

Bivalirudine STEMI - NSTEMI résultats cliniques et recommandations

Nicolas Delarche

Biarritz, le 06.06.12

Conflits d'intérêts

- Je déclare avoir des conflits d'intérêt dans le cadre de cette présentation:
 - Consultant pour The Medicine Company

Nicolas Delarche

Bivalirudine

Études cliniques

- **NSTEMI**

- REPLACE1
- REPLACE2
- ACUITY
- ISAR-REACT4

- **STEMI**

- HORIZONS-AMI
- EUROMAX

Bivalirudine

Études cliniques

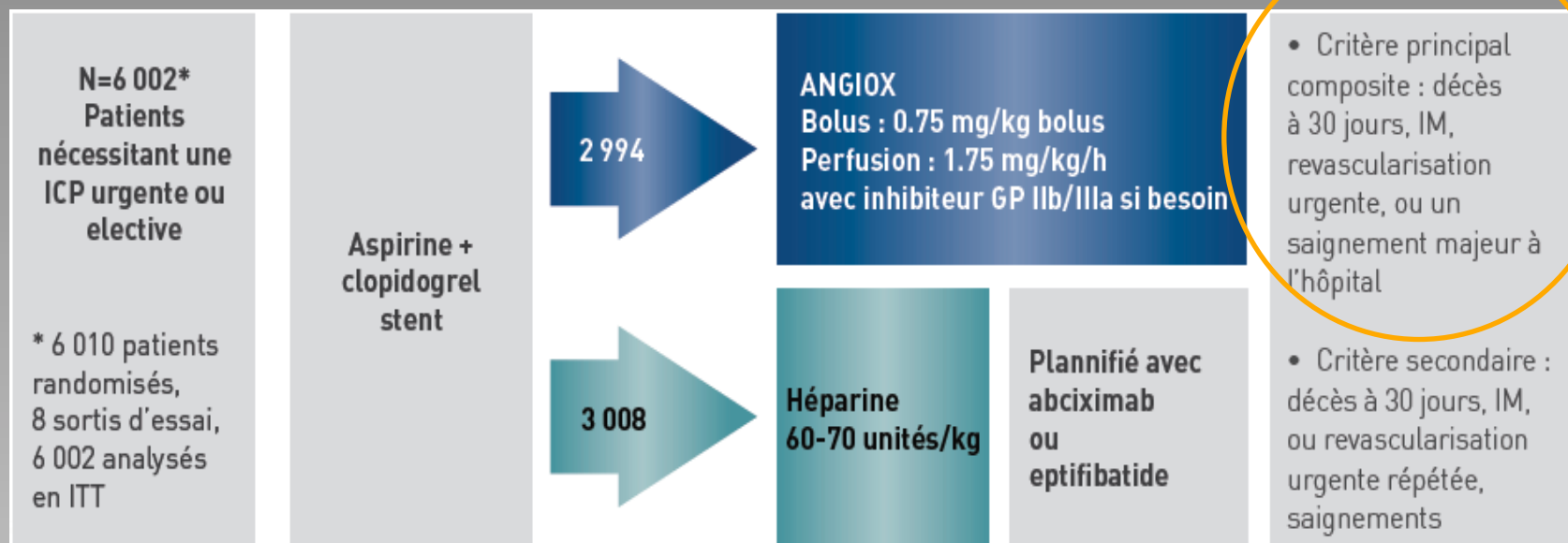
- NSTEMI
 - REPLACE1
 - REPLACE2
 - ACUITY
 - ISAR-REACT4
- STEMI
 - HORIZONS-AMI
 - EUROMAX

Bivalirudine: NSTEMI et études cliniques

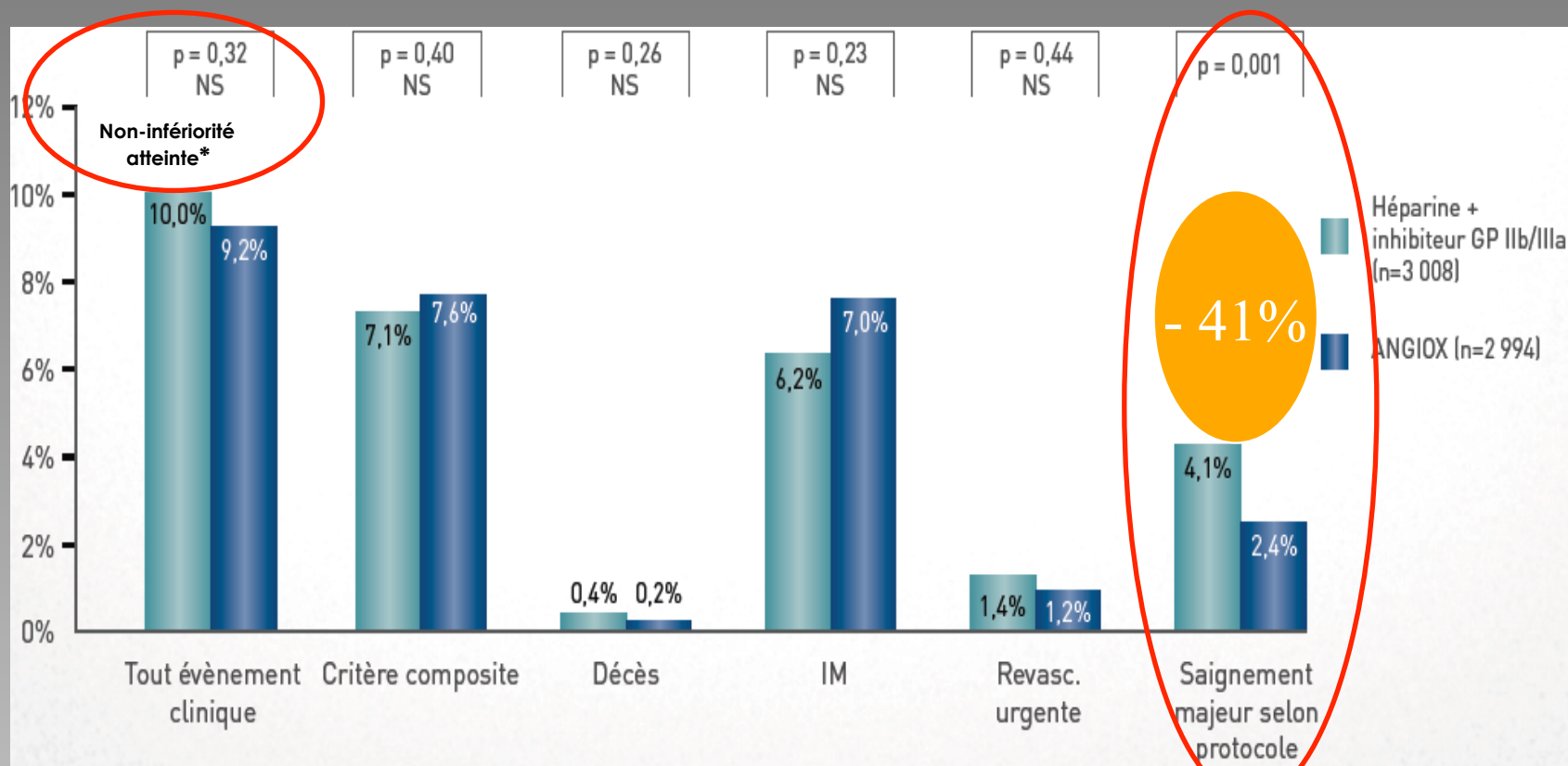
- Étude REPLACE 2:
 - comparaison HNF + antigp2b3a et **Bivalirudine (+/- antigp2b3a)**
 - 6002 pts NSTEMI inclus;

