Nuevos antiagregantes en el SCASEST

Dr Juan Miguel Ruiz Nodar

Hemodinámica y Cardiología Intervencionista.
Hospital General Universitario de Alicante

Madrid, 5 de julio de 2013

Nuevos antiagregantes y SCASEST

- **1- Epidemiología del SCASEST**
- **2- Prasugrel y Ticagrelor en el SCASEST**
- **3- Qué nos dicen las Guías**
- **4- Hacia una individualización del tratamiento**
- **5- Conclusiones**

Nuevos antiagregantes y SCASEST

- **1- Epidemiología del SCASEST**
- 2- Prasugrel y Ticagrelor en el SCASEST
- 3- Qué nos dicen las Guías
- 4- Hacia una individualización del tratamiento
- 5- Conclusiones

SCASEST en Europa

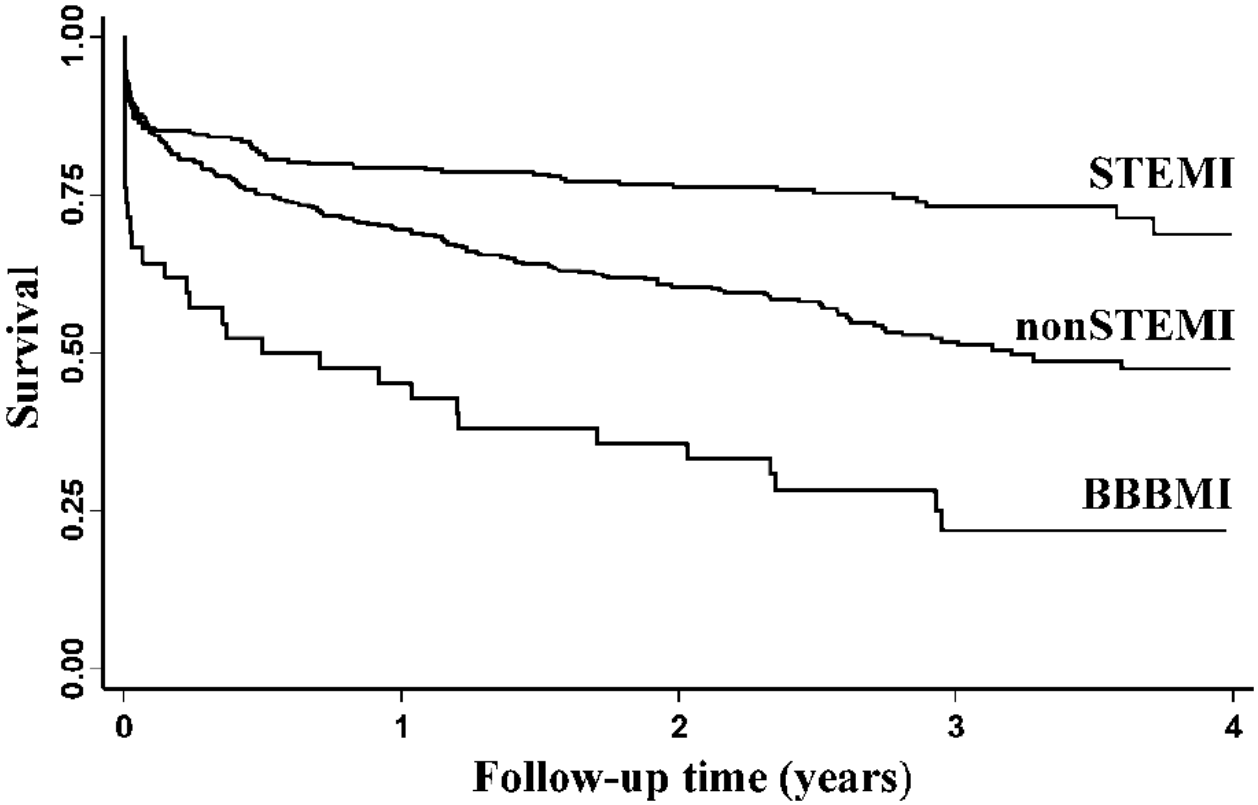
Incidencia Anual de hospitalizaciones

3/1.000 de la población europea

En 4 años la mortalidad se duplica

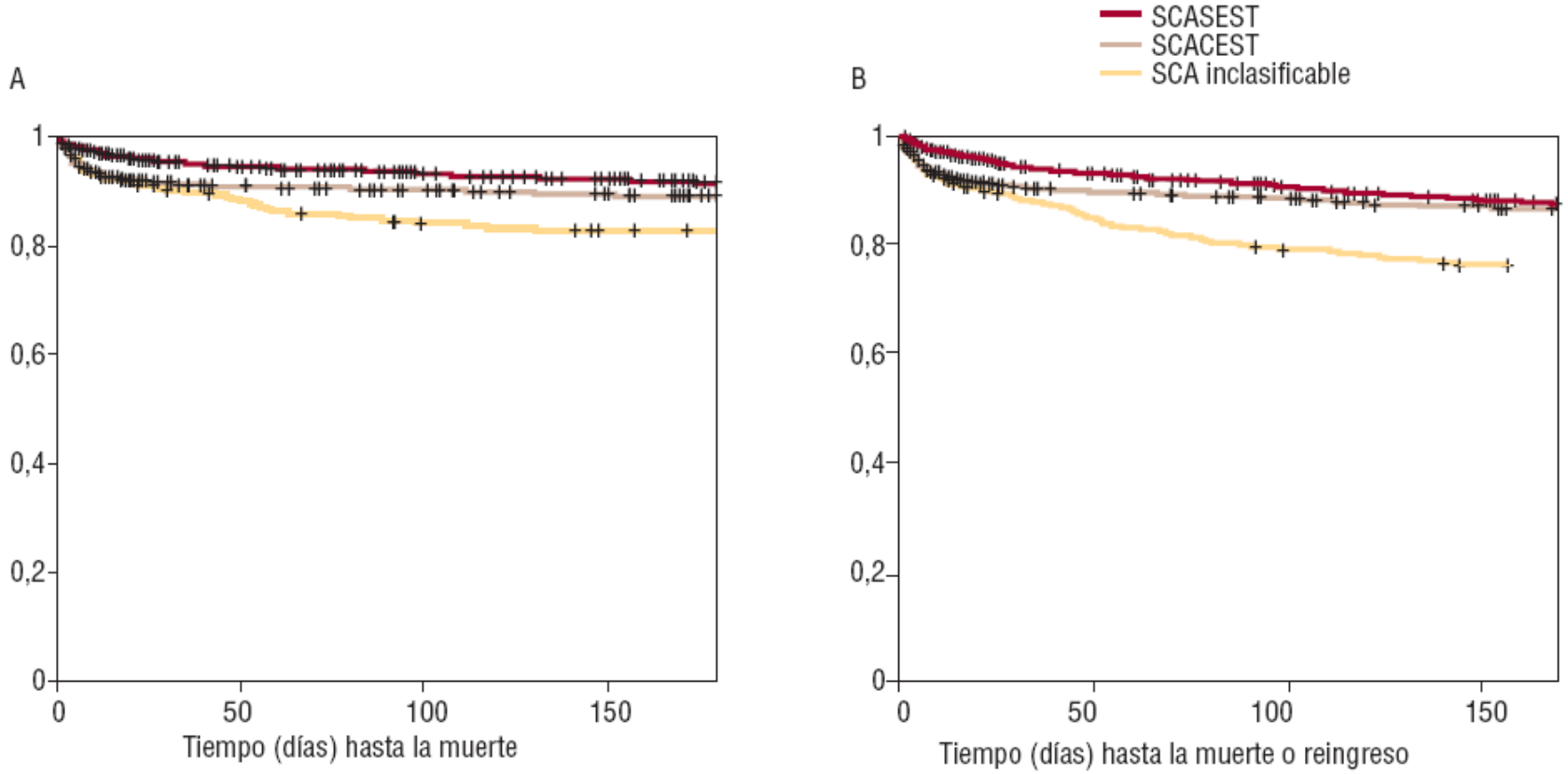
(SCASEST vs SCACEST)

Revascularización temprana + terapia antiplaquetaria intensiva



Bassand J-P, et al. Eur Heart J 2007;28:1598-60
Terkelsen, Eur Heart J 2005;26:18-26

Pronóstico en nuestro medio. Registro MASCARA



Registro MASCARA. Rev Esp Cardiol. 2008;61 (8):803-16.

