



ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

Παπαδόπουλος Χριστόδουλος

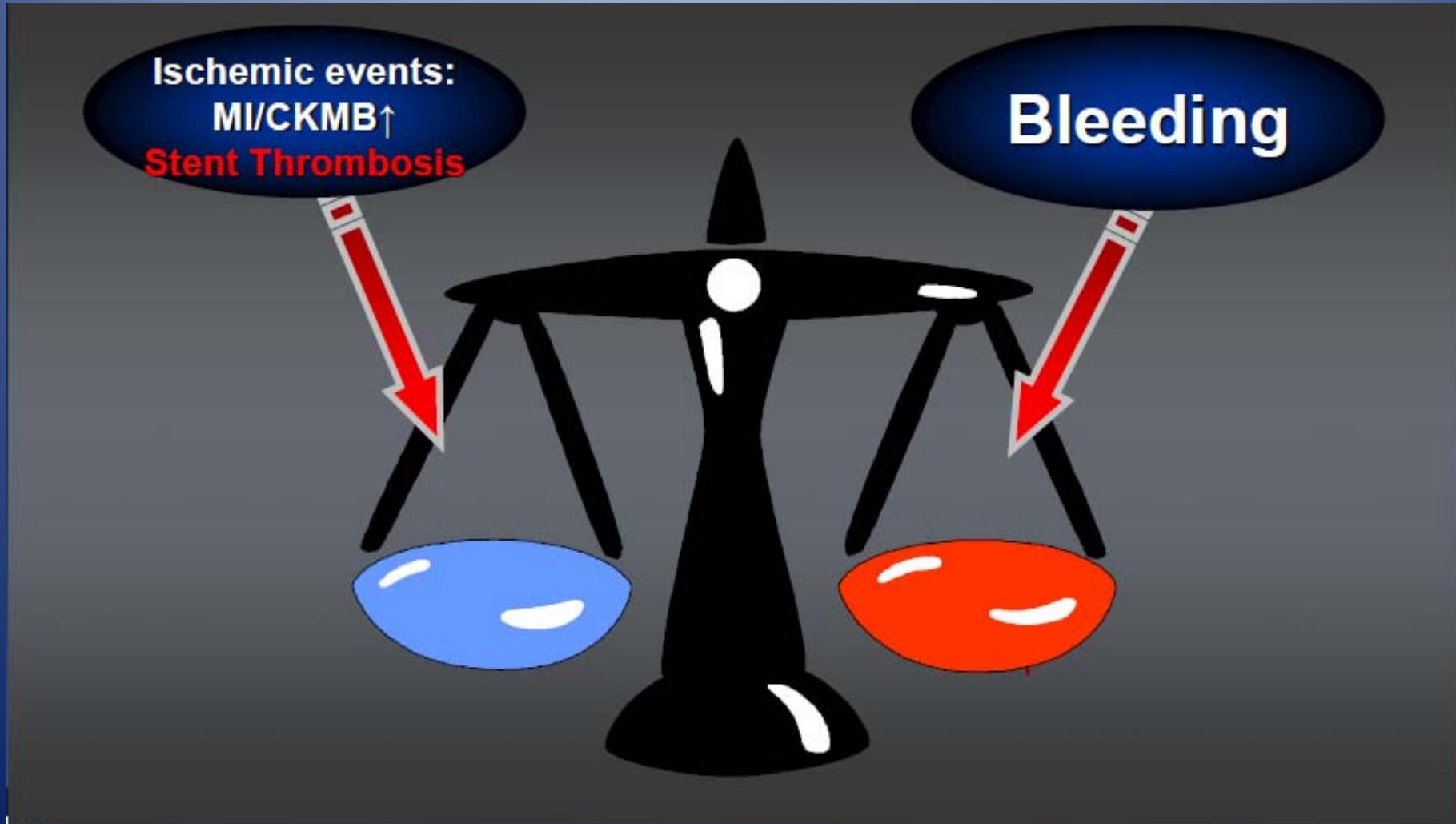
Λέκτορας Καρδιολογίας

Γ' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική

Γ.Ν. Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκη

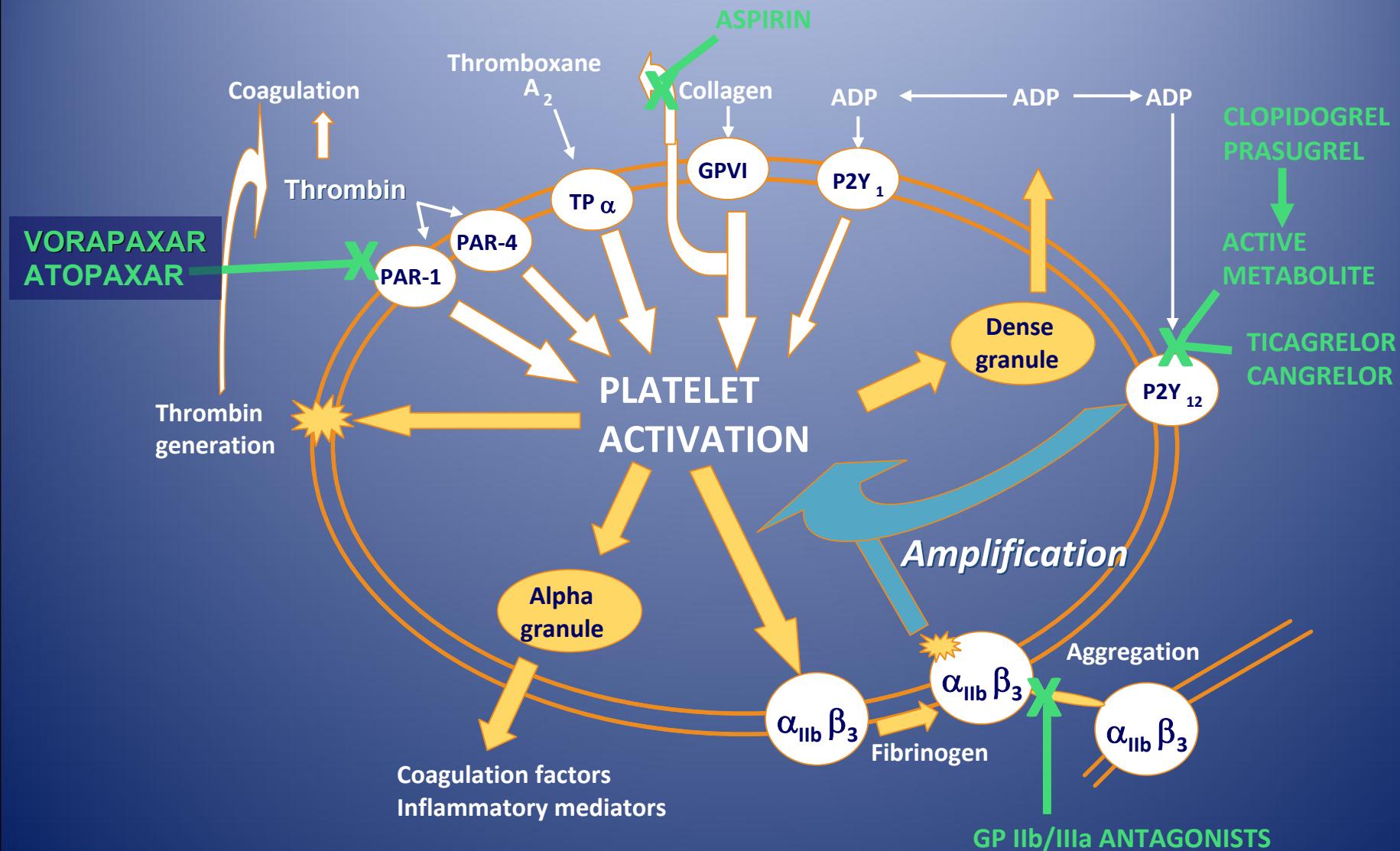


Επιλογή θεραπείας και συμβάματα





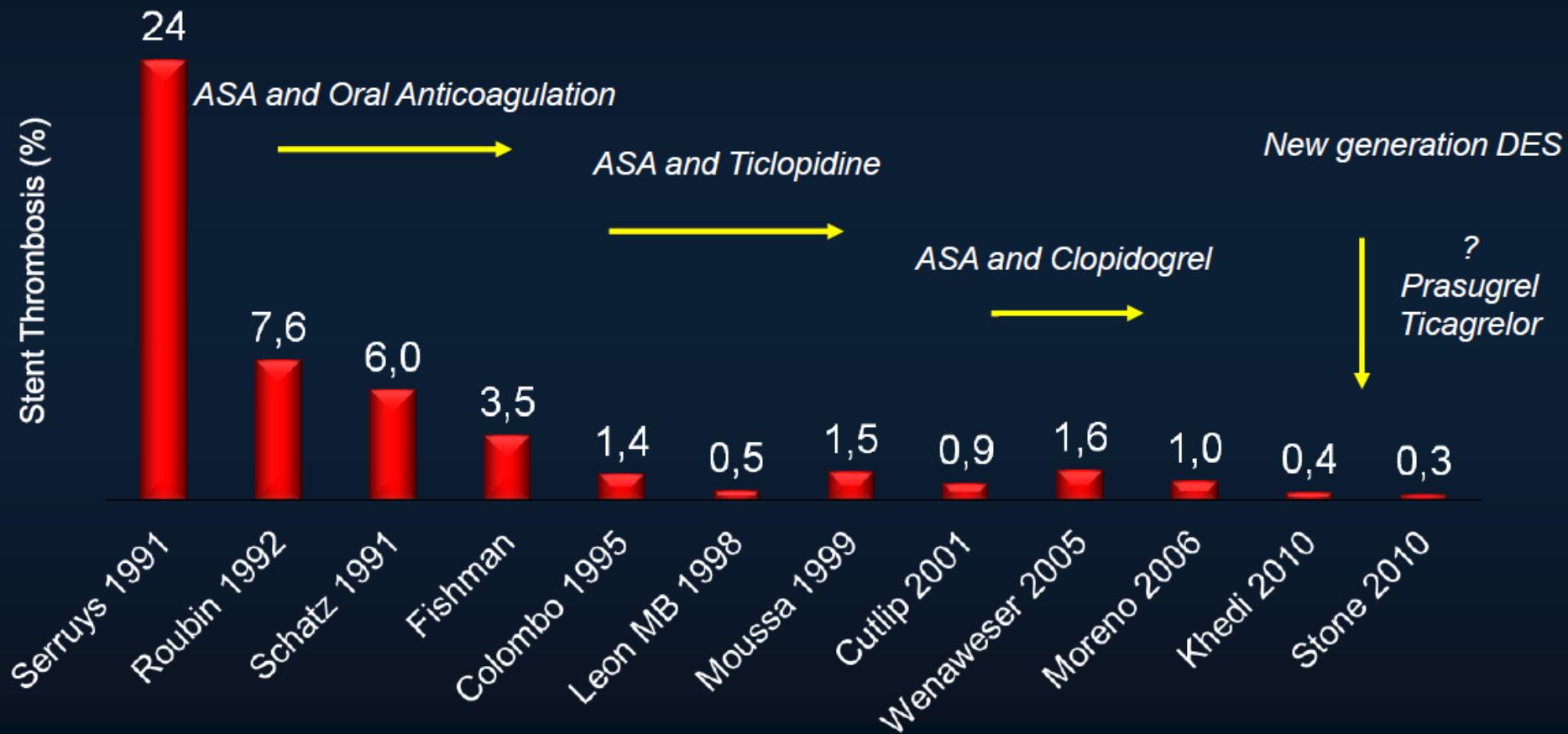
Targets for platelet inhibition



G β = glycoprotein; PAR = protease-activated receptor; TP = thromboxane A₂ / prostaglandin H₂.
 Storey RF. *Curr Pharm Des.* 2006;12:1255-1259.

Historical Perspective

Coronary Stents and Thrombosis

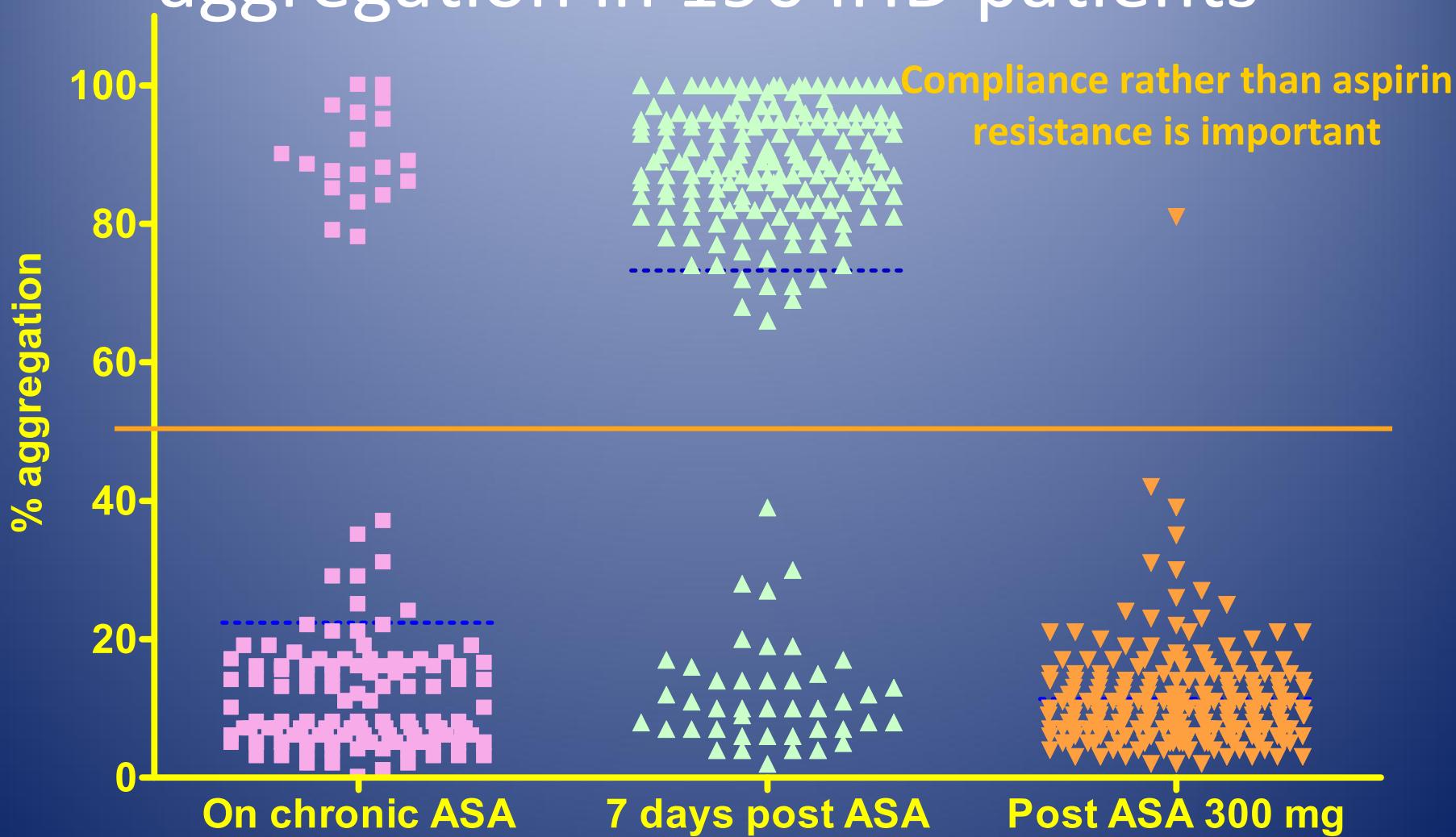




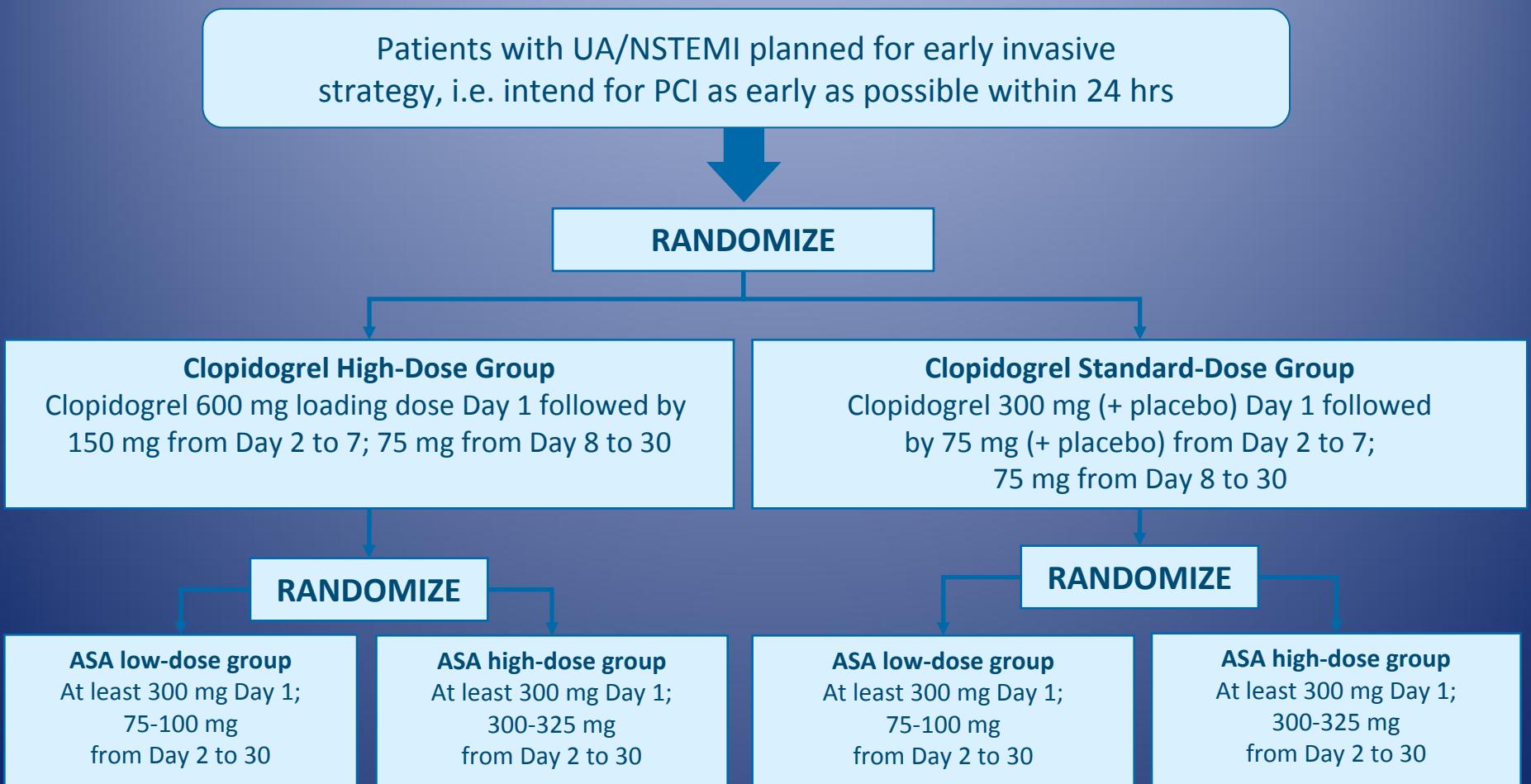
Aspirin



Arachidonic acid-induced platelet aggregation in 190 IHD patients

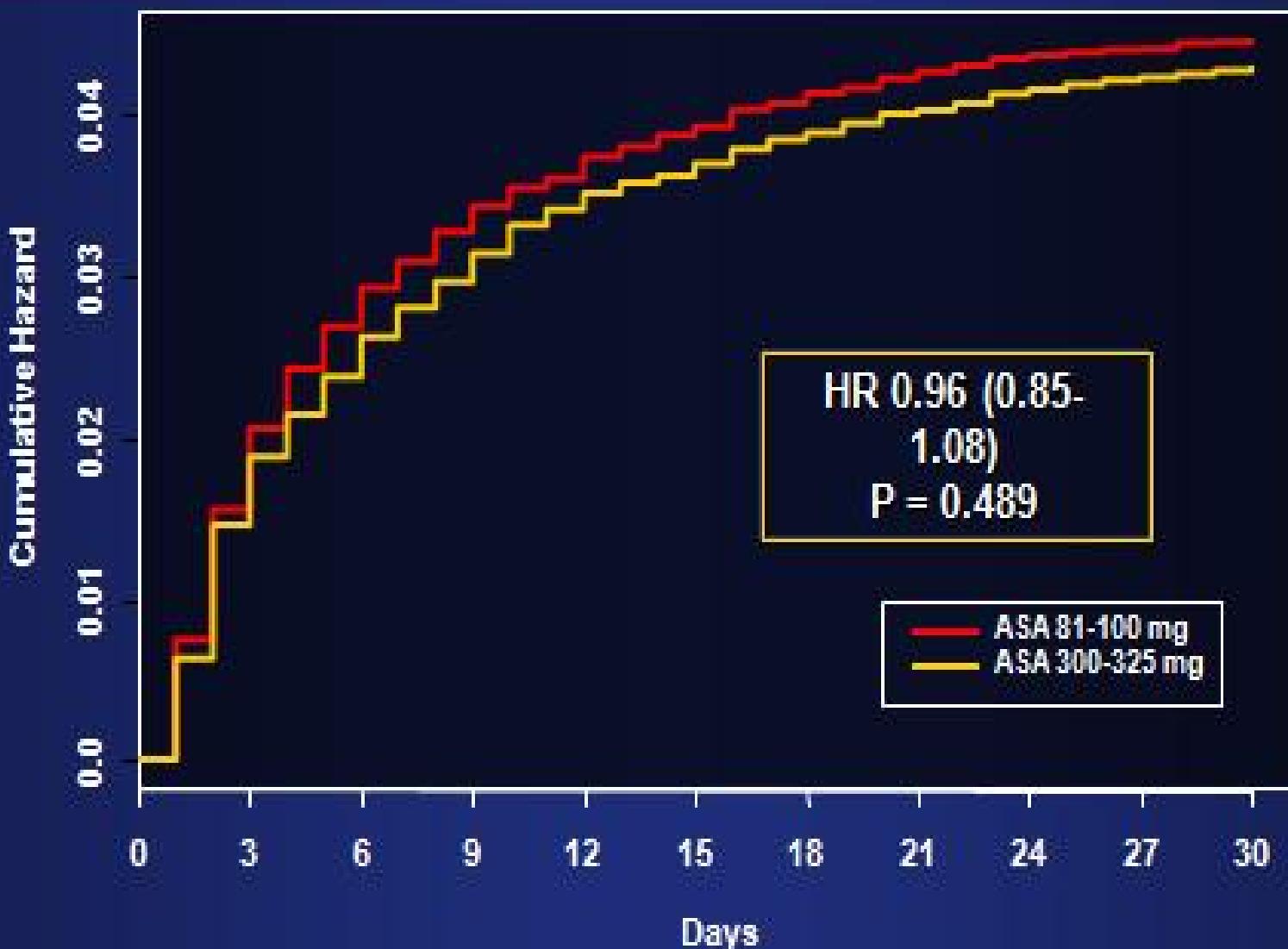


CURRENT-OASIS 7 Study Design



PCI = percutaneous coronary intervention; UA/NSTEMI = unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction

