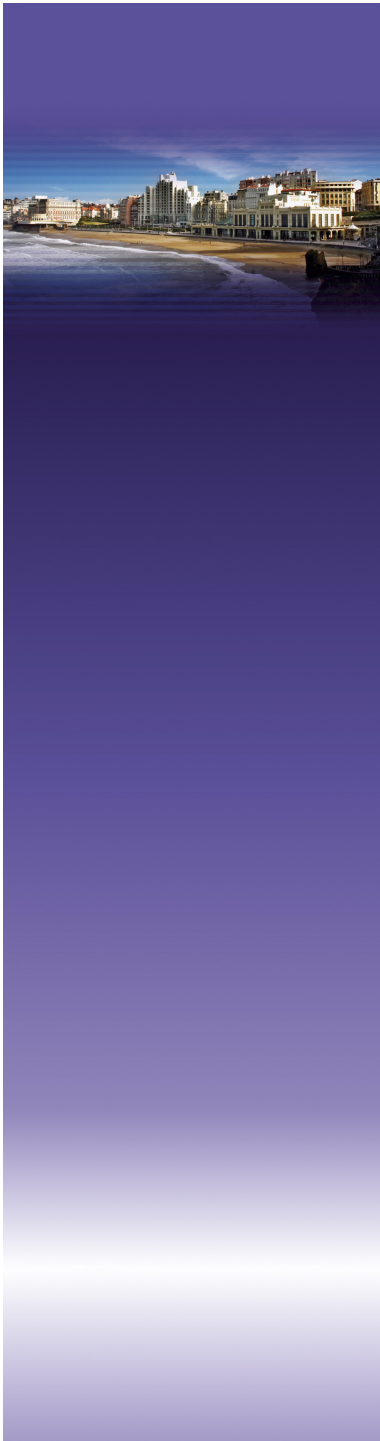




Angioplasties à haut risque et Bivalirudine

Registre EUROVISION et Méta-analyse

Frédéric Casassus

Cardiologie interventionnelle et USIC

Hôpital Haut Lévêque

Pessac



Frédéric Casassus

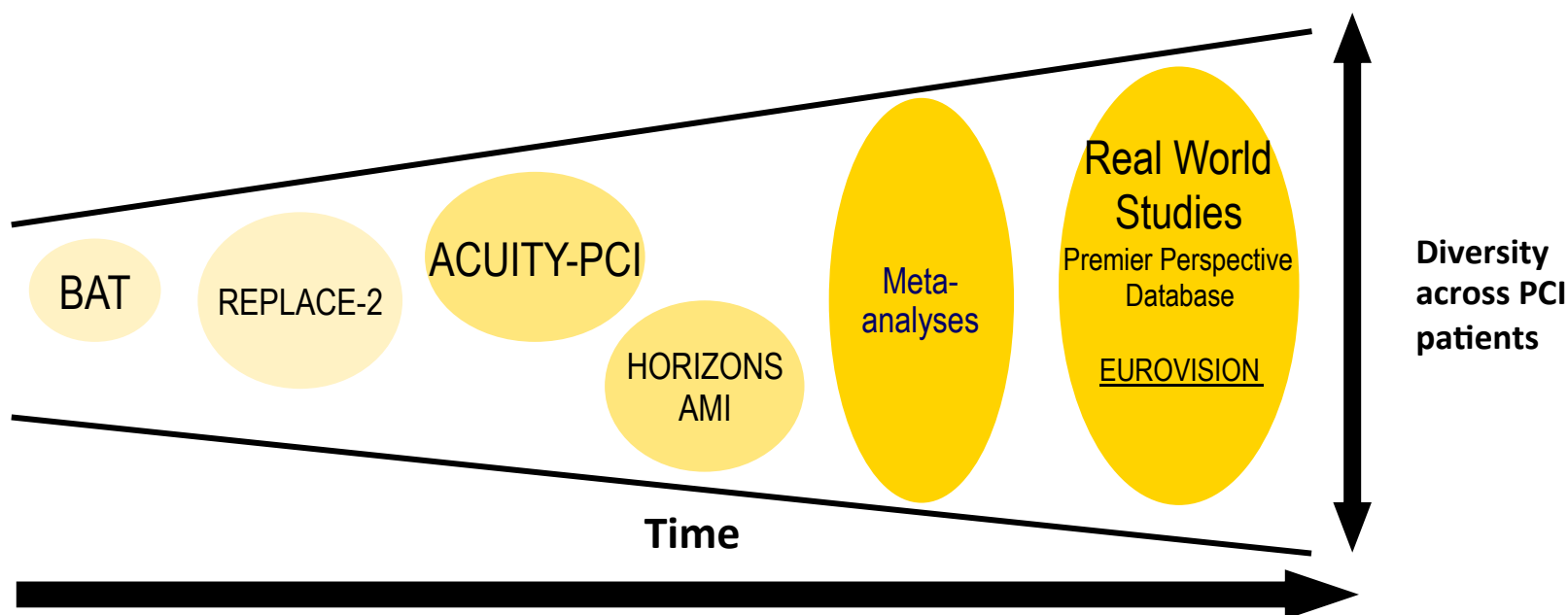
Déclare avoir un conflit d'intérêt concernant les données de sa communication



THE **MEDICINES** COMPANY

Données cliniques issues des grandes études randomisées et de la vraie vie sur l'utilisation de la bivalirudine en angioplastie

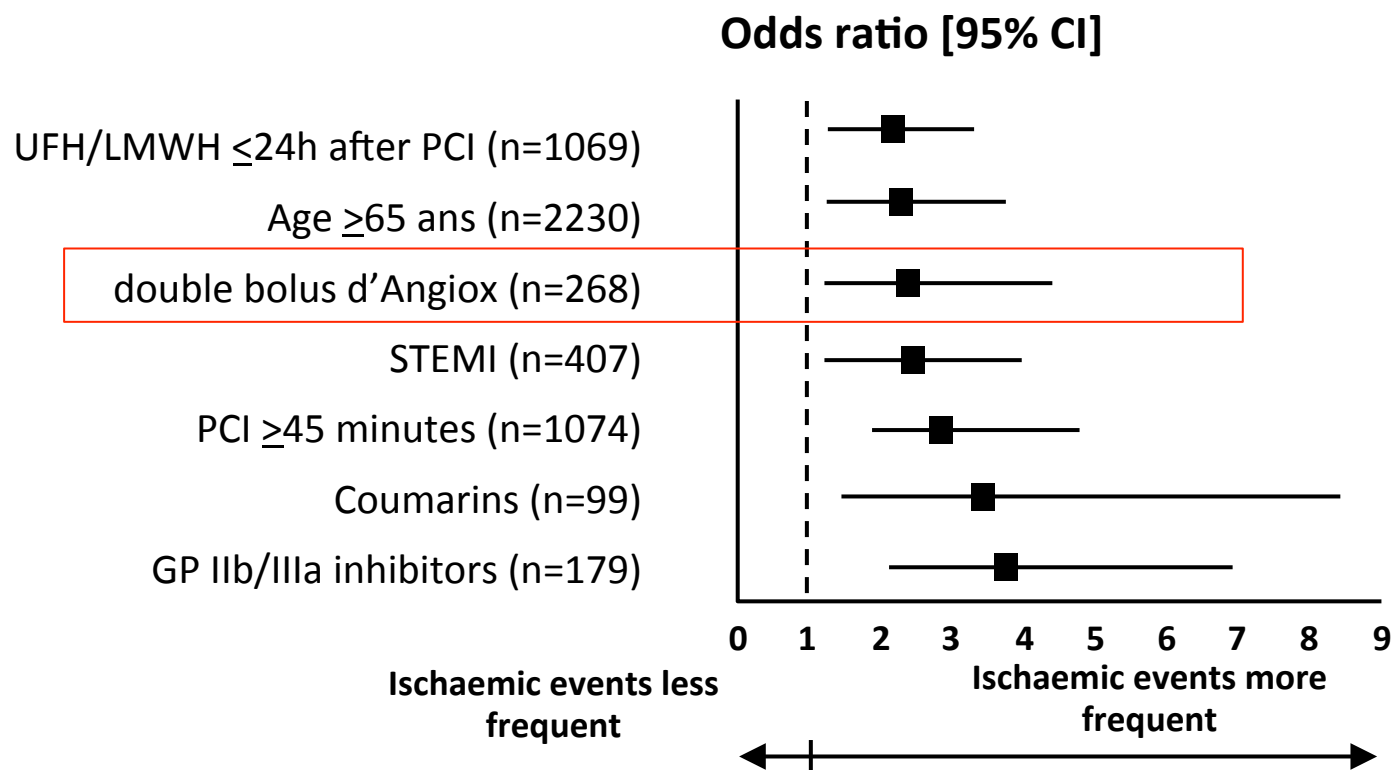
Bivalirudine: inhibiteur directe de la thrombine



