



SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA INTERNA

Dalla Letteratura - GIS Gruppo Giovani Internisti SIMI

4 luglio 2013

A cura di Stefano Calabria, Christian Bracco

Caratteristiche farmacodinamiche di prasugrel e ticagrelor

Comparison of Prasugrel and Ticagrelor Loading Doses in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) Primary PCI Study

Guido Parodi, MD, PhD; Renato Valenti, MD; Benedetta Bellandi, MD; Angela Migliorini, MD; Rossella Marcucci, MD; Vincenzo Comito, MD; Nazario Carrabba, MD; Alberto Santini, MD; Gian Franco Gensini, MD; Rosanna Abbate, MD; David Antoniucci, MD

J Am Coll Cardiol. 2013;61(15):1601-1606. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.024

La duplice antiaggregazione con aspirina e bloccante del recettore dell'ADP (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) è considerata un cardine terapeutico nei soggetti con STEMI trattati o meno con angioplastica primaria.

Prasugrel è un pro-farmaco, inibitore del recettore per l'ADP con una farmacocinetica considerata più favorevole del clopidogrel che consentirebbe un'inibizione piastrinica più rapida e efficace. Nello studio TRITON TIMI-38 il farmaco è stato confrontato con clopidogrel in oltre 13000 pazienti con SCA; ad un follow up di 15 mesi si è osservata una significativa riduzione dell'esito primario combinato (morte CV+infarto+stroke).

Dalle analisi di sottogruppo, è emerso come i pazienti con STEMI e i diabetici beneficiassero in particolar modo del trattamento con prasugrel, sia precocemente che in tutto il periodo di follow up senza maggior incidenza di sanguinamento. È stata osservata una riduzione del 50% delle trombosi intrastent nel gruppo in terapia con prasugrel: esso è pertanto il farmaco di scelta nei pazienti con pregressa trombosi intrastent in corso di terapia con clopidogrel. Il prasugrel è controindicato nei pazienti con pregresso ictus o TIA, poiché in questo sottogruppo si è osservata una maggiore incidenza di sanguinamenti (5% vs 2.9%) e in particolare di emorragie intracraniche. Nei pazienti con età maggiore o uguale a 75 anni o con peso inferiore a 60 kg si è verificata una riduzione di eventi ischemici, a fronte tuttavia di un più alto tasso di emorragie maggiori.

Ticagrelor è un inibitore diretto del recettore per l'ADP adenosino-simile che consentirebbe anche esso un'inibizione piastrinica più efficace rispetto a clopidogrel. Nello studio PLATO ticagrelor è stato confrontato con clopidogrel in oltre 18000 pazienti con SCA senza definizione pre-intervento dell'anatomia coronarica. I pazienti venivano arruolati entro 24 ore dall'evento e successivamente randomizzati a ticagrelor con dose carico di 180 mg o a clopidogrel. L'end point principale era costituito dagli eventi ischemici (morte per tutte le cause, IMA e stroke) e l'end point di sicurezza era costituito dai sanguinamenti. I risultati mostravano una riduzione significativa dell'end point primario. Il ticagrelor determinava comunque un incremento dei sanguinamenti totali. Sono stati osservati alcuni effetti collaterali: dispnea (13%; determinante l'interruzione della terapia con ticagrelor nel 0.9% dei casi); pause ventricolari, talvolta con durata maggiore di 3 secondi; lieve incremento della creatinina (10%). Il sottogruppo di pazienti con insufficienza renale è tra quelli in cui si riscontra una maggior riduzione dell'endpoint primario durante la terapia con ticagrelor, pertanto il farmaco è comunque indicato nel paziente con insufficienza renale non in dialisi.

Le caratteristiche farmacodinamiche dei due nuovi farmaci prasugrel e ticagrelor sono state prevalentemente desunte da studi su volontari sani o su soggetti con patologia coronarica non acuta, dimostrando che sono in grado di determinare una effettiva inibizione dell'aggregazione piastrinica circa due ore dopo la dose di carico. Gli autori di questo studio si sono proposti di valutare le proprietà farmacodinamiche delle due

molecole su una popolazione di 50 soggetti affetti da STEMI sottoposti a procedura di angioplastica primaria.

