



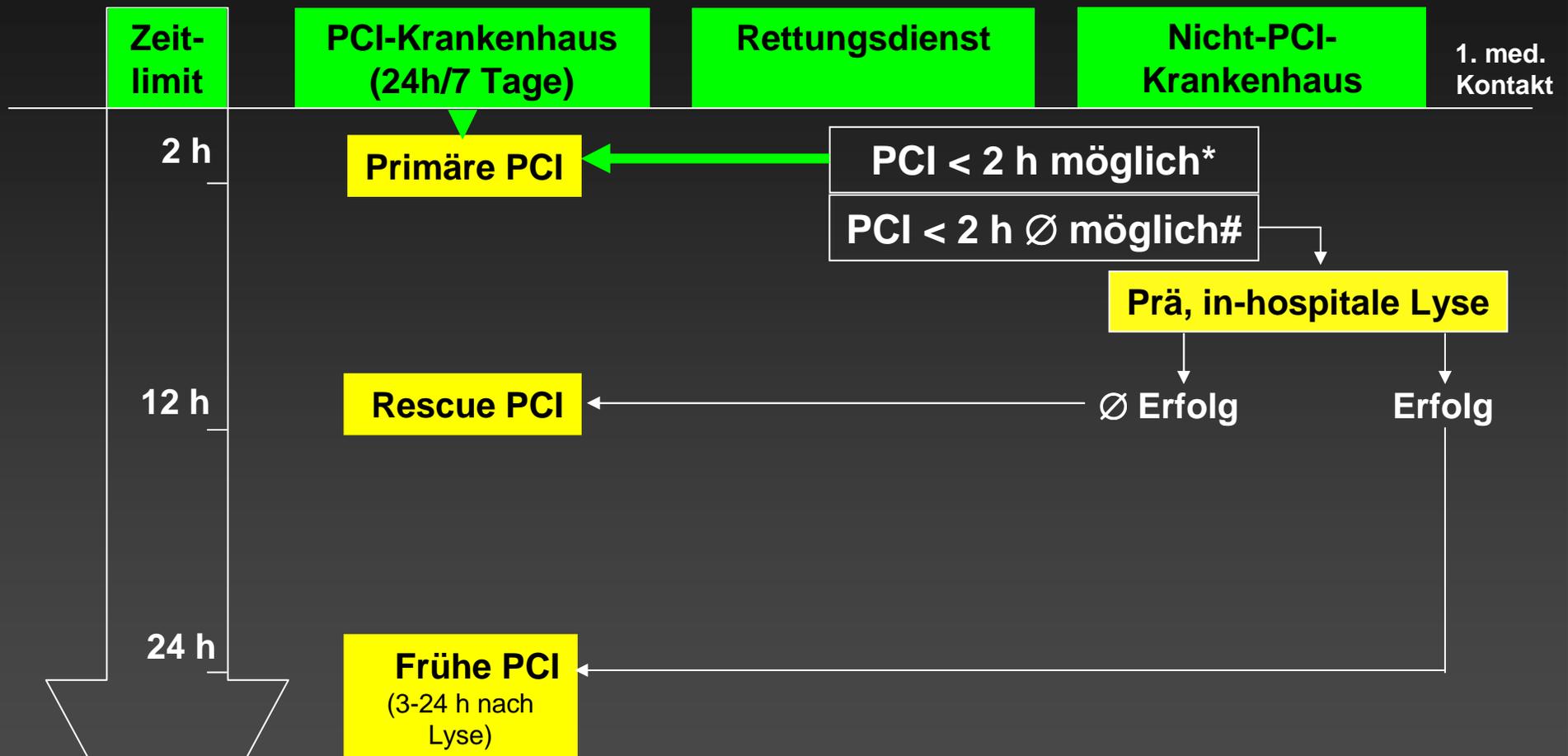
# STEMI

## Bivalirudin im Rahmen der EUROMAX- Studie – Ein neues Konzept für Leipzig(?)

Holger Thiele

Klinik für Innere Medizin/Kardiologie, Universität Leipzig – Herzzentrum

# Reperfusionstrategien bei STEMI



■ = bevorzugte Strategie

\* Zeit 1. med. Kontakt bis PCI muss < 90 min sein, bei Patienten mit Symptombdauer < 2 h

