

Lo studio TRITON-TIMI 38

(G Ital Cardiol 2008; 9 (3): 149-154)

Razionale. La duplice terapia antiaggregante piastrinica a base di aspirina e tienopiridina rappresenta un caspardo della prevenzione delle complicanze trombotiche correlate alle sindromi coronariche acute e alle procedure di angioplastica coronarica.

Metodi. 13 608 pazienti con sindrome coronarica acuta a medio-alto rischio ed indicazione ad angioplastica coronarica sono stati randomizzati a ricevere prasugrel (dose di carico 60 mg, dose di mantenimento 10 mg/die) o clopidogrel (dose di carico 300 mg, dose di mantenimento 75 mg/die) per un periodo compreso tra 6 e 15 mesi. L'endpoint primario di efficacia era costituito da morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale. L'endpoint principale di sicurezza era invece rappresentato da sanguinamenti maggiori.

Risultati. L'endpoint primario di efficacia è stato raggiunto dal 12.1% dei pazienti del gruppo clopidogrel e dal 9.9% dei pazienti del gruppo prasugrel (hazard ratio 0.81 per prasugrel vs clopidogrel; intervallo di confidenza [IC] 95% 0.73-0.90; $p < 0.001$). Nel gruppo prasugrel è stata anche osservata una riduzione significativa dell'incidenza di infarto miocardico (9.7% e 7.4% clopidogrel vs prasugrel; $p < 0.001$), rivascolarizzazione urgente del vaso target (3.7 vs 2.5%; $p < 0.001$) e trombosi intrastent (2.4 vs 1.1%; $p < 0.001$). Sanguinamenti maggiori si sono verificati nel 2.4% dei pazienti del gruppo prasugrel e nell'1.8% dei pazienti del gruppo clopidogrel (hazard ratio 1.32; IC 95% 1.03-1.68; $p = 0.03$). L'incidenza di emorragia potenzialmente letale è risultata superiore nel gruppo prasugrel (1.4 vs 0.9%; $p = 0.01$), sia in termini di sanguinamento non fatale (1.1 vs 0.9%; hazard ratio 1.25; $p = 0.23$) che fatale (0.4 vs 0.1% $p = 0.002$).

Conclusioni. Nei pazienti con sindrome coronarica acuta e indicazione ad angioplastica coronarica, la terapia con prasugrel determina una significativa riduzione dell'incidenza degli eventi ischemici, inclusa la trombosi intrastent, ma si associa ad un incremento del rischio di emorragia maggiore, tra cui sanguinamento fatale. Nessuna differenza significativa è stata riscontrata nella mortalità globale tra i due gruppi di trattamento. [N Engl J Med 2007; 357: 2001-15]

© 2008 AIM Publishing Srl

Stefano De Servi è stato coordinatore dello studio per l'Italia.

Maddalena Lettino ha ricevuto grant di ricerca per sperimentazioni cliniche da Sanofi-Aventis SpA.

Per la corrispondenza:

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

Dr.ssa Maddalena Lettino

UTIC
Dipartimento
di Cardiologia
Fondazione IRCCS
San Matteo
Piazzale Golgi, 2
27100 Pavia
E-mail:
m.lettino@smatteo.pv.it

Il punto di vista di Stefano De Servi*

Lo studio TRITON-TIMI 38 recentemente pubblicato ha confrontato, in oltre 13 600 pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) sottoposti ad angioplastica coronarica, due farmaci antiplastrinici con analogo meccanismo d'azione, il clopidogrel e il prasugrel. Quest'ultimo infatti è, come il clopidogrel, un inibitore del recettore piastrinico P2Y₁₂, mediatore dell'attivazione piastrinica indotta dall'ADP. Pur avendo una molecola simile al clopidogrel e pur essendo entrambi profarmaci, il prasugrel possiede il vantaggio, dal punto di vista farmacocinetico, di avere un solo metabolita intermedio prima della sintesi a livello epatico del metabolita attivo^{1,2}. Ne consegue una più rapida messa in circolo del principio attivo del farmaco, ma anche una più prevedibile risposta nel singolo paziente, meno influenzata dal metabolismo epatico. Una significativa inibi-

zione piastrinica è quindi non solo più intensa, ma è anche raggiunta in un tempo più breve, quando viene somministrato il prasugrel a dose di carico di 60 mg rispetto a dosi di carico di 300 o 600 mg di clopidogrel³. Lo studio TRITON-TIMI 38 mostra che le favorevoli caratteristiche farmacocinetiche del prasugrel si accompagnano ad un beneficio clinico nel gruppo di pazienti studiato, dato tutt'altro che scontato, in quanto precedenti osservazioni avevano mostrato come potenti farmaci antiplastrinici, quali gli inibitori orali del recettore IIb/IIIa, procurassero un danno piuttosto che un beneficio ai pazienti con SCA-NSTE⁴.

