

ACTUALITÉS SUR LES SCA AVEC ANGIOPLASTIE: COMMENT INTÉGRER LE PRASUGREL A NOTRE PRATIQUE

COMMENT GÉRER LES ANTI- AGREGANTS APRÈS ANGIOPLASTIE

Arnaud MAUDIERE clinique Saint GATIEN TOURS

Le prasugrel en pratique; situation cliniques difficiles

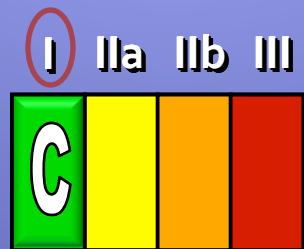
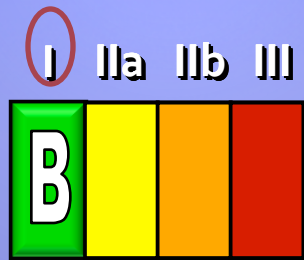
- ◆ Le risque thrombotique
 - ◆ Quel type de traitement AAP après angioplastie des SCA ? Quelle durée ?
 - ◆ Switch clopidogrel/prasugrel
 - ◆ SCA rédux dans l'année après angioplastie
 - ◆ Patient à risque thrombotique
- ◆ Le risque hémorragique
- ◆ Interactions médicamenteuses
- ◆ Perspectives « non résolues »

Le prasugrel en pratique; situation cliniques difficiles

- ◆ Le risque thrombotique
 - ◆ Quelle durée ? Quel type de traitement AAP après angioplastie des SCA ?
 - ◆ Switch clopidogrel/prasugrel
 - ◆ SCA rédux dans l'année après angioplastie
 - ◆ Patient à risque thrombotique
- ◆ Le risque hémorragique
- ◆ Interactions médicamenteuses
- ◆ Perspectives « non résolues »

Thienopyridines

MODIFIED Recommendation

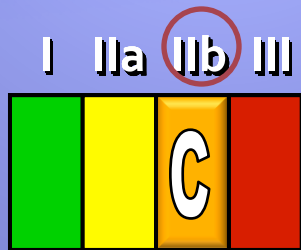


The duration of thienopyridine therapy should be as follows:

- a. In patients receiving a stent (BMS or DES) during PCI for ACS, clopidogrel 75 mg daily[†] or prasugrel 10 mg § daily should be given for at least **12 months**;
- b. If the risk of morbidity from **bleeding** outweighs the anticipated benefit afforded by thienopyridine therapy, earlier discontinuation should be considered.

Thienopyridines

*MODIFIED
Recommendation*



Continuation of clopidogrel or prasugrel beyond **15 months** may be considered in patients undergoing drug-eluting stent placement

Durée de la bithérapie un an et après ? après DES

Seung-Jung Park . J Med 2010;362:1374-82.

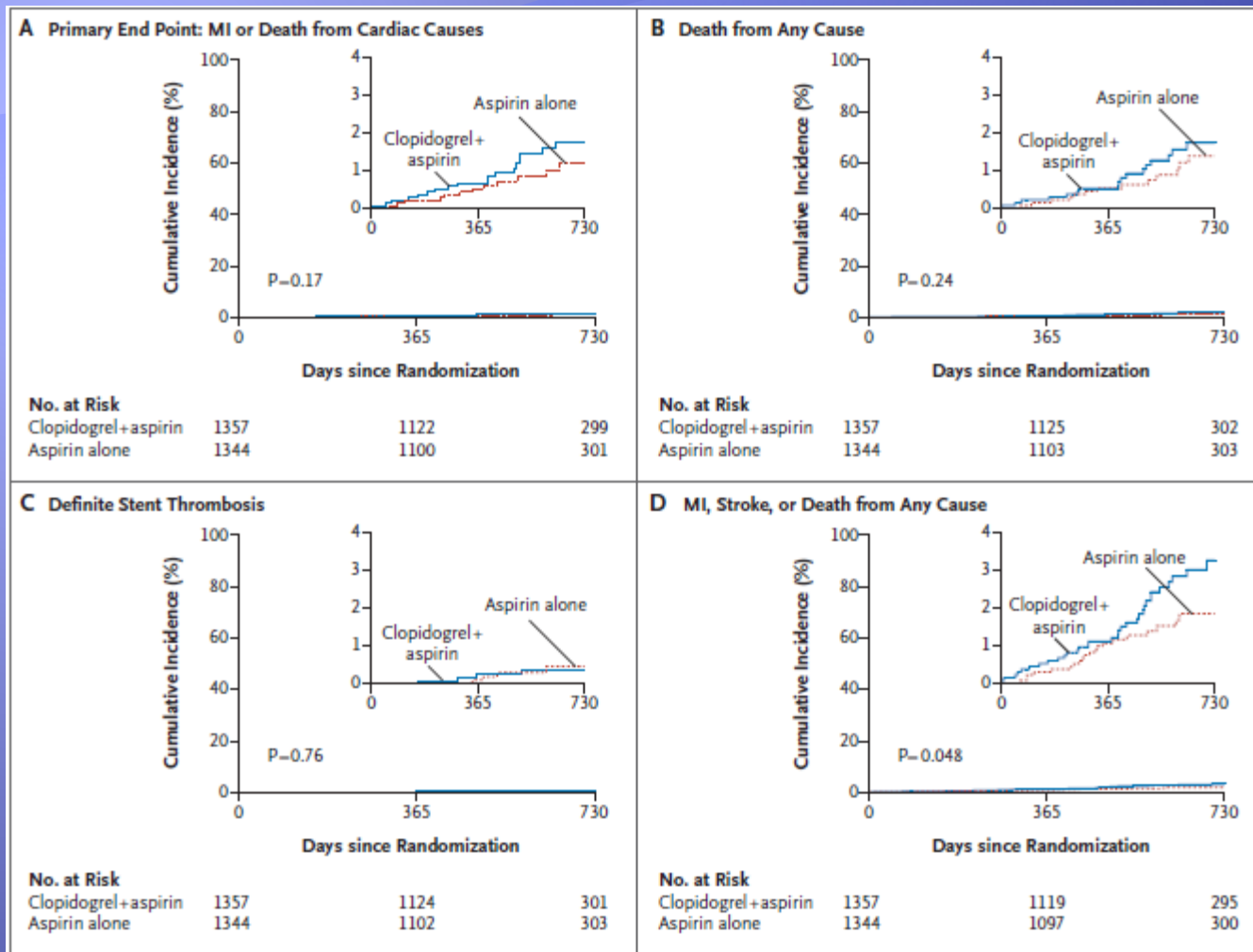
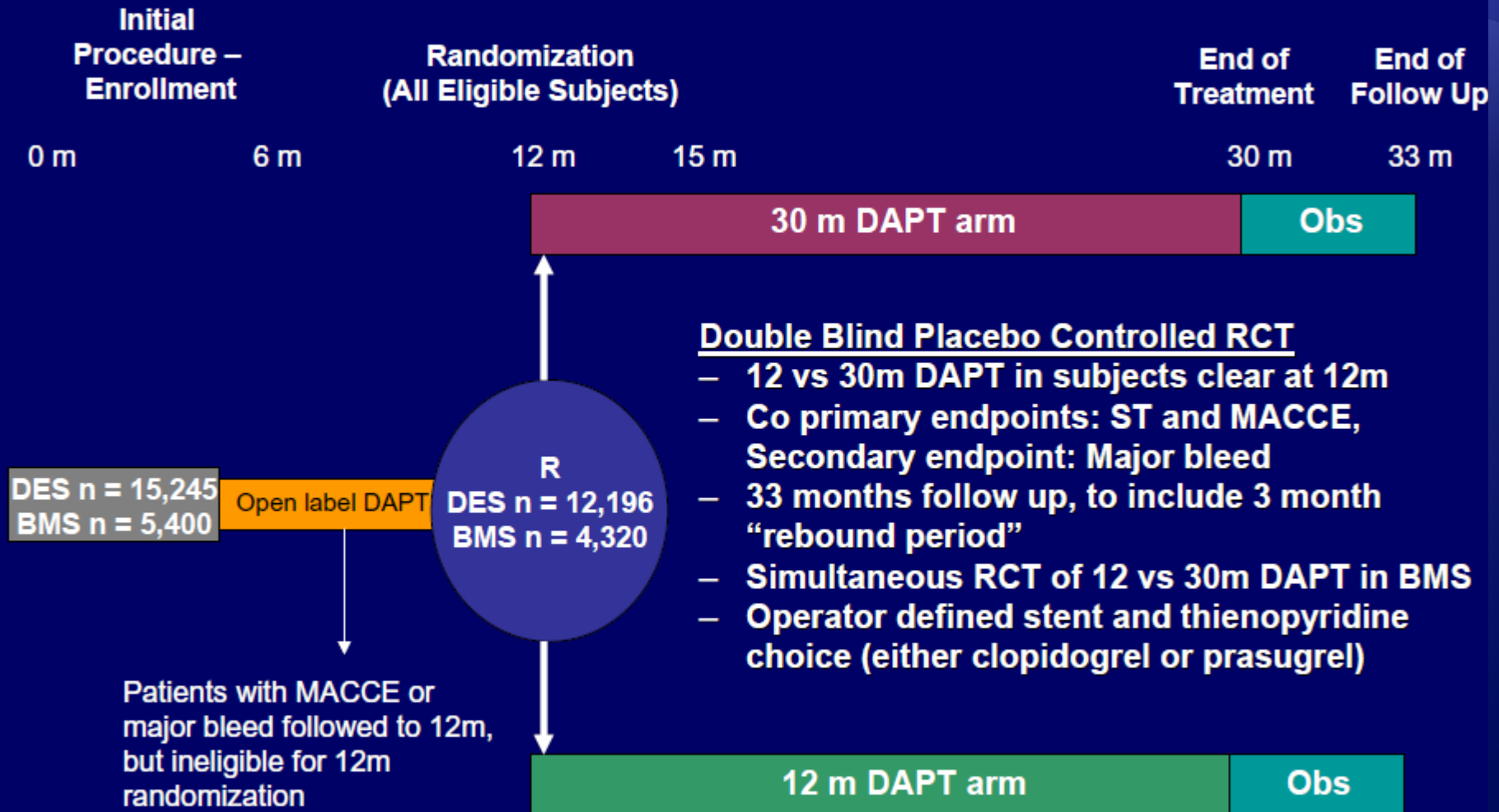