Registre ImproveR

Madsen JK et al. *EuroIntervention* 2008;3:610-6

- Étude observationnelle sur l'utilisation de la biva chez 3799 patients traités par ATL.
 - 26.3% ont reçu un bolus unique de biva – sans perfusion continue derrière
 - 7.1% ont reçu un double bolus de biva – sans perfusion continue derrière
- **Bolus unique de biva associé à un sur-risque d'évènements ischémiques intraHosp.**





EUROVISION
SONG CONTEST
BAKU 2012



In hospital and 30 day outcomes in all-comer PCI with Bivalirudin Initial report of the prospective EUROVISION Registry.

Hamon M¹, Nienaber C², Galli S³, Huber K⁴, Gulba D⁵, Hill J⁶, Lafont A⁷, Cequier A⁸, Bernstein D⁹, Deliargyris E⁹
on Behalf of the Eurovision Investigators

1. Centre Hospitalier Universitaire de Caen, France. 2. Department of Cardiology and Angiology, University Hospital Rostock, Rostock School of Medicine, Rostock, Germany. 3. Department of Cardiovascular Sciences, University of Milan, Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milan, Italy. 4. Third Department of Medicine, Cardiology and Emergency Medicine, Wilhelminen hospital, Vienna, Austria. 5. Department of Cardiology, Krankenhaus Düren, Düren, Germany. 6. King's College Hospital, King's College, London, UK. 7. Cardiology Department, University Paris-Descartes; AP-HP; European Georges Pompidou Hospital, Paris, France. 8. Hospital de Bellvitge, Barcelona, Spain. 9. The Medicines Company, Parsippany NJ, USA.

Objectifs et Méthodes

- **But**

Etude des schémas d'utilisation de la bivalirudine en angioplastie tout venant
Etude du devenir à court terme (30jours)

- **Méthodes**

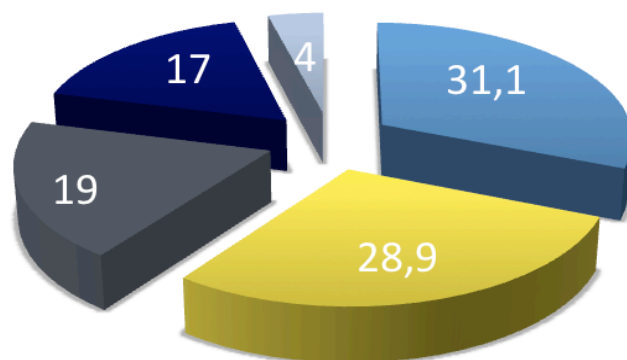
- Analyse observationnelle de tous les patients traités consécutivement par Biva
- Evaluation du devenir intrahospitalier et à 30 jours
 - Décès, Infarctus, AVC, et revascularisation urgente
 - Saignement majeure et mineure (selon la définition dans l'étude ACUITY)

- **Registre ImproveR:** bolus unique de biva (sans perfusion) a été observé dans la pratique clinique en Europe.
- Le bolus unique est associé à une augmentation des événements ischémiques intrahospitalier (MACE)
- La sécurité et l'efficacité du bolus unique de biva n'ont pas été évaluées. Il n'est donc pas recommandé, même en cas d'angioplastie coronaire rapide programmée.

Population Etudiée

2018 patients dilatés sur 58 sites
Dans 5 pays européens

■ Germany
 ■ France
 ■ Italy
 ■ Austria
 ■ UK



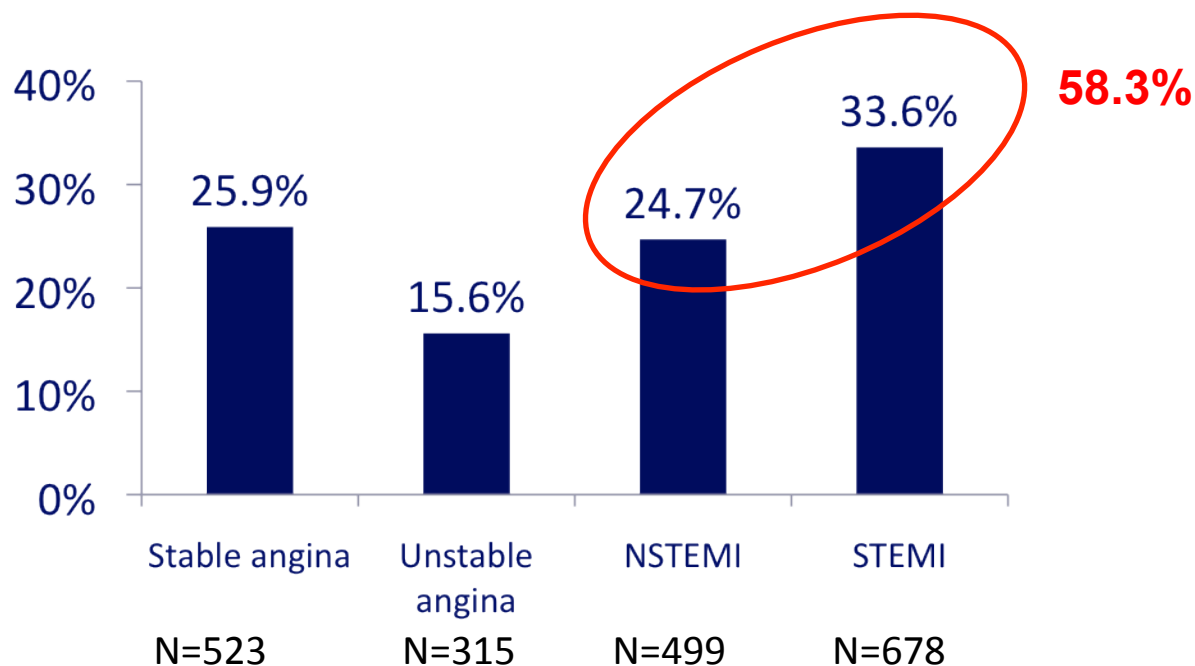
Top Investigators (n>100):
Pr Galli, Dr Goldman, Pr Huber,
Dr Helmreich.

French Investigators, Top 12:

- Dr Lipiecki (n=96)
- Dr Elhadad (n=88)
- Pr Paganelli (n=87)
- Pr Lafont (n=60)
- Dr Hassani (n=36)
- Pr Schiele (n=30)
- Pr Carrié (n=25)
- Dr Caussin (n=21)
- Dr Loubeyre (n=18)
- Dr Vilarem (n=15)
- Dr Dibon (n=15)
- Pr Steg (n=9)

