

SCASEST: NOUS ANTIAGREGANTS PLAQUETARS  
I REVASCULARITZACIÓ CORONÀRIA

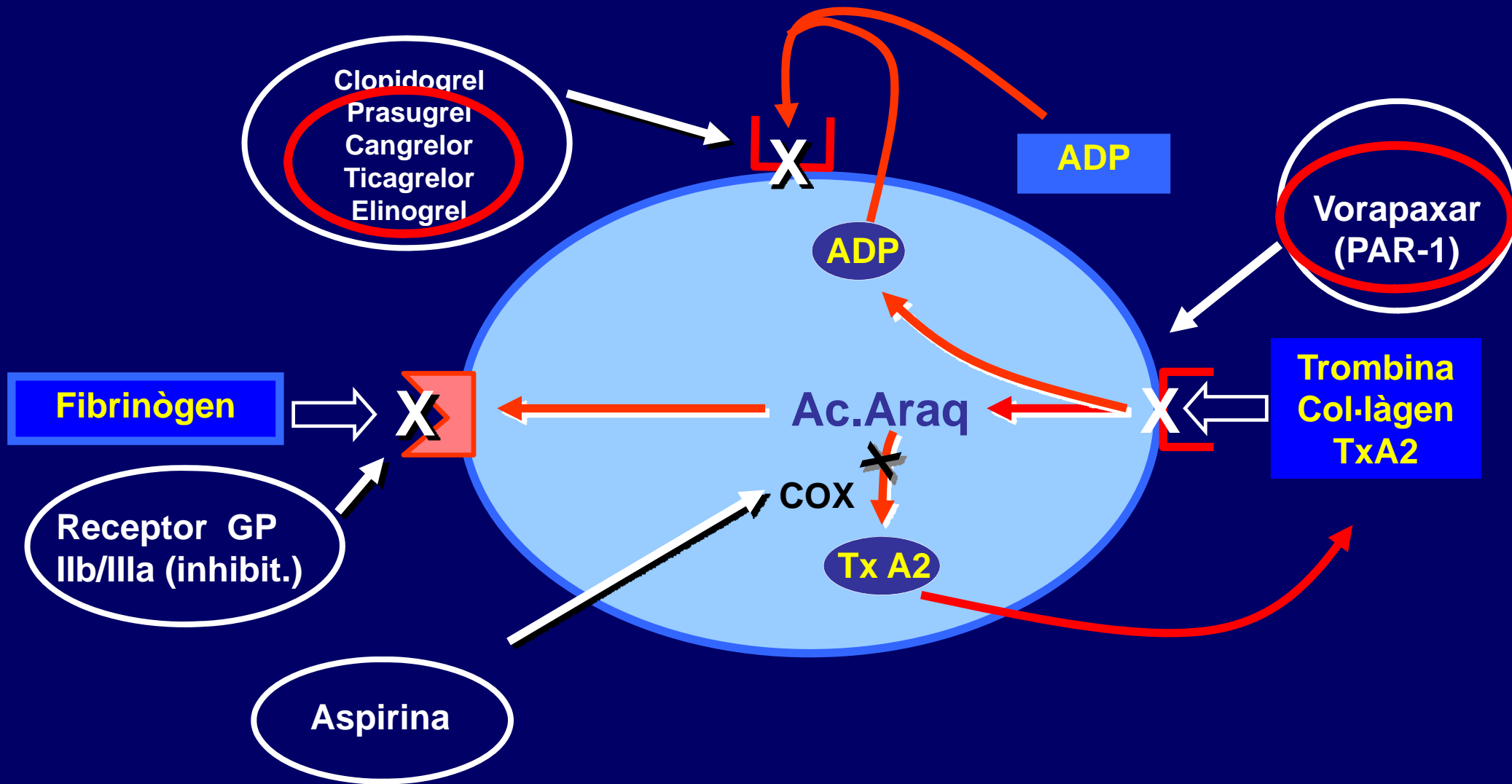
**NOUS ANTIAGREGANTS: QUÈ APORTEN?,  
QUAN UTILITZAR-LOS?, QUÈ CAL VIGILAR?**

Dra. Magda Heras  
ICT, Hospital Clínic, Barcelona

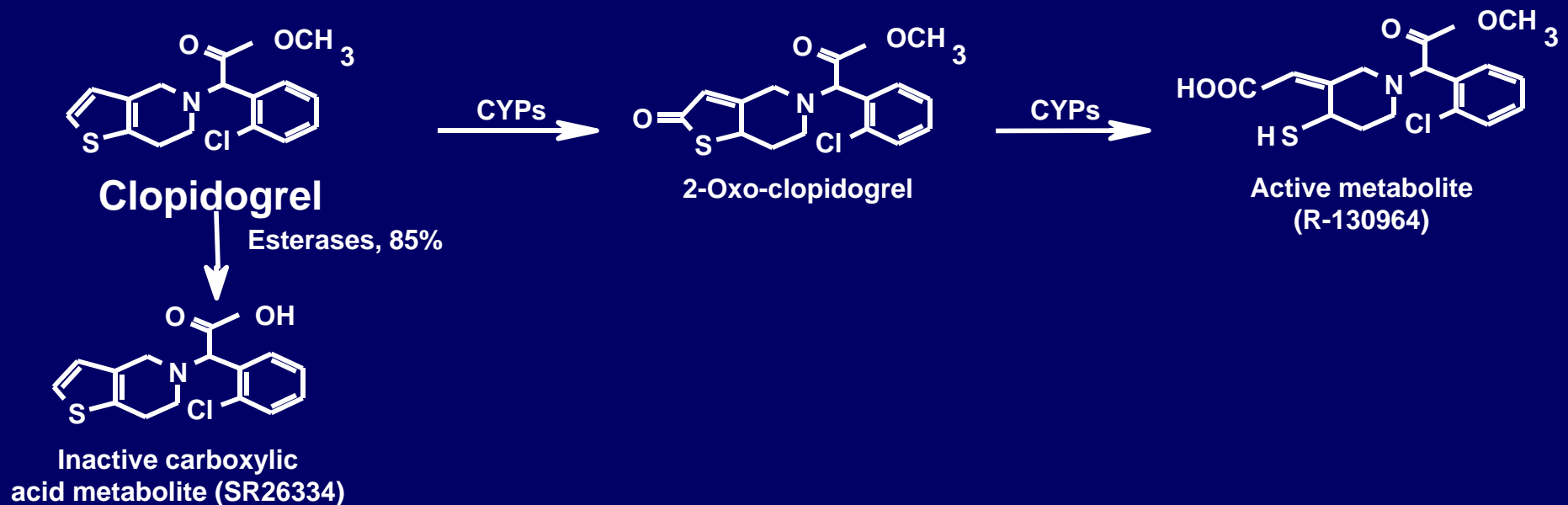
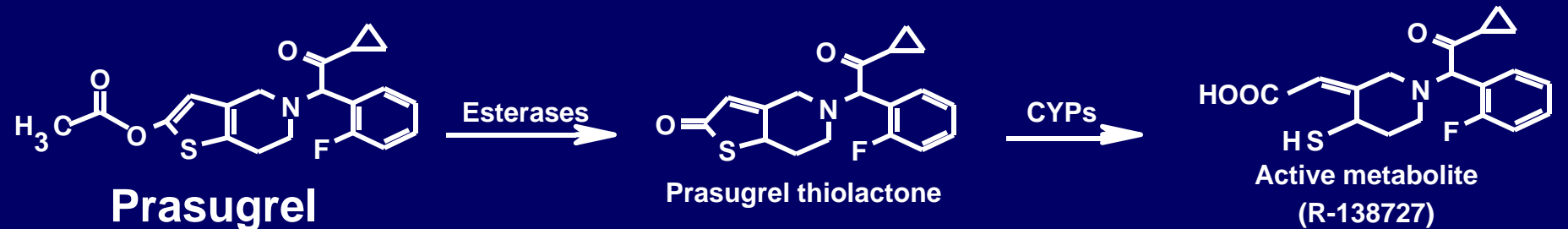
Dilluns de la Societat Catalana de Cardiologia  
Barcelona, 2 de Maig 2011