# wenn PCI < 2 h Ø möglich  
-> Lyse so früh, wie möglich

# Netzwerke

KH Bitterfeld

KH Torgau

KH Schkeuditz

KH Delitzsch

KH Eilenburg



KH Riesa

KH Leisnig

KH Döbeln

KH Wurzen

KH Grimma

KH Weißenfels

KH Naumburg

KH Zeitz

KH Zwenkau

KH Altenburg

NEF Schmölln

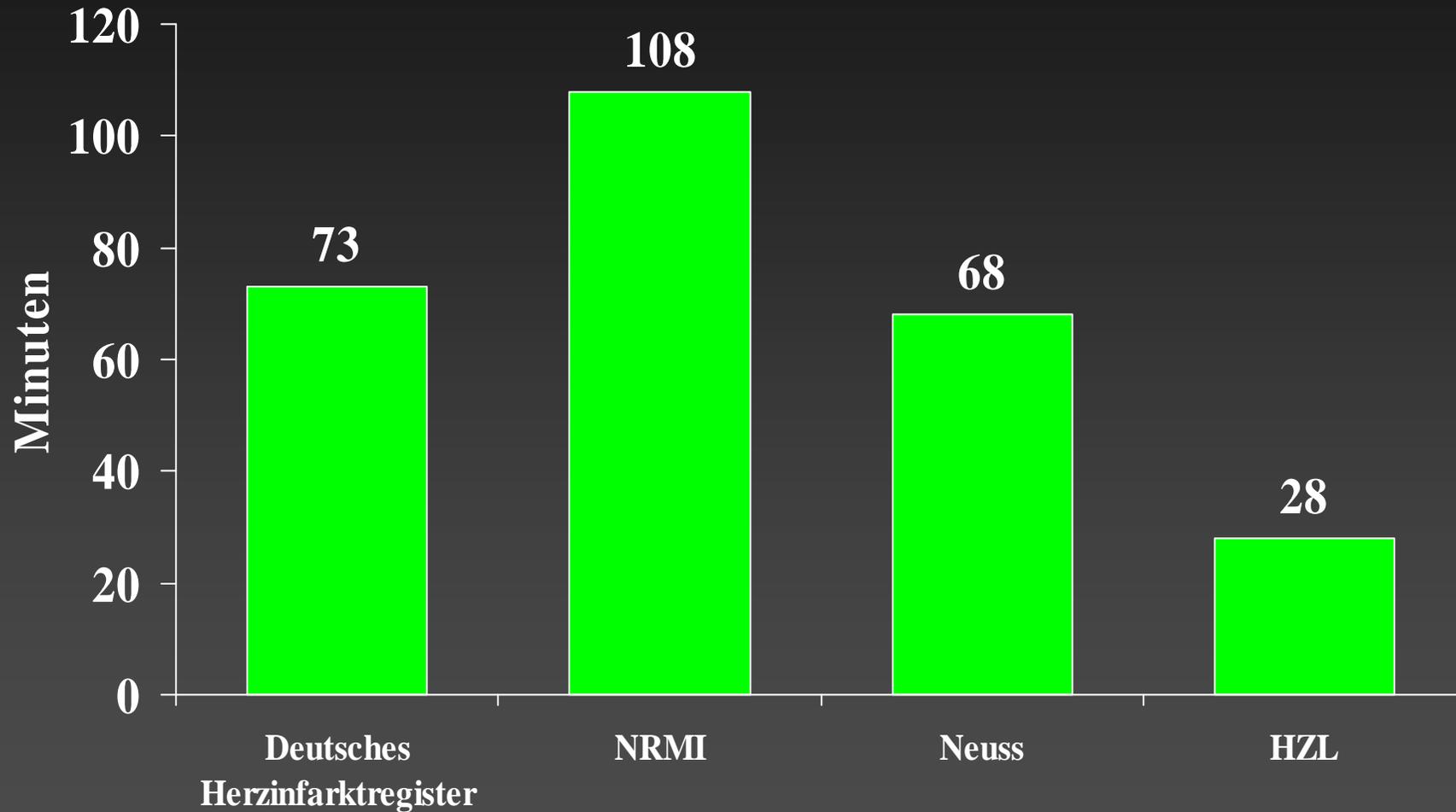
NEF Bad  
Lausick

UNIVERSITÄT LEIPZIG  
HERZZENTRUM

# Deutsche Leitlinien - Zeitlimits

Erstkontakt bis prähospitale Lyse	< 30 min.
Einleitung intrahospitale Lyse („door-to-needle“)	< 30 min.
Max. tolerabler Zeitverlust PCI vs. Lyse	90 min.
Erstkontakt bis PCI („contact-to-balloon“)	< 120 min.
Einleitung primäre PCI („door-to-balloon“)	
mit Ankündigung	< 30 min.
ohne Ankündigung	< 60 min.

