

## TICAGRELOR: LO STUDIO PLATO

La terapia antiaggregante nei pazienti con sindromi coronariche acute e/o sottoposti a rivascularizzazione coronarica percutanea con impianto di stent, costituisce un settore molto vivace della ricerca scientifica. Nonostante la documentata efficacia della doppia terapia antiaggregante con aspirina a basse dosi e clopidogrel<sup>1</sup> nella prevenzione delle recidive ischemiche e della trombosi di stent (ad oggi terapia standard), negli ultimi anni gli studi clinici hanno documentato alcuni limiti clinicamente rilevanti delle tienopiridine. Il clopidogrel presenta una significativa variabilità di risposta interindividuale, con una quota di pazienti “resistenti” o iporesponsivi pari circa al 25% dei trattati; il suo target farmacologico, il recettore piastrinico ADP P2Y<sub>2</sub>, viene inibito in maniera incompleta; presenta lunga latenza d’effetto e importanti interazioni farmacologiche (vedi sezione prasugrel vs clopidogrel per approfondimenti).

I limiti descritti hanno costituito la premessa per la ricerca di ulteriori strategie terapeutiche e di nuovi farmaci antiaggreganti.

Nel 2007 è stato pubblicato lo studio TRITON-TIMI 38<sup>2</sup> che ha documentato la superiorità di prasugrel (tienopiridina di III generazione, antagonista selettivo ed irreversibile del recettore ADP P2Y<sub>12</sub>) rispetto al clopidogrel nelle sindromi coronariche acute, ascrivibile ad una più potente attività antiaggregante, ad un più rapido inizio d’azione e ad una minore variabilità di risposta interindividuale (vedi sezione prasugrel vs clopidogrel per approfondimenti).

Una nuova molecola antiaggregante oggetto di studio è oggi il ticagrelor.

Il ticagrelor rappresenta il capostipite di una nuova classe di inibitori diretti del recettore piastrinico ADP P2Y<sub>12</sub><sup>3</sup>. A differenza delle tienopiridine (ticlopidina, clopidogrel e prasugrel) che si legano in maniera covalente e inattivano permanentemente il recettore piastrinico, il ticagrelor inibisce in maniera reversibile lo stesso recettore: non previene il legame dell’ADP, ma agisce impedendone l’attivazione e la conseguente modificazione conformazionale che porta all’attivazione della proteina G<sup>4,5</sup>. Ticagrelor poi diversamente dal clopidogrel e dal prasugrel, non è un pro farmaco, non richiede quindi processi di biotrasformazione epatici per la produzione del metabolita attivo.

Gli studi pre-clinici hanno documentato le caratteristiche favorevoli del ticagrelor: viene assorbito velocemente; ha breve emivita; mostra un precoce inizio dell’effetto antiplastrinico con una rapida cinetica on/off, realizza un livello di inibizione dell’aggregazione piastrinica maggiore, più stabile, con una risposta più omogenea nella popolazione rispetto del clopidogrel<sup>6,7,8</sup>.

L'efficacia e la sicurezza del ticagrelor sono state valutate nel trial clinico PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes)<sup>9</sup>, studio randomizzato, in doppio cieco che ha comparato ticagrelor (dose di carico di 180mg seguita da 90mgx2/die) con clopidogrel (dose di carico di 300-600mg seguita da 75mg/die), entrambi aggiunti al trattamento con aspirina a basse dosi, in 18.624 pazienti con sindrome coronarica acuta, con o senza sopraslivellamento del tratto ST, arruolati entro 24 ore dall'inizio dei sintomi. L'end-point primario composito era rappresentato da morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico ed ictus cerebrale; il principale end-point di sicurezza era costituito dai sanguinamenti maggiori (compresi quelli associati ad eventuali interventi di by-pass aorto-coronarico -CABG-). In entrambi i gruppi, omogenei riguardo alle caratteristiche basali e seguiti per 12 mesi di follow-up, l'inizio della somministrazione del farmaco in studio è avvenuto dopo una mediana di 11 ore dall'insorgenza dei sintomi; nel gruppo clopidogrel l'80% dei pazienti ha ricevuto una dose di carico di almeno 300mg e il 20% di almeno 600mg.

