

Retour vers le futur

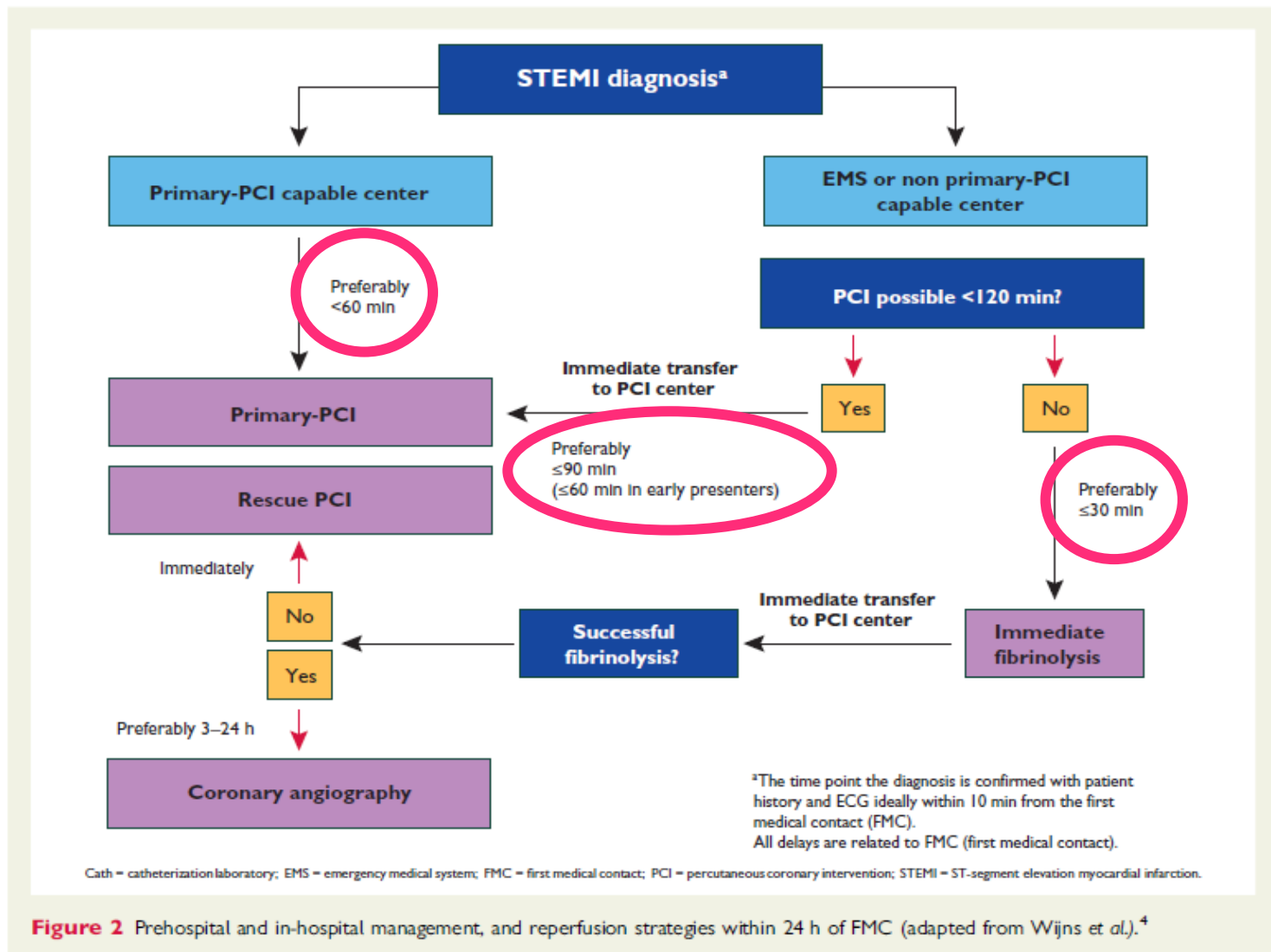
Les Anti GPIIb-IIIa dans l'Infarctus du myocarde

Didier Carrié
CHU Toulouse

APPAC 4 Juin 2014

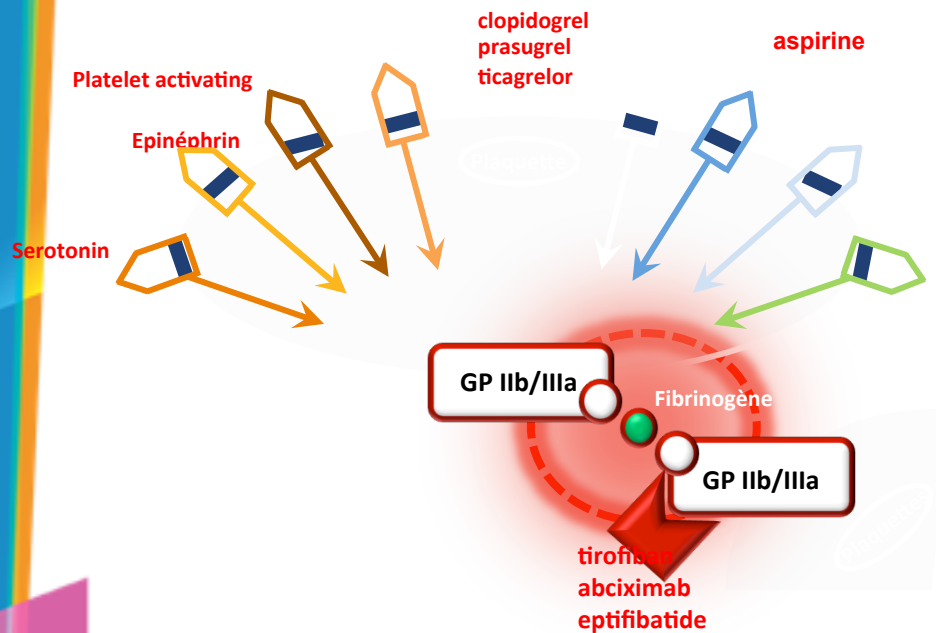
Aucun conflit d'intérêt

New treatment timing goals

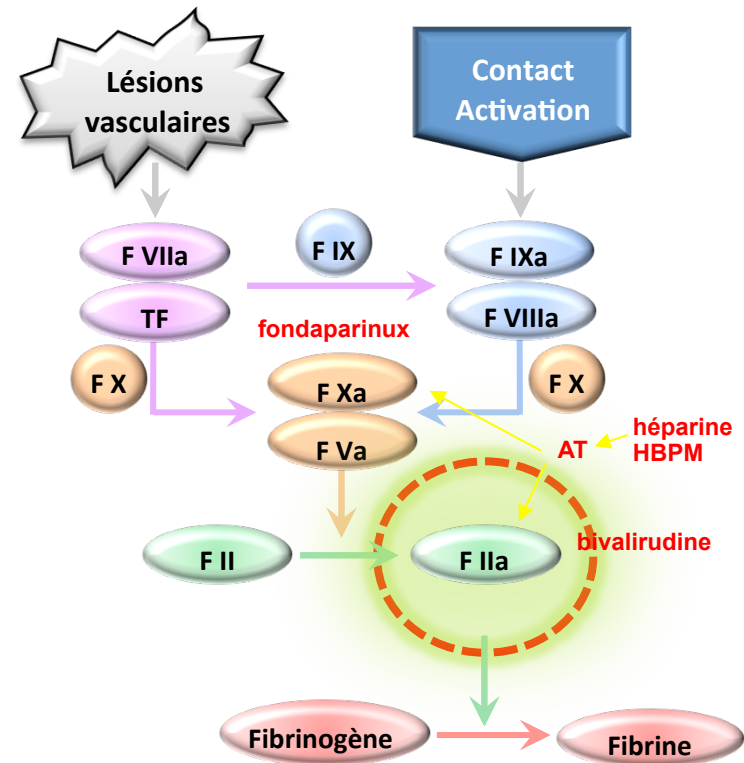


Mécanisme d'action des anti-thrombotiques

Anti-agrégants plaquettaires¹



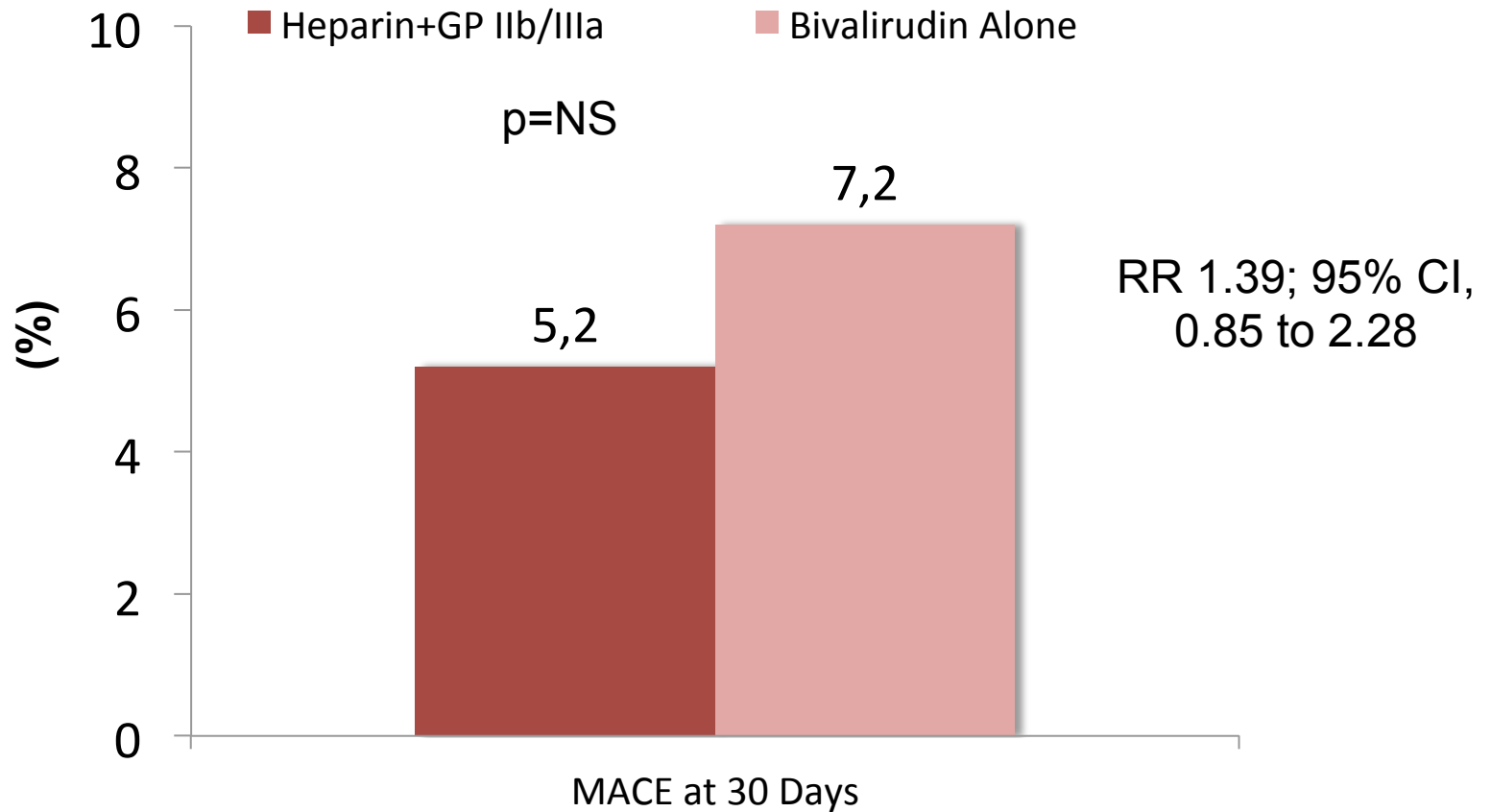
Anti-Coagulants²



1. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Antagonists in Cardiovascular Disease . Vorchheimer, et al. JAMA, April 21,1999-vol 281, N°15
 2. D'après un article de Medscape 725813 and Hamm et al. Eur Heart J. 2011;32:2999-3054

HORIZONS: Outcome with bivalirudin as monotherapy*

* Not pre-treated with heparin (n=615)