Rilevanza clinica dello studio

Il TRITON-TIMI 38 apre nuovi orizzonti terapeutici. La riduzione dell'endpoint primario dello studio (decesso, infarto, ictus) del 20% rispetto al clopidogrel è un dato importante e rappresenta un ulteriore passo in avanti nel trattamento di questa tipologia di pazienti, se si considera che è della stessa ampiezza di quella osservata nello studio CURE a favore dell'associazione di clopidogrel e aspirina rispetto al trattamento con

*U.O. di Cardiologia, Ospedale Civile, Legnano (MI)

la sola aspirina⁵. Il vantaggio offerto dal prasugrel si è manifestato non solo nei primi 3 giorni di trattamento (prevedibilmente, come si potrebbe obiettare, in quanto confrontato con il clopidogrel somministrato ad una dose di carico di 300 mg in un ambito di angioplastica coronarica ove l'aggregazione piastrinica gioca un ruolo fondamentale nel determinismo delle complicanze⁶), ma anche e soprattutto nel successivo follow-up. In alcuni sottogruppi di pazienti ad alto rischio, come i diabetici, la differenza assoluta di eventi è stata di poco inferiore al 5%, così che si può desumere come basti trattare con prasugrel solo 20 pazienti con tali caratteristiche cliniche per prevenire l'insorgenza di un evento avverso incluso nell'endpoint primario.

Di grande importanza anche la riduzione di oltre il 50% della trombosi dello stent, un fenomeno che, benché percentualmente limitato, è molto preoccupante perché frequentemente si associa a gravi conseguenze cliniche e colpisce, nelle sue manifestazioni tardive, soprattutto i pazienti trattati con stent a rilascio di farmaco⁷. Da non sottovalutare anche la riduzione, operata dal prasugrel, del ricorso alla rivascolarizzazione d'urgenza, un'evenienza spesso correlata alla trombosi dello stent che può esitare in infarto miocardico anche esteso, se non trattata con prontezza ed efficacia.

Il rischio emorragico

Dallo studio TRITON-TIMI 38 non emergono tuttavia solo luci a favore del prasugrel. Le ombre sono gettate dal riscontro più frequente di emorragie maggiori con l'utilizzo di questo farmaco. Anche le emorragie fatali sono risultate significativamente superiori rispetto al clopidogrel (0.4 vs 0.1%). Come osserva Bhatt⁸ nell'editoriale di accompagnamento alla pubblicazione dello studio, la stessa differenza percentuale assoluta osservata a favore del prasugrel in riduzione della mortalità associata ad un nuovo infarto miocardico (0.4 vs 0.7%) viene perduta per una maggiore incidenza di emorragie fatali. La mortalità globale tuttavia non è risultata significativamente diversa tra i due farmaci (3% nel gruppo prasugrel, 3.2% nel gruppo clopidogrel). Inoltre, le emorragie intracraniche sono risultate simili nei due gruppi (0.3%). La differenza sembra legata soprattutto ad un maggior numero di emorragie del tubo gastroenterico: sono stati riscontrati più casi di tumori del colon, manifestatisi prevalentemente proprio con un'emorragia maggiore, nei pazienti trattati con prasugrel (13 vs 4 del gruppo clopidogrel) verosimilmente perché la più intensa azione antiaggregante piastrinica ha portato con più frequenza a sanguinamenti maggiori che hanno reso più precoce la diagnosi, tuttavia mettendo a repentaglio la vita del paziente. Sarà comunque necessaria un'informazione più dettagliata sulle cause di emorragia nello studio TRITON-TIMI 38, soprattutto per quelle fatali, per individuare la popolazione a rischio maggiore per questo tipo di complicanze.

