

# Prasugrel en pacientes con SCA en el Servicio de Urgencias

**MIGUEL RIVAS**

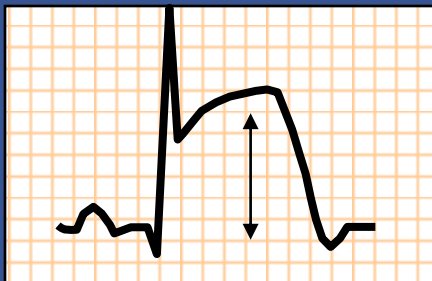
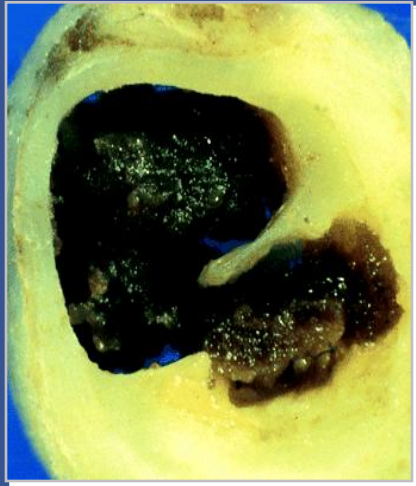
**SERVICIO DE URGENCIAS**

**Hospital Clínico Universitario**

**“Lozano Blesa”**

**Zaragoza**

# Síndrome Coronario Agudo.



**ST Elevado**

**No elevación  
ST**

***Infarto de  
Miocardio***

**A. I.**

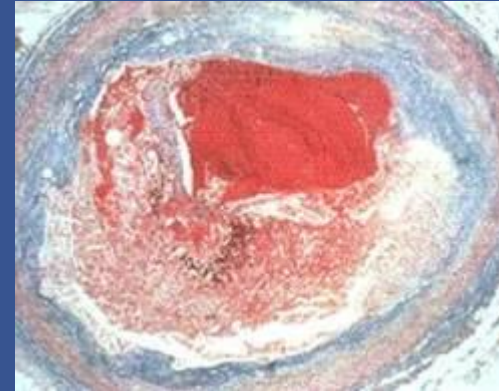
**Reperusión flujo epicárdico:**

- ✓ Reduce el tamaño del IAM
- ✓ Preserva función ventricular
- ✓ Reduce la mortalidad

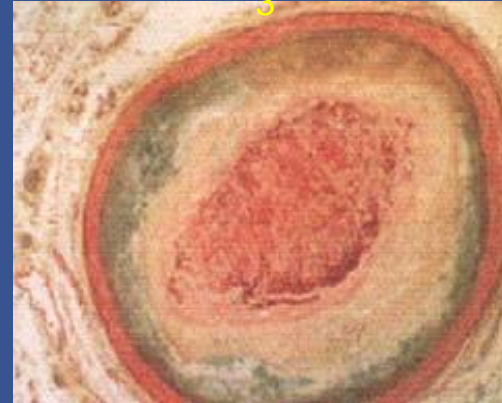
# ¿Qué es la aterotrombosis?

- La aterotrombosis está caracterizada por la rotura súbita (impredecible) o la erosión de una placa aterosclerótica que desencadena la activación plaquetaria y la formación de trombos
- Es responsable de episodios que conducen al ictus isquémico, el infarto de miocardio (IM) o la muerte por causas vasculares

Rotura de una placa<sub>2</sub>



Erosión de una placa<sub>3</sub>



1. Topol EJ, ed. Atlas of Atherothrombosis. Londres, Reino Unido: Science Press, 2004.

2. Falk E et al. *Circulation* 1995; 92: 657–671.

3. Arbustini E et al. *Heart* 1999; 82: 269–272.

# La aterotrombosis afecta a todos los lechos arteriales

## Enfermedad cerebrovascular

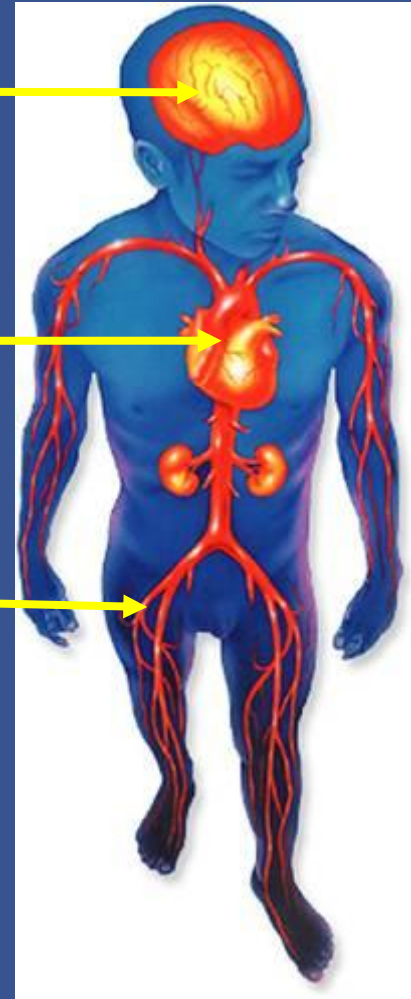
- Ictus isquémico
- Accidente isquémico transitorio

## Enfermedad cardiovascular

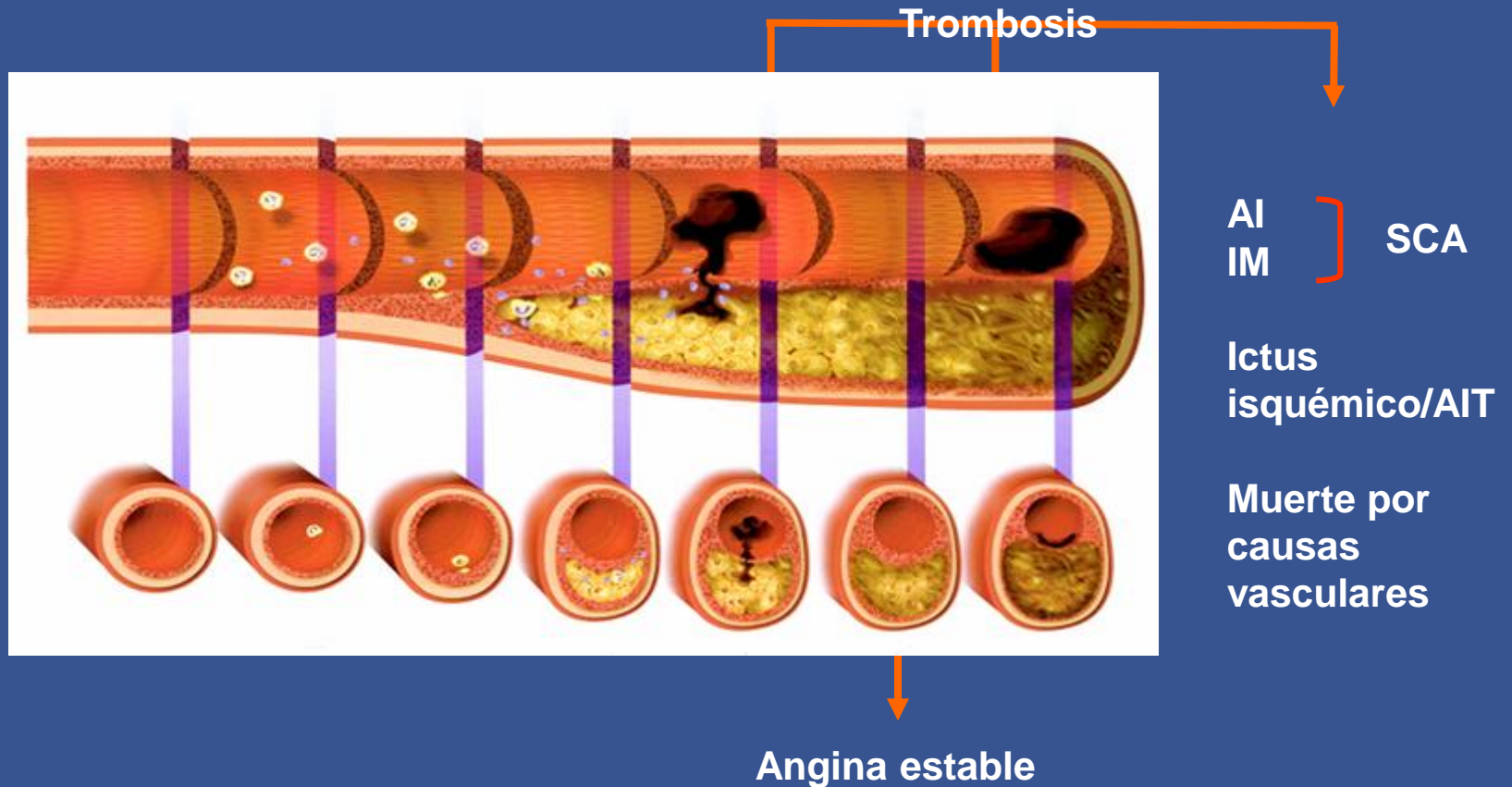
- Infarto de miocardio
- Angina (estable/inestable)

## Arteriopatía periférica

- Claudicación intermitente
- Dolor en reposo
- Isquemia aguda de las extremidades
- Gangrena, necrosis



# Evolución patológica de la aterotrombosis<sup>1,2</sup>



**AI = angina inestable**

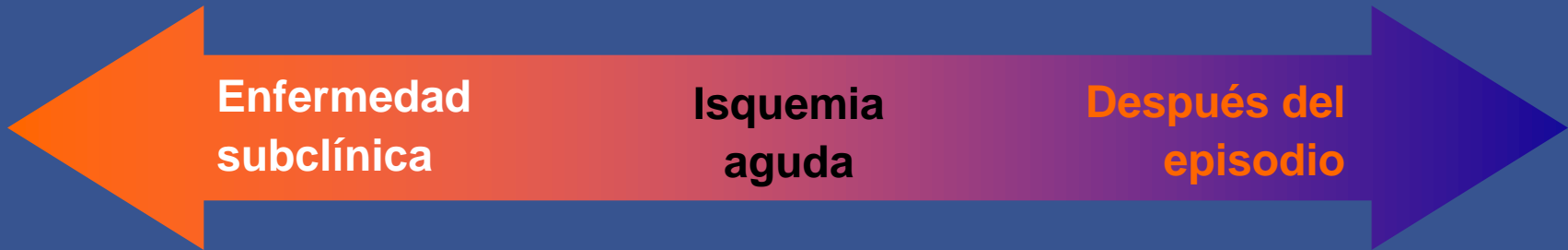
**SCA = síndrome coronario agudo**

**AIT = accidente isquémico transitorio**

1. Adaptado de Libby P. *Circulation* 2001; 104: 365–372.

2. Drouet L. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13(Suppl 1): 1–6.

# La aterotrombosis representa un espectro continuo de riesgo

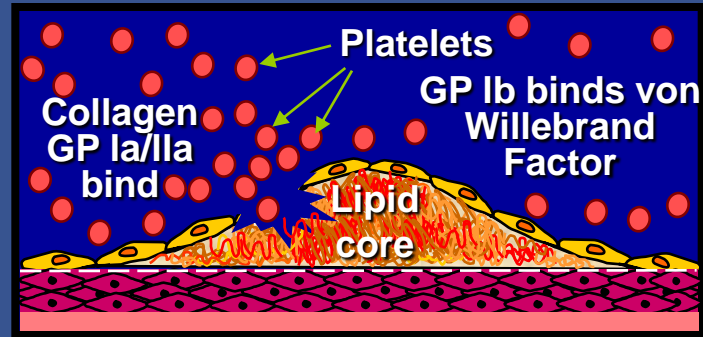


- ◆ Los pacientes que han sufrido un episodio isquémico tienen un alto riesgo de sufrir complicaciones aterotrombóticas; dicho riesgo aumenta paralelamente al número de factores de riesgo vascular adicionales <sup>2</sup>
- ◆ La diabetes representa un factor de riesgo particularmente grave para las enfermedades cardiovasculares; supone un riesgo tan alto de IM como la existencia de episodios previos de IM <sup>3</sup>

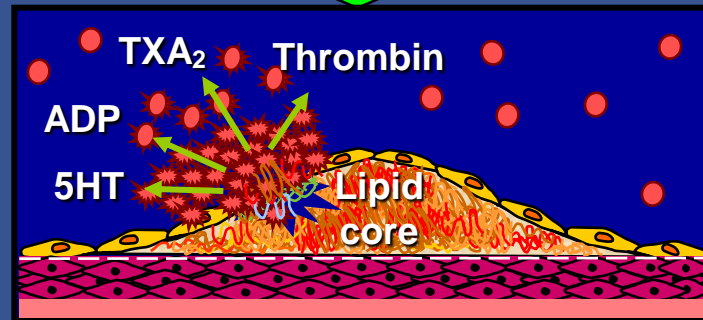
1. Drouet L. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13(Suppl 1): 1–6.  
2. Qureshi A et al. *Stroke* 2004; 35: 2346–2350.  
3. Haffner SM et al. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.

# La cascada de agregación plaquetaria en la formación de la trombosis

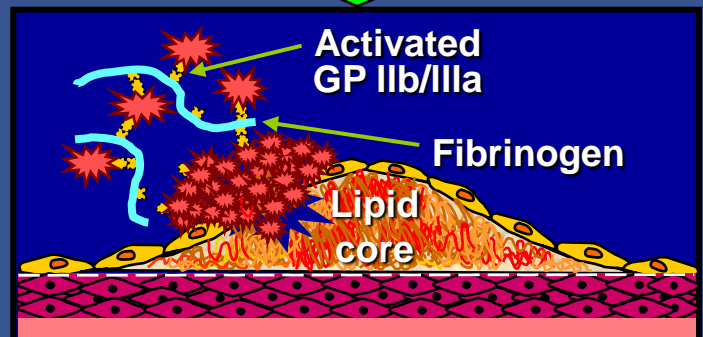
1.) Ruptura Placa,  
Liberación de los  
Activadores de  
Plaquetas, y Adhesión



