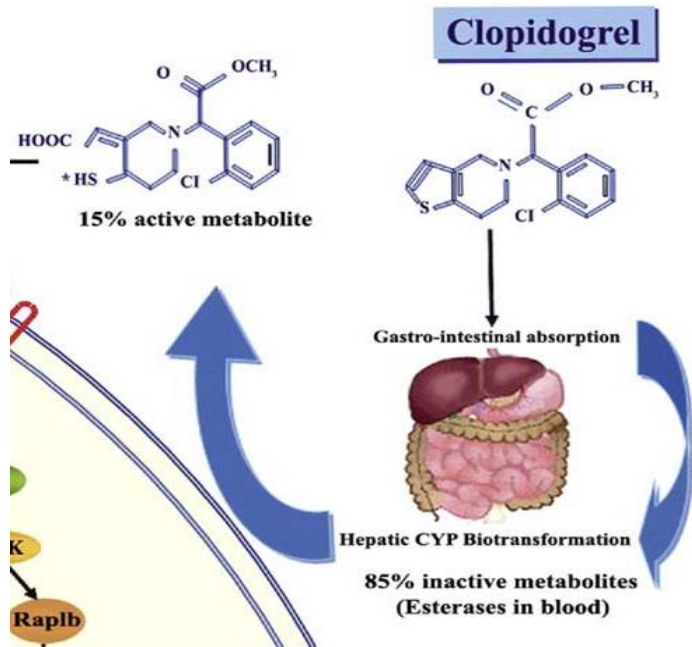


Què aporten els nous antitrombòtics? El punt de vista del clínic

Dr. Jaime Aboal
Unitat coronària
Hospital Dr Josep Trueta.
Girona



Raons per buscar alternatives a les teràpies antiagregants actuals

- Mortalitat i IAM al any (PCI CURE):

- AAS 11,7%.
- AAS + Clopidogrel 8,7%.

- Alt risc de trombosi del stent:

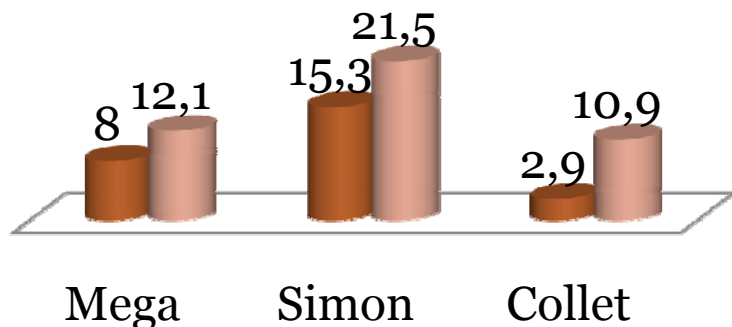
- Abandono tractament clopidogrel.
- Reactivitat plaquetaria residual.

- Alt risc d'events isquèmics en no-respondedors:

- Edat avançada, diabètics,...
- Tractament concomitants; omeprazol, calci antagonistes,...
- Polimorfismes gen CYP2C19

Polimorfismo CYP2C19

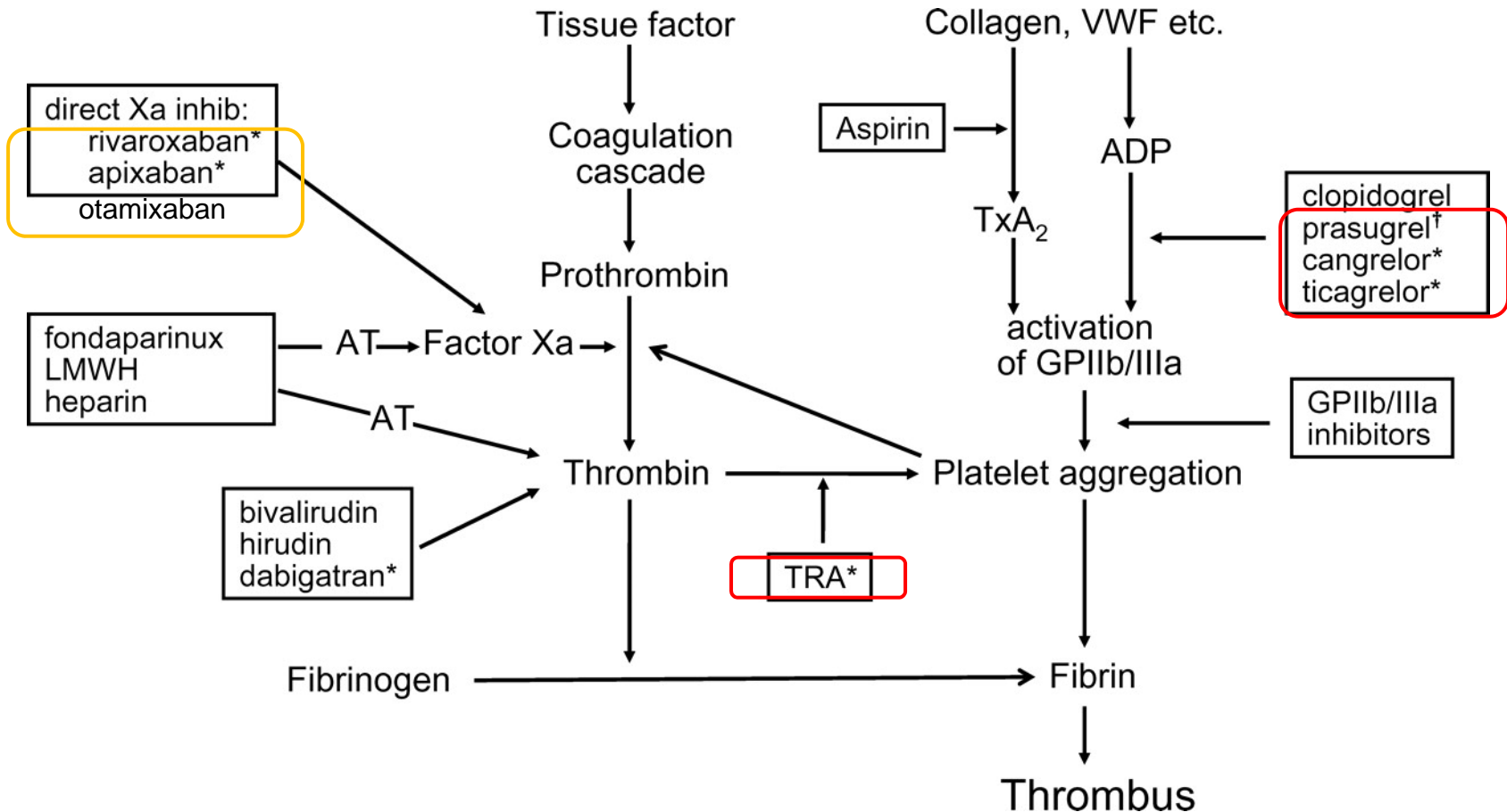
■ Absent ■ Present



Que li demano als nous antotrombòtics?



MECANISMES D'ACCIÓ DEL TRACTAMENTS



Comparativa dels nous antitrombòtics

Fàrmac	Eficàcia	Seguretat	Fàcil adm	Subgrups	Cost-efic
Prasugrel					
Ticagrelor					
Cangrelor					
SCH-530348					
Rivaroxaban					
Apixaban					
Otamixaban					

Noves teràpies antiagregants



- Prasugrel
- TRITON TIMI 38 (2007)

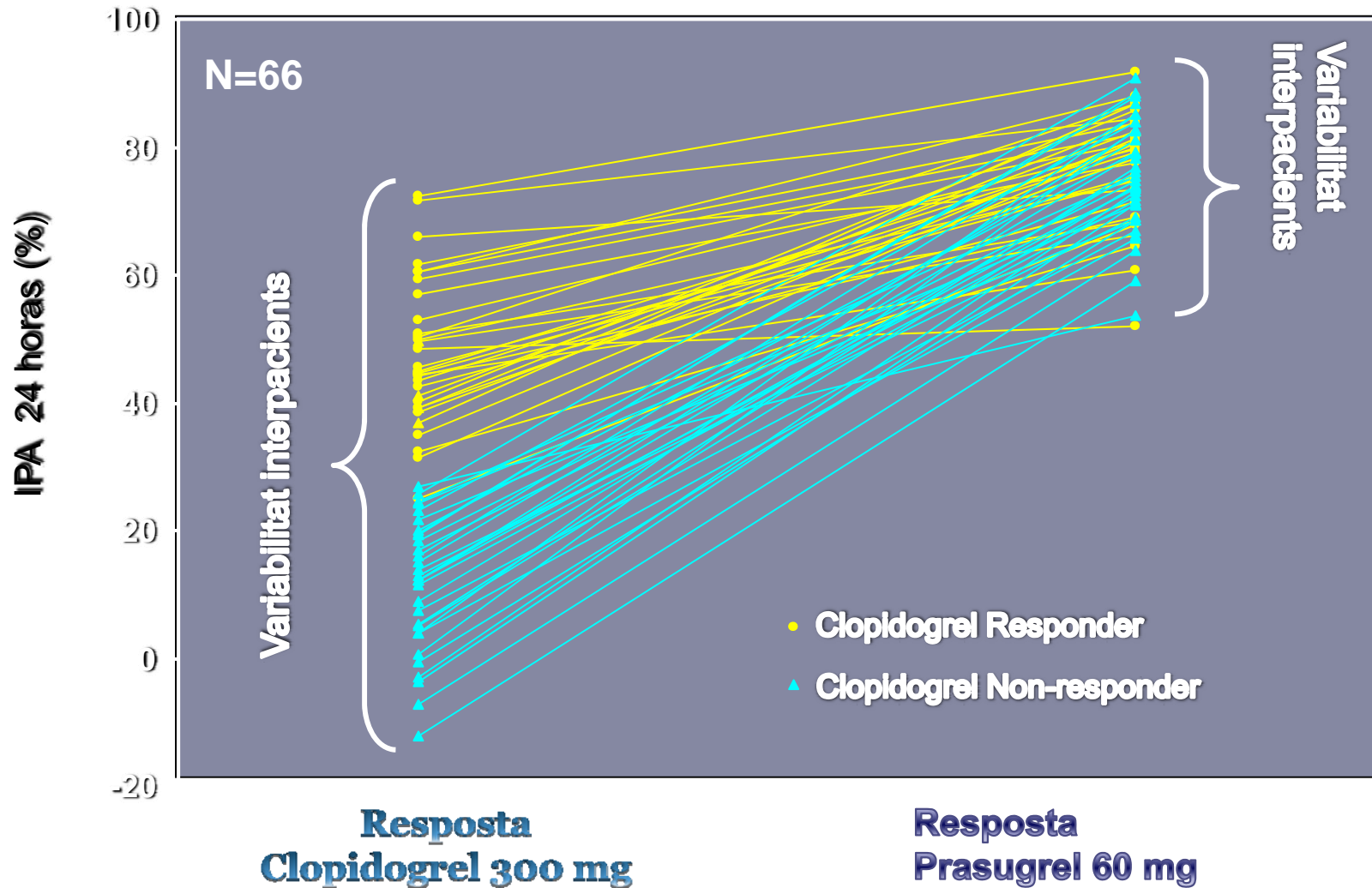
- Ticagrelor
- PLATO (2009)

- Cangrelor
- CHAMPION PCI (2009)

Propietats dels antagonistes P2Y₁₂ ADP receptor

Agent	Class	Admin.	Metab.	Temp pic inh	Revers	Vida mitjana
Ticlopid	Tienop.	Oral	CYP450	4 días	Irrevers.	-
Clopid	Tienop.	Oral	CYP450	2-6 h	Irrevers.	-
Prasugrel	Tienop.	Oral	CYP450	1 h	Irrevers.	-

Healthy Volunteer Crossover Study

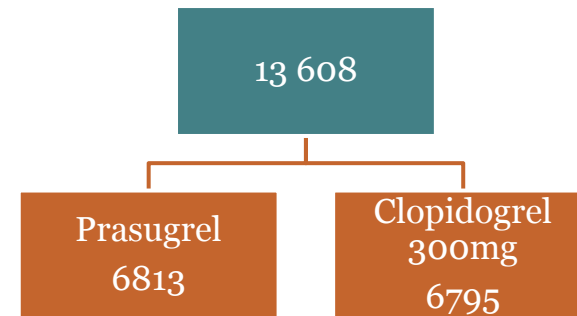


TRITON TIMI 38

Críteris d'inclusió/ exclusió

- **Inclusió:** (ICP planeada)
 - **SCASEST:**
 - TIMI score >3, anatomia coronària coneguda, descens ST >1mm
 - Tn positiva.
 - **SCAEST:**
 - <12 horas – primària.
 - 14 dies des de trombolític
- **Exclusió:**
 - Risc de sagnat.
 - Anèmia.
 - Trombocitopènia.
 - Tienopiridines <5 dies
 - Patologia intracraneal.

