



Università degli Studi di Messina
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE
DIRETTORE PROF. GIOVANNI RAIMONDO
* * *

AVVISO PUBBLICO

per Enti/Aziende interessati a finanziare/cofinanziare il progetto di ricerca scientifica:

Pattern di utilizzo degli inibitori piastrinici endovenosi ed orali nei pazienti sottoposti a procedure di stenting coronarico

1- CARATTERISTICHE DEL PROGETTO

- a) Promotore dello studio: Gruppo di Ricerca "Cardiologia Interventistica" del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Messina, Responsabile Scientifico Prof. Giuseppe Andò (RU MED/11)
- b) Struttura coinvolta: Gruppo di Ricerca "Cardiologia Interventistica" del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Messina, Responsabile Scientifico Prof. Giuseppe Andò (RU MED/11)

(https://www.unime.it/sites/default/files/CARDIOLOGIA%20INTERVENTISTICA_Resp.%20Scient.%20Prof.%20Giuseppe%20Andò.pdf)

- c) Valore del progetto: Euro 20.000 (ventimila), così suddivisi:

- acquisizione di attrezzature informatiche (15%);
- raccolta dati e analisi statistica (15%);
- presentazione risultati a congressi e divulgazione alla classe medica (35%);
- preparazione e pubblicazione lavori scientifici (35%).

d) Il supporto richiesto verrà impiegato esclusivamente per la conduzione dello studio e il progetto sarà effettuato in conformità e nel rispetto delle disposizioni di cui al Decreto del Ministero della Salute del 17 dicembre 2004.

e) Durata progetto: 12 mesi con inizio in seguito all'approvazione da parte del Comitato Etico Interaziendale di Messina

f) Responsabile del progetto e della relazione intermedia e finale: Prof. Giuseppe Andò (giuseppe.ando@unime.it)

2- SCADENZA DELL'AVVISO E LETTERE DI INTENTI

2.1. Le lettere di intenti relative all'avviso de quo, redatte in conformità al modello fac-simile riportato in calce al presente avviso, dovranno pervenire **entro e non oltre il 30 novembre 2020**.

2.2. Saranno considerate valide le lettere di intenti inoltrate, entro la data di scadenza dell'avviso, a mezzo PEC all'indirizzo dipartimento.dimed@pec.unime.it, indicando nell'oggetto: "AVVISO PUBBLICO per Enti/Aziende interessati a finanziare/cofinanziare il

progetto di ricerca scientifica: **Pattern di utilizzo degli inibitori piastrinici endovenosi ed orali nei pazienti sottoposti a procedure di stenting coronarico**

3- DESCRIZIONE DEL PROGETTO

3.1 Introduzione

La gestione di pazienti complessi rappresenta ad oggi un modello di lavoro integrato tra specialisti dove lo scambio di informazioni ed il coordinamento delle varie figure coinvolte è fondamentale per ottimizzare i risultati terapeutici ed utilizzare in modo razionale le risorse disponibili. La gestione della terapia in pazienti con plurime comorbidità, sottoposti a procedure anche molto complesse, rende necessaria la stretta collaborazione tra specialisti in modo da creare sia delle "reti" ospedale-territorio sia delle "reti" inter-ospedaliere in grado di individuare i pazienti a più alto rischio, di stilare rapidamente un percorso diagnostico condiviso, di instaurare precocemente le terapie farmacologiche e interventistiche ottimali. Inoltre un follow-up ottimizzato non può prescindere dalla stretta interazione con gli specialisti presenti sul territorio e con i medici di famiglia, in quanto la personalizzazione delle strategie inizia nella fase ospedaliera ma deve essere costantemente riadattata nel periodo successivo al ricovero al fine della prevenzione secondaria degli eventi ricorrenti. In questo scenario si inseriscono le tematiche della inibizione piastrinica endovenosa nei pazienti che devono essere sottoposti, in elezione, in urgenza o in emergenza, a procedure di impianto di stent coronarico, e della transizione alla terapia antiaggregante orale e del suo mantenimento.