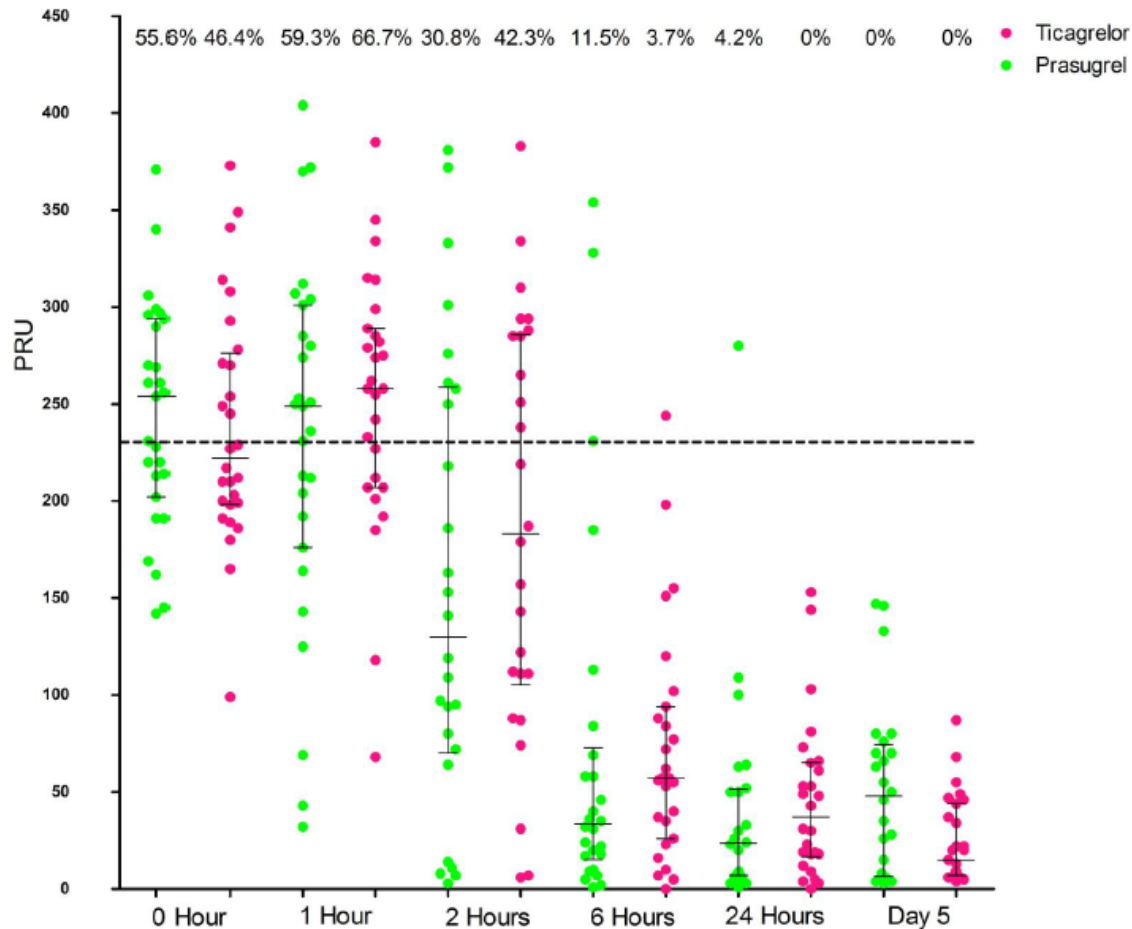
Outcomes, 30 days, con't

	Bivalirudin (N=1089)	Heparins with optional GPI (N=1109)	Relative risk [95% CI]	P Value
Reinfarction	19 (1.7)	10 (0.9)	1.93 (0.90–4.14)	0.08
Q-wave	3 (0.3)	2 (0.2)	1.53 (0.26–9.12)	0.68
Non-Q-wave	16 (1.5)	8 (0.7)	2.04 (0.88–4.74)	0.09
Stent thrombosis (ARC definition)	17 (1.6)	6 (0.5)	2.89 (1.14–7.29)	0.02
Definite	17 (1.6)	6 (0.5)	2.89 (1.14–7.29)	0.02
Probable	0 (0)	0 (0)	–	n/a
Acute (≤ 24 hours)	12 (1.1)	2 (0.2)	6.11 (1.37–27.24)	0.007
Subacute (> 24 hours to 30 days)	5 (0.5)	4 (0.4)	1.27 (0.34–4.73)	0.75
Ischemia-driven revascularization	24 (2.2)	17 (1.5)	1.44 (0.78–2.66)	0.25
Reinfarction, ischemia-driven revascularization or stent thrombosis	29 (2.7)	21 (1.9)	1.41 (0.81–2.45)	0.23
Any stroke	6 (0.6)	11 (1.0)	0.56 (0.21–1.50)	0.24
Ischemic	6 (0.6)	9 (0.8)	0.68 (0.24–1.9)	0.46
Hemorrhagic	0	2 (0.2)	Not applicable	0.50
Acquired thrombocytopenia	7 (0.7)	14 (1.4)	0.50 (0.20–1.24)	0.13

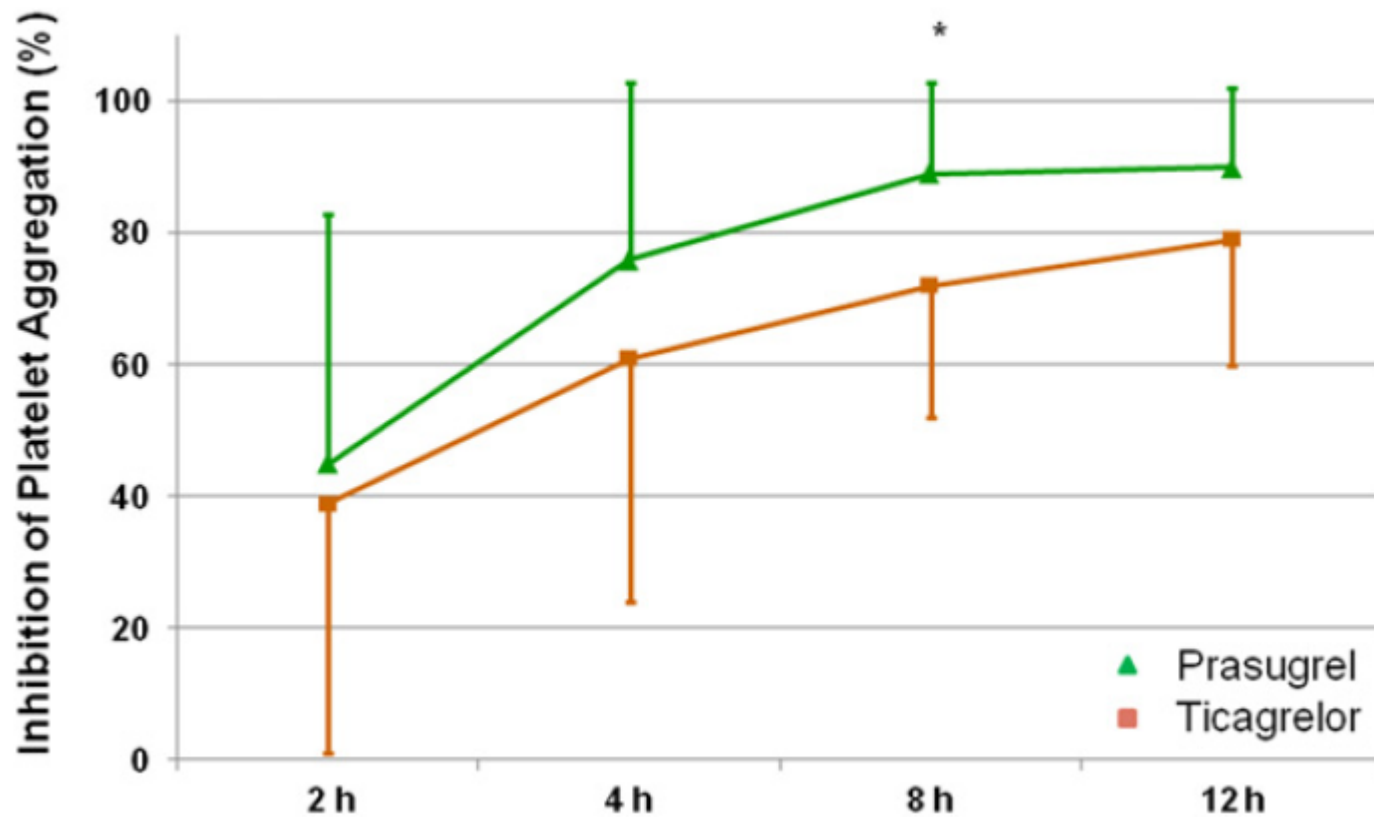
Ticagrelor vs. Prasugrel chez les patients Stemi bénéficiant d'une angioplastie primaire

- N = 38
- Randomized, single centre study
- Platelet Reactivity (PR) was assessed at 0, 1, 2, 6, 24 hours with Verify Now
- Primary Endpoint was PR at hour 1
- Results:
 - PR remained high in both groups at 1 hour : 72.2% for Ticagrelor vs. 70% for Prasugrel, $p=0.1$
 - Beyond hour 6, both agents effectively reduced Platelet Reactivity

Ticagrelor vs. Prasugrel chez les patients Stemi bénéficiant d'une angioplastie primaire



RAPID Trial : Comparaison de la dose de charge de Prasugrel et Ticagrelor chez patients Stemi



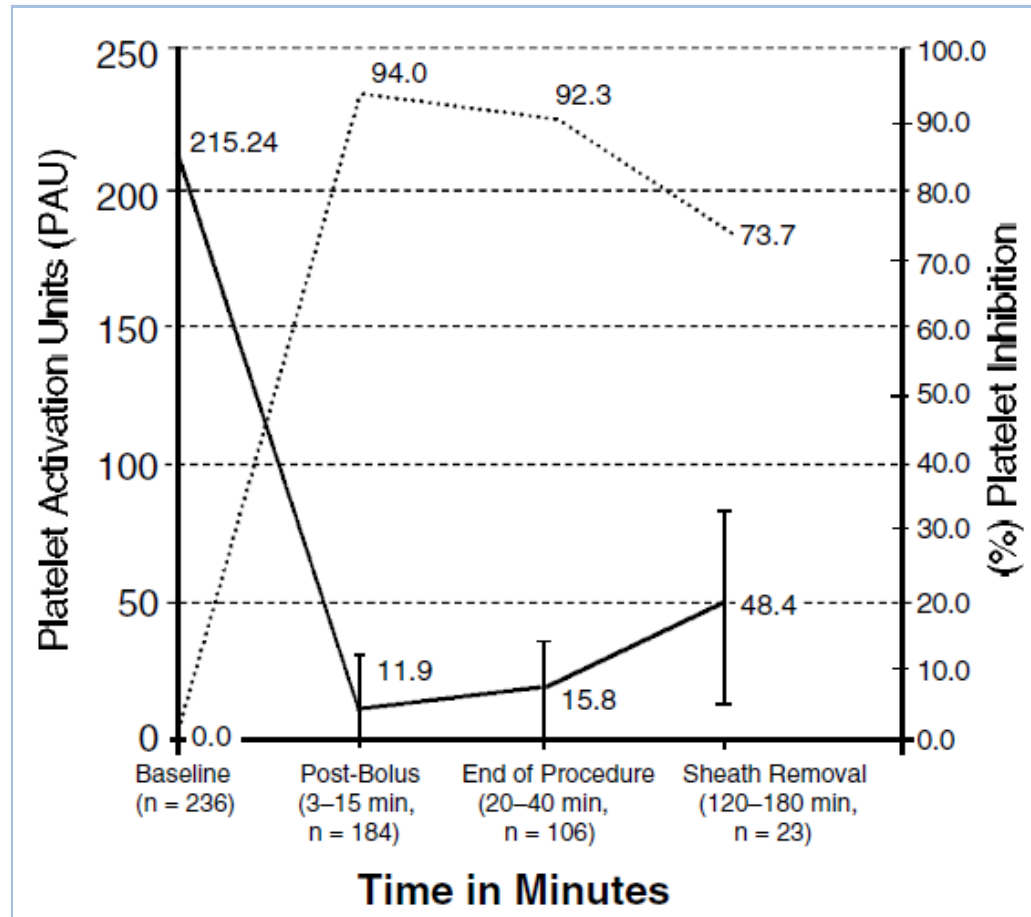
Rationnel du Bolus haute dose d' AGRASTAT® (HDB) chez patients bénéficiant d'une ICP

10- μ g/kg/min bolus en 3 minutes (RESTORE and TARGET) permet d'obtenir une IPA* de 60-66% à 15-60 min vs. une IPA de 90-94% avec Abciximab¹