Vi è da osservare che la sensibilità dei cardiologi verso le complicanze emorragiche è molto aumentata negli

ultimi anni in seguito a numerose osservazioni che hanno correlato tali evenienze con una maggiore mortalità non solo a breve ma anche a medio termine. Le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia sulle SCA-NSTE ribadiscono che la riduzione delle complicanze emorragiche deve essere perseguita allo stesso modo del contenimento degli eventi ischemici⁹. Questo è un aspetto decisamente importante, che tuttavia deve indurre a ripensare anche altri trattamenti farmacologici che pure hanno incontrato tanto favore sulla base di dati di efficacia anche meno rilevanti di quelli offerti dal prasugrel, accompagnati da un incremento non modesto di emorragie maggiori¹⁰. È chiaro che ogni terapia antiplastrinica ha un suo correlato negativo nell'induzione di un maggior numero di emorragie. Anche nello studio CURE l'efficacia del clopidogrel si associava ad un incremento di emorragie maggiori (3.7 vs 2.7% nel gruppo trattato con sola aspirina), anche se le emorragie fatali risultavano simili nei due gruppi (0.2%).

In quali pazienti utilizzare prasugrel?

Poiché in pochi studi recenti vi è un così ampio contrasto tra luci ed ombre come nel TRITON-TIMI 38, risulta fondamentale l'analisi dei sottogruppi per determinare i pazienti in cui la bilancia tra beneficio e rischio è favorevole all'utilizzo del prasugrel e, viceversa, riconoscere quelli che possono avere più danno che vantaggio da questo farmaco. L'analisi del cosiddetto "beneficio clinico netto" (che tiene conto dei parametri di efficacia e di rischio emorragico) ha permesso di individuare sottogruppi nei quali il farmaco è potenzialmente dannoso, rappresentati da coloro che hanno avuto un precedente accidente cerebrovascolare (ictus o attacco ischemico transitorio). In questi pazienti non solo il rischio emorragico è apparso più marcato (5% nel gruppo prasugrel vs 2.9% nel gruppo clopidogrel) ma anche l'endpoint primario di efficacia è stato meno favorevole (19.1% nel gruppo prasugrel vs 14.4% nel gruppo clopidogrel). Anche gli anziani ed i pazienti magri (con peso <60 kg) non hanno ricevuto beneficio dal prasugrel. Tutte queste categorie di pazienti rappresentavano circa il 20% della popolazione globale dello studio. Nel restante 80% dei pazienti, il farmaco è apparso sia efficace nella riduzione dell'endpoint primario che meno rischioso per quanto riguarda le complicanze emorragiche (Tabella 1). È chiaro che questa differenziazione è solo una prima analisi e che altre, più approfondite, dovranno seguire.

Come ci ricorda il già citato editoriale di Bhatt⁸, il clinico dovrà valutare il rischio trombotico e il potenziale rischio emorragico nel singolo paziente con SCA-NSTE trattata con angioplastica coronarica. Dai dati sinora disponibili, ritengo che il farmaco dovrà essere somministrato ai diabetici e a quei pazienti in cui, per ampiezza dell'area a rischio, una trombosi di stent può portare a conseguenze cliniche catastrofiche. Di questo gruppo, a mio avviso, dovrebbero far parte i pazienti in cui è stato utilizzato uno stent a rilascio di farmaco, soprattutto se in segmenti prossimali di vaso e in situazio-

Tabella 1. Eventi osservati nei pazienti con età <75 anni, peso >60 kg, senza precedenti cerebrovascolari nello studio TRITON-TIMI 38.

	Prasugrel (n=5421)	Clopidogrel (n=5383)	p
Eventi cardiovascolari (decesso, infarto, ictus)	8.3%	11%	<0.001
Emorragie maggiori	2%	1.5%	0.17

NNT (numero di pazienti da trattare per evitare un evento cardiovascolare) = 37; NNH (numero di pazienti da trattare per procurare un danno emorragico) = 200.

ni anatomiche complesse, quali le biforcazioni o l'impianto di stent in serie in uno o più vasi coronarici (Figura 1). Le successive analisi dello studio dovrebbero fornire utili informazioni in proposito. In altri gruppi di pazienti, per i quali si teme particolarmente un evento emorragico, studi futuri dovranno appurare se una dose di mantenimento del prasugrel inferiore a quella utilizzata nello studio (10 mg) o dosi ridotte di aspirina in associazione (anche <100 mg) possano consentire un'efficacia analoga a quella sperimentata nel TRITON-TIMI 38, riducendo tuttavia i temuti sanguinamenti.