ASA Dose Comparison Death/MI/Stroke at 30 days

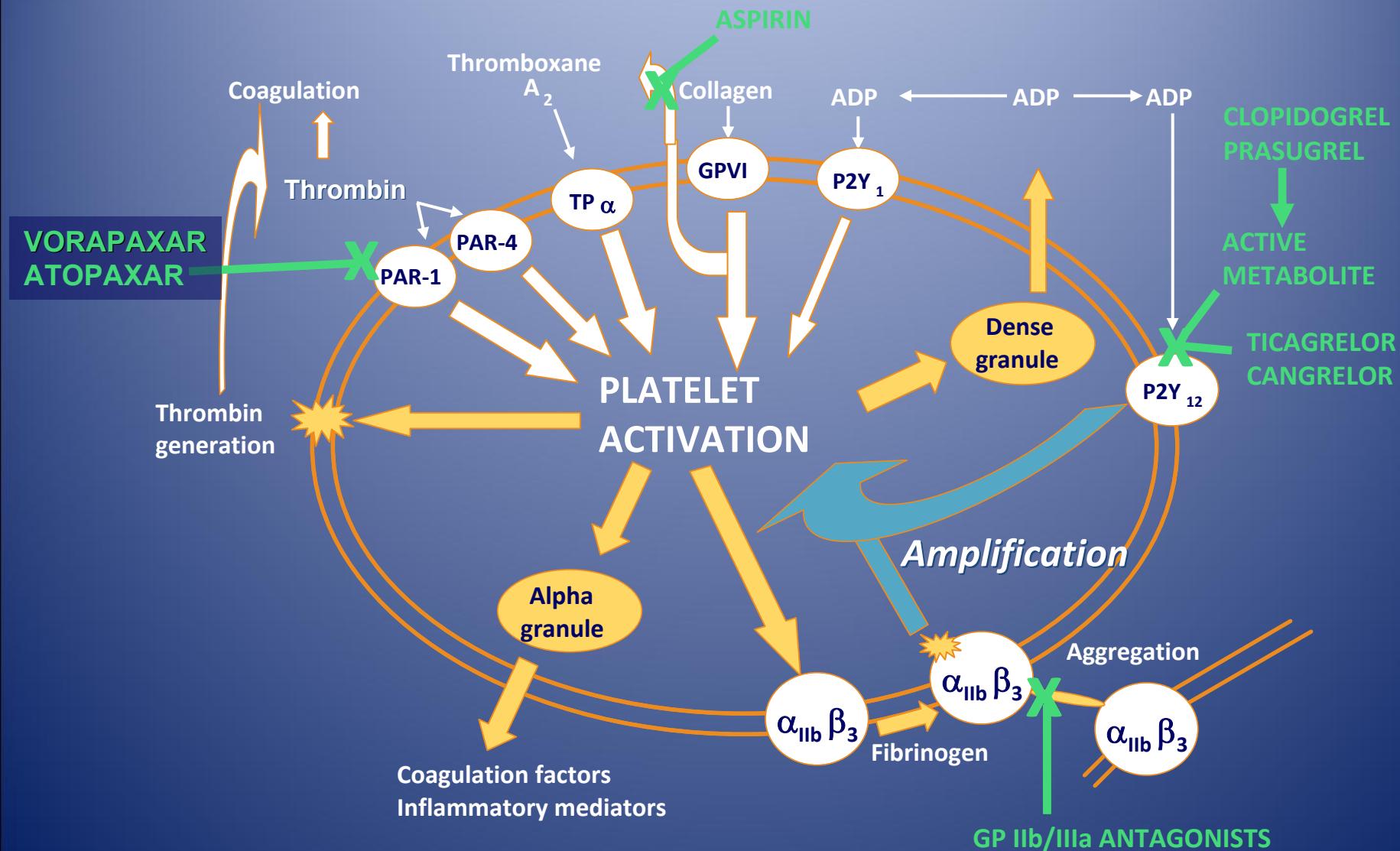




Clopidogrel



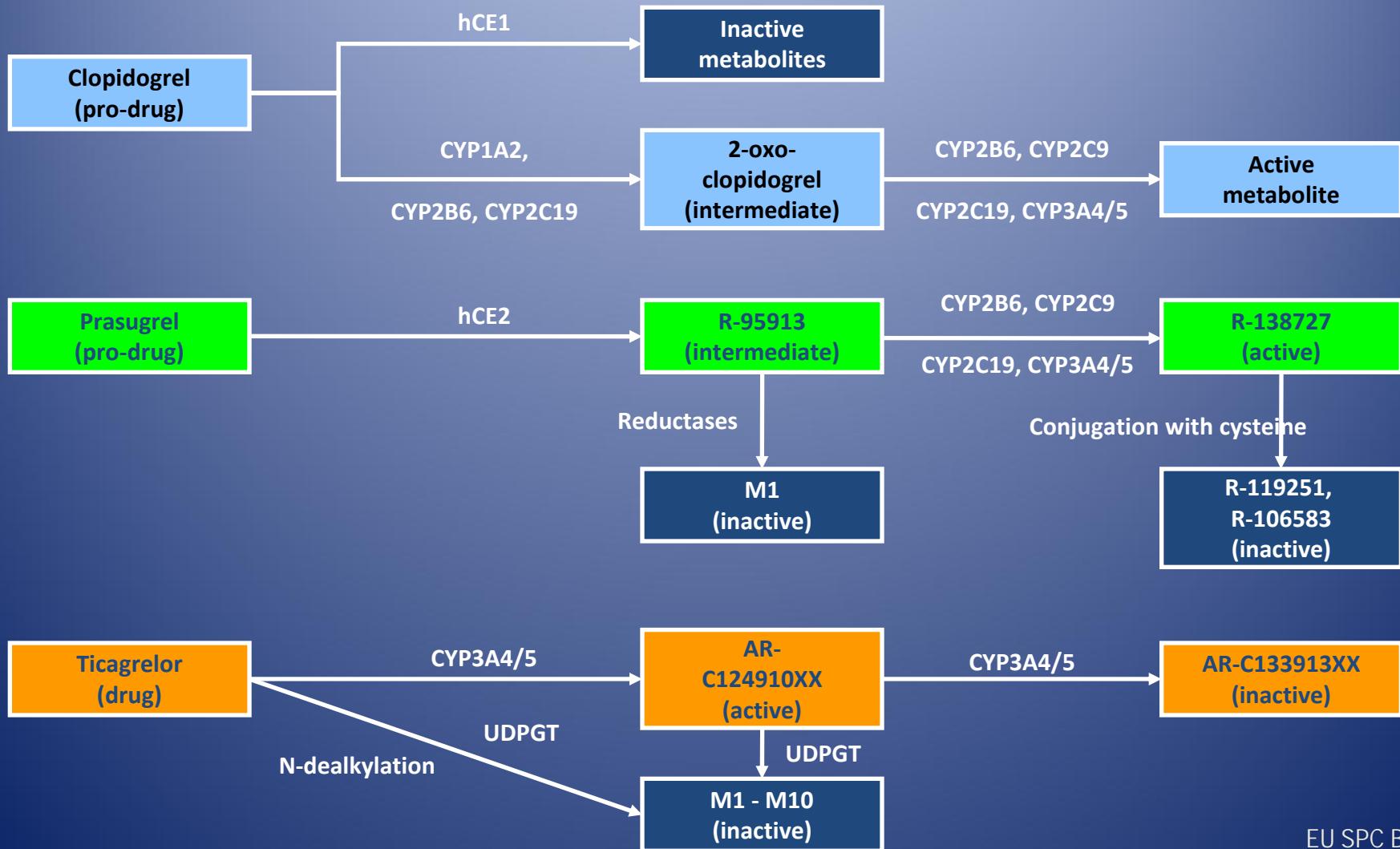
Targets for platelet inhibition



GP = glycoprotein; PAR = protease-activated receptor; TP = thromboxane A₂ / prostaglandin H₂.
 Storey RF. *Curr Pharm Des.* 2006;12:1255-1259.



Biotransformation of Action of P2Y₁₂-Antagonists



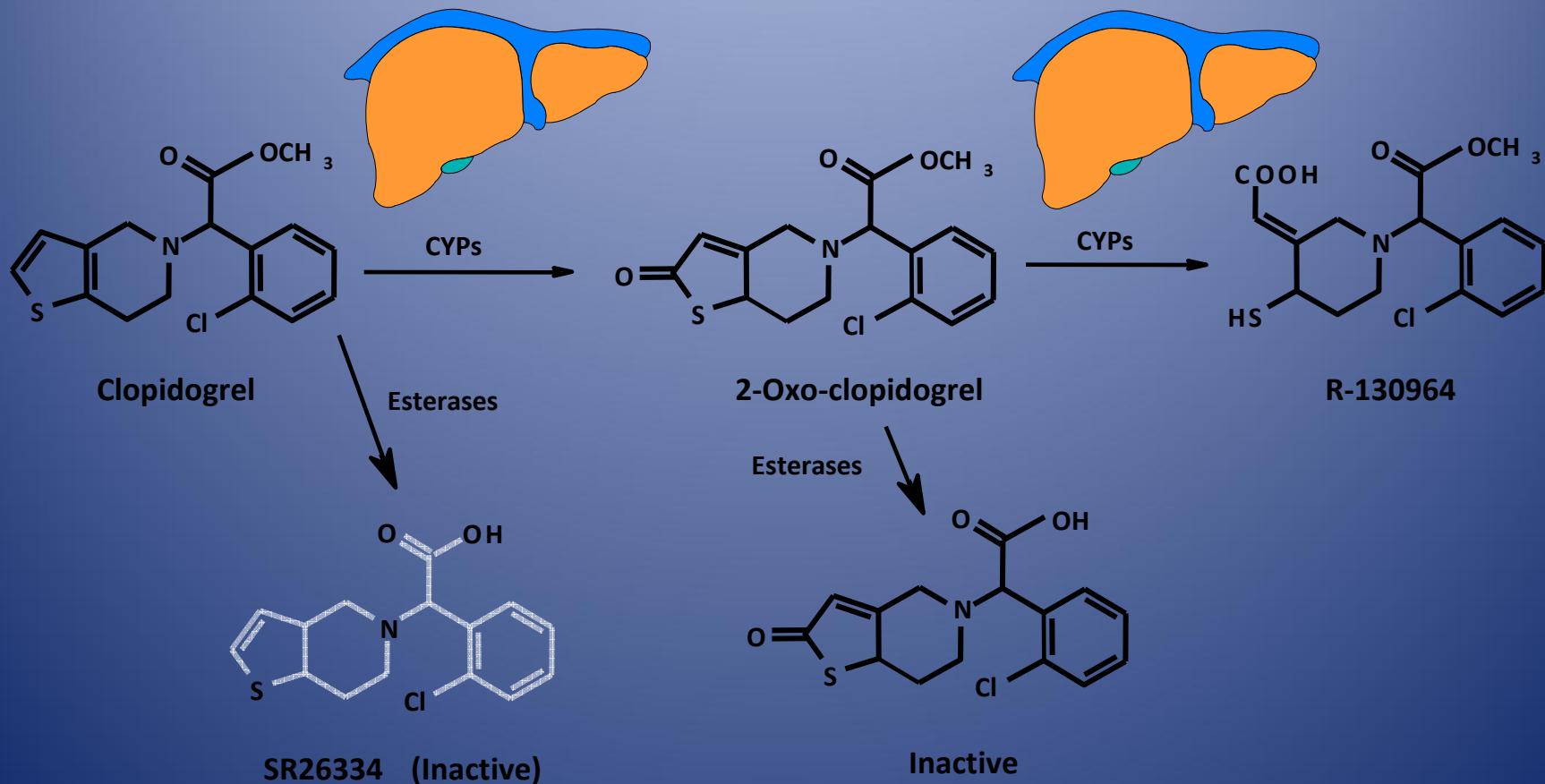
EU SPC Brilique.

EMA Assessment Report Brilique, 2011

Giorgi MA, et al. Expert Opin Pharmacother 2011;12:1499-1509



Activation/inactivation of clopidogrel

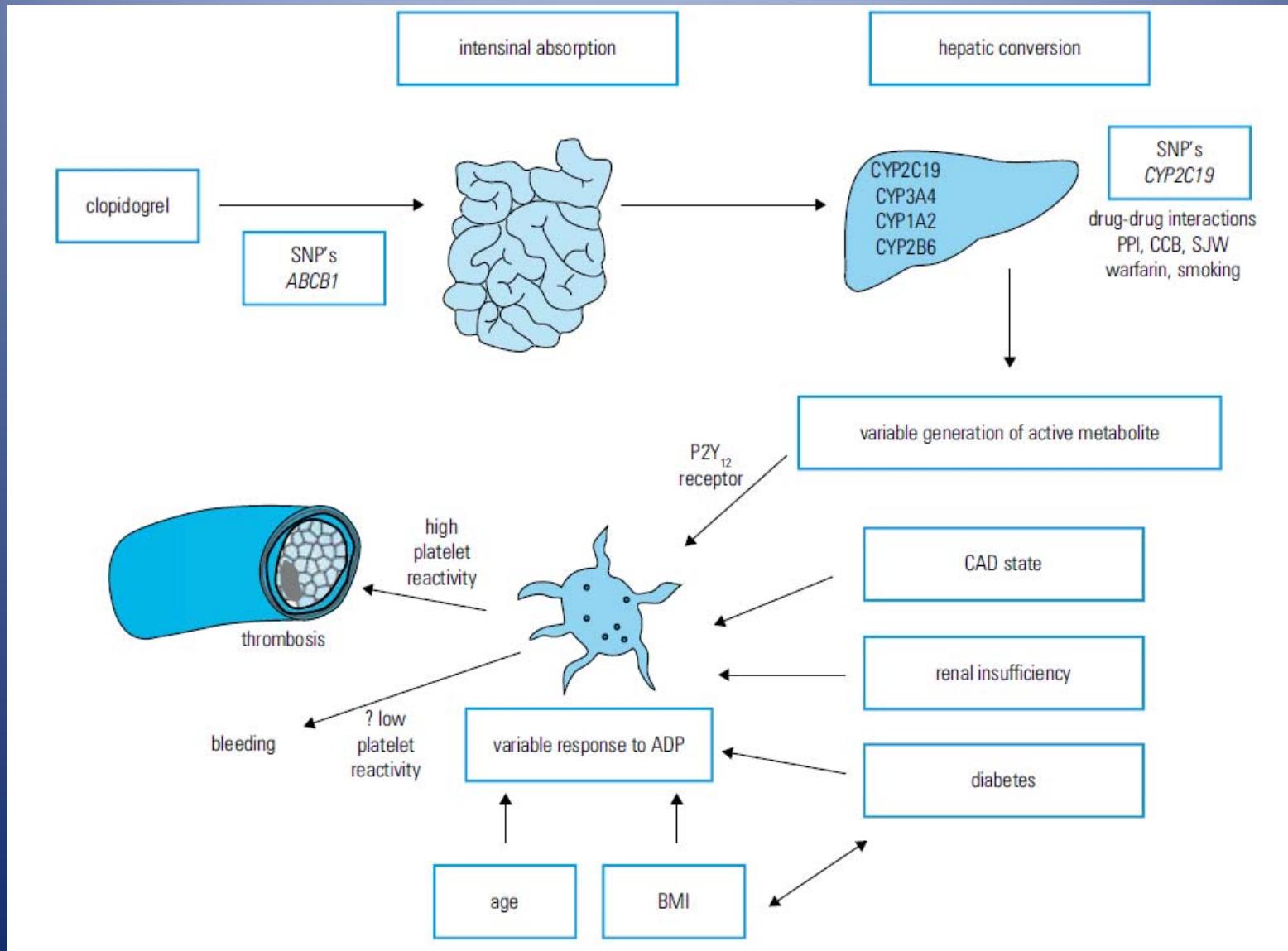


CYP = cytochrome P450.

Farid NA, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:735-741.



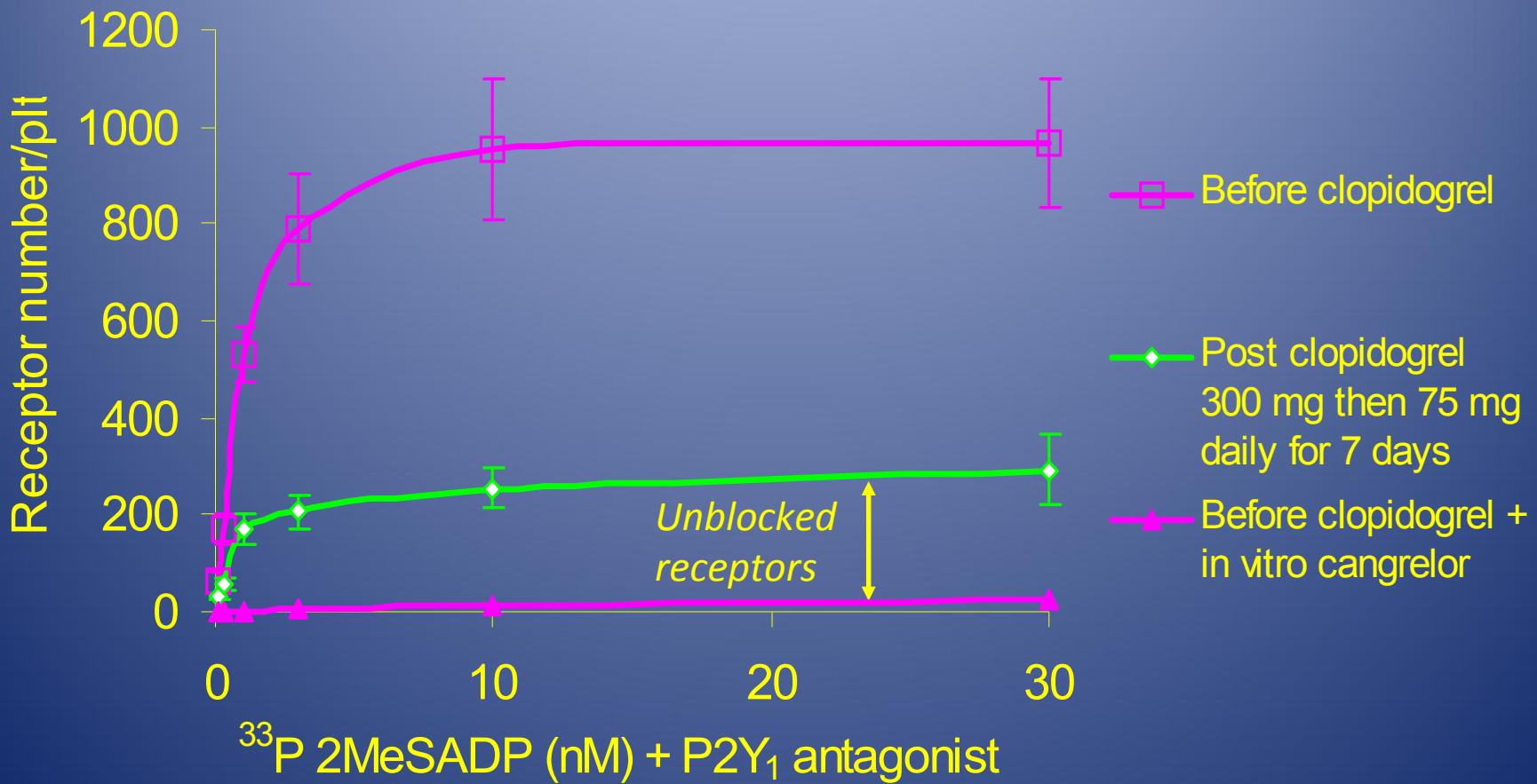
Πολυπαραγοντική φύση της θρόμβωσης





P2Y₁₂ receptor blockade

Healthy volunteer study, radioligand binding assay





Clopidogrel Metabolism

Sangkuhl et al. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:463-65

Verschuren et al. *Heart* 2011;97:1268-76

CYP2C19

Loss-of-

function (LOF)