* Turbidometric aggregation in response to 20 μ M ADP

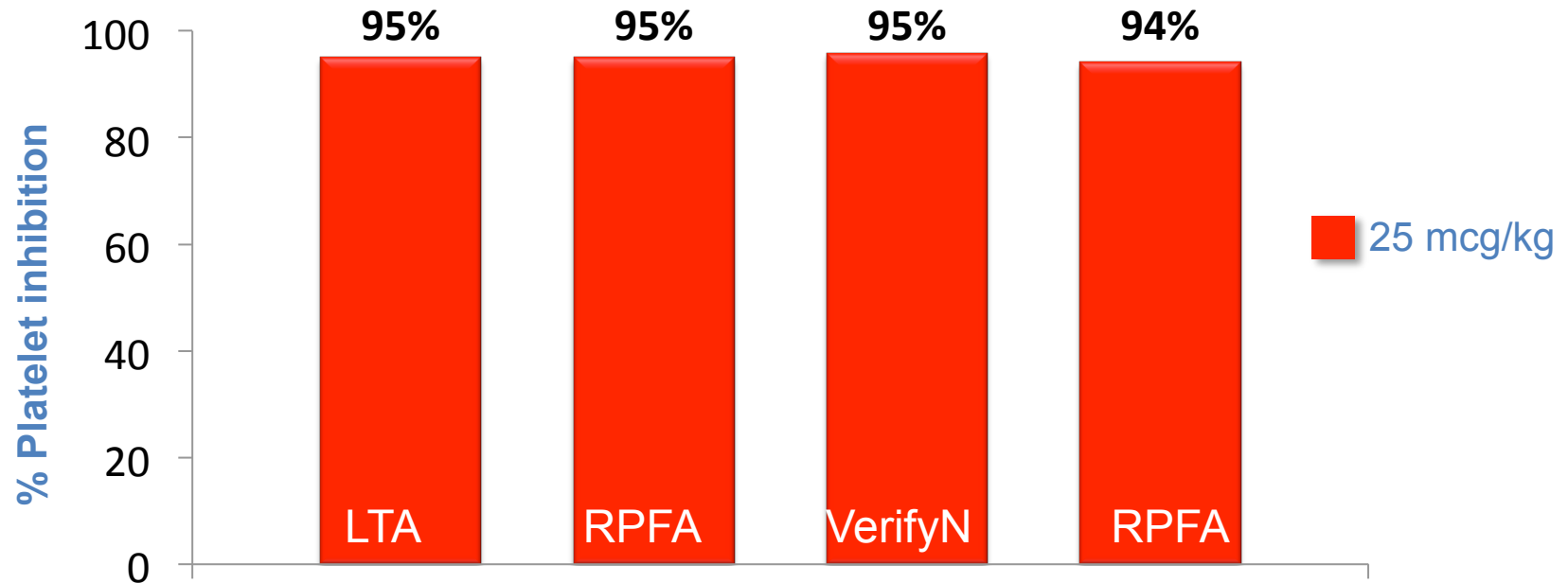
¹ Kabbani et al Am J Cardiol 2002;89:647-65

94% d'inhibition plaquettaire entre 3-15 minutes après AGRASTAT[®] HDB



95% d'inhibition plaquettaire obtenu avec 25mcg/kg d' AGRASTAT[®]

%IPA avec le bolus haute dose d'Agrastat[®] avec différents tests



IPA=Inhibition of platelet aggregation; LTA=light transmission aggregometry; RPFA=rapid platelet function assay; VerifyN=VerifyNow P2Y12 assay

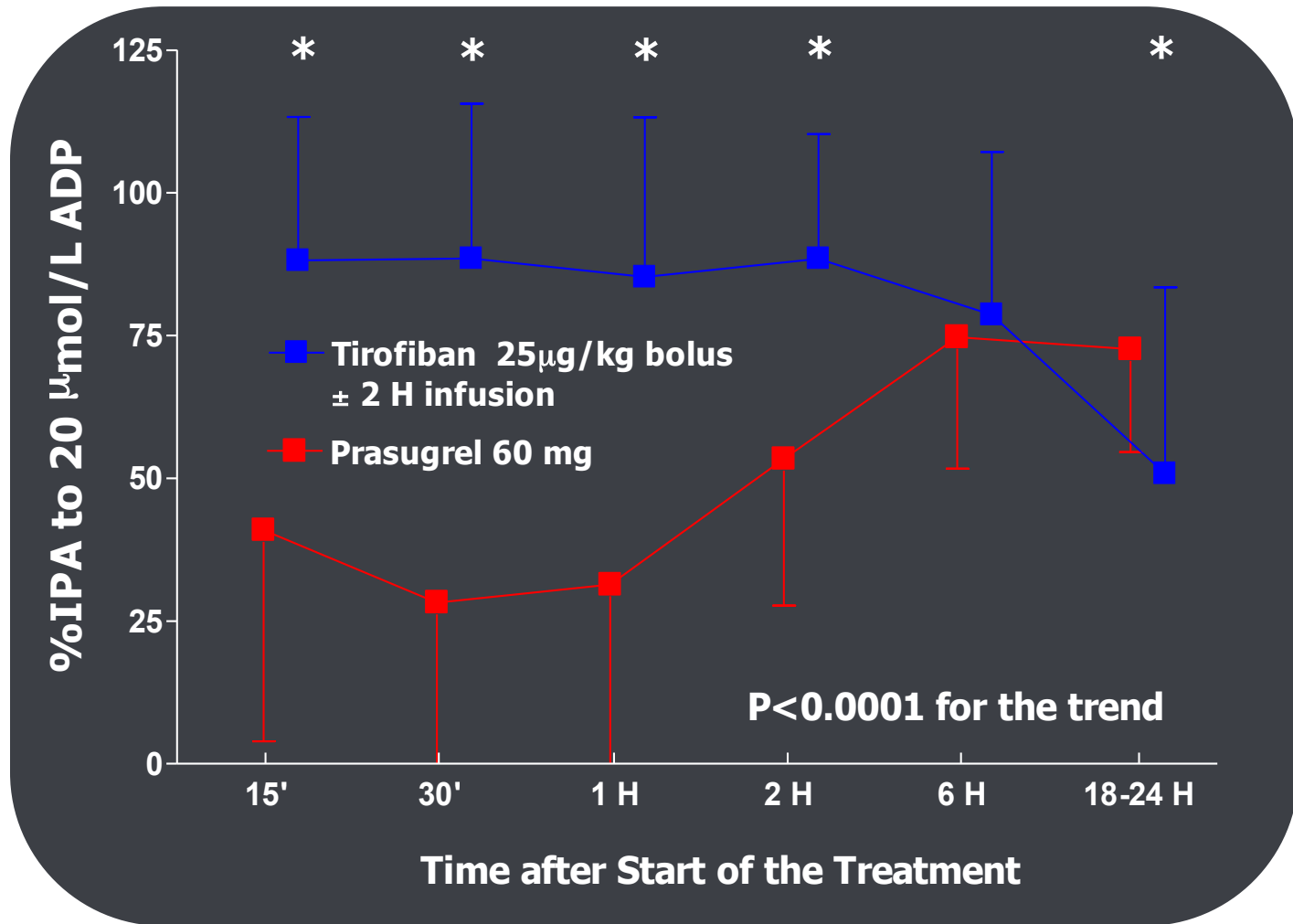
1. Schneider et al. Am J Cardiol 2002;90:112-114
2. Danzi et al. Am J Cardiol 2006;97:489-493
3. Mardikar et al. Am Heart J 2007;154:344.e12344.e5
4. Marmur et al J Invasive Cardiol 2008;20:53-58

AGRASTAT® : Pharmacologie

- **Une inhibition plaquettaire importante**
 - 92% à 95% d'inhibition de l'agrégation plaquettaire ⁽¹⁾
(bolus 25 µg/kg)
- **Une inhibition plaquettaire rapide**
 - 15 à 60 minutes après le début du traitement ⁽¹⁾
(bolus 25 µg/kg)
- **Une demi-vie courte de 2 heures ^{(1)*}**

* Chez les patients atteints d'une maladie coronaire

96% d'inhibition plaquettaire à 15 minutes après AGRASTAT® HDB comparé au Prasugrel



AGRASTAT® HDB chez patients avec ICP

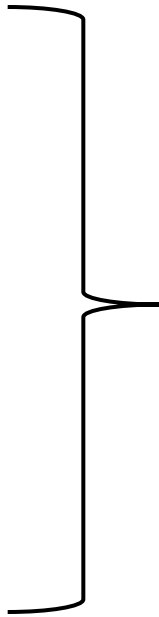
Etudes randomisées, double aveugle, contre placebo

