

RESURCOR

Actualités SCA - 2018

- Actualisation STEMI
- Stratégie de prise en charge des SCA non ST+
 - Timing de la stratégie invasive
 - Pré-traitement ou non
- Actualités AAP

Quoi de neuf en 2018 ?

**2017 ESC Guidelines for
the management of acute myocardial
infarction in patients presenting with
ST-segment elevation**



2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

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

Rappel recommandations STEMI 2017

- Attention au BBD !
- Pas d'O₂ si saturation > ~~95~~ → 90%
- Validation de la 1/2 dose de Métalyse® > 75 ans
- Switch clopidogrel → prasugrel ou ticagrélor 48h > thrombolyse
- ATC I^{aire} : Voie radiale, ATC immédiat, DES, thrombo~~lyse~~ spiration
- Revascularisation complète pendant l'hospitalisation initiale (FFR)
- Revascularisation complète immédiate dans le choc cardiogénique

Rappel recommandations STEMI 2017

- Attention au BBD !
- Pas d'O₂ si saturation > ~~95~~ → 90%
- Validation de la 1/2 dose de Métalyse® > 75 ans
- Switch clopidogrel → prasugrel ou ticagrélor 48h > thrombolyse
- ATC I^{aire} : Voie radiale, ATC immédiat, DES, thrombo~~lyse~~ spiration
- Revascularisation complète pendant l'hospitalisation initiale (FFR)
- ~~Revascularisation complète immédiate dans le choc cardiogénique~~

2018

In cardiogenic shock, routine revascularization of non-IRA lesions is not recommended during primary PCI. ¹⁹⁰	III	B
--	-----	---

Choc cardiogénique

CULPRIT-SHOCK : Résultats à 30 jours (NEJM 30 Oct 2017)

Table 3. Clinical Outcomes at 30 Days.

Outcome	Culprit-Lesion-Only PCI Group (N=344) <i>no./total no. (%)</i>	Multivessel PCI Group (N=341) <i>no./total no. (%)</i>	Relative Risk (95% CI)	P Value
Primary end point: death from any cause or renal-replacement therapy	158/344 (45.9)	189/341 (55.4)	0.83 (0.71–0.96)	0.01
Death from any cause*	149/344 (43.3)	176/341 (51.6)	0.84 (0.72–0.98)	0.03
Renal-replacement therapy	40/344 (11.6)	56/341 (16.4)	0.71 (0.49–1.03)	0.07
Indication for renal-replacement therapy				
Hyperkalemia	7/40 (17.5)	9/56 (16.1)		
Metabolic acidosis	18/40 (45.0)	20/56 (35.7)		
Uremia	13/40 (32.5)	20/56 (35.7)		
Volume overload	12/40 (30.0)	17/56 (30.4)		
Other cause	6/40 (15.0)	4/56 (7.1)		
Recurrent myocardial infarction	4/344 (1.2)	3/341 (0.9)	1.32 (0.30–5.86)	1.00
Rehospitalization for congestive heart failure	1/344 (0.3)	1/342 (0.3)	0.99 (0.10–9.50)	0.99

Choc cardiogénique

CULPRIT-SHOCK : Résultats à 1an (NEJM 25 Aug 2018)

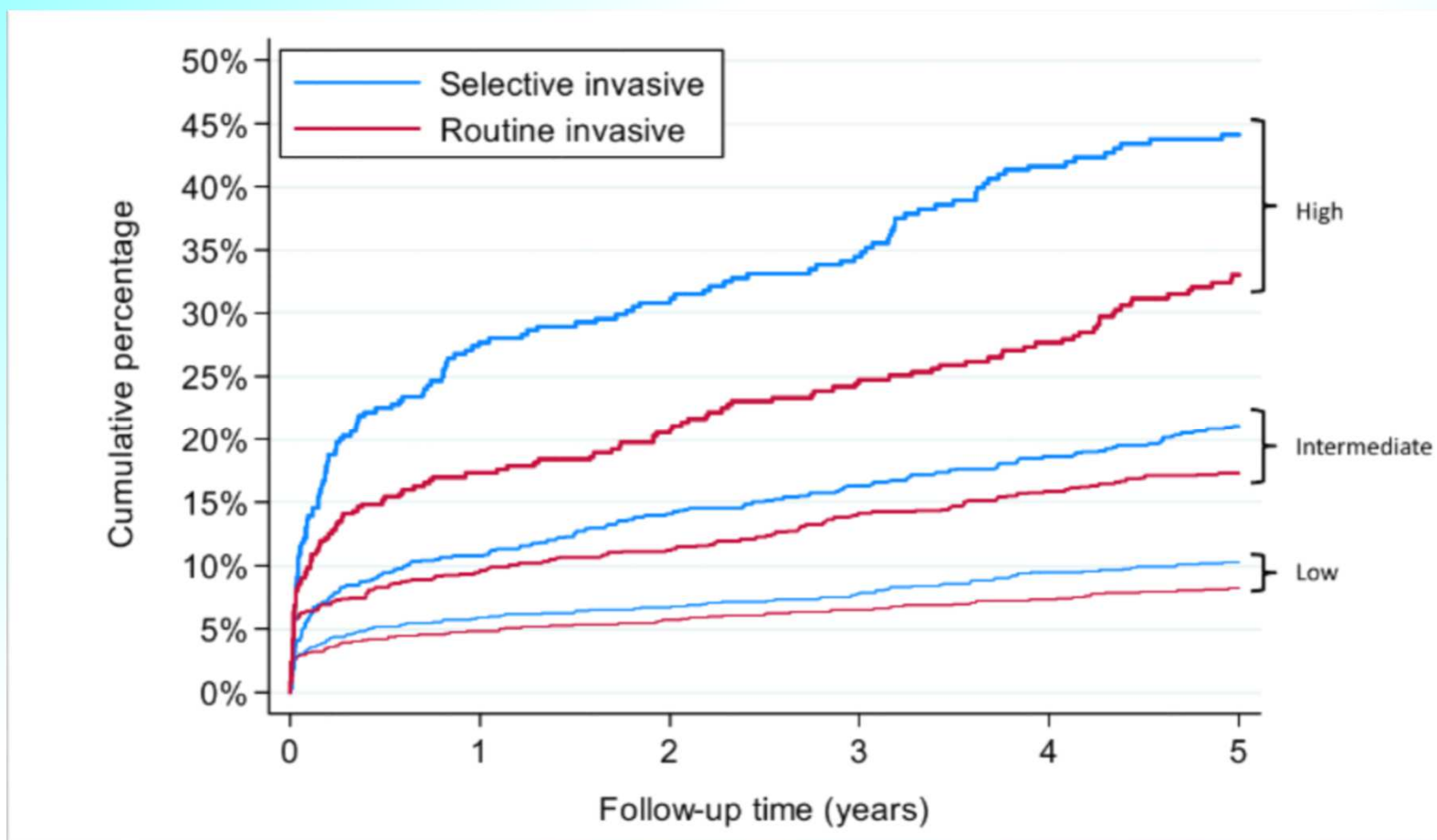
Outcome	Culprit-Lesion-Only PCI Group (N=344) no. (%)	Multivessel PCI Group (N=341)	Relative Risk (95% CI)
Death from any cause†	172 (50.0)	194 (56.9)	0.88 (0.76–1.01)
Renal-replacement therapy‡	40 (11.6)	56 (16.4)	0.71 (0.49–1.03)
Recurrent myocardial infarction	6 (1.7)	7 (2.1)	0.85 (0.29–2.50)
Death or recurrent infarction	175 (50.9)	199 (58.4)	0.87 (0.76–1.00)
Rehospitalization for congestive heart failure	18 (5.2)	4 (1.2)	4.46 (1.53–13.04)
Death, recurrent infarction, or rehospitalization for heart failure	190 (55.2)	203 (59.5)	0.87 (0.93–1.06)
Repeat revascularization			
Any	111 (32.3)	32 (9.4)	3.44 (2.39–4.95)
PCI	107 (31.1)	29 (8.5)	3.66 (2.50–5.36)
Coronary-artery bypass grafting	4 (1.2)	3 (0.9)	1.32 (0.30–5.86)
Death or renal-replacement therapy	179 (52.0)	203 (59.5)	0.87 (0.76–0.99)

Choc cardiogénique après Culprit-Shock

- Effet délétère des procédures longues et complexes en phase aigue du choc cardiogénique (23% CTO !)
« Do simple, effective, optimal, and short »
- Bénéfice à moyen terme sur la survenue d'IC.
- Revascularisation complémentaire : quand et comment ?
(17% hospitalisation immédiate + 2/3 des survivants dans l'année qui suit)
- Si lésion associée simple chez un patient jeune à fonction rénale normale ?

