

Optimisation du traitement AAP dans le SCA pris en charge par angioplastie

SCA ST+

Dr Axel de Labriolle
Clinique du Pont de Chaume
Montauban

Conflits d'intérêts

- Daichi sankyo
- Lilly
- Astra Zeneca
- Bayer
- GSK
- BMS
- Terumo, Abbott
-

Cas clinique

- Madame D.A.S, 67 ans
- FDR CV: dyslipidémie, hypertension artérielle
65 kg pour 160 cm
- HDLM: admise aux urgences par ses propres moyens pour douleur thoracique prolongée 1h
- Examen clinique : RAS excepté douleur thoracique

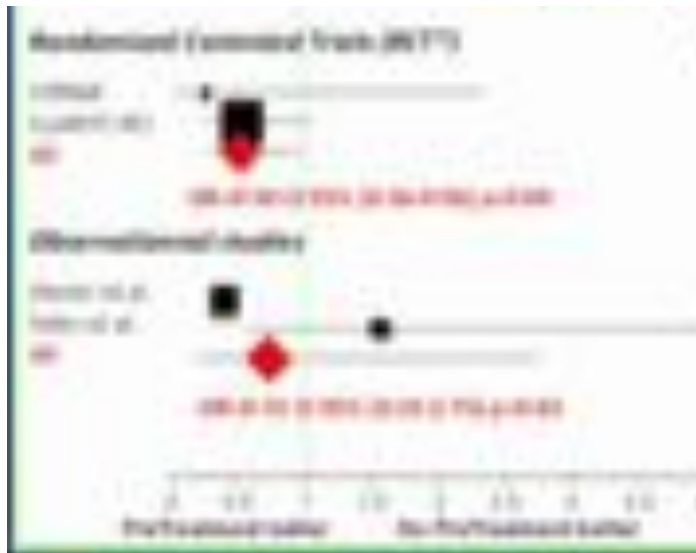
Pré traitement

- QUI PRE TRAITE ?
- RATIONNEL
- RECOMMANDATIONS

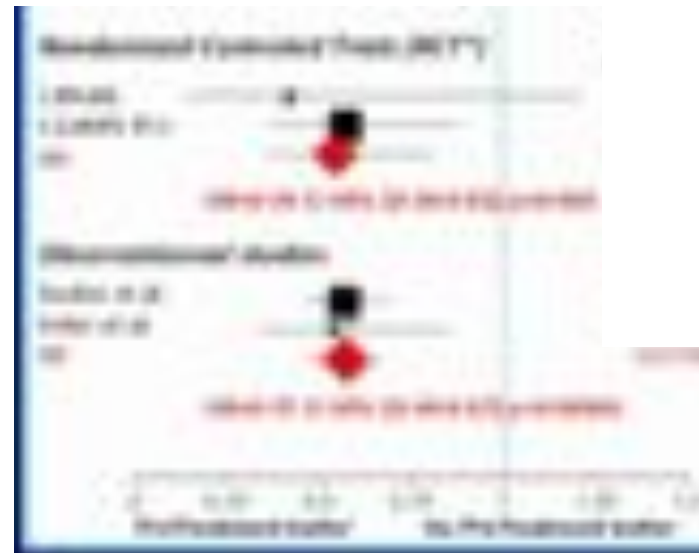
Pré-traitement

- Clopidogrel:
 - 2 études PCI in STEMI: CIPAMI et CLARITY
 - Données observationnelles

DEATH



MACE

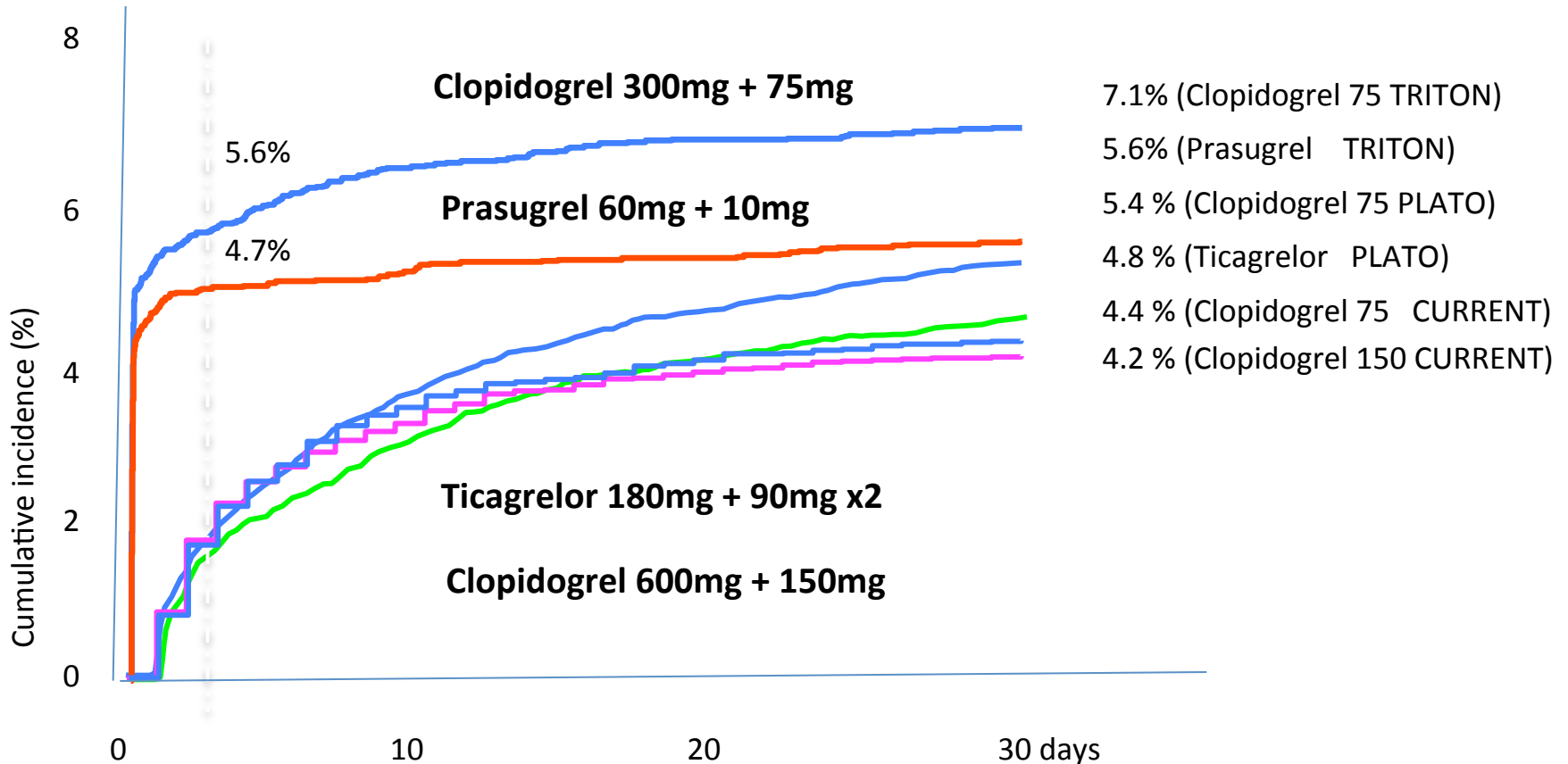


Pré-traitement

- PRASUGREL
 - Etude TRITON n' est pas une étude sur le pré-traitement
 - seulement 30 % des STEMI ont reçu la molécule en amont de l' angioplastie coronaire
- TICAGRELOR
 - Etude PLATO n' est pas une étude sur le pré-traitement
 - Attendre résultats d' ATLANTIC ESC 2014

TRITON, PLATO and CURRENT

EARLY CV Death / MI / Stroke (30days)



Clopidogrel 75mg vs Prasugrel 10mg

HR 0.77 (95% CI 0.67–0.88), p<0.001*

- **23%**

Clopidogrel 75mg vs Ticagrelor 90mg x2

HR 0.88 (95% CI 0.77–0.95), p=0.045*

- **12%**

Clopidogrel 75mg vs Clopidogrel 150mg

HR 0.96 (95% CI 0.85-1.08), p=0.47

- **4%**

ST-elevation myocardial infarction: Antiplatelet therapy with primary PCI

ASA is recommended for all patients without contraindications at an initial oral loading dose of 150–300mg (or 80–150mg i.v.) and at a maintenance dose of 75–100mg daily long-term regardless of treatment strategy.

