- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 08:58:19

Lo studio PLATO

Michela Caracciolo[1], Diego Ardissino[1], Stefano De Servi[2], Maurizio D'Urbano[2]

[1]U.O. di Cardiologia, Dipartimento Cardiopolmonare, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedale Maggiore", Parma, [2]U.O. di Cardiologia, A.O. Ospedale Civile, Legnano (MI)

(G Ital Cardiol 2010; 11 (5): 351-356)

Background. Ticagrelor è un antagonista diretto e reversibile del recettore piastrinico P2Y12 dell'adenosina difosfato, attivo per via orale, associato ad una più rapida e più intensa inibizione della funzione piastrinica rispetto a clopidogrel.

Metodi. In questo studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, ticagrelor (dose di carico 180 mg seguita da 90 mgx2/die) è stato confrontato con clopidogrel (dose di carico 300-600 mg seguita da 75 mg/die) per la prevenzione degli eventi cardiovascolari in 18 624 pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta con o senza sopraslivellamento del tratto ST.

Risultati. Ad 1 anno di follow-up l'endpoint primario, rappresentato da morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico e ictus, si è verificato nel 9.8% dei pazienti trattati con ticagrelor vs l'11.7% di quelli assegnati a clopidogrel (hazard ratio 0.84; intervallo di confidenza al 95% 0.77-0.92; p <0.001). All'analisi degli endpoint secondari, è stata evidenziata una differenza significativa nell'incidenza di infarto miocardico (5.5% nel gruppo ticagrelor vs 6.9% nel gruppo clopidogrel, p = 0.005) e mortalità per cause cardiovascolari (4.0 vs 5.1%, p = 0.001), ma non nell'incidenza di ictus (1.5 vs 1.3%, p = 0.22). Nel gruppo ticagrelor è stata riscontrata una riduzione anche dell'incidenza di morte per tutte le cause (4.5 vs 5.9%, p <0.001). Non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i due gruppi nell'incidenza di sanguinamenti maggiori (11.6 vs 11.2%, p = 0.43), anche se ticagrelor è risultato associato ad un'incidenza più elevata di sanguinamenti maggiori non correlati a bypass aortocoronarico (4.5 vs 3.8%, p = 0.03), compreso un maggior numero di emorragie intracraniche fatali e un minor numero di emorragie fatali di altra natura.

Conclusioni. Nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta con o senza sopraslivellamento del tratto ST, il trattamento con ticagrelor determina rispetto a clopidogrel una riduzione significativa dell'incidenza di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico e ictus senza comportare un aumento dell'incidenza dei sanguinamenti maggiori totali a fronte di un aumento dell'incidenza di sanguinamenti non correlati alla procedura. [N Engl J Med 2009; 361: 1045-57]

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Diego Ardissino

U.O. di Cardiologia
Dipartimento Cardiopolmonare
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedale Maggiore"
Via Gramsci, 14
43100 Parma
E-mail: dardissino@ao.pr.it

Prof. Stefano De Servi

U.O. di Cardiologia
A.O. Ospedale Civile
Via Candiani, 2
20025 Legnano (MI)
E-mail: stefano.deservi@ao-legnano.it

Il punto di vista di Michela Caracciolo e Diego Ardissino

Commentare lo studio PLATO (PLATelet inhibition and clinical Outcome) in modo imparziale, come un vero giudice dovrebbe fare, è un compito estremamente arduo. Come è possibile restare imparziali di fronte alla notizia che un nuovo trattamento salva 14 vite ogni 1000 trattati[1]? Di fronte a risultati così significativi, è impossibile non lasciarsi coinvolgere anche emotivamente, rinunciando per una volta al nostro ruolo di ricercatori al di sopra delle parti; da tempo infatti, la comunità cardiologica non leggeva risultati tanto favorevoli, paragonabili solo a quelli ottenuti nello studio GUSTO I con il confronto tra i farmaci fibrinolitici rt-PA e streptochinasi nell'infarto miocardico acuto[2].