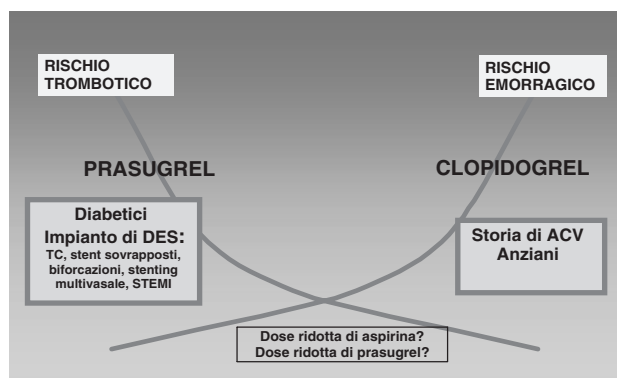


Figura 1. Nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprallivellamento del tratto ST sottoposti ad angioplastica coronarica l'utilizzo del prasugrel è consigliabile laddove il rischio trombotico è elevato e prevale su quello emorragico. Il contrario è da ritenersi per l'utilizzo di clopidogrel. ACV = accidente cerebrovascolare; DES = stent a rilascio di farmaco; STEMI = infarto miocardico con soprallivellamento del tratto ST; TC = tronco comune.

Va ricordato infine che il prasugrel è stato valutato nella SCA-NSTE sottoposta ad angioplastica coronarica, una condizione che si verifica in meno della metà dei pazienti con SCA-NSTE trattati nei nostri ospedali. In tutti gli altri pazienti il trattamento a lungo termine con clopidogrel rimane un caposaldo del trattamento farmacologico.

Bibliografia

1. Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, Wallentin L. Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review

of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. Cardiovasc Drug Rev 2007; 25: 357-74.

2. Wallentin L, Varenhorst C, James S, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. Eur Heart J 2008; 29: 21-30.

3. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al, for the PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. Circulation 2007; 116: 2923-32.

4. Serebruany VL. Aggressive antiplatelet strategies: time to reconsider? Eur Heart J 2007; 28: 2183-4.

5. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius T, Tognoni G, Fox KK, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events 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.

6. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Yoho JA, Herzog WR, Tantry US. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1392-6.

7. Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, Bernheim A, et al, for the BASKET Investigators. Cost-effectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major cardiac events in the Basel Stent KostenEffektivitäts Trial (BASKET): an 18-month analysis. Lancet 2007; 370: 1552-9.

8. Bhatt DL. Intensifying platelet inhibition - navigating between Scylla and Charybdis. N Engl J Med 2007; 357: 2078-81.

9. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al, on behalf of the Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 28: 1598-660.

10. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1998; 339: 436-43.

Il punto di vista di Maddalena Lettino*

Il controllo dell'attivazione e dell'aggregazione piastrinica ha un ruolo essenziale nella terapia dei pazienti con sindrome coronarica acuta di origine aterotrombotica e gli antiaggreganti tienopiridinici svolgono questa funzione interagendo con il recettore piastrinico P2Y₁₂ per l'ADP. Per tutti i farmaci di questo gruppo è richiesta la somministrazione di una dose di carico seguita da una dose di mantenimento giornaliero. Il clopidogrel è un profarmaco che viene trasformato in principio attivo attraverso due passaggi ossidativi del citocromo P450; alla dose di 300 mg, attualmente approvata dalla Food