Nombre de pacients

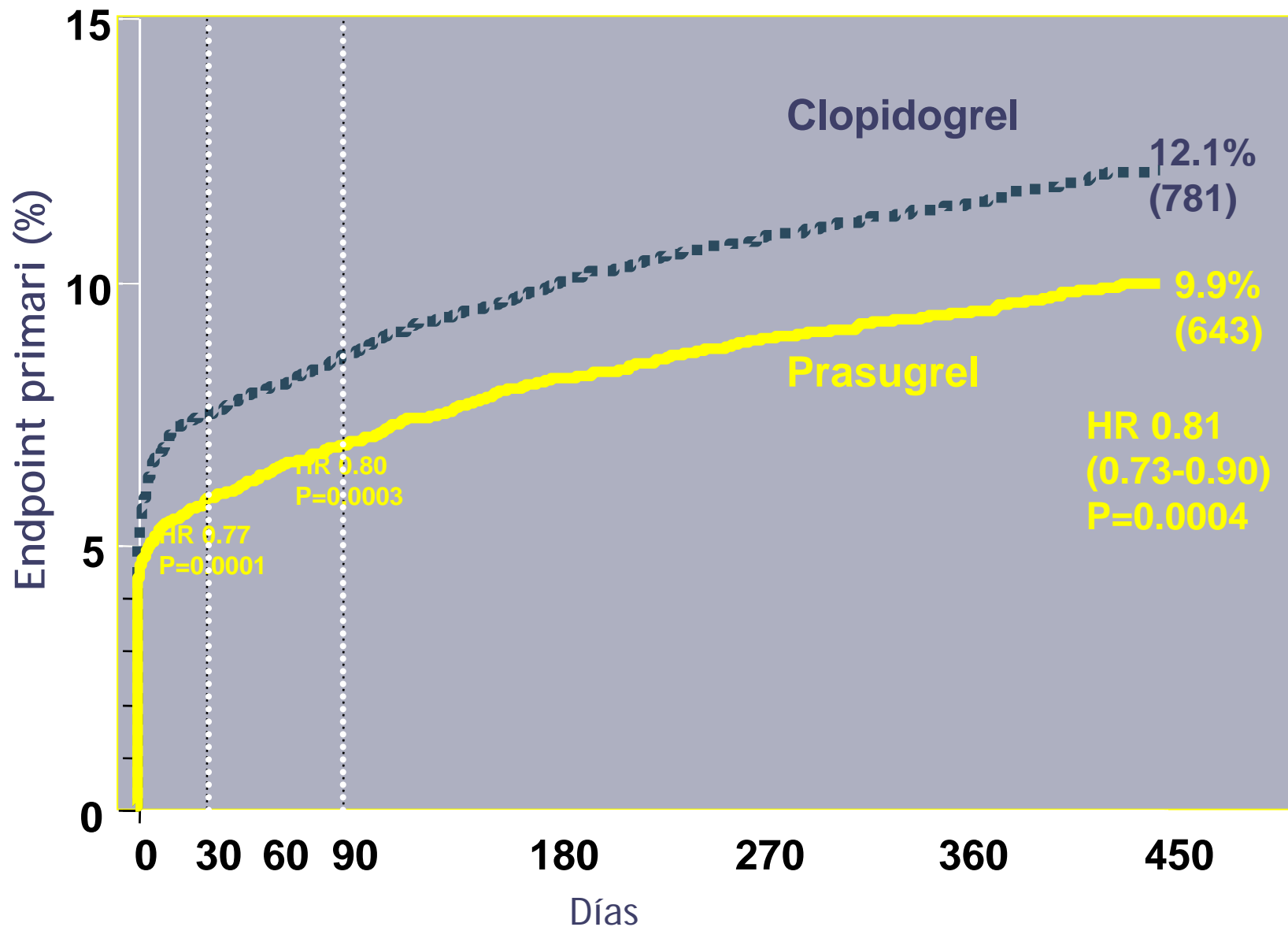


End-point primari:
Mort-IAM no fatal-AVC no fatal

Seguretat:
TIMI major no relacionat CABG

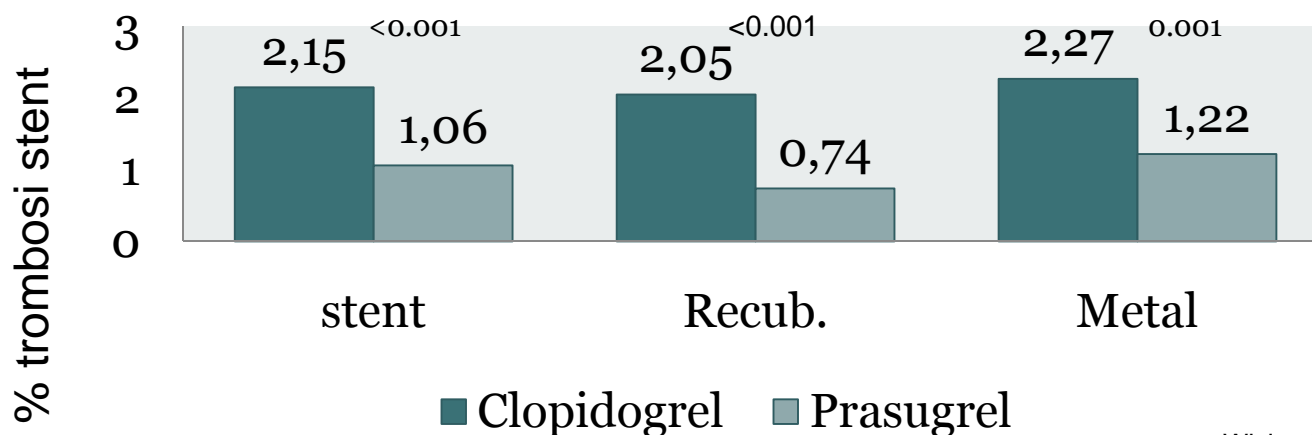
Seguiment 450 dies

ENDPOINT PRIMARI



Endpoint primari

Endpoint	Prasugrel	Clopidogrel	OR	p
Mort cardiovascular	133 (2.1%)	150 (2.4%)	0.89 (0.70-1.12)	0.31
IAM no fatal	475 (7.3%)	620 (9.5%)	0.76 (0.67-0.85)	<0.001
AVC no fatal	61 (1.0%)	60 (1.0%)	1.02 (0.71-1.45)	0.93
Necessitat revasc.urg.	156 (2.5%)	233 (3.7%)	0.66 (0.54-0.81)	<0.001
Stent trombosi	68(1.1%)	142 (2.4)	0.48 (0.36-0.64)	<0.001