I

A

P2Y₁₂ inhibitors should be given at time of first medical contact.

I

B

GP IIb/IIIa inhibitors should be considered for bailout or evidence of no-reflow or a thrombotic complication.

IIa

C

Upstream use of a GP IIb/IIIa inhibitor (vs. in-lab use) may be considered in high-risk patients undergoing transfer for primary PCI.

IIb

B

Cas clinique

- La patiente reçoit aux urgences:

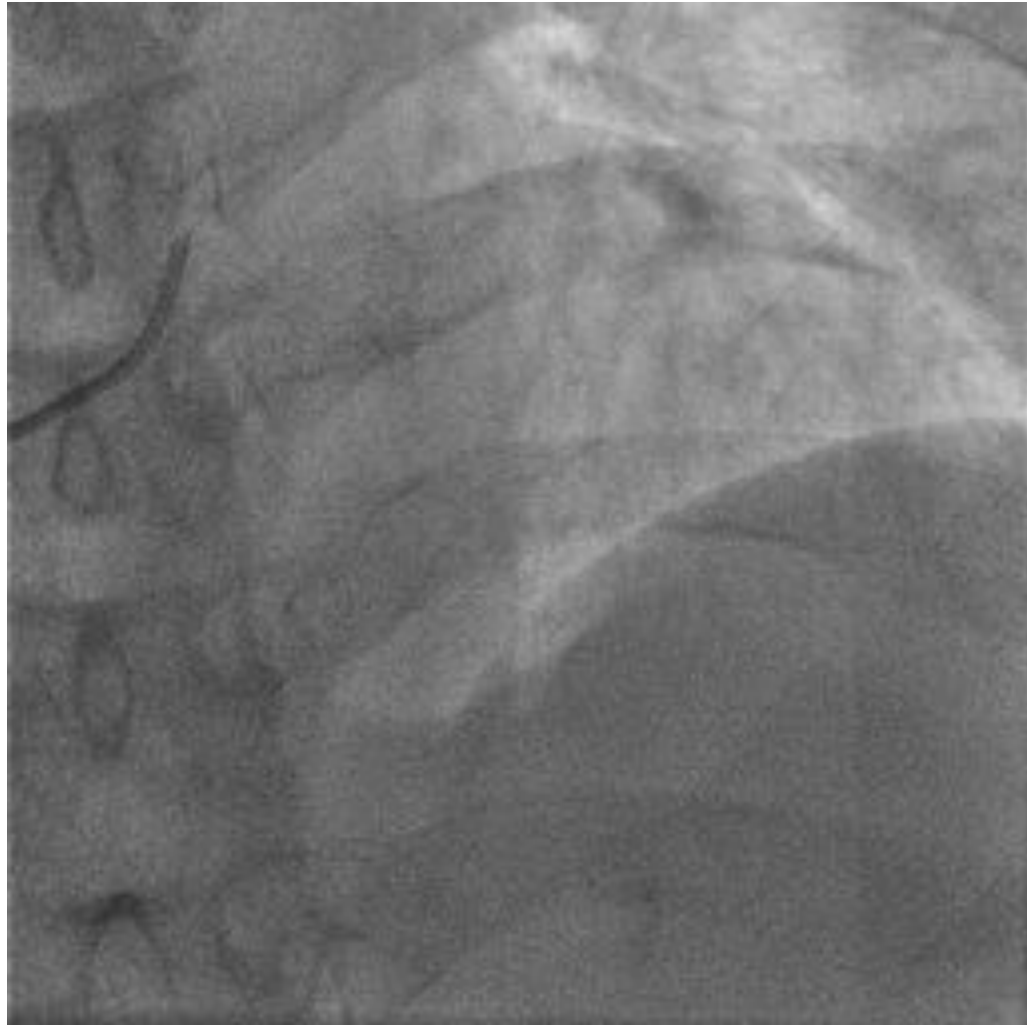
-600 mg de clopidogrel per os

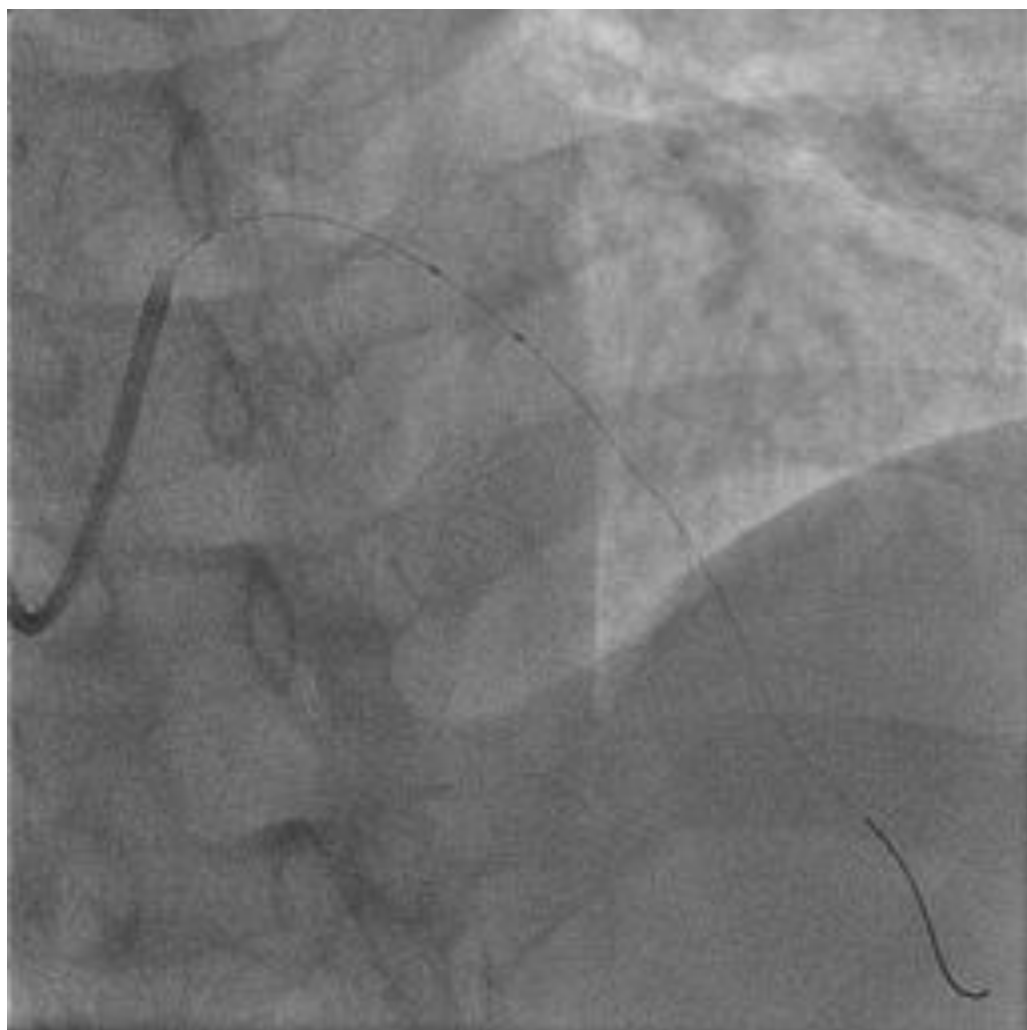
-250 mg d'aspirine IV

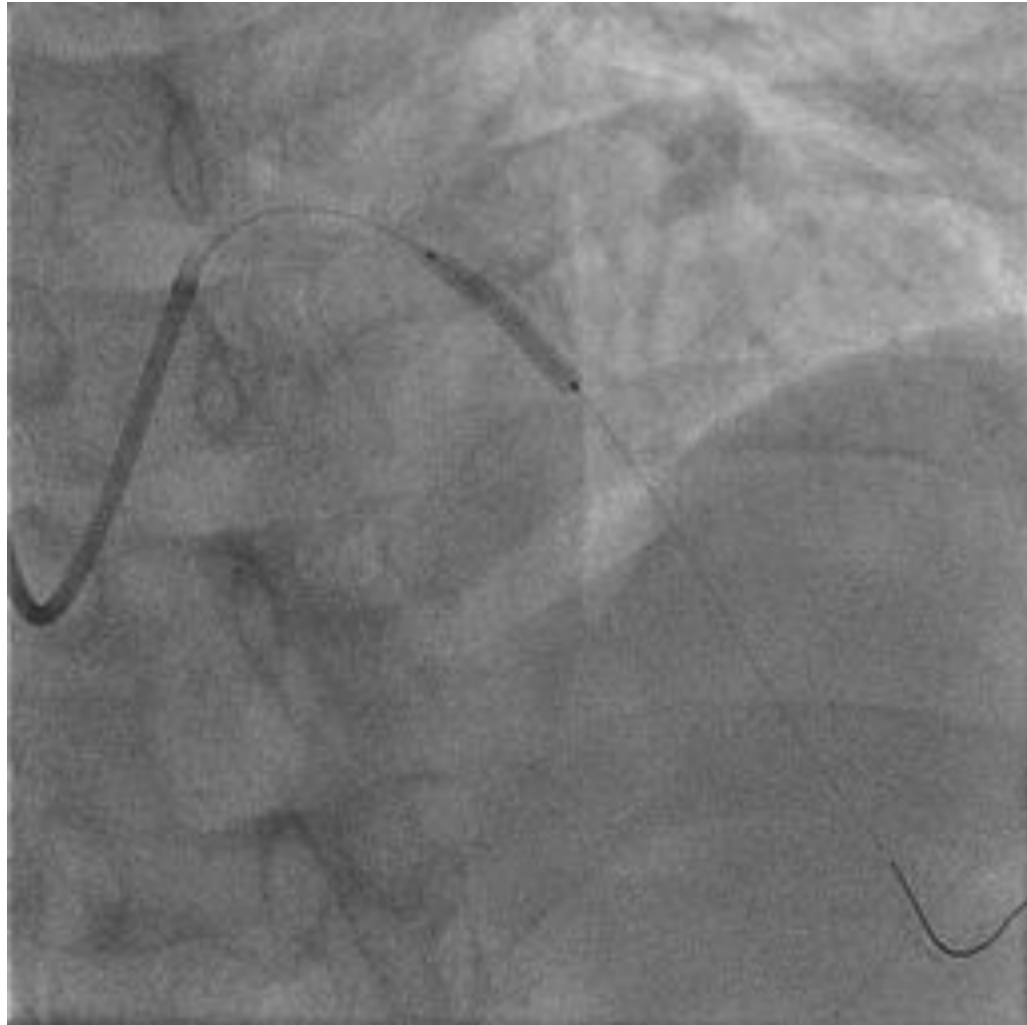
-héparine bolus 5000 UI

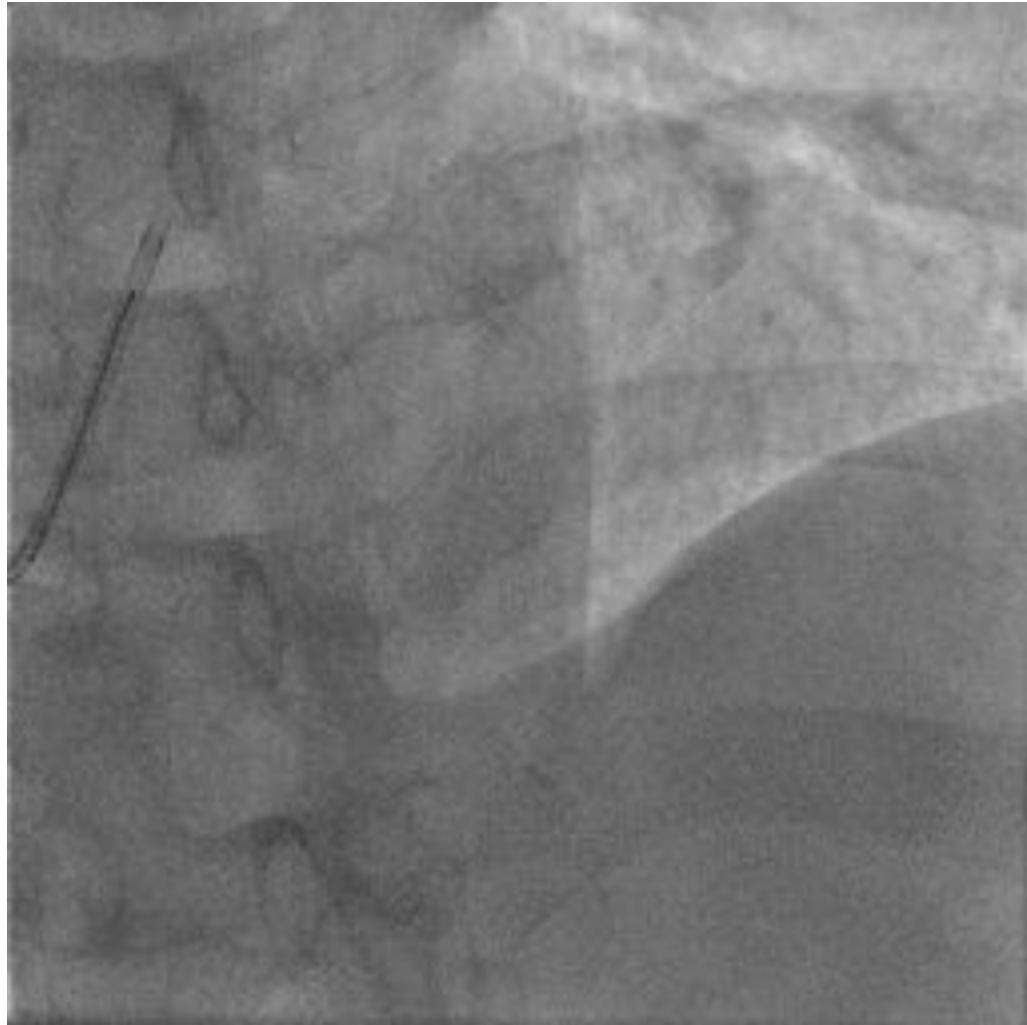
perfusion 1000 UI/h











Cas clinique

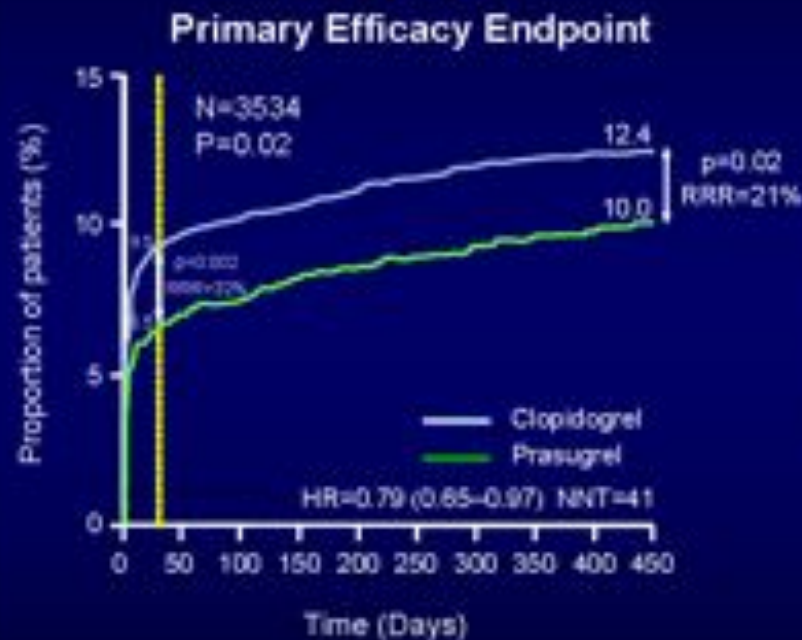
- La patiente sort sous DUOPLAVIN pour une durée de 1 an

