

STEMI'de Yeni Trend İlaç Uygulamaları ve Sonuçları

Dr. Cüneyt AYRIK

Mersin Tıp Fak.

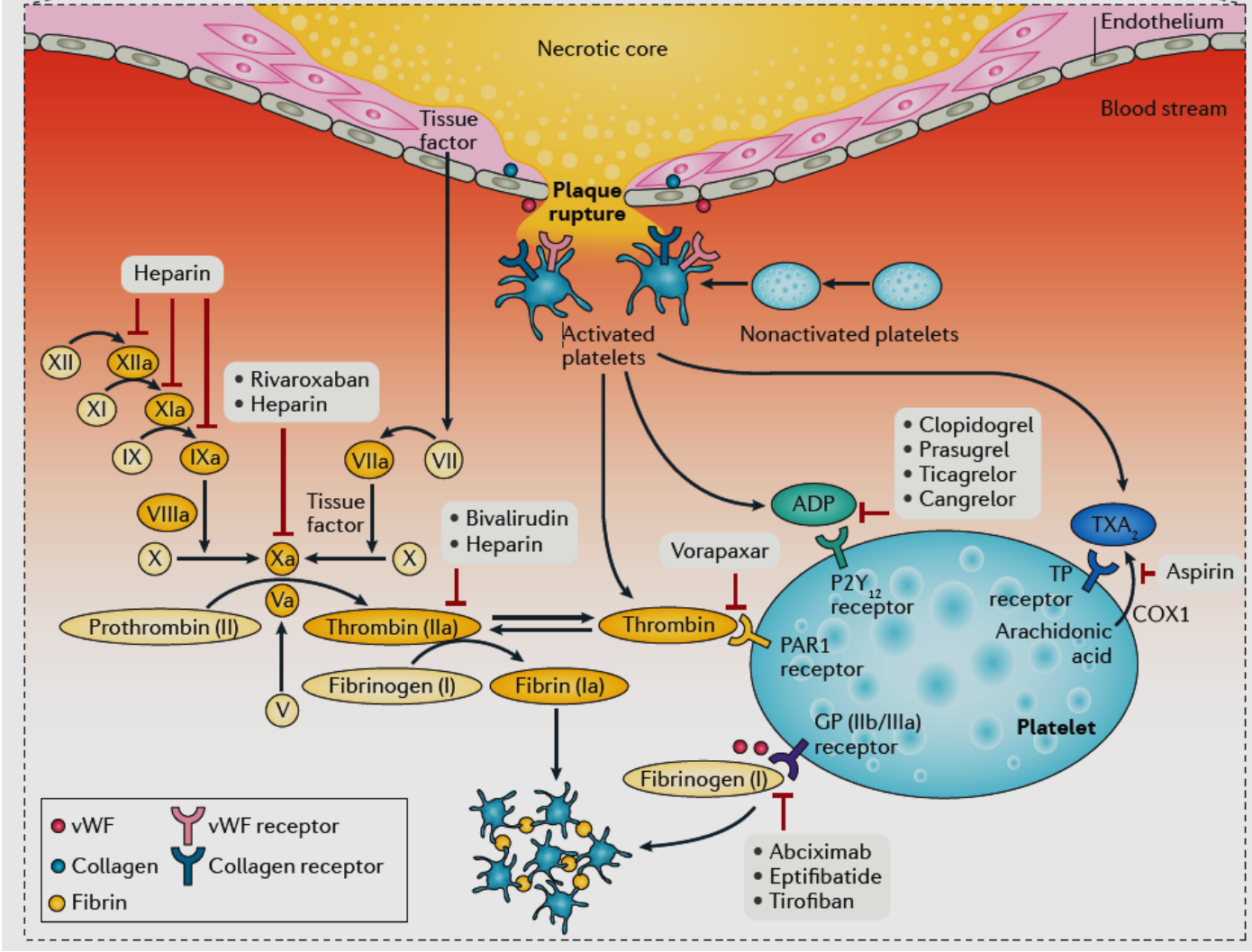
Acil Tıp AD

Bu sunumda...

- PPCI yapılan STEMI'li hastalarda günümüzde kullanılmakta olan anti-trombotik tedavilerin,
 - Kullanılmasındaki gerekçe
 - Farmakolojik özellikleri
 - Önemli klinik çalışma verileri
 - Tedavi rejiminin seçilmesi olmak üzere genel bir değerlendirme yapılacaktır...

STEMI'de anti-trombotik tedavinin gerekçesi

Aterosklerotik plak rüptürü AKS'da başlangıç olayıdır



Bu süreçte yer alan temel unsurlar trombositler ve koagülasyon faktörleridir

Antitrombosit ve antikoagülan ajanlar trombozu arttıran mediyatörleri, önemli reseptörleri ve kaskada katılan faktörleri inhibe ederek çalışırlar

STEMI'de trombüs oluşum mekanizması ve mevcut antitrombotik ajanların hedefleri

Antitrombosit ve antikoagölan ajanları da içeren anti-trombotik tedavi PPCI yapılan STEMI'li hastalarda farmakolojik tedavinin köşe taşıdır

Antikoagölan tedavi

- Parenteral antikoagölan ilaçlar
 - İndirekt trombin (faktör IIa) ve faktör Xa inhibitörü :UFH ve LMWH
 - Direkt trombin inhibitörü: Bivalirudin
 - Direkt faktör Xa inhibitörü: Fondaparinux
 - OASIS-6 çalışmasında kateter trombozun yüksek oranda olması nedeniyle, PPCI için antikoagölan tedavi olarak önerilmez

PPCI'de parenteral antikoagülan ajanların endikasyonları ve farmakolojik özellikleri

Property	Unfractionated heparin	Enoxaparin	Fondaparinux	Bivalirudin
Administration route	Intravenous	Intravenous, subcutaneous	Subcutaneous	Intravenous
Factor Xa:IIa inhibition	1:1	3–4:1	Only Xa	Only IIa
→ <u>Action independent of antithrombin</u>	No	No	No	<u>Yes</u>
Nonspecific binding	Yes	Partial	No	No
Variable PK/PD measures	Yes	Yes (<unfractionated heparin)	No	No
→ <u>Inhibits fibrin-bound thrombin</u>	No	No	No	<u>Yes</u>
Effect on platelets	Activation	Activation	Activation	Inhibition
→ Half-life	~60 min	90–120 min*	17 h	<u>25 min</u>
→ <u>Risk of HIT</u>	Yes	Yes (<unfractionated heparin)	Low	<u>No</u>
<u>Indication in PPCI</u>	<u>Class I</u>	<u>Class IIa[‡]</u>	<u>Class III</u>	<u>ACC/AHA: class I; ESC: class IIa</u>
Dose in PPCI	70–100 U/kg bolus without GPIs [§] ; 50–70 U/kg bolus with GPIs [§]	0.5 mg/kg intravenous bolus	NA	0.75 mg/kg intravenous bolus; 1.75 mg/kg/h infusion
Reversal agent	Protamine sulfate	No	Recombinant factor VIIa	No

After intravenous administration of 0.5 mg/kg. [‡]Only in European guidelines; not recommended in US guidelines. [§]Further boluses needed to maintain therapeutic activated clotting time. GPI, glycoprotein IIb/IIIa inhibitor; HIT, heparin-induced thrombocytopenia; NA, not applicable; PD, pharmacodynamic; PK, pharmacokinetic; PPCI, primary percutaneous coronary intervention.

PPCI'de bivaluridin ile heparini karşılaştıran major klinik çalışmalar

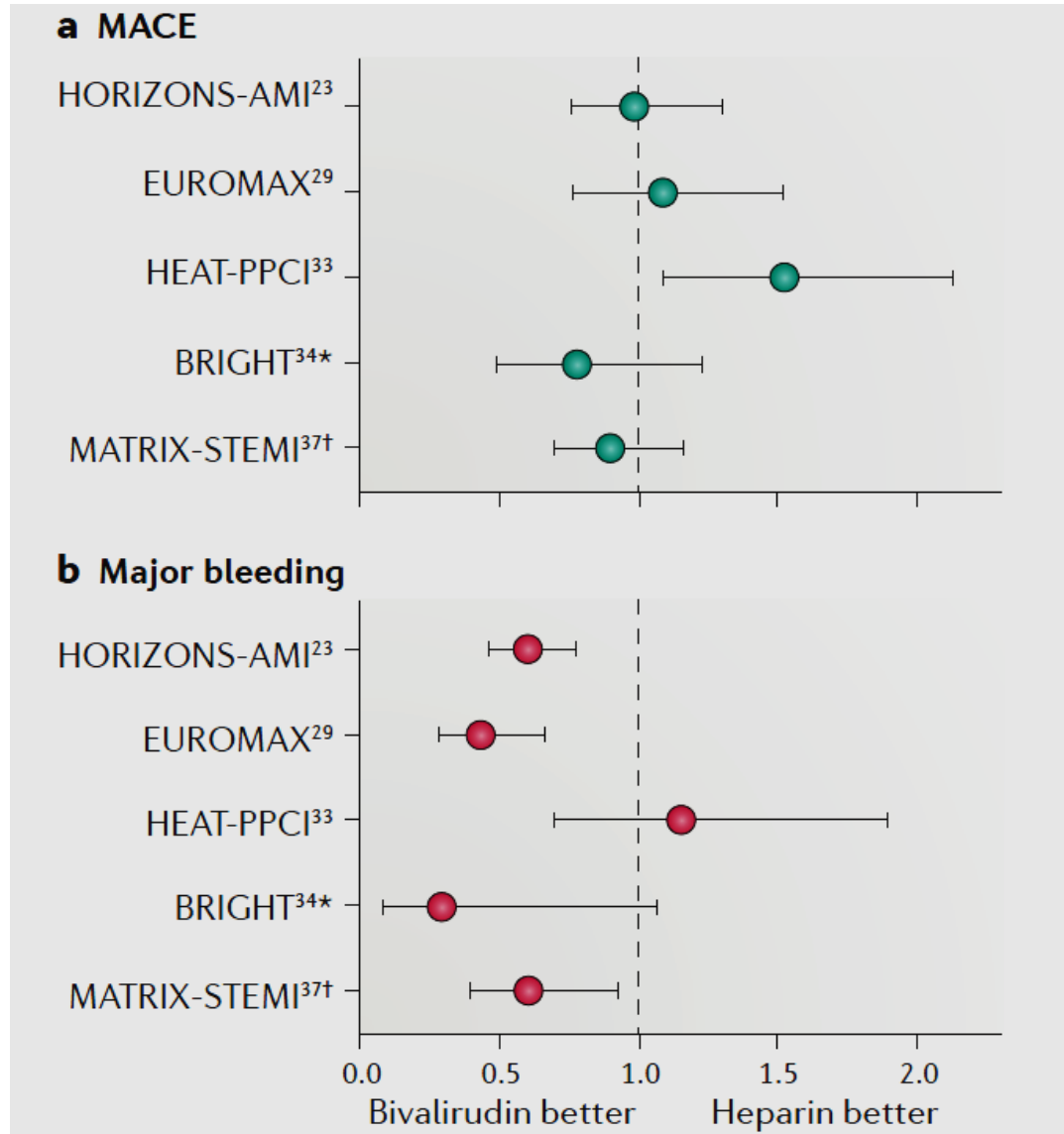
Table 2 | Major clinical trials of bivalirudin versus heparin in PPCI

Feature	HORIZONS-AMI ²³	EUROMAX ²⁹	HEAT-PPCI ³³	BRIGHT ³⁴	MATRIX-STEMI ³⁷
<i>Trial design</i>					
Patient population	3,602 STEMI undergoing PPCI	2,218 STEMI transported for PPCI	1,812 STEMI undergoing PPCI	2,194 acute MI undergoing emergency PCI (87.7% STEMI)	4,010 STEMI undergoing PPCI*
Type of heparin	UFH	UFH or enoxaparin	UFH	UFH	UFH
Heparin dose [‡]	60 U/kg with subsequent boluses targeted to ACT of 200–250 s	UFH: 100 U/kg without GPI or 60 U/kg with GPI. Enoxaparin: 0.5 mg/kg	70 U/kg	100 U/kg in heparin-only group; 60 U/kg in heparin plus tirofiban group	70–100 U/kg without GPI or 50–70 U/kg with GPI
GPI use in heparin group	Routine (97.7% of patients)	Routine or bailout (69% of patients)	Bailout (14% of patients)	Bailout (5.6% of patients) in heparin-only group; routine (100%) in heparin plus tirofiban group	Routine or bailout (25.9% of patients)
GPI use in bivalirudin group	Bailout (7.5% of patients)	Bailout (11.5% of patients)	Bailout (14% of patients)	Bailout (4.4% of patients)	Bailout (4.6% of patients)
Post-PCI bivalirudin infusion	None (but could be continued at low doses if clinically indicated)	4 h after PCI at 0.25 mg/kg/h; continuation of PCI dose was also permitted (22.5%)	None	30 min–4 h after PCI (mean 180 min) at PCI dose	Patients randomized 1:1 to receive or not receive post-PCI infusion (full dose for up to 4 h or reduced dose of 0.25 mg/kg/h for ≥6 h)
P2Y ₁₂ -receptor inhibitor	Clopidogrel 300–600 mg	Clopidogrel (50%), prasugrel (30%), or ticagrelor (20%)	Clopidogrel (11%), prasugrel (27%), or ticagrelor (62%)	Clopidogrel 300–600 mg	Clopidogrel (29%), prasugrel (31%), or ticagrelor (30%)
Radial access	No	47% of patients	81% of patients	78% of patients	50% (randomized 1:1 to radial versus femoral)

Table 2 | Major clinical trials of bivalirudin versus heparin in PPCI

Feature	HORIZONS-AMI ²³	EUROMAX ²⁹	HEAT-PPCI ³³	BRIGHT ³⁴	MATRIX-STEMI ³⁷
Primary end point	NACE (major bleeding or MACE [death, reinfarction, TVR for ischaemia, and stroke]) at 30 days; <u>non-CABG-related major bleeding at 30 days</u>	Death or non-CABG-related major bleeding at 30 days	Efficacy: MACE (all-cause death, CVA, reinfarction, or additional unplanned TLR) at 28 days. Safety: major bleeding at 28 days	NACE (MACE [all-cause death, reinfarction, ischaemia-driven TVR, or stroke] or any bleeding) at 30 days	MACE (death, MI, or stroke) at 30 days; NACE (MACE or major bleeding) at 30 days
Bleeding definition	Protocol-defined [§]	Protocol-defined	BARC type 3–5	BARC	BARC type 3 or 5
Study results					
Primary end point(s)	NACE: bivalirudin 9.2% versus heparin 12.1% ($P=0.005$); non-CABG-related major bleeding: bivalirudin 4.9% versus heparin 8.3% ($P<0.001$)	Bivalirudin 5.1% versus heparin 8.5% ($P=0.001$)	MACE: bivalirudin 8.7% versus heparin 5.7% ($P=0.02$); major bleeding: bivalirudin 3.5% versus heparin 3.1% ($P=0.59$)	Bivalirudin 8.8% versus heparin 13.2% versus heparin plus tirofiban 17.0% ($P<0.001$)	<u>MACE: bivalirudin 5.9% versus heparin 6.5% ($P=0.43$); NACE: bivalirudin 7.0% versus heparin 8.2% ($P=0.13$)</u>
MACE	Bivalirudin 5.4% versus heparin 5.5% ($P=0.95$)	Bivalirudin 6.0% versus heparin 5.5% ($P=0.64$)	See primary end point	Bivalirudin 5.0% versus heparin 5.8% versus heparin plus tirofiban 4.9% ($P=0.83$)	See primary end point
Major bleeding	See primary end point	Bivalirudin 2.6% versus heparin 6.0% ($P<0.001$)	See primary end point	BARC type 3–5: bivalirudin 0.5% versus heparin 1.5% versus heparin plus tirofiban 2.1% ($P=NA$)	Bivalirudin 1.7% versus heparin 2.8% ($P=0.019$)
Acute stent thrombosis (≤24 h)	Bivalirudin 1.3% versus heparin 0.3% ($P<0.001$)	Bivalirudin 1.1% versus heparin 0.2% ($P=0.007$)	Bivalirudin 2.9% versus heparin 0.9% ($P=0.007$)	Bivalirudin 0.3% versus heparin 0.3% versus heparin plus tirofiban 0.3% ($P=NA$)	<u>Bivalirudin 0.9% versus heparin 0.5% ($P=0.10$)</u>

ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsünde bivalirudin ile heparini karşılaştıran major klinik çalışmaların iskemi ve kanama sonuçları



MACE and major bleeding are as defined in each study protocol.

