

Quel anti-agrégant plaquettaire en 2010 dans les SCA ST-

Didier Carrié

Cardiologie

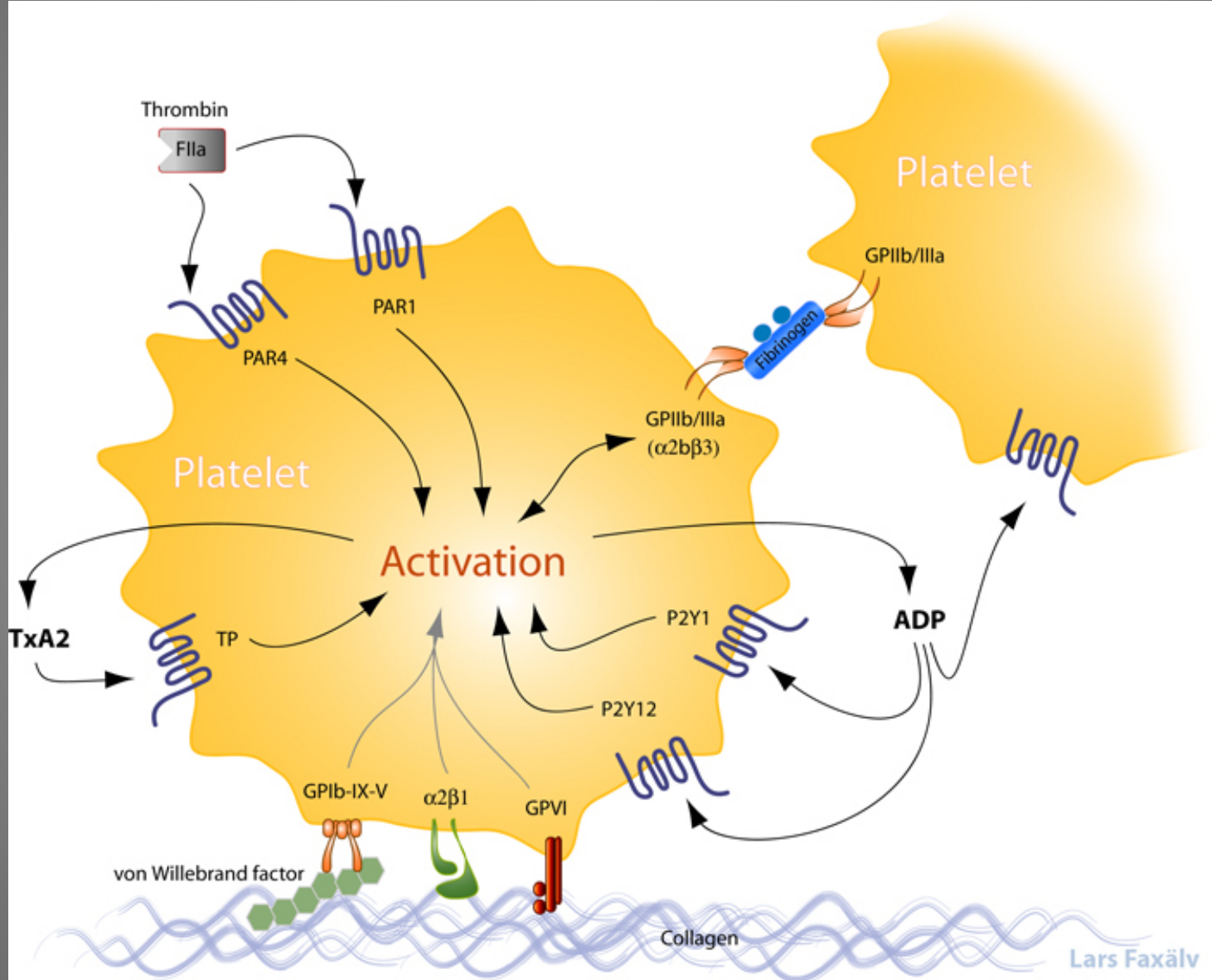
CHU TOULOUSE Rangueil

APPAC

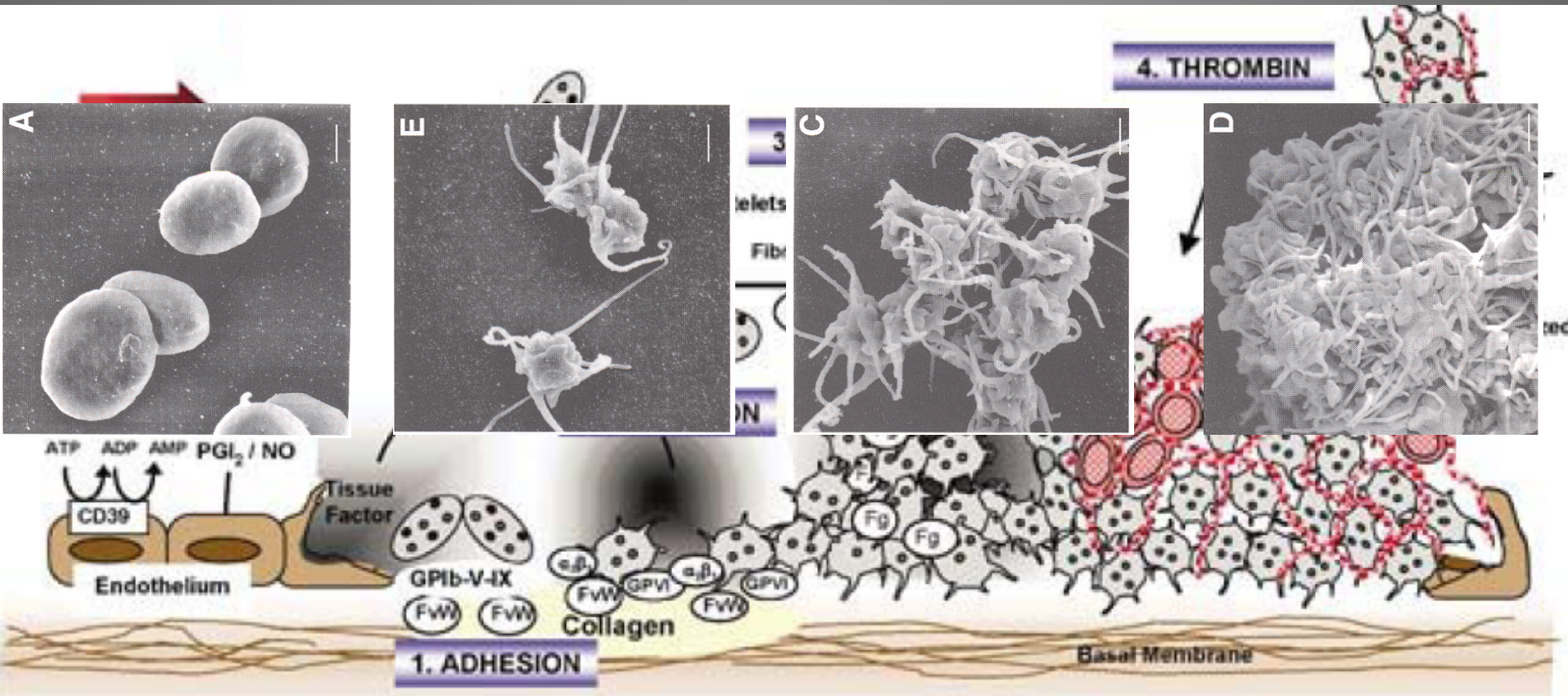
10-06-10

Hémostase primaire: rappels de physiologie

Les différentes voies d'activation plaquettaire



Les différentes étapes de l'activation plaquettaire lors de la formation d'un thrombus hémostatique



Tests biologiques de réponse plaquettaire aux AA

Concept de résistance

Intérêt du monitoring

- Thrombose de stent remise au goût du jour par utilisation large des DES
- Thromboses tardives
- Rare mais grave. Mortalité 50%. Sous estimé par mort subite ?