2.) Activación Plaquetaria



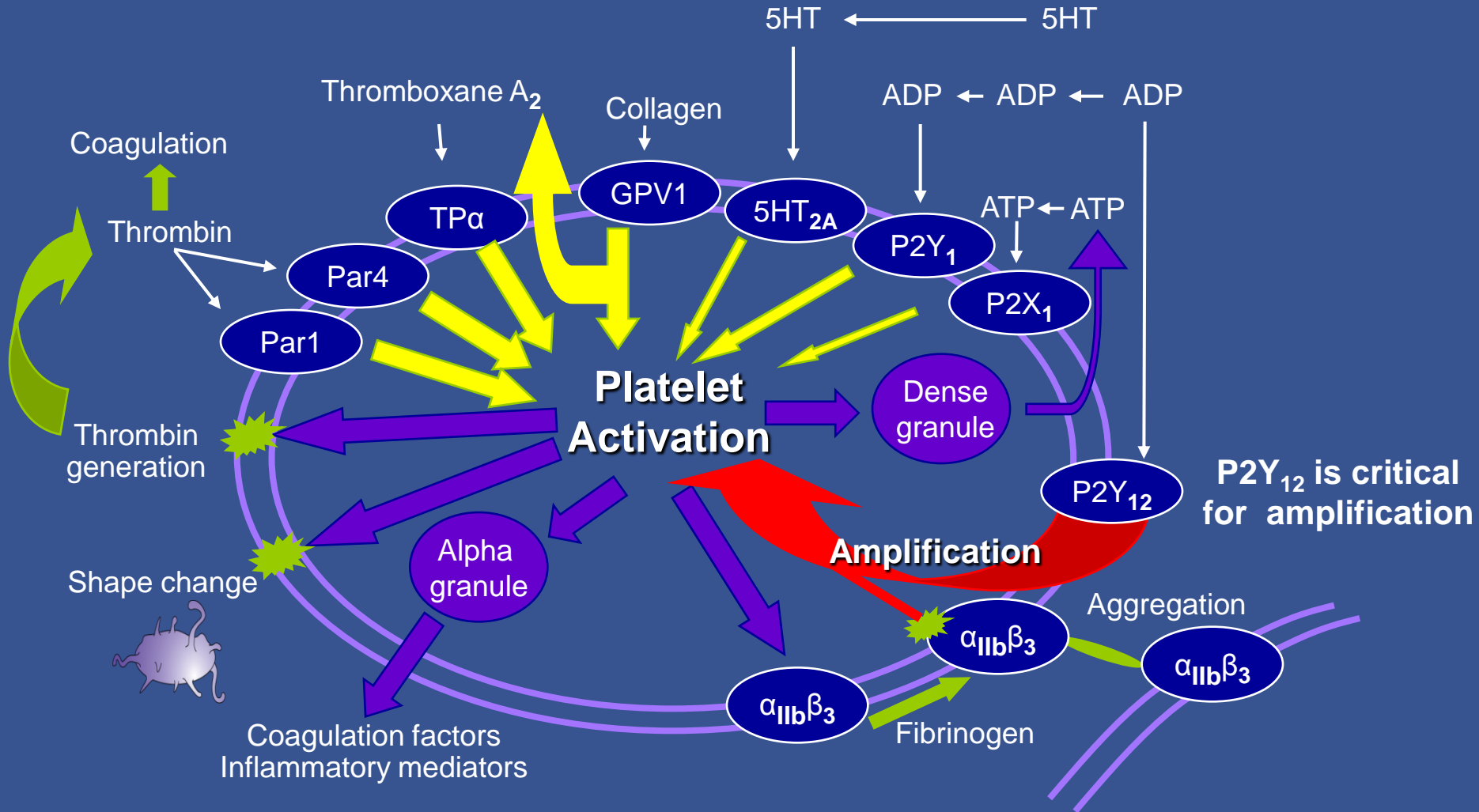
3.) Agregación Plaquetaria



ADP=Adenosine diphosphate; 5HT=5-hydroxytryptamine;  
TXA<sub>2</sub>=Thromboxane 2

Adapted from Schafer Al. *Am J Med.* 1996;101:199-209

# Vías de activación de las plaquetas



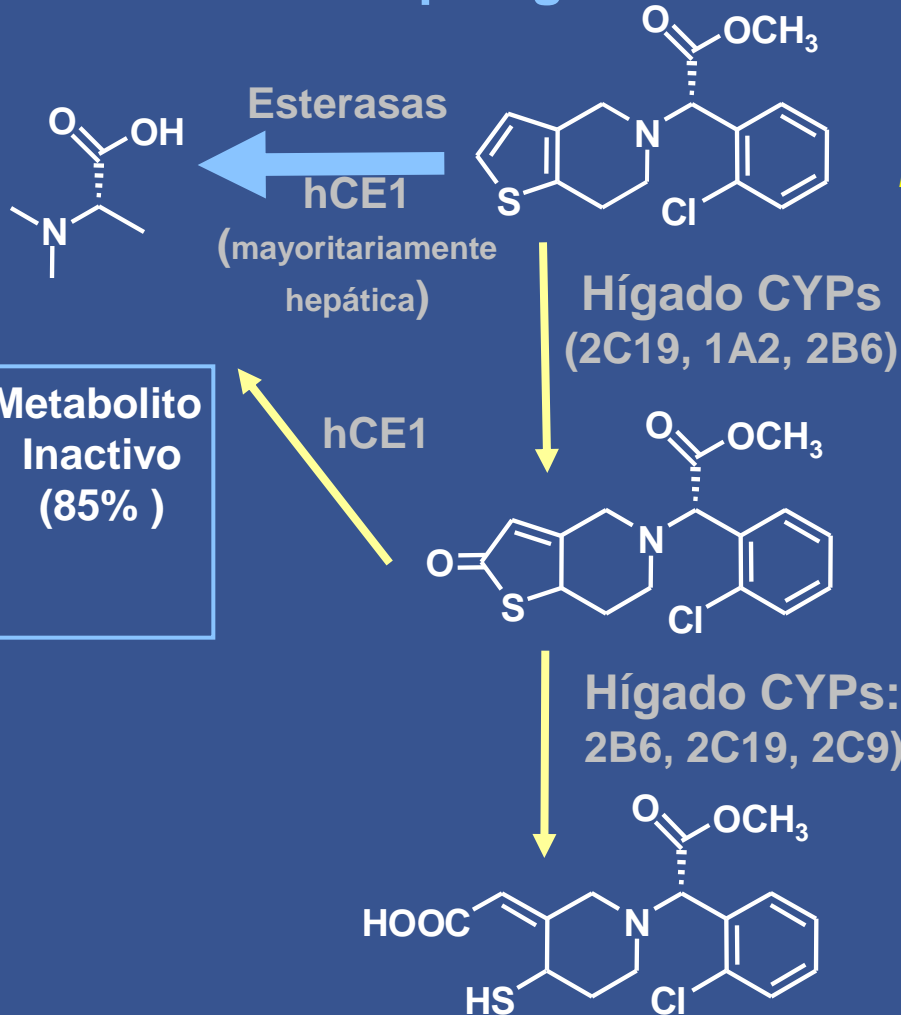


---

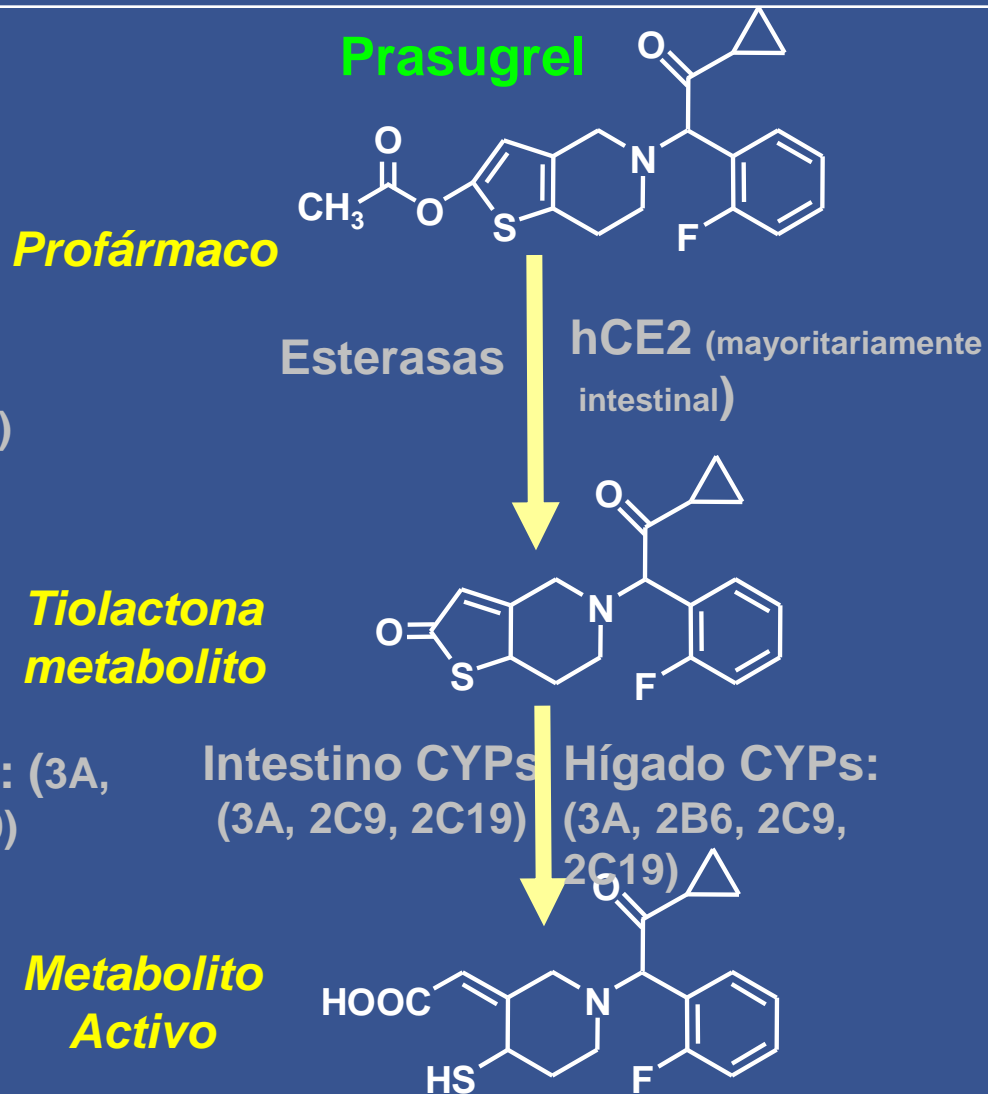
**MECANISMO DE ACCIÓN Y  
METABOLISMO.  
ALGUNAS CUESTIONES...**

# Formación del metabolito activo

## Clopidogrel



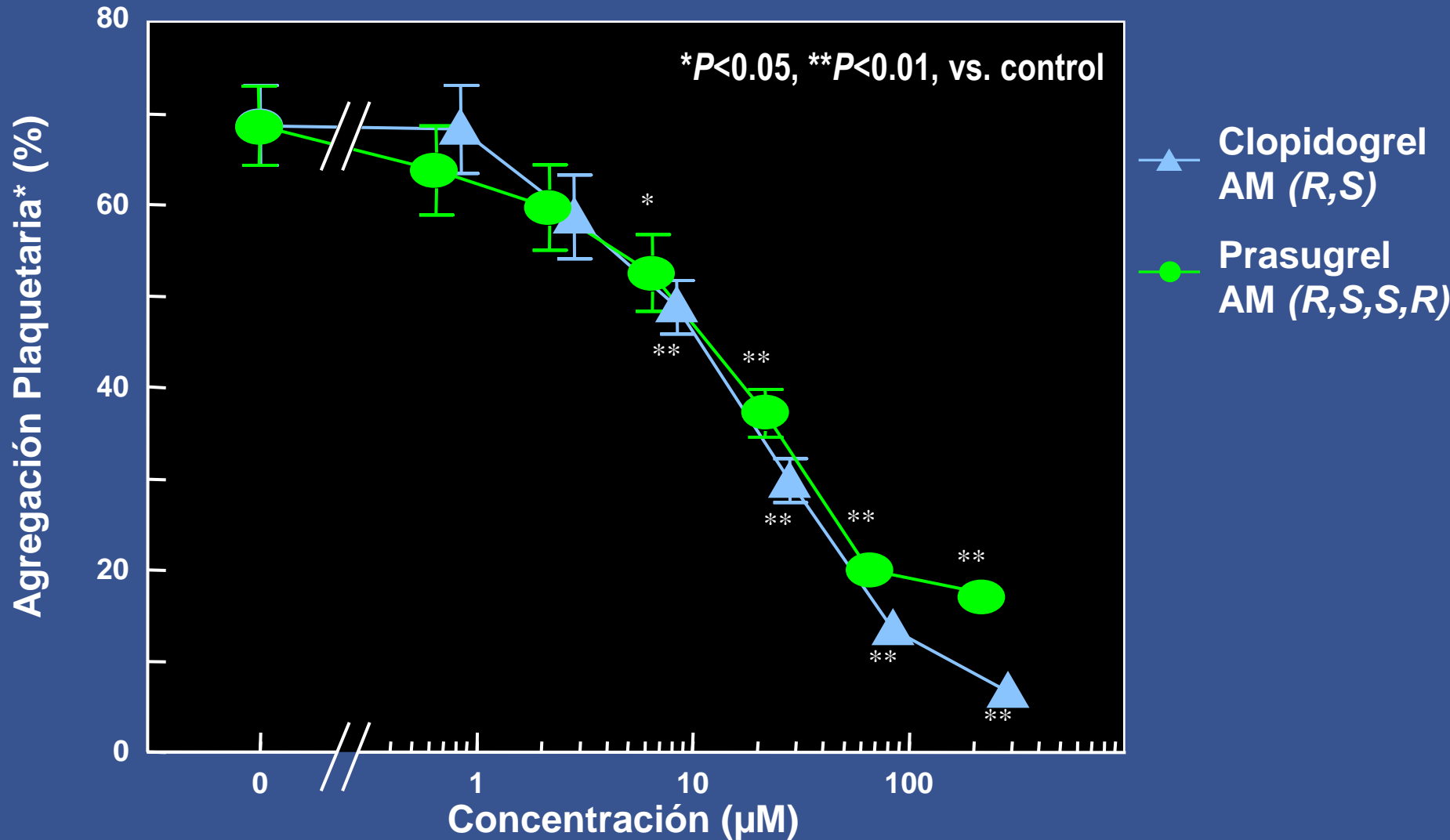
## Prasugrel



Plavix package insert, 2008  
 Kurihara A et al. *Drug Metab Rev* 2005;37(S2):99  
 Tang M et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;319:1467-1476

Farid NA et al. *Drug Metab Dispos* 2007;35:1096-1104  
 Rehmel JLF et al. *Drug Metab Dispos* 2006;34:600-607  
 Williams ET et al. *Drug Metab Dispos* 2008;36:1227-1232

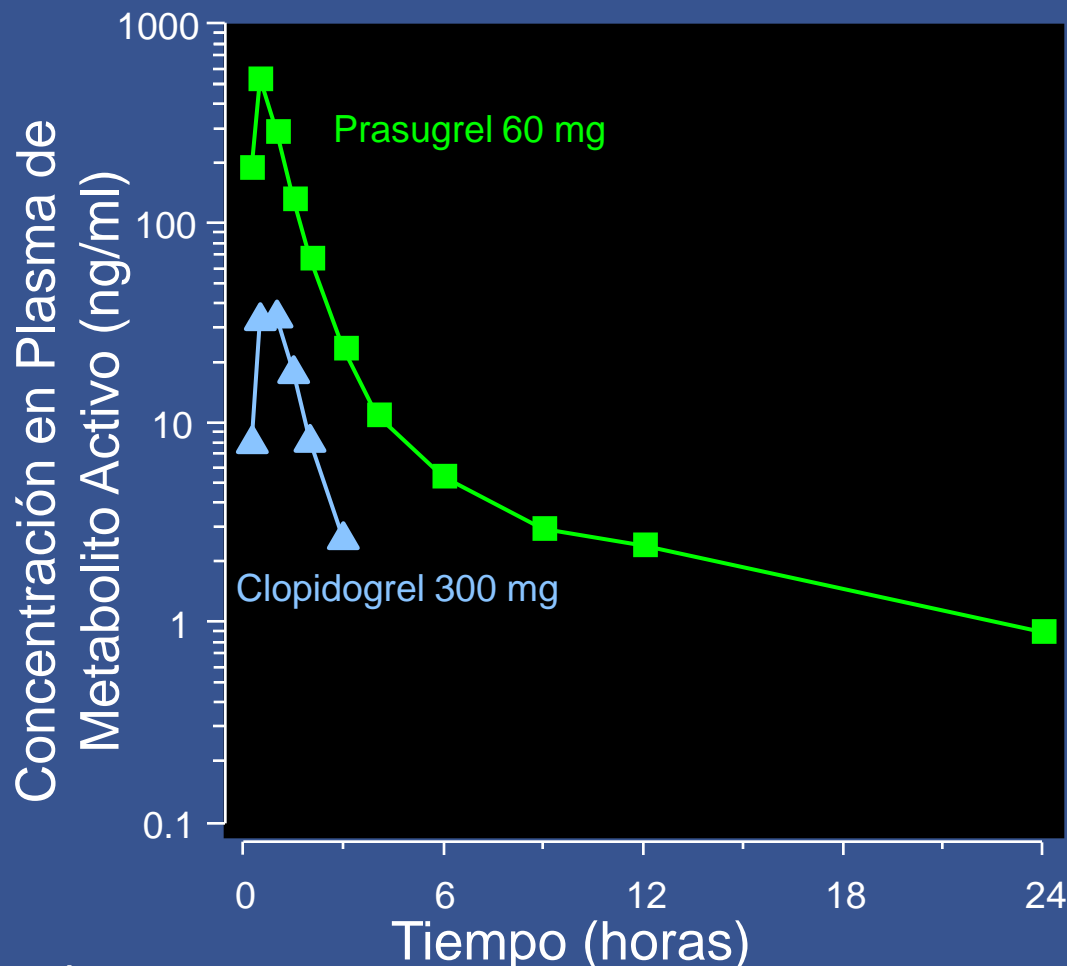
# Potencia de los metabolitos activos de Clopidogrel y Prasugrel