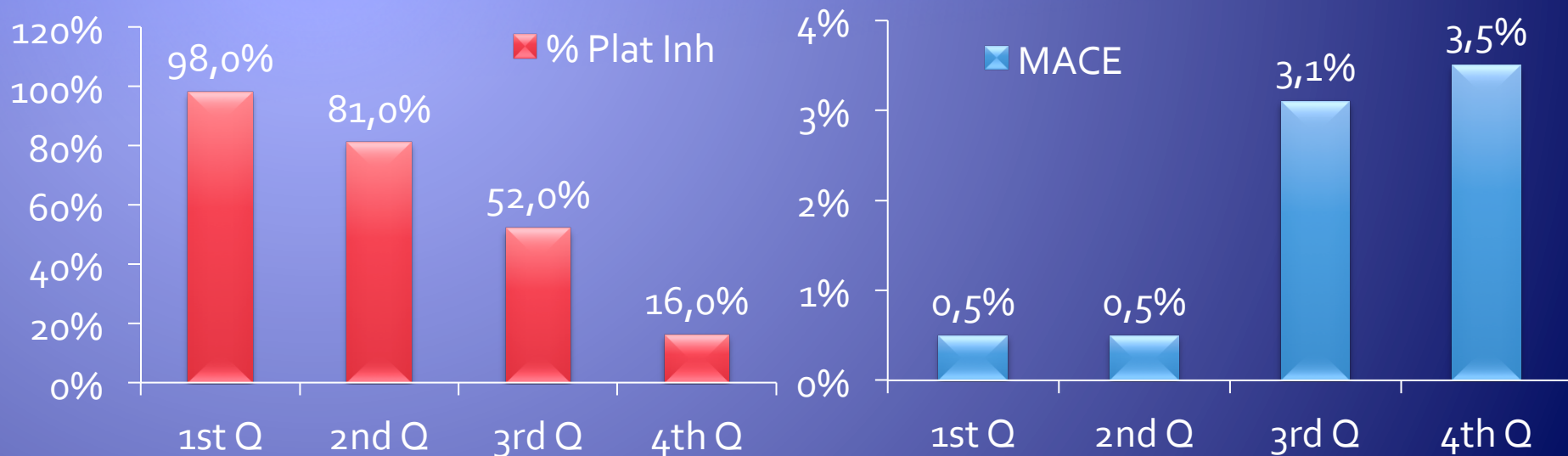
Figure 1. Cumulative Incidence of the Primary End Point and Selected Secondary End Points, According to Treatment Group.

Cumulative-incidence curves are shown for the primary end point of myocardial infarction (MI) or death from cardiac causes (Panel A), death from any cause (Panel B), definite stent thrombosis (Panel C), and the secondary composite end point of death from any cause, MI, or stroke (Panel D). P values were calculated with the use of the log-rank test.

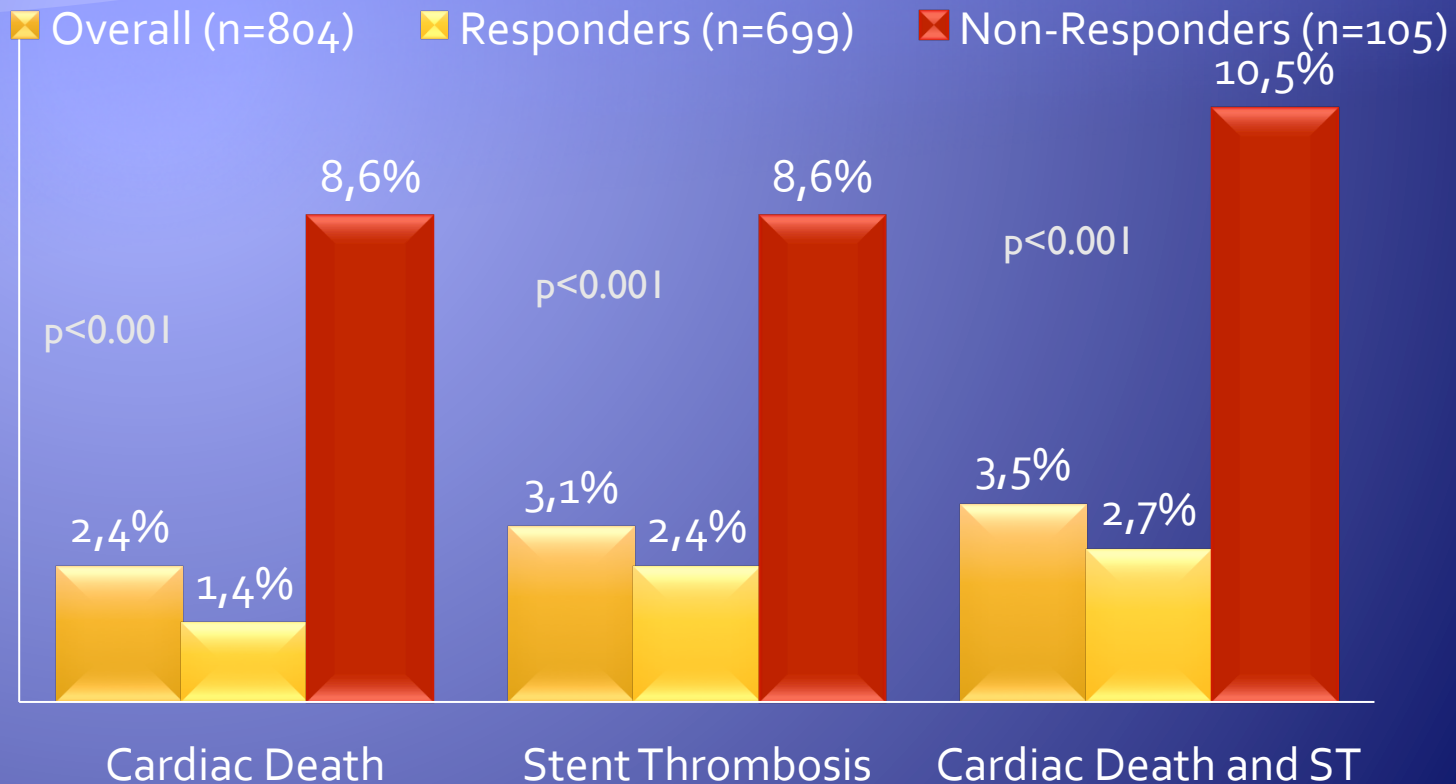
DAPT RCT Study Flow Chart



The EXCELSIOR study; Impact of the Degree of Peri-Interventional Platelet Inhibition after a 600mg loading doses; 30 day MACE



The **RECLOSE** Study: 6 Month Outcomes After DES Implantation Stratified By Post-Plavix ADP-mediated Platelet Reactivity

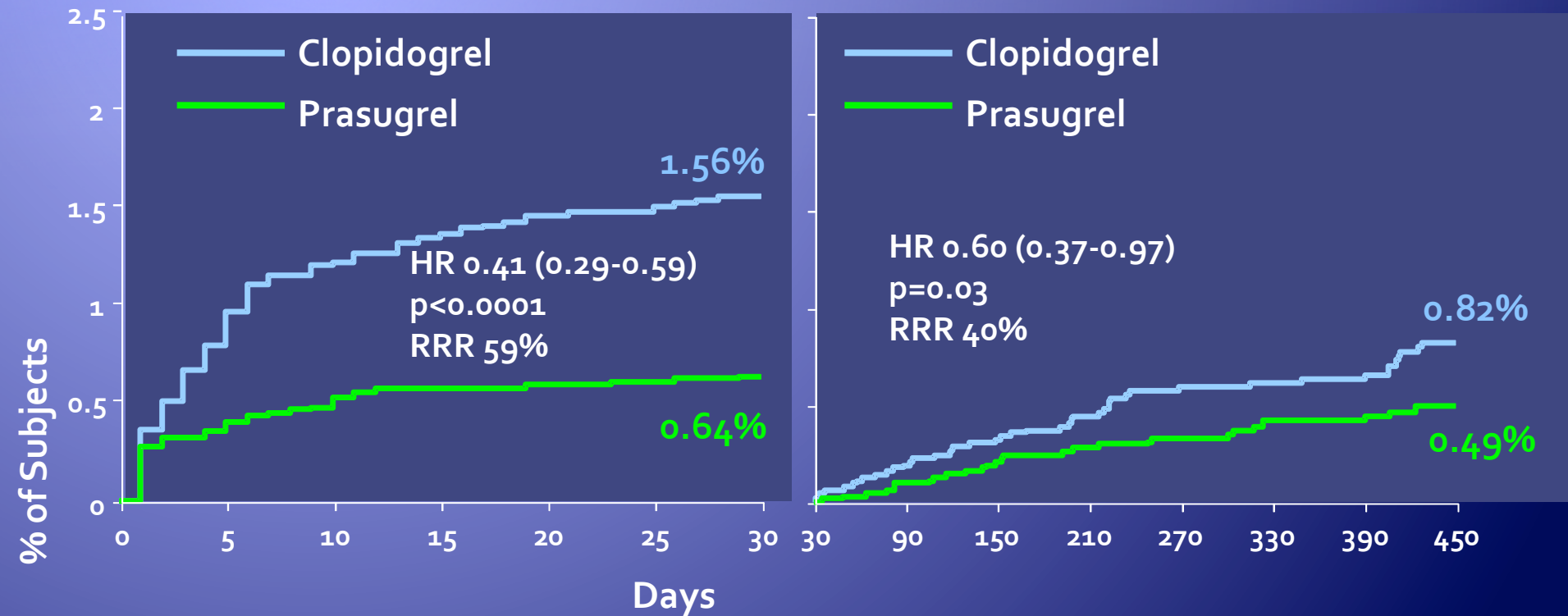


Non-responders defined as >70% aggregation by LTA 12 hours after 600-mg plavix load

