



JAMA Cardiology | **Original Investigation**

Ticagrelor or Prasugrel for Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Percutaneous Coronary Intervention

A Prespecified Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial

J. J. Coughlan, MB, BCh; Alp Aytakin, MD; Shqipdona Lahu, MD; Gjin Ndrepepa, MD; Maurizio Menichelli, MD; Katharina Mayer, MD; Jochen Wöhrle, MD; Isabell Bernlochner, MD; Senta Gewalt, MD; Bernhard Witzenbichler, MD; Willibald Hochholzer, MD; Dirk Sibbing, MD; Salvatore Cassese, MD; Dominick J. Angiolillo, MD, PhD; Rayyan Hemetsberger, MD; Christian Valina, MD; Arne Müller, MD; Sebastian Kufner, MD; Christoph Liebetrau, MD; Erion Xhepa, MD, PhD; Alexander Hapfelmeier, MSc; Hendrik B. Sager, MD; Michael Joner, MD; Massimiliano Fusaro, MD; Gert Richardt, MD; Karl Ludwig Laugwitz, MD; Franz Josef Neumann, MD; Heribert Schunkert, MD; Stefanie Schüpke, MD; Adnan Kastrati, MD

09/11/2021

Jeanette Lacusant
Residencia de cardiología
Hospital Argerich

Introducción

- La intervención coronaria percutánea (PCI) es el tratamiento recomendado para la mayoría de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). La combinación de anticoagulación, aspirina e inhibidores del receptor P2Y12 es el pilar de la terapia farmacológica para los pacientes con SCA que reciben tratamiento percutáneo.
- Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado la superioridad del prasugrel y ticagrelor en comparación con el clopidogrel, y del prasugrel en comparación con ticagrelor.
- Esos ensayos tuvieron diferencias importantes en el diseño del estudio, poblaciones de pacientes y estrategias de dosis de carga. Una de las diferencias más importantes fue la proporción de pacientes tratados con PCI.



Introducción

- En el estudio TIMI-TRITON 38 el 99% de los pacientes fueron sometidos a PCI en el momento de la aleatorización. En el ensayo PLATO, solo el 64.3% se habían sometido a terapia percutánea, mientras que en el ISAR-REACT 5 la recibieron el 84% de los pacientes.
- Este estudio se llevó a cabo como un **subanálisis del ensayo ISAR-REACT 5** realizado entre el 1 de septiembre de 2013 y el 28 de febrero del 2018 e **incluye a todos los pacientes que se sometieron a PCI.**



Métodos: dosis

ASPIRINA

Carga → 150-300 mg

Mantenimiento → 75-100 mg

TICAGRELOR

Carga → 180 mg

Mantenimiento → 90 mg c/12 hs

PRASUGREL

Carga → IAM CEST → 60 mg

↓ IAM SEST o Angina inestable → Conocer anatomía

Mantenimiento → 10 mg (> 75 años o < 60 kg: 5 mg)

Métodos

- **Punto final primario:** Combinación de muerte por todas las causas, IAM o ACV a los 12 meses después de la aleatorización.
- **Punto final de seguridad:** Incidencia de hemorragia tipo 3 a 5 del BARC a los 12 meses después de la aleatorización.
- **Puntos finales adicionales:** Componentes individuales del punto final primario y trombosis definitiva del stent.
- Se realizó un análisis de referencia a los 30 días para el punto final primario y de seguridad para evaluar cualquier heterogeneidad del efecto del tratamiento.
- Los pacientes fueron seguidos a los 30 (+- 10) días, 6 (+-1) meses y 12 (+-1) meses.