Ticagrelor è una pirimidina, che a differenza delle tienopiridine ticlopidina, clopidogrel e prasugrel, inibisce reversibilmente il recettore piastrinico P2Y12 impedendone l'attivazione da parte dell'adenosina difosfato e la conseguente modificazione conformazionale, che porta all'attivazione della proteina G. Ticagrelor poi, a differenza di clopidogrel e prasugrel, non è un profarmaco e non deve quindi essere metabolizzato dal fegato per essere trasformato in farmaco attivo.

Grazie a queste caratteristiche ticagrelor riesce ad ottenere una migliore inibizione dell'aggregazione piastrinica: *in primis* perché presenta un'insorgenza d'azione più rapida rispetto a clopidogrel (41% di inibizione dell'aggregazione piastrinica a 30 min con ticagrelor verso 8% con clopidogrel; p <0.0001)[3]. Il beneficio clinico con ticagrelor è immediato e non mostra il ritardo d'azione di clopidogrel che nello studio CREDO, se somministrato entro le 6h dalla rivascolarizzazione percutanea, non riusciva a determinare nessuna significativa riduzione degli eventi ischemici[4].

La superiorità di ticagrelor rispetto a clopidogrel è evidente anche nella fase di mantenimento, in cui l'inibizione dell'aggregazione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 08:58:19

piastrinica raggiunge livelli più alti e costanti nel tempo, con una risposta maggiormente omogenea al farmaco molto diversa dalla grande variabilità interindividuale osservata con clopidogrel (Figura 1)[3].

La risposta eterogenea a clopidogrel, si sa, è dovuta innanzitutto alla sua ridotta biodisponibilità: l'85% del farmaco viene idrolizzato a derivato carbossilico inattivo da esterasi plasmatiche e solo il 15% rimane disponibile per la metabolizzazione epatica. Clopidogrel essendo un profarmaco, necessita infatti della biotrasformazione in metabolita attivo da parte del fegato, catalizzata, tramite due differenti processi ossidativi, dagli isoenzimi del citocromo P450, tra cui i più importanti, CYP2C19, CYP3A4 e CYP3A5; il composto attivo è in grado di formare un ponte disolfuro con i residui di cisteina liberi nel dominio extracellulare del recettore P2Y12, che viene così bloccato. I geni che codificano per gli isoenzimi del citocromo P450 sono polimorfici e la risposta farmacologica a clopidogrel viene quindi ad essere inevitabilmente influenzata dalle varianti genetiche[5]; numerose varianti alleliche conferiscono una diminuita funzione enzimatica, con una conseguente riduzione della concentrazione plasmatica del metabolita attivo. In base alla diversa capacità di metabolizzare clopidogrel possiamo distinguere metabolizzatori rapidi, intermedi e lenti; questi ultimi rappresentano circa il 30% della popolazione di razza caucasica, il 40% degli afroamericani e più del 55% degli asiatici[6]. Questi elementi di farmacogenomica non sono certo trascurabili, dato che i pazienti metabolizzatori lenti, portatori di varianti genetiche che conferiscono una diminuita attività farmacologica di clopidogrel, presentano un maggior numero di eventi trombotici, quali infarto, ictus o trombosi intrastent[7]. L'effetto di clopidogrel è poi anche influenzato dalle interazioni con altri farmaci metabolizzati dal citocromo P450, come omeprazolo[8] e atorvastatina[9], che inibendo rispettivamente l'isoenzima CYP2C19 e l'isoenzima CYP3A4 possono ridurre l'attività biologica di clopidogrel.

L'inibizione dell'aggregazione piastrinica ottenuta con ticagrelor è quindi migliore di quella con clopidogrel perché si instaura più rapidamente, risulta più omogenea e raggiunge livelli più elevati; questo spiegherebbe il netto vantaggio clinico ottenuto nello studio PLATO con ticagrelor, che ha ridotto del 16% l'endpoint primario composito, rappresentato da morte per cause vascolari, infarto o ictus (11.7% nei pazienti in trattamento con clopidogrel e 9.8% in quelli trattati con ticagrelor; riduzione relativa del rischio 16%, intervallo di confidenza 8-23; p <0.001); la riduzione dell'endpoint primario è così importante da determinare una riduzione pari al 22% del rischio relativo di morte per tutte le cause (intervallo di confidenza 11- 31; p <0.001).

