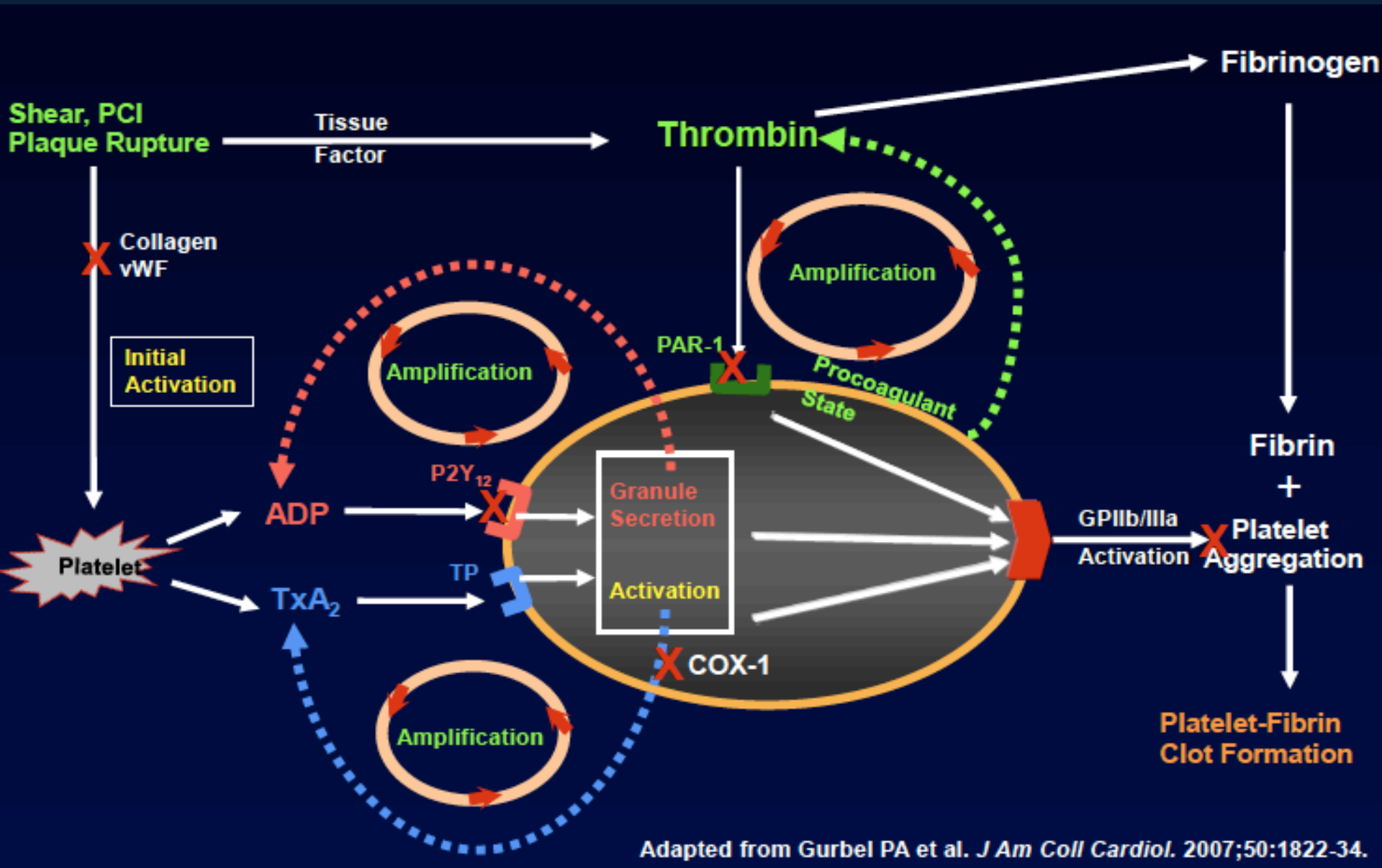
Now that we have the choices, wich antiplatelet drug is prefered prior to PCI in the elective and in the ACS patient?

Dr Alejandro Martínez Sepúlveda
Universidad Católica de Chile

La inhibición plaquetaria es fundamental para prevenir complicaciones isquémicas posteriores a PCI

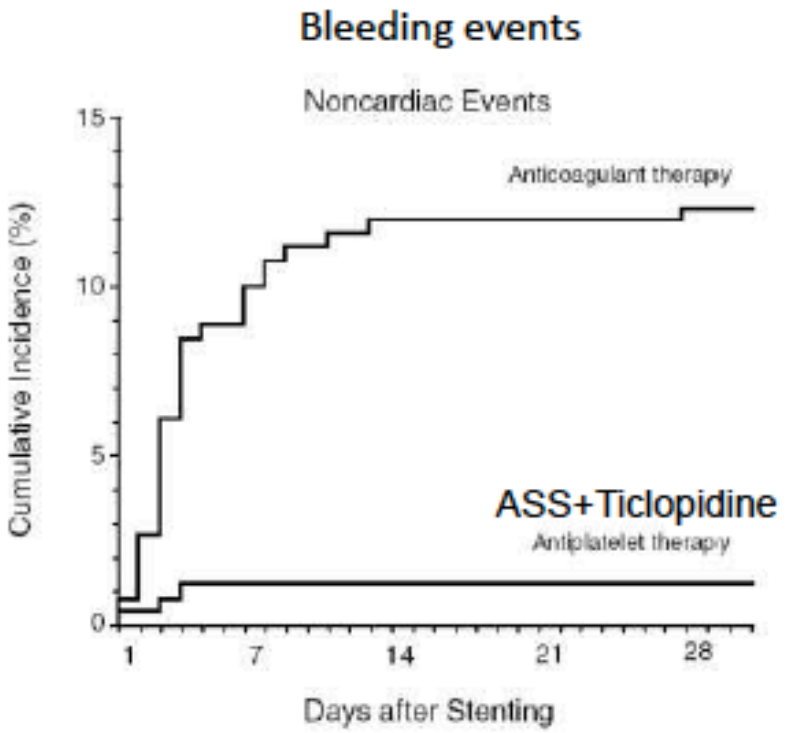
Rol central de las plaquetas y su interacción con la coagulación en la producción de trombosis

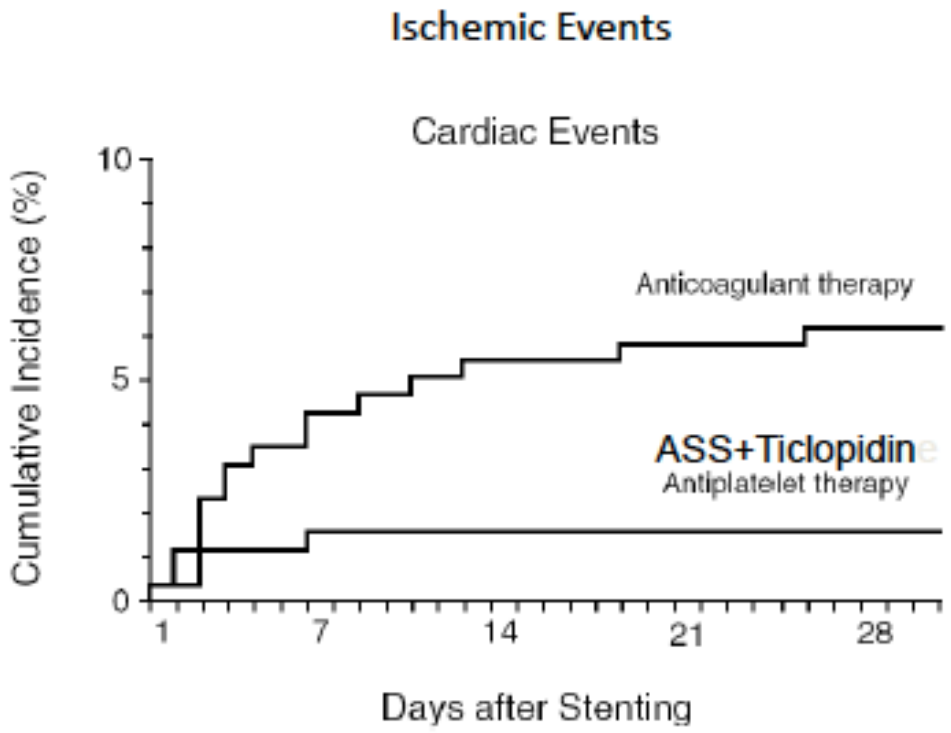


Adapted from Gurbel PA et al. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1822-34.