Pronóstico en nuestro medio. Registro GYSCA

TABLA 3. **Eventos durante la hospitalización y en el seguimiento**

	Total	H. centrales	H. comarcales	p
Eventos durante hospitalización	1.133	599	534	
Evolución a SCACEST	13 (1,1)	8 (1,3)	5 (0,9)	0,36
Hemorragia				
Mayor	5 (0,4)	2 (0,3)	3 (0,6)	0,31
Menor	28 (2,5)	24 (4)	4 (0,7)	< 0,01
Muertes	41 (3,6)	21 (3,5)	20 (3,7)	0,48
Eventos al año	1.082	559	474	
Muerte cardiaca	94 (8,7)	45 (8,1)	49 (9,4)	0,45
Muerte de cualquier causa	108 (10)	50 (8,9)	58 (11,1)	0,26
SCASEST	80 (7,4)	13 (2,3)	67 (12,8)	< 0,01
SCACEST	15 (1,4)	11 (2)	4 (0,8)	0,12
Revascularización	52 (4,8)	21 (3,8)	31 (5,9)	0,12
ECAM	198 (18,3)	75 (13,4)	123 (23,5)	< 0,01

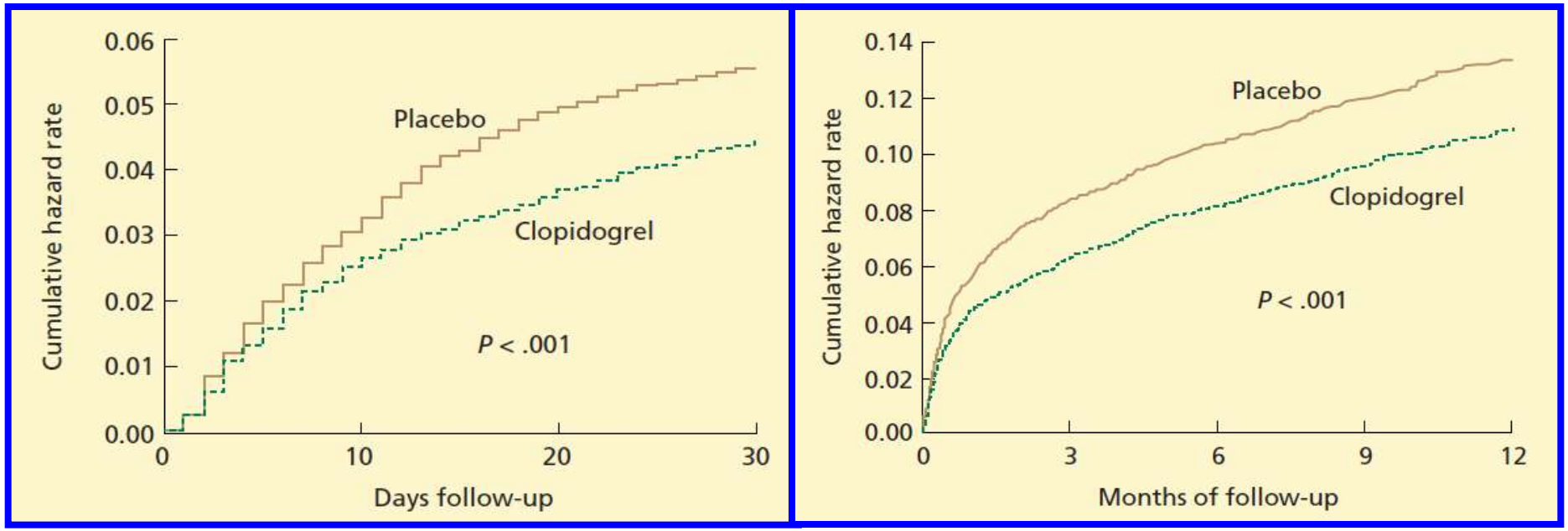
ECAM: eventos cardiacos adversos mayores; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST.
Los resultados se muestran como n (%).

Ruiz-Nodar, Cequier et al. Rev Esp Cardiol. 2010;63:390-9.

PRASUGREL y SCASEST

- 1- Epidemiología del SCASEST
- **2- Prasugrel y Ticagrelor en el SCASEST**
- 3- Qué nos dicen las Guías
- 4- Hacia una individualización del tratamiento
- 5- Conclusiones

CURE trial: Resultados a corto y largo plazo.



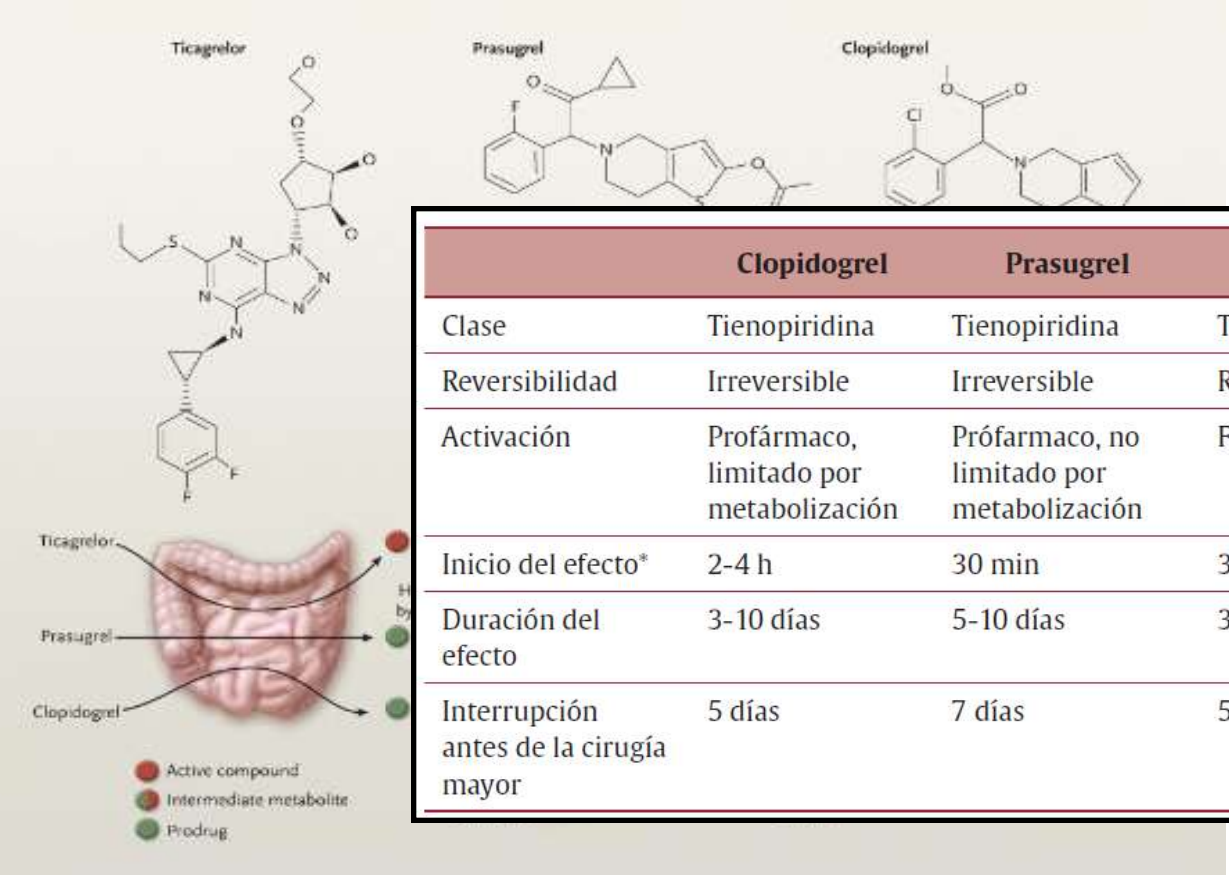
- Clopidogrel demostró en el estudio CURE el beneficio clínico de añadir Clopidogrel al tratamiento estandar con AAS, en pacientes que presentan un sindrome coronario agudo.

- Una limitación importante del Clopidogrel es que existe un porcentaje importante de pacientes (+/-**25%**) que son **no-respondedores**, lo cual se relaciona con una mayor tasa de nuevos eventos.

CURE Trial. NEJM 2001;345:494-502

Comparativa farmacocinética:

Tienopiridinas vs CPTP



	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Clase	Tienopiridina	Tienopiridina	Triazolopirimidina
Reversibilidad	Irreversible	Irreversible	Reversible
Activación	Profármaco, limitado por metabolización	Prófarmaco, no limitado por metabolización	Fármaco activo
Inicio del efecto*	2-4 h	30 min	30 min
Duración del efecto	3-10 días	5-10 días	3-4 días
Interrupción antes de la cirugía mayor	5 días	7 días	5 días