Méthodologie de l'étude REPLACE-2

- Essai comparatif, randomisé, en double-aveugle et multicentrique.
 - USA - 78% des patients
 - Europe - 15%
 - Canada - 7%



REPLACE 2: Résultats à 30 jours



*Non Infériorité : OR 0,62 (95% IC, 0,47 - 0,82)

Saignements majeurs définis dans REPLACE-2 comme saignement intracrânien ou rétro-péritonéal; la transfusion de 2 unités ou plus de sang ou de produits sanguins, une chute d'hémoglobine de plus de 4 g/dl que le site du saignement soit identifié ou non ; une perte de sang cliniquement manifeste (spontanée ou non spontanée) avec une chute de l'hémoglobine supérieure à 3g/dl.

†Dans REPLACE-2, 93% des patients sous Angiox ont reçu Angiox sans un inhibiteur GP IIb/IIIa.

Lincoff AM et al. JAMA. 2003;289:853-863.

Bivalirudine

Études cliniques

- **NSTEMI**

- REPLACE1
- REPLACE2
- ACUITY
- ISAR-REACT4

- **STEMI**

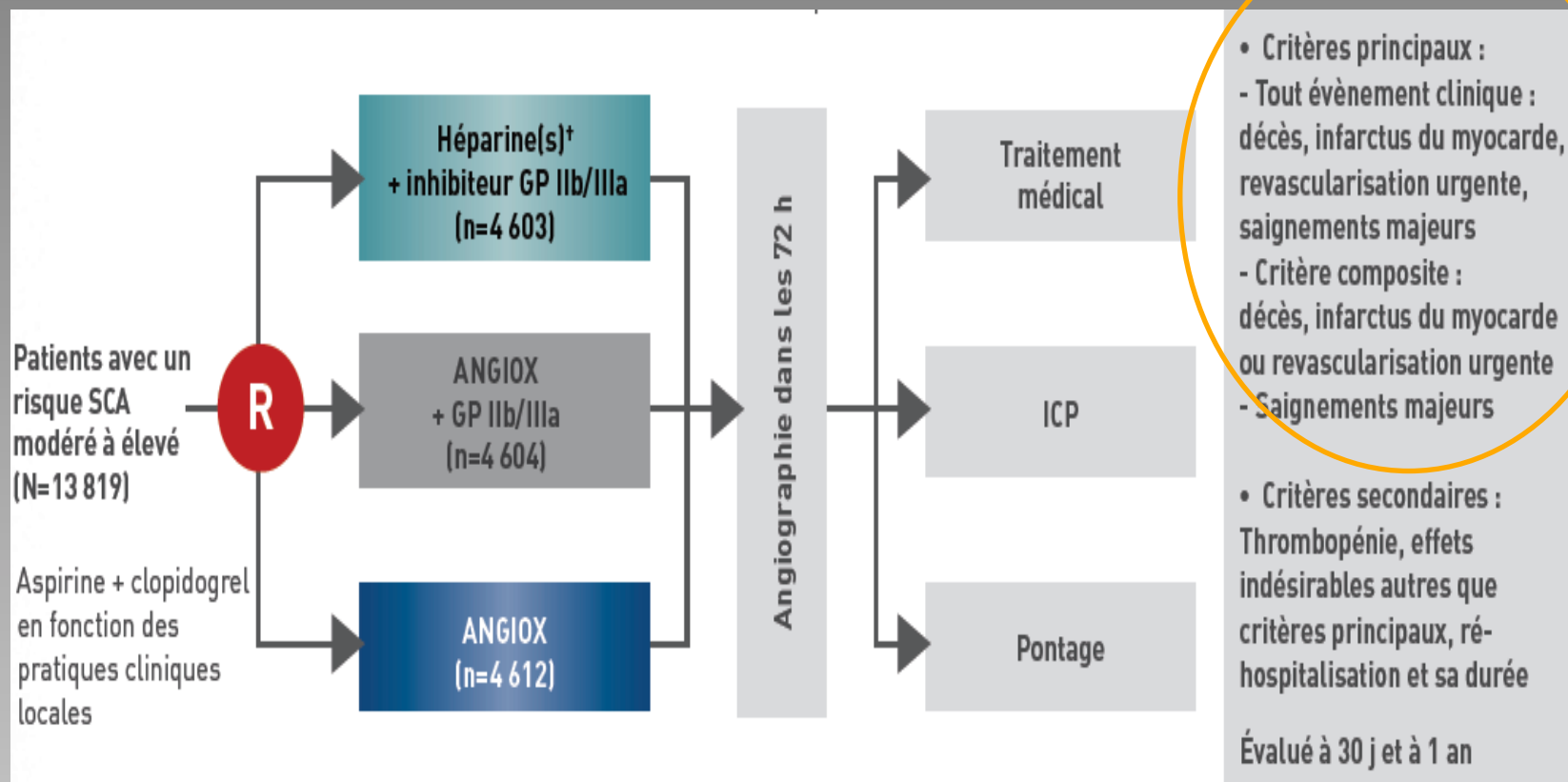
- HORIZONS-AMI
- EUROMAX

Bivalirudine: NSTEMI et études cliniques

- Etude ACUITY:
 - Comparaison HBPM ou HNF + Antip2b3a et Bivalirudine seule ou avec Antip2b3a;
 - 13819 pts avec NSTEMI

