

# Antithrombotische Therapie bei ACS, Management in der Prähospitalphase und in der periprozeduralen Phase. Bedeutung von Cangrelor.



**Uwe Zeymer**  
**Klinikum Ludwigshafen**

**Thromboseforum 2016**  
**Stuttgart, 30.01.2016**

# Interessenkonflikte

AstraZeneca, B. Braun, Boehringer  
Ingelheim, Bayer Healthcare, Correvio,  
Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Medtronic,  
Medicines Company, MSD, Novartis,  
Sanofi

# ESC-Leitlinien

## STEMI 2012

### 3.5.3.2 Periprocedural pharmacotherapy (Table 12)

Patients undergoing primary PCI should receive a combination of DAPT with aspirin and an adenosine diphosphate (ADP) receptor blocker, **as early as possible before angiography**, and a parenteral anticoagulant. No trials to date have evaluated the commencement

## NSTE-ACS 2011

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Aspirin should be given to all patients without contraindications at an initial loading dose of 150–300 mg, and at a maintenance dose of 75–100 mg daily long-term regardless of treatment strategy.	I	A
A P2Y <sub>12</sub> inhibitor should be added to aspirin as soon as possible and maintained over 12 months, unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding.	I	A

# Argumente für eine Einleitung der Therapie vor Angiographie

- ✓ Verzögerter Wirkbeginn von ADP-Rezeptor-Blockern bei Patienten mit ACS
- ✓ Optimale Inhibition der Thrombozyten zum Zeitpunkt der PCI erstrebenswert
- ✓ Duale Thrombozytenhemmung verbessert die Langzeit-Prognose
- ✓ Die überwiegende Mehrzahl der ACS-Patienten wird mit dualer Thrombozytenhemmung behandelt werden

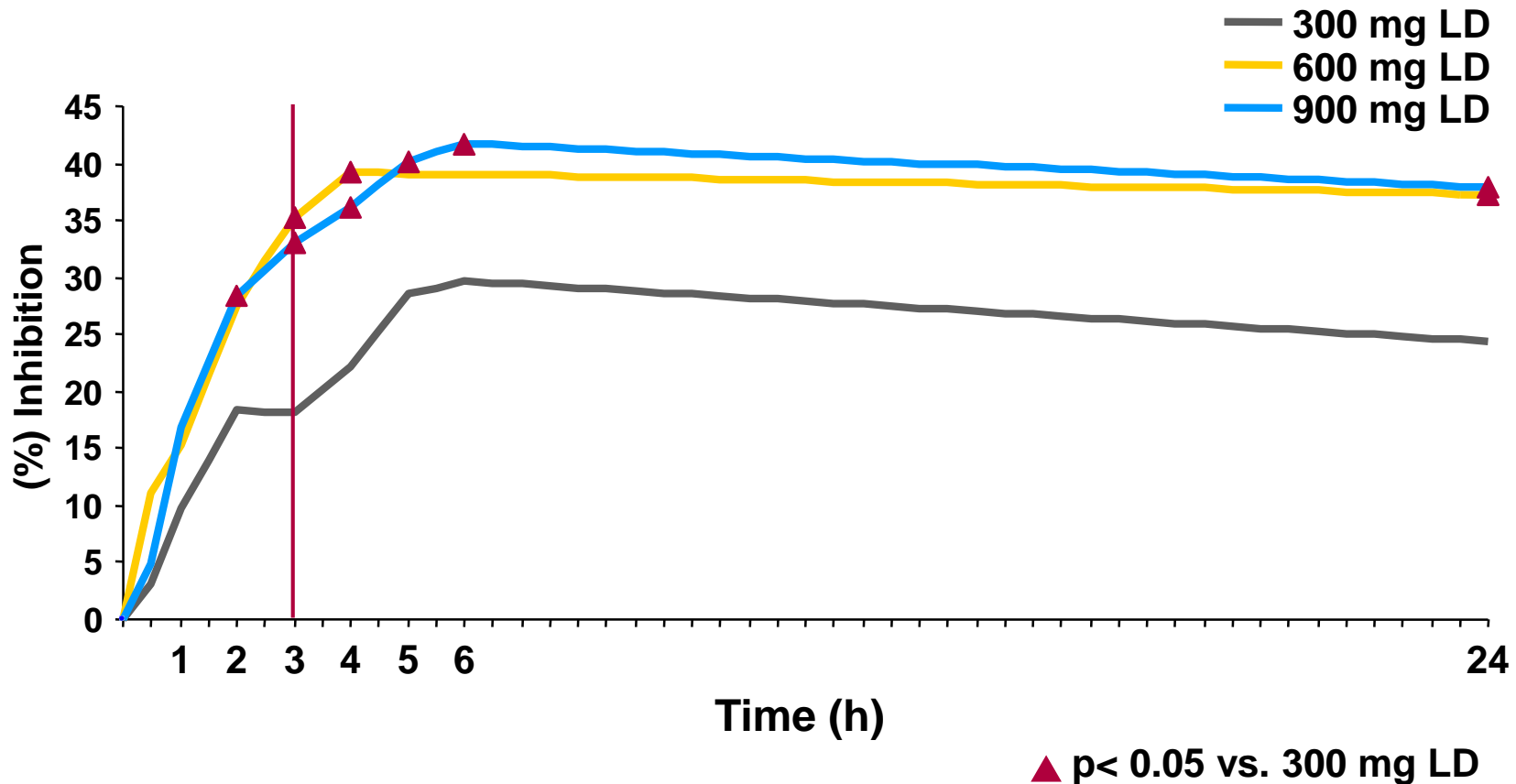
# Argumente gegen frühe Therapie mit ADP-Rezeptor Blockern

- ✓ Blutungskomplikationen
- ✓ Notwendigkeit der koronaren Bypass-Operation
- ✓ Behandlung von Patienten ohne angiographischen Nachweis der KHK

# ALBION-Study

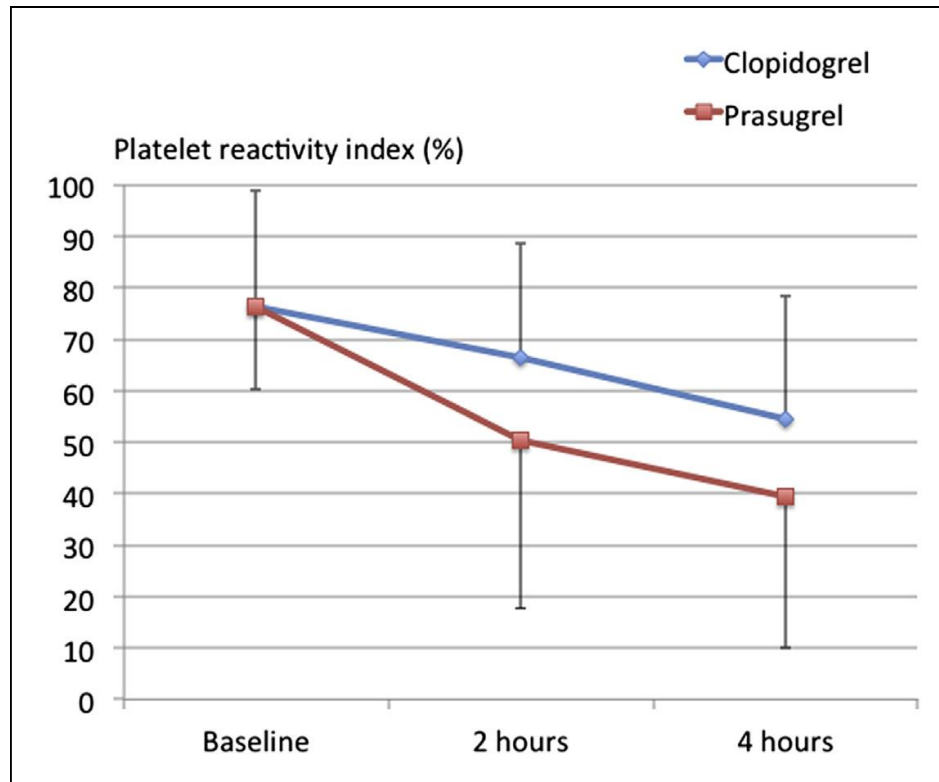
## Optimal Clopidogrel Loading Dose

Maximum Inhibition of Platelet Aggregation (5  $\mu$ M/L ADP)