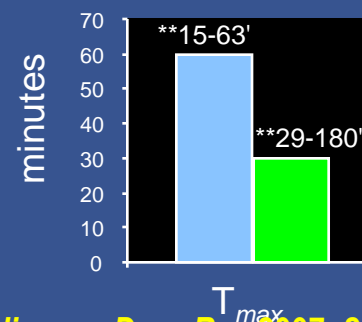
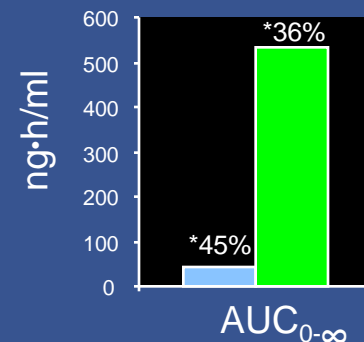
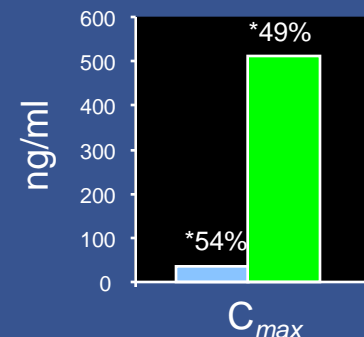
\*Platelet aggregation induced by ADP (10 µM) measured in human PRP (platelet rich plasma)

Ogawa T, et al. Poster 2954. Presented at ESC Annual Congress; September 6, 2005: Stockholm, Sweden.

# Concentraciones Plasmáticas de Metabolito Activo tras la Dosis de Carga (LD) de Prasugrel y Clopidogrel



■ Clopidogrel ■ Prasugrel



AUC = Área Bajo la curva area under the time-concentration curve

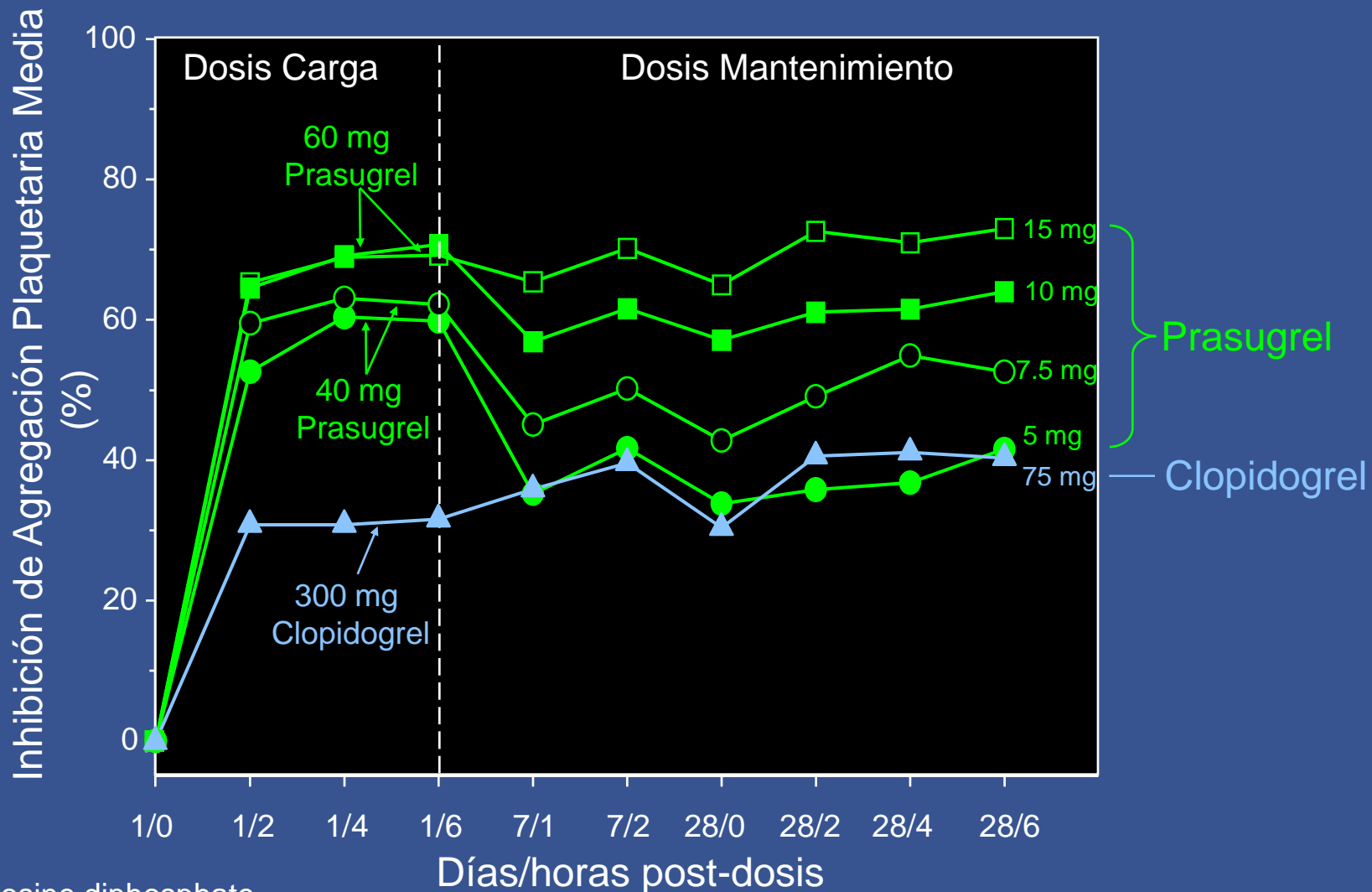
C<sub>max</sub> = Concentración Máxima

T<sub>max</sub> = Tiempo para alcanzar la máxima concentración

\*coeficiente de variación, \*\*rango, LD = Dosis de Carga

# Pacientes con EC estable: IAP en el tiempo para cada grupo de dosis de Prasugrel frente a la dosis aprobada de Clopidogrel

## 20 $\mu$ M ADP-IAP Media Inducida

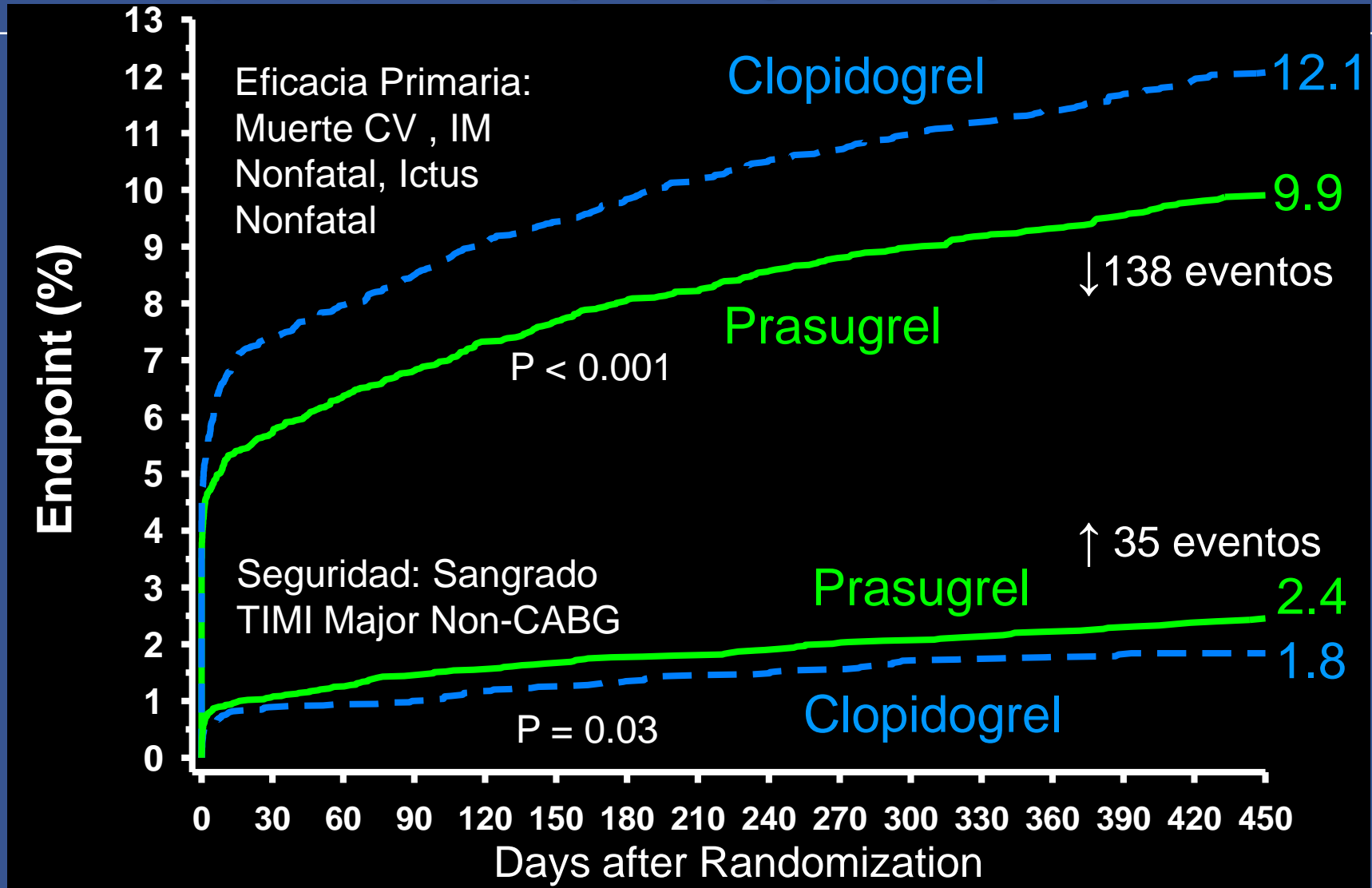


ADP = Adenosine diphosphate  
IAP = Inhibición de la agregación plaquetaria

---

# **ESTUDIO TRITÓN. EFICACIA Y SEGURIDAD...**

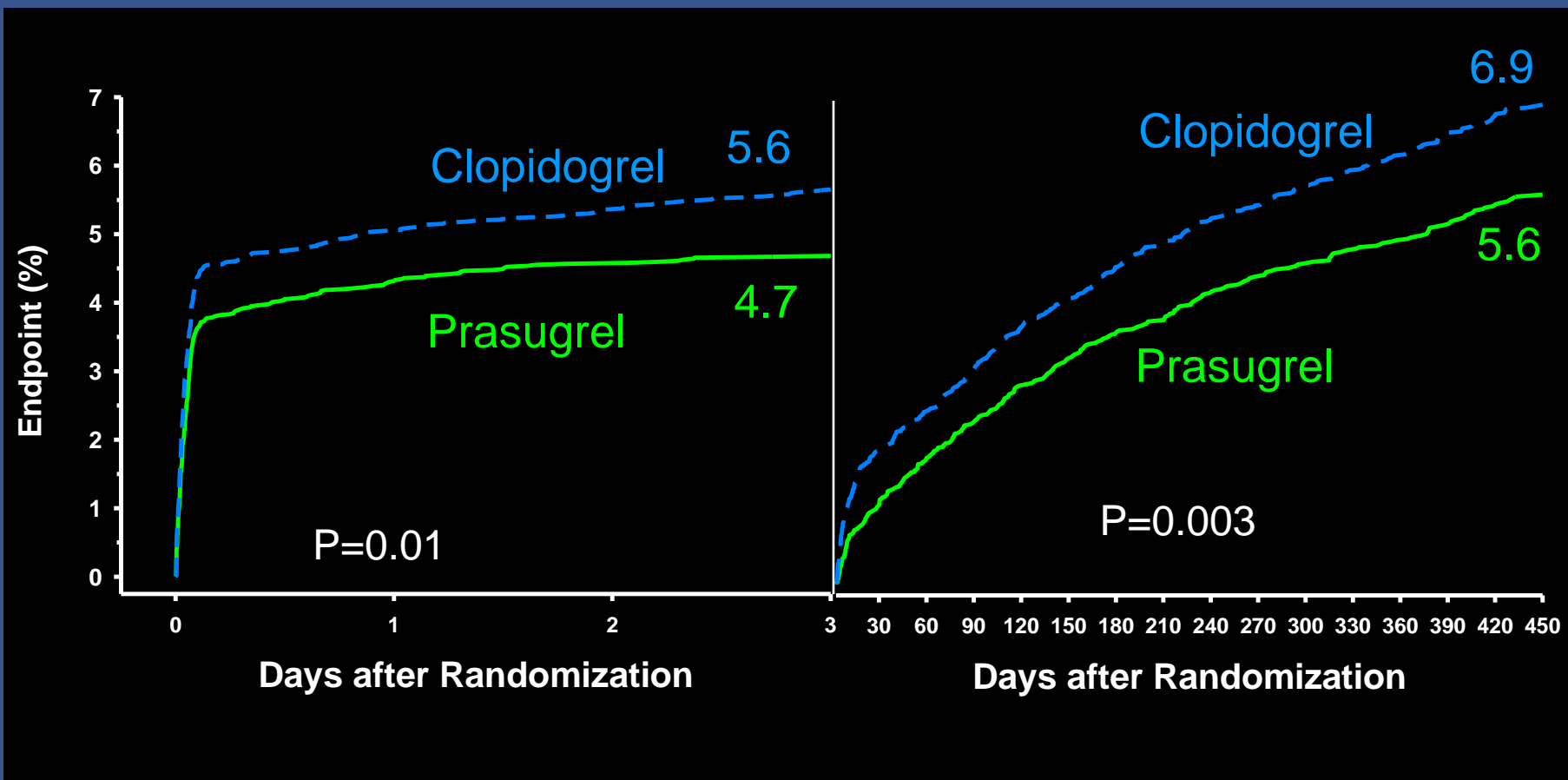
# Incidencia acumulada de todas las cohortes de SCA para el endpoint primario y el sangrado mayor TIMI



Clopidogrel	6795	6169	6036	5835	5043	4369	3017
Prasugrel	6813	6305	6177	5951	5119	4445	3085

