

Studie EUCLID

– ticagrelor versus clopidogrel u ICHDK

Debora Karetová



**II. interní klinika kardiologie a angiologie
Komplexní kardiovaskulární centrum
VFN a 1. LF UK
Praha**



ORIGINAL ARTICLE

Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease

William R. Hiatt, M.D., F. Gerry R. Fowkes, M.D., Gretchen Heizer, M.S.,
Jeffrey S. Berger, M.D., Iris Baumgartner, M.D., Peter Held, M.D., Ph.D.,
Brian G. Katona, Pharm.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Lars Norgren, M.D., Ph.D.,
W. Schuyler Jones, M.D., Juuso Blomster, M.D., Marcus Millegård, M.Sc.,
Craig Reist, Ph.D., and Manesh R. Patel, M.D.,
for the EUCLID Trial Steering Committee and Investigators*



EUCLID

- EUCLID - mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá studie III. fáze klinického zkoušení s 2 paralelními skupinami: léčenými ticagrelorem 90 mg dvakrát denně nebo clopidogrelem 75 mg jednou denně.
- do studie zařazeno **13 885 nemocných se symptomatickou ICHDK** (medián věku 66 let, převaha mužů) v 811 centrech, v celkem 28 zemích.
- Vstupními kritérii zařazení: věk nad 50 let s průkazem ICHDK – na základě předchozí revaskularizace končetiny nebo průkazem hemodynamicky významné ICHDK: na základě měření indexu kotník-paže (ABI) s hodnotou nižší než 0,8, případně na základě hodnoty indexu prst-paže (TBI) nižší 0,6.



EUCLID – předpoklady studie

- superiorita kombinace ticagrelor / ASA u ICHS (v 1. roce po AKS) doložena - proti kombinaci clopidogrel / ASA (PLATO)
- u ICHDK doložena superiorita clopidogrelu proti ASA (CAPRIE)

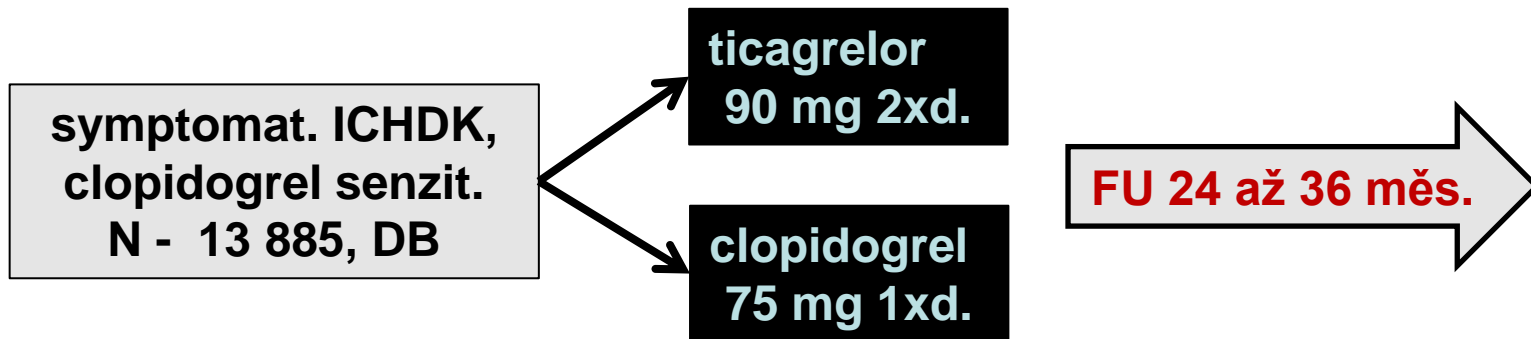
Cíl studie – zodpovězení otázky:

Je ticagrelor u ICHDK účinnější než clopidogrel?



EUCLID - návrh studie

- zařazení nem. se symptomatickou ICHDK:
po revaskularizaci (> 30 dnů)
nebo s $ABI \leq 0,80$, příp. $TBI \leq 0,6$
- vyloučení nem. rezistentní na clopidogrel (alela CYP 2C19 loss-of-function)



EUCLID – endpointy

ukazatelé účinnosti

- IM, ischemický iktus či KV mortalita (MACE)
- akutní/kritická končetinová ischemie (CLI)