Follow-up was 30 days for each trial, with the exception of HEAT-PPCI for which it was 28 days. *Data are reported for the comparisons between bivalirudin versus heparin plus bailout glycoprotein IIb/IIIa inhibitors.

Bu geniş çaplı klinik çalışmaların sonuçları ve birkaç meta-analizden elde edilen veriler,

- Heparin ile karşılaştırıldığında bivaluridin'in
 - Akut stent trombozu riskinde artış pahasına,
 - MACE ve 30. günde net olumsuz klinik olaylara heparin ile benzer oranlarda yol açtığını,
 - Major kanamayı azalttığını,
 - Tüm nedenlere bağlı ve kardiyak mortalitede azalma yönünde bir sinyal oluşturduğunu göstermektedir

Önemli hususlar

- Bivalirudin öncesi yapılan UFH bolus uygulamasının
 - major kanamayı arttırmaksızın akut stent trombozu riskinde azalmayla ilişkili olabilir
- Stent trombozu riskinin bivalirudin infüzyonunun uzatılmasıyla azaltıldığı görülmektedir

Güncel öneriler

- Bivalirudin, öncesinde yapılan heparin tedavisi olsun veya olmasın, ACC/AHA klavuzlarında **sınıf I (kanıt B düzeyi)** olarak önerilmektedir
- ESC klavuzları **sınıf IIa** önerisi verir, aynı zamanda girişimden sonra 4 saat kadar 1.75 mg/kg/saat infüzyon yapılmasını belirtir
- Kanama riski yüksek olan hastalarda, *UFH plus GPI'lerle* karşılaştırıldığında tekli bivalirudin tedavisinin tercihe bağlı kullanımı, ACC/AHA klavuzlarında sınıf IIa olarak önerilmektedir

Antitrombosit tedavi

- İntravenöz anti-trombosit ilaçlar
 - Siklooksijenaz (COX) 1 inhibitörü: aspirin (parenteral kullanım için FDA tarafından onaylanmamıştır)
 - GPI'ler: abciximab, eptifibatid ve tirofiban
 - P2Y₁₂ reseptör inhibitörü: kangrelor'dur.

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri

- STEMI'de GPI'ler ile ilgili klinik çalışmaların çoğunda abciximab çalışılmıştır
- Bununla birlikte, daha olumlu güvenlik profili olan alternatif tedavi stratejilerinin geliştirilmesi bunların rolünü azaltmıştır
 - Çoğu STEMI hastası için, bir GPI inhibitörü önerilmiyor

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri

- Rutin kullanımdan ziyade seçici (kurtarıcı) kullanımları tavsiye ediliyor
 - kateterizasyon laboratuvarında reperfüzyon yokluğu
 - yavaş reperfüzyonun kanıtı
 - Rezidü/büyük trombus bulgusu
 - iskemi ilişkili instabilitenin kanıtı varsa kurtarıcı tedavi olarak kullanılabilir

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörler

- GPI'lerin intra-koroner uygulaması birkaç küçük çalışmada test edilmiş, bazı faydalarının olduğu gösterilmiştir,
 - fakat bu sonuçlar büyük çaplı klinik çalışmalarda doğrulanmamıştır

Güncel öneriler

- Son ACC/AHA kılavuzları UFH alan STEMI'li seçilmiş hastalarda (stentli veya stentsiz veya öncesinde clopidogrel tedavisi alan) *PPCI zamanında*
 - GPI'ler için *class IIa* tavsiyesi verir ve intrakoronar abciksimab için *class IIb*.
- ESC kılavuzları bunun yerine yalnızca kurtarma amaçlı
 - GPI'ler için *class IIa* öneri verir

Güncel öneriler

- Hem ACC/AHA hem de ESC klavuzları GPI'lerin işlem öncesi kullanımı için *sınıf IIb (kanıt düzeyi B)* öneri verir

Kangrelor

- Mevcut olan tek **intravenöz P2Y12-reseptör** inhibitörüdür.
- Birkaç dakika içinde çok güçlü trombosit inhibisyonu sağlar
 - Kısa yarılanma ömrü (3-5 dakika),
 - İnfüzyonun bitiminden 30-60 dakika sonra trombosit agregasyonu başlangıç düzeylerine geri döner

Kangrelor

- CHAMPION PHOENIX çalışmasının sonuçları temelinde klinik kullanımı için onay aldı
 - KAH olan ve P2Y12 reseptör inhibitörü almamış ve PCI yapılacak hastalarda
 - DAPT'ye kangrelor eklenmesinin akut iskemik olayların görülmesini azaltabileceği hipotezi test edildi

Üç ayrı faz III CHAMPION çalışmasından elde edilen hasta düzeyindeki veriler...

- Kangrelor STEMI alt grubunda (tüm çalışma popülasyonunun %18'i),
 - major kanamada görülen %84'lük artış pahasına birincil sonlanım noktasında tutarlı %25'lik düşüş vardı

Kangrelor

- Günümüzde FDA ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından oral P2Y₁₂ reseptör antagonisti almamış ve GPI verilemeyen hastalarda
 - girişim esnasında MI,
 - tekrar koroner re-vaskülarizasyon, ve
 - stent trombozu riskini azaltmak için PCI'e yardımcı kullanım için onaylanmıştır

Kangrelor

- STEMI'li hastalara özgü bir öneri yapılmamış olsa da,
- ST yüksekliği olmayan ACS'lu hastalar için ESC kılavuzlarında onaylanmıştır (*sınıf IIb, kanıt seviyesi A*)
- Bugüne kadar,
 - GPI'ler ve ayrıca daha güçlü oral P2Y12 inhibitörleri olan prasugrel ve ticagrelor ile karşılaştırıldığında kangrelor'un klinik profili henüz test edilmemiştir

Oral anti-trombotik tedaviler

- Bu ajanlar,
 - COX1 inhibitörleri (aspirin)
 - P2Y₁₂-reseptör antagonistleri (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor)
 - PAR1 inhibitörleri (vorapaksar)
 - Faktör Xa inhibitörleri (rivaroksaban)

Aspirin ile bir P2Y₁₂ reseptör antagonistinin kombinasyon halinde kullanımı standart DAPT olarak bilmektedir.

P2Y₁₂ inhibitörleri

	Klopidogrel	Prasugrel	Tikagrelor
Sınıf	Tiyenopiridin	Tiyenopiridin	Triazolprimidin
Reversibilite	İrreversibl	İrreversibl	Reversibl
→ Aktivasyon	Ön ilaç, metabolizasyonla sınırlı	Ön ilaç, Metabolizması hızlı	Aktif ilaç
→ Etki başlangıcı	2-4 saat	30 dakika	30 dakika
Uygulama sıklığı (idame tedavisi)	1 tab/gün	1 tab/gün	2 tab/gün
Etki süresi	3-10 gün	5-10 gün	3-4 gün
→ Majör cerrahi öncesi etkisini kaybetme süresi	5 gün	7 gün	5 gün
→ Önemli yan etkiler	Kanama	Kanama	Kanama Dispne Hiperürisemi Bradikardi

Klopidogrel

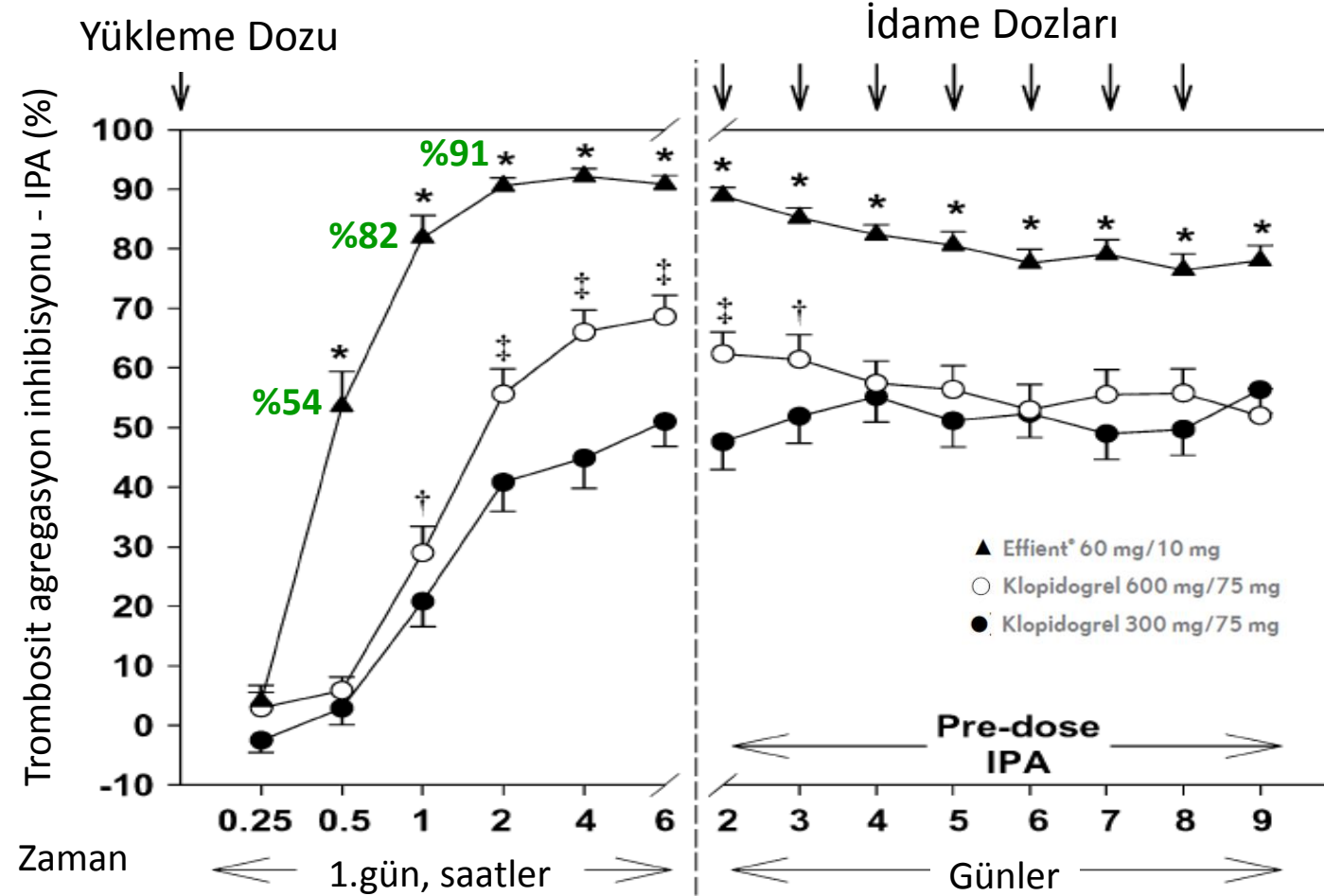
- Yaralı etkisi STEMI'li hastalarda (n=3,491) yapılan CLARITY çalışması, ve COMMIT çalışması (akut MI'lı hastalar (n = 45,852)...gösterildi
 - Klopidogrel tedavisi trombotik olayları ve herhangi bir nedene bağlı ölümleri önemli ölçüde azalttı

Klopidogrel

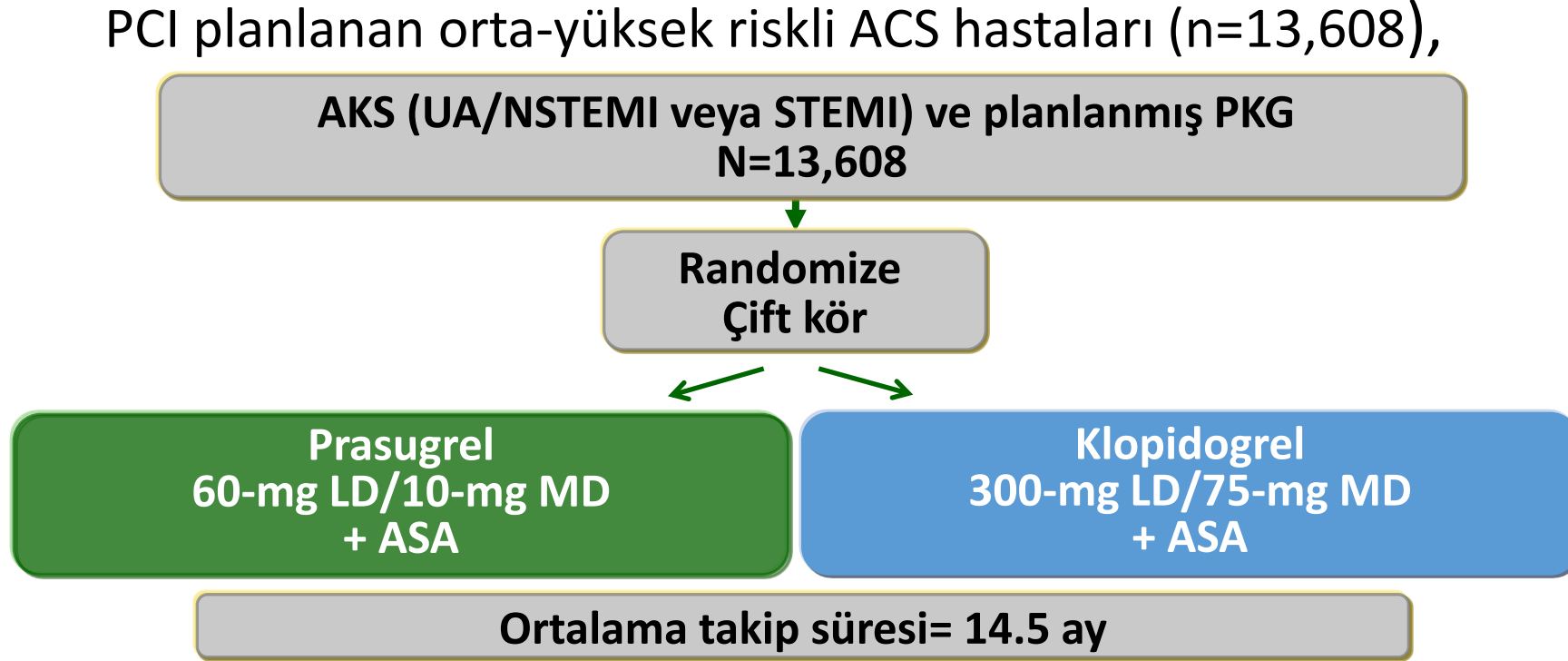
- Fibrinolitikler ile tedavi edilen STEMI hastalarında,
 - klopidogrel önerilen tek P2Y₁₂ reseptör inhibitörüdür
 - ≤75 yaşındaki hastalarda 300 mg yükleme dozu ve bunu takiben günde 75 mg,
 - > 75 yaşındaki hastalarda ise yükleme yapılmaksızın günde 75 mg uygulanmalıdır