Stratégie invasive dans les SCA non ST+

Méta-analyse FRISC-II, ICTUS, RITA 3 (n=5467 pts)



Stratégie invasive dans les SCA non ST+

Méta-analyse Early vs Late

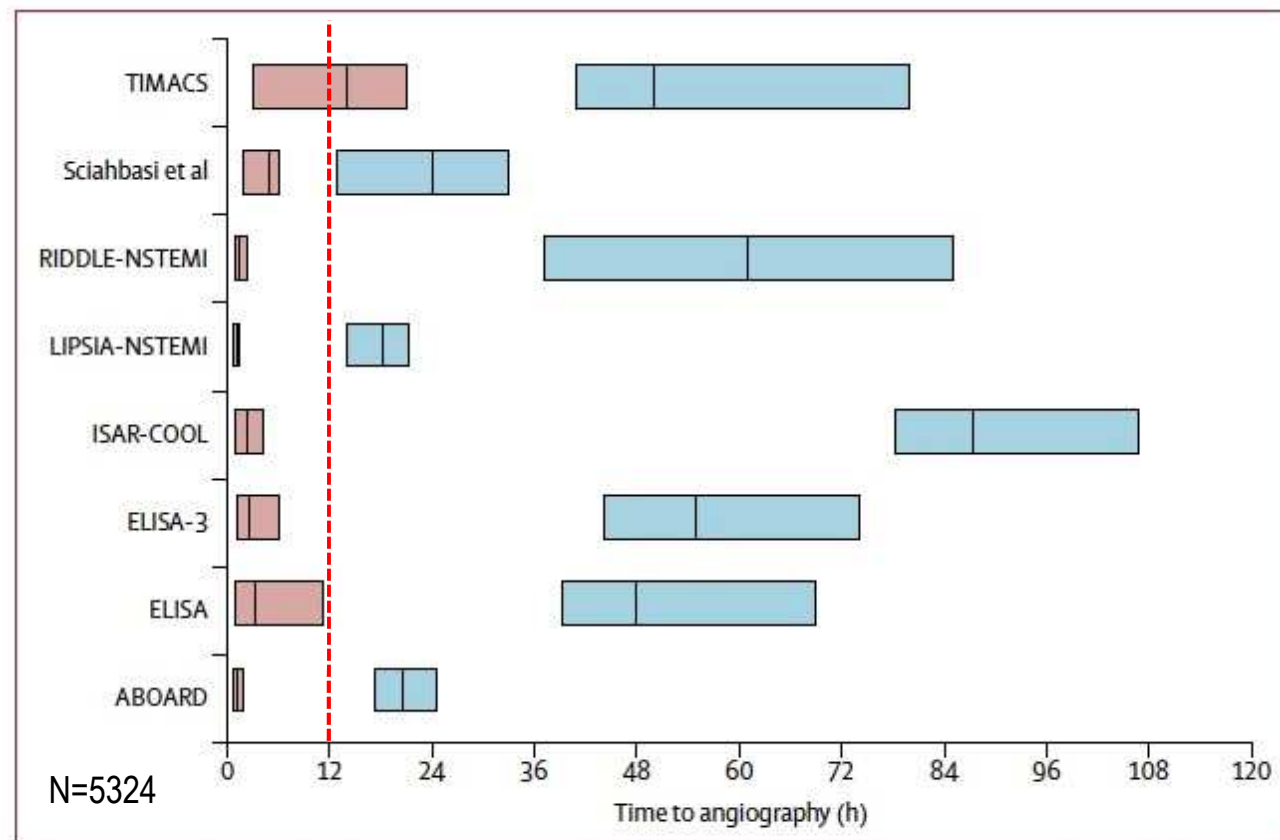
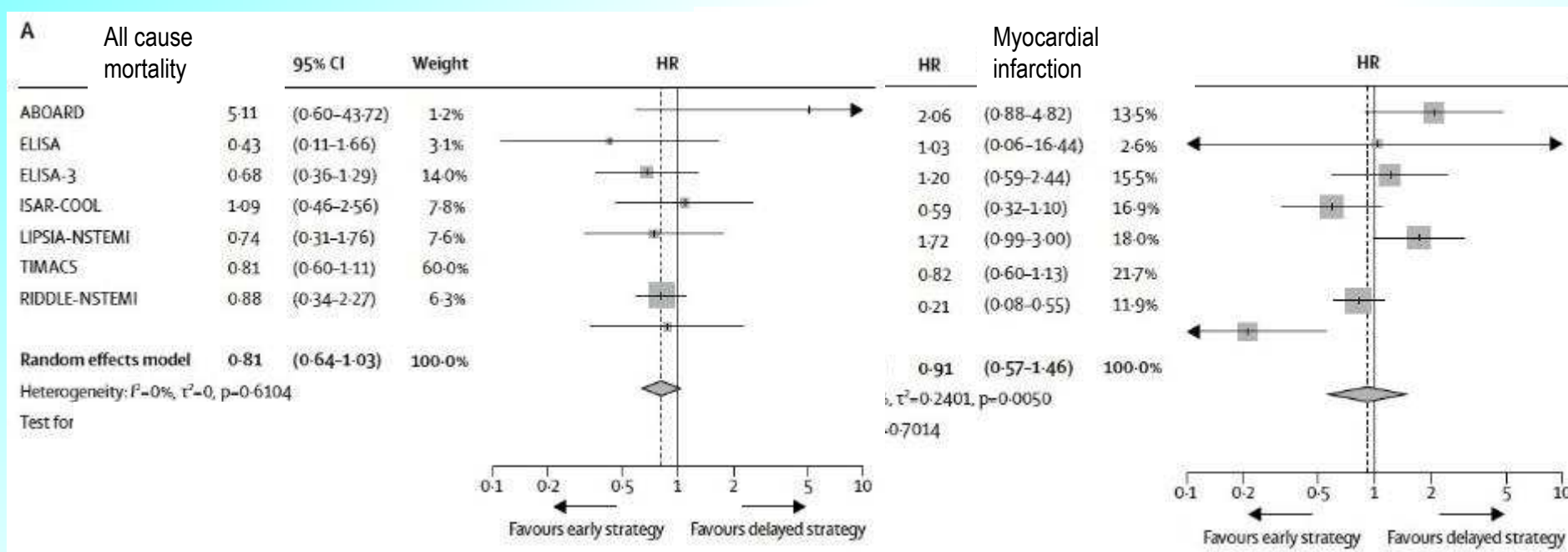


Figure 2: Time to coronary angiography in the early invasive and delayed invasive group of included trials
Bars depict IQR and median time from randomisation to coronary angiography in the early invasive group (red) and delayed invasive group (blue).

Stratégie invasive dans les SCA non ST+

Méta-analyse Early vs Late



Analyse de sous-groupes : Diminution de la mortalité

Troponine + 0.76 [0.58-0.99]

Diabète 0.67 [0.45-0.99]

GRACE > 140 0.70 [0.52-0.95]

Age > 75 ans 0.65 [0.46-0.93],

« although tests for interaction were inconclusive »