Albert Shömig. Editorial, NEJM. 2009;361 (11):1108-11

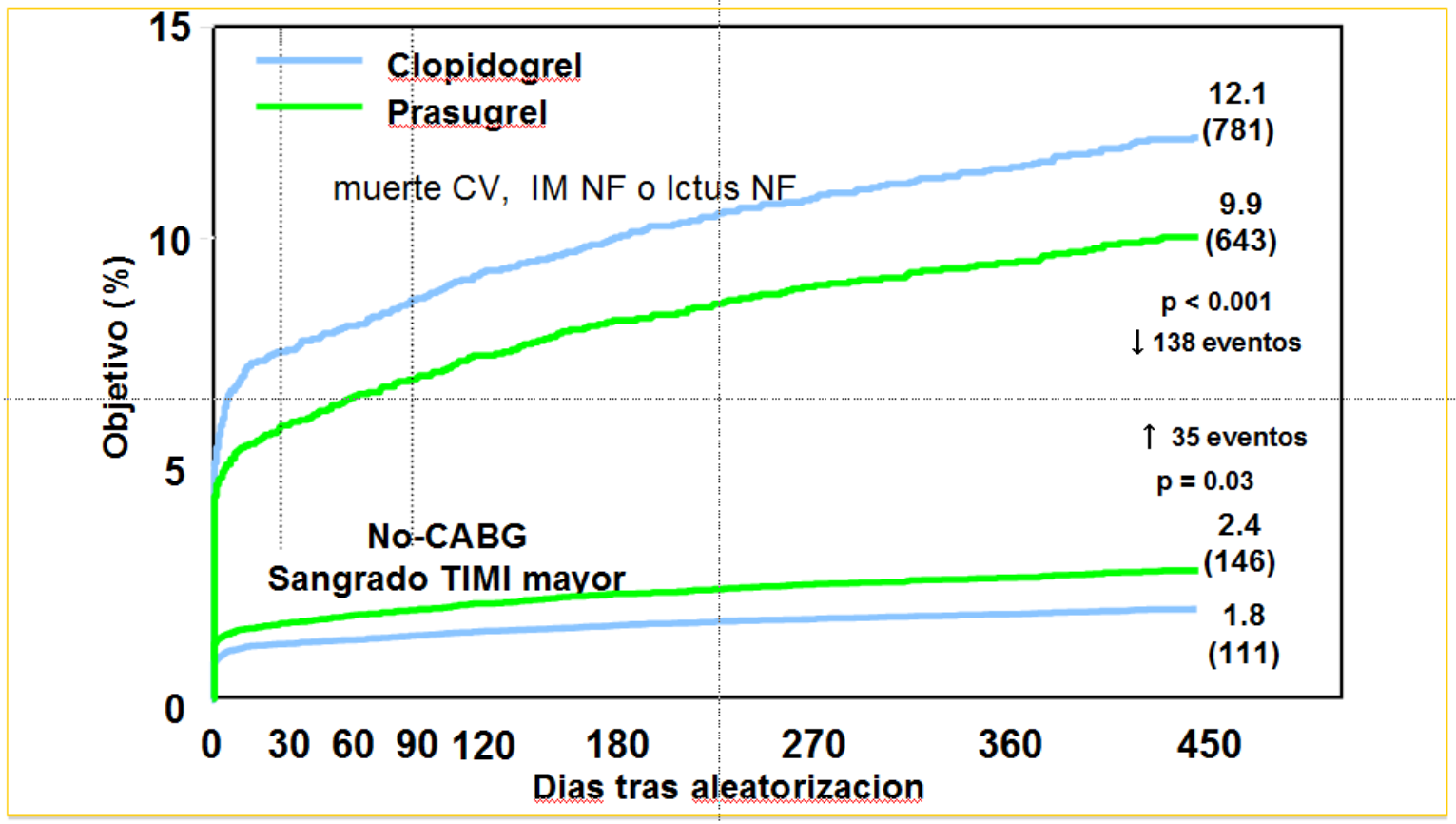
PRASUGREL

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes

Stephen D. Wiviott, M.D., Eugene Braunwald, M.D., Carolyn H. McCabe, B.S., Gilles Montalescot, M.D., Ph.D., Wilfried Bonnet, M.D., Manuel Gottlieb, M.D., Franz-Joseph Neumann, M.D., Diego Ardissino, M.D., Stefano De Servi, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Jeffrey Riesmeyer, M.D., Govinda Weerakkody, Ph.D., C. Michael Gibson, M.D., and Elliott M. Antman, M.D., for the TRITON–TIMI 38 Investigators*

Endpoint primario; muerte CV, IAM no mortal, Ictus no mortal.



Wiviott et al. NEJM 2007;357:2001-5

Triton-TIMI 38

Table 2. Major Efficacy End Points in the Overall Cohort at 15 Months.*

End Point	Prasugrel (N=6813)	Clopidogrel (N=6795)	Hazard Ratio for Prasugrel (95% CI)	P Value†
	no. of patients (%)			
Death from cardiovascular causes, nonfatal MI, or nonfatal stroke (primary end point)	643 (9.9)	781 (12.1)	0.81 (0.73–0.90)	<0.001
Death from cardiovascular causes	133 (2.1)	150 (2.4)	0.89 (0.70–1.12)	0.31
Nonfatal MI	475 (7.3)	620 (9.5)	0.76 (0.67–0.85)	<0.001
Nonfatal stroke	61 (1.0)	60 (1.0)	1.02 (0.71–1.45)	0.93
Death from any cause	188 (3.0)	197 (3.2)	0.95 (0.78–1.16)	0.64
Death from cardiovascular causes, nonfatal MI, or urgent target-vessel revascularization	652 (10.0)	798 (12.3)	0.81 (0.73–0.89)	<0.001
Death from any cause, nonfatal MI, or nonfatal stroke	692 (10.7)	822 (12.7)	0.83 (0.75–0.92)	<0.001
Urgent target-vessel revascularization	156 (2.5)	233 (3.7)	0.66 (0.54–0.81)	<0.001
Death from cardiovascular causes, nonfatal MI, nonfatal stroke, or rehospitalization for ischemia	797 (12.3)	938 (14.6)	0.84 (0.76–0.92)	<0.001
Stent thrombosis‡	68 (1.1)	142 (2.4)	0.48 (0.36–0.64)	<0.001

Wiviott et al. NEJM 2007;357:2001-5

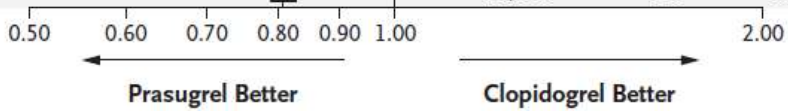
TRITON: Objetivos de Seguridad

Table 3. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Bleeding End Points in the Overall Cohort at 15 Months.*

End Point	Prasugrel (N=6741)	Clopidogrel (N=6716)	Hazard Ratio for Prasugrel (95% CI)	P Value
	no. of patients (%)			
Non–CABG-related TIMI major bleeding (key safety end point)	146 (2.4)	111 (1.8)	1.32 (1.03–1.68)	0.03
Related to instrumentation	45 (0.7)	38 (0.6)	1.18 (0.77–1.82)	0.45
Spontaneous	92 (1.6)	61 (1.1)	1.51 (1.09–2.08)	0.01
Related to trauma	9 (0.2)	12 (0.2)	0.75 (0.32–1.78)	0.51
Life-threatening†	85 (1.4)	56 (0.9)	1.52 (1.08–2.13)	0.01
Related to instrumentation	28 (0.5)	18 (0.3)	1.55 (0.86–2.81)	0.14
Spontaneous	50 (0.9)	28 (0.5)	1.78 (1.12–2.83)	0.01
Related to trauma	7 (0.1)	10 (0.2)	0.70 (0.27–1.84)	0.47
Fatal‡	21 (0.4)	5 (0.1)	4.19 (1.58–11.11)	0.002
Nonfatal	64 (1.1)	51 (0.9)	1.25 (0.87–1.81)	0.23
Intracranial	19 (0.3)	17 (0.3)	1.12 (0.58–2.15)	0.74
Major or minor TIMI bleeding	303 (5.0)	231 (3.8)	1.31 (1.11–1.56)	0.002
Bleeding requiring transfusion§	244 (4.0)	182 (3.0)	1.34 (1.11–1.63)	<0.001
CABG-related TIMI major bleeding¶	24 (13.4)	6 (3.2)	4.73 (1.90–11.82)	<0.001

Subgrupos preseleccionados

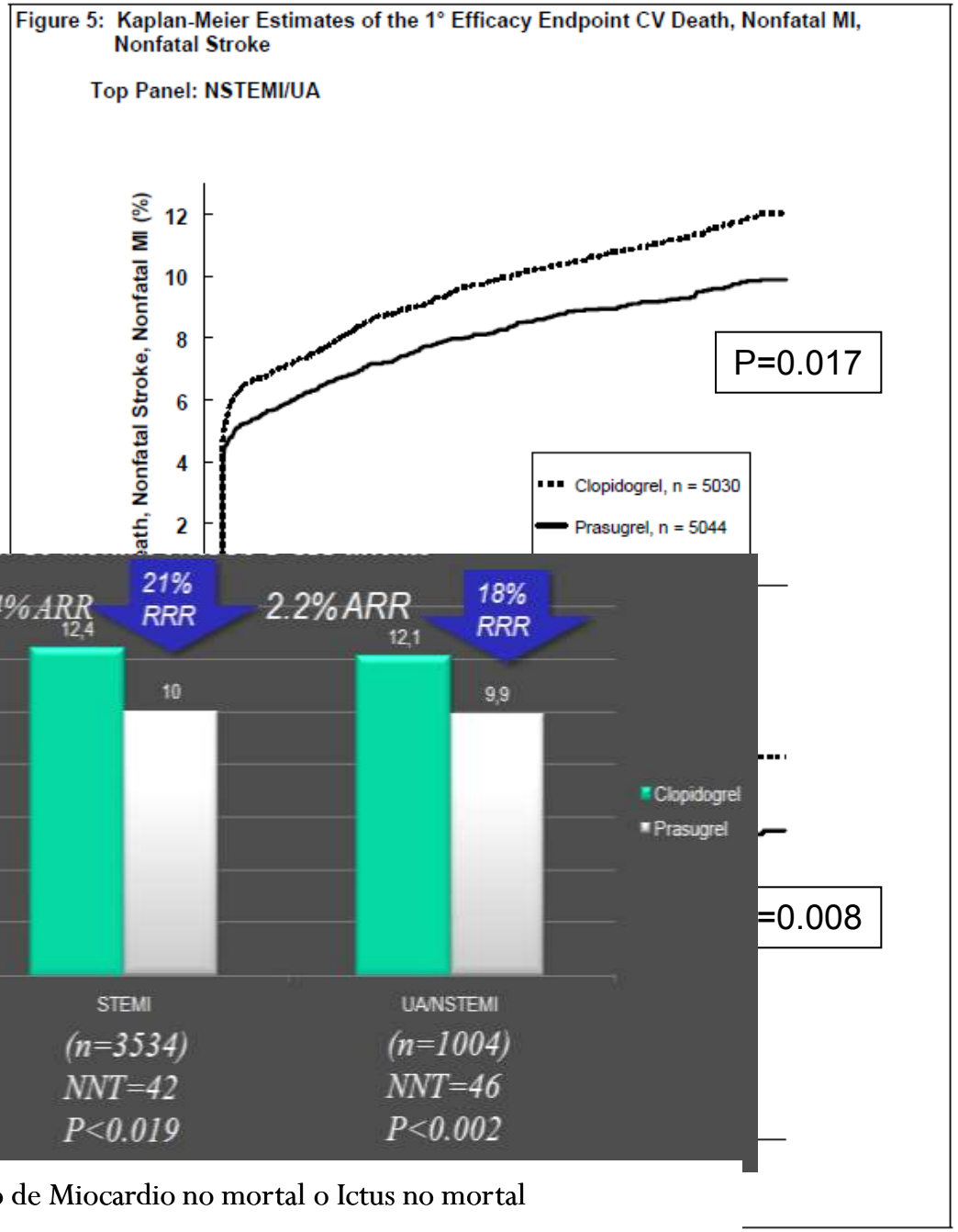
Baseline Characteristics	Hazard Ratio for Prasugrel Efficacy (95% CI)	Total No. of Patients	Prasugrel (%)	Clopidogrel (%)	Reduction in Risk (%)
Overall		13,608	9.9	12.1	19
Unstable angina or non–ST-elevation MI		10,074	9.9	12.1	18
ST-elevation MI		3,534	10.0	12.4	21
Sex					
Male		10,085	9.5	11.9	21
Female		3,523	11.0	12.6	12
Age					
<65 yr		8,322	8.1	10.6	25
65–74 yr		3,477	10.7	12.3	14
≥75 yr		1,809	17.2	18.3	6
Diabetes mellitus					
No		10,462	9.2	10.6	14
Yes		3,146	12.2	17.0	30
Stent placement during index procedure					
Bare-metal stent only		6,461	10.0	12.2	20
≥1 Drug-eluting stent		6,383	9.4	11.6	18
Glycoprotein IIb/IIIa receptor–antagonist use					
Yes		7,414	10.4	12.9	21
No		6,194	9.3	11.0	16
Creatinine clearance					
<60 ml/min		1,490	15.1	17.5	14
≥60 ml/min		11,890	9.0	11.1	20