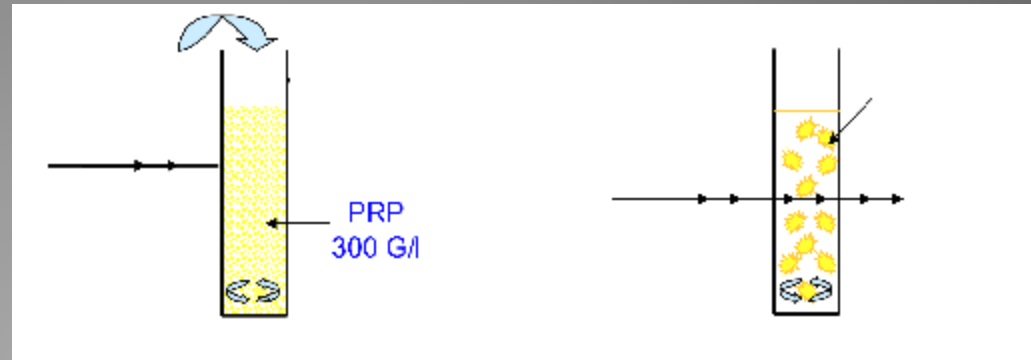
Profil biologique idéal

Thrombose

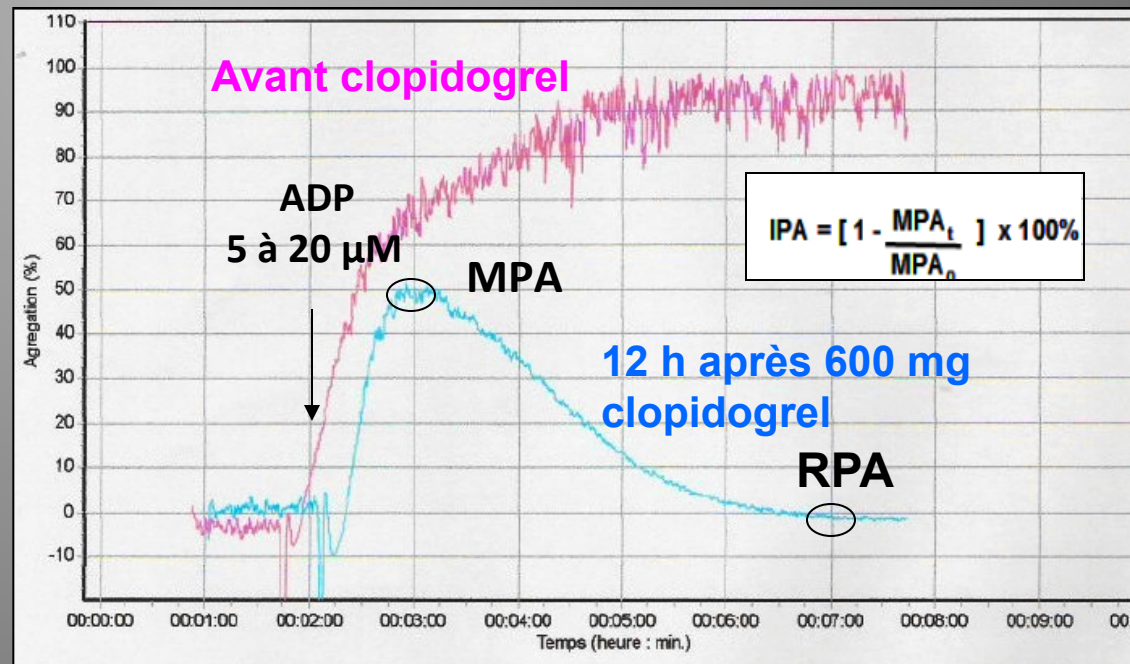
Hémorragie

++ Réactivité plaquettaire --

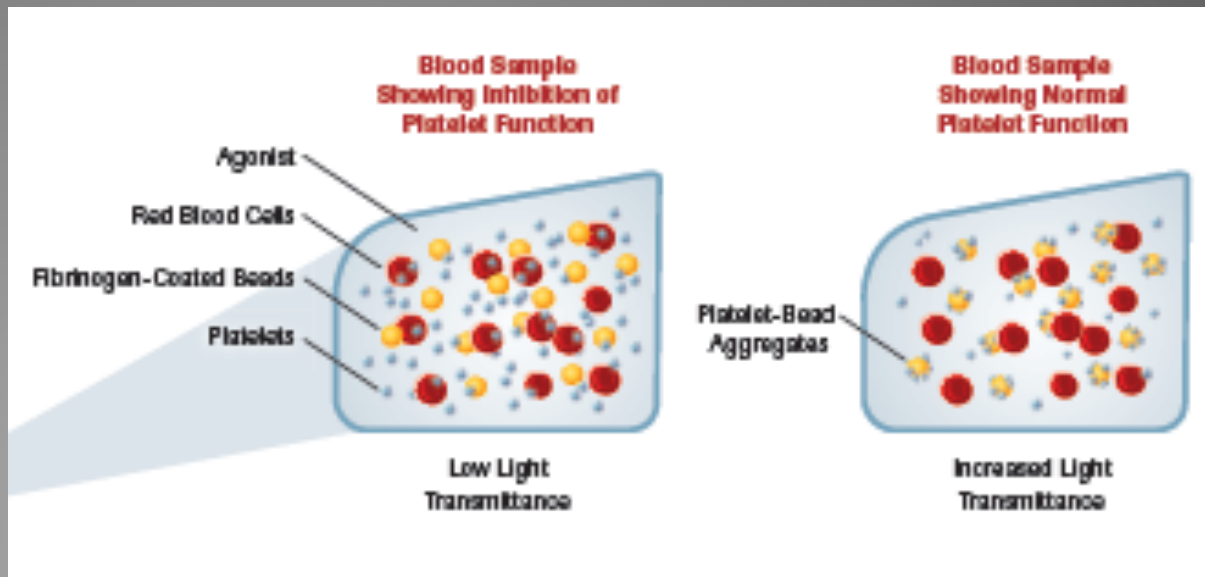
Agrégométrie



- Gold standard
- Long
- Etapes de centrifugation
- Laboratoire expérimenté
- Non standardisé

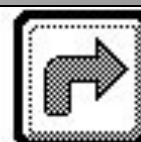


Verify now



- Au lit du malade
- Simplicité
- Coûteux
- Réponse plaquettaire globale (aspirine, plavix, antiGp)