# ETAMI-Studie

## Clopidogrel versus Prasugrel vor primärer PCI beim STEMI

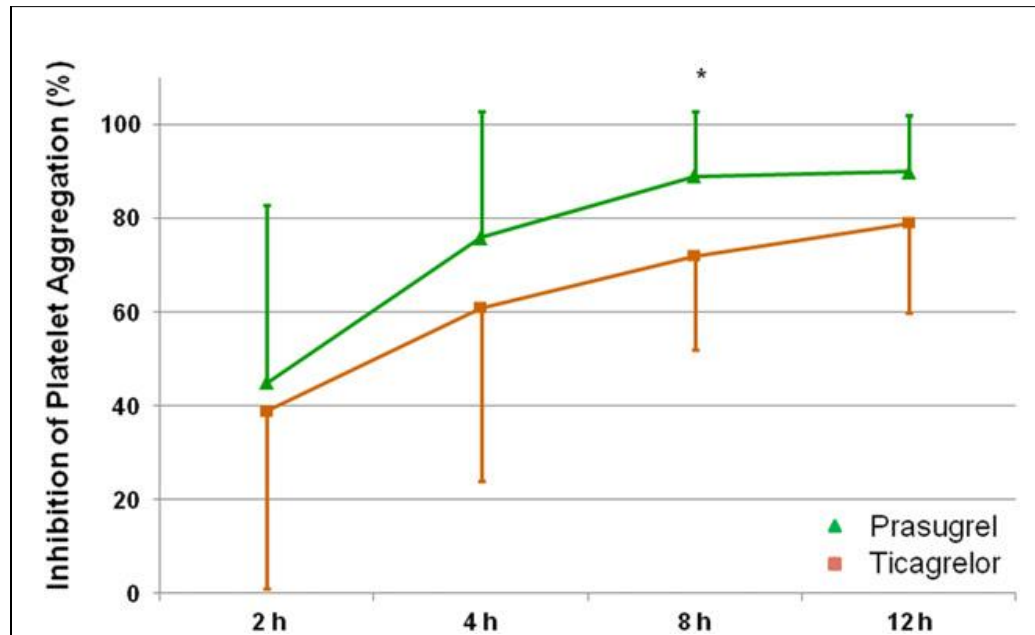


**FIGURE 2** Time Course of the PRI Measured With the VASP Assay

Time course of the median values of the platelet reactivity index (PRI) measured with the vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) assay in the 2 groups randomized to prasugrel or clopidogrel at baseline and 2 and 4 h after intake of the study medication.

# RAPID Studie

## Prasugrel versus Ticagrelor bei primärer PCI



**Figure 4** Inhibition of Platelet Aggregation Over Time

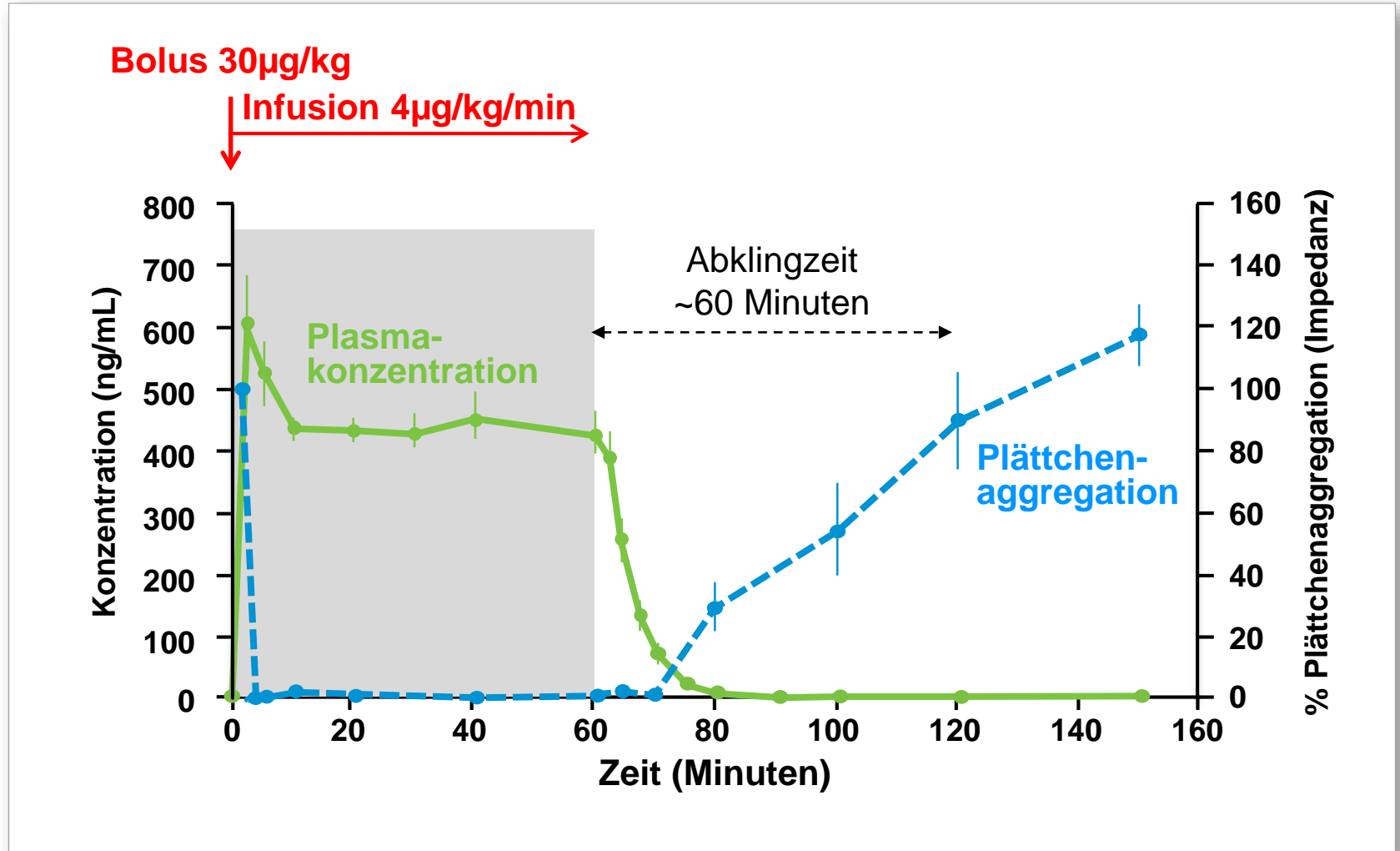
Inhibition of platelet aggregation by VerifyNow at 2, 4, 8, and 12 h after drug loading dose in patients with prasugrel (**triangles**) and ticagrelor (**squares**).

\* $p < 0.01$  versus ticagrelor.