Prasugrel

Prasugrel klopidoğrele göre daha güçlü ve daha hızlı trombosit agregasyonu inhibisyonu sağlar



TRITON-TIMI 38 Faz III Çalışma Tasarımı



- **Primer etkinlik sonlanım noktası:**
 - KV ölüm, ölümcül olmayan MI veya inme
- **Güvenlilik sonlanım noktaları:**
 - TIMI major veya minor kanama

Triton-TIMI 38 çalışması randomize, çift-kör faz 3 çalışmadır

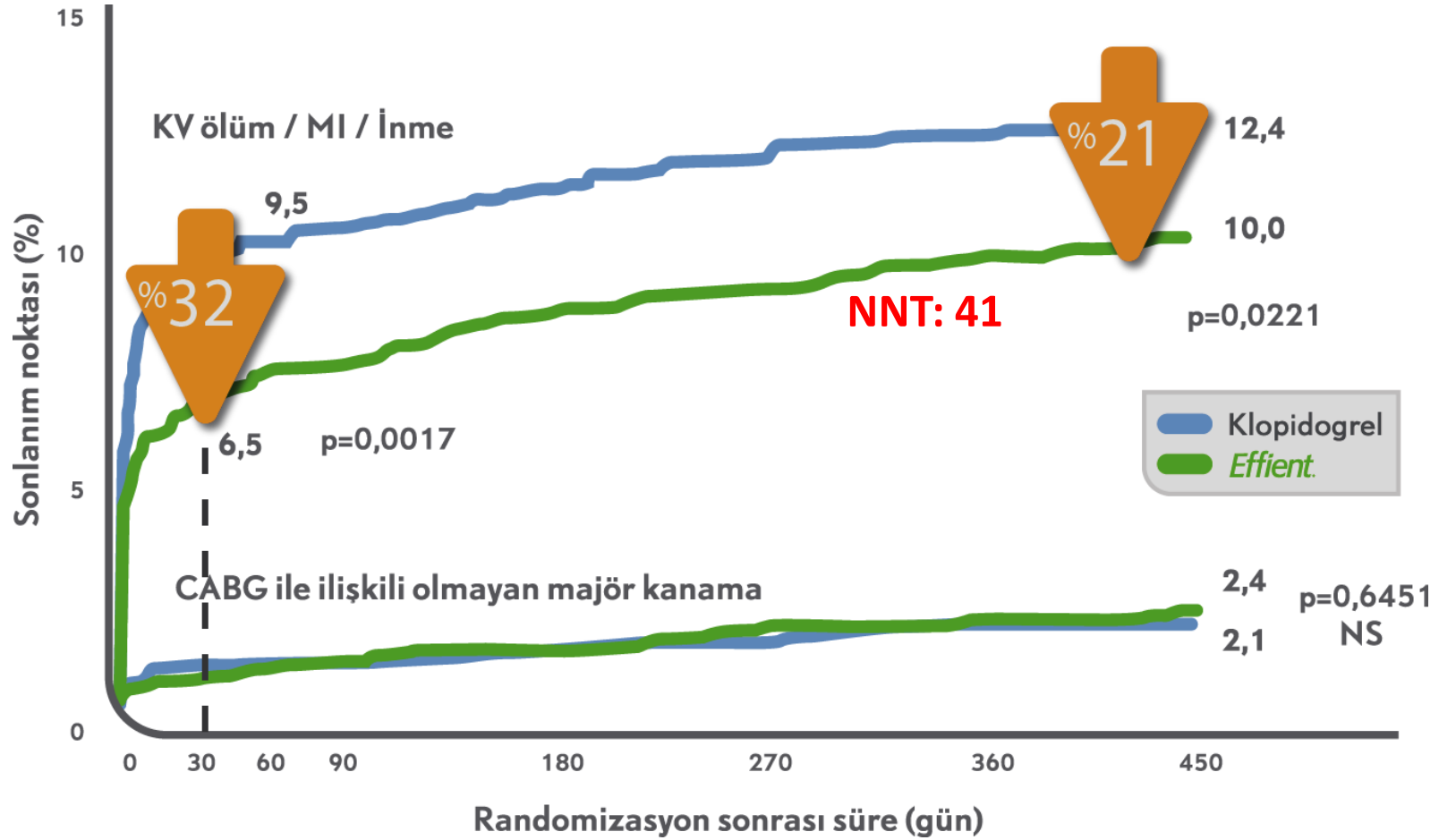
Çalışmada, (STEMI'li hastalar hariç) tüm hastaların randomizasyon öncesi koroner anatomileri tanımlanmıştı

ST Elevasyonlu MI (STEMI)

Prasugrel

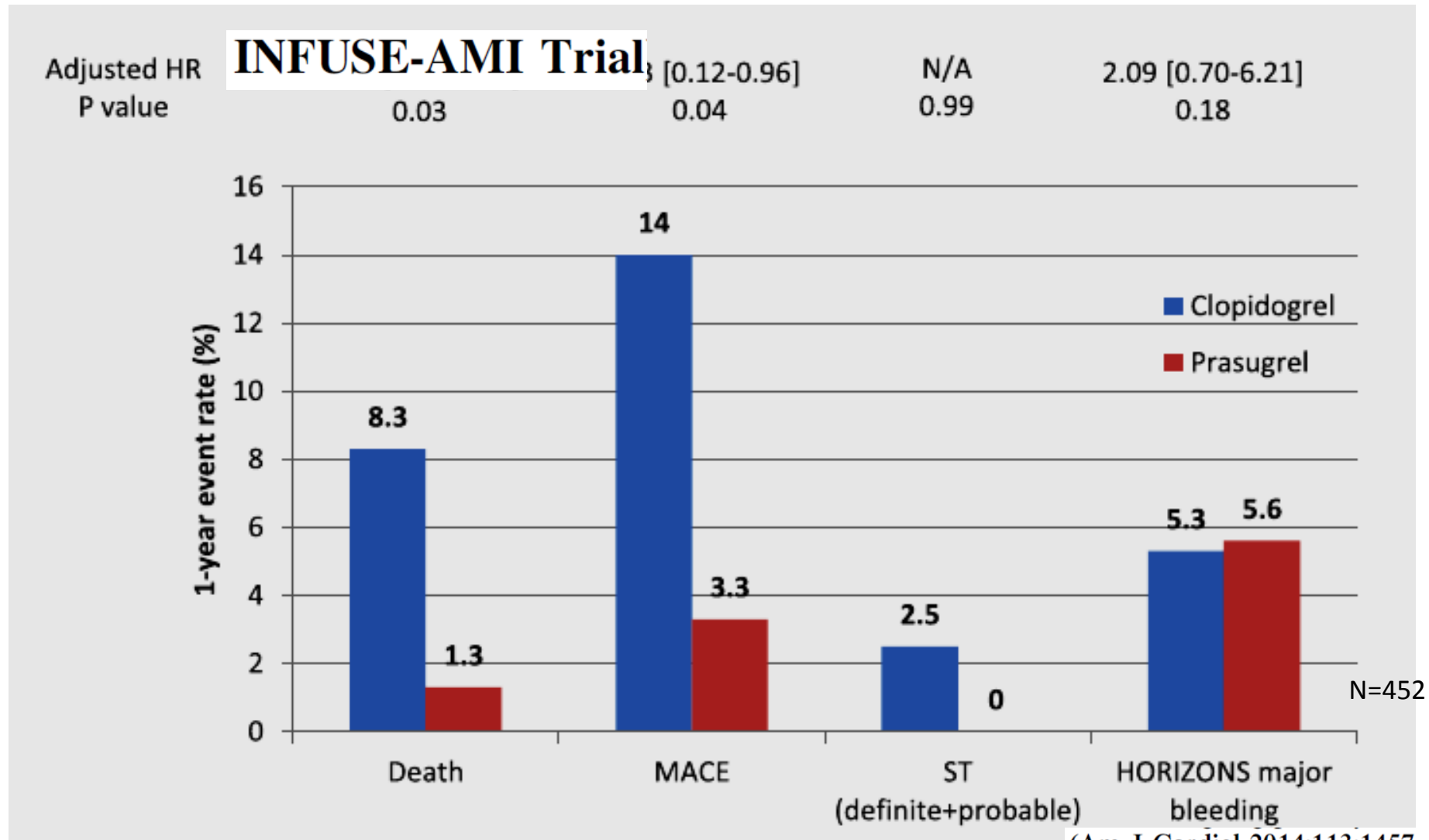
TRITON-TIMI 38:
STEMI Alt Grup

Prasugrel STEMI hastalarında primer sonlanım noktasında %21 anlamlı azalma sağlar



N=3.534

Prasugrel ile STEMI hastalarında 1.yılda ölümdede anlamlı azalma



(Am J Cardiol 2014;113:1457–1460)

Antitrombosit ilaçlar arasında STEMI hastalarında 30.gün mortaliteyi prasugrel azaltır

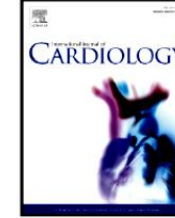
International Journal of Cardiology 195 (2015) 104–110



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard



Among antithrombotic agents, prasugrel, but not ticagrelor, is associated with reduced 30 day mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction



Victor L. Serebruany^{a,*}, Vasily Cherepanov^a, Ales Tomek^b, Moo Hyun Kim^c

^a Johns Hopkins University, Towson, MD, USA

^b Charles University, Prague, Czech Republic

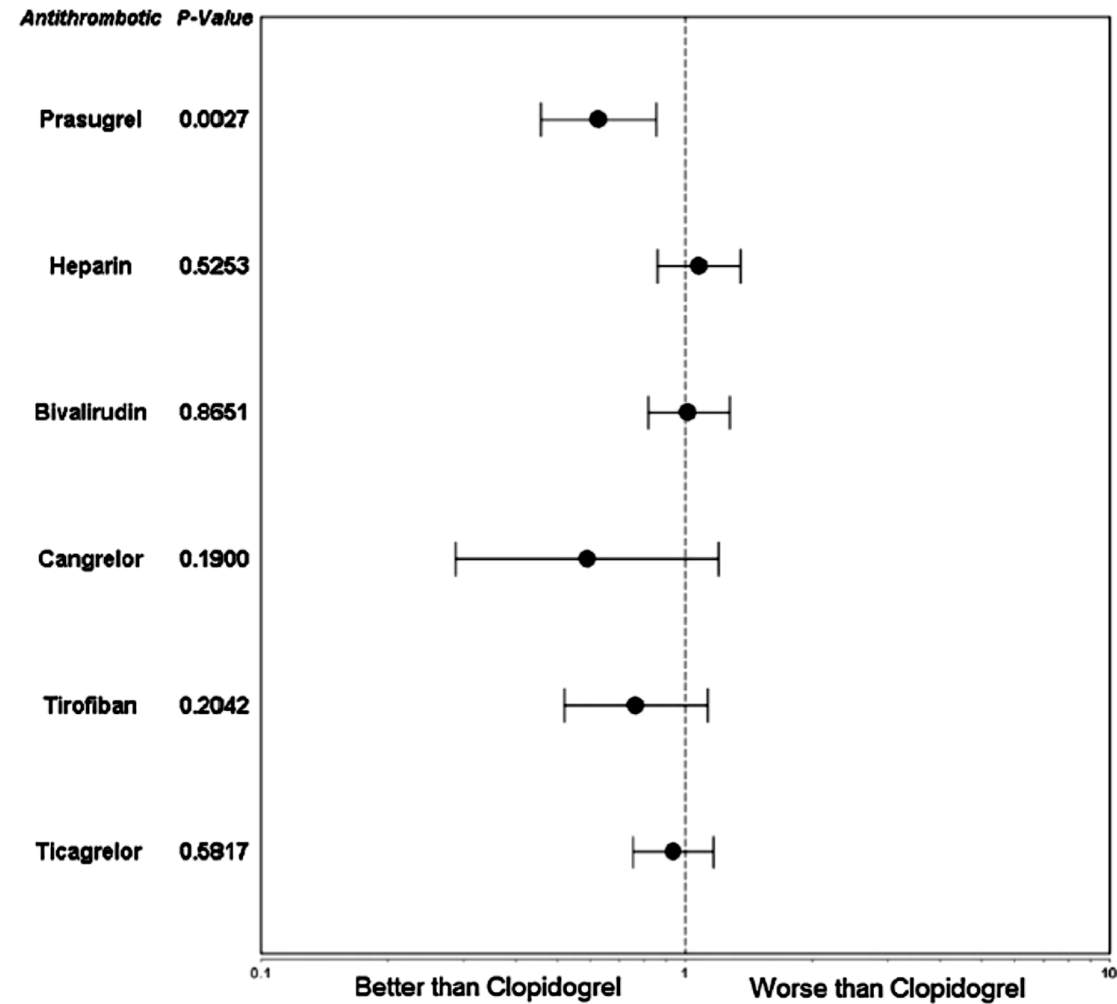
^c Dong-A University Medical Center, Busan, Republic of Korea

Meta-analize dahil edilen çalışmalar

n=26.658

- TRITON STEMI
- Koshy et al.
- CHAMPION-PCI
- HEAT PPCI
- HORIZONS-AMI
- On-Time 2
- PLATO-STEMI
- ATLANTIC
- BRAVE 4
- BRIGHT
- EUROMAX

Prasugrel STEMI hastalarında 30.gün mortaliteyi anlamlı olarak azaltır



Prasugrel !