Stratégie invasive dans les SCA non ST+

VERDICT Trial

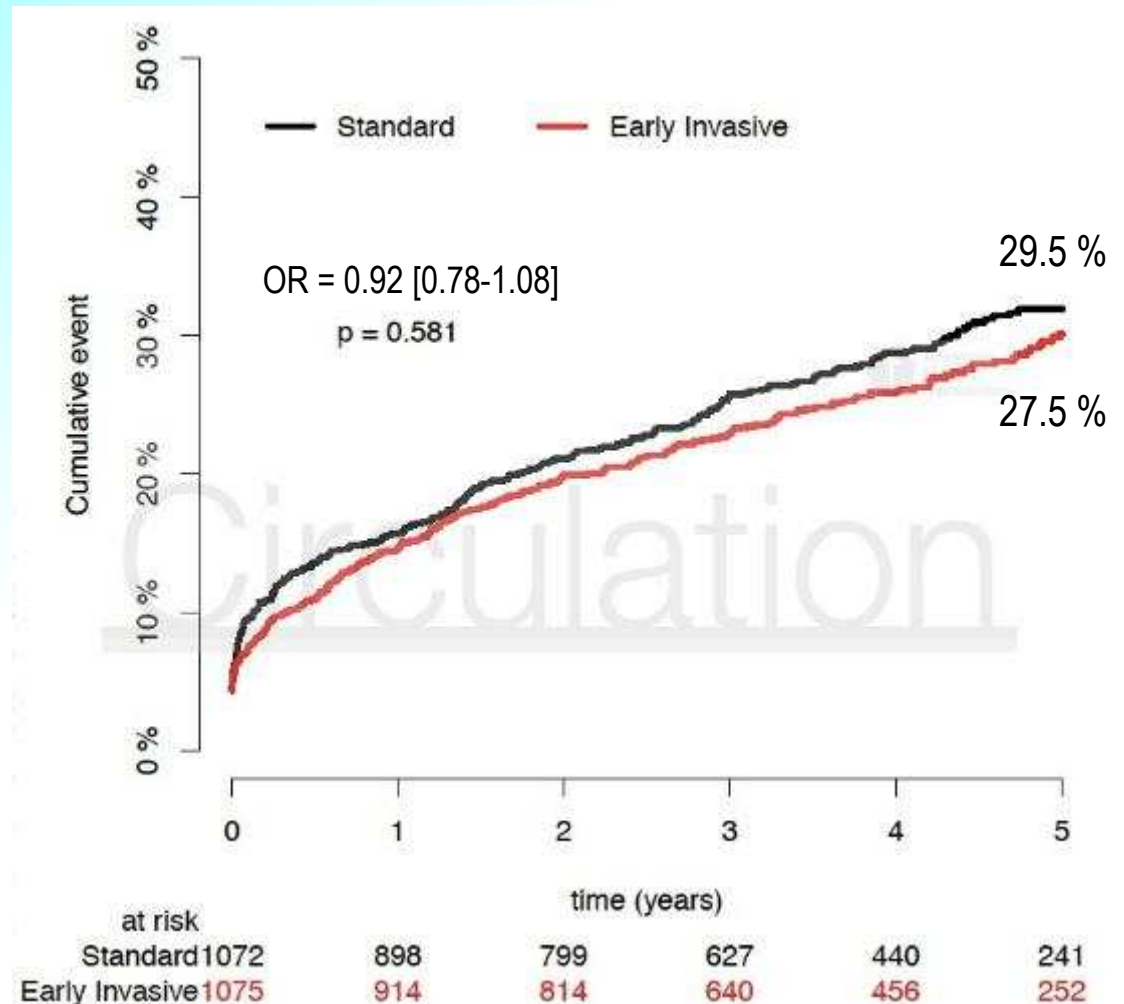
- RCT : 2147 pts avec SCA non ST+ (81% NSTEMI – 19% AI)
- Randomisation 1:1 → coronarographie < 12 heures vs 48-72h
- Prétraitement avant randomisation

Aspirin, n (%)	878 (81.7)	891(83.1)
Ticagrelor, n (%)	500 (46.5)	500 (46.6)
Clopidogrel n (%)	228 (21.2)	236 (22.0)
Prasugrel n (%)	22 (2.0)	17 (1.6)

- Mais encore 80% de voie fémorale !!!
- Suivi moyen de 4 ans
- Primary End point : † + IDM non fatal + Réhospitalisation pour SCA ou IC