ACUITY: méthodologie

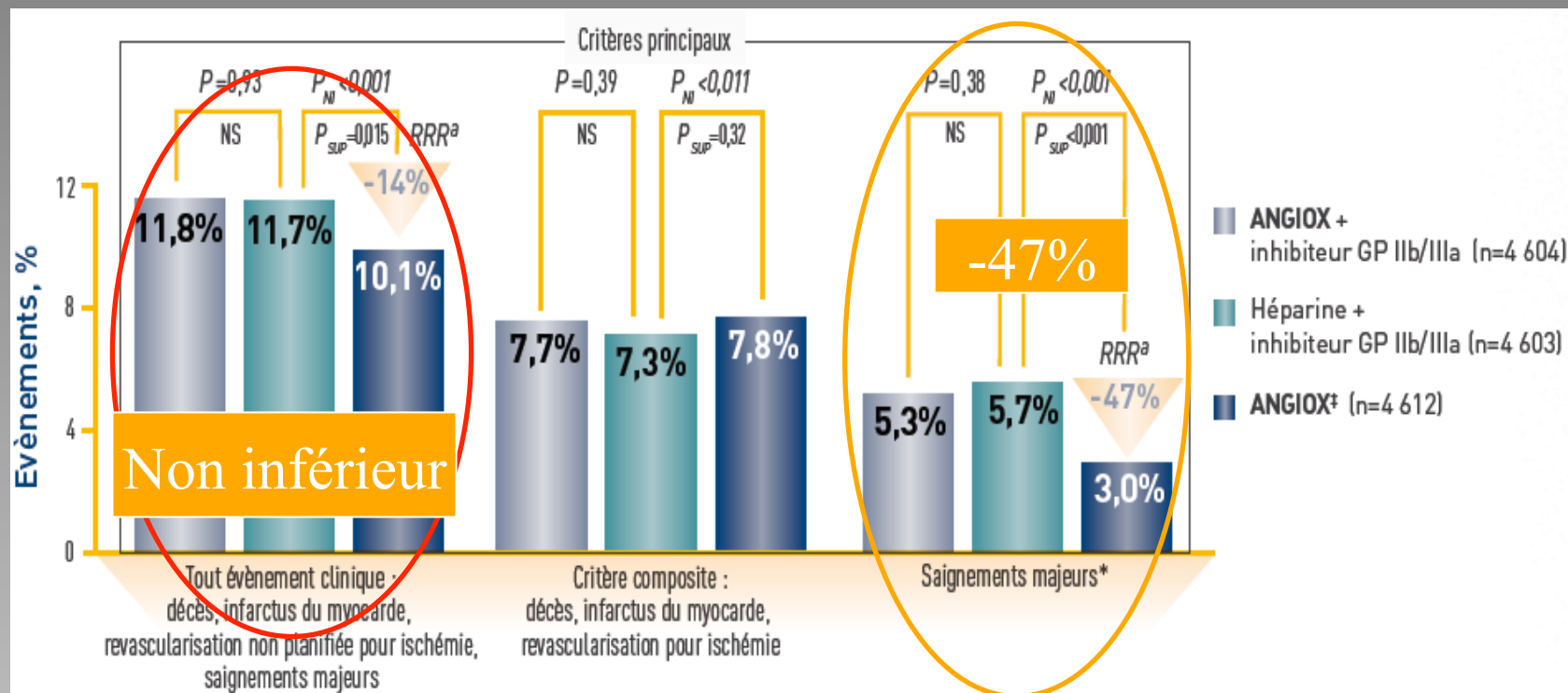
- Patients avec angor instable à haut risque ou avec SCA ST-
- Essai prospectif, en ouvert, randomisé, multicentrique.



La borne de non-infériorité a été déterminée par un comité d'experts cliniciens. La valeur retenue a été de 25% du taux d'évènement observé dans le bras héparine + inhibiteur GP IIb/IIIa.
 Stone GW et al. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-2216.

ACUITY:

Résultats du critère principal



† 9.1% des patients sous ANGIOX ont reçu provisoirement GP IIb/IIIa

Saignements majeurs : défini dans ACUITY comme non-GABG intracrânien, rétro-péritonéal ou saignement intra-oculaire ; saignement du point de ponction nécessitant une intervention ; hématome de ≥ 5 cm de diamètre ; réduction de la concentration d'hémoglobine de ≥ 4 g/dl sans une source manifeste de saignement ; réduction de la concentration d'hémoglobine de ≥ 3 g/dl avec une source manifeste de saignement ; ré-opération pour saignement ; utilisation d'un produit sanguin en transfusion

Stone GW et al. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-2216.

Bivalirudine

Études cliniques

- **NSTEMI**

- REPLACE1
- REPLACE2
- ACUITY
- ISAR-REACT4

- **STEMI**

- HORIZONS-AMI
- EUROMAX

Abciximab and Heparin versus Bivalirudin for Non-ST-Elevation Myocardial Infarction

ISAR-REACT 4 Trial

Adnan Kastrati, MD

Deutsches Herzzentrum, Technische
Universität, Munich, Germany

On behalf of

F.-J. Neumann, S. Schulz, S. Massberg, K.L. Laugwitz, M. Ferenc,
D. Antoniucci, P.B. Berger, J. Mehilli, A. Schömig

Objective of ISAR-REACT 4 trial:

To determine whether the combination of ABCIXIMAB with UNFRACTIONATED HEPARIN, as compared with BIVALIRUDIN, improves the clinical outcomes in patients with acute NSTEMI undergoing PCI

Inclusion criteria

- Age between 19 and 80 years;
- Unstable angina within the preceding 48 hours;
- Elevated levels of cardiac biomarkers (troponin or CK MB);
- Coronary stenoses requiring PCI

Main exclusion criteria

- STEMI within 48 hours from symptom onset;
- Cardiogenic shock;
- Active bleeding or a bleeding diathesis;
- Planned staged PCI procedure within 30 days;
- Glomerular filtration rate <30 ml/min or creatinine >30 mg/L;
- Receipt of coumadin within 7d, a GP IIb/IIIa inhibitor within 14d, UFH within 4h (or ACT>150s), LMWH within 8 h, and bivalirudin within 24h