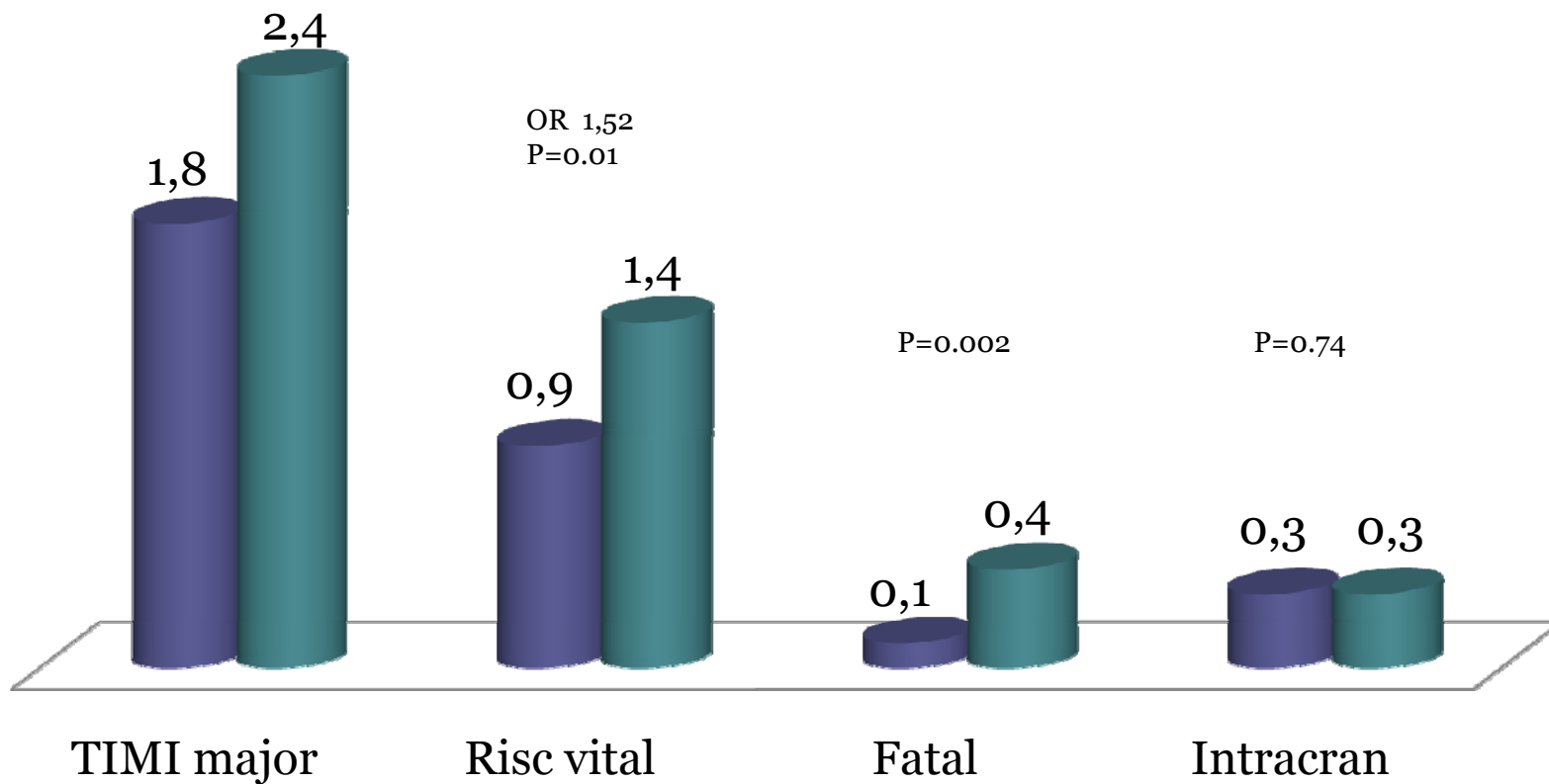


Sagnat TIMI TRITON 38

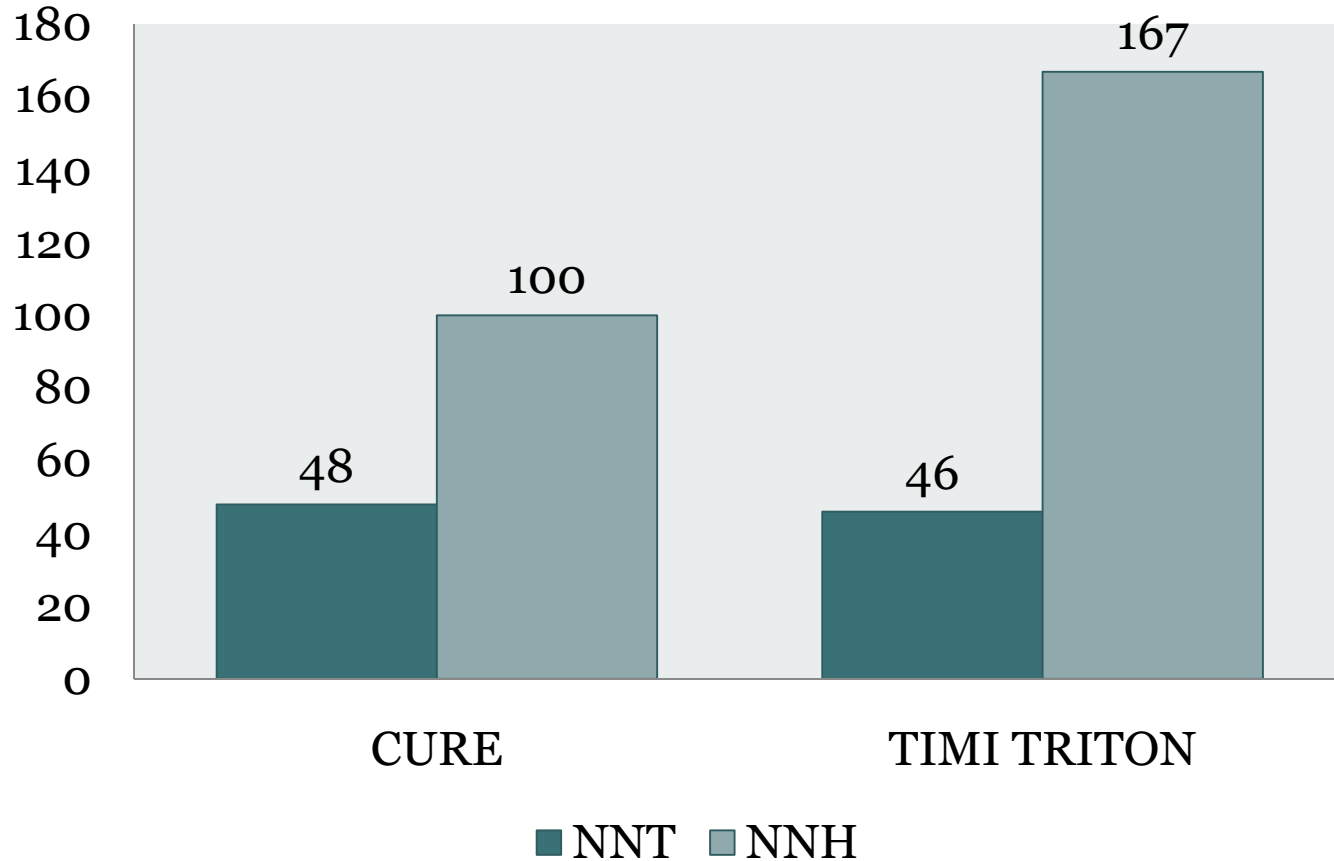
% d'events

OR 1,32
P=0.03

■ Clopidogrel ■ Prasugrel



NNT /NNH Clopidogrel vs prasugrel

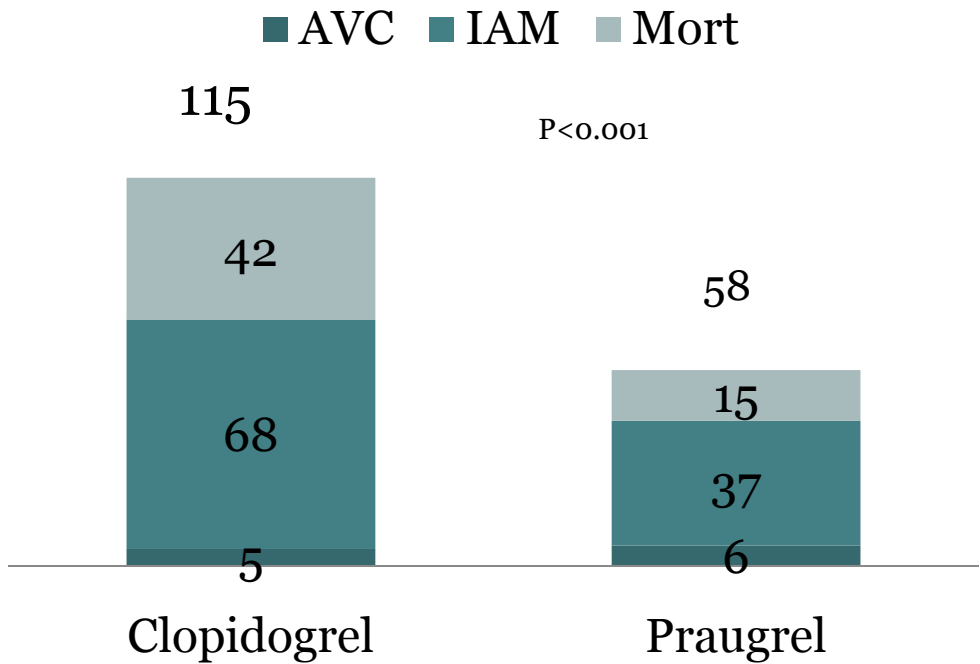


	CURE	TIMI TRITON
Hep/LMWH	72-73.1%	73-75%
Iib/IIIa	5.9-7.2%	54-55%

Recurrència d'events TIMI-TRITON 38

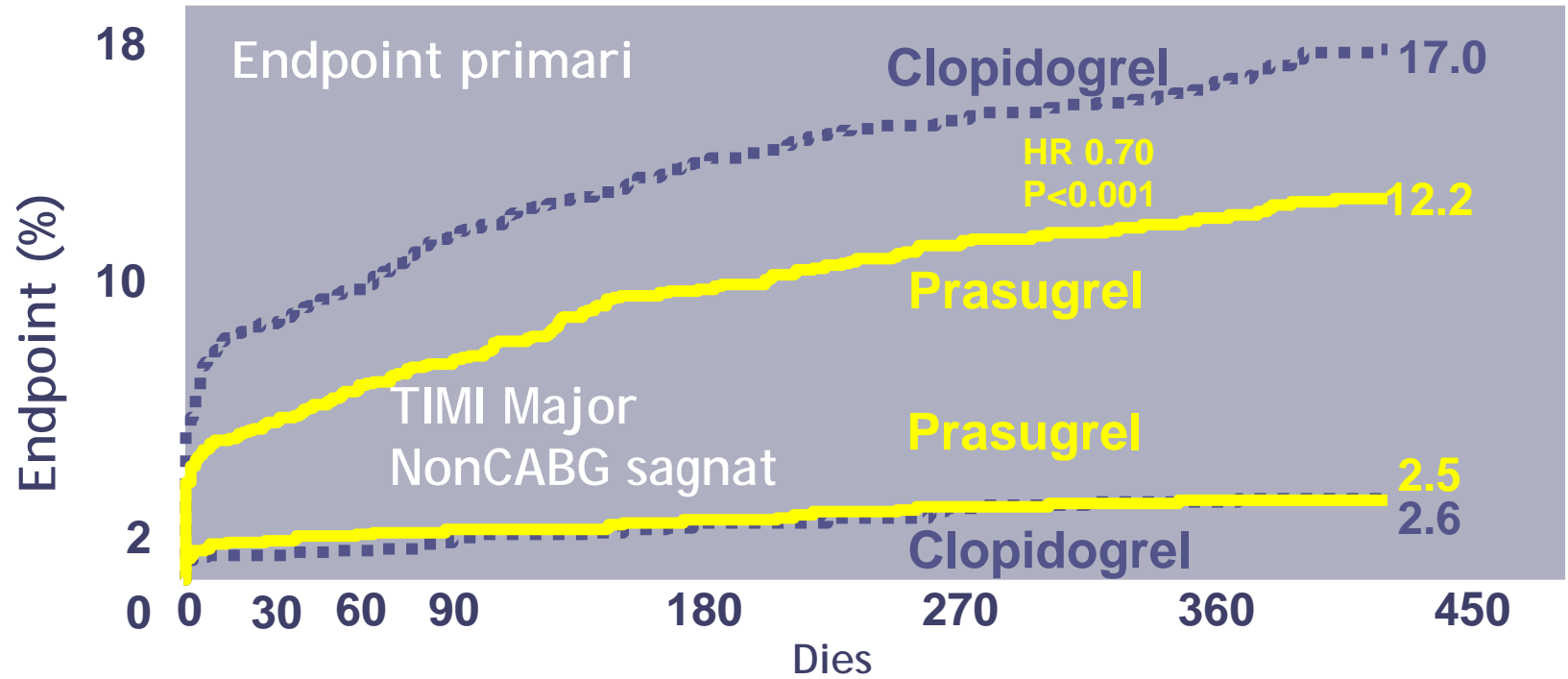
	Clomid.	Prasug.	OR	p
<i>Endpoint 1^a</i>	15.4%	10.8%	0.65 (0.46-0.95)	P=0.016
<i>Mortalitat</i>	7.1%	3.7%	0.46 (0.25-0.82)	P=0.008
<i>TIMI major</i>	1.8%	2.4%	1.32 (1.03-1.68)	P=0.003