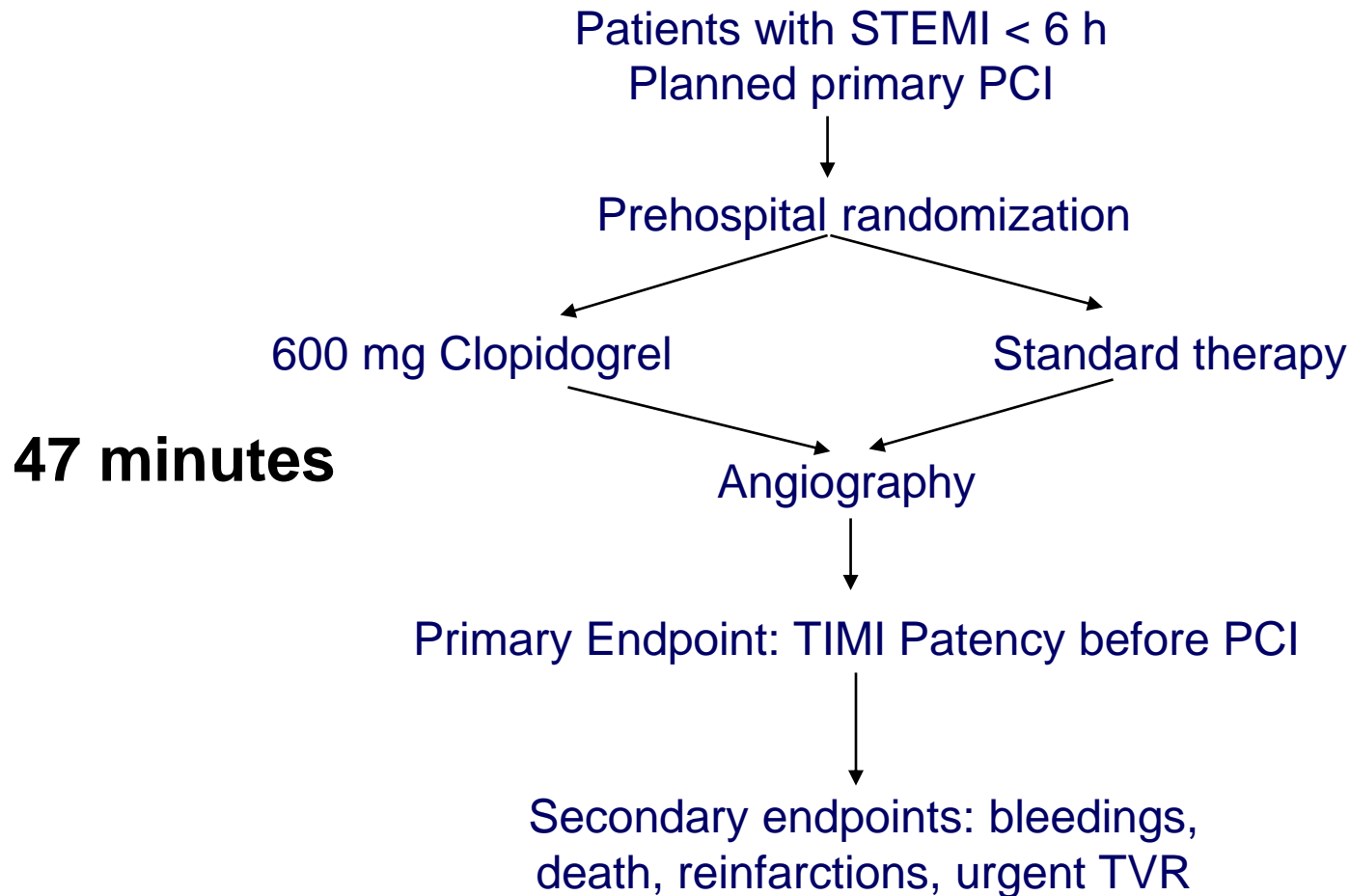


# Cangrelor

## Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

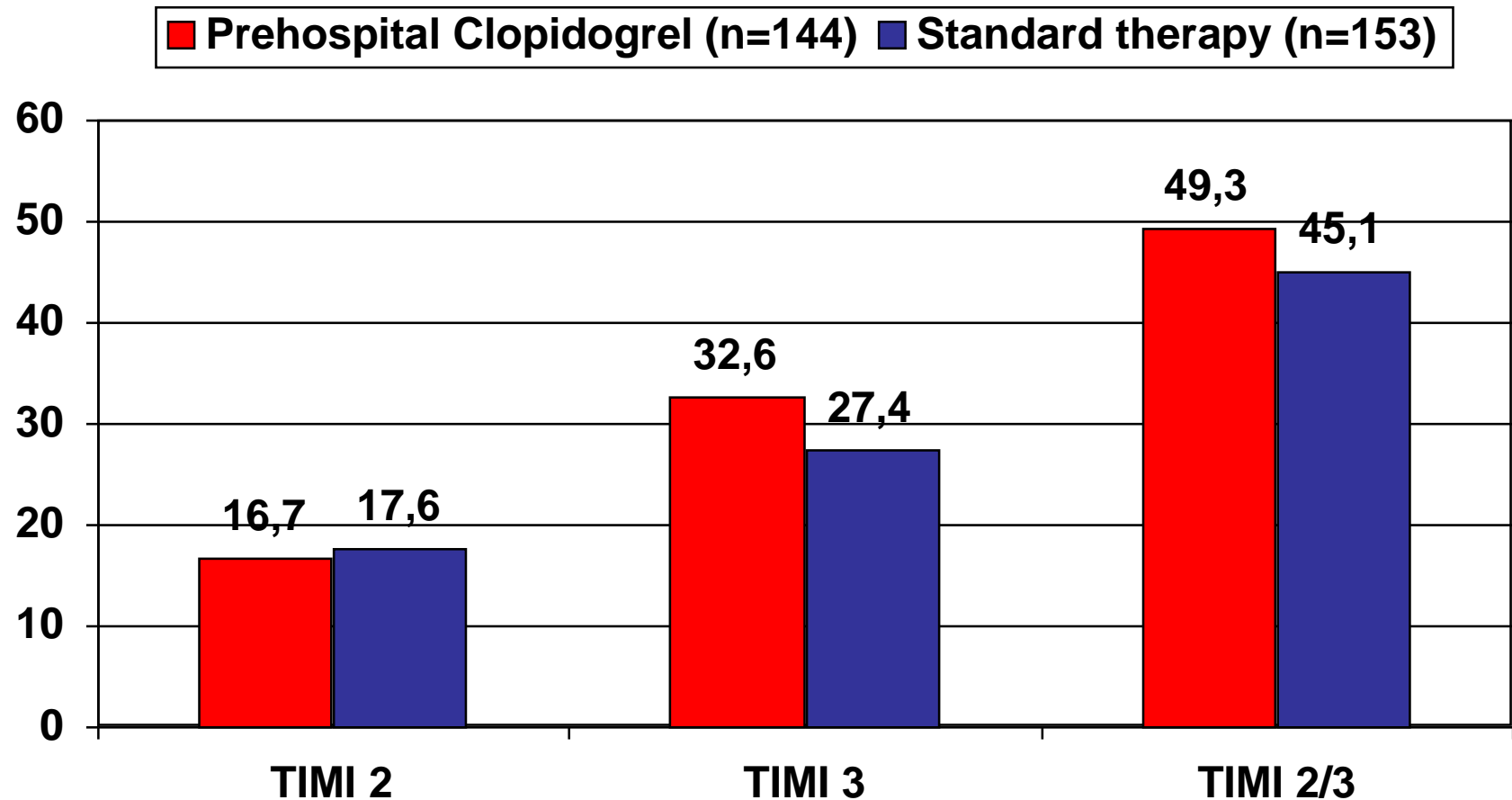


# Prähospitale Gabe von Clopidogrel