Esaminando le singole componenti dell'endpoint primario, circa il 50% del beneficio del trattamento con ticagrelor è riconducibile ad una riduzione dell'infarto miocardico (5.8 vs 6.9%, p = 0.005), aggiudicato secondo la definizione universale di infarto del miocardio[10] e la restante metà ad una riduzione della mortalità per cause vascolari (4.0 vs 5.1%, p = 0.005); l'ictus cerebrale non è significativamente diverso nei due gruppi (1.5 vs 1.3%, p = 0.22), con un numero simile di ictus ischemici, ma con un incremento degli ictus emorragici nei pazienti randomizzati a ticagrelor anche se non statisticamente significativo (0.2 vs 0.1%, p = 0.10) (Figura 2).

Nei pazienti candidati a procedura invasiva, ospedalizzati per sindrome coronarica acuta (con o senza sopraslivellamento del tratto ST), ticagrelor si è dimostrato più efficace nel determinare una significativa riduzione di morte per cause cardiovascolari, infarto e ictus (9 vs 10.7%, p = 0.0025)[11]; lo stesso vale per il sottogruppo di pazienti con sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST in cui l'endpoint composito è ridotto del 15% con ticagrelor rispetto a clopidogrel (p = 0.02), con decremento del 18% di tutte le cause di mortalità (p = 0.04).

Nei pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico infine, l'endpoint primario non è risultato significativamente diverso nei due gruppi (10.5% per clopidogrel vs 12.6% per ticagrelor; p = 0.67); sorprendentemente ticagrelor ha tuttavia determinato una riduzione pari al 52% della sola mortalità cardiovascolare (4.0 vs 7.5%; p = 0.009) ed un decremento del 49% della mortalità per tutte le cause (4.6 vs 9.2%; p = 0.002) (Late Breaking Clinical Trials Session, American College of Cardiology Scientific Sessions 2010). Questi risultati sono ancora più eclatanti se si pensa che la netta riduzione della mortalità non si accompagna ad un incremento del rischio di emorragie maggiori, che è risultato equivalente a quello di clopidogrel (7.4 vs 7.9%, p = 0.43).

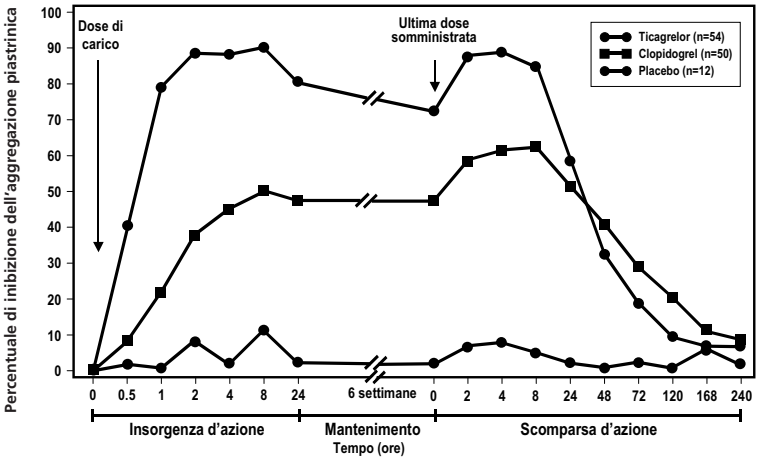

Figura 1. *Studio ONSET/OFFSET: insorgenza d'azione, mantenimento e scomparsa d'azione dell'aggregazione piastrinica; ticagrelor vs clopidogrel. Da Gurbel et al.[3], con il permesso dell'Editore.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 08:58:19