Nombre d'events



Diabètics

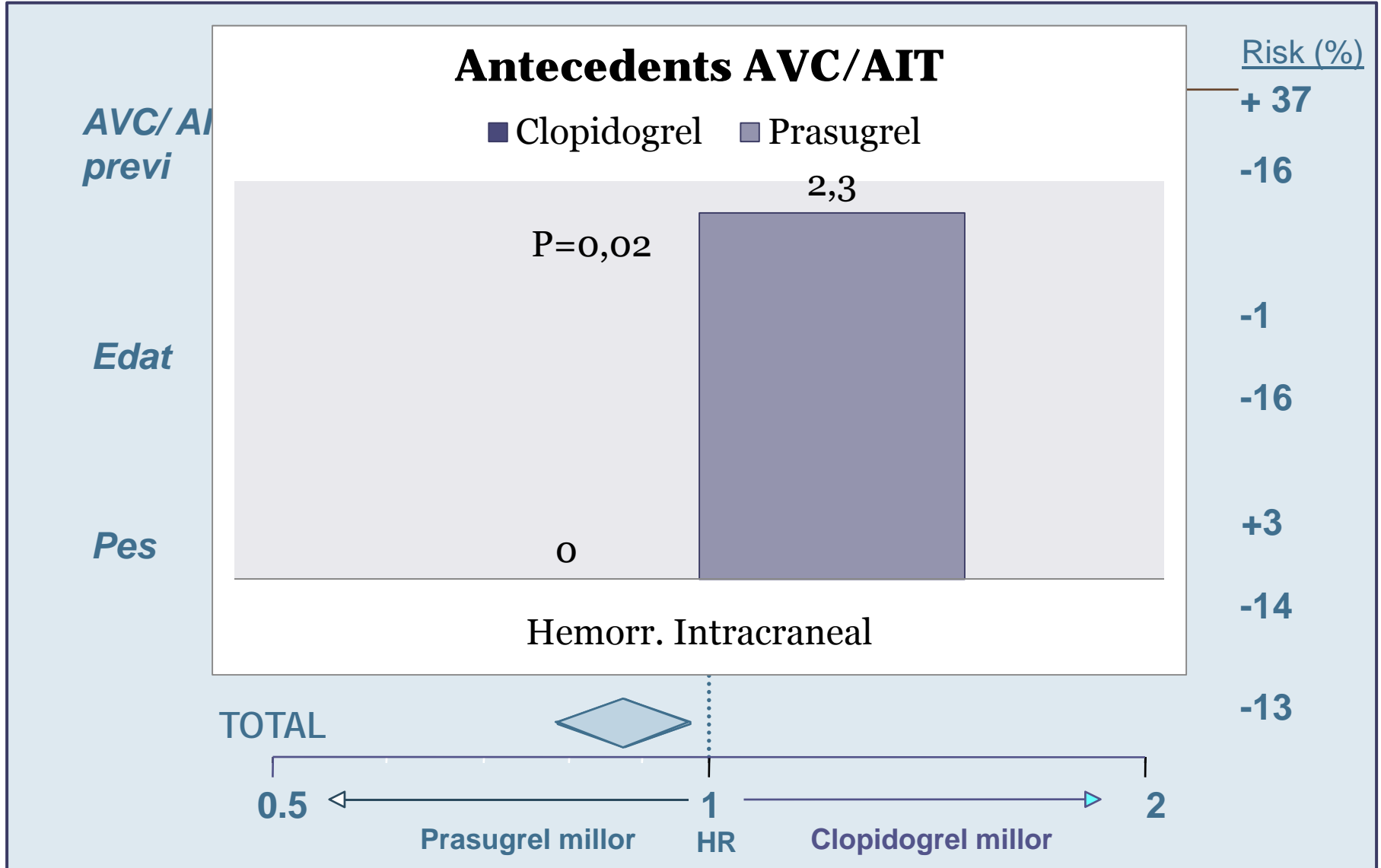
N=3146



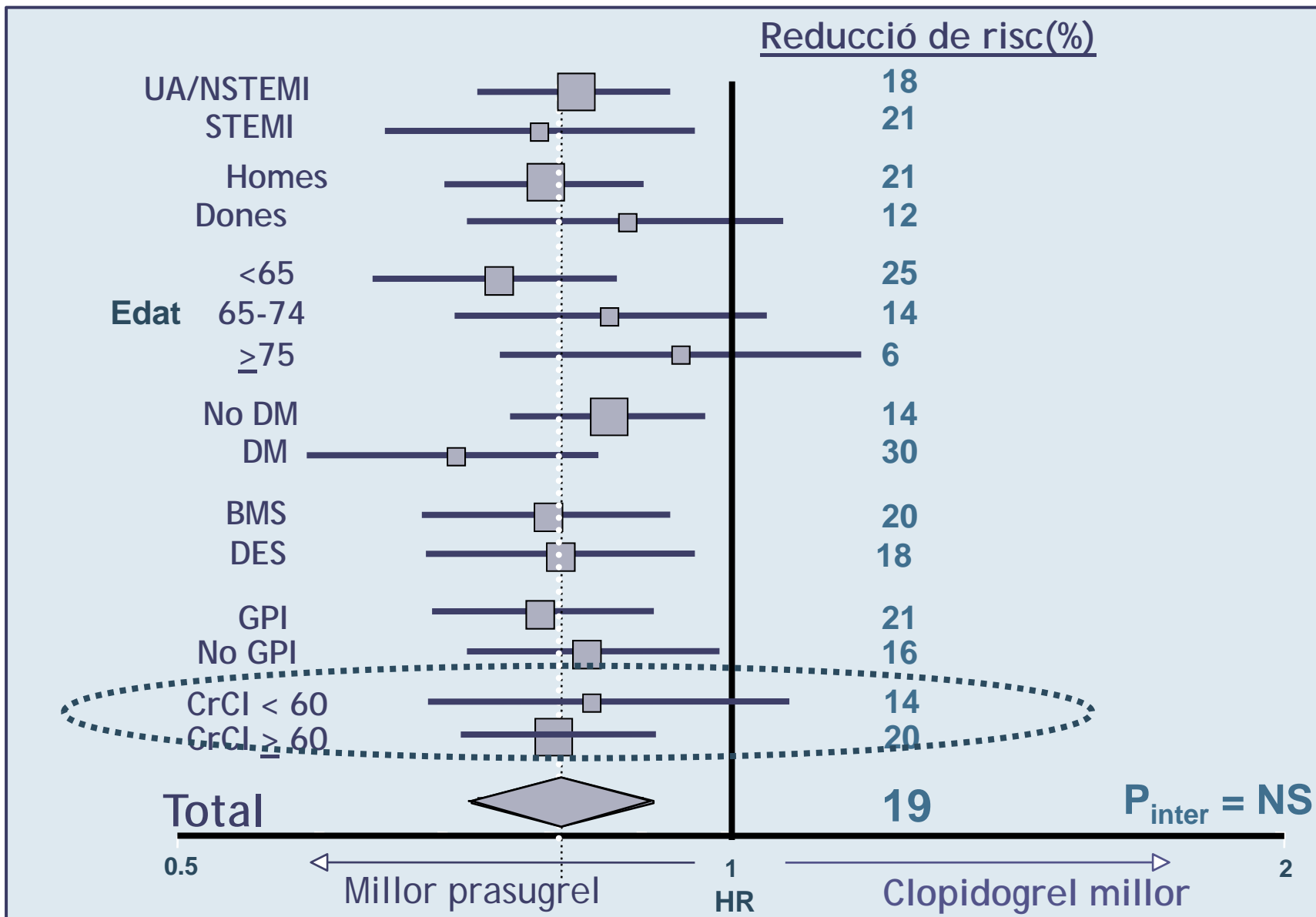
NNT

	■ NNT	■ NNT	■ NNT
	46	21	7
	General	DM	DM recurrents

Net Clinical Benefit *Subgrupos*



SUBGRUPS



Comparativa dels nous antitrombòtics

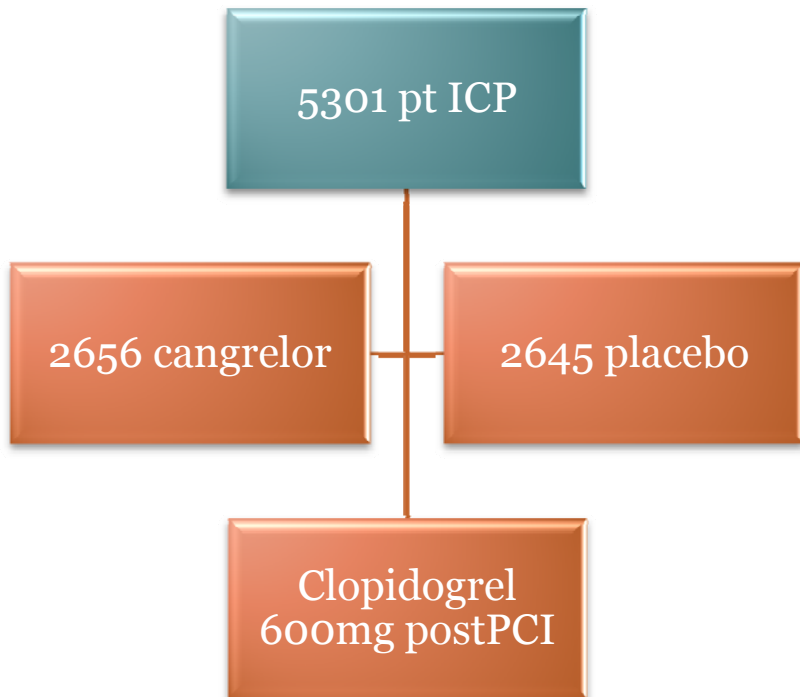
Fàrmac	Eficàcia	Seguretat	Fàcil adm	Subgrups	Cost-efic
Prasugrel	+	--	+	±	+
Cangrelor					
Ticagrelor					
SCH-530348					
Rivaroxaban					
Apixaban					
Otamixaban					

Propietats dels antagonistes P2Y₁₂ ADP receptor

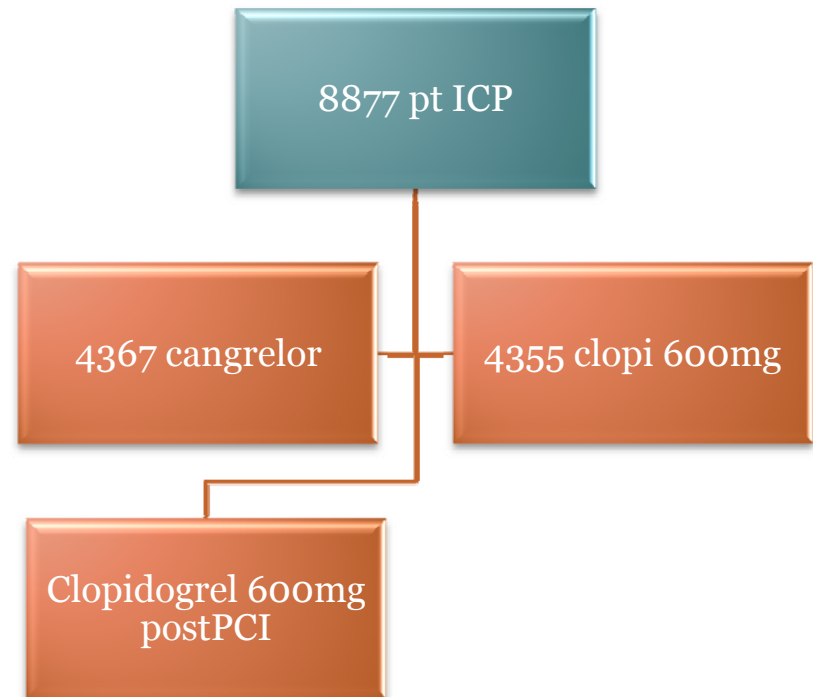
Agent	Class	Admin.	Metab.	Temp pic inh	Revers	Vida mitjana
Ticlopid	Tienop.	Oral	CYP450	4 días	Irrevers.	-
Clopid	Tienop.	Oral	CYP450	2-6 h	Irrevers.	-
Prasugrel	Tienop.	Oral	CYP450	1 h	Irrevers.	-
<i>Cangrelor</i>	<i>ATP analogo</i>	<i>IV</i>	<i>No</i>	<i>30 min</i>	<i>Revers.</i>	<i>3-5 min</i>

Estudis Cangrelor

CHAMPION PLATFORM

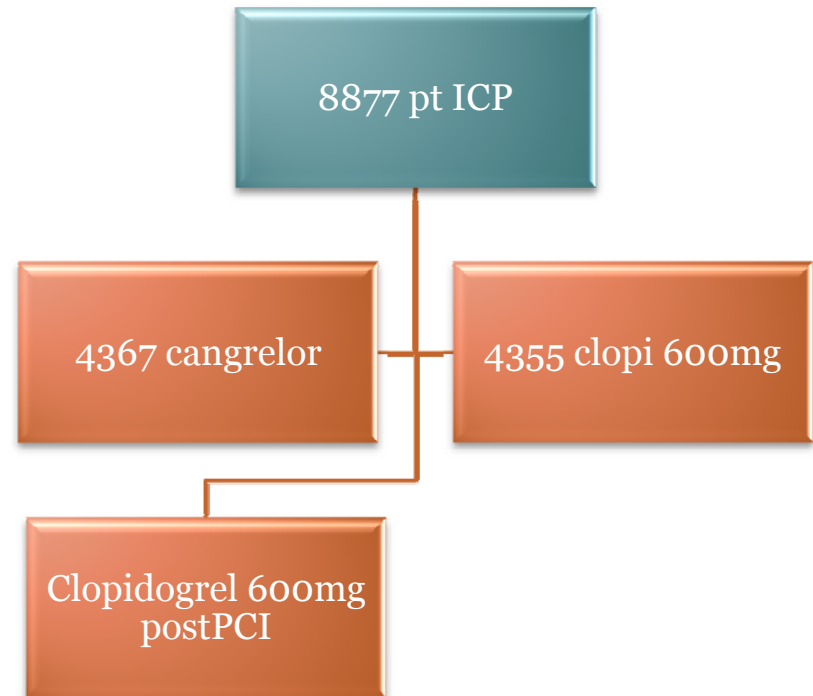


CHAMPION PCI



Estudis Cangrelor

CHAMPION PCI

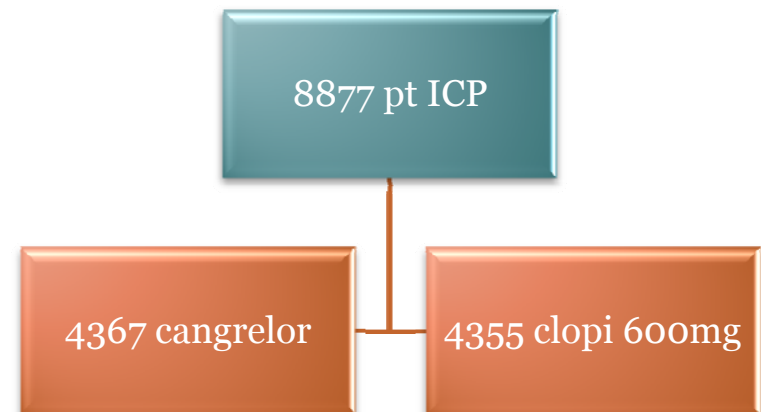


CHAMPION PCI

Críteris d' inclusió/ exclusió

- **Inclusió:** (ICP planeada)
 - Angina estable
 - SCASEST:
 - Tn positives
 - Descens ST+Edat 65/ DM
 - IAMEST:
- **Exclusió:**
 - No fibrinolític.
 - AntiGP IIb/IIIa <12h.
 - Tienopiridines <5 dies
 - Risc de sagnat.
 - Trombocitopènia.
 - Patologia intracraneal.

