



H O S P I T A L D E
SANTAMARIA

Intervenção nos Síndromes Coronários Agudos

Desenvolvimentos Farmacológicos e Materiais

J. A. Duarte

Unidade de Cardiologia de Intervenção Joaquim Oliveira
Serviço de Cardiologia I – Centro Hospital de Lisboa Norte

Congresso Novas Fronteiras em Cardiologia
Ericeira, 9-11 de Fevereiro de 2013

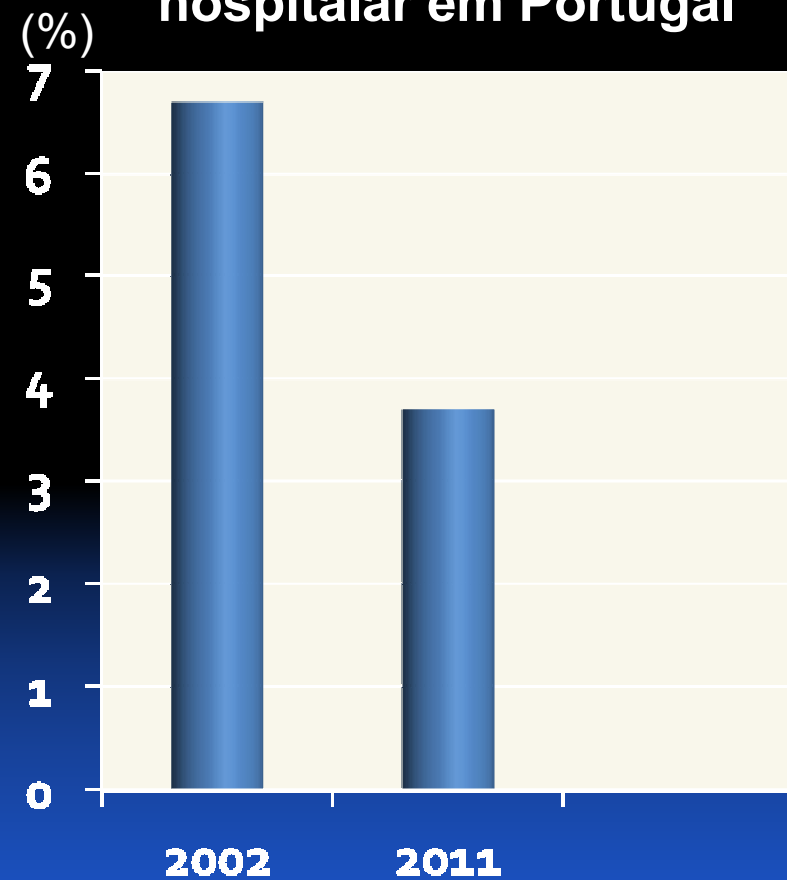
Síndromes Coronárias Agudas

Objectivos da terapêutica

Redução da mortalidade

Diminuição da recorrência de EC adversos

Mortalidade intra-hospitalar em Portugal



Síndromes Coronárias Agudas

Fármacos anti-plaquetários

Aspirina
Bloq recptores P2Y12
Inibidores GP IIb/IIIa

Dupla anti-agregação com Aspirina e Clopidogrel

Fármacos anti-trombóticos

Heparina NF
Heparinas BPM

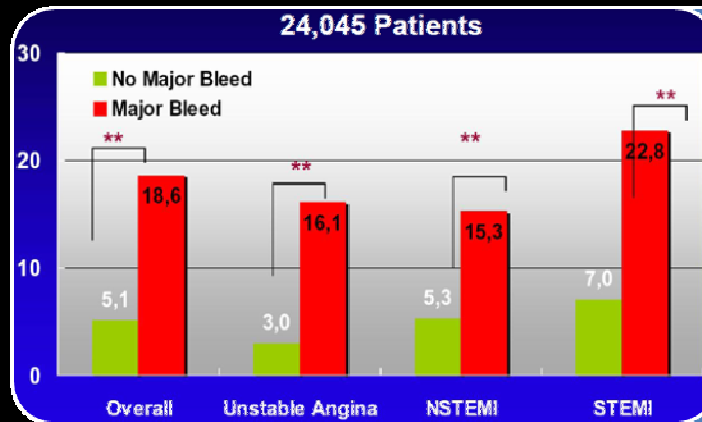
Heparina iv

Enoxaparina

Cardiologia de Intervenção

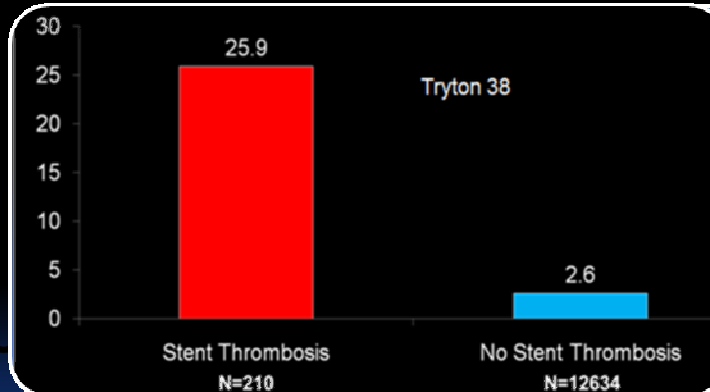
Stents metálicos
Stents revestidos

Síndromes Coronárias Agudas



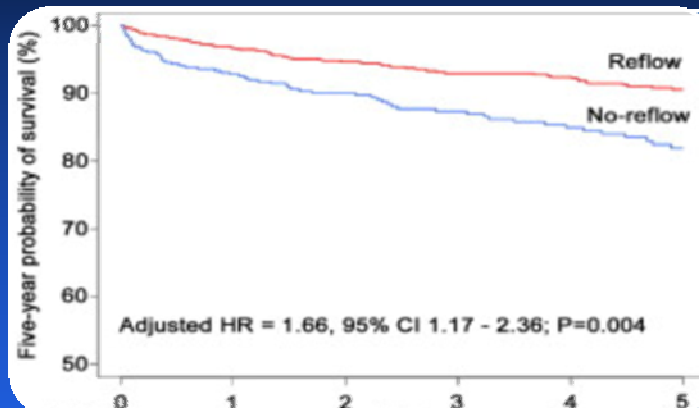
Complicações hemorrágicas

Eur Heart J 2003;24:1815



Trombose de stent

Triton Trial



No-reflow

*J Am Coll Cardiol.
2010;55(21):2383-89*

SÍNDROMES CORONÁRIOS AGUDOS

Novos fármacos