27-Apr-2005
10:34:30
123
PRU: 164
VerifyNow™ P2Y12

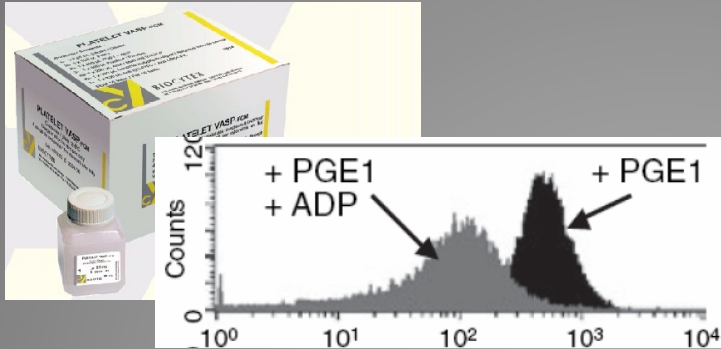


27-Apr-2005
10:34:30
Base: 328
Inhibition: 50%
VerifyNow™ P2Y12



Autres tests

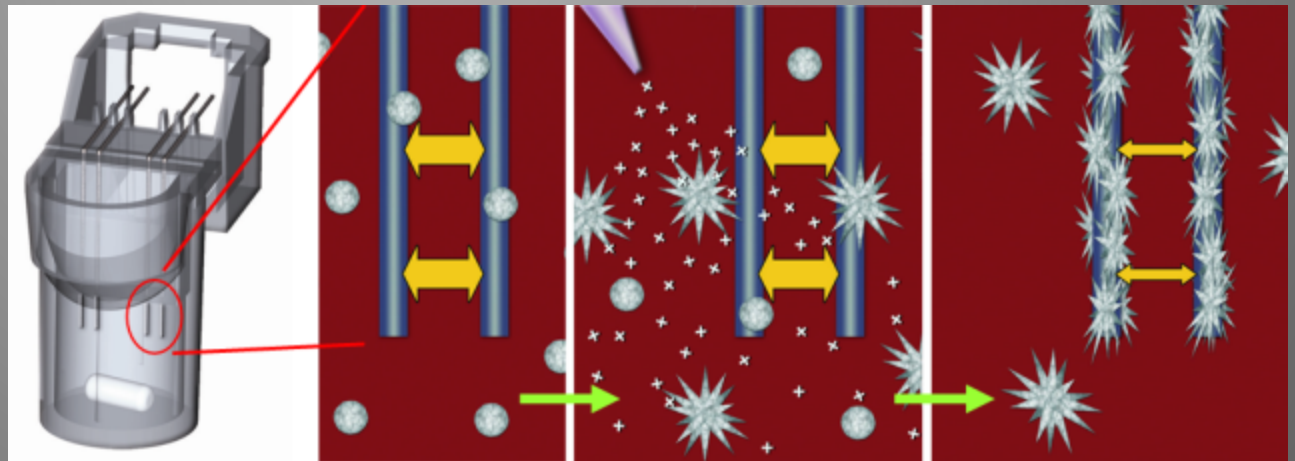
VASP



PFA 100

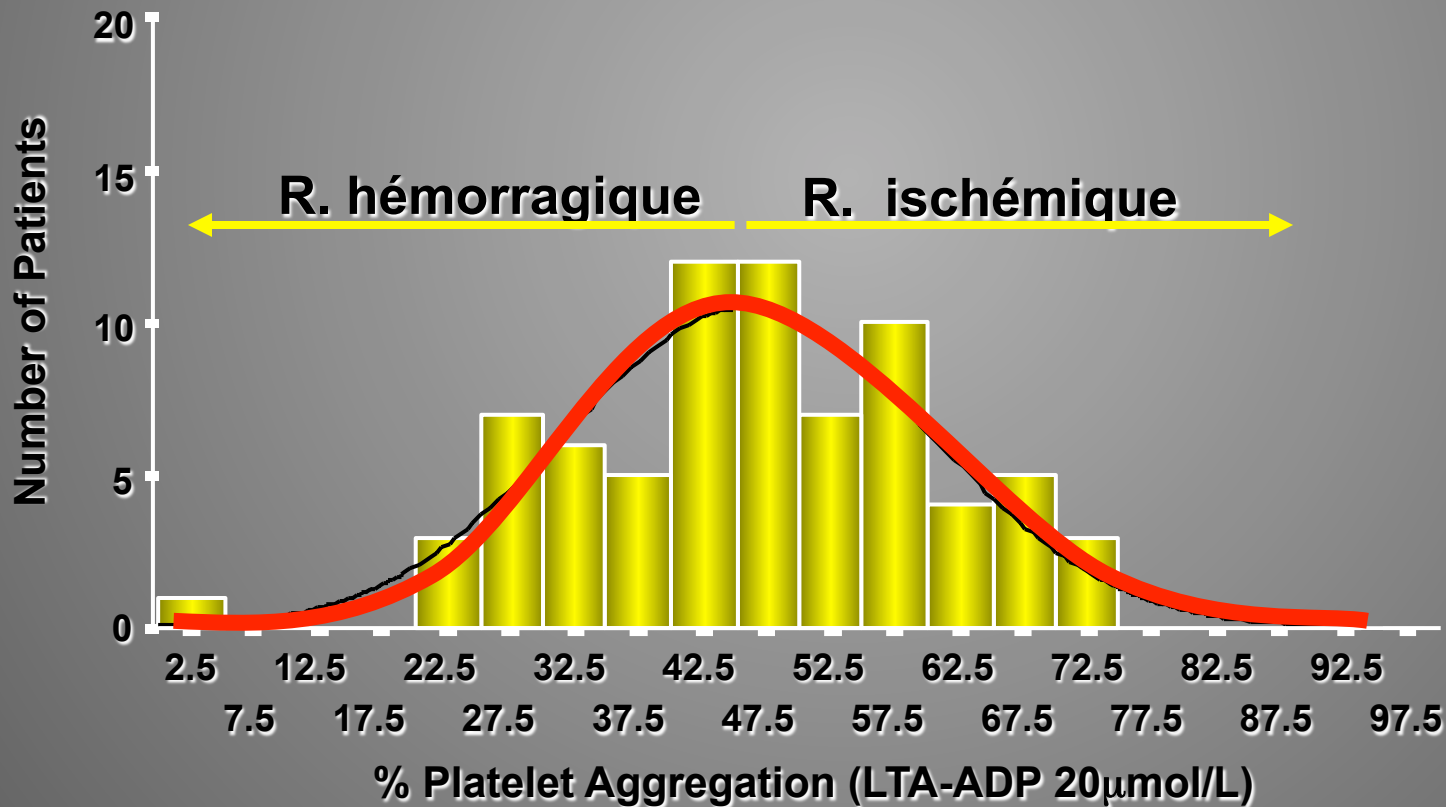


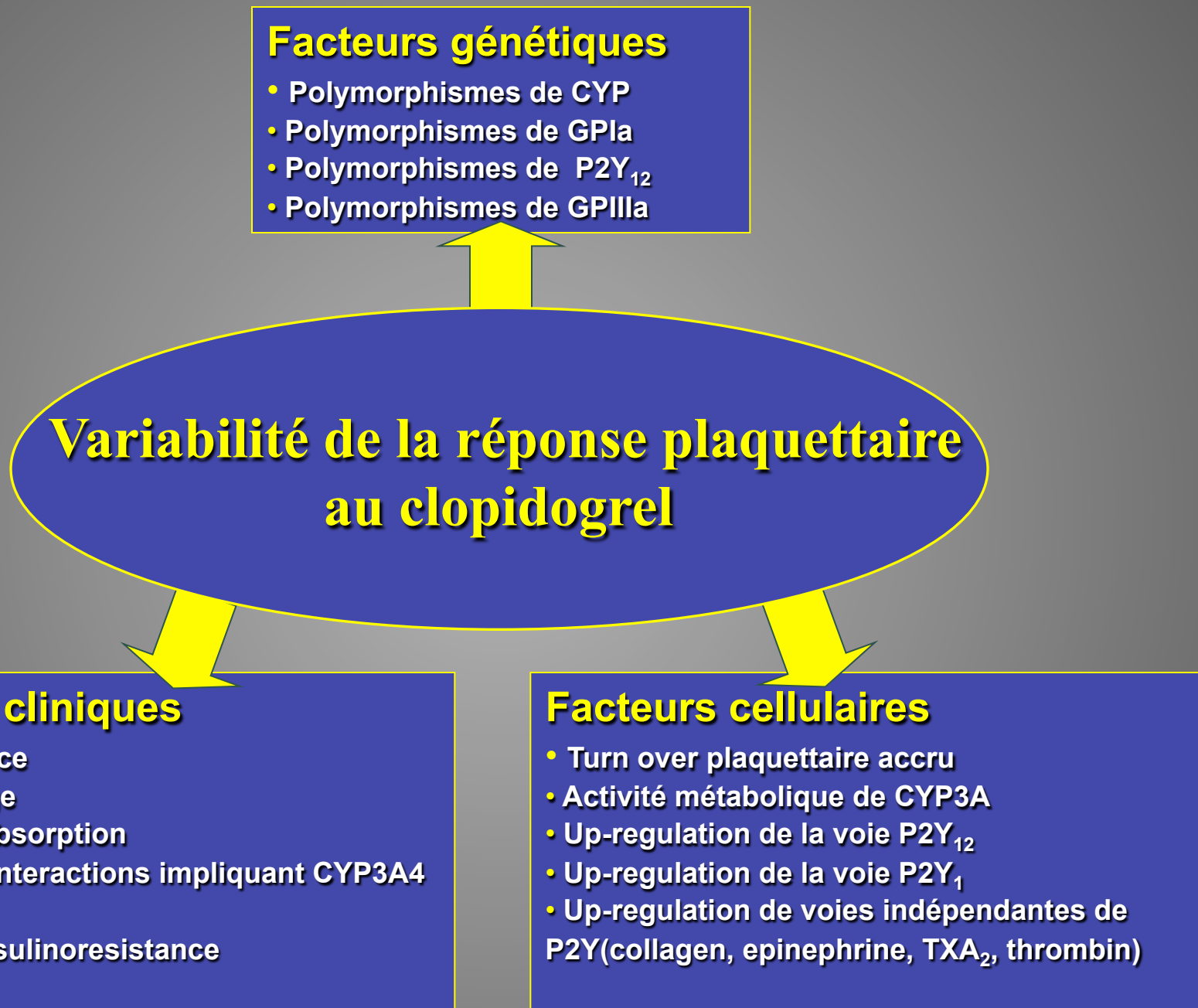
Multiple Electrode Aggregometry



Résistance au clopidogrel

Variabilité interindividuelle de la réponse au clopidogrel à la phase d'équilibre

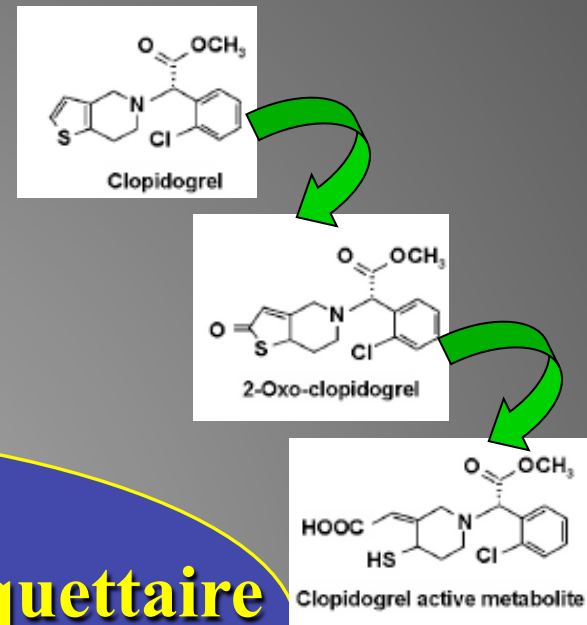




Variabilité de la réponse plaquettaire au clopidogrel

Facteurs génétiques

- Polymorphismes de CYP
- Polymorphismes de GPIa
- Polymorphismes de P2Y₁₂
- Polymorphismes de GPIIb/IIIa



Facteurs cliniques

- Inobservance
- sous-dosage
- mauvaise absorption
- Drug-drug interactions impliquant CYP3A4
- SCA
- Diabète / insulinoresistance
- Obésité

Facteurs cellulaires

- Turn over plaquettaire accru
- Activité métabolique de CYP3A
- Up-regulation de la voie P2Y₁₂
- Up-regulation de la voie P2Y₁
- Up-regulation de voies indépendantes de P2Y (collagène, épinephrine, TXA₂, thrombine)

Facteurs génétiques

- Polymorphismes de CYP
- Polymorphismes de GPIa
- Polymorphismes de P2Y₁₂
- Polymorphismes de GPIIb

Variabilité de la réponse plaquettaire Au clopidogrel

Facteurs cliniques

- Inobservance
- **sous-dosage**
- mauvaise absorption
- **Drug-drug interactions impliquant CYP3A4**
- **SCA**
- **Diabète / insulinoresistance**
- **Obésité**

Facteurs cellulaires

- Turn over plaquettaire accru
- Activité métabolique de CYP3A
- Up-regulation de la voie P2Y₁₂
- Up-regulation de la voie P2Y₁
- Up-regulation de voies indépendantes de P2Y (collagène, épinephrine, TXA₂, thrombine)

Résistance à l'aspirine

- Echec du traitement ou hyperréactivité plaquettaire résiduelle ou véritable résistance à l'aspirine ?
- Absence de test biologique standardisé.
- Prévalence 0 – 60% dépendante du test.

Genetic Factors

- Polymorphisms of Cyclooxygenase (A842G/C50T haplotype)

biological non-responsiveness to aspirin

Clinical Factors

- Failure to prescribe/poor compliance
- Under-dosing
- Poor compliance
- Drug-drug interactions
- Diabetes mellitus
- Acute Coronary Syndrome

Cellular Factors

- Accelerated platelet turnover
- TXA2 production from other cells
- Up-regulation of TXA2 independent pathways (collagen, epinephrine, ADP, thrombin)

Limites

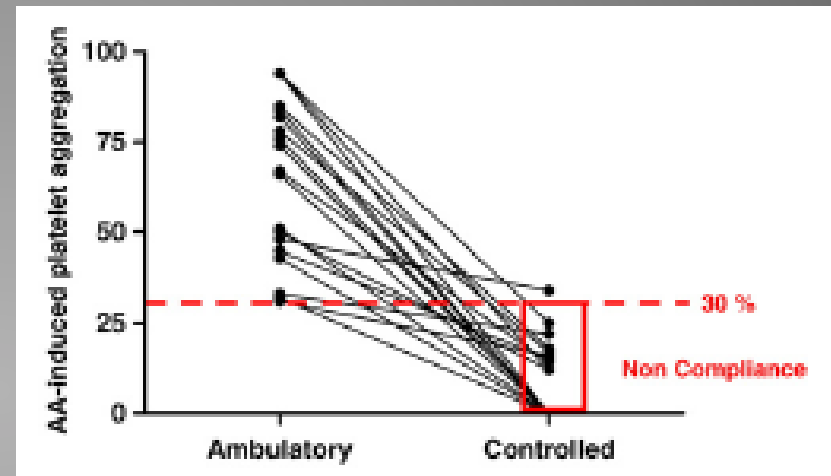
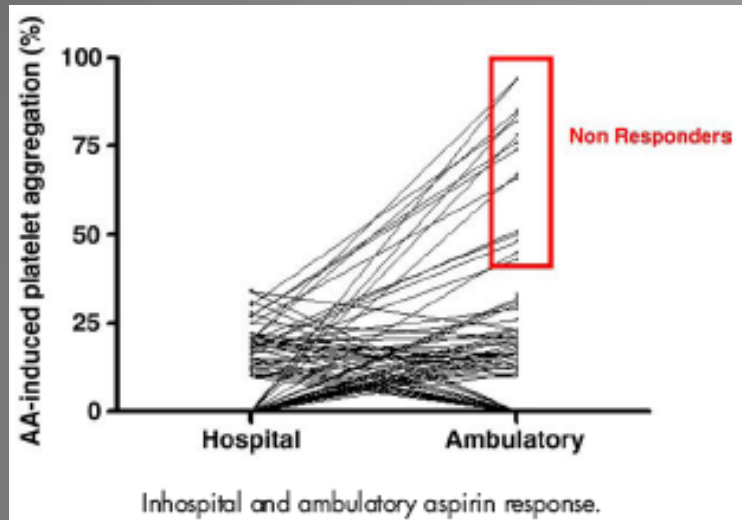
- Reproductibilité
- Concordance des résultats selon la technique
- Consensus sur les paramètres et la valeur seuil
- Exemple du VASP: interaction IPP / statines

Impact clinique de la réponse biologique au clopidogrel

Study	Instrument	Reagent	Setting	N	Clinical endpoint	Cut-off	Low-response rate	Hazard ratio
Hochholzer (JACC 2006)	LTA (PAP4)	5 µM ADP	Elective PCI	802	MACE (death, MI, target lesion revascularisation)	aggregation > median	50%	6.7
Geisler (EHJ 2006)	LTA (Chronolog)	20 µM ADP	PCI	379	MACE (death, MI, stroke)	aggregation > 70%	5.80%	4.9
Buonamici (JACC 2007)	LTA (APACT 4)	10 µM ADP	DES implantation	804	definite/probable stent thrombosis	aggregation > 70%	13%	3.1
Marcucci (Circulation 2009)	VerifyNow	P2Y12 assay	PCI/ACS	683	CV death / nonfatal MI	>240 PRU (ROC analysis)	32%	2.55/3.36
Price (EHJ 2008)	VerifyNow	P2Y12 assay	DES implantation	380	stent thrombosis (definite, probable, possible), CV death, nonfatal MI	> 235 PRU (ROC analysis)	32%	ND
Patti (JACC 2008)	VerifyNow	P2Y12 assay	PCI	160	MACE (death, MI, target lesion revascularisation)	PRU in upper quartile	25%	6.1
Bonello (JTH 2007)	VASP	P2Y12 assay	PCI	144	MACE (death, stroke, revascularization)	PRI >50%	80%	ND
Sibbing (JACC 2009)	Multiplate	6.4 µM ADP	DES	1608	Stentthrombosis (definite)	Upper quintile (416 AU*min)	20%	10.95

