

La somministrazione sottocutanea di Selatogrel inibisce l'aggregazione piastrinica nei pazienti con infarto acuto del miocardio

Fonte: Sinnaeve P. et al. Subcutaneous Selatogrel Inhibits Platelet Aggregation in Patients With Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2020 May, 75 (20) 2588-2597

Nei pazienti con infarto miocardico acuto (IMA), la durata del tempo di ischemia si correla con l'estensione del danno miocardico. Ridurre la durata dell'ischemia miocardica è un principio fondamentale nella gestione IMA, poiché ogni minuto guadagnato è associato ad una potenziale salvaguardia del miocardio a rischio, nonché a migliori risultati clinici a lungo termine.

Attualmente, i farmaci antiplastrinici orali antagonisti del recettore P2Y₁₂ (prasugrel, ticagrelor e clopidogrel), utilizzati nei pazienti con IMA, soffrono di una farmacocinetica rallentata, per cui l'insorgenza dell'inibizione piastrinica ne risulta essa stessa differita. Il Selatogrel, invece, è un potente antagonista del recettore P2Y₁₂, altamente selettivo e reversibile, con rapida insorgenza e breve durata d'azione. Alla luce di questi presupposti, l'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'inibizione dell'aggregazione piastrinica a seguito della somministrazione sottocutanea di selatogrel nei pazienti con IMA.

I pazienti con IMA sono stati quindi randomizzati ad una singola dose sottocutanea di selatogrel di 8 o 16 mg. L'*endpoint* primario era costituito dalla risposta al trattamento (unità di reazione del P2Y₁₂ <100, misurate con metodo VerifyNow) 30 minuti dopo la dose somministrata. La sicurezza è stata valutata fino a 48 ore dopo l'iniezione.

In questo modo, 47 pazienti hanno ricevuto selatogrel 8 mg (n = 24) o 16 mg (n = 23) seguito da ticagrelor (n = 43) o clopidogrel (n = 1). La percentuale di *responder* dopo 30 min dalla somministrazione è stata del 91% (intervallo di confidenza unilaterale del 97,5% [IC]: dall'80% al 100%) e del 96% (IC al 97,5%: dall'87% al 100%) con 8 e 16 mg, rispettivamente (valori di p per i *responder* > 85% target; p = 0,142 e p = 0,009, rispettivamente). I tassi di risposta si sono dimostrati indipendenti dal tipo di presentazione dell'IMA, dall'età o dal sesso dei partecipanti allo studio.

Un tasso di risposta simile è stato osservato dopo 15 minuti dalla somministrazione (8 mg: 75% [IC 97,5%: dal 58% al 100%]; 16 mg: 91% [IC 97,5%: dall'80% al 100%]), e mantenuto fino a 60 minuti dalla somministrazione (8 mg: 75% [IC 97,5%: dal 58% al 100%]; 16 mg: 96% [IC 97,5%: dall'87% al 100%]). A 15 minuti, le unità mediane di reazione del P2Y₁₂ erano 51 (intervallo: da 4 a 208) per 8 mg e 9 (intervallo: da 2 a 175) per 16 mg. Selatogrel è stato ben tollerato, senza gravi complicanze emorragiche. In conclusione, la somministrazione sottocutanea di selatogrel in dose singola, in pazienti con IMA, si è dimostrata sicura e ha indotto una risposta antiplastrinica significativa, rapida e dose-dipendente.

Come già detto, cercare di ridurre il tempo di ischemia totale nell'IMA costituisce una sfida clinica e terapeutica, che richiede: 1) il riconoscimento dei sintomi da parte del paziente; 2) l'identificazione di tali sintomi come potenziale IMA; 3) la decisione del paziente di agire e 4) la possibilità di iniziare una terapia di prima linea in grado di contrastare l'IMA, con un buon profilo di sicurezza nel ridurre il rischio di sanguinamenti non necessari.

Alcuni studi hanno dimostrato come piccole differenze nella tempistica dell'assunzione dell'aspirina e della somministrazione fibrinolitica costituivano i principali determinanti per la sopravvivenza di questi pazienti. In effetti, la relazione tra riduzione del tempo di ischemia e la successiva mortalità si è dimostrata non lineare e diminuisce rapidamente con il tempo, evidenziando la necessità di un rapido trattamento antitrombotico nelle prime ore dopo l'insorgenza dei sintomi (Freimark D, Matetzky S, Leor J, et al. Timing of aspirin administration as a determinant of survival of patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Am J Cardiol* 2002;89: 381–5.).

Il meccanismo alla base di tale differenza nella risposta al trattamento è ben spiegato dagli studi sulla formazione di trombi coronarici. A seguito di una rottura della placca, le piastrine si attivano e si aggregano rapidamente, portando in pochi minuti alla formazione di un trombo arterioso ricco di piastrine e sensibile ad una rapida e potente inibizione piastrinica, anticoagulazione o rapida somministrazione di fibrinolitico; poiché le fibre di fibrina sono meno dense e non ancora stabilizzate. Oltre le 3 ore, si forma un trombo ricco di fibre di fibrina, che risulta meno sensibile alla terapia antitrombotica e richiede un trattamento meccanico aggiuntivo mediante un intervento coronarico percutaneo.

Gli Autori di questo studio hanno dimostrato come si possa raggiungere una potente inibizione piastrinica appena 15 minuti dopo l'iniezione della dose di selatogrel da 16 mg, con una concentrazione plasmatica di picco a 30 minuti e a 60 minuti dopo la dose di 8 mg. Tuttavia, il disegno dello studio rende difficile comprendere l'effetto farmacodinamico attribuito allo stesso selatogrel, poiché i pazienti sono stati trattati anche con una dose di carico di ticagrelor o clopidogrel). Il merito degli Autori è quello però di aver fornito informazioni chiave nel contesto IMA, gettando le basi per un prossimo studio di fase III, già previsto, per valutare l'efficacia clinica e la sicurezza di una singola dose sottocutanea di selatogrel 16 mg, in auto-somministrazione, nei pazienti con sospetto IMA.

Questa futura sperimentazione clinica è interessante poiché promette molto, ma solleva anche diverse sfide cliniche. Come si educa il paziente giusto per poter somministrare il farmaco al momento giusto per evitare una diagnosi differenziale? Qual è il rischio di sanguinamento associato all'auto-somministrazione di selatogrel in pazienti già trattati con un farmaco antiplastrinico senza una diagnosi confermata di infarto miocardico acuto? La specificità farmacologica di selatogrel -

azione rapida e breve effetto nel tempo - sarà sufficiente a fornire un beneficio clinico netto in tutti i pazienti coronarici sospettati di infarto miocardico acuto ricorrente? Considerando che la logica è forte per l'utilità di tale strategia nei pazienti con IMA ed elevazione del tratto ST, i risultati di una meta-analisi e una recente analisi post-hoc dell'ACCOAST mette in discussione il beneficio del pretrattamento da parte di un inibitore P2Y12 stesso nel contesto di un IMA non-ST sopra-livellato. Inoltre, bisogna considerare i risultati di non inferiorità ottenuti con farmaci simili (Cangrelor) negli studi Champion-PCI, Champion-Platform e Champion-Phoenix. Per ora, sappiamo solo che questa nuova classe di inibitori P2Y12 ha il potenziale di far risparmiare tempo in termini di inibizione piastrinica precoce.