- Prasugrel kullanımının
 - vücut ağırlığı düşük olanlarda (<60 kg) ve
 - yaşlı hastalarda (yaş ≥ 75 yıl) nötral bir etkisi olduğu ve
 - inme ya da geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda net zararlı etki oluşturduğu önemli bir noktadır

TRITON-TIMI 38.... !?

- Önemli bir husus, STEMI'li hastalar çalışmada iki sınıfa ayrıldı:
 - Semptom başlangıcı - 12 saat içinde çalışmaya dahil edilenler (Primer PCI) ve
 - semptom başlangıcı 12 saat -14 gün içinde çalışmaya alınanlar (sekonder PCI).
- PPCI hastalarında prasugrel'in klopidoğrel'e göre anlamlı bir faydası gösterilmedi,
 - Bir bütün olarak STEMI'li hastalarda görülen yararlı etkiler sekonder PCI hastaları nedeniyleydi

Prasugrel'in STE-AKS hastalarındaki faydası TRITON'un subakut PKG hastalarından gelmektedir.

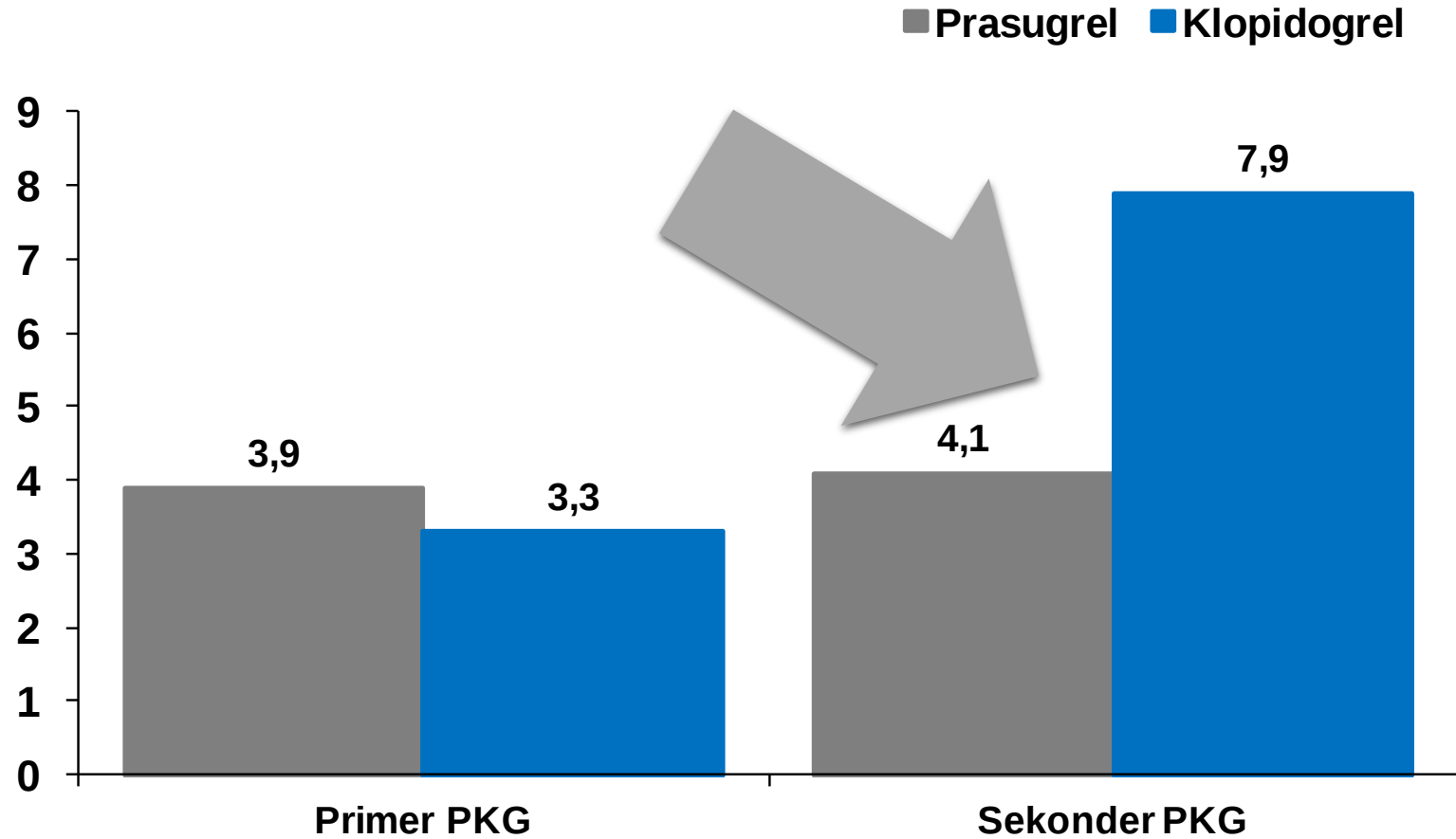
		Primer PKG	'Sekonder' PKG (subakut)
STEMİ hastaları		69% N = 2438	31% N = 1094
Semptom başlangıcı → PKG		4.2 s	47.5 s
Primer sonlanım noktası P değeri	30 gün	Anlamlı değil	P=0.0008
	15 ay	Anlamlı değil	P=0.0154

Prasugrel'in STE-AKS hastalarındaki fayda TRITON'un subakut PKG hastalarından gelmektedir.

	Primer PKG (Semptom başlangıcı → PKG = 4.2 s; n=2438)		'Sekonder' PKG (Semptom başlangıcı → PKG = 47.5 s; n=1044)	
	Klopidogrel	Prasugrel	Klopidogrel	Prasugrel
30 gün				
1° – KV ölüm/ MI / inme	8.2%	P=NS 6.6%	12.3%	P=0.0008 6.4%
2° – KV ölüm/ MI /UTVR	7.4%	P=NS 6.8%	12.1%	P=0.0016 6.6%
Stent trombozu	2.5%	P=0.0144 1.1%	2.2%	P=NS 1.3%
KABG dışı TIMI major kanama	1.5%	P=NS 1.2%	1.0%	P=NS 0.5%
15 ay				
1° – KV ölüm/ MI / inme	11.6%	P=NS 10.2%	14.1%	P=0.0154 9.6%
2° – KV ölüm/ MI /UTVR	11.2%	P=NS 9.9%	13.9%	P=0.009 9.0%
Stent trombozu	2.7%	P=0.0476 1.5%	3.1%	P=NS 1.9%
KABG dışı TIMI major kanama	1.9%	P=NS 3.1%	2.5%	P=NS 0.9%

UTVR, acil hedef damar revaskülarizasyonu

30 günde TRITON TIMI-38 STEMI Kohortundaki Periprosedürel MI Oranları



Prasugrel Pozolojisi

Yükleme dozu: 6 X  = 60 mg

İdame dozu: **Günde tek doz**



Prasugrel yükleme dozu: Mümkün olduğunca erken veya PKG sırasında

	COR	LOE
Antiplatelet therapy		
Aspirin		
• 162- to 325-mg load before procedure	I	B
• 81- to 325-mg daily maintenance dose (indefinite)*	I	A
• 81 mg daily is the preferred maintenance dose*	IIa	B
P2Y₁₂ inhibitors		
Loading doses		
• Clopidogrel: 600 mg as early as possible or at time of PCI	I	B
• Prasugrel: 60 mg as early as possible or at time of PCI	I	B
• Ticagrelor: 180 mg as early as possible or at time of PCI	I	B
Maintenance doses and duration of therapy		
DES placed: Continue therapy for 1 y with:		
• Clopidogrel: 75 mg daily	I	B
• Prasugrel: 10 mg daily	I	B
• Ticagrelor: 90 mg twice a day*	I	B
BMS† placed: Continue therapy for 1 y with:		
• Clopidogrel: 75 mg daily	I	B
• Prasugrel: 10 mg daily	I	B
• Ticagrelor: 90 mg twice a day*	I	B
DES placed:		
• Clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor* continued beyond 1 y	IIb	C
• Patients with STEMI with prior stroke or TIA: prasugrel	III: Harm	B

Prasugrel Amerikan STEMI kılavuzunda Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B olarak önerilmektedir.

ESC 2014 Kılavuzu: **Prasugrel STEMI'de IB önerilmektedir.**

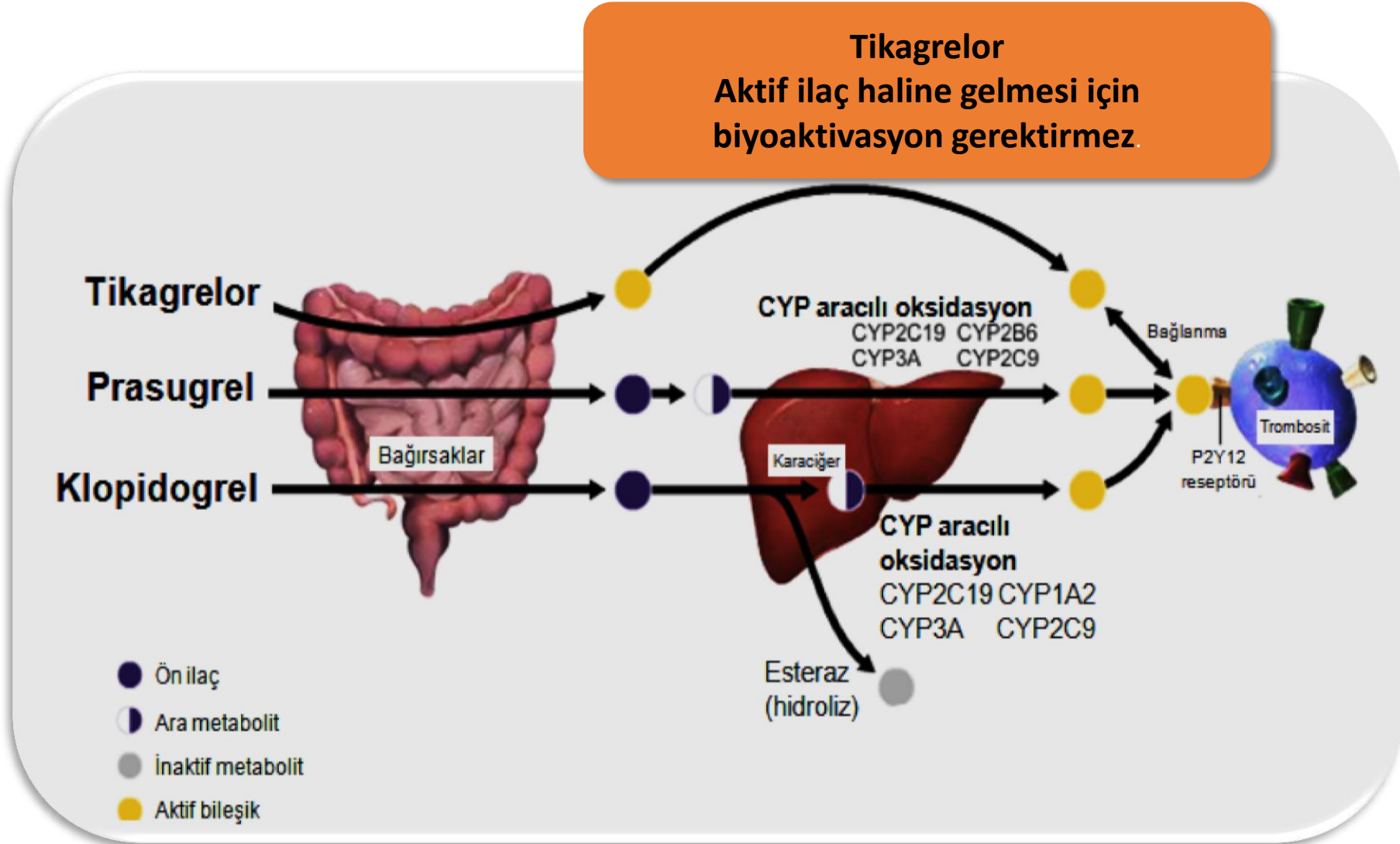
Recommendations for antithrombotic treatment in patients with STEMI undergoing primary PCI

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Antiplatelet therapy		
ASA is recommended for all patients without contraindications at an initial oral loading dose of 150–300 mg (or 80–150 mg i.v.) and at a maintenance dose of 75–100 mg daily long-term regardless of treatment strategy.	I	A
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
It is recommended to give P2Y ₁₂ inhibitors at the time of first medical contact.	I	B

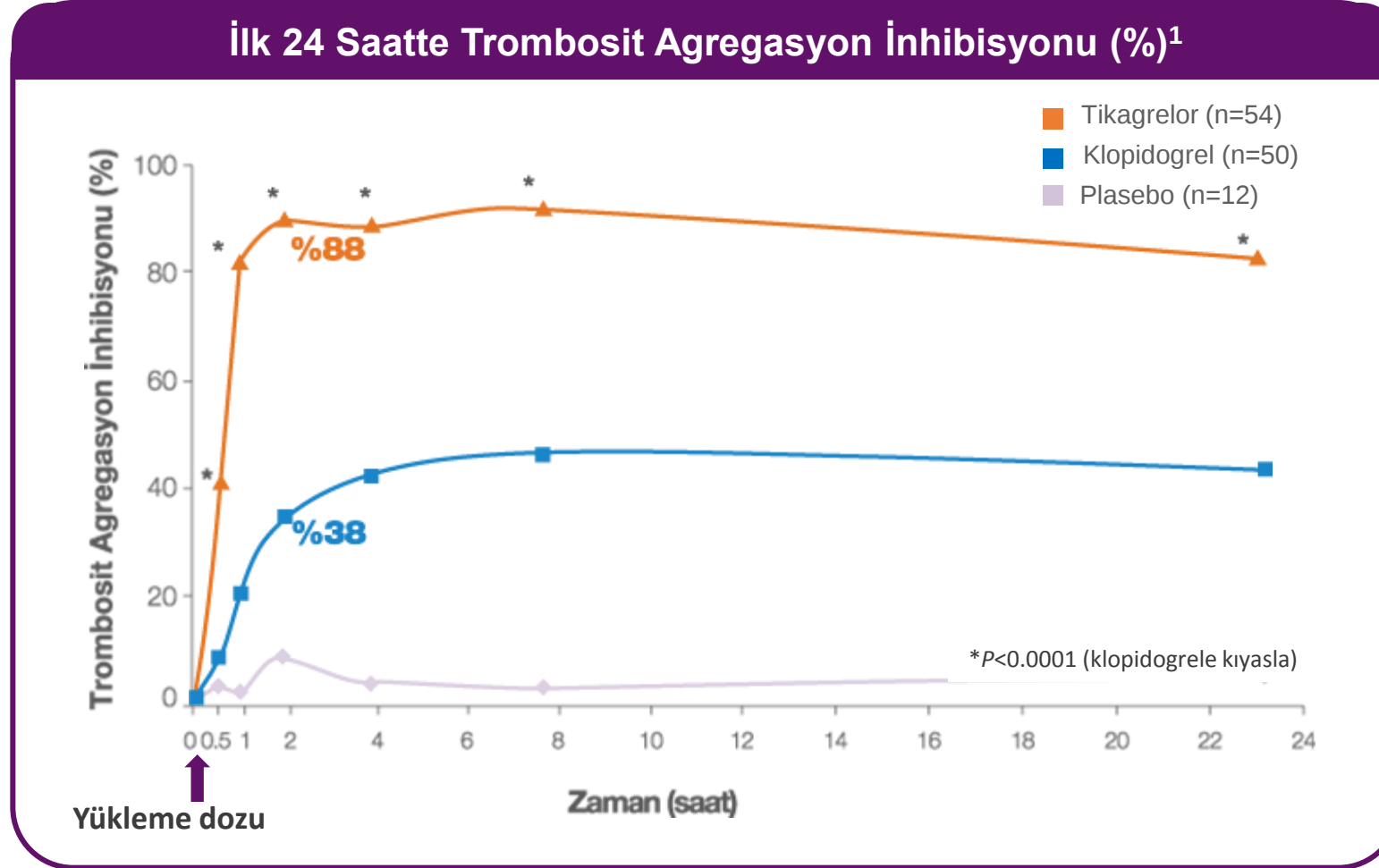
P2Y12 inhibitörleri ilk tıbbi temasta önerilir