I pazienti sottoposti ad angioplastica sono stati randomizzati a ricevere ticagrelor 180 mg vs prasugrel 60 mg e la funzione piastrinica residua è stata valutata tramite metodica Verifynow al tempo zero, a due, a quattro, a otto e a dodici ore dopo la dose di carico. L'età media della popolazione risultava di 67 anni con profili di rischio sovrapponibili nei due gruppi di trattamento; non è stata identificata una differenza statisticamente significativa tra i due farmaci nella capacità di inibizione piastrinica a due ore, ma sia nel gruppo trattato con prasugrel sia nel gruppo trattato con ticagrelor a due ore era evidenziabile una rilevante quota di pazienti (44% vs 60% p ns) con elevata quota di attività piastrinica residua.

Conclusioni

Sicuramente lo studio è stato condotto su una popolazione a ridotta numerosità ma con caratteristiche omogenee; i pazienti erano esclusivamente trattati con bivalirudina.

Non è emersa una differenza significativa nei due gruppi per la quota di attività piastrinica residua a due ore dopo la dose di carico ma probabilmente per caratteristiche legate a modificazioni nella cinetica di assorbimento in corso di STEMI esiste una notevole variabilità di risposta interindividuale; in effetti quasi la metà dei soggetti trattati presentava a due ore ancora una reattività piastrinica elevata ed erano necessarie almeno 4 ore per avere una più efficace attività antiaggregante.

Questi dati portano a considerare come una elevata quota di procedure di rivascolarizzazione in questi pazienti siano state effettuate in assenza di un completo effetto antiaggregante per cui si rende necessario valutare strategie complementari di inibizione dell'attività piastrinica nella gestione in fase precoce dei pazienti con STEMI sottoposti ad angioplastica primaria. È stato peraltro evidenziato come il trattamento con morfina si associ in questo studio a una inibizione piastrinica ulteriormente ritardata, probabilmente da correlare agli effetti di rallentamento sulla motilità gastrointestinale esercitato dagli oppiacei; si tratta un dato interessante che porta a riflettere sui vantaggi effettivi della morfina in corso di STEMI.

Management del rischio correlato a procedure nei pazienti in terapia anticoagulante e antiaggregante

Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures

Todd H. Baron, M.D., Patrick S. Kamath, M.D., and Robert D. McBane, M.D.

N Engl J Med 2013;368:2113-24.

Circa il 10% dei soggetti in trattamento con farmaci antitrombotici –anticoagulanti devono annualmente essere sottoposti a procedure invasive per le quali si rende necessario valutare la modificazione perlomeno temporanea della terapia e contenere il rischio emorragico senza esporre il paziente alla temibile evenienza di eventi-recidive trombotici; i dati derivanti da trial randomizzati per guidare il comportamento dei clinici sono limitati. Questa revisione offre delle raccomandazioni pratiche per gestire situazioni frequenti e difficili in un panorama che si complica ulteriormente per l' introduzione nella pratica di nuove molecole.

DEFINIZIONE DEL RISCHIO TROMBOTICO

Nella fibrillazione atriale non valvolare abbiamo a disposizione scores validati quali il CHADS2 e più recentemente il CHA2DS2-VASC; i pazienti con fibrillazione cosiddetta valvolare vengono considerati ad alto rischio.

Nei pazienti con valvole meccaniche il rischio è influenzato dal tipo, dal numero e dalla sede dei dispositivi valvolari; nei pazienti con TEV (malattia trombo-embolica venosa) il rischio di recidiva ed estensione è elevato nei primi tre mesi dalla diagnosi e vanno accuratamente distinte le forme provocate dalla forme idiopatiche in cui persiste una più alta possibilità di recidiva.

Nel caso di pazienti affetti da patologia neoplastica la situazione è resa estremamente complessa per la coesistenza di fattori che favoriscono la trombo- genesi e per fattori che favoriscono il sanguinamento.

Nei pazienti sottoposti a procedura di rivascolarizzazione coronarica, il rischio di trombosi su stent è più alto nelle prime sei settimane in caso di stent non medicato, nei tre-sei mesi successivi in caso di stent medicato; nel caso di sindrome coronarica acuta il trattamento con duplice antiaggregazione andrebbe protratto per un periodo di almeno dodici mesi nei pazienti portatori di stent medicato.