CIPAMI-Studie



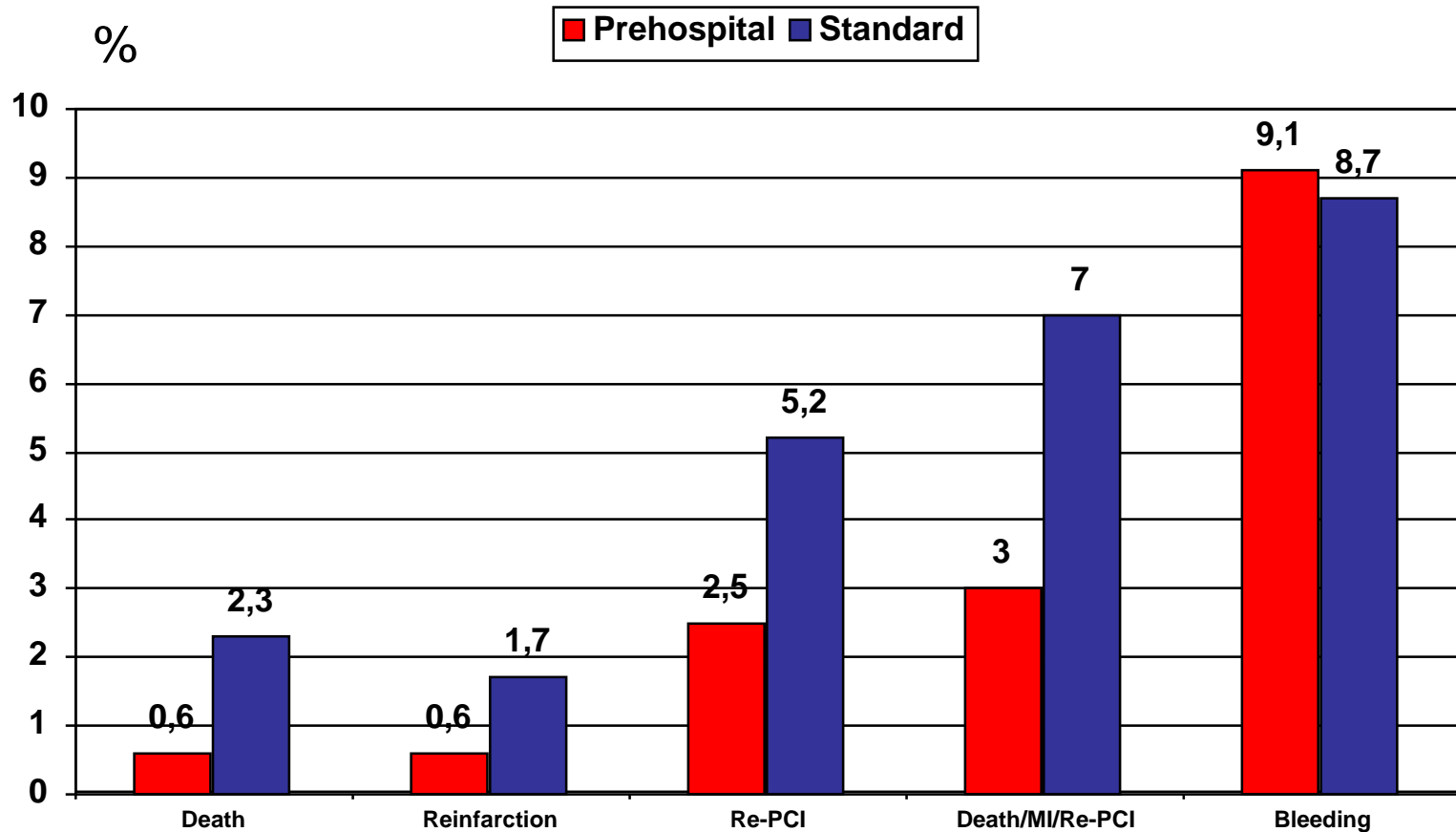
# Primärer Endpunkt

## TIMI patency of the IRA before PCI

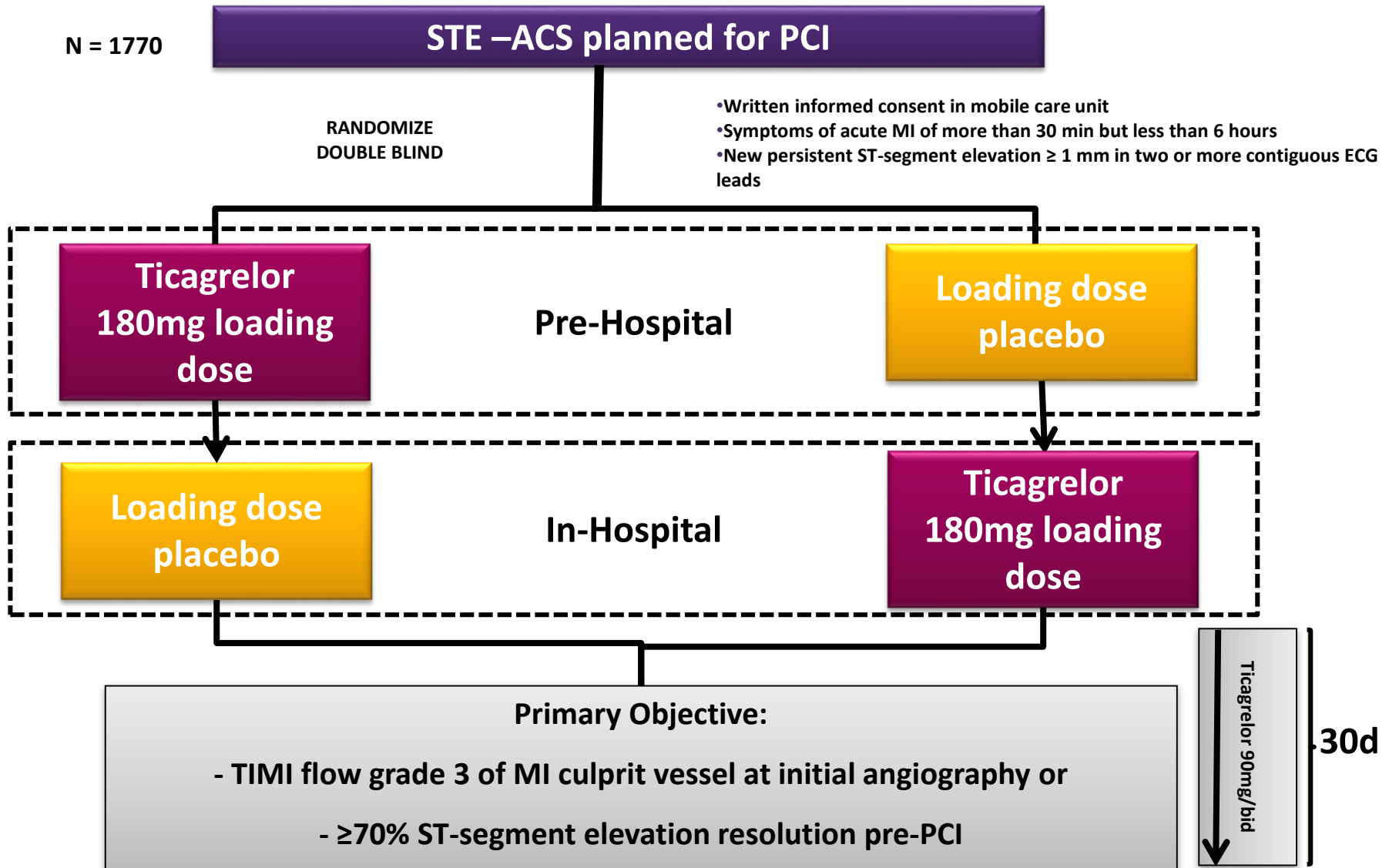


# CIPAMI

## Clinical Events until Day 