Nombre de pacients

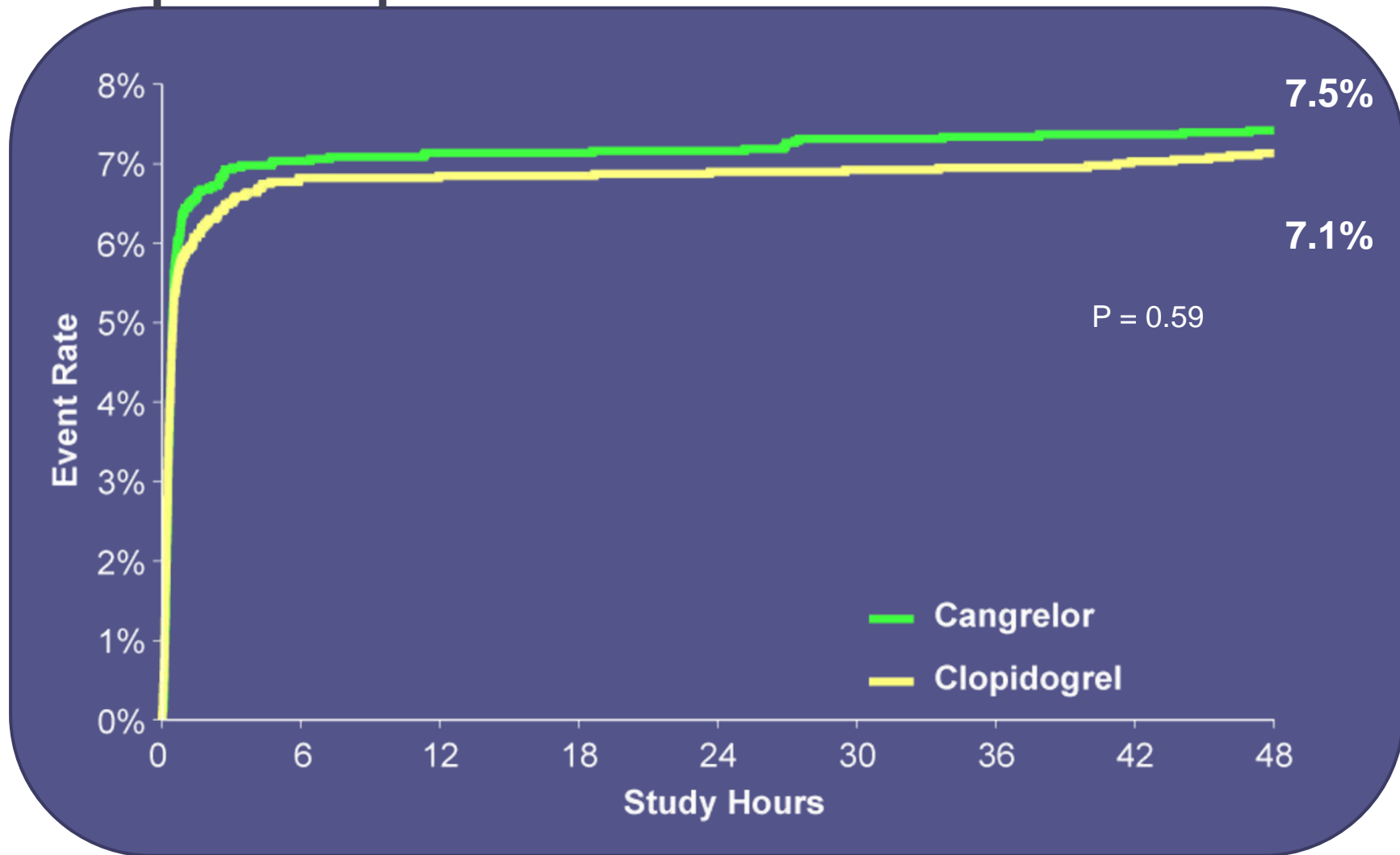


End-point primari:
Mort- IAM no fatal- revasc urgent

Seguretat:
GUSTO /TIMI / ACUITY

Seguiment 48h

Endpoint primari

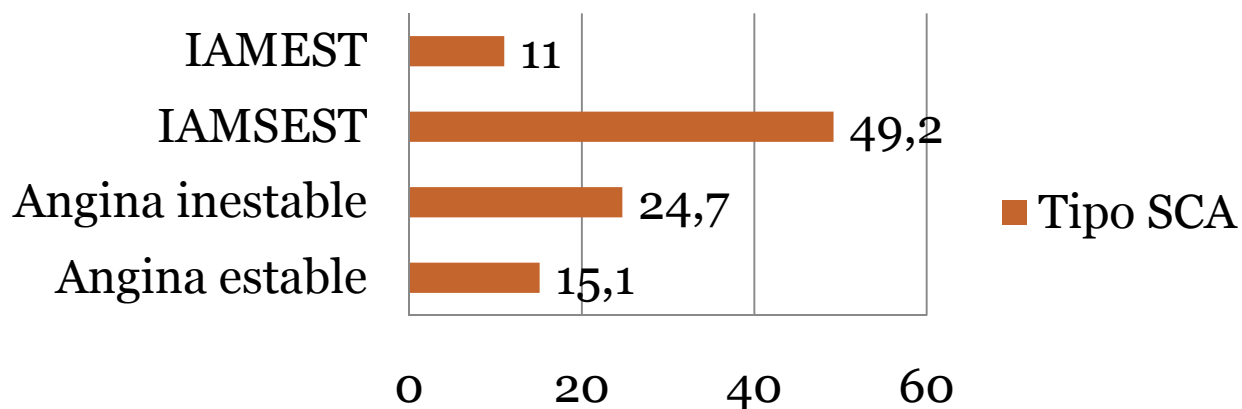


Cangrelor:	3897	3623	3619	3619	3614	3606	3604	3603	3599
Clopidogrel:	3871	3607	3606	3606	3602	3599	3598	3595	3588

Endpoint primari

Endpoint	Cangrelor	Clopidogrel	OR	p
Mort cardiovascular	8 (0.2%)	5 (0.1%)	1.59 (0.52-4.87)	0.42
IAM no fatal	278 (7.1%)	256 (6.6%)	1.09 (0.91-1.29)	0.36
Necessitat revasc.urgent	13 (0.3%)	23 (0.6%)	0.56 (0.28-1.11)	0.10
Stent trombosi	7 (0.2%)	11 (0.3%)	0.63 (0.25-1.63)	0.34

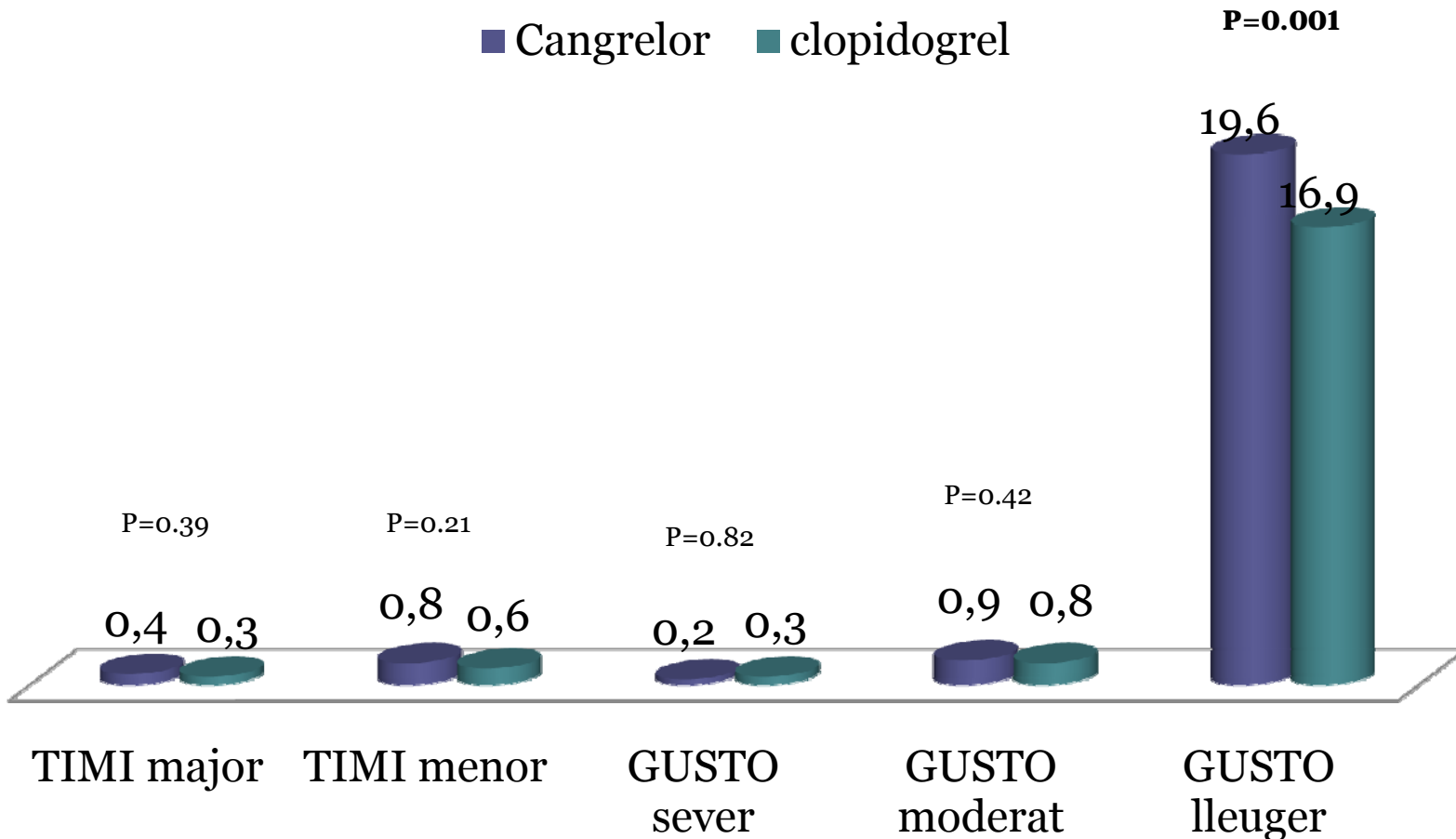
Tipo SCA



Seguritat CHAMPION PCI

% d'events

■ Cangrelor ■ clopidogrel



Comparativa dels nous antitrombòtics

Fàrmac	Eficàcia	Seguretat	Fàcil adm	Subgrups	Cost-efic
Prasugrel	+	--	+	±	+
Cangrelor	=	=	-	=	?
Ticagrelor					
SCH-530348					
Rivaroxaban					
Apixaban					
Otamixaban					

Propietats dels antagonistes P2Y₁₂ ADP receptor

Agent	Class	Admin.	Metab.	Temp pic inh	Revers	Vida mitjana
Ticlopid	Tienop.	Oral	CYP450	4 días	Irrevers.	-
Clopid	Tienop.	Oral	CYP450	2-6 h	Irrevers.	-
Prasugrel	Tienop.	Oral	CYP450	1 h	Irrevers.	-
<i>Cagrelor</i>	<i>ATP analogo</i>	<i>IV</i>	<i>No</i>	<i>30 min</i>	<i>Revers.</i>	<i>3-5 min</i>
<i>Ticagrelor</i>	<i>Cyclopen tyltri-azolopy.</i>	<i>Oral</i>	<i>No</i>	<i>2 h</i>	<i>Revers.</i>	<i>12h</i>

PLATO

criteris d'inclusió/ exclusió

Nombre de pacients

- Inclusió: (Hospitalització)

- SCAEST i altres tipus de SCA

- Tn +
 - Descens ST
 - >60 anys, C
 - en dos vaso
 - perif., Insul

- SCAEST i ICP

- Exclusió:

- Contraindicació
 - Fibrinolisi en
 - Necessitat d' anticoagulació oral.
 - Risc de bradicàrdia.
 - Comedicació amb inhibidors citocromo p 450.