DEFINIZIONE DEL RISCHIO DI SANGUINAMENTO LEGATO CORRELATO ALLA PROCEDURA

Il rischio di emorragia maggiore connesso alle procedure dipende oltretutto dal tipo di procedura (sono considerate ad alto rischio quelle che possono determinare sanguinamento in sede intracranica.,

intraspinale, intraoculare, retro peritoneale, intratoracica, pericardica) da variabili quali: effetto residuo dei farmaci antitrombotici, neoplasia in fase attiva, trattamento chemioterapico, storia di sanguinamento e ripresa precoce della terapia antitrombotica.

BRIDGING THERAPY

TEV: è richiesta la bridging therapy nel caso di TEV verificatosi nei tre mesi precedenti e nel caso di trombofilia severa.

Fibrillazione atriale non valvolare: è richiesta la bridging therapy nei pazienti con precedente stroke, evento embolico, CHADS >4.

Protesi valvolari: è richiesta la bridging therapy nel caso di valvola meccanica mitralica, nel caso di almeno due valvole meccaniche, nel caso di sostituzione valvolare aortica con fattori di rischio aggiuntivi.

TIMING DI SOSPENSIONE DELLA TERAPIA ANTITROMBOTICA

Quando si interrompe l'assunzione di anticoagulante, l'intervallo di sospensione dovrebbe durare il meno possibile. La durata d'azione dei farmaci dipende prevalentemente dalla funzione renale ed epatica.

Per il warfarin un valore di INR pari o inferiore a 1.5 è considerato sicuro per le procedure ad elevato rischio nonostante alcuni raccomandino un INR di 1.2 o meno per le procedure ad alto rischio di sanguinamento in spazi chiusi (es chirurgia intracranica). Per valori terapeutici di INR tra 2.0 e 3.5 sono necessari generalmente circa 5 giorni di sospensione della terapia per arrivare a un INR <1.5.

L'eparina non frazionata ha una emivita variabile tra 60 e 90 minuti e l'effetto anticoagulante si riduce significativamente dalle 3 alle 4 ore dopo la sospensione. L'emivita dell'eparina a basso peso molecolare è circa 4 ore e l'ultima dose dovrebbe essere effettuata 24 ore prima della procedura al 50 % della dose giornaliera totale.

Tra i nuovi anticoagulanti, il timing di sospensione degli inibitori diretti del fattore Xa rivaroxaban ed apixaban dipende dalla clearance della creatinina. Per la mancanza di sostanze capaci di revertire l'effetto di questi farmaci si suggerisce di mettere in atto un tempo di sospensione leggermente più lungo di 1 -2 giorni rispetto a quello indicato nei foglietti illustrativi e nelle linee guida.

Per quanto riguarda il fondaparinux, inibitore diretto del fattore X, esso ha una emivita di 17 ore e si raccomanda un intervallo di sospensione tra le 36 e le 48 ore.

Per il Dabigatran, inibitore diretto della trombina, in caso di intervento si prevede un tempo di sospensione che va da 1 a 5 giorni prima della procedura a seconda della clearance della creatinina.

FARMACI ANTIPIASTRINICI

Basse dosi di aspirina da sola non incrementano in modo sostanziale il rischio di sanguinamenti importanti dopo una procedura invasiva. Se l'aspirina viene usata unitamente ad altri antiplastrinici (es dipiridamolo) aumenta il rischio di sanguinamento post-procedurale.

Per quanto riguarda gli inibitori di P2Y12 il periodo di sospensione varia da 5 giorni per clopidogrel e ticagrelor a 7 giorni per il prasugrel e a 10-14 giorni per la ticlopidina.

FILTRI CAVALI

Non viene raccomandato il posizionamento di routine di filtri in vena cava inferiore e potrebbe essere indicato solo quando l'episodio tromboembolico polmonare o di trombosi di una vena profonda prossimale è occorso entro le precedenti 4 settimane ed è necessaria una procedura a rischio in urgenza-emergenza.

ANTAGONISMO FARMACOLOGICO

Farmaci antitrombotici con effetti reversibili: se l'INR è in range terapeutico l'effetto del warfarin regredisce entro 24-48 ore con la somministrazione di vitamina K per via intravenosa. L'effetto della vitamina K e del plasma fresco si realizza dopo poche ore. La somministrazione di complesso protrombinico è preferita in caso di sanguinamento correlato ad antagonisti della vitamina K in particolare nei pazienti a rischio di sovraccarico volêmico con l'utilizzo del plasma. La protamina può revertire l'azione dell'eparina non frazionata.