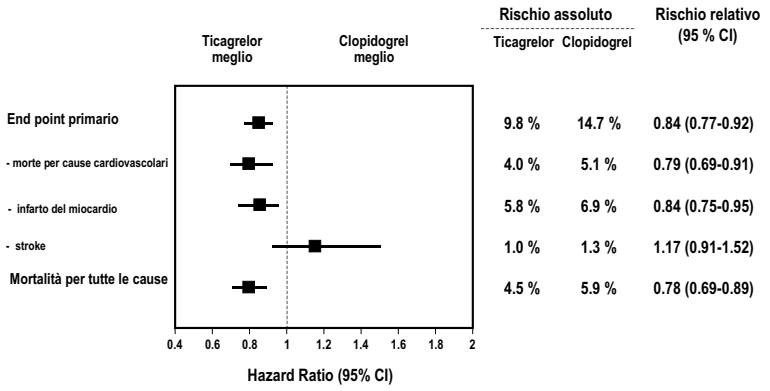

Figura 2. *Studio PLATO: endpoint primario composito (morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio e ictus) e mortalità per tutte le cause.*

Nonostante i più alti livelli di inibizione dell'aggregazione piastrinica di partenza, grazie all'inibizione reversibile del recettore P2Y12, l'effetto farmacologico di ticagrelor termina infatti più rapidamente: già dopo 36h dalla somministrazione dell'ultima dose, i livelli di inibizione dell'aggregazione piastrinica sono inferiori a quelli del clopidogrel[3]. Questo rappresenta un indubbio vantaggio per i pazienti che dovranno andare eventualmente incontro ad un intervento urgente di bypass aortocoronarico, perché non dovranno aspettare, come per clopidogrel, prima di poter essere sottoposti con sicurezza all'intervento chirurgico. Nello studio PLATO infatti gli interventi urgenti sono stati eseguiti solamente dopo 24-72h dalla sospensione di ticagrelor, mentre si è dovuto attendere ben 5 giorni dall'ultima somministrazione di clopidogrel. Non solo vi è stato un netto risparmio di tempo, con ridotta esposizione di pazienti critici al rischio ischemico, ma il blocco reversibile del recettore ottenuto con ticagrelor ha garantito anche una riduzione dei sanguinamenti acuti connessi con l'intervento di bypass aortocoronarico. Il risparmio di sanguinamenti in acuto è stato compensato da un incremento di sanguinamenti in cronico, per cui nell'insieme gli eventi emorragici maggiori sono risultati equivalenti per ticagrelor e clopidogrel (Figura 3).

Tra i pochi aspetti sfavorevoli emersi nei pazienti in terapia con ticagrelor va menzionato un incremento di dispnea (14.2 vs 9.2%, p <0.001) e di pause ventricolari rilevate al monitoraggio Holter. La sintomatologia dispnoica di grado lieve si manifestava soprattutto nei primi giorni di trattamento ed era autolimitantesi; le pause ventricolari erano confinate alla prima settimana di trattamento e non accompagnate da una maggiore frequenza di sincope o di impianto di pacemaker.

Entrambi gli effetti avversi potrebbero essere legati al blocco del *reuptake* dell'adenosina, da parte dei globuli rossi[12], che determinerebbe un sovraccarico di adenosina, responsabile di un broncospasmo transitorio[13] e dell'effetto proaritmico[14]. Proprio le alterazioni croniche del metabolismo dell'adenosina potrebbero d'altra parte spiegare il beneficio cardiovascolare apportato dalla terapia con ticagrelor, tramite riduzione della pressione arteriosa, incremento del flusso coronarico e protezione dal danno da riperfusione[15].

In conclusione, nell'ampio spettro delle sindromi coronariche acute, l'inibizione reversibile piastrinica ottenuta con ticagrelor è migliore di quella irreversibile ottenuta con clopidogrel; essa garantisce una riduzione degli eventi ischemici, nonché della mortalità totale senza incremento di rischio emorragico.