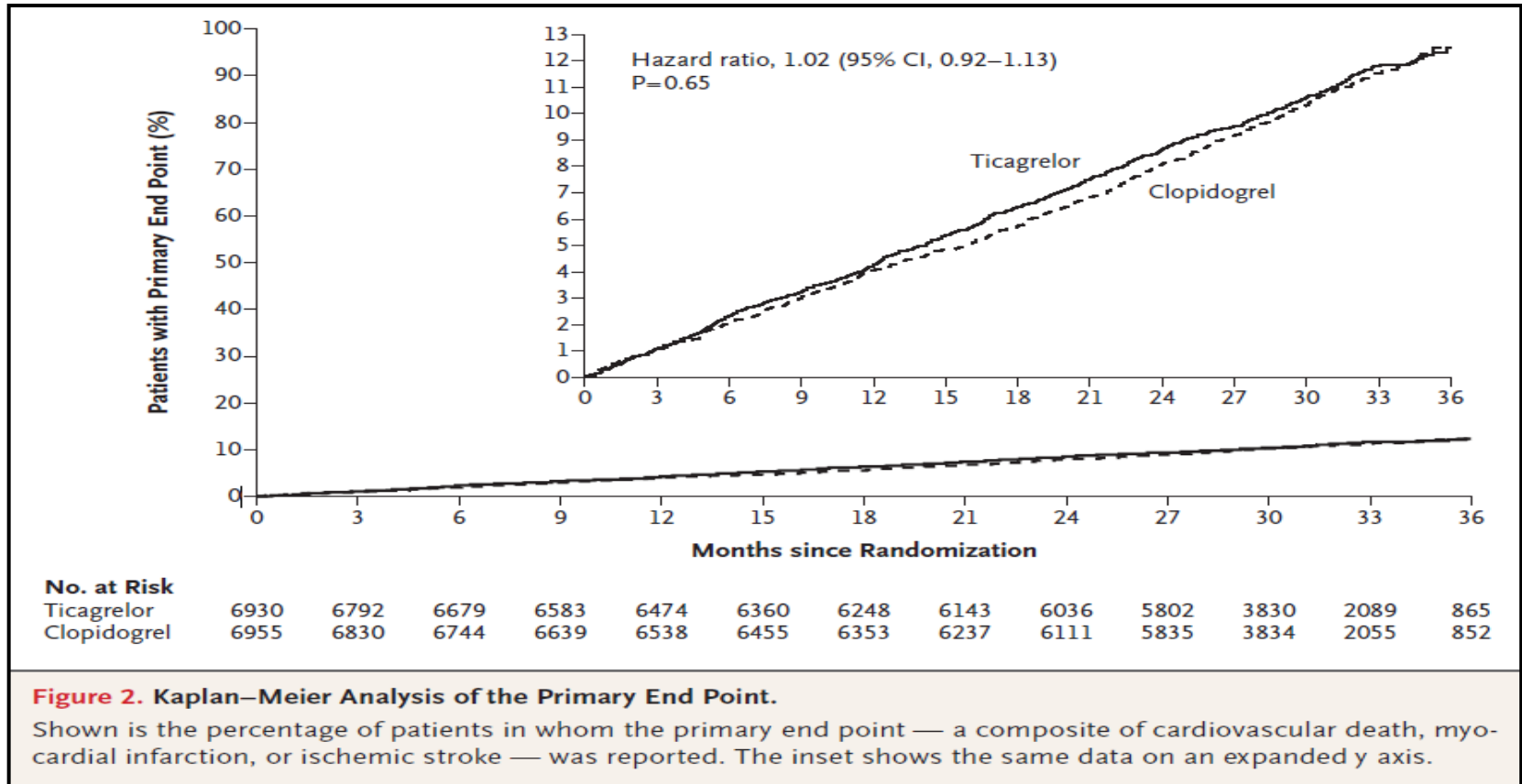
ukazatelé bezpečnosti

- velké krvácení dle TIMI
- SAE vedoucí k přerušení léčby

EUCLID – riziková populace

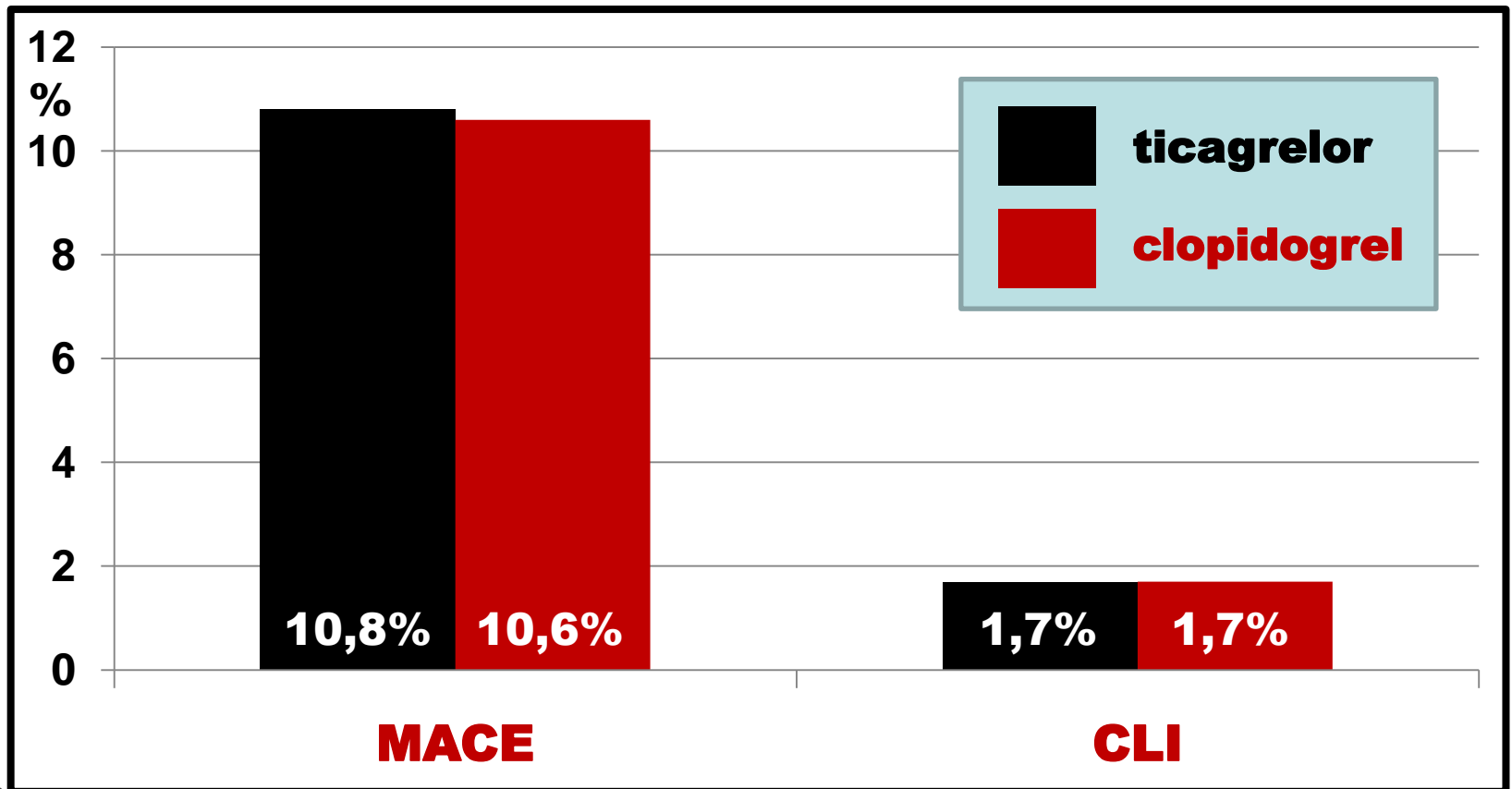
- prům. věk 66 let (28% žen), 47% bývalých a 31% současných kuřáků
- revaskularizace u 57%, prům. ABI 0,63 a v 54% významné klaudikace IIb
- 29% s ICHS a 8% po CMP