Novos Inibidores P2Y₁₂

Tienopiridinas: Prasugrel

Triazolopiridina: Ticagrelor, Cangrelor

Novos anti-trombóticos

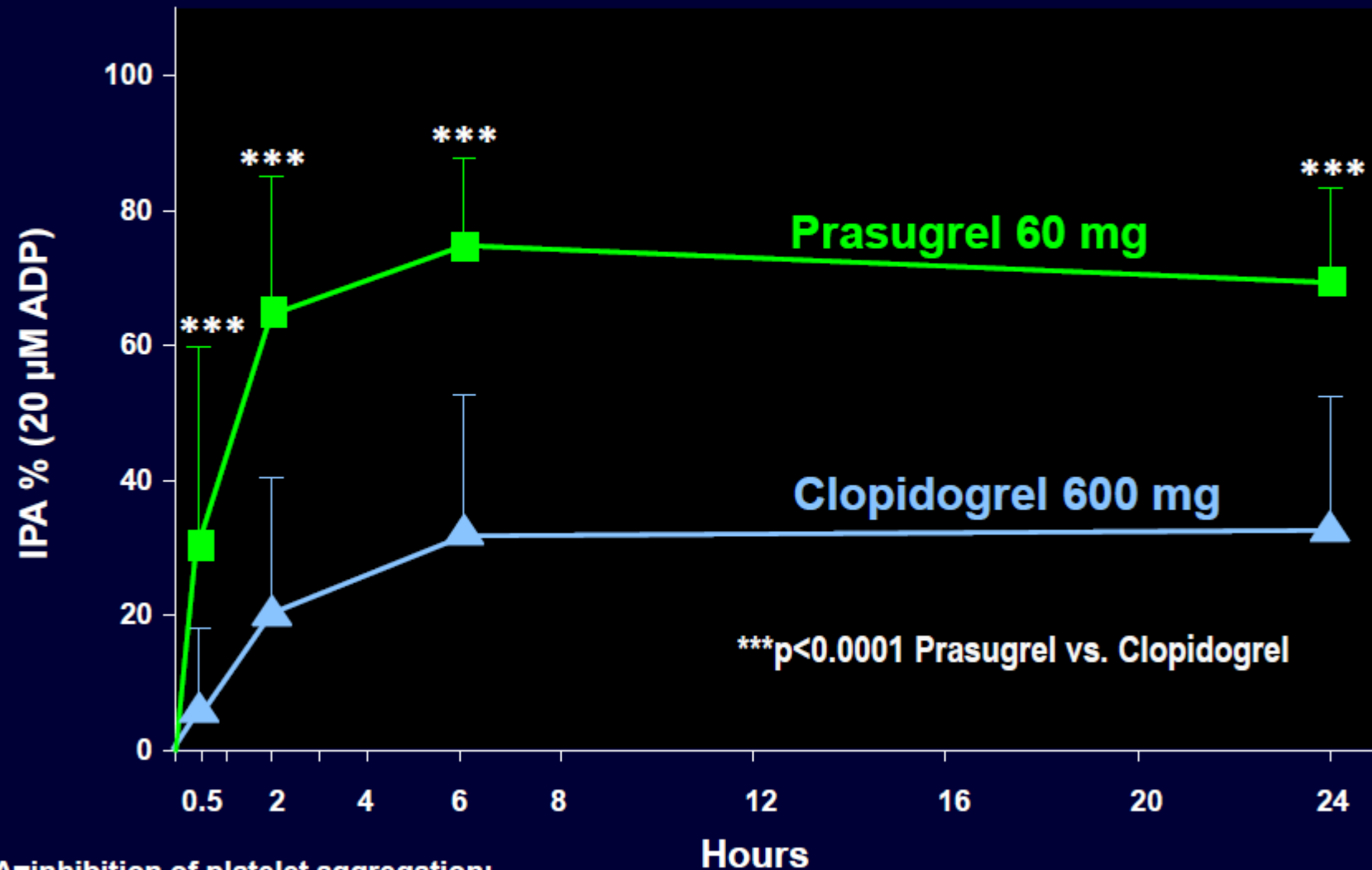
Inibidores indirectos do F Xa: Fondaparinux

Inibidores directos da Trombina: Bivaluridina

Clopidogrel versus Novos Inibidores

	CLOPIDOGREL	PRASUGREL	TICAGRELOR
Classe	tienopiridina	tienopiridina	triazolopiridina
reversibilidade	irreversível	irreversível	reversível
activação	Pro-droga limitada por metabolização	Pro-droga limitada por metabolização	Droga activa
Início de acção	2-4 h	30 min	30 min
Duração efeito	3-10 dias	5-10 dias	3-4 dias
Suspensão antes cirurgia	5 dias	7 dias	5 dias

Inhibition of Platelet Aggregation After Loading Dose in Patients With Elective PCI



IPA=inhibition of platelet aggregation;
PCI=Percutaneous coronary intervention

Wiviott SD et al. *Circulation* 2007;116(25):2923-2932

TRITON-TIMI 38

EAM com supra ST ou AI/EAM sem supra ST e ICP Planeada

ASA

N= 13,600

↓
Randomização

CLOPIDOGREL
300 mg LD/ 75 mg/dia

PRASUGREL
60 mg LD/ 10 mg/dia

Follow-up médio - 12 months

Endpoint 1º: MCV, EM, AVC

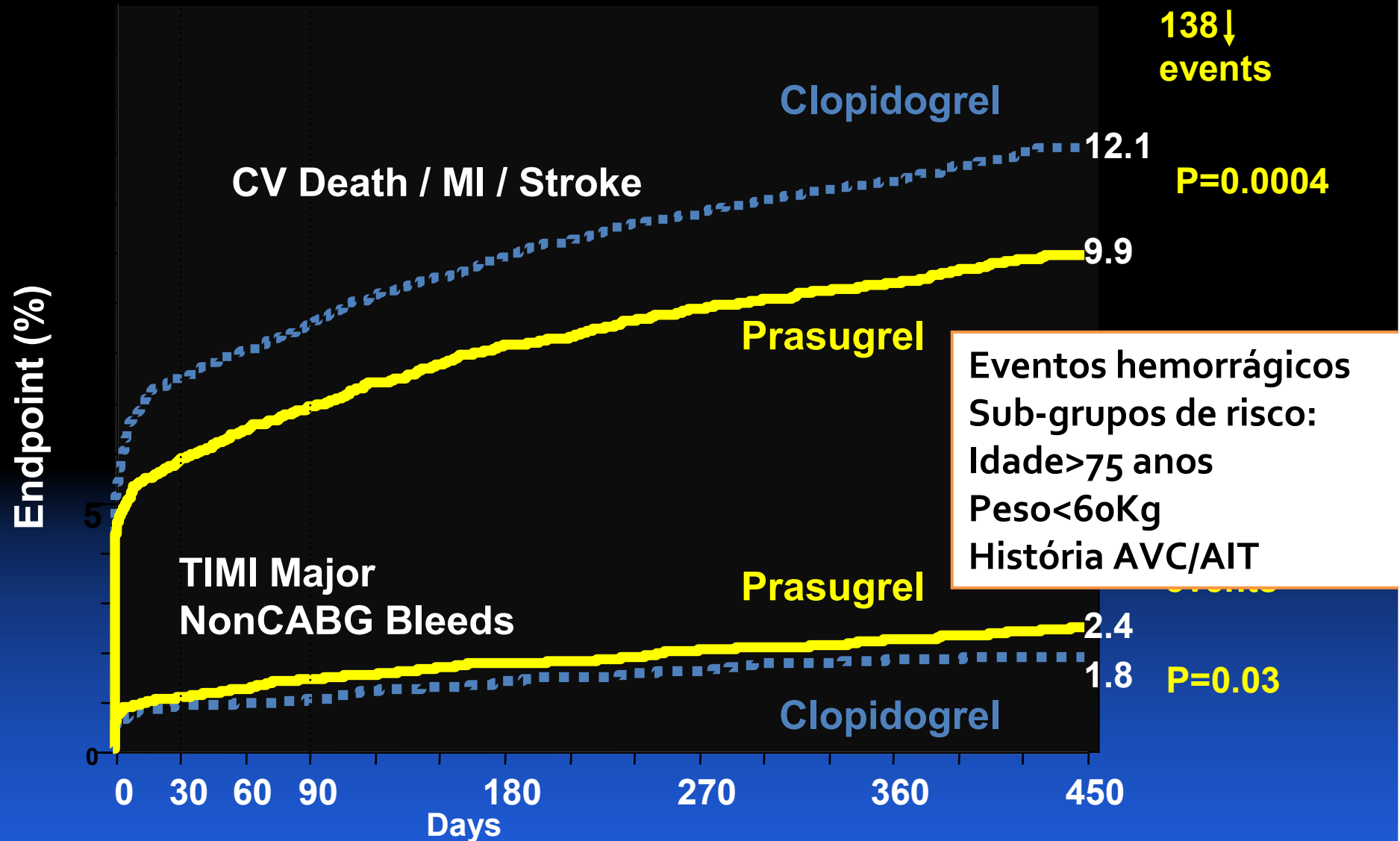
Endpoints 2º: MCV, EM, AVC, Re-hosp/Rec Isquemia, TVR
Trombose Stent