Number at risk

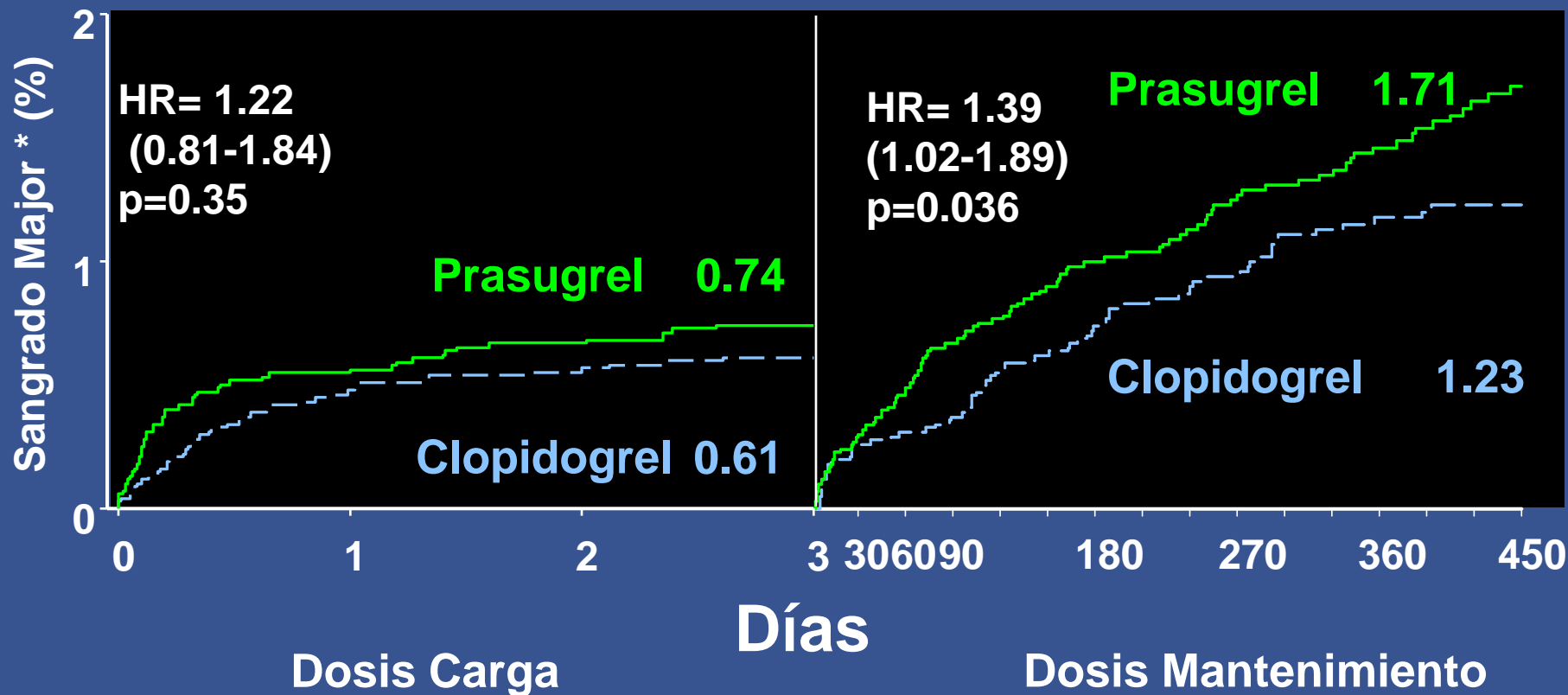
# Criterio de valoración primario de todas las cohortes de SCA hasta el Día 3 y del Día 3 al final del estudio



Endpoint Primario: Muerte CV / IM Nonfatal / Ictus Nonfatal



# Análisis determinante de sangrado mayor TIMI no relacionado con CABG



\* = SangradoTIMI Mayor No relacionado con IDAC

IDAC = injerto derivación arterial coronario; TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction

---

# IMPLICACIONES CLÍNICAS

- ◆ La superioridad de la dosis de carga y la de mantenimiento de prasugrel, en comparación con la dosis aprobada de clopidogrel, para reducir los acontecimientos isquémicos es relevante tanto para el marco temporal temprano (dosis de carga) como a largo plazo (dosis de mantenimiento).

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

Antman EM et al. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(21):2028-33.

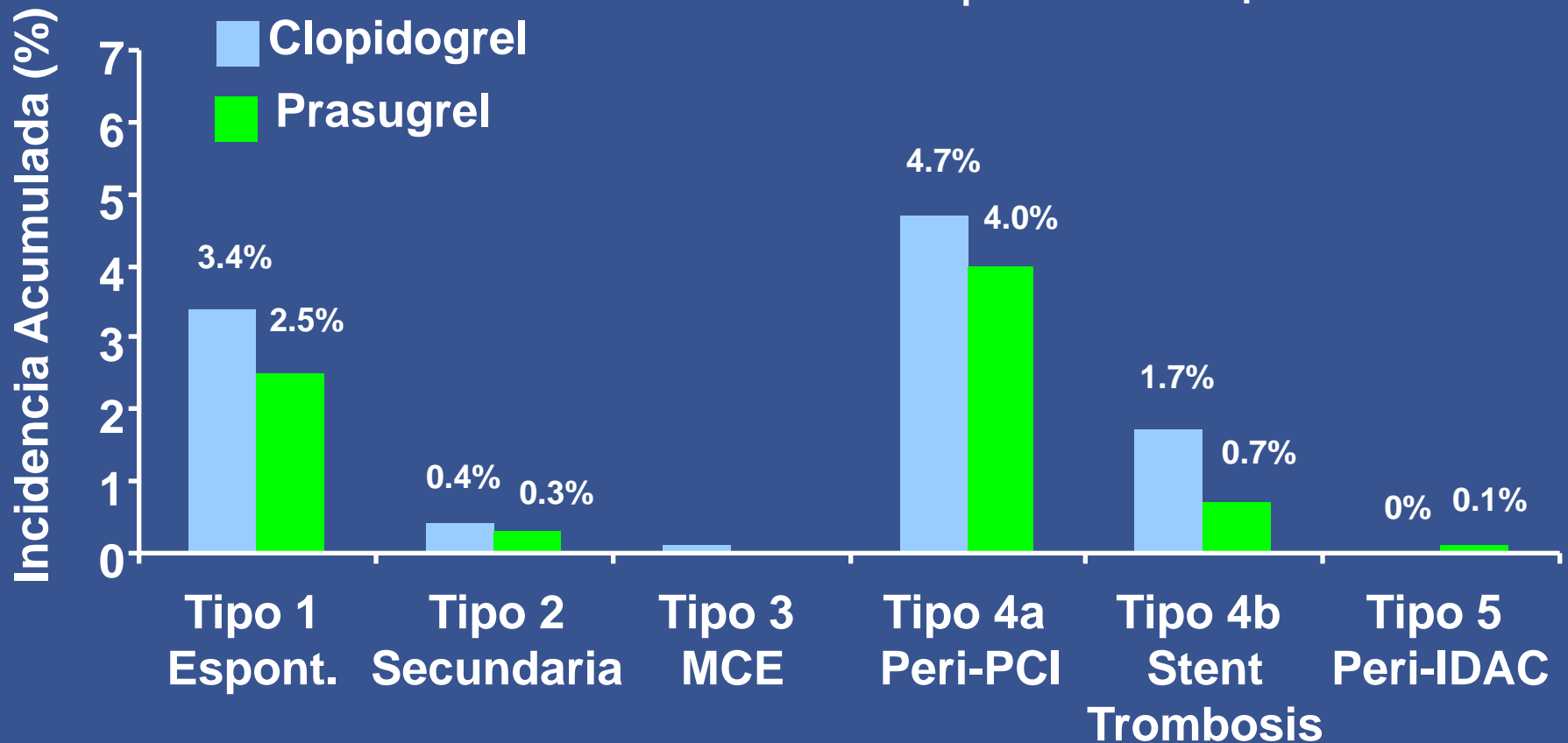
- ◆ El mayor riesgo de la terapia antiplaquetaria con prasugrel, es un aumento en el sangrado mayor, en población general. Por ello se realizó un post-hoc para identificar a los grupos de población que tenían una mayor incidencia de sangrado TIMI Mayor.

---

**DATOS DE EFICACIA CLINICA  
EN EL I.A.M. A CORTO Y  
LARGO PLAZO.**

# Análisis de la eficacia (Clasificación universal del IM)

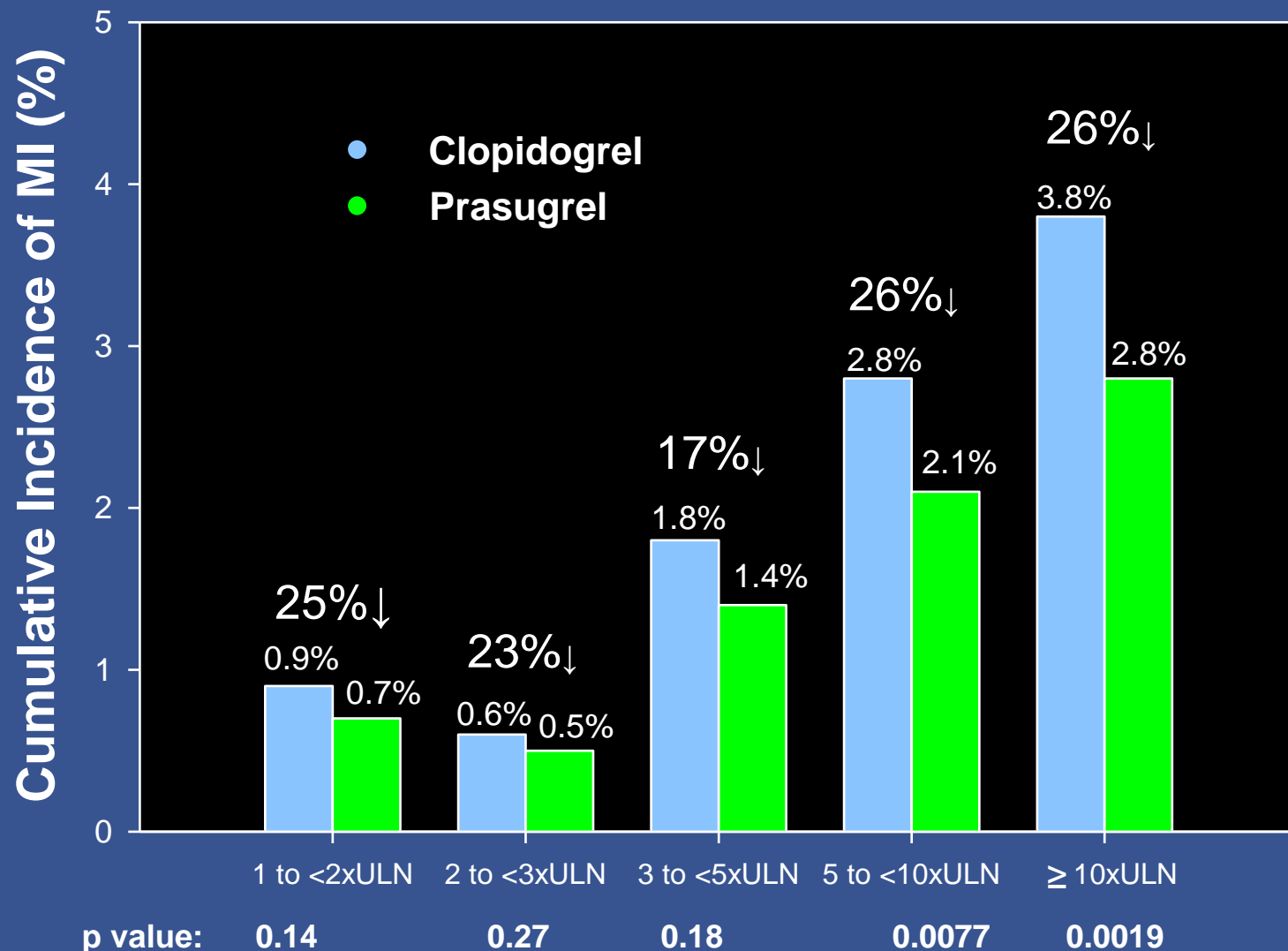
HRR	29%↓	18%↓	—	24%↓	—
p-value	0.0015	0.53		< 0.0001	