Resultados: características basales

Characteristic	Patients, No./total No. (%)		P value
	Ticagrelor (n = 1676)	Prasugrel (n = 1701)	
Age, mean (SD), y	64.4 (12.0)	64.7 (12.0)	.52
Sex			
Female	353/1676 (21.1)	360/1701 (21.2)	.98
Male	1323/1676 (78.9)	1341/1701 (78.8)	
Type 1 or 2 diabetes	376/1675 (22.4)	367/1700 (21.6)	.58
Receiving insulin therapy	120/1675 (7.2)	120/1700 (7.1)	.96
Current smoker	584/1669 (35.0)	605/1694 (35.7)	.69
Arterial hypertension	1181/1672 (70.6)	1148/1698 (67.6)	.06
Hypercholesterolemia	978/1672 (58.5)	968/1699 (57.0)	.39
Prior myocardial infarction	261/1675 (15.6)	262/1700 (15.4)	.93
Prior PCI	374/1675 (22.3)	375/1699 (22.1)	.89
Prior CABG	95/1675 (5.7)	107/1700 (6.3)	.49
Cardiogenic shock	30/1676 (1.8)	33/1701 (1.9)	.85

Resultados: características basales

Characteristic	Patients, No./total No. (%)		P value
	Ticagrelor (n = 1676)	Prasugrel (n = 1701)	
Blood pressure, mean (SD), mm Hg ^a			
Systolic	143 (25.4)	143 (24.6)	.33
Diastolic	82.2 (14.7)	81.9 (13.9)	.54
Heart rate, mean (SD), beats/min ^a	76.9 (15.6)	75.9 (15.6)	.06
BMI, mean (SD) ^a	27.8 (4.6)	27.8 (4.4)	.78
Body weight <60 kg	81/1668 (4.9)	70/1683 (4.2)	.37
Creatinine, mean (SD), mg/dL ^a	0.99 (0.31)	1.00 (0.34)	.61
Diagnosis at admission			
Unstable angina	136/1676 (8.1)	141/1701 (8.3)	
Myocardial infarction			.98
Non-ST-segment elevation	761/1676 (45.4)	771/1701 (45.3)	
ST-segment elevation	779/1676 (46.5)	789/1701 (46.4)	
Coronary angiography	1676/1676 (100.0)	1701/1701 (100.0)	>.99

Resultados

- A los 12 meses de seguimiento, 218 de 1676 pacientes (13%) asignados a ticagrelor y 178 de 1701 (10.5%) asignados a prasugrel habían suspendido el fármaco del estudio ($p=0.02$). El tiempo medio hasta la interrupción en el grupo de ticagrelor fue de 90 días (rango IC 27-183 días) y en el grupo de prasugrel fue de 113 días (rango IC 38-291 días) ($P=0.05$).
- La disnea provocó la interrupción en 40 de los 1676 pacientes de ticagrelor en comparación con 1 de los 1701 de prasugrel ($p<0.001$).



Resultados



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Characteristic	Patients, No. (%) ^a		HR (95% CI)	P value
	Ticagrelor (n = 1676)	Prasugrel (n = 1701)		
Primary end point (death, myocardial infarction, or stroke)	162 (9.8)	120 (7.1)	1.41 (1.11-1.78)	.005
Death from any cause	79 (4.8)	64 (3.8)	1.28 (0.92-1.77)	.15
Cardiovascular	54	52	NA	NA
Noncardiovascular	25	12	NA	NA
Myocardial infarction	88 (5.3)	55 (3.8)	1.67 (1.19-2.34)	.003
Type 1	45	31	NA	NA
Type 2	3	3	NA	NA
Type 4a	19	10	NA	NA
Type 4b	20	11	NA	NA
Type 5	1	0	NA	NA
ST-elevation myocardial infarction	29	12		