7



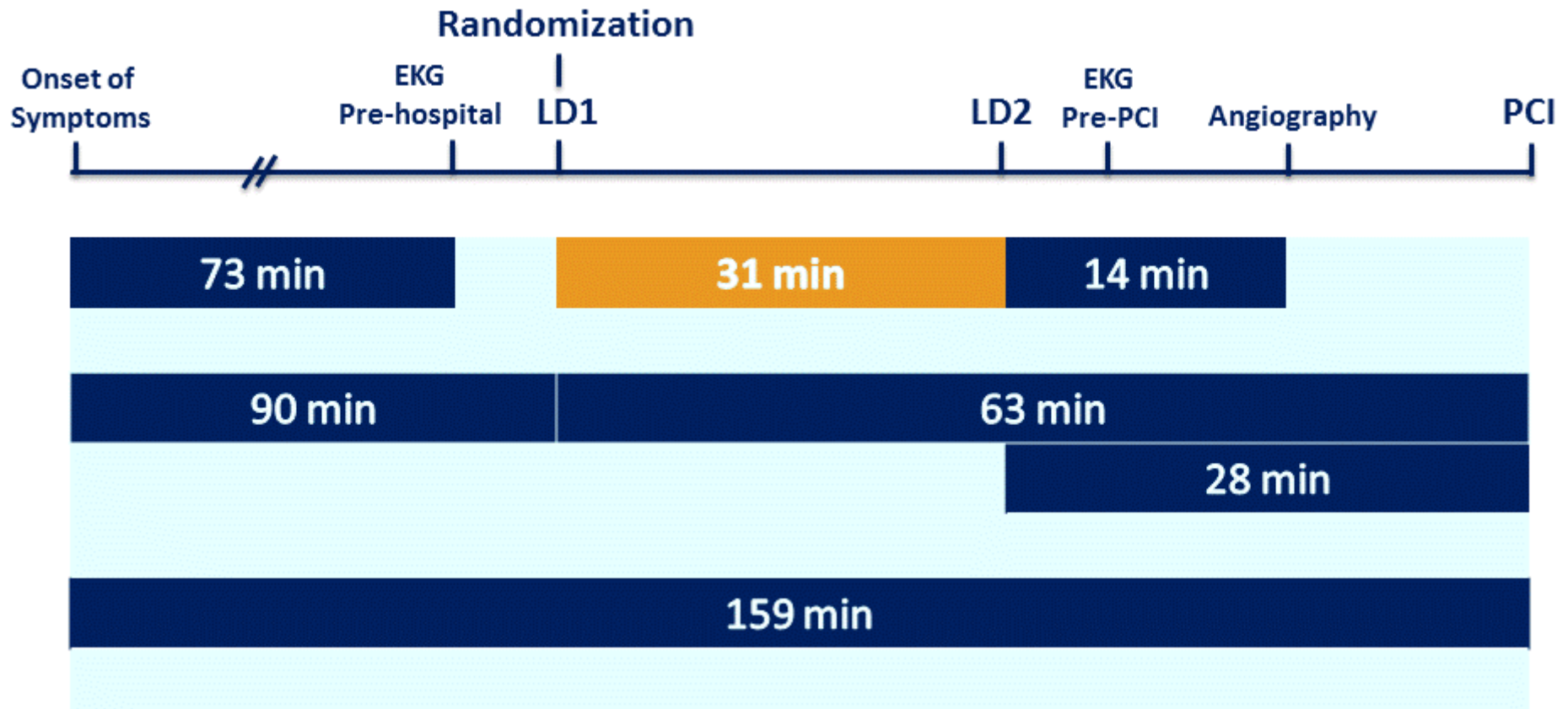
# The ATLANTIC Study



# ATLANTIC

## Zeitintervalle

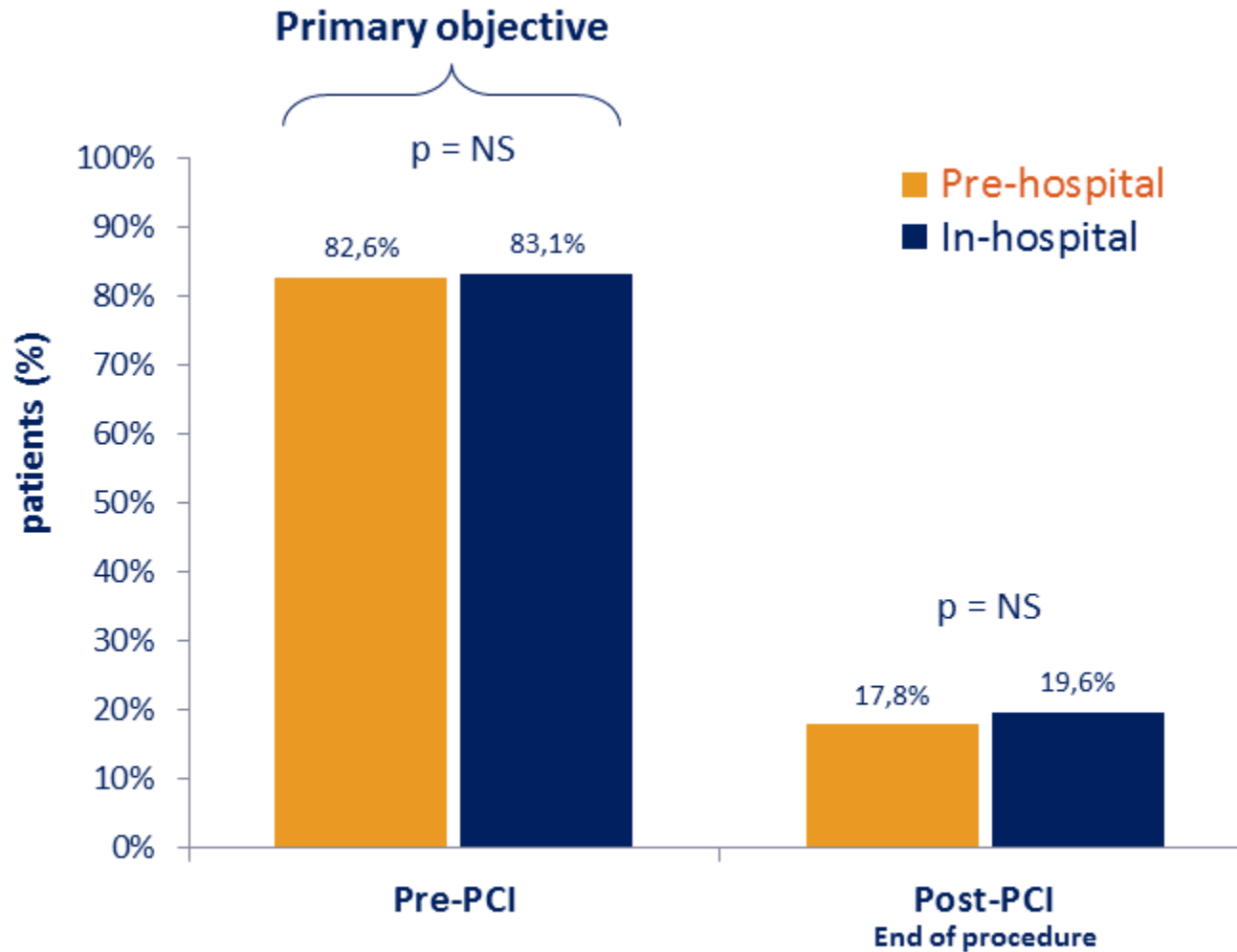
*Montalescot et al, N Engl J Med 2014; 371: 1016-27*