Résistance aux AA Stratégies

Observance et résistance



La mauvaise observance est la 1^{ère} cause de résistance à l'aspirine

Options thérapeutiques

1 / Augmentation des doses de clopidogrel ? Étude **CURRENT**

2/ Nouveaux antagonistes des récepteurs P2Y12 à l'ADP

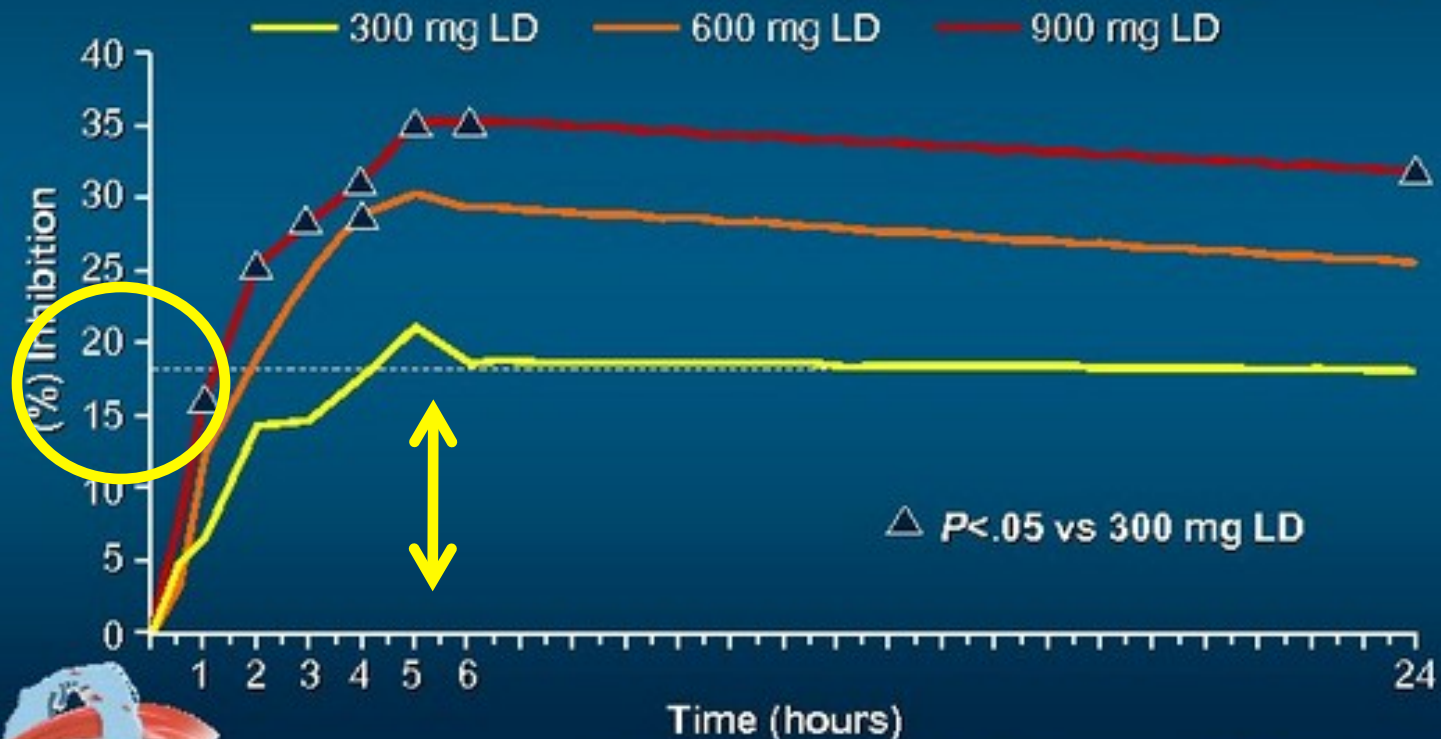
--- PRASUGREL étude **TRITON TIMI 38**

--- TICAGRELOR étude **PLATO**

Augmentation des doses de clopidogrel

Clopidogrel → Increase the loading dose

Maximum Inhibition of Platelet Aggregation (ADP 20 $\mu\text{mol/L}$)



CURRENT OASIS-7

(Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes)

25 087 angors instables avec (29,2%) ou sans (70,8%) sus-décalage de ST
70% angioplastie /30% pas d'angioplastie

Clopidogrel doses standards
300 mg J1
puis 75 mg/j J2-30

Clopidogrel fortes doses
600 mg J1 puis **150** ng 7j
puis 75 mg J8-30

ASA doses faibles
300 mg J1
75-100 mg J2-30

ASA doses fortes
300 mg J1
300-325 mg J2-30

ASA faibles doses
300 mg J1
75-100 mg J1

ASA doses fortes
300 mg J1
300-325 mg J2-30

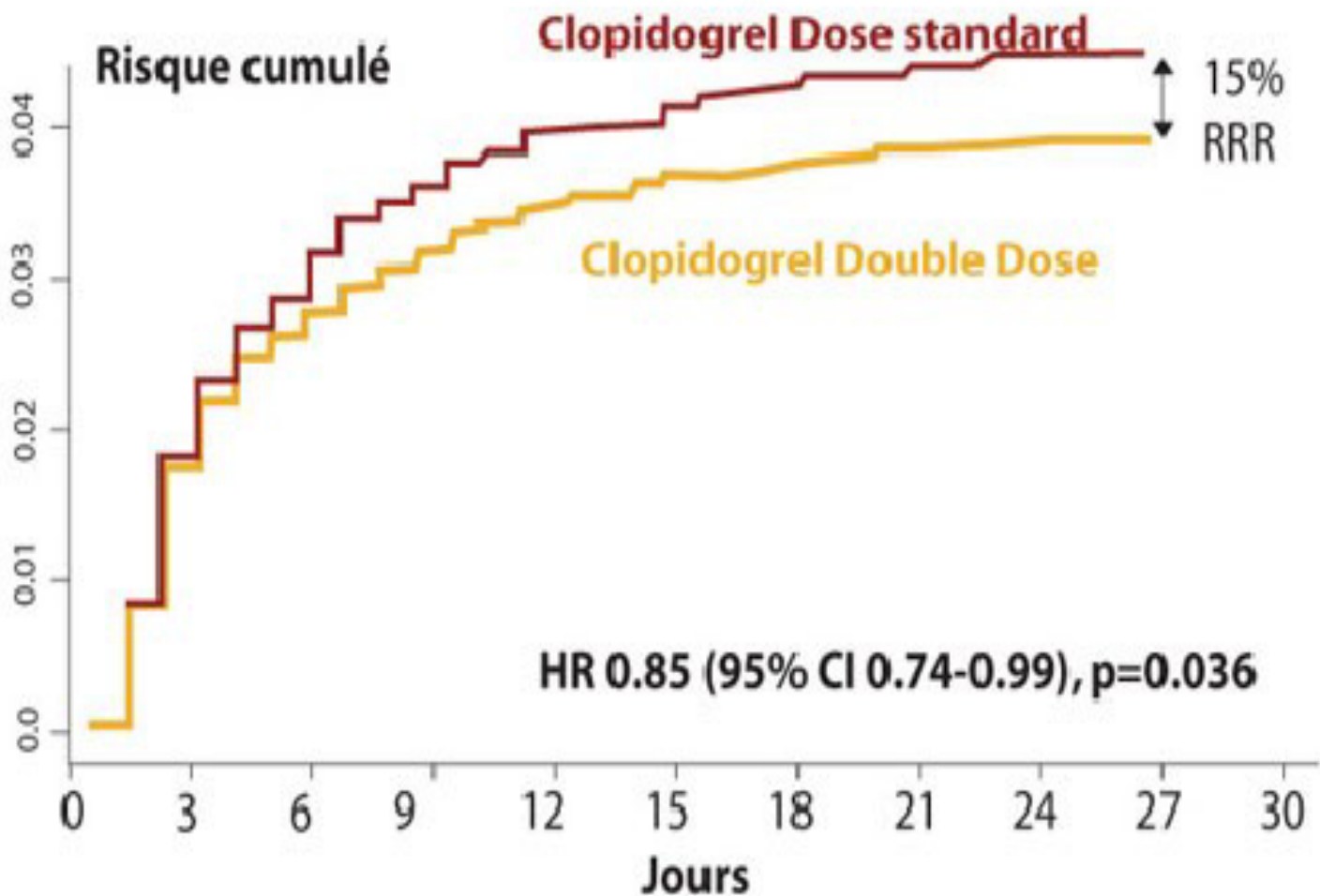
Critère principal d'efficacité : décès cardiovasculaire, IDM, stroke

Critère principal de sécurité : hémorragie majeures à 30 jours

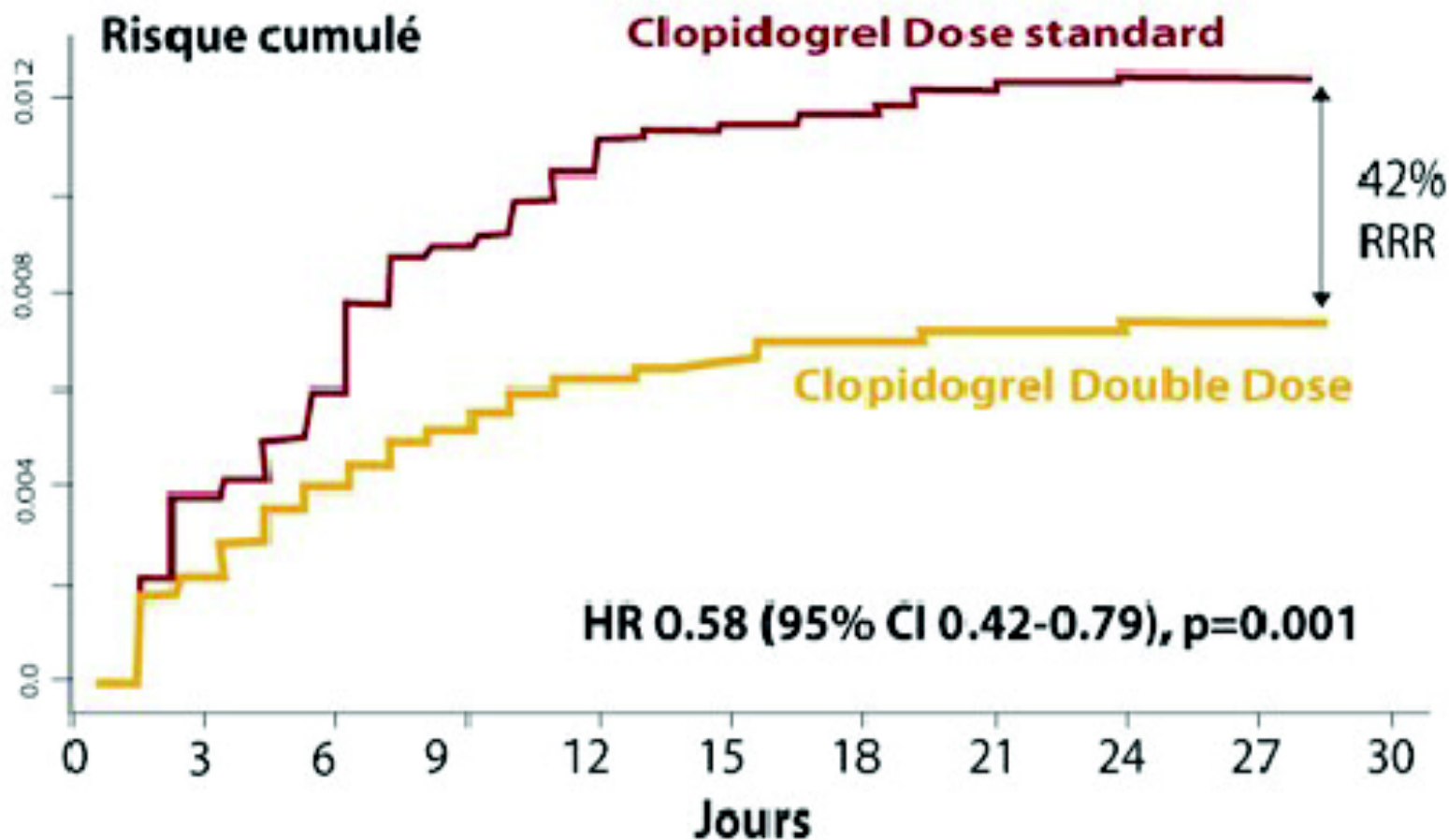
Clopidogrel Double dose vs dose standard

Critère principal d'évaluation (patients traités par angioplastie)

Décès cardiovasculaire, IDM ou AVC



Double dose vs simple dose de clopidogrel Thrombose de stent confirmée (angiographie)