Resultados

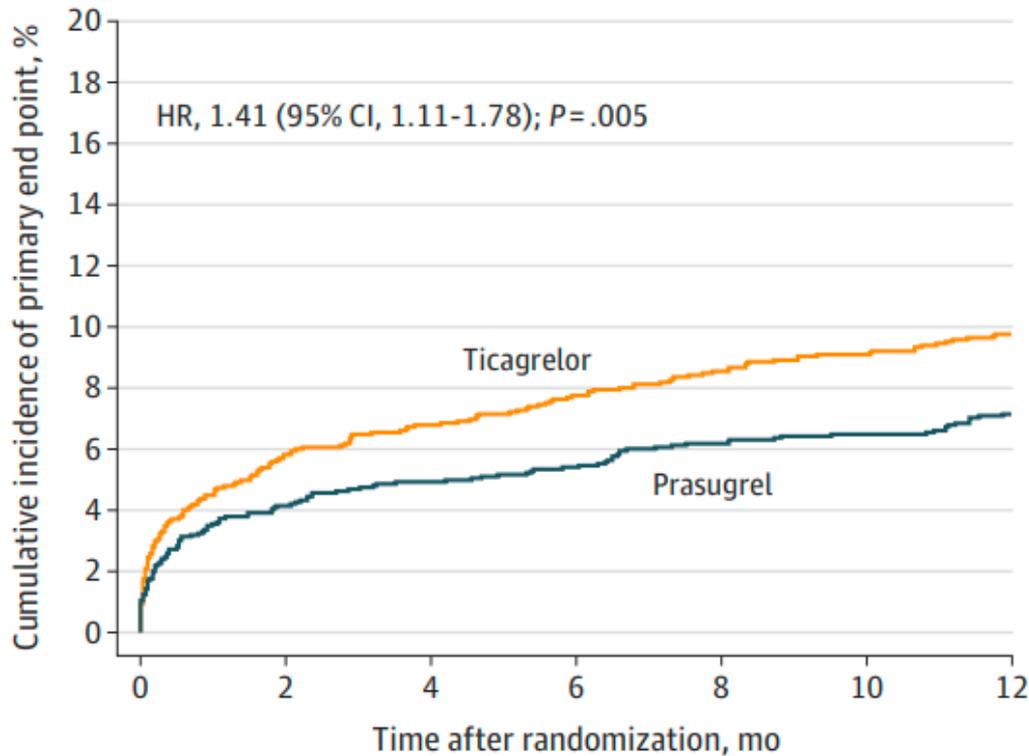
Characteristic	Patients, No. (%) ^a		HR (95% CI)	P value
	Ticagrelor (n = 1676)	Prasugrel (n = 1701)		
Stroke	16 (1.0)	14 (0.8)	1.20 (0.58-2.46)	.62
Ischemic	11	12	NA	NA
Hemorrhagic	5	2	NA	NA
Definite or probable stent thrombosis	25 (1.5)	20 (1.2)	1.28 (0.71-2.30)	.41
Definite stent thrombosis	21 (1.3)	12 (0.7)	1.81 (0.89-3.68)	.10
BARC type 3-5 bleeding	84/1672 (5.3)	78/1680 (4.9)	1.10 (0.81-1.50)	.54
Type 3a	46	40	NA	NA
Type 3b	28	31	NA	NA
Type 3c	4	2	NA	NA
Type 4 ^b	2	1	NA	NA
Type 5a	1	0	NA	NA
Type 5b	3	4	NA	NA

Resultados

- El punto final primario fue analizado por subgrupos según edad, sexo, tabaquismo, peso corporal, DBT tipo 1 o 2, creatinina sérica, shock cardiogénico, sitio de acceso y tipo de PCI. La diabetes fue el único subgrupo que demostró interacción significativa. En estos pacientes, el PFP se produjo en 40 de 376 (1.7%) pacientes asignados a ticagrelor y en 50 de 367 (13.8%) pacientes asignados a prasugrel (HR 0.77, IC del 95%, 0.5-1.16).