TRITON-TIMI 38: ARC Definite/Probable Stent Thrombosis: 30-Day Landmark Analysis: Any Stent

Early Stent Thrombosis
Pras N=6,422; Clop N=6,422

Late Stent Thrombosis
Pras N=6,271; Clop N=6,250



Le prasugrel en pratique; situation cliniques difficiles

- ◆ Le risque thrombotique
 - ◆ Quel type de traitement AAP après angioplastie des SCA ? Quelle durée ?
 - ◆ Switch clopidogrel/prasugrel
 - ◆ SCA rédux dans l'année après angioplastie
 - ◆ Patient à risque thrombotique
- ◆ Le risque hémorragique
- ◆ Interactions médicamenteuses
- ◆ Perspectives « non résolues »

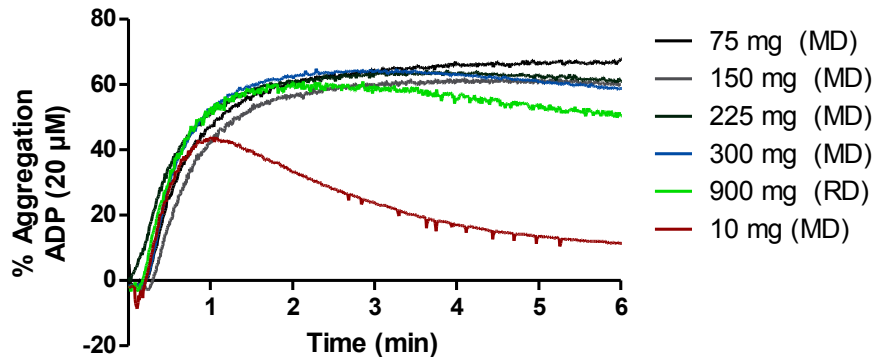
ARMYDA-4 RELOAD RESULTS: PRIMARY END POINT (DEATH/MI/REVASCLARIZATION) AT 30 DAYS

Group	Clopidogrel reload (%)	Placebo (%)	OR (95% CI)	p
All patients	6.7	8.8	0.75 (0.37–1.52)	0.50
Stable patients	7.0	3.9	1.84 (0.60–5.88)	0.36
ACS patients	6.4	16.3	0.34 (0.32–0.90)	0.033

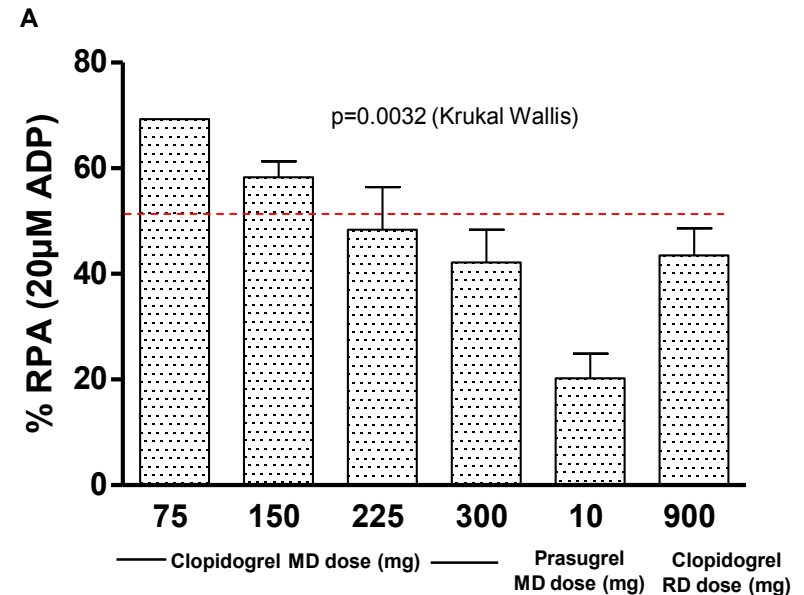
La thrombose de stent : situation complexe

- ◆ Facteurs multiples; diabète, âge, multistents, resténose, IVG, lésions TCG, petits vaisseaux, lésion longue, insuffisance rénale
- ◆ Risque de récurrence
- ◆ Prévalence de la résistance élevée

