Prasugrel vs clopidogrel nella sindrome coronarica acuta trattata con PCI

Data 17 gennaio 2009
Categoria cardiovascolare

La riduzione degli eventi ischemici più elevata osservata con prasugrel permane anche quando si escludono gli eventi correlati alla trombosi dello stent, ma anche gli eventi emorragici maggiori tendono ad essere più frequenti.

L'inserimento di uno stent intracoronarico può essere una procedura destinata ad un maggior successo e meno gravata da restenosi rispetto all'angioplastica con palloncino nei pazienti con sindrome coronarica acuta ma può anche aumentare il tasso di complicanze trombotiche, tra cui la trombosi dello stesso stent.
Lo studio TRITON–TIMI 38 (Wiviott SD et al. N Engl J Med 2007; 357: 2001-15) ha dimostrato che il prasugrel (non in commercio in Italia), una nuova tienopiridina, riduce del 19% l'end point primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o stroke non fatale rispetto alla terapia standard con clopidogrel, in pazienti con sindrome coronarica acuta con intervento programmato di coronaroplastica percutanea. Questa maggiore riduzione di eventi ischemici con il prasugrel rispetto al clopidogrel, ha però avuto come contropartita una maggiore percentuale di episodi emorragici maggiori non correlati all'intervento di bypass coronarico e di episodi emorragici a elevato rischio di mortalità o fatali, seppur rari.
Una successiva analisi per sottogruppi di questo trial ha voluto indagare frequenza, esiti e prevenzione degli eventi ischemici in pazienti, che hanno ricevuto uno stent coronarico, trattati con prasugrel o clopidogrel.

Nel TRITON-TIMI 38 sono stati reclutati soggetti affetti da angina instabile con rischio da moderato a grave od infarto miocardico con o senza innalzamento del tratto ST (STEMI o UA/NSTEMI rispettivamente) dopo terapia medica con caratteristiche di eleggibilità per intervento di angioplastica percutanea. Sono stati esclusi i pazienti con precedenti di diatesi emorragica od uso di tienopiridine entro 5 giorni dall'arruolamento. I pazienti selezionati sono stati randomizzati a ricevere prasugrel o clopidogrel, indipendentemente dal tipo di stent.
Lo schema terapeutico prevedeva una dose di carico (60 mg di prasugrel o 300 mg di clopidogrel), seguita da una terapia di mantenimento (10 mg/die di prasugrel o 75 mg/die di clopidogrel) che si è protratta per tutta la durata del trial (da un minimo di 6 mesi ad un massimo di 15 mesi). Tutti i pazienti hanno ricevuto aspirina. L'arruolamento nel TRITON–TIMI 38 è iniziato nel novembre 2004 e si è concluso nel gennaio 2007.

Nella sottoanalisi volta a valutare gli eventi ischemici, sono stati considerati i pazienti con rischio da moderato a grave di sindrome coronarica acuta che avevano ricevuto almeno uno stent coronarico alla data indice della randomizzazione del TRITON-TIMI 38. Questi soggetti sono stati classificati in base al tipo di stent ricevuto: non medicato, medicato o una combinazione di entrambi. I soggetti con diversi tipi di stent erano in numero esiguo (n=640, <5% della popolazione del trial) e sono stati esclusi dall'analisi di ogni singolo tipo di stent, in quanto non perfettamente omogenei al resto del gruppo.
Il beneficio clinico netto dello studio era definito come l'insieme di decessi per qualsiasi causa, infarto miocardico non fatale, stroke non fatale e sanguinamenti maggiori non fatali non collegati all'intervento di bypass coronarico.
Tutte le cause di decesso cardiovascolare ed eventi ischemici cardiaci sono stati rivisti per stabilire la presenza di trombosi dello stent, secondo l'Academic Research Consortium (ARC) che classifica quest'ultima come definita (occlusione totale entro 5 mm di stent o trombo visibile in presenza di una sindrome ischemica acuta entro 48 ore), probabile (qualsiasi decesso inspiegato entro i 30 giorni o qualsiasi infarto del miocardio correlato ad ischemia acuta documentata nel distretto in cui è stato impiantato lo stent senza conferma angiografica di trombosi ed in assenza di qualsiasi altra causa ovvia) o possibile (qualsiasi decesso inspiegato da 30 giorni dopo l'impianto dello stent fino alla fine del follow up dello studio). Gli eventi sono stati valutati usando la documentazione disponibile, le cartelle di dimissione, i certificati di morte, i referti autoptici ed i referti di cateterizzazione cardiaca.
La trombosi precoce dello stent è stata definita come qualsiasi evento insorto entro 30 giorni dalla randomizzazione (acuta entro le 24 ore, subacuta tra 24 ore e 30 giorni). La trombosi tardiva è stata definita come qualsiasi evento insorto dopo 30 giorni dalla randomizzazione.