- ***NOUS FÀRMACS***
- ***QUAN S'HAN D'UTILITZAR***
- ***QUÈ CAL VIGILAR***

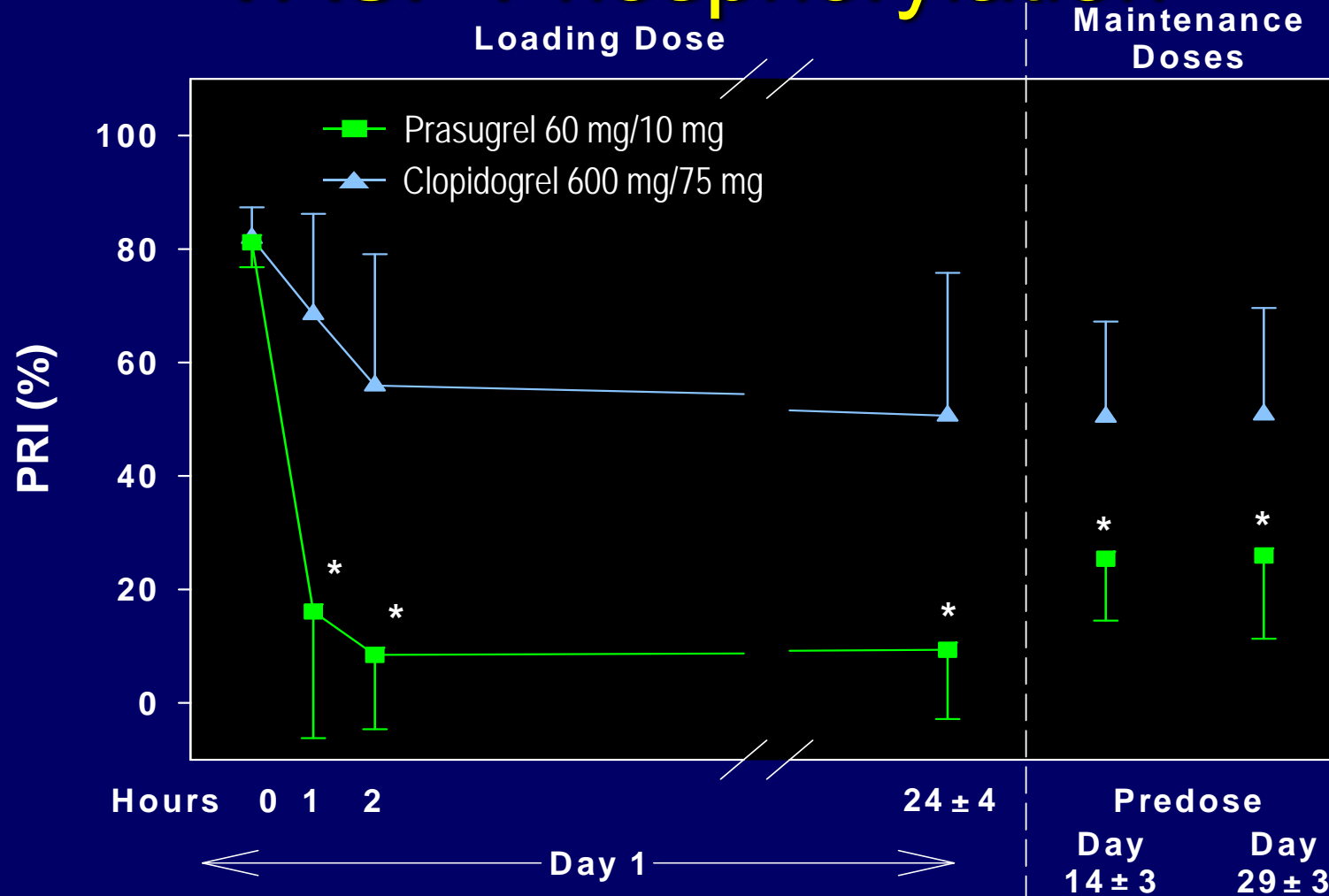
# FÀRMACS ANTIPLAQUETARIS



# Estructures i vies metabòliques primàries del prasugrel i clopidogrel



# Platelet Reactivity Index (PRI) from VASP Phosphorylation

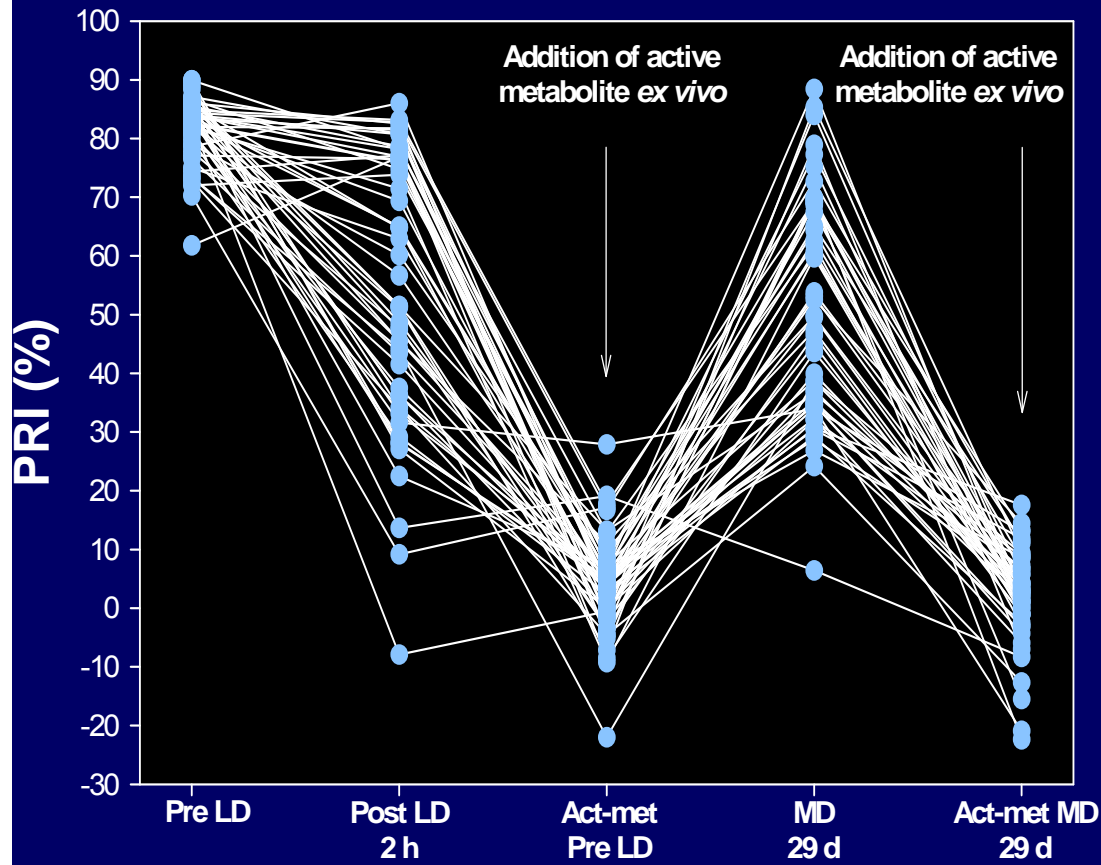


Data are means ± SD

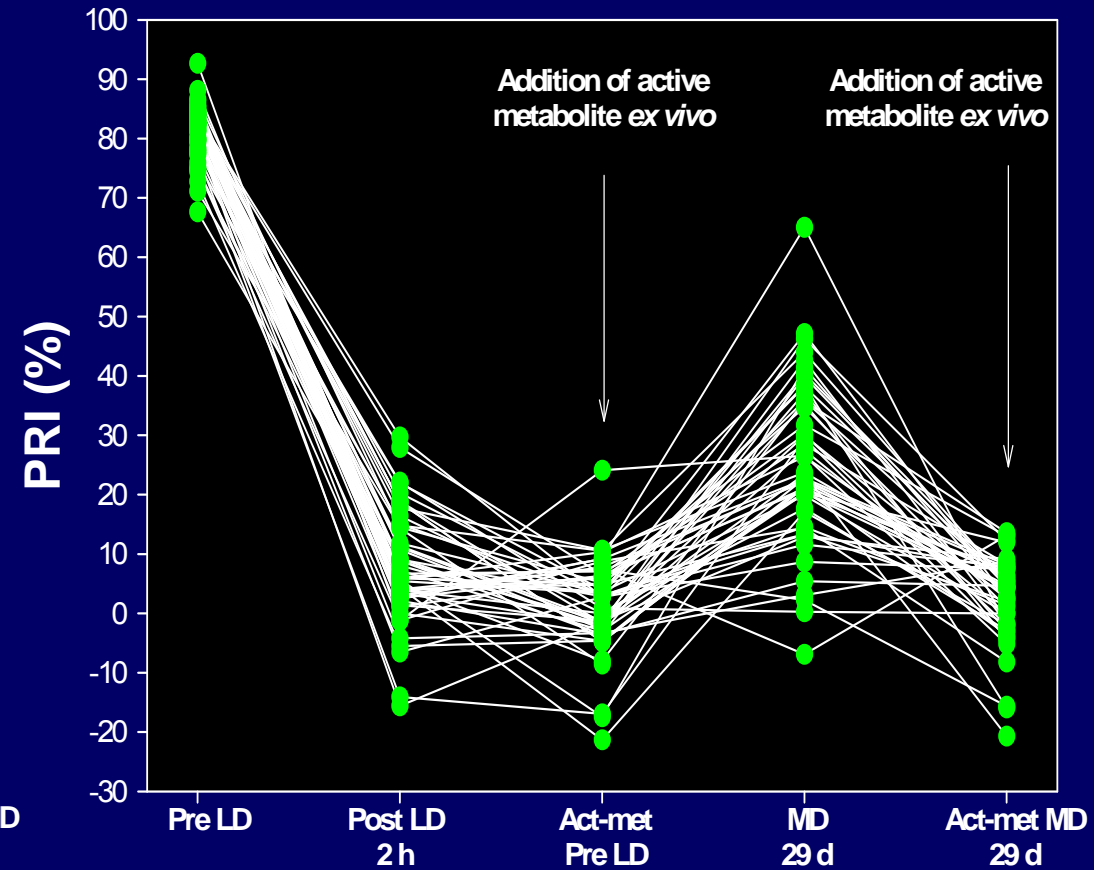
\*p < 0.001 vs clopidogrel at same time point