Indications des angioplasties

Overall, 58% of patients were cardiac marker -positive



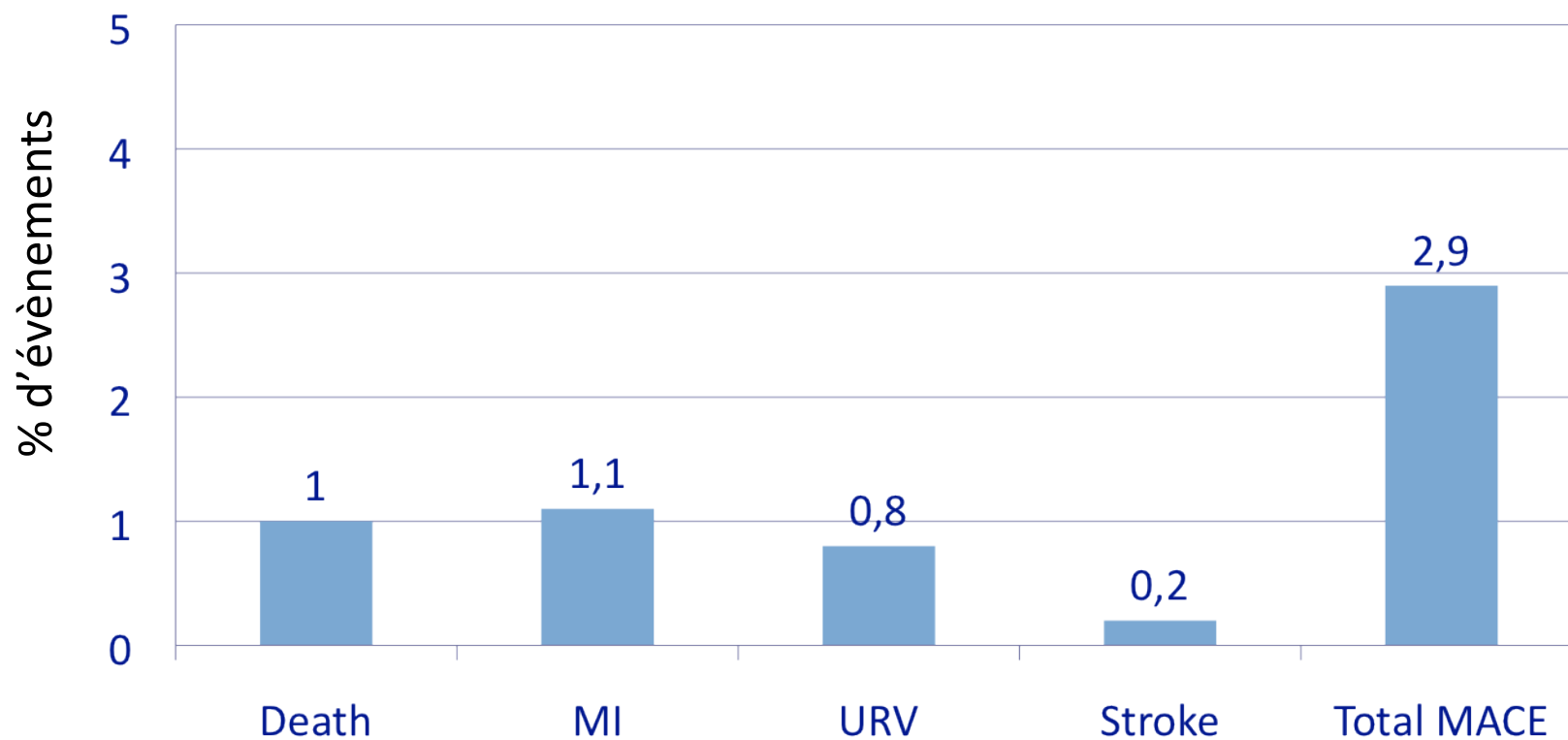
- Overall, P2Y₁₂ inhibitor preloading occurred in 95% of patients
- 91% clopidogrel (65% with 600 mg, 33% with 300 mg) and 9% prasugrel
- 45% of patients received other antithrombin therapy prior to PCI and were then switched to bivalirudin
- Activated clotting time was checked in only 2.8%

	n/N	Bivalirudine (N=2018)
Age (yrs), mean $\pm$ SD		65.5 $\pm$ 11.9
Age >65 yr	1122 /2018	55.6%
Female	499 /2018	24.7%
Weight (kg) mean $\pm$ SD	-	79.8 $\pm$ 14.9
Prior MI	486 /2018	24.1%
Dyslipidemia	1215 /2018	60.2%
Prior PCI	636 /2018	31.5%
Hypertension	1385 /2018	68.6%
Previous CABG	145 /2018	7.2%
Congestive Heart Failure	130 /2018	6.4%
Current Smoker	588 /2018	29.1%
Family history of PVD	405 /2018	20.1%
Diabetes	482 /2018	23.9%

Données sur procédures

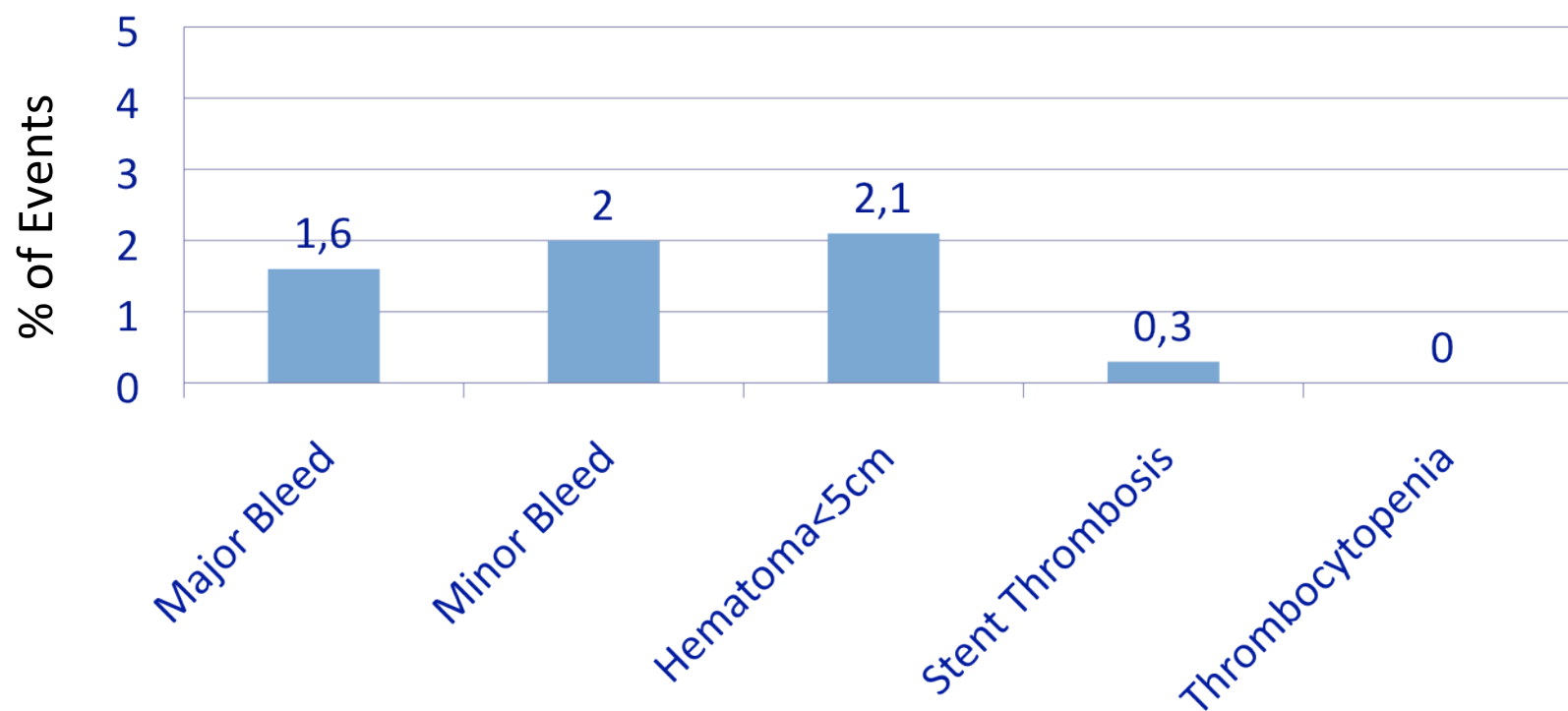
	n/N	Bivalirudine (N=2018)
# diseased vessels >1	1086 /2018	53.8%
Actual treatment PCI	1933 /2018	95.8%
Actual treatment CABG	13 /2018	0.6%
Medical management	70 /2018	3.5%
Femoral access	1353 /1936	69.9%
Radial access	580 /1936	30.0%
Intervention Type:		
Balloon Angioplasty	883 /2018	43.8%
Drug-Eluting Stent	1219 /2018	60.4%
Non drug-Eluting Stent	626 /2018	31.0%
Procedure duration, mean $\pm$ SD		36.0 $\pm$ 43.6
GP IIb/IIIa use	85 /2017	4.2%