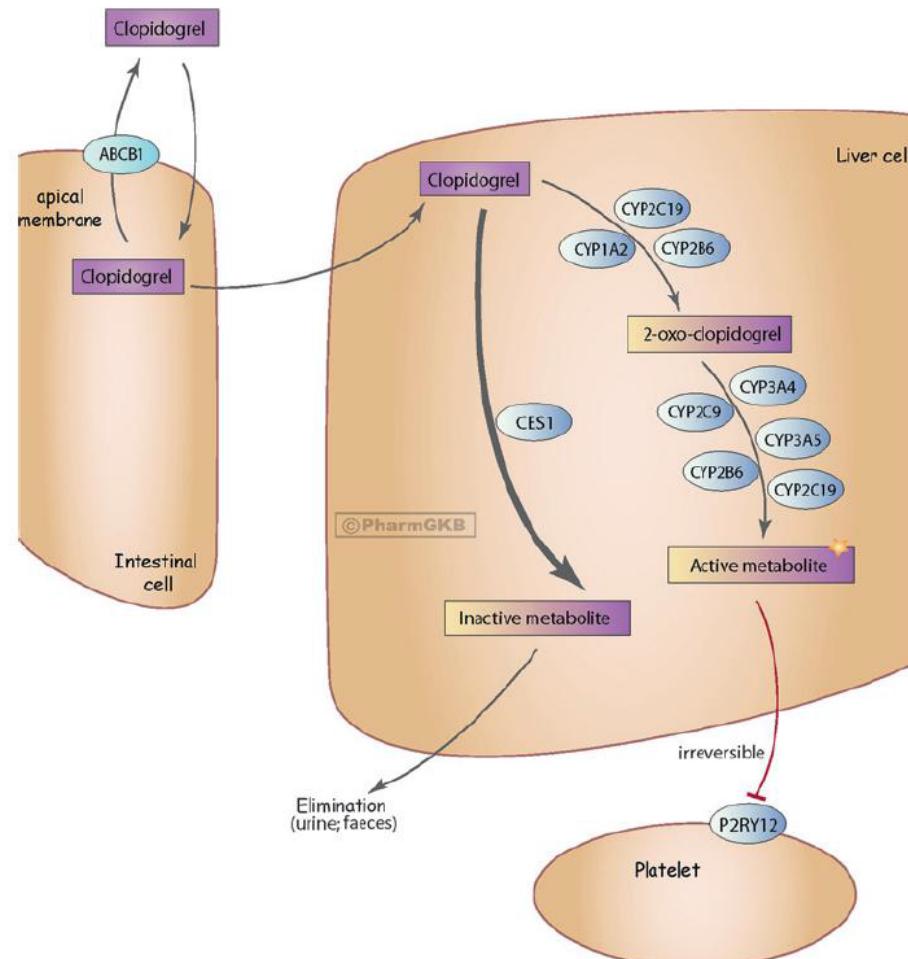
*2, *3, *4, *5, *6,
*7, *8, *9, *10
alleles

CYP2C19

Gain-of-

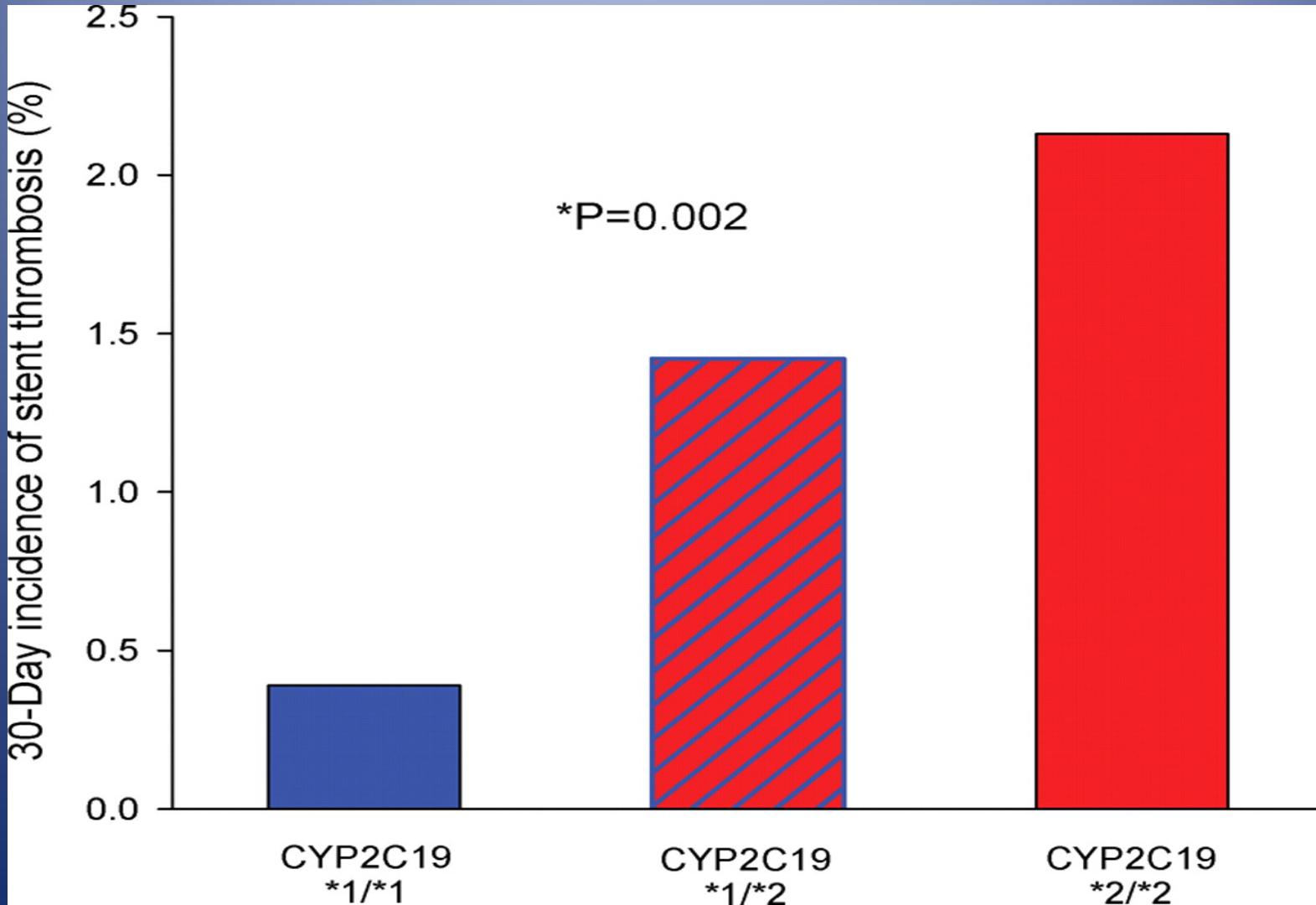
function (GoF)

*17 allele





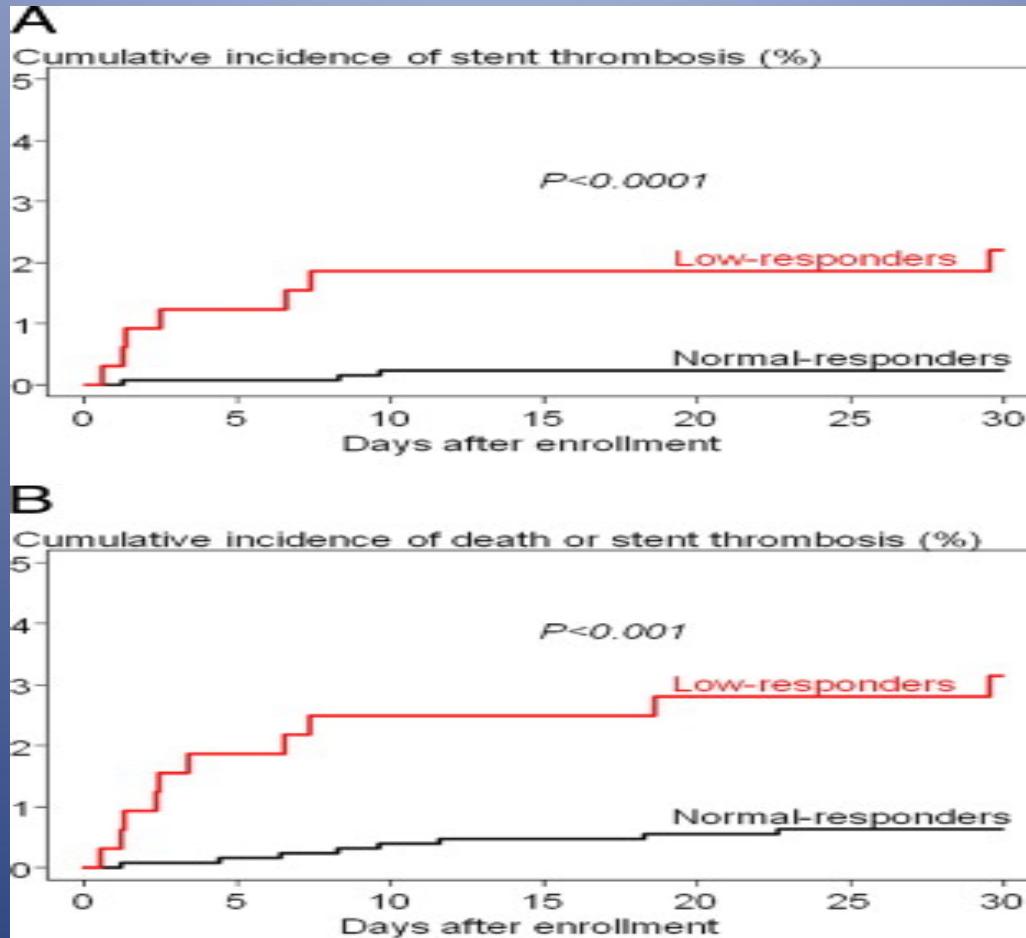
Clopidogrel, CYP 2C19 and stent thrombosis







Clinical outcomes according to platelet aggregometry results with MEA





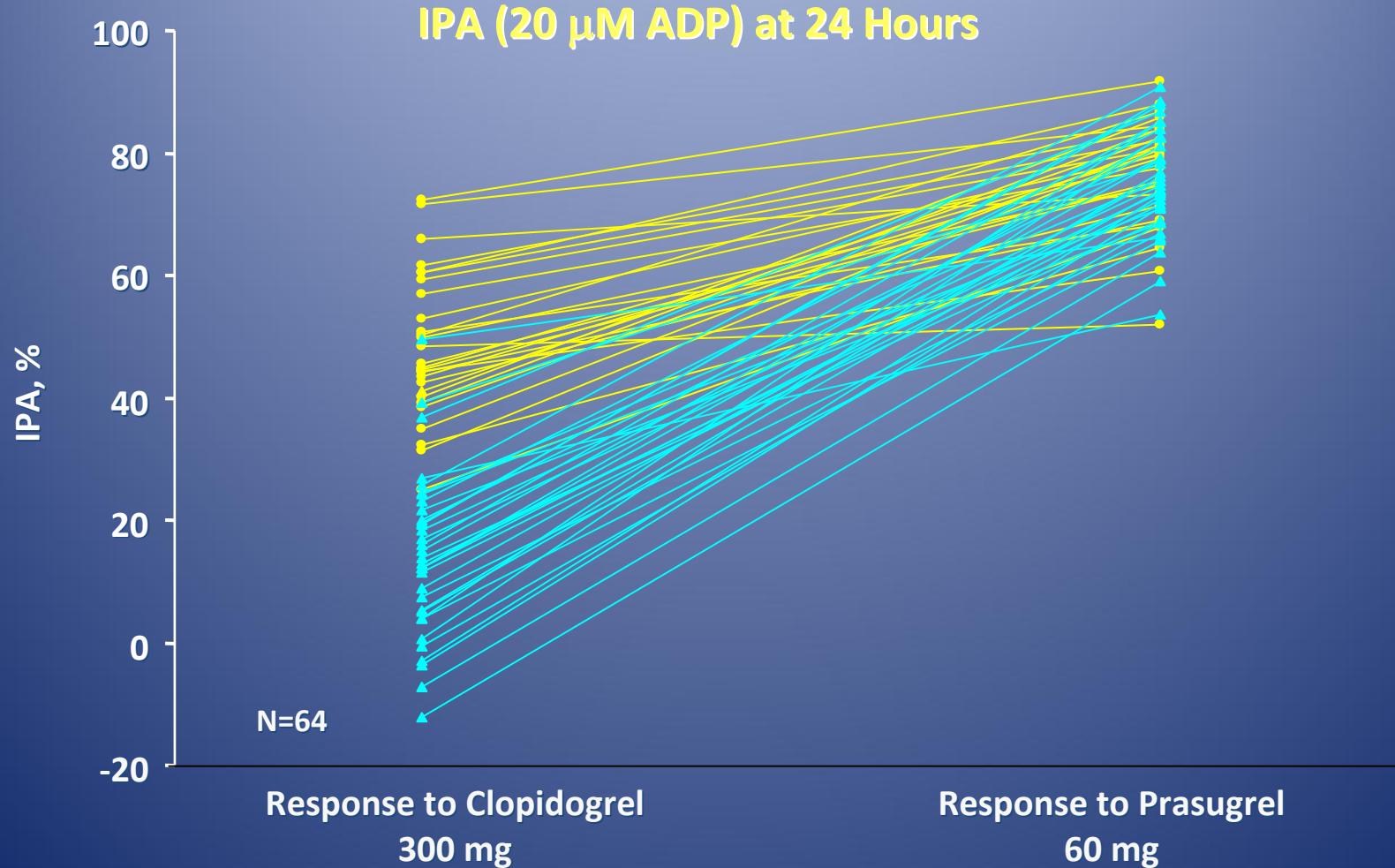
Factors Affecting Response to Clopidogrel

- Numerous factors affect the response to clopidogrel:
 - Dose
 - Age
 - Weight
 - Disease states including diabetes mellitus and chronic kidney disease
 - Drug-drug interactions eg, omeprazole and strong CYP3A inhibitors
 - CYP2C19 loss-of-function or gain-of-function alleles
- The complexity of factors influencing the response to clopidogrel makes this response impossible to predict accurately, even with knowledge of genetic data; hence, pharmacodynamic monitoring is required to assess response



Prasugrel

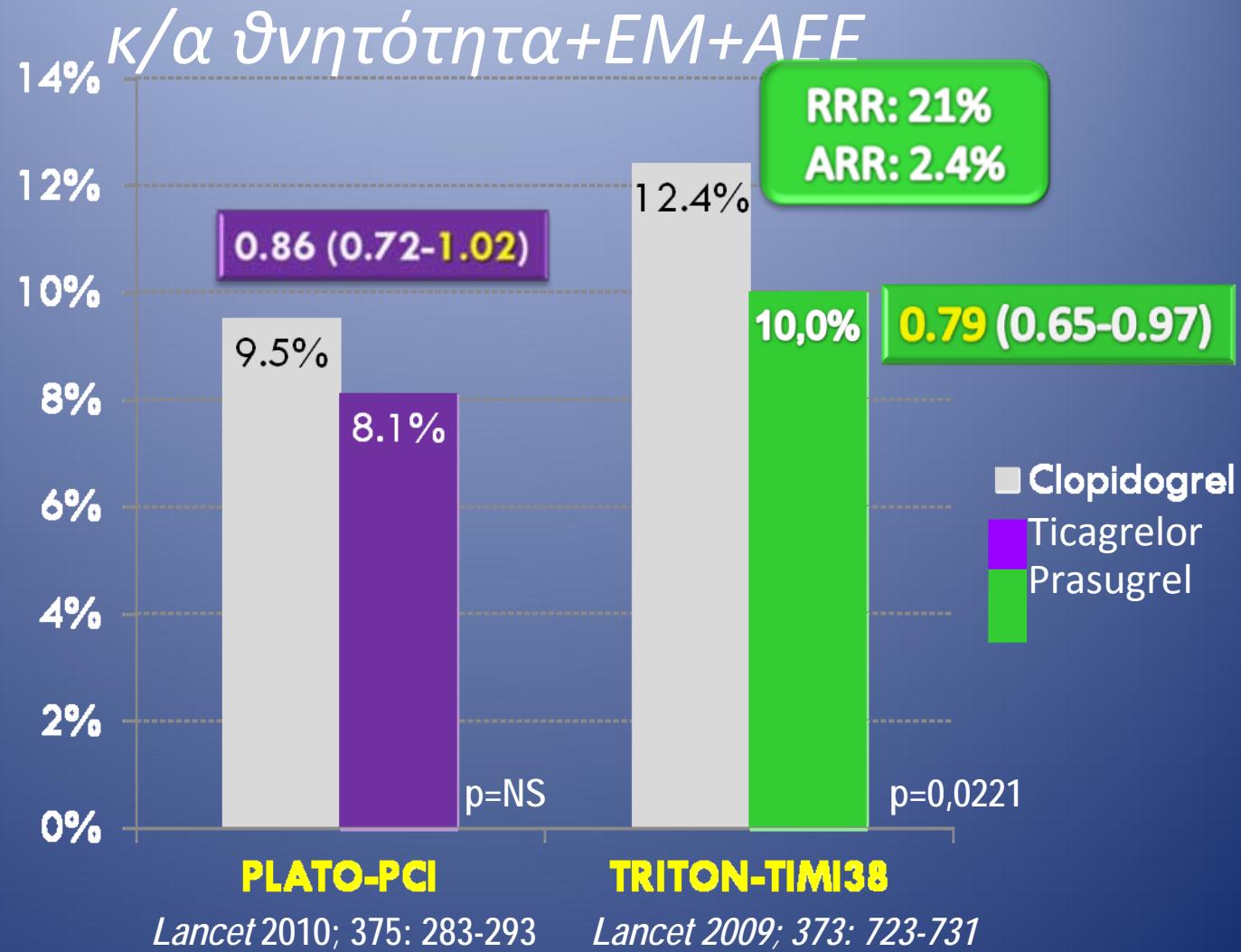
Healthy Volunteer Crossover Study of Clopidogrel and Prasugrel



Πληθυσμός STEMI-PCI

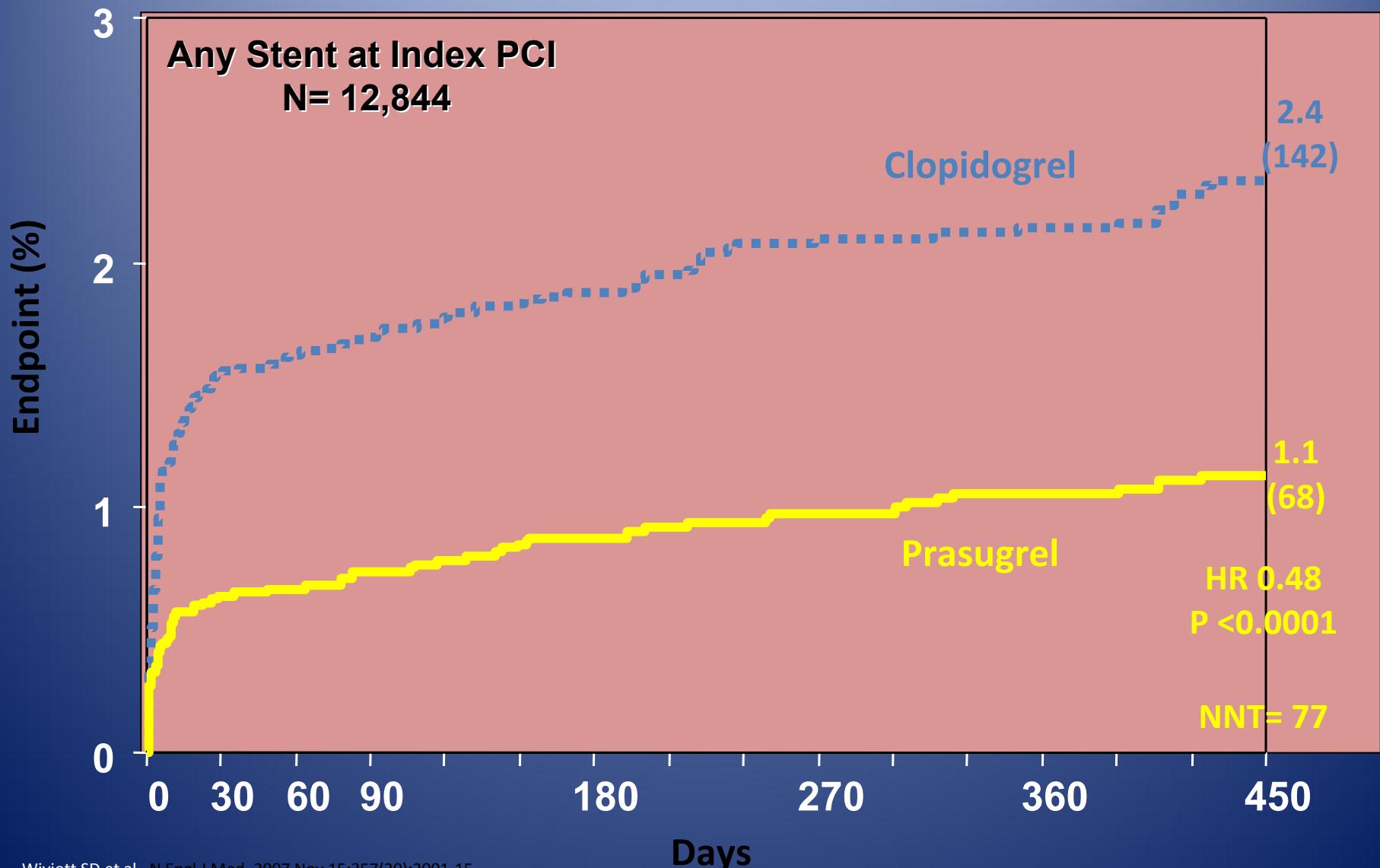
PLATO:
 $n=6.575$
(50%),
 $t=12\text{ μήνες}$

TRITON:
 $n=3.534$
(25%),
 $t=15\text{ μήνες}$





TRITON Stent Thrombosis (ARC Definite + Probable)