Choix de la molecule

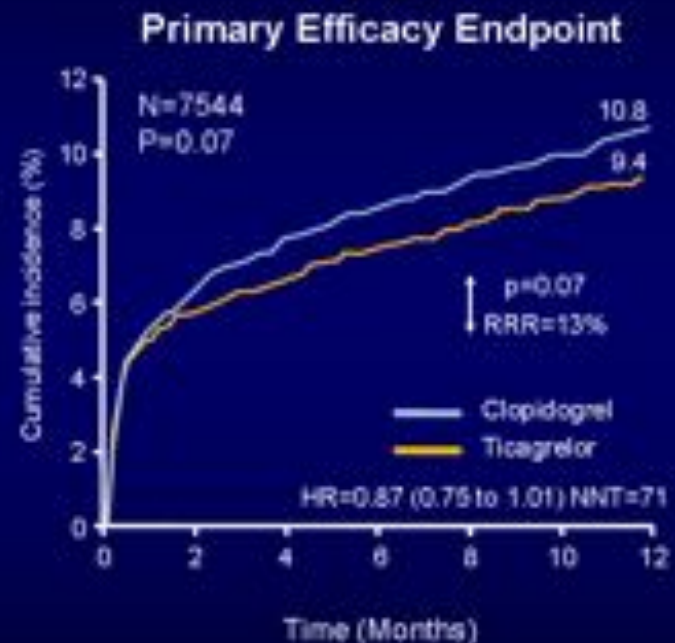
- ETES VOUS D'ACCORD AVEC LA PRESCRIPTION AAP ?
- RATIONNEL
- RECOMMANDATIONS

STEMI

TRITON

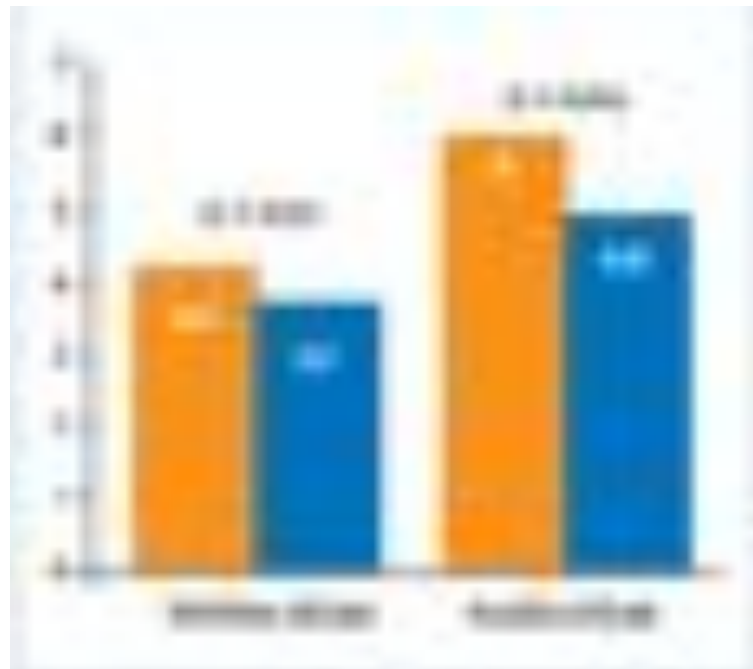


PLATO



No differences in Major Non-CABG Bleeding

Mortalité totale dans TRITON et PLATO STEMI

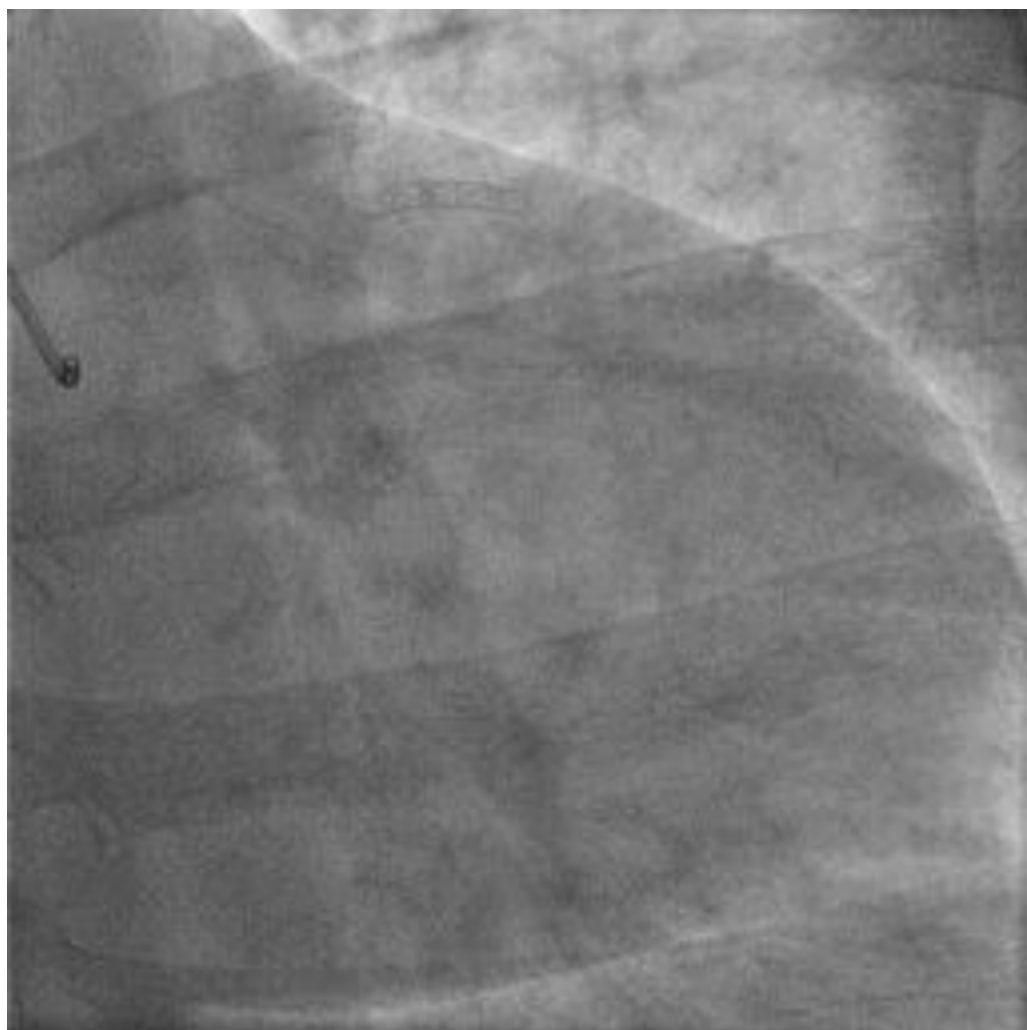


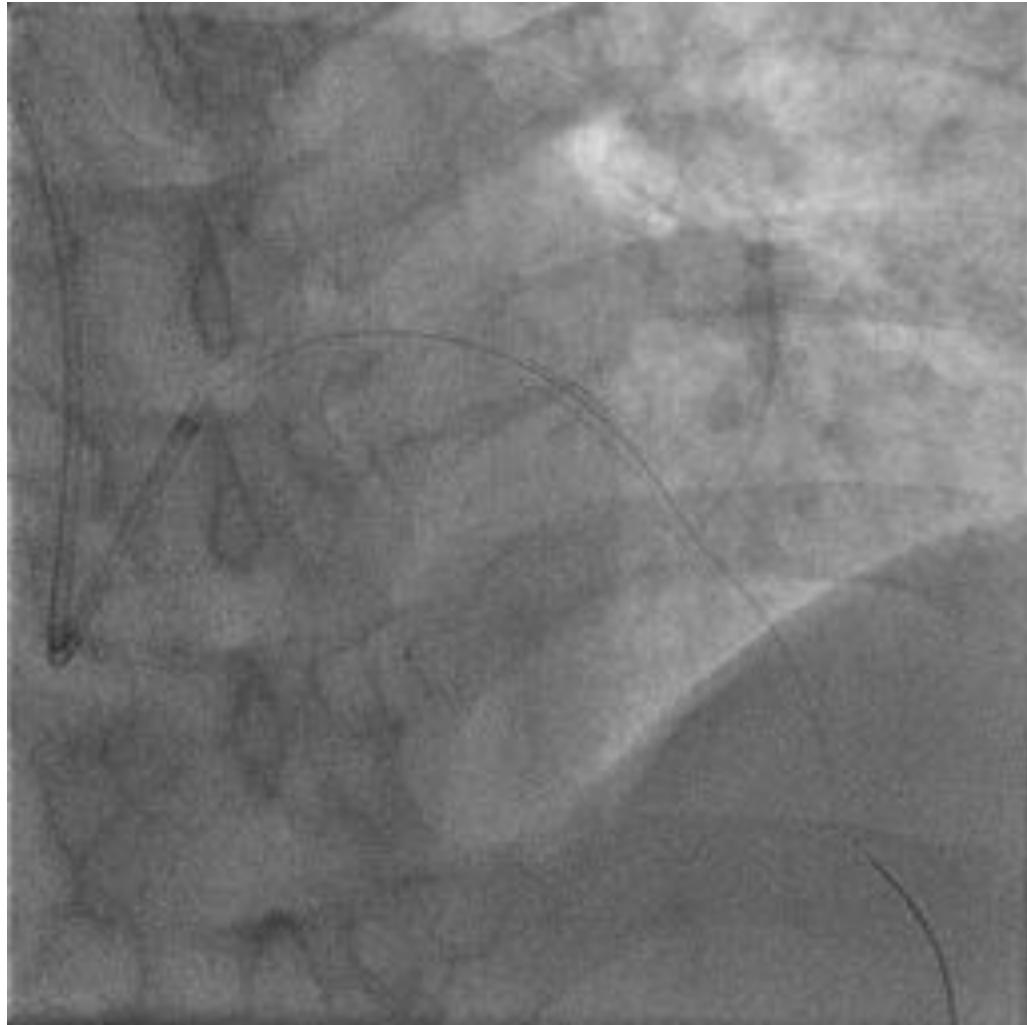
ST-elevation myocardial infarction: Antiplatelet therapy with primary PCI