First ISAR trial

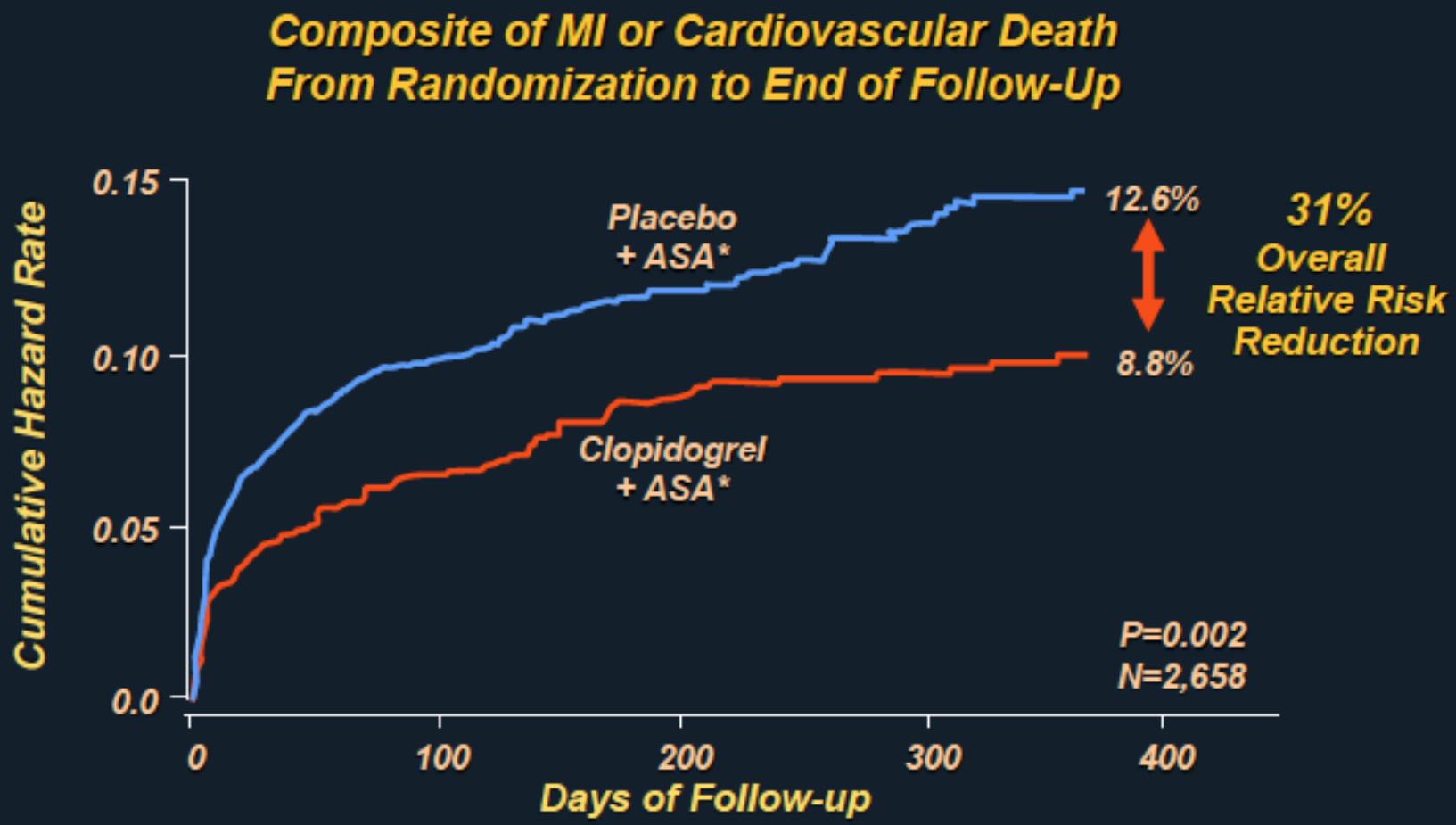
Dual antiplatelet therapy vs. anticoagulant therapy





ISAR, NEJM 1996

PCI-CURE



* In addition to other standard therapies.

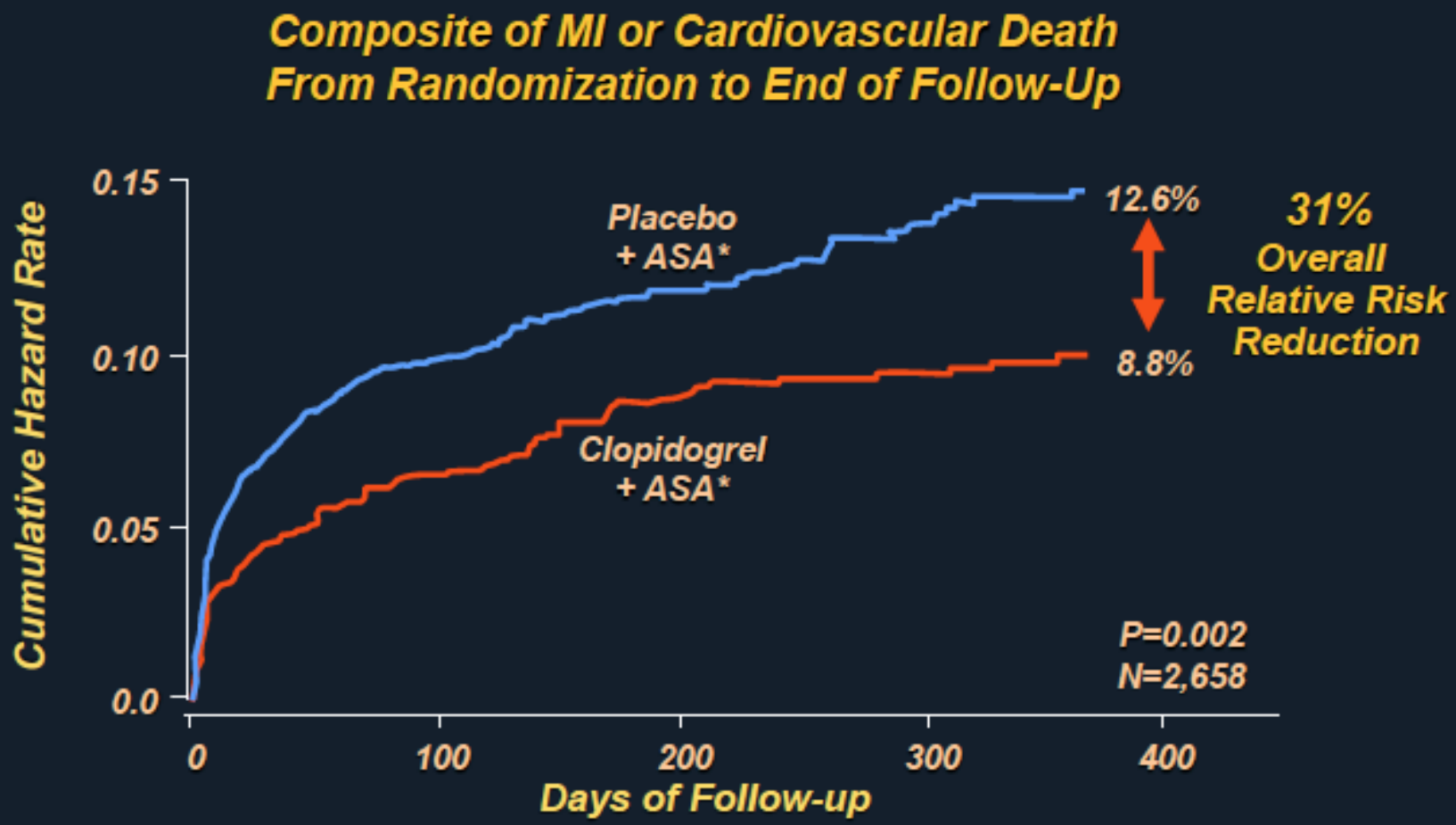
Mehta SR, et al, for the CURE Investigators. Lancet. 2001;358:527-533.