I vantaggi di ticagrelor rispetto a clopidogrel sono, nel loro insieme, così eclatanti, da aprire un nuovo scenario nel trattamento farmacologico delle sindromi coronariche acute, caratterizzato dalla maggiore flessibilità nell'utilizzo dei farmaci inibitori del recettore P2Y12: ticagrelor potrà infatti essere somministrato *upstream* in Pronto Soccorso a tutti i pazienti che si presentano alla nostra attenzione con una sindrome coronarica acuta, con o senza sopraslivellamento del tratto ST, interrompendo il trattamento

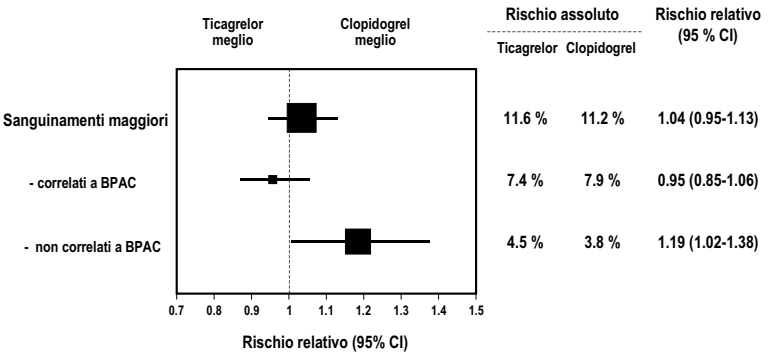

Figura 3. *Studio PLATO: sanguinamenti maggiori correlati e non correlati a bypass aortocoronarico (BPAC); ticagrelor vs clopidogrel.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 08:58:19

qualora dall'esame angiografico emergesse la necessità di una rivascolarizzazione miocardica chirurgica e senza attendere i 5 giorni canonici prima dell'intervento, come attualmente raccomandato per clopidogrel.

Senza tema di essere tacciati di euforia, riteniamo pertanto che lo studio PLATO rappresenti un significativo contributo conoscitivo nella storia della medicina cardiovascolare, i cui vantaggi concreti saranno presto conosciuti dalla comunità cardiologica.

Bibliografia

1. 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.
2. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 673-82.
3. 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.
4. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al, for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 2411-20.
5. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al, for the FAST-MI Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med 2009; 360: 363-75.
6. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. Clin Pharmacokinet 2002; 41: 913-58.
7. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med 2009; 360: 354-62.
8. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 256-60.
9. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. Circulation 2003; 107: 32-7.
10. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al, for the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Circulation 2007; 116: 2634-53.
11. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al, for the PLATO Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. Lancet 2010; 375: 283-93.
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 [abstract]. 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.
15. Van Giezen JJ, Nilsson L, Berntsson P, et al. Ticagrelor binds to human $P2Y_{12}$ independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation. J Thromb Haemost 2009; 7: 1556-65.

Il punto di vista di Stefano De Servi e Maurizio D'Urbano

Non si può negare che lo studio PLATO (PLATelet inhibition and clinical Outcome)[1] rappresenti una tappa fondamentale nello sviluppo delle conoscenze sulla terapia antiaggregante nelle sindromi coronariche acute (SCA). La riduzione dell'endpoint combinato (morte per causa cardiovascolare, infarto e ictus) osservato con ticagrelor nei confronti di clopidogrel e soprattutto la diminuzione della morte cardiovascolare e totale (endpoint secondari prespecificati dal protocollo) rappresenta un dato di grande rilevanza clinica. Studi analoghi precedenti come lo studio CURE[2] (che aveva confrontato clopidogrel verso placebo in pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST trattati con aspirina) e lo studio TRITON-TIMI 38[3] (che aveva confrontato prasugrel verso clopidogrel in pazienti con SCA sottoposti ad angioplastica coronarica e trattati con aspirina) non avevano raggiunto un simile endpoint. Va tuttavia rilevato che gli studi non sono confrontabili in quanto hanno arruolato differenti casistiche. È verosimile che l'effetto favorevole di ticagrelor sulla mortalità sia da riferire alla sua potente azione antipiastrinica soprattutto nei pazienti con infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), che rappresentavano il 38% della casistica globale del PLATO mentre non erano inclusi nello studio CURE e risultavano il 26% della casistica globale del TRITON-TIMI 38 (Tabella 1). Da notare che in quest'ultimo studio prasugrel riduceva di un punto percentuale la mortalità nello STEMI rispetto a clopidogrel, dato che assumeva significatività statistica ad 1 mese dall'evento acuto. Non essendo stata riportata nello studio PLATO un'analisi differenziata per i pazienti STEMI e non-STEMI riguardo alla mortalità, non è possibile tuttavia verificare tale ipotesi interpretativa.