EUCLID – prim. ukazatel účinnosti: IM, CMP či KV+



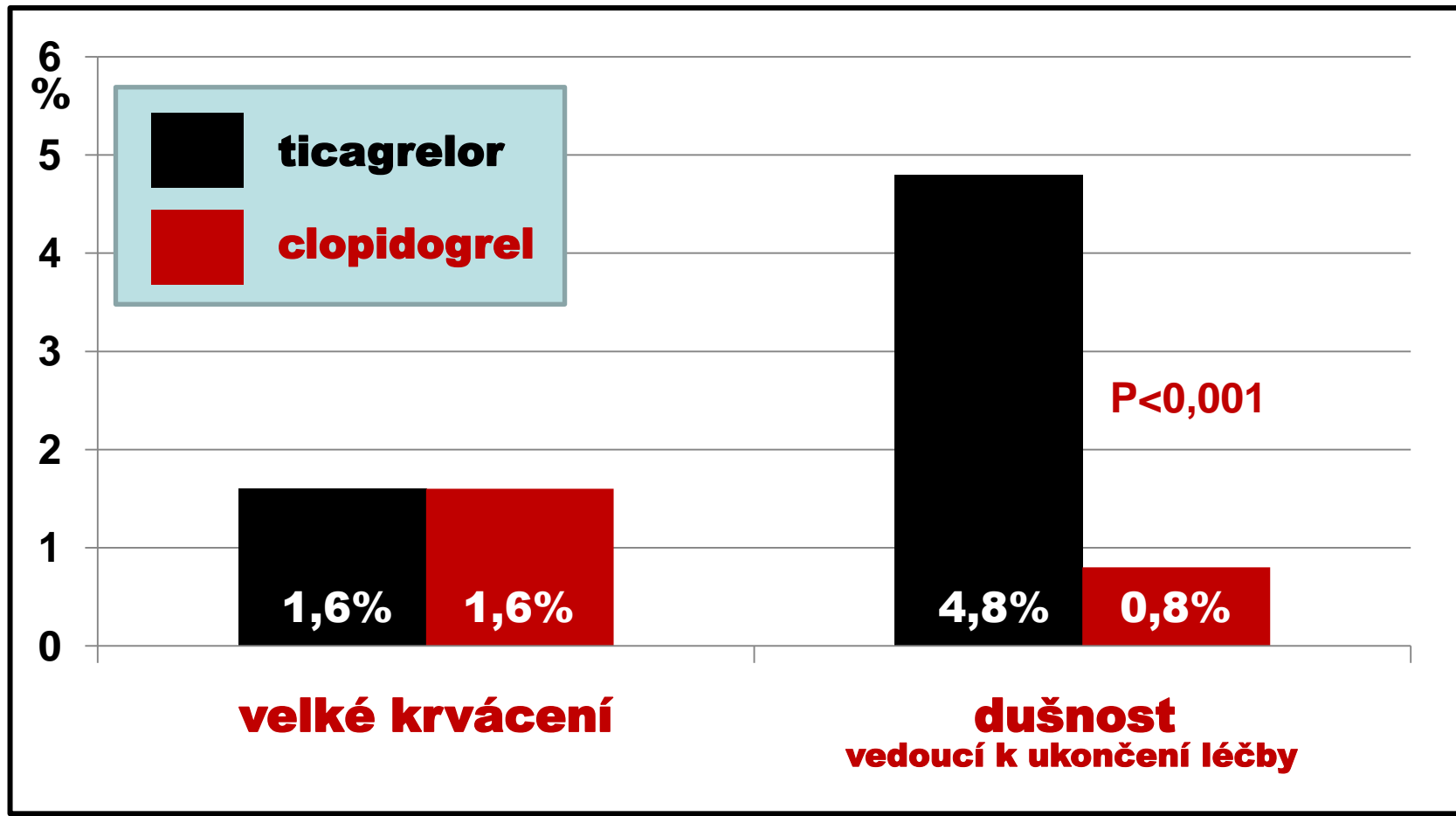
EUCLID

– ukazatelé účinnosti

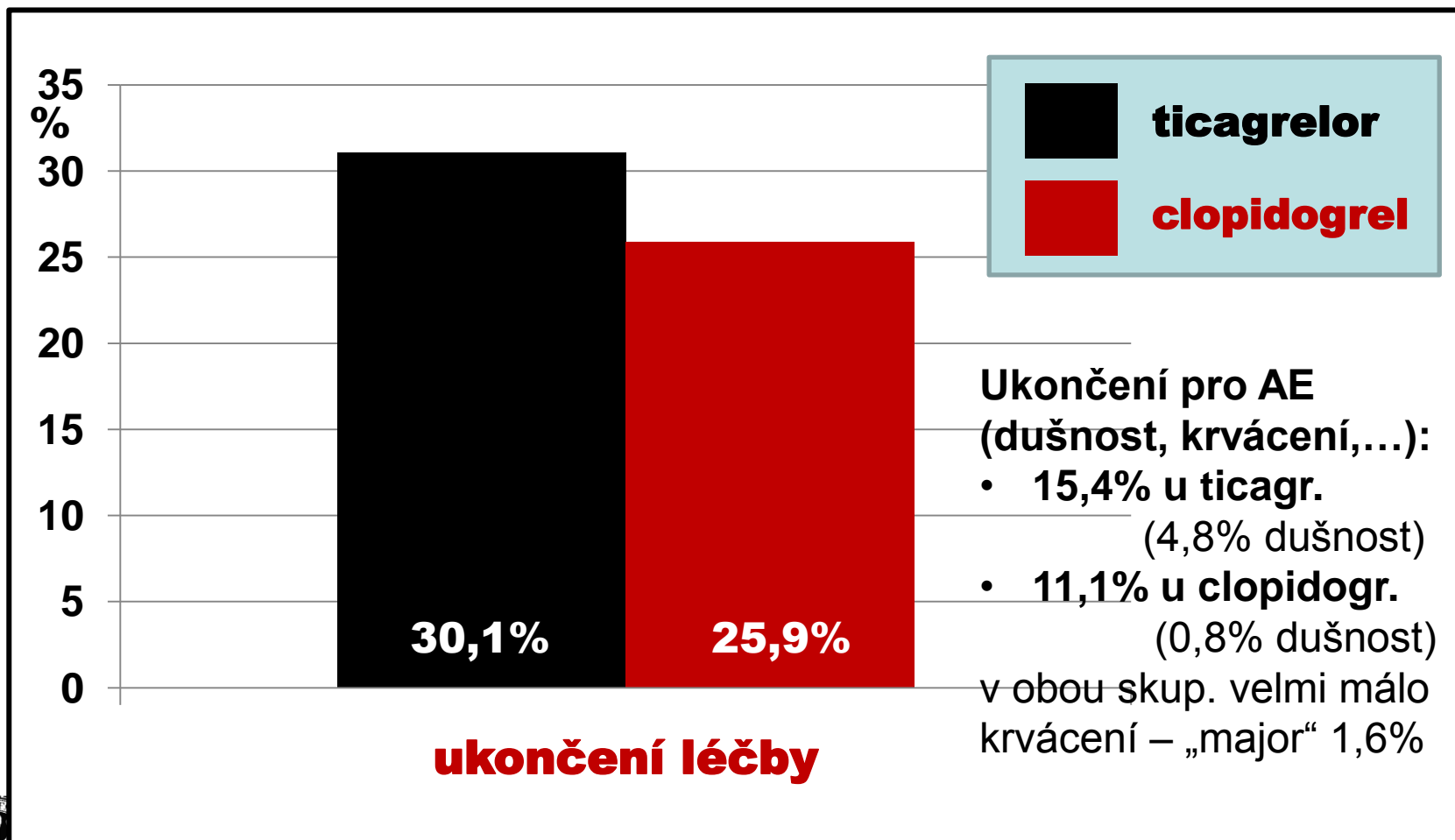


EUCLID

– ukazatelé bezpečnosti



EUCLID – předčasné ukončení léčby



EUCLID

– sek. ukazatelé účinnosti

Table 2. Efficacy Outcomes.*

Outcome	Ticagrelor (N= 6930)		Clopidogrel (N= 6955)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. (%)	event rate per 100 patient-yr	no. (%)	event rate per 100 patient-yr		
Primary outcome: cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke	751 (10.8)	4.47	740 (10.6)	4.36	1.02 (0.92–1.13)	0.65
Cardiovascular death	363 (5.2)	2.08	343 (4.9)	1.95	1.07 (0.92–1.23)	0.40
Myocardial infarction	349 (5.0)	2.40	334 (4.8)	2.38	1.06 (0.91–1.23)	0.48
Ischemic stroke	131 (1.9)	0.84	169 (2.4)	1.00	0.78 (0.62–0.98)	0.03
Key secondary efficacy outcome: cardiovascular death, myocardial infarction, ischemic stroke, or acute limb ischemia requiring hospitalization	839 (12.1)		833 (12.0)		1.02 (0.92–1.12)	0.74
Other secondary outcomes						
Death from any cause	628 (9.1)		635 (9.1)		0.99 (0.89–1.11)	0.91
Cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic or hemorrhagic stroke	766 (11.1)		759 (10.9)		1.02 (0.92–1.13)	0.72
Hospitalization for acute limb ischemia	117 (1.7)	0.86	115 (1.7)	0.79	1.03 (0.79–1.33)	0.85
Lower-limb revascularization	846 (12.2)		892 (12.8)		0.95 (0.87–1.05)	0.30
Coronary or peripheral revascularization, including limb, mesenteric, renal, carotid, or other type	1211 (17.5)		1250 (18.0)		0.97 (0.90–1.05)	0.46

* Event rates are provided only for the adjudicated events that include either the primary efficacy outcome and its components or acute limb ischemia. CI denotes confidence interval.