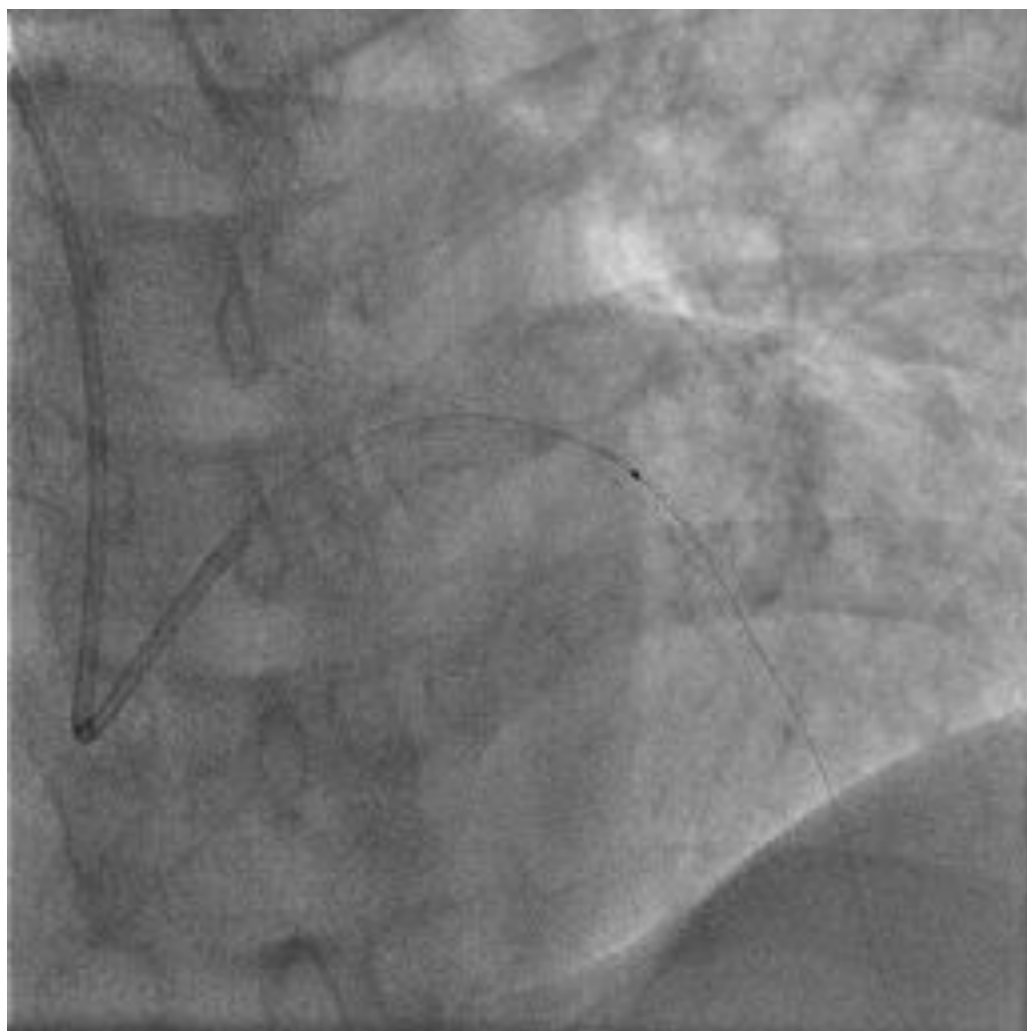
A P2Y ₁₂ inhibitor is recommended in addition to ASA and maintained over 12 months unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding. Options are:	I	A
• Prasugrel (60-mg loading dose, 10-mg daily dose) if no contraindication	I	B
• Ticagrelor 180-mg loading dose, 90 mg twice daily if no contraindication	I	B
• Clopidogrel (600-mg loading dose, 75 mg daily dose), only when prasugrel or ticagrelor are not available or are contraindicated.	I	B