Le attuali linee guida raccomandano la precoce inibizione del recettore P2Y₁₂ in pazienti con sindrome coronarica acuta[1]. Una strategia di inibizione precoce di tale recettore mediante farmaci a via di somministrazione orale presenta tuttavia importanti limitazioni. Il tempo di latenza tra somministrazione ed effetto farmacologico, anche nel caso dei nuovi inibitori Prasugrel e Ticagrelor, è comunque misurabile in ore nei pazienti con infarto miocardico e soprasslivellamento del tratto ST (STEMI) mentre è del tutto imprevedibile nei pazienti con compromissione emodinamica, sottoposti a ventilazione meccanica, sedati, o con nausea e vomito[2, 3]. Tale profilo farmaco-cinetico mal si adatta ad una strategia di rivascolarizzazione che negli ultimi anni è divenuta sempre più precoce; infatti questo periodo di latenza nell'inibizione piastrinica espone i pazienti ad un aumentato rischio di complicanze trombotiche precoci ed evidenzia la necessità di definire una strategia farmacologica che comporta un'inibizione piastrinica più efficace nel periodo peri-procedurale[4, 5].

Inoltre, solo nel 60-70% dei pazienti con sindrome coronarica acuta l'angiografia coronarica diagnostica esita in una angioplastica coronarica[6, 7]. La prolungata durata dell'azione antiaggregante (3-10 giorni) dopo sospensione degli inibitori orali espone i restanti pazienti, trattati conservativamente o mediante rivascolarizzazione chirurgica, ad un aumentato rischio emorragico connesso alla procedura diagnostica invasiva e/o all'intervento chirurgico[8]. Le stesse considerazioni valgono per i pazienti che, durante angioplastica, sperimentano complicanze emorragiche correlate alla procedura.

Sono attualmente a disposizione due strategie di inibizione piastrinica endovenosa: gli inibitori delle glicoproteine 2b/3a (GPI), di cui attualmente viene utilizzato nella pratica clinica il Tirofiban e gli inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂, di cui attualmente viene utilizzato nella pratica clinica il Cangrelor. Cangrelor, grazie alla sua breve emivita ed un meccanismo di escrezione indipendente dalla funzione renale ed epatica, ha caratteristiche farmacocinetiche tali da consentire di attenuare il rischio emorragico di eventuali procedure cardio-chirurgiche urgenti e a gestire favorevolmente

eventuali complicanze emorragiche delle procedure di interventistica coronarica[9, 10]. Per converso, la rapidità, uniformità e potenza d'azione di Cangrelor, misurate con tecniche di analisi di laboratorio della reattività piastrinica, sono apparse inferiori rispetto al Tirofiban in un recente studio meccanicistico condotto in pazienti con infarto miocardico acuto STEMI [11].

Non sono a disposizione dati farmacodinamici recenti sulla possibile transizione da Tirofiban ai nuovi inibitori P2Y12 Prasugrel e Ticagrelor. Non sembrano esserci interazioni farmacologiche tra Cangrelor e Ticagrelor quando la dose di carico di Ticagrelor viene somministrata all'inizio dell'infusione di Cangrelor[4]. Invece la transizione da Cangrelor a una tienopiridina (Clopidogrel e Prasugrel) dopo impianto di stent è complicata da un effetto competitivo farmacodinamico tra Cangrelor e il metabolita attivo delle tienopiridine[12, 13] ed è quindi necessaria una finestra temporale[14, 15] tra la somministrazione dei due farmaci che espone i pazienti al rischio di aggregazione piastrinica e trombosi di stent[16], in particolare in caso di utilizzo di Clopidogrel[5].

3.2 Obiettivo primario

Identificare i pattern di utilizzo degli inibitori piastrinici endovenosi nei pazienti che afferiscono al laboratorio di emodinamica in un periodo di studio consecutivo di 12 mesi per essere sottoposti a procedure di impianto di stent coronarico in base a

- Presentazione clinica come coronaropatia stabile, sindrome coronarica acuta NSTEMI o infarto miocardico acuto STEMI;
- Provenienza dalla UOC di Cardiologia dell'AOU Policlinico, dal Pronto Soccorso dell'AOU Policlinico o da altri Ospedali;
- Pre-esistente trattamento con inibitori orali del recettore P2Y12 con dose di carico o con dose cronica di mantenimento
- Utilizzo dell'inibitore piastrinico endovenoso come *default* o in *bailout*

3.3 Obiettivo secondario

Verifica di eventuali differenze negli outcome a breve termine (30 giorni) che a lungo termine (al più lungo follow-up disponibile), sia in termini di eventi ischemici (mortalità cardiovascolare, infarto miocardico, stroke, necessità di rivascolarizzazione urgente) che emorragici (sanguinamenti secondo la scala BARC) stratificando i pazienti in base alla presentazione clinica, ai pattern di utilizzo degli inibitori piastrinici endovenosi e all'utilizzo dei tre diversi inibitori orali del P2Y12 Clopidogrel, Prasugrel e Ticagrelor.