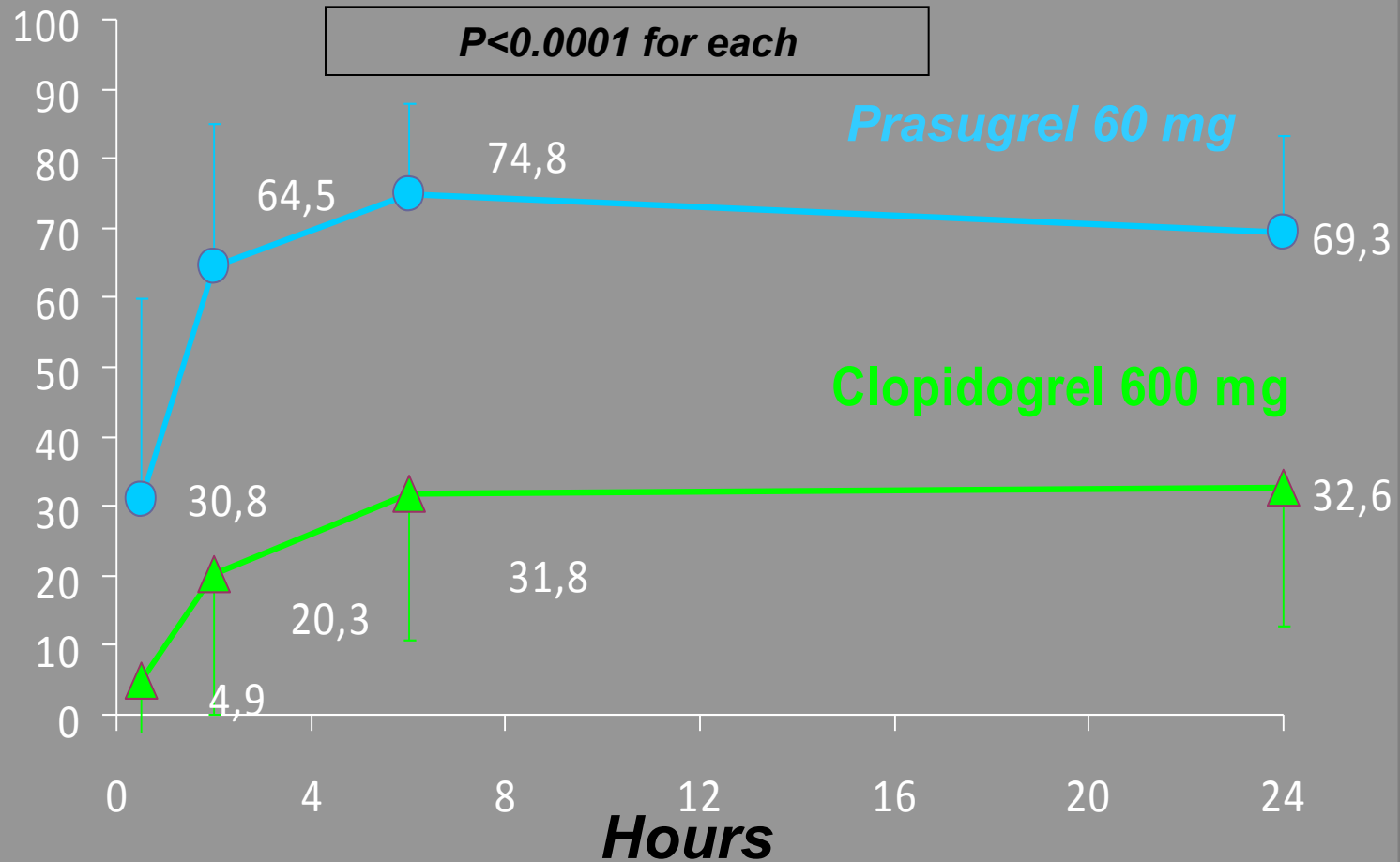


	Dose standard	Double dose	RR	p
Décès CV + IDM + AVC				
Angioplastie (n = 17232)	4,5 %	3,9 %	0,85	0,036
Pas d'angioplastie (n = 7855)	4,2 %	4,9 %	1,17	0,14
Total (n = 25087)	4,4 %	4,2 %	0,95	0,37

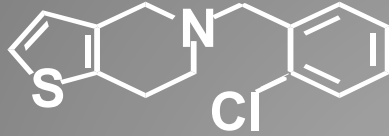
**PAS DE BENEFICE SUR LA POPULATION TOTALE
DIFFERENCE SIGNIFICATIVE DANS LE SOUS-GROUPE ANGIOPLASTIE**

Augmentation des doses de clopidogrel (LD) vs prasugrel

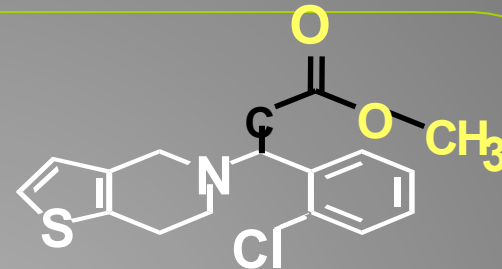
IPA (%; 20 μ M ADP)



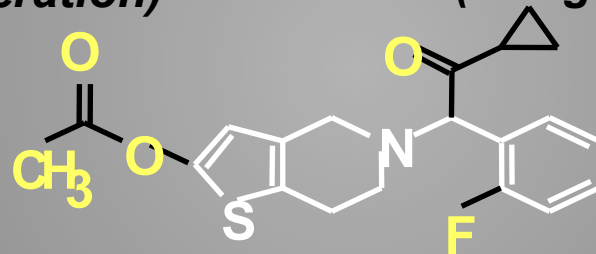
Utilisation du prasugrel



Ticlopidine
(1st generation)



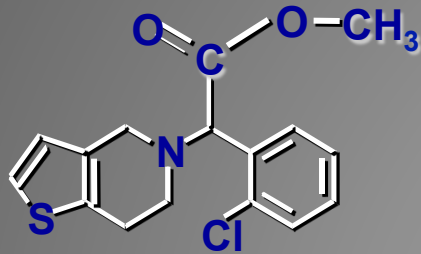
Clopidogrel
(2nd generation)



PRASUGREL (CS-747)
(LY640315)

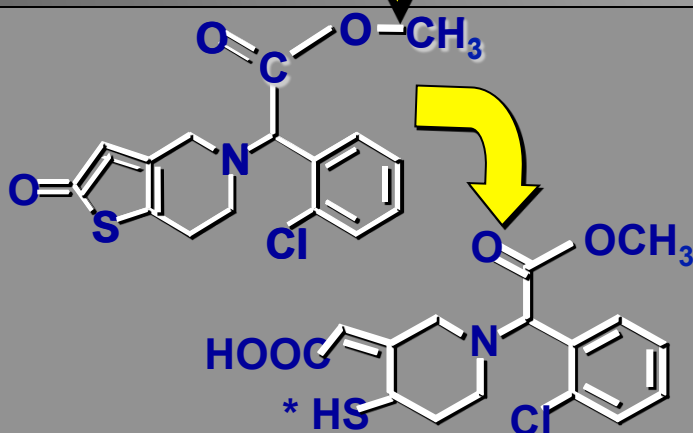
(3rd generation)

Prasugrel



Clopidogrel

85% Inactive
Metabolites
Esterases in blood



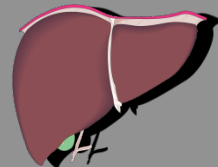
Active Metabolite

Pro-drug

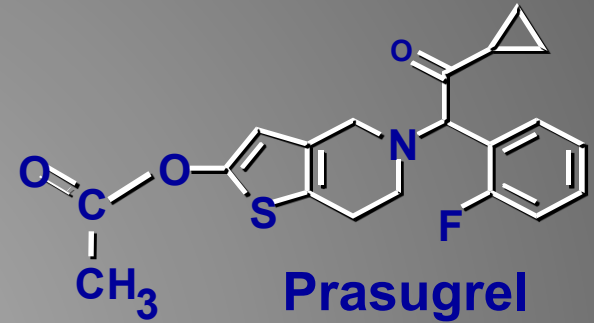


Pre-hepatic
metabolism

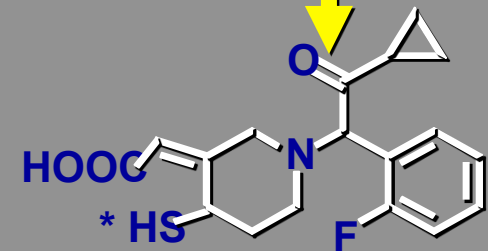
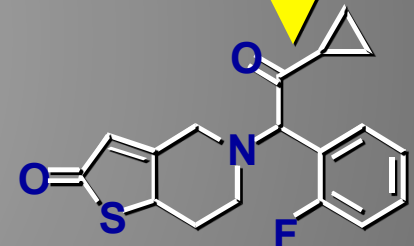
*Esterases in blood
(? Small Intestine)*



Hepatic Metabolism
Cytochrome P450



Prasugrel



Active Metabolite

TRITON-TIMI 38

ACS (STEMI or UA/NSTEMI) & Planned PCI

ASA

N= 13,600

Double-blind

CLOPIDOGREL
300 mg LD/ 75 mg MD

PRASUGREL
60 mg LD/ 10 mg MD

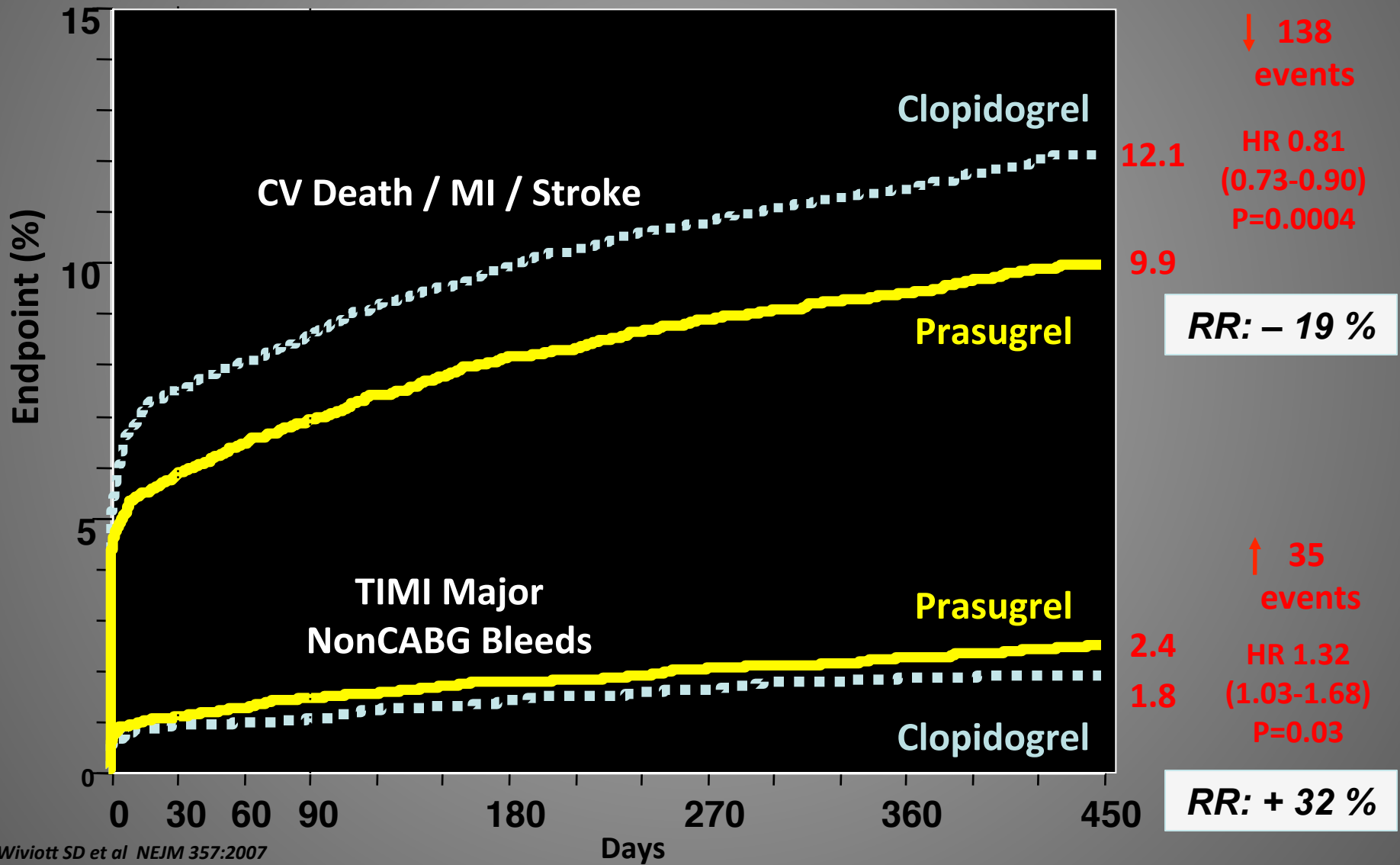
Median duration of therapy - 12 months

1° endpoint: CV death, MI, Stroke

2° endpoints: CV death, MI, Stroke, Rehosp-Rec Isch, Stent Thrombosis (ARC definite/prob.)