# ATLANTIC

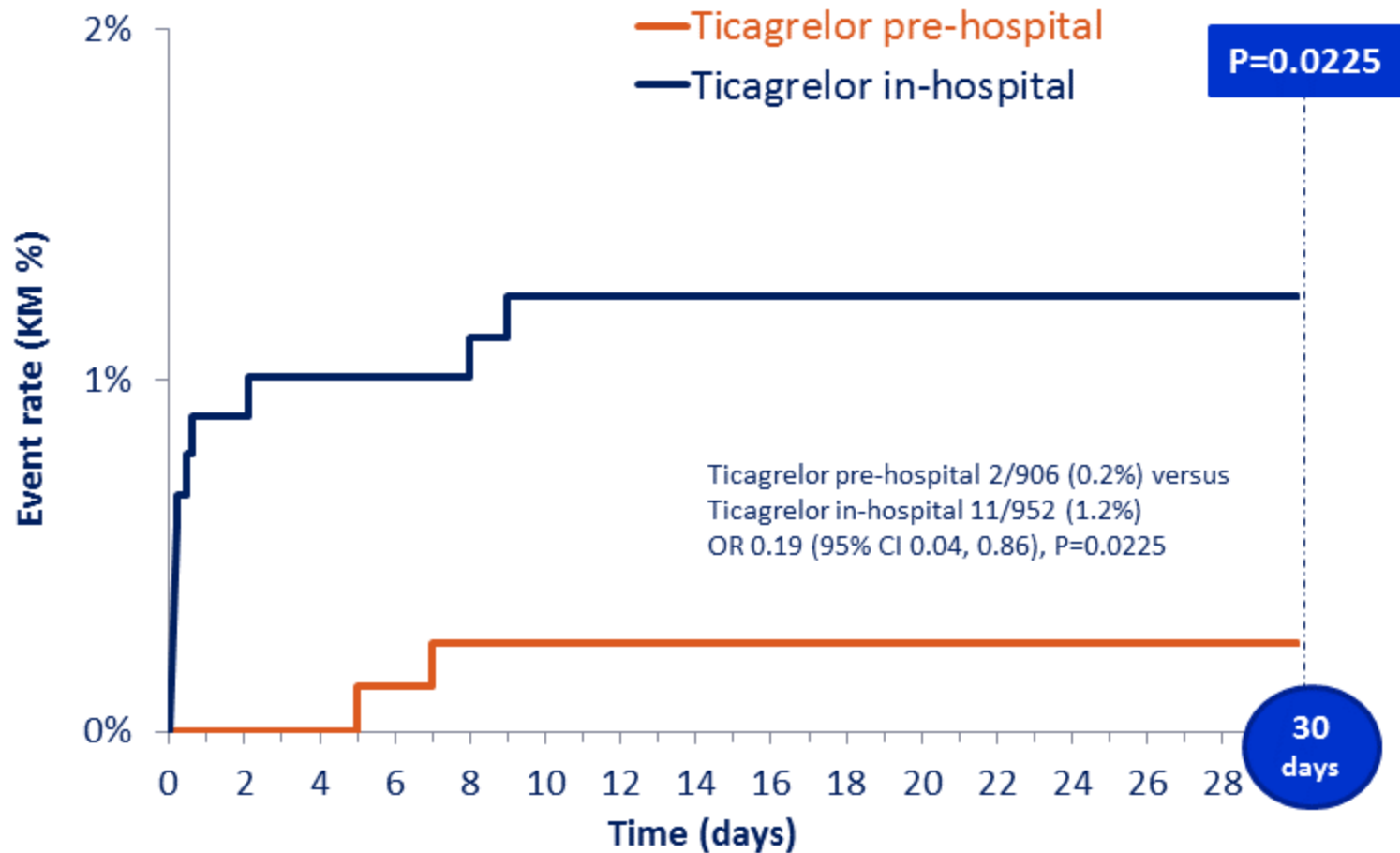
## Primärer Endpunkt

### TIMI 0-2 Patency



# ATLANTIC

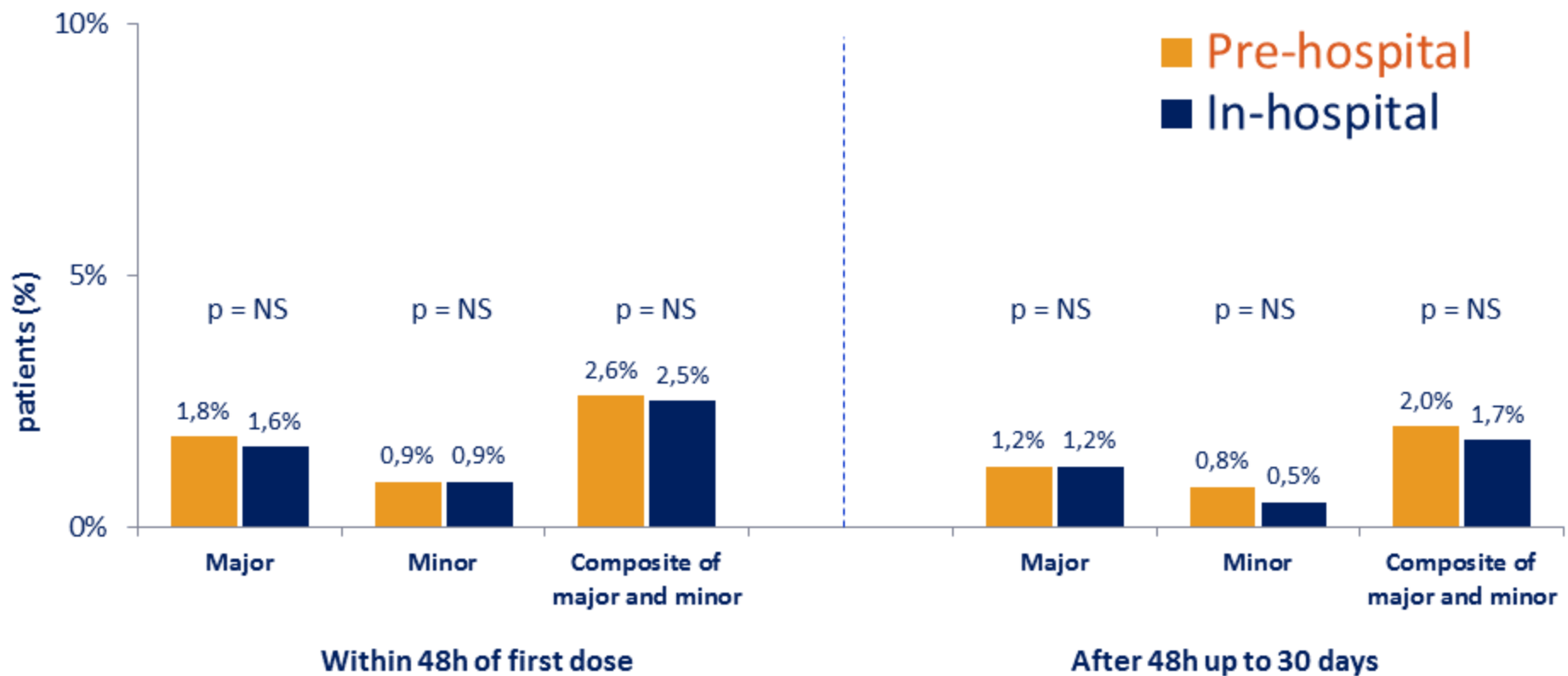
## Definitive Stent-Thrombosis bis Tag 30





# ATLANTIC

## Nicht-Bypass-assoziierte Blutungen





# Trial Design

NSTEMI + Troponin  $\geq 1.5$  times ULN local lab value  
Clopidogrel naive or on long term clopidogrel 75mg

n~4100 (event driven)

Randomize 1:1  
Double-blind

Prasugrel 30 mg  
(Pretreatment)

Coronary  
Angiography

Prasugrel 30 mg

PCI

Inactive  
(Non-pretreatment)

Coronary  
Angiography

Prasugrel 60 mg

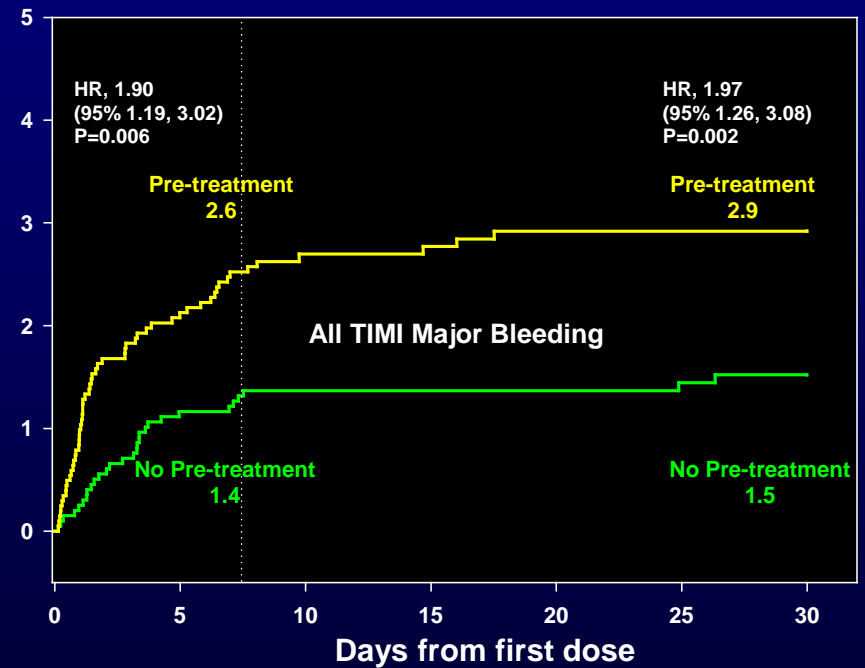
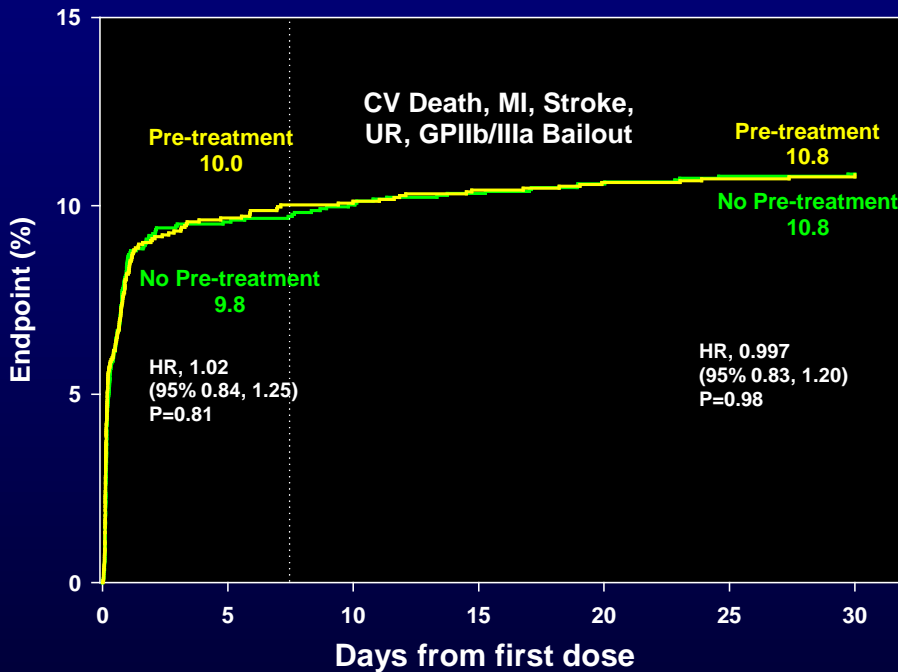
PCI