Tratamiento antiplaquetario estándar en PCI

- Aspirin, (325/100)
- Clopidogrel, (600/150/75)

"La interrupción de este tratamiento es el mayor predictor de Trombosis intra-stent"

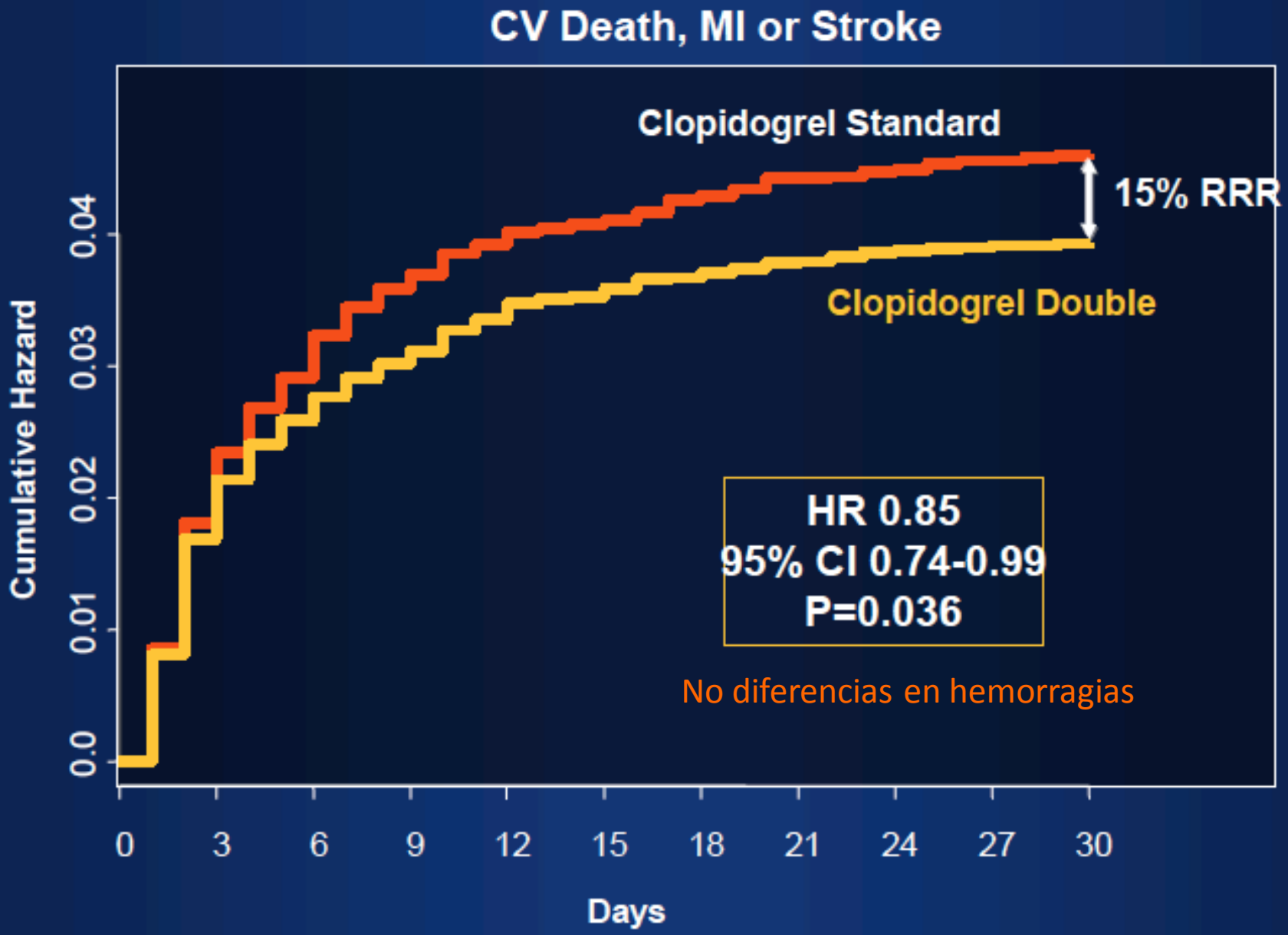
PCI-CURE



* In addition to other standard therapies.

Mehta SR, et al, for the CURE Investigators. Lancet. 2001;358:527-533.

Clopidogrel: Double vs Standard Dose
Primary Outcome: PCI Patients



No diferencias en hemorragias

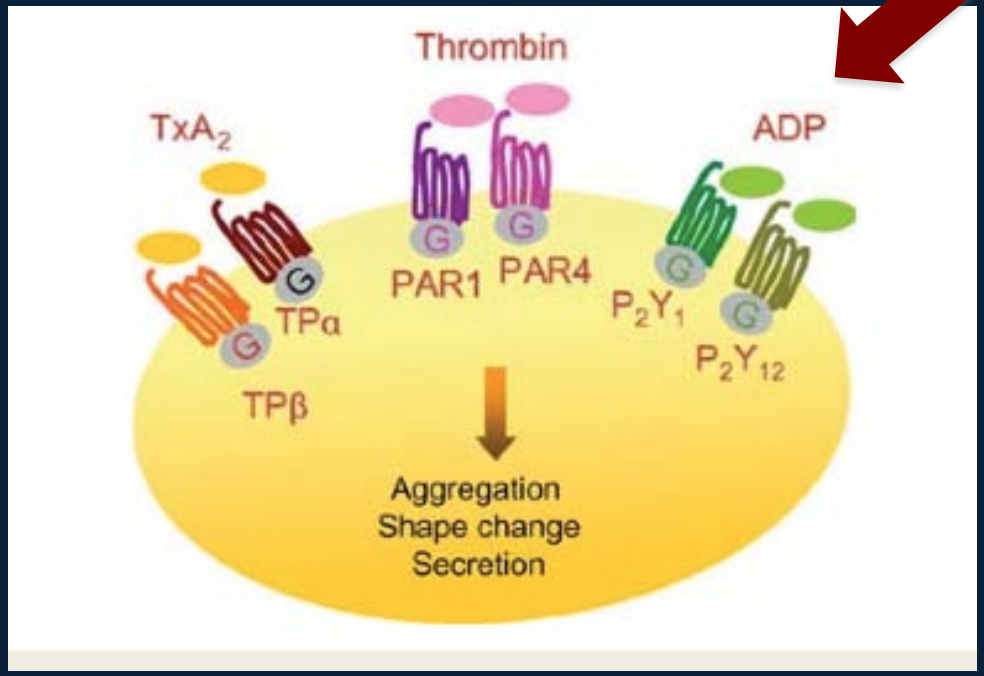
Limitaciones del Clopidogrel

- Lento comienzo en su acción sobre plaquetas
- Gran variabilidad de su efecto entre los individuos
  - 20 a 30% de los pacientes no tienen inhibición plaquetaria con las dosis habituales
- Pro-droga que requiere 2 procesos de activación que involucran una serie de isoenzimas CYP
- Susceptible a interferencias genéticas y por otras drogas
- Inhibición plaquetaria irreversible

Inhibidores Receptor P2Y12

Indirectos (Tienopiridinas)
- Ticlopidina
- Clopidrogel
- Prasugrel

Directos (No Tienopiridinas)
- Cangrelor
- Ticagrelor
- Elinogrel



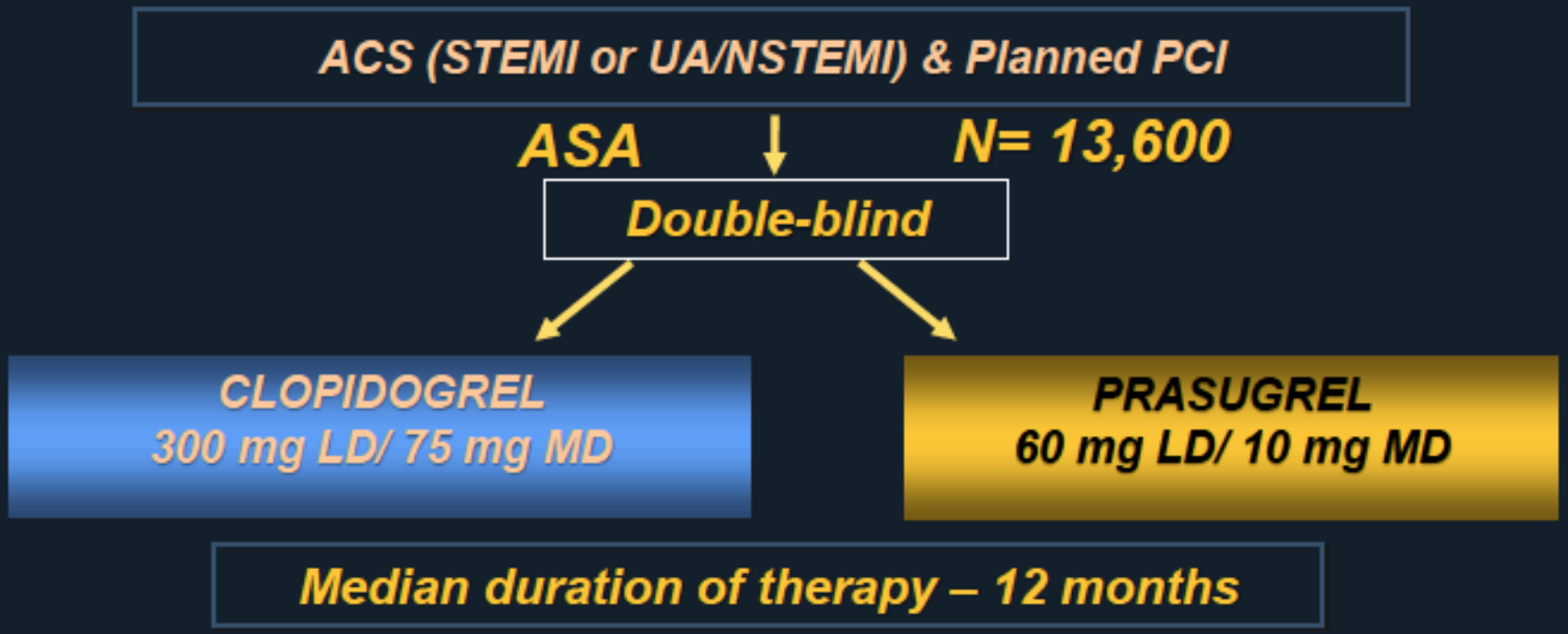
Inhibidores Receptor P2Y12
Prasugrel

- Tienopiridina
- Bloquea en forma irreversible el receptor ADP P2Y12
- Inhibición plaquetaria más rápida y potente que clopidrogel
- Conversión a metabolito activo menos dependiente de CYP
- Menor variabilidad entre individuos
- No se ha demostrado vulnerabilidad a variaciones genéticas