Stratégie invasive dans les SCA non ST+

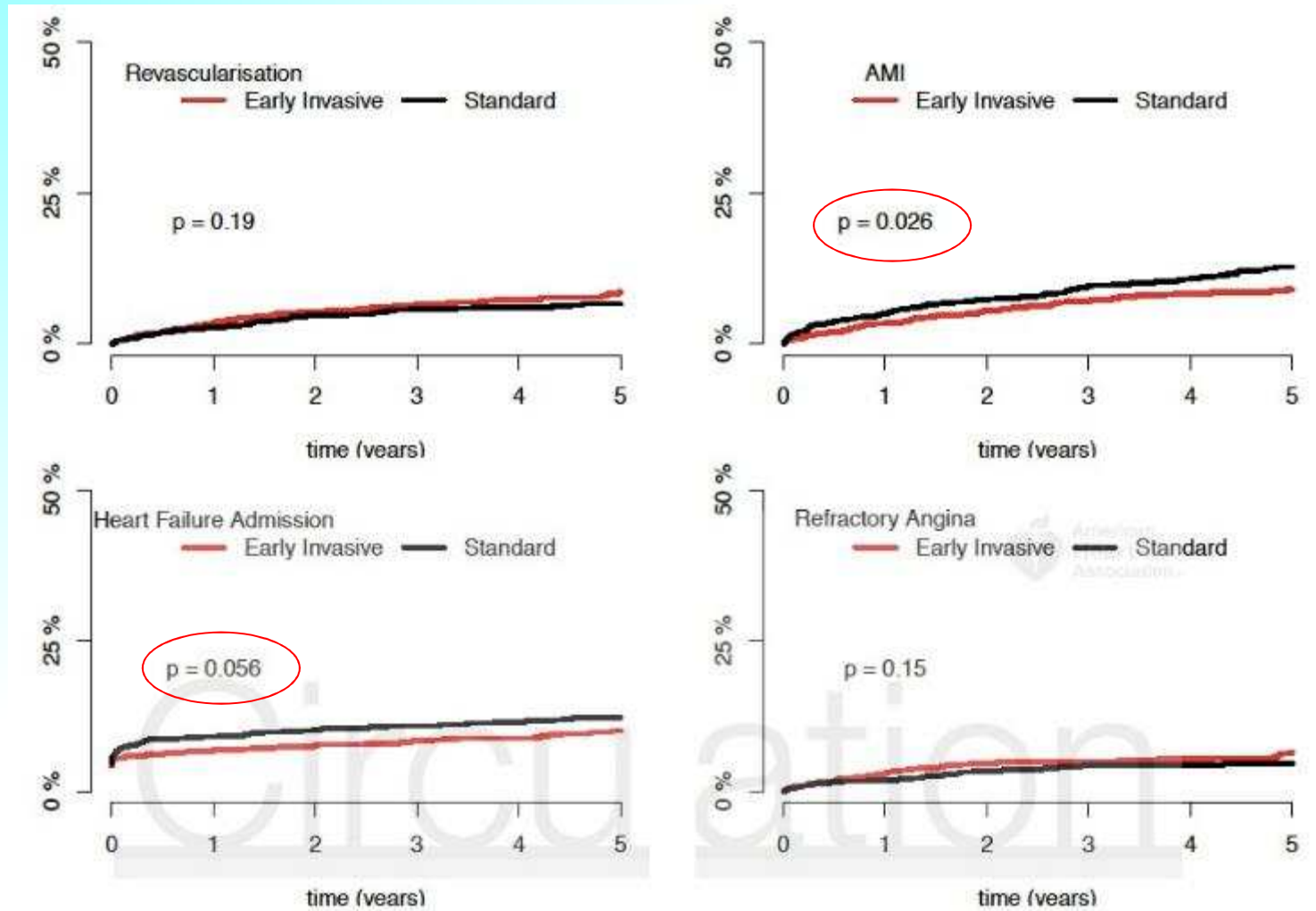
VERDICT Trial



Kofoed KF et al. *Circulation* 2018; in press

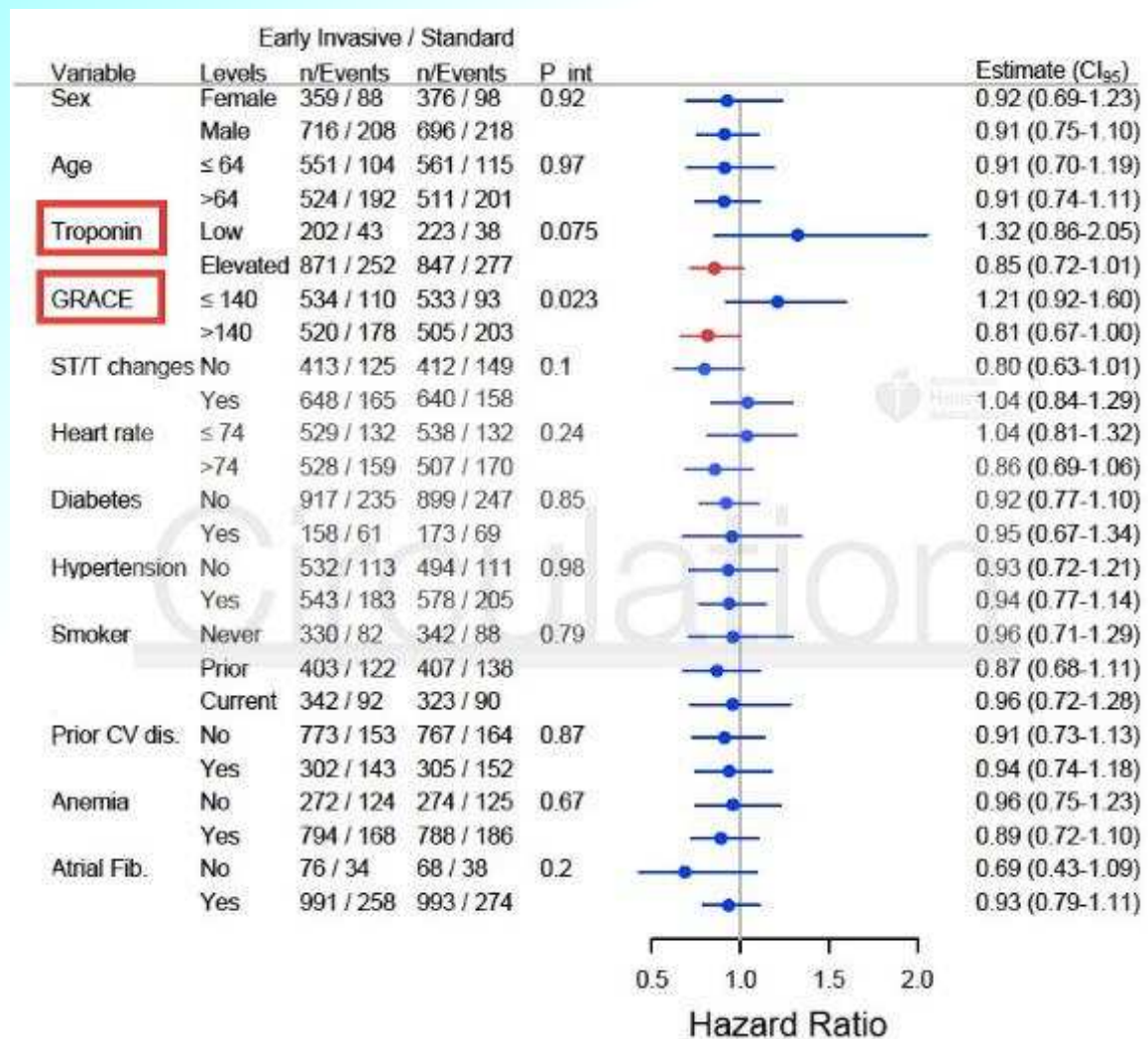
Stratégie invasive dans les SCA non ST+

VERDICT Trial



Stratégie invasive dans les SCA non ST+

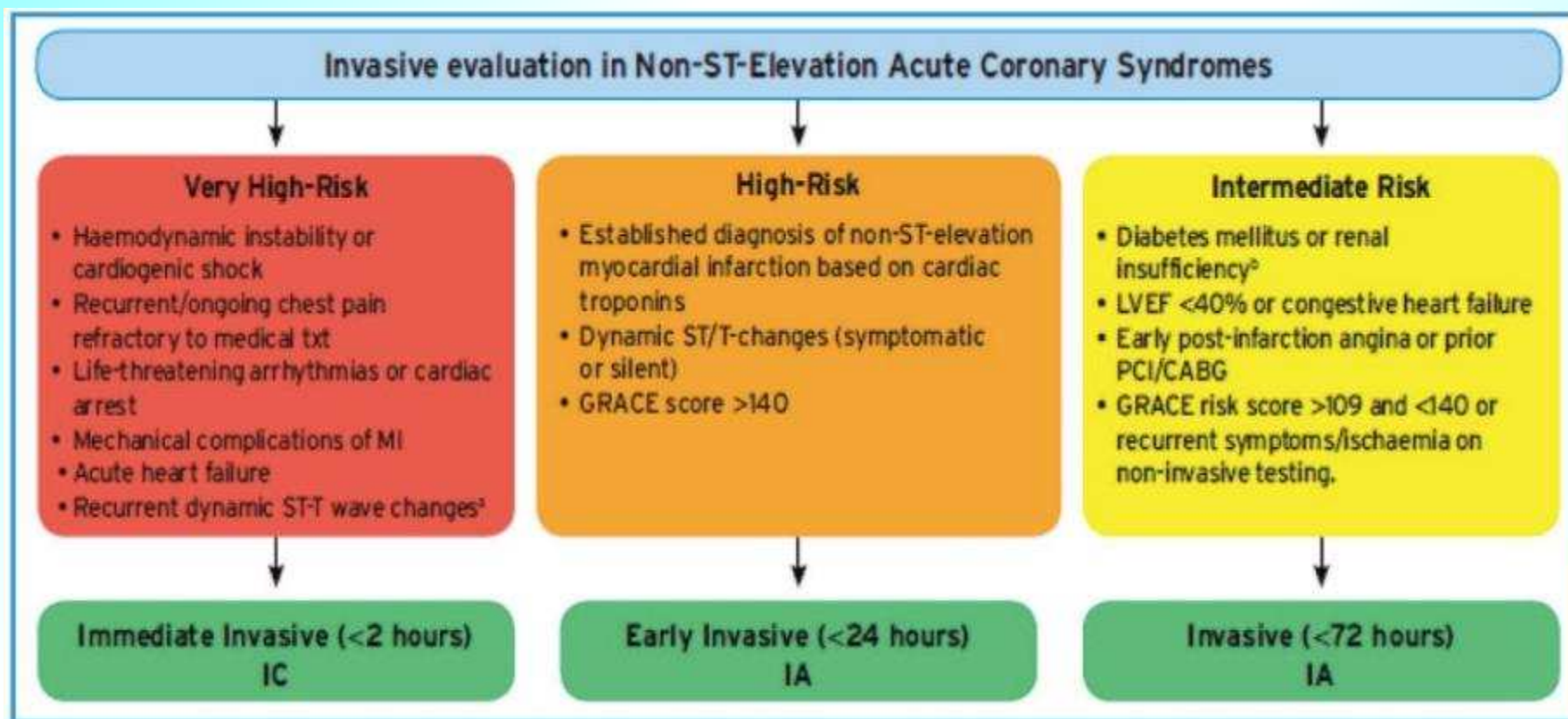
VERDICT Trial



Stratégie invasive dans les SCA non ST+

2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

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



Prétraitement par inhibiteur de P2Y12 dans les SCA non ST+

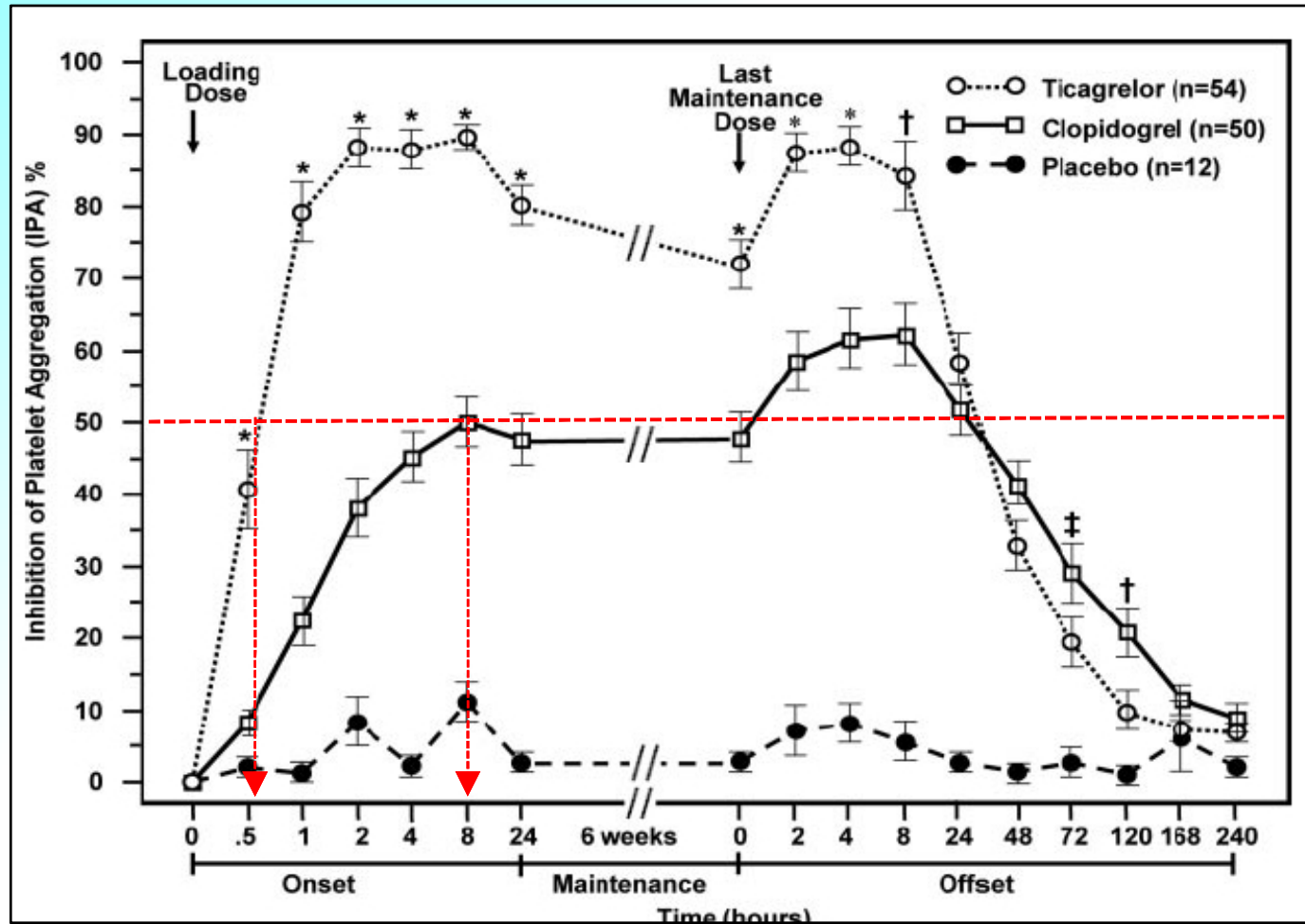
- Inhibiteurs de P2Y12 = Gold standard du traitement des SCA
- PLATO et TRITON TIMI 38 : Nouveaux anti-P2Y12 > Clopidogrel
- **Prétraitement**
 - PCI-CURE → Bénéfice avec le clopidogrel...10 j < PCI
 - ATLANTIC → Neutralité avec le Ticagrélor dans le ST+ avec ACT rapide
 - ACCOAST → Effet délétère avec le Prasugrel dans le non ST+
 - Pas de comparaison pré/post-TTT avec le Ticagrelor dans le non ST+

Prétraitement par inhibiteur de P2Y12 dans les SCA non ST+

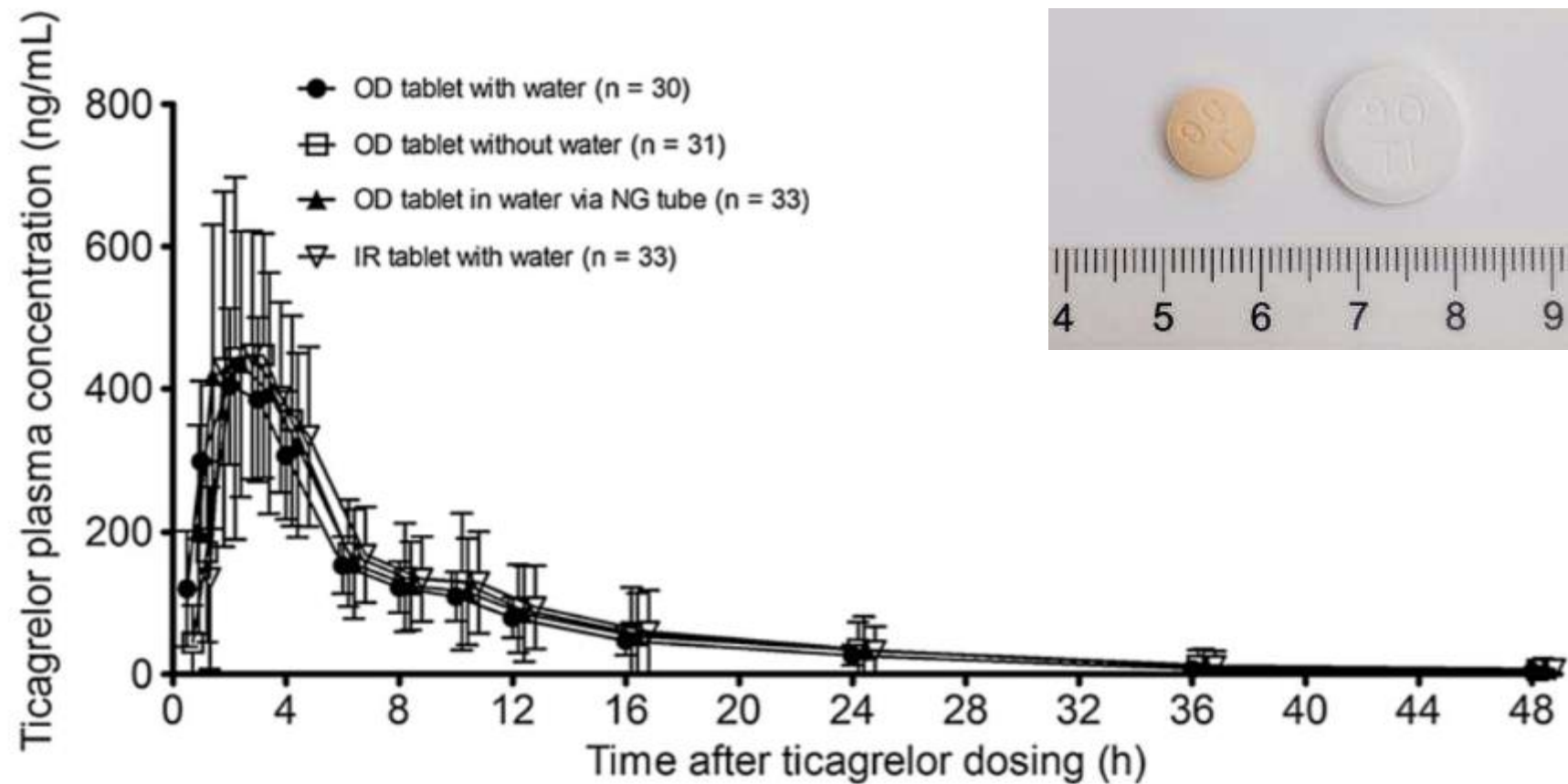
Trial Name (n)	Year	Patient Population	Study Drug, Dose and Timing	Mean Duration of Pretreatment	Ischemic Benefit	Bleeding Harm
PCI CURE (2658)	2001	NSTEMI	Clopidogrel 300 mg upstream vs. placebo	10 days	Yes	Yes