Πληθυσμός Διαβήτης – PCI κ/α θνητότητα+ΕΜ+ΑΕΕ



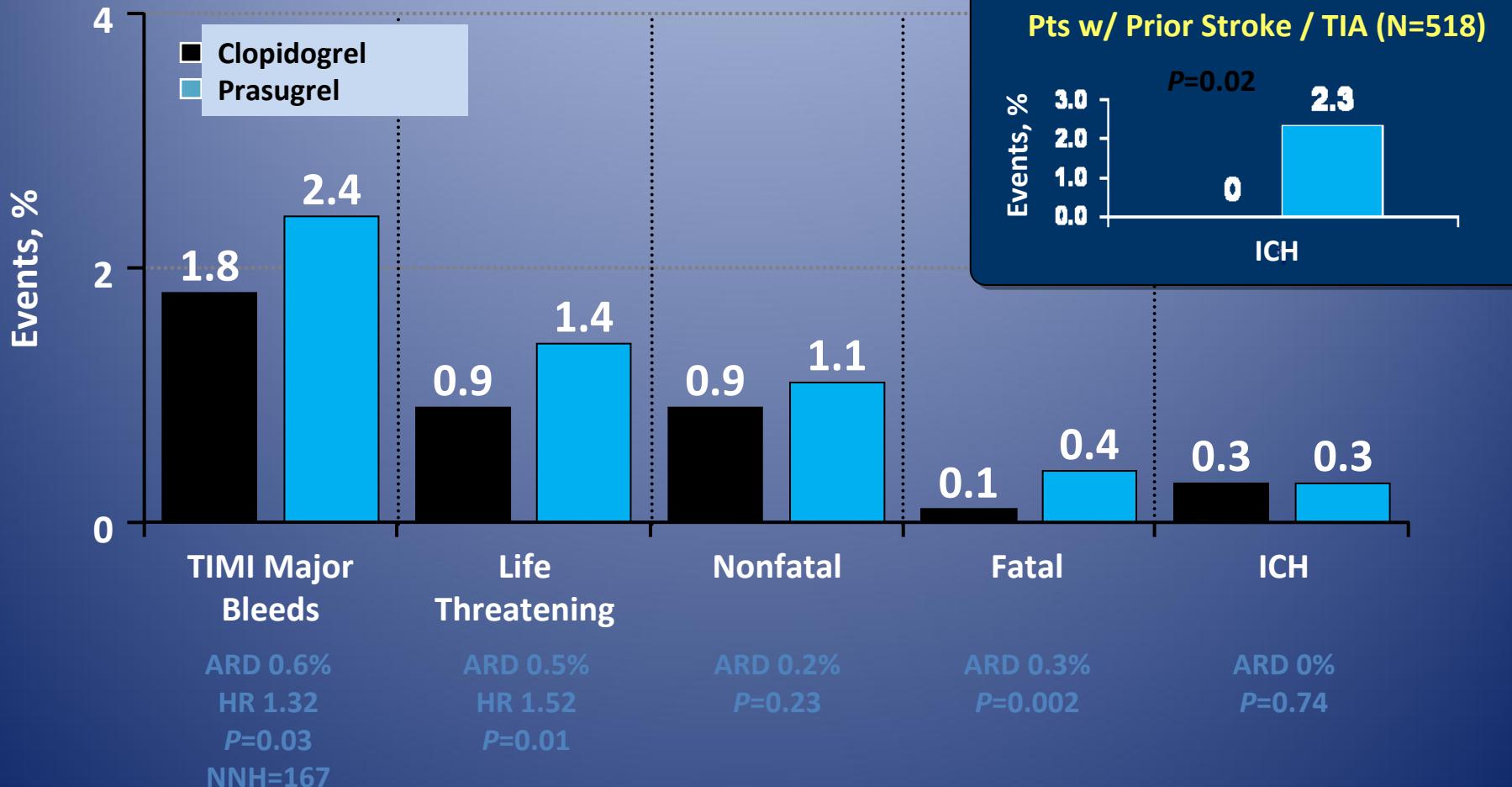
Lancet 2010; 375: 283-293

Circ 2008; 118: 1626-1636

TRITON-TIMI 38: Bleeding Events



Safety Cohort (N=13,457)



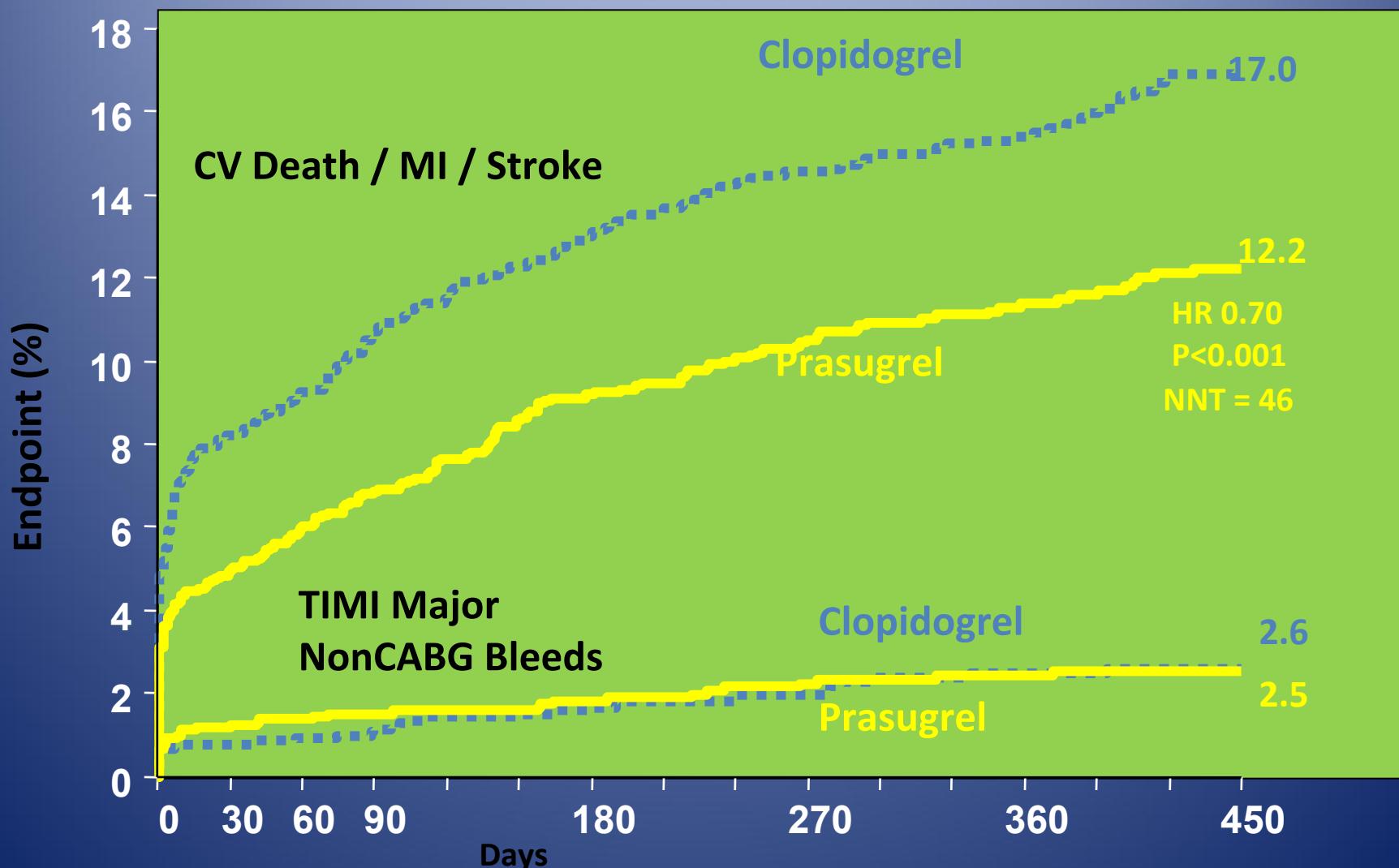
ARD = absolute risk difference; HR = hazard ratio; ICH = intracranial haemorrhage; NNH = number needed to harm; TIA = transient ischemic attack; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Adapted from Wiviott SD, et al. Presented at: American Heart Association Scientific Sessions 2007; 4-7 November, 2007; Orlando, FL.
Wiviott SD, et al. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.



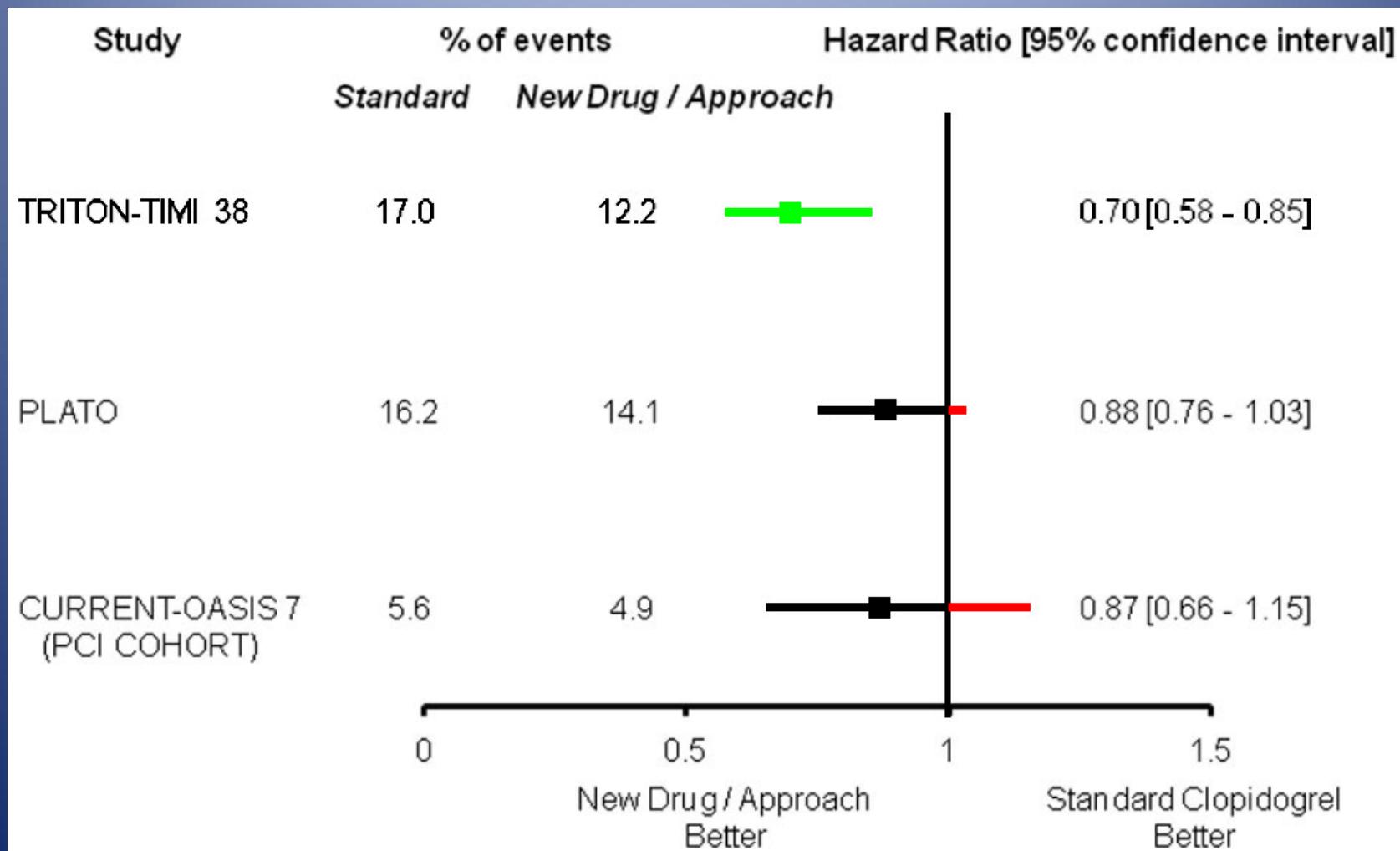
TRITON Diabetic Subgroup

N=3146



ACS-PCI & διαβήτης

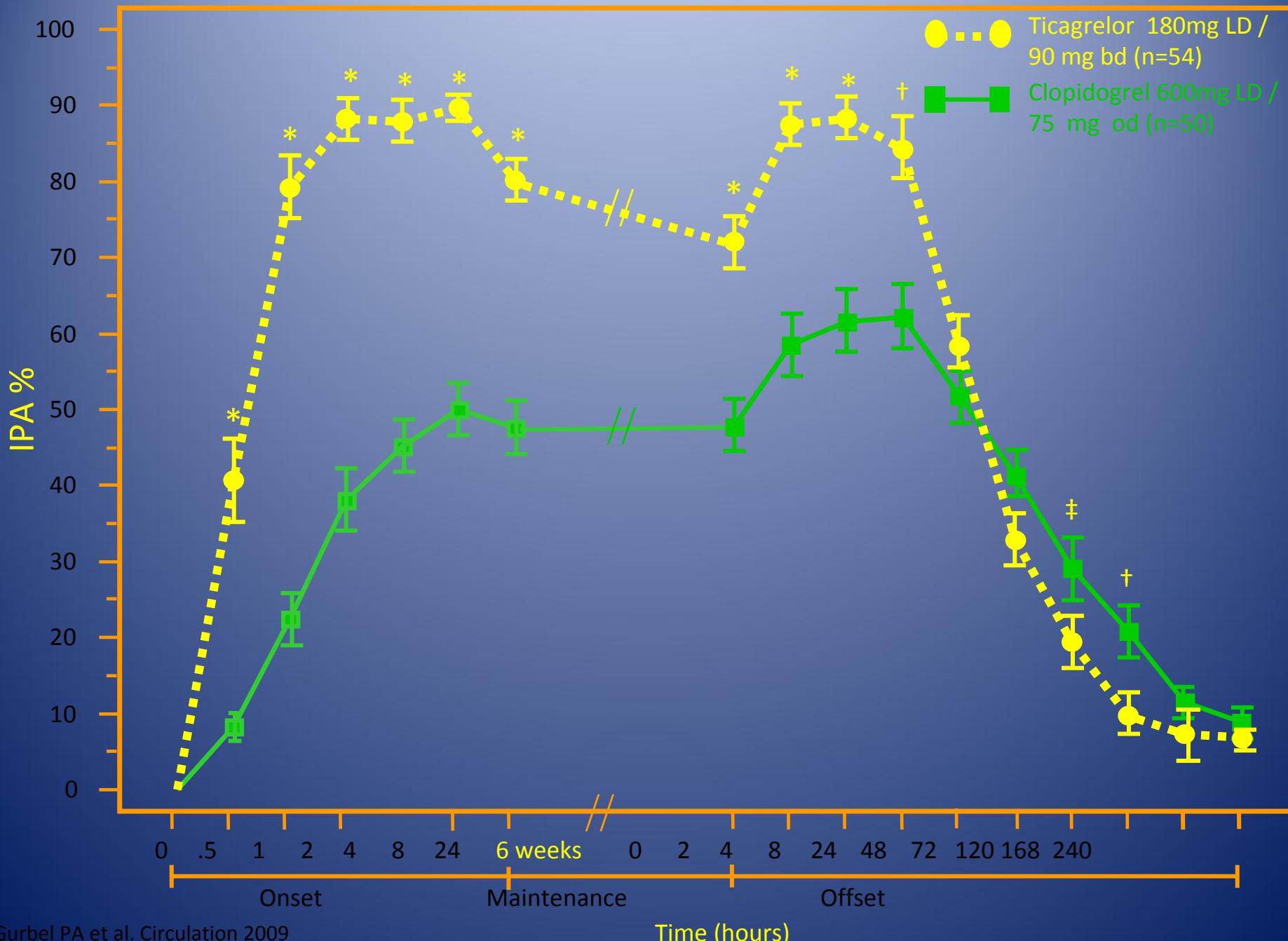
Clopidogrel vs. Prasugrel vs. Ticagrelor



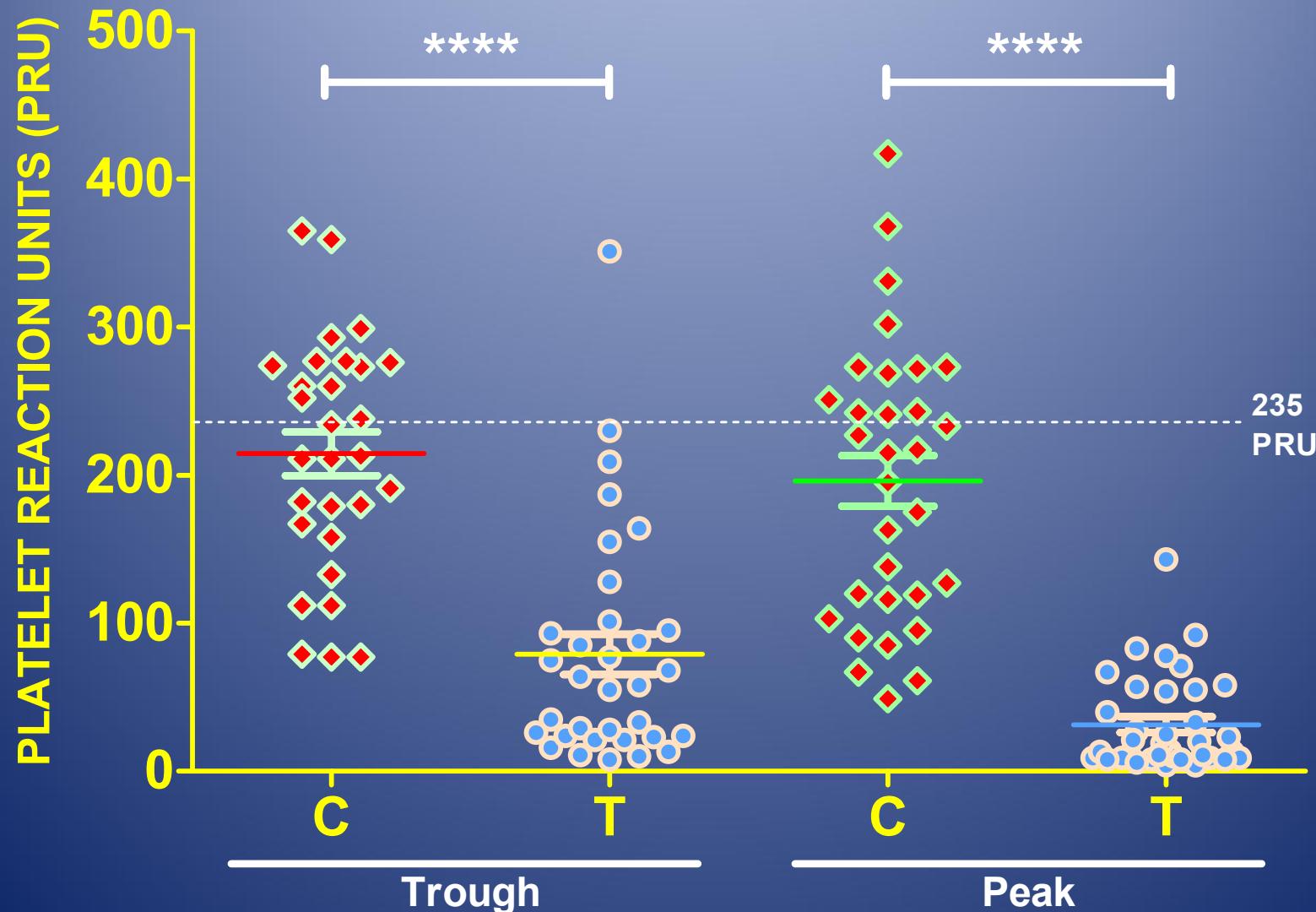


Ticagrelor

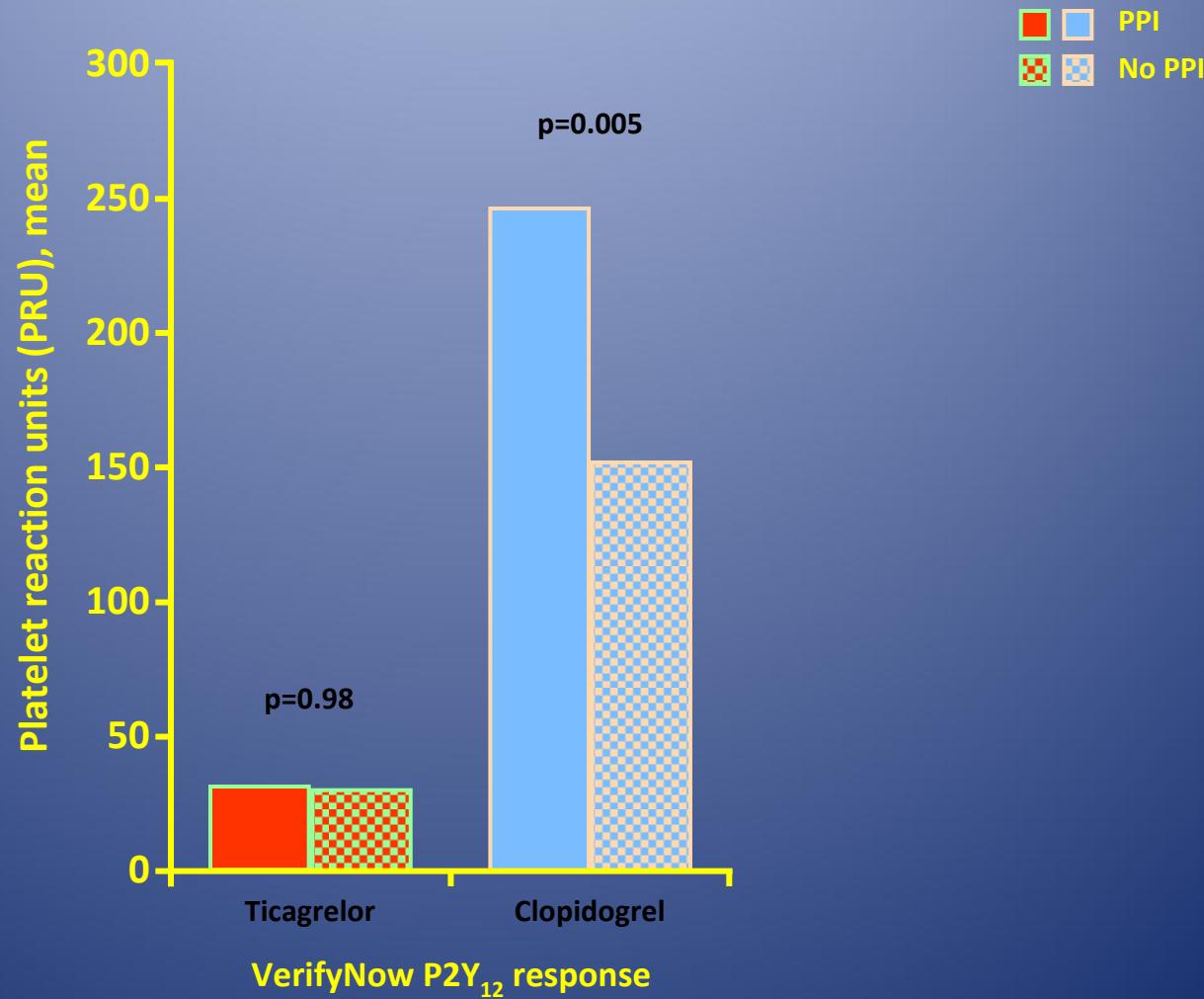
ONSET/OFFSET Study IPA with ADP 5uM (final extent)