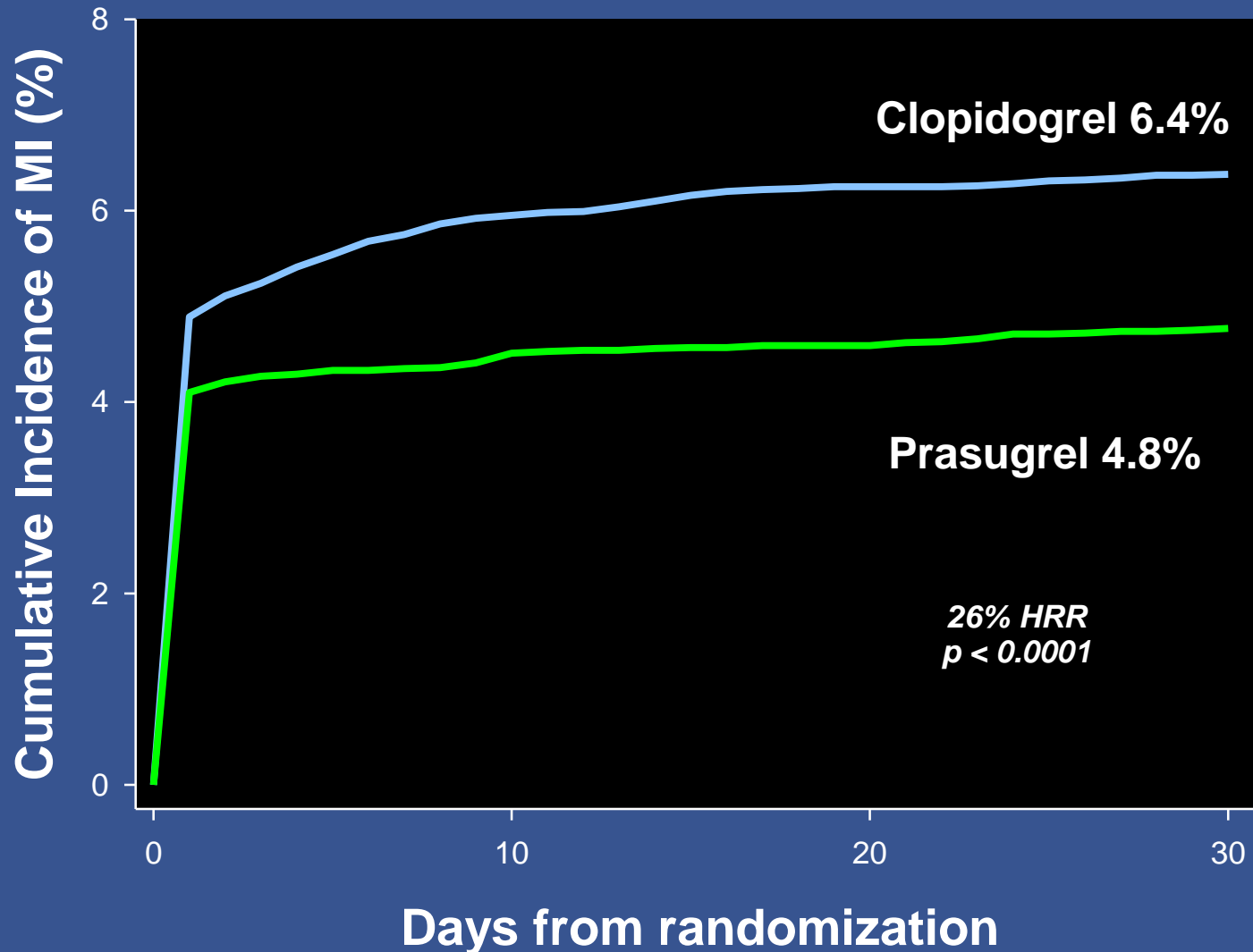
MCE= muerte cardiaca espontánea

*Circulation.* 2009;119:2758-2764

# Efecto del Prasugrel y Clopidogrel sobre el IM según la concentración pico de biomarcador



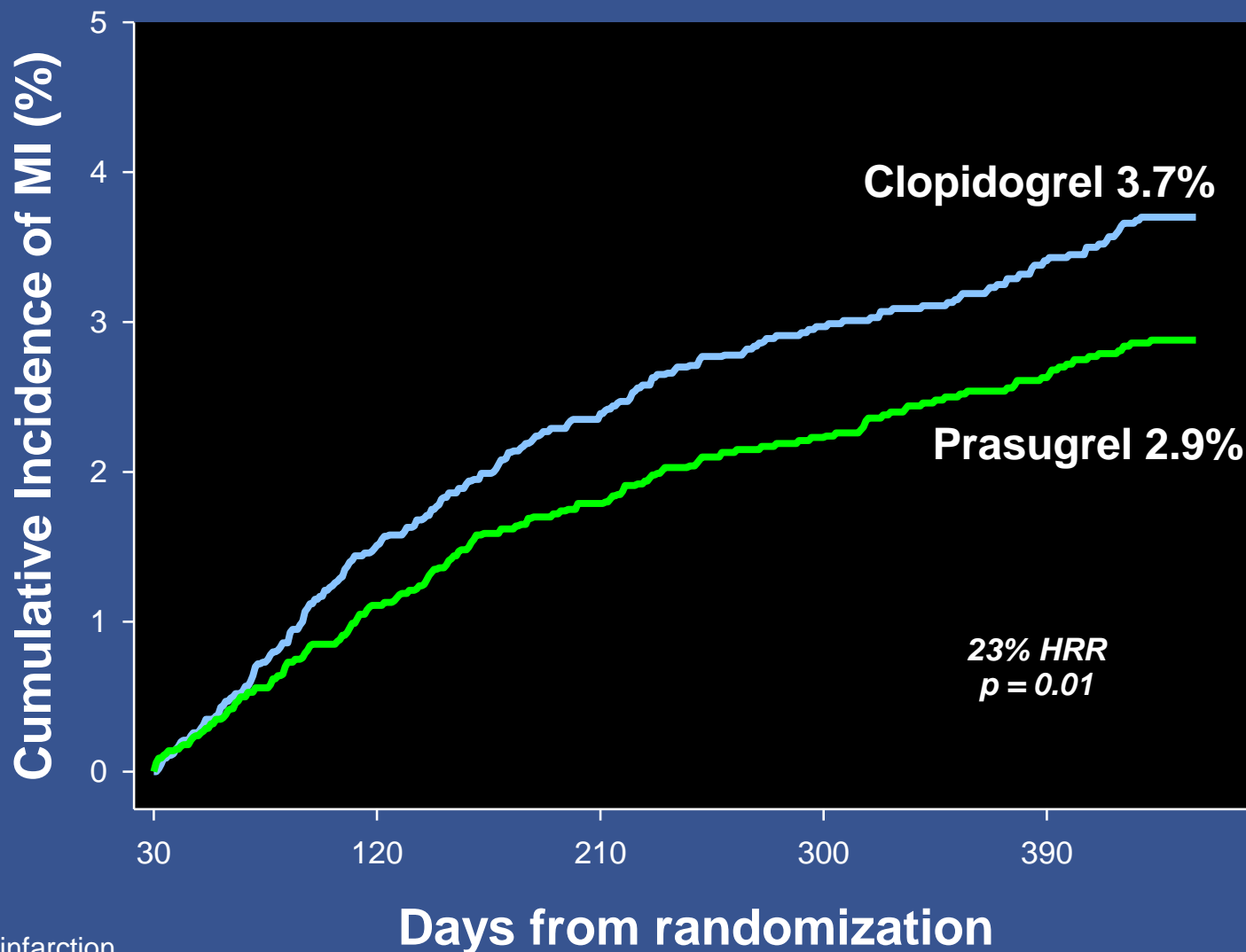
# Incidencia acumulada de IM (todos los tipos) temprano (Día 0 al 30) y tras la aleatorización para recibir tratamiento



MI = myocardial infarction  
HRR = hazard ratio reduction



# Incidencia acumulada de IM (todos los tipos) durante la terapia de mantenimiento (Día 30 al final del estudio)



MI = myocardial infarction  
HRR = hazard ratio reduction

---

# IMPLICACIONES CLÍNICAS

# PRASUGREL EN EL TRITÓN-TIMI 38

- La reducción de IM no se limita a acontecimientos peri-procedimiento.
- Es superior a la dosis aprobada de clopidogrel para la reducción del IM espontáneo durante el periodo de mantenimiento del tratamiento.

# PRASUGREL EN EL TRITÓN-TIMI 38

- ◆ El beneficio de prasugrel tras 30 días: pruebas evidentes de beneficios de la terapia antiplaquetaria extendida en pacientes con aterotrombosis coronaria.
- ◆ Se debe sopesar la reducción de los acontecimientos isquémicos frente al riesgo de sangrado mayor

---

# **PRASUGREL Y LA REDUCCIÓN DE LOS INFARTOS DE MIOCARDIO**

- Constante para los IM de todos los tamaños
- Mayor en número, respecto a los IM más importantes

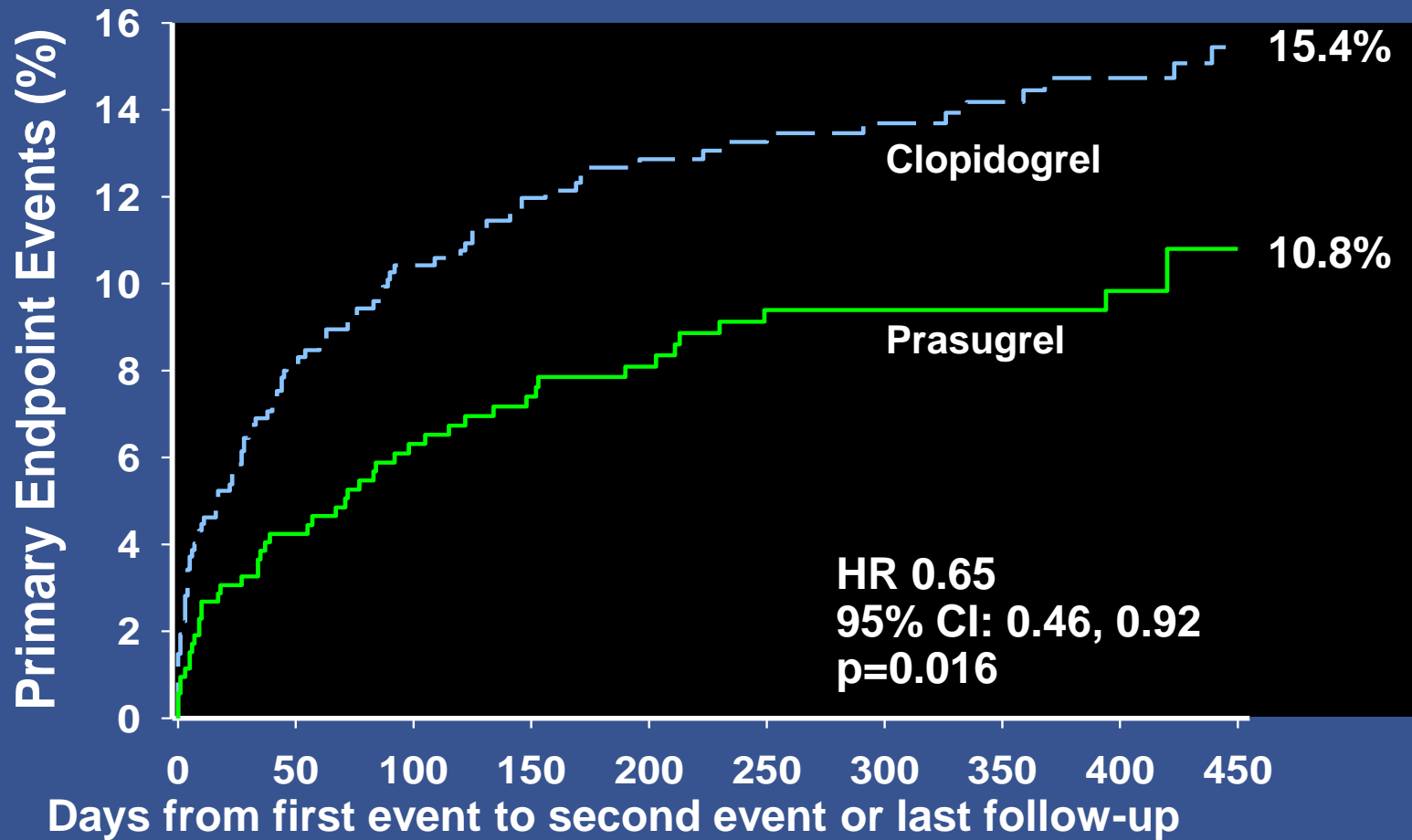
- Beneficios superiores en la reducción de los mayores IM
  - Constante para los acontecimientos mediados por plaquetas
  - Junto con la reducción de IM espontáneos, este hallazgo apunta al beneficio de una inhibición plaquetaria más potente y constante para prevenir los acontecimientos isquémicos recurrentes mediados por plaquetas

---

# IMPLICACIONES CLÍNICAS EN SEGUNDOS EVENTOS



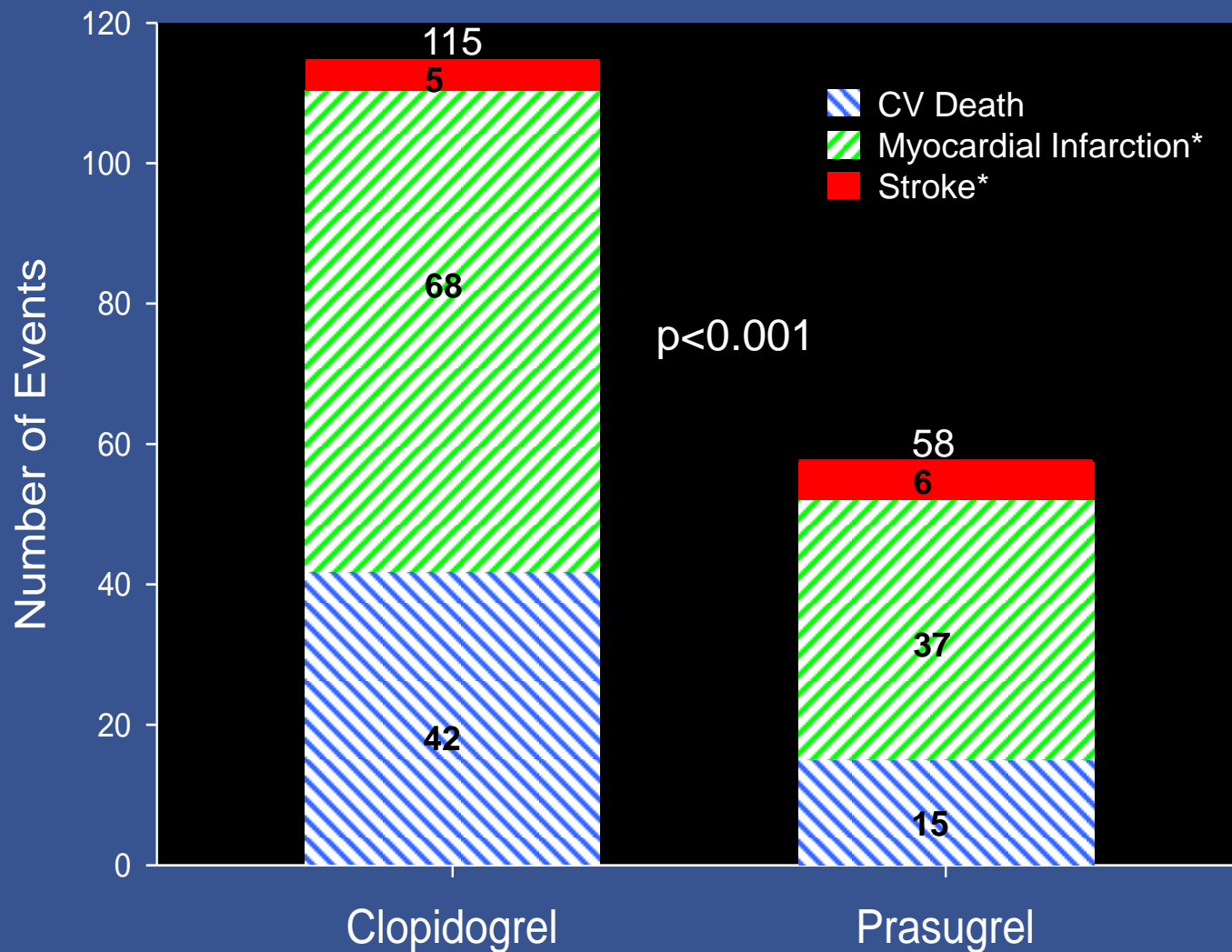
# Análisis determinante del tiempo desde el primer acontecimiento al segundo en terapia aleatorizada



Number at risk

Prasugrel	529	449	396	315	239	124
Clopidogrel	674	544	486	404	318	169

# Acontecimientos adicionales del endpoint por terapia aleatorizada



Prasugrel subjects had a lower number of both first events ( $p<0.001$ ), additional events ( $p<0.001$ ), and total events ( $p<0.001$ ) compared to the clopidogrel subjects.

\*Non-fatal

# TRITON-TIMI 38: Acontecimientos recurrentes

- ◆ Aleatorización a prasugrel comparada a clopidogrel
  - Reducción de la ocurrencia del primer acontecimiento de endpoint primario
  - Reducción del número siguiente y total de acontecimientos de endpoint primarios

# TRITON-TIMI 38: Acontecimientos recurrentes

- ◆ Sugiere una terapia continuada con un régimen que proporciona niveles superiores de inhibición de la agregación plaquetaria (IAP), que permanece tras un acontecimiento isquémico

# TRITON-TIMI 38: Acontecimientos recurrentes

- ◆ La terapia antiplaquetaria intensiva puede proporcionar un beneficio añadido a aquellos que ya han padecido un evento de este tipo

---

**ANÁLISIS EN  
SUBPOBLACIONES.  
LECCIONES DEL ESTUDIO  
TRITÓN**

# Beneficios pre-especificados y análisis *post-hoc* de Prasugrel por grupos seleccionados

- ◆ Pacientes que pueden obtener un beneficio clínico neto menor o experimentar algún daño clínico derivado del prasugrel en comparación con la población general del estudio:
  - Historial de ictus o ataque isquémico transitorio antes de registrarse en el estudio.
  - Personas mayores (Edad  $\geq$  75 años).
  - Peso corporal muy bajo (< 60 kg).
- ◆ Poblaciones de pacientes similares identificadas como de alto riesgo de presentar resultados adversos con otras terapias antiplaquetarias y antitrombóticas (población diabética y STEMI)<sup>21, 22</sup>
- ◆ Beneficio clínico evidente sólido de prasugrel observado en la mayoría de pacientes que carecen de los factores de riesgo presentados hasta ahora.

