

Il cangrelor nei pazienti con malattia coronarica pretrattati con ticagrelor:

Lo studio Switching Antiplatelet (SWAP)-5

Francesco Bianco, Raffaele De Caterina

Keywords: cangrelor; farmacodinamica; farmacocinetica; piastrine; scambio tra antiaggreganti; ticagrelor.

Il cangrelor è un inibitore parenterale del recettore P2Y₁₂ utilizzato per la riduzione degli eventi trombotici nei pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) che non siano stati pretrattati con un inibitore orale del P2Y₁₂, come ad esempio il ticagrelor. Per le proprietà farmacologiche di cangrelor e ticagrelor è stato proposto che possa verificarsi un'interazione farmaco-farmaco durante la loro co-somministrazione. Poiché ad oggi non esistono studi clinici disegnati per escludere un'interazione farmaco-farmaco tra queste due classi farmaceutiche, gli autori dello studio SWAP-5 hanno voluto studiare gli effetti farmacodinamici antiplastrinici quando il cangrelor viene utilizzato in pazienti pretrattati con ticagrelor.

A questo scopo sono stati arruolati 20 pazienti con malattia coronarica in uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, *crossover*, di farmacocinetica e farmacodinamica. I pazienti così arruolati, sono stati pretrattati con una dose di carico di ticagrelor da 180 mg e dopo 1 ora sono stati randomizzati a placebo o cangrelor (bolo e infusione per 2 ore). I pazienti hanno effettuato il *crossover* dopo 1-4 settimane di *washout* farmacologico. L'analisi di farmacocinetica comprendeva i livelli plasmatici di ticagrelor e del suo metabolita attivo, mentre le valutazioni di farmacodinamica sono state eseguite mediante lo studio dell'aggregazione piastrinica con il VerifyNow, l'aggregometro a luce trasmessa, la fosfoproteina stimolata da vasodilatatori e il sistema di analisi della formazione di trombi totali. Tali valutazioni sono state eseguite in 7 punti temporali diversi.

Rispetto al placebo, l'aggiunta di cangrelor dopo pretrattamento con ticagrelor ha determinato una significativa riduzione della reattività piastrinica, misurata con il test VerifyNow in unità PRU (P2Y₁₂ reaction units) a 30 minuti (P = 0.001) e a 1 ora (P = 0.005) dall'inizio dell'infusione. A 2 ore dal termine dell'infusione, si è registrato il valore più basso di reattività piastrinica, che risultava simile nei due gruppi (cangrelor: 16,9 vs placebo: 12,6; differenza media: 4,3; IC al 95%: da -28,6 a 37,3) soddisfacendo i criteri di non-inferiorità

dello studio. Inoltre, i test farmacodinamici hanno tutti mostrato risultati consistenti, mentre l'analisi di farmacocinetica non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi in termini di livelli plasmatici di ticagrelor e di AR-C124910XX, il principale metabolita attivo del ticagrelor, in corso di infusione di cangrelor o placebo.

In conclusione, quindi, rispetto al placebo, l'uso di cangrelor in pazienti pretrattati con ticagrelor determina una maggiore inibizione piastrinica senza differenze nei profili farmacocinetica e farmacodinamica dopo l'interruzione dell'infusione del farmaco, indicando l'assenza di una interazione farmaco-farmaco.

Lo studio SWAP-5 nasce da un importante razionale: considerando le differenze tra inibitori orali e inibitori parenterali del recettore piastrinico P2Y₁₂, la somministrazione contemporanea di tali farmaci potrebbe determinare delle interazioni farmaco-farmaco con conseguente ridotta inibizione piastrinica durante la fase peri-procedurale. Lo studio ha invece dimostrato che nei pazienti già in trattamento con ticagrelor l'uso di cangrelor sia in grado di determinare una maggiore inibizione piastrinica in assenza di interazioni tra i due farmaci antiaggreganti. Questi risultati indicano che i pazienti sottoposti a PCI possono assumere in sicurezza un trattamento parenterale con cangrelor, nonostante abbiano già ricevuto un pretrattamento con ticagrelor, garantendo quindi una maggiore protezione antitrombotica nel passaggio dall'infusione di cangrelor all'inizio della terapia antiplastrinica orale.

Lo studio SWAP-5 dimostra quindi che è possibile superare il lasso temporale nell'inibizione piastrinica che invece si osserva nella pratica clinica contemporanea in cui gli inibitori orali del P2Y₁₂ vengono utilizzati solo dopo la sospensione del cangrelor.

Questo studio pone le basi per ulteriori studi clinici che possano valutare l'impatto di questa strategia sugli esiti ischemici ed emorragici, necessari per l'utilizzo più ampio di questo approccio nella pratica clinica quotidiana. Infatti, se da un lato i risultati osservati rassicurano i clinici sull'utilizzo del cangrelor in pazienti già trattati con ticagrelor, dall'altro è necessario valutare se ci siano ricadute sul rischio emorragico dei pazienti. Lo studio SWAP-5 dimostra che questa nuova strategia antiaggregante è efficace sulla funzione piastrinica. Sfide successive saranno da un lato la dimostrazione di sicurezza sui sanguinamenti; dall'altra la reale efficacia clinica, considerando la relativamente rapida insorgenza dell'effetto antiplastrinico del ticagrelor, che potrebbe non necessitare di un bridging con questo farmaco parenterale.

Bibliografia:

Franchi F, Ortega-Paz L, Rollini F, Galli M, Been L, Ghanem G, Shalhoub A, Ossi T, Rivas A, Zhou X, Pineda AM, Suryadevara S, Soffer D, Zenni MM, Reiter B, Gilma B, Angiolillo DJ. Cangrelor in Patients With Coronary Artery Disease Pretreated With Ticagrelor: The Switching Antiplatelet (SWAP)-5 Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023 Jan 9;16(1):36-46. doi: 10.1016/j.jcin.2022.10.034.