CREDO (2116)	2002	ACS (67%) and non-ACS (33%)	Clopidogrel 300 mg upstream vs. placebo	9.8 h	Maybe	None
ARMYDA-5 (409)	2010	ACS (39%) and non-ACS (61%)	Clopidogrel 600 mg upstream vs. in lab	4–8 h	None	None
CIPAMI (654)	2012	STEMI	Clopidogrel 600 mg upstream vs. 300 mg downstream	47 mins	None	None
Load & Go (168)	2013	STEMI	Clopidogrel 600/900 mg upstream vs. 300 mg downstream	65 mins	None	None
de Waha et al (423)	2014	STEMI	600 mg upstream or downstream	80 mins	Maybe	Not reported
ACCOAST (4033)	2013	NSTEMI	30 mg upstream plus 30 mg post PCI vs. 60 mg post PCI	4.4 h	None	Yes
ATLANTIC (1862)	2014	STEMI	180 mg prehospital vs. 180 mg in-hospital	48 mins	None	None

- Pretreatment strategy with a P2Y12 inhibitor in patients with ACS still remains an area of debate.
- Randomized trials which supported their use are from an older era and precede the state of the art management of patients (primary PCI for STEMI and routine early invasive approach for NSTEMI).
- Pretreatment may be considered in certain groups of patients, such as when there is an expected delay of > 48 h for PCI, low bleeding risk, high recurrent ischemic risk, and/or low likelihood of requiring CABG.

Prétraitement par inhibiteur de P2Y12 dans les SCA non ST+



Ticagrelor orodispersible



Patient avec vomissements, forte doses de morphiniques (?), sur table de coro.... ou tous les patients ?