ADVANCE

ON-TIME 2

3T/2R

Ernst et al

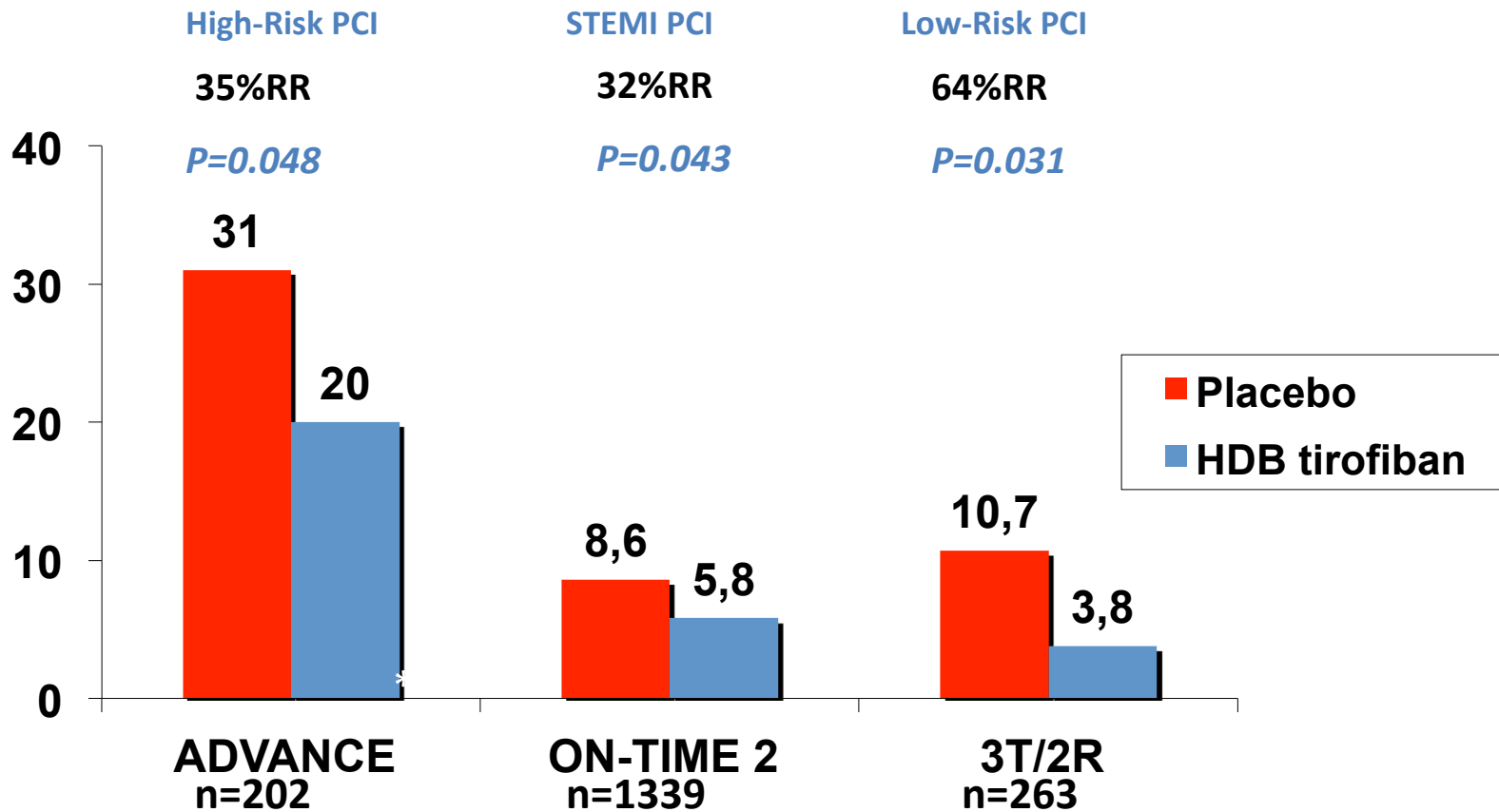


Meta-analysis

Etudes randomisées; AGRASTAT® HDB vs placebo

Mortalité, IDM, TVR à 30 -185 jours*

% MACE



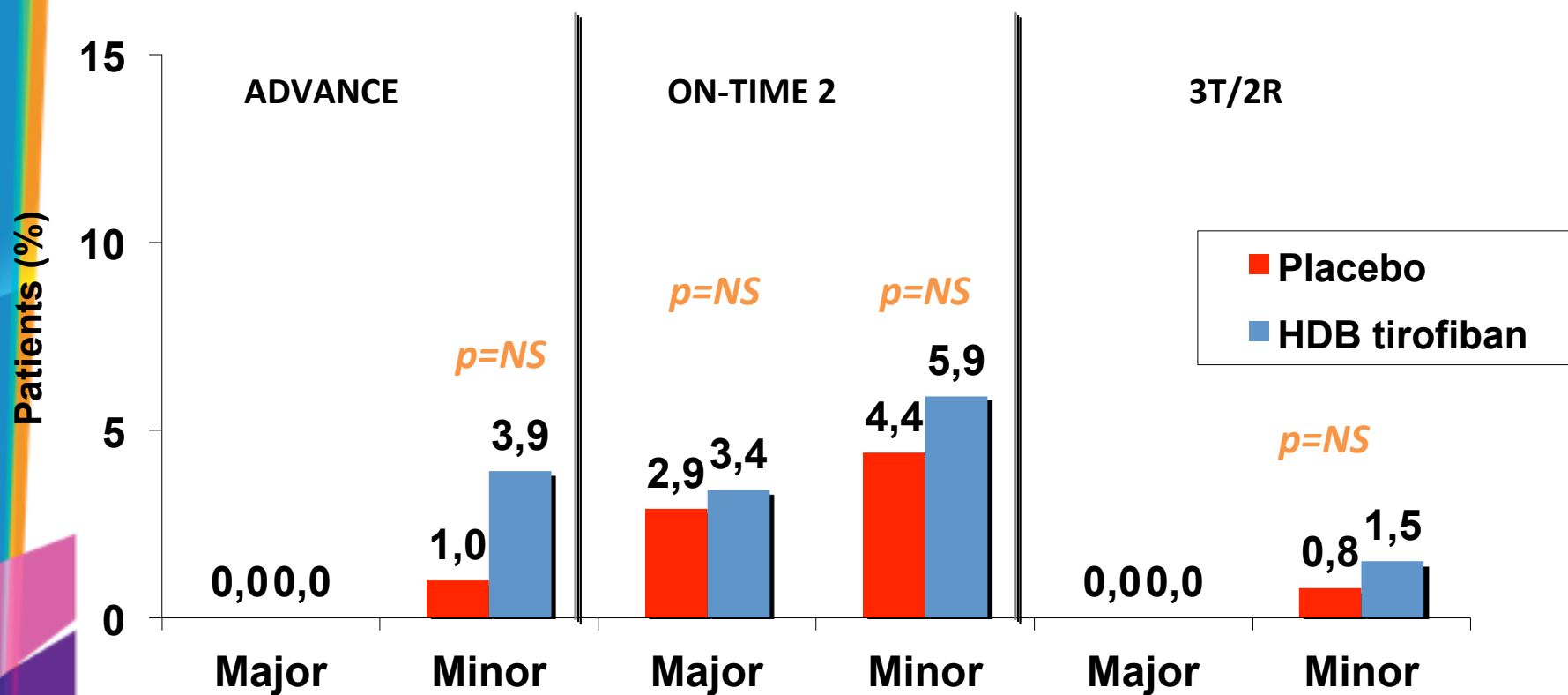
JACC 2004;44:14-9

JACC 2010;55:2446-55

Circulation 2009;119:3215-3222

Etudes randomisées; AGRASTAT® HDB vs placebo

Hémorragies à 30 jours



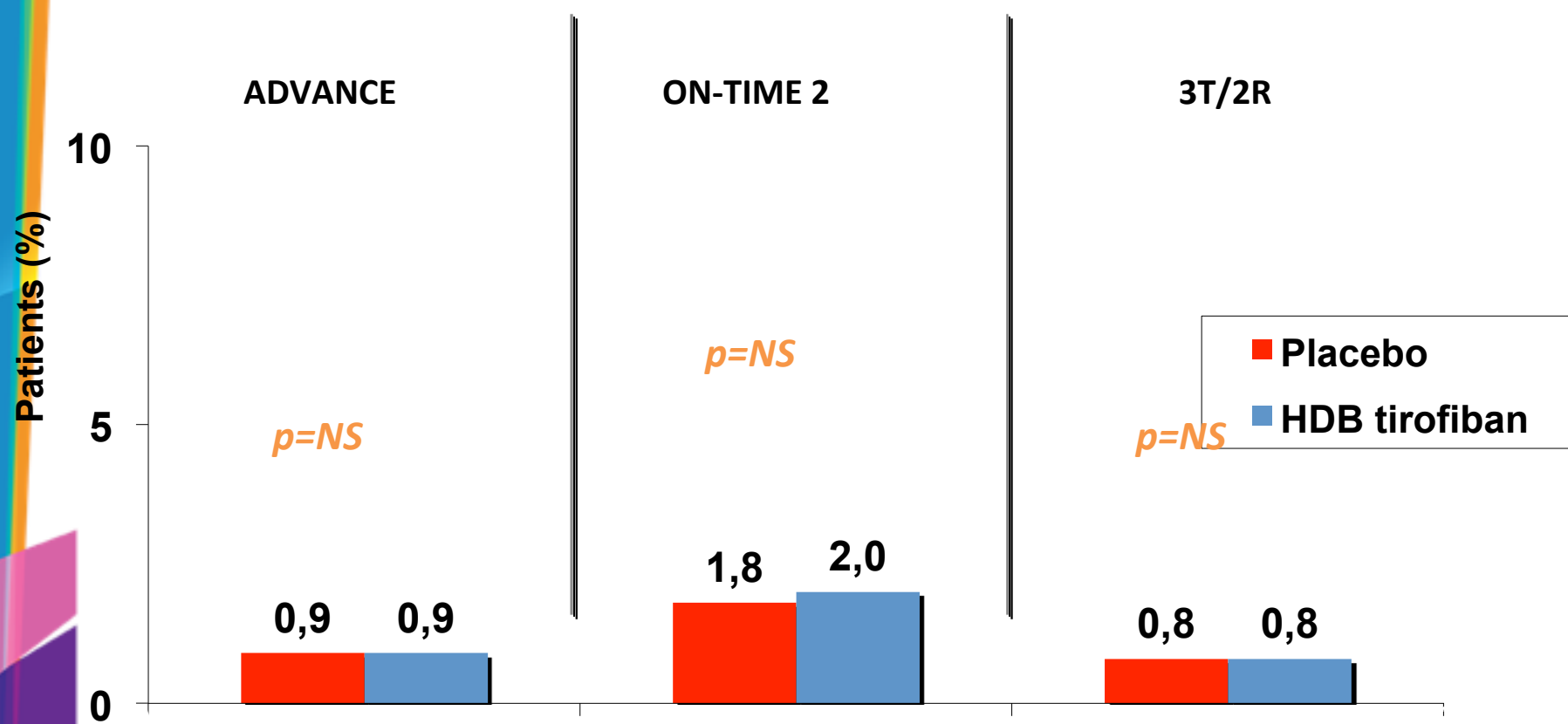
J Am Coll Cardiol 2004;44:14-9

JACC 2010;55:2446-55

Circulation 2009;119:3215-3222

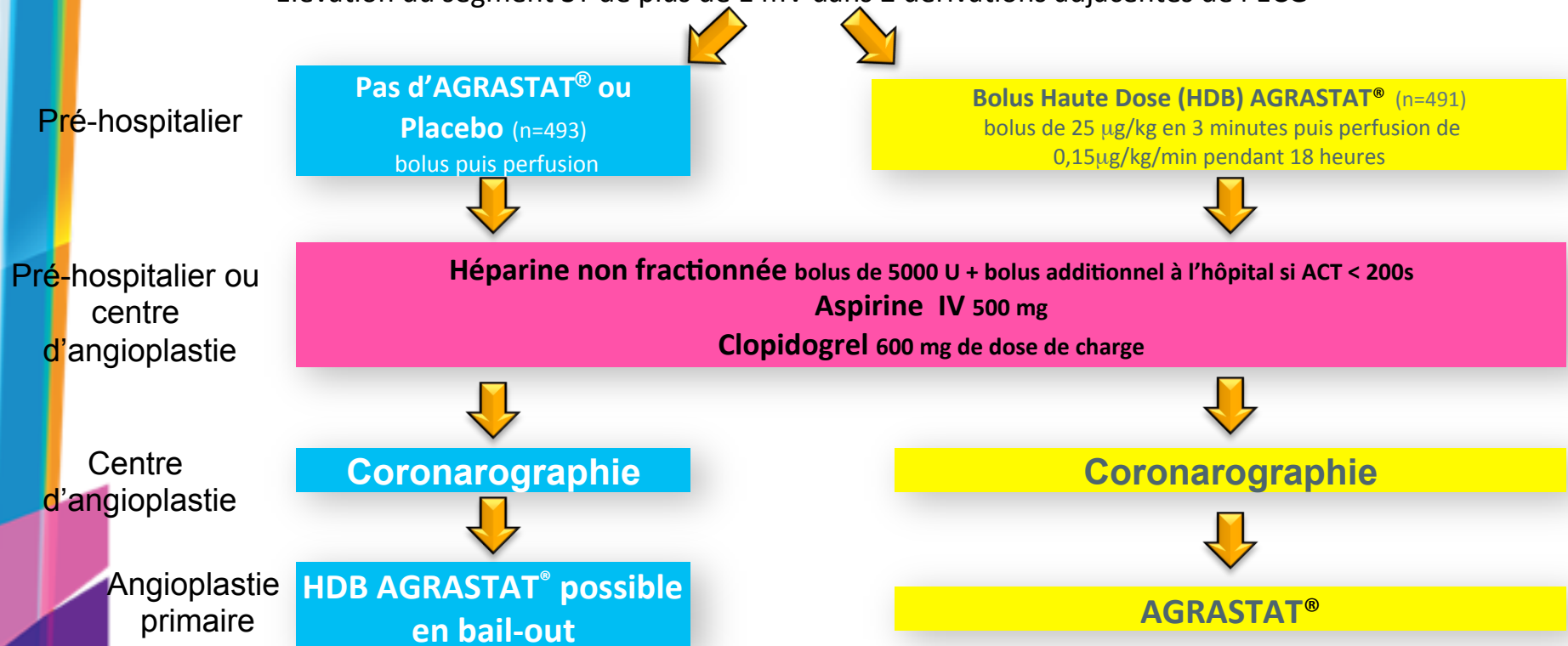
Etudes randomisées; AGRASTAT® HDB vs placebo

Trombocytopenie



Etude poolée On-TIME 2 : Méthodologie

- **1398 patients en phase aiguë d'IDM** relevant d'une **ICP primaire** :
 - Symptômes de plus de 30 minutes mais de moins de 24 heures
 - Elévation du segment ST de plus de 1 mV dans 2 dérivations adjacentes de l'ECG