Ticagrelor

Hepatik Biyoaktivasyon Gerektirmez



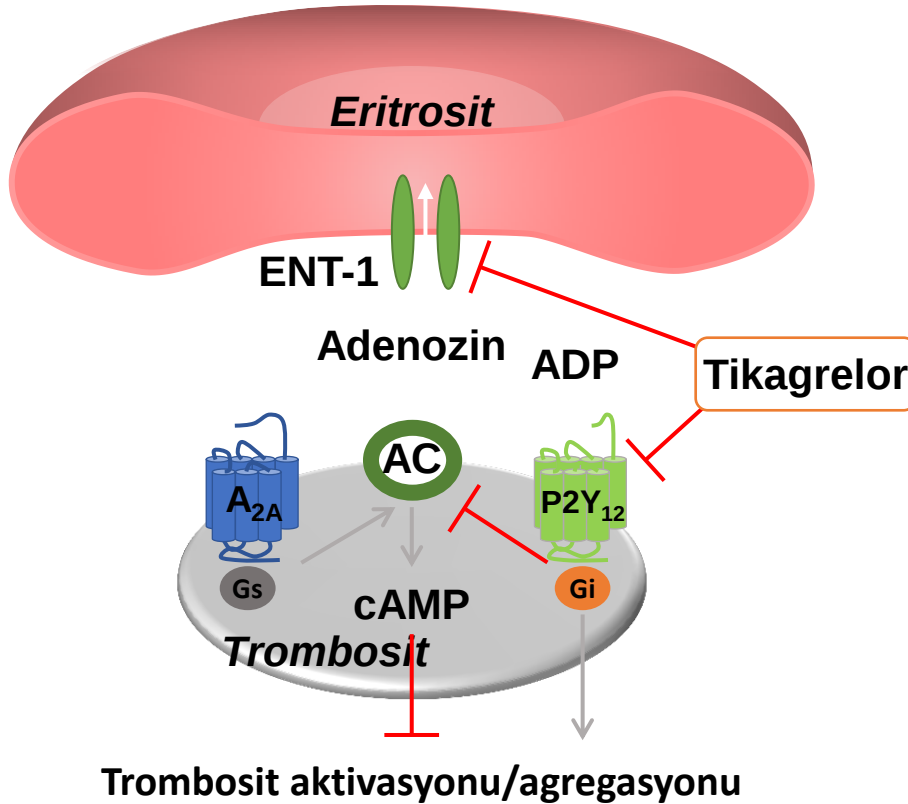
Tikagrelor ile elde edilen anlamlı fark,
yükleme dozundan sonraki 24 saat boyunca korunur.¹



Kararlı durumdaki KAH olgularında 180 mg tikagrelor yüklemesit dozu
Kararlı durumdaki KAH olgularında 600 mg klopidoğrel yüklemesit dozu

1. Gurbel PA, et al. Circulation 2009;120:2577-85.

Tikagrelorun ikili etki mekanizması hem antitrombositik etki hem de artmış adenozin cevabı sağlar.

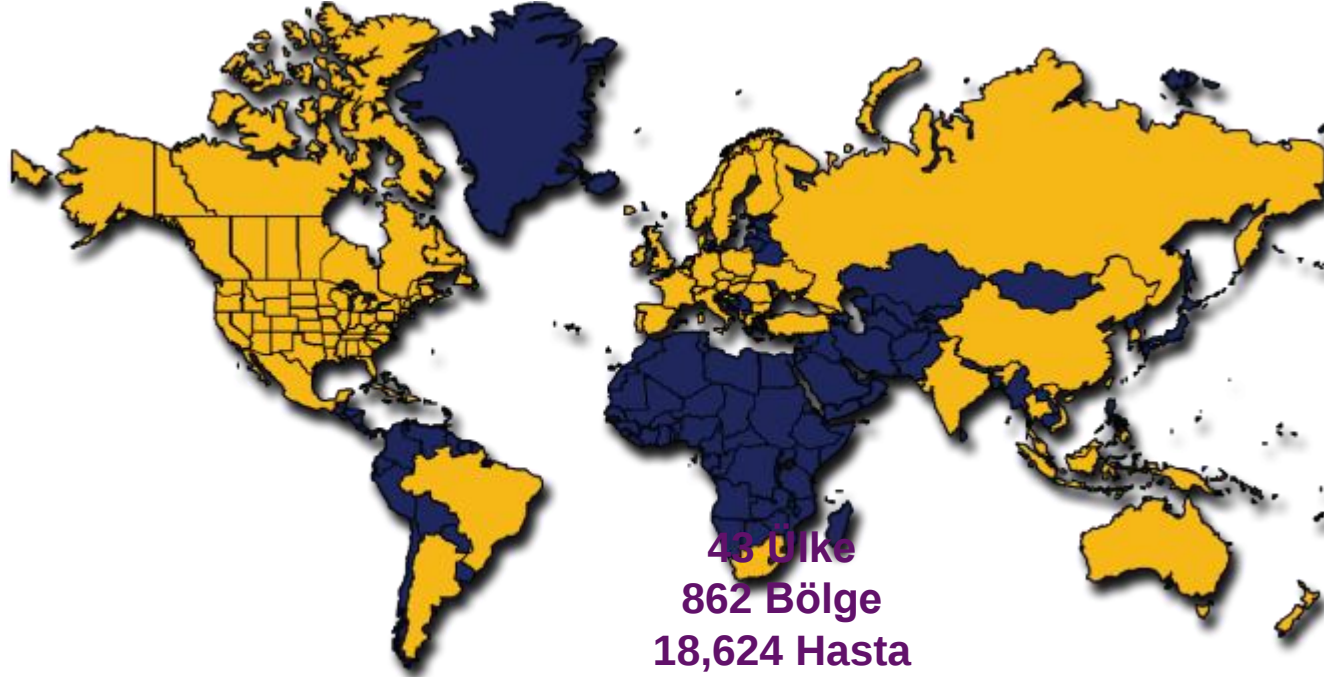


- P2Y₁₂ reseptör inhibisyonu^{1,2}
 - Antitrombositik etki
- ENT-1 taşıyıcı inhibisyonu^{3,4,5}
 - Lokal adenozin konsantrasyon artışı
şunlara neden olabilir:*
 - Trombosit agregasyon/aktivasyon inhibisyonunda artış^{†3}
 - Kardiyoprotektif etki⁶
 - Vazodilatasyon^{5,7,8}
 - İnflamasyonun modülasyonu
 - Dispne⁷

AC, adenilil siklaz; ADP, adenozin difosfat; cAMP, siklik adenozin monofosfat; ENT, ekuilibratif nükleozid taşıyıcı

ACS'de tikagrelor'un etkinliği ve güvenliği PLATO çalışmasında test edildi

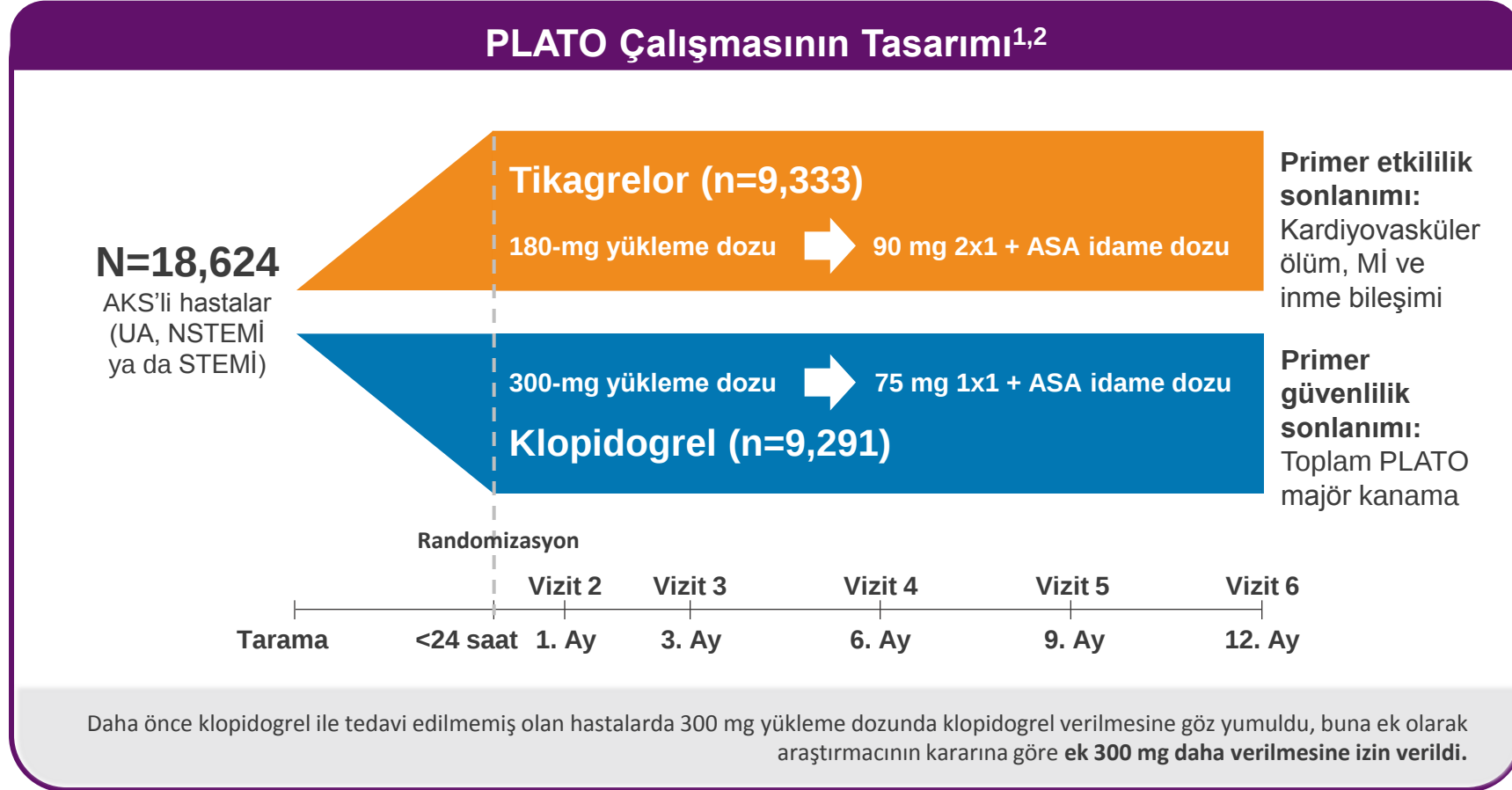
Çok Merkezli, ift-kör, Randomize Kontrollü Klinik alıřma¹



515901011-EKİM-2014-BRILINTA

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

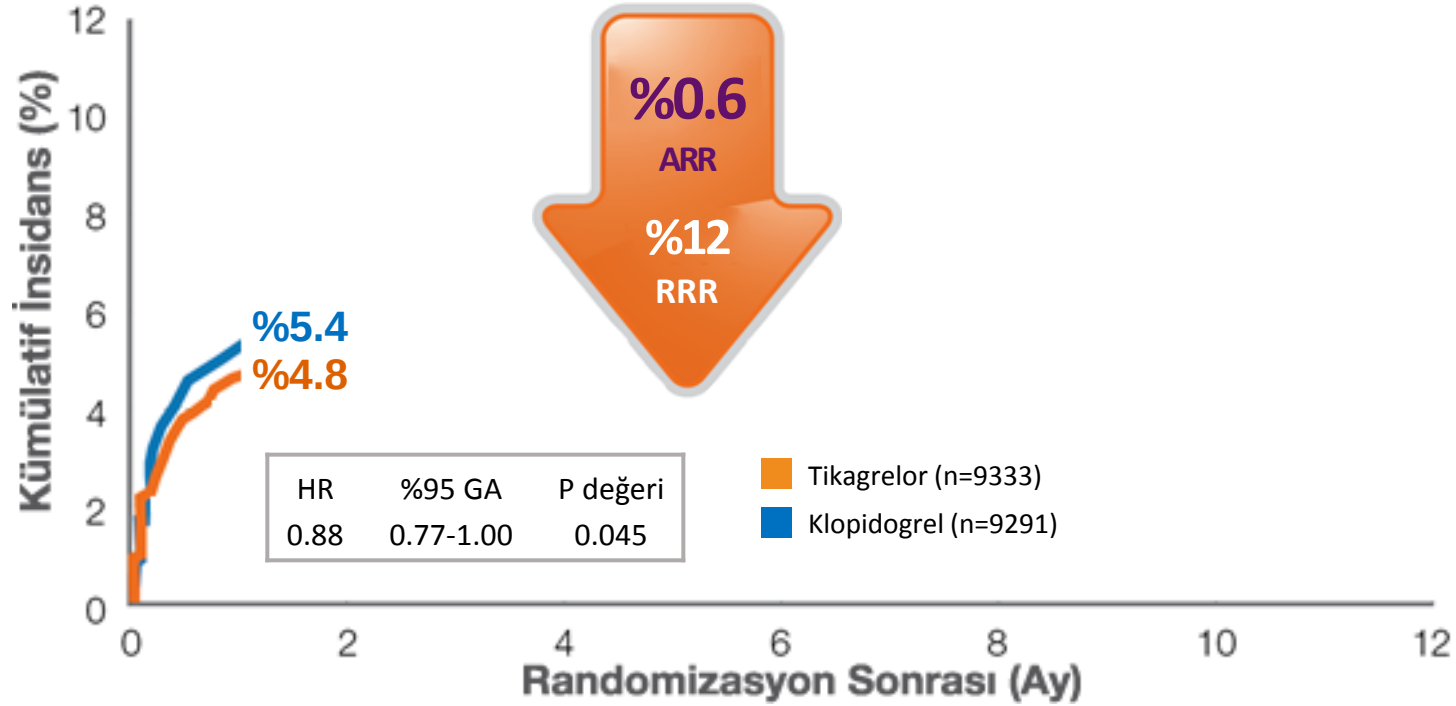
PLATO Çalışması Tasarımı^{1,2}



515901011-EKİM-2014-BRILINTA

Tikagrelor, 1. aydaki KV ölüm, Mİ ve inme bileşik sonlanımını klopidoğrele göre anlamlı oranda azaltmıştır.¹