PLATO PLATELET – VerifyNow P2Y12 assay comparing maintenance therapy with clopidogrel (C) vs ticagrelor (T)



VerifyNow P2Y₁₂ responses during maintenance therapy according to treatment with PPIs: 2–4 hours post-maintenance dose



PLATO Study Design

Moderate- to High-Risk ACS patients
(UA/NSTEMI/STEMI, PCI,
Medically-Managed, or CABG)

(N=18,624)

ASA + Clopidogrel
300 mg Id/75 mg od
600 mg Id allowed in PCI

ASA + Ticagrelor
180 mg Id/90 mg bd

12-month maximum exposure
(Min = 6 mo, Max = 12 mo, Mean = 11 mo)

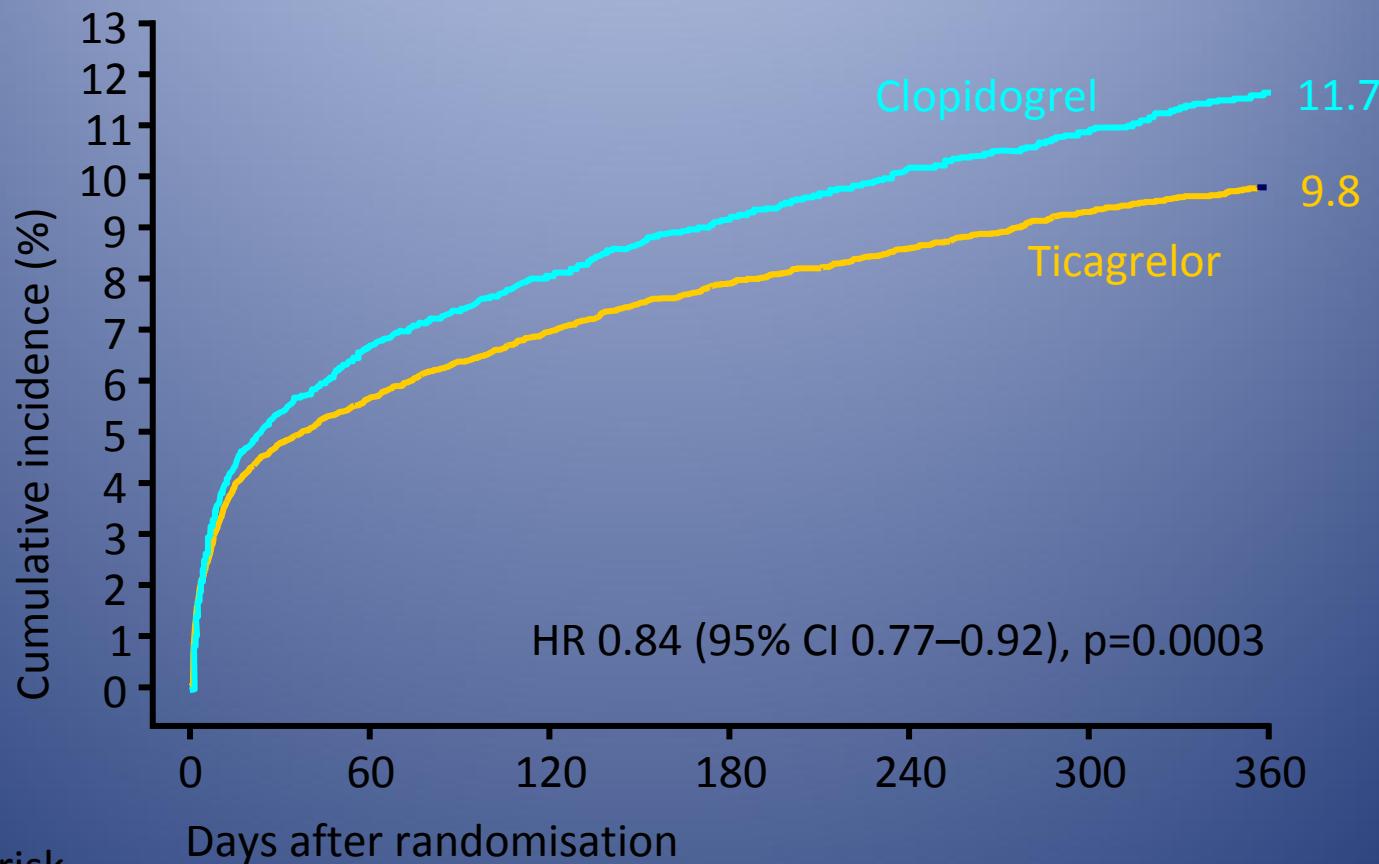
Primary end point: CVD/MI/stroke

Secondary end point: CVD/MI/stroke/revascularisation with PCI;
CVD/MI/stroke, severe recurrent ischaemia

Recruitment October 2006 to July 2008; results to be presented at ESC
September 2009



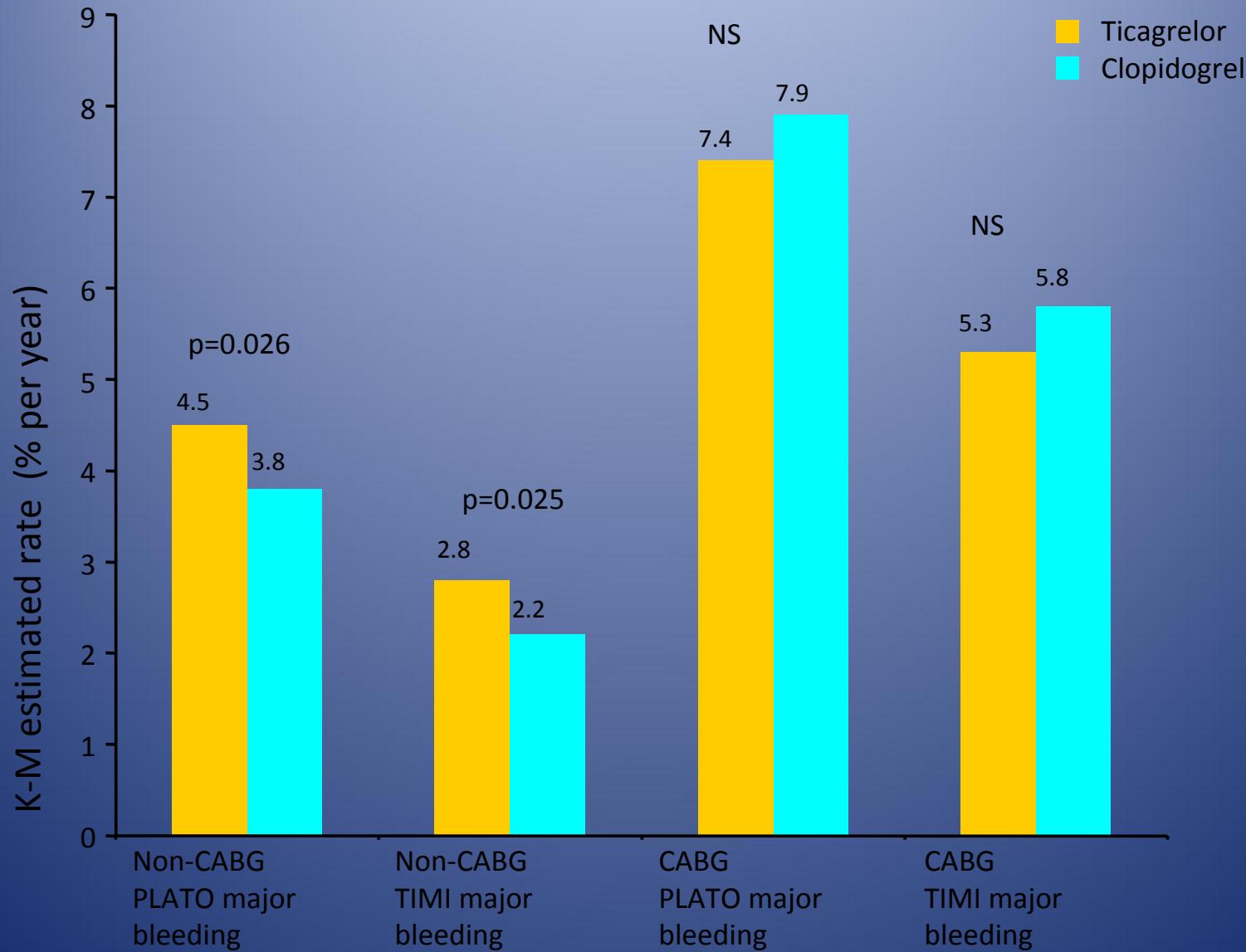
PLATO: time to first primary efficacy event (composite of CV death, MI or stroke)



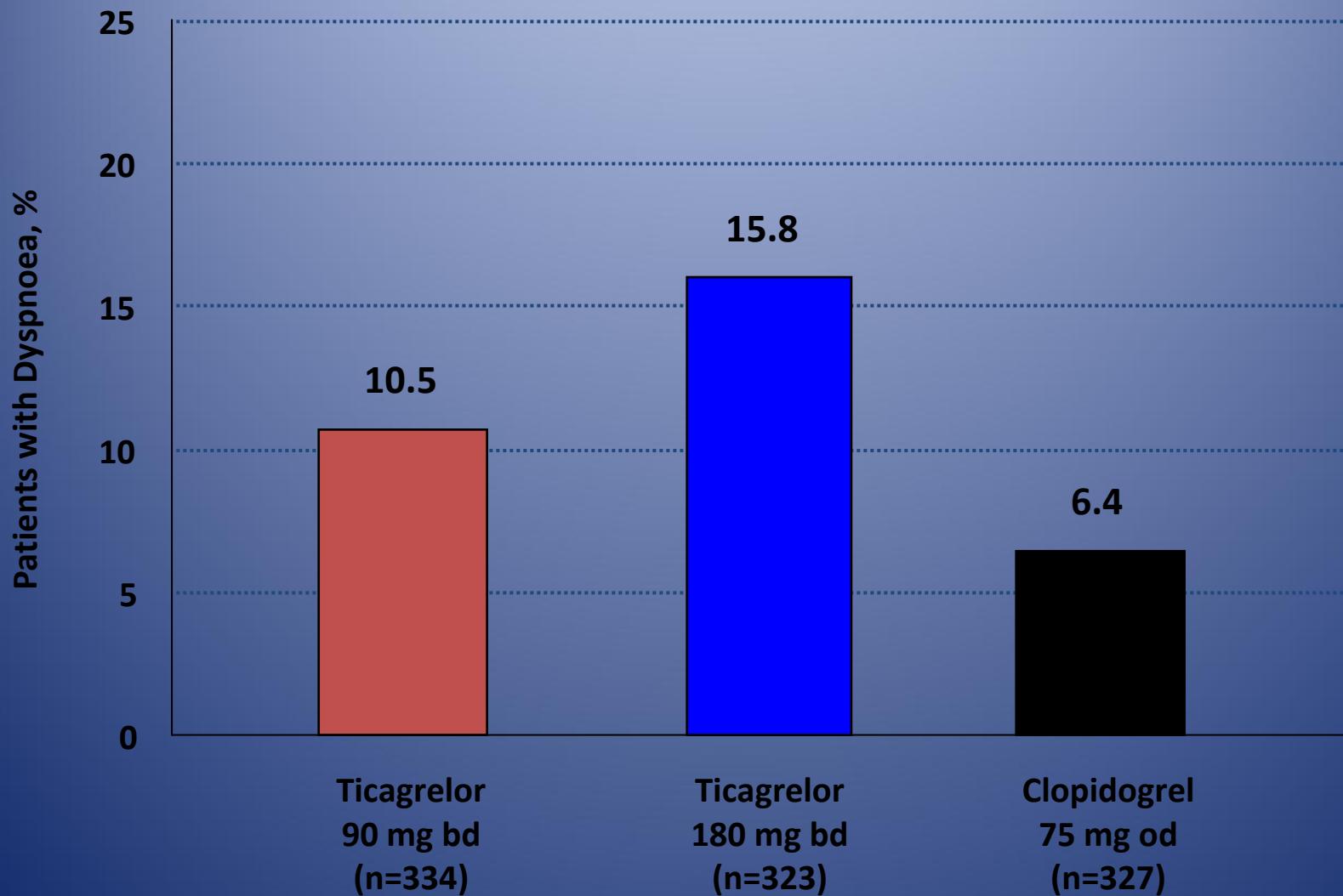
Curves are Kaplan-Meier rates, HR = hazard ratio; CI = confidence interval



Non-CABG and CABG-related major bleeding

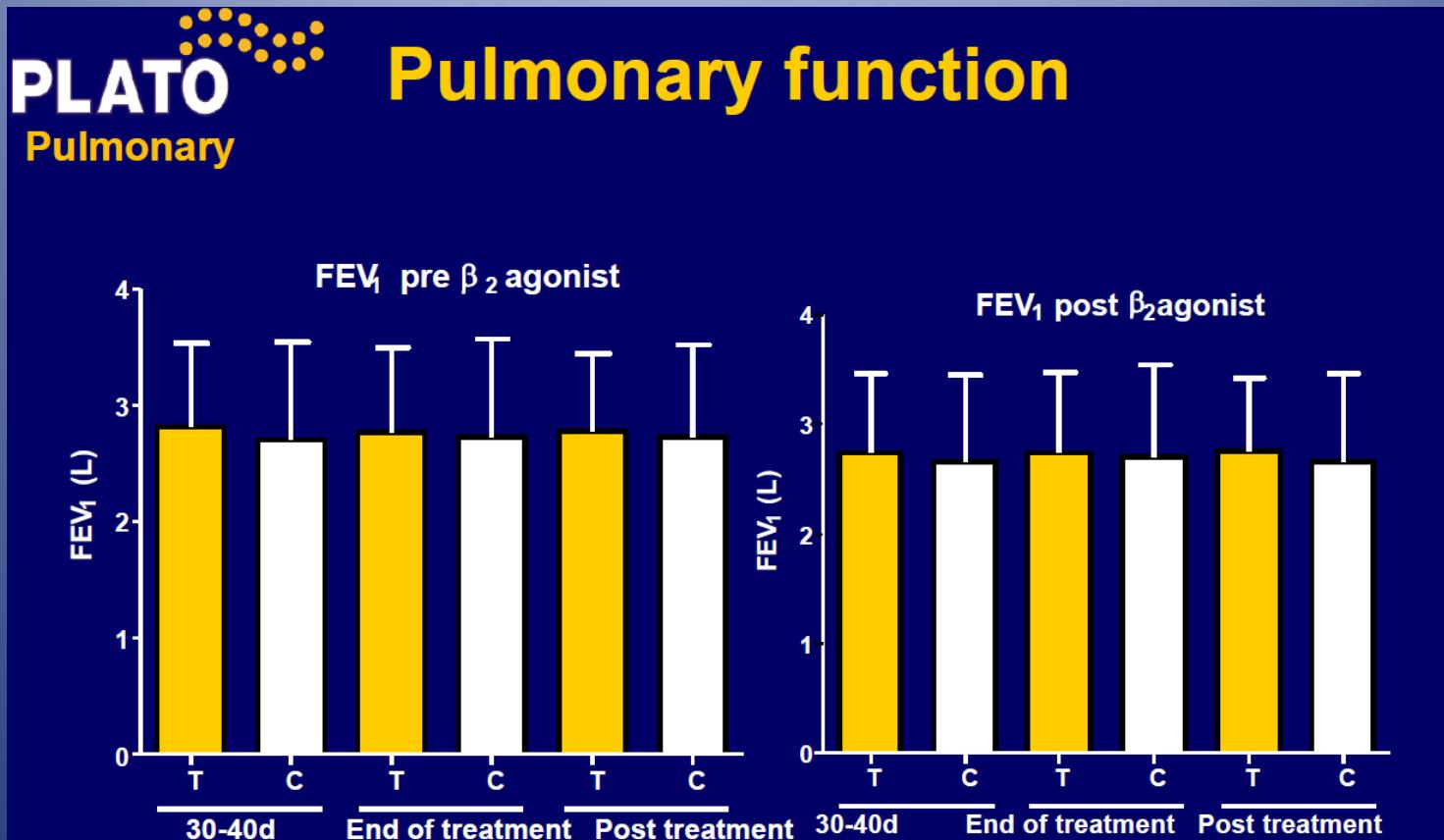


Ticagrelor and dyspnoea: DISPERSE2

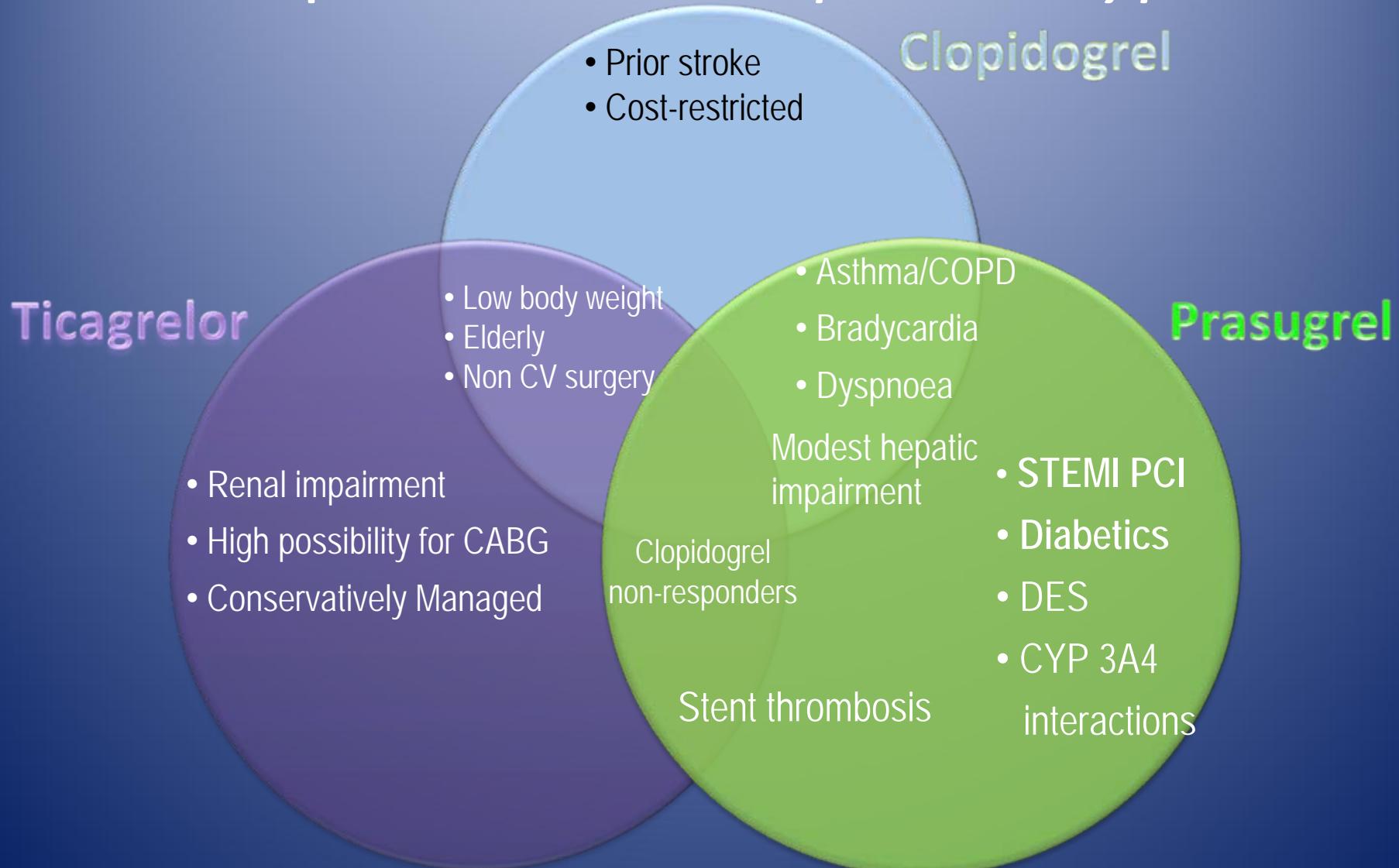




Τικαγρελόρη και δύσπνοια



Antiplatelets: *Ideal patient types*





... μια περίπτωση

- Άνδρας, 92 ετών
- NSTEMI κατωτέρου τοιχώματος (ΗΚΓφικές αλλαγές στο κατώτερο τοίχωμα)
- Έντονα συμπτωματικός
- Λευκό καρδιολογικό ιστορικό
- ΧΝΑ μετρίου βαθμού
- Αναιμία ορθόχρωμη ορθοκυτταρική
- ΧΑΠ
- Παλαιό ιστορικό γαστρορραγίας



Εργαστηριακός έλεγχος

- Ηt 35%
- Ηb 11.6 g/dL
- Ουρία 51 mg/dL
- Κρεατινίνη 1.41 mg/dL
- Κάθαρση κρεατινίνης 35.46 ml/min
- CK MB 32 U/L
- SGOT 42
- LDH 327



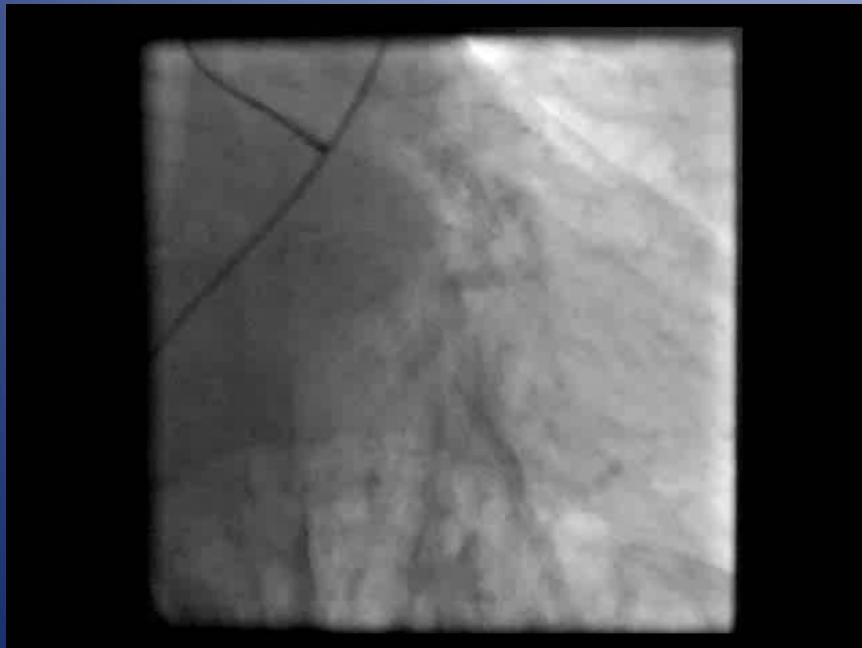
Φαρμακευτική αγωγή

- ASA
- Φόρτιση με 600 mg κλοπιδογρέλης
- B-blocker
- Atorvastatin 40 mg
- Acetylcysteine
- Nitrates IV



Στεφανιογραφία

Στεφανιαία νόσος τριών αγγείων





Αγγειοπλαστική RCA

Stent Genous 2,5 x 15 και Genous 2,75 x 23 @14 Atm



Επιλογή διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής



- Ασπιρίνη +
- Κλοπιδογρέλη ή
- Τικαγρελόρη ή
- Πρασουγρέλη (ηλικία >75)

Για πόσο?