Devenir à 30 jours



Population totale n=2018

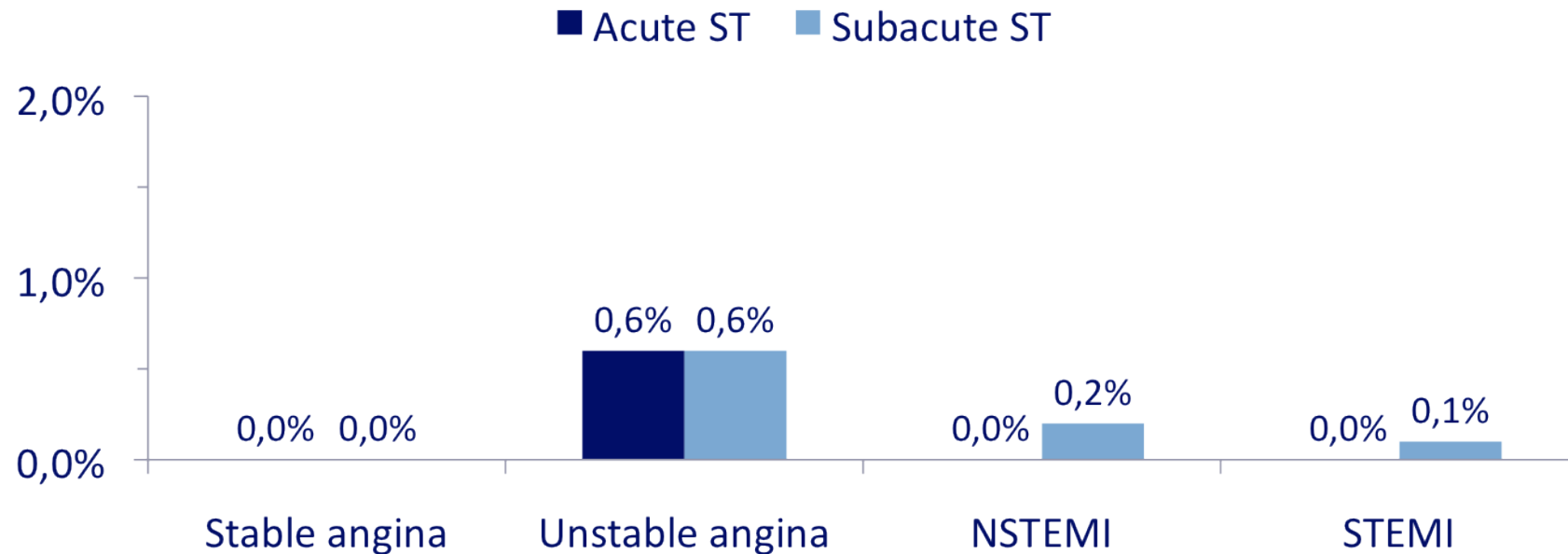
Sécurité d'emploi à 30j



Population totale n=2018

Diagnostic de Thrombose de Stent

Taux global de thrombose de stent de 0.3% (6/2018)