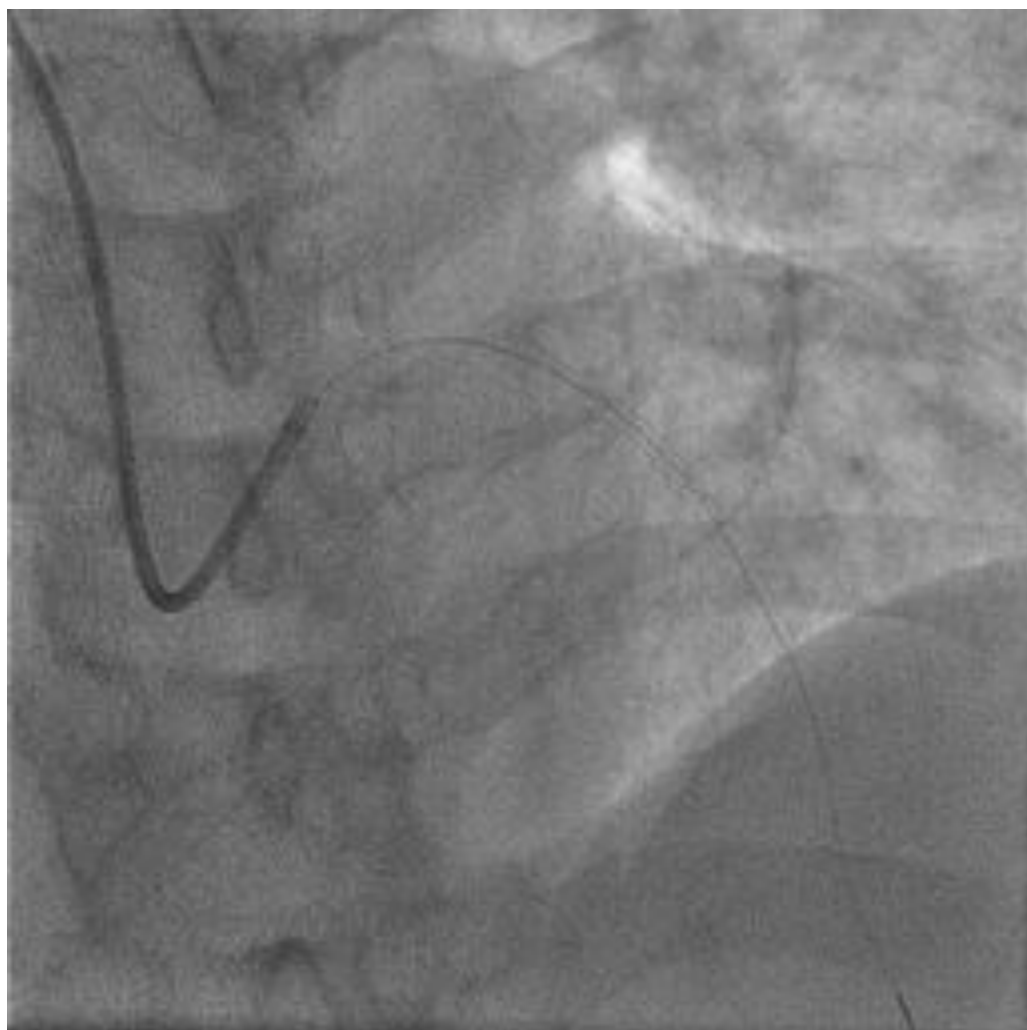
Cas clinique

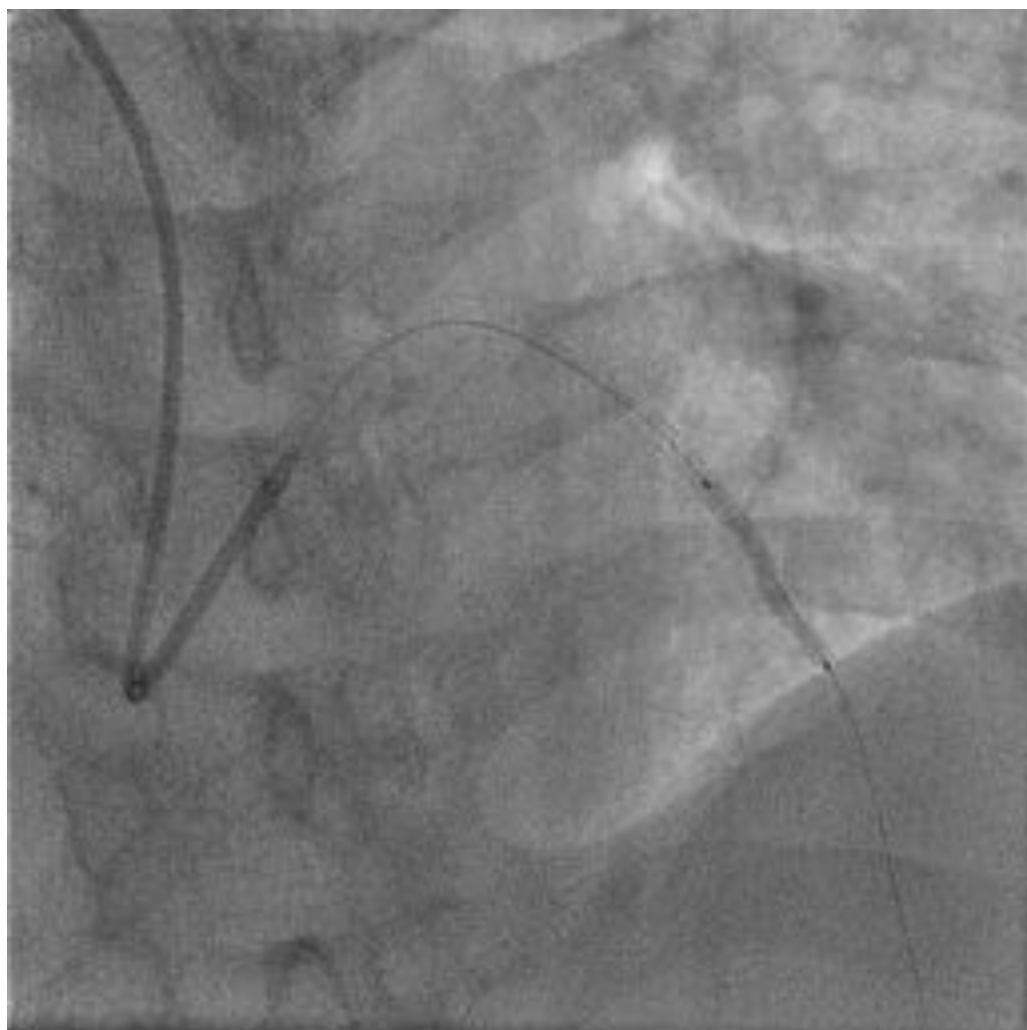
- 4 jours apres la patiente revient pour syndrome douloureux thoracique +++
- ECG sus decalage ST majoré en anterieur
- Coro en urgence