Κλοπιδογρέλη 75mg x 2, Ασπιρίνη 100mg x



Γιατί κλοπιδογρέλη και όχι τικαγρελόρη?

- Συμμόρφωση
- Μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα
- Αιμορραγίες
- Θρόμβωση του stent
- Δράση σε διαφορετικούς πληθυσμούς



Συμμόρφωση και τικαγρελόρη

- Δοσολογία
- Ανεπιθύμητες ενέργειες – δυσανεξία

Δύσπνοια : PLATO 9 φορές πιο πιθανό να διακοπεί η τικαγρελόρη έναντι της κλοπιδογρέλης λόγω δύσπνοιας

Παύσεις

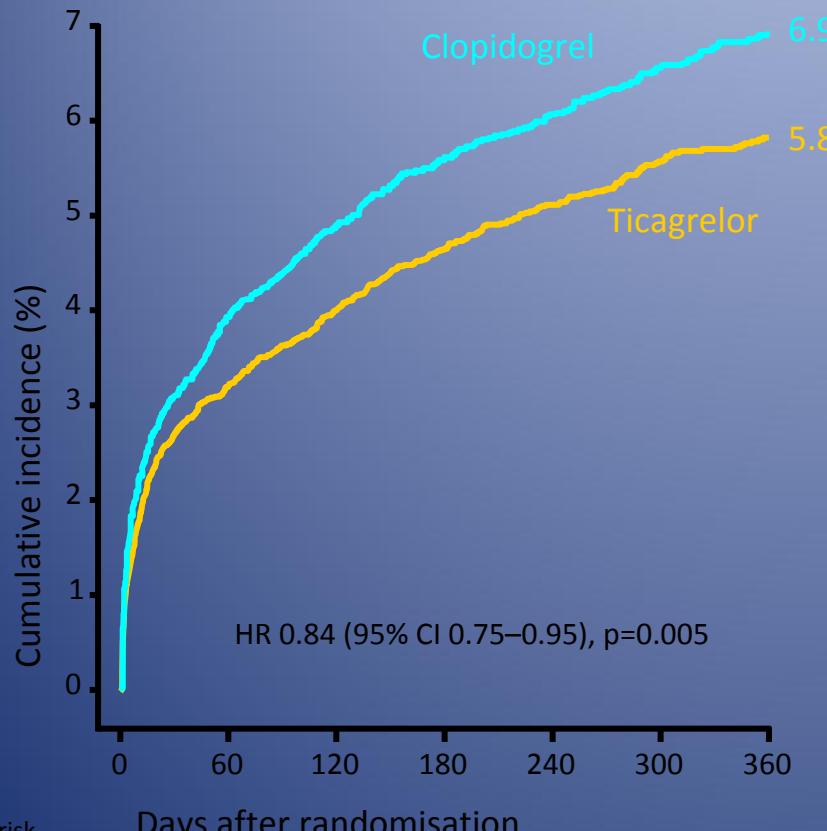
Αύξηση της κρεατινίνης

- Κόστος

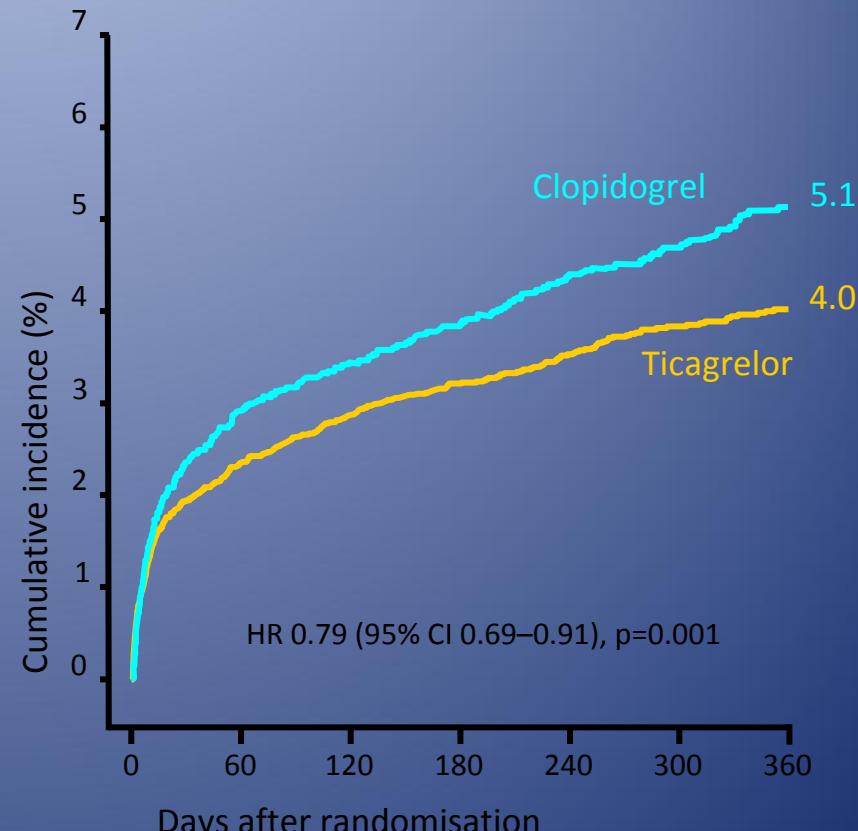


Secondary efficacy endpoints over time

Myocardial infarction



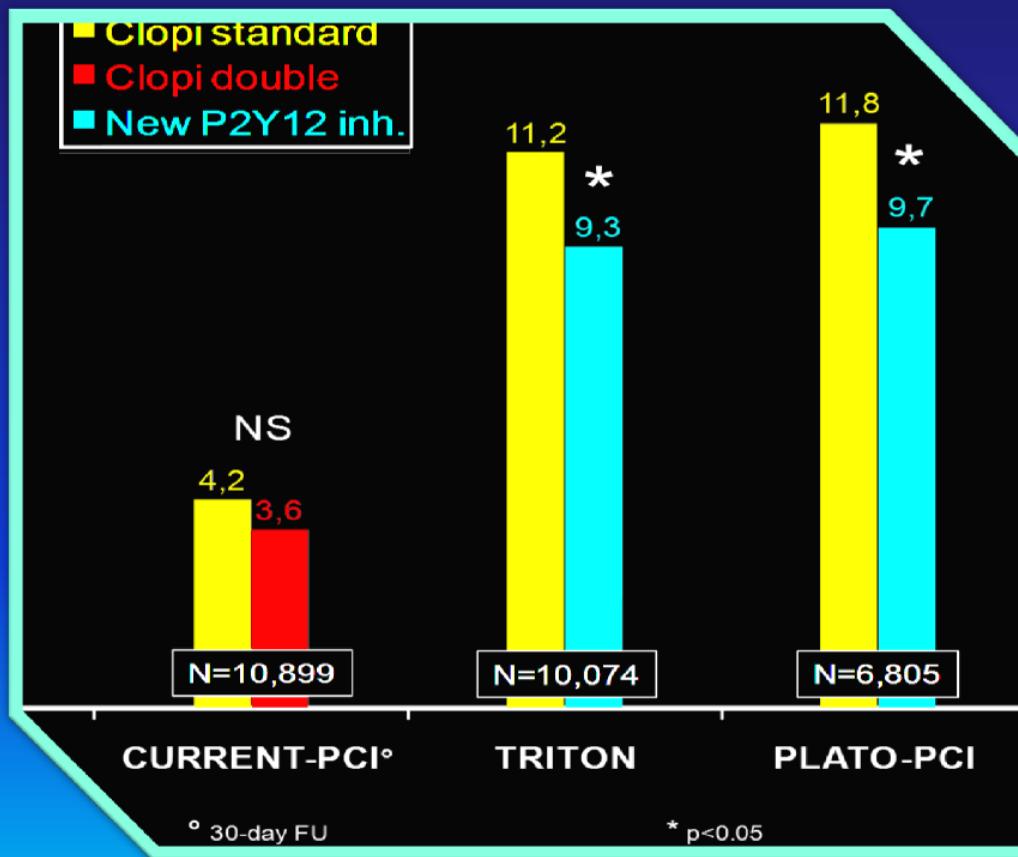
Cardiovascular death





Θάνατος/ΕΜ/AEE

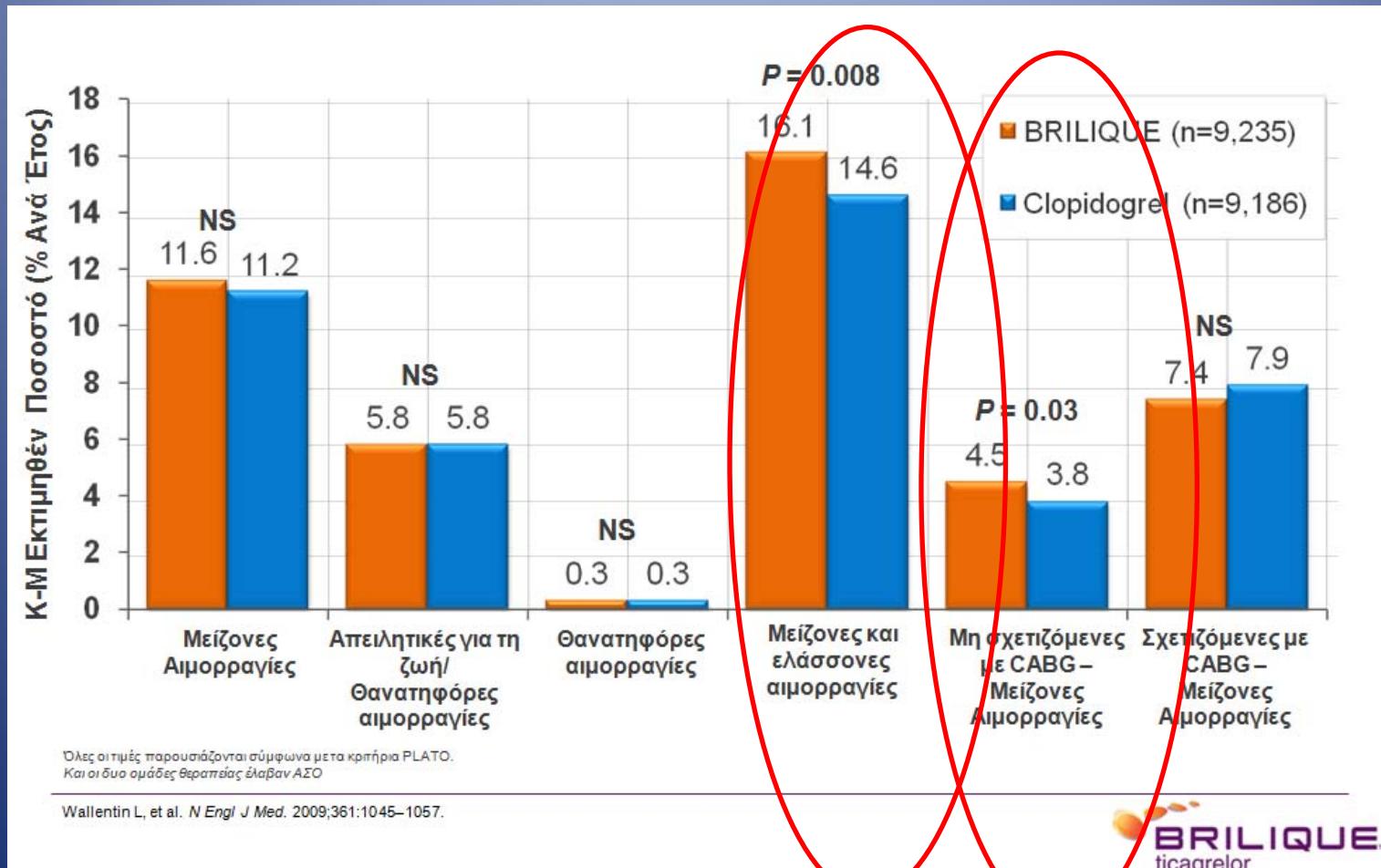
Death, MI or Stroke in NSTE-ACS-PCI



Montalescot ACC 2014



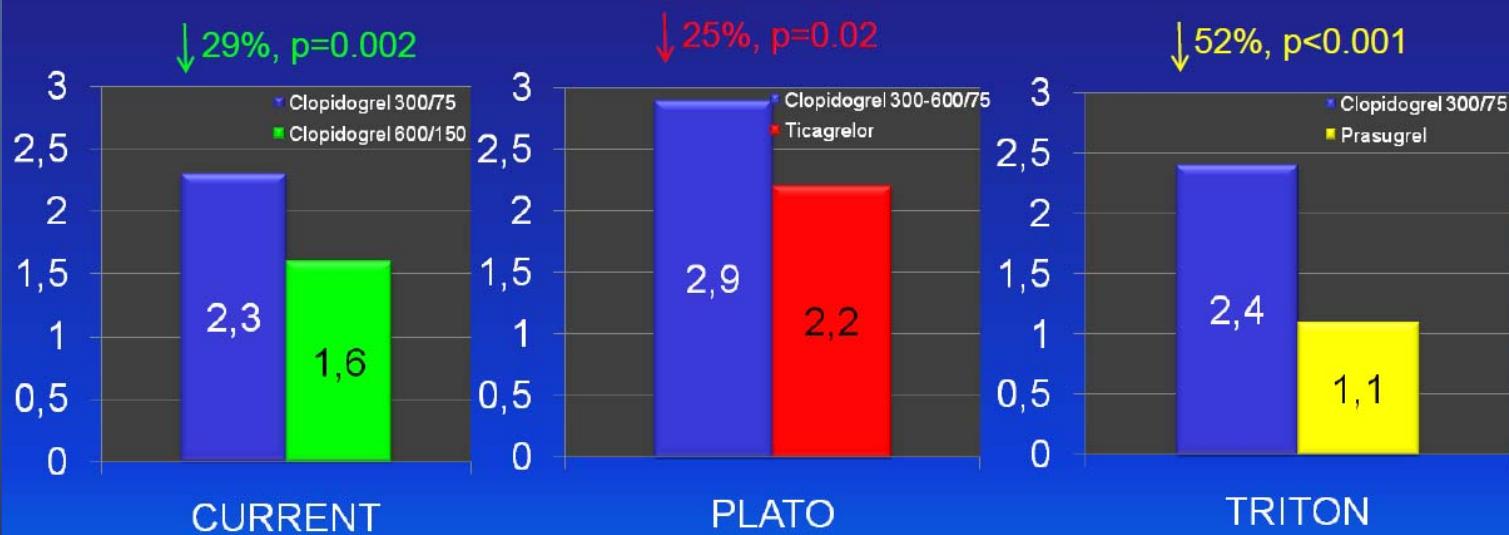
Αιμορραγίες





Θρόμβωση του stent

Stent Thrombosis – definite or probable



Δράση σε διαφορετικούς πληθυσμούς



The drug may not work in every country



Mahaffey KW. Circulation. 2011;124:544-54.



Εξέλιξη

- 4 ημέρες επιδείνωση συμπτωμάτων
- ↑ τροπονίνης, CPK, CPK MB, SGOT
- Νέο NSTEMI κατωτέρου τοιχώματος
- Επείγουσα εισαγωγή



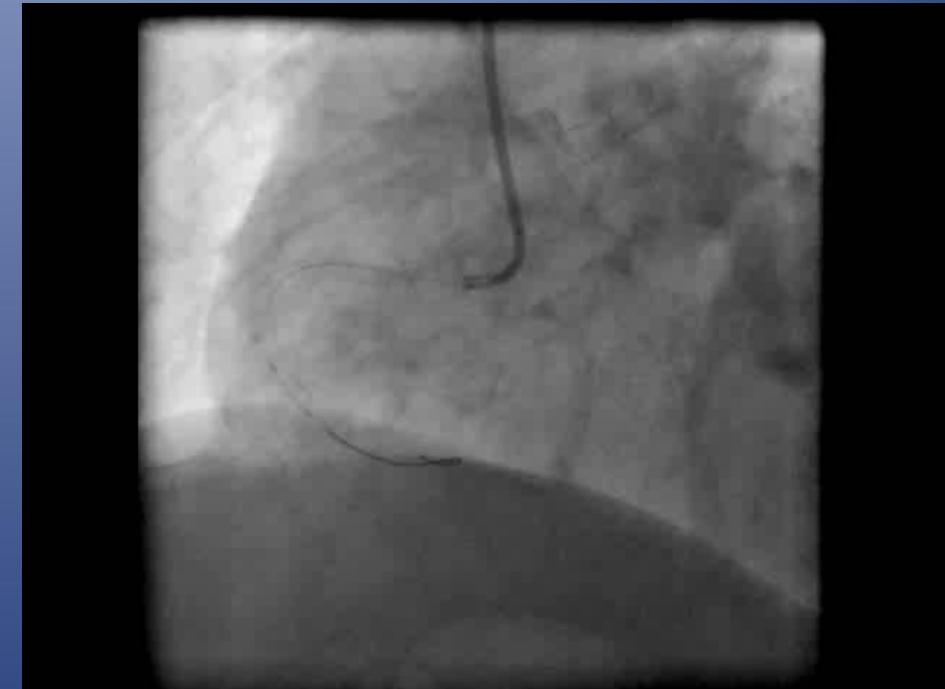
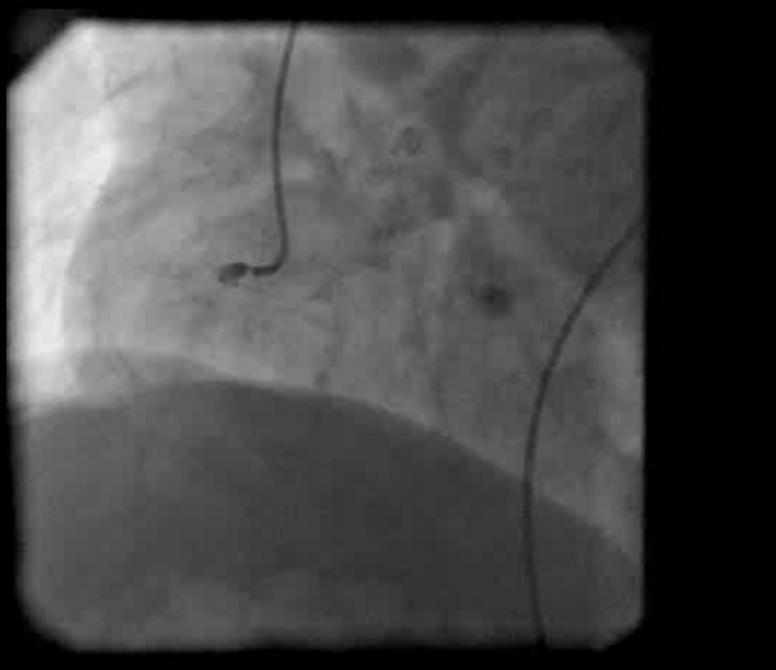
Λειτουργικός έλεγχος αιμοπεταλίων

