

DA UN BLOCCANTE P2Y₁₂ ALL'ALTRO: QUANDO E COME FARE LO "SWITCH"

M. Ferri, S. Savonitto

**S.C. di Cardiologia,
Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare e Area Critica,
Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova di Reggio Emilia - IRCCS.**

I bloccanti del recettore piastrinico P2Y₁₂ sono indicati, in aggiunta all'aspirina, nella terapia e nella prevenzione secondaria delle Sindromi Coronariche Acute (SCA), con maggiore grado di forza ed evidenza nei pazienti che vadano incontro ad angioplastica coronarica con impianto di stent. L'introduzione di prasugrel e ticagrelor ha permesso di superare alcune delle limitazioni caratteristiche di clopidogrel, e in particolare il lento inizio d'azione, la scarsa potenza e la scarsa prevedibilità dell'attività antiplastrinica. Due studi di ampie dimensioni hanno chiaramente dimostrato la superiorità clinica di questi nuovi farmaci rispetto a clopidogrel^{1,2}.

Le più recenti linee guida ESC sono abbastanza categoriche sull'utilizzo degli inibitori del recettore P2Y₁₂ nelle sindromi coronariche acute^{3,4}: esse limitano l'utilizzo di clopidogrel ai pazienti che non possono assumere prasugrel o ticagrelor. Le linee guida AHA/ACCF^{5,6} pongono invece sullo stesso piano l'utilizzo delle tre molecole antiplastriniche, non indicando alcun ordine di preferenza e lasciando al clinico la scelta sulla base del singolo caso, in particolare dopo valutazione combinata del rischio ischemico e di quello emorragico.

L'evenienza di passare da una molecola all'altra può occorrere nei seguenti casi:

- preferenza per un'antiaggregazione più potente e prevedibile in pazienti che abbiano ricevuto trattamento iniziale con clopidogrel (cosiddetto "pre-trattamento") prima di coronarografia/angioplastica (switch clopidogrel-prasugrel o clopidogrel-ticagrelor).
- Reazioni allergiche a uno dei farmaci (possibili tutte le opzioni).
- Prudente "downgrading" della terapia antiplastrinica in pazienti trattati con prasugrel o ticagrelor che sviluppino indicazione a terapia anticoagulante orale (ad esempio, fibrillazione atriale o trombosi ventricolare sinistra).

Lo scenario più frequente

Poiché prasugrel e ticagrelor hanno indicazione limitata alla terapia delle SCA, lo scenario più frequente di switch è quello in cui pazienti inizialmente trattati con clopidogrel abbiano indicazione preferenziale a un potenziamento della terapia antiplastrinica. Pur con modeste evidenze sperimentali, nei pazienti con SCANSTE, dal 2002 le Linee Guida raccomandano la somministrazione del bloccante P2Y₁₂ (clopidogrel) non appena possibile. Sulla base dei risultati dello studio PLATO, tale indicazione è stata estesa anche a ticagrelor². Tuttavia, il primo studio specificamente mirato a valutare il rapporto rischio/beneficio della duplice terapia antiplastrinica prima della coronarografia in candidati a rivascolarizzazione urgente nel corso di SCANSTE ha avuto esito negativo. Nello studio ACCOAST⁷ 4.033 pazienti con SCANSTE sono stati randomizzati a pretrattamento con prasugrel (30 mg da 2 a 48 ore prima dell'esame angiografico + 30 mg in sala di emodinamica nel caso si procedesse a PCI) o trattamento con 60 mg dopo indagine coronarografica e PCI. Al momento della coronarografia, i pazienti pretrattati presentavano chiaramente un'efficace inibizione piastrinica, ma nessun guadagno significativo in termini di eventi ischemici nei successivi 30 giorni rispetto ai non pretrattati. I pazienti pretrattati presentavano invece una maggiore incidenza di sanguinamenti maggiori. I risultati di questo studio rimettono in discussione l'approccio di pretrattamento con duplice terapia antiplastrinica prima di eseguire coronarografia, per lo meno nei pazienti che eseguano tale esame nelle prime 24-48 ore di ricovero, come raccomandato nei pazienti a maggior rischio. La probabilità di beneficio nei pazienti a basso rischio è verosimilmente molto bassa. Questo tipo di approccio dovrebbe ridurre l'eventualità di switch da clopidogrel a prasugrel o ticagrelor nella SCANSTE.