Il trattamento delle SCA nell'ultimo decennio è notevolmente cambiato. Se si osservano i provvedimenti terapeutici adottati nello studio PLATO (pubblicato nel 2009) con quelli intrapresi nello studio CURE (pubblicato nel 2001) ed evidenziati dalla Figura 1, si può notare come negli 8 anni che separano i due studi è nettamente aumentato il numero di pazienti trattati con rivascolarizzazione miocardica, mentre è diminuito il numero di pazienti trattati con terapia medica. Inoltre tra i pazienti rivascolarizzati si è notevolmente ridotto il ricorso al bypass aortocoronarico mentre è decisamente salito il numero di pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica. Lo studio PLATO quindi rappresenta un confronto tra due farmaci antipiastrinici (ticagrelor e clopidogrel) con differente potenza ma analogo meccanismo d'azione (blocco del recettore

Tabella 1. Confronto tra le popolazioni con sindrome coronarica acuta arruolate nello studio PLATO e nello studio TRITON-TIMI 38.

	PLATO	TRITON-TIMI-38
Angioplastica coronarica	64%	99%
Bypass aortocoronarico	10%	1%
Terapia medica	29%	0%
STEMI	38%	26%

STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 08:58:19

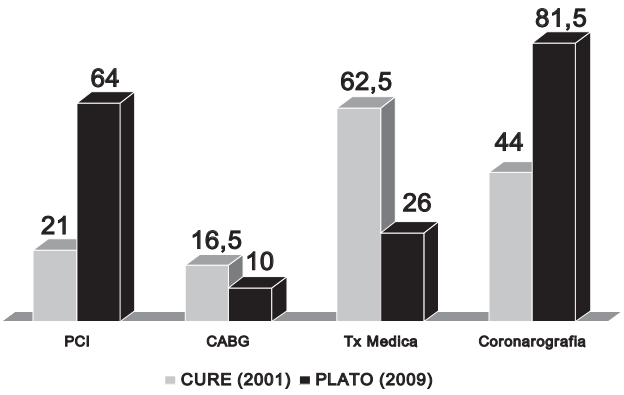

Figura 1. *Confronto dei trattamenti adottati nello studio PLATO e nello studio CURE.*
I numeri sopra le colonne si riferiscono alla percentuale di pazienti avviati a quello specifico trattamento.
CABG = bypass aortocoronarico; PCI = angioplastica coronarica; STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; Tx = terapia.

piatsrinico P2Y12) in una fase storica caratterizzata da notevole invasività nel trattamento delle SCA.

Osservando le curve degli eventi verificatisi nel PLATO si rimane sorpresi dal fatto che il beneficio di ticagrelor si manifesti più nella fase tardiva dello studio che in quella iniziale, un dato contrastante rispetto allo studio TRITON-TIMI 38, in cui prasugrel mostrava la sua efficacia già nei primi giorni successivi all'angioplastica. Una possibile spiegazione può derivare dal fatto che circa il 20% dei pazienti randomizzati a clopidogrel (il 30% di quelli avviati a strategia invasiva) aveva assunto un carico di 600 mg di clopidogrel, una dose che si è rivelata più efficace di quella di 300 mg per ridurre gli eventi associati ad un approccio aggressivo nello studio CURRENT-OASIS 7 (Mehta SR, dati non pubblicati). Vi è da osservare tuttavia che l'efficacia di ticagrelor sulla trombosi dello stent, benché significativamente superiore rispetto a clopidogrel, appare meno evidente di quella prodotta da prasugrel (Figura 2). Poiché la grande maggioranza delle trombosi da stent avviene nel primo mese (circa il 70% delle trombosi da stent avviene entro questo periodo), questa differenza tra i due nuovi antipiastrinici potrebbe essere dovuta ad una latenza temporale di ticagrelor a manifestare la sua piena efficacia mentre prasugrel la manifesta con più precocità.