Segurança: Hemorragias major (TIMI), Hemorragias graves

Wiviott SS et al. N Eng J Med 2007;357:2001-15

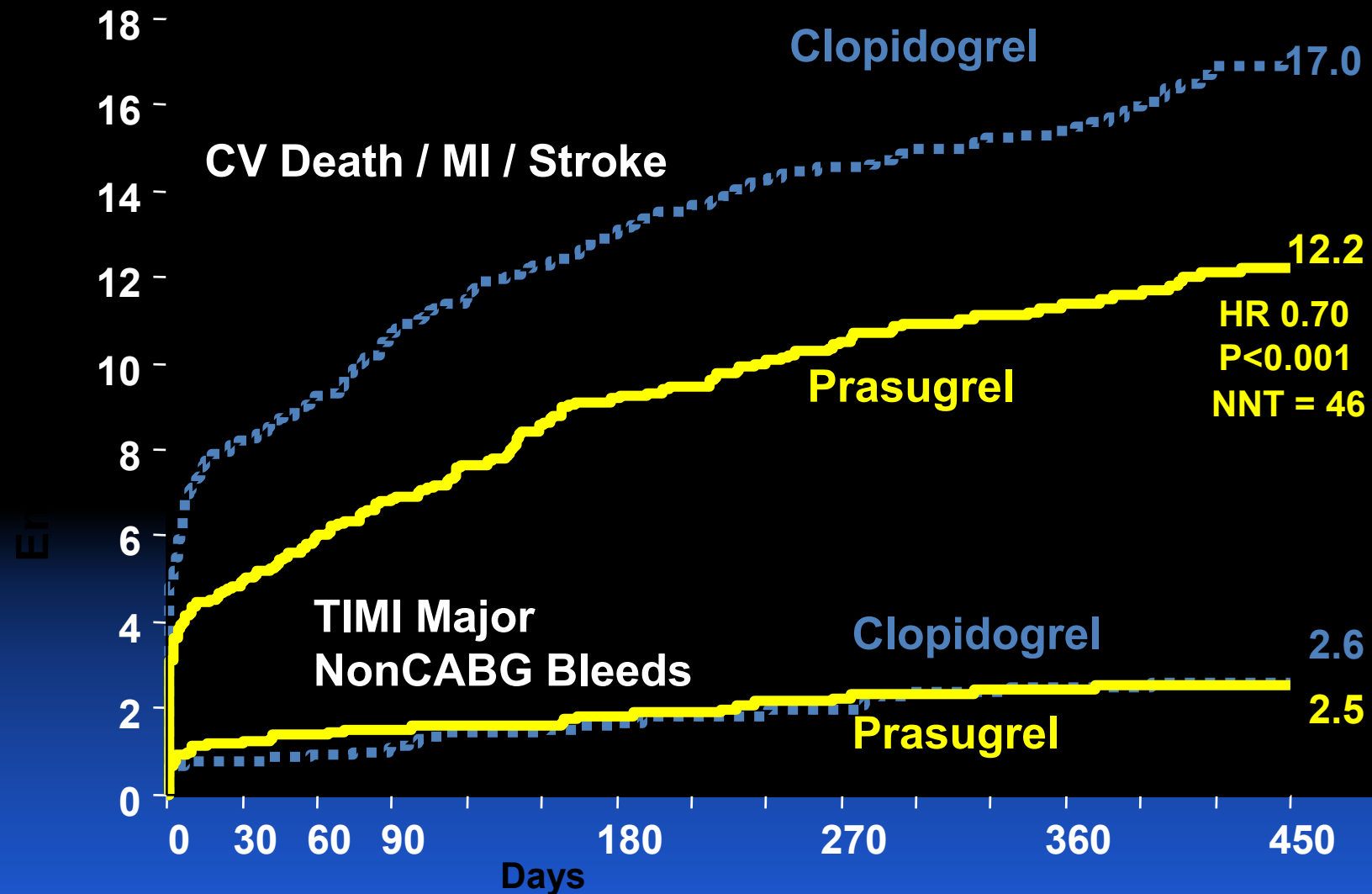
TRITON-TIMI 38 Trial

Balço entre Eficácia e Segurança



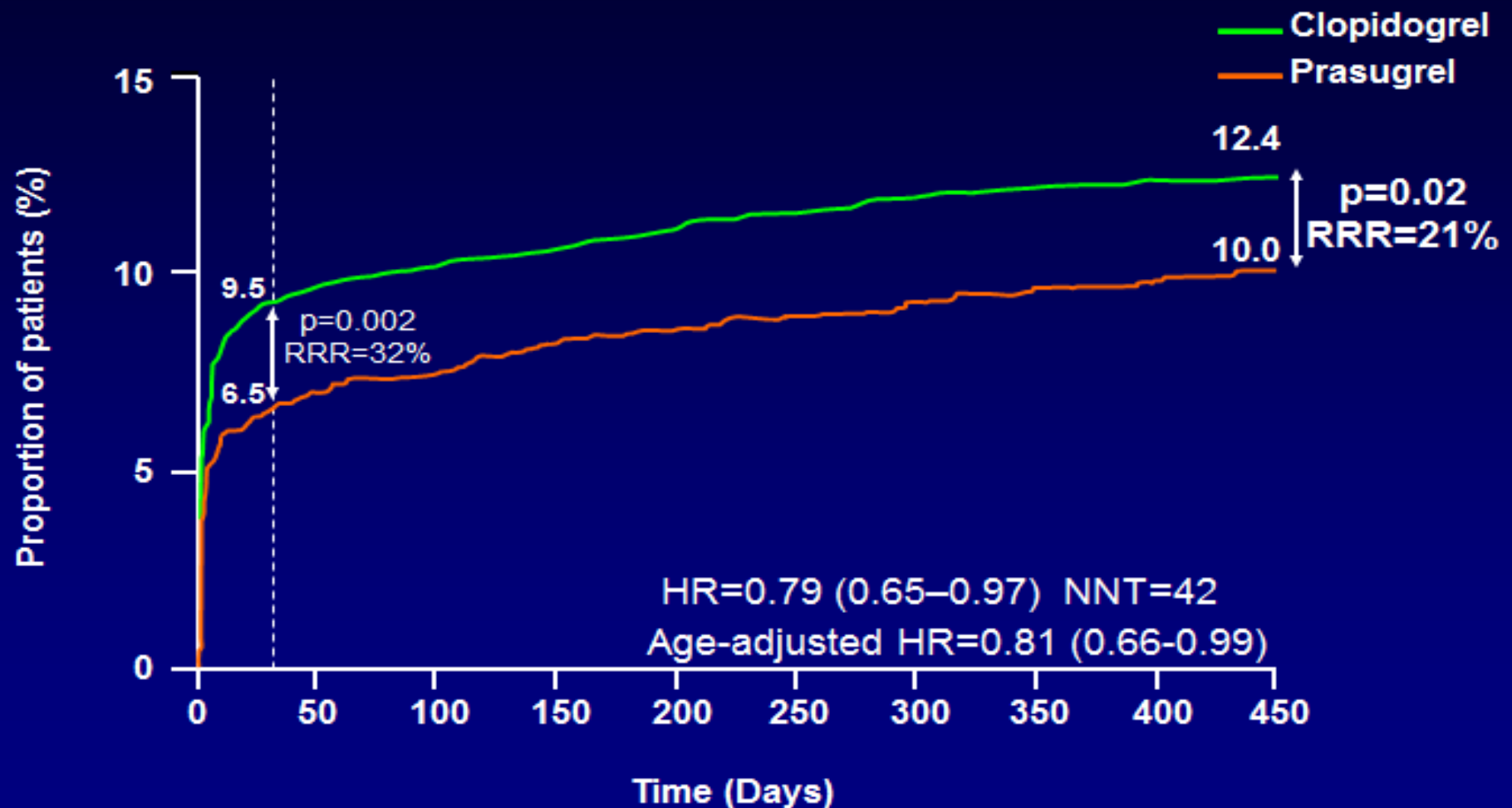
TRITON – Diabéticos

N=3146



TRITON – EAM com Supra ST

Primary EP (CV death, MI and stroke at 15 months)



Estudo PLATO

**EAM sem ST (risco moderado/elevado) EAM com ST
(se PCI), tratados ou não previamente com Clopidogrel
(N=18,624)**

Clopidogrel (n=9291)