SCA ST-
À très haut risque

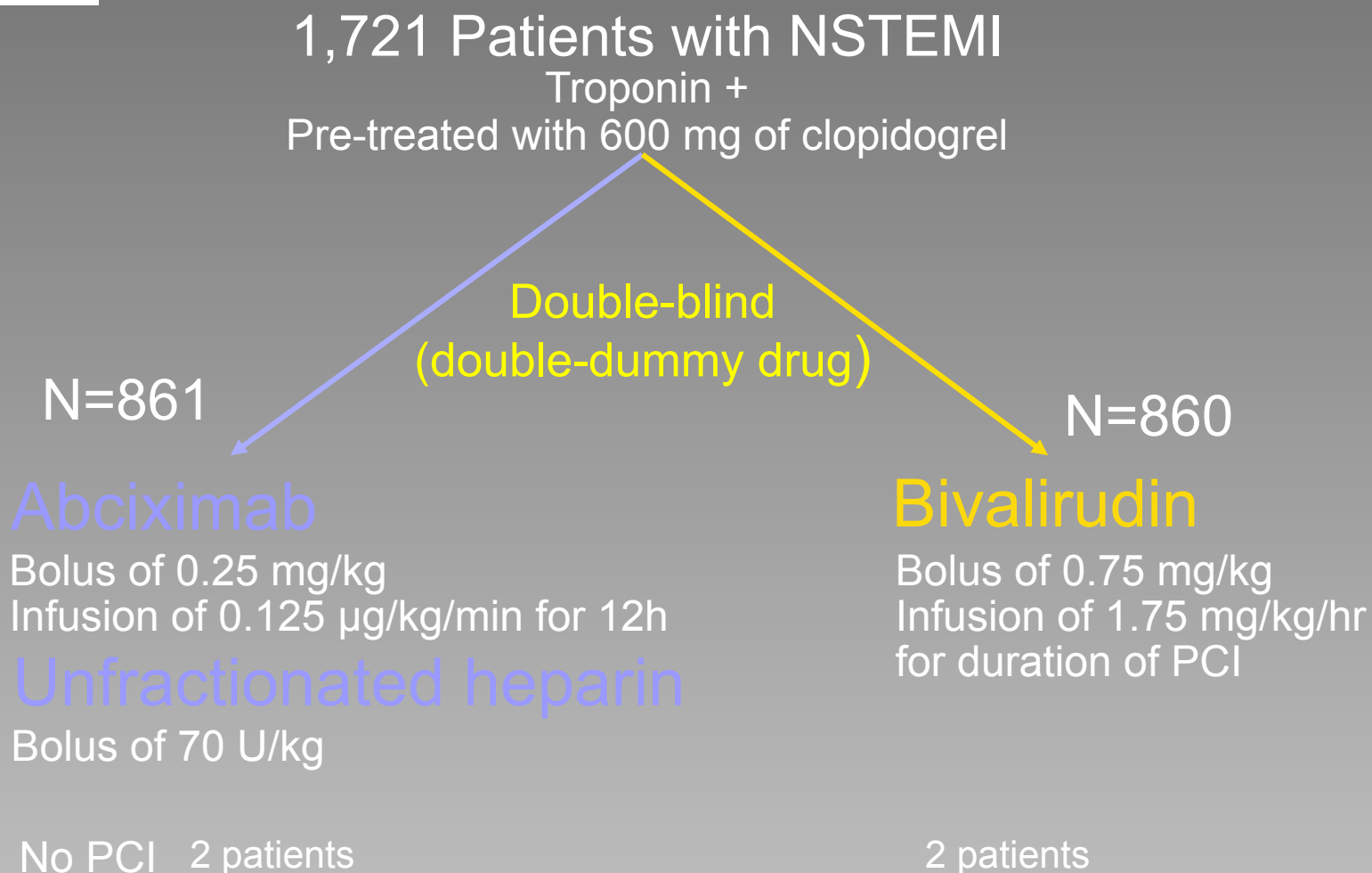
Critère primaire

- **Critère composite**: décès, infarctus du myocarde conséquent, revascularisation du vaisseau cible urgente ou saignements majeurs dans les 30 jours (IDM conséquent: nouvelle onde Q ou elevation enzymatique >5 fois la normale et au moins $> 50\%$ au dessus du niveau préprocédure)

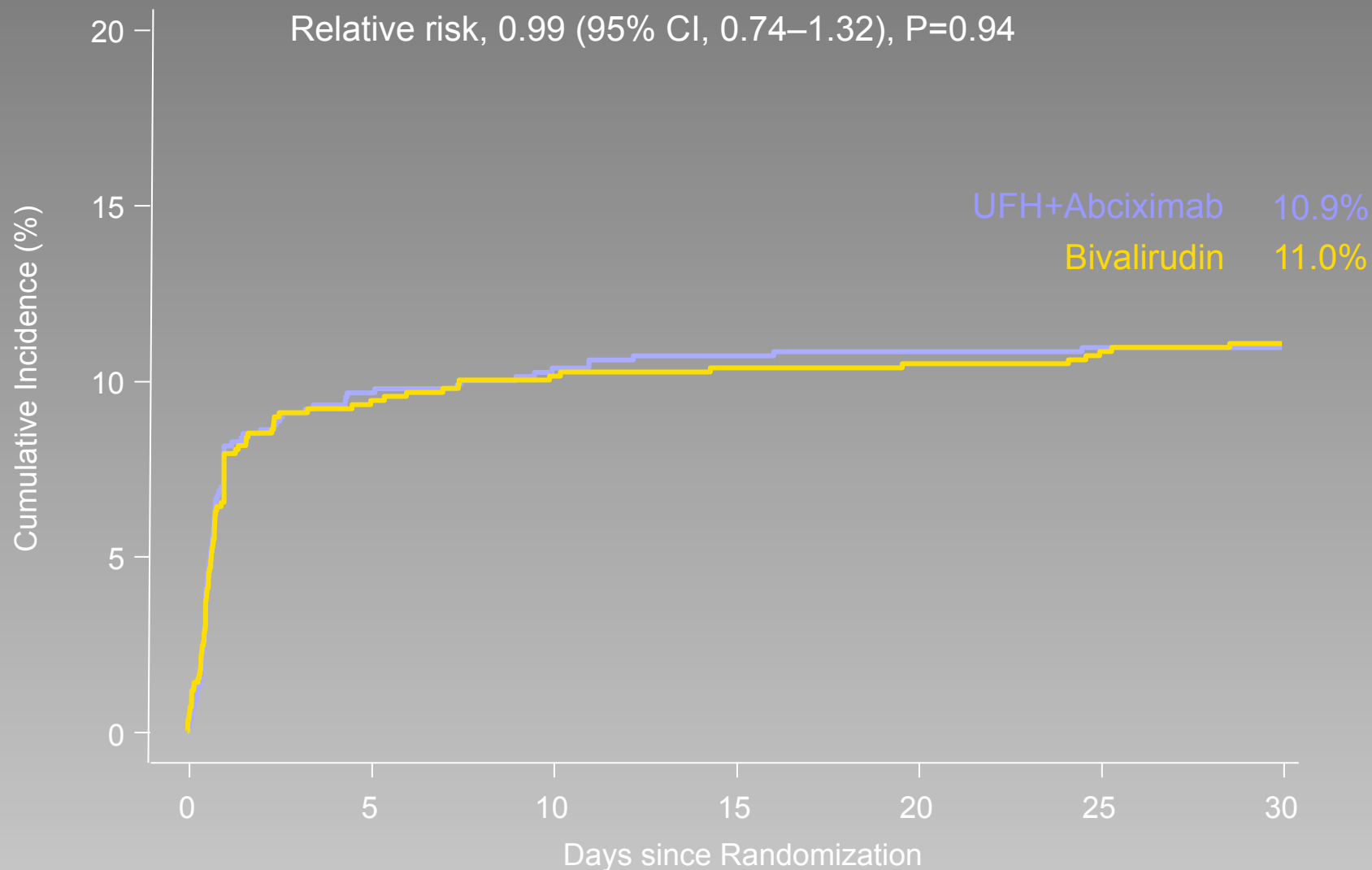
critères secondaires

- **Efficacité**: critère composite, décès, tout infarctus du myocarde ou revascularisation urgente du vaisseau cible dans les 30 jours (tout infarctus: nouvelle onde Q ou élévation des enzymes > 3 fois la normale et au moins 50% au dessus du niveau préprocédure)
- **Sécurité**: saignements majeurs dans les 30 jours (intracranien, intraoculaire, ou retroperitoneal; baisse de l'Hb de plus de 4 g/L et tout autre saignement patent ou nécessité de transfusion de 2 unités ou plus)