# Door-to-Balloon-Time im Vergleich





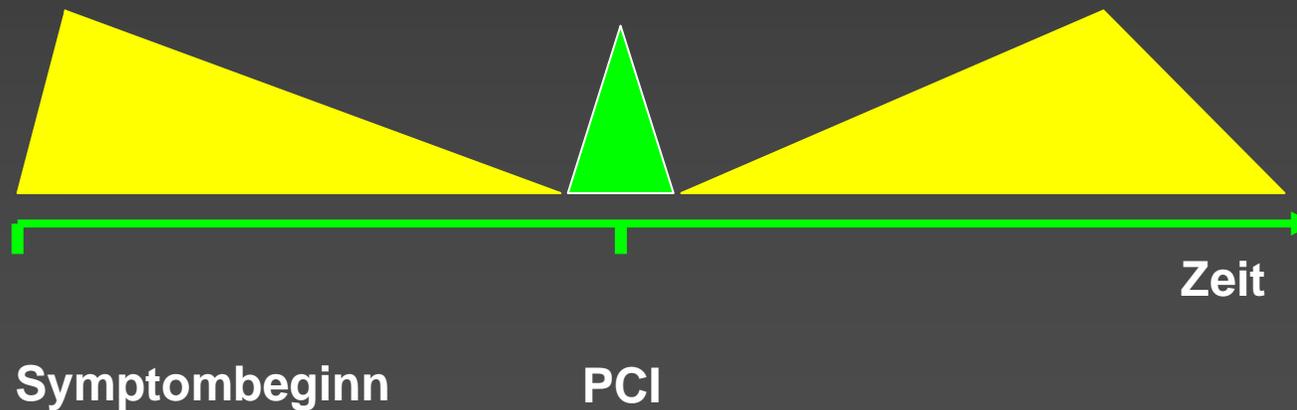
## Klinik für Innere Medizin / Kardiologie

*door to balloon* Zeiten bei akutem Myokardinfarkt

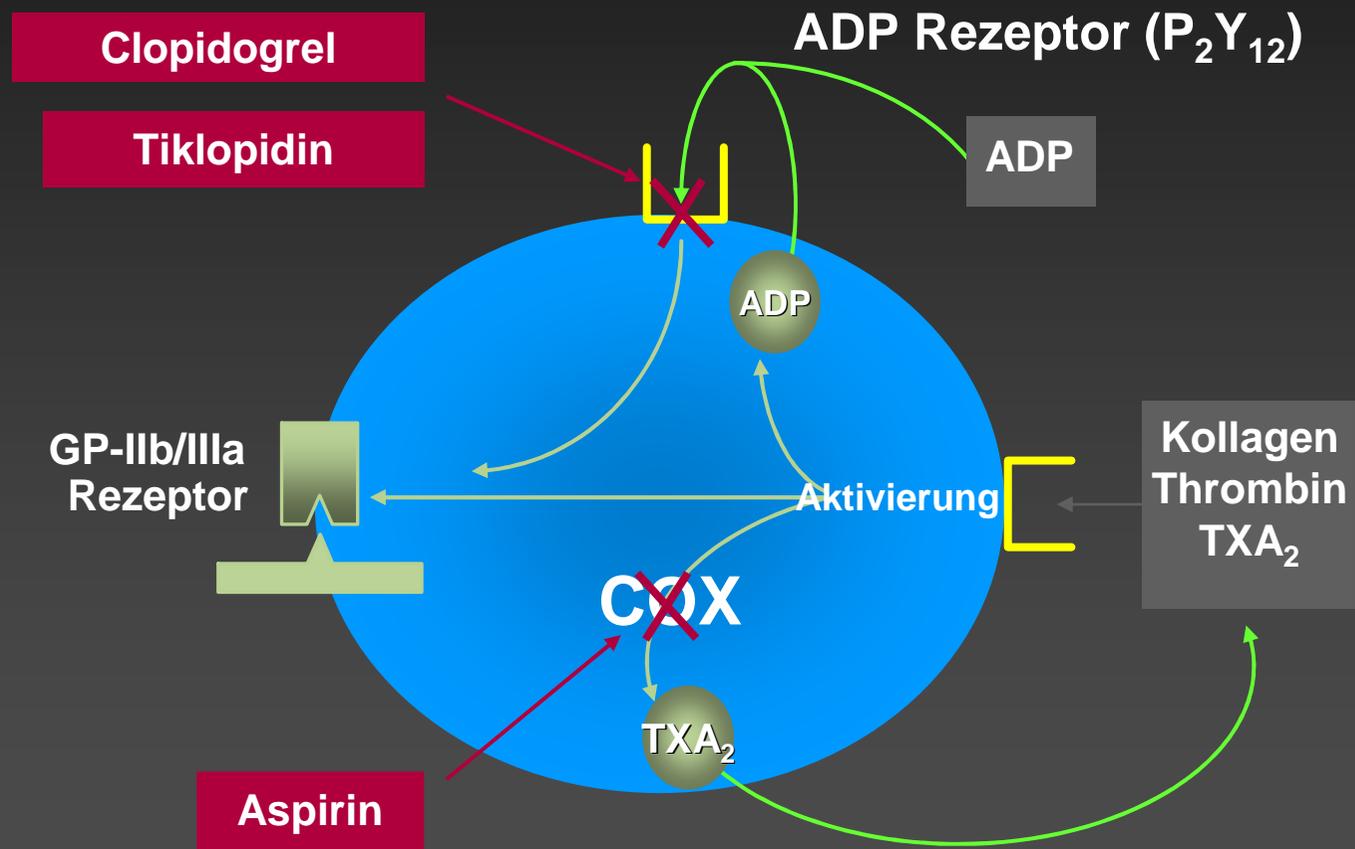
UNIVERSITÄT LEIPZIG  
HERZZENTRUM  
07.10.2009 11:56