EUCLID

– sek. ukazatelé bezpečnosti

Table 3. Safety Outcomes.*

Outcome	Ticagrelor (N= 6910)	Clopidogrel (N= 6932)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. (%)</i>			
Primary safety outcome: TIMI major bleeding	113 (1.6)	109 (1.6)	1.10 (0.84–1.43)	0.49
Intracranial bleeding	34 (0.5)	34 (0.5)	1.06 (0.66–1.70)	0.82
Fatal bleeding	10 (0.1)	20 (0.3)	0.53 (0.25–1.13)	0.10
TIMI minor bleeding	84 (1.2)	67 (1.0)	1.32 (0.96–1.83)	0.09
Adverse events leading to discontinuation†	1063 (15.4)	766 (11.1)		
Dyspnea	330 (4.8)	52 (0.8)		<0.001
Any bleeding‡	168 (2.4)	112 (1.6)		<0.001

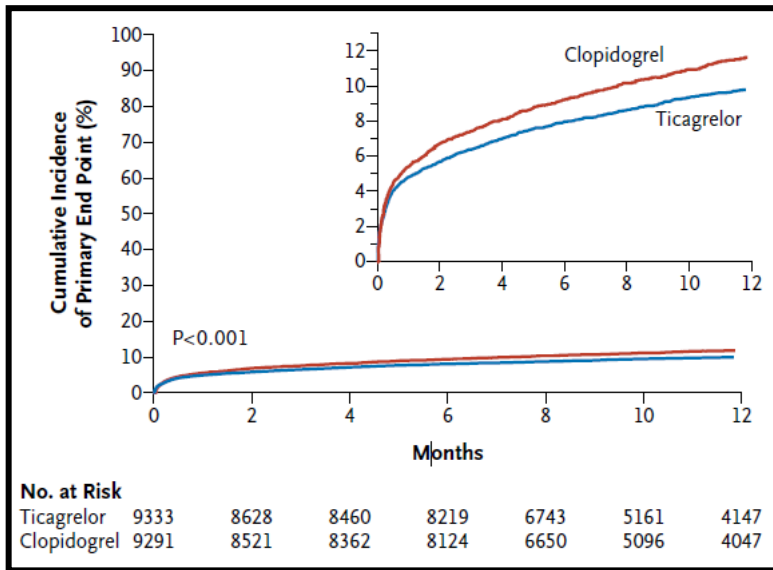
* TIMI denotes Thrombolysis in Myocardial Infarction.

† A total of 30.1% of patients in the ticagrelor group and 25.9% in the clopidogrel group prematurely discontinued the assigned study drug during follow-up. Included in this group were patients who discontinued the study drug because of adverse events, those in whom the primary end point occurred, and those who died.

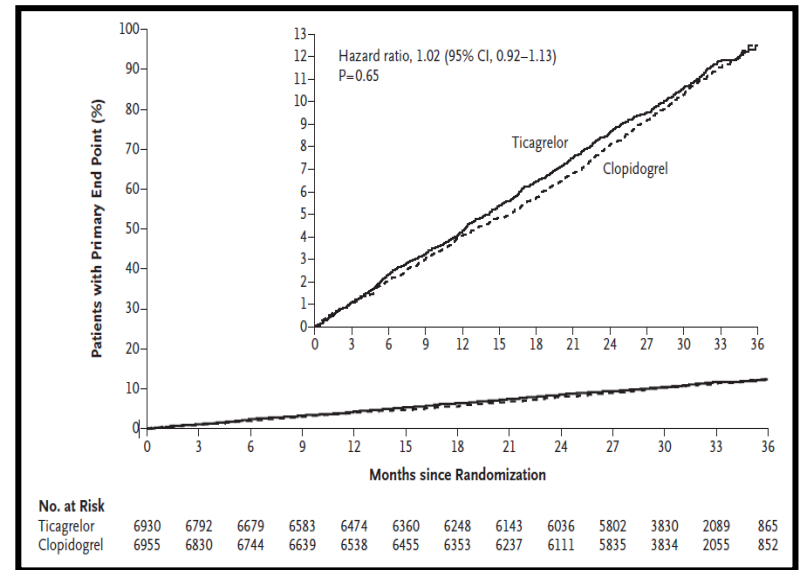
‡ This category includes adverse events leading to the permanent discontinuation of a study drug because of a bleeding event that was documented by the investigator on a case-report form; these events included unadjudicated minimal bleeding.



Jak vysvětlit diskrepanci studie PLATO a studie EUCLID?