# Effect of Clopidogrel Active Metabolite Spiking: Platelet Reactivity Index (PRI)

Clopidogrel 600 mg LD/75 mg MD



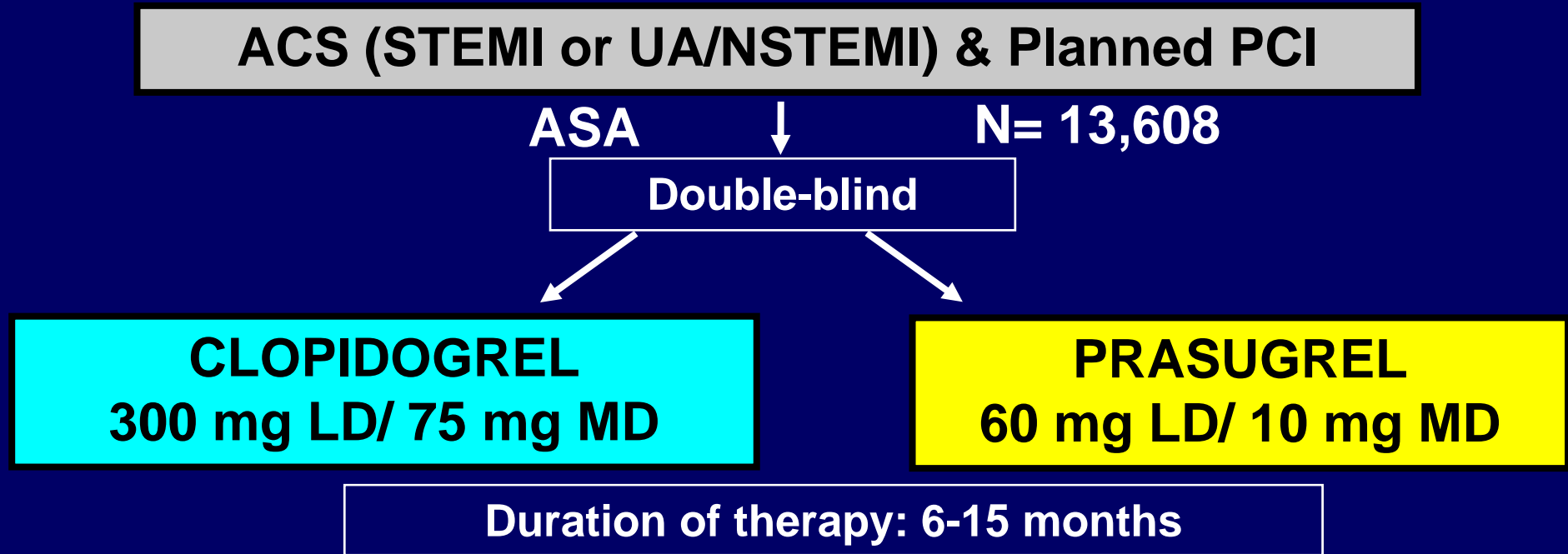
Prasugrel 60 mg LD/10 mg MD



LD, loading dose; MD, maintenance dose; Act-met, active metabolite

# ESTUDI TRITON – TIMI 38

## Main Trial Design



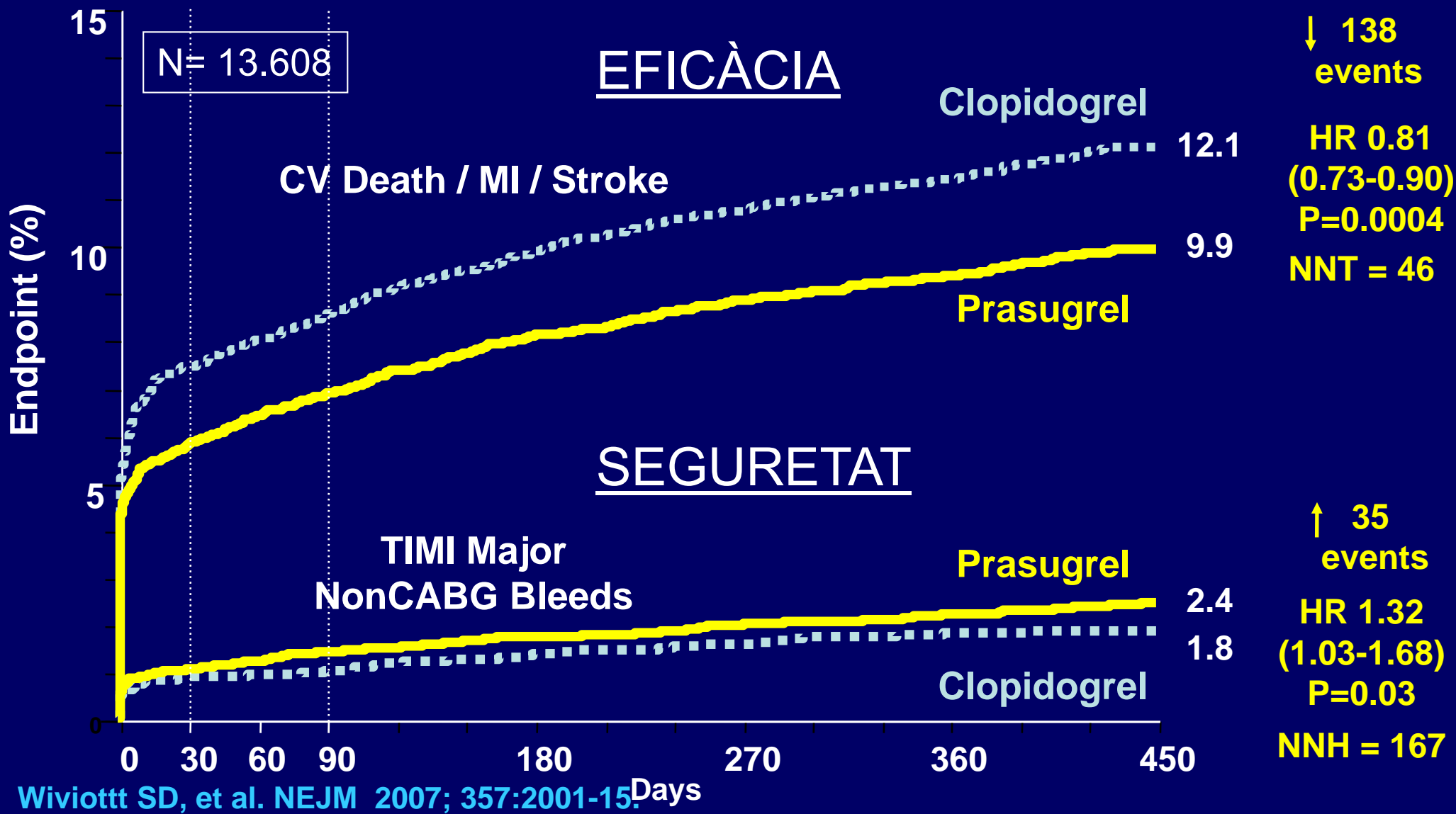
1° endpoint: CV death, MI, Stroke

2° endpoint: **Stent Thrombosis**

Safety endpoints: TIMI major bleeds, Life-threatening bleeds

# SÍNDROME CORONÀRIA AGUDA SENSE ELEVACIÓ ST

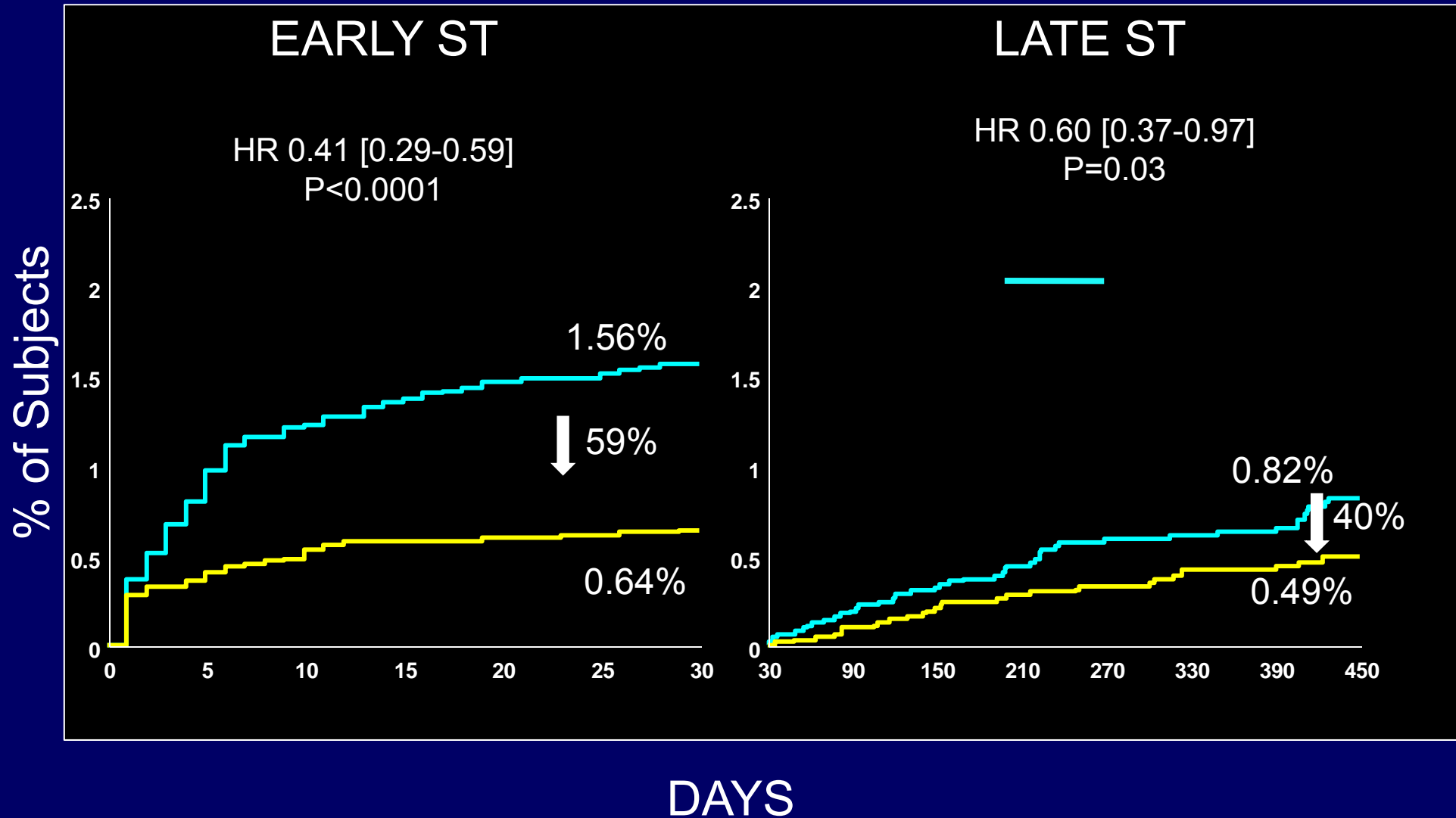