*UTIC, Dipartimento di Cardiologia, Fondazione IRCCS San Matteo, Pavia

and Drug Administration come carico orale, consente di raggiungere una inibizione dell'aggregazione piastrinica pari a circa il 30% in 2-4 h, con stabilizzazione dell'effetto dopo 4-5 giorni di somministrazione di 75 mg/die¹. Il prasugrel è un nuovo tienopiridinico che richiede un solo passaggio ossidativo del citocromo P450 con una conversione a principio attivo molto più efficiente di quella del clopidogrel e con una potenza antiaggregante di circa 10 volte superiore². Il prasugrel inoltre produce un risultato più omogeneo con minore variabilità interindividuale dell'effetto antiaggregante. Uno studio condotto da Jernberg et al.³, pubblicato nel 2006 sullo *European Heart Journal*, aveva documentato che con tutte le dosi di carico e di mantenimento di prasugrel si otteneva in ogni momento temporale esplorato un'aggregabilità piastrinica residua sempre inferiore a quella prodotta dal carico abituale di 300 mg di clopidogrel e dal mantenimento di 75 mg/die. Tutto ciò ha contribuito a generare una delle ipotesi fondanti dello studio TRITON-TIMI 38, che viene esplicitata nell'introduzione del manoscritto finale: la possibilità che l'impiego di un antiaggregante più potente sull'inibizione del recettore tienopiridinico, associato ad una risposta individuale meno variabile di quella che si verifica dopo somministrazione di clopidogrel, possa generare un minor numero di eventi ischemici nei pazienti con sindrome coronarica acuta.

Lo stesso presupposto può peraltro in parte spiegare due dei limiti dello studio: la maggiore incidenza di sanguinamenti e la forzata probabilità che il prasugrel possa risultare vincente quando la somministrazione del farmaco in studio viene effettuata in un contesto in cui è raccomandata un'antiaggregazione rapida ed efficace come l'intervento di rivascolarizzazione coronarica percutanea (PCI).

Nel TRITON-TIMI 38 i pazienti assegnati al prasugrel hanno manifestato un'umentata incidenza di sanguinamenti maggiori valutati secondo i criteri TIMI (2.4 vs 1.8%, HR 1.32, intervallo di confidenza 95% 1.03-1.68, $p = 0.03$). Sfortunatamente questo eccesso di sanguinamenti maggiori include una significativa superiorità dei sanguinamenti pericolosi per la vita, che sono risultati circa il 50% in più di quelli prodotti dal clopidogrel, e dei sanguinamenti fatali, che sono stati 4 volte più frequenti (0.4 vs 0.1%, $p = 0.002$) (Figura 1). Va detto che nessuno degli studi precedenti di confronto fra prasugrel e clopidogrel aveva registrato un aumento dei sanguinamenti maggiori, nonostante fossero stati disegnati anche per valutare il profilo di sicurezza del nuovo farmaco. E questo non era accaduto solo nei volontari sani, che non avevano assunto altri farmaci, ma anche nei pazienti dello studio di fase 2 JUMBO-TIMI 26, che aveva arruolato circa 900 pazienti con cardiopatia ischemica candidati ad una PCI urgente o elettiva⁴.

Il confronto fra i due farmaci nella popolazione di oltre 13 000 soggetti del TRITON-TIMI 38 non è stato altrettanto soddisfacente sotto il profilo della sicurezza.

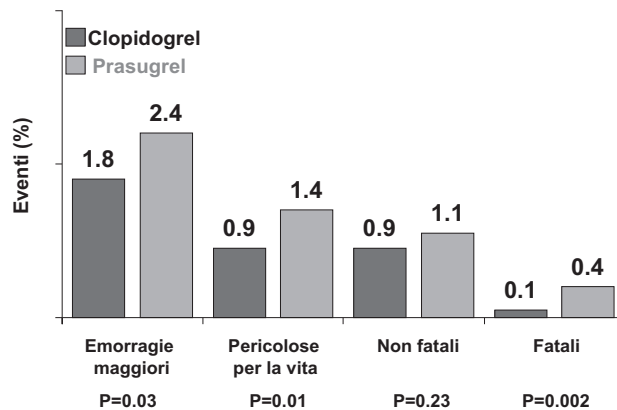


Figura 1. Complicanze emorragiche nei pazienti dello studio TRITON-TIMI 38. L'incidenza di emorragie maggiori secondo i criteri TIMI è significativamente superiore nei pazienti in terapia con prasugrel rispetto a quelli in trattamento con clopidogrel, così come le emorragie fatali o quelle pericolose per la vita.