Farmaci antitrombotici con effetti non-reversibili: non è stata provata la reversibilità dell'azione dei nuovi anticoagulanti (inibitori diretti della trombina e del fattore decimo) e non ci sono evidenze cliniche che il complesso protrombinico arresti efficacemente i sanguinamenti maggiori indotti da questi farmaci. Dabigatran è dializzabile, rivaroxaban e apixaban non lo sono. Per i pazienti nei quali è imminente un intervento chirurgico con timing non precisamente definibile si consiglia lo switch a warfarin.

RIPRESA DELLA TERAPIA ANTITROMBOTICA:

La terapia va reintrodotta quando è assicurata una emostasi efficace.

Poiché il warfarin impiega alcuni giorni ad entrare in azione, può essere ripresa la sua assunzione la sera del giorno in cui la procedura è stata eseguita mentre si raccomanda di ritardare la riassunzione di dabigatran, rivaroxaban e apixaban a 48 ore dopo la procedura.

Il clopidogrel a dose di mantenimento ha un inizio d'azione ritardato e può essere ripreso entro 24 ore dopo la procedura. Il trattamento con altri agenti antiplastrinici inclusa l'aspirina può essere reintrodotta entro 24 ore. Cautela è raccomandata con la reintroduzione di prasugrel e ticagrelor per il rapido inizio della loro azione. Alcune procedure endoscopiche gastrointestinali sono associate ad un danno indotto dalla cauterizzazione e potrebbero causare un sanguinamento ritardato a 7-10 giorni dopo la procedura.

RACCOMANDAZIONI

L'approccio all'uso di farmaci nel periodo periprocedurale dovrebbe essere individualizzato e i pazienti dovrebbero essere coinvolti nel processo decisionale.

Quando possibile l'intervento dovrebbe essere rimandato fino a quando il rischio associato con l'interruzione della terapia è minimo.

Per i pazienti sottoposti a procedure a basso rischio di sanguinamento i farmaci anticoagulanti potrebbero essere continuati mantenendo un INR ai limiti inferiori del range di efficacia.

Per i pazienti sottoposti a procedure ad elevato rischio di sanguinamento e che sono a basso rischio di eventi trombotici la terapia anticoagulante potrebbe essere temporaneamente interrotta per un intervallo appropriato senza l'uso della terapia ponte.

Per i pazienti sottoposti a procedure ad elevato rischio di sanguinamento e che sono a rischio elevato di eventi tromboembolici è indicata la sospensione della terapia anticoagulante ed è fortemente raccomandata l'esecuzione della cosiddetta terapia ponte.

Per pazienti con recente diagnosi di tromboembolismo venoso la chirurgia elettiva dovrebbe essere ritardata per 3 mesi; se è necessario eseguire prima di tale intervallo un intervento, va instaurata una terapia ponte e posizionato un filtro cavale se è stato completato meno di un mese di terapia anticoagulante.

Un intervento in elezione ad elevato rischio di sanguinamento nei pazienti sottoposti a posizionamento di stent coronarico ed in duplice terapia antiaggregante va dilazionato se possibile ad almeno 6 settimane dopo il posizionamento di uno stent non medicato e ad almeno 6 mesi dopo il posizionamento di uno stent medicato; in questo caso l'aspirina dovrebbe essere mantenuta mentre la terapia con tienopiridine dovrebbe essere interrotta ad un intervallo adeguato.

Se deve essere eseguita una procedura ad elevato rischio entro le 6 settimane dopo posizionamento di uno stent metallico o entro i 6 mesi dopo posizionamento di uno stent medicato o nel caso di interventi a basso rischio di sanguinamento se possibile dovrebbe essere continuata la duplice terapia antiaggregante e l'aspirina non dovrebbe essere interrotta