## ESTUDI TRITON – TIMI 38



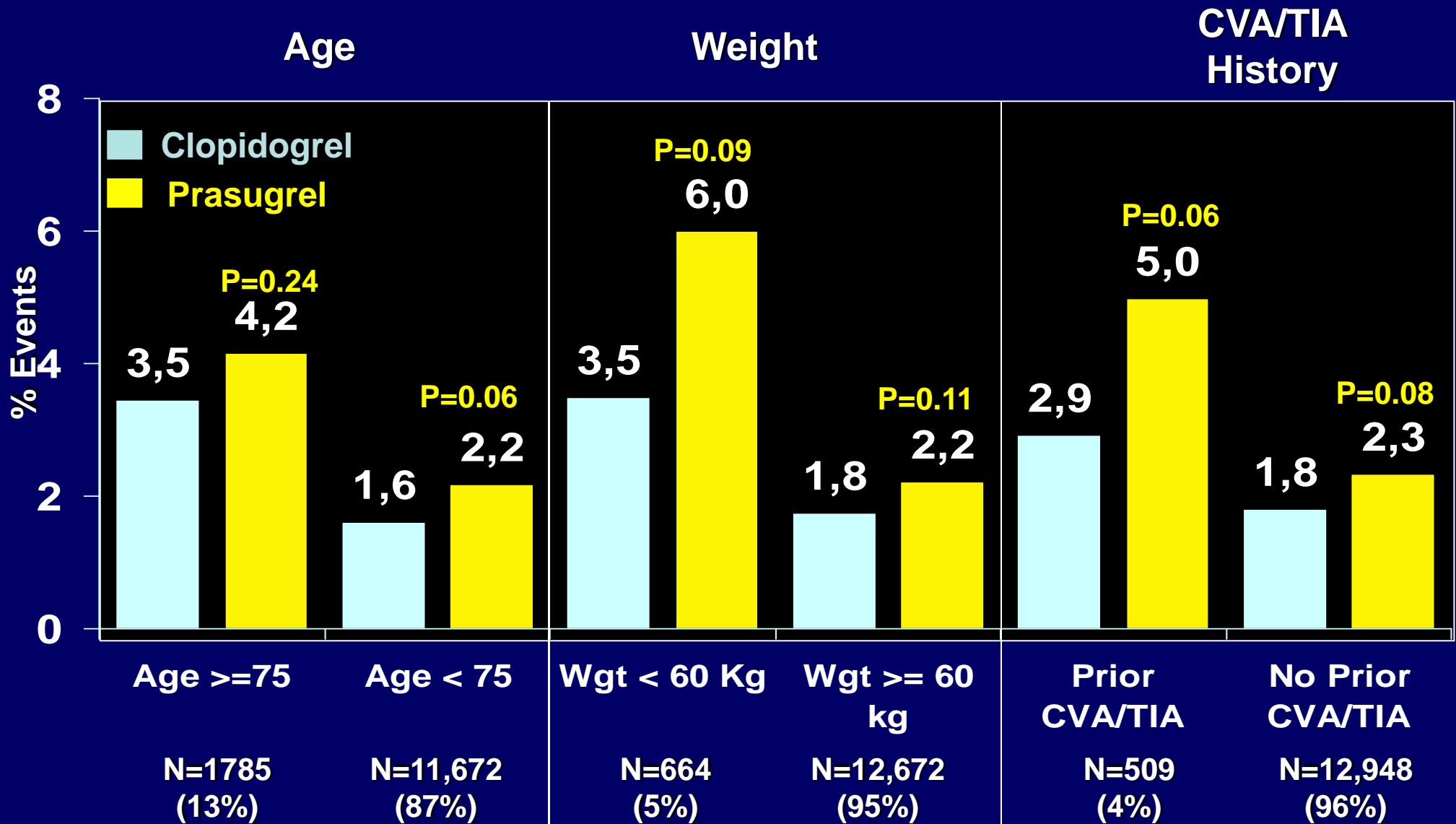


# TROMBOSIS STENT (DEFINITIVA I PROBABLE). ESTUDI TRITON

N= 12844



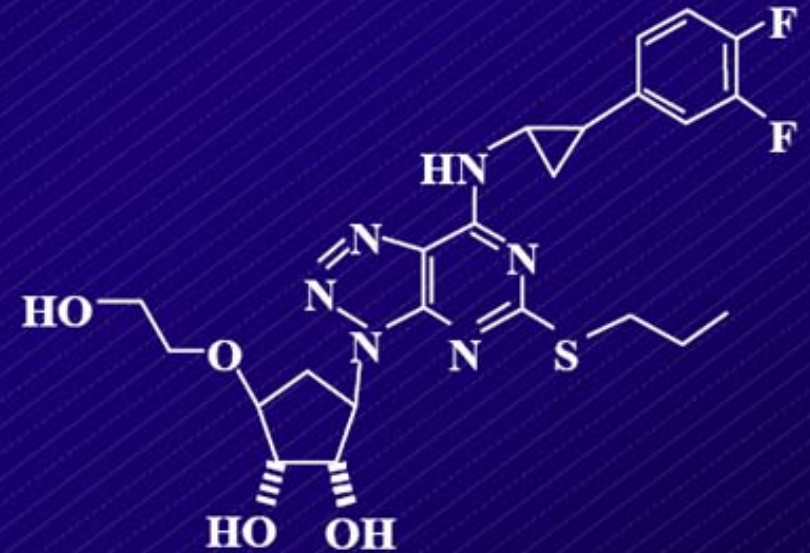
# TIMI Major Non-CABG Bleeds. *Subgroups*



# ANTAGONISTA RECEPTOR ADP

- Fàrmac directe
- Inici ràpid (<1 hora)
- Major potència que clopidogrel
- No hi ha pacients “no-responedors”
- Inhibició agregació plaquetaria reflexa la concentració plasmàtica
- Unió reversible al receptor ADP
- Menor duració de l'efecte al suspendre el fàrmac
- Recuperació funcional de plaquetes circulants