12844 pazienti (il 94% dei 13608 arruolati nel TRITON TIMI 38) hanno ricevuto almeno uno stent coronarico; 5743 solo stent medicati e 6461 solo stent standard non medicati.
Prasugrel rispetto a clopidogrel ha ridotto l'end point primario (9.7 vs 11,9%; HR: 0.81; p=0,0001) nella coorte con lo stent, nei pazienti con stent medicati (9,0 vs 11,1%; HR: 0,82, p=0,019) e in quelli con stent non medicati (10,0 vs 12,2%; HR: 0,80; p=0,003).
La trombosi dello stent è stata associata a decesso o infarto del miocardio nell'89% dei pazienti; si è ridotta complessivamente con prasugrel (1,13% vs 2,35%; HR 0,48, p<0,0001), nei pazienti con stent medicati (0,84% vs 2,31%; HR 0,36; p<0,0001) ed in quelli con stent non medicati (1,27% vs 2,41%; HR 0,52; p=0.0009).

Una terapia antiaggregante intensiva con prasugrel sembra quindi ridurre gli outcome ischemici, compresa la trombosi dello stent, rispetto alla terapia standard con clopidogrel, indipendentemente dal tipo di stent. Tuttavia, con il prasugrel è stata registrata una maggiore frequenza di eventi emorragici maggiori non correlati all'intervento di bypass coronarico rispetto al clopidogrel, anche se la differenza non è stata significativa (2,4% vs 1,9%, HR 1,27; p=0,06).
Stratificando i pazienti per tipo di stent, i benefici del prasugrel rispetto al clopidogrel sono risultati simili per la coorte con tutti gli stent. Con il prasugrel è stata riportata una riduzione relativa del 20% (10% vs 12,2%, HR 0,80; p=0,003)

dell'end point primario per i pazienti con solo stent non medicati e del 18% (9,0 vs 11,1%, HR 0,82, p=0,019) per i pazienti con solo stent medicati. In ogni gruppo l'infarto miocardico si è ridotto del 23%. Gli eventi emorragici maggiori sono aumentati col prasugrel, seppur in maniera non significativa, sia nel gruppo sottoposto a stent medicato che in quello con stent non medicato.

Quando l'analisi è stata ristretta alla trombosi definita dello stent, è stata osservata una riduzione del 58% (0,88% vs 2,03%, HR 0,42, p<0,0001) con prasugrel rispetto a clopidogrel. L'end point relativo a trombosi definita o probabile si è ridotto del 52% (1,13% vs 2,35%, HR 0,48, p<0,0001) e la trombosi definita, probabile o possibile si è ridotta del 44% (1,54% vs 2,75%, HR 0,56, p<0,0001).
Dei 210 pazienti con trombosi dello stent (definita o probabile), 186 (89%) sono deceduti o hanno avuto un infarto miocardico associato alla trombosi. Il decesso per trombosi dello stent ha coinvolto 18 (0,28%) pazienti trattati con prasugrel e 29 (0,46%) con clopidogrel (HR 0,62, p=0,11).
La maggior parte degli eventi trombotici si è verificata durante il trattamento o nei 7 giorni immediatamente successivi alla sospensione. Dopo 7 giorni dall'interruzione del trattamento, si sono verificate 10 trombosi dello stent definite o probabili nei pazienti trattati con prasugrel e 11 in quelli trattati con clopidogrel. Se si escludono gli eventi che si sono verificati dopo la fine dello studio, è stata osservata una riduzione del 55% della trombosi dello stent a favore del prasugrel (0,98% vs 2,14%, HR 0,45; p<0,0001). Inoltre il prasugrel, rispetto al clopidogrel, ha ridotto sia la trombosi precoce (59%) che tardiva (40%).
Per gli eventi ischemici non correlati alla trombosi dello stent, è stata osservata una riduzione significativa nell'end point primario con prasugrel rispetto a clopidogrel (8,7% vs 10,3%, HR 0,85; p=0,005).

Il TRITON-TIMI 38 trial ha dimostrato che il trattamento con il prasugrel determina una significativa riduzione degli eventi ischemici rispetto al clopidogrel in soggetti con sindrome coronarica acuta trattati con stent medicati (con sirolimus o paclitaxel) e non medicati.
La riduzione, elevata e significativa, degli eventi ischemici permane anche quando si escludono gli eventi correlati alla trombosi dello stent. Come ci si aspettava, eventi emorragici maggiori tendono ad essere più frequenti nei pazienti assegnati a prasugrel rispetto a clopidogrel, rispecchiando di più le differenze già esistenti al basale e le conseguenze dei trattamenti farmacologici aggiuntivi che una diretta correlazione tra emorragia e tipo di stent.

L'obiettivo principale di quest'analisi era mettere a confronto 2 trattamenti (prasugrel e clopidogrel) sull'incidenza di complicanze trombotiche anche a livello dello stent. Una precoce sospensione del clopidogrel in pazienti con sindrome coronarica acuta e stent è un fattore di rischio maggiore per eventi avversi come la trombosi dello stent, il cui rischio può essere ridimensionato da una terapia antiaggregante più aggressiva e più prolungata.

Maria Antonietta Catania

Riferimento bibliografico

Wiviot DS et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. Lancet 2008; 371: 1353–63.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]

vedi anche: http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3597