06.10.2009 09:25	Z.H. 86j w	22	Akuter Vorderwandinfarkt, unklarer Schmerzbeginn, symptom to ballon nicht erurierbar, kardiogener Schock
06.10.2009 09:25	Z.H. 86j w	22	Akuter Vorderwandinfarkt, unklarer Schmerzbeginn, symptom to ballon nicht erurierbar, kardiogener Schock
05.10.2009 17:44	V.D. 75j m	23	akuter Vorderwandinfarkt
05.10.2009 14:55	G.R. 70j m	40	STEMI der Hinterwand ( Pat. zunächst auf ISKA angenommen )
05.10.2009 10:40	N.J. 47j	25	STEMI der VW
05.10.2009 06:37	S.R. 67j m	34	STEMI (schwierige Intervention )
04.10.2009 19:35	W.F. 79j w	28	akuter Hinterwandinfarkt (nicht angekündigter STEMI )
03.10.2009 05:32	L.J. 53j m	24	STEMI der VW
30.09.2009 13:21	G.K. 61j m	22	Akuter STEMI der Hinterwand
28.09.2009 13:15	A.G. 73j m	42	akuter STEMI der Vorderwand
28.09.2009 12:55	H.K. 47j	17	akuter STEMI der Hinterwand
28.09.2009 10:58	Z.R. 46j w	27	STEMI der Vorderwand
27.09.2009 18:20	H.G. 58j m	53	akuter Hinterwandinfarkt (nicht als STEMI angekündigt)

# Ziele pharmakologische Therapie

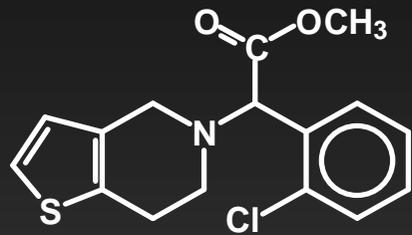


# Antiplättchen-Therapie



ADP = Adenosindiphosphat, TXA<sub>2</sub> = Thromboxan A<sub>2</sub>, COX = Cyclooxygenase.

# Bio-Aktivierung der Thienopyridine



**Clopidogrel**

**Pro-drug**



**Hydrolyse  
(Esterasen)**

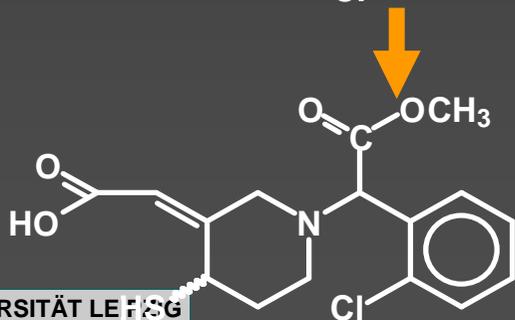
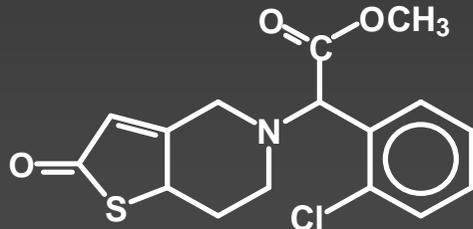