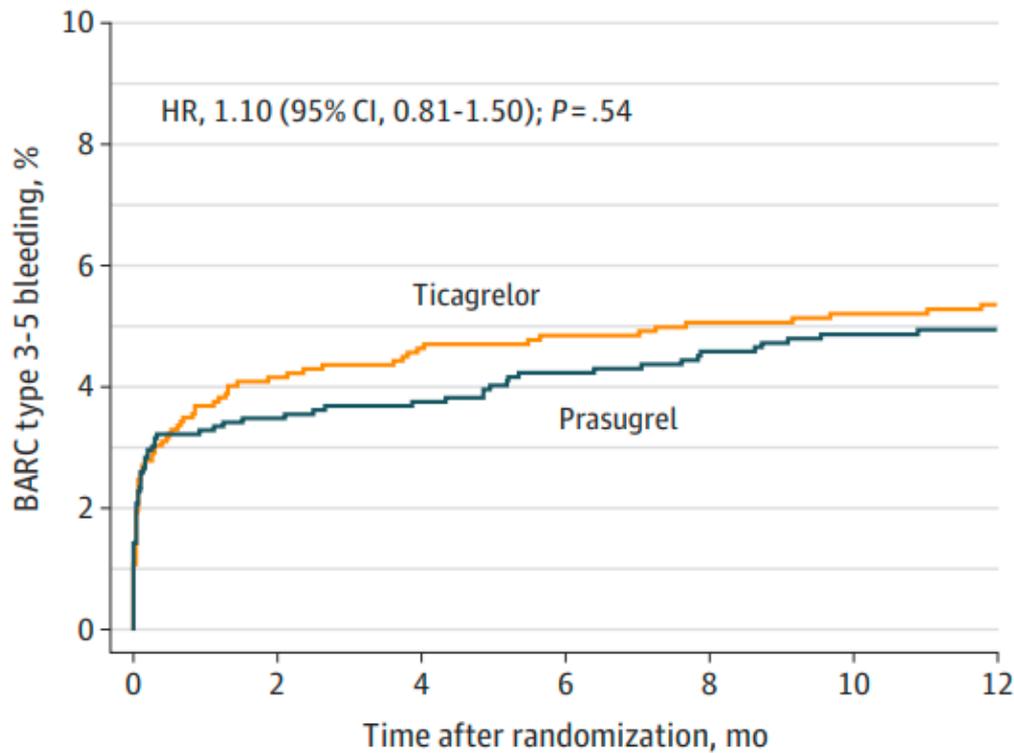


Resultados: Punto final primario a 12 meses



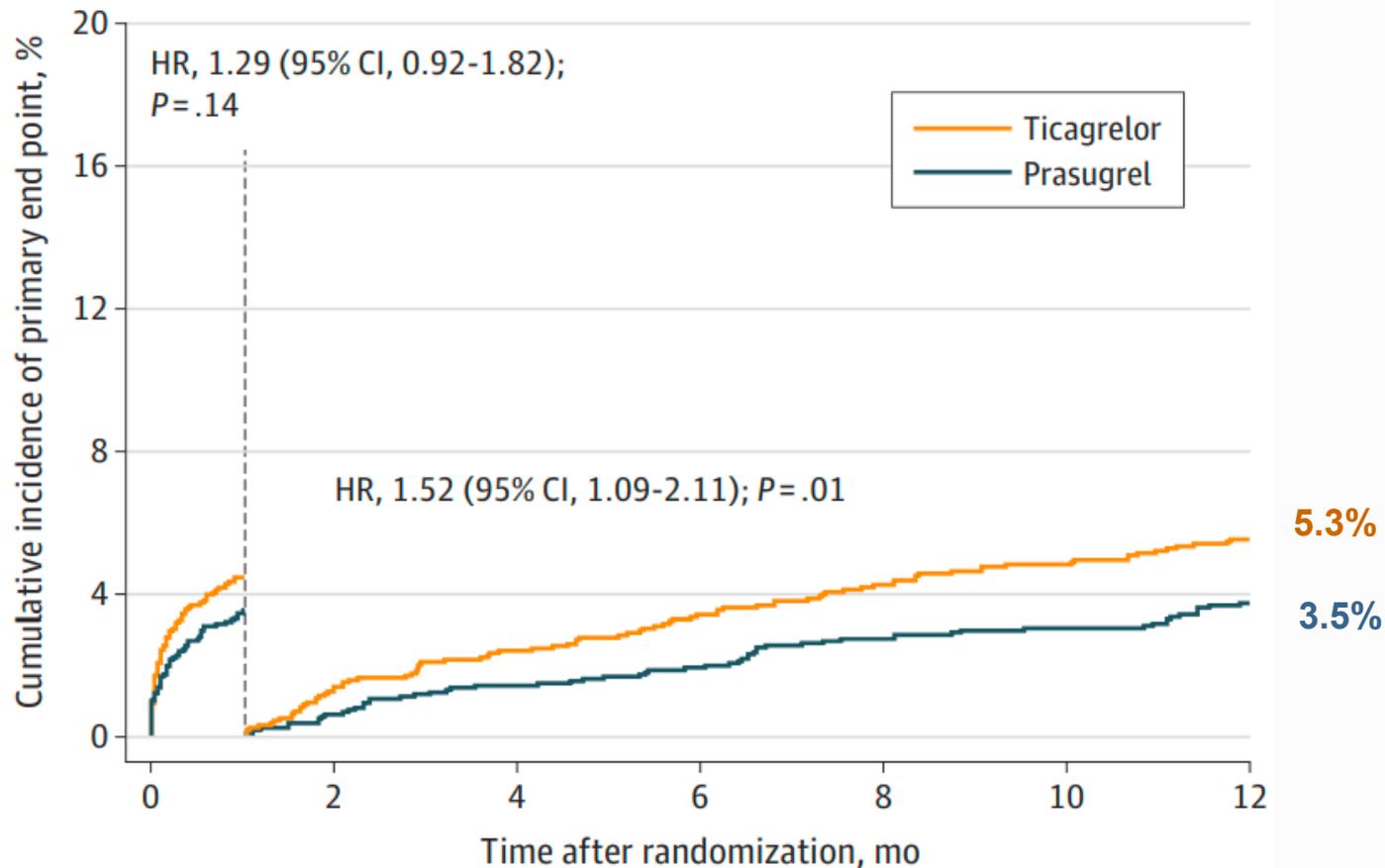
No. at risk	0	2	4	6	8	10	12
Ticagrelor	1676	1559	1542	1524	1505	1494	1470
Prasugrel	1701	1602	1589	1577	1559	1553	1529