Safety endpoints: TIMI major bleeds, Life-threatening bleeds

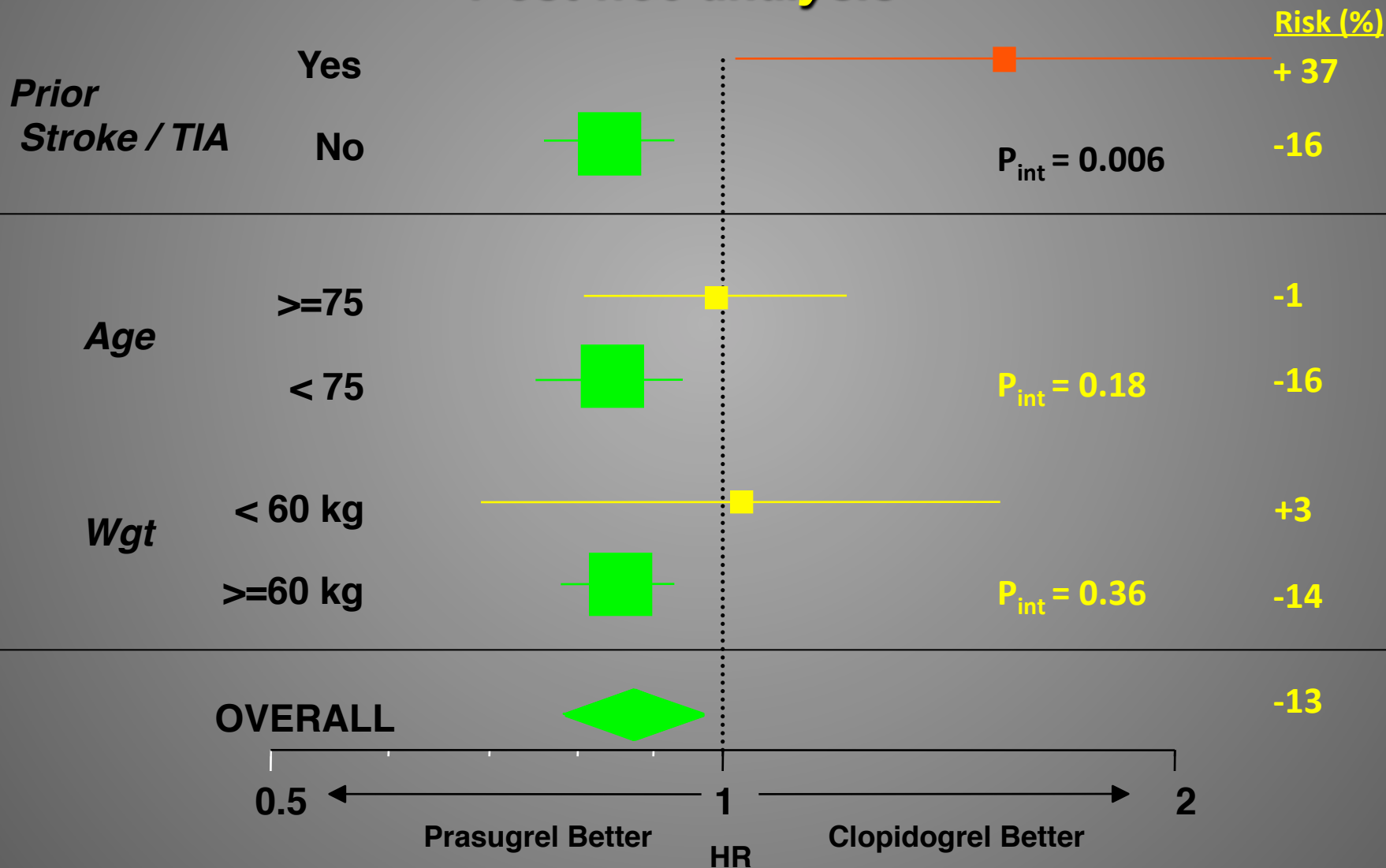
Balance of Efficacy and Safety



Wiviott SD et al NEJM 357:2007

**Net Clinical Benefit
Bleeding Risk Subgroups**

Post-hoc analysis



THIENOPYRIDINES

CLOPIDOGREL: 300 ou 600 mg *
Puis 75 mg/j

IA

OU

SCA ST-

SI DECISION D'ANGIOPLASTIE

Patients < 75 ans et > 60 kg

PRASUGREL 60 mg
le plus tôt possible
(pas plus d'1h après atc)
Puis 10 mg/j

IB

* Balance bénéfice-risque non rigoureusement établit

DUREE DU TRAITEMENT

Aspirine 75-160 mg/j

CLOPIDOGREL 75 mg/j ou PRASUGREL 10 mg/j

Au moins 12 mois

IB

Durée plus courte à discuter si
risque hémorragique important

IC

Durée plus longue
peut être discutée si DES

IIbC

ARRET RECOMMANDE AVANT CHIRURGIE: **5** JOURS POUR CLOPIDOGREL
7 JOURS POUR PRASUGREL

PRASUGREL EN JUIN 2010

PATIENTS DE MOINS DE 75 ANS, DE PLUS DE 60 Kg, SANS ATCD D'AVC

SCA ST+ ANGIOPLASTIE PRIMAIRE

ANGIOPLASTIE DU SCA ST- A RISQUE ELEVE

TROPONINE+ / DIABETE / MODIFICATIONS ECG / LESIONS COMPLEXES

PRE - TRAITEMENT ?

THROMBOSE DE STENT SOUS CLOPIDOGREL

FUTUR

POSOLOGIE DE 5 mg

(patient de plus de 75 ans et/ou de moins de 60 kg) ?

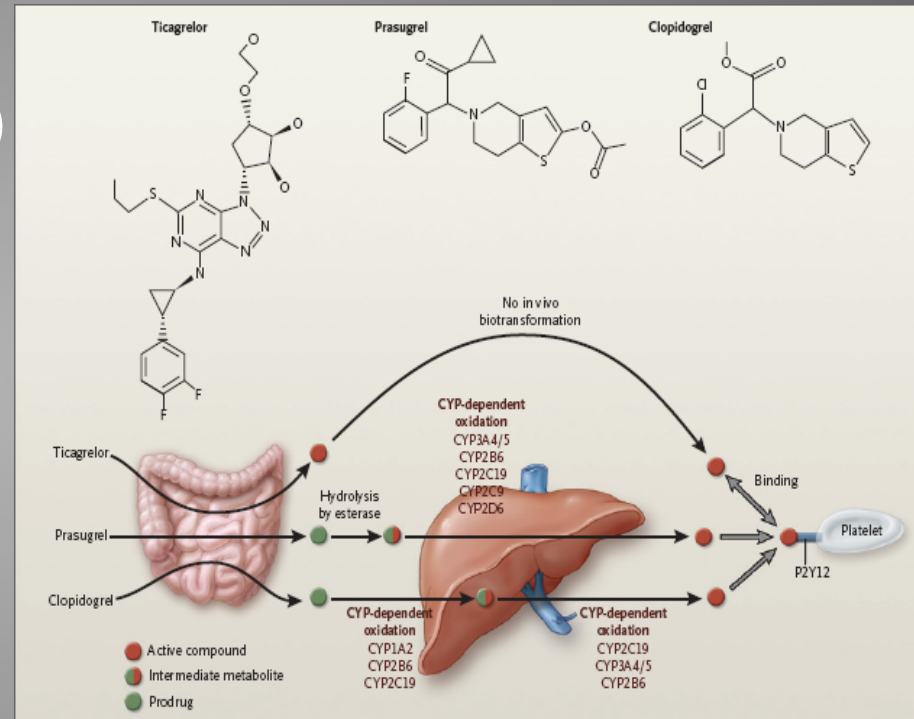
angioplastie « à risque » hors SCA

(lésions complexes; haut risque myocardique) ??

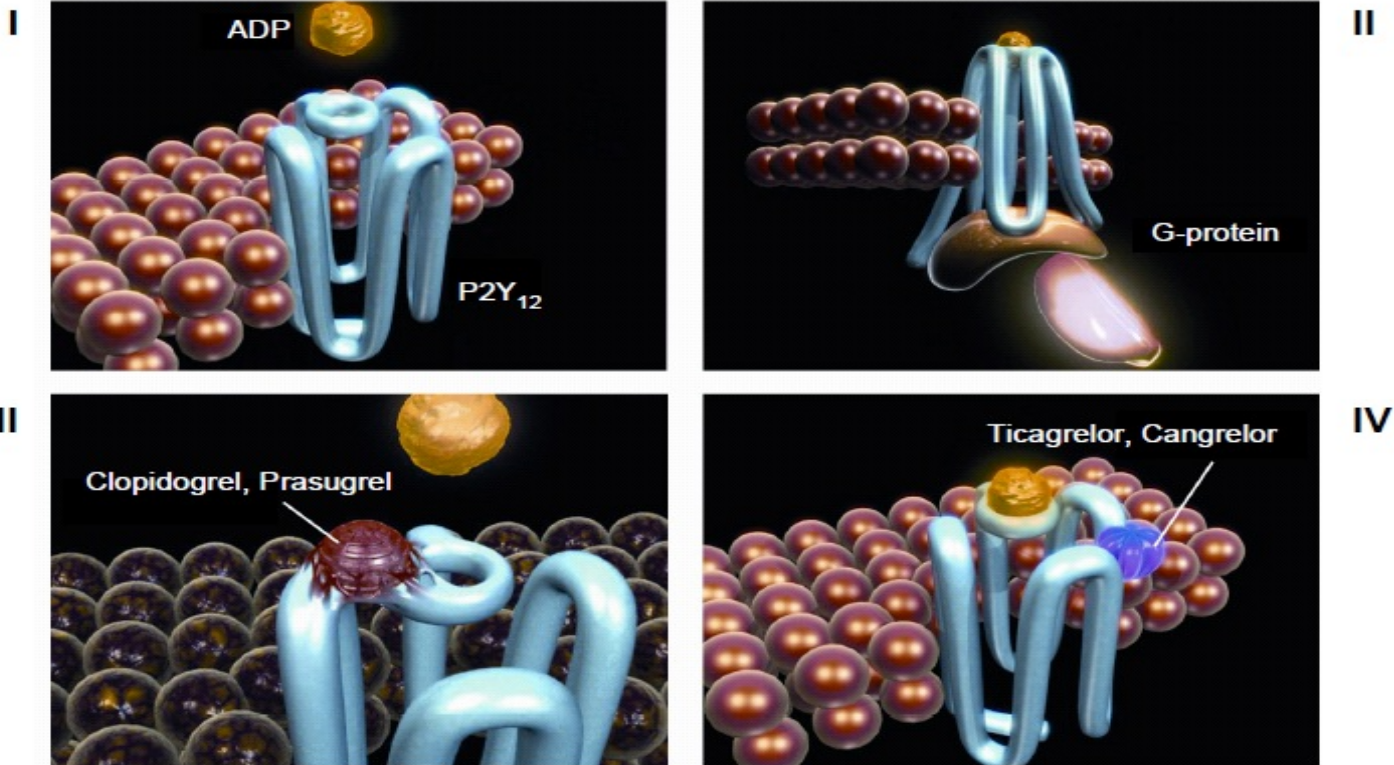
Choix thérapeutique en fonction des ***tests d'agrégation plaquettaire***

TICAGRELOR

- Nouvelle classe d'inhibiteurs du P_2Y_{12}
 - n'est pas une thienopyridine
 - CTPP (cyclo-Pentyl-Triazolo-Pyrimidine)
- Actif par voie orale
- Actif directement (pas de métabolisme)
- Inhibiteur réversible du P_2Y_{12}
(degré d'inhibition corrélé au taux plasmatique)
- Activité biologique rapide (moins de 2 h)
- Plus puissant que le clopidogrel.