Si parla indubbiamente di un numero assoluto molto piccolo di sanguinamenti: 146 sanguinamenti maggiori con prasugrel, di cui 85 pericolosi per la vita, vs 111 con clopidogrel (56) su circa 6700 pazienti assegnati a ciascun farmaco; le morti per complicanze emorragiche sono state rispettivamente 21 e 5. Persino osservando i dati dello studio CURE⁵ si rileva che i sanguinamenti pericolosi per la vita erano stati 135 nei pazienti trattati con l'associazione di aspirina + clopidogrel (2.2% di 6529 pazienti) e 112 nei soggetti trattati con la sola aspirina (1.8% di 6308 soggetti); i sanguinamenti fatali, non dissimili tra i due gruppi, erano stati rispettivamente 11 e 15 (0.2%), con valori percentuali a metà strada tra quelli documentati con il clopidogrel e quelli rilevati con il prasugrel nel TRITON-TIMI 38. In tutti i casi, la maggior quota dei sanguinamenti maggiori è stata attribuita ad emorragie del tratto gastrointestinale e del sito di accesso vascolare, benché nel TRITON si registrino anche emorragie intracraniche, e la loro comparsa si sia verificata sia a breve distanza dalla PCI che nel follow-up a lungo termine.

Naturalmente il peso che hanno i pochi sanguinamenti pericolosi per la vita o fatali è proporzionale al beneficio determinato dal farmaco in sperimentazione. È noto a tutti che i benefici del prasugrel rispetto al clopidogrel si sono manifestati quasi esclusivamente nella riduzione del (re)infarto senza alcun impatto sulla mortalità. In quest'ottica la potenzialità che il prasugrel possa comunque determinare un incremento seppur modesto, ancorché statisticamente significativo, delle morti per emorragie, costituisce un elemento a sfavore del suo utilizzo indiscriminato, sollecitando l'individuazione di sottogruppi di pazienti candidati, e quindi collocandolo in seconda battuta rispetto al clopidogrel. In particolare, gli autori del TRITON-TIMI 38 hanno rilevato un incremento delle emorragie nei pazienti di età >75 anni, di peso corporeo <60 kg o con precedente ictus o attacco ischemico cerebrale transitorio (TIA) (Tabella 1). Questi ultimi, a differenza dei primi che co-

Tabella 1. Emorragie maggiori nei sottogruppi di pazienti che non ottengono un beneficio clinico netto dalla somministrazione di prasugrel.

Emorragie maggiori	Prasugrel (%)	Clopidogrel (%)	HR (IC 95%)	p
Pregresso TIA o ictus	5	2.9	2.46 (0.94-6.42)	0.06
Non storia di pregresso TIA o ictus	2.3	1.8	1.26 (0.97-1.62)	0.08
Età ≥75 anni, peso <60 kg o storia di TIA/ictus	4.3	3.3	1.42 (0.93-2.15)	0.10

Gli eventi emorragici sono più numerosi nei pazienti con storia clinica di pregresso attacco ischemico transitorio (TIA) o ictus e includono anche le emorragie intracraniche. HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza.

munque hanno avuto un minor numero di eventi cardiaci avversi al follow-up, riportando un beneficio clinico neutro al netto delle complicanze emorragiche, non hanno avuto alcun beneficio in generale, aggiudicandosi la spiacevole condizione di pazienti in cui il prasugrel ha prodotto solo complicanze, incluse le emorragie intracraniche, e per i quali parrebbe essere in buona sostanza controindicato. Inutile ricordare che nell'ambito dei pazienti con manifestazioni coronariche di aterotrombosi esiste sempre una quota di soggetti con anamnesi positiva per eventi cerebrovascolari, e una quota ancora maggiore di pazienti a rischio per TIA o ictus durante il follow-up, che si ritroverebbero ad assumere la doppia antiaggregazione per la cardiopatia ischemica acuta precedente. Nello studio TRITON-TIMI 38 i pazienti con pregresso TIA o ictus rappresentano il 4% circa della popolazione totale. Se si considera poi il sottogruppo di coloro che hanno una storia di eventi cerebrovascolari, un'età ≤75 anni e un peso corporeo <60 kg, la percentuale sale a 19-20%.