PLATO: superiorita ticagreloru – pokles MACE o 16% u AKS



EUCLID: srovnatelná účinnost i bezpečnost ticagreloru a clopidogrelu u ICHDK



EUCLID x PLATO

rozdíly v populaci

- vyloučení nemocní s geneticky podmíněnou rezistencí na clopidogrel

rozdíly v indikaci a ve fázi choroby

- u akut. koron příhod má protideštičková léčba větší význam než u stabil. ICHDK
- v akutní fázi trombembolické příhody dominuje vývoj destičkového trombu, v chronické fázi obstrukce plátem



EUCLID - souhrn

- vyloučíme-li pacienty s rezistencí na clopidogrel, pak u nemocných se stabilizovanou ICHDK se nepotvrdila superiorita ticagreloru proti clopidogrelu
- bezpečnost byla srovnatelná
- snášenlivost clopidogrelu byla lepší (méně nemocných vysadilo léčbu pro dušnost)



Take home message

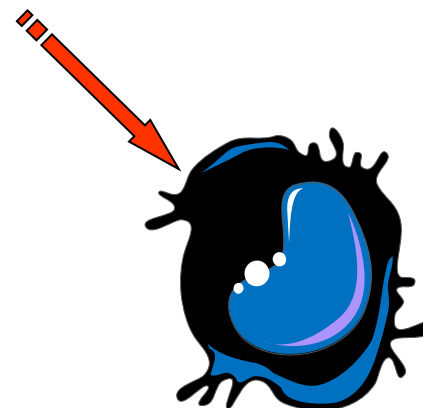
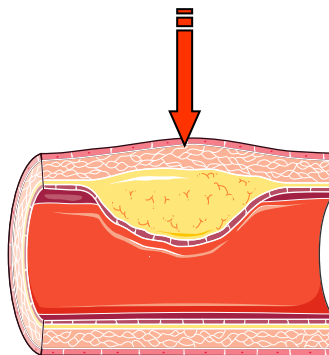
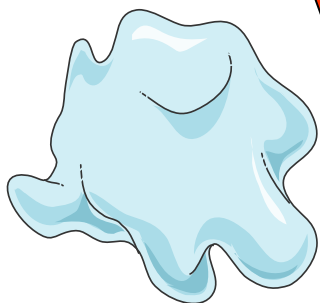
- nepotvrzena superiorita ticagreloru u chronické ICHDK,
- za podmínky: vyloučíme-li semi- a non-respondéry k léčbě klopidogrelem
- ale: výsledky studie neodrážejí běžnou léčebnou praxi
- nicméně: lékem č. 1 u chronické ICHDK stále ASA nebo klopidogrel