**Oxidation  
(Cytochrom P450)**

Primär  
Leber P450s

CYP1A2  
CYP2C19  
CYP2B6

CYP3A4/5  
CYP2C19  
CYP2C9  
CYP2B6



UNIVERSITÄT LEIPZIG  
HERZZENTRUM

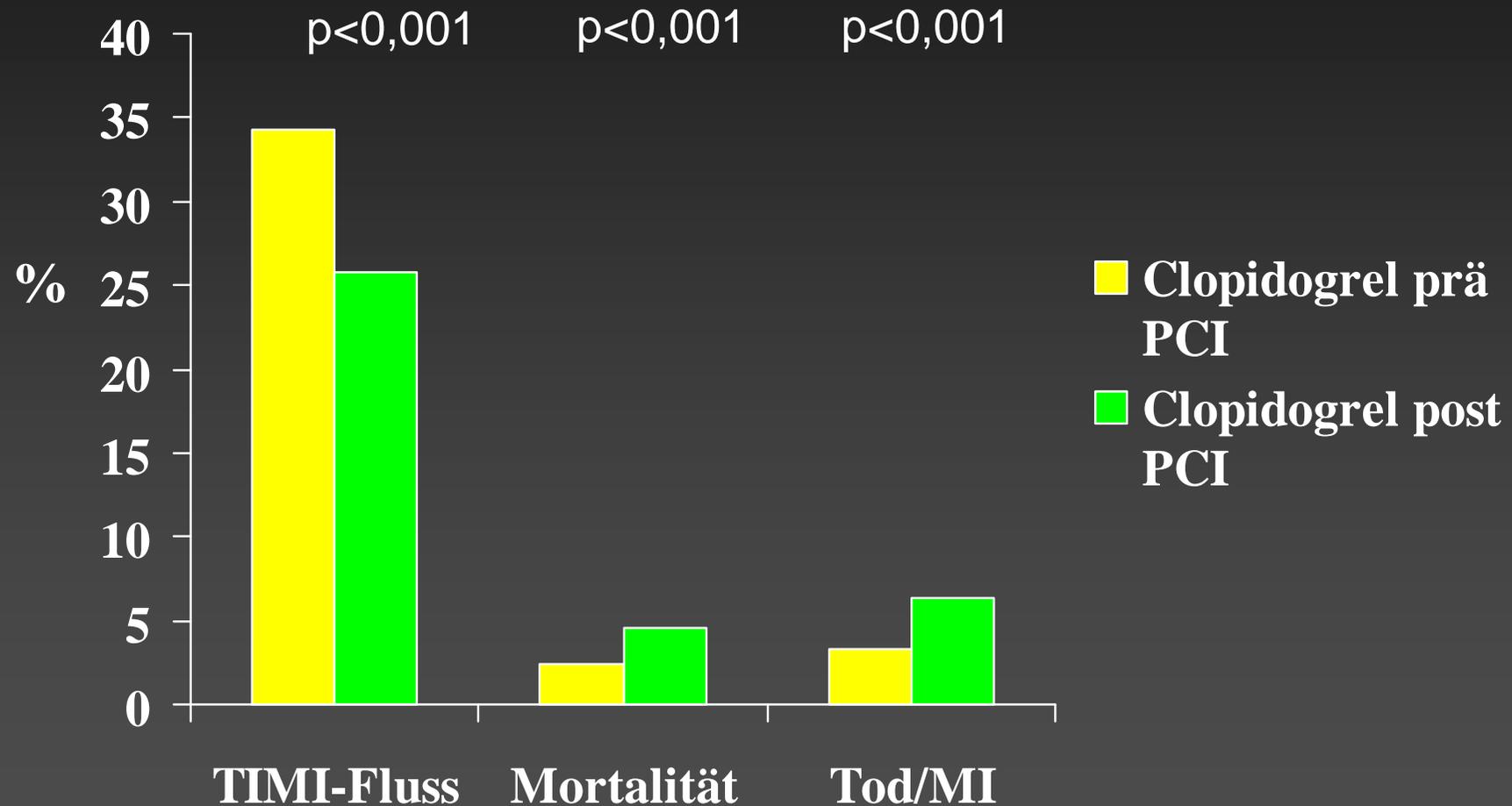
**Aktiver Metabolit**

**85% Inaktive  
Metabolite  
Esterasen Leber**

# Clopidogrel bei STEMI

26 randomisierte Studien; N=8429 Patienten:

4114 Loading-Dose 300 mg, 4315 Clopidogrel im HK-Labor



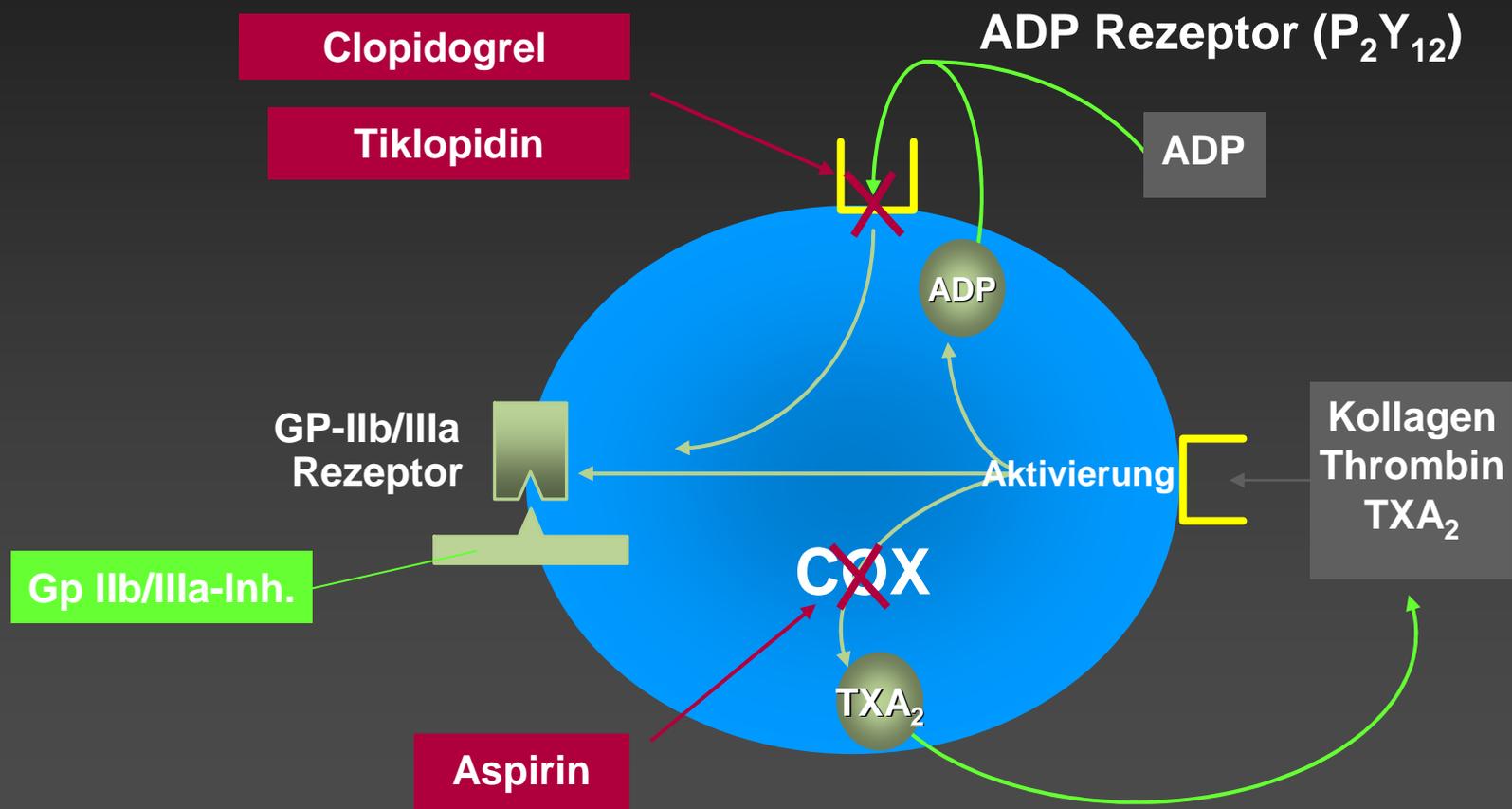
# Charakteristika eines idealen Antithrombotikums