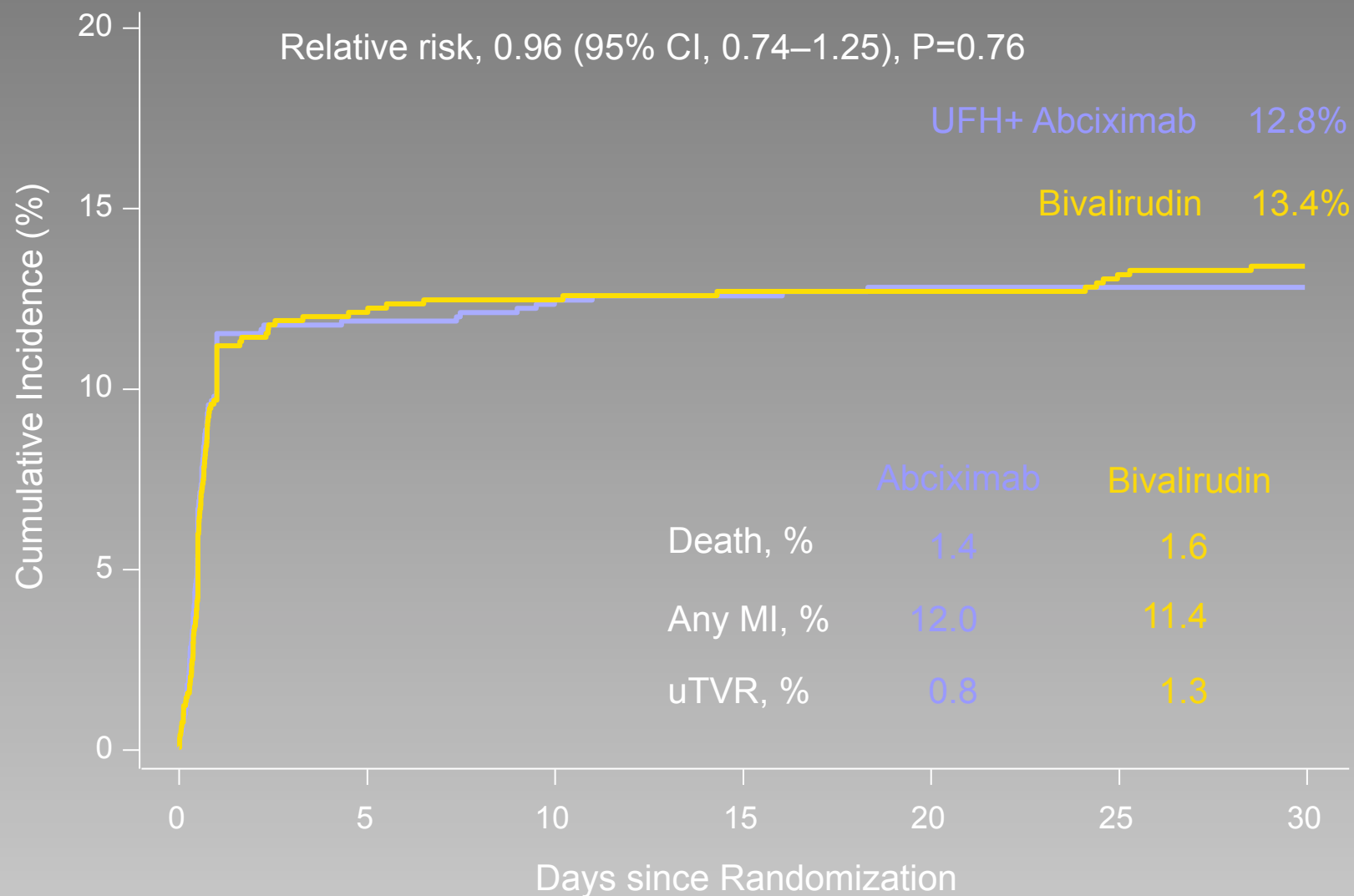
Trial flow-chart



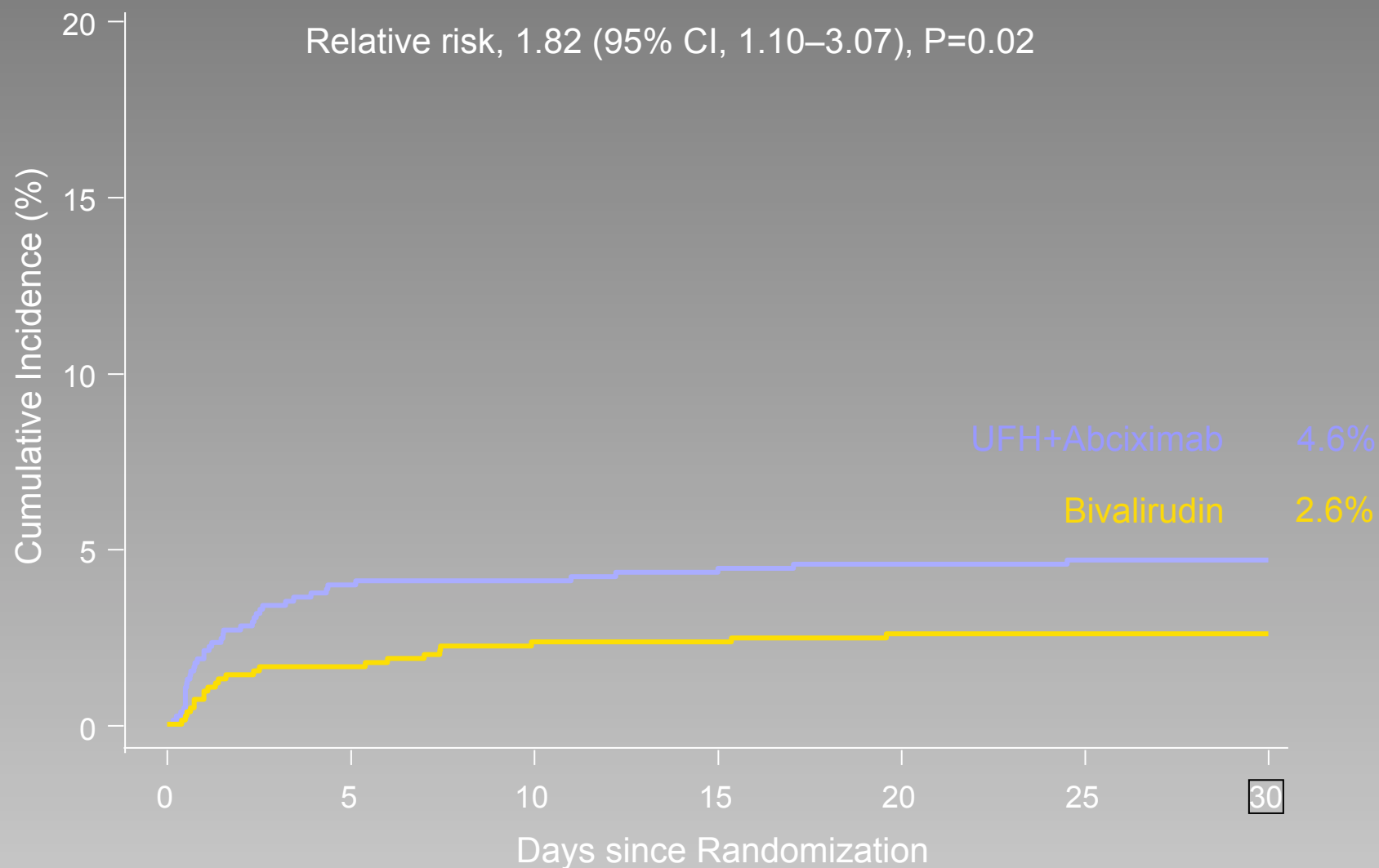
Primary endpoint Death, large MI, TVR, major bleeding



Secondary efficacy endpoint Death, any MI, TVR



Secondary safety endpoint Major bleeding



ISAR-REACT4: Conclusions

- Abciximab and unfractionated heparin, as compared with bivalirudin, failed to reduce the rate of the primary endpoint and increased the risk of bleeding among patients with NSTEMI undergoing PCI.