- Αντίσταση στην κλοπιδογρέλη (AUC 80 U)
- Φόρτιση με τικαγρελόρη



Υποξεία θρόμβωση του stent

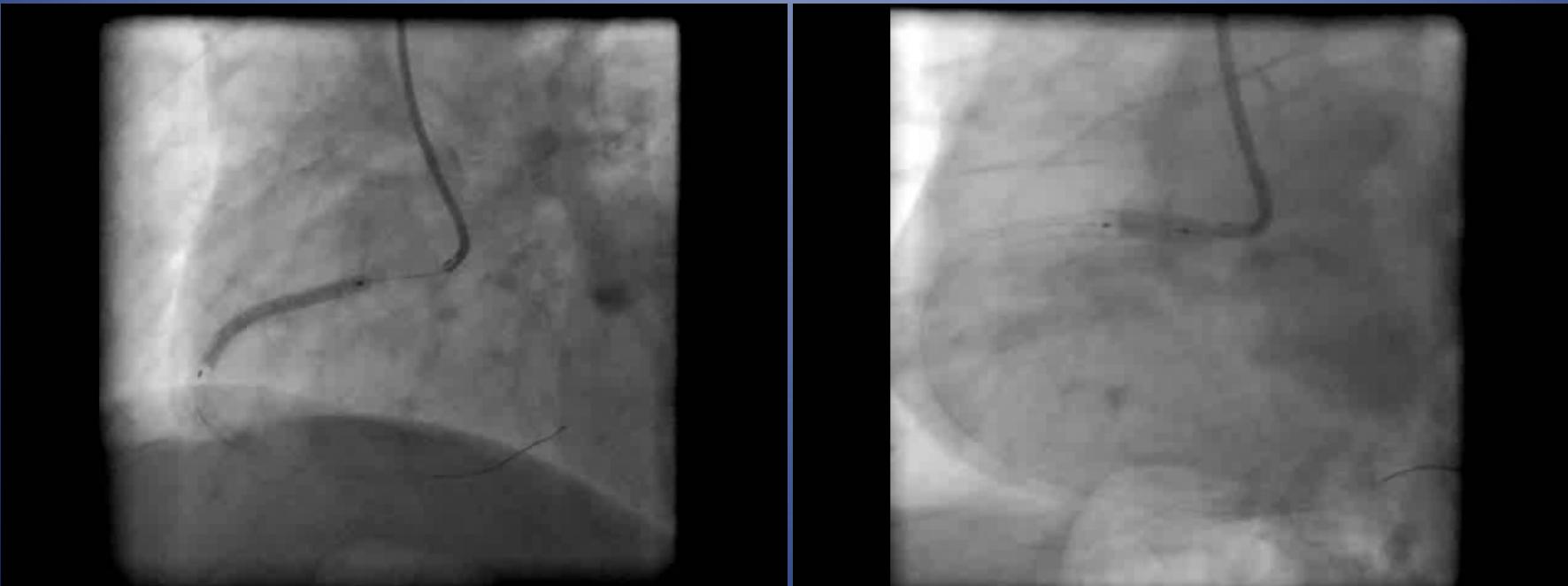
Θρόμβος που άρχεται από το τμήμα μεταξύ των stent και εκτείνεται έως το στόμιο της RCA





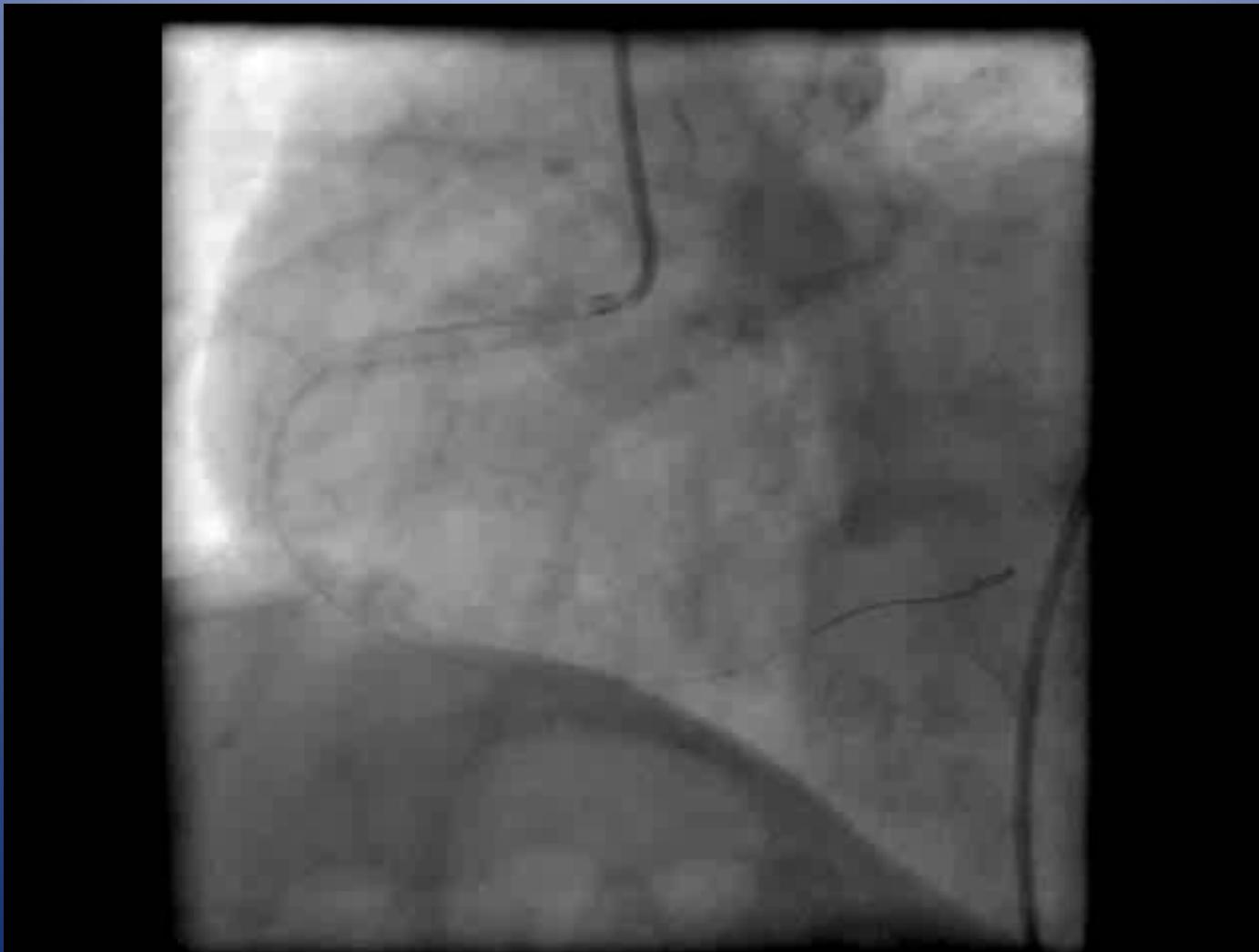
Υποξεία θρόμβωση του stent

Πολλαπλές διαστολές με μπαλόνια $1,25 \times 10$ / $2,5 \times 12$ / NC $3,0 \times 10$ @ 16 Atm. Stent Xience $3,0 \times 38$ + $3,5 \times 12$. Διαστολές με NC $3,5 \times 12$ @ 16-22 Atm





Τελικό αποτέλεσμα





Εξέλιξη – Follow up

- Άριστη ανοχή τικαγρελόρης
- Καλή αναστολή PLT (AUC 25 U)
- Διακοπή διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στους 12 μήνες
- Follow up 4 ετών ασυμπτωματικός



Μια άλλη περίπτωση ...

- Γυναίκα 53 ετών
- Καπνίστρια, υπερλιπιδαιμία
- NSTEMI προσθίου τοιχώματος
- Ελεύθερο καρδιολογικό /ιατρικό ιστορικό
- Υπερηχογραφικά υποκινησία κορυφαίου προσθίου τοιχώματος / κορυφής



Εργαστηριακός έλεγχος

- Ηt 37%
- Ηb 12.4 g/dL
- Ουρία 22 mg/dL
- Κρεατινίνη 0.72 mg/dL
- CPK 246 U/L
- CK MB 29.8 U/L
- SGOT 36
- LDH 235
- Τροπονίνη 0.219 ng/ml



Φαρμακευτική αγωγή

- ASA
- B-blocker
- Rosuvastatin 40 mg

Επιλογή διπλής αντιαμοπεταλιακής αγωγής

- Ασπιρίνη
- Κλοπιδογρέλη
- Τικαγρελόρη
- Πρασουγρέλη

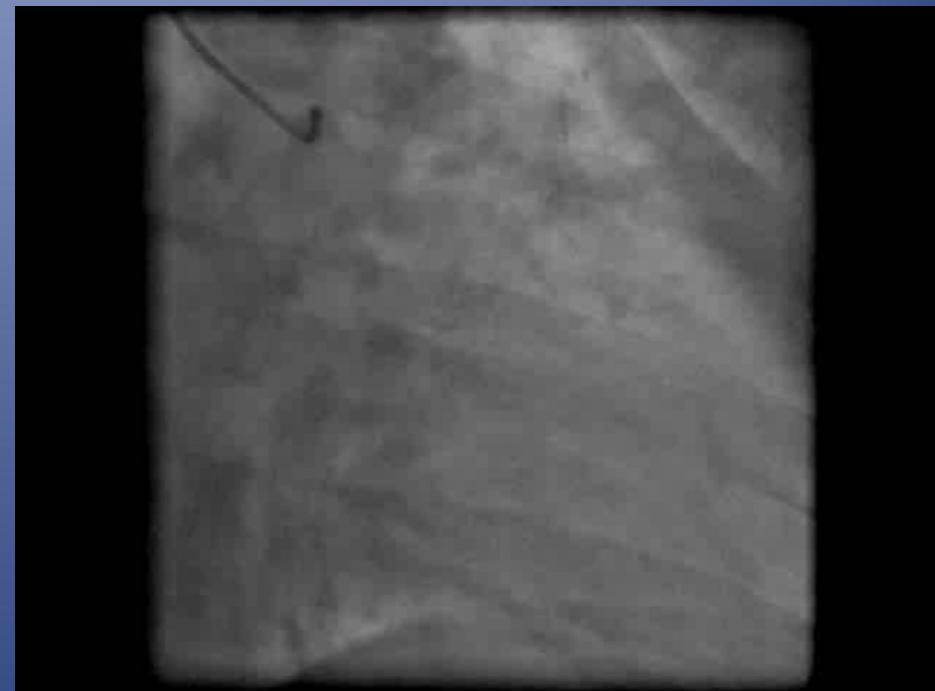
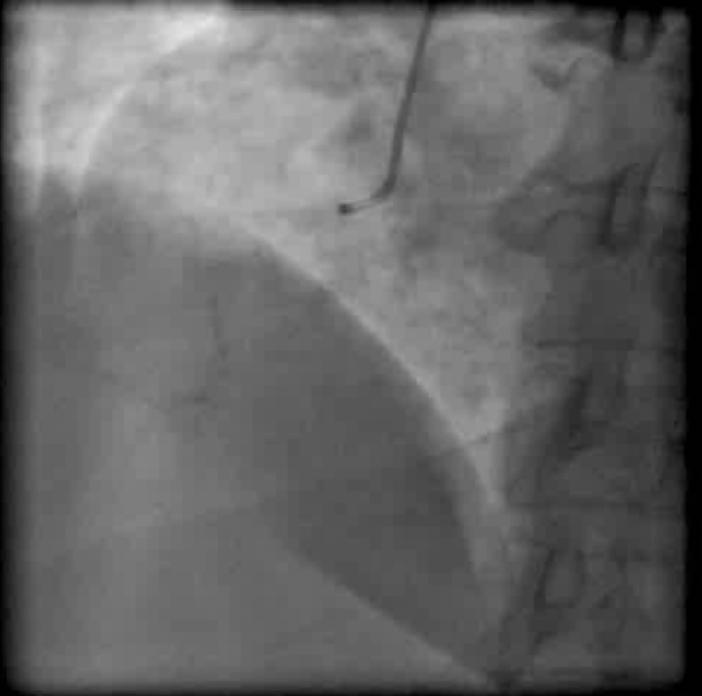
Για πόσο?

- 12 μήνες





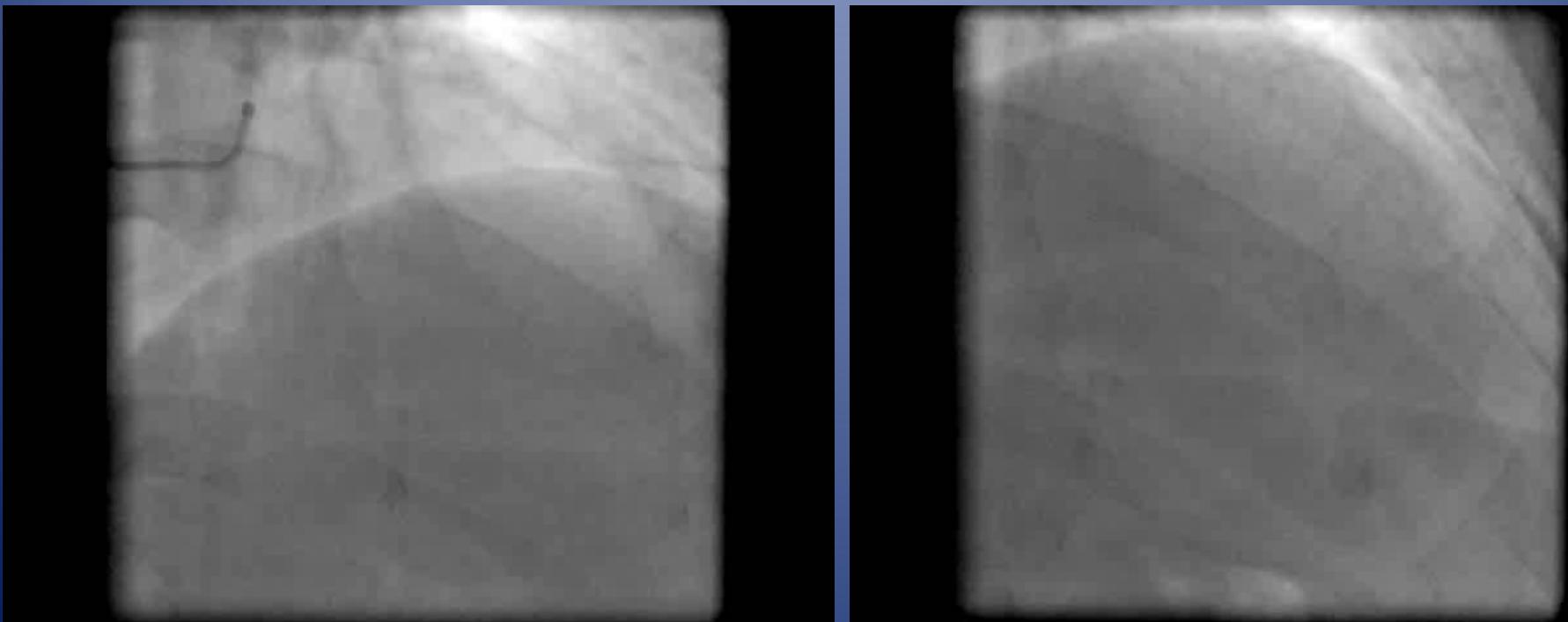
Στεφανιογραφία





Στεφανιογραφία

Ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα από την μεσότητα του LAD έως την περιφέρεια

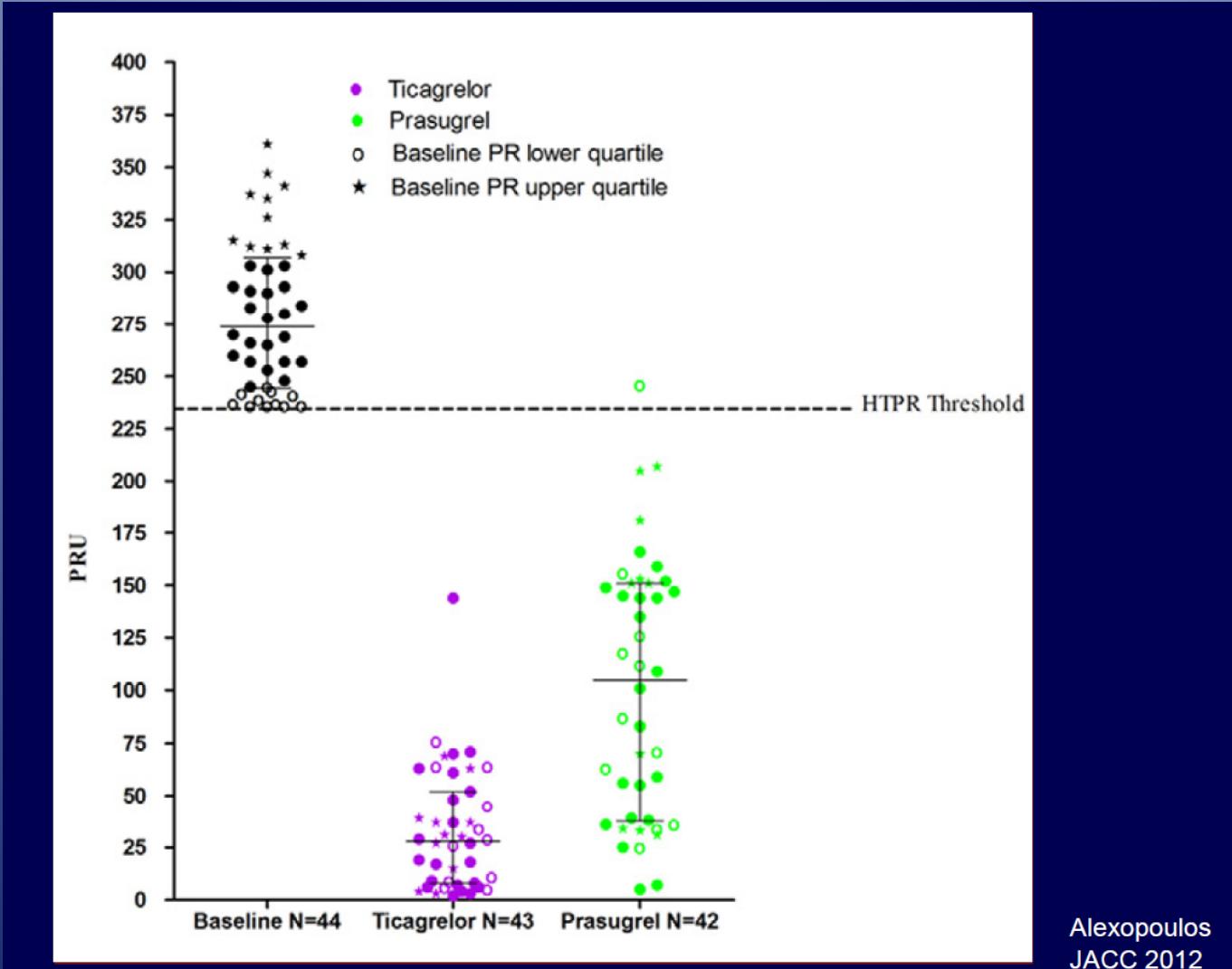




Αντιμετώπιση – follow up

- Συντηρητική
- Διπλή ανταιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη 100 mg/μέρα και τικαγρελόρη 180 mg/μέρα για 12 μήνες
- 12 μήνες follow up ανεπίπλεκτη πορεία

Αναστολή αιμοπεταλίων τικαγρελόρη έναντι πρασουγρέλης

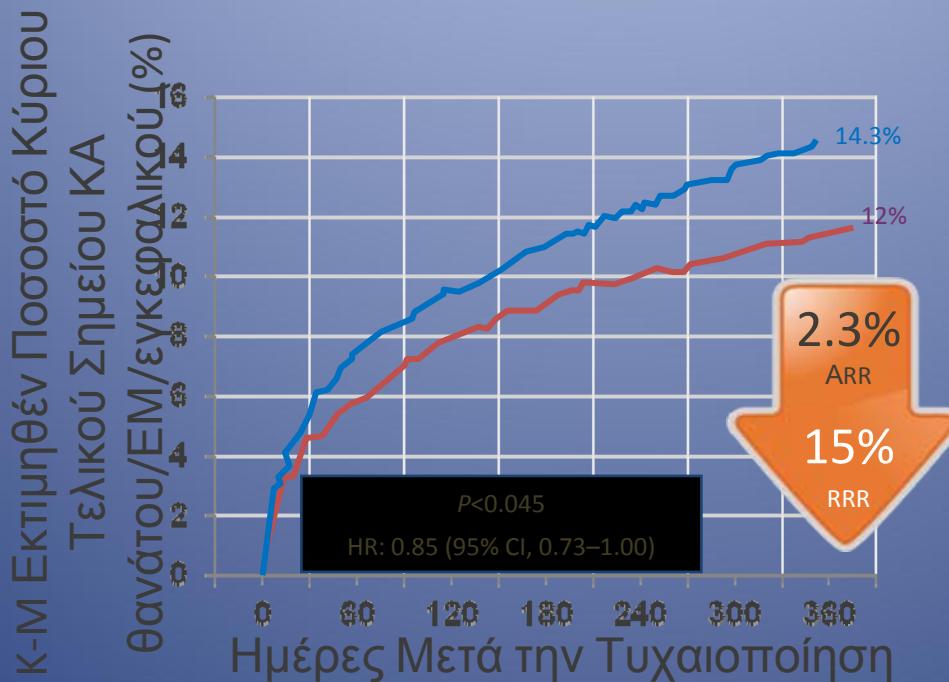




PLATO Non Invasive: Καρδιαγγειακός Θάνατος ή ΕΜ ή Εγκεφαλικό

Κύριο Τελικό Σημείο Αποτελεσματικότητας

Μη Επεμβατική
Αντιμετώπιση



Αρχική Πρόθεση για Μη-Επεμβατική Αντιμετώπιση:
28% των ασθενών στην PLATO

Ασθενείς σε κίνδυνο

Τίκαγρελόρη	2,601	2,392	2,326	2,247	1,854	1,426	1,099
Κλοπιδογρέλη	2,615	2,392	2,328	2,243	1,835	1,416	1,109