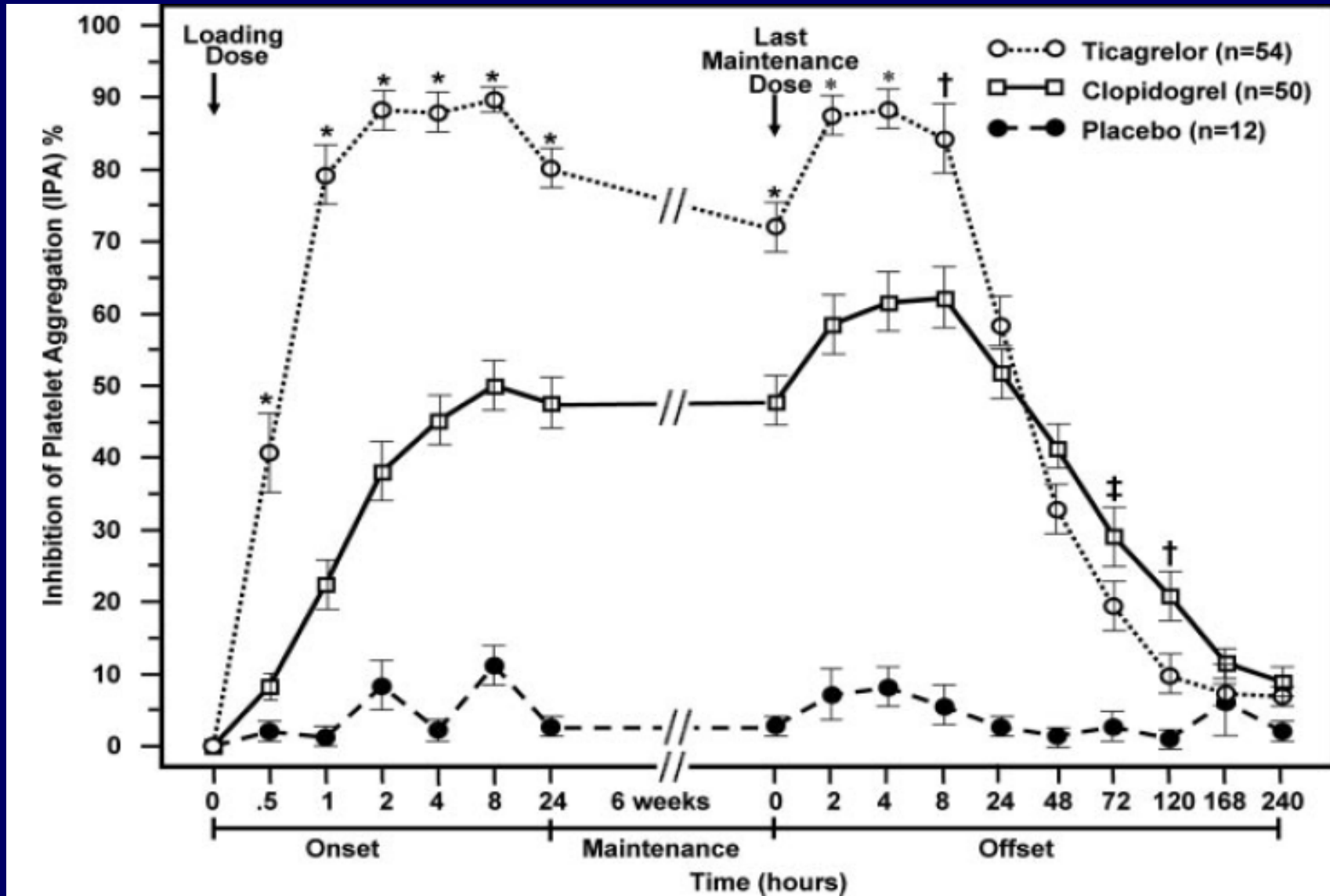
## DIRECTE



TICAGRELOR

(CPTP: CycloPentyl-TriazoloPyrimidine;  
Orally active)

# ANTAGONISTES RECEPTOR ADP TICAGRELOR vs CLOPIDOGREL



Gurbel P, et al. Circulation 09;120:2577-2585.

# PLATO

**Moderate- to high-risk ACS patients  
(UA/NSTEMI/STEMI, PCI,  
medically managed, or CABG)**

**(N=18,000)**

**ASA + Clopidogrel  
300 mg Id/75 mg qd  
600 mg Id allowed in PCI**

**ASA + AZD6140  
180 mg Id/90 mg bid**

**12-month maximum exposure  
(Min = 6 mo, Max = 12 mo, Mean = 11 mo)**

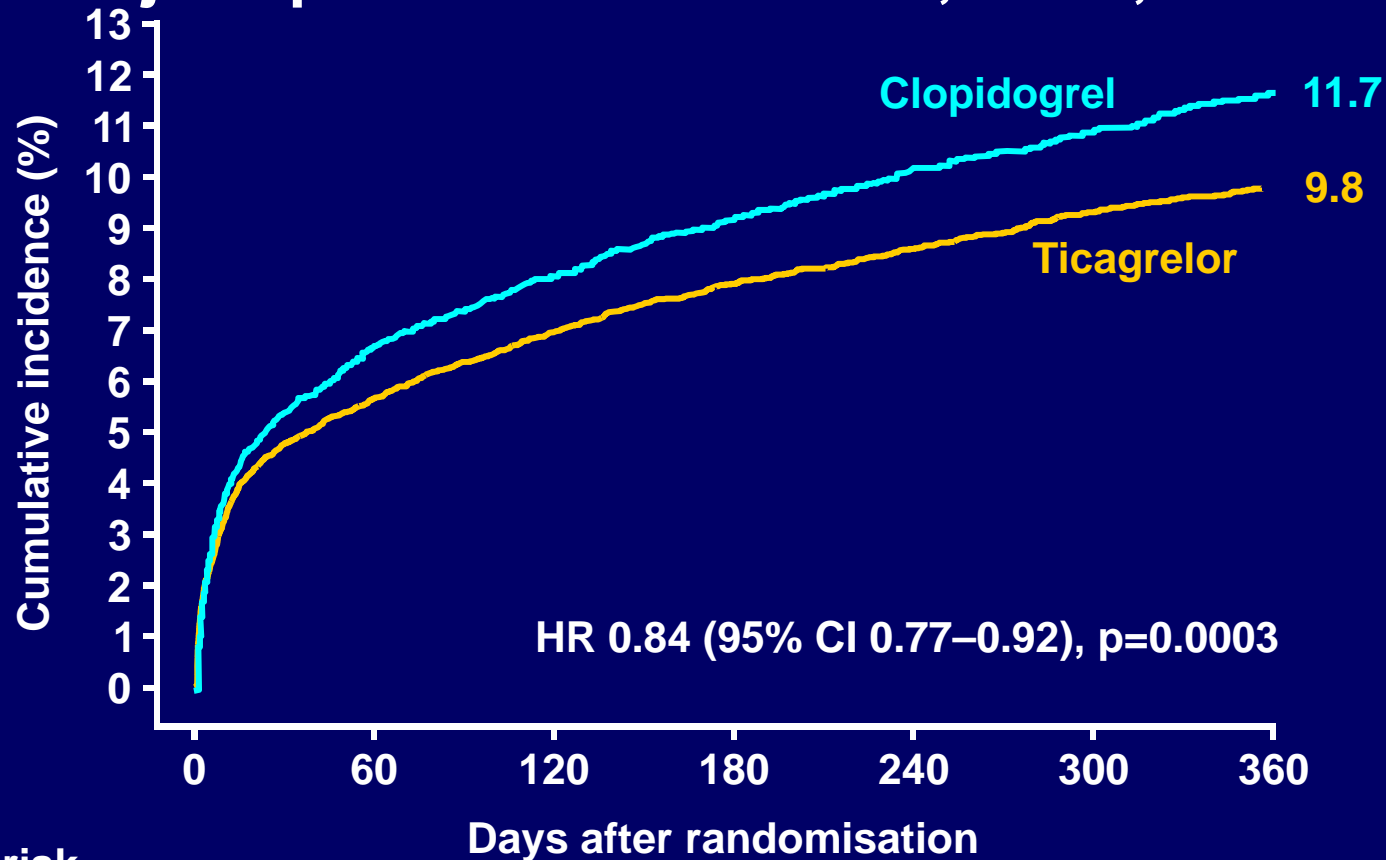
**Primary endpoint: CVD/MI/stroke**

**Secondary endpoint: CVD/MI/stroke/revascularization with PCI;  
CVD/MI/stroke, severe recurrent ischemia**

ASA = acetylsalicylic acid; bid = twice daily; CVD = cardiovascular disease; Id = loading dose; MI = myocardial infarction; NSTEMI = non-ST-segment elevation MI; qd = once daily; STEMI = ST-segment elevation MI; UA = unstable angina.

# SÍNDROME CORONÀRIA AGUDA ESTUDI PLATO

Objetiu primari eficàcia: Mort, infart, AVC



No. at risk

	0	60	120	180	240	300	360
Ticagrelor	9,333	8,628	8,460	8,219	6,743	5,161	4,147
Clopidogrel	9,291	8,521	8,362	8,124	6,743	5,096	4,047

K-M = Kaplan-Meier; HR = hazard ratio; CI = confidence interval

Wallentin L, et al. *New Engl J Med.* 2009;361.

# Hierarchical testing major efficacy endpoints

All patients*	Ticagrelor (n=9,333)	Clopidogrel (n=9,291)	HR for (95% CI)	p value†
<b>Primary objective, n (%)</b>				
CV death + MI + stroke	<b>864 (9.8)</b>	<b>1,014 (11.7)</b>	<b>0.84 (0.77–0.92)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Secondary objectives, n (%)</b>				
Total death + MI + stroke	<b>901 (10.2)</b>	<b>1,065 (12.3)</b>	<b>0.84 (0.77–0.92)</b>	<b>&lt;0.001</b>
CV death + MI + stroke + ischaemia + TIA + arterial thrombotic events	<b>1,290 (14.6)</b>	<b>1,456 (16.7)</b>	<b>0.88 (0.81–0.95)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Myocardial infarction	<b>504 (5.8)</b>	<b>593 (6.9)</b>	<b>0.84 (0.75–0.95)</b>	<b>0.005</b>
CV death	<b>353 (4.0)</b>	<b>442 (5.1)</b>	<b>0.79 (0.69–0.91)</b>	<b>0.001</b>
Stroke	<b>125 (1.5)</b>	<b>106 (1.3)</b>	<b>1.17 (0.91–1.52)</b>	<b>0.22</b>
Total death	<b>399 (4.5)</b>	<b>506 (5.9)</b>	<b>0.78 (0.69–0.89)</b>	<b>&lt;0.001</b>

The percentages are K-M estimates of the rate of the endpoint at 12 months.