Inhibidores Receptor P2Y12
Ticagrelor

- No Tienopiridina, Trizolopiridina
- Primer inhibidor directo, reversible, vo
- No es pro-droga, no requiere activación metabólica
- Mayor inhibición plaquetaria que el clopidrogel
- “onset y offset” más rápido que clopidrogel
- Recuperación funcional de las plaquetas

TRITON-Study Design

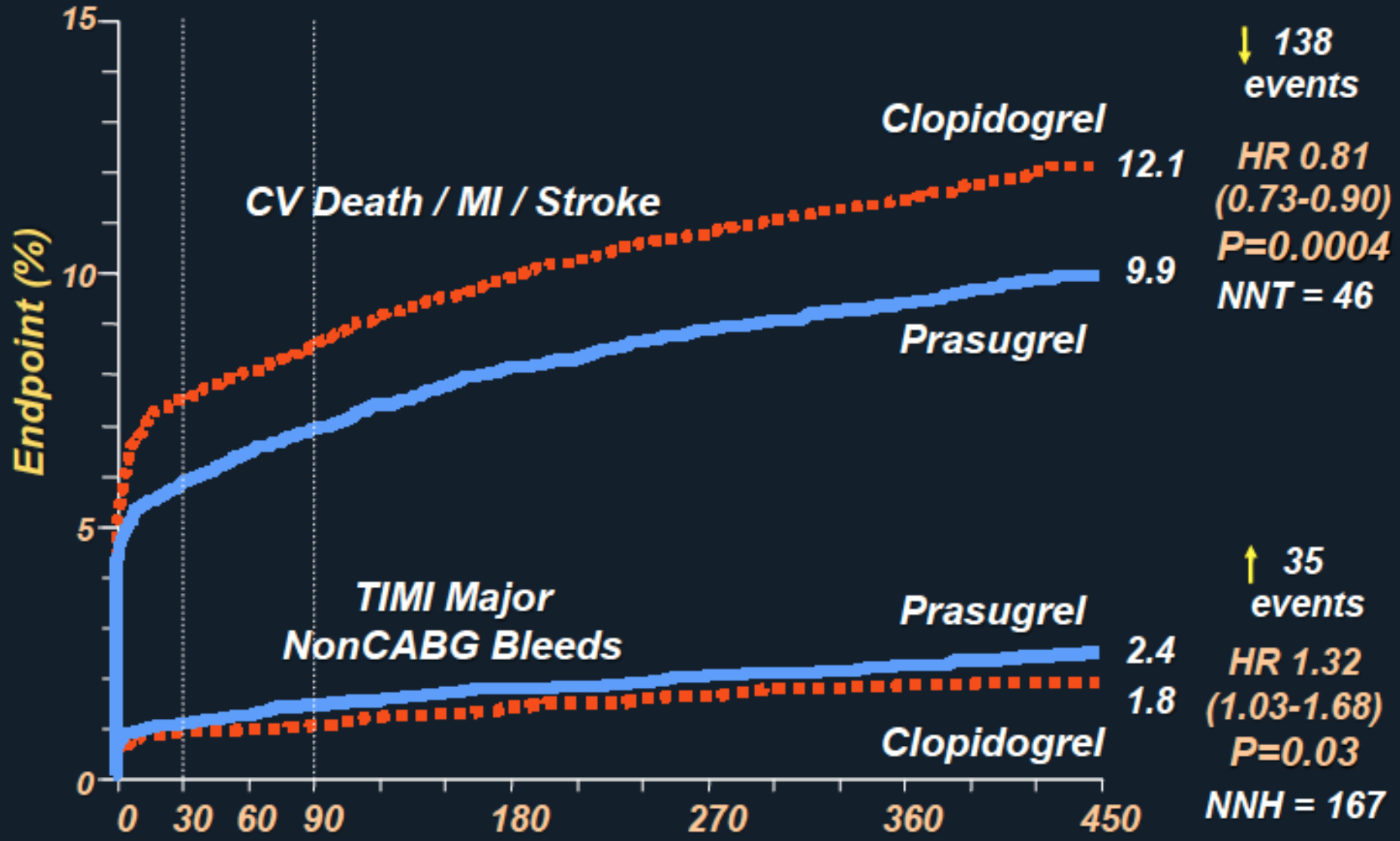


1º endpoint: CV death, MI, Stroke
2º endpoints: CV death, MI, Stroke, Rehosp-Rec Isch, CV death, MI, UTVR
Stent Thrombosis (ARC definite/prob.)

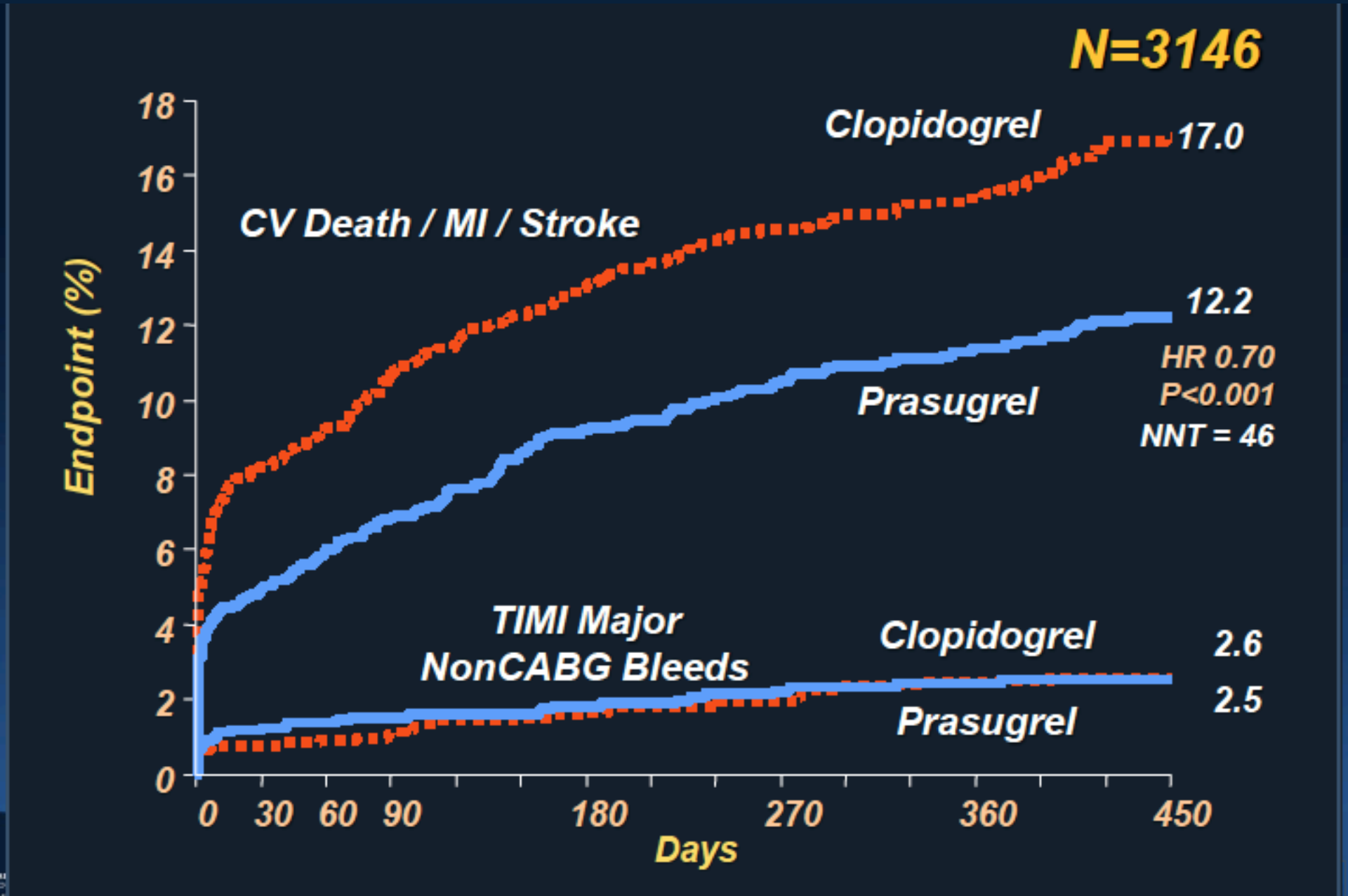
Safety endpoints: TIMI major bleeds, Life-threatening bleeds
Key Substudies: Pharmacokinetic, Genomic