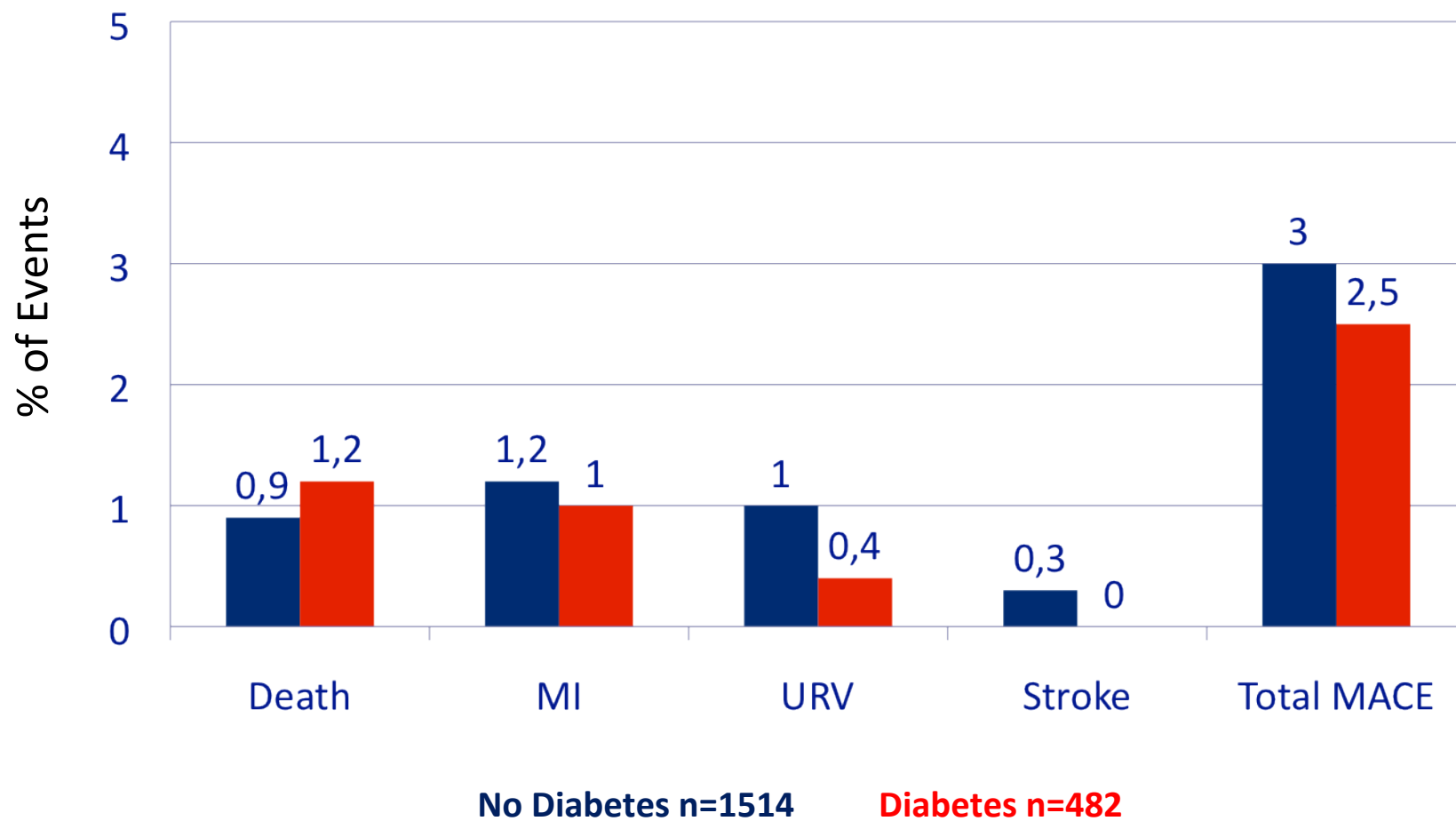


Devenir en fonction de la perfusion de la biva en post-ATL

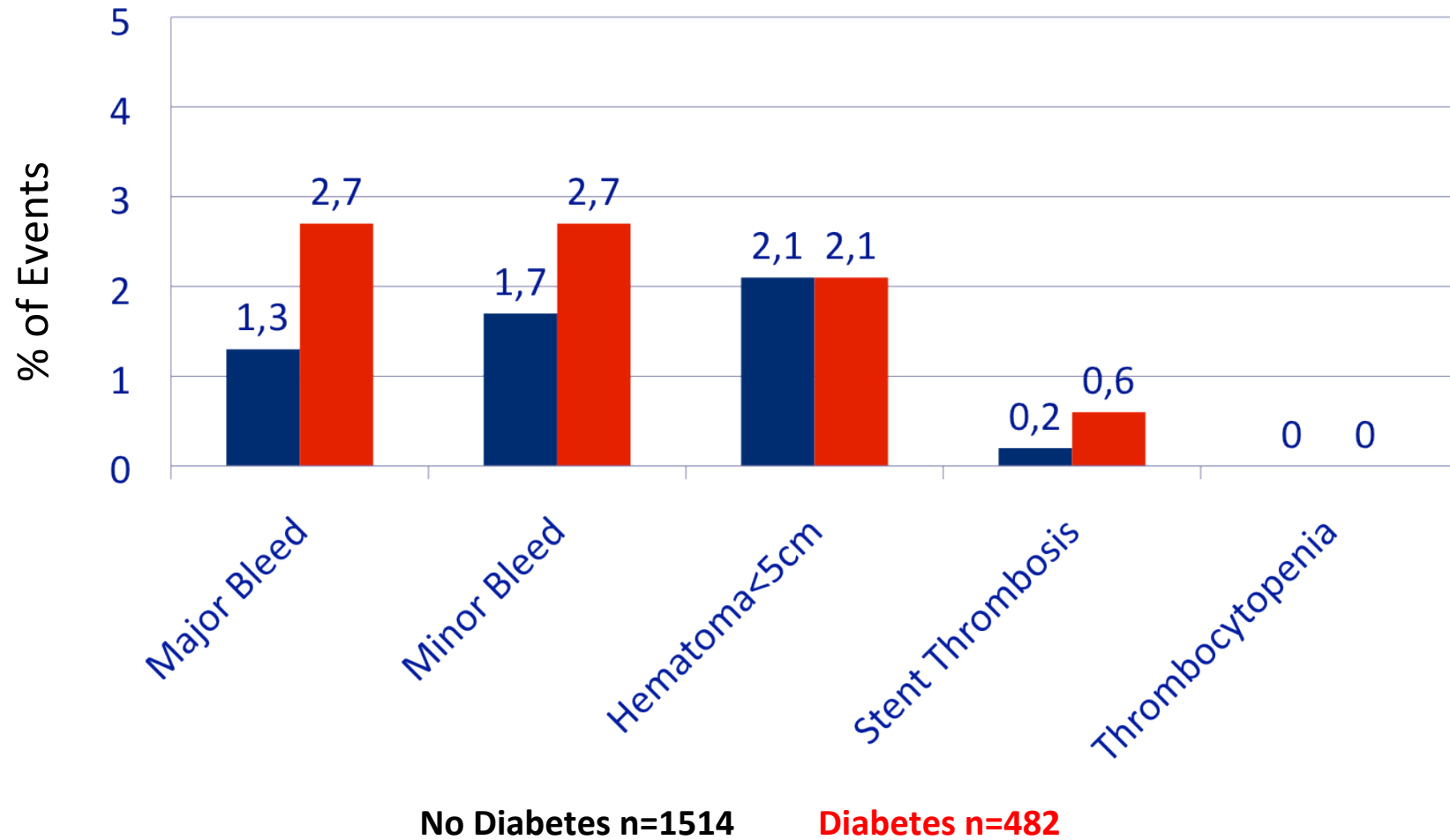
Parmi les STEMI, **62%** ont reçu une perfusion de bivalirudine en post-angioplastie pendant une durée médiane de **122 minutes**

	Bivalirudin post-PCI infusion n=916	Bivalirudin no post-PCI infusion n=1017
Death/ MI/ Stroke/ Revasc	2.4%	3.3%
Death/ MI/ Revasc/ Stroke/ Major Bleed	3.4%	5.1%
Death	0.9%	1.2%
Stent thrombosis	0.4%	0.2%
Acute	0.1%	0.1%
Sub-acute	0.3%	0.1%
Major bleed	1.1%	2.0%

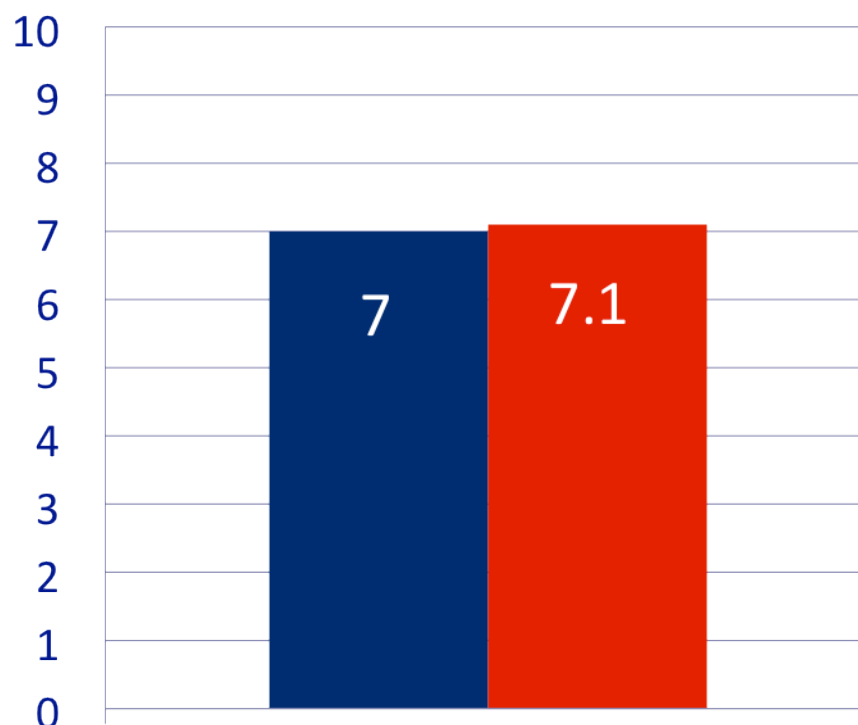
Efficacité à 30j Patients diabétiques



Sécurité à 30j Patients diabétiques



Diabétiques à 30 jours Total



Any outcome

No Diabetes n=1514

Diabetes n=482

Abord artériel par pays et indication

<i>Country</i>	Bivalirudin Femoral (N=1353)	Bivalirudin Radial (N=580)
France	14.6%	62.9%
Italy	16.0%	28.3%
Austria	21.4%	0.7%
United Kingdom	4.4%	3.6%
Germany	43.5%	4.5%
<i>Diagnosis</i>		
Stable Angina	29.3%	15.5%
Unstable Angina	14.7%	18.1%
NSTEMI	20.8%	33.8%
STEMI	35.1%	32.6%

Caractéristiques de la population

	Bivalirudin Femoral (n=1353)	Bivalirudin Radial (n=580)	p-value
Age (yrs), mean $\pm$ SD	65.7 $\pm$ 11.6	65.4 $\pm$ 12.2	NS
Female	23.7%	24.3%	NS
Weight (kg) mean $\pm$ SD	80.0 $\pm$ 14.9	79.3 $\pm$ 14.9	NS
Prior MI	26.5%	19.8%	0.003
Dyslipidemia	63.3%	54.1%	<0.0001
Prior PCI	35.3%	24.7%	<0.0001
Hypertension	72.7%	59.5%	<0.0001
Previous CABG	8.2%	5.0%	0.0436
Congestive Heart Failure	8.0%	3.4%	<0.0001
Current Smoker	29.2%	28.8%	<0.0001
Family history of PVD	21.5%	16.4%	<0.0001
Diabetes	24.4%	20.9%	NS

Evènements ischémiques à 30j (non ajustés)

Pas de différence entre les 2 sous-groupes

	Femoral (n=1353)	Radial (n=580)	P-value
Death/ MI/ Stroke/ Revasc	3.2%	2.2%	0.2605
Death/MI/ Revasc/ Stroke/ Major Bleed	4.7%	3.3%	0.1483
Death	1.1%	0.9%	0.6234
MI	1.6%	0.2%	0.0088
Unplanned revasc	0.7%	1.4%	0.1233
Stroke	0.3%	0%	0.1899
Stent thrombosis	0.2%	0.5%	0.2844
Acute	0.1%	0.2%	0.5370
Sub-acute	0.1%	0.3%	0.3824

Saignements (non ajustés)

	Femoral (n=1353)	Radial (n=580)	P-value
Major Bleeding	1.7%	1.2%	0.4216
Minor Bleeding	4.8%	1.9%	0.0026
Thrombocytopenia	0%	0%	-
Access Site Bleed	3.6%	1.0%	0.0017
Non-Access Site Bleed	1.6%	0.9%	0.1897