Resultados: Sangrado BARC tipo 3-5 a 12 meses

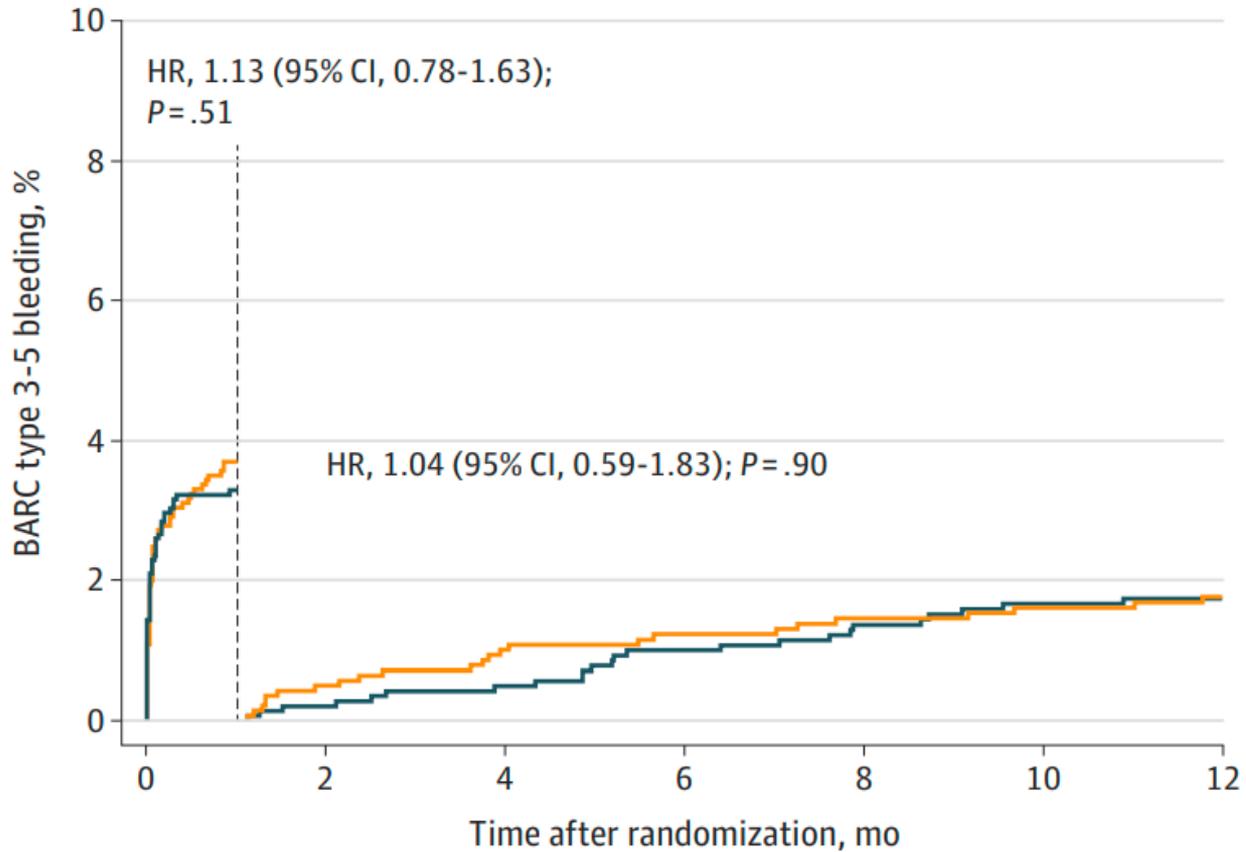


No. at risk	0	2	4	6	8	10	12
Ticagrelor	1672	1378	1338	1297	1262	1244	1215
Prasugrel	1680	1420	1384	1351	1317	1292	1264

Resultados: Punto final primario a 30 días



Resultados: Sangrado BARC tipo 3-5 a 30 días



Discusión: principales hallazgos

- Este estudio es el primero que se realiza comparando los resultados entre las estrategias basadas en ticagrelor y prasugrel en pacientes con SCA tratados con PCI.
- El procedimiento percutáneo para estos pacientes reflejó la práctica contemporánea con los stents liberadores de fármacos de nueva generación. Este no fue el caso en el TIMI TRITON 38 y PLATO, donde la mayoría de los stents fueron metálicos.
- Para los pacientes con SCA tratados con esta terapia, el prasugrel fue superior respecto al ticagrelor en cuanto a la combinación de muerte por todas las causas, IAM o ACV a los 12 meses. Esta superioridad fue impulsada principalmente por una reducción en el número de IAM. Además este resultado se mantuvo después de los 30 días.



Discusión: principales hallazgos

- La incidencia de trombosis del stent fue numéricamente menor en el grupo de prasugrel, pero sin significancia estadística.
- Los resultados entre estos dos fármacos, fueron comparables con respecto a la incidencia de episodios hemorrágicos a los 12 meses.
- Prasugrel fue mejor tolerado que ticagrelor con una menor incidencia de suspensión del fármaco a los 12 meses después de la PCI.



Discusión: estrategia de dosis de carga

- La incidencia tanto de IAM tipo 4a e IAM tipo 4b fue en el grupo prasugrel casi la mitad de lo observado en el grupo de ticagrelor.