Wiviott et al. NEJM 2007;357:2001-5

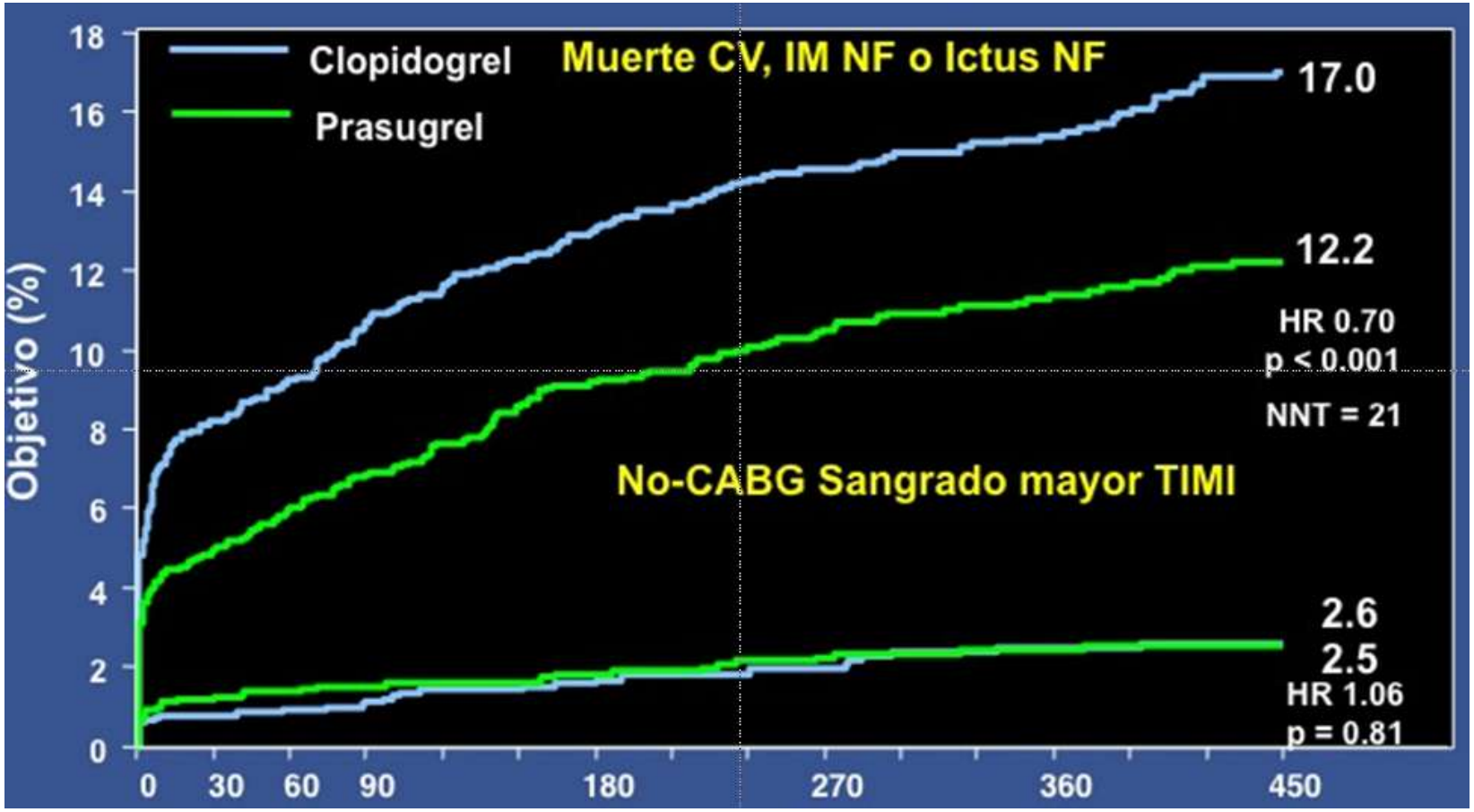
Beneficios del Prasugrel:

SCASEST vs SCACEST



Objetivo primario: muerte CV, Infarto de Miocardio no mortal o Ictus no mortal

Triton-TIMI 38: Subgrupo diabetes (n=3146)



Wiviott et al. Circulation 2008;118:1626-36

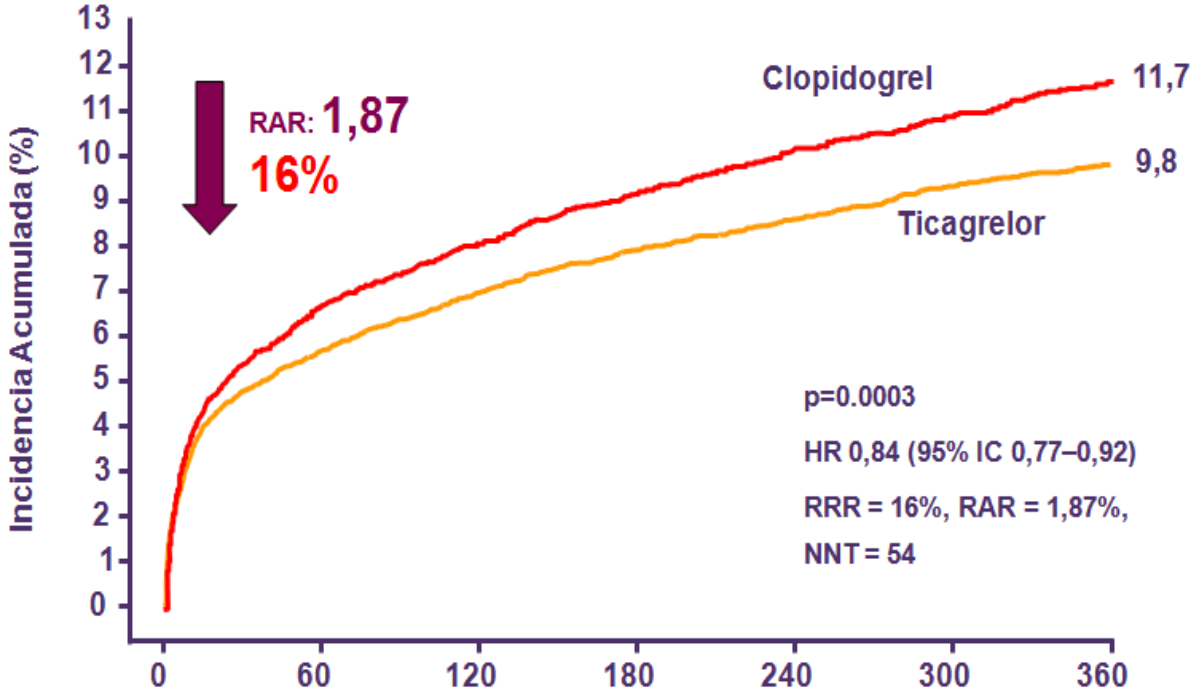
TICAGRELOR

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes

Lars Wallentin, M.D., Ph.D., Richard C. Becker, M.D., Andrzej Budaj, M.D., Ph.D., Christopher P. Cannon, M.D., Håkan Emanuelsson, M.D., Ph.D., Claes Held, M.D., Ph.D., Jay Horrow, M.D., Steen Husted, M.D., D.Sc., Stefan James, M.D., Ph.D., Hugo Katus, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Benjamin M. Scirica, M.D., M.P.H., Allan Skene, Ph.D., Philippe Gabriel Steg, M.D., Robert F. Storey, M.D., D.M., and Robert A. Harrington, M.D., for the PLATO Investigators*