Επιλογή αντιαμοπεταλιακών σε διάφορα κλινικά σενάρια

Indication	Clopidogrel Low dose	Clopidogrel High dose	Prasugrel	Ticagrelor
Elective PCI	++		+	+
ACS non invasive strategy				++
ACS PCI planned		+	+ (After angio)	++
ACS hs-troponin negative	+			+
Non STE ACS			+ (After angio)	++
STEMI, primary PCI		+	++	++
STEMI, fibrinolysis	++			
ACS diabetes			++	++
ACS renal failure			+	++
ACS CABG likely				++
ACS prior stroke	+			+
ACS prior intracerebral bleed	(+)			
ACS frail patients	+			

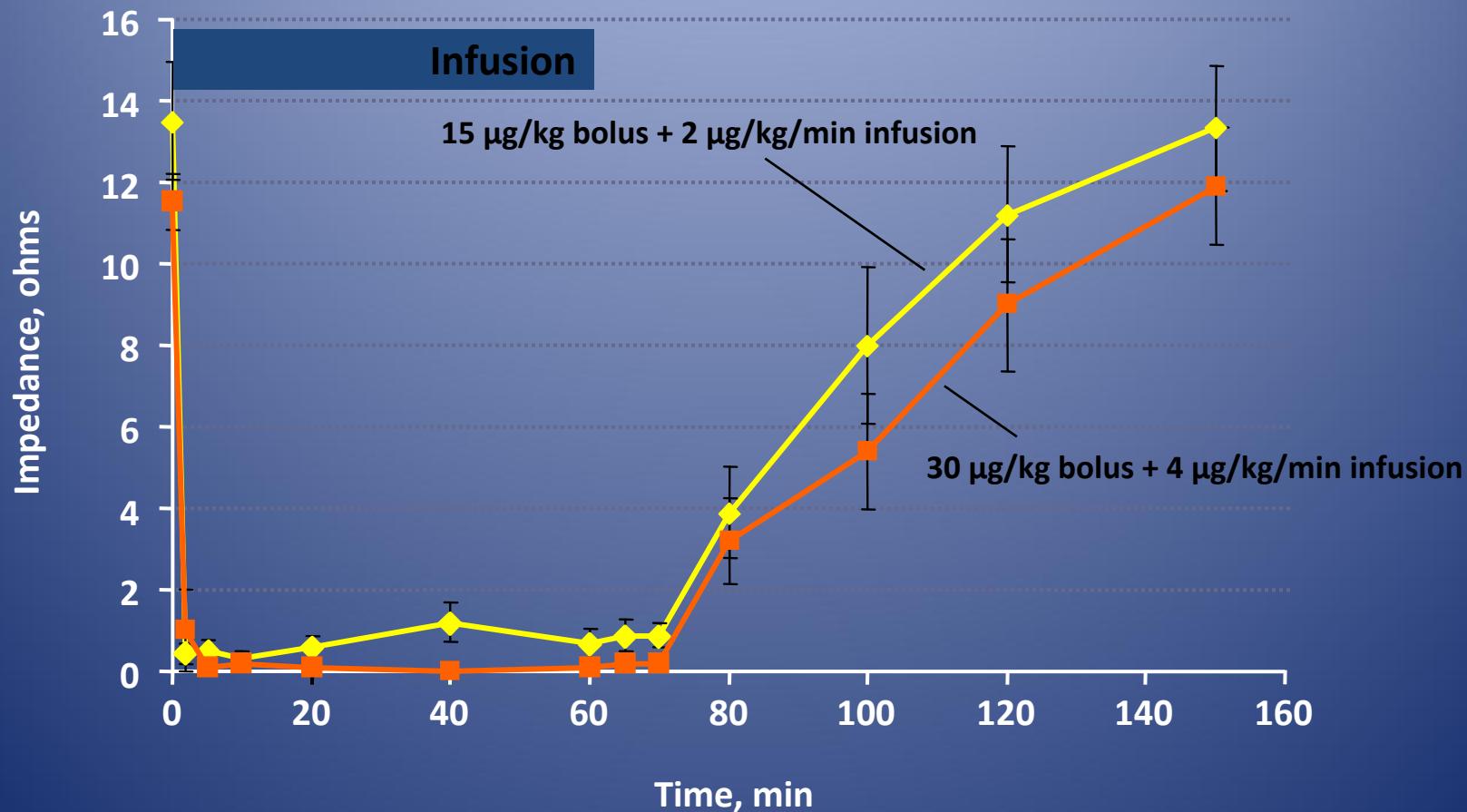


Cangrelor



Cangrelor Pharmacodynamics

Whole-Blood Impedance Aggregometry



BRIDGE study design (provisional)

ACS treated with clopidogrel, scheduled for CABG

Stop clopidogrel x days prior to CABG

Placebo infusion

Cangrelor infusion

PD measurements

Stop x hours prior to CABG surgery

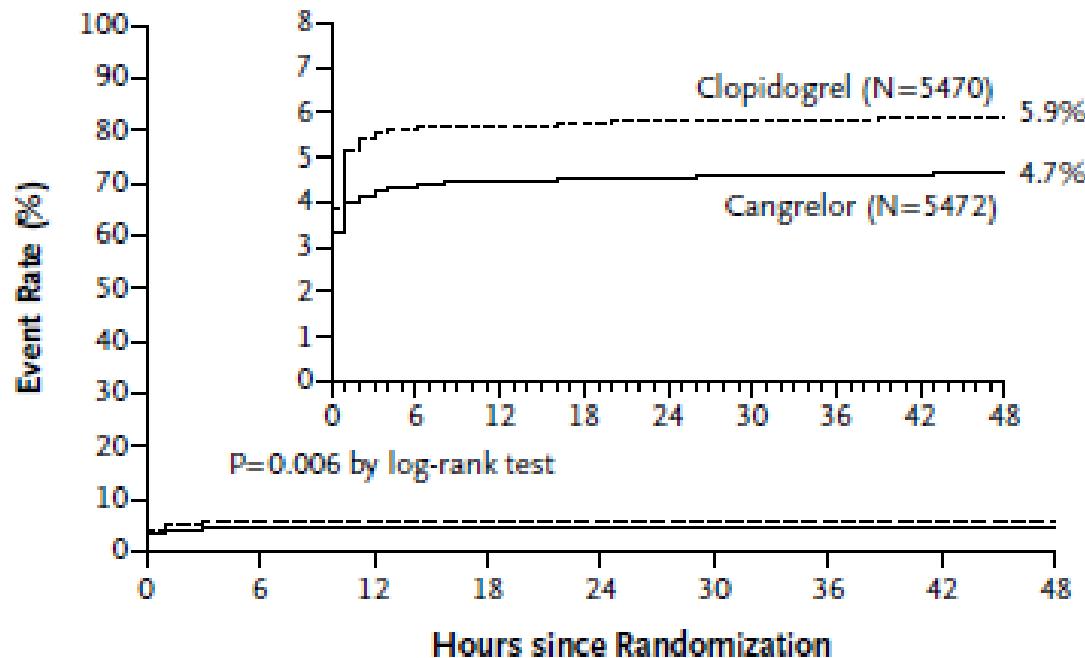
Primary objective: To assess safety of cangrelor compared to placebo prior to CABG surgery

1° end point: Bleeding

2° end points: Inhibition of platelet function, ischaemic events

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Platelet Inhibition with Cangrelor



No. at Risk

Cangrelor	5472	5233	5229	5225	5223	5221	5220	5217	5213
Clopidogrel	5470	5162	5159	5155	5152	5151	5151	5147	5147



Elinogrel

Intravenous and oral reversible P2Y₁₂
antagonist



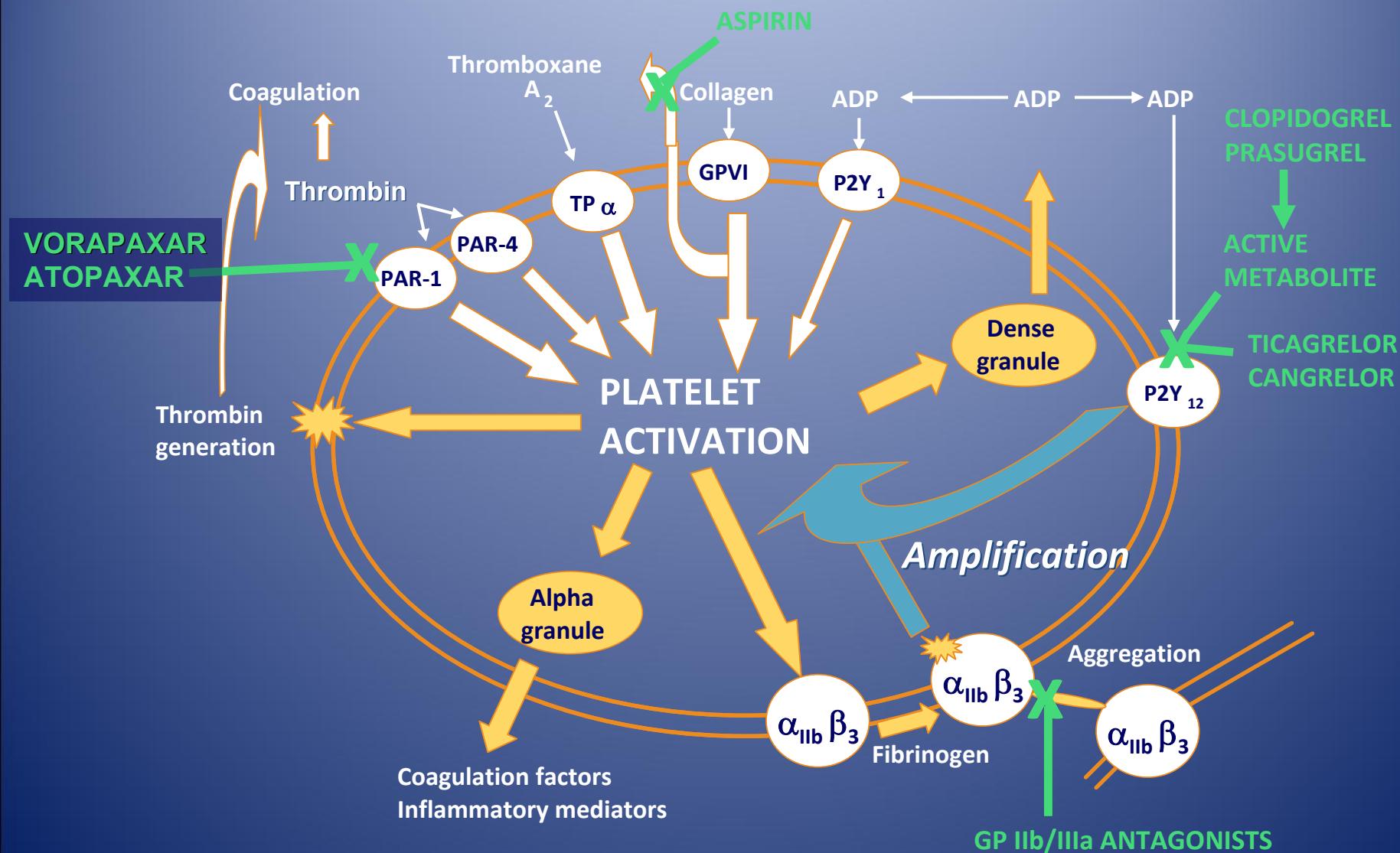
Elinogrel

- Reversible P2Y₁₂ inhibitor in phase 2/3 development
- IV and oral formulations
- Half-life ~12 hours
- Competitive mechanism of action – competes with ADP for binding to receptor, greater IPA for low vs high concentrations of ADP



Targeting PAR-1

Targets for platelet inhibition



GP = glycoprotein; PAR = protease-activated receptor; TP = thromboxane A₂ / prostaglandin H₂.
 Storey RF. *Curr Pharm Des.* 2006;12:1255-1259.



Vorapaxar

- Vorapaxar (SCH 530348) is an oral, potent, selective thrombin receptor antagonist (TRA) being developed for the prevention and treatment of atherothrombosis.
- Preclinical and early clinical studies have demonstrated vorapaxar to have antithrombotic properties, with no increase in bleeding time or clotting times (aPTT, PT, ACT).



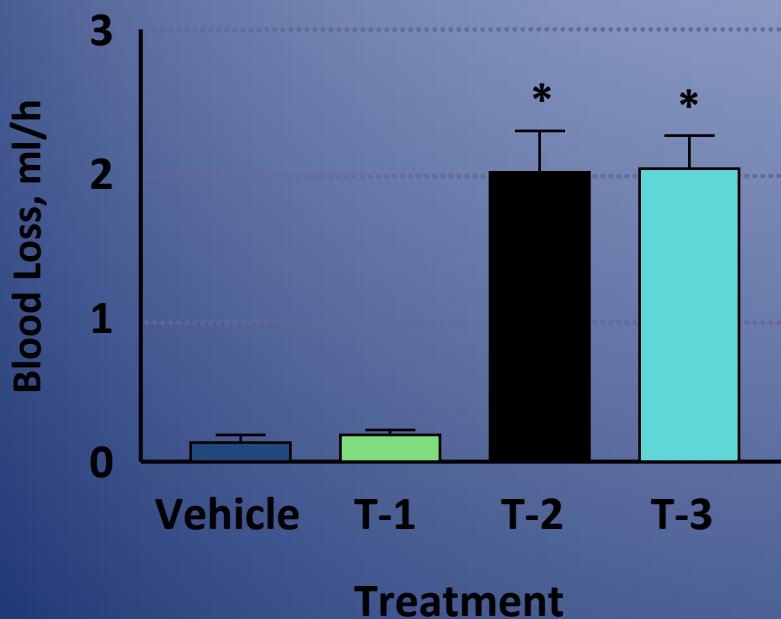
Galbulimima baccata

- Himbacine derivative
- Bark of the Australian Magnolia
- Found in the tropical zones of eastern Malaysia, New Guinea, northern Australia and the Solomon Islands.

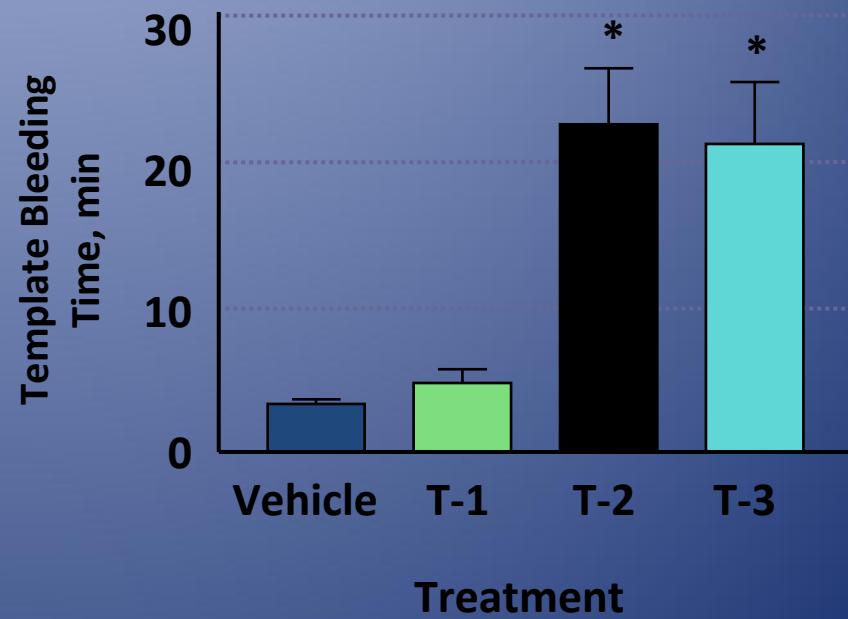


No Significant Compromise to Haemostasis with Vorapaxar

Surgical Blood Loss



Bleeding Time



Cynomolgus monkey model

T-1 = Vorapaxar 1 mg/kg; T-2 = Aspirin (10 mg/kg) plus Clopidogrel (2 mg/kg); T-3 = Vorapaxar, Aspirin plus Clopidogrel.

Chintala M, et al. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2008;28:e138–e139.

TRACER Study Design

Moderate- to High-Risk ACS patients
(UA/NSTEMI, PCI,
Medically-Managed, or CABG)

(N=10,000)

Standard therapy
+ placebo

Standard therapy
+ SCH 530548
40 mg LD then 2.5 mg od

12-month minimum exposure

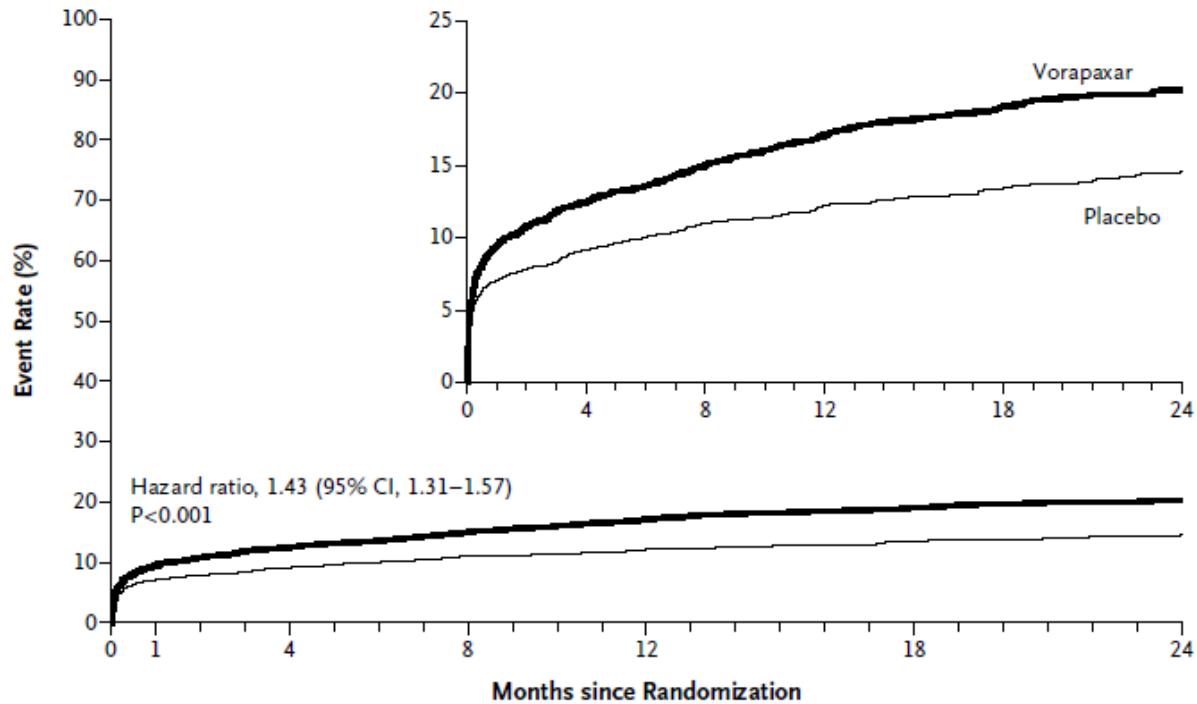
Primary end point: CV death/MI/stroke/recurrent ischaemia
with rehospitalisation/urgent coronary revascularisation

Study started December 2007

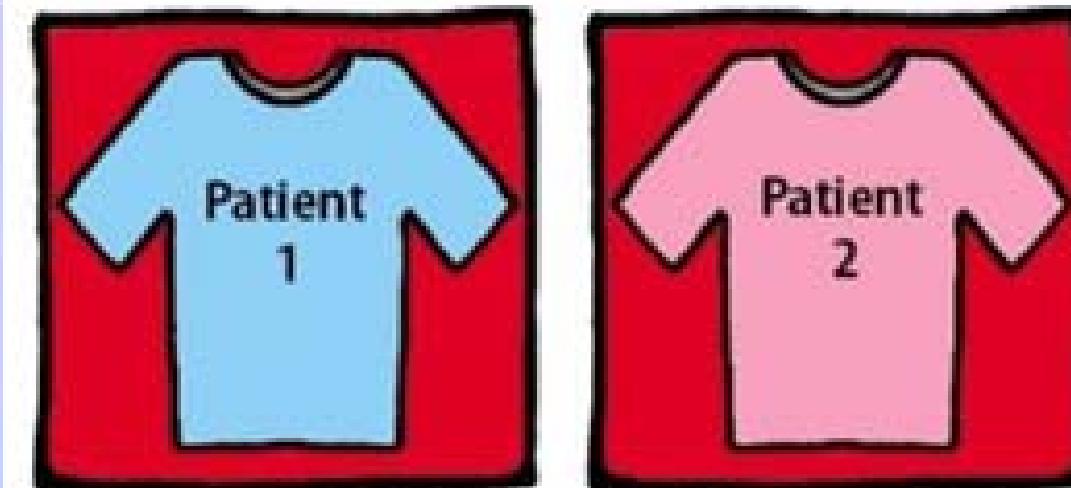
Estimated study completion July 2011

ORIGINAL ARTICLE

Thrombin-Receptor Antagonist Vorapaxar in Acute Coronary Syndromes

B Clinically Significant TIMI Bleeding**No. at Risk**

Placebo	6441	5320	4877	4385	3147	1806	573
Vorapaxar	6446	5257	4772	4219	2950	1663	548



One size does not fit all.

Practice medicine thoughtfully and not mechanically!