18.624

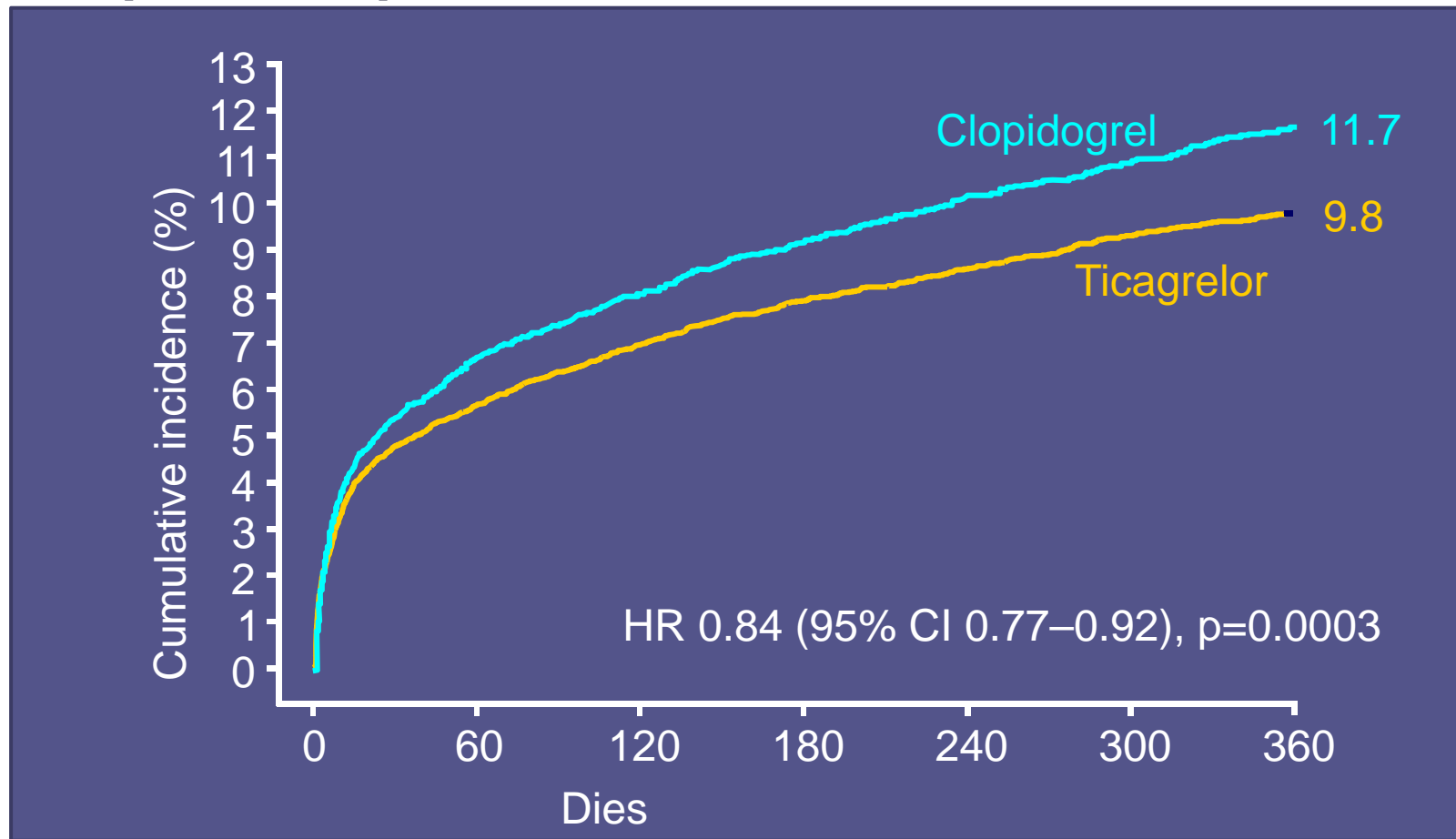
	Ticagrelor	Clopidogrel
SCAEST	37,5%	37,8%
Descens ST	50,7%	51,2%
Tn +	85,5%	86%
Anti GP IIb/IIIa	26,4%	26,8%
Coronar.	81,4%	81,5%
ICP	60,9%	61,1%

300mg

Seguretat:
Sagnat major

Seguiment 12 mesos

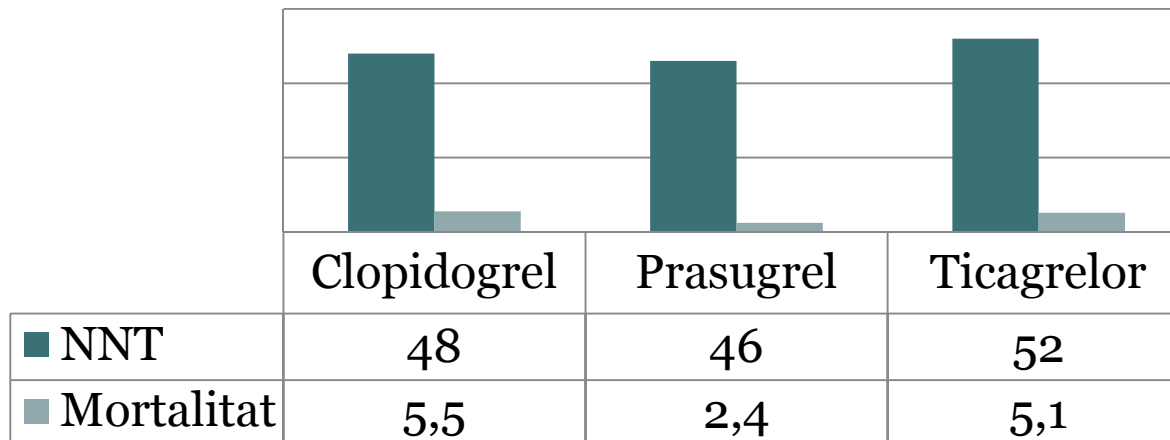
Endpoint primari



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

Endpoint primari PLATO

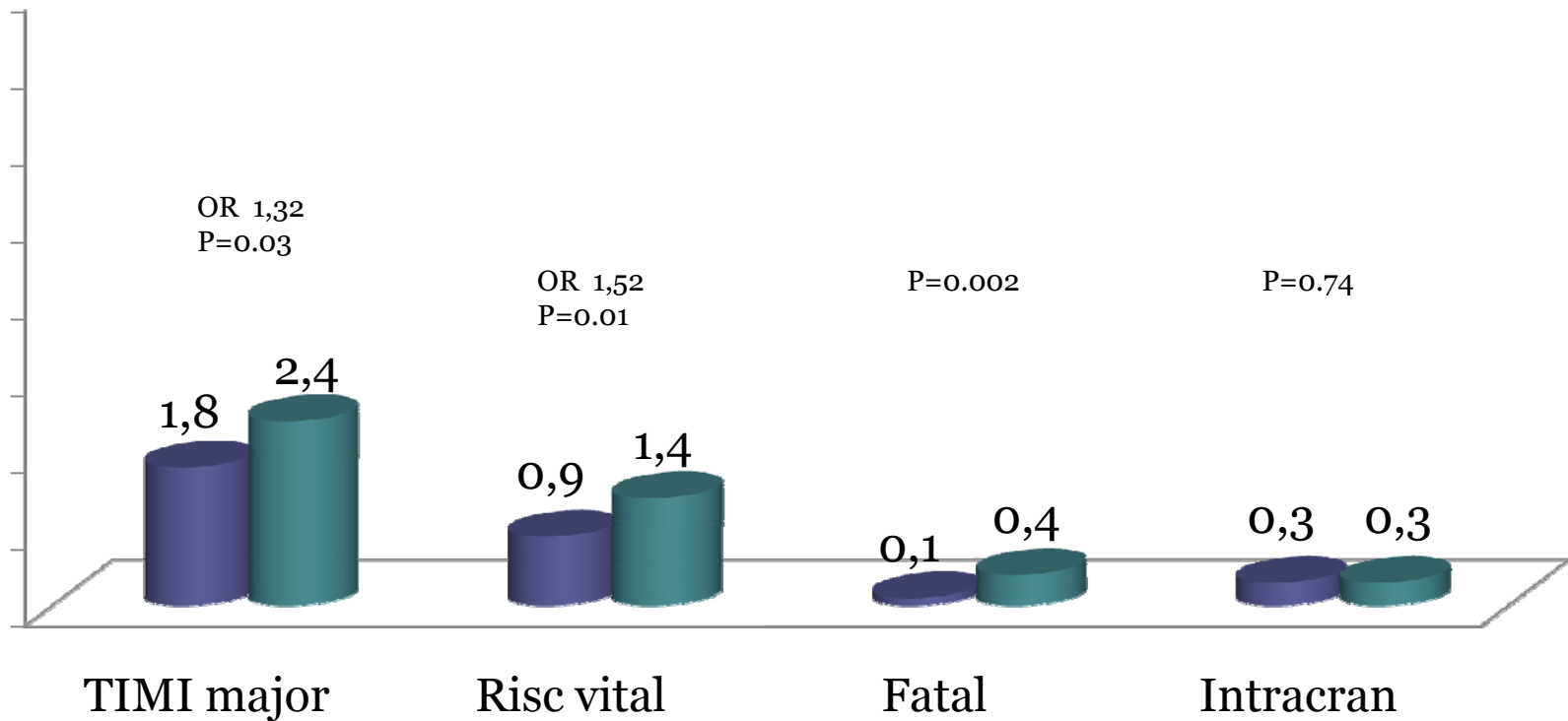
Endpoint	Ticagrelor	Clopidogrel	OR	p
Mort cardiovasc.	353 (4.0%)	442 (5.1%)	0.79 (0.69-0.91)	0.001
IAM no fatal	504 (5.8%)	593 (6.9%)	0.84 (0.75-0.95)	0.005
AVC no fatal	125 (1.5%)	106 (1.3%)	1.17 (0.91-1.52)	0.22
Stent trombosi	71 (1.3%)	106 (1.9%)	0.67 (0.50-0.91)	0.009