Objetivo Primario de Eficacia: Muerte CV, IM e Ictus

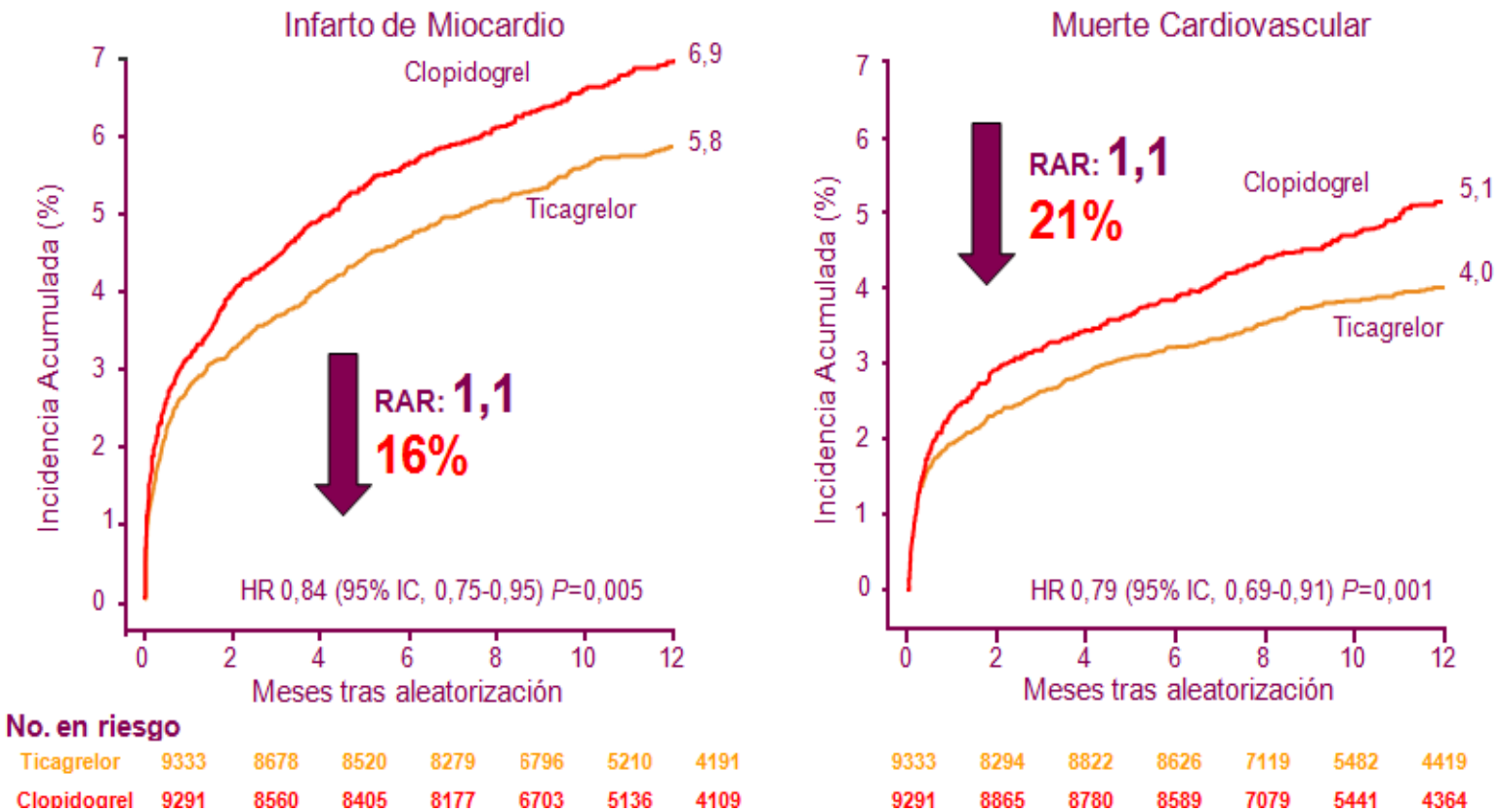


No. en riesgo							
Ticagrelor	9,333	8,628	8,460	8,219	6,743	5,161	4,147
Clopidogrel	9,291	8,521	8,362	8,124	6,743	5,096	4,047