1. Ayda Bileşik Sonlanım Riski



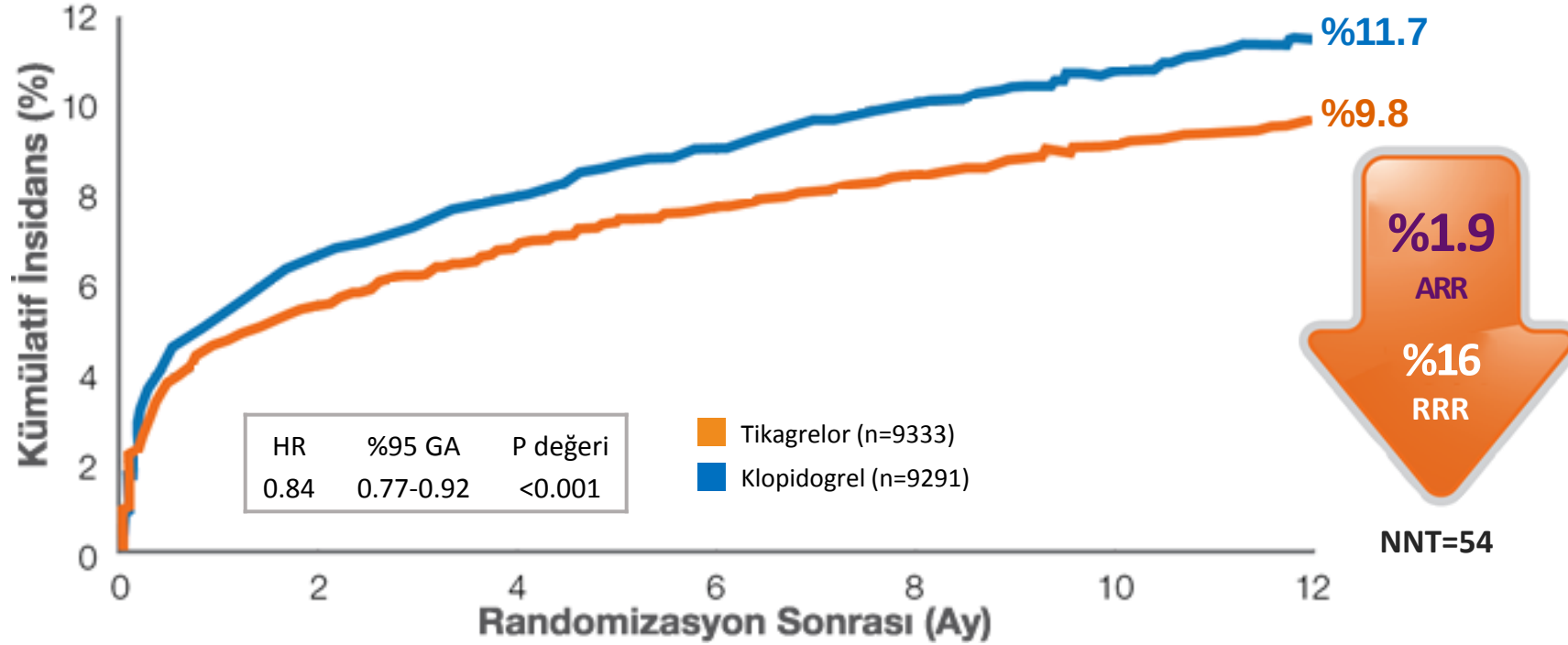
Her iki grupta da ASA kullanıldı.

ARR: Mutlak risk azalması, RRR: Rölatif risk azalması

1. Wallentin L, et al. N Engl J Med 2009;361:1045-57.

Tikagrelor ile klopidoğrele göre erken dönemde sağlanan mutlak risk azalması 1 yıllık tedavi süresince devam eder.¹

1. Yılda Primer Bileşik Sonlanım Noktası



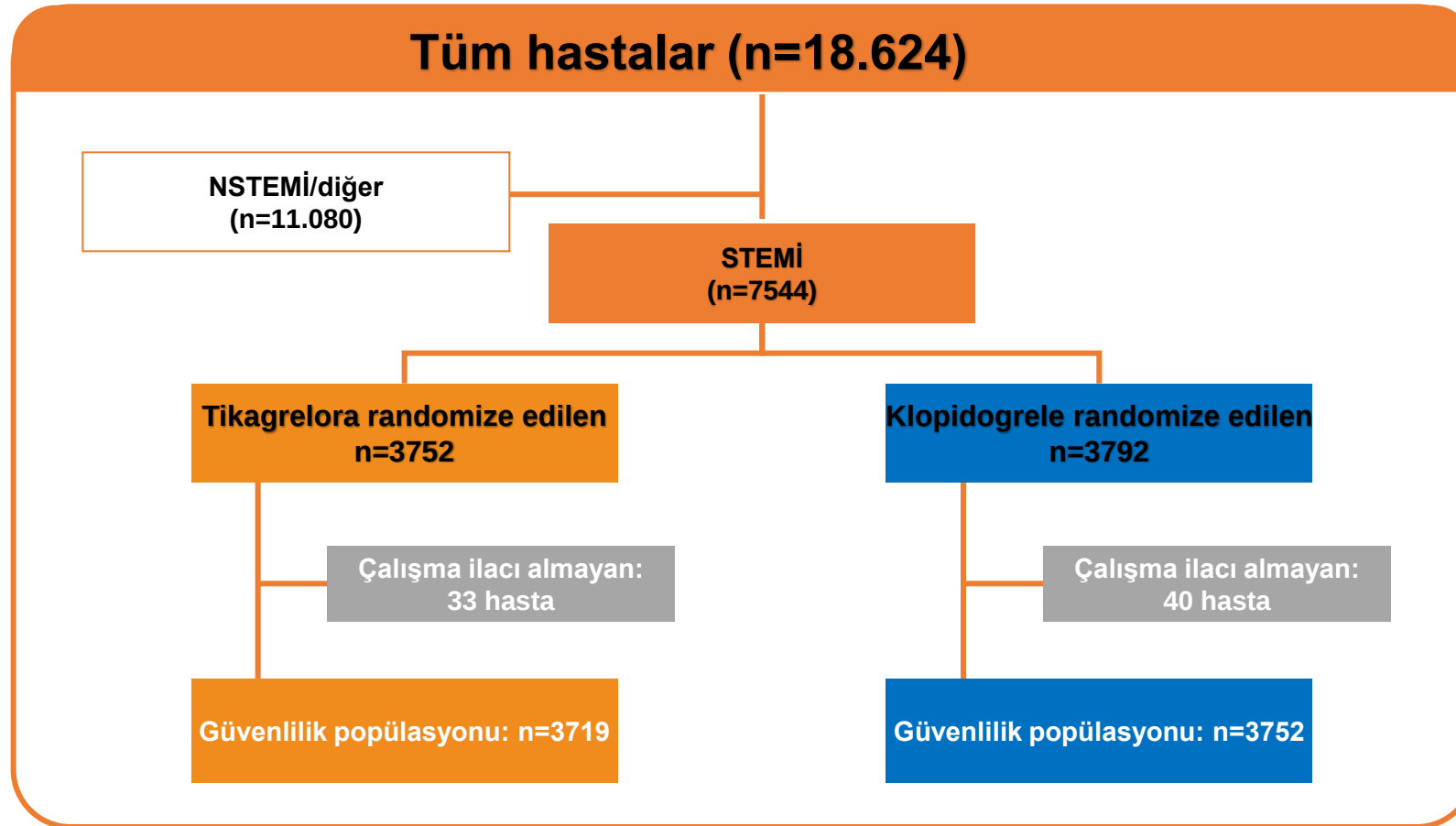
515901011-EKİM-2014-BRILINTA

Her iki grupta da ASA kullanıldı. İnme açısından tedavi grupları arasında fark yoktur.

ARR: Mutlak risk azalması, RRR: Rölatif risk azalması; NNT: Tedavi edilmesi gereken hasta sayısı

1. Wallentin L, et al. N Engl J Med 2009;361:1045-57.

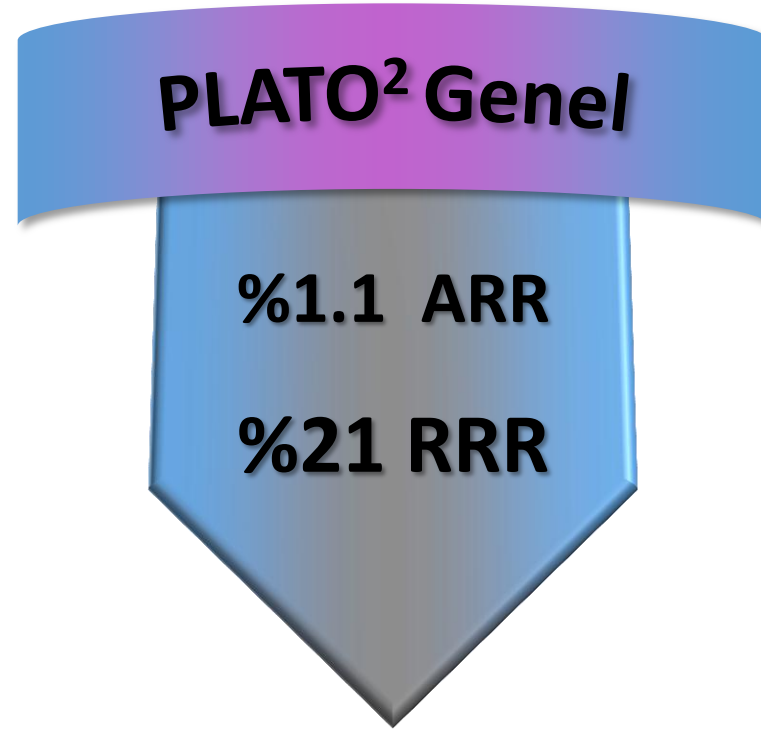
PLATO: STEMI Alt Grubu



STE-AKS hastalarında tikagrelorun sunduğu KV mortalite azalması PLATO genel sonuçları ile uyumludur.