Thrombose de stent sous clopidogrel

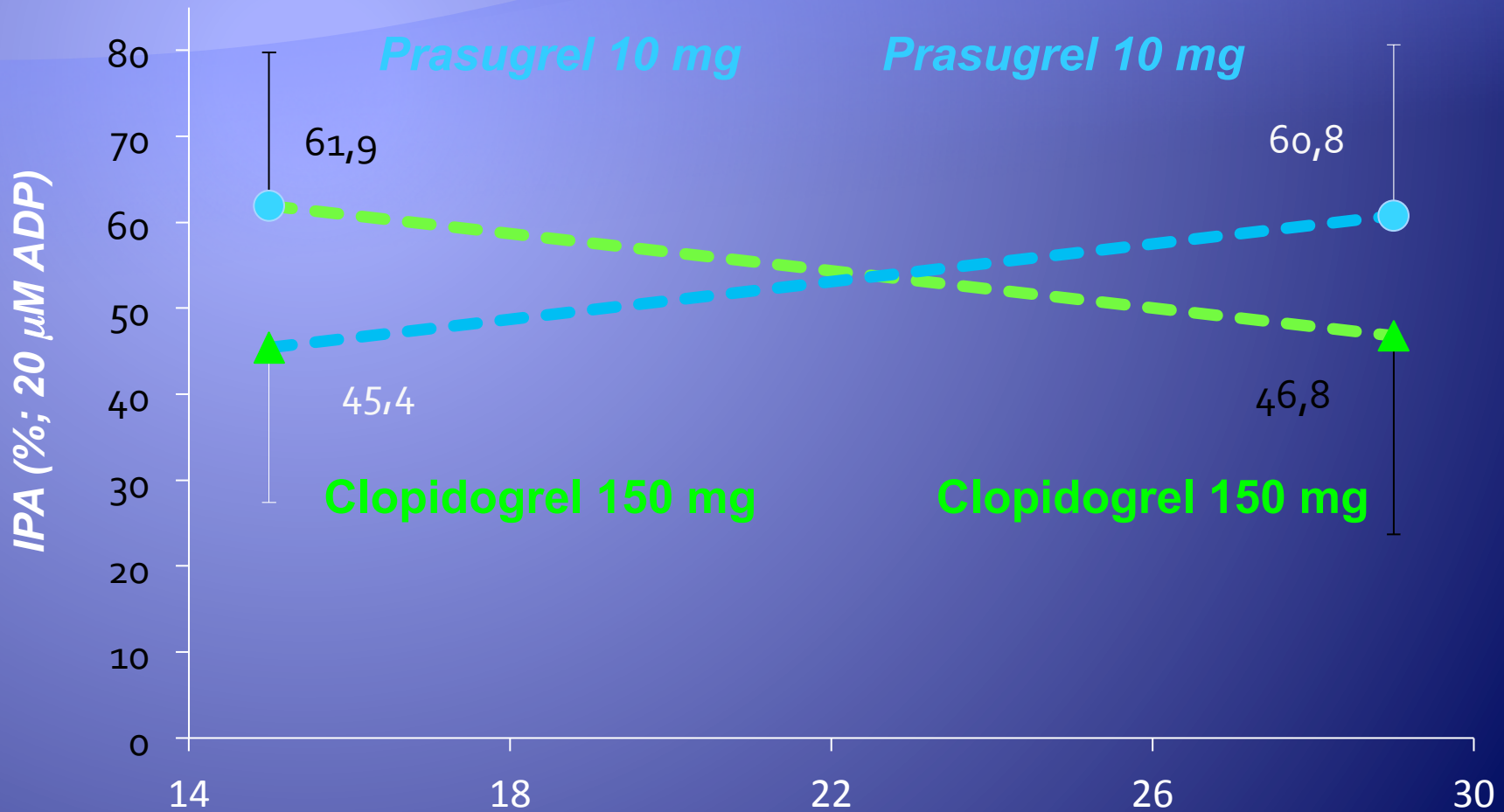


Efficacité du Prasugrel



Principle TIMI 44 IPA 20 μ M ADP

Difference Between Treatments: 14.9 [95% CI 10.6 – 19.3], $P < 0.0001$

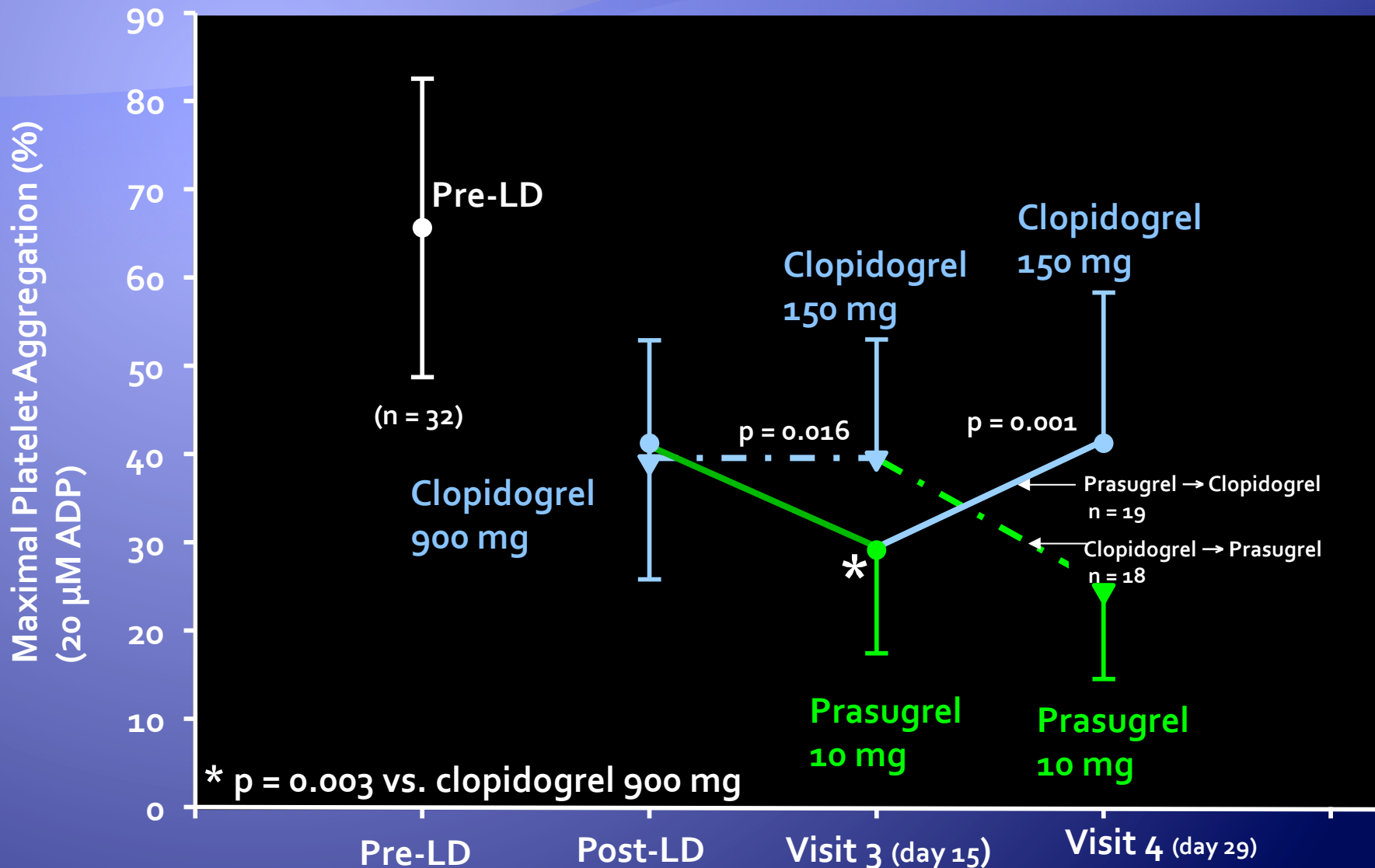


Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation*. 2007 Dec 18;116(25):2923-32.

The ACAPULCO Study

A Randomized, Double-Blind, Crossover Study Comparing the Pharmacodynamic Response in Subjects with Acute Coronary Syndrome Receiving 14 Days of 10-mg Maintenance Dose Prasugrel versus 14 Days of 150-mg Maintenance Dose Clopidogrel After Using a 900-mg Loading Dose of Clopidogrel to Reduce Ongoing Platelet Activation

MONTALESCOT Gilles Thrombosis and haemostasis 2010, vol. 103, n°1, pp. 213-223





ACCOAST Trial Design

Diagnosis + Transfer to Cath lab < 24 hr

Cath lab

30-day F/U

NSTEMI/Troponin +, n ~ 4100 + (Event Driven)
Clopidogrel Naive or Long-term 75 mg

Plan Angio/PCI > 2 hr and < 24 hr

Randomize

Prasugrel 30 mg

Inactive

Angio

PCI

Prasugrel 30 mg

Angio

PCI

Prasugrel 60 mg

Primary Endpoint: CVD, MI, stroke, urgent revasc., GPI bailout at 7 days
Secondary Endpoints: All TIMI major bleeding at 7 day; net clin benefit at 7 days

Prasugrel 10(5) for 30 day

Traitement AAP des SCA

<p>Risque ischémique</p> <p>Risque hémorragique</p>	<p><u>Haut risque</u> STEMI SCA ST – haut risque (tropo + ou déviation ST > 1 mm) Récidive sous clopidogrel Thrombose de stent Diabète</p>	<p><u>Bas risque</u> Pas de modification ECG ni de troponine</p>
<p><u>Haut risque</u> AVC/AIT < 60 kg > 75 ans</p>	<p>Clopidogrel 600/150 mgr puis 75 mg/j durant 1 an Efient 1 mois, 5 mg ? +/- tests génétiques ou plaquettaires</p>	<p>Clopidogrel 600/150 mgr puis 75 mg/j durant 1 an +/- tests génétiques ou plaquettaires</p>
<p><u>Bas risque</u> Pas d'AIT ni AVC > 60 kg < 75 ans</p>	<p>Efient 60 mg puis 10 mg/j durant 1 an</p>	<p>Clopidogrel 600/150 mgr puis 75 mg/j durant 1 an +/- tests génétiques ou plaquettaires</p>

Avec Aspirine < 100 mg, IPP, radiale, +/- tests plaquettaires

Le prasugrel en pratique; situation cliniques difficiles

- ◆ Le risque thrombotique
 - ◆ Quel type de traitement AAP après angioplastie des SCA ? Quelle durée ?
 - ◆ Switch clopidogrel/prasugrel
 - ◆ SCA rédux dans l'année après angioplastie
 - ◆ Patient à risque thrombotique
- ◆ Le risque hémorragique
- ◆ Interactions médicamenteuses
- ◆ Perspectives « non résolues »

Bleeding, Blood Transfusion, and Increased Mortality After Percutaneous Coronary Intervention

Implications for Contemporary Practice

Brendan J. Doyle, MB, BCH,* Charanjit S. Rihal, MD, MBA,* Dennis A. Gastineau, MD,†
David R. Holmes, Jr, MD†

Rochester, Minnesota

**90 000 patients
avec SCA**

**Taux de mortalité sans
saignement**

0,6 %

**Taux de mortalité avec
saignement**

7,5 %

RR 3,5 après ajustement, $P < 0,001$

Prédicteurs de saignements

(Registre GRACE)

Variable	OR ajusté	p
Age (par augmentation de 10 ans)	1,22	0,0002
Sexe féminin	1,36	0,0116
Antécédents d'insuffisance rénale	1,53	0,0062
Antécédents de saignements	2,18	0,014
Anti-GPIIb/IIIa	1,86	< 0,0001

Evaluer le risque de saignement



Bleeding Score
Calculator

[INTRODUCTION](#)

[CALCULATOR](#)

[ABOUT](#)

[REFERENCES](#)

[LINKS](#)

[DISCLAIMER](#)

[DOWNLOADS](#)

Last Updated:
March 2008

Enter values in drop-down boxes below:

Baseline Hematocrit [?](#)

37 - 39.9

Prior Vascular Disease [?](#)

Yes

GFR: Cockcroft-Gault [?](#)

31 - 60

[Calculate GFR](#)

Diabetes Mellitus

Yes

Heart rate on admission

81 - 90

Signs of CHF on admission [?](#)

Yes

Systolic blood pressure
on admission

121 - 180

Sex

Female

[Clear Selections](#)

CRUSADE
Bleeding Score [?](#)

61

Very High Risk

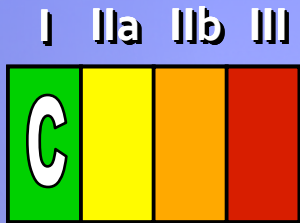
Risk of In-Hospital
Major Bleeding [?](#)

17.1%

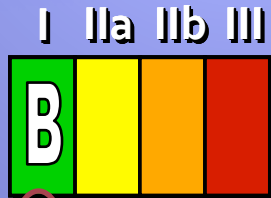
Thienopyridines

MODIFIED

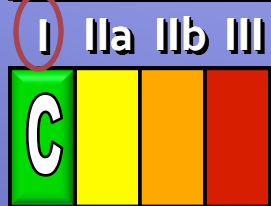
Recommendation (prasugrel added)



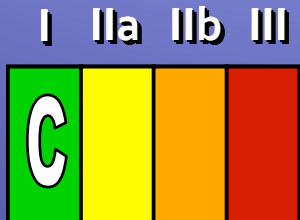
In patients taking a thienopyridine in whom coronary artery bypass surgery (CABG) is planned and can be delayed, it is recommended that the drug be discontinued to allow for dissipation of the antiplatelet effect.



The period of withdrawal should be at least 5 days in patients receiving clopidogrel



and at least 7 days in patients receiving prasugrel,



... unless the need for revascularization and/or the net benefit of the thienopyridine outweighs the potential risks of excess bleeding.