Ticagrelor

- efekt blokády ADP rec. $P2Y_{12}$

ticagrelor



***blokáda ADP rec. $P2Y_{12}$
v trombocytu***

- ***inhibice aktivace***
- ***inhibice degranulace***
- ***inhibice agregace***

***blokáda ADP rec. $P2Y_{12}$
v cévní stěně***

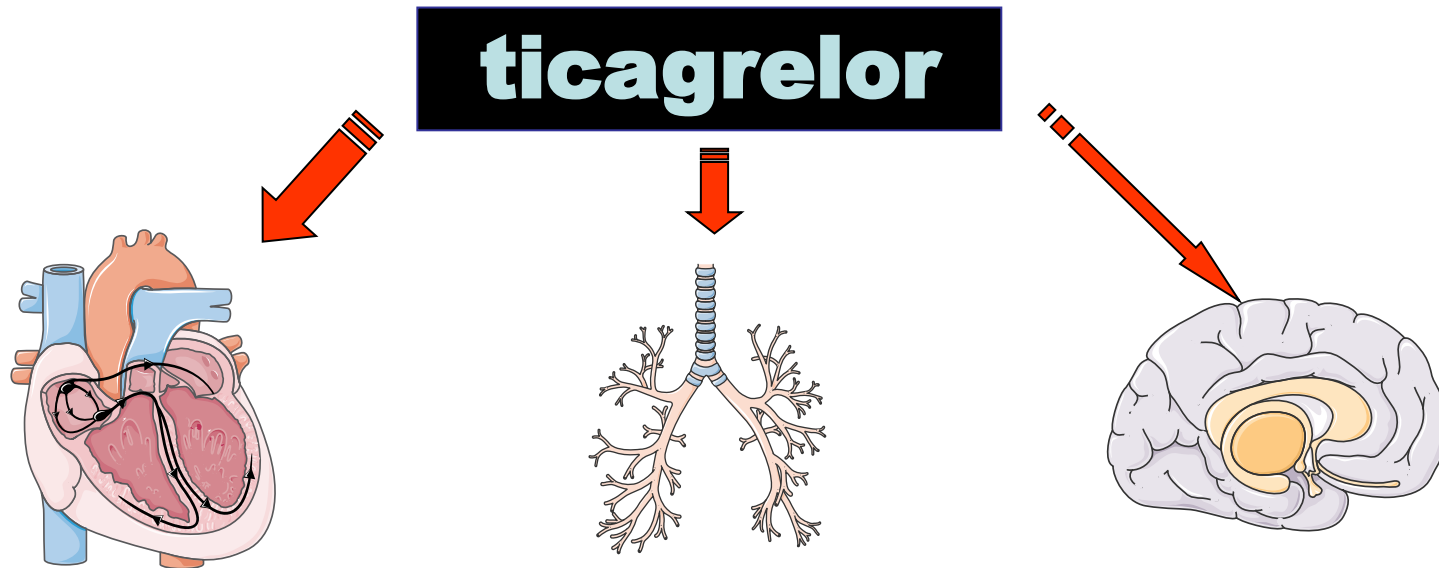
- ***inhibice vazospastických reakcí***

***blokáda ADP rec. $P2Y_{12}$
v monocyту a mikroglíích***

- ***inhibice zánětlivých pochodů***

Ticagrelor (der. adenosinu)

– *efekt aktivace adenosinových rec.*



aktivace adenosin. rec.

v myokardu

- *inhibice tvorby vzruchu*
- *inhib. vedení vzruchu*
- *zvýšení odolnosti myokardu k ischemii*

aktivace adenosin. rec. ve stěně bronchů

- *bronchospastické reakce ?*

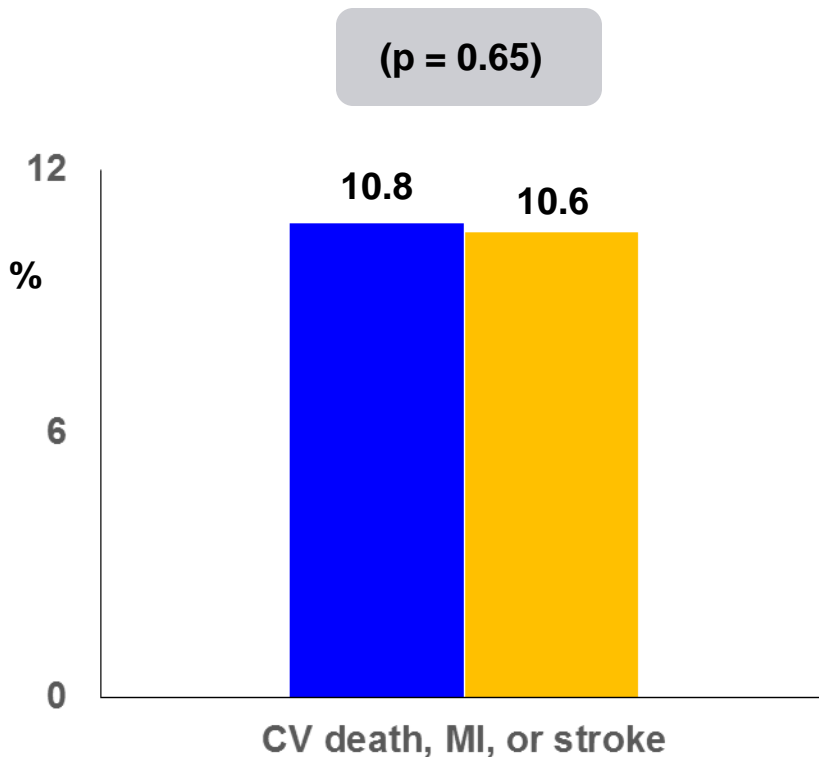
aktivace adenosin. rec.

v dechovém centru

- *stimulace dechu*

EUCLID

Trial design: Patients with peripheral arterial disease (PAD) were randomized to ticagrelor 90 mg twice daily (n = 6,930) vs. clopidogrel 75 mg daily (n = 6,955).



Results

- CV death, MI, or ischemic stroke: 10.8% of the ticagrelor group vs. 10.6% of the clopidogrel group (p = 0.65)
- Acute limb ischemia: 1.7% with ticagrelor vs. 1.7% with clopidogrel
- Major bleeding: 1.6% with ticagrelor vs. 1.6% with clopidogrel
- Dyspnea resulting in drug discontinuation: 4.8% with ticagrelor vs. 0.8% with clopidogrel (p < 0.001)

Conclusions

- Among patients with symptomatic PAD, ticagrelor was not superior to clopidogrel in preventing major adverse cardiac events
- Acute limb ischemia and major bleeding were also similar between treatment groups



Ticagrelor



Clopidogrel