TRITON: Eficacia y Seguridad

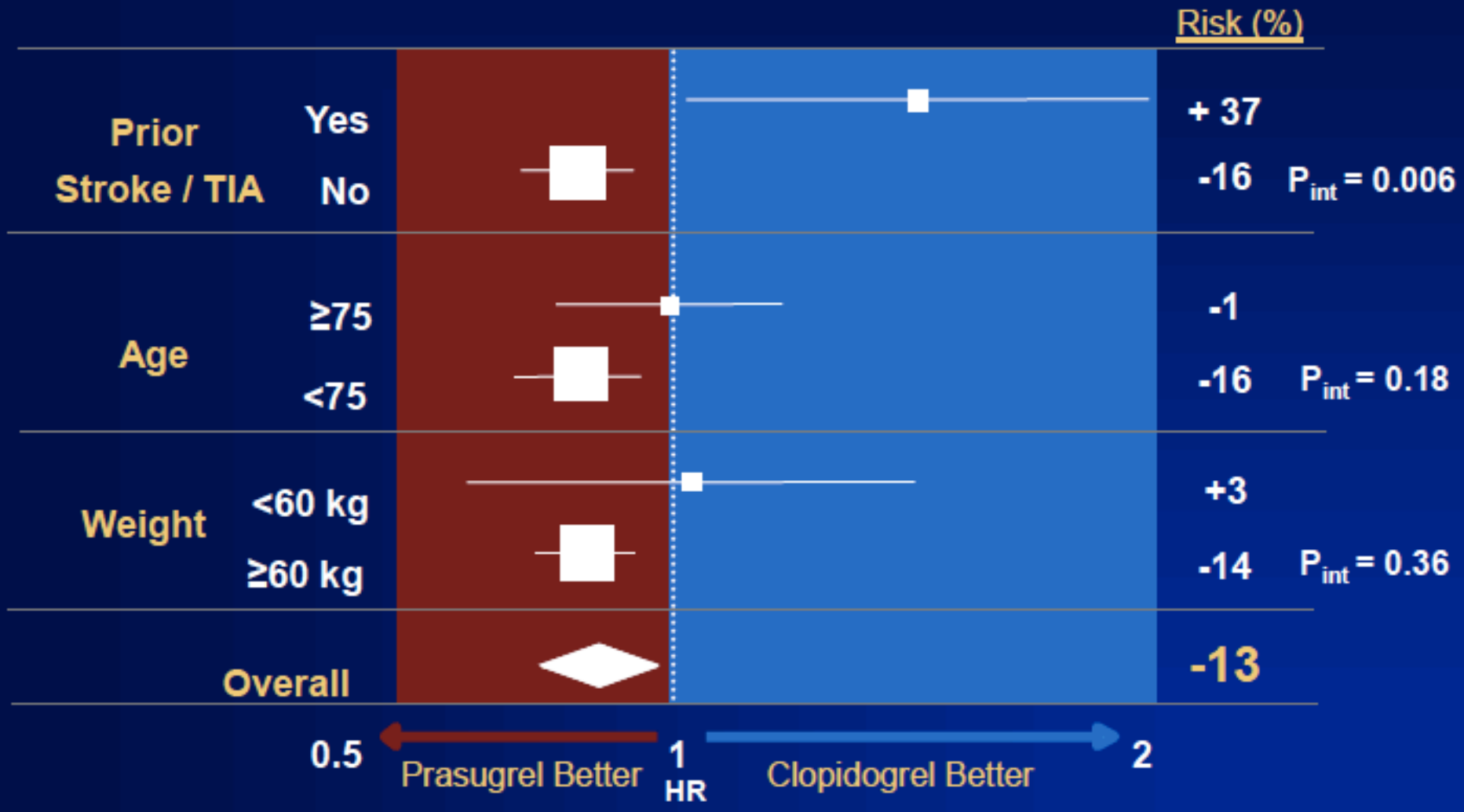
Wiviott et al. NEJM 2007;357:2001



TRITON: Subgrupo de Diabéticos



TRITON TIMI-38 Net Clinical Benefit: Bleeding Risk Subgroups



Post-hoc analysis

Wiviott SD, et al. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.

PLATO study design

PLATO

NSTE-ACS (moderate-to-high risk) STEMI (if primary PCI)
Clopidogrel-treated or -naive;
randomised within 24 hours of index event
(N=18,624)

Clopidogrel
If pre-treated, no additional loading dose;
if naive, standard 300 mg loading dose,
then 75 mg qd maintenance;
(additional 300 mg allowed pre PCI)

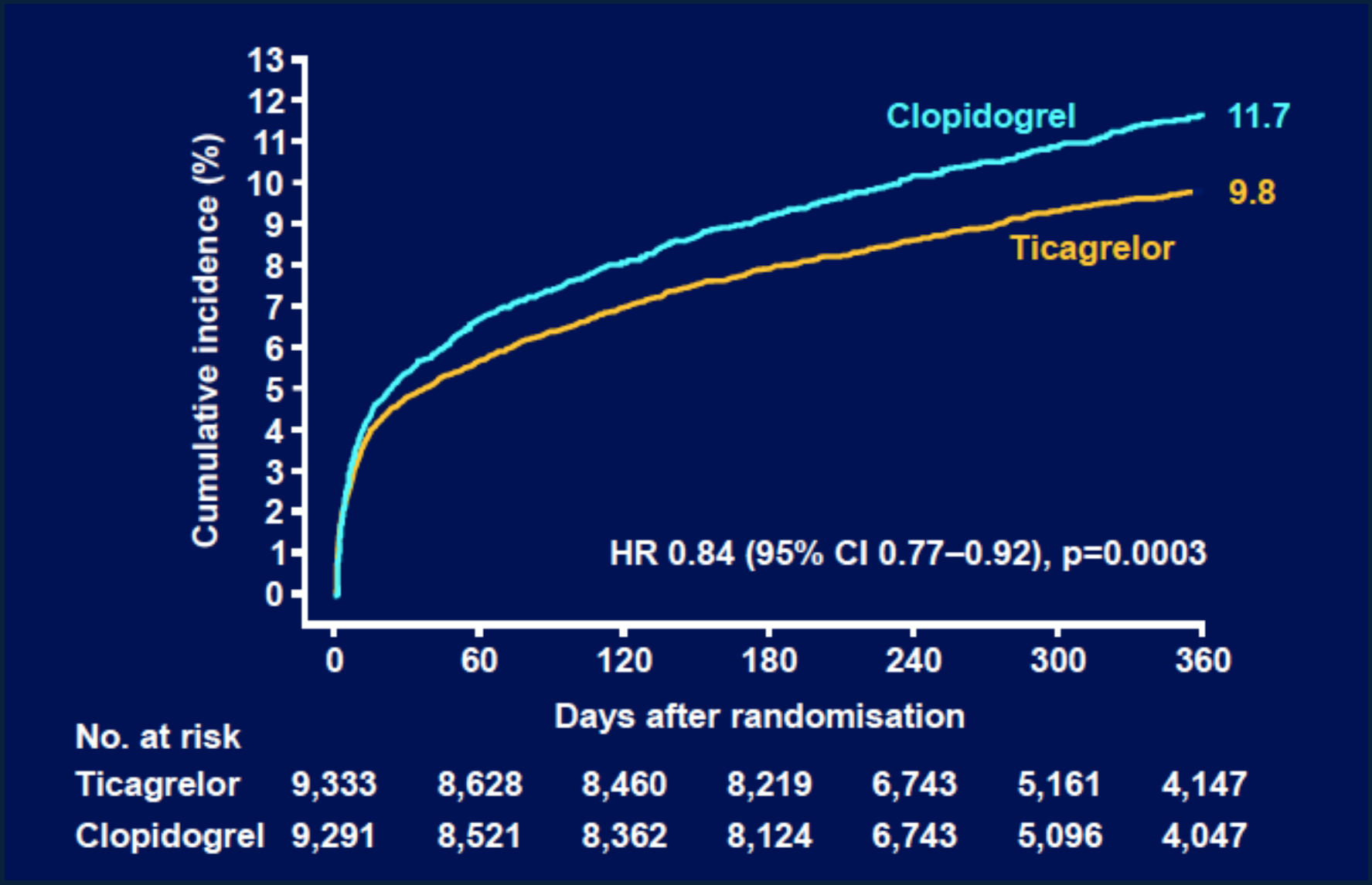
Ticagrelor
180 mg loading dose, then
90 mg bid maintenance;
(additional 90 mg pre-PCI)