NSTEMI: recommandations 2011



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehr236

ESC GUIDELINES

ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)

Checklist 2011 du NSTEMI

Table 13 Checklist of treatments when an ACS diagnosis appears likely

Aspirin	Initial dose of 150–300 mg non-enteric formulation followed by 75–100 mg/day (i.v. administration is acceptable)
P2Y₁₂ inhibitor	Loading dose of ticagrelor or clopidogrel ^a
Anticoagulation	Choice between different options depends on strategy: • Fondaparinux 2.5 mg/daily subcutaneously • Enoxaparin 1 mg/kg twice daily subcutaneously • UFH i.v. bolus 60–70 IU/kg (maximum 5000 IU) followed by infusion of 12–15 IU/kg/h (maximum 1000 IU/h) titrated to aPTT 1.5–2.5 × control • Bivalirudin is indicated only in patients with a planned invasive strategy
Oral β-Blocker	If tachycardic or hypertensive without signs of heart failure

NSTEMI: recommandations 2011

Recommendations for anticoagulants

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Anticoagulation is recommended for all patients in addition to antiplatelet therapy.	I	A	171, 172
The anticoagulation should be selected according to both ischaemic and bleeding risks, and according to the efficacy-safety profile of the chosen agent.	I	C	-
Fondaparinux (2.5 mg subcutaneously daily) is recommended as having the most favourable efficacy-safety profile with respect to anticoagulation.	I	A	173, 175
If the initial anticoagulant is fondaparinux, a single bolus of UFH (85 IU/kg adapted to ACT, or 60 IU in the case of concomitant use of GP IIb/IIIa receptor inhibitors) should be added at the time of PCL.	I	B	178
Enoxaparin (1 mg/kg twice daily) is recommended when fondaparinux is not available.	I	B	175, 193
If fondaparinux or enoxaparin are not available, UFH with a target aPTT of 50–70 s or other LMWHs at the specific recommended doses are indicated.	I	C	-
Bivalirudin plus provisional GP IIb/IIIa receptor inhibitors are recommended as an alternative to UFH plus GP IIb/IIIa receptor inhibitors in patients with an intended urgent or early invasive strategy, particularly in patients with a high risk of bleeding.	I	B	165, 196, 197
In a purely conservative strategy, anticoagulation should be maintained up to hospital discharge.	I	A	175, 180–182
Discontinuation of anticoagulation should be considered after an invasive procedure unless otherwise indicated.	IIa	C	-
Crossover of heparins (UFH and LMWH) is not recommended.	III	B	171, 183, 193

NSTEMI

Stratification du risque ischémique

Niveau de risque ?

Score GRACE ?

SCA très ht risque

Coro immédiate < 2h

SCA à ht risque
(GRACE > 140)

Coro < 24 h

SCA à ht risque (GRACE < 140)
ou à risque intermédiaire

Coro < 72 h

Risque hémorragique: score CRUSADE
AAP: aspirine + prasugrel ou ticagrelor
Si risque hémorragique: clopidogrel 600 mg

Anticoagulants:
HNF (I-C)

Bivalirudine (I-B)

+/- AntiGp2b3a
en salle

Anticoagulants:
Fondaparinux (I-A) + Hnf
Bivalirudine (I-B)
Hbpm (II-B)
HNF (I-C)

NSTEMI: la Bivalirudine



- Anticoagulation is recommended for all patients in addition to antiplatelet therapy (I-A);
- The anticoagulation should be selected according to both ischaemic and bleeding risks and according to the efficacy-safety profile of the chosen agent (I-C)
- **Fonction de la stratégie invasive: Bivalirudine**
 - **<2h** : Bolus 0.75 mg/kg + perfusion de 1.75 mg/kg/h
 - **>2h < 72h**: Bolus de 0.1 mg/kg + perfusion de 0.5 mg/kg/h et bolus additionnel 0.5 mg/kg et perfusion augmentée à 1.75 mg/kg/h