Quanto al confronto tra la dose di carico convenzionale di clopidogrel di 300 mg e la dose di carico di 60 mg di prasugrel si è già detto che il raggiungimento di un'adeguata inibizione piastrinica in tempi rapidi è nettamente a favore di quest'ultima. Una dose di 600 mg di clopidogrel, che sarebbe stata più corretta nel confronto con prasugrel, ha dimostrato il conseguimento di una inibizione piastrinica maggiore e in tempi più rapidi dei 300 mg in studi di aggregazione piastrinica^{6,7} ed è pertanto suggerita dalle linee guida internazionali quando il farmaco viene iniziato nel laboratorio di emodinamica a ridosso della procedura di rivascolarizzazione^{8,9}. È anche vero che, a parziale ridimensionamento di questa obiezione, sono stati recentemente pubblicati i risultati dello studio PRINCIPLE-TIMI 44, il cui scopo era quello di valutare l'inibizione piastrinica ottenuta con le dosi di prasugrel utilizzate nel TRITON-TIMI 38 e con le alte dosi di clopidogrel (600 mg/150 mg)¹⁰. Nello studio è stata valutata l'aggregazione piastrinica a 6 h dal carico e a 15 e 30 giorni dall'inizio della terapia di mantenimento, oltre che in un certo numero di momenti temporali intermedi. L'inibizione piastrinica ottenuta con prasugrel è sempre stata superiore a quella evocata dal clopidogrel a partire da 30 min dopo la prima assunzione del farmaco fino alla fine dell'osservazione, non lasciando

pertanto sperare che in un eventuale trial di efficacia con queste dosi il confronto tra clopidogrel e prasugrel si possa eventualmente documentare un'equivalenza tra i due preparati.

Va infine sottolineato che la popolazione del TRITON-TIMI 38 non è costituita semplicemente da pazienti con sindrome coronarica acuta a profilo di rischio medio-alto e pertanto candidati ad una coronarografia precoce, ma da pazienti con sindrome coronarica acuta già studiati dal punto di vista angiografico con evidenza di coronaropatia passibile di rivascolarizzazione percutanea. Questo comporta un inevitabile *bias* di selezione della popolazione che non è più quella dei grandi trial come il CURE o gli altri studi OASIS, nei quali sono stati testati altri farmaci antitrombotici (OASIS-5)¹¹, ma una popolazione a profilo di rischio cardiovascolare potenzialmente medio-alto, dalla quale però sono stati esclusi tutti coloro che non avevano indicazione alla coronarografia urgente o non potevano essere sottoposti ad un'angioplastica per coronaropatia severa meritevole di trattamento cardiocirurgico o talmente estesa da non poter essere rivascolarizzata. Non si qualificerebbero pertanto per il prasugrel i pazienti che non sono entrati nei criteri di inclusione del TRITON-TIMI 38 e che rappresentano circa il 50-60% della popolazione totale di pazienti con sindrome coronarica acuta, e il sottogruppo di coloro che hanno precedenti clinici di malattia cerebrovascolare, età avanzata e basso peso corporeo (19-20% degli arruolati). La popolazione dei pazienti con sindrome coronarica acuta è in realtà molto più numerosa e include sia quelli troppo gravi per il TRITON-TIMI 38 che quelli a profilo di rischio medio-basso per eventi cardiovascolari a medio e lungo termine, per i quali comunque un trattamento precoce con clopidogrel associato all'aspirina, prima ancora di formulare l'indicazione ad una valutazione angiografica, resta un'opportunità indiscussa per la prevenzione delle complicanze cardiovascolari maggiori.

Bibliografia

1. Thebault JJ, Kieffer G, Lowe GD, Nimmo WS, Cariou R. Repeated-dose pharmacodynamics of clopidogrel in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 (Suppl 2): 9-14.
2. Niitsu Y, Jakubowski JA, Sugidachi A, Asai F. Pharmacolo-

- gy of CS-747 (prasugrel, LY640315), a novel, potent antiplatelet agent with in vivo P2Y₁₂ receptor antagonist activity. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31: 184-94.
3. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 1166-73.
 4. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, et al, for the JUMBO-TIMI 26 Investigators. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005; 111: 3366-73.
 5. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius T, Tognoni G, Fox KK, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events 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.
 6. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) trial. *Circulation* 2005; 112: 2946-50.
 7. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, et al, for the ALBION Trial Investigators. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 931-8.
 8. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
 9. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update 2001 guidelines for percutaneous coronary intervention). *Circulation* 2006; 113: e166-e286.
 10. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007; 116: 2923-32.
 11. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al, for the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464-76.