J. Am. Coll. Cardiol. 2009;54;2205-2241;

Risque hémorragique de l'intervention

(à évaluer avec le responsable du geste invasif ou le chirurgien)

Risque de thrombose du stent
(à évaluer avec le cardiologue)

Endoprothèse Coronaire (EC) Pharmaco-active	Majeur	Intermédiaire	Mineur
Majeur	<p style="color: red;">Reporter l'intervention au-delà de 6 mois à 1 an après la pose de l'EC</p> <p style="color: red;"><u>si impossible :</u></p> <p>Arrêt aspirine-clopidogrel 5 jours ou Arrêt aspirine-clopidogrel 10 jours maxi et substitution</p>	<p style="color: red;">Reporter l'intervention au-delà de 6 mois à 1 an après la pose de l'EC</p> <p style="color: red;"><u>si impossible :</u></p> <p>Maintien aspirine Arrêt clopidogrel 5 jours</p>	<p>Maintien aspirine et clopidogrel</p>
Modéré	<p>Arrêt aspirine-clopidogrel 5 jours ou Arrêt aspirine-clopidogrel 10 jours maxi et substitution</p>	<p>Maintien aspirine Arrêt clopidogrel 5 jours</p>	<p>Maintien aspirine et clopidogrel ou Maintien aspirine Arrêt clopidogrel 5 jours</p>
<p style="color: red;">Risque hémorragique: Majeur: Intervention ne pouvant être réalisée sous AAP Modéré: Intervention réalisable sous ASA seule Mineur: Intervention réalisable sous ASA et clopidogrel</p>		<p>Risque de thrombose d'EC pharmaco-active Majeur: Mise en place depuis moins de 6 mois à 1 an ou patient nécessitant un traitement par aspirine-clopidogrel ou patient avec facteur de risque Modéré: Mise en place depuis plus de 6 mois à 1 an</p>	

Dans tous les cas, l'intervention doit être reportée au-delà de 6 semaines d'un syndrome coronaire aigu dans la mesure du possible

Chirurgie sous prasugrel

Risque hémorragique augmenté

Demie vie du métabolite actif du prasugrel courte
(entre 3 et 7 heures)

Si hémorragie peropératoire :

- comme clopidogrel pas d'antidote
- transfusion concentré plaquettaire

Prasugrel et chirurgie programmée

Passage possible à une monothérapie

=risque thrombotique modéré

BMS > 6 semaines
DES > 12 mois

Arrêt Prasugrel 7 Jours

Chirurgie sous aspirine seul

Modalités de reprise?

Passage impossible à une monothérapie et chirurgie possible sous aspirine clopidogrel

=risque thrombotique élevé

BMS < 6 semaines
DES < 12 mois
ATCD thrombose de stent
Stent actif Tronc

Switch Prasugrel-clopidogrel pour la chirurgie

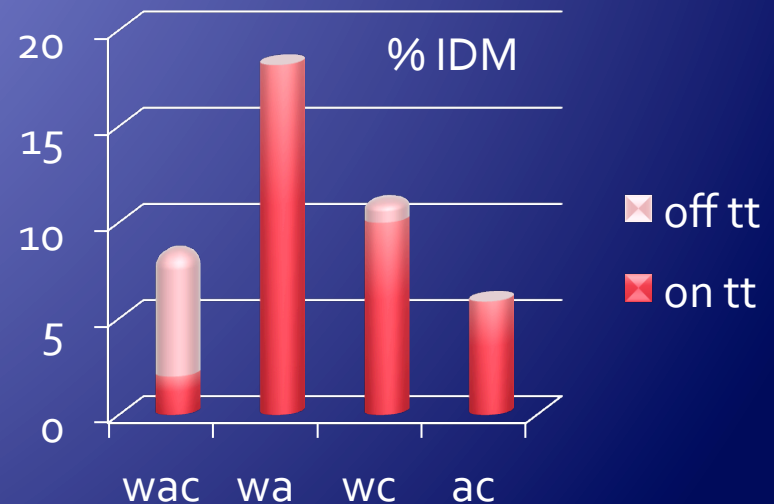
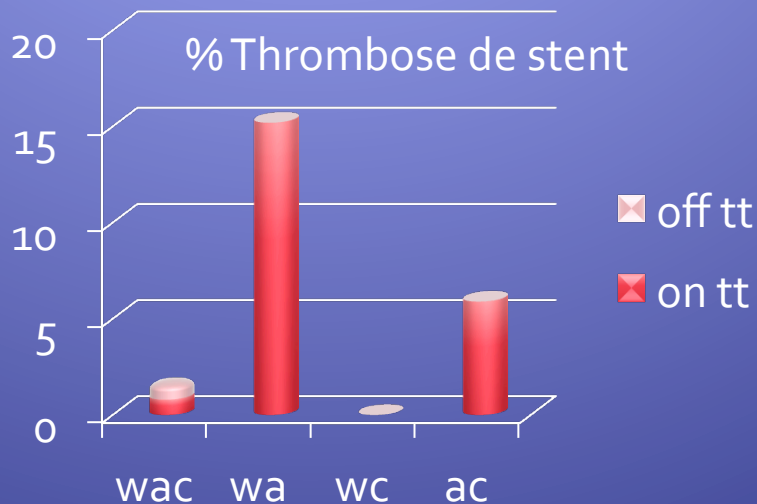
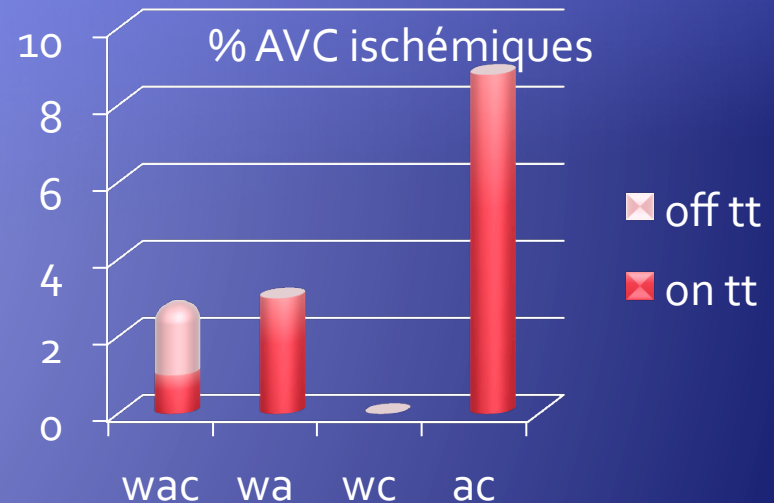
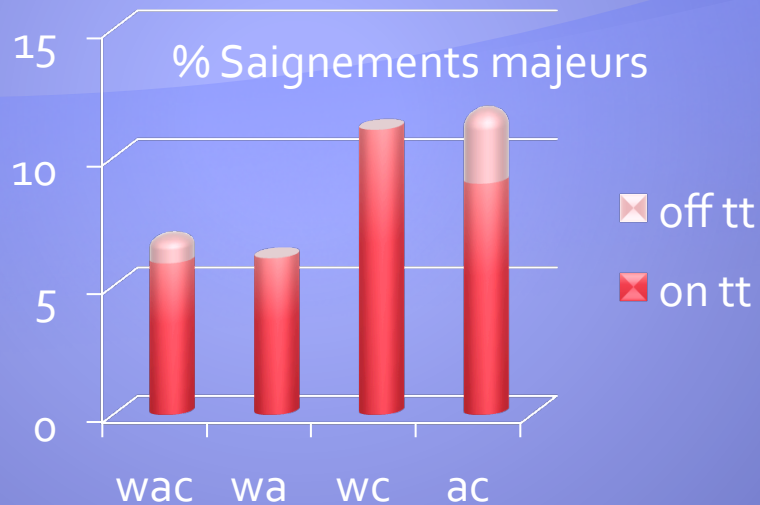
Quand : 10 jours avant

Le prasugrel en pratique; situation cliniques difficiles

- ◆ Le risque thrombotique
 - ◆ Quel type de traitement AAP après angioplastie des SCA ? Quelle durée ?
 - ◆ Switch clopidogrel/prasugrel
 - ◆ SCA rédux dans l'année après angioplastie
 - ◆ Patient à risque thrombotique
- ◆ Le risque hémorragique
- ◆ Interactions médicamenteuses
- ◆ Perspectives « non résolues »

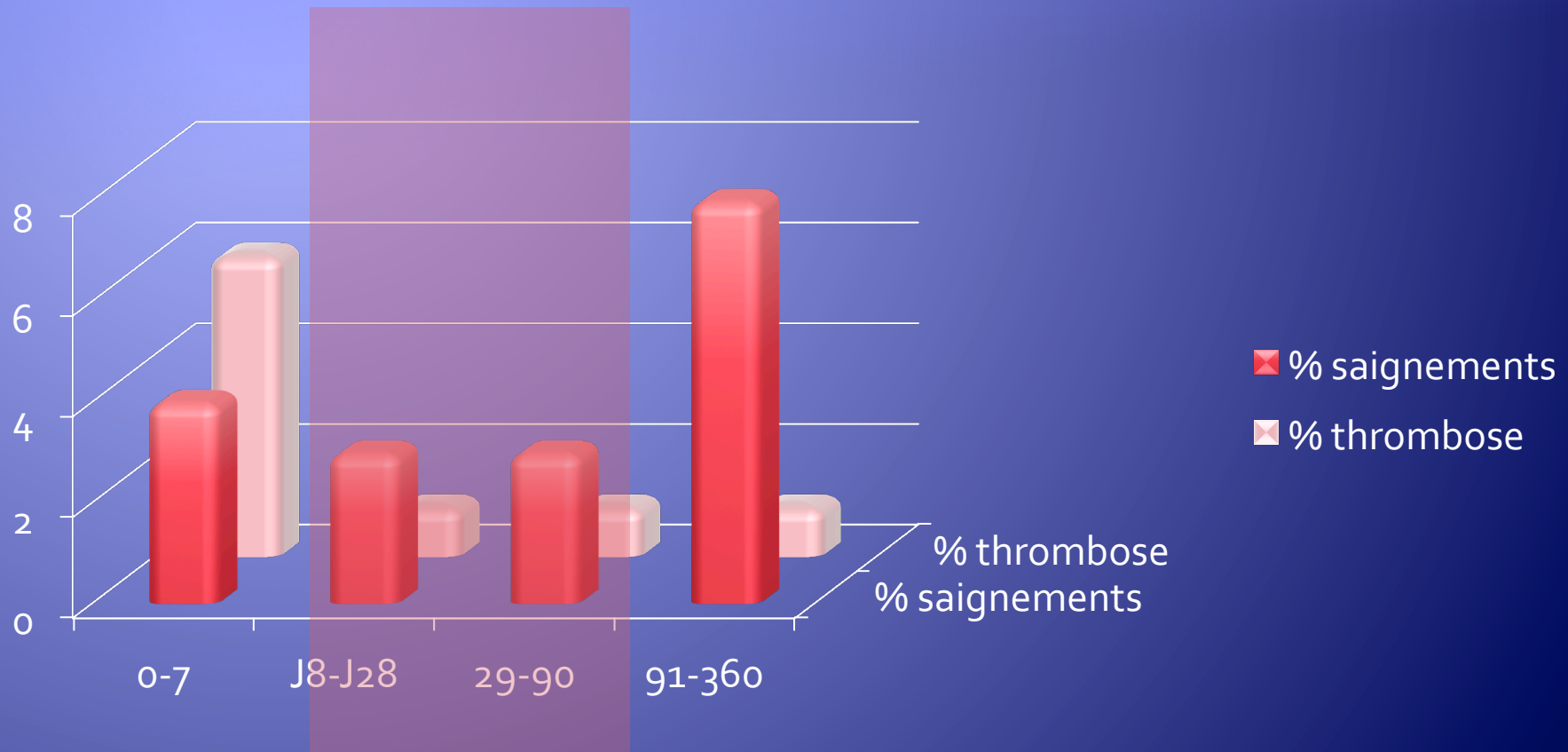
Sécurité et efficacité l'association AAP AVK après angioplastie coronaire