- El momento diferencial de las dosis de carga es un mecanismo que puede haber contribuido a estas diferencias observadas. Se ha sugerido que una ventaja asociada con la estrategia basada en ticagrelor es que no es necesario esperar hasta que se conozca la anatomía coronaria.
- La inhibición plaquetaria puede no ser tan crucial en el período anterior y durante la PCI. En cambio el beneficio de la inhibición de P2Y12 puede ser más importante en el período posterior a la PCI una vez que la anticoagulación se detiene.



Discusión: resultados tardíos vs. tempranos

- Este estudio también demostró que la superioridad asociada con la estrategia prasugrel fue aun más pronunciada después de los primeros 30 días hasta 1 año después de la PCI. La incidencia de IAM tipo 1 e IAM CEST fue mayor en el grupo de ticagrelor a los 12 meses.
- En este estudio significativamente más pacientes abandonaron la toma de ticagrelor en comparación con prasugrel y la disnea fue mas común en ticagrelor. Esto es importante ya que los perfiles de efectos secundarios adversos pueden dar lugar a problemas de cumplimiento.



Discusión

- **Los resultados de este estudio sugieren que para los pacientes con SCA tratados con PCI, una estrategia basada en prasugrel es superior a ticagrelor.**
- Aunque ticagrelor y prasugrel son potentes inhibidores del receptor P2Y₁₂, la clase de fármaco y el mecanismo de acción son diferentes. En el análisis farmacodinámico del ISAR-REACT 5, el grupo prasugrel demostró niveles más bajos de agregación plaquetaria inducida por adenosina en comparación con ticagrelor.
- El estudio HI-TECH informó que el prasugrel se asociaba a mejoras en la función endotelial, niveles más altos de inhibición plaquetaria y niveles más bajos de IL-6.