6–12-month exposure

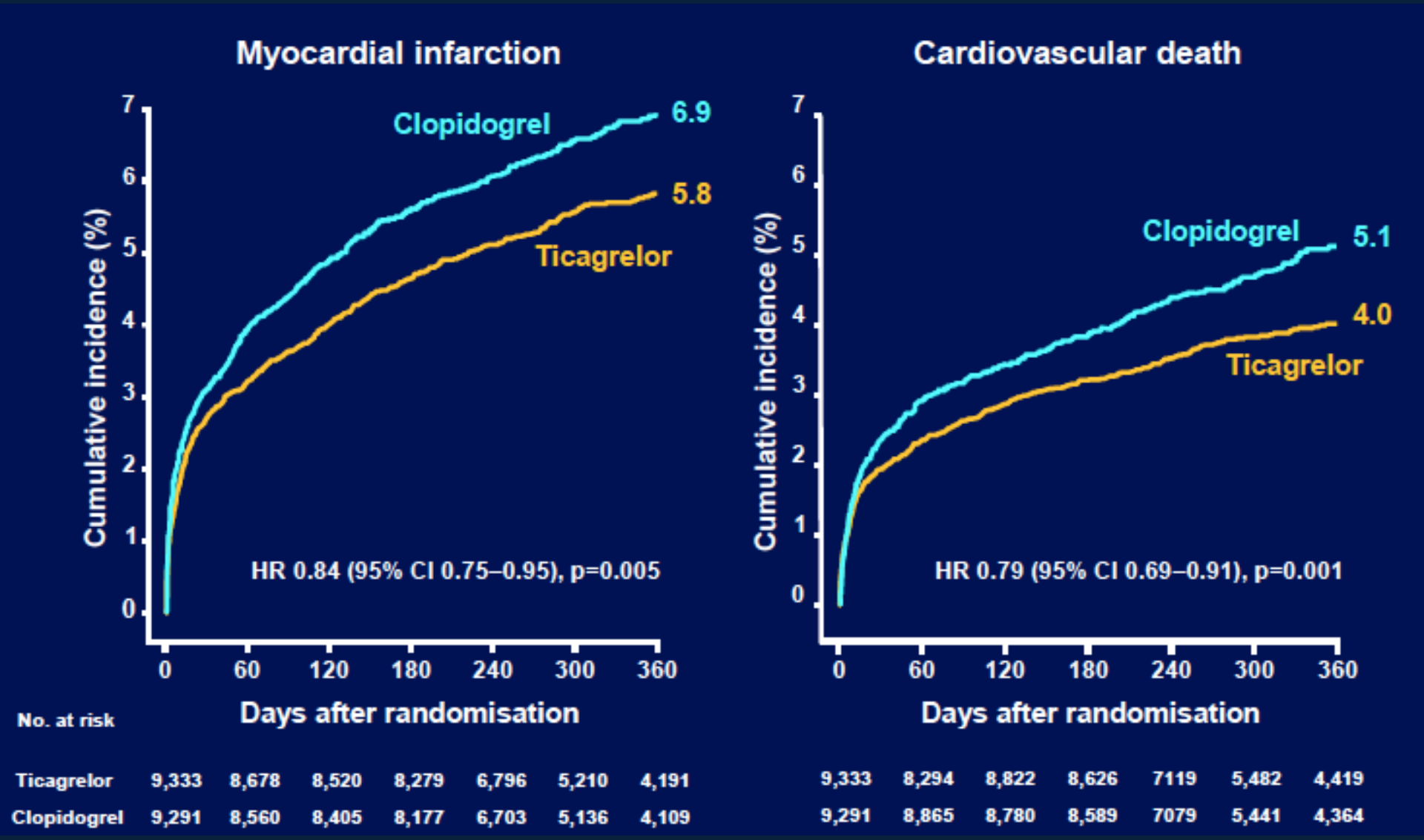
Primary endpoint: CV death + MI + Stroke
Primary safety endpint: Total major bleeding

Wallentin el al, NEJM 2009;360:354

PLATO: Muerte cardiovascular, IAM, AVE



PLATO: Endpoints secundarios

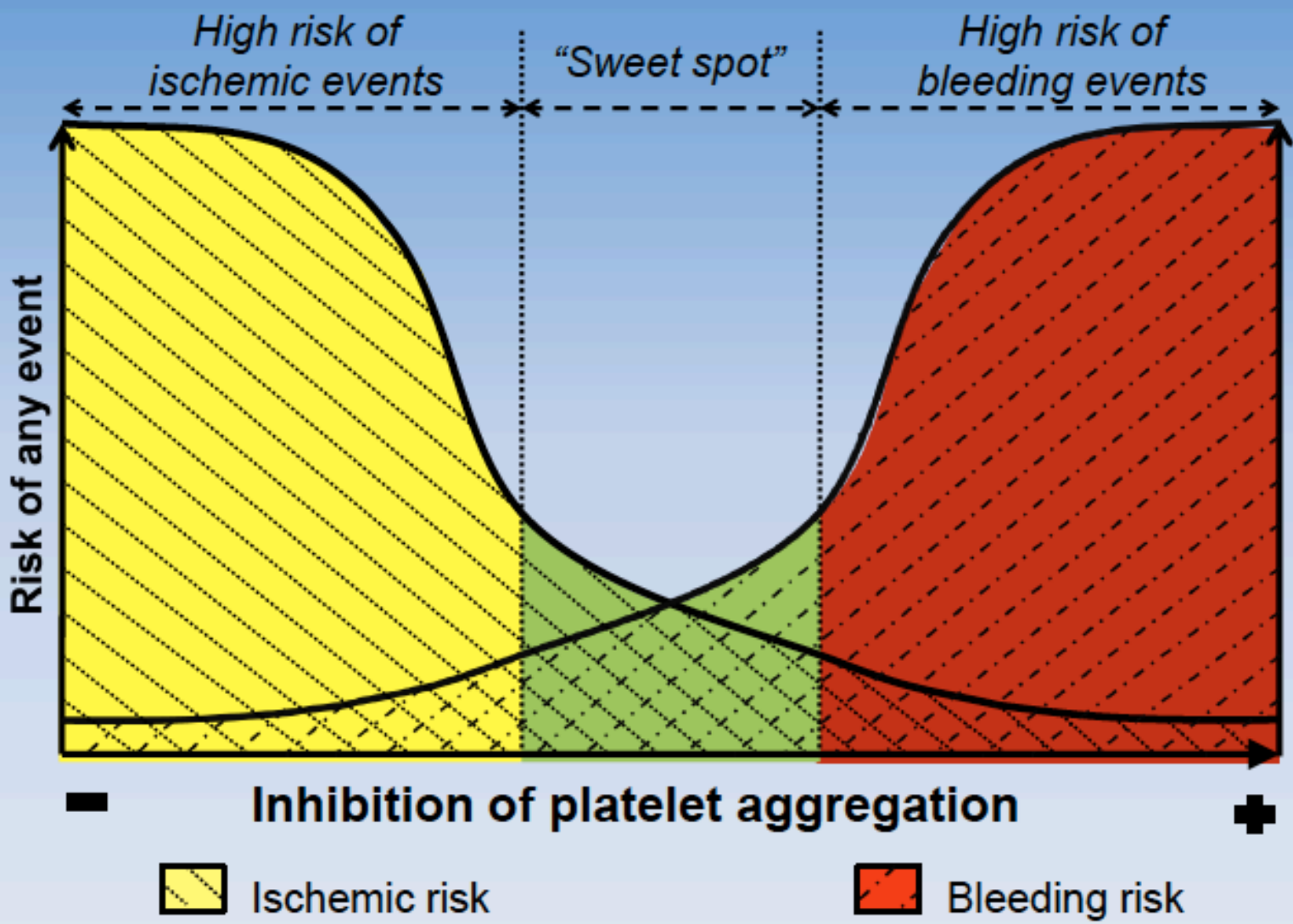


PLATO: Otros efectos secundarios

	Ticagrelor	Clopidrogel	p
Disnea (%)	13,8	7,8	<0,001
Pausas > 3 seg en Holter (%)	5,8	3,6	0,01
Aumento Uricemia (%)	14±46	7±44	<0,001
Aumento Creatinina (%	10±22	8±21	<0,001