Wallentin et al. NEJM 2009;361:1045-57

PLATO trial

Objetivos Secundarios de Eficacia



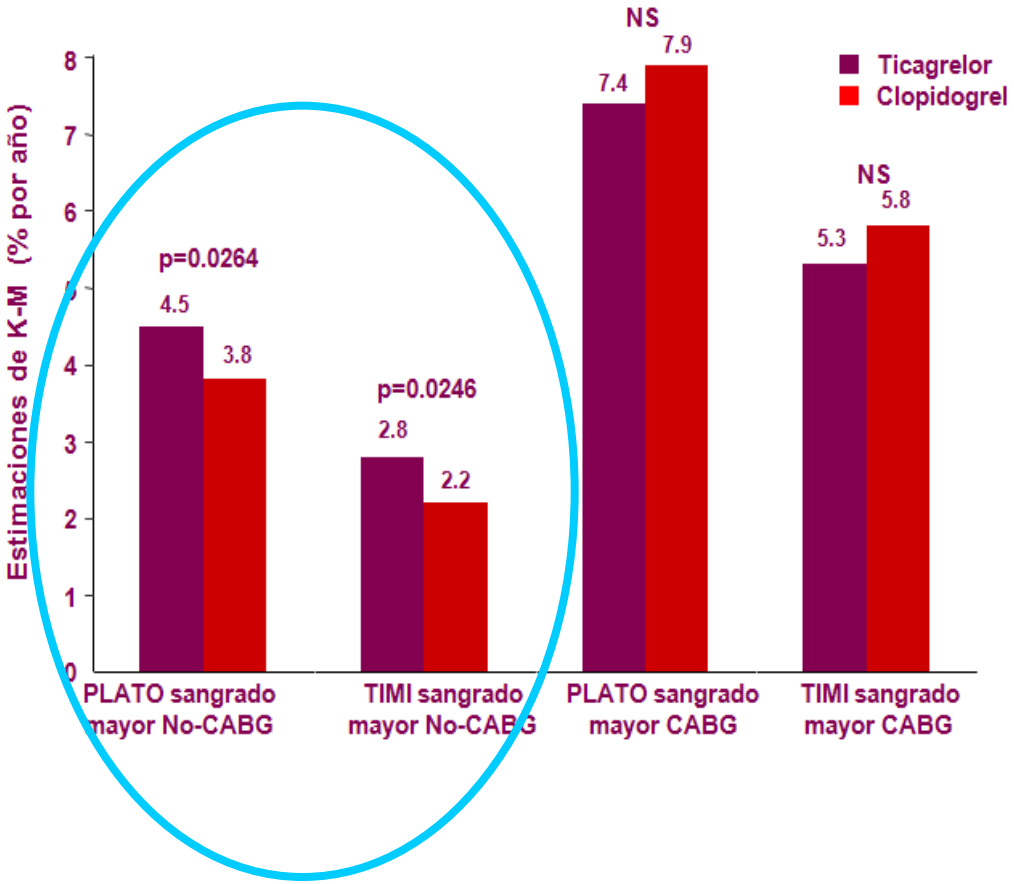
Wallentin et al. NEJM 2009;361:1045-57

PLATO: Objetivos de Seguridad

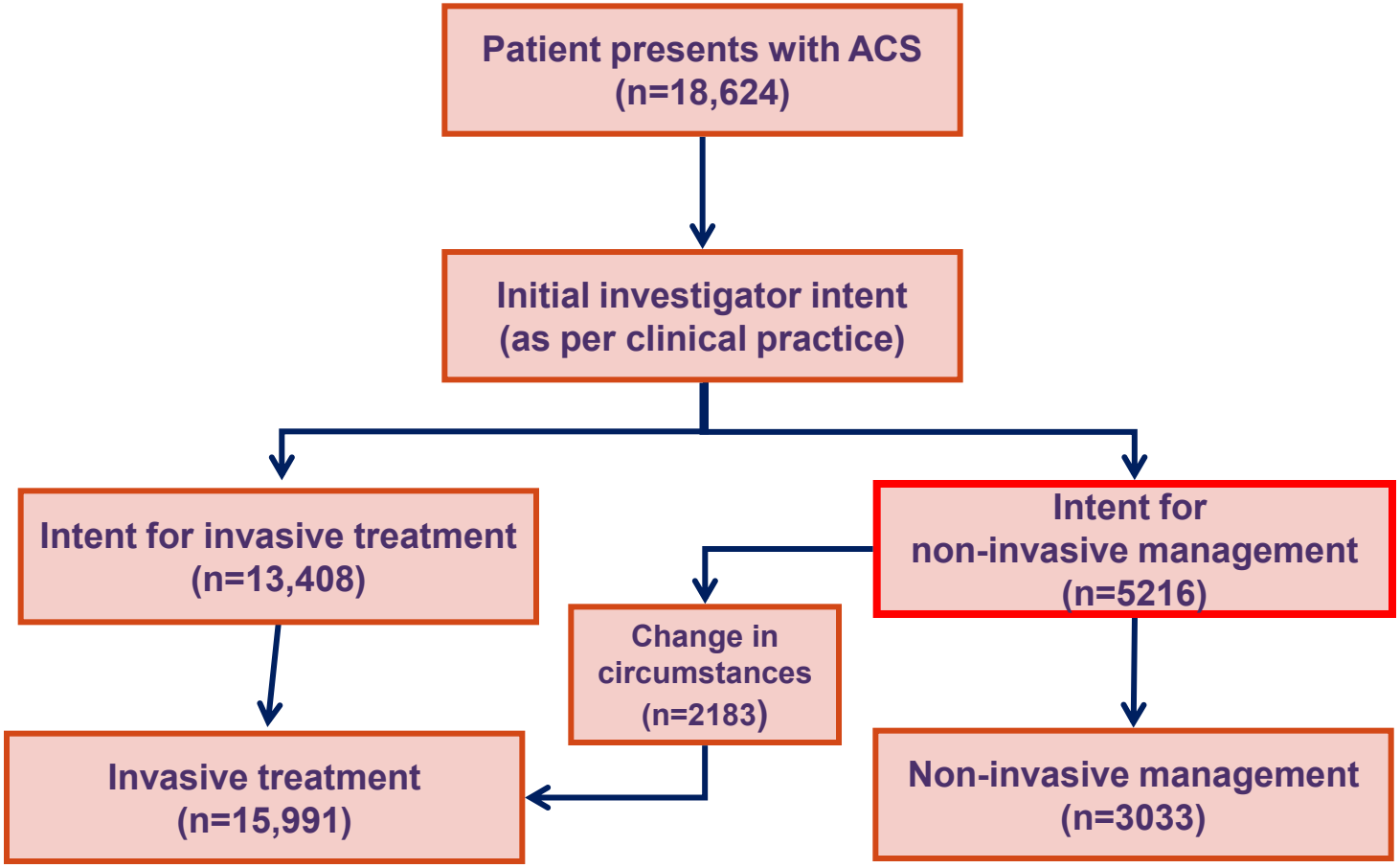
Objetivo Primario

Objetivo Secundario

(Sangrados Mayores No relacionados y relacionados con CABG)

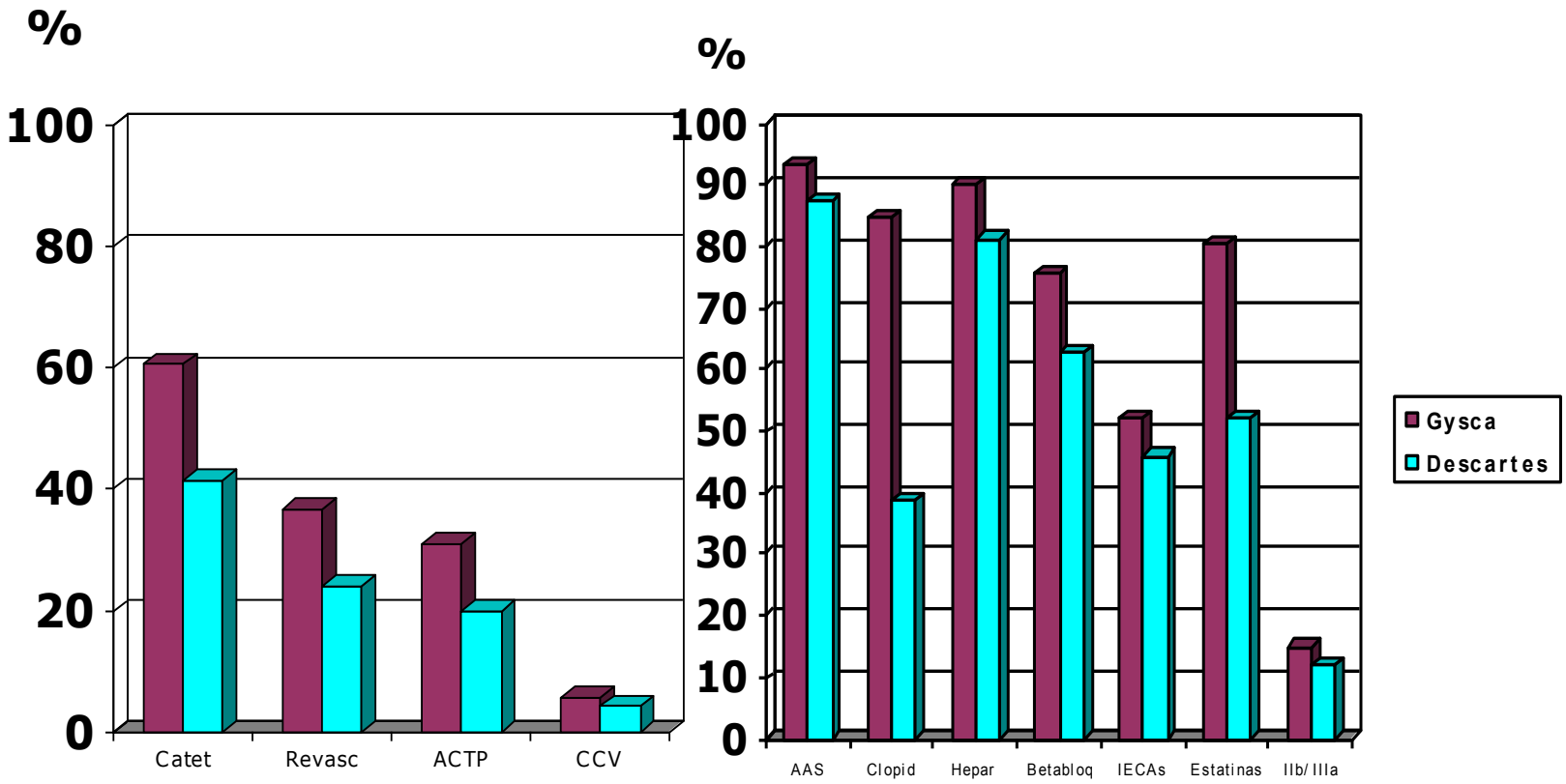


Diseño


Patient presents with ACS
(n=18,624)
Initial investigator intent
(as per clinical practice)
Intent for invasive treatment
(n=13,408)
Intent for
non-invasive management
(n=5216)
Change in
circumstances
(n=2183)
Invasive treatment
(n=15,991)
Non-invasive management
(n=3033)

¿Cuánto invasivo somos?

Impacto del tipo de hospital en el tratamiento y evolución de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST



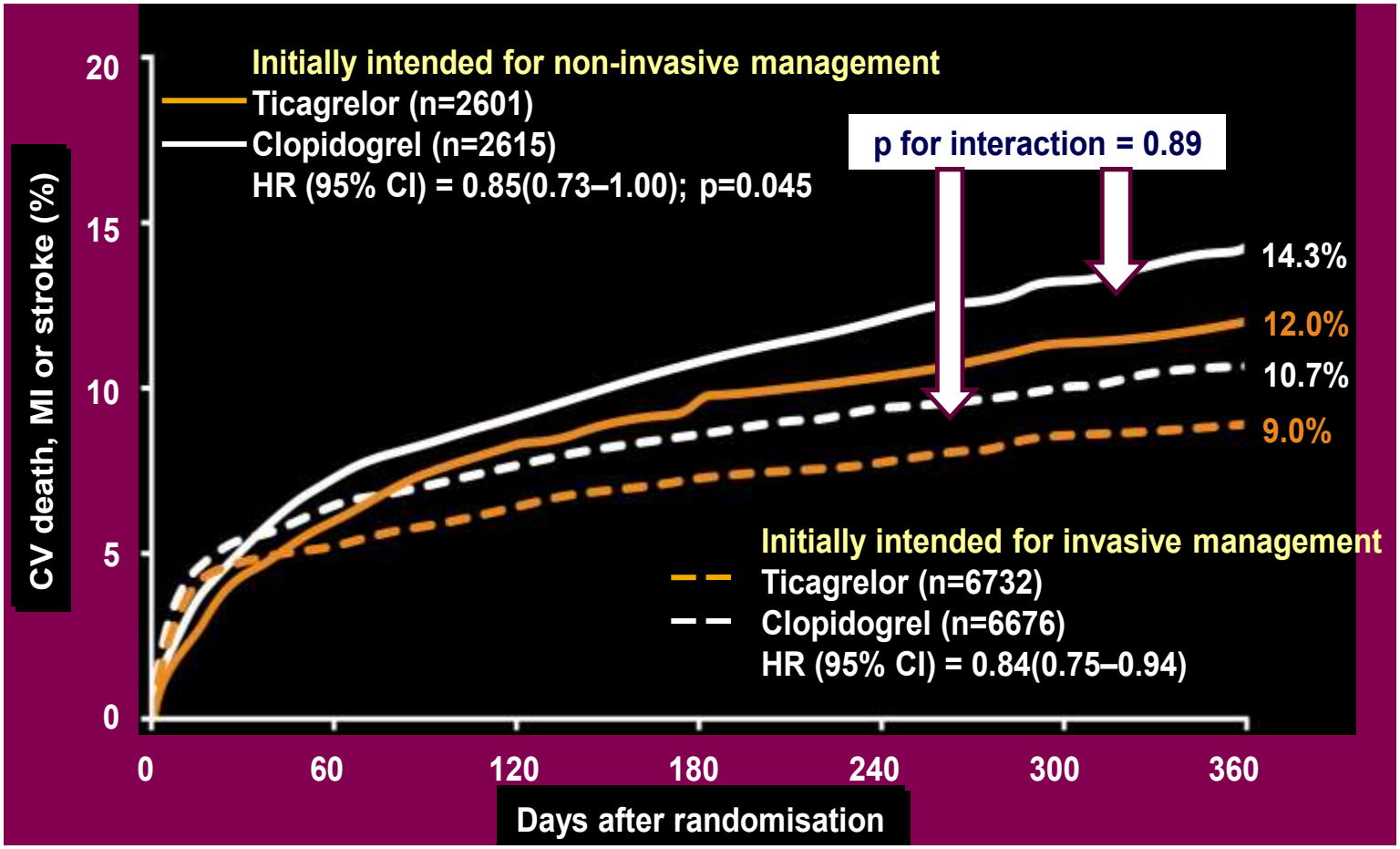
Ruiz-Nodar, Cequier. Rev Esp Cardiol. 2010;63:390-9
Bueno H. Rev Esp Cardiol 2005;58:244-52