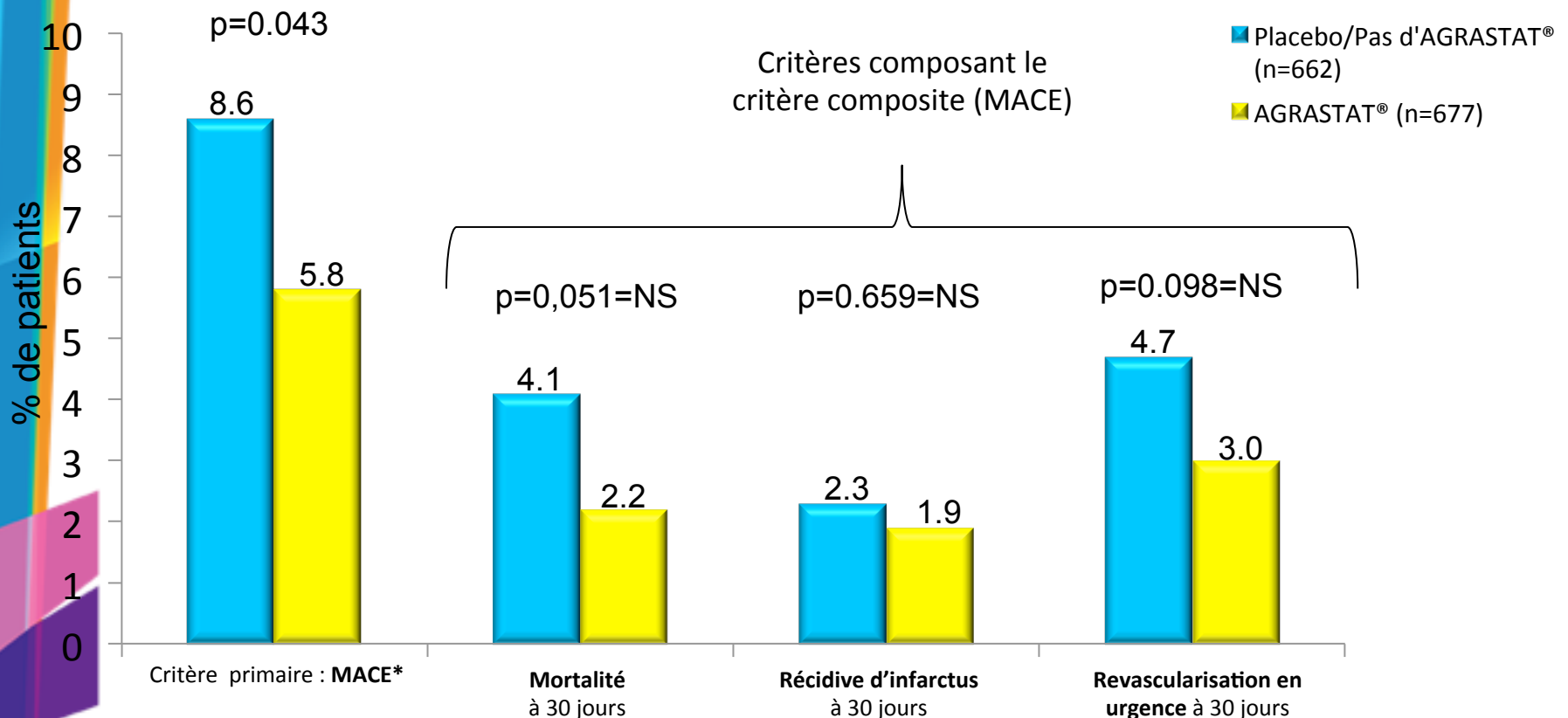


Etude poolée On-TIME 2 : Patients

Caractéristiques	Placebo/AGRASTAT® (n=689)	HDB* AGRASTAT® (n=709)
Age (années)	62.0 (12.1)	61.6 (11.9)
Homme	520/689 (75.5%)	543/709 (76.6%)
Indice de masse corporelle (kg/m ³)	26.7 ± 3.9	26.8 ± 3.7
Tabagisme actuel	330/677 (48.7%)	319/697 (45.8%)
Infarctus antérieur	266/618 (43.0%)	268/624 (42.9%)
Diabète	73/687 (10.6%)	83/707 (11.7%)
Hypertension	237/687 (34.4%)	239/707 (33.8%)
Hypercholestérolémie	171/685 (25.0%)	186/705 (26.4%)
Antécédents familiaux	266/673 (39.5%)	279/690 (40.4%)
Antécédent d'infarctus	63/688 (9.2%)	63/704 (8.9%)
Antécédent d'angioplastie	50/689 (7.3%)	63/707 (8.9%)
Antécédent de pontage	17/689 (2.5%)	12/707 (1.7%)
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	12/689 (1.7%)	10/706 (1.4%)
Insuffisance rénale (DFG≤60mL/min)	99/633 (15.6%)	113/662 (17.1%)
Inclusion dans l'ambulance	666/689 (96.7%)	677/709 (95.5%)
Pression systolique (mm Hg)	131.2 ± 24.9	132.3 ± 24.2
Pression diastolique (mm Hg)	77.6 ± 15.5	78.2 ± 15.4
Fréquence cardiaque (battements/min)	75.0 ± 18.1	74.9 ± 16.9
Classe Killip >1	93/672 (13.8%)	76/693 (11.0%)
Déviation cumulée segment ST ECG diagnostique (mm)	14.2 (8.6)	14.6 (9.1)
Diagnostic de faux positif	40/689 (5.8%)	41/709 (5.8%)
Distance de transport, km, médiane (écart interquartile)	25 (12-41)	25 (12-41)
Temps d'ischémie (min)	166 (128-257)	166 (128-239)
Temps début des symptômes /diagnostic, min, médiane (écart interquartile)	80 (45-151)	74 (44-145)
Temps depuis l'administration du traitement à la coronarographie, min, médiane (écart interquartile)	55 (43-70)	55 (44-70)

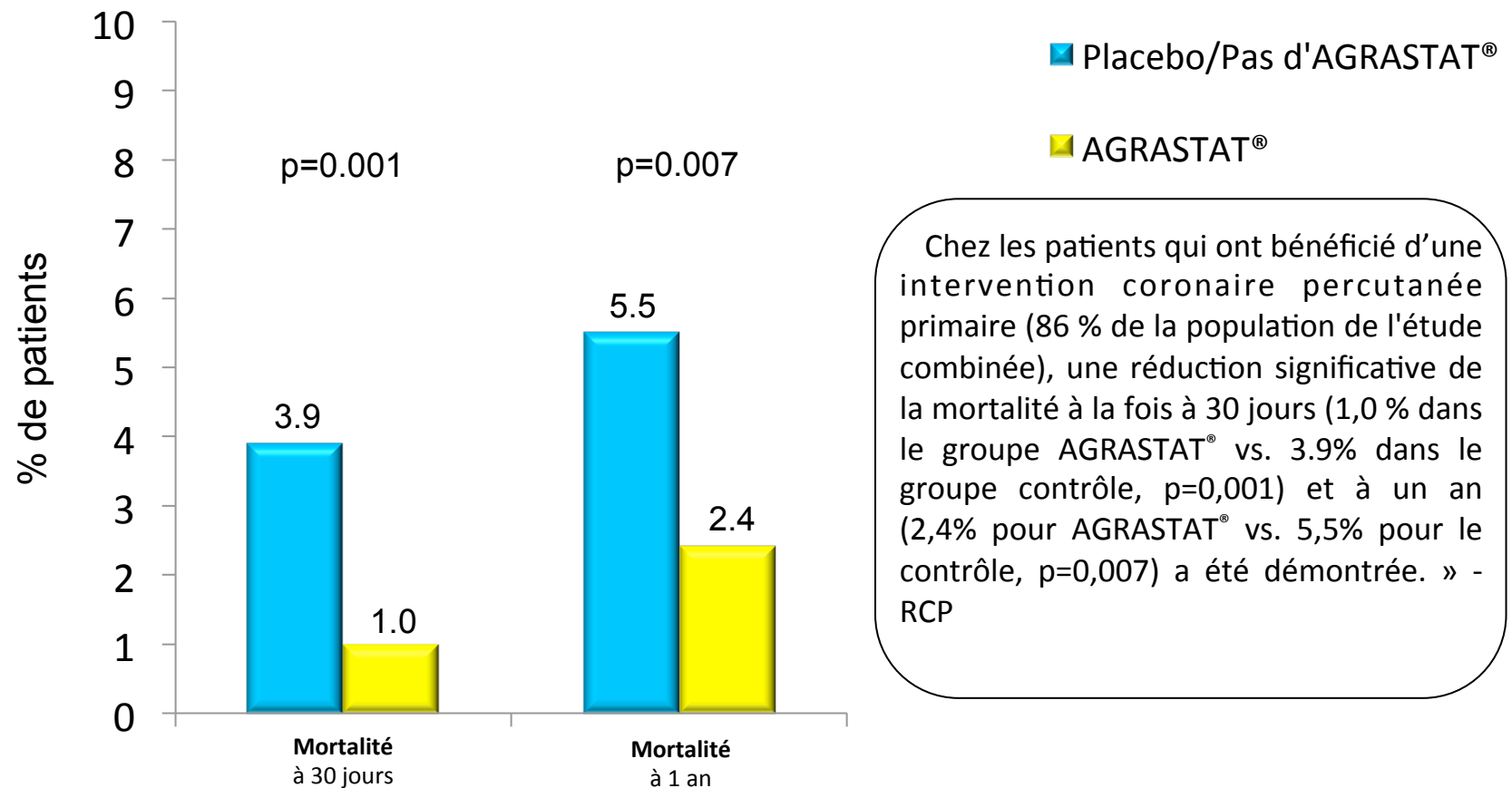
Etude poolée On-TIME 2 : Résultats (1/4)

Critère primaire : Critère composite associant décès, récurrence d'IDM et revascularisation en urgence du vaisseau cible (MACE*) à 30 jours



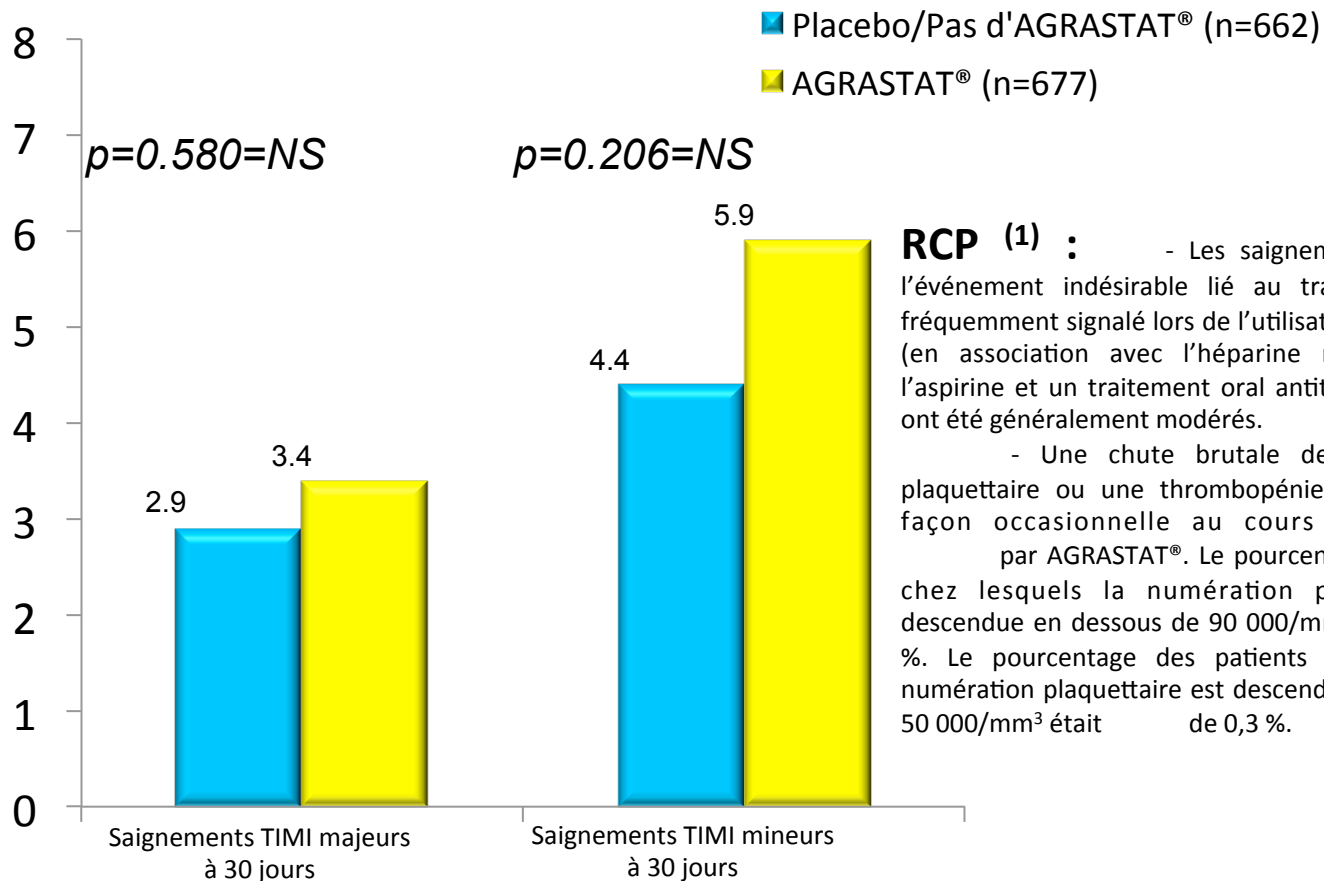
Etude poolée On-TIME 2 : Résultats (3/4)

Mortalité à 30 jours et à 1 an dans la population ayant bénéficié d'une ICP primaire (86% de l'effectif total)



Etude poolée On-TIME 2 : Résultats (4/4)

- Critère de tolérance (2)



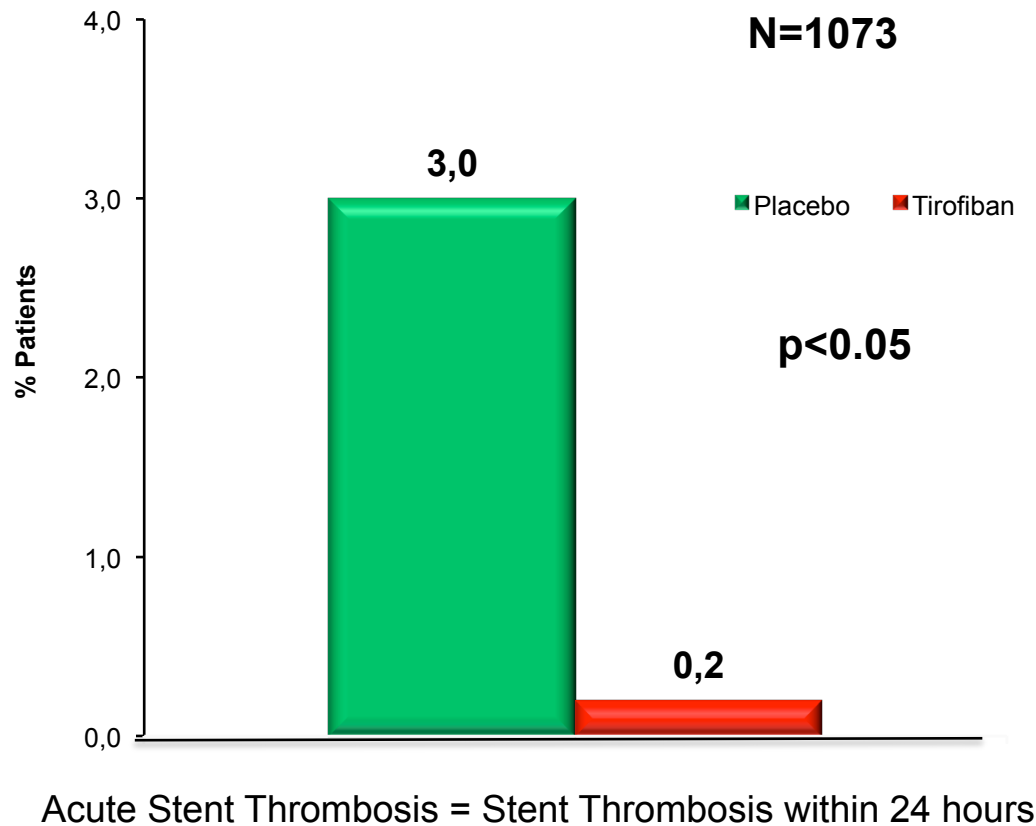
RCP (1) : - Les saignements constituent l'événement indésirable lié au traitement le plus fréquemment signalé lors de l'utilisation d'AGRASTAT® (en association avec l'héparine non fractionnée, l'aspirine et un traitement oral antithrombotique). Ils ont été généralement modérés.