Facteurs prédictifs indépendants d'évènements ischémiques et de saignements majeurs

Ischemic events (D/MI/UR/Stroke)

Congestive heart failure

**Odds Ratio
(95% CI)**

**P-
value**

2.37 [1.22-4.61]

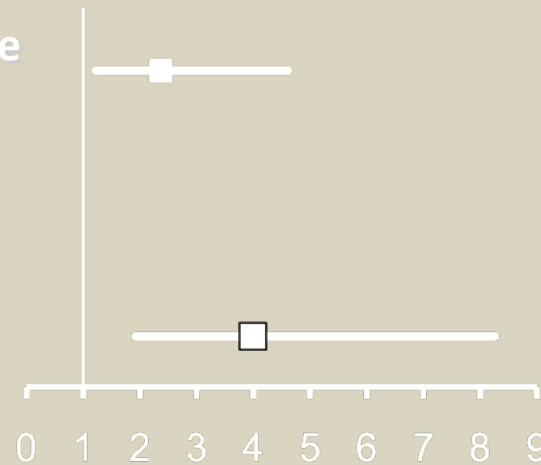
0.011

Major bleeding (ACUITY)

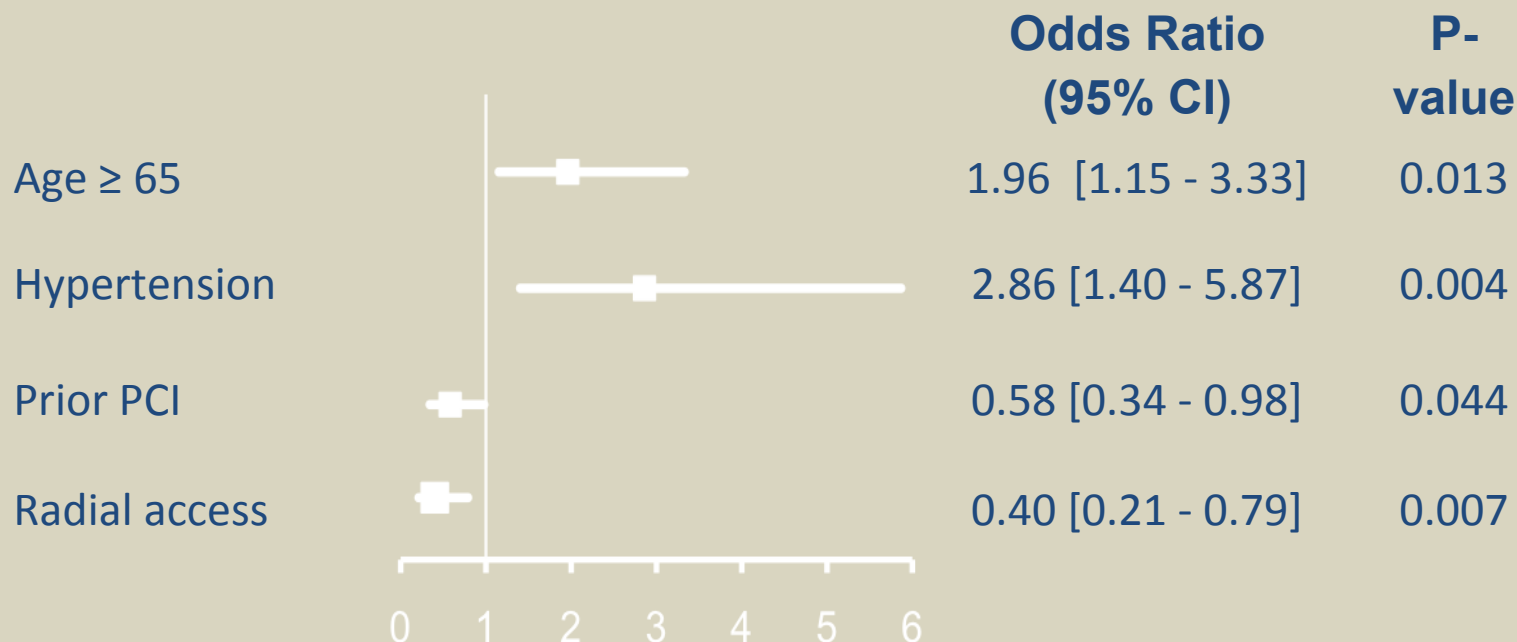
Renal impairment

3.99 [1.93-8.26]

<0.001



Facteurs prédictifs indépendants de saignements mineurs

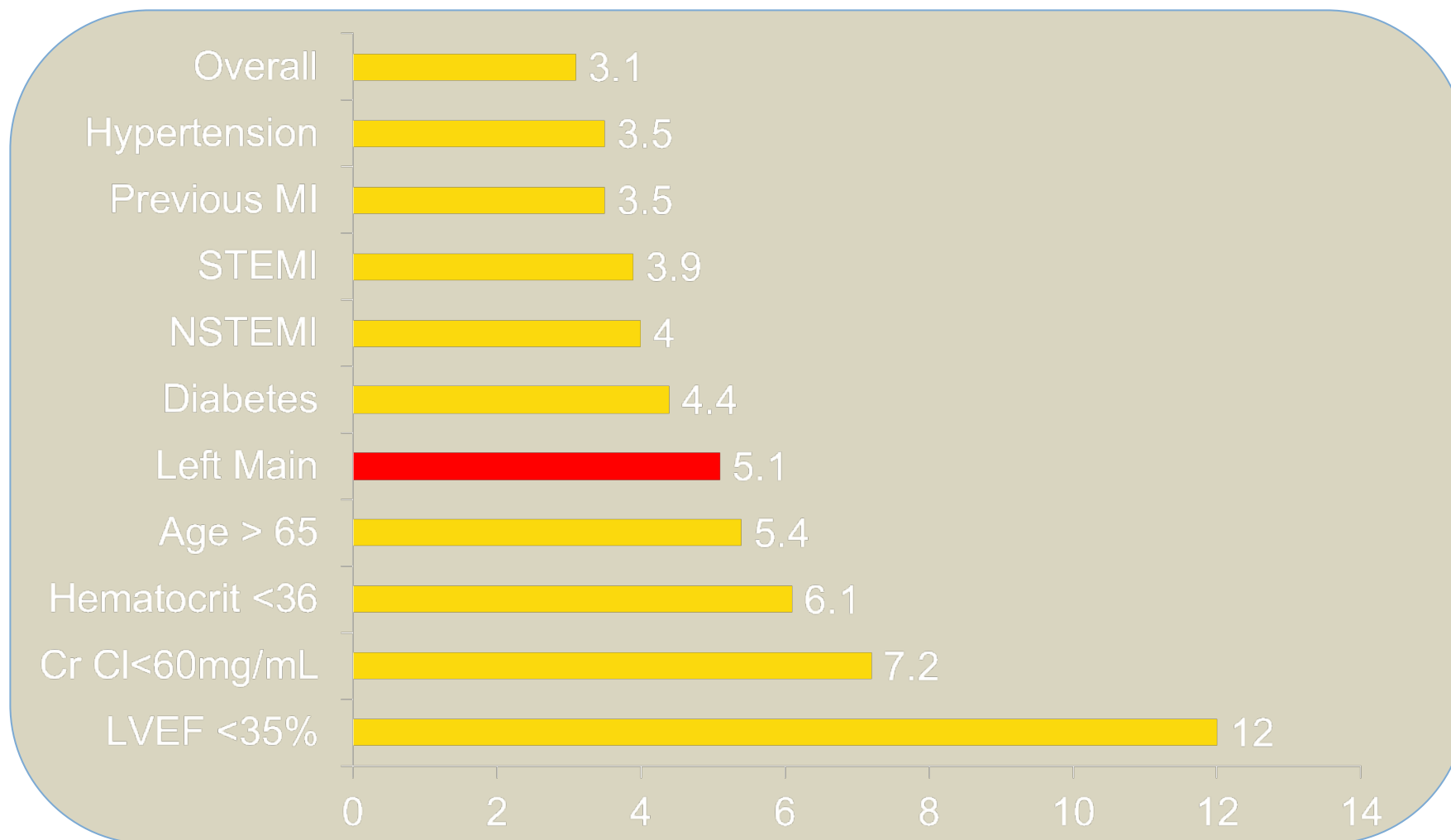


Conclusion

- L'utilisation de la bivalirudine (ANGIOX®) comme la molécule anticoagulante de tous les types d'angioplastie (y compris de SCA ST- ou SCA ST+) est associée à:
 - une excellente protection ischémique
 - une sécurité d'emploi inégalée
- Pas de sur-risque (ischémique) dans l'angioplasties chez le patient diabétique sous bivalirudine.
- Dans le cadre d'une monothérapie de bivalirudine durant l'ATL, les complications ischémiques et hémorragiques majeures à 30j sont similaires quelque soit la voie artérielle choisie.
- La voie radiale a été associée à des taux plus faibles de saignements mineurs et de saignements au site de ponction.
- Résultats à 30 jours observés dans Eurovision sont comparables à ceux des grands essais et registres