Switch tra inibitori P2Y₁₂

Esistono in letteratura pochi dati sull'argomento: alcuni registri che hanno fotografato la realtà nella pratica clinica e alcuni studi di farmacodinamica su soggetti sani.

Il registro GRAPE (insights from the GReek AntiPlatElet registry)⁸ ha arruolato 1.434 pazienti con sindrome coronarica acuta (54% STEMI) sottoposti a PCI, analizzando l'applicazione delle Linee Guida nella gestione della terapia antiaggregante. Di questi pazienti, il 37% è stato sottoposto a switch di terapia: la stragrande maggioranza dei pazienti ad upgrade da clopidogrel a prasugrel/ticagrelor, altri a downgrade da prasugrel/ticagrelor a clopidogrel (5%), e il 4% a cambio tra nuove molecole (prasugrel/ticagrelor). Il registro, oltre ad evidenziare una soddisfacente applicazione delle linee guida e una scelta più corretta soprattutto riguardo alle nuove molecole, mostra che lo switch è una pratica frequente nella realtà clinica, soprattutto in termini di upgrade da clopidogrel a prasugrel/ticagrelor.

Da clopidogrel a ticagrelor

Nello studio RESPOND⁹, pazienti con coronaropatia stabile (in terapia

con aspirina) venivano sottoposti a carico di clopidogrel 300 mg. Sia i non responder a clopidogrel (<10% di modifica dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP 20 μ M/L rispetto al basale) che i responder venivano randomizzati a due settimane di terapia con clopidogrel o ticagrelor. Nel secondo periodo, solo i non responder (secondo la stessa definizione) facevano lo switch tra i due farmaci. Il risultato è stato la dimostrazione di un'adeguata inibizione piastrinica nei trattati con ticagrelor, sia che fossero responder o non responder a clopidogrel.

Nello studio PLATO ², circa il 46% dei pazienti in ciascun braccio era trattato con clopidogrel al momento della randomizzazione: i pazienti del braccio clopidogrel proseguivano la posologia di 75 mg/die senza carico, mentre i pazienti del braccio ticagrelor eseguivano lo switch con carico di 180 mg per poi proseguire con 90 mg x 2/die. Questa modalità (switch con carico orale di 180 mg) è quella attualmente consigliabile nel caso si voglia sostituire clopidogrel con ticagrelor in pazienti con SCA.

Da clopidogrel a prasugrel

Nello studio TRITON ¹, erano arruolati solo pazienti "clopidogrel naif" e solo dopo coronarografia (per lo meno nella SCANSTE). I pazienti con STEMI potevano essere arruolati (e iniziare il trattamento) anche prima della coronarografia, cosa che è avvenuta nel 27% dei casi. L'indicazione a switch tra clopidogrel e prasugrel dovrebbe essere alquanto limitata, pur se la particolare efficacia di prasugrel nel prevenire la trombosi di stent e le recidive ischemiche, soprattutto nei pazienti diabetici, rende tale evenienza non trascurabile.

Dati farmacodinamici in pazienti con sindrome coronarica acuta provengono dallo studio SWAP ¹⁰, che ha randomizzato pazienti già in terapia con aspirina e clopidogrel a tre bracci sperimentali: a) prosecuzione di clopidogrel 75 mg/die; b) switch a prasugrel con dose di carico (60 mg + 10 mg/die); c) switch a prasugrel senza dose di carico (10 mg/die). Lo studio ha evidenziato che la reattività piastrinica subisce un'ulteriore riduzione entro una settimana nei pazienti che fanno switch senza dose di carico, ma entro sole due ore nei pazienti che fanno switch con carico di prasugrel.

In termini di sicurezza, lo switch da clopidogrel a prasugrel con dose di carico sembra non determinare significativo incremento di sanguinamenti ed eventi vascolari nei confronti dei pazienti che ricevono solo prasugrel ¹¹.

Anche Payne e coll. ¹² hanno studiato la sicurezza e il livello di attività piastrinica nello switch da clopidogrel a prasugrel in soggetti sani già in terapia con aspirina: la tollerabilità è risultata buona, senza incremento di sanguinamenti nello switch senza o con dose di carico di prasugrel (60 mg); nel primo caso la reattività piastrinica (MPA) si riduceva dal 37% al 28% entro un'ora ($p < 0.001$), nel secondo caso dal 37% al 5% entro un'ora ($p < 0.001$).