monitoring plaquettaire

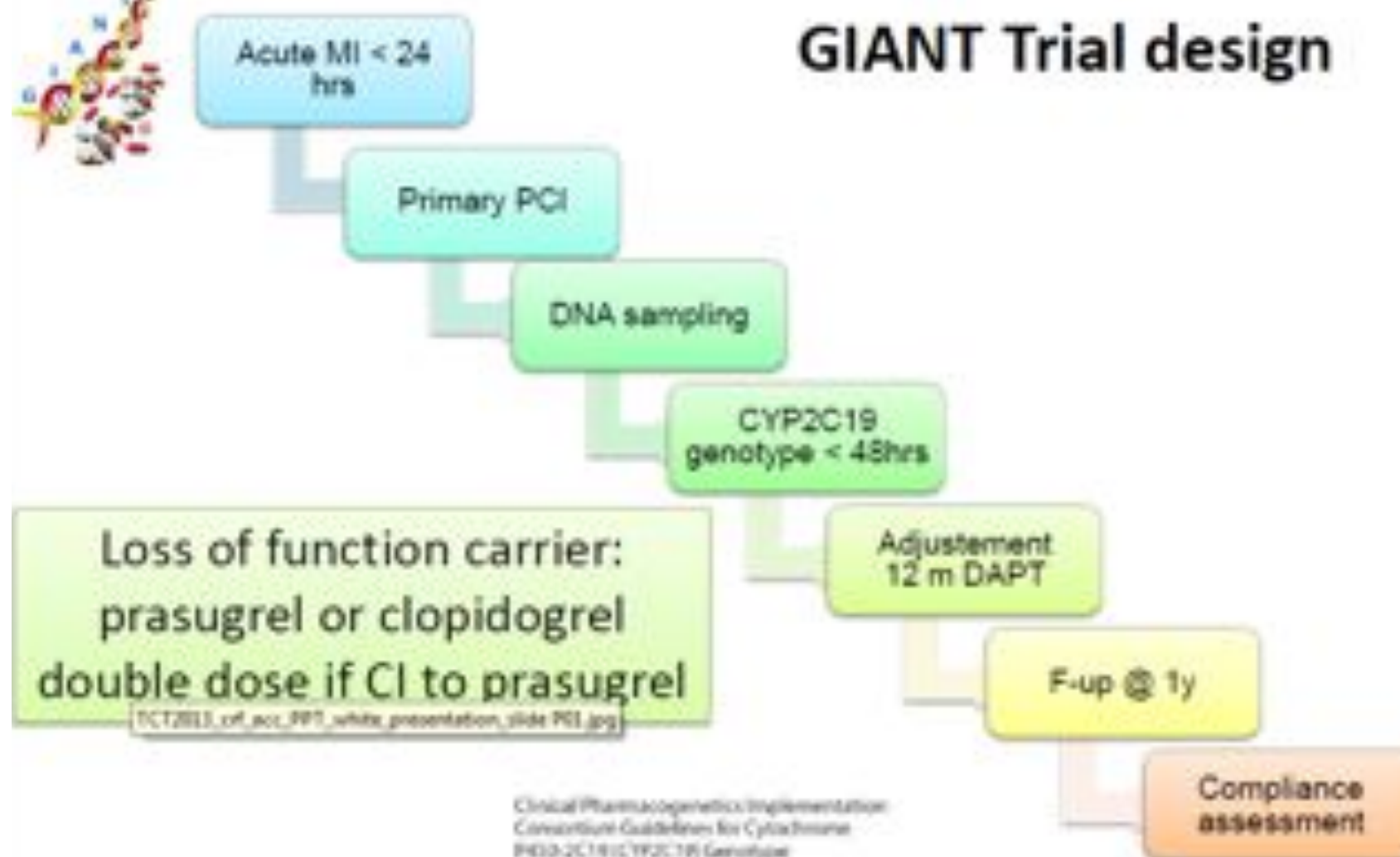
- QUI MONITORE L'AGREGATION PLAQUETTAIRE ?
- RATIONNEL
- RECOMMANDATIONS

Monitoring plaquettaire

- Grande variabilité biologique de l' inhibition plaquettaire par le clopidogrel
(Gurbel P et al, Circulation 2003, Hochholzer et al. Circulation 2005...)
- Variabilité d'action du clopidogrel associée au profil génétique du CYP 450 (2C19 *2...)
(Holmes MV et al, JAMA. 2011 , Cayla G et al, JAMA. 2011)
- Variabilité d' action du clopidogrel associée à la survenue d' évènements cliniques ischémiques et au risque de thrombose de stent en particulier
(Holmes MV et al, JAMA. 2011, Cayla G et al, JAMA. 2011, Hulot JS, Circ CVI 2011)
- Sur risque d' évènements ischémiques lorsque HPR sous traitement et sur risque d' évènements hémorragiques lorsque LPR sous traitement: notion de fenêtre thérapeutique
- De la 2 types de monitoring possible génotypique et phénotypique pour ajustement du traitement



GIANT Trial design



[TCT2013_cof_aci_PPT_white_presentation_slide P01.jpg](#)

Clinical Pharmacogenetics Implementation
Consent/Guidelines for CYP2C19
P450-2C19/CYP2C19 Genotype
and Clopidogrel Therapy