3.4 Materiali e metodi

Tipologia dello studio: retrospettivo.

Criteri di inclusione:

- Tutti i pazienti di età >18 anni sottoposti a procedure di impianto di stent e che hanno ricevuto un trattamento antiplastrinico endovenoso in un periodo di osservazione di 12 mesi successivo al momento in cui Cangrelor e Tirofiban sono stati contemporaneamente disponibili per l'utilizzo clinico.

Raccolta dati. Verranno raccolti retrospettivamente in un database informatizzato:

- Dati anamnestici e clinici
- Dati relativi alla procedura

- Dati relativi alla terapia intraospedaliera ed alla dimissione
- Dati di follow-up a 30 giorni e a lungo termine fino al più lungo follow-up disponibile

Numero pazienti arruolabili: 50-100/anno

4. BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- [1] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40:87-165.
- [2] Parodi G, Valenti R, Bellandi B, Migliorini A, Marcucci R, Comito V, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. J Am Coll Cardiol. 2013;61:1601-6.
- [3] Valgimigli M, Tebaldi M, Campo G, Gambetti S, Bristot L, Monti M, et al. Prasugrel versus tirofiban bolus with or without short post-bolus infusion with or without concomitant prasugrel administration in patients with myocardial infarction undergoing coronary stenting: the FABOLUS PRO (Facilitation through Aggrastat By drOpping or shortening Infusion Line in patients with ST-segment elevation myocardial infarction compared to or on top of PRasugrel given at loading dOse) trial. JACC Cardiovasc Interv. 2012;5:268-77.
- [4] Franchi F, Rollini F, Rivas A, Wali M, Briceno M, Agarwal M, et al. Platelet Inhibition With Cangrelor and Crushed Ticagrelor in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. Circulation. 2019;139:1661-70.
- [5] Hochholzer W, Kleiner P, Younas I, Valina CM, Loffelhardt N, Amann M, et al. Randomized Comparison of Oral P2Y12-Receptor Inhibitor Loading Strategies for Transitioning From Cangrelor: The ExcelsiorLOAD2 Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10:121-9.
- [6] Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2006;355:2203-16.
- [7] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361:1045-57.
- [8] Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyra M, Welsby IJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. JAMA. 2012;307:265-74.
- [9] Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. N Engl J Med. 2013;368:1303-13.
- [10] Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. The Lancet. 2013;382:1981-92.
- [11] Gargiulo G, Esposito G, Avvedimento M, Nagler M, Minuz P, Campo G, et al. Cangrelor, Tirofiban and Chewed or Standard Prasugrel Regimens in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Primary Results of the FABOLUS FASTER Trial. Circulation. 2020.
- [12] Schneider DJ, Agarwal Z, Seecheran N, Gogo P. Pharmacodynamic Effects When Clopidogrel is Given Before Cangrelor Discontinuation. J Interv Cardiol. 2015;28:415-9.
- [13] Schneider DJ, Seecheran N, Raza SS, Keating FK, Gogo P. Pharmacodynamic effects during the transition between cangrelor and prasugrel. Coron Artery Dis. 2015;26:42-8.
- [14] Rollini F, Franchi F, Angiolillo DJ. Switching P2Y12-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease. Nat Rev Cardiol. 2016;13:11-27.
- [15] Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor-Inhibiting Therapies. Circulation. 2017;136:1955-75.
- [16] Erlinge D. Cangrelor for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. Circulation. 2019;139:1671-3.

Il Responsabile del Progetto

Prof. Giuseppe Andò



Il Direttore del Dipartimento

Prof. Giovanni Raimondo



LETTERA DI INTENTI (FAC SIMILE)

_____, con sede legale in _____,
via _____ N. _____ C.F. _____ e
P.I. _____, nella persona del legale rappresentante
_____ facendo seguito all'avviso
pubblico _____

COMUNICA

la propria disponibilità a finanziare il progetto di cui all'avviso succitato e dichiara, fin da ora, di accettare le condizioni contrattuali formulate nell'avviso e gli impegni, previsti dalla normativa in materia, che saranno meglio dettagliati nel contratto che si andrà a sottoscrivere.

Da allegare una lettera con evidenza di:

- breve illustrazione dell'attività svolta dalla Società che intende candidarsi per la sponsorizzazione;
- indicazione del progetto cui va destinato l'importo offerto;
- entità della somma offerta;
- impegno all'erogazione della somma in unico versamento;
- indicazione dell'indirizzo di posta elettronica e del nominativo del proprio referente.

Firma Legale del Rappresentante