Nello studio PRINCIPLE-TIMI 44 ¹³, pazienti con PCI pianificata sono stati randomizzati, con disegno in doppio cieco e cross-over, a 2 fasi di trattamento con prasugrel 10 mg o clopidogrel 150 mg/die. L'endpoint primario nella fase di dose di carico di prasugrel (60 mg) contro clopidogrel (600 mg) era l'inibizione dell'aggregazione piastrinica (IPA) con indotta da ADP 20 μ M/L a 6 ore. I pazienti che eseguivano PCI entravano nella fase di dose di mantenimento, con un cross-over a 28 giorni fra prasugrel 10 mg o clopido-

grel 150 mg con endpoint primario di IPA dopo 14 giorni di trattamento con ciascun farmaco. Fra i pazienti da sottoporre a PCI, la dose di carico con 60 mg di prasugrel ha comportato una maggiore IPA rispetto a quella ottenuta con 600 mg di carico di clopidogrel. La terapia di mantenimento con 10 mg/die di prasugrel comportava una maggiore IPA rispetto a 150 mg/die di clopidogrel.

Nello studio TRIPLET¹⁴, Angiolillo e coll. hanno valutato la risposta farmacodinamica in 282 pazienti con SCA sottoposti a rivascolarizzazione percutanea, confrontando: a) placebo seguito da prasugrel 60 mg; b) clopidogrel 600 mg con switch a prasugrel 60 mg; c) clopidogrel 600 mg con switch a prasugrel 30 mg. L'attività piastrinica veniva valutata con VerifyNow prima della somministrazione di prasugrel e dopo, a distanza di 2, 6, 24, 72 ore. Nessuna differenza significativa è stata riscontrata tra soggetti pretrattati o non pretrattati con clopidogrel: ossia, il pretrattamento con clopidogrel non influenzava l'entità dell'inibizione piastrinica osservata dopo 60 mg di prasugrel.

Sulla base di queste evidenze, in pazienti che siano in trattamento con clopidogrel è possibile modulare la fase di switch a prasugrel in base alla necessità di inibire più o meno rapidamente ed efficacemente le piastrine. I dati dello studio ACCOAST sembrano suggerire che una dose di carico di 30 mg di prasugrel è più che sufficiente nell'inibire efficacemente le piastrine e probabilmente espone a un minore rischio emorragico. Tale strategia è stata preferita, ad esempio, nei pazienti di età >75 anni arruolati nello studio Elderly ACS 2 (NCT01777503).

Da prasugrel o ticagrelor a clopidogrel

Il downgrade dalle nuove e più potenti molecole a clopidogrel è una pratica ancor meno supportata da dati di studio, ma certamente non meno importante e presente nella realtà clinica.

Kerneis e coll.¹⁵ hanno condotto uno studio osservazionale, basato sugli effetti farmacodinamici dello switch, su 300 pazienti con SCA già in trattamento con prasugrel 10 mg/die. I soggetti con bassa reattività piastrinica o elevato rischio di sanguinamento (si rimanda al lavoro per i criteri utilizzati) eseguivano, a discrezione del clinico, lo switch a clopidogrel. In questi soggetti si evidenziava un significativo incremento dell'attività piastrinica e una riduzione dei sanguinamenti di minore entità. Tale studio rappresenta l'unico sul downgrade di terapia, al tempo stesso con molti limiti: discrezionalità della scelta, modalità di analisi della reattività piastrinica, osservazione clinica per soli 15 giorni¹⁶.

Un motivo razionale e prudentiale per eseguire un downgrading della terapia antiplastrinica è rappresentato dalla necessità di iniziare una terapia anti-coagulante orale in un paziente che stia eseguendo duplice antiaggregazione con aspirina e prasugrel o ticagrelor. Dati recenti hanno segnalato un grave rischio emorragico in pazienti in triplice terapia antitrombotica con aspirina, prasugrel e warfarin^{17,18}. Bisogna ricordare che i pazienti in terapia con warfarin erano esclusi dall'arruolamento negli studi CURE¹⁹, TRITON¹ e PLATO². Può tuttavia succedere che pazienti inizialmente in duplice terapia antiplastrinica per una sindrome coronarica acuta e con recente impianto di stent sviluppino un'indicazione a terapia anticoagulante, ad esempio per il soprav-

venire di fibrillazione atriale o trombosi ventricolare sinistra (i casi più frequenti). In questi casi, se il bloccante P2Y₁₂ è prasugrel o ticagrelor, prima di introdurre il warfarin è consigliabile la sostituzione con clopidogrel per ridurre la potenza complessiva della terapia antitrombotica e il conseguente rischio emorragico. Vista la latenza iniziale dell'azione di clopidogrel, è consigliabile fare lo switch a clopidogrel con una dose di carico di 300 mg.