P Karjalainen Eur Heart Journal (2007)28,726-732



Sécurité et efficacité l'association AAP AVK après angioplastie coronaire quelle est la zone idéale ?

P Karjalainen Eur Heart Journal (2007)28,726-732



Réponses +-

- ◆ AVK AAP :

Antiplatelet Therapy in Patients With Anticoagulants Undergoing Percutaneous Coronary Stenting (from STENTing and oral antiCOagulants [STENTICO])

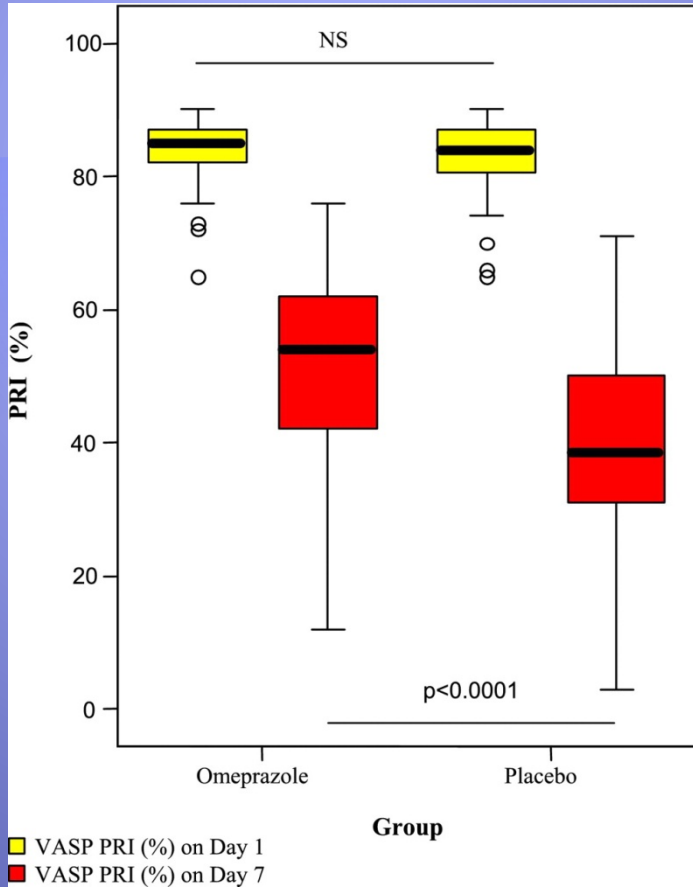
Martine Gilard, MD^{a,*}, Didier Blanchard, MD^b, Gérard Helft, MD^c, Didier Carrier, MD^d, Helene Eltchaninoff, MD^e, Loic Belle, MD^f, Gérard Finet, MD^h, Hervé Le Breton, MD^g, and Jacques Bosch, MD^a, on behalf of the STENTICO Investigators

Adding dual antiplatelet therapy to pre-existing OAC therapy increases the post-PCI bleeding risk. Temporary discontinuation decreased this bleeding risk but tended to increase the risk of stroke

- ◆ Si anticoagulants indiqués il faut les associer (INR modulé entre 2 et 3 au lieu de 2,5 et 3,5)

Interaction between Omeprazole and Clopidogrel

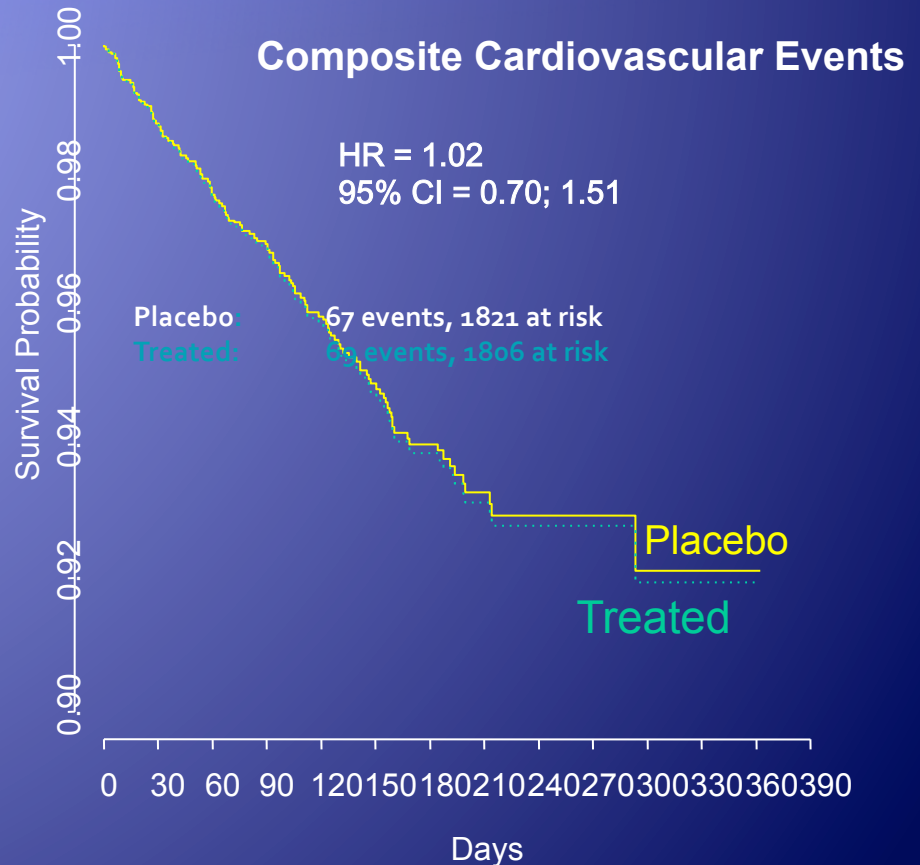
VASP Platelet reactivity index



Clopidogrel is a prodrug; requires conversion by the liver primarily via CYP3A4 and CYP2C19 to an active metabolite

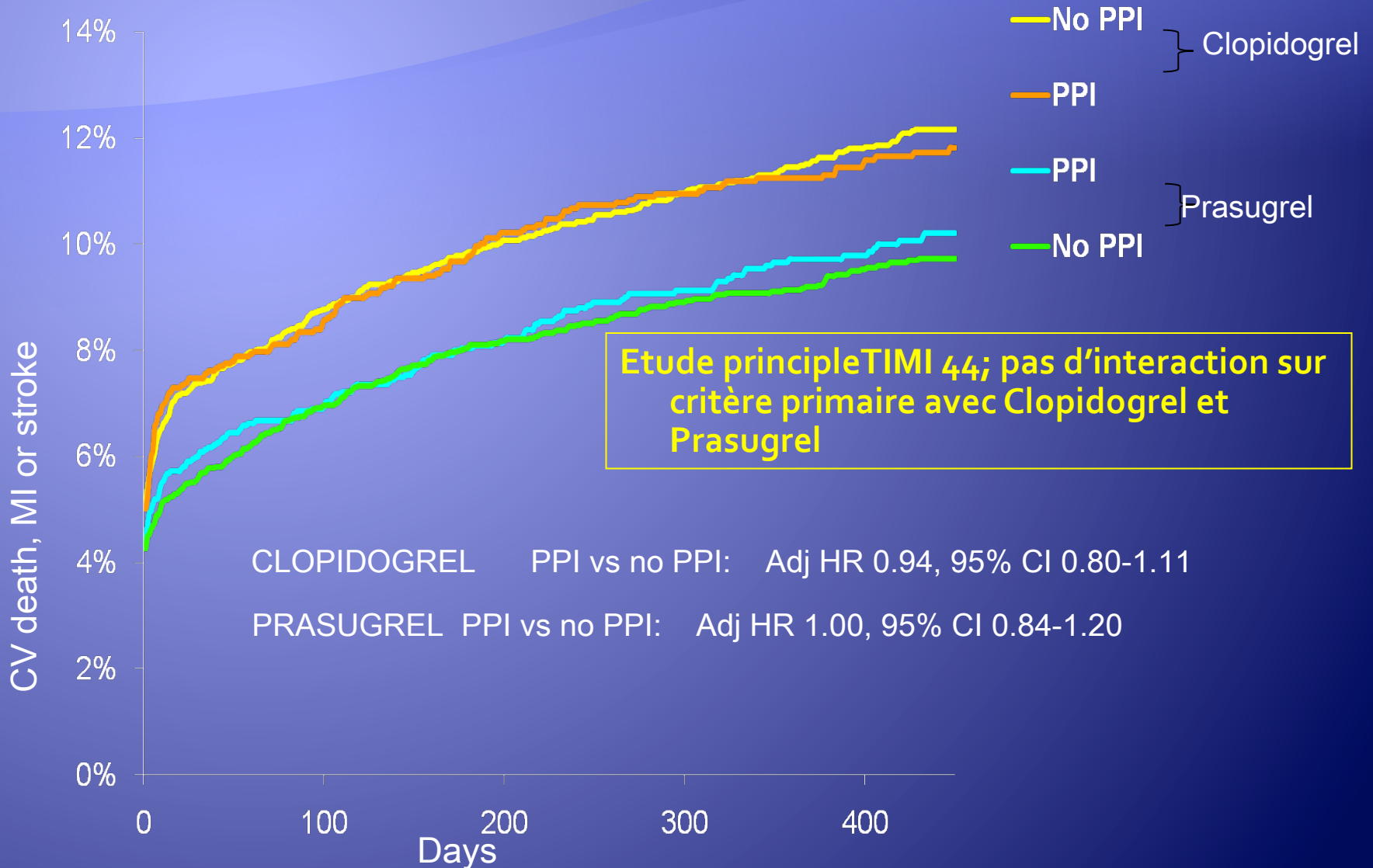
PPIs are strong inhibitors of CYP2C19 activity