**Clopidogrel antes: sem dose de carga;
Sem Clopidogrel: 300 mg de dose de carga
Manutenção: 75 mg por dia
(300 mg adiciona pré PCI)**

Ticagrelor (n=9333)

**Dose de carga -180 mg
Dose de manutenção-90 mg 2x/dia
(dose adicional de 90 mg pre-PCI)**

6–12 meses

Endpoitn primário: MCV+ EM + AVC

Segurança: Total de hemorragias major

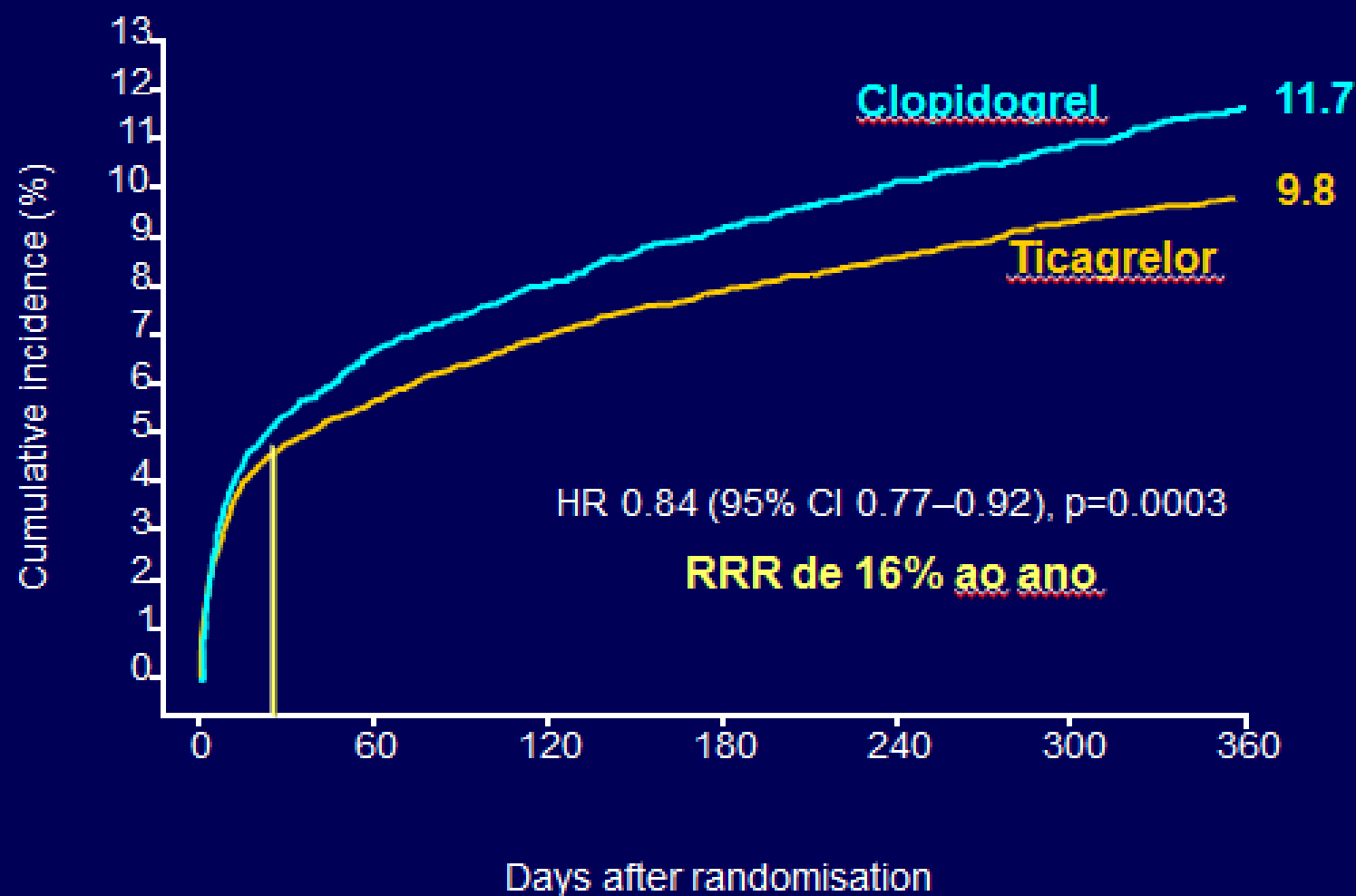
James S, et al. Am Heart J. 2009;157:599-605

Wallentin L, et al. N Engl J Med. 2009;361:1045-1057

Eficácia

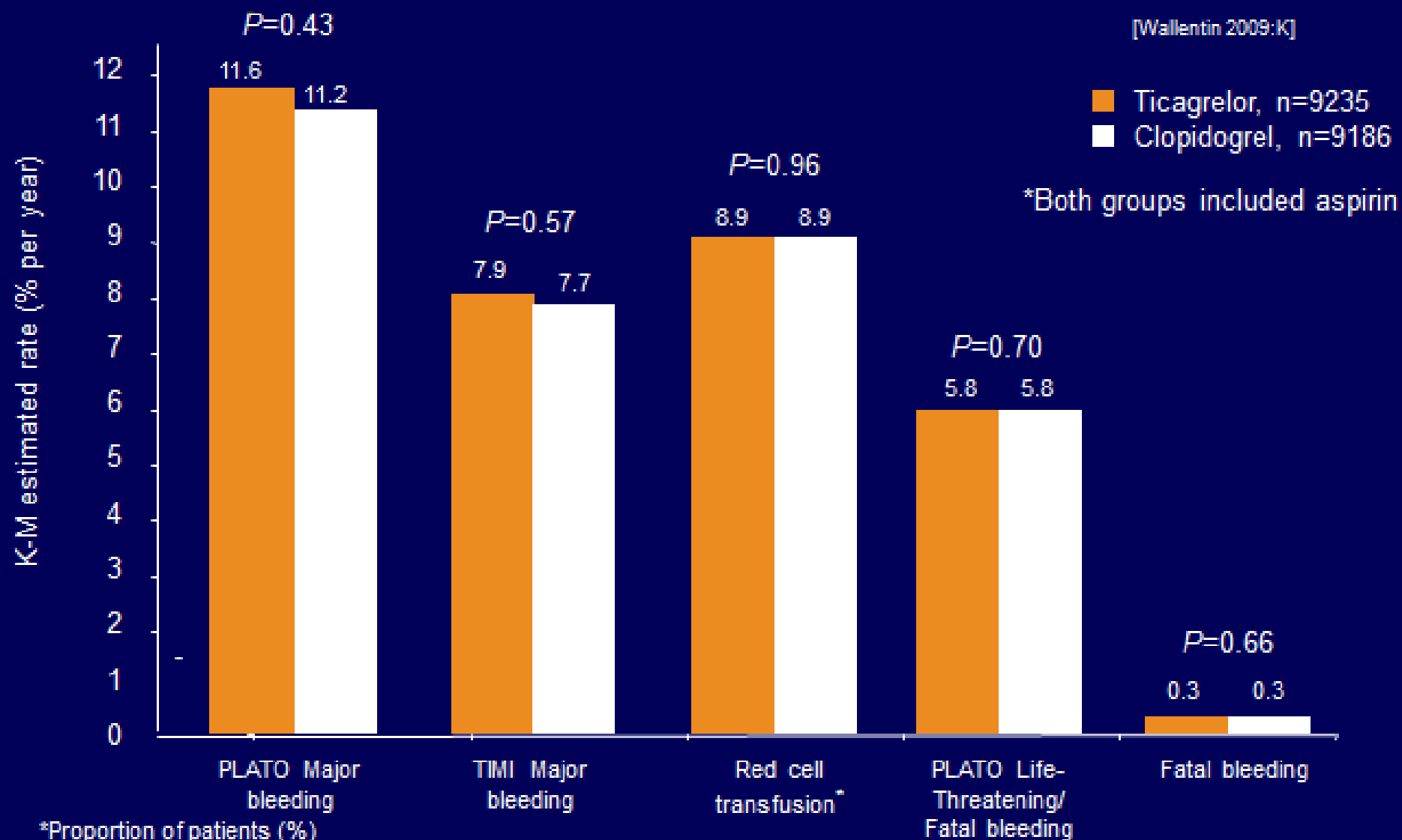
(Morte CV, EM, AVC)