# Trombosi Stent

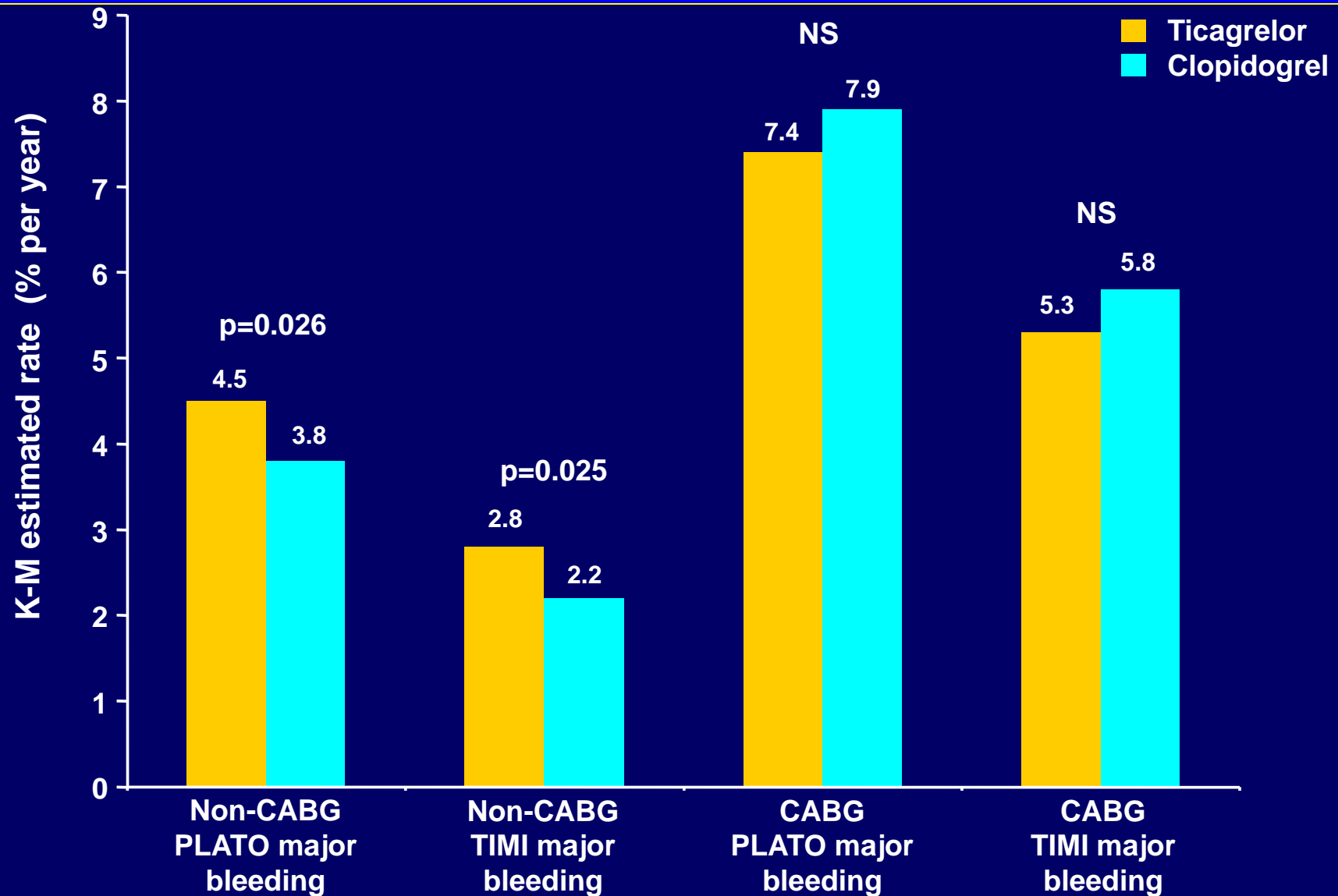
(evaluated in patients with any stent during the study)

	<b>Ticagrelor (n=5,640)</b>	<b>Clopidogrel (n=5,649)</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>p value</b>
<b>Stent thrombosis, n (%)</b>				
<b>Definite</b>	<b>71 (1.3)</b>	<b>106 (1.9)</b>	<b>0.67 (0.50–0.91)</b>	<b>0.009</b>
<b>Probable or definite</b>	<b>118 (2.1)</b>	<b>158 (2.8)</b>	<b>0.75 (0.59–0.95)</b>	<b>0.02</b>
<b>Possible, probable, definite</b>	<b>155 (2.8)</b>	<b>202 (3.6)</b>	<b>0.77 (0.62–0.95)</b>	<b>0.01</b>

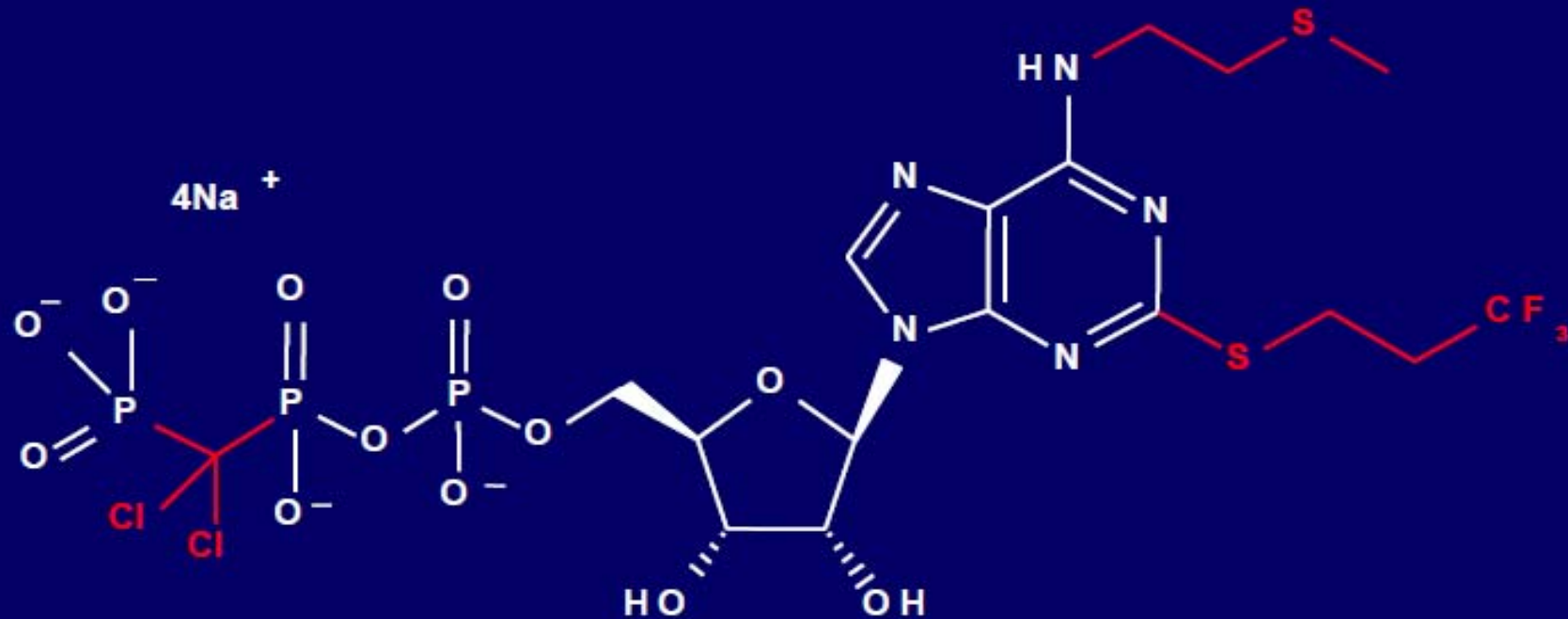
\*Time-at-risk is calculated from first stent insertion in the study or date of randomisation