Etude COGENT :
 pas d'interaction ,
 mais plus d'événement digestif
 dans le groupe non traité IPP (+45%)



Principle TIMI 44: Primary endpoint stratified by PPI use

PPI use at randomization (n= 4529)



ADVERSE EVENTS, PPI USE VS NO PPI

Outcome	With PPI (n= 691), n (%)	No PPI (n=519), n (%)	HR (95% CI)
Mortality	15 (2.2)	11 (2.1)	0.7 (0.34–1.76)
Hospitalization for ACS	6 (0.9)	3 (0.6)	1.4 (0.35–5.70)
Stent thrombosis	6 (0.9)	2 (0.4)	2.5 (0.49–13.19)
Combined end point	23 (3.3)	14 (2.7)	1.0 (0.52–2.22)

Tentzeris I. EuroPCR 2010; May 25-28, 2010; Paris, France.

Le prasugrel en pratique; situation cliniques difficiles

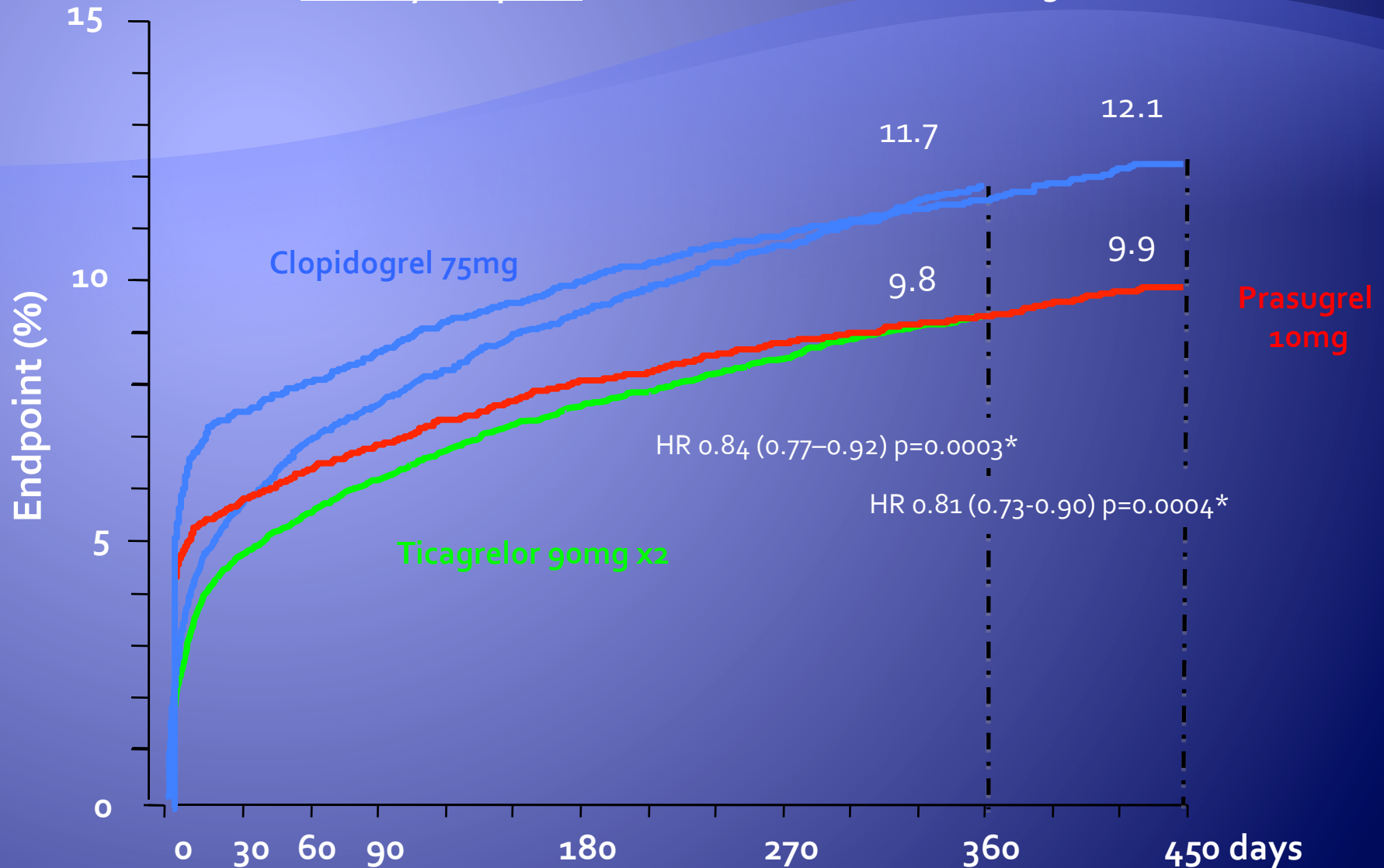
- ◆ Le risque thrombotique
 - ◆ Quel type de traitement AAP après angioplastie des SCA ? Quelle durée ?
 - ◆ Switch clopidogrel/prasugrel
 - ◆ SCA rédux dans l'année après angioplastie
 - ◆ Patient à risque thrombotique
- ◆ Le risque hémorragique
- ◆ Interactions médicamenteuses
- ◆ Perspectives « non résolues »

Questions d'avenir

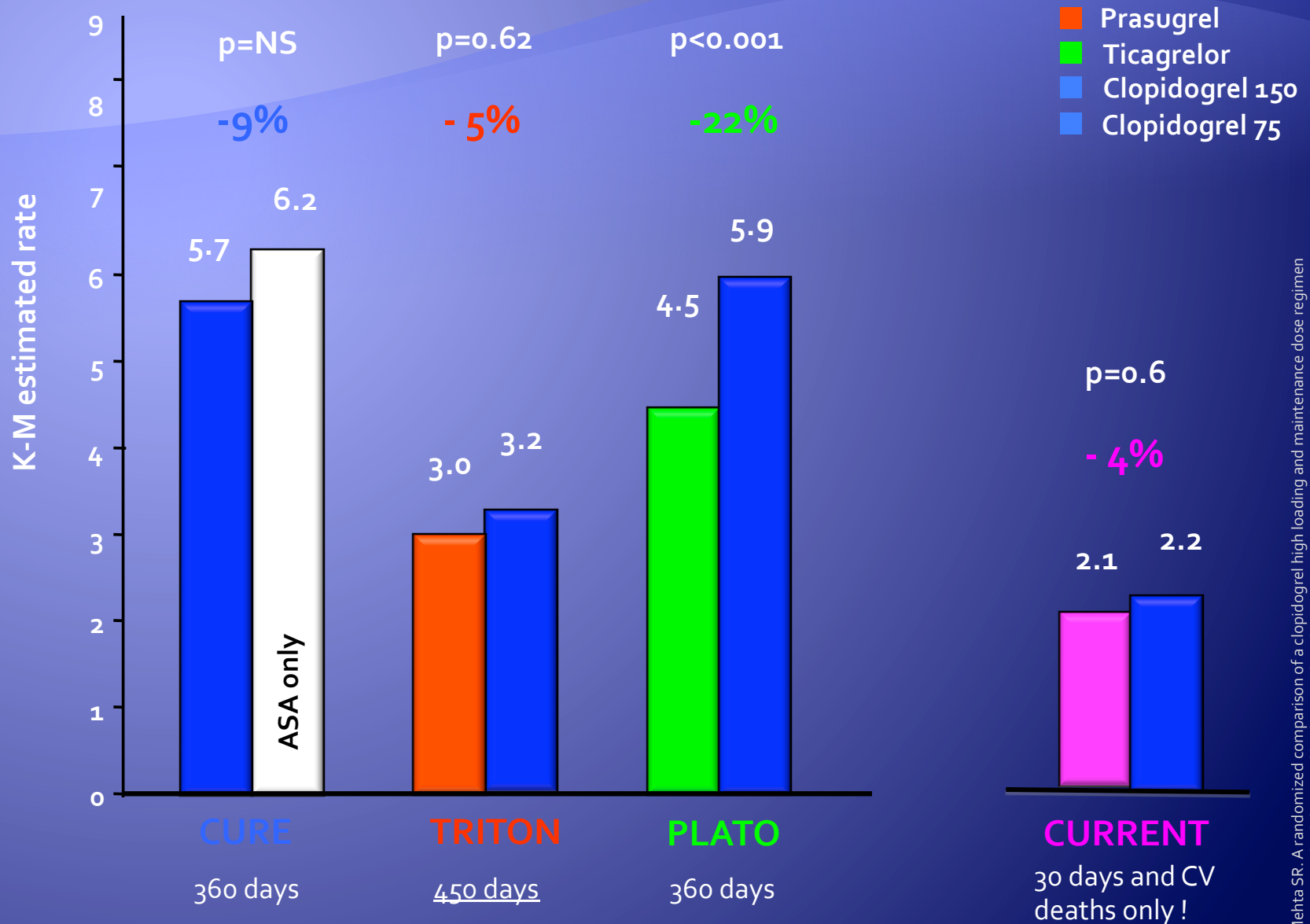
- ◆ Demi doses de Prasugrel ?
- ◆ Personnalisation du traitement AAP ?
- ◆ Génotypage, test d'agrégabilité plaquettaire, verify now , VASP
- ◆ Autres traitements anti plaquettaires ?