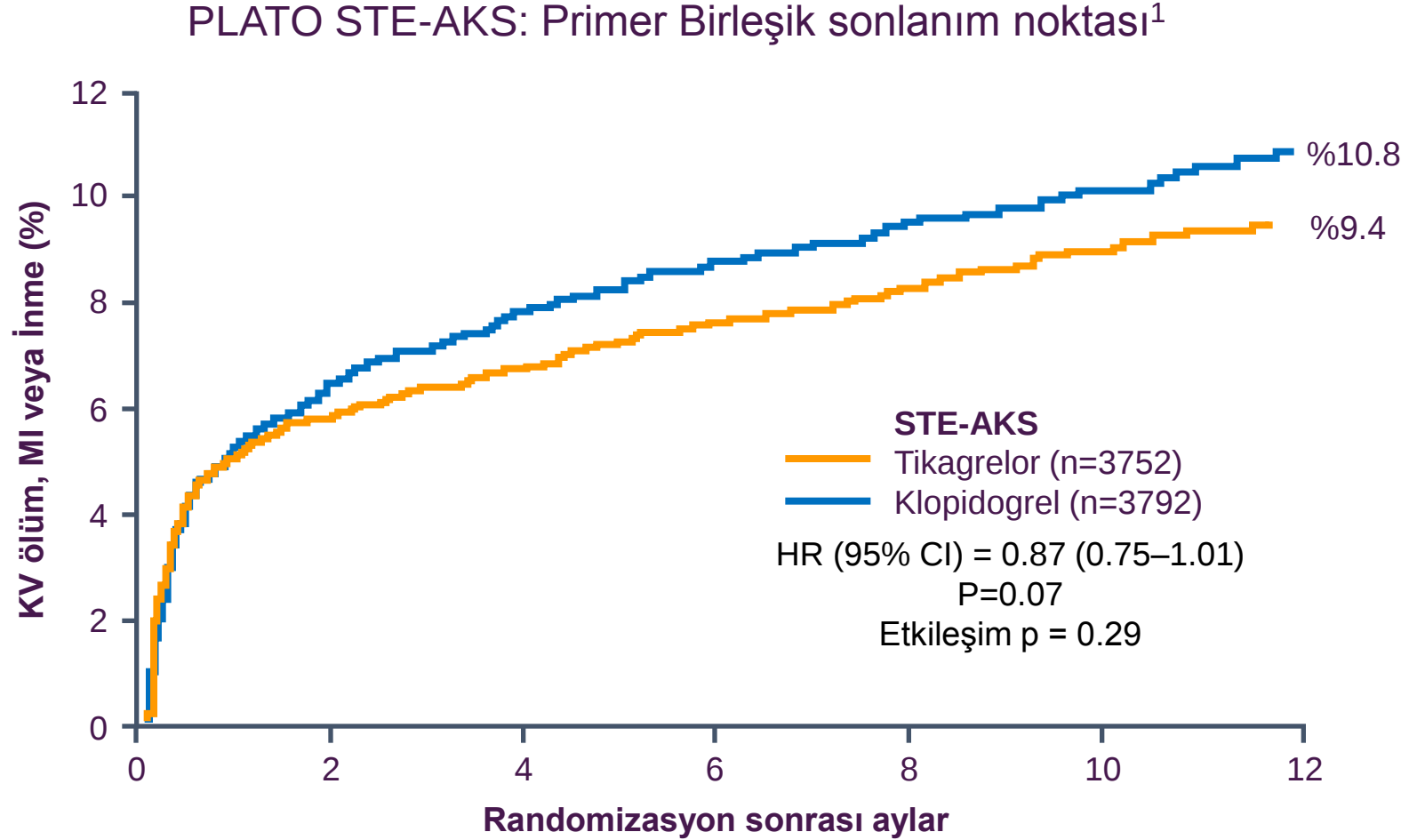
NNT = 100



NNT = 91

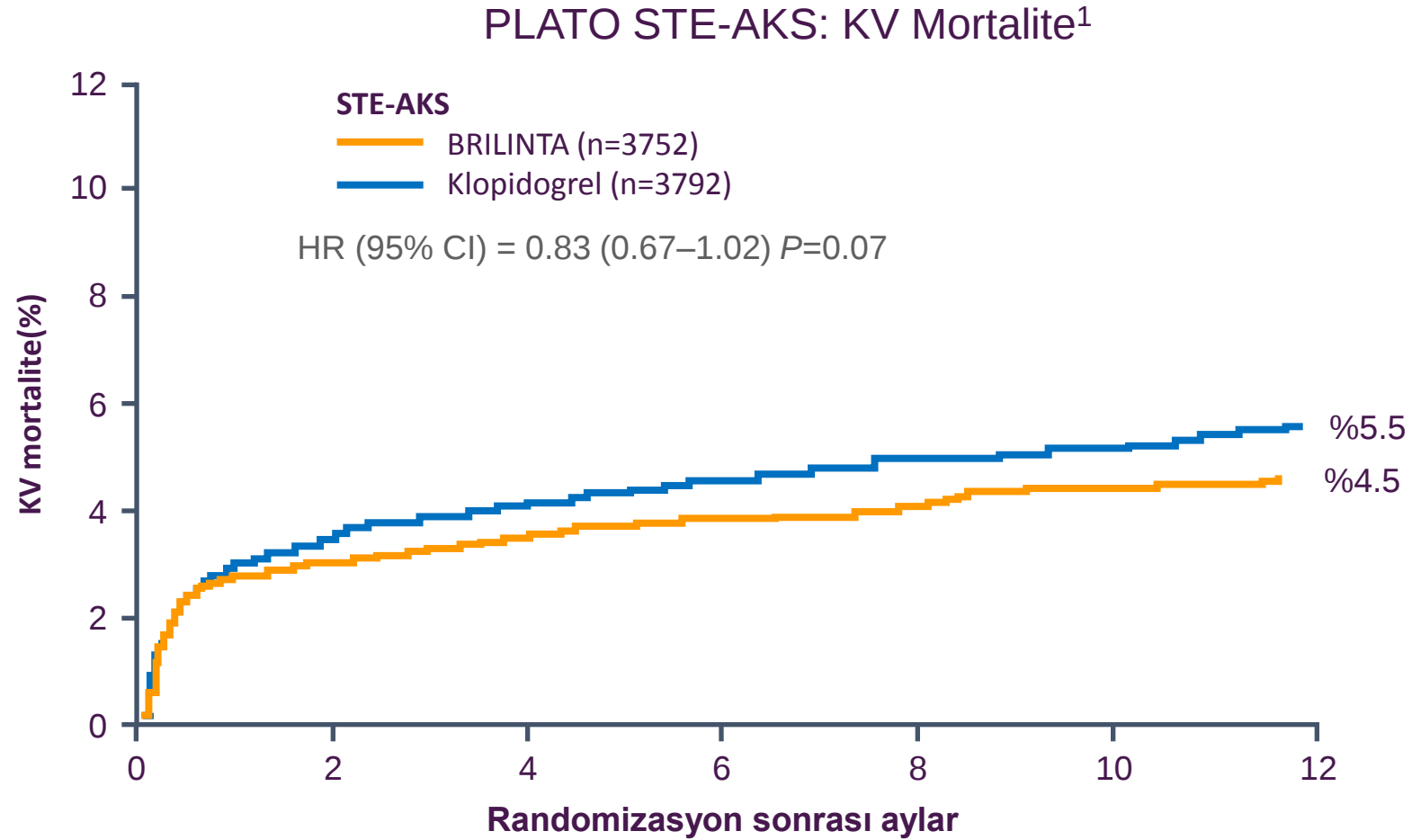
ARR: Mutlak risk azalması; RRR: Rölatif risk azalması

STE-AKS hastalarında tikagrelorun sunduğu primer sonlanım noktasında azalma PLATO genel sonuçları ile uyumludur.



PLATO çalışması genel primer sonlanım noktası: HR: 0.84; 95% CI: 0.77–0.92; $P<0.001$ ²

STE-AKS hastalarında tikagrelorun sunduğu KV mortalite azalması PLATO genel sonuçları ile uyumludur.



PLATO çalışması genel KV mortalite HR: 0.79; 95% CI: 0.69–0.91; $P<0.001$ ²

PLATO: Dispne

PLATO Çalışmasında Dispne	Tikagrelor (n=9235)	Klopidogrel (n=9186)	P değeri
İstenmeyen etki olarak dispne insidansı (%)	13.8	7.8	<0.001
Dispne nedeniyle tedaviyi yarım bırakan hastalar (%)	0.9	0.1	<0.001
- Tikagrelor ile ilişkili dispnenin şiddeti büyük ölçüde hafif-orta düzeyde gözlenmiş ve etkinliği azalmamıştır.¹ - Dispne detaylı araştırıldığında % 2,2'nin Tikagrelor ile ilişkili olduğu görülmüştür. - Dispne olgularının çoğu (%87) tedaviden sonraki erken dönemde görülen tek epizod olarak gerçekleşmiştir.¹ - Dispne tikagrelor alanların %0,14'ü, klopidogrel alanların ise %0,02'side ciddi advers olay olarak bildirilmiştir.¹ Solunum fonksiyonları üzerinde herhangi bir advers etkiye yol açmamıştır.¹ - Tüm olguların yaklaşık %30'unda 7 gün içinde düzelme gerçekleşmiştir.			

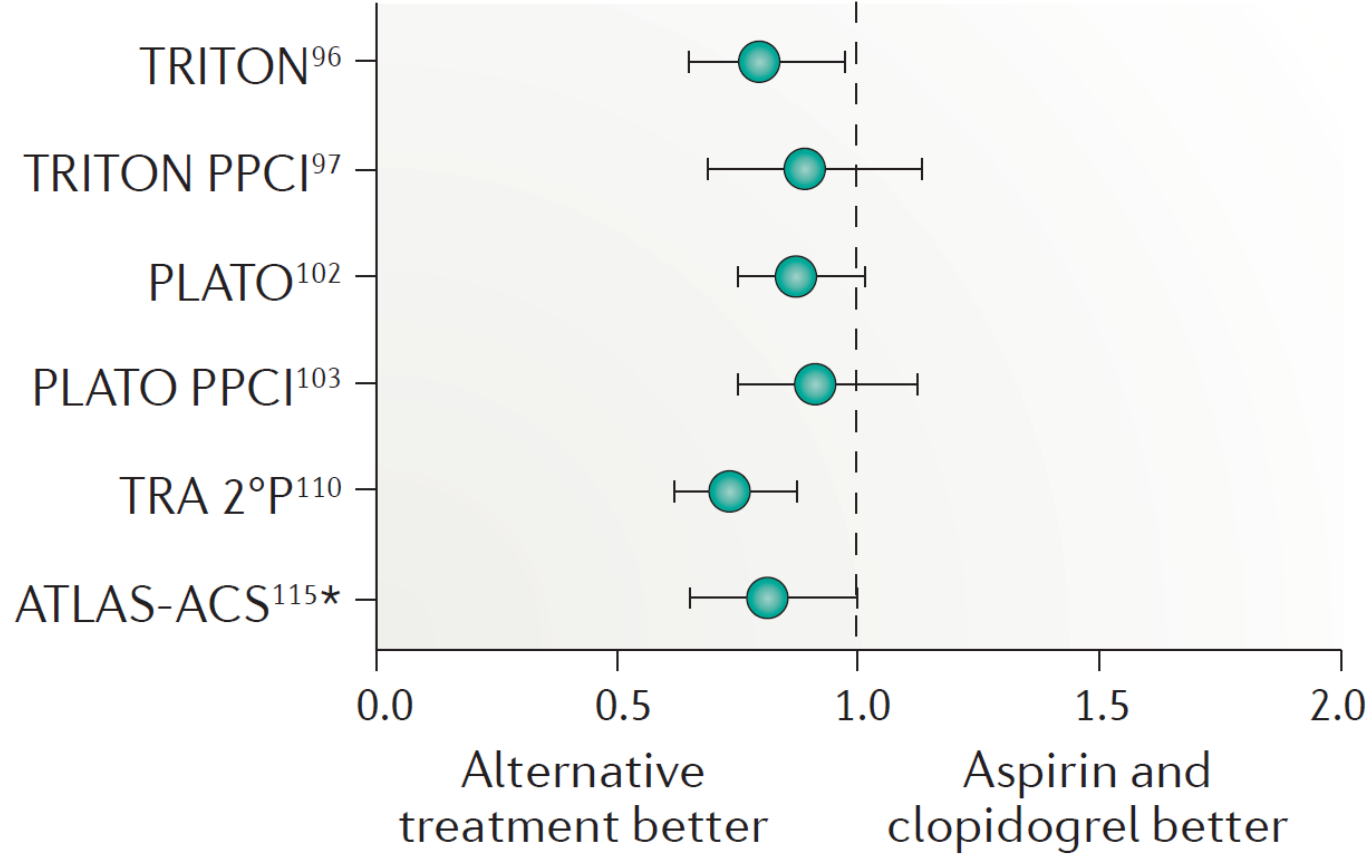
1. Wallentin L, et al. N Engl J Med 2009;361:1045-57.

PLATO: Bradikardi ile İlişkili Olaylar

	Tikagrelor (n=9235)	Klopidogrel (n=9186)	P değeri
İstenmeyen klinik sonuç, n (%)			
Pacemaker yerleştirilmesi	82 (0.9)	79 (0.9)	0.87
Senkop	100 (1.1)	76 (0.8)	0.08
Bradikardi	409 (4.4)	372 (4.0)	0.21
Kalp bloğu	67 (0.7)	66 (0.7)	1.00

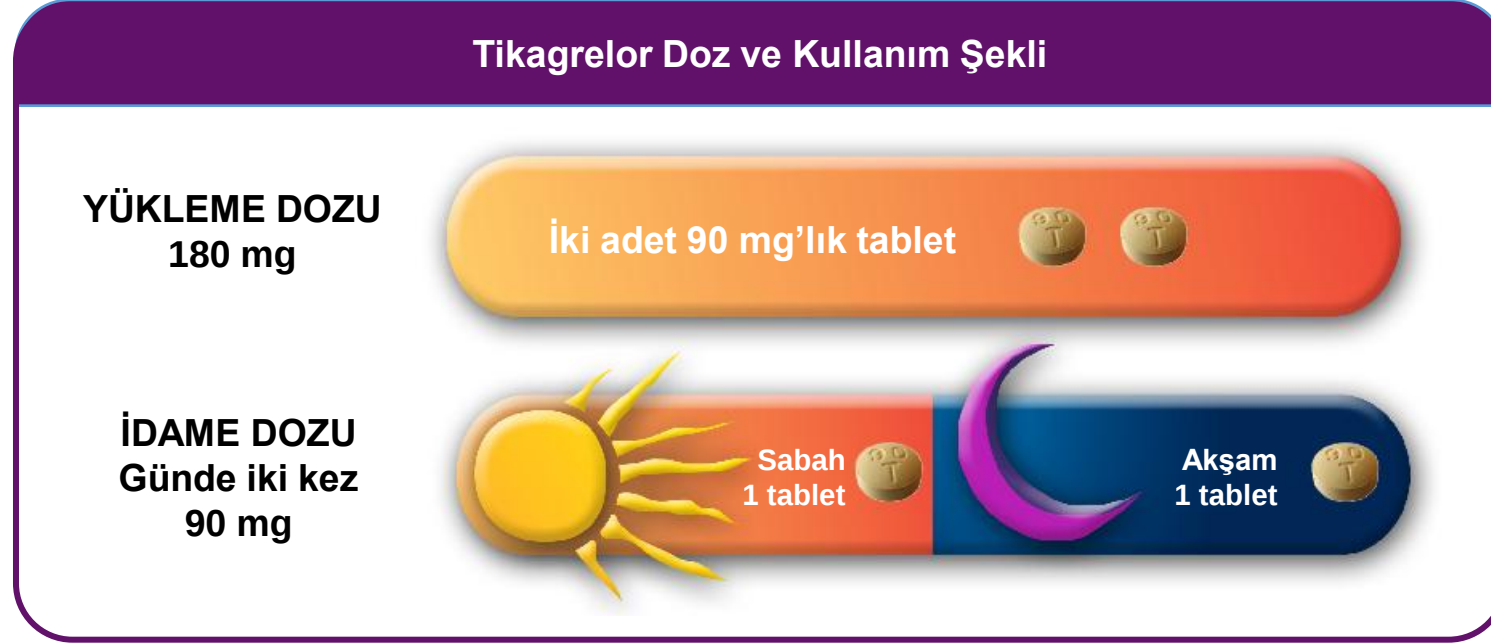
- Akut fazda, tikagrelor ile tedavi edilen hastaların %5.8'inde ve klopidogrel ile tedavi edilen hastaların %3.6'sında
- Tedaviden **1 ay sonra** tikagrelor ile tedavi edilen hastaların %2.1'inde ve klopidogrel ile tedavi edilen hastaların %1.7'sinde **≥3 saniye süren ventriküler duraksamalar** oluştu.¹
- İstenmeyen klinik sonuçlar (pacemaker yerleştirilmesi, senkop, bradikardi ve kalp bloğu) açısından fark bulunmuyordu.¹
- Tikagrelor bradikardik olaylar açısından risk altındaki hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.²

1. Wallentin L, et al. N Engl J Med 2009;361:1045-57.
2. Brilinta ürün bilgisi.



ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) alt gruplarında yeni oral antitrombotik ajanlar üzerine yapılan büyük klinik araştırmalardaki iskemik sonuçlar. ATLAS-ACS115* plaseboya kıyasla 2.5 mg rivaroksabanin karşılaştırılması sonuçları rapor edilmiştir.

Doz ve Kullanım Şekli



515901011-EKİM-2014-BRILINTA

- Tikagrelor düşük doz ASA ile birlikte kullanılmalıdır.
- Klinik açıdan tedavinin kesilmesi gerekmediği sürece en az 12 ay tikagrelor ile tedavi önerilmektedir.