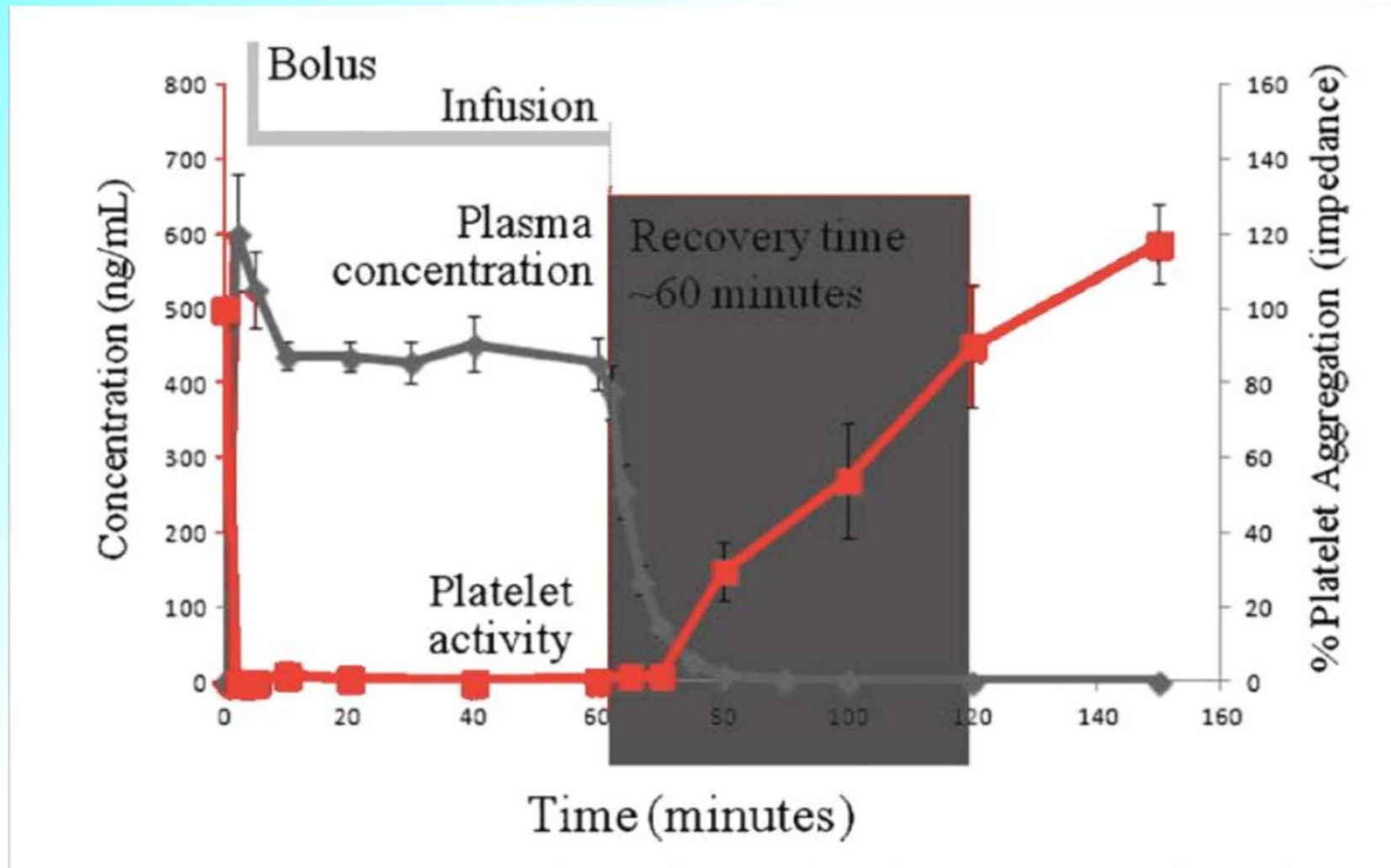
Teng & al. Clin Drug Investig. 2017;37:1035-45

Pharmacologie des anti-P2Y₁₂

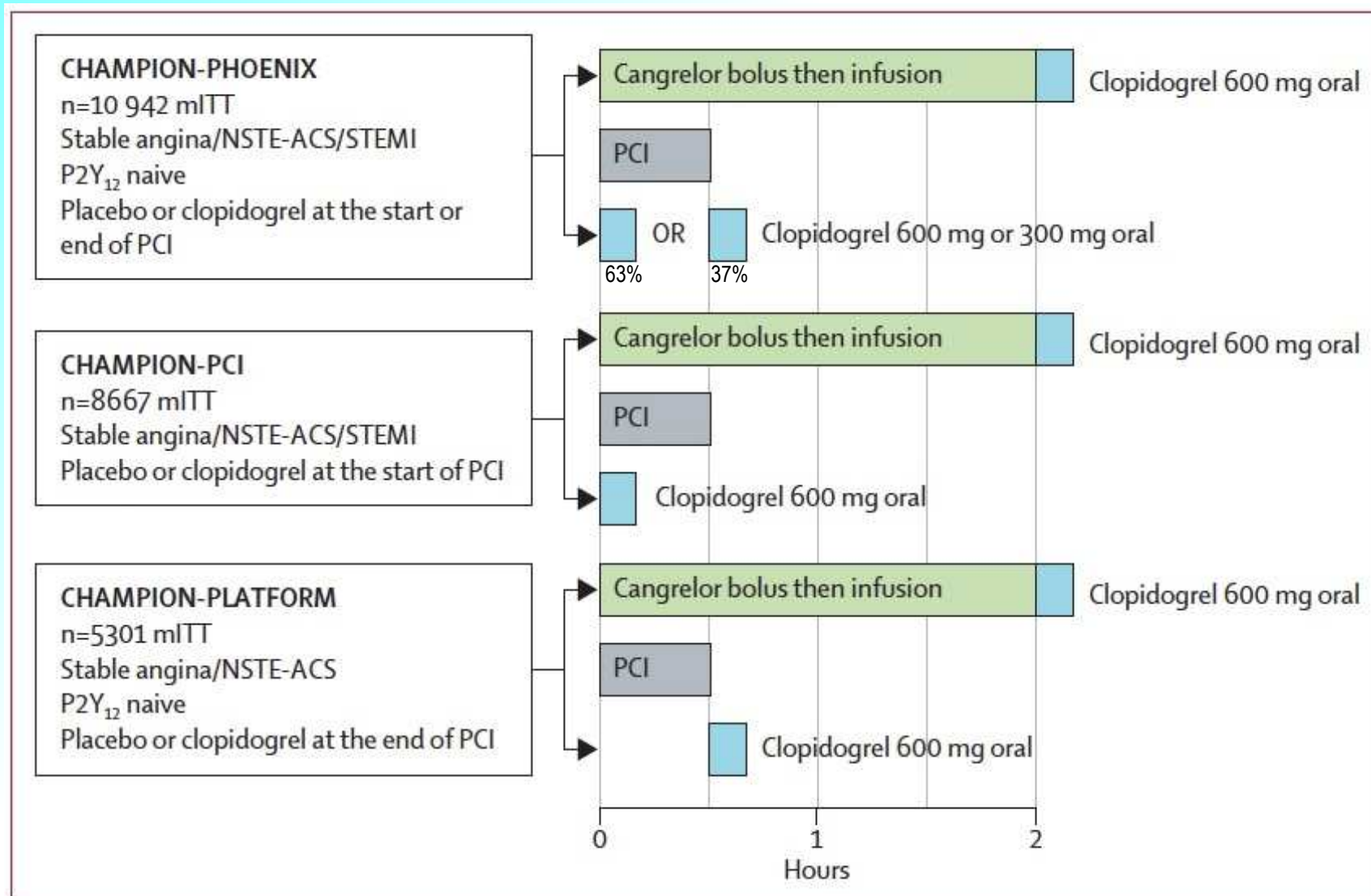
	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
Chemical class	Thienopyridine	Thienopyridine	CPTP	ATP analogue
Route of administration	Oral	Oral	Oral	Intravenous
Mechanism of P2Y ₁₂ inhibition	Competitive	Competitive	Non-competitive	Competitive
Onset of action	2–6 h	30 min–4 h	30 min–2 h	1–3 min
Metabolic activation	Prodrug	Prodrug,	Directly active	Directly active
Duration of action	3–10 days	5–10 days	3–4 days	30–60 min
Reversibility of platelet inhibition	Irreversible	Irreversible	Reversible	Reversible
Withdrawal before CABG	5 days	7 days	5 days	1 h
Genetic polymorphisms	Yes	No	No	No

Abbreviations: CPTP = cyclopentyltriazolopyrimidine, ATP = adenosine triphosphate; CABG = coronary artery bypass grafting.