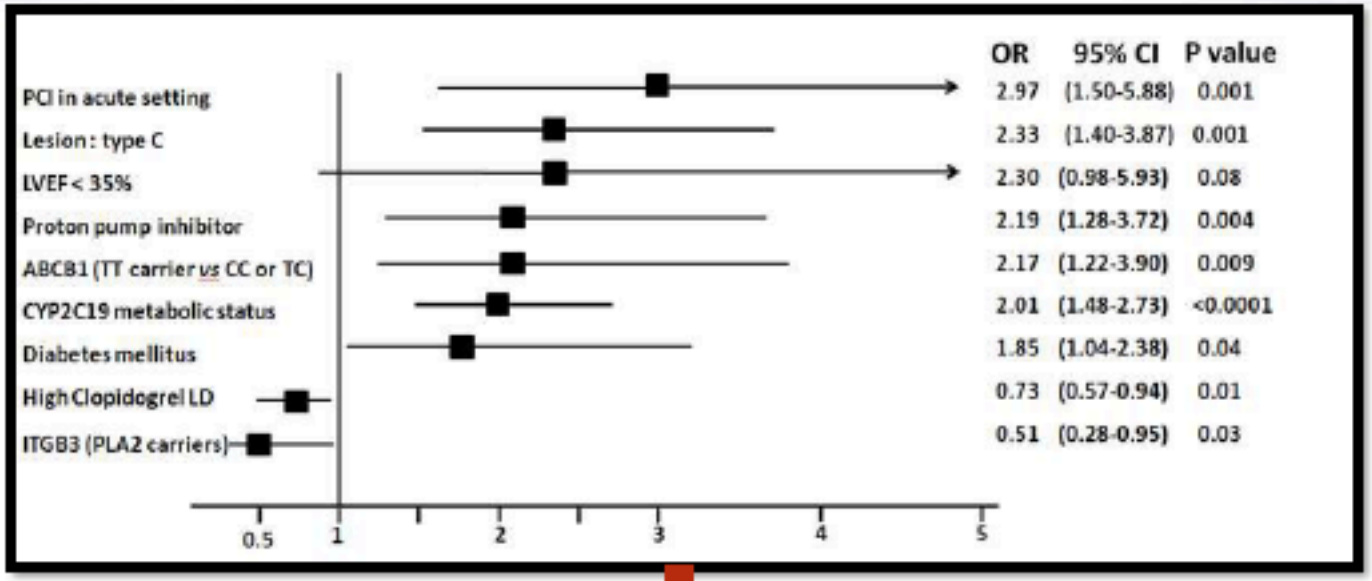
	CURE N = 12.562		TRITON N = 13.608		PLATO N = 18.624	
	Clopidrogel	Placebo	Prasugrel	Clopidrogel	Ticagrelor	Clopidrogel
Muerte Cardiovascular	5,1	6,2	2,1	2,4	4,0	5,1
IAM	5,2	6,7	7,3	9,5	5,8	6,9
AVE	1,2	1,4	1,0	1,0	1,5	1,3
COMBO	9,3	11,4	9,9	12,1	9,8	11,7
Hemorragia mayor	3,7	2,7	2,5	1,7	2,8	2,2

Balancing Safety and Efficacy



Ferreiro & Angiolillo, Thromb Haemost 2010

Predictores de Trombosis del stent



Non-genetic correlates

- PCI in acute setting
- Left ventricular dysfunction (<40%)
- ACC/AHA type C lesion
- Diabetes mellitus
- High clopidogrel LD
- Proton pump inhibitor

Modifiable factors

Genetic correlates

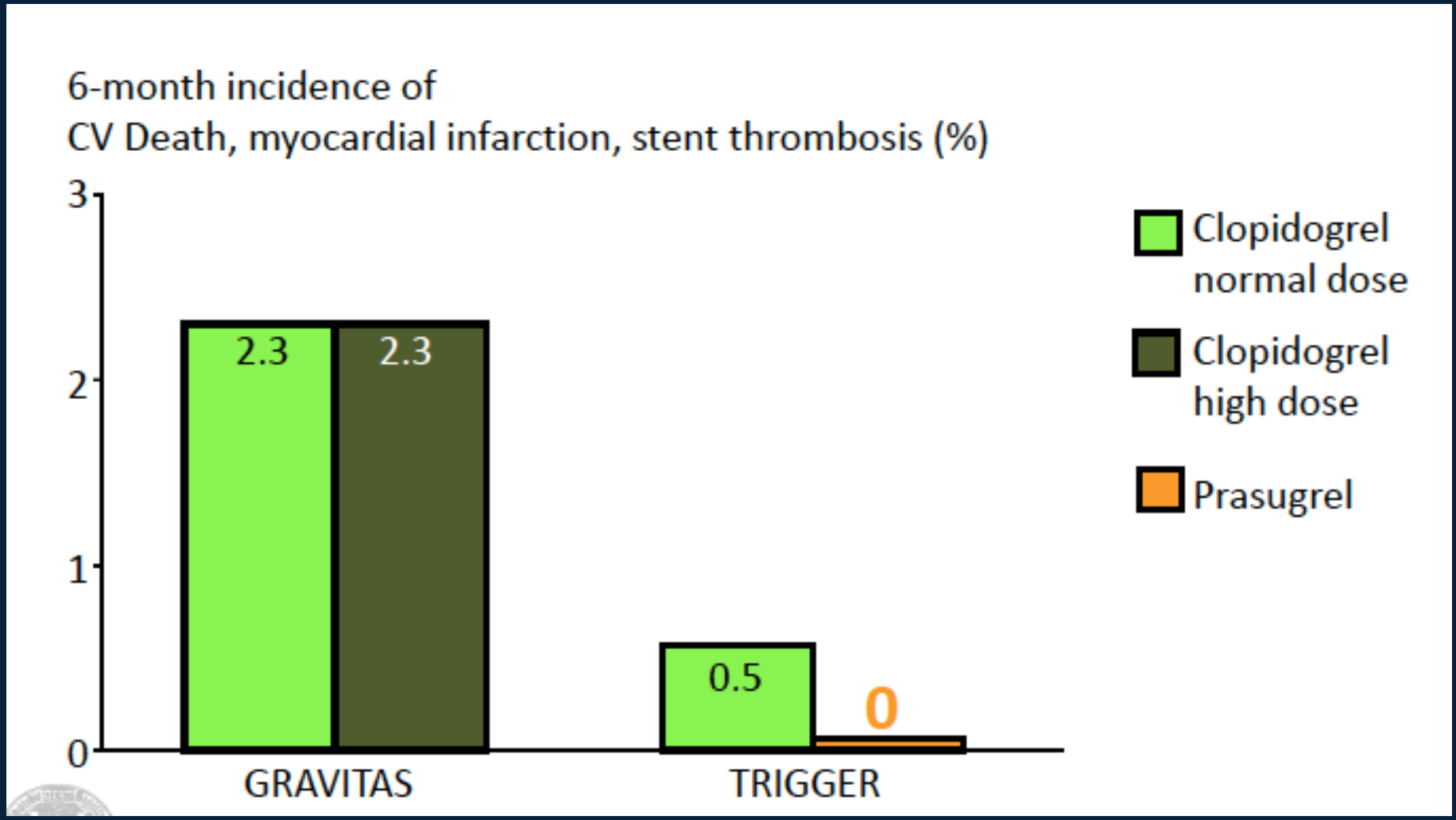
- CYP2C19 metabolism status (RM<<EM<<IM<< PM)
- ABCB1 (TT carrier vs TC or CC)
- ITGB3 PLA2

Cayla et Collet, JAMA 2011;306:1765

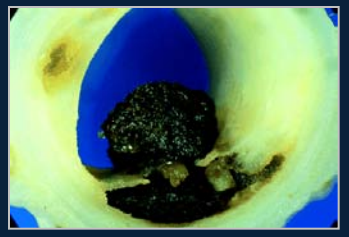
Antiplaquetarios preferidos previos a la PCI

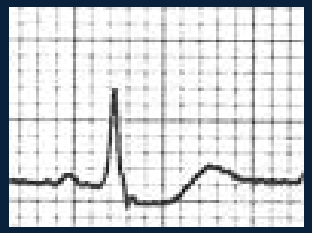
- Patientes electivos
- Patientes con SCA
  - Sin SDST
  - Con SDST