PLATO



PLATO: Major bleeding

[Wallentin 2009:K]



Wallentin L, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-1057

Hierarchical testing of major efficacy endpoints



Endpoint*	Ticagrelor (n=4,201)	Clopidogrel (n=4,229)	HR for ticagrelor (95% CI)	p- value†
Primary endpoint, %				
CV death + MI + stroke	9.3	11.0	0.85 (0.74–0.97)	0.02
Secondary endpoints, %				
Total death + MI + stroke	9.7	11.5	0.84 (0.73–0.96)	0.01
CV death + MI + stroke + ischaemia + TIA + arterial thrombotic events	13.4	15.4	0.86 (0.76–0.96)	0.01
MI	4.7	6.1	0.77 (0.63–0.93)	0.01
CV death	4.5	5.4	0.84 (0.69–1.03)	0.09
Stroke	1.6	1.0	1.45 (0.98–2.17)	0.07
All-cause mortality	4.9	6.0	0.82 (0.68–0.99)	0.04

The percentages are K-M estimates of the rate of the endpoint at 12 months. Patients could have had more than one type of endpoint.

†By univariate Cox model

PLATO – Conclusões:

Tricagrelor, em doentes com EAM com supra ST e submetidos a PCI, em comparação com o Clopidogrel, associa-se a redução:

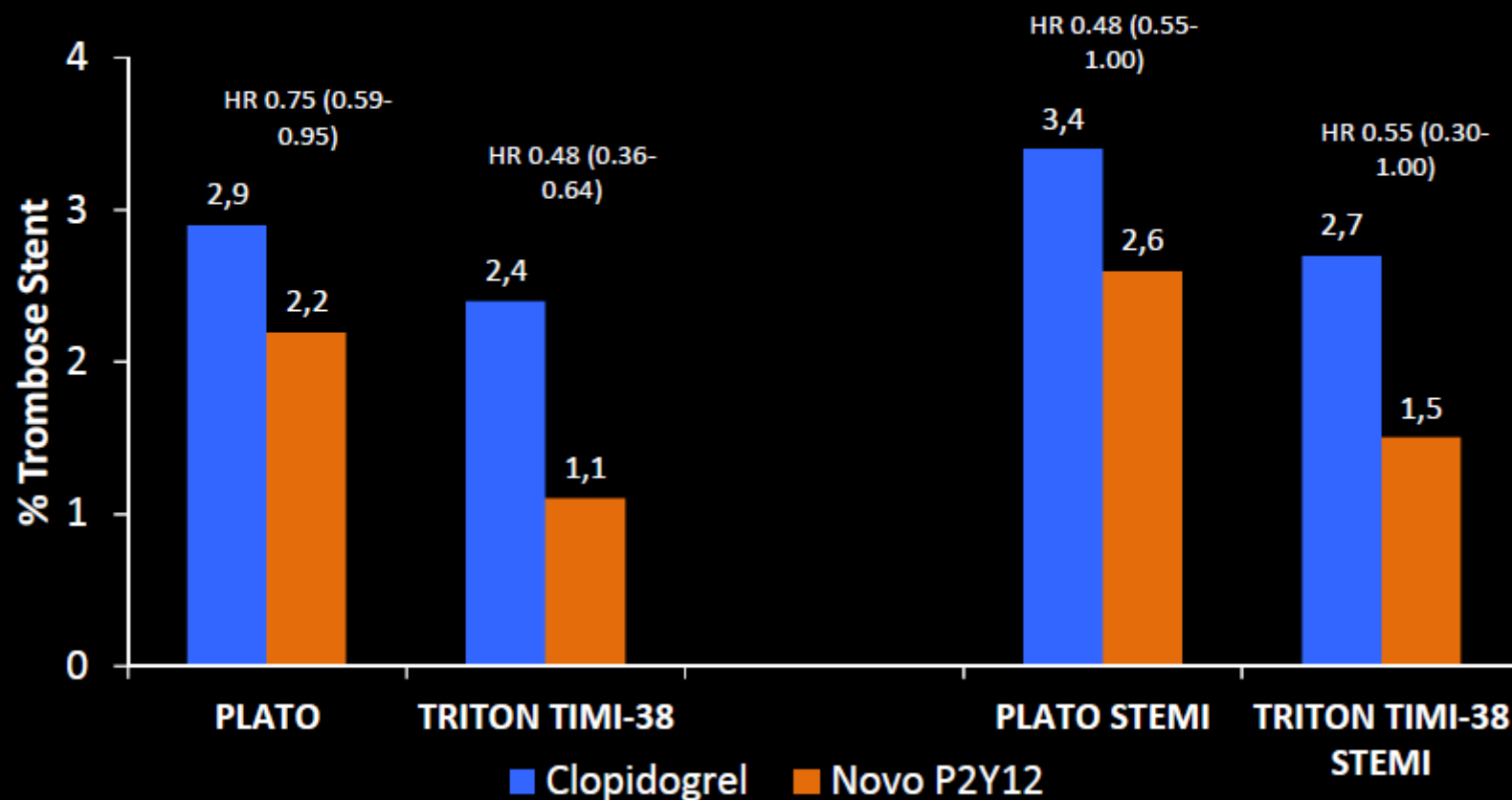
- ✓ **Endpoint composto: mortalidade CV, EM ou AVC**
- ✓ **Mortalidade total**

Sem aumento do risco de hemorragias major

Ticagrelor : nova terapêutica standard nos doentes com EAM com supra de ST, quando se opta pela PCI

NOVOS INIBIDORES P2Y₁₂: EVIDÊNCIA CLÍNICA

RISCO TROMBOSE STENT



*Trombose Stent Definitiva / Provável; tempo de seguimento diferente entre ensaios

Wallentin L. N Engl J Med 2009; 361:1045-1057
Wiviott S. New Engl J Med 2007;357:2001-2015
Steg P. Circulation 2010;122:2131-2141
Montalescot G. Lancet 2009; 373: 723-31

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Platelet Inhibition with Cangrelor in Patients Undergoing PCI

CHAMPION PCI Trial

Cangrelor

Administração:
Via endo-venosa

Semi-vida:
3-5 minutos

CONCLUSIONS

Cangrelor, when administered intravenously 30 minutes before PCI and continued for 2 hours after PCI, was not superior to an oral loading dose of 600 mg of clopidogrel, administered 30 minutes before PCI, in reducing the composite end point of death from any cause, myocardial infarction, or ischemia-driven revascularization at 48 hours. (ClinicalTrials.gov number, NCT00305162.)

Recomendações para a AA Plaquetária

www.escardio.org/guidelines

European Heart Journal 2012 - doi:10.1093/eurheartj/ehs215



- Doentes com EAM com Supra de ST referenciados para ICP, quer o Prasugrel, quer o Ticagrelor têm indicação Classe IB
- Doentes com EAM sem Supra de ST - preferência de um destes fármacos, em relação ao Clopidogrel (Classe IB)
- O Ticagrelor está indicado em todos os doentes com SCA, independentemente da estratégia a escolher
- A recomendação para a utilização do Prasugrel requer o conhecimento da anatomia coronária e a realização de ICP
- Nos SCA o Clopidogrel só deve ser escolhido se houver CI para a utilização dos novos fármacos ou no caso destes não estarem disponíveis.