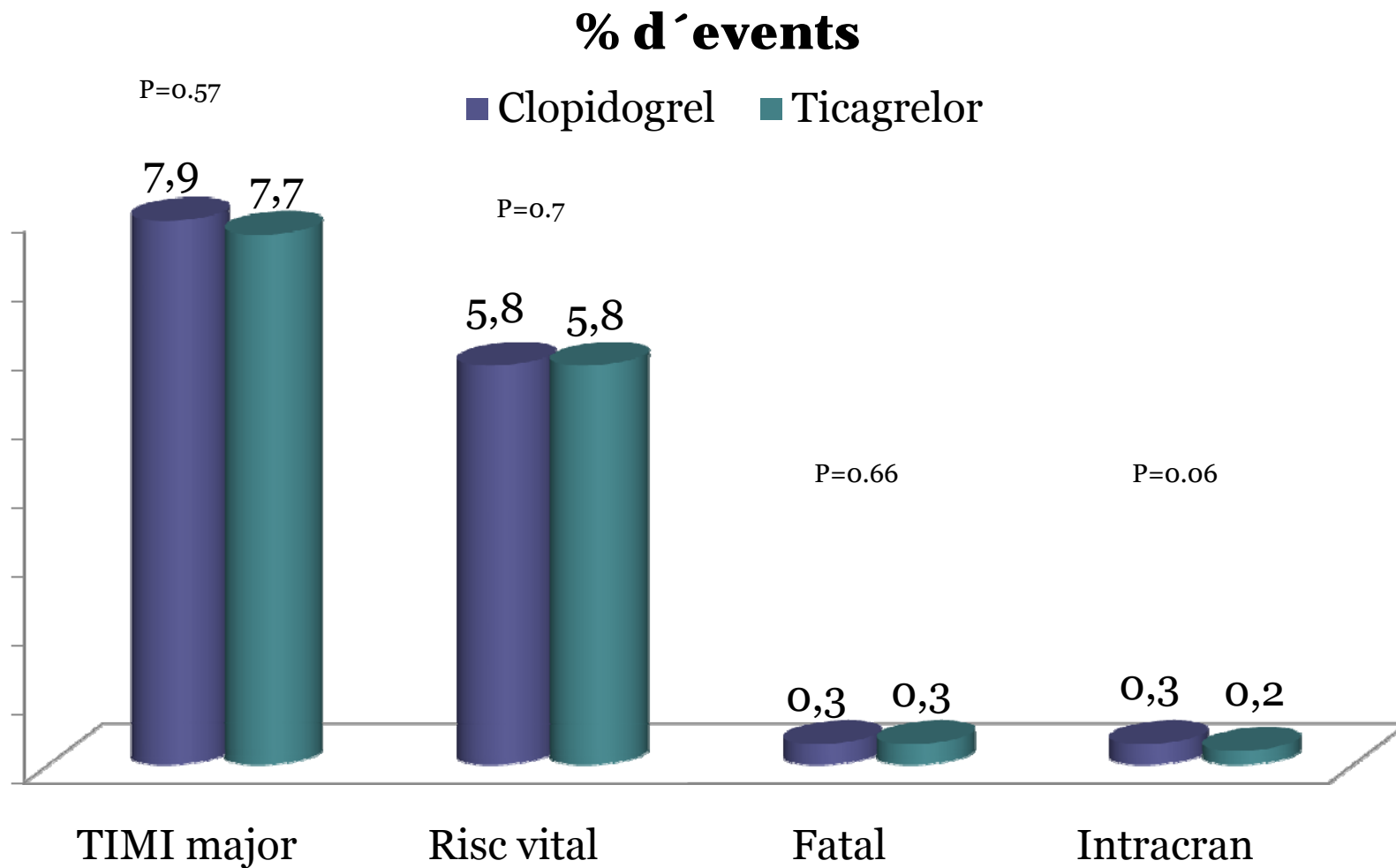
Seguretat TIMI TRITON 38

% d'events

■ Clopidogrel ■ Prasugrel



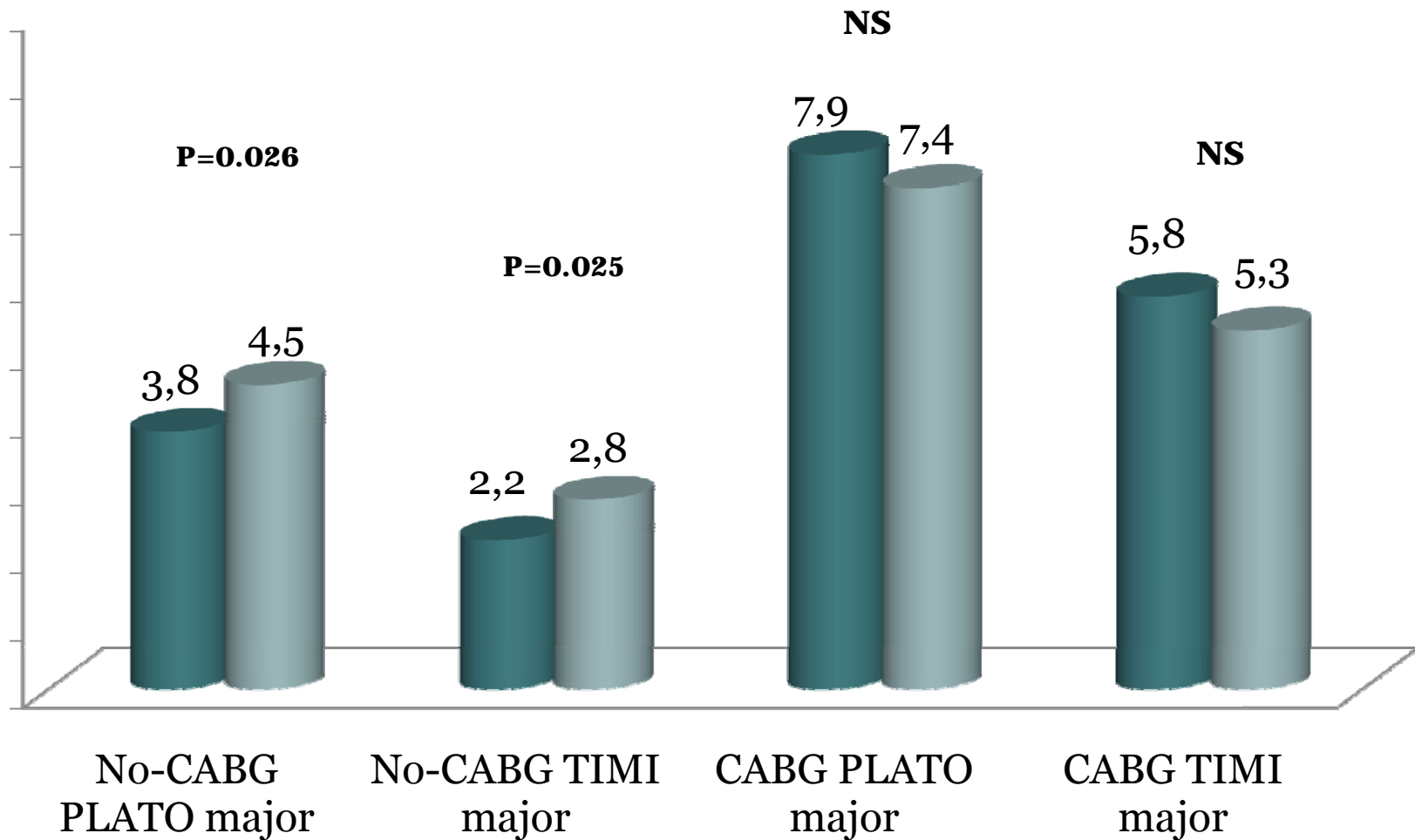
Seguretat PLATO



Seguretat PLATO

% d'events

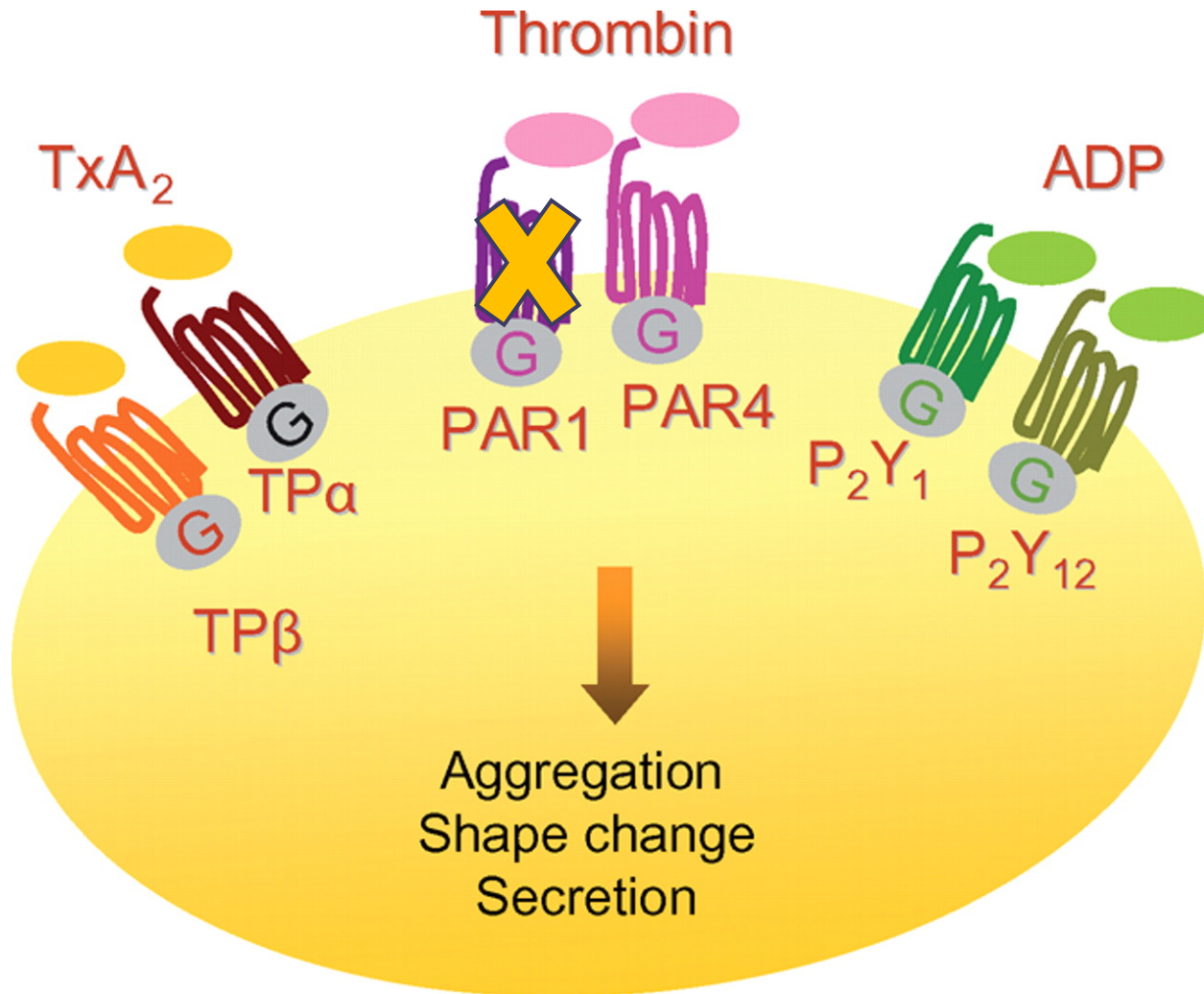
■ Clopidogrel ■ Ticagrelor



Comparativa dels nous antitrombòtics

Fàrmac	Eficàcia	Seguretat	Fàcil adm	Subgrups	Cost-efic
Prasugrel	+	--	+	±	+
Cangrelor	=	=	-	=	?
Ticagrelor	++	=	+	+	?
SCH-530348					
Rivaroxaban					
Apixaban					
Otamixaban					

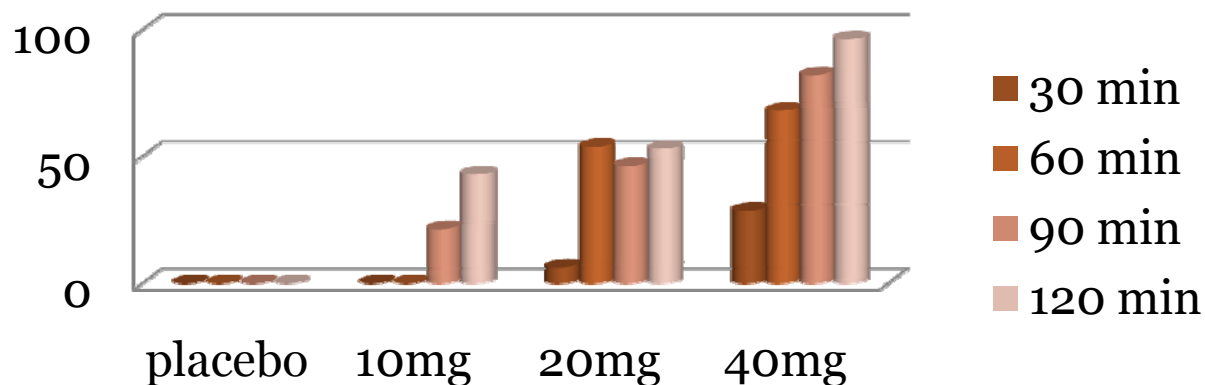
MECANISMES D'ACCIÓ SCH 530348



Estudi SCH 530348 Fase 2 TRA-PCI

	Placebo N=151	SCH 530348 N=422	10mg	20mg	40mg	Placebo	SCH 530348 2.5mg
TIMI major	2 (1,3%)	3 (0,7%)	2 (1,6%)	0	1 (0,6%)	0	0
TIMI menor	3 (2,0%)	9 (2,1%)	0	3 (2,5%)	6 (3,5%)	1(1,6%)	2(3,4%)
Mort/ MACE	13 (8,6%)	24 (5,7%)	10 (7,8%)	6 (5,0%)	8 (4,6%)	6 (9,5%)	4 (6,9%)
IAM	11 (7,3%)	18 (4,3%)	7 (5,4%)	5 (4,2%)	6 (3,5%)	5 (7,9%)	3 (5,2%)