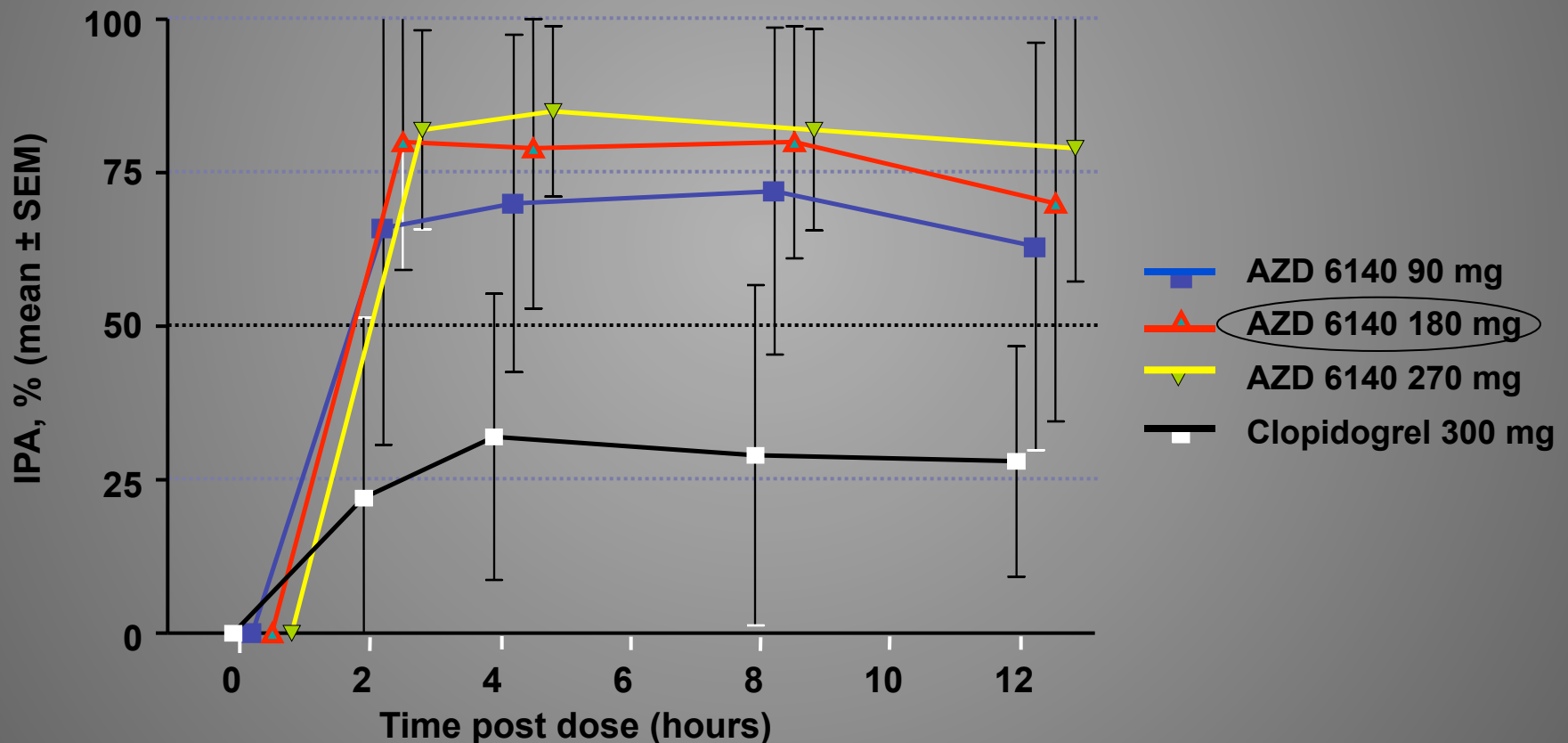
Ticagrelor



Utilisation du ticagrelor (AZD6140)

DISPERSE 2

Inhibition of platelet aggregation induced by ADP 20 μ M
(Final extent, Day 1)



*~50% of AZD 6140 patients in each arm received a 270 mg loading dose.

PLATO study design

**NSTE-ACS (moderate-to-high risk) STEMI (if primary PCI)
Clopidogrel-treated or -naive;
randomised within 24 hours of index event
(N=18,624)**

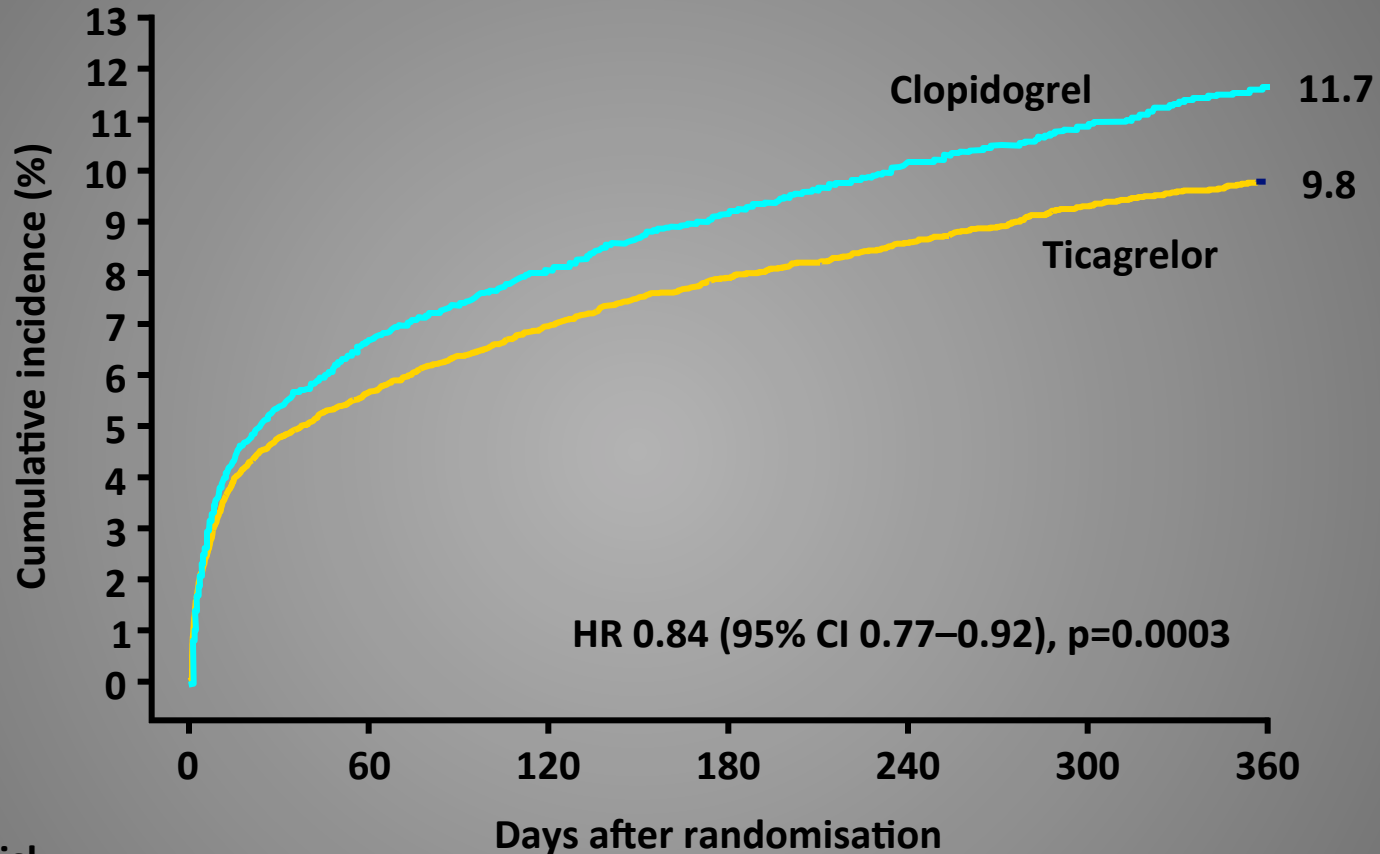
Clopidogrel
If pre-treated, no additional loading dose;
if naive, standard 300 mg loading dose,
then 75 mg qd maintenance;
(additional 300 mg allowed pre PCI)

Ticagrelor
180 mg loading dose, then
90 mg bid maintenance;
(additional 90 mg pre-PCI)

6–12-month exposure

**Primary endpoint: CV death + MI + Stroke
Primary safety endpoint: Total major bleeding**

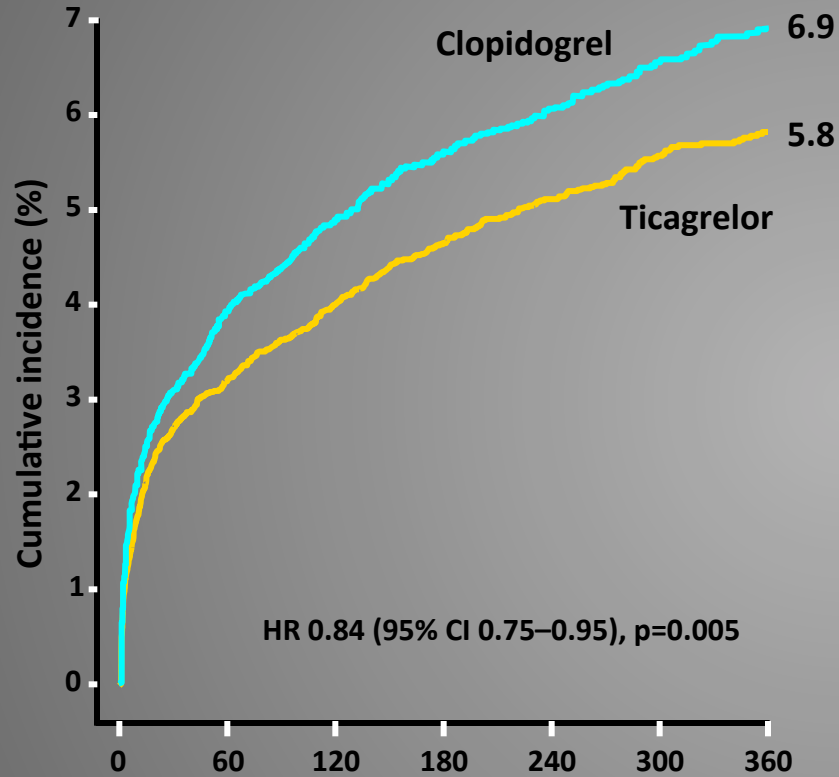
K-M estimate of time to first primary efficacy event (composite of CV death, MI or stroke)