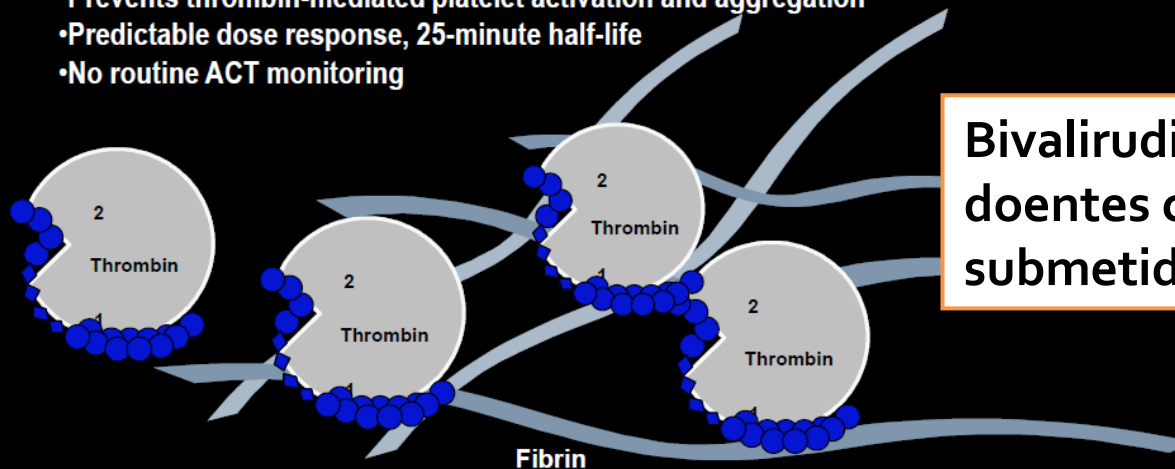
Novos Anti-Trombóticos

Bivalirudin and Provisional Glycoprotein IIb/IIIa Blockade Compared With Heparin and Planned Glycoprotein IIb/IIIa Blockade During Percutaneous Coronary Intervention
REPLACE-2 Randomized Trial

JAMA 2003;289:853-63

Bivalirudin Mechanism of Action

- Thrombin-specific anticoagulant
- Directly inhibits circulating and clot-bound thrombin
- Prevents thrombin-mediated platelet activation and aggregation
- Predictable dose response, 25-minute half-life
- No routine ACT monitoring



i.v. bolus of 0.75 mg/kg, followed by an i.v. infusion of 1.75 mg/kg/hour for the duration of the PCI procedure.

Eventos isquêmicos em doentes submetidos a ICP

Bivalirudina+IGP Ib/IIa

✓ Não inferior a Heparina+IGP

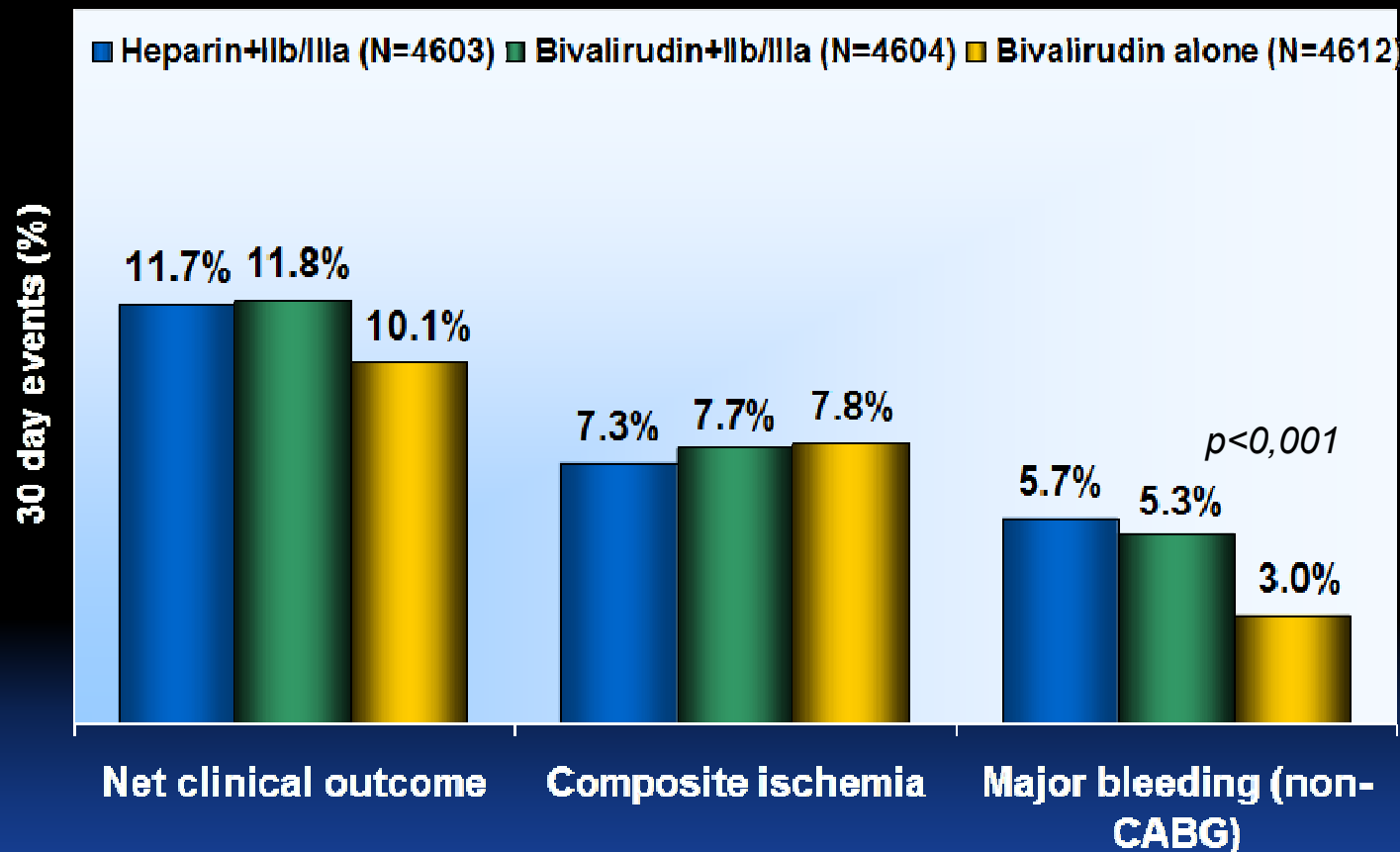
Ib/IIIa

✓ Redução significativa dos eventos

Bivalirudina recomendado nos doentes com EAM sem supra ST submetidos a ICP urgente ou electiva

ACUITY

EAM sem supra ST
risco moderado/grave



- Não inferioridade da Bilavirudina
- Bilavirudina: redução significativa dos eventos hemorrágicos

Bivalirudina versus Heparina + IG IIb/IIIa em Angioplastia Primária HORIZONS AMI

Resultados aos 30 dias

- Redução significativa dos ECA
- (12,2% versus 9,3%)
- Aumento do risco de trombose de stent de 1% nas primeiras 24 horas, mas sem diferenças após este período

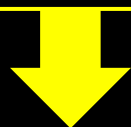
Resultados aos 3 anos

- Hemorragia major: redução significativa de 36%
- Reenfarte: diminuição de 24%, sem diferença significativa quanto à TS, AVC ou TVR
- Mortalidade Cardíaca: redução de 40%
- Todas as causas de morte: redução de 25%

Novos Anti-Trombóticos

OASIS 5 TRIAL

Doentes com EAM sem supra ST e com idade > 60 anos



Randomização

n=20.078

ASA, Clopidogrel, IGP IIb/IIIa, caterismo e ICPC planeada

Fondaparinux – 2,5 mg 1x/dia

Enoxaparina: 1 mg/K 2x/dia sc

ICP < 6 h: Fondap 2,5 mg iv, com ou sem IGP IIb/IIIa
ICP < 6 h : Fondap 2,5 mg iv, com ou sem IGP IIb/IIIa

ICP < 6 h, sem dose adicional de HNF
ICP > 6 HNF iv
com IGP IIb/IIIa – 65 U Kg peso
sem IGP lib/IIIa – 100 U/Kg peso

Primário: **Eficácia:** Morte, EAM, isquemia refractária aos 9 dias
Segurança: Hemorragias major aos 9 dias
Risco/benefício: Morte, EM, isquemia refractária, hemorragias major aso 9 dias