- **Vorhersagbares pharmakodynamisches Profil**  
(kein Monitoring notwendig)
- **Schneller Wirkeintritt (onset)**
- **Schnelle Wirkung (onset)**
- **Keine Interaktion mit anderer häufig verwendeter Medikation**
- **Potenter antithrombotischer Effekt**
- **Niedriges Risiko**
- **Niedrige Kosten**
- **Leichte Verabreichung**
- **Belastbare Studiendaten**

# Charakteristika eines idealen Antithrombotikums

- **Vorhersagbares pharmakodynamisches Profil**  
(kein Monitoring notwendig)
- **Schneller Wirkeintritt (onset)**
- **Schneller Wirkverlust (offset)** (oder Verfügbarkeit eines Antidot)
- **Keine Interaktion mit anderer häufig verwendeter Medikation**
- **Potenter antithrombotischer Effekt**
- **Niedriges Risiko**
- **Niedrige Kosten**
- **Leichte Verabreichung**
- **Belastbare Studiendaten**

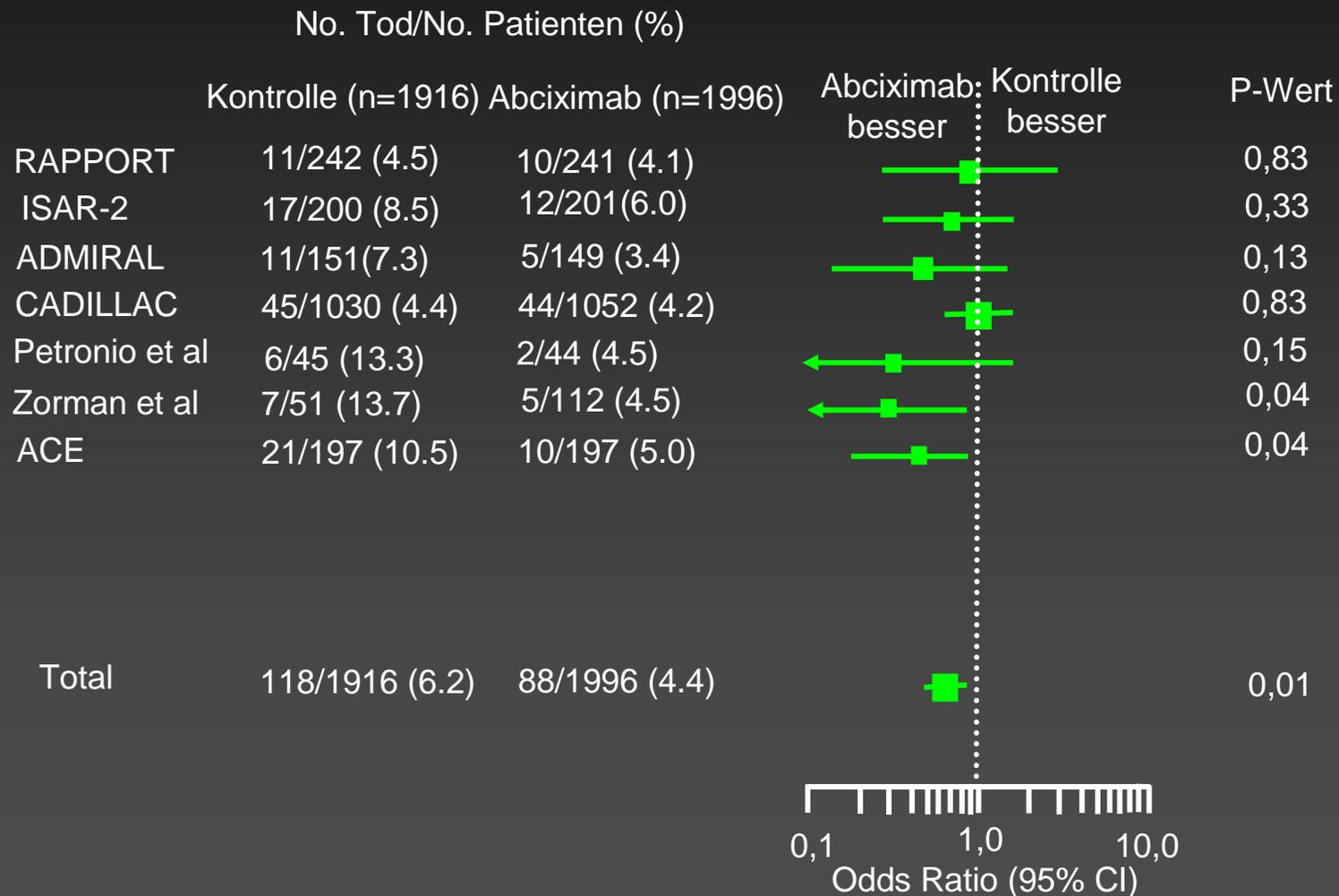
# Antiplättchen-Therapie



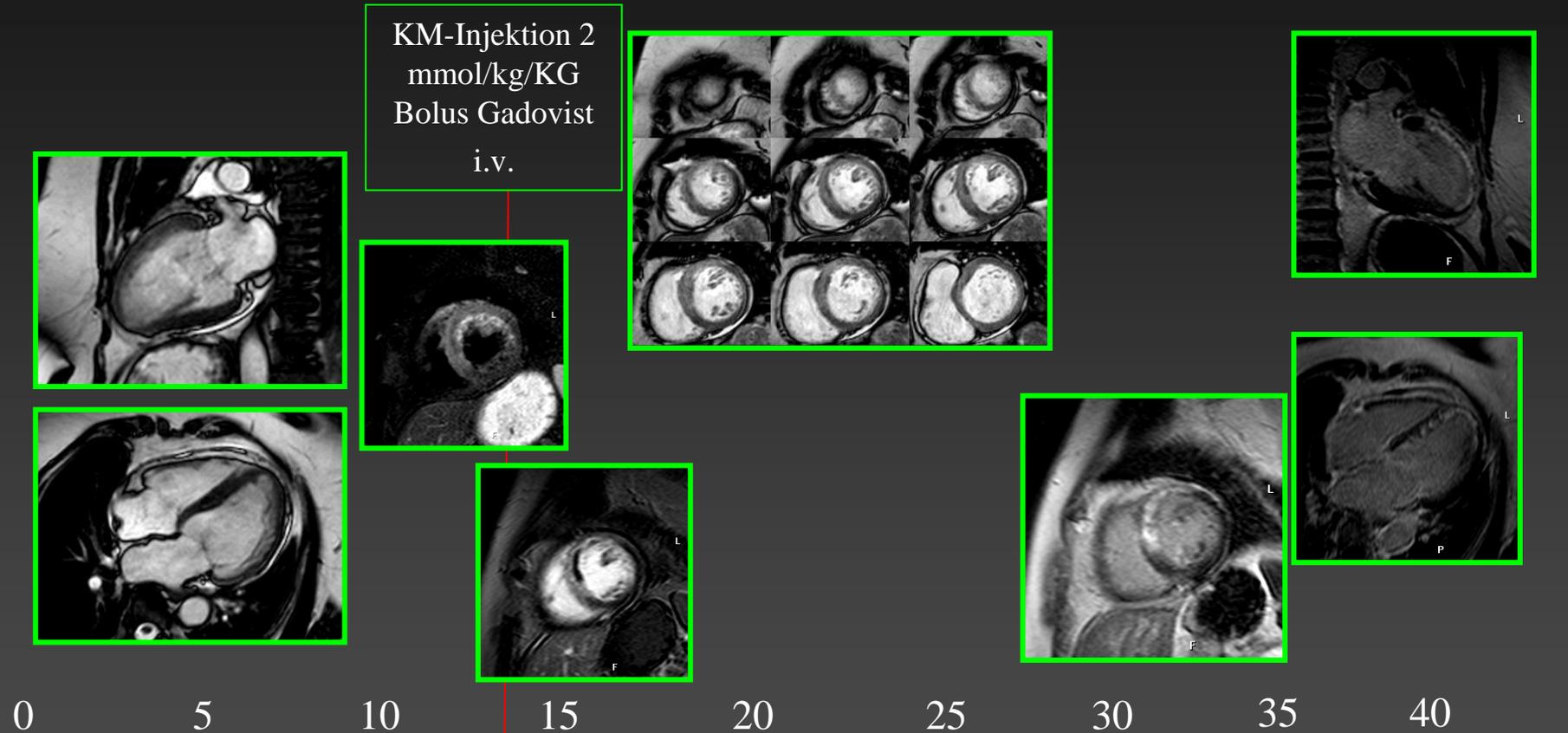
ADP = Adenosindiphosphat, TXA<sub>2</sub> = Thromboxan A<sub>2</sub>, COX = Cyclooxygenase.