Utilità clinica dei test di funzionalità piastrinica

Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting

Jean-Philippe Collet, M.D., Ph.D., Thomas Cuisset, M.D., Ph.D., Grégoire Rangé, M.D., Guillaume Cayla, M.D., Ph.D., Simon Elhadad, M.D., Christophe Pouillot, M.D., Patrick Henry, M.D., Ph.D., Pascal Motreff, M.D., Ph.D., Didier Carrié, M.D., Ziad Boueri, M.D., Ph.D., Loic Belle, M.D., Eric Van Belle, M.D., Ph.D., Hélène Rousseau, Ph.D., Pierre Aubry, M.D., Jacques Monségu, M.D., Pierre Sabouret, M.D., Stephen A. O'Connor, M.B., B.Ch., Jérémie Abtan, M.D., Mathieu Kerneis, M.D., Christophe Saint-Etienne, M.D., Olivier Barthélémy, M.D., Farzin Beygui, M.D., Ph.D., Johanne Silvain, M.D., Ph.D., Eric Vicaut, M.D., Ph.D., and Gilles Montalescot, M.D., Ph.D. for the ARCTIC Investigators

N Engl J Med 2012; 367:2100-2109 November 29, 2012 DOI: 10.1056/NEJMoa1209979

La risposta alla terapia antiaggregante piastrinica presenta elevata variabilità individuale. L'inibizione piastrinica nei pazienti trattati con clopidogrel può essere insufficiente fino ad un 30% dei casi nei soggetti di razza caucasica; negli Asiatici la percentuale di mancata efficacia risulta ancora superiore. Il clopidogrel è infatti un pro-farmaco: dopo l'assorbimento, viene per buona parte trasformato in metabolita inattivo da parte di esterasi ed una minima parte viene metabolizzata a livello della catena del citocromo P450 nella forma attiva. Il CYP2C19 è un isoenzima del citocromo con un importante polimorfismo genetico

Questo studio si è proposto di esaminare i vantaggi di un monitoraggio "bedside" della funzionalità piastrinica randomizzando in aperto 2440 pazienti candidati ad impianto di stent coronarico a due diverse strategie terapeutiche. La prima era guidata dalla valutazione della inibizione di funzione piastrinica da parte di clopidogrel e aspirina mediante lo strumento VerifyNow prima dell'impianto di stent in sala di emodinamica e successivamente a 14 e a 30 giorni con successiva modificazione della terapia antiaggregante nei pazienti

con inadeguata risposta inibitoria piastrinica. La seconda strategia era convenzionale, senza valutazione della funzionalità piastrinica. L'end point primario è stato un end point composto di morte, infarto miocardico, trombosi dello stent, stroke e rivascolarizzazione urgente ad 1 anno dall'impianto. L'end point secondario principale era composto da trombosi dello stent e da rivascolarizzazione urgente.

Nel primo gruppo di pazienti si rilevava una elevata reattività piastrinica pre-impianto di stent per il clopidogrel nel 34.5 % dei casi e ciò portava alla somministrazione di inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, di una dose carica aggiuntiva di clopidogrel (≥ 600 mg) o di prasugrel (60 mg) seguita da una dose di mantenimento di 150 mg/die per il clopidogrel e di 10 mg/die per il prasugrel. Per l'aspirina si riscontrava una elevata reattività piastrinica pre-impianto di stent nel 7.6 % dei pazienti e a ciò seguiva la somministrazione intravenosa di aspirina prima dell'impianto di stent. Successivi test di funzione piastrinica ed eventuali modificazioni terapeutiche avvenivano a 14 ed a 30 giorni dall'impianto dello stent.

L'end point primario avveniva nel 34.6 % dei pazienti del primo gruppo dove la terapia antiaggregante era monitorata e nel 31.1 % dei pazienti del secondo gruppo che seguiva una strategia terapeutica convenzionale (Hazard Ratio 1.13; 95% intervallo di confidenza IC, 0.98-1.29; P = 0.10). L'end point principale secondario (trombosi dello stent e rivascolarizzazione urgente) avveniva nel 4.9 % dei pazienti del primo gruppo (terapia monitorata) e nel 4.6% dei pazienti del secondo gruppo (terapia convenzionale) (Hazard Ratio, 1.06; 95% IC, 0.74-1.52; P=0.77). La percentuale di sanguinamenti maggiori non differiva significativamente tra i due gruppi (Hazard Ratio 0.70; 95% intervallo di confidenza IC, 0.43-1.14; P=0.15).

Conclusioni: in questo studio la strategia terapeutica che prevede in pazienti sottoposti ad impianto di stent coronarico il monitoraggio della funzionalità piastrinica e la conseguente modifica della terapia antiaggregante non riduce la percentuale di eventi cardiovascolari confrontata con una strategia terapeutica convenzionale, che non prevede il monitoraggio della funzionalità piastrinica.