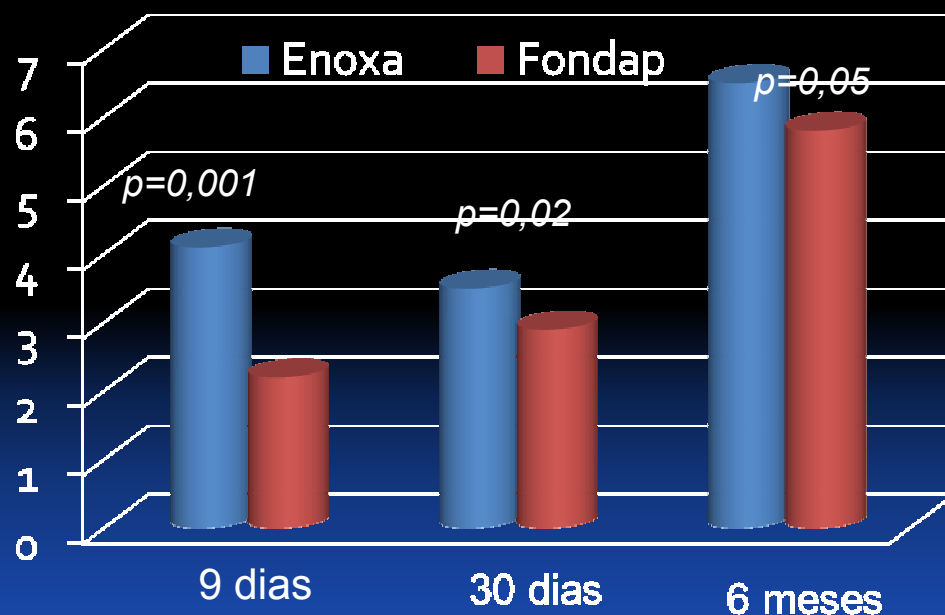
Secundário: Itens acima - aos 30 dias e aos 6 meses

Hipótese: Não inferioridade

OASIS 5 TRIAL

Resultados:

Complicações hemorrágicas



Morte, EM ou Isquemia refractária

	Enoxa	Fondaparinux
9 dias	5,7%	5,8%
6 meses	12,5%	11,5% (p=0,007)

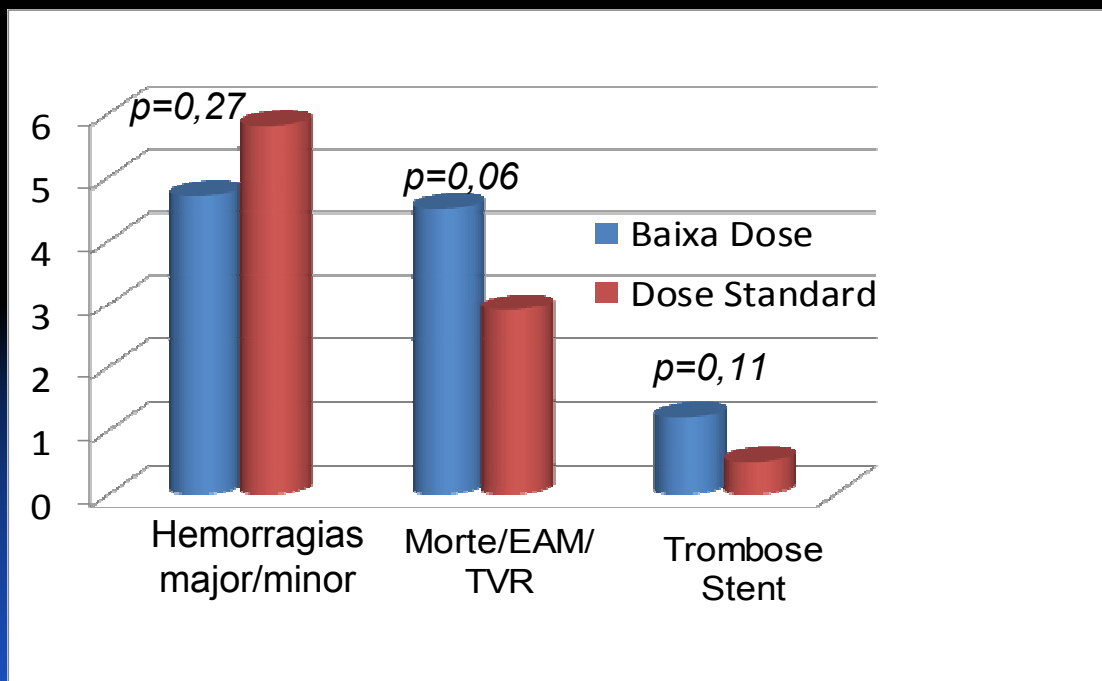
Doentes submetidos a ICP Complicações hemorrágicas aos 9 dias

Enoxaparina	Fondaparinux
5,1%	2,4% (p<0,001)

FUTURA/OASIS-8

EAM sem Supra ST tratados com fondaparinux 2.5 mg sc.
HNF 50 U/kg e inibidores GP IIb/IIIa (n = 1.024) vs. HNF 60 U/kg com
inibidores GP IIb/IIIa ou 85 U/kg sem inibidores GP IIb/IIIa (n = 1.002).

Evolução às 48 horas



Conclusões:

- Dose baixa de heparina e dose standard com taxa de eventos hemorrágicos semelhantes
- Dose baixa de heparina associada a aumento de eventos isquêmicos

Recomendação:
Dose standard de Heparina durante a ICPC nos doentes tratados com Fondaparinux

EAM Sem Supra de ST – Recomendações para Anticoagulação

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
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 GPIIb/IIIa receptor inhibitors) should be added at the time of PCI.	I	B
Enoxaparin (1 mg/kg twice daily) is recommended when fondaparinux is not available.	I	B
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 GPIIb/IIIa receptor inhibitors are recommended as an alternative to UFH plus GPIIb/IIIa receptor inhibitors in patients with an intended urgent or early invasive strategy, particularly in patients with a high risk of bleeding.	I	B

Recommendations	Class	Level
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

Embolização Distal

Efeito Dominó



No-reflow foi diagnosticado em 29% dos 1406 doentes com EAM com Supra ST submetidos a ICP primária*

Factor predictor independente da área de enfarte e da mortalidade aos 5 anos (18,2%/9,5%)

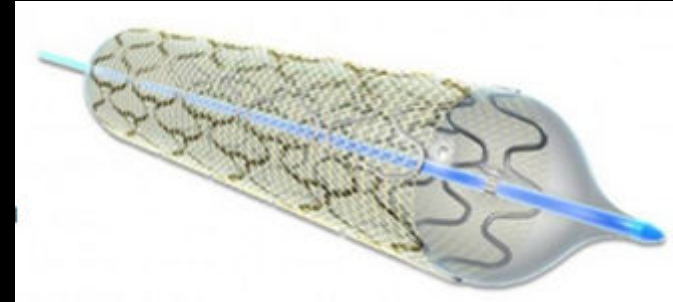
Proteção distal – sem benefício na Angioplastia primária

Aspiração de trombos: algum benefício versus pré-dilatação na angioplastia primária (Classe IIa-B)

**Gjin Ndrepepa, Journal of the American College of Cardiology, 2010; 55: 2383-89*

Novos Stents no EA Miocárdio com Supra ST

MGuard Stent



- Stent não-farmacológico com balão-expansível
- Montado sobre um balão semi-complacente, compatível com cateter 5 Fr
- Contém uma malha de fibras microscópicas de polietileno tereftalato, com a finalidade de prevenir a embolização de fragmentos da placa aterotrombótica
- Hastes de aço inoxidável 316L de baixo perfil (150 μ m)
- Marcas Radiopacas - Proximal e Distal