TRITON and PLATO

Primary endpoint = CV Death / MI / Stroke 12-15 months

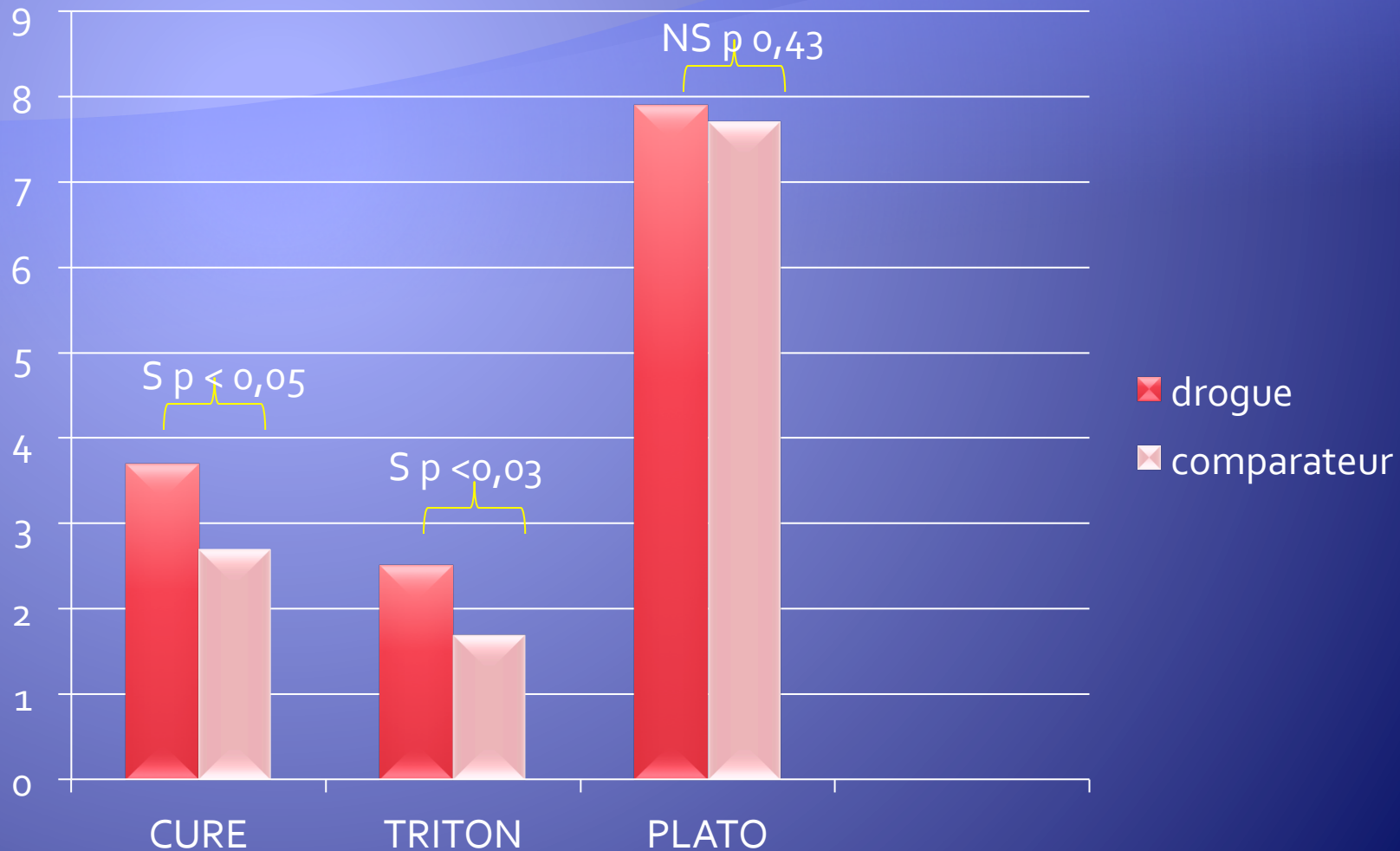


All cause Mortality (12-15 months)



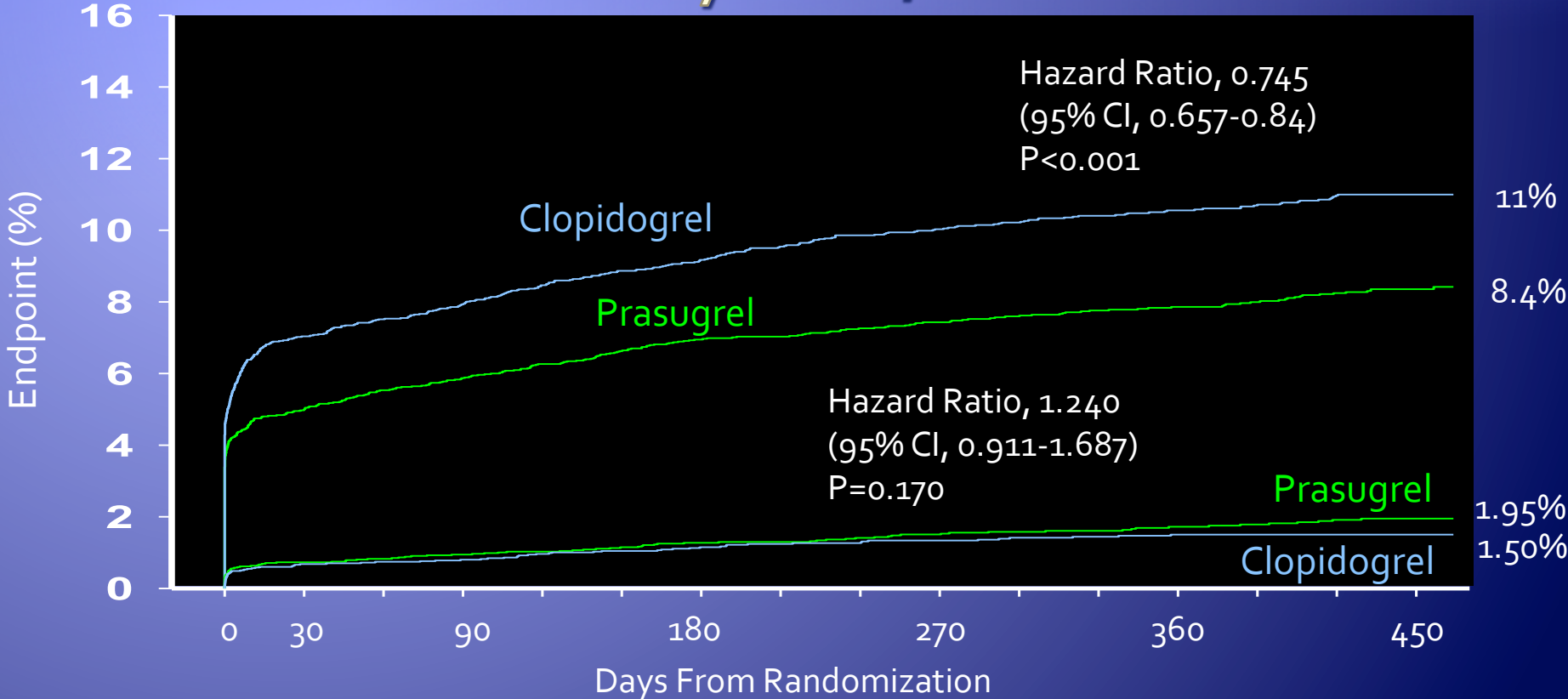
Mehta SR. A randomized comparison of a clopidogrel high loading and maintenance dose regimen versus standard dose, and high versus low dose aspirin in 25000 patients with acute coronary syndromes: results of the CURRENT-OASIS 7 Trial. Congrès de l'European Society of Cardiology, session Hot Line I (30 août 2009).

Saignements majeurs TIMI



CONCLUSION

TRITON-TIMI 38: Patients Age <75 and Weight ≥60 and no history of TIA/stroke



CI=confidence interval

Merci pour votre attention

<p><i>Risque ischémique</i></p> <p><i>Risque hémorragique</i></p>	<p><u>Haut risque</u> STEMI x Diabète x SCA ST- haut risque (Tn + ou déviation ST > 1 mm) Récidive sous clopidogrel Thrombose de stent</p>	<p><u>Bas risque</u> Pas modification ECG Pas élévation Tn</p>
<p><u>Haut risque</u> ATCD AIT/AVC Age > 75 ans x Poids < 60 kg x</p>	<p>Clopidogrel 600/150 mg puis 75 mg pendant 1 an Efient 1 mois ? 5 mg ? ± tests génétiques et/ou plaquettaires</p>	<p>Clopidogrel 600/150 mg puis 75 mg pendant 1 an ± tests génétiques et/ou plaquettaires</p>
<p><u>Bas risque</u> Pas d'ATCD AIT/AVC Age < 75 ans Poids > 60 kg</p>	<p>Efient 60 mg puis 10 mg/j pendant 1 an</p>	<p>Clopidogrel 600/150 mg puis 75 mg pendant 1 an ± tests génétiques et/ou plaquettaires</p>

et Aspirine < 100 mg, IPP, Radiale +/- Tests plaquettaires