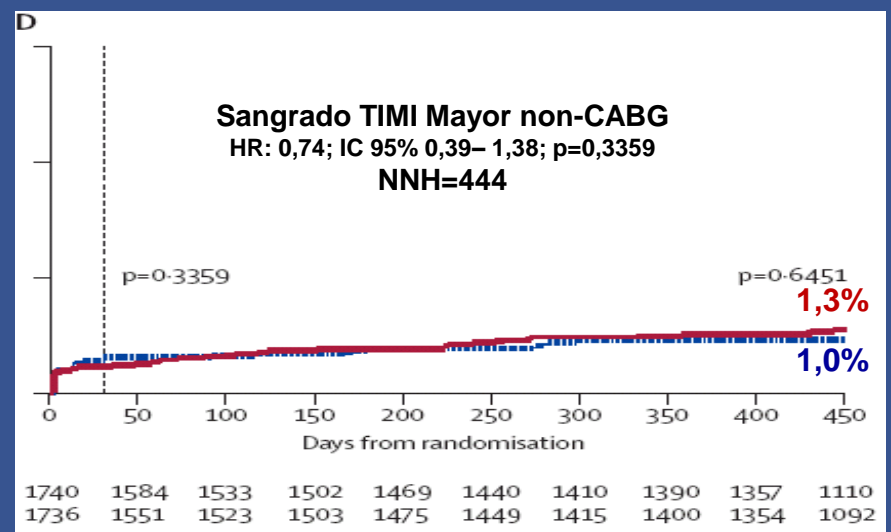
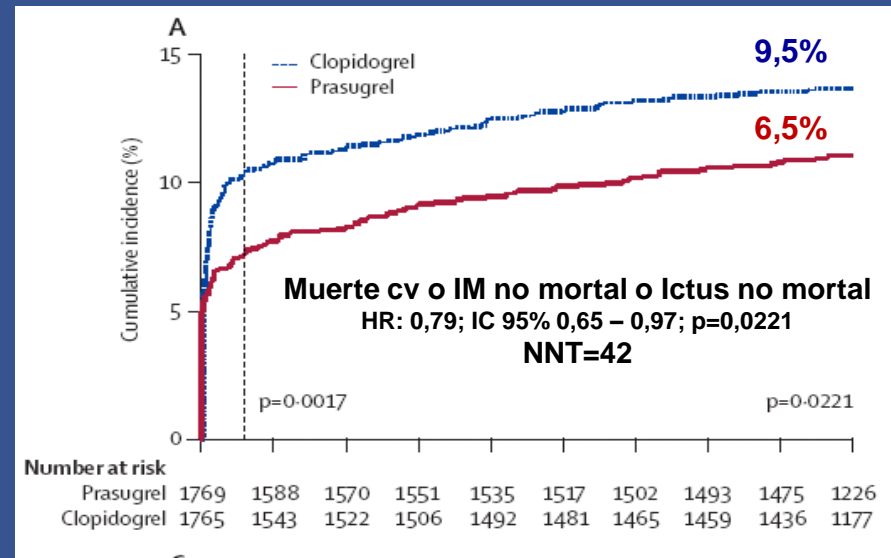
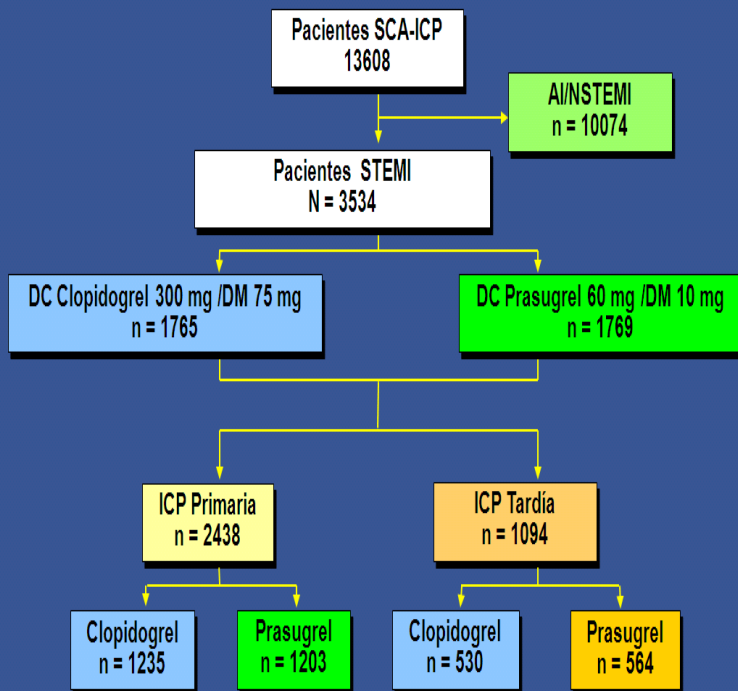
<sup>21</sup> Alexander KP et al. *J Am Med Assoc* 2005;294(24):3108-3116.

<sup>22</sup> Mahaffey KW et al. *Circulation* 1999;99(18):2371-2377.

# TRITON – TIMI38: Resultados del Endpoint Primario de Eficacia Clínica y Sangrado TIMI Mayor (Población STEMI)

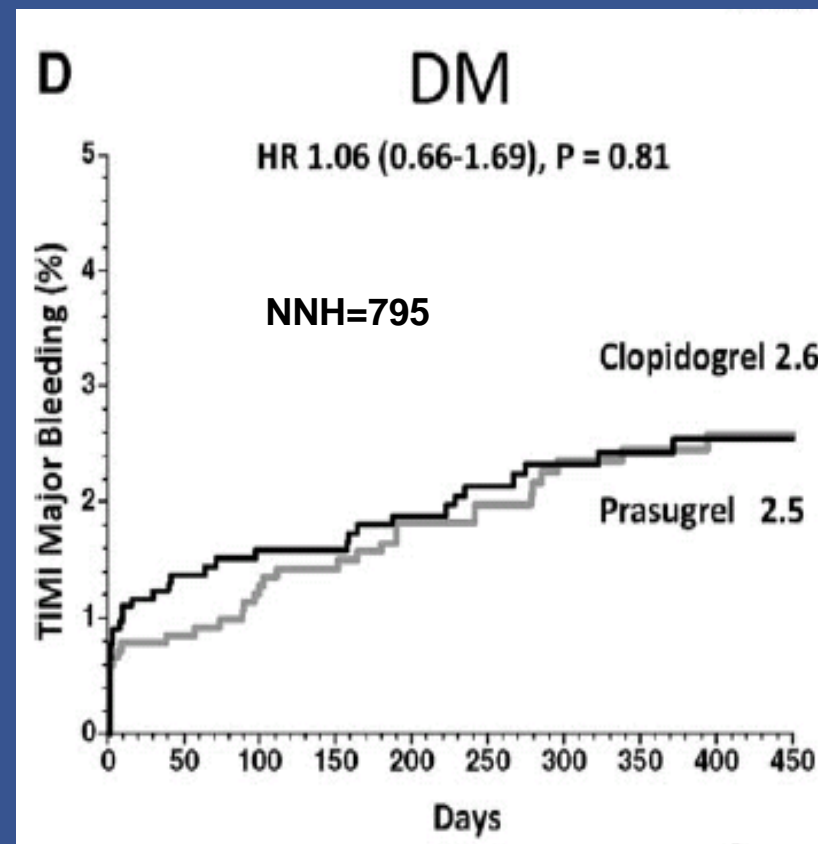
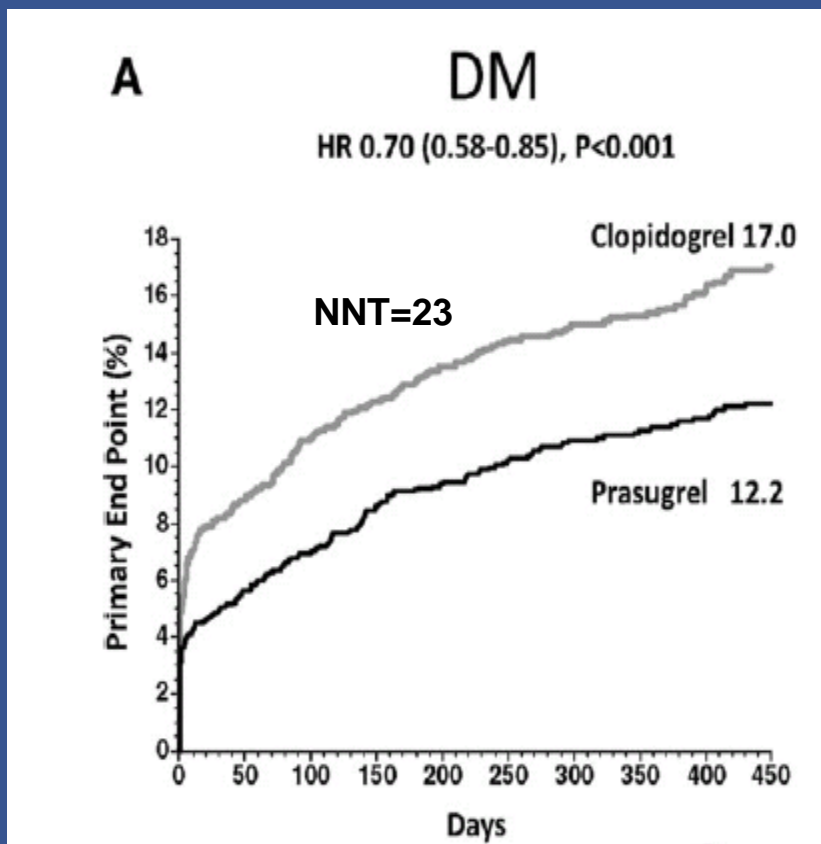
## TRITON-TIMI 38: POBLACIÓN STEMI

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos.





# TRITON – TIMI38: Resultados del Endpoint Primario de Eficacia Clínica y Sangrado TIMI Mayor (Población Diabética)



# Uso Apropiado de EFIENT

	Loading Dose	Maintenance Dose
$\geq 60\text{kg}$ and $< 75$ years	60mg	10mg
$< 60\text{kg}$	60mg	5mg*

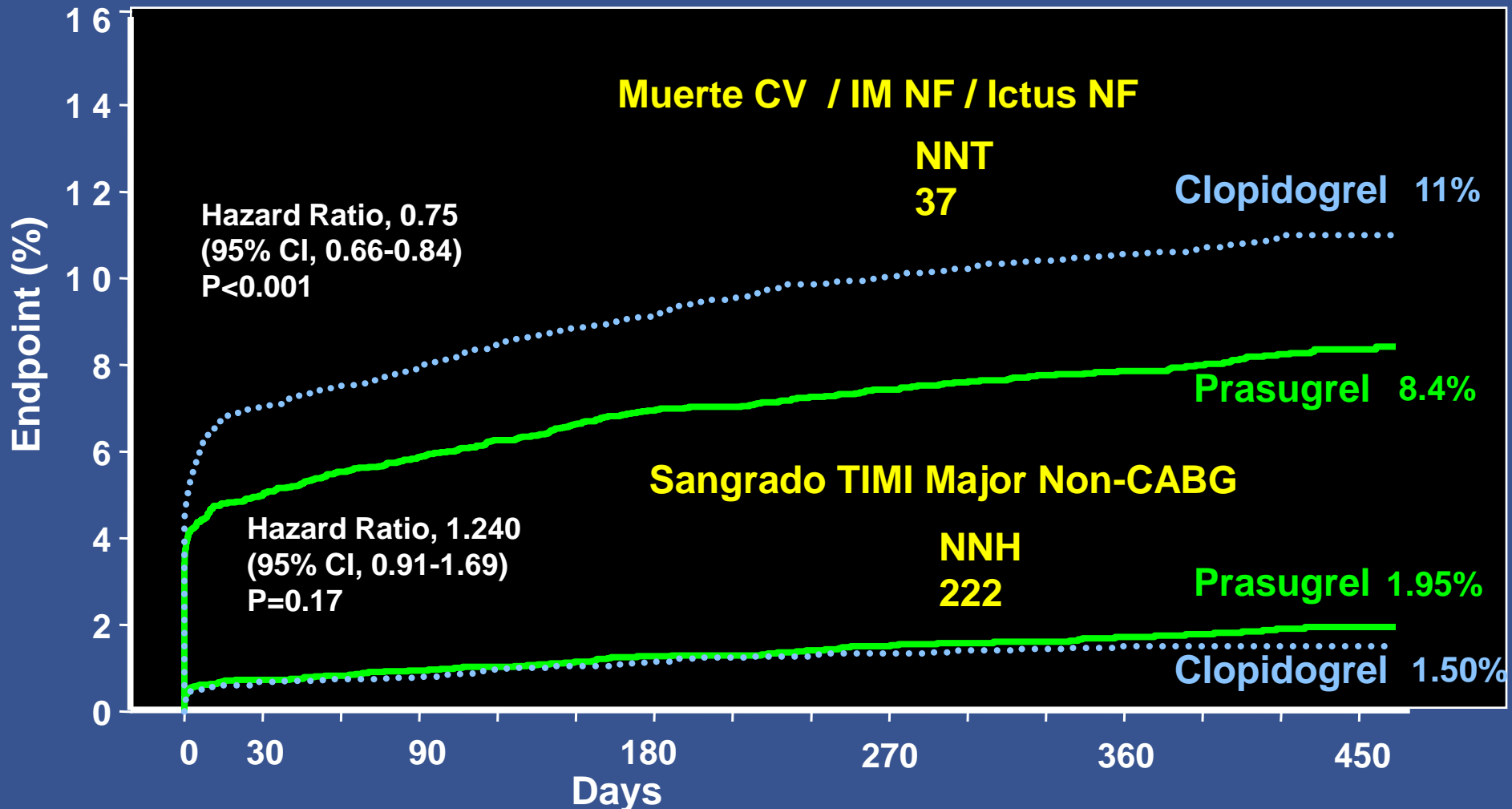
$\geq 75$ years Generally not recommended	60mg	5mg*
--	------	------

After Careful Risk-Benefit Evaluation

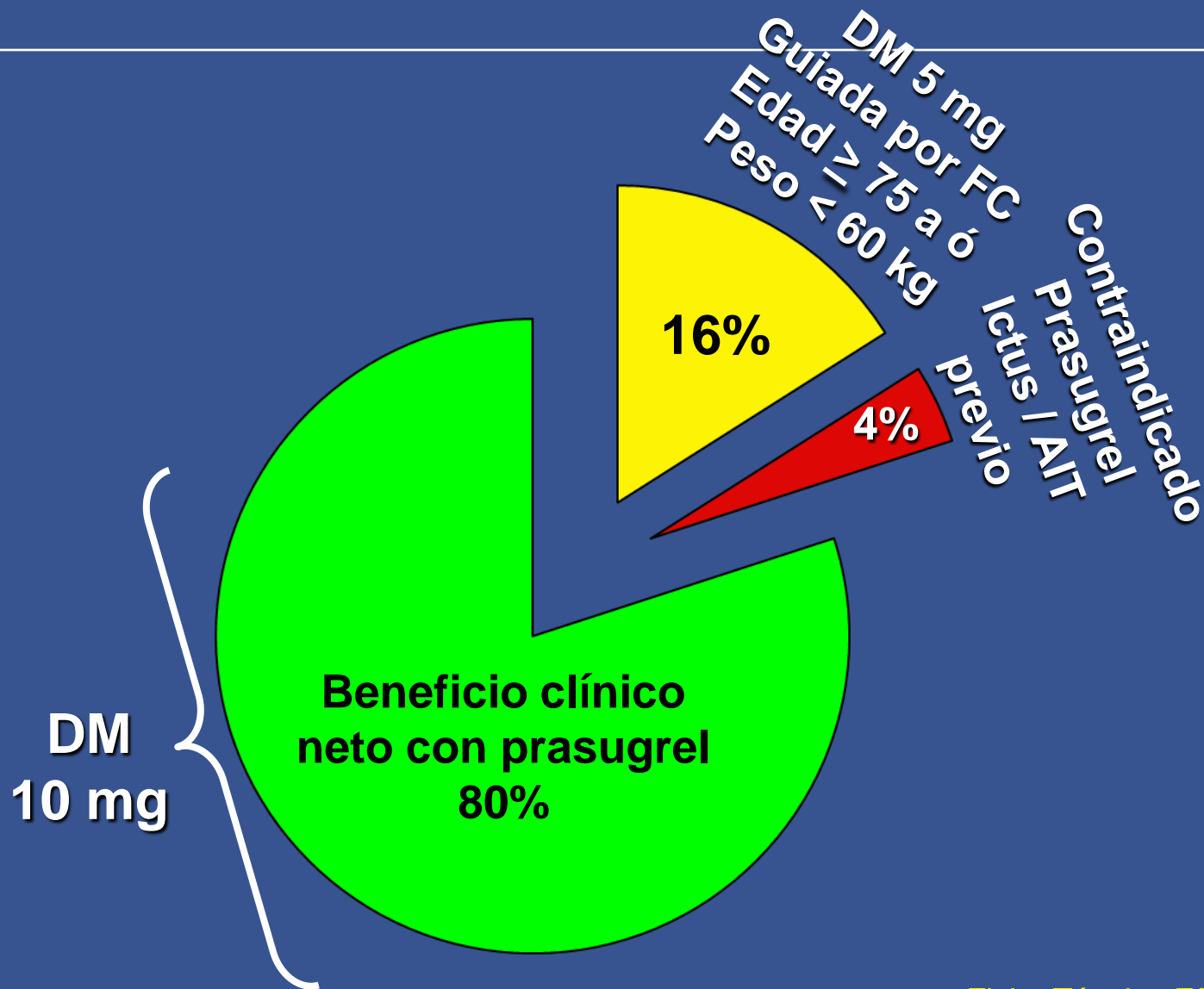
**ANY prior TIA/Stroke**                      **Contraindicated**

\* The evidence for a 5mg dose is based only on PK/PD analyses and no clinical data currently exist on the safety of this dose in the at risk sub groups.