Master Trial

Estudo randomizado

432 doentes com EAM com Supra ST
dor <12 hrs, lesões de novo



Pré-dilatação/ou Aspiração
TIMI 2 ou 3



R
1:1



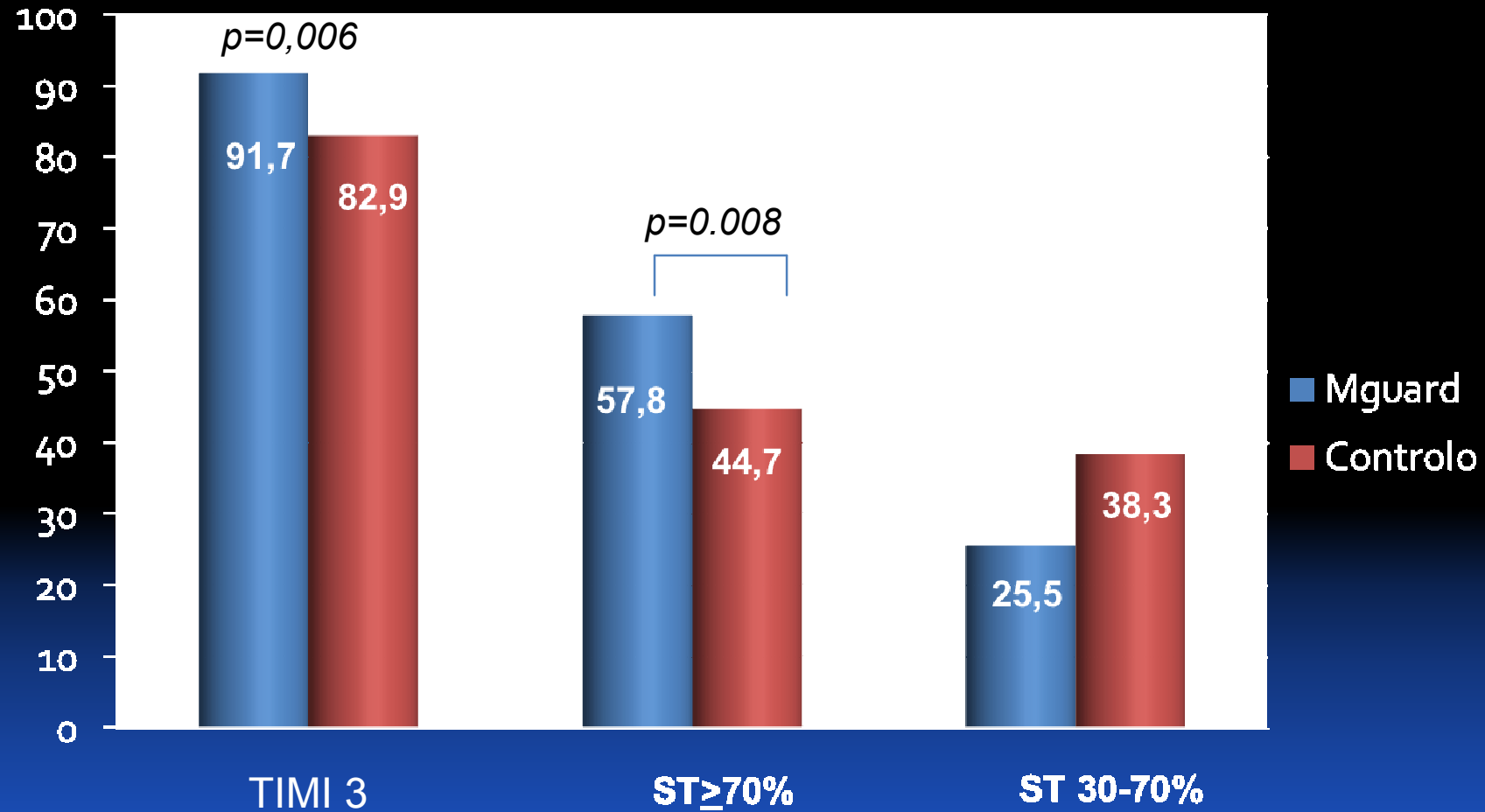
MGuard stent



BMS or DES

Endpoint Primário: resolução completa do ST (aos 60-90 min)
Endpoints Secundários: Fluxo TIMI, MBG, MACE (30d, 6m, 12m)

Master Trial - Resultados



Novos Stents no EA Miocárdio com Supra ST

Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Stents in Acute Myocardial Infarction: Results From the APPOSITION II Study

Self-Expanding Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

JAmCollCardiol Interv 2012;5:1209–19

Conclusões:

- ✓ A “má aposição” dos struts (avaliada ao 3º dia) é significativa menor nos doentes com EAM com Supra ST tratados com o stent auto-expansível, em relação ao stent convencional.
- ✓ O impacto desta diferença no prognóstico e no risco de trombose tardia, carece de avaliação com mais estudos, no futuro.

Novos Stents no EA Miocárdio com Supra ST

ORIGINAL CONTRIBUTION

Effect of Biolimus-Eluting Stents With Biodegradable Polymer vs Bare-Metal Stents on Cardiovascular Events Among Patients With Acute Myocardial Infarction

The COMFORTABLE AMI Randomized Trial

JAMA. 2012;308(8):777-787



Scan for Author Video Interview

Comparação entre DES com biolimus e BMS com polímero biodegradável na Angioplastia primária

1161 doentes com EAM com Supra ST

MACE a 1 ano: 4,3 versus 8,7% ($p=0,004$)
A diferença deve-se a menor risco de reenfarte no vaso alvo e de isquemia relacionada com a lesão alvo

Novos Stents no EA Miocárdio com Supra ST

Polímeros biocompatíveis ou biodegradáveis

		Follow Up	Death	Cardiac Death	IAM	TVR	TLR	ST	MACE
EUCATAX N=422 (98)	PES	2 Years	3.8	2.4	3.8	14.7	12.3	1.9	16.1
	BMS		5.7	2.8	2.4	19.1	17.6	2.4	24.6
	P=Value		0.35	0.76	0.39	0.19	0.08	1.0	0.03
SPIRIT II N=299 (93)	EES	4 Years		0.5	3.6		5.9	1	7.7
	TAXUS			4.5	7.5		12.7	3	16.4
	P=Value			0.05	0.19		0.07	NS	0.056
SPIRIT III N=976 (94)	EES	5 Years	10.1	2.8	4.6	8.5	8.7	1.4	13.7
	TAXUS		5.9	4.5	7.0	11.3	12.3	1.6	20.2
	P= Value		0.02	0.23	0.15	0.19	0.10	0.82	0.007
SPIRIT IV N=3690 (73)	EES	3 Years	3.2	1.4	3.0		6.2	0.59	
	TAXUS		5.1	1.9	4.6		7.8	1.60	
	P= Value		0.02	0.31	0.02		0.06	0.003	
LEADERS N=1707 (95)	BES	4 Years	9.0	6.0	8.0	13	10	3.0	
	SES		10	7.0	9.0	16	13	5.0	
	P=Value		0.47	0.51	0.80	0.09	0.10	0.20	

BMS: Bare-metal stent; EUCATAX: Trial Comparing a Paclitaxel-Eluting Stent with Biodegradable Polymer Versus a Bare-Metal Stent; LEADERS: Limus Eluted From a Durable Versus Erodable Stent Coating; MACE: Major adverse cardiac event; MI: Myocardial infarction; NSTEMI: Non-ST-elevation myocardial infarction; PES: Paclitaxel-eluting stent; SPIRIT: Trial Comparing Everolimus-Eluting Stent with Paclitaxel-Eluted Stent; ST: Stent thrombosis; STEMI: ST-elevation myocardial infarction; TLF: Target lesion failure; TLR: Target lesion revascularization; TVF: Target vessel failure; TVR: Target vessel revascularization.

P2Y₁₂ Switching Algorithms (Off-Label)

Drug #1	Drug #2	Recommendation
Clopidogrel	Prasugrel	Switch to prasugrel 10 mg/day* on next dose; consider reload if concerned about ST in next 24-48 hours
Clopidogrel	Ticagrelor	Switch to ticagrelor 90 mg/day on next dose; consider reload if concerned about ST in next 24-48 hours
Prasugrel	Clopidogrel	Switch to clopidogrel 75 mg/day on next dose
Prasugrel	Ticagrelor	Switch to ticagrelor 90 mg/day on next dose
Ticagrelor	Clopidogrel	Reload with clopidogrel 300 mg, then 75 mg/day
Ticagrelor	Prasugrel	Reload with prasugrel 30-60 mg, then 75 mg/day

* Consider 5 mg/d in elderly and low body weight pts