ATL à Haut-risque

Mortalité à 1 an / facteurs de risque



Risk Factors included in the stratification model:

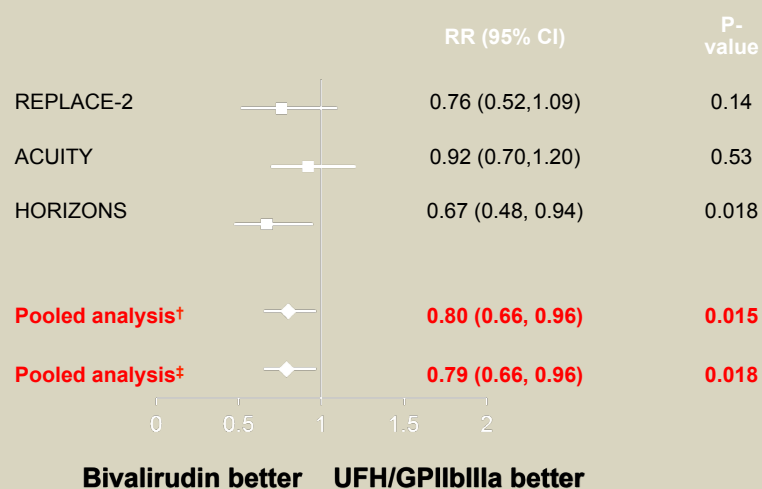
1) Age>65, 2) Diabetes, 3) Hypertension, 4) Creatinine clearance<60mg/mL, 5) LVEF<35%, 6)NSTEMI, 7)STEMI, 8)Previous MI and 9) hematocrit<36.

REPLACE-2, ACUITY & HORIZONS-AMI (n= 14,258 DAPT)

Mortalité à 1 an et facteurs de risque

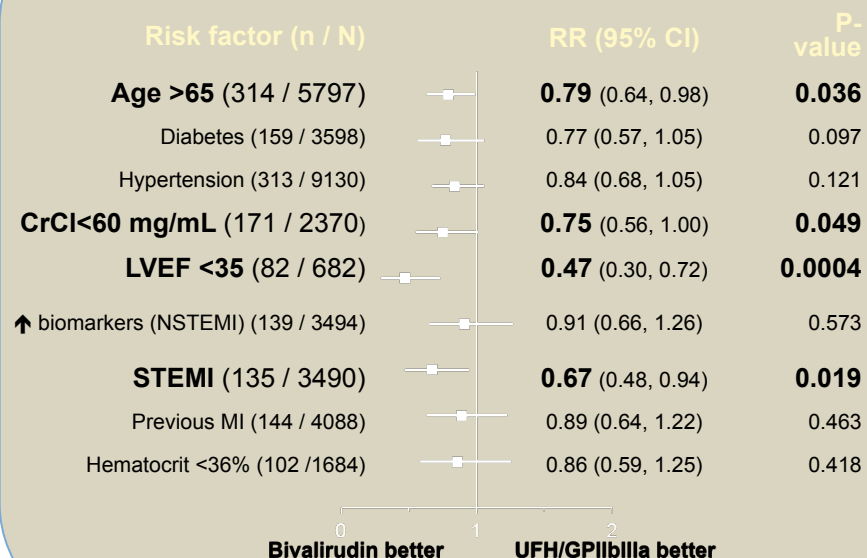
Pooled analysis: REPLACE-2, ACUITY & HORIZONS-AMI (**n= 14,258** DAPT)

Pooled analysis, 1-year mortality



[†]fixed model [‡]random effects model

1-year mortality and subgroup analysis



Réduction de mortalité à 1 an de 20% avec la bivalirudine

Résultats cohérents dans les sous-groupes

Mortalité à 1 an et facteurs de risque

REPLACE-2, ACUITY & HORIZONS-AMI (n= 14,258 DAPT)

30-day and 1-year Mortality

Low Risk = 8082
High Risk = 6176

30- day death

	RR (95% CI)	P-value
0, 1 or 2 risk factors	0.87 (0.45, 1.67)	0.67
3 or more risk factors	0.71 (0.51, 1.00)	0.047

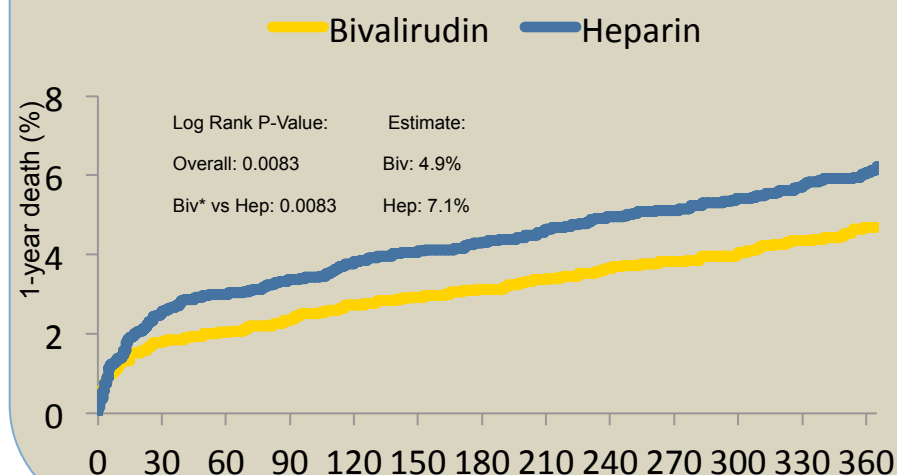
1-year death

	RR (95% CI)	P-value
0, 1 or 2 risk factors	0.94 (0.66, 1.35)	0.75
3 or more risk factors	0.76 (0.61, 0.94)	0.01

0 0.5 1 1.5 2

Bivalirudin better **UFH/GPIIb/IIIa better**

1-year mortality, ≥ 3 risk factors (n=6,176)