Hospitales con o sin hemodinámica

	TOTAL	H. Centrales	H. Comarcales	p
Nº pacientes	1133	599	534	
Servicio responsable				<0.001
Medicina interna	112 (9.9%)	**0**	**112 (21%)**	
Planta cardiología	640 (56.5%)	351 (58.6%)	289 (54.1%)	
Unidad coronaria o UCI	381(33.6%)	**248 (41.4%)**	**133 (24.9%)**	
Cateterismo				
Cateterismo realizado	687 (60.6%)	**424 (70.8%)**	**263 (49.2%)**	<0.001
TTº médico	270(39.3%)	166(39.2%)	104 (39.5%)	NS
ACTP	355(51.7%)	213(50.2%)	142 (54.0%)	NS
CCV	62 (9.0%)	45(10.6)	17 (6.5%)	NS
Revascularizados	417 (36.8%)	**258 (43.1%)**	**159(29.7%)**	<0.01

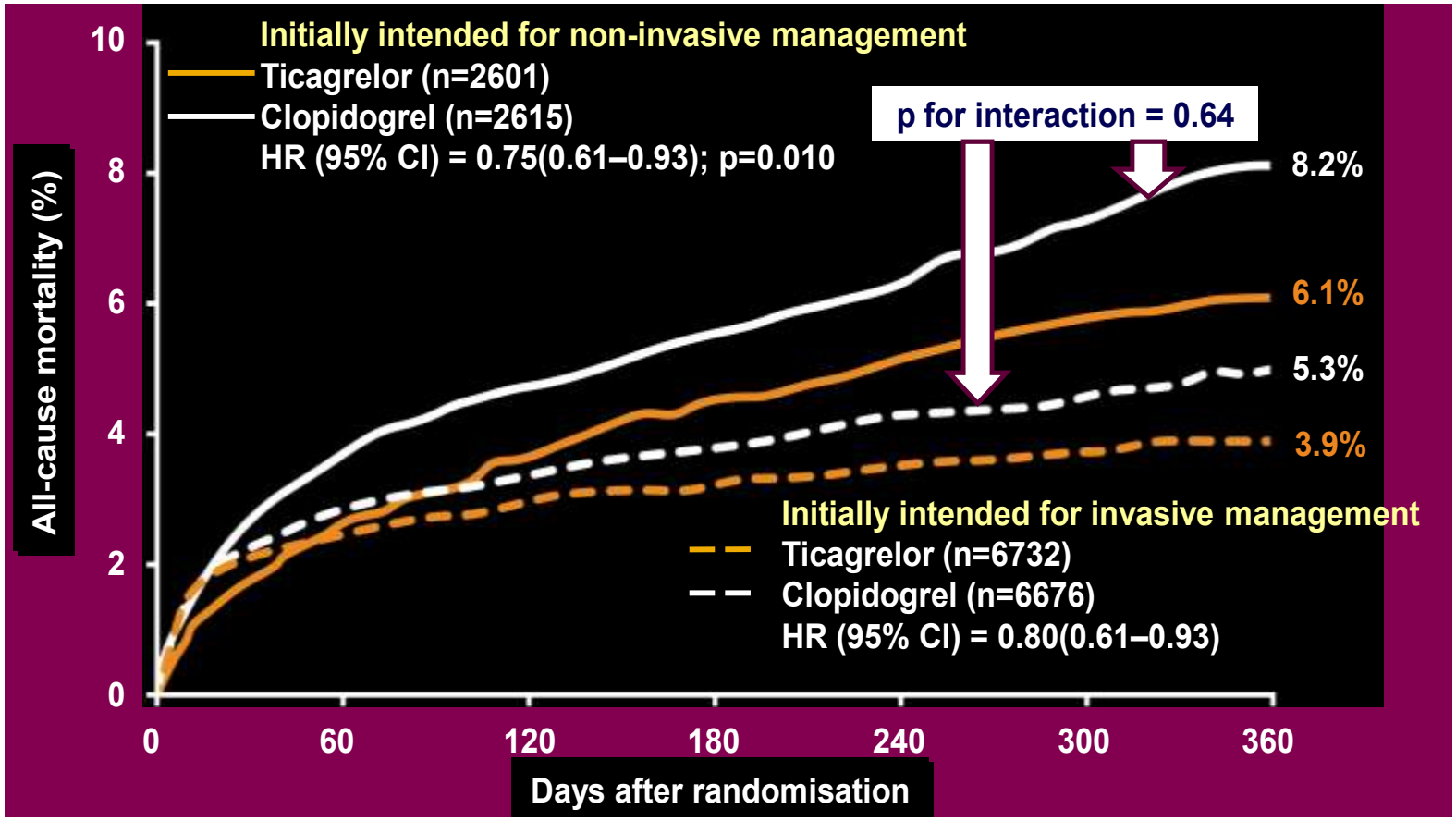
Ruiz-Nodar, Cequier. Rev Esp Cardiol. 2010;63:390-9

No invasivo: end-point primario

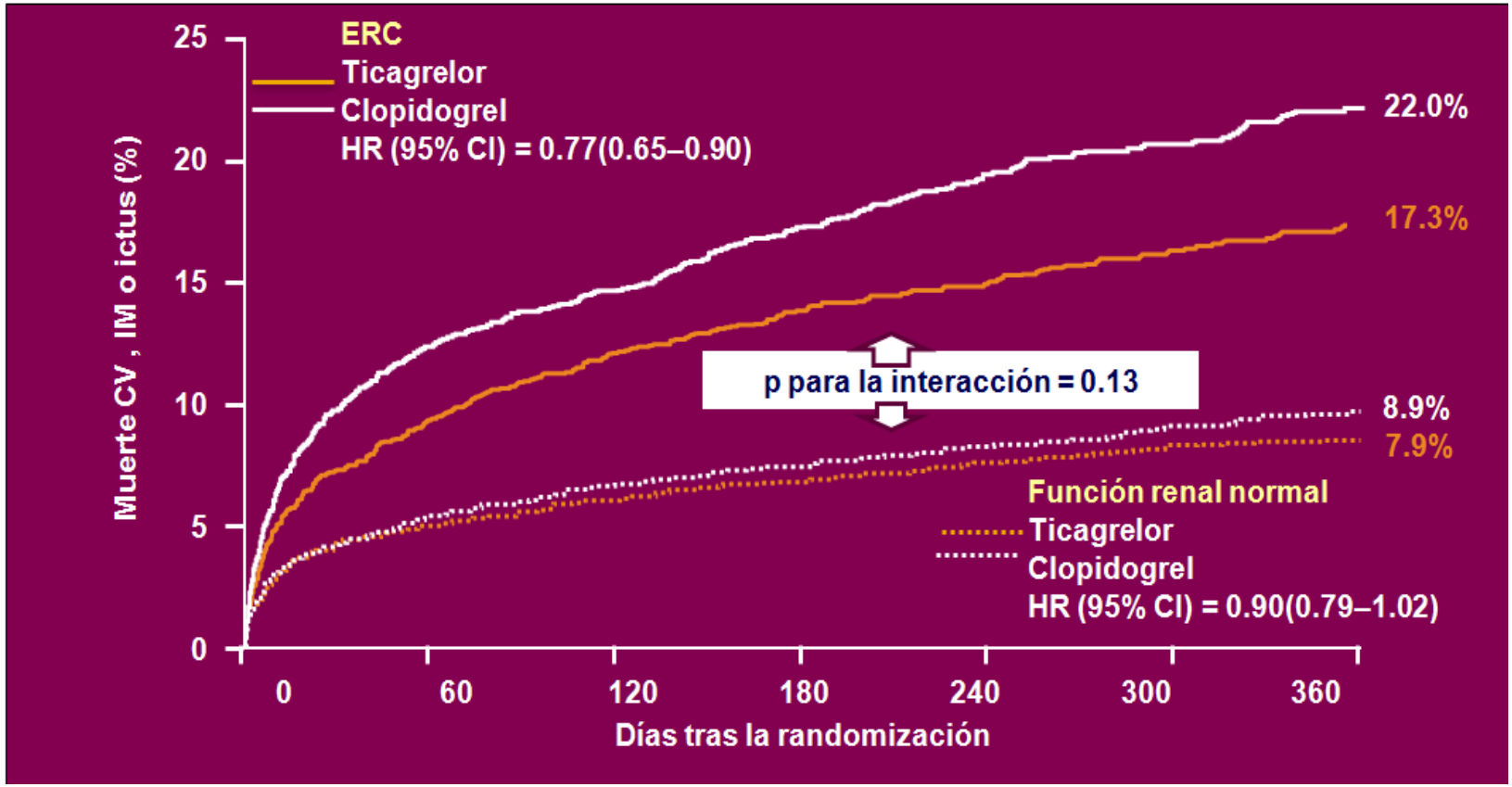


El beneficio con ticagrelor en la variable de eficacia, es consistente con los resultados en el estudio PLATO general.