Bivalirudine

Études cliniques

- NSTEMI
 - REPLACE1
 - REPLACE2
 - ACUITY
 - ISAR-REACT4

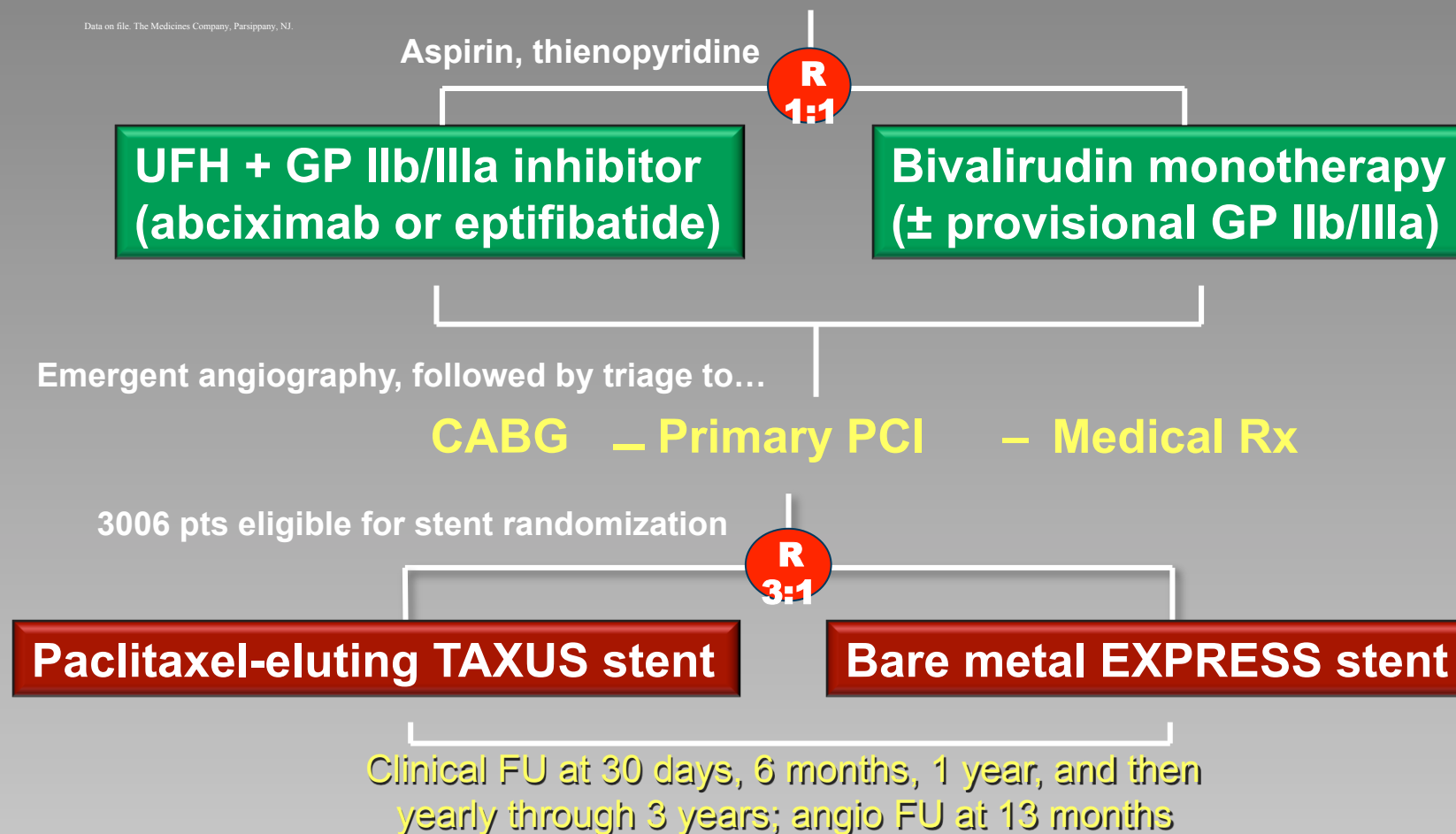
- STEMI
 - HORIZONS-AMI
 - EUROMAX

HORIZONSAMI

Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in AMI

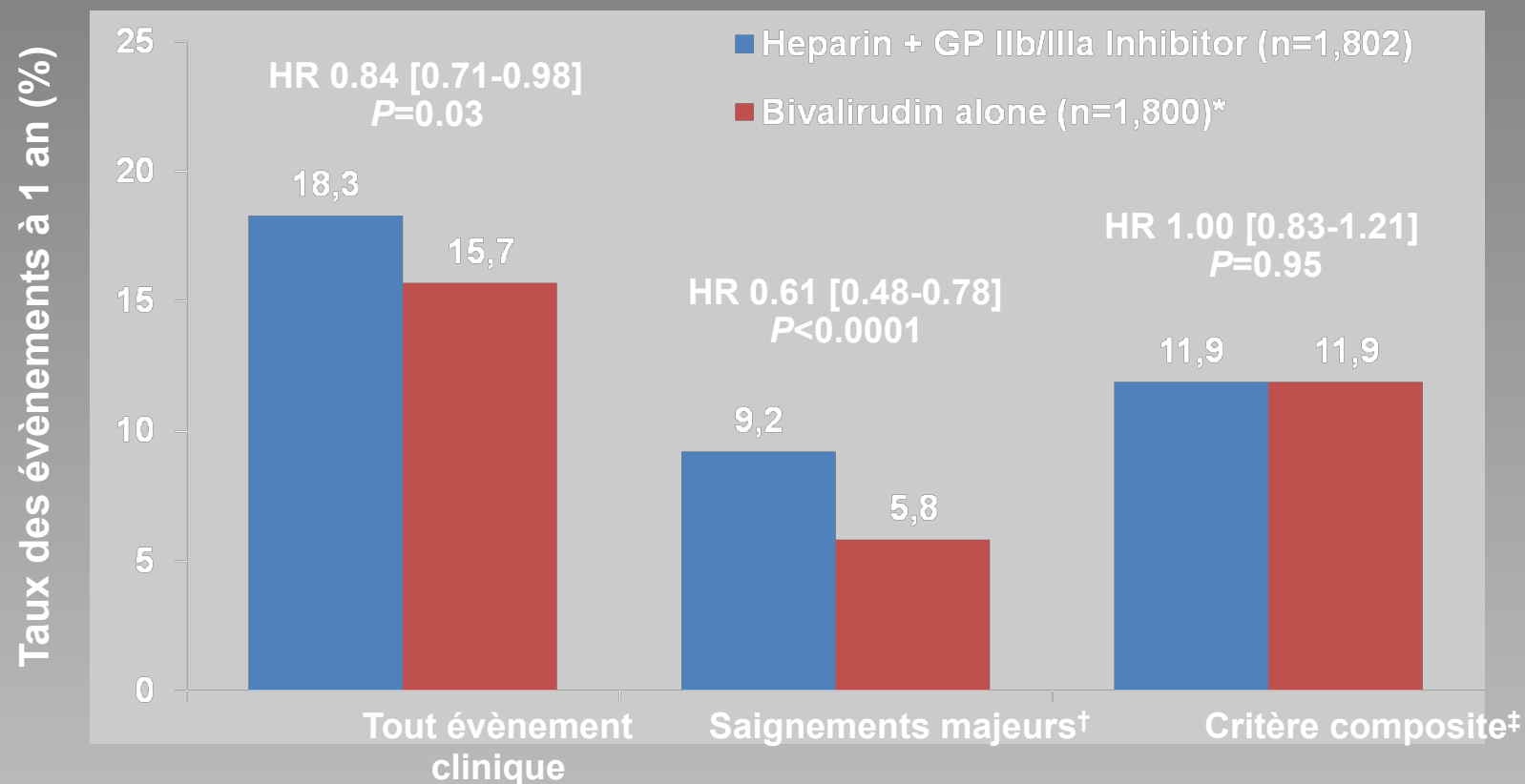
3602 pts with STEMI with symptom onset ≤ 12 hours

Data on file. The Medicines Company, Parsippany, NJ.



HORIZONS-AMI:

Résultats à 1 an



* Dans HORIZONS AMI, 93% des patients ont reçu de la bivalirudine en monothérapie, sans inhibiteur GP IIb/IIIa.

†Not related to CABG.

‡Critère composite= décès, reinfarctus, revascularisation ou AVC.

HORIZONS AMI: Conclusions à 1 an

- A 1 an, résultats significatifs
 - 16% de réduction sur MACE
 - 39% de réduction dans les saignements majeurs
 - 31% de réduction sur toute cause de mortalité et 43% sur la mortalité cardiaque (réduction absolue 1.4% et 1.7%)
- L' utilisation de la bivalirudine permet d' éviter un décès cardiaque pour chaque groupe de 96 patients (NNT= 58 en 1 an)