# Balance de la eficacia y la seguridad en pacientes <75 años, ≥60 kg y sin AIT/ictus



# CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS



---

# CONCLUSIONES

- ◆ La inhibición superior de la agregación plaquetaria inducida por ADP por parte del potente inhibidor oral P2Y<sub>12</sub> es más efectiva para prevenir los acontecimientos isquémicos que el régimen de clopidogrel aprobado en la población SCA con un riesgo de moderado a elevado.
- ◆ Los efectos beneficiosos de la inhibición intensiva de la agregación plaquetaria vienen acompañados por un aumento del riesgo de sangrado mayor.

- 
- ◆ **Los médicos deberían considerar los beneficios y los riesgos de la inhibición intensiva de la agregación plaquetaria para los pacientes SCA que se someten a una ICP a la hora de escoger un régimen antiplaquetario.**

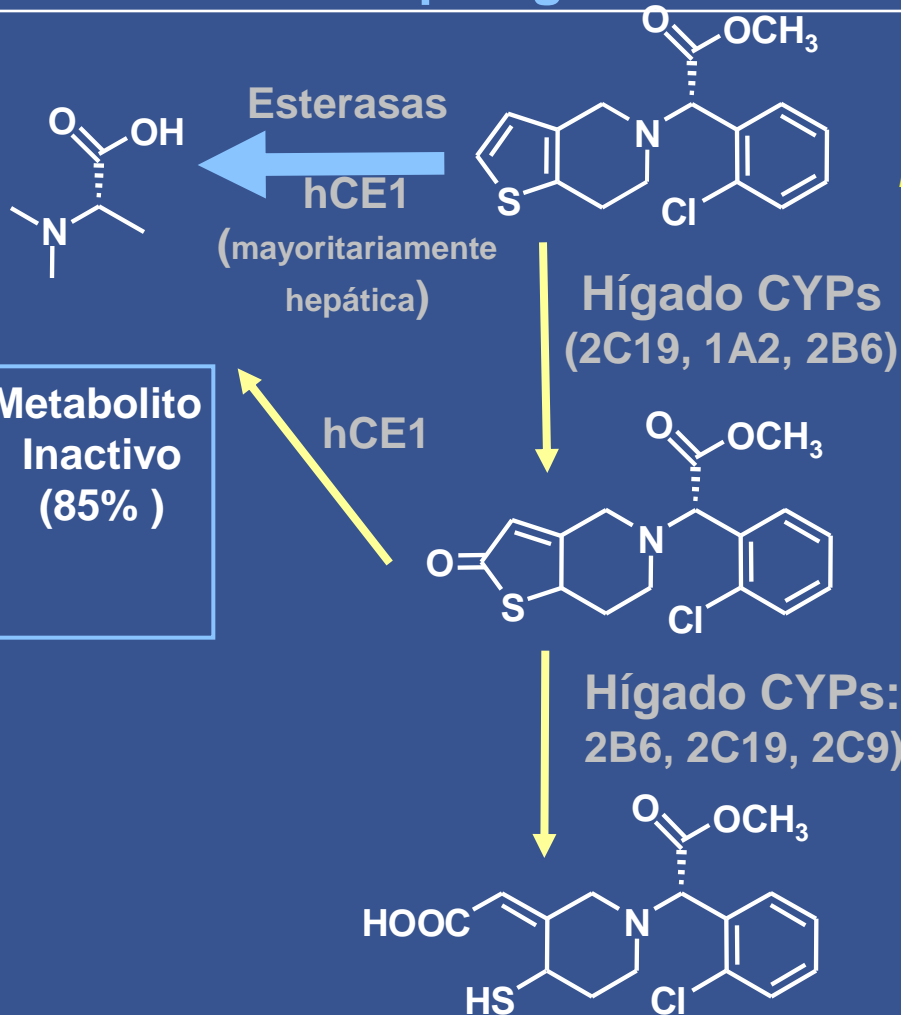
---

# **DATOS DE VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA**

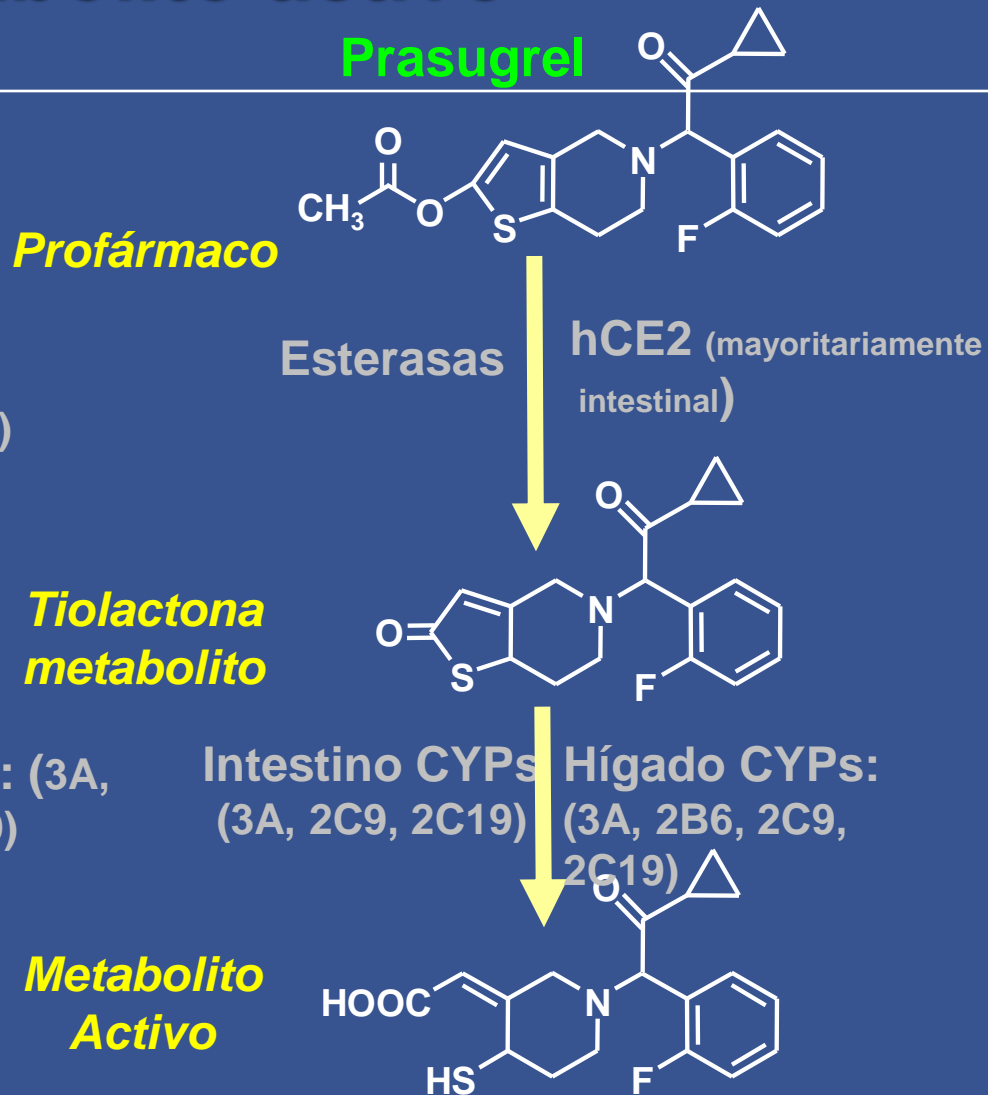


# Formación del metabolito activo

## Clopidogrel



## Prasugrel



Plavix package insert, 2008

Kurihara A et al. *Drug Metab Rev* 2005;37(S2):99

Tang M et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;319:1467-1476

Farid NA et al. *Drug Metab Dispos* 2007;35:1096-1104

Rehmel JLF et al. *Drug Metab Dispos* 2006;34:600-607

Williams ET et al. *Drug Metab Dispos* 2008;36:1227-1232

# Introducción

- ◆ Los genes que codifican los enzimas CYP son polimórficos y algunos datos exhaustivos han demostrado que ciertos alelos proporcionan una función enzimática reducida<sup>13</sup>
- ◆ El metabolismo *in vitro* y los datos clínicos sugieren que esta función reducida del polimorfismo CYP podría tener un impacto sobre la conversión a metabolito activo y, por lo tanto, una inhibición plaquetaria para el clopidogrel<sup>14-16</sup>

**CYP = citocromo P-450**

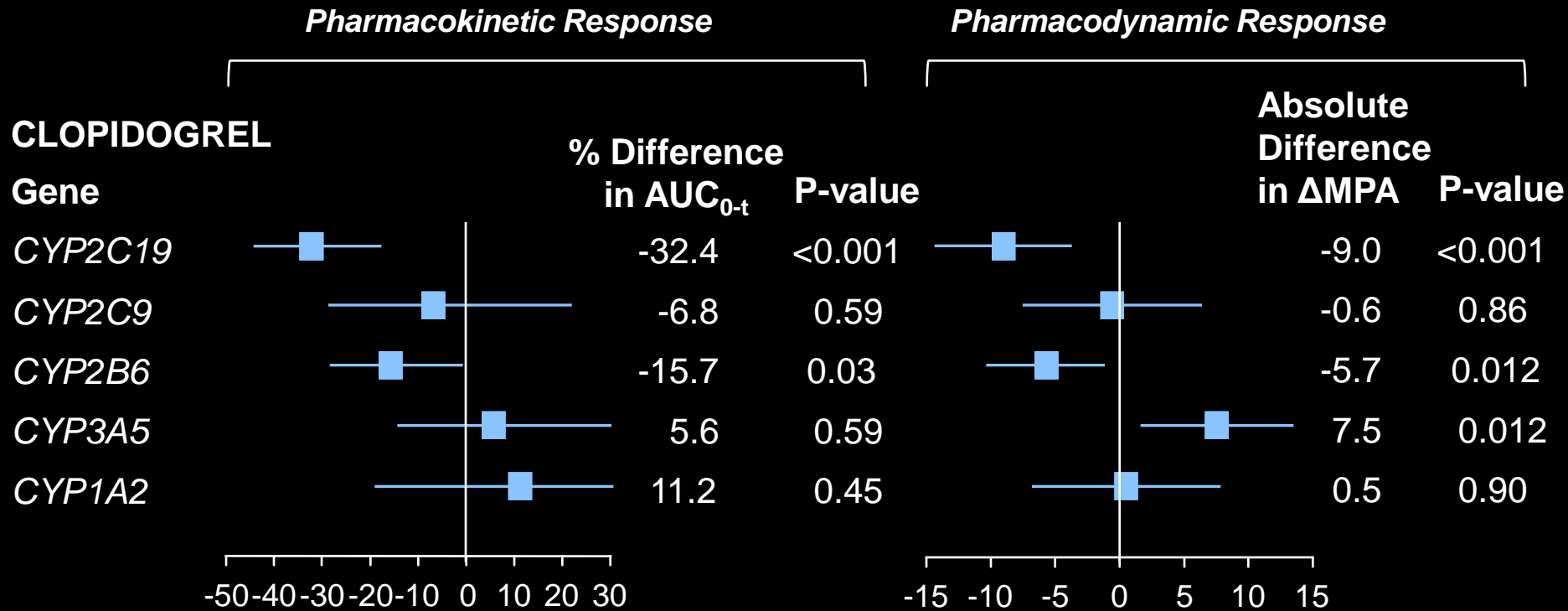
<sup>13</sup>Ingelman-Sundberg M, et al. *Pharmacol Ther* 2007;116(3):496-526.

<sup>14</sup>Farid NA, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:735-741.

<sup>15</sup>Brandt JT, et al. *J Thromb Haemost* 2007;5:2429-2436.

<sup>16</sup>Kim KA, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:236-242.

# Efectos genéticos sobre la respuesta farmacocinética y farmacodinámica a *Clopidogrel* en individuos sanos



Relative Percent Difference in AUC<sub>0-t</sub> (95% CI) in Carriers vs. Non-Carriers of a Reduced Function Allele

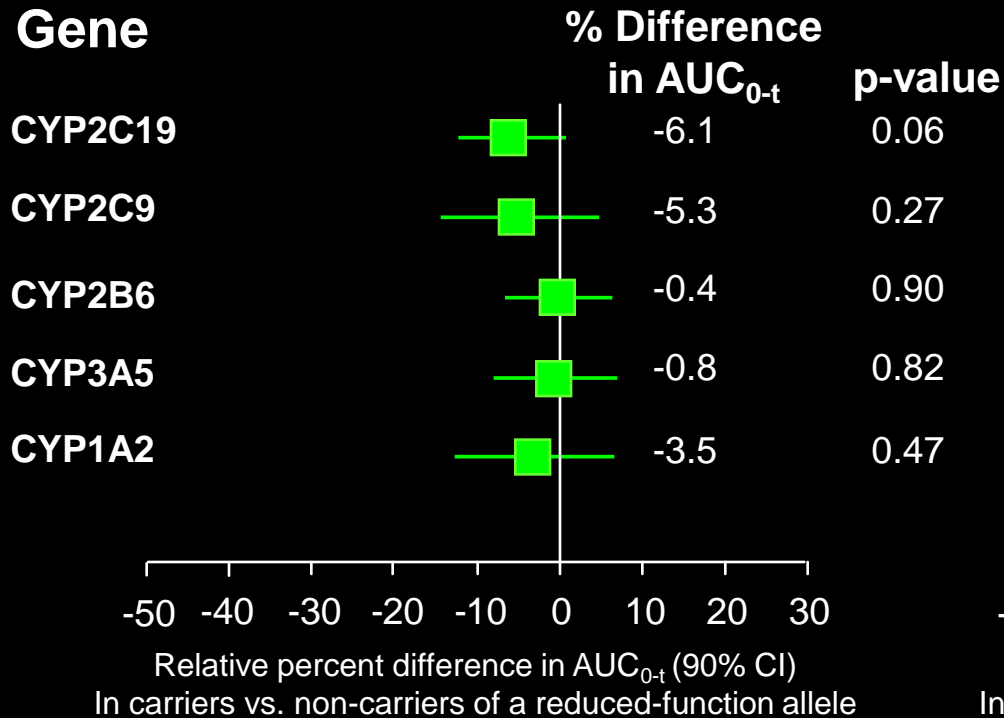
Absolute Difference in ΔMPA (95% CI) in Carriers vs. Non-Carriers of a Reduced Function Allele