- Une chute brutale de la numération plaquettaire ou une thrombopénie est apparue de façon occasionnelle au cours du traitement par AGRASTAT®. Le pourcentage des patients chez lesquels la numération plaquettaire est descendue en dessous de $90\,000/\text{mm}^3$ était de 1,5 %. Le pourcentage des patients chez lesquels la numération plaquettaire est descendue en dessous de $50\,000/\text{mm}^3$ était de 0,3 %.

1. Résumé des caractéristiques du produit AGRASTAT®
2. Effect of Early, Pre-Hospital Initiation of High Bolus Dose Tirofiban in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction on Short- and Long-Term Clinical Outcome. Ten Berg, et al. J Am Coll Cardiol. 2010;55(22):2446-55

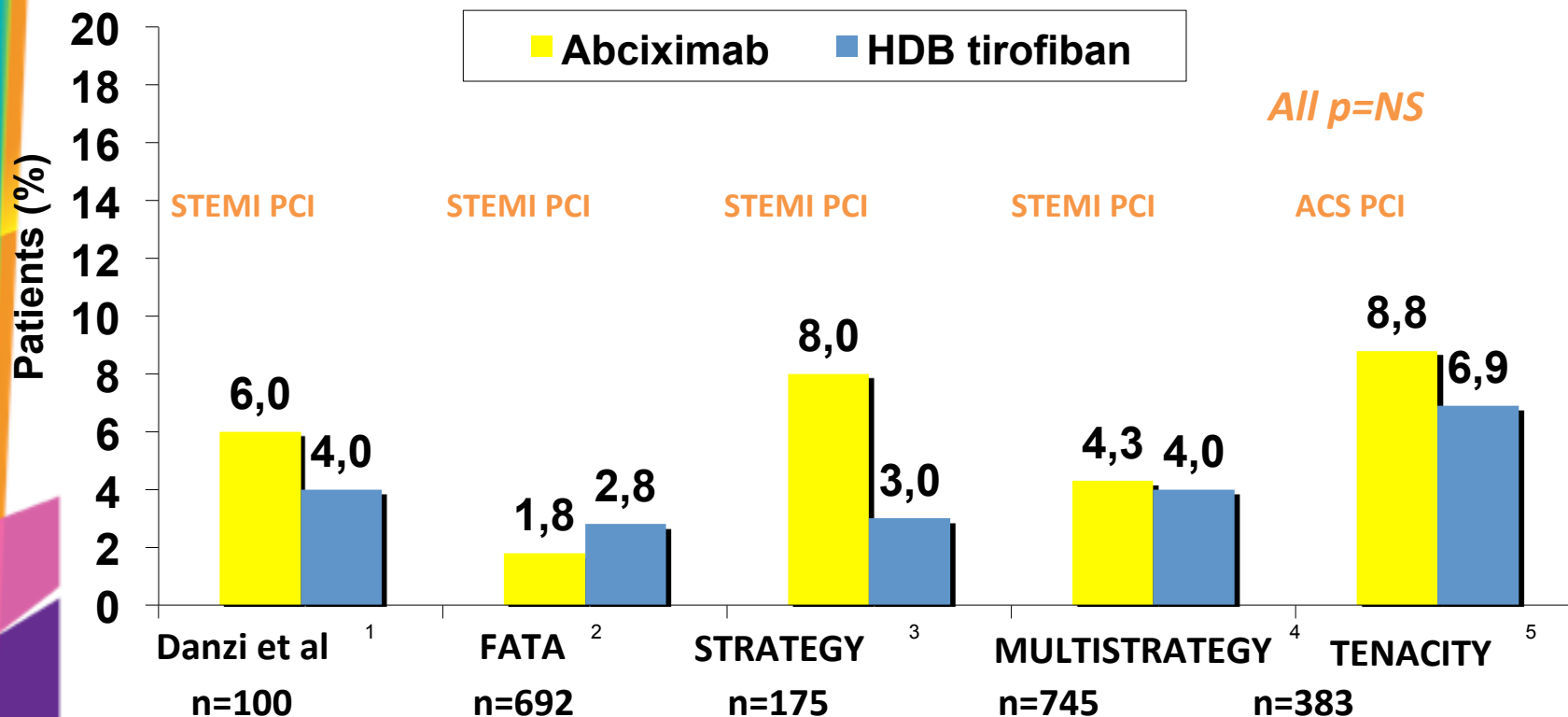
On Time 2 – Acute Stent Thrombosis

Reduction of acute stent thrombosis by pre-hospital tirofiban in primary PCI for STEMI



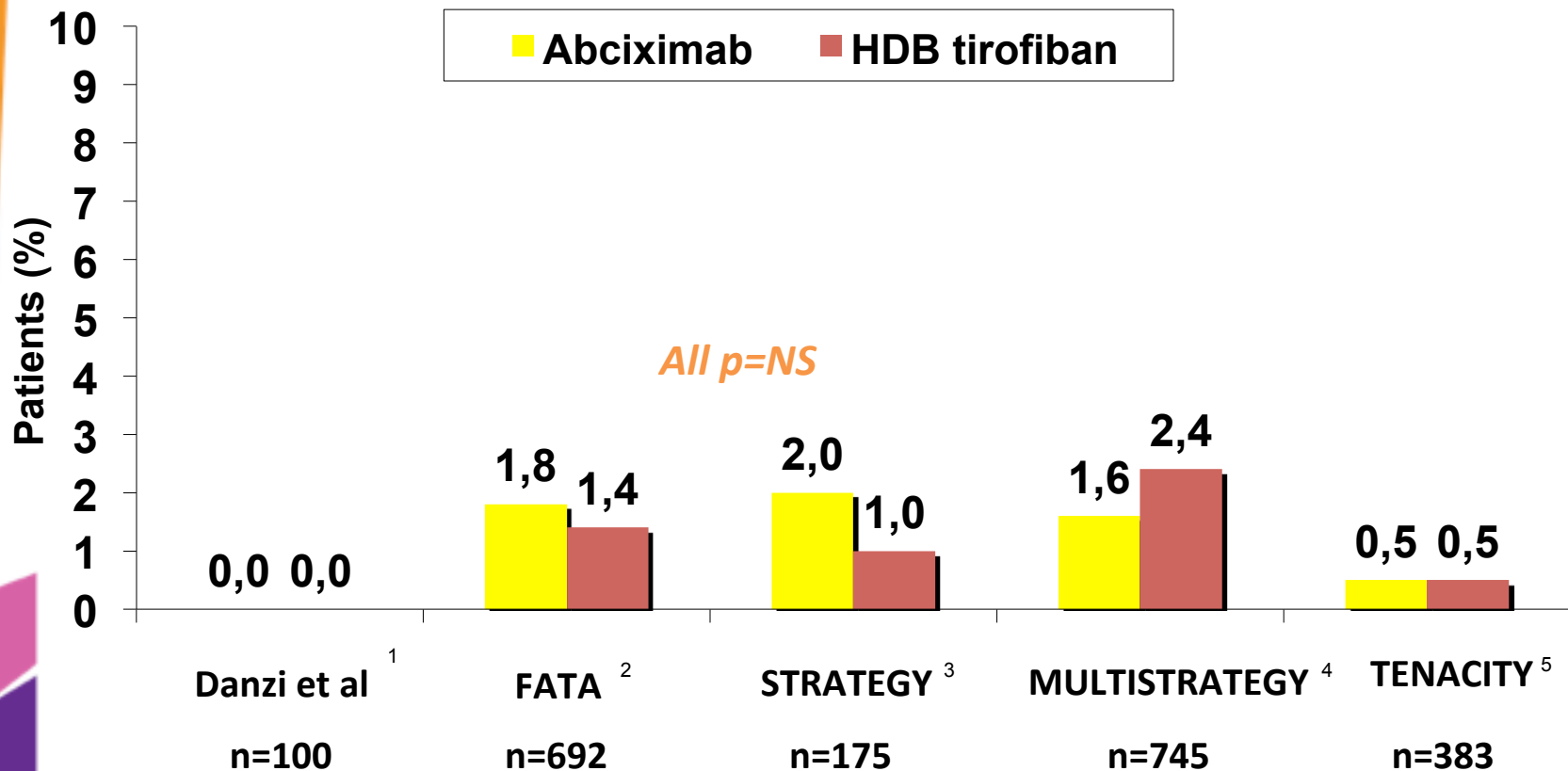
AGRASTAT® HDB vs Abciximab chez patients SCA candidats à PCI primaire

Death, MI, TVR at 30 days



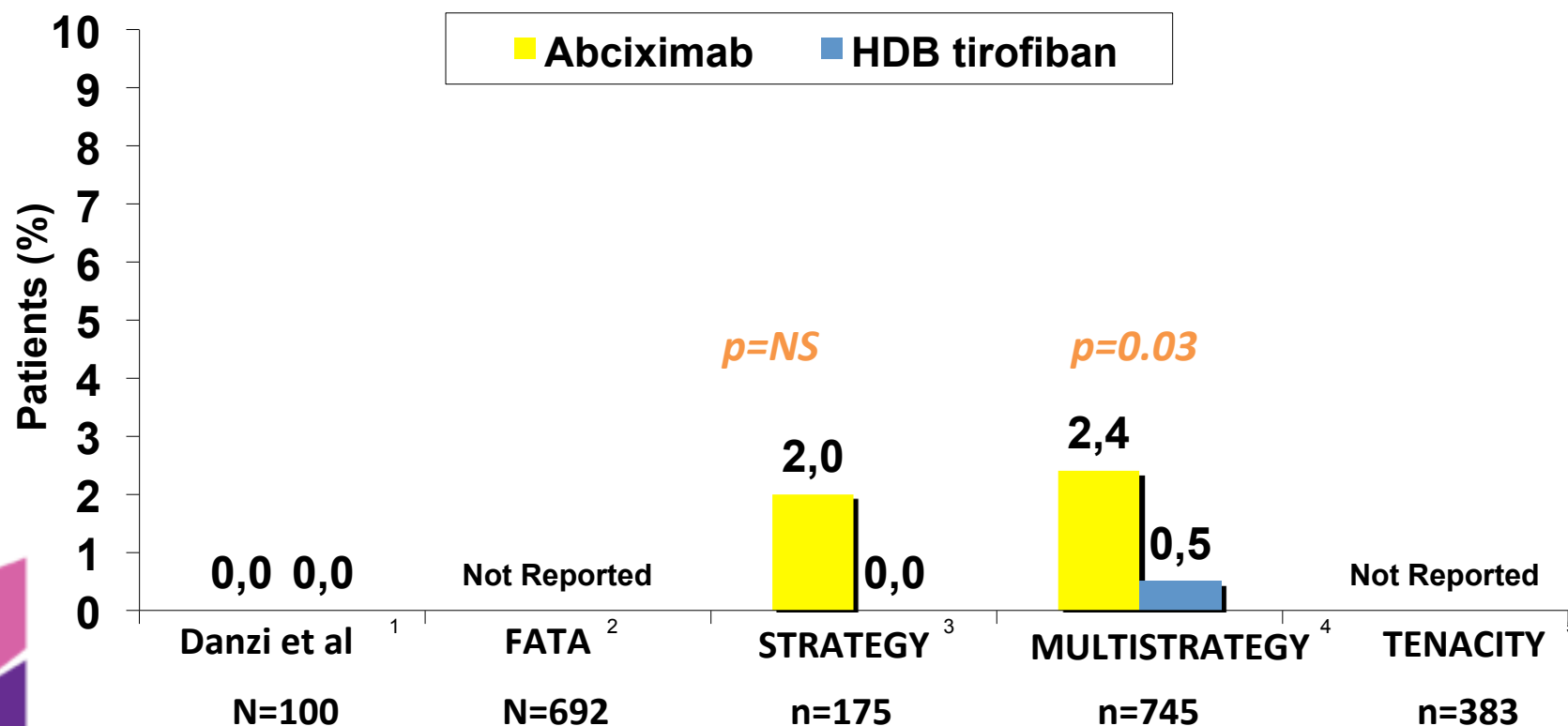
AGRASTAT® HDB vs Abciximab chez patients SCA candidats à PCI primaire

Hemorragies majeures



AGRASTAT® HDB vs Abciximab chez patients SCA candidats à l'ICP

Trombocytopénies sévères



EN SYNTHÈSE

- Environnement anti-thrombotique dans la prise en charge du SCA ST+
- Anti-agrégation plaquettaire rapide
- Lutter contre la thrombose aiguë de stent
- Regain d'intérêt des antiGPIIb-IIIa