Prasugrel 10 mg or 5 mg (based on weight and age) for 30 days

Primary Endpoint

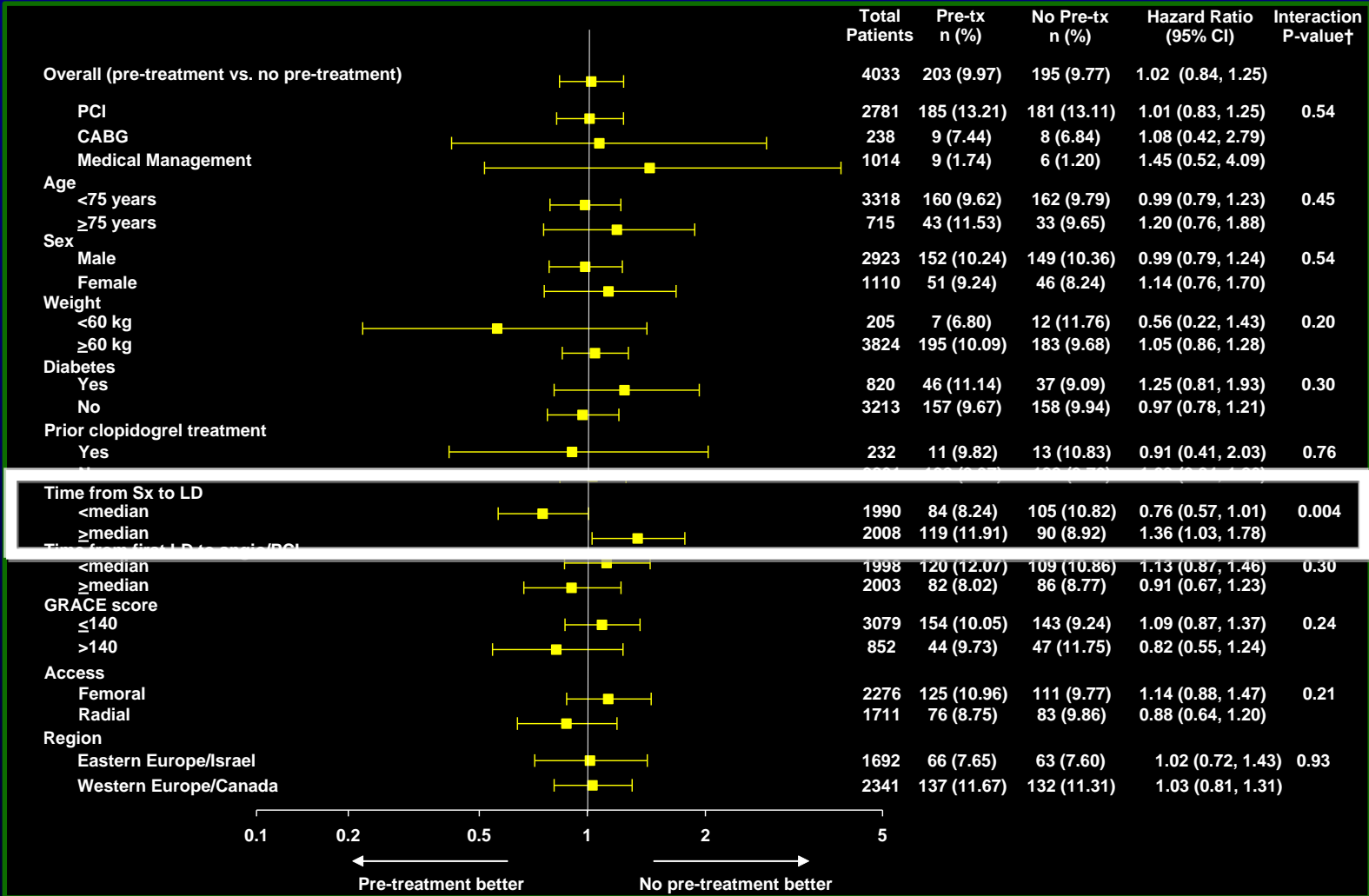
CV Death, MI, Stroke, Urgent Revascularization, GP IIb/IIIa inhibitor bailout at 7 days

# Primary Efficacy and Safety Endpoints (All Patients)





# 1° Efficacy Endpoint Through 7 Days for Prespecified Subgroups (All Patients)



\*Hazard ratio not evaluated for <10 events.

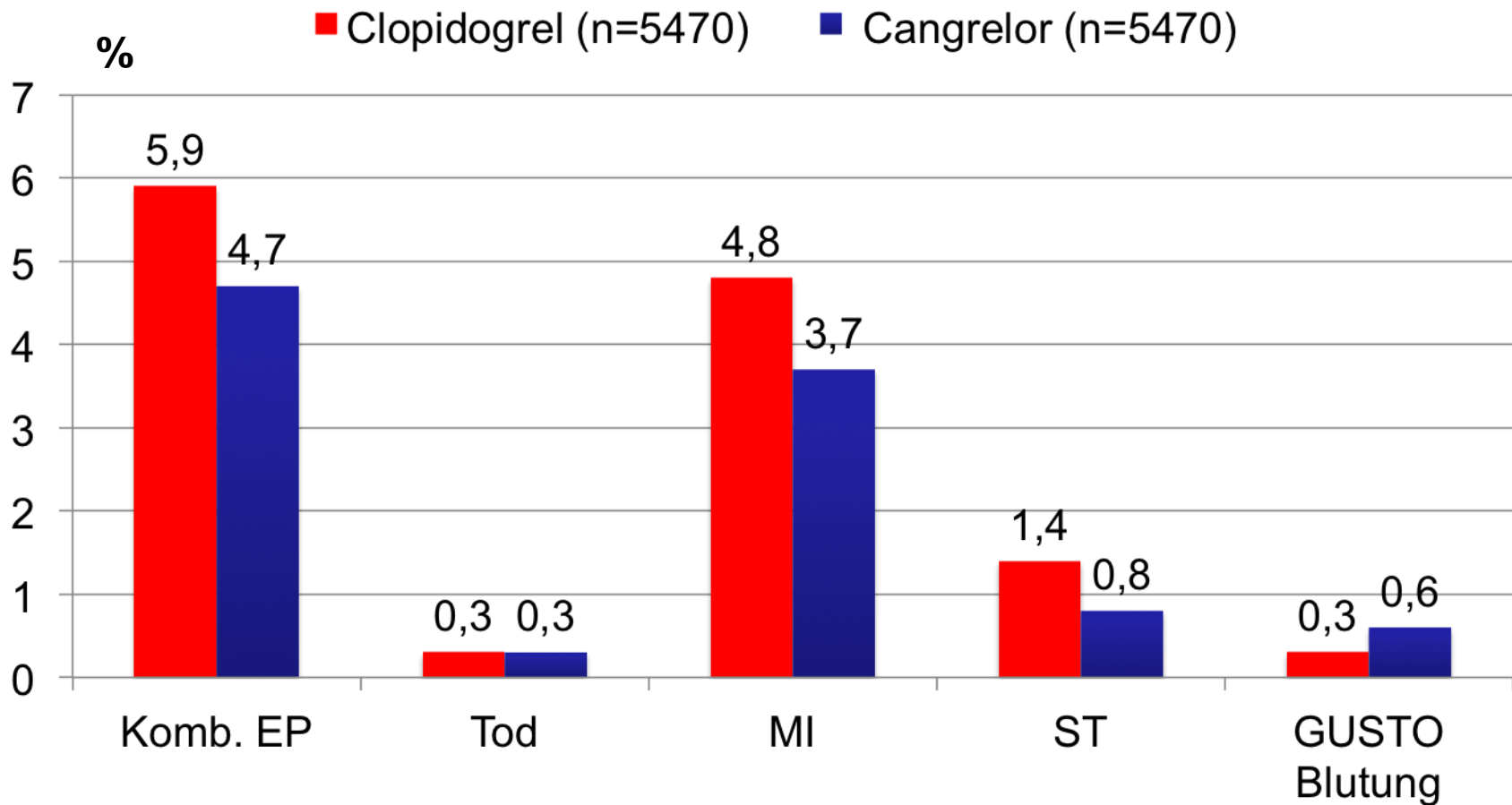
†Interaction p-value is from a Cox proportional hazards model with treatment, subgroup, and the treatment-by-subgroup interaction as fixed effects; PCI includes 11 patients with PCI + CABG.