A 12 mesi l'end-point primario si è verificato nel 9,8% dei pazienti trattati con ticagrelor contro l' 11,7% dei pazienti trattati con clopidogrel (hazard ratio 0,84; 95% CI, 0,77-0,92; p<0,001); la differenza era evidente dopo i primi 30 giorni di terapia e si manteneva per tutto il periodo di osservazione dello studio. Le singole componenti dell' end-point composito mostravano il seguente profilo di frequenza: infarto miocardico 5,8% nel gruppo ticagrelor vs 6,9% nel gruppo clopidogrel (p=0,005); morte per cause cardiovascolari 4,0% vs 5,1% rispettivamente (p=0,001); mortalità totale 4,5% vs 5,9% (p<0,001); solamente l'incidenza di ictus non era significativamente diversa nei due gruppi (1,5% vs 1,3% p=0,22) con un numero simile di eventi ischemici, ma con un incremento degli ictus emorragici nel gruppo ticagrelor anche se non statisticamente significativo (0,2% vs 0,1% p=0,10). La riduzione del 16% dell'end-point primario composito, così importante da comportare una riduzione del rischio relativo di morte per tutte le cause pari al 22%, risulta per il 50% riconducibile ad una diminuzione dell'infarto miocardico.

Tali risultati non hanno mostrato eterogeneità significativa nell'analisi effettuata in 33 sottogruppi. In particolare nell'analisi del sottogruppo di pazienti con STEMI e in quelli sottoposti a procedura invasiva si mantiene lo stesso beneficio clinico; inoltre negli 11.289 pazienti sottoposti ad impianto di stent risultava una riduzione significativa del tasso di trombosi di stent (1,3% vs 1,9% p=0,009). In merito al rischio di trombosi intrastent l'efficacia del ticagrelor, sebbene superiore al clopidogrel, appare meno importante di quella mostrata da prasugrel versus clopidogrel nello studio TRITON-TIMI 38<sup>2</sup>. Nel tentativo di spiegare tale dato, alcuni autori hanno sottolineato il diverso comportamento temporale dei due nuovi antiaggreganti<sup>10</sup>: dalle curve degli eventi verificatesi nel PLATO emerge che il

beneficio di ticagrelor è più importante nella fase tardiva dello studio rispetto a quella iniziale, laddove nel TRITON-TIMI 38 il prasugrel mostrava la sua piena efficacia già nei giorni successivi all'angioplastica. Poiché la maggior parte delle restenosi intrastent si verifica nei primi 30 giorni dall'impianto, il ritardo del ticagrelor nel mostrare il pieno beneficio potrebbe spiegare la differenza dei due farmaci.

In relazione agli obiettivi di sicurezza<sup>9</sup> nel gruppo ticagrelor si è assistito ad un maggior tasso di sanguinamenti maggiori non correlati a CABG, spontanei, (2,8% vs 2,2%,  $p=0,03$ ; secondo i criteri TIMI); un comportamento sovrapponibile tra i due farmaci si è registrato in relazione alle emorragie fatali totali, ma con un eccesso di sanguinamenti intra-cranici fatali per il gruppo ticagrelor (11/9235 pz vs 1/9186 pz rispettivamente).

Analizzando la frequenza di sanguinamenti maggiori associati ad intervento di by-pass aorto-coronarico, che rappresentano i 2/3 di tutti i sanguinamenti maggiori, i due gruppi risultano sovrapponibili (7,4% vs 7,9%  $p=0,43$ ).

Pertanto l'end-point primario di sicurezza, considerando l'insieme dei sanguinamenti maggiori, risultava non significativamente diverso nei due gruppi (11,6% vs 11,2% rispettivamente  $p=0,43$ ).

L'inibizione reversibile del recettore piastrinico, nonostante i più alti livelli di antiaggregazione piastrinica iniziali, consentono all'effetto farmacologico del ticagrelor di dissiparsi più rapidamente rispetto al clopidogrel: già dopo 36h dalla somministrazione dell'ultima dose i livelli di inibizione piastrinica sono inferiori a quelli del clopidogrel<sup>11</sup> con notevole vantaggio soprattutto per i pazienti che devono andare incontro ad intervento di by-pass aorto-coronarico. Nello studio PLATO infatti gli interventi di CABG urgenti sono stati effettuati dopo solo 24-72 ore dalla sospensione del ticagrelor laddove è necessario attendere 5 giorni dall'ultima somministrazione di clopidogrel e 7 giorni dalla somministrazione di prasugrel per eseguire in sicurezza l'intervento cardochirurgico. Inoltre, accanto alla riduzione dei tempi per l'intervento di by-pass, lo studio PLATO suggerisce la possibilità che il blocco reversibile del recettore piastrinico possa consentire un maggiore controllo delle emorragie una volta sospeso il farmaco<sup>10</sup>.