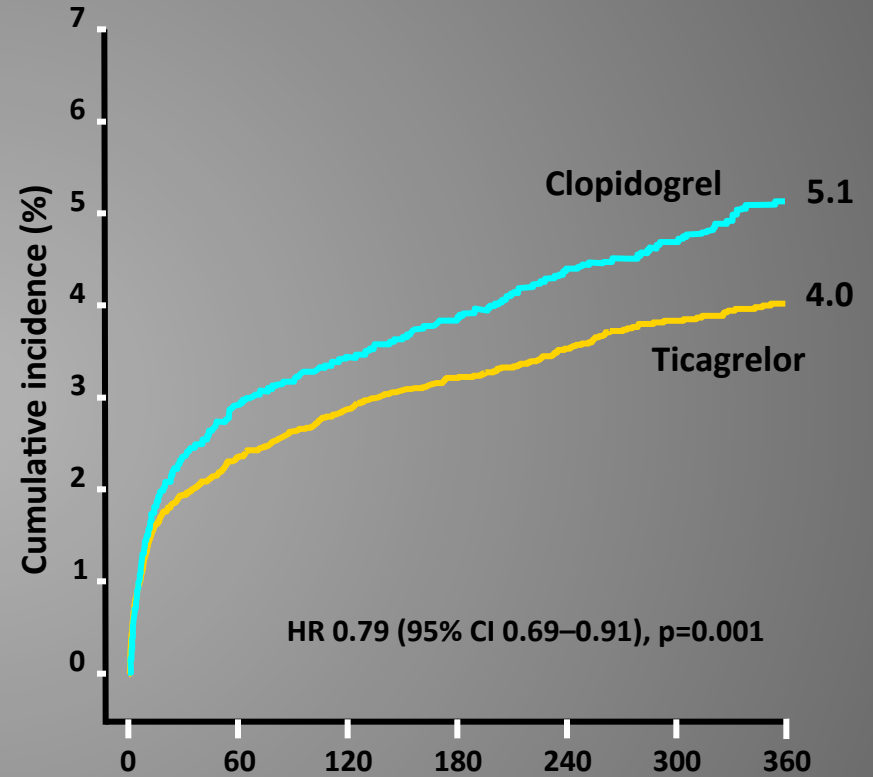
No. at risk

Ticagrelor	9,333	8,628	8,460	8,219	6,743	5,161	4,147
Clopidogrel	9,291	8,521	8,362	8,124	6,743	5,096	4,047

Myocardial infarction



Cardiovascular death



No. at risk

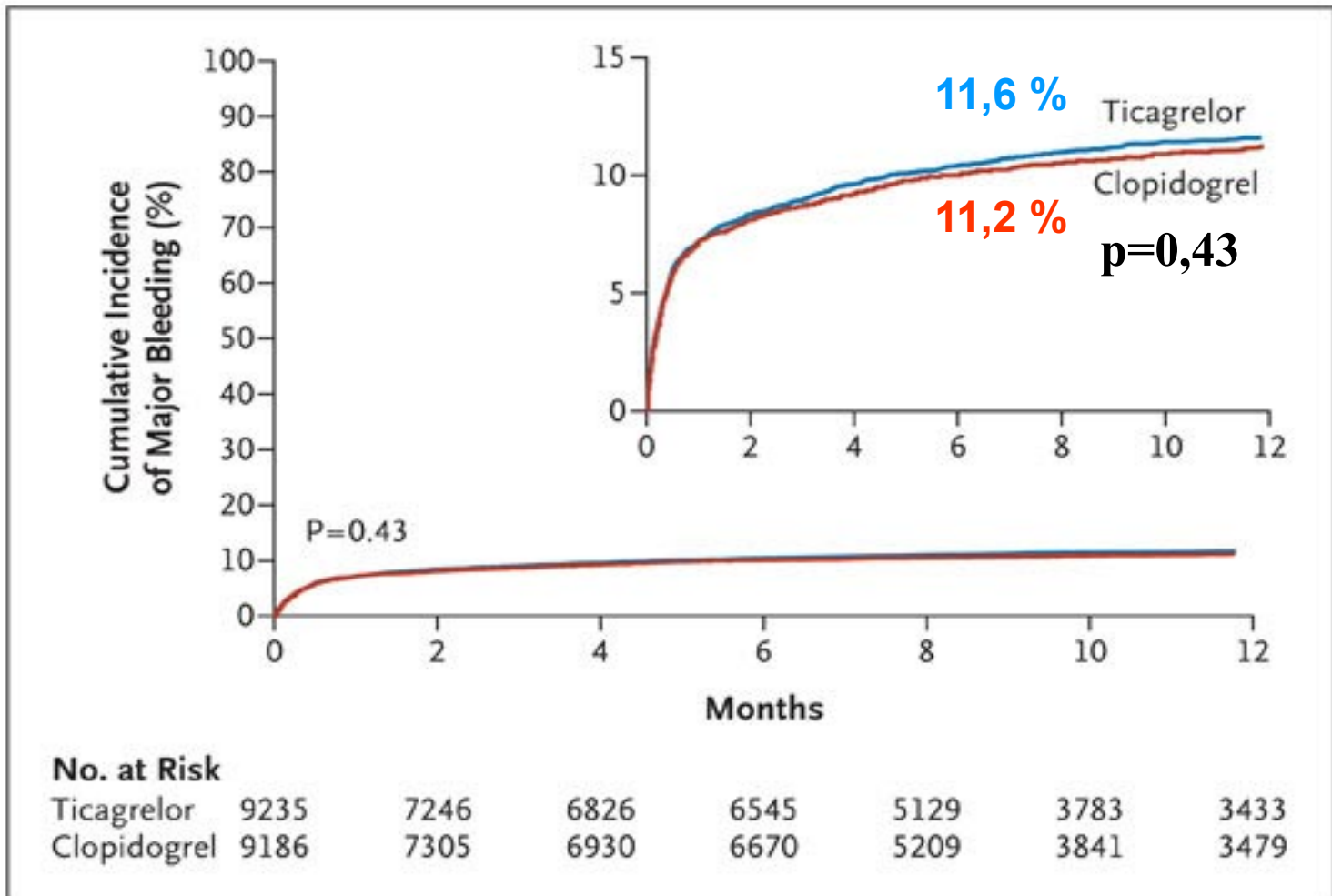
Days after randomisation

Ticagrelor	9,333	8,678	8,520	8,279	6,796	5,210	4,191
Clopidogrel	9,291	8,560	8,405	8,177	6,703	5,136	4,109

Days after randomisation

Ticagrelor	9,333	8,294	8,822	8,626	7,119	5,482	4,419
Clopidogrel	9,291	8,865	8,780	8,589	7,079	5,441	4,364

Cumulative incidence of major bleedings



Plato: bénéfique sur la mortalité

End Point	Ticagrelor Group	Clopidogrel Group	Hazard Ratio for Ticagrelor Group (95% CI)	P Value†
Primary end point: death from vascular causes, MI, or stroke — no./total no. (%)	864/9333 (9.8)	1014/9291 (11.7)	0.84 (0.77–0.92)	<0.001‡
Secondary end points — no./total no. (%)				
Death from any cause, MI, or stroke	901/9333 (10.2)	1065/9291 (12.3)	0.84 (0.77–0.92)	<0.001‡
Death from vascular causes, MI, stroke, severe recurrent ischemia, recurrent ischemia, TIA, or other arterial thrombotic event	1290/9333 (14.6)	1456/9291 (16.7)	0.88 (0.81–0.95)	<0.001‡
MI	504/9333 (5.8)	593/9291 (6.9)	0.84 (0.75–0.95)	0.005‡
Death from vascular causes	353/9333 (4.0)	442/9291 (5.1)	0.79 (0.69–0.91)	0.001‡
Stroke	125/9333 (1.5)	106/9291 (1.3)	1.17 (0.91–1.52)	0.22
Ischemic	96/9333 (1.1)	91/9291 (1.1)		0.74
Hemorrhagic	23/9333 (0.2)	13/9291 (0.1)		0.10
Unknown	10/9333 (0.1)	2/9291 (0.02)		0.04
Other events — no./total no. (%)				
Death from any cause	399/9333 (4.5)	506/9291 (5.9)	0.78 (0.69–0.89)	<0.001
Death from causes other than vascular causes	46/9333 (0.5)	64/9291 (0.8)	0.71 (0.49–1.04)	0.08
Severe recurrent ischemia	302/9333 (3.5)	345/9291 (4.0)	0.87 (0.74–1.01)	0.08
Recurrent ischemia	500/9333 (5.8)	536/9291 (6.2)	0.93 (0.82–1.05)	0.22
TIA	18/9333 (0.2)	23/9291 (0.3)	0.78 (0.42–1.44)	0.42
Other arterial thrombotic event	19/9333 (0.2)	31/9291 (0.4)	0.61 (0.34–1.08)	0.09
Death from vascular causes, MI, stroke — no./total no. (%)				
Invasive treatment planned‡	569/6732 (8.9)	668/6676 (10.6)	0.84 (0.75–0.94)	0.003‡
Event rate, days 1–30	443/9333 (4.8)	502/9291 (5.4)	0.88 (0.77–1.00)	0.045
Event rate, days 31–360¶	413/8763 (5.3)	510/8688 (6.6)	0.80 (0.70–0.91)	<0.001
Stent thrombosis — no. of patients who received a stent/ total no. (%)				
Definite	71/5640 (1.3)	106/5649 (1.9)	0.67 (0.50–0.91)	0.009
Probable or definite	118/5640 (2.2)	158/5649 (2.9)	0.75 (0.59–0.95)	0.02
Possible, probable, or definite	155/5640 (2.9)	202/5649 (3.8)	0.77 (0.62–0.95)	0.01

Other antiplatelet agents in development

Company	Drug	Type	Route	Action	Administration Frequency	Mean Platelet Inhibition	Trials /Phase III	Expected Launch
Sanofi-Aventis / BMS	Clopidogrel	Thienopyridine	Oral	Irreversible	Daily	~40% (with a range from 0% - 70%)	On-going / planned trials: OASIS-7, CIPAMI	1998
Eli Lilly / Daiichi Sankyo	Prasugrel (CS-747)	Thienopyridine (3rd gen) – requires hepatic conversion to active metabolite	Oral	Irreversible (platelet half life: 4 - 5 days)	Daily	~70% (< 1 hour)	TRITON	Q2 2009
The Medicines Company	Cangrelor	Cyclopentyl-triazolopyrimidine	Intravenous	Rapidly reversible Plasma half-life 3-5 min. Full recovery of platelet function <30 min.	Daily	? 95% (few minutes)	Champion-PCI (start April 06), Champion-Platform (start Sept. 06)	Q1 2010
Astra Zeneca	AZD6140 / Ticagrelor	ATP analogue	Oral	Rapidly reversible. Plasma half-life 6-13h	Twice Daily	? 95% (2-4 hours)	Plato (start Sept. 06)	May.10
Schering-Plough	SCH-530348	Thrombin receptor antagonist	Oral	Is rapidly absorbed and slowly eliminated with a half time of > 72h	Daily	>90% (sustained for 72h)	2 Phase III trials are planned: TRA-ACS trial + TRA 2P-TIMI 50 trial	Q3 2011

Conclusion

- Adaptation des traitements au profil de risque hémorragique / ischémique
- Optimisation des doses de Clopidogrel
- Prasugrel: délai d'action plus court, pouvoir AA supérieur, moins de variabilité inter-individuelle
- Prasugrel:
 - bénéfice risque très favorable pour: SCA ST+, diabétiques
 - bénéfice risque défavorable ? >75 ans, <60 kg,
 - contre-indications si antécédents d'AVC
- Outils multiples pour évaluer la réponse plaquettaire aux AAP
- Ordonnance personnalisée: les tests de sensibilité peuvent-ils guider nos prescriptions ?