# Für welche Patienten gilt ACOAST ?

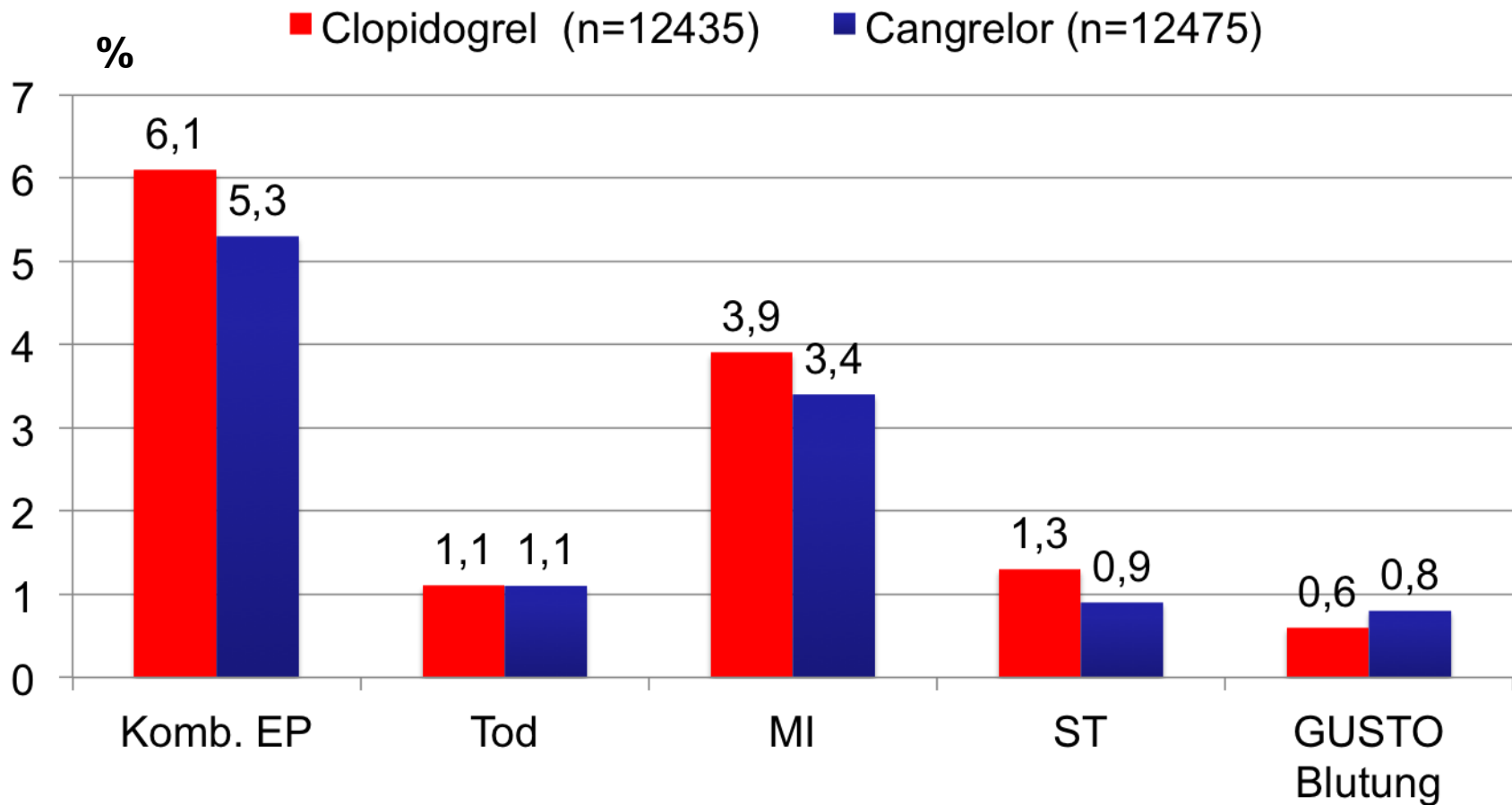
- ✓ Symptombdauer > 12 Stunden
- ✓ Angiographie < 24 Stunden nach Aufnahme
- ✓ Mittleres Risiko

# CHAMPION-PHOENIX

## Ergebnisse nach 48 Stunden



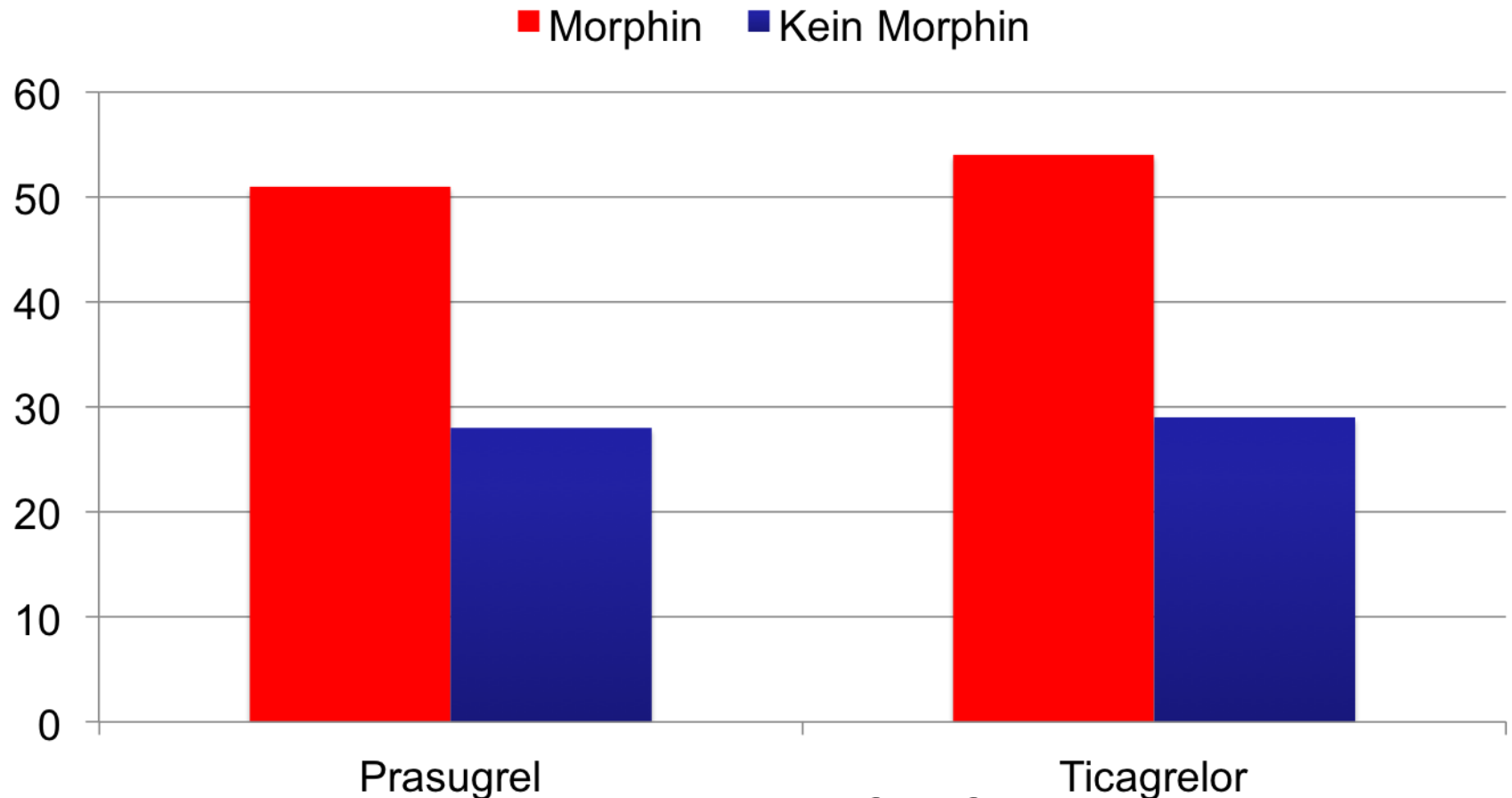
# Cangrelor – Meta-Analyse Ergebnisse nach 30 Tagen



*Steg G et al, Lancet 2013; 382: 1981-92*

# Einfluß von Morphin auf die Thrombozytenhemmung von ADP-Rezeptor-Antagonisten

Hohe residuale Thrombozytenaktivität (PRI >208 units)





# Zusammenfassung

- ✓ Clopidogrel benötigt > 4 Stunden um effektiv zu werden, aber auch die neuen ADP-Rezeptor Inhibitoren brauchen mehr als 2 Stunden
- ✓ Bei STEMI > 90% PCI, 1 % ACB-OP, Vorbehandlung klar empfohlen
- ✓ Gleiches gilt für NSTEMI mit andauernder Ischämie
- ✓ Bei NSTEMI-ACS PCI 50%, 10% ACB-OP, 40 % konservativ
- ✓ Nach ACCOAST keine Vorbehandlung bei stabilen Patienten (mittleres Risiko) mit NSTEMI und Angiographie < 12 Stunden
- ✓ Bei längeren Wartezeiten bis zur Angiographie oder noch unklarer Indikation zur Angiographie eher Vorbehandlung

# Cangrelor

- ✓ Intravenöser ADP-Rezeptor-Antagonist mit sofortiger Wirkung und kurzer Halbwertszeit, sichere Wirkung
- ✓ Klar indiziert bei Patienten die nicht schlucken können (Reanimation, kardiogener Schock)
- ✓ Bei gleichzeitiger Morphin-Gabe ?
- ✓ ACS mit PCI bei nicht vorbehandelten Patienten mit hohem thrombotischen Risiko