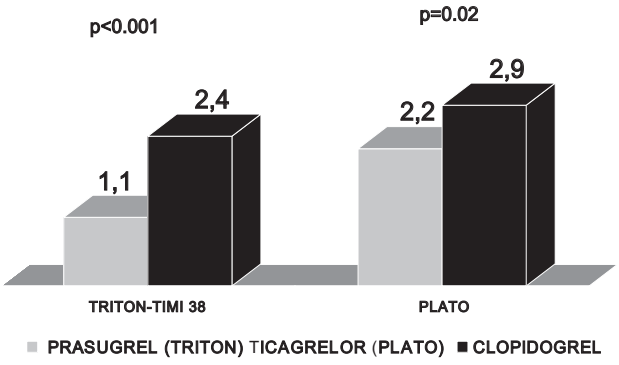

Figura 2. *Trombosi dello stent (definita/probabile) osservata nello studio PLATO e nello studio TRITON-TIMI 38.*
I numeri sopra le colonne si riferiscono alla percentuale di pazienti.

Un evidente contrappeso alla riduzione degli eventi ischemici prodotto da ticagrelor nello studio PLATO è rappresentato, come per prasugrel nel TRITON-TIMI 38, da un aumento delle emorragie maggiori e minori. Se si utilizza il criterio TIMI, che rende più agevole il confronto con gli studi precedenti, si vede come le emorragie maggiori non correlate ad intervento di bypass aortocoronarico si siano verificate nel 2.8% dei pazienti trattati con ticagrelor e nel 2.2% dei pazienti trattati con clopidogrel ($p = 0.03$). Se è vero che le emorragie fatali sono state simili nei due gruppi (0.3%), è vero anche che le emorragie fatali intracraniche sono risultate significativamente maggiori nel gruppo ticagrelor (11/9235 pazienti trattati con questo farmaco, verso 1/9186 trattati con clopidogrel) con un eccesso quindi di circa una emorragia fatale intracranica ogni 1000 pazienti trattati con ticagrelor. Vi è d'altro canto da osservare che le emorragie fatali non intracraniche sono risultate minori con ticagrelor: è verosimile che la reversibilità del legame con il recettore P2Y12 possa risultare favorevole rispetto a farmaci con legame non reversibile (quali clopidogrel e prasugrel) una volta sospeso il farmaco in caso di emorragie gravi soprattutto del tratto gastroenterico.

La stessa osservazione sul beneficio di un legame reversibile si può applicare alle emorragie osservate nei pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico. Tuttavia i dati riportati nel lavoro per questi pazienti risultano confondenti. Infatti le percentuali addotte sia per ticagrelor (7.4%) che per clopidogrel (7.9%) hanno utilizzato come denominatore l'intera casistica di pazienti e non, come ovviamente più corretto, il numero di pazienti effettivamente trattati con bypass aortocoronarico. Ricalcolando le percentuali risulterebbe che le emorragie maggiori sarebbero state del 47% (446/931) nei pazienti randomizzati a ticagrelor e del 49% (476/968) nei pazienti randomizzati a clopidogrel. Sono necessari maggiori ragguagli metodologici per comprendere il dato, che non è assolutamente chiaro. A tal proposito sarebbe utile conoscere l'effettivo tempo di sospensione dei farmaci prima dell'intervento, in quanto il protocollo prevedeva una sospensione di 5 giorni per clopidogrel e di solo 24-72h per ticagrelor.