Pharmacocinétique du Cangrélor



Programme d'étude cangrélor



Résultats : PCI et PLATFORM

→ Arrêt prématuré pour futilité

	Etude PCI	Etude PLATFORM
N	8 846	5 346
Diagnostic à l'inclusion Angor stable SCA ST- SCA ST+	15% 64% 11%	5% 95% -
Patients ayant reçu un inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ avant inclusion	34%	-
Moment d'administration du clopidogrel dans le groupe comparateur	600 mg immédiatement <u>avant</u> l'ICP	600 mg <u>après</u> l'ICP
Critère principal	Décès, IDM, revascularisation à 48h	
Résultats critère principal % cangrélol vs clopidogrel OR [IC 95%]	7,1% vs 6,8% 1.05 [0.89 : 1.24]	7,0% vs 8,0% 0.87 [0.71 : 1.07]

Résultats : PHOENIX

	Cangrélol (N=5472)	Clopidogrel (N=5470)
Décès toute cause / IDM / revascularisation entraînée par l'ischémie / thrombose de stent n/N (%)	257/5470 (4,7)	322/5469 (5,9)
Odds Ratio* [IC à 95%]	0,78 [0,66 ; 0,93] p = 0,005	

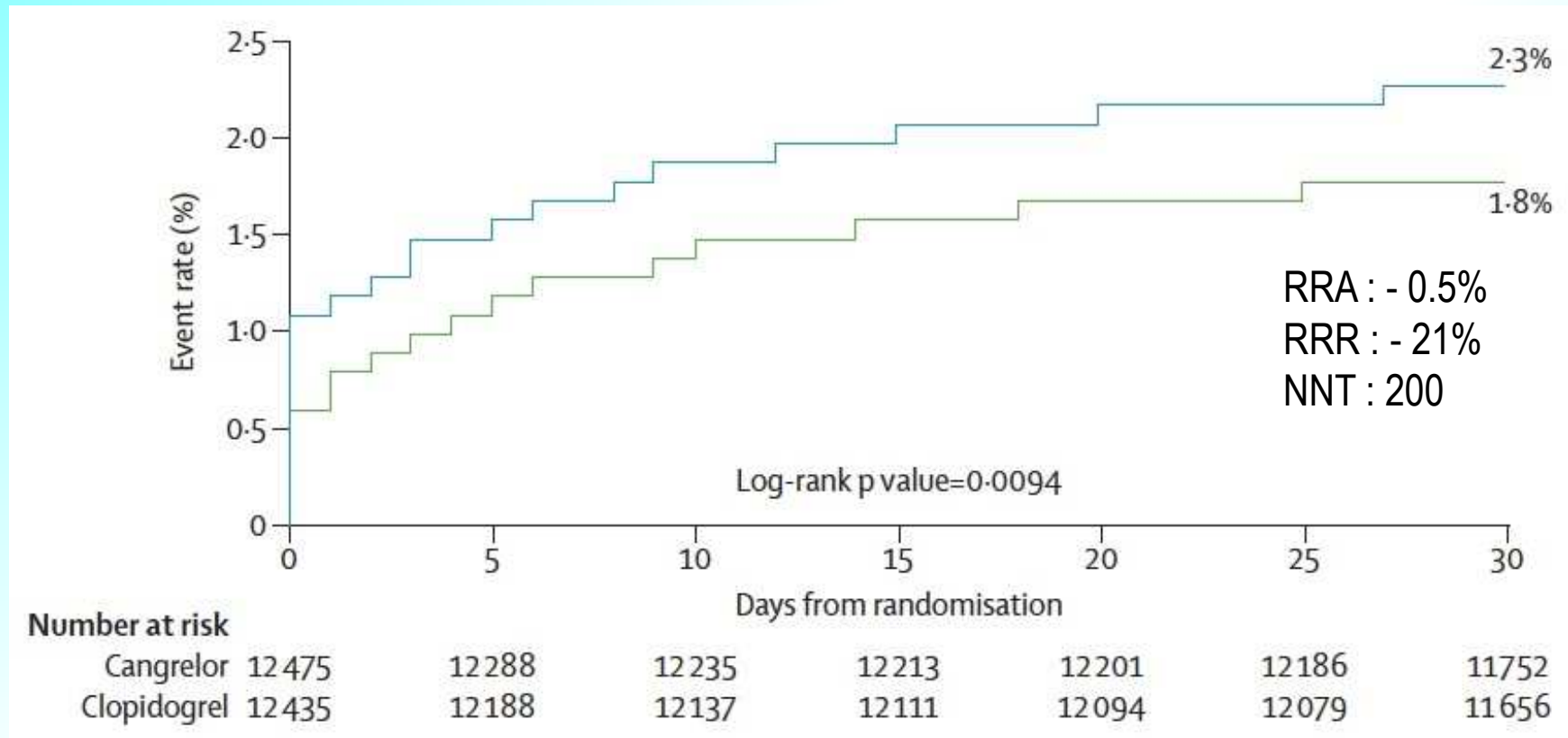
Critères secondaires selon l'analyse séquentielle hiérarchique planifiée (48 heures post-randomisation)				
	Cangrélol N=5470	Clopidogrel N=5469		
Thromboses de stent	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 [0,43 ; 0,90]	0,010
Intraprocédurales	35 (0,6)	54 (1,0)	0,65 [0,42 ; 0,99]	
Certaines	12 (0,2)	22 (0,4)	0,54 [0,27 ; 1,10]	
Composite décès toutes causes / thromboses de stent	59 (1,1)	87 (1,6)	0,67 [0,48 ; 0,94]	0,020
Décès toutes causes*	18 (0,3)	18 (0,3)	1,00 [0,52 ; 1,92]	>0,999
REI	28 (0,5)	38 (0,7)	0,74 [0,45 ; 1,20]	0,217
IDM	207 (0,8)	255 (4,7)	0,80 [0,67 ; 0,97]	0,022

Bénéfice clinique net : † + IDM + REI + TS + Hgie majeures Acuity : 8.8 vs 8.2 NS