% pts amb completa inhib de agregabilitat plaquetaria



Comparativa dels nous antitrombòtics

Fàrmac	Eficàcia	Seguretat	Fàcil adm	Subgrups	Cost-efic
Prasugrel	+	--	+	±	+
Cangrelor	=	=	-	=	?
Ticagrelor	++	=	+	+	?
SCH-530348	?	=	+	?	?
Rivaroxaban					
Apixaban					
Otamixaban					

Diferents models dels nous anticoagulants

Endovenosos Otamixaban

Tractament agut SCASEST

Compiten anticoagulants

FASE II SEPIA ACS 1 TIMI 42
FASE III

Orals Rivaroxaban Apixaban

Prevenió secundària

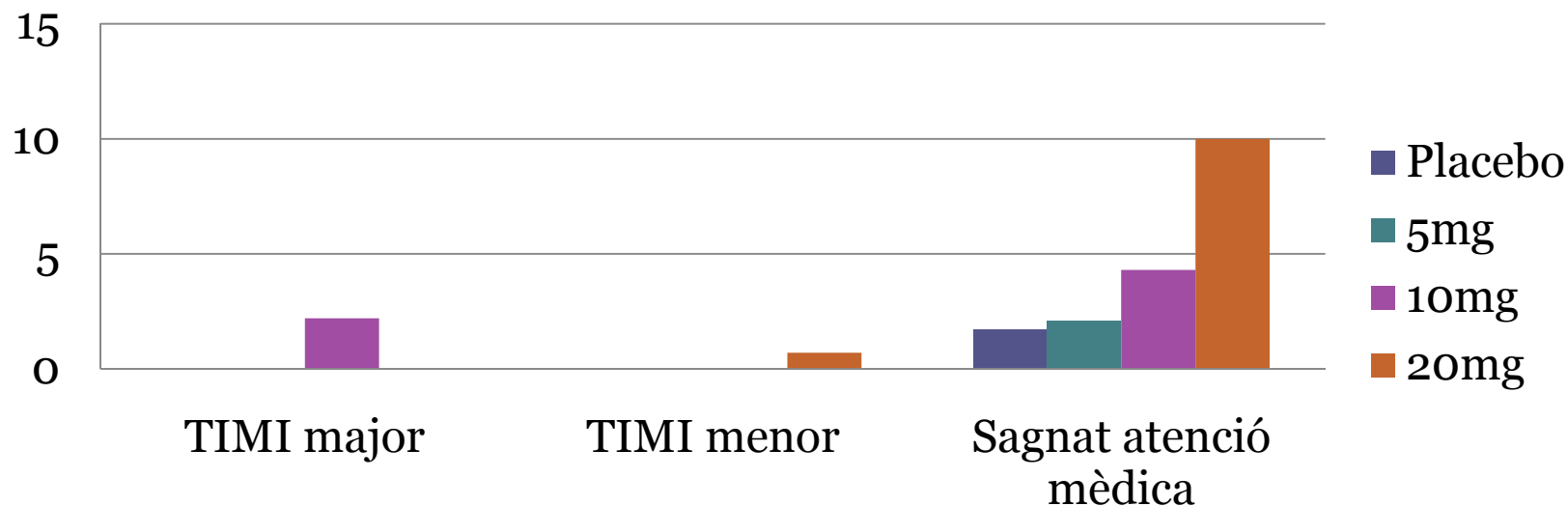
Afegits teràpia
antiagregant doble

FASE II: ATLAS ACS TIMI 46
FASE III: ATLAS TIMI 51

FASEII APPRAISE

Rivaroxaban: ATLAS ACS-TIMI 46

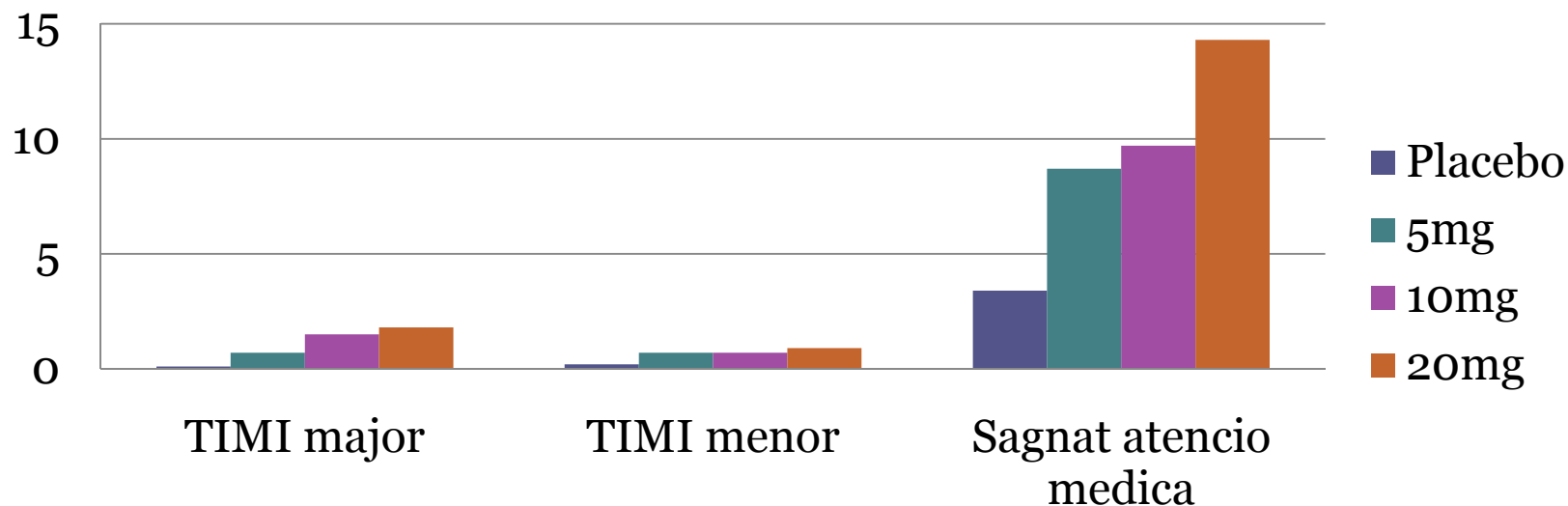
Combinació AAS



	Placebo N=253	Rivaroxaban + AAS N= 508	HR	p
Mort /IAM /AVC	29 (11,9%)	32 (6,6%)	HR 0,54 (0,32-0,89)	<0,05

Rivaroxaban: ATLAS ACS-TIMI 46

Combinació AAS + clopidogrel



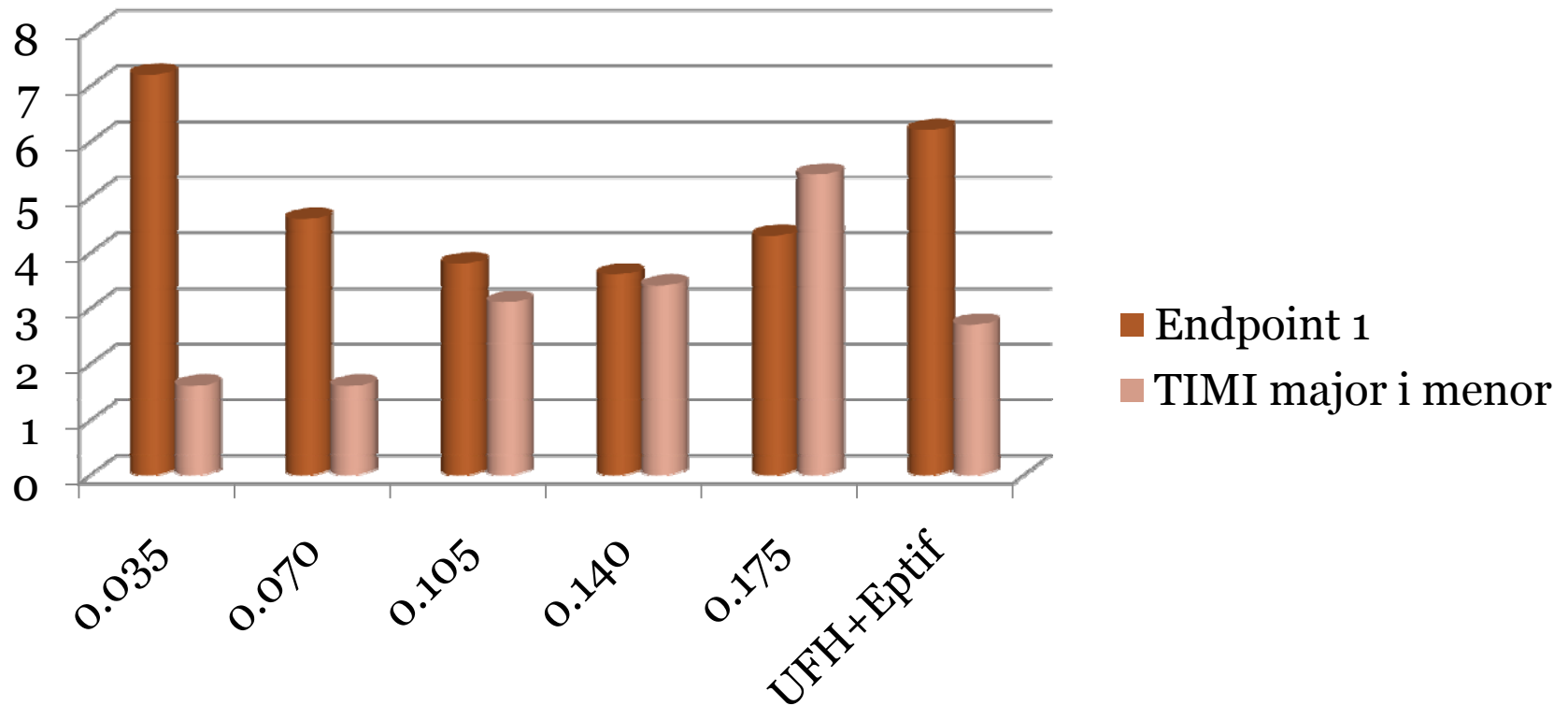
	Placebo N=907	Rivaroxaban + AAS + clopidog N= 1823	HR	p
Mort /IAM /AVC	33 (3,8%)	55 (3,1%)	HR 0,83 (0,54-1,28)	ns

APIXABAN Fase 2 APPRAISE

	Placebo N=599	2,5mg/12h N=315	10mg/dia N=315	10mg/12h	20mg/dia
ISTH major o clínicament rellevant	3%	5,7% P=0,09	7,9% P=0,005	-	-
TIMI major	0,3%	1%	1,6%	-	-
MACE	8,7%	7,6%	6%	-	-
IAM	3,2%	2,2%	1,9%	-	-

- SCAEST i SCASEST recent: AAS+clopidogrel / AAS+Apixaban / AAS+clopidogrel +Apixaban.
- Les doses altes van ser retirades per alt risc de sagnat
- Mas sagnat en el grup amb triple combinació.
- FASE III?

OTAMIXABAN Fase 2 SEPIA-ACSTIMI 42



SCASEST (n=3241 pt)

Otamixaban ev vs UFH+Eptifibatide.

Endpoint primari; Mort / IAM/ revasc urgent/ reinici anti IIb/IIIa

Comparativa dels nous antitrombòtics

Fàrmac	Eficàcia	Seguretat	Fàcil adm	Subgrups	Cost-efic
Prasugrel	+	--	+	±	+
Cangrelor	=	=	-	=	?
Ticagrelor	++	=	+	+	?
SCH-530348	?	=	+	?	?
Rivaroxaban	?	?	+	?	?
Apixaban	?	-	+	?	?
Otamixaban	?	?	-	?	?

Què camí ens depara el futur?



Point of care no
responedors



CURRENT OASIS 7
GRAVITAS

GRACE ACS Risk Model

At Admission (in-hospital/to 6 months) | At Discharge (to 6 months)

Age: Cardiac arrest at admission

HR: ST-segment deviation

SBP: Elevated cardiac enzymes/markers

Creat:

CHF: Killip Class Death Death or MI

In-hospital:

To 6 months:

[Calculator](#) | [Instructions](#) | [GRACE Info](#) | [References](#) | [Disclaimer](#)

CRUSADE

Enter values in Blue Areas below:

Stroke Assessment:

CRUSADE Score:

CRUSADE Risk Score:

Individualitzar eficacia
/risc sagnat