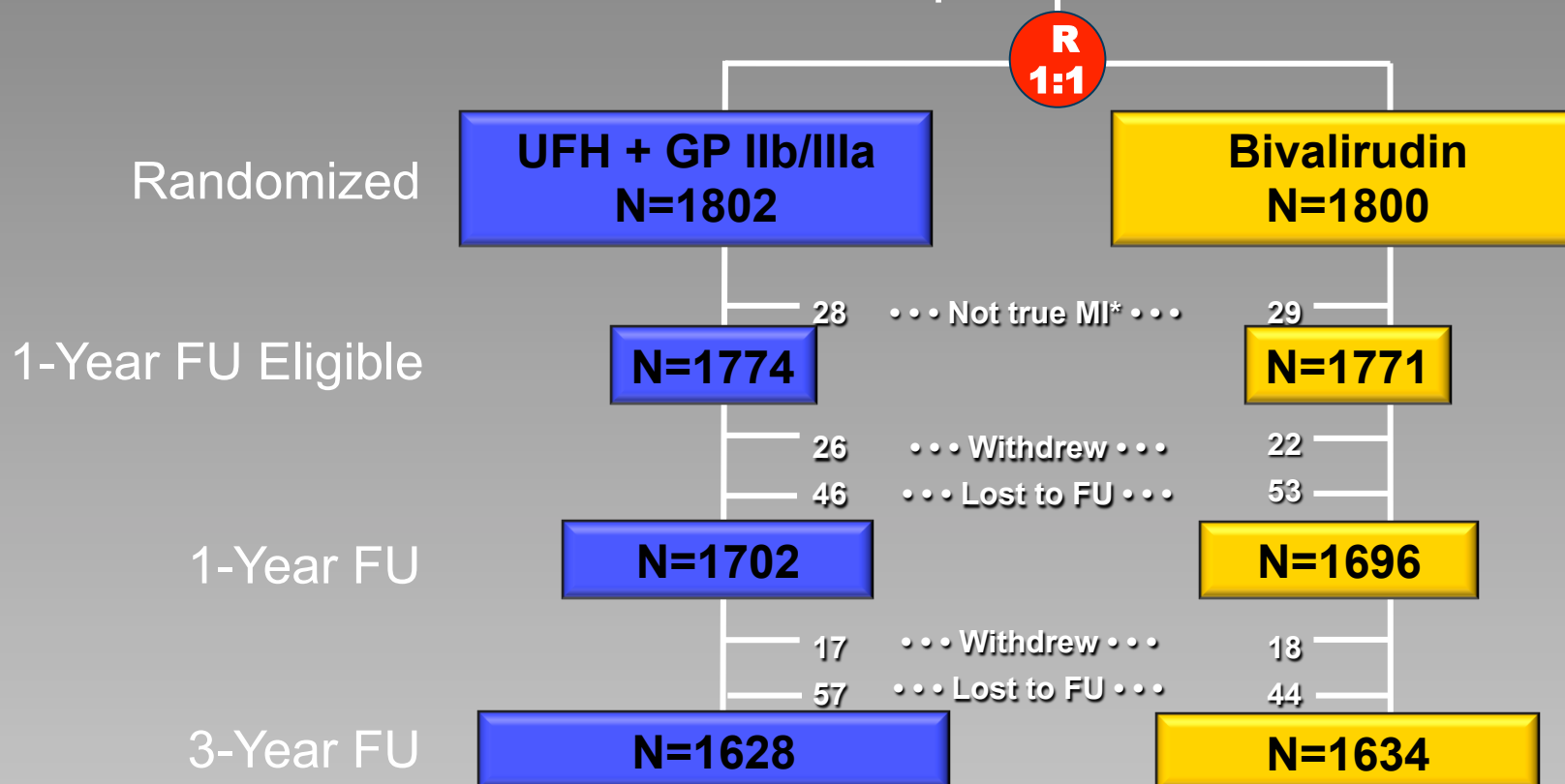
HORIZONS –AMI

A Prospective, Multicenter Randomized
Trial of Heparin Plus GPIIb/IIIa
Inhibitors vs. Bivalirudiin STEMI: Final
3-year results from the HORIZONS-AMI
Trial

HORIZONSAMI

Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in AMI

3602 pts with STEMI



* Biomarkers WNL and no DS >50% by core lab determination (30 day FU only)

HORIZONS-AMI: résultats à 3 ANS

Outcome	Bivalirudine(%)	Hép. + antiGp2b3a	P
All-cause mortality	5.9	7.7	0.03
Cardiac mortality	2.9	5.1	0.001
Repeat MI	6.2	8.2	0.04
Stent thrombosis	4.5	5.1	0.49
Major bleeding	6.9	10.5	0.0001

3-year Bleeding Endpoints

	UFH + GPI (N=1802)	Bivalirudi n (N=1800)	HR (95% CI)	P Value	Number needed to treat
Major bleeding, non-CABG	10.5%	6.9%	0.64 (0.51-0.80)	0.0001	28
Major bleeding, including CABG	12.8%	8.9%		<0.0001	25
Blood transfusion	5.1%	3.5%		0.01	61
TIMI Major or Minor	10.9%	7.0%		<0.0001	26
TIMI Major	6.1%	4.1%		0.007	51
TIMI Minor	5.0%	3.2%		0.007	56
GUSTO (any)	12.7%	8.8%		0.0001	26
GUSTO severe/life- threatening	0.9%	1.0%		0.74	
GUSTO moderate	6.3%	4.7%		0.03	63
GUSTO mild	6.2%	4.0%		0.003	

3-year MACE Components* **HORIZONSAMI**

	UFH + GPI (N=1802)	Bivalirudi n (N=1800)	HR [95%CI]	P Value	Number needed to treat
Death	7.7%	5.9%	0.75 (0.58,0.97)	0.03	54
- Cardiac	5.1%	2.9%	0.56 (0.40,0.80)	0.001	45
- Non cardiac	2.8%	3.1%		0.62	
Reinfarction	8.2%	6.2%	0.76 (0.59,0.92)	0.04	52
- Q-wave	3.8%	3.4%		0.61	
- Non Q-wave	4.9%	3.2%		0.009	58
Death or reinfarction	14.5%	11.3%	0.72 (0.58,0.91)	0.005	31
Ischemic TVR	12.1%	14.2%		0.06	
Stroke	2.0%	1.7%		0.50	

*Kaplan-Meier estimates, CEC adjudicated MACE= death, reinfarction, ischemia-driven target vessel revascularization, stroke

Conclusions:

- In this large-scale, prospective, randomized trial of pts with STEMI undergoing primary PCI, the initial treatment with bivalirudin alone compared to heparin plus GPIIb/IIIa inhibitors at 3 years resulted in:
 - A significant 36% reduction in major bleeding and a significant 24% reduction in reinfarction, with non significantly different rates of stent thrombosis, TVR and stroke
 - A significant 44% reduction in cardiac mortality and a 25% reduction in all-cause mortality, the latter representing 18 lives saved per 1000 patients treated with bivalirudin (NNT = 54 to save 1 life)

Bivalirudine

Études cliniques

- NSTEMI
 - REPLACE1
 - REPLACE2
 - ACUITY
 - ISAR-REACT4
- STEMI
 - HORIZONS-AMI
 - EUROMAX

STEMI: recommandations 2010



European Heart Journal (2010) **31**, 2501–2555
doi:10.1093/eurheartj/ehq277

ESC/EACTS GUIDELINES



Guidelines on myocardial revascularization

The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)[†]

STEMI: recommandations 2010

STEMI				
Antiplatelet therapy				
	ASA	I	B	55, 94
	Clopidogrel ^f (with 600 mg loading dose as soon as possible)	I	C	—
	Prasugrel ^d	I	B	246, 252
	Ticagrelor ^d	I	B	248, 253
	+ GPIIb-IIIa antagonists (in patients with evidence of high Intracoronary thrombus burden)			
	Abciximab	IIa	A	55, 94
	Eptifibatide	IIa	B	259, 260
	Tirofiban	IIb	B	55, 94
	Upstream GPIIb-IIIa antagonists	III	B	86
Anticoagulation				
	Bivalirudin (monotherapy)	I	B	255
	UFH	I	C	—
	Fondaparinux	III	B	256

En conclusion

- Chez les patients avec SCA, sachons reconnaître les patients à plus haut risque hémorragique les plus à même d'être traités par la bivalirudine
- Chez les patients avec SCA ST-/+:
 - Les études REPLACE, ACUITY, HORIZONS-AMI ont abouti aux recommandations d'utilisation de la Bivalirudine par les sociétés savantes en classe I-B
 - Gageons que l'étude ISAR-REACT4 conduise à une recommandation de classe I-A, dans le NSTEMI