Conclusioni

L'introduzione nella pratica clinica di nuove molecole (prasugrel e ticagrelor) con un'elevata azione di inibizione dell'aggregazione piastrinica rispetto a clopidogrel deve indurre ad un attento utilizzo di tali farmaci, sulla scorta non solo delle Linee Guida ma anche della realtà dei singoli casi, analizzando attentamente il bilancio tra rischio ischemico e rischio emorragico.

Proprio l'aver a disposizione farmaci efficaci e a rapida azione da impiegare durante (anti GPIIb/IIIa) o subito dopo (prasugrel e ticagrelor) la procedura interventistica potrebbe indurre a limitare, nelle SCA, il pretrattamento con P2Y₁₂ orali, anche alla luce di studi che hanno dimostrato l'inefficacia di tale strategia, oltre che un maggior rischio di sanguinamenti.

La realtà clinica sembra dimostrare che lo switch tra inibitori P2Y₁₂ è molto diffuso, pur in assenza di studi ad hoc di dimensioni adeguate a valutare l'impatto clinico di tali pratiche.

Sulla base degli studi a disposizione, in caso di pretrattamento con clopidogrel, lo switch a prasugrel appare efficace e sicuro. Lo switch da clopidogrel a ticagrelor appare sicuro ed efficace, sulla scorta dei dati dello studio PLATO. In entrambi i casi è raccomandabile effettuare lo switch con dose di carico.

Lo switch da prasugrel o ticagrelor a clopidogrel dovrebbe essere riservato ai casi con evidenti effetti collaterali o con elevato profilo di rischio emorragico preesistente o sopraggiunto.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.* TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15
- 2) *Wallentin L, Becker RC, Budaj A, for the PLATO Investigators.* Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1-11
- 3) *Hamm CW, Bassand JP, Agewall A, et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32:2999-3054
- 4) *Steg PG, James SK, Atar D, et al.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33:2569-619
- 5) *Kneid H, Anderson JL, Wright RS, et al.* 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation

- myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:645-81
- 6) *O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:485-510
 - 7) *Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al.* Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1308075
 - 8) *Alexopoulos D, Goudevenos JA, Xanthopoulos I, et al.* Implementation of contemporary oral antiplatelet treatment guidelines in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the GREEK AntiPlatelet Registry (GRAPE). *Int J Cardiol* 2013; 168:5329-35
 - 9) *Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al.* Response to ticagrelor in clopidogrel non-responders and responders and effect of switching therapies. The RESPOND study. *Circulation* 2010; 121:1188-99
 - 10) *Angiolillo DJ, Saucedo JF, DeRaad R, et al.* Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patient with acute coronary syndrome. *J Am Coll Card* 2010; 56:1017-23
 - 11) *Loh JP, Pendyala LK, Kitabata H, et al.* Safety of reloading prasugrel in addition to clopidogrel loading in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2013; 111:841-5
 - 12) *Payne CD, Li YG, Brandt JT, et al.* Switching directly to prasugrel from clopidogrel results in greater inhibition of platelet aggregation in aspirin-treated subjects. *Platelets* 2008; 19:275-81
 - 13) *Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al.* Prasugrel compared with high loading and maintenance dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2007; 116:2923-32
 - 14) *Diodati JG, Saucedo JF, Franch JK, et al.* Effect on platelet reactivity from a prasugrel loading dose after a clopidogrel loading dose compared with a prasugrel loading dose alone: Transferring From Clopidogrel Loading Dose to Prasugrel Loading Dose in Acute Coronary Syndrome Patients (TRIPLLET): a randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Inter* 2013; 6:567-74
 - 15) *Kerneis M, Silvain J, Abtan J, et al.* Switching acute coronary syndrome patients from prasugrel to clopidogrel. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013; 6:158-65
 - 16) *Angiolillo DJ, Rollini F.* Switching from prasugrel to clopidogrel: Navigating in Unknown Waters. *J Am Coll Card* 2013; 6:166-8
 - 17) *Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, et al.* Triple therapy with aspirin, prasugrel and vitamin K antagonists in patients with drug eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2060-6
 - 18) *Savonitto S, Ferri M, Corrada E.* Fatal bleedings with prasugrel as part of triple antithrombotic therapy. *Rev Esp Cardiol* 2013 <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.06.017>, in press
 - 19) *The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigator.* Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001; 345:494-502