Interessante risulta anche verificare l'efficacia di ticagrelor in alcuni sottogruppi di pazienti e paragonarla a quanto osservato per prasugrel nello studio TRITON-TIMI 38. Quest'ultimo farmaco manifestava notevolmente la sua efficacia in alcune tipologie di pazienti (ad esempio i diabetici) mentre aveva effetti negativi in altri (i pazienti con pregressi accidenti cerebrovascolari) e presentava un eccesso di eventi emorragici nel paziente anziano o nel paziente magro (<60 kg). Al contrario il ticagrelor manifesta equamente la sua efficacia in tutti i sottogruppi, non apparendo altrettanto efficace del prasugrel nel paziente diabetico, ma risultando tuttavia utile anche nel paziente con precedenti patologie cerebrovascolari (ma sarebbe stato interessante sapere se l'eccesso di emorragie intracraniche riportato per il ticagrelor avviene proprio in questi pazienti). Inoltre il nuovo farmaco non sembra risultare particolarmente pericoloso in termini di rischio emorragico nel paziente sottopeso o nel paziente anziano, anche se in quest'ultimo l'efficacia appare ridotta (riduzione non significativa del rischio relativo del 6%). Alla luce dei dati

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 08:58:19

del TRITON-TIMI 38 e del PLATO sembrerebbe che gli anziani non si giovino di questi nuovi farmaci antipiastrinici. Un'attenzione maggiore a questa popolazione si rende necessaria perché appare poco rappresentata in questi studi (circa il 15% dei pazienti arruolati) mentre essa costituisce più di un terzo dei pazienti ricoverati per SCA nei nostri reparti.

Alcuni effetti collaterali inconsueti sono stati osservati nei pazienti all'assunzione di ticagrelor. Dispnea (non correlata a congestione polmonare o broncocostrizione) è stata riscontrata nel 13.8% di questi pazienti (contro il 7.8% dei pazienti randomizzati a clopidogrel) causando tuttavia la sospensione del trattamento solo nello 0.9% dei casi. Inoltre pause ventricolari >3 s sono state registrate all'Holter, eseguito nella prima settimana di trattamento, nel 5.8% dei pazienti trattati con ticagrelor (contro 3.8% di chi assumeva clopidogrel) e >5 s nel 2% (contro l'1.2%). A 30 giorni tuttavia entrambi gli effetti collaterali si riducevano, lasciando supporre che si possa trattare di manifestazioni transitorie. Tuttavia questi effetti collaterali potrebbero confondere il quadro clinico soprattutto dei pazienti con STEMI e potrebbero indurre a non utilizzare ticagrelor in questa condizione clinica.

Da registrare infine che l'abbandono dello studio si è verificato nel 23.4% dei pazienti trattati con ticagrelor e nel 21.5% dei pazienti in clopidogrel, percentuali elevate considerando che la mediana di trattamento è stata di 9 mesi, soprattutto se rapportate con quanto verificato nello studio TRITON-TIMI 38 (16.3% nel gruppo prasugrel e 15.7% nel gruppo clopidogrel) che aveva una mediana di trattamento di circa 15 mesi[4]. È verosimile che lo studio sia stato abbandonato da pazienti sottoposti a bypass aorto-coronarico o da coloro che risultavano avere un quadro coronarografico normale all'angiografia. Maggiori dettagli in proposito tuttavia sono necessari anche per fugare il dubbio che la necessità della doppia somministrazione quotidiana, necessaria per la breve durata d'azione di ticagrelor, non riduca la compliance del paziente all'assunzione del farmaco.

Bibliografia

1. 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.
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al, for the 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.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel vs clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001-15.
4. Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Briefing Document, Effient (Prasugrel). Acute coronary syndromes managed by percutaneous coronary intervention. February 3, 2009, FDA Division of Cardiovascular and Renal Drugs. http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/ucm129219.pdf [accessed March 11, 2010].