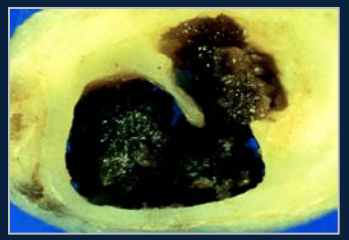
Elective PCI: Clopidogrel sufficient

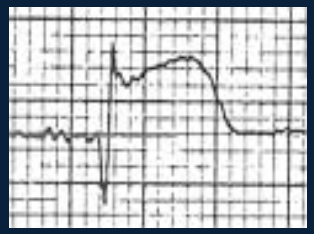


Price et al,JAMA 2011; Trenk et al, JACC 2012









ESC Guidelines for acute coronary syndromes without ST elevation 2011

Recomendaciones	Clase	Nivel
ASA debería indicarse en todos los pacientes, a dosis de carga de 150-300 mg y dosis de mantención de 75-100 mg	I	A
Un inhibidor P2Y12 debería adicionarse a la asa tan pronto como sea posible y mantenerlo por 12 meses salvo contraindicación	I	A
Ticagrelor es recomendado para todos los pacientes de riesgo moderado o alto	I	B
Prasugrel es indicado en pacientes de alto riesgo (diabéticos) cuando la anatomía coronaria es conocida	I	B
Clopidrogel (300/75) es recomendado para los pacientes que no puedan recibir ticagrelor o prasugrel	I	A
Clopidrogel (600/75) indicado en pacientes de alto riesgo sometidos a ACP cuando no tienen opción para ticagrelor o prasugrel	I	B

2012 ACCF/AHA UA/NSTEMI Focused Update

Recommendations for Antiplatelet Therapy in PCI	Level
ASA should be administered as soon as possible after hospial presentation and continued indefinitely in patients who tolerate it.	A
Patients should receive dual antiplatelet therapy. The choice of a second antiplatelet drug added to aspirin includes:	A
Before PCI	
• Clopidogrel, or	B
• Ticagrelor, or	B
• An IV GP IIb/IIIa inhibitor	A

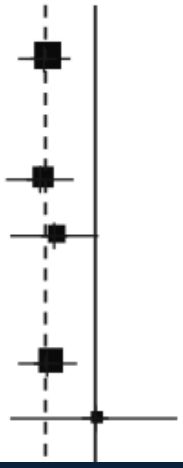
2012 ACCF/AHA UA/NSTEMI Focused Update

Recommendations for Antiplatelet Therapy in PCI	Level
ASA should be administered as soon as possible after hospial presentation and continued indefinitely in patients who tolerate it.	A
Patients should receive dual antiplatelet therapy. The choice of a second antiplatelet drug added to aspirin includes:	A
At the time of PCI	
• Clopidogrel if not started before, or	A
• Prasugrel, or	B
• Ticagrelor, or	B
• An IV GP IIb/IIIa inhibitor	A

Antiplaquetarios preferidos previos a la PCI

- Patientes electivos
- Patientes con SCA
  - Sin SDST
  - Con SDST

Subgroups in PLATO

Characteristic	Hazard Ratio (95% CI)	Total Patients	KM % at Month 12 Ti.	KM % at Month 12 CI.	HR (95% CI)
Overall Treatment Effect					
Primary Endpoint		18624	9.8	11.7	0.84 (0.77, 0.92)
New ST elevation/LBBB at rand.					
No		11074	10.1	12.3	0.83 (0.74, 0.93)
Yes		7544	9.4	10.8	0.87 (0.75, 1.01)
First Troponin I					
Positive		15089	10.3	12.3	0.85 (0.77, 0.94)
Negative		2968	7.0	7.0	1.00 (0.75, 1.32)

2010 ESC Guidelines for coronary interventions

Antiplatelet therapy in primary PCI	Class	Level
ASA	I	B
Clopidogrel (with 600 mg loading dose as soon as possible)	I	C
Prasugrel	I	B
Ticagrelor	I	B
+ GPIIb-IIIa antagonists (in patients with evidence of high intracoronary thrombus burden)	IIa	A

Inhibidores Receptor P2Y12
Terapia Antiplaquetaria Individualizada

Aunque los datos mostrados todavía son insuficientes, en el momento actual deberíamos elegir:

1.- En los pacientes electivos: “clopidogrel”

2.- En los pacientes con SCA sin SDST

- Clopidrogel cuando existe mayor riesgo de sangrado.
- Prasugrel o Ticagrelor son las opciones en resistencia clínica al clopidrogel

Inhibidores Receptor P2Y12
Terapia Antiplaquetaria Individualizada

- Prasugrel o ticagrelor pueden ser alternativa razonable en pacientes de muy alto riesgo de trombosis intra-stent (diabéticos, anatomía o procedimientos complejos), especialmente si no han sido premedicados

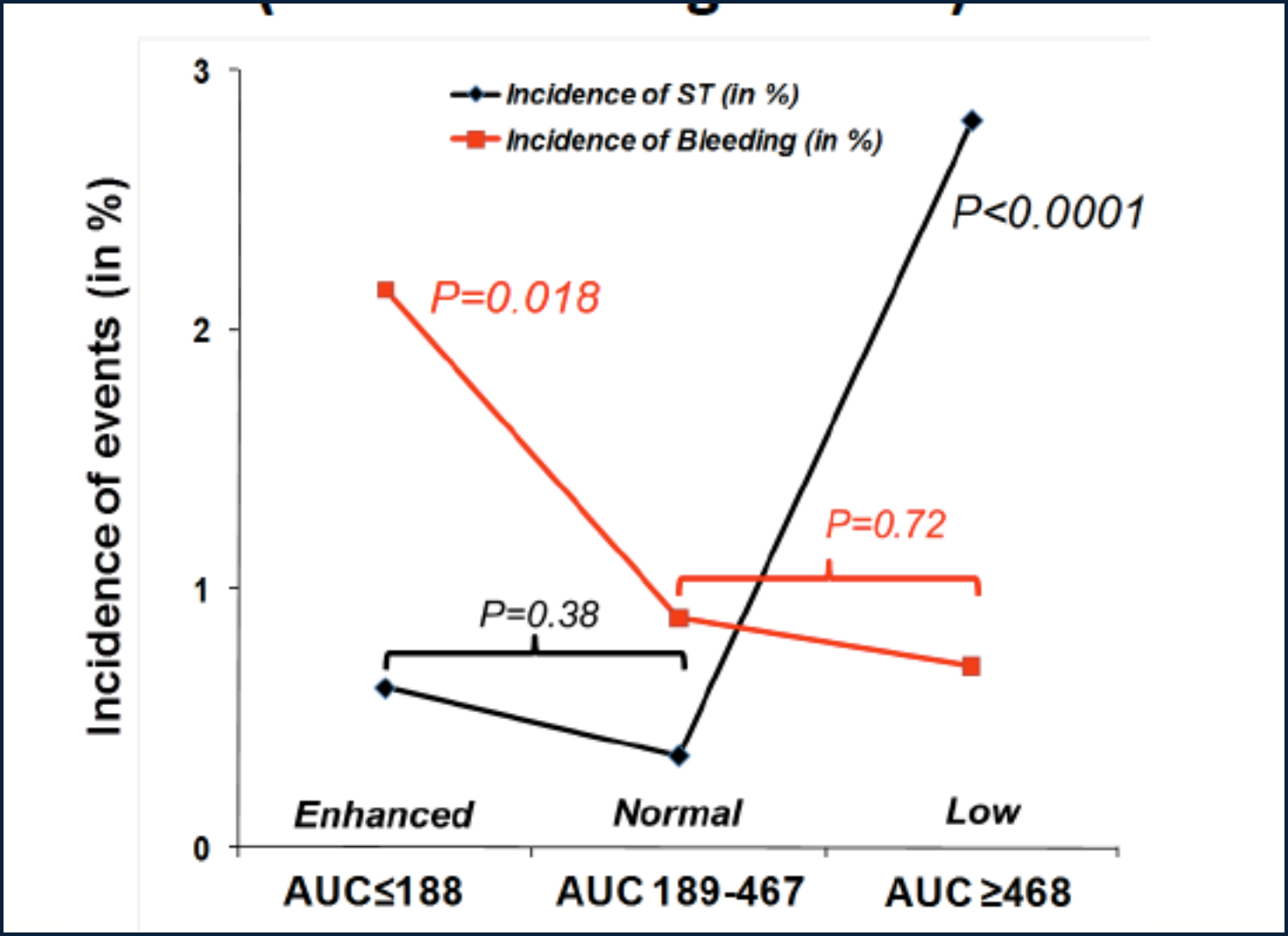
- En la mayor parte de los pacientes, en cambio, en el momento actual nuestra mayor preocupación debería ser lograr una buena premedicación y adherencia al tratamiento habitual

Inhibidores Receptor P2Y12
Terapia Antiplaquetaria Individualizada

3.- En los pacientes con SCA con SDST

- Aunque falta información, los nuevos antiplaquetarios se vislumbran como muy promisorios

The double-edge sword



Sibbing et al, JACC 2010