# ESTUDI PLATO. HEMORRÀGIES MAJORS



# CANGRELOR



**Intravenous P2Y<sub>12</sub> inhibitor**

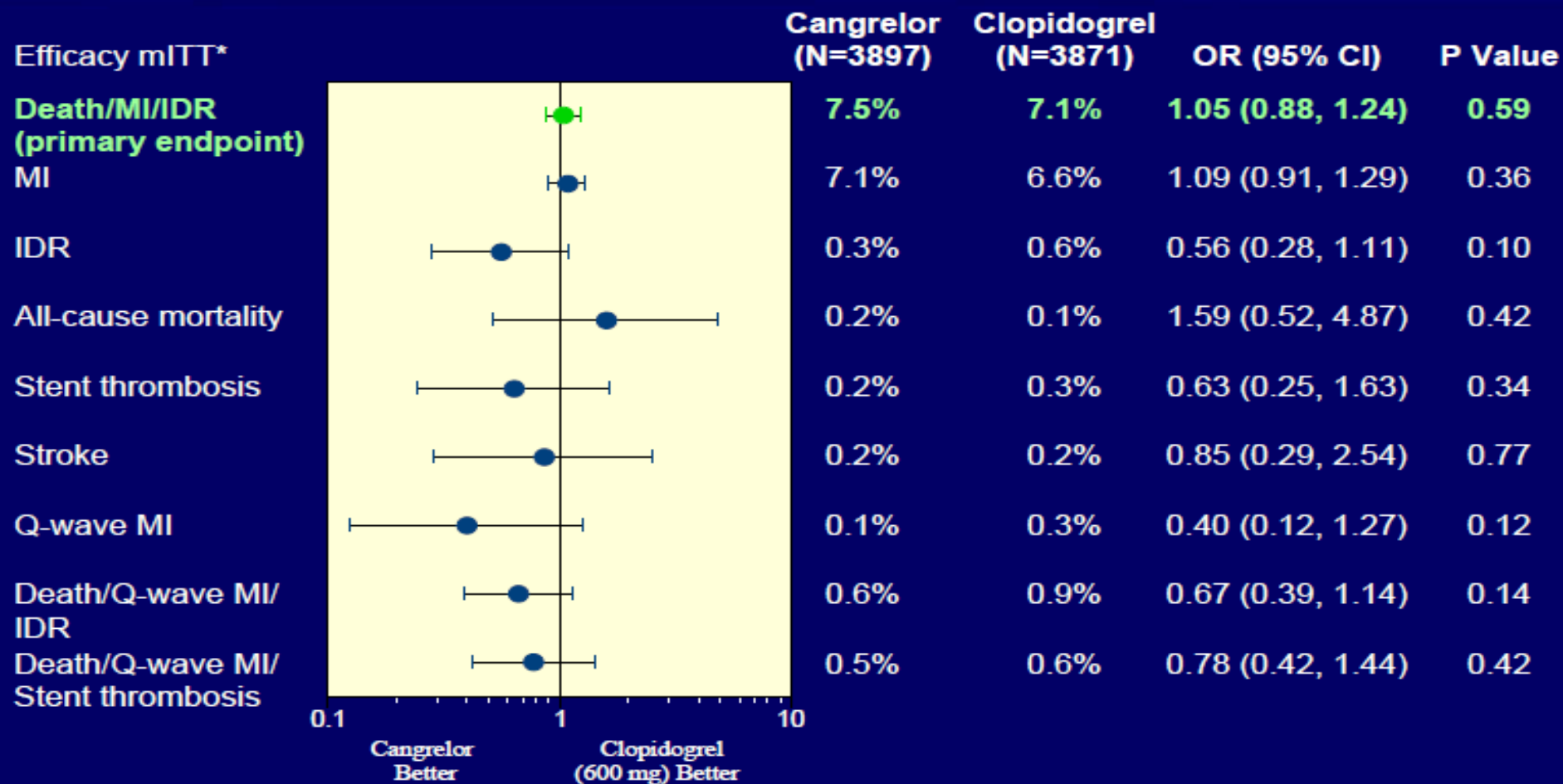
**ADP analogue**

**Plasma half-life: 3-6 minutes**

**Full recovery of platelet function within 60 minutes**

# CHAMPION-PCI CANGRELOR

## EFFICACY ENDPOINTS AT 48 HOURS

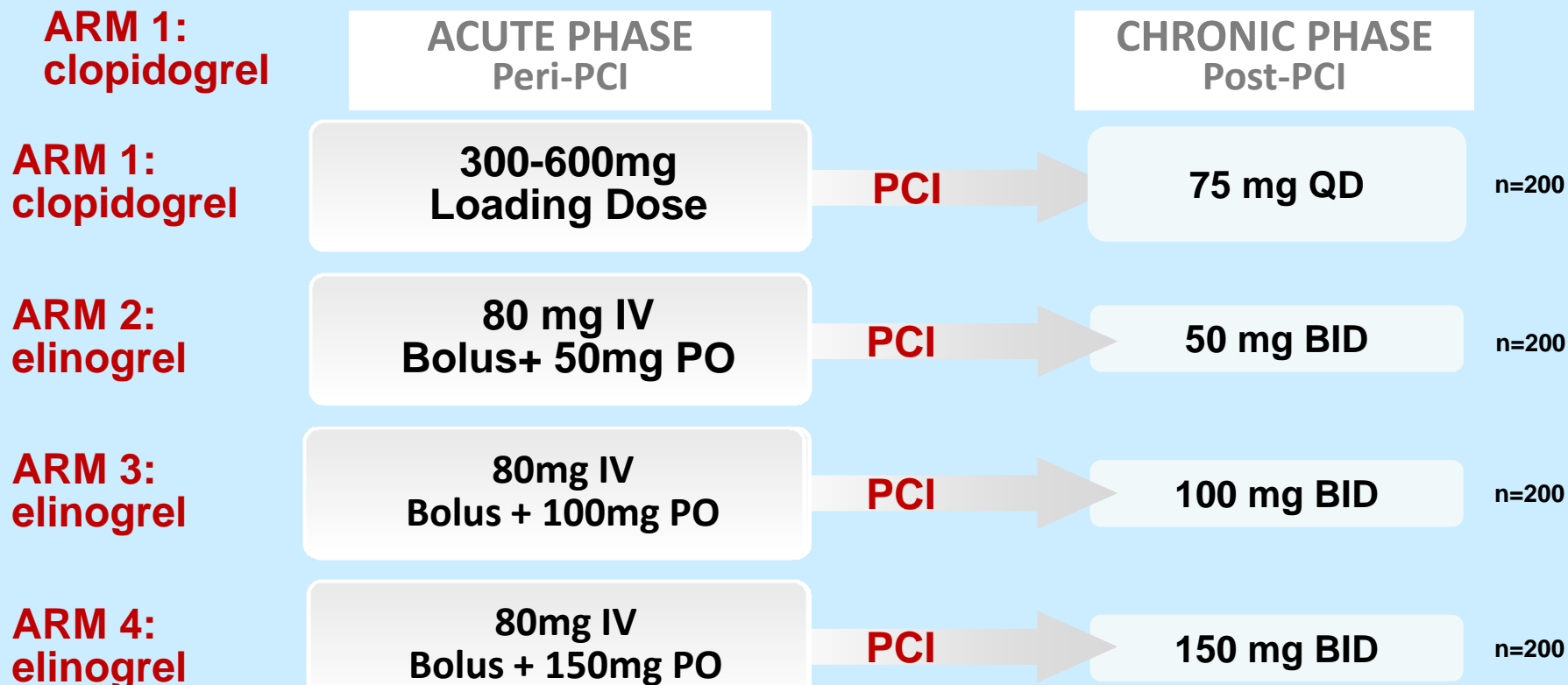


\*mITT= modified intent to treat population (patients with PCI and study drug)

# ELINOGREL

- PRT060128 o PRT128
- Fàrmac directe, inhibidor reversible P2Y12
- Actiu via intravenosa i oral
- Bona absorció. Vida mitja 12h
- Inhibició plaquetar dosi dependent
- Estudi fase IIa: Seguretat ERASE-MI, NCT00546260
- Estudi fase IIb: Seguretat i eficàcia INNOVATE-PCI, NCT00751231