- *CYP2C19* reduced-function allele had a relative reduction of 32.4% in plasma exposure to the active metabolite as compared with non-carriers
- Carriers also had a diminished pharmacodynamic response, with an absolute ΔMPA in response to clopidogrel that was 9 percentage points less than that seen in non-carriers

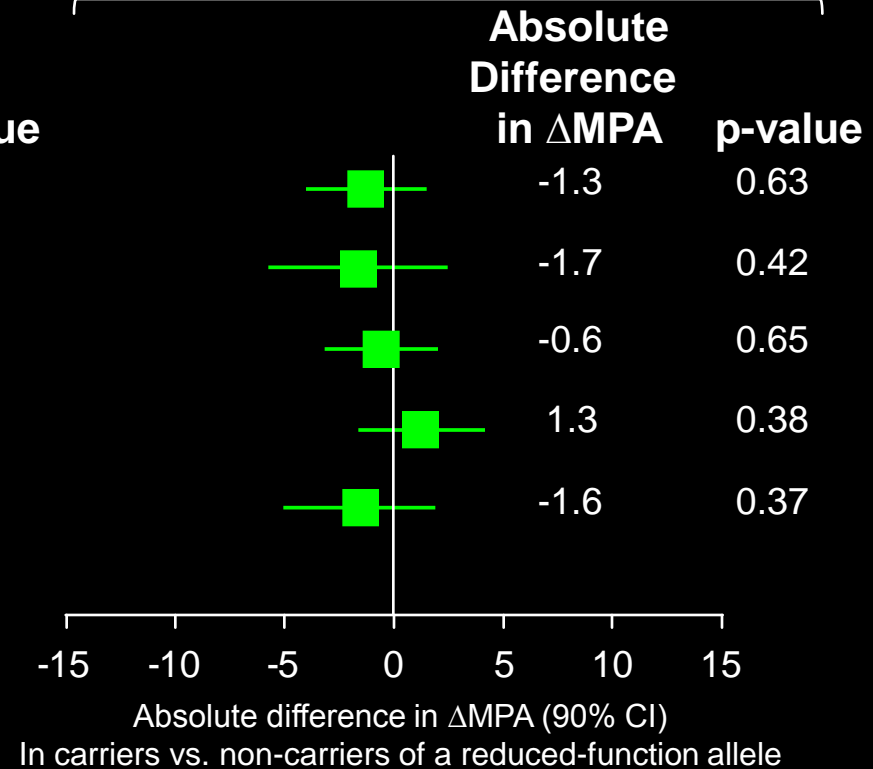
**AUC=area under the curve; CYP=cytochrome P-450; MPA=maximal platelet aggregation**

# Efectos genéticos sobre la respuesta farmacocinética y farmacodinámica a *Prasugrel* en individuos sanos

## Farmacocinetica



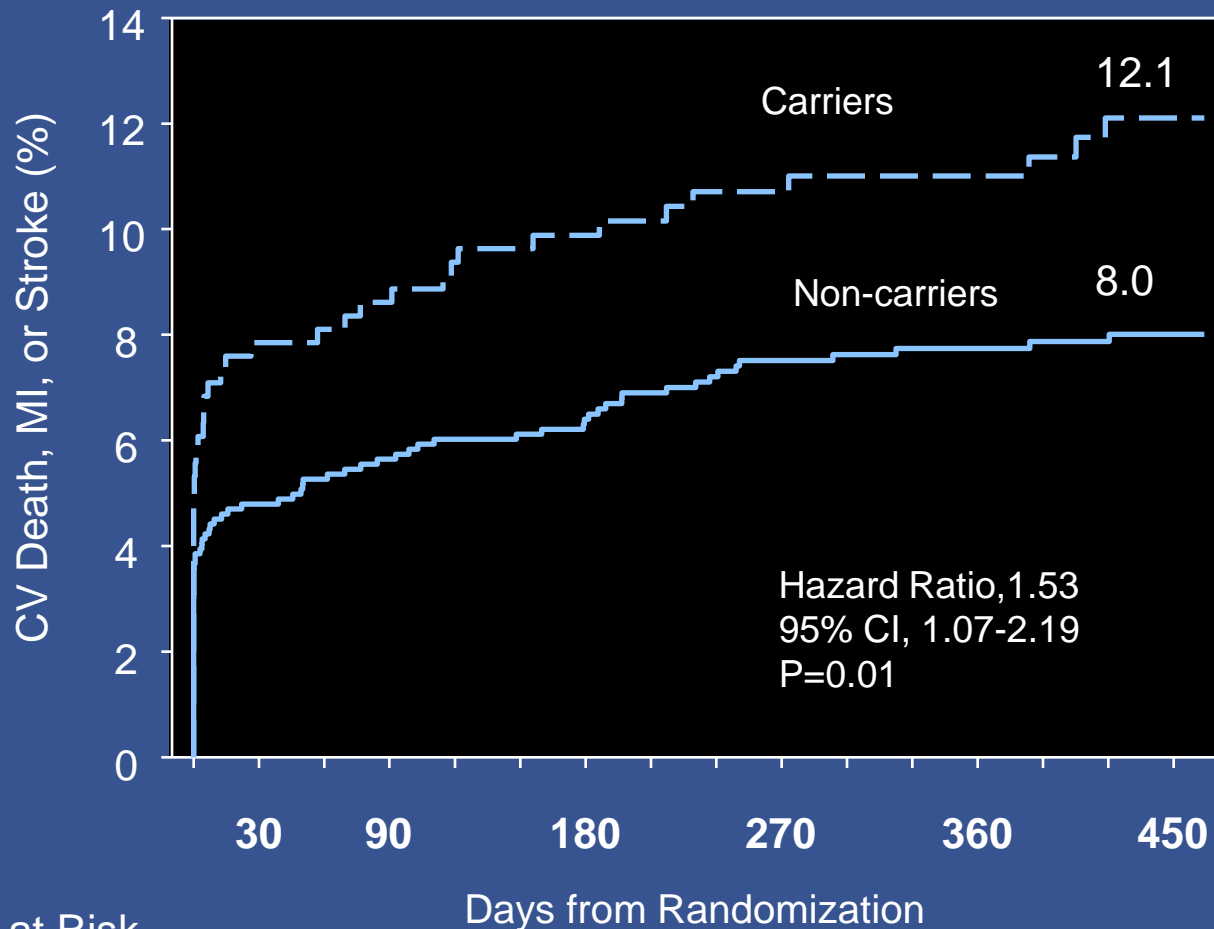
## Farmacodinamia



Carriers status for a reduced-function allele was not associated with an attenuation of either the pharmacokinetic or pharmacodynamic response to prasugrel for any of the CYP genes evaluated

AUC = area under the concentration-time curve; CYP = cytochrome P-450;  
MPA = maximal platelet aggregation

# Estado del portador del alelo asociado a la función reducida de CYP2C19 y resultados clínicos en pacientes tratados con *Clopidogrel*



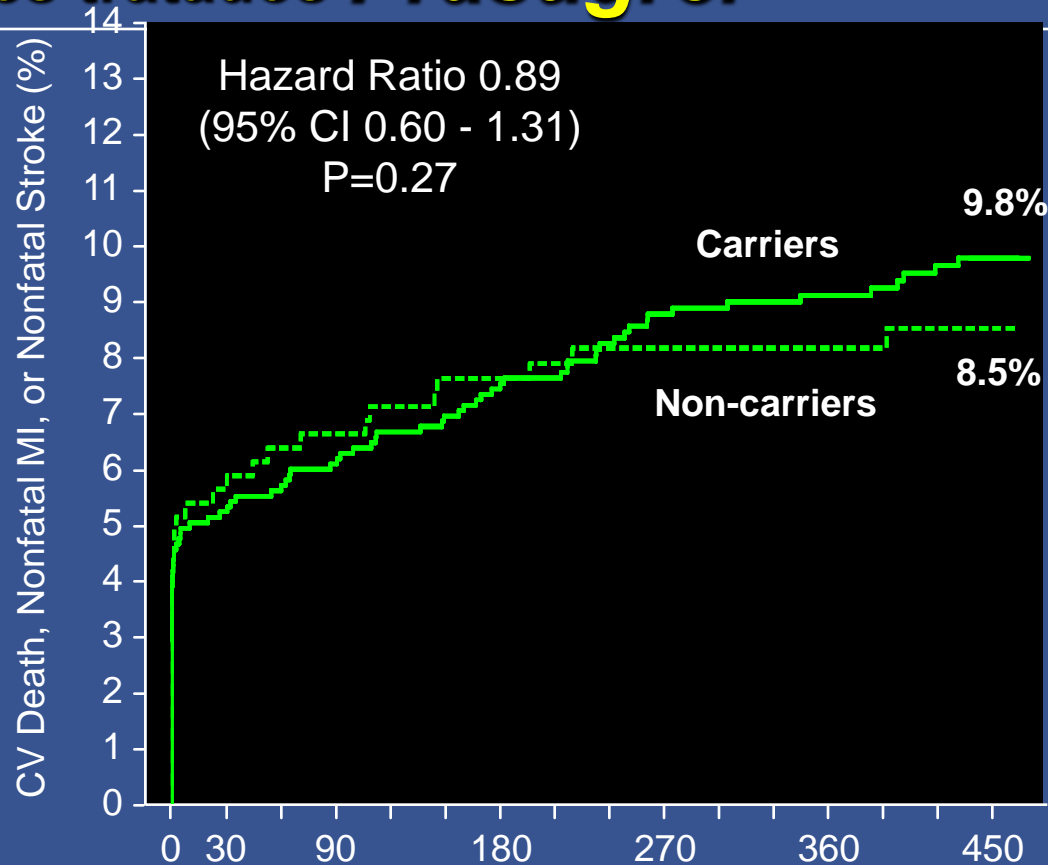
Number at Risk

Carriers	395	364	360	348	306	270	181
Non-carriers	1064	1009	999	980	870	755	542

CYP=cytochrome P-450; CI=confidence interval; CV=cardiovascular;

MI=myocardial infarction

# Estado del portador del alelo asociado a la función reducida de CYP2C19 y y resultados clínicos en pacientes tratados *Prasugrel*



No relación significativa entre genotipo CYP2C19 y los endpoints primario de eficacia

Number at Risk	Days After Randomization						
	0	30	90	180	270	360	450
Non-carriers	1048	991	982	951	849	750	541
Carriers	407	383	376	364	320	276	188

CYP = cytochrome P-450; CI = confidence interval;  
CV = cardiovascular; MI = myocardial infarction

# “ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 8.205 PACIENTES ASOCIA LA ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES/CLOPIDOGREL CON MAYOR INCIDENCIA DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS”

## Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome

P. Michael Ho, MD, PhD

Thomas M. Maddox, MD, MSc

Li Wang, MS

Stephan D. Fihn, MD, MPH

Robert L. Jesse, MD, PhD

Eric D. Peterson, MD, MPH

John S. Rumsfeld, MD, PhD

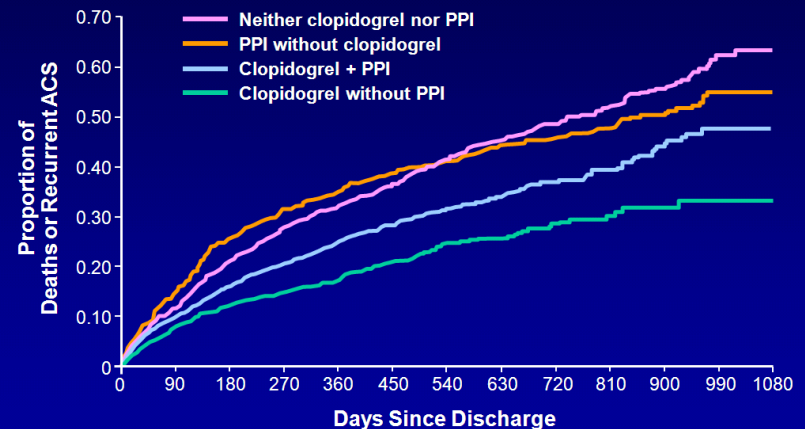
**Context** Prior mechanistic studies reported that omeprazole decreases the platelet inhibitory effects of clopidogrel, yet the clinical significance of these findings is not clear.

**Objective** To assess outcomes of patients taking clopidogrel with or without a proton pump inhibitor (PPI) after hospitalization for acute coronary syndrome (ACS).

**Design, Setting, and Patients** Retrospective cohort study of 8,205 ACS patients taking clopidogrel after discharge from 127 Veterans Affairs medical centers from October 1, 2003, and January 31, 2006. Vital status was ascertained for all patients through September 30, 2006.

**Main Outcome Measures** All-cause mortality or

### Risk of All-Cause Mortality and Recurrent ACS in Patients Taking Clopidogrel and PPI



# LA FDA ALERTA EN LA FICHA TECNICA DE CLOPIDOGREL

CMAJ

RESEARCH

A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel

CLINICAL RESEARCH

Clinical Trials

## Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated With Aspirin

The Randomized, Double-Blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) Study

Martine Gilard, MD,\* Bertrand Arnaud, PHARM.D,† Jean-Christophe Karine Lacut, MD,‡ Geneviève Le Calvez, PHARM.D,† Jacques Mann Jean-François Abernall, MD,† Jacques Boschat, MD\*  
Brest, France

## Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome

P. Michael Ho, MD, PhD

MSc

PH

PH

PH

MD

†CLOPIDOGREL

**Context** Prior mechanistic studies reported that omeprazole decreases the platelet inhibitory effects of clopidogrel, yet the clinical significance of these findings is not clear.

**Objective** To assess outcomes of patients taking clopidogrel with or without a proton pump inhibitor (PPI) after hospitalization for acute coronary syndrome (ACS).

**Design, Setting, and Patients** Retrospective cohort study of 8205 patients with ACS taking clopidogrel after discharge from 127 Veterans Affairs hospitals between October 1, 2002, and January 31, 2006. Vital status information was available for all patients through September 30, 2006.

**Main Outcome Measures** All-cause mortality or rehospitalization for ACS.

**WARNING  
FDA**



U.S. Food and Drug Administration



Department of Health and Human Services

CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH

*Drug interactions:* Co-administration of Plavix with omeprazole, a proton pump inhibitor that is an inhibitor of CYP2C19, reduces the pharmacological activity of Plavix if given concomitantly or if given 12 hours apart. There is no evidence that other drugs that reduce stomach acid, such as most H2 blockers (except cimetidine, which is a CYP2C19 inhibitor) or antacids interfere with the antiplatelet activity of clopidogrel (see **PRECAUTIONS: Drug Interactions**).

### Drug Interactions

Clopidogrel is metabolized to its active metabolite in part by CYP2C19. Concomitant use of drugs that inhibit the activity of this enzyme results in reduced plasma concentrations of the active metabolite of clopidogrel and a reduction in platelet inhibition. Avoid concomitant use of drugs that inhibit CYP2C19, including omeprazole, esomeprazole, cimetidine, fluconazole, ketoconazole, voriconazole, etravirine, felbamate, fluoxetine, fluvoxamine, and ticlopidine (see **WARNINGS**).



---

# CONCLUSIONES

- ◆ **Entre los sujetos sanos tratados con prasugrel no se observaron variantes genéticas que afectaran a los niveles de metabolitos del fármaco activo ni a la inhibición plaquetaria.**

- ◆ **En pacientes con síndromes coronarios agudos tratados con prasugrel que se sometieron a una intervención coronaria percutánea, las variantes genéticas del CYP no afectaron a los resultados cardiovasculares.**

- ◆ **Estos hallazgos farmacogenéticos contrastan con las observaciones realizadas con clopidogrel, que podrían explicar, al menos parcialmente, las diferentes respuestas farmacológicas y clínicas a las 2 medicaciones.**