Limitaciones

- Es un análisis de subgrupos de un ensayo clínico aleatorizado, por lo cual es susceptible de las limitaciones potenciales habituales asociadas con un análisis de subgrupos y sus resultados deben considerarse como generación de hipótesis.
- A pesar de incluir al 84% de la población del ensayo ISAR REACT 5, tiene poca potencia para el punto final primario.
- El subgrupo PCI se formó después de la aleatorización, por lo tanto, existe la posibilidad de que esto pueda confundir observaciones con respecto a las comparaciones de tratamiento.
- Estudio abierto.



Conclusiones

- Los resultados han demostrado que entre los pacientes con SCA tratados con PCI, la incidencia de la combinación de muerte por cualquier causa, IAM o ACV, se produjo con menos frecuencia en los pacientes que recibieron prasugrel en comparación con los que recibieron ticagrelor.
- Esta diferencia se debió principalmente a una reducción en el número de IAM en el grupo prasugrel.
- La incidencia de hemorragia fue comparable entre ambos grupos.
- Estos datos apoyan la preferencia de una estrategia basada en prasugrel frente a ticagrelor en pacientes que se presentan con SCA y son tratados con PCI.
- Como estas observaciones se basan en un subgrupo posterior a la aleatorización, estos hallazgos deben considerarse como generación de hipótesis.



PICOTS



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

- **Population:** 3377 pacientes con SCA tratados con PCI del ensayo ISAR-REACT 5. 1676 asignados al grupo ticagrelor y 1701 a prasugrel. Edad media de 64 años, 21% mujeres y 70% HTA.
- **Intervention:** Subanálisis, por intención de tratar del ensayo ISAR-REACT 5 (multicéntrico, aleatorizado, abierto con asignación al azar). Antiagregación con prasugrel vs. ticagrelor.
- **Comparison:** Combinación de muerte por todas las causas, IAM o ACV (PFP), incidencia de hemorragia tipo 3-5 del BARC (punto seguridad) y componentes individuales del PFP y trombosis definitiva del stent.
- **Outcomes:** La incidencia de muerte por cualquier causa, IAM o ACV se produjo con menos frecuencia en pacientes que recibieron prasugrel principalmente por reducción en el número de IAM. La incidencia de trombosis del stent fue menor en el grupo prasugrel pero sin significancia estadística. Prasugrel fue mejor tolerado que ticagrelor con menor incidencia de suspensión del fármaco a los 12 meses después de la PCI. La incidencia de hemorragia fue comparable entre ambos grupos.
- **Timing:** Análisis estadístico desde el 1 de septiembre del 2020 al 30 de enero del 2021. 12 meses de seguimiento.
- **Setting:** Multicéntrico.



JAMA Cardiology | **Original Investigation**

Ticagrelor or Prasugrel for Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Percutaneous Coronary Intervention

A Prespecified Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial

J. J. Coughlan, MB, BCh; Alp Aytakin, MD; Shqipdona Lahu, MD; Gjin Ndrepepa, MD; Maurizio Menichelli, MD; Katharina Mayer, MD; Jochen Wöhrle, MD; Isabell Bernlochner, MD; Senta Gewalt, MD; Bernhard Witzenbichler, MD; Willibald Hochholzer, MD; Dirk Sibbing, MD; Salvatore Cassese, MD; Dominick J. Angiolillo, MD, PhD; Rayyan Hemetsberger, MD; Christian Valina, MD; Arne Müller, MD; Sebastian Kufner, MD; Christoph Liebetrau, MD; Erion Xhepa, MD, PhD; Alexander Hapfelmeier, MSc; Hendrik B. Sager, MD; Michael Joner, MD; Massimiliano Fusaro, MD; Gert Richardt, MD; Karl Ludwig Laugwitz, MD; Franz Josef Neumann, MD; Heribert Schunkert, MD; Stefanie Schüpke, MD; Adnan Kastrati, MD

09/11/2021

Jeanette Lacusant
Residencia de cardiología
Hospital Argerich