AGRASTAT® dans l'étude On-TIME 2

The Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation
(On-TIME 2) ⁽²⁾

- **Réalisée en deux phases, pré-spécifiées dans le protocole :**
 - **Première phase en ouvert : 414 patients**
 - **Deuxième phase en double aveugle : 984 patients**
 - **Analyse de l'ensemble des deux cohortes : étude poolée**

2. Effect of Early, Pre-Hospital Initiation of High Bolus Dose Tirofiban in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction on Short- and Long-Term Clinical Outcome. Ten Berg, et al. J Am Coll Cardiol. 2010;55(22):2446-55

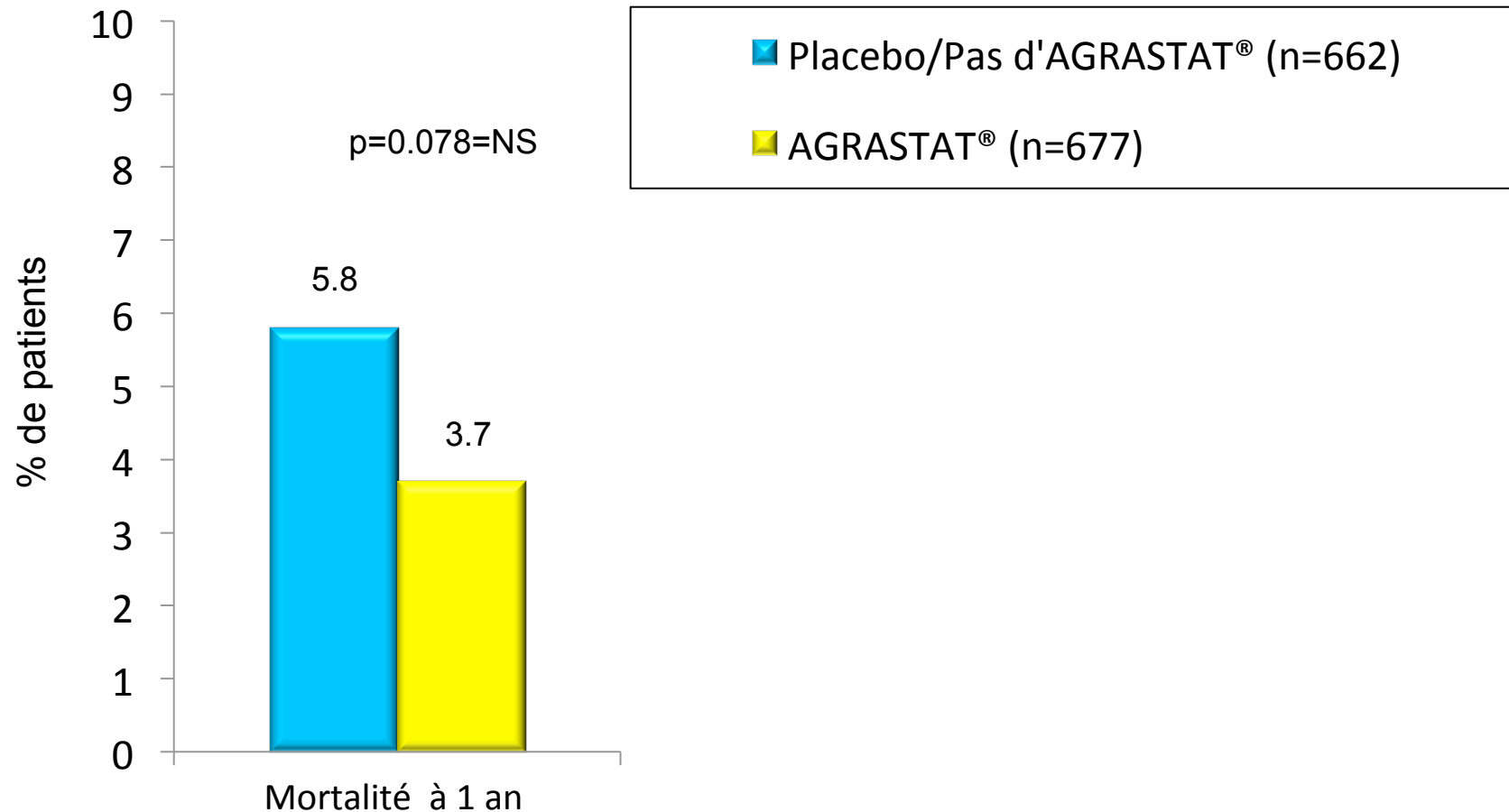
Etude poolée On-TIME 2 : Critères d'évaluation

- **Critère primaire**
 - Critère composite associant décès, récurrence d'IDM et revascularisation en urgence du vaisseau cible (MACE*) à 30 jours
- **Critère secondaire**
 - Mortalité à 1 an
- **Critère de tolérance**
 - Saignements (critères TIMI**)

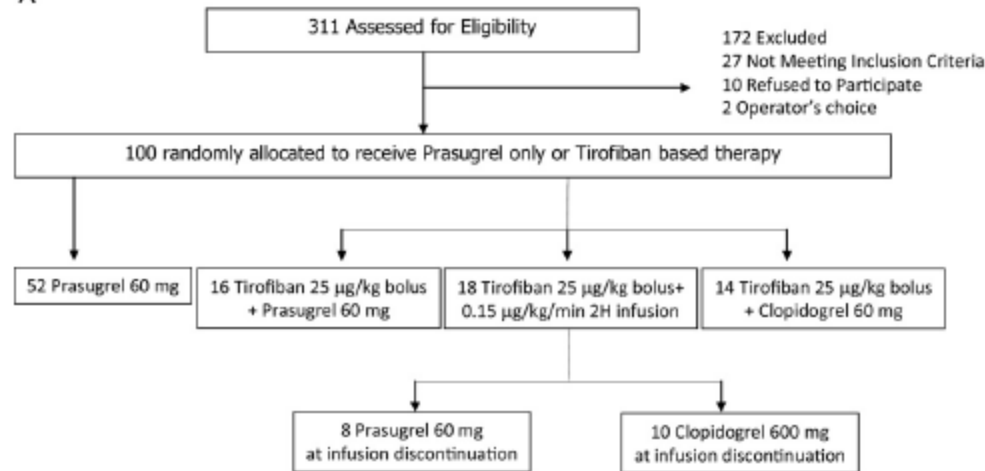
** Les saignements majeurs selon la classification TIMI sont définis par un saignement cliniquement manifeste avec une chute de l'hémoglobine de plus de 5 g/dl, une hémorragie intracrânienne ou une tamponnade cardiaque. Les saignements mineurs selon la classification TIMI sont définis par un saignement cliniquement manifeste avec une chute de l'hémoglobine de 3 à 5 g/dl, une hématurie spontanée macroscopique, une hématurie ou une hémoptysie. Les saignements sans site identifié selon la classification TIMI sont définis par une chute de l'hémoglobine de plus de 4 g/dl mais <5 g/dl

Etude poolée On-TIME 2 : Résultats (2/4)

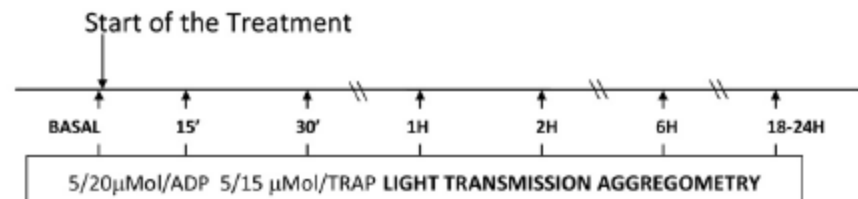
- **Critère secondaire : Mortalité à 1 an**

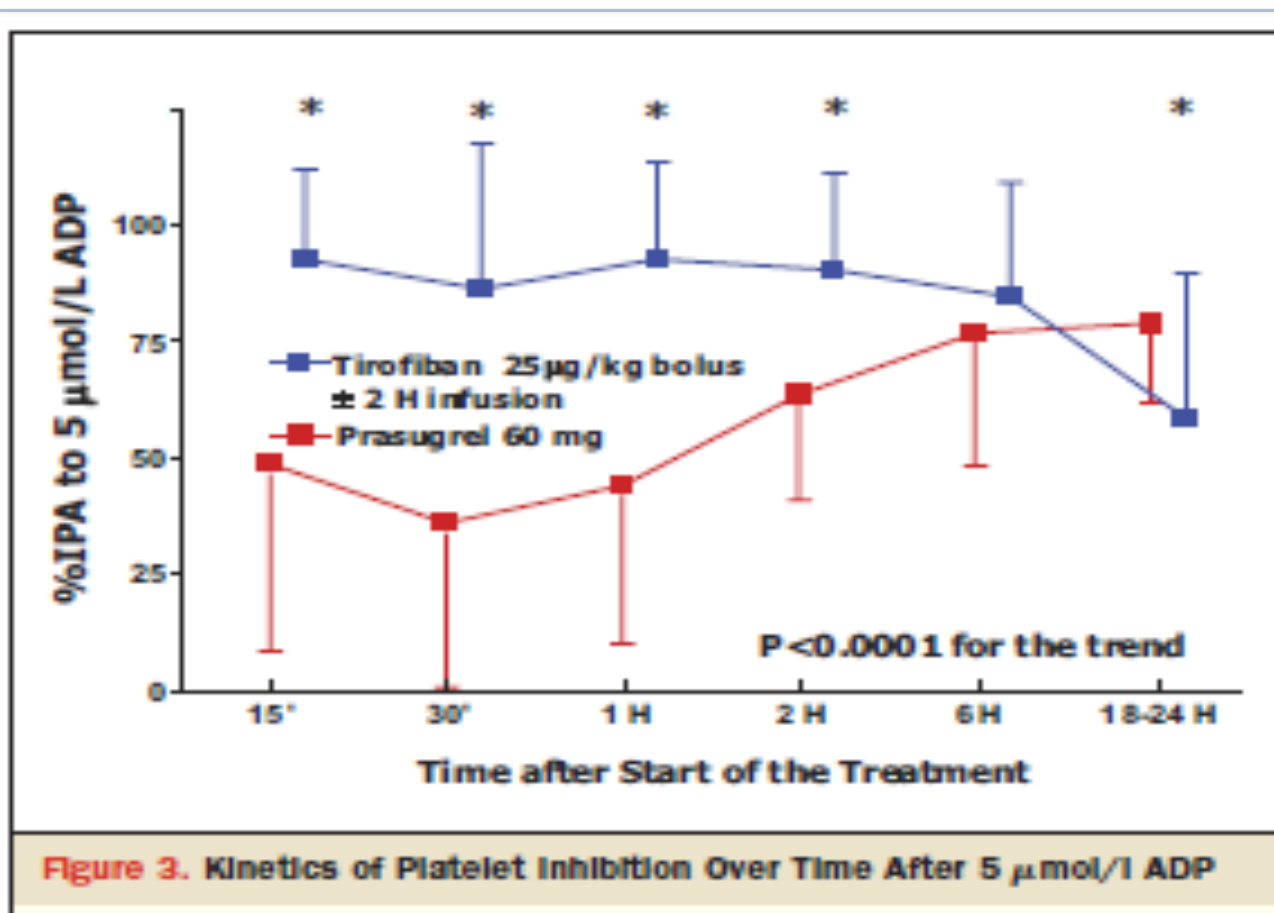


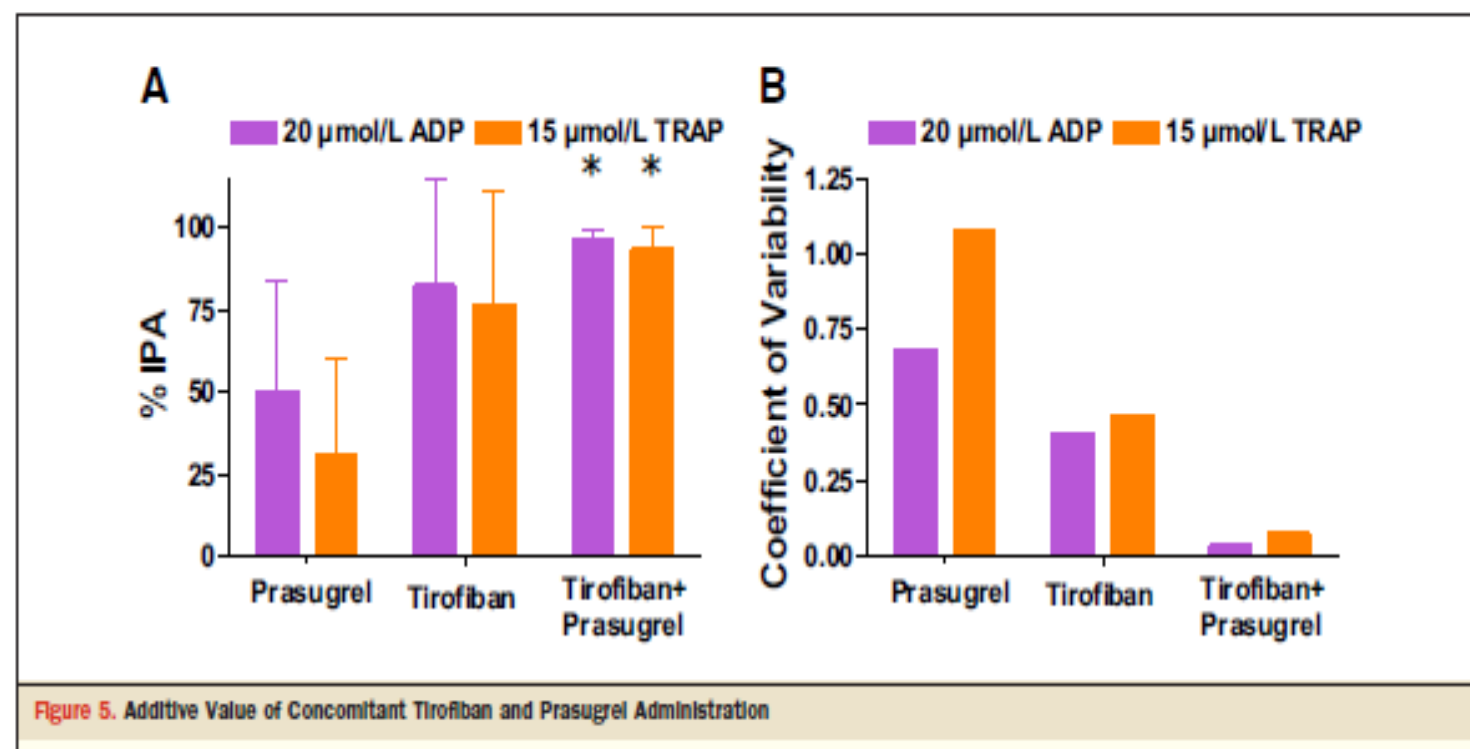
A



B







AGRASTAT® HDB vs Abciximab chez les patients SCA candidats à une angioplastie coronaire primaire