2014 ESC/EACTS Miyokardiyal Revaskülarizasyon Kılavuzu STEMİ

Öneri	Sınıf	Düzey
Aşırı kanama riski gibi bir kontrendikasyon yoksa ASA'ya ek olarak bir P2Y ₁₂ inhibitörü başlanması ve 12 ay boyunca sürdürülmesi önerilir.	I	A
- Prasugrel	I	B
- Tikagrelor	I	B
- Klopidoğrel (tikagrelor veya prasugrel kullanamayan ya da kontrendike olduğu durumlarda)	I	B
P2Y ₁₂ inhibitörleri <u>ilk tıbbi temasta</u> verilmelidir.	I	B

ASA, asetilsalisilik asit



Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention

Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study

Circulation. 2016;134:1603–1612. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823

Randomize PRAGUE18 çalışmasında, prasugrel ve tikagrelor'un etkinliği ve güvenliliği, primer veya acil PCI ile tedavi edilen akut MI hastalarında (n=1,230) karşılaştırıldı

MACE ile ilgili 30 günlük insidans açısından iki ajan arasında hiçbir fark bulunmadı (her iki grupta ~% 4),

Çalışma gereksiz bulunduğundan erken sonlandırıldı

Birleşik/Tamamlayıcı Antitrombotik tedavi...neden ?

- DAPT öncelikle tromboksan A2 ve ADP aracılı trombosit aktivasyonu ile ilişkili yolları hedefler.
- Ancak trombin aracılı trombosit aktivasyonu gibi diğer yollar etkilenmemiş olarak kalır
- Bu durum aterotrombotik olaylar açısından rezidüel risk oluşturur

Vorapaksar

- Faz III klinik araştırmaları tamamlanan ve klinik olarak kullanılabilen tek PAR1 antagonisti vorapaksar'dır

Vorapaksar

- Vorapaksar FDA ve EMA tarafından geçirilmiş MI veya periferik arter hastalığı olan hastalarda trombotik olayların azaltılması için onaylanmıştır.

Rivaroksaban

- Etkinliği ATLAS ACS-TIMI 51 çalışmasında, son zamanlarda (>24 saat fakat <7 gün) ACS geçiren hastalarda test edildi
 - aspirin ve klopidoğrel ile standart antitrombosit tedavi alan hastalarda ($n=15,526$) artı plasebo veya rivaroksaban (günde iki kez 2.5 mg veya 5.0 mg)

Rivaroksaban.

- STEMI hastalarının oluşturduğu alt grupta (n=7,817),
 - 30. günde etkiyle iskemik olayların görülme sıklığını azaltmıştır
 - major kanamada doza bağımlı bir artış olsa da, fatal kanamada belirgin bir artış görülmemiştir

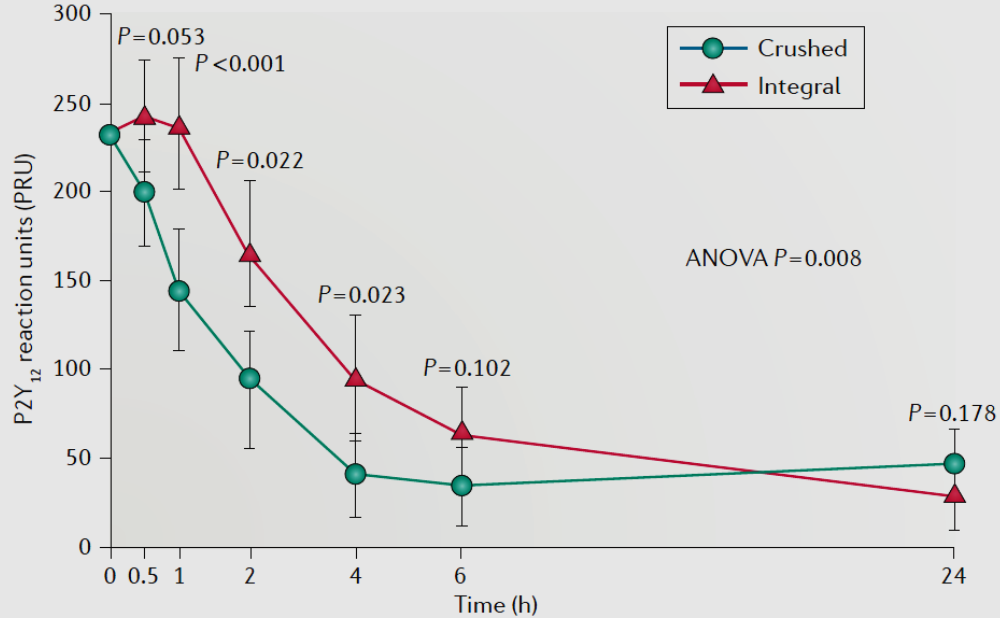
Rivaroksaban.

- Prasugrel veya tikagrelor'a ile birlikte rivaroksabanın klinik profili halen bilinmemektedir.
- STEMI de dahil olmak üzere ACS'lu hastalarda standart DAPT tedavisiyle karşılaştırıldığında
 - klopidoğrel veya tikagrelor (aspirin olmaksızın) ile P2Y12 inhibisyonuna ek olarak
 - düşük doz rivaroksabanın güvenliğini test etmek için yapılan faz II GEMINI ACS 1 çalışması devam etmektedir.

Rivaroksaban.

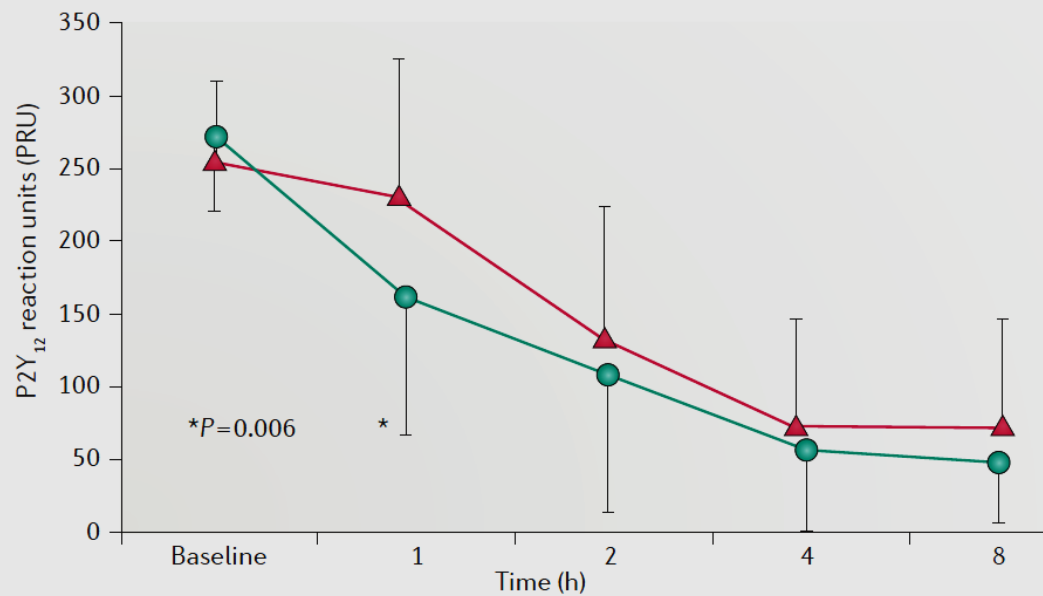
- Aspirin ve klopidoğrel ile tedavi edilen kanama riski düşük olan selektif STEMI hastaları için ESC kılavuzlarında sınıf IIb önerisi almıştır
- Rivaroksaban, asıl araştırmadaki eksik veriler nedeniyle bu endikasyon için FDA tarafından onaylanmamıştır

a CRUSH study¹²⁷ (prasugrel)



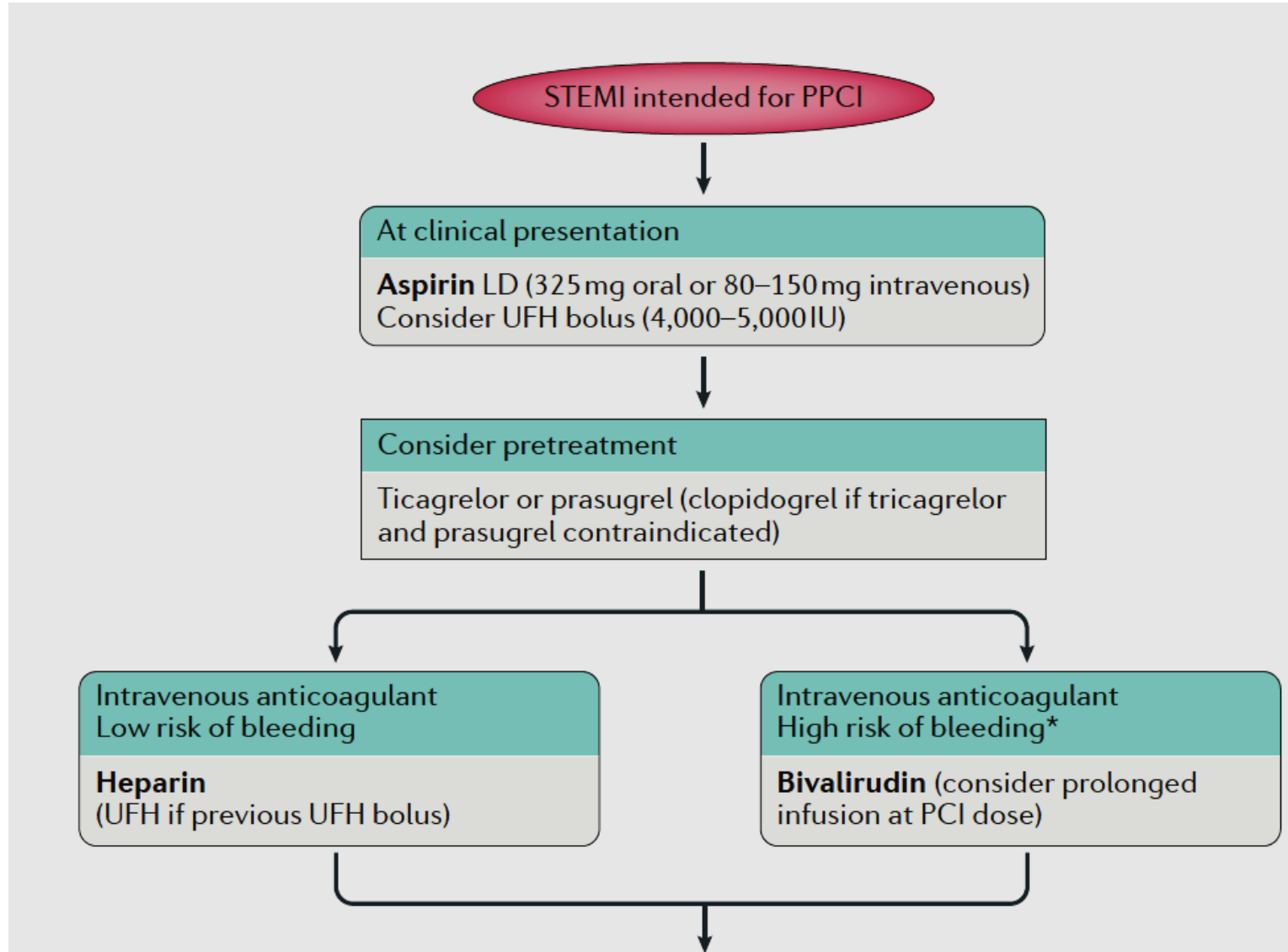
STEMI'da P2Y₁₂ reseptör inhibitörlerinin ezilmiş ve bütün halinde tabletlerinin farmakodinamik karşılaştırması.

b MOJITO study¹²⁸ (ticagrelor)



Tabletleri ezerek almanın daha hızlı ve güçlü antitrombosit etkilerle ilişkili olduğu gösterildi

PPCI yapılacak STEMI'li hastalarda anti-trombotik tedavi için önerilen bir ALGORİTMA....



↓

Consider cangrelor in P2Y₁₂-naive patients

Consider GPI for bail-out use

↓

P2Y₁₂ inhibitor LD at time of PPCI
Consider crushed tablets

Preferred agents

Alternative agent

Prasugrel or ticagrelor

Choice between agents is based on
contraindications and precautions

Clopidogrel

If both ticagrelor and prasugrel
contraindicated or not available

↓

Continue DAPT for 12 months[‡]

↓

Consider adding vorapaxar or low-dose rivaroxaban[§]
In selected patients at low risk of bleeding if receiving
background therapy of aspirin and clopidogrel

STEMI

İLK GİRİŞİMLER

A, B, C stabilizasyonu, Monitörizasyon, Sat. >%90 O2
325 mg Aspirin, Nitrogliserin, Morfin 2-4 mg
Atorvastatin PCI öncesi 80 mg

Perfüzyon Stratejisinin Seçimi

Primer PCI

Oral Antiplatelet

Tikagrelor 180 mg LD veya
Geç. stroke veya TIA, >75 yaş, <60 kg
Plasugrel 60 mg LD
Klopidogrel 600 LD
Plasugrel veya Tikagrelor kanama riski yük.

Antikoagülan tedavi

Plasugrel/Tikagrelor alan hst. UFH > Biva.
Klopidogrel aldıysa Bivaluridin
Unfraksiyone Heparin (UFH)
LD 50-70 ünite/kg (max. 5000)
Bivaluridin
0,75 mg/kg ilk bolus, 1,75 mg/kg/saat inf.
(PCI sonrası stoplanabilir)

Fibrinolitik Tedavi

Oral Antiplatelet

≤75 yaş 300 mg Klopidogrel LD
>75 yaş 75 mg Klopidogrel LD

Antikoagülan tedavi

1. Fibrinolitik sonrası PCI hst. UFH
2. Kanama riski yük. Fondaparinux
3. Riski yüksek değ. Enoxaparin
UFH
60-100 ü/kg (max. 4000),
12 ü/kg/saat (max. 1000) hedef aPTT 50-70 s
Fondaparinux
2,5 mg İV ve 2,5 mg SC (her 24 saat için)
(Kre. Klir.<30 ml/dk dikkat)
Enoxaparin
<75 yaş hastalar:
30 mg LD 1 mg/kg SC her 12 h bir
(ilk iki SC max. 100 mg)(ilk SC + İV)
Kre. Klir.<30 ml/dk: 30 mg LD 1 mg/kg SC her 24 h bir) (ilk SC + İV)
≥75 yaş hastalar:
İV LD yok. 0,75 mg/kg SC her 12 saatte bir
(ilk iki SC max. 75 mg)
Krea. Klir.<30 ml/dk: İV LD yok. 1 mg/kg SC her 24 h bir)
Ek IV LD Enoxaparin
>1 doz Enoxaparin alıp PCI gidecek hast.: 0,3 mg/kg
(son dozdan 8-12 saat geçenlere)
(son dozdan 12 saatte fazla geçti ise UFH)

Perfüzyon Ø

Oral Antiplatelet

Tikagrelor 180 mg LD

Antikoagülan tedavi

Enoxaparin
Fibrinolitik ted. ile aynı
UFH
LD 50-70 ü/kg (max. 5000)
İnf. 12 ü/kg/h (max. 1000)
hedef aPTT 50-70 saniye

Teşekkürler