www.clinicalpharmacogenetics.org
Clinical PGI Implementation



Genotyping Methods

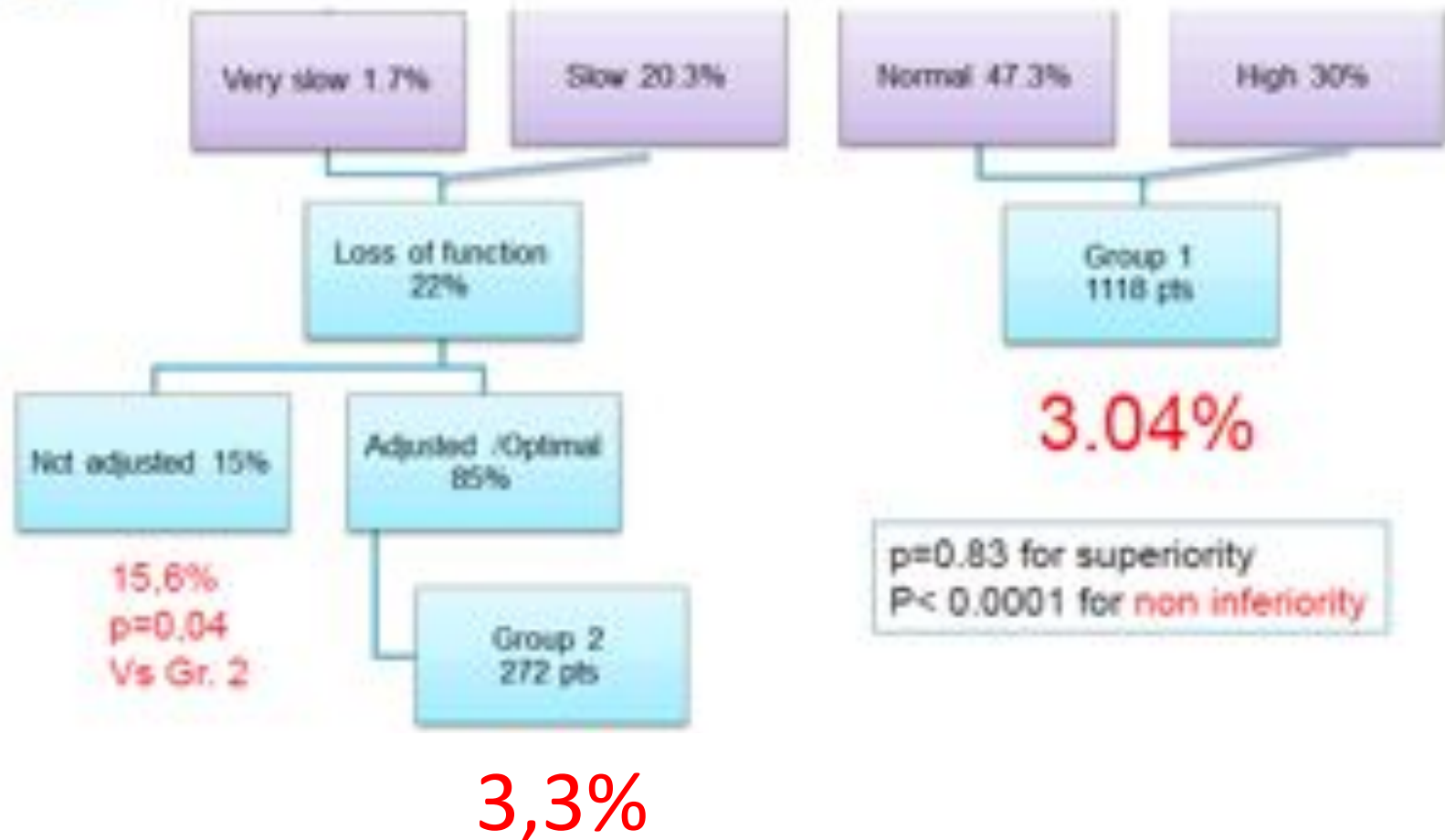
- Saliva DNA collectors (Oragene DNA, dnagenotek) shipped to La Pitié-Salpêtrière Hospital for DNA extraction and genetic analyses
- Screen for CYP2C19 reduced function (*2, *3, *4, *5, *6) and enhanced function (*17) alleles using specific Taqman allelic discrimination assays
- Quick notification of results to investigators
- Results reported as CYP2C19 metabolizer phenotype:

TC12003_of_acc_PPT_white_presentation_slide 100.ppt

Observed Genotype	*17/*17	*1/*1	*1/*2	*2/*2
	*1/*17	*2/*17, *3/*17, *4/*17	*1/*3, *1/*4, *1/*6	
Predicted phenotype	Rapid	Normal	Slow	Very Slow



Death + MI + Stent thrombosis @ 1 year



Pas de difference sur les saignements majeurs à 1 an

Monitoring de l'anti agregation plaquettaire par test de fonction plaquettaire

- Pas d'étude spécifique dans le STEMI
- Résultats dans le SCA non STEMI discordants
 - Étude de Bonello
 - Les 2 plus importantes études négatives
 - GRAVITAS (0,5% de STEMI)
 - ARCTIC (exclusion des STEMI)

ARTIC	Conventional	Monitoring	HR [95%CI]	P
Major or minor bleeding - %	4.5	3.1	0.69 [0.46; 1.05]	0.08

- A venir: Etude ANTARCTIC

ACS patients treated by PCI(BMS or DES) ≥ 75 years

R

Groupe 1

Conventional Arm : Prasugrel 5 mg

No monitoring

Groupe 2

Monitoring Arm : Prasugrel 5 mg

1st assessment : Verifynow P2Y₁₂ : 2 weeks $\pm$ 2 d

PRU < 208

IS+PRU < 208

PRU ≥ 208

Prasugrel 10 mg/day

Prasugrel 5 mg

Clopidogrel 75 mg/day

2nd assessment and adjustment:
Verifynow P2Y₁₂ : 2 weeks $\pm$ 2 d

Assessment of the primary end point (net clinical benefit) over 12 months
Bleeding type 2,3,5 of the BARC definition and
MACE : CV death, MI, urgent revascularisation, stent thrombosis, stroke

Pr Gilles Montalescot
Pr Guillaume Cayla

Patients undergoing PCI: General considerations

A proton pump inhibitor in combination with DAPT is recommended in patients with a history of gastrointestinal haemorrhage or peptic ulcer, and appropriate for patients with multiple other risk factors (e.g. <i>Helicobacter pylori</i> infection, age ≥65 years, and concurrent use of anticoagulants or steroids).	I	A
Clopidogrel 75mg daily is indicated as an alternative in case of ASA intolerance in patients with SCAD.	I	B
Platelet function testing or genetic testing may be considered in specific high-risk situations (e.g. history of stent thrombosis; compliance issue; suspicion of resistance; high bleeding risk).	IIb	C
Routine platelet function testing or genetic testing (clopidogrel and ASA) to adjust antiplatelet therapy before or after elective stenting is not recommended.	III	A

Cas clinique

- TTT de sortie
Effient 10 1/j et Kardegic 75 1/j pour 1 an
- Quelle molecule auriez vous utilisée ?
- Etes vous d'accord avec la durée du traitement ?

Choix de la molecule

Pas de comparaison directe du Prasugrel vs Ticagrelor
Etude ISAR REACT 5 en cours

Arguments:

- NNT 42 TRITON STEMI ET 59 PLATO STEMI
- OBSERVANCE
- Taux de thrombose de stent définie ou probable

TRITON STEMI	1,6% vs 2,8 %	-- 42%	P = 0,02
PLATO STEMI	2,5% vs 3,6%	-- 31%	P = 0,01

DUREE DU TRAITEMENT

Des séries très hétérogènes associant SCA et patients stables traités par angioplastie ont été publiées avec des résultats très variables en faveur de la bithérapie, certaines en faveur de ttt courts < 6 mois, d'autre égal à 1 an et d'autre ≥ 24 mois

Les 2 études pivots TRITON et PLATO ont montrés un bénéfice sur 1 an de DAPT:

1 an de DAPT doit rester la règle dans le SCA

Etudes à venir DE GRANDE AMPLEUR +++

GLOBAL LEADERS (N=16000) et DAPT (N=26000)

ST-elevation myocardial infarction: Antiplatelet therapy with primary PCI

A P2Y ₁₂ inhibitor is recommended in addition to ASA and maintained over 12 months unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding. Options are:	I	A
• Prasugrel (60-mg loading dose, 10-mg daily dose) if no contraindication	I	B
• Ticagrelor 180-mg loading dose, 90 mg twice daily if no contraindication	I	B
• Clopidogrel (600-mg loading dose, 75 mg daily dose), only when prasugrel or ticagrelor are not available or are contraindicated.	I	B



FIN