# Abciximab i.v. + PCI

## - Mortalität 6 Monate Meta-analyse -



# MR-Bildakquisition



Survey

UNIVERSITÄT LEIPZIG  
HERZZENTRUM

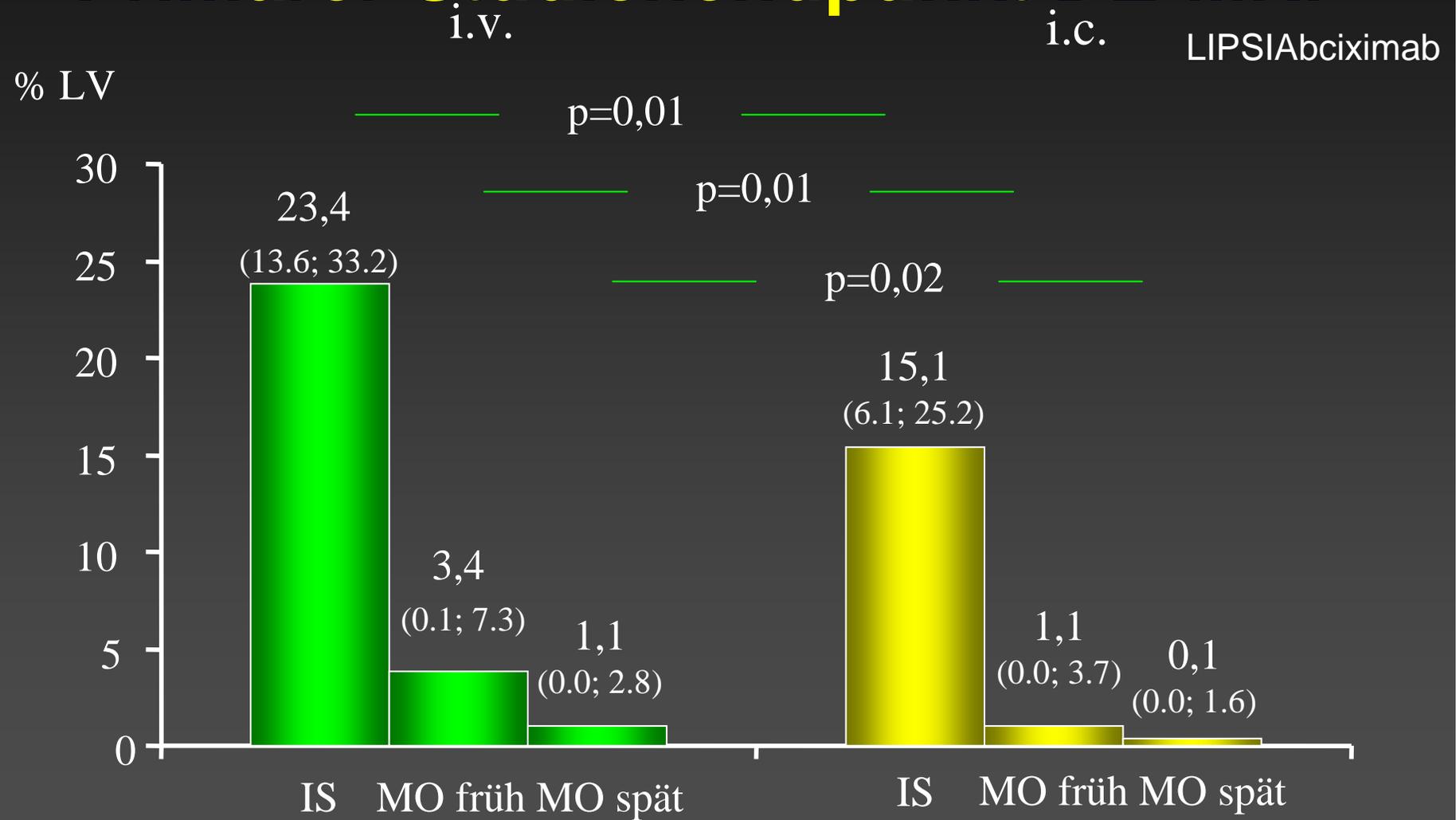
SSFP Sequenz  
(TR/TE/flip = 3,2/1,2/60°)

3D IR – GRE Sequenz  
(TR/TE/flip 2,8/1,1/15°)