No invasivo: Muerte de cualquier causa

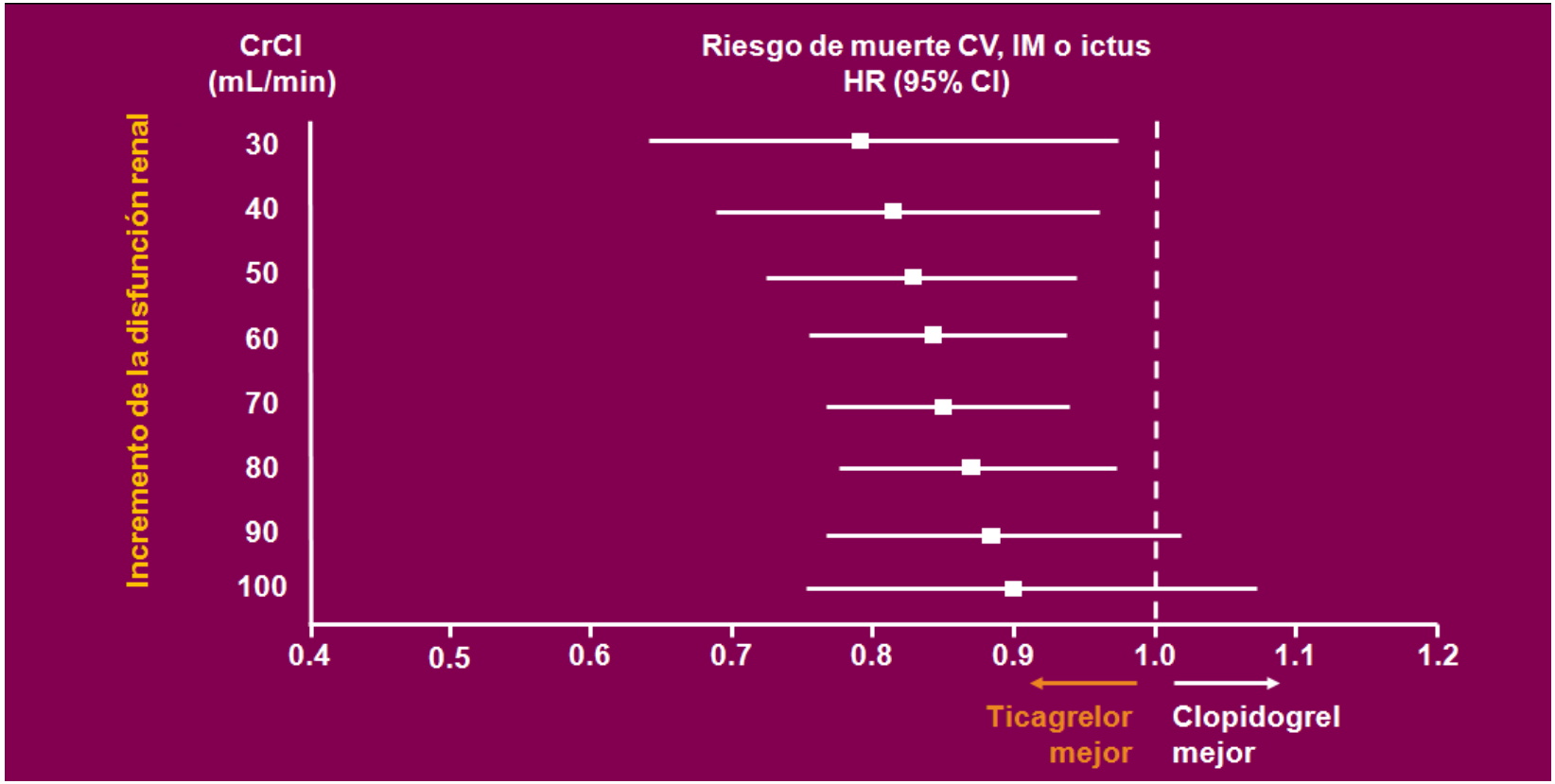


IRC: Objetivo Primario de Eficacia



James S, et al. *Circulation* 2010;122:1056–1067;
Wallentin L, et al. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.

Influencia del ClCr



A peor función renal mayor eficacia con Ticagrelor

Principales eventos adversos
- Disnea

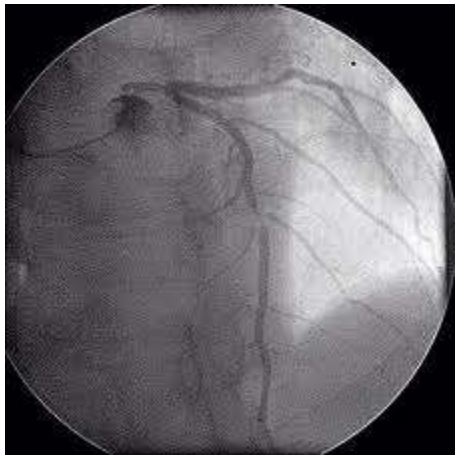
Todos los Pacientes	Ticagrelor (n=6732)	Clopidogrel (n=6676)	*Valor P*
Disnea	13.8%	7.8%	<0.001
Disnea que requiere discontinuar el tratamiento	0.9%	0.1%	<0.001

- Aproximadamente sólo 1/100 discontinuaron el tratamiento por disnea.
- Episodios leves a moderados y con duración menor a una semana.

El todo y la parte

Manejo del SCASEST que acaba en cateterismo

1 a 5 días



30%

CLOPIDOGREL
PRASUGREL
TICAGRELOR

61%

CLOPIDOGREL
PRASUGREL
TICAGRELOR

9 %

CLOPIDOGREL
PRASUGREL
TICAGRELOR

1- CLOPIDOGREL
2- PRASUGREL
3- TICAGRELOR

100 %

Nuevos antiagregantes y SCASEST

- 1- Epidemiología del SCASEST
- 2- Prasugrel y Ticagrelor en el SCASEST
- **3- Qué nos dicen las Guías**
- 4- Hacia una individualización del tratamiento
- 5- Conclusiones

Guías para el manejo del SCASEST

Se recomienda ticagrelor (180 mg dosis de carga, 90 mg dos veces al día) para todos los pacientes con un riesgo de episodios isquémicos de moderado a alto (p. ej., troponinas elevadas), independientemente de la estrategia inicial de tratamiento, incluso los pretratados con clopidogrel (que se debe interrumpir cuando se inicie el tratamiento con ticagrelor)	I	B
Se recomienda prasugrel (60 mg dosis de carga, 10 mg dosis diaria) para pacientes que nunca han tomado inhibidores $P2Y_{12}$ (especialmente diabéticos) de los que se conozca la anatomía coronaria y que vayan a someterse a ICP, excepto si hay riesgo elevado de hemorragia que ponga en peligro la vida u otras complicaciones[d]	I	B
Se recomienda clopidogrel (300 mg dosis de carga, 75 mg dosis diaria) para pacientes a los que no se puede tratar con ticagrelor o prasugrel	I	A

Guías de la Sociedad Europea Cardiología. Hamm et al. Eur.Heart.J. 2011

¿Podemos usar el Prasugrel en “upstream”?

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Find Studies | About Clinical Studies | Submit Studies | Resources | About This Site

Home > Find Studies > Study Record Detail

A Comparison of Prasugrel at PCI or Time of Diagnosis of Non-ST Elevation Myocardial Infarction (ACCOAST)

This study has been completed.

Sponsor:
Eli Lilly and Company

Collaborator:
Daiichi Sankyo Co., Ltd.

Information provided by (Responsible Party):
Eli Lilly and Company

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT01015287

First received: November 17, 2009
Last updated: February 22, 2013
Last verified: February 2013
History of Changes

Full Text View | Tabular View | **No Study Results Posted** | Disclaimer | How to Read a Study Record

No Study Results Posted on ClinicalTrials.gov for this Study

About Study Results Reporting on ClinicalTrials.gov

Study Status:	This study has been completed.
Study Completion Date:	February 2013
Primary Completion Date:	January 2013 (Final data collection date for primary outcome measure)

Nuevos antiagregantes y SCASEST

- 1- Epidemiología del SCASEST
- 2- Prasugrel y Ticagrelor en el SCASEST
- 3- Qué nos dicen las Guías
- **4- Hacia una individualización del tratamiento**
- 5- Conclusiones

SELECCIÓN DEL MEJOR FÁRMACO

- **Prasugrel:**
  - **SCASEST revascularizado con stents**
  - **Diabetes**

- **Ticagrelor:**
  - **SCASEST: cualquier tipo de estrategia**
  - **IRC**
  - **Bypasses**

CONTRAINDICACIONES

- **Prasugrel:**
  - **>75 años**
  - **<60 kilos**
  - **AIT**
  - **Hemorragia Intracraneal**
  - **Hepatopatía grave**

- **Ticagrelor:**
  - **Asma**
  - **Bradicardia sintomática**
  - **Hemorragia Intracraneal**
  - **Hepatopatía grave**

PRECAUCIONES

- **Prasugrel:**
  - **Hemorragia digestiva**
  - **AINEs**
  - **ACO**
  - **IRC**

- **Ticagrelor:**
  - **EPOC severo**
  - **AINEs**
  - **ACO**
  - **Hiperuricemia**
  - **Sinvastatina >40 mg**

Nuevos antiagregantes y SCASEST

- 1- Epidemiología del SCASEST
- 2- Prasugrel y Ticagrelor en el SCASEST
- 3- Qué nos dicen las Guías
- 4- Hacia una individualización del tratamiento
- **5- Conclusiones**

Conclusiones

- El SCASEST presenta un pronóstico a largo plazo peor que el del Infarto con elevación del ST. El manejo invasivo precoz y una terapia intensiva antiplaquetaria son claves en el manejo de estos pacientes.

- Nueva etapa del manejo del SCASEST con nuevos fármacos, Prasugrel y Ticagrelor, que mejoran los resultados del clopidogrel.

- El Ticagrelor es el único fármaco que nos permite tratar todo el espectro de pacientes con SCASEST desde el ingreso sin necesidad de suspensión ni de switch a ningún otro fármaco.

Muchas gracias