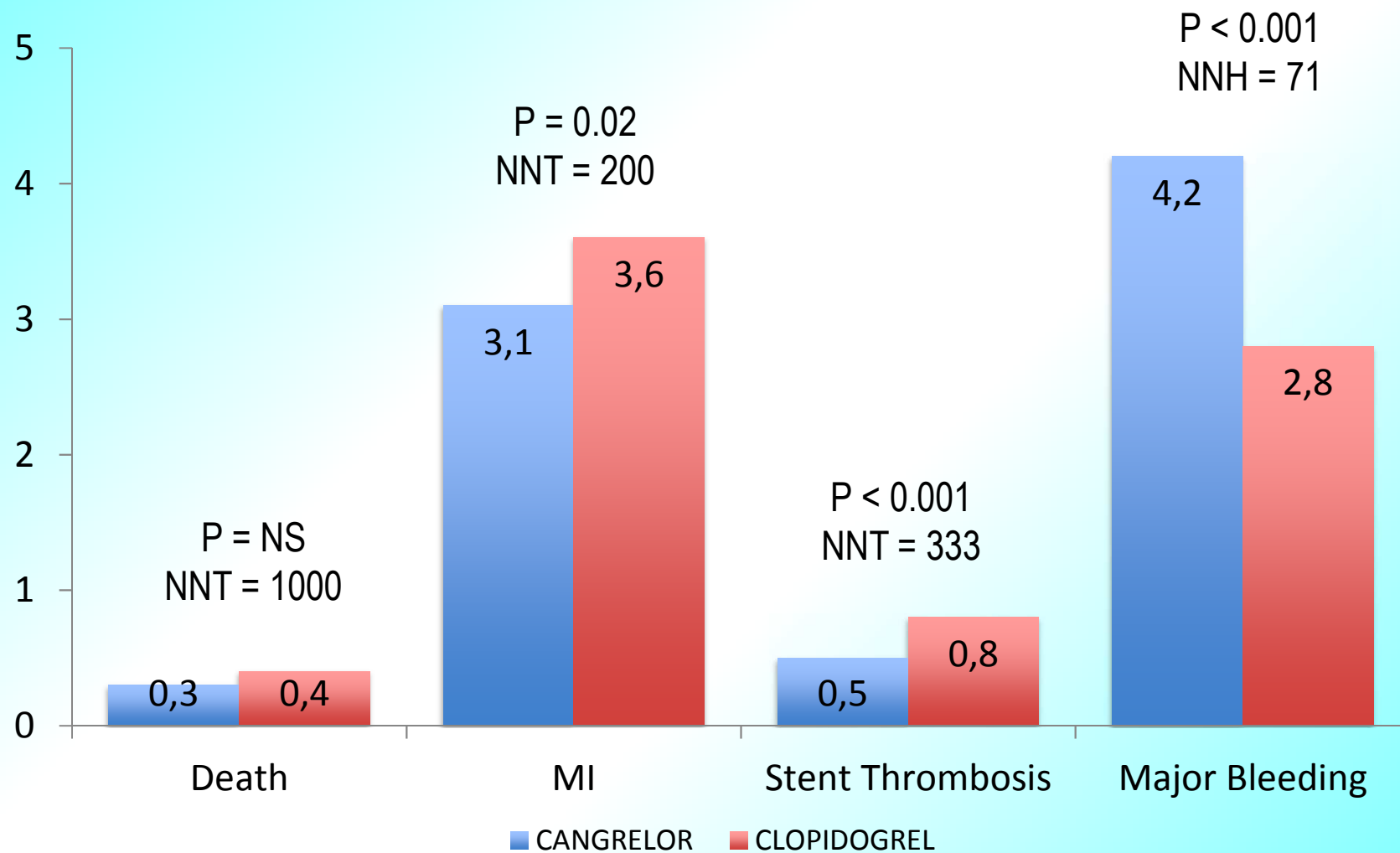
	Cangrelor (n=12 475)	Clopidogrel (n=12 435)
Age (years)		
Median (IQR)	63.0 (55–71)	63.0 (55–71)
Men	9035/12 475 (72.4%)	8964/12 435 (72.1%)
Weight, kg		
Median (IQR)	83.0 (72–95)	83.0 (72–95)
Patient type†		
STEMI	1412/12 475 (11.3%)	1479/12 435 (11.9%)
NSTEMI-ACS	7144/12 475 (57.3%)	7152/12 435 (57.5%)
Stable angina	3919/12 475 (31.4%)	3804/12 435 (30.6%)
Baseline cardiac markers >ULN		
Troponin I/T	5783/11 621 (49.8%)	5889/11 565 (50.9%)
CK-MB	3749/11 410 (32.9%)	3791/11 432 (33.2%)
Clopidogrel loading dose§		
300 mg	1405/12 475 (11.3%)	1401/12 435 (11.3%)
600 mg	11 070/12 475 (88.7%)	11 034/12 435 (88.7%)
Timing of clopidogrel load§		
Before start of PCI	6914/12 396 (55.8%)	6868/12 359 (55.6%)
During PCI	1659/12 396 (13.4%)	1703/12 358 (13.8%)
Within 1 h post PCI	3799/12 396 (30.6%)	3762/12 358 (30.4%)
Stent type		
Drug-eluting	6666/12 475 (53.4%)	6588/12 435 (53.0%)
Bare-metal	5449/12 475 (43.7%)	5482/12 435 (44.1%)

Méta-analyse : Steg & al. Lancet 2013; 382: 1981–92

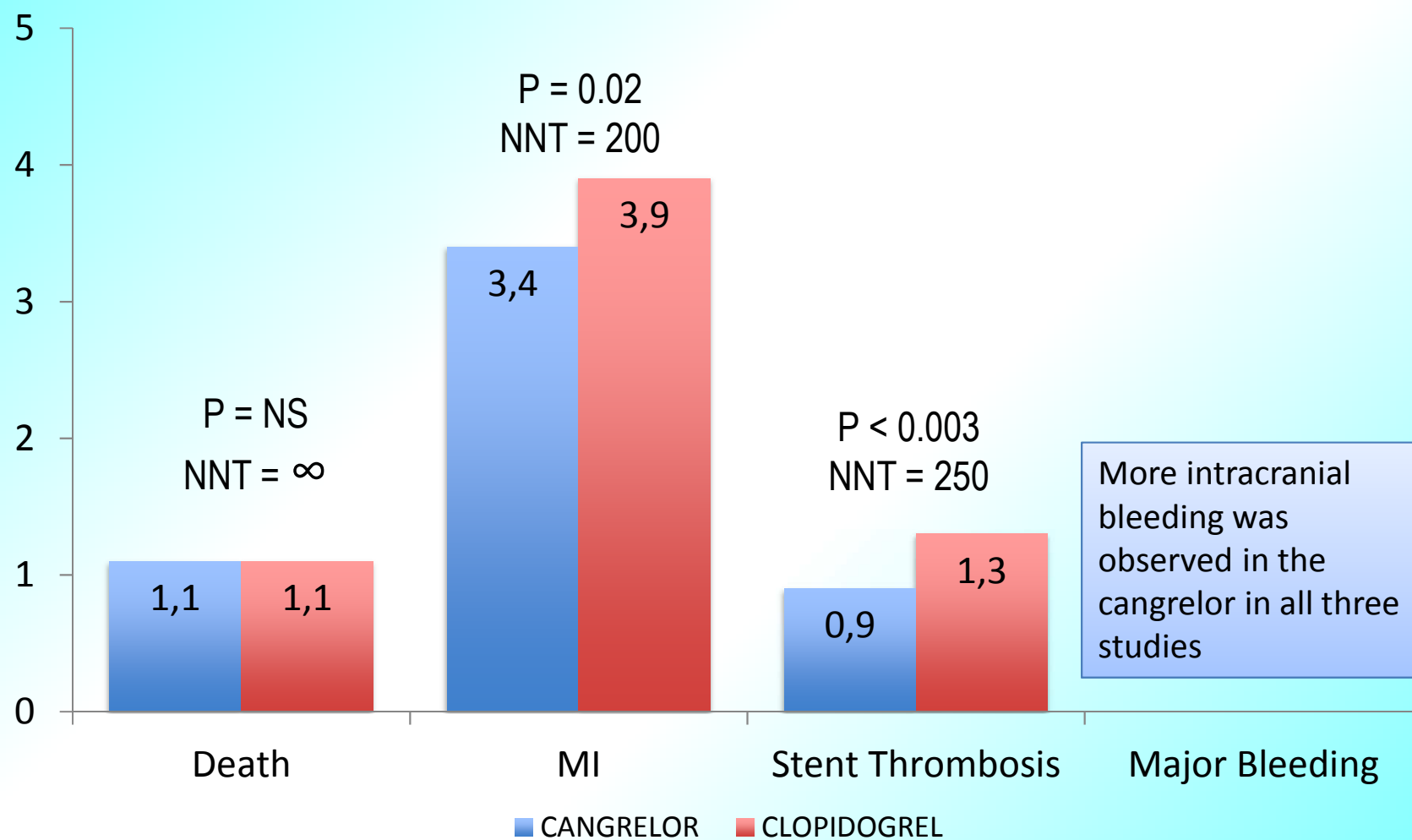
Résultats : † - Q wave MI - Stent thrombosis



Résultats à H48



Résultats à J30



Les limites du programme CHAMPION

Conclusion du comité scientifique de la FDA

- The panel agreed that the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of cangrelor are of considerable interest from a clinical perspective.
- However, the Sponsor failed to demonstrate the clinical need for cangrelor and did not convince the CRDAC of the drug's efficacy over clopidogrel
- [...] recommended not approving cangrelor for the PCI indication because the CHAMPION trials did not show superiority or no inferiority of a cangrelor regimen over a fair clopidogrel regimen [...]
- Furthermore [...] challenged the ethics behind the CHAMPION program because in all 3 protocols, there was a delay in the use of clopidogrel to varying degrees, particularly in STEMI patients.
- Another ethical issue of the PHOENIX design raised by the committee was the prohibition of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, ticagrelor, or prasugrel routine use, clopidogrel being the only comparator.

Les niches du cangrelor (Kengrexal®)

- Impossibilité de la voie PO... mais arrivée du ticagrelor OD
- PCI à haut risque chez des patients P2Y₁₂ - naïfs (IIb ESC 2018)
- Bridge péri-opératoire (en attente de demande EMA)



La Commission estime que la place de KENGREXAL doit être strictement limitée aux patients qui doivent bénéficier d'une angioplastie en urgence :

- pour qui l'administration orale d'un inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ n'est pas faisable, à savoir les patients qui ne peuvent avaler (patients intubés ou sous sédation, dans un contexte tel que l'arrêt cardiaque ou le choc cardiogénique) et ceux dont l'absorption digestive est fortement altérée ;
- et qui n'ont pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs P2Y₁₂ avant cette intervention.

Conclusion