Etudes prospectives, randomisées :

Danzi et al

Ernst et al

FATA

STRATEGY

MULTISTRATEGY

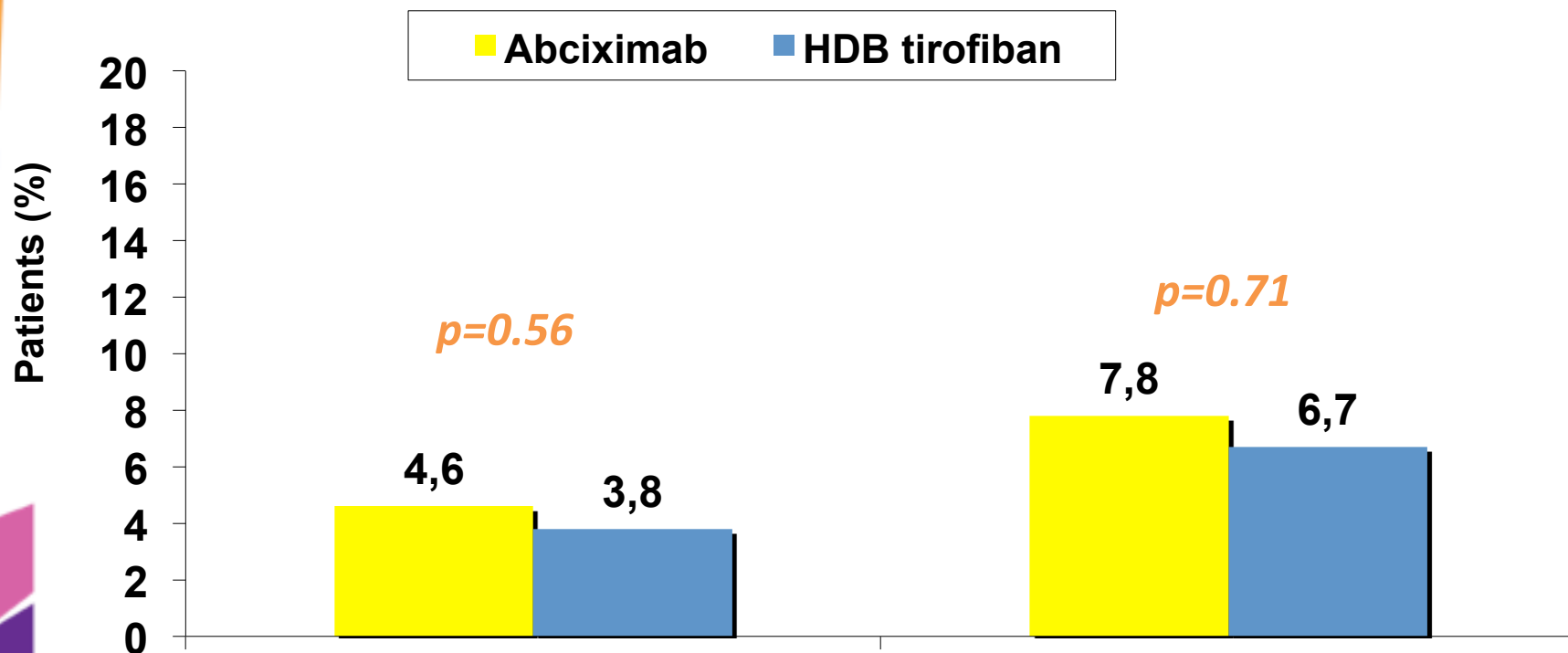
TENACITY

EVEREST

Meta-analyses x 2

MULTISTRATEGY: Résultats à long terme

Mortalité toutes causes

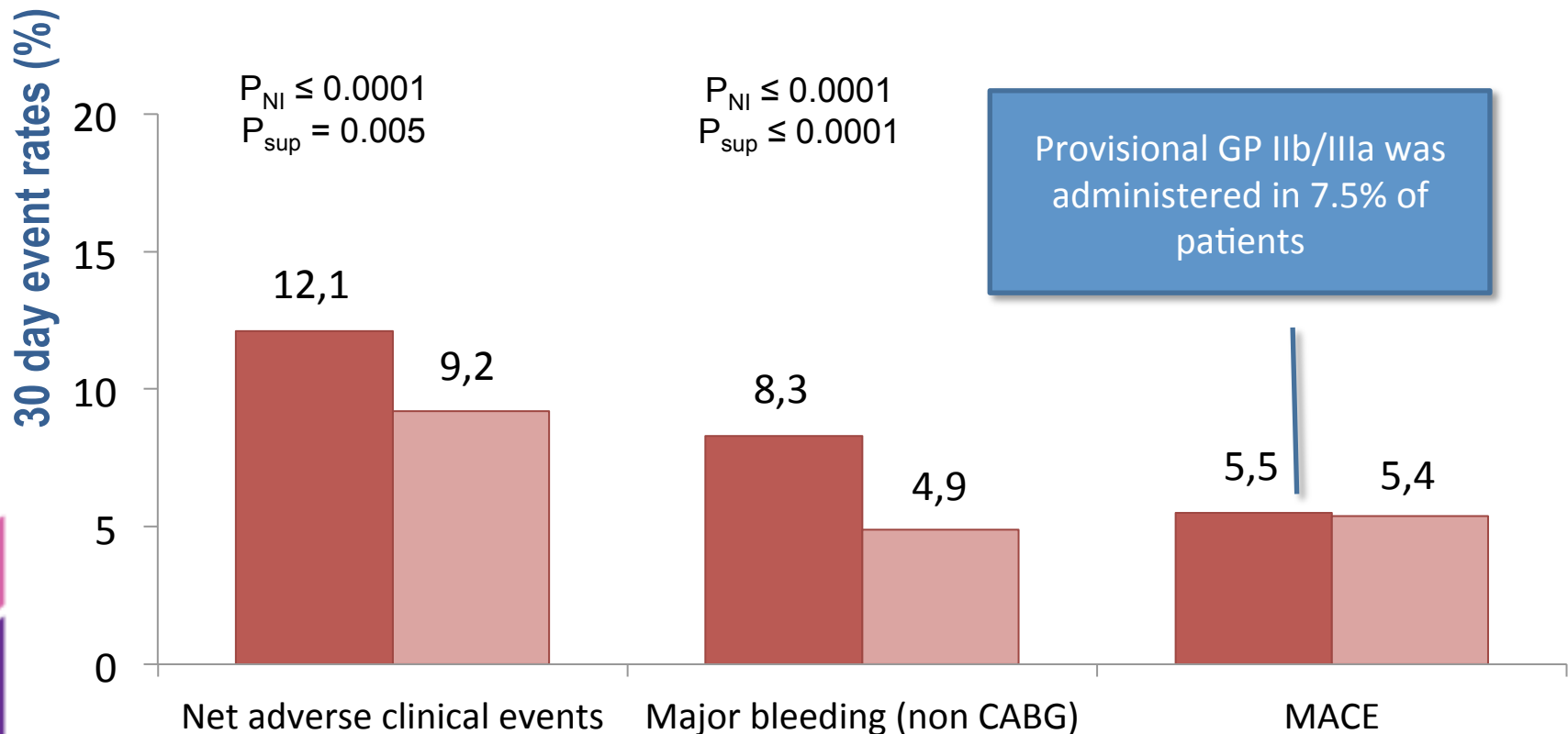


JACC;2010:55:10A 1100-277

Oral presentation; ESC Stockholm 2010

HORIZONS – Primary outcomes at 30 Days

■ Heparin + GPIIb/IIIa inhibitor (N=1802) ■ Bivalirudin monotherapy (N=1800)



Recommendations	Class ^a	Level ^b
Antiplatelet therapy		
Aspirin oral or i.v. (if unable to swallow) is recommended	I	B
An ADP-receptor blocker is recommended in addition to aspirin. Options are:	I	A
• Prasugrel in clopidogrel-naïve patients, if no history of prior stroke/TIA, age <75 years.	I	B
• Ticagrelor.	I	B
• Clopidogrel, preferably when prasugrel or ticagrelor are either not available or contraindicated.	I	C
GP IIb/IIIa inhibitors should be considered for bailout therapy if there is angiographic evidence of massive thrombus, slow or no-reflow or a thrombotic complication.	IIa	C
Routine use of a GP IIb/IIIa inhibitor as an adjunct to primary PCI performed with unfractionated heparin may be considered in patients without contraindications.	IIb	B
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
Options for GP IIb/IIIa inhibitors are (with LoE for each agent):		
• Abciximab		A
• Eptifibatide (with double bolus)		B
• Tirofiban (with a high bolus dose)		B

Anticoagulants

An injectable anticoagulant must be used in primary PCI.	I	C
Bivalirudin (with use of GP IIb/IIIa blocker restricted to bailout) is recommended over unfractionated heparin and a GP IIb/IIIa blocker.	I	B
Enoxaparin (with or without routine GP IIb/IIIa blocker) may be preferred over unfractionated heparin.	IIb	B
Unfractionated heparin with or without routine GP IIb/IIIa blocker must be used in patients not receiving bivalirudin or enoxaparin.	I	C
Fondaparinux is not recommended for primary PCI.	III	B
The use of fibrinolysis before planned primary PCI is not recommended.	III	A

Conclusion : AGRASTAT[®] HDB et patients SCA bénéficiant d'une ICP

- ✓ **>90% platelet inhibition en quelques minutes**
- ✓ **Demi-vie courte : 2 h**
- ✓ **Efficacité supérieure au placebo et équivalente à l'abciximab**
- ✓ **Réduction de la mortalité chez les patients ST+ et angioplastie 1^{ère}**
- ✓ **Insuffisance rénale sévère : diminuer la dose par 2**
- ✓ **Simple d'administration (poche pré diluée)**
- ✓ **Stockage à température ambiante**
- ✓ **Pas d'augmentation des hémorragies ou des thrombocytopénies**
- ✓ **Coût: 193 € / 250 ml bag**

BACK-UP

Stratégie de reperfusion

		Délai porte à porte cardio	
		< 45 minutes	> 45 minutes ou délai porte cardio- ballon inestimable
Début des symptômes	< 3 h	Angioplastie primaire	Métalyse (sauf CI)
	>3h et < 12 h	Angioplastie primaire	Métalyse (sauf CI)

Anticoagulants et anti agrégants

		Stratégie de reperfusion	
		Thrombolyse	Angioplastie Iaire
Age	< 75 ans	PLAVIX 300 mg PO: 1 cps LOVENOX 30mg bolus IV 1mg/kg/12h SC (CI si IRénale) Si I.Rénale : HNF 60 UI/kg IV (< 4000UI) 12 UI/kg/h (< 1000UI) PSE	EFIENT 60 mg PO: 6cps <i>Si ATCD AVC :</i> PLAVIX 600 mg PO: 1cps ANGIOX (bivalirudine) bolus de 0,75 mg/kg puis 1,75 mg/kg/h PSE
	>75 ans	PLAVIX 75 mg PO: 1 cp HNF 60 UI/kg IV (< 4000UI) 12 UI/kg/h (< 1000UI)	EFIENT 60 mg PO: 6cps <i>Si ATCD AVC :</i> PLAVIX 75 mg PO: 1cps ANGIOX (bivalirudine) bolus de 0,75 mg/kg puis 1,75 mg/kg/h PSE