Nell'analisi dei sottogruppi<sup>9</sup> il rischio emorragico, al contrario di quanto mostrato dal prasugrel, non appare maggiore nei pazienti sottopeso o nei pazienti di età >75 anni, sebbene nell'anziano l'efficacia risulti inferiore (riduzione non significativa del rischio relativo).

Lo studio PLATO ha documentato alcuni effetti avversi nei pazienti trattati con ticagrelor: incremento della frequenza di dispnea (13,8% vs 7,8%) che ha determinato l'interruzione del trattamento in 5 pazienti, mentre nella maggior parte dei casi risultava autolimitantesi; alterazioni elettrocardiografiche, quali pause ventricolari

rilevate al monitoraggio Holter, non accompagnate ad una maggiore frequenza di sincope o di impianto di pacemaker e limitate alla prima settimana di trattamento; un incremento significativamente maggiore nel gruppo ticagrelor dei livelli di acido urico e dei valori di creatinina.

Tali effetti avversi erano già emersi negli studi preclinici: lo studio DISPERSE-2<sup>8</sup>, finalizzato a comparare la sicurezza del ticagrelor rispetto al clopidogrel in pazienti con SCA non STEMI trattati con aspirina, non aveva riscontrato differenze statisticamente significative nell'incidenza di sanguinamenti maggiori documentando una maggiore incidenza di pause ventricolari maggiori di 2,5 secondi all'ECG secondo Holter e dispnea nei pazienti in terapia con ticagrelor. La patogenesi di tali eventi sembrerebbe essere determinata da un blocco del reuptake dell'adenosina da parte dei globuli rossi<sup>12</sup> che causerebbe un sovraccarico di adenosina responsabile di broncospasmo transitorio<sup>13</sup> e dell'effetto pro-aritmico<sup>14</sup>. Le alterazioni del metabolismo dell'adenosina potrebbero però contribuire a determinare il beneficio clinico complessivo del ticagrelor con molteplici meccanismi: diminuzione della pressione arteriosa, aumento del flusso coronarico, prevenzione del danno da riperfusione<sup>5</sup>.

I vantaggi mostrati dal ticagrelor incrementano l'armamentario farmacologico nel trattamento dei pazienti con SCA e contribuiscono a mantenere intensa la ricerca scientifica nel campo della terapia antiaggregante. Il messaggio che emerge dallo studio esaminato è quello di poter ottenere una più profonda, rapida e uniforme inibizione dell'aggregazione piastrinica con un meccanismo d'azione reversibile, che si traduce sul piano clinico in una riduzione non solo del tasso di IMA, ma soprattutto della mortalità, con un incremento delle complicanze emorragiche non eccessivo.

Sulla scorta di tali dati il ticagrelor è stato sottoposto per l'approvazione alle Agenzie regolatorie Europea (EMA) ed Americana (FDA) per i farmaci; il Comitato per i Medicinali per Uso Umano dell'EMA (CHMP) ha stabilito che i benefici del farmaco sono maggiori dei suoi rischi ed ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

## Bibliografia

1. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–2015.
3. Husted S, van Giezen JJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist. *Cardiovasc Ther* 2009;27:259-74.
4. Nilsson L, van Giezen JJ, Greasley PJ. Evidence for distinct ligand binding sites on recombinant human P2Y<sub>12</sub> receptors. *Circulation* 2006;114:II\_248-II\_249.
5. Van Giezen JJ, Nilsson L, Berntsson P et al. Ticagrelor binds to the human P2Y receptor independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation. *J Thromb Haemost* 2009;7:1556-65.
6. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y<sub>12</sub> antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to Clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27:1038-47.
7. Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G, Wickens M, Emanuelsson H, Gurbel P, Grande P, Cannon CP. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, compared with Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1852-6.
8. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, Storey RF. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1844-5.
9. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
10. Caracciolo M, Ardissino D, De Servi S, D'Urbano M. Lo studio PLATO. *G Ital Cardiol* 2010;11:351-356.

11. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-85.
12. Bjorkman JA, Kirk I, van Giezen JJ. AZD6140 inhibits adenosine uptake into erythrocytes and enhances coronary blood flow after local ischemia or intracoronary adenosine infusion. *Circulation* 2007;116(Suppl II):II-28.
13. Serebruany VL, Stebbing J, Atar D. Dyspnoea after antiplatelet agents: the AZD6140 controversy. *Int J Clin Pract* 2007;61:529-33.
14. Stark U, Brodmann M, Lueger A, Stark G. Antiarrhythmic effects of adenosine on ischemia-induced ventricular fibrillation. *J Crit Care* 2001;16:8-16.