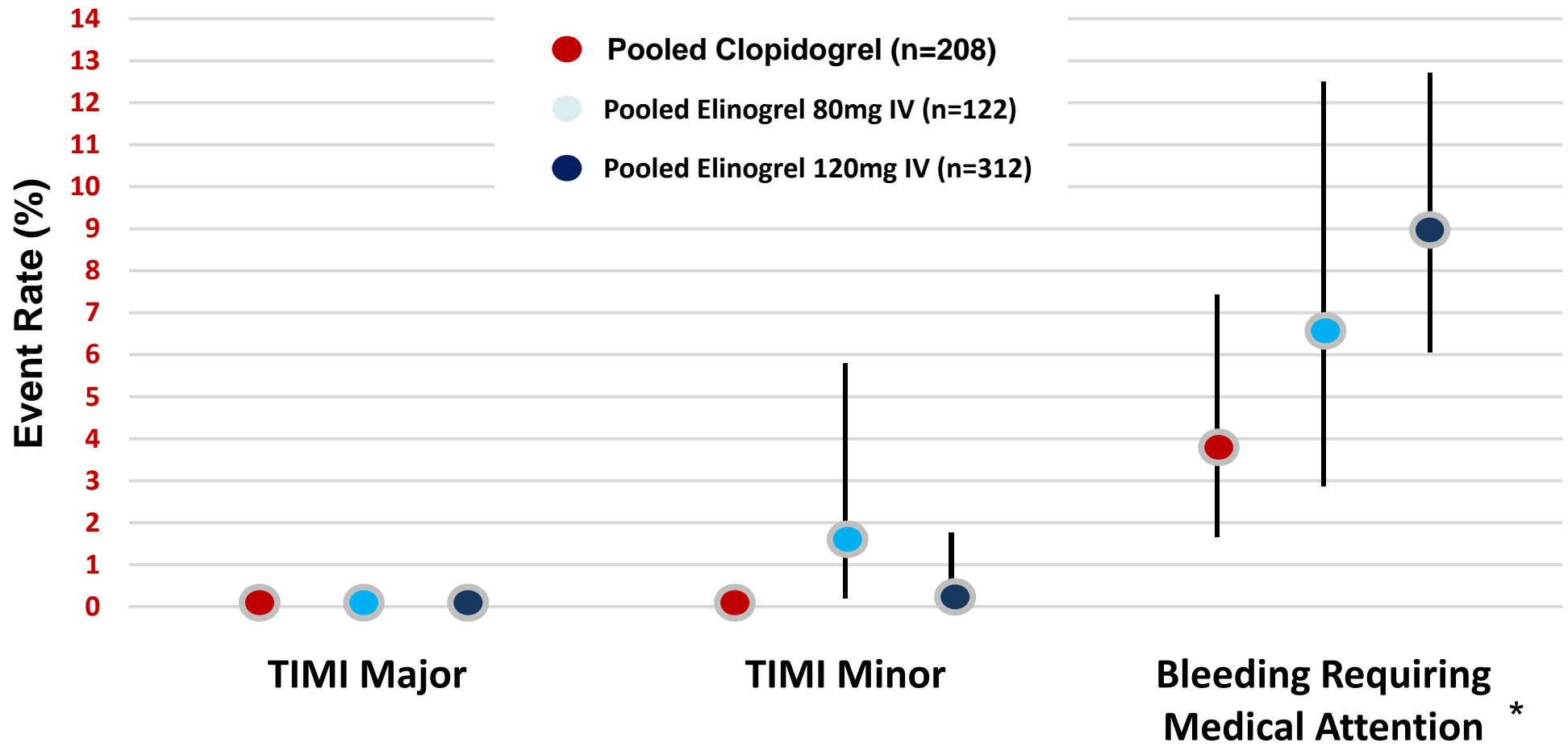
# Esquema Tractament INNOVATE-PCI



- April 8, 2009 (220 patients), the DMC recommended discontinuation of the 50 mg BID dose and increasing IV bolus dose to 120 mg as per protocol
- April 16, 2009: Chronic phase extended from 60 days to 120 days of treatment

# INNOVATE-PCI Hemorràgia a 24 hrs or d/c – TIMI

## Rates and 95% confidence intervals



\* Mainly at access site

## **VORAPAXAR - ANTAGONISTA RECEPTOR TROMBINA**

- **Blocatge del PAR-1 anul·la la resposta de les plaquetes a la trombina i és una diana terapèutica atractiva de la inhibició de l'activació plaquetaria i per tant de l'agregació**
- **Vorapaxar és un derivat de la himbacina i antagonista oral del PAR-1 (bloca l'acció de la trombina en el PAR-1)**
- **Els antagonistes del PAR-1, com el Vorapaxar no actuen sobre la trombina i per tant no interfereixen amb l'acció de la trombina en la cascada de la coagulació.**
- **Els antagonistes del PAR-1 poden tenir un perfil més adequat d'eficàcia/seguretat**

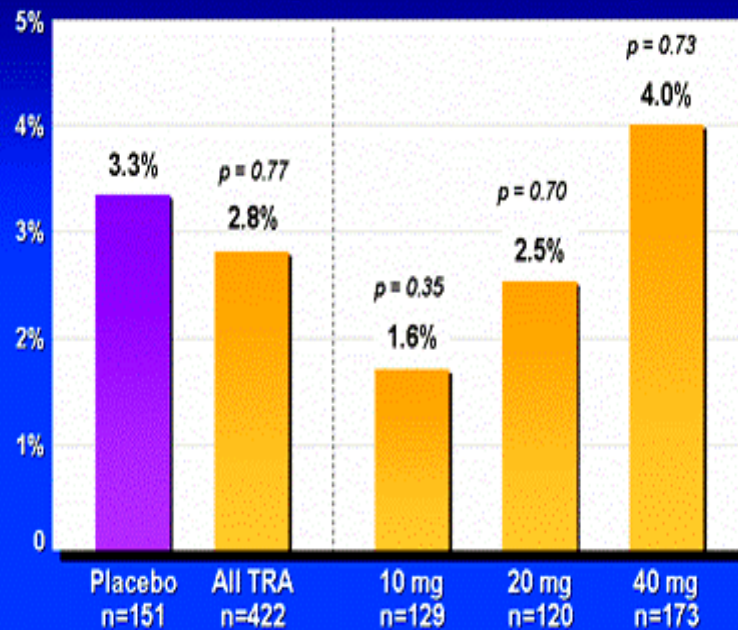
# TRA-SCH 530348 ANTAGONISTA RECEPTOR TROMBINA

## THE TRA-PCI STUDY (phase II) N= 573 pts. Prevención secundaria

- Aspirina 100 mg, clopidogrel 75 mg, SCH 530348

### PCI Cohort

#### TIMI Major/Minor Bleeding



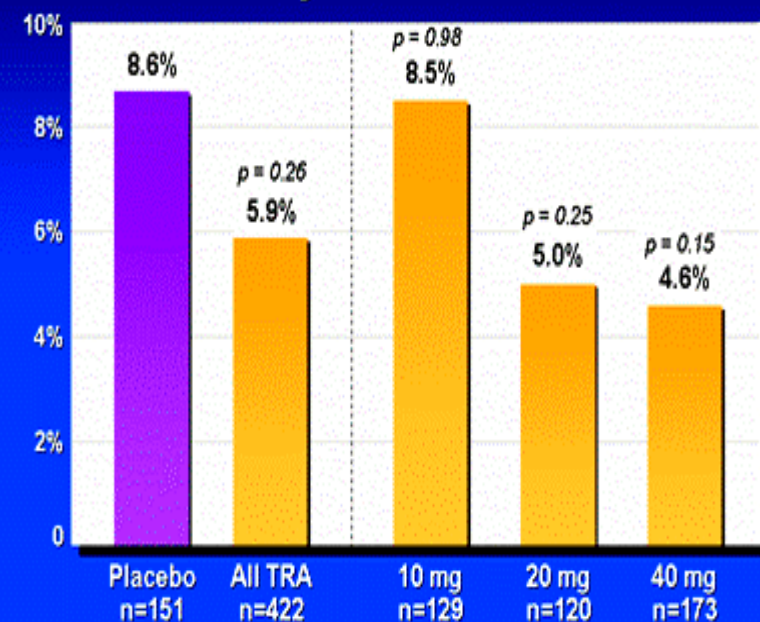
p- value relative to placebo

SCH 530348

T.R.A-PCI

### PCI Cohort

#### 60-Day Death or MACE



p- value relative to placebo

SCH 530348

T.R.A-PCI



- *NOUS FÀRMACS*
- *QUAN S'HAN D'UTILITZAR*
- *QUÈ CAL VIGILAR*

# POSSIBLES INDICACIONS TRACTAMENT ANTITROMBÒTIC

	<b>Clopidogrel</b>	<b>Prasugrel</b>	<b>Ticagrelor</b>
Baix risc	+++	-	-
Alt risc	++	+++	+++
Estrategia invasiva	++	+++	+++
Trombosi stent	-	+++	+++
Indicació CABG	-	-	+++
Edat $\geq 75$ a	+++	-	+++
AVC previ	+++	-	+++
Pes $< 60$ kgs	+++	-	+++
Risc hemorragia $\uparrow$	-	-	+++
Diabetis	++	+++	+++
Insuficiència renal	+++	+++	+

- *NOUS FÀRMACS*
- *QUAN S'HAN D'UTILITZAR*
- *QUÈ CAL VIGILAR*

# *Risc / benefici del tractament antitrombòtic en malalts amb SCA*

**PREVENIR**

**Mort, IM, revascularització**

**EVITAR**

**Hemorragia**



## MEDICINA PERSONALITZADA

- Adaptar les guies de pràctica clínica als diferents subgrups de malalts
- Farmacogenòmica (ex: clopidogrel, warfarina)
- Compartir decisions terapèutiques amb els malalts
- Consentiment informat, amb els resultats esperats segons el grup de risc del malalt

*Si no fos per la gran variabilitat entre els individus, la medicina seria una ciència i no un art*

*William Osler*

# FACTORS DE RISC

## TIPUS SCA

- SCAEST
- SCASEST
- Angina  
inestable

## PACIENT

- Vells
- Dones
- AVC
- Pes baix
- Anèmia
- I Renal
- Diabetis
- Pròtesis  
mecàniques

## ESTRATÈGIA

- Invasiva
- Via femoral
- Tipus stent
- CABG

## TRACTAMENT

- Dosis
- ACO

# COST TRACTAMENT ANTITROMBÒTIC

Càlcul cost tractament segons l'estratègia utilitzada

**1 mes**

**1 any**

- Ticagrelor va reduir l'ús de recursos (dies estada, proves complementàries, intervencions, tractament hemorràgies), especialment (CURE) (Clopidogrel 2€/dia), i va ser globalment més econòmic (estalvi entre 678\$ [Suècia] i 977\$ [US])

**TRITON**

83€

854€

- Aquesta anàlisi no va tenir en compte el preu dels medicaments

Janson M et al. Circulation 2010, Suppl. Presented at 2010 Scientific Sessions

**PLATO**

?

?

(Ticagrelor)

# CONCLUSIONS

- S'estan estudiant nous fàrmacs antiplaquetars que bloquejen els receptors del ADP o de la trombina
- El prasugrel ha demostrat ser més eficaç que les dosis habituals de clopidogrel en malalts tractats amb ICP, però amb increment de sangrat als malalts > 75 anys, amb baix pes o AVC previ
- El ticagrelor, un fàrmac directe, es més eficaç que les dosis habituals de clopidogrel, independent de l'estrategia terapèutica. No augmenta l'hemorragia del CABG
- L'ús d'aquests fàrmacs a la pràctica diària requereix una medicina personalitzada, avaluant el risc de sangrat i de trombosi en el context de cada malalt.