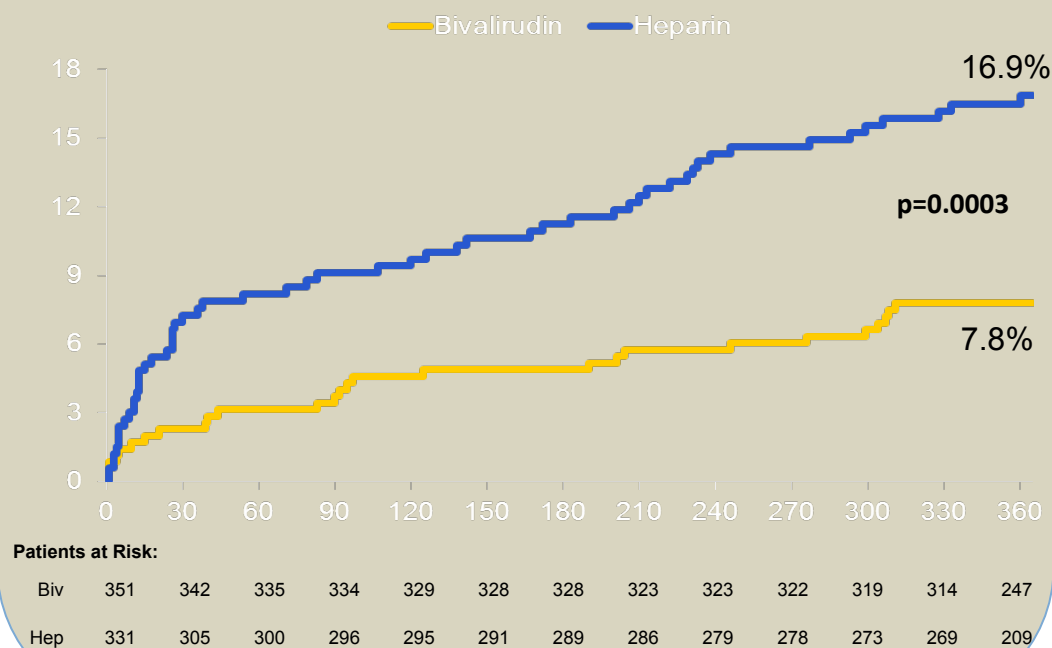


Bivalirudine meilleure dans l'angioplastie à haut-risque

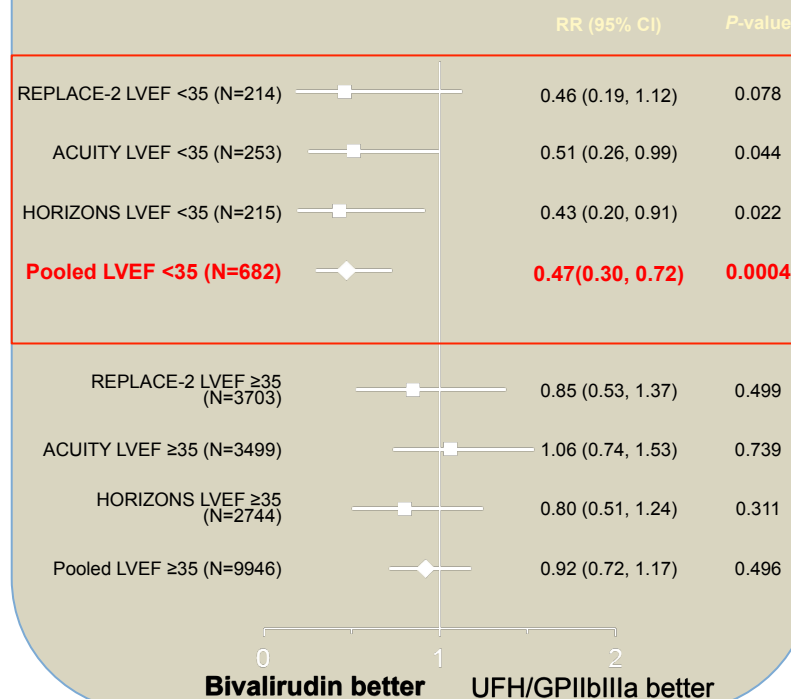
Mortalité à 1 an en fonction de la FEVG

1-year mortality, LVEF <35%

- (n=682, overall 1 year mortality rate of 12%)



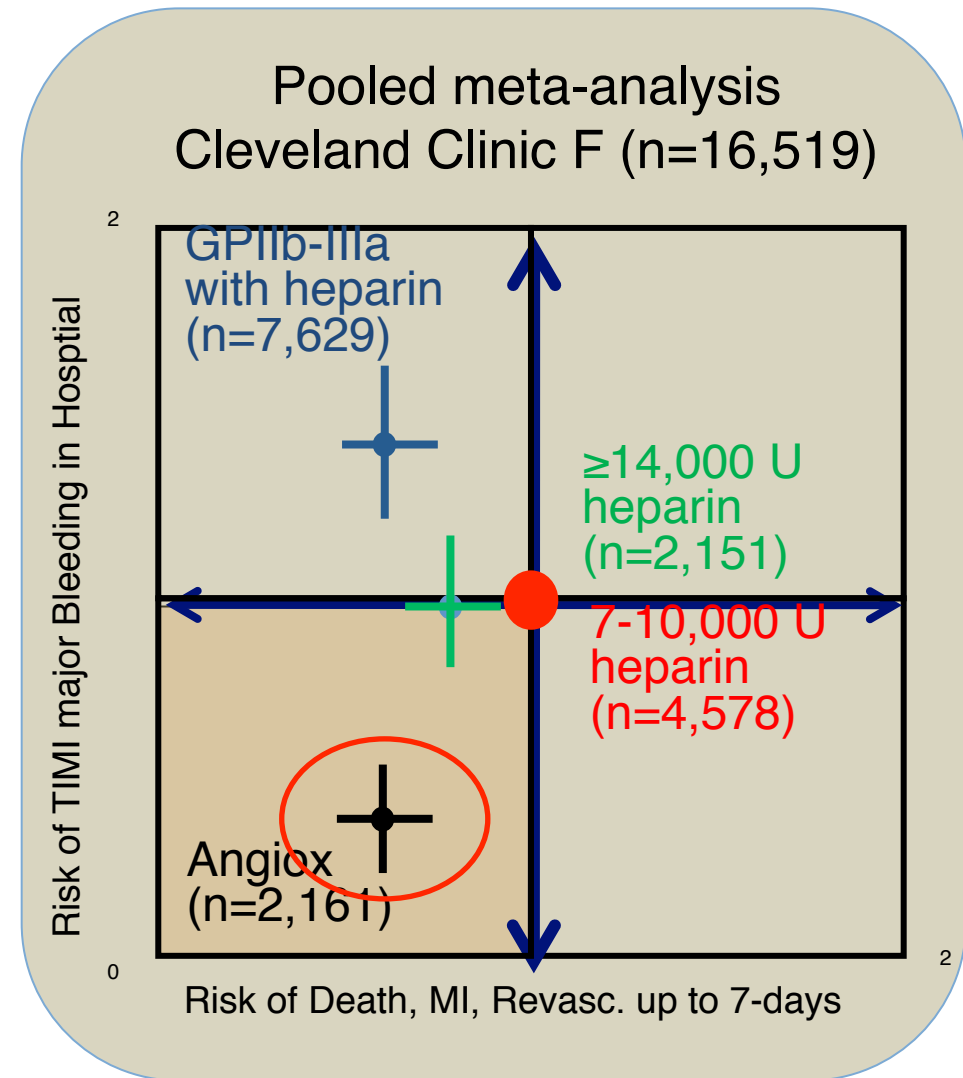
Consistent effect REPLACE-2, ACUITY, HORIZONS

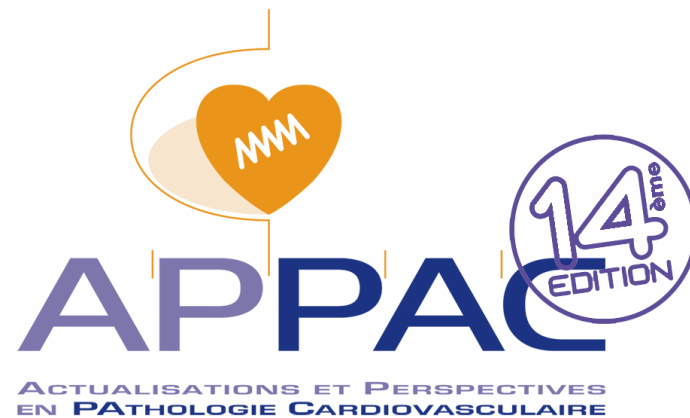


Bivalirudine plus efficace dans les angioplasties à haut-risque

Evolution dans l'ATL des SCA à haut-risque

- Inhibition de la thrombine indirecte et imprévisible par HNF fournit une protection ischémique insuffisante dans le SCA à haut risque
- Ajout d'un inhibiteur GpIIb/IIIa améliore la protection ischémique au prix d'une augmentations des saignements - modeste si pas de bénéfice en terme de mortalité
- Etudes sur la bivalirudine ont démontré constamment une efficacité équivalente avec un risque réduit de saignement en comparaison à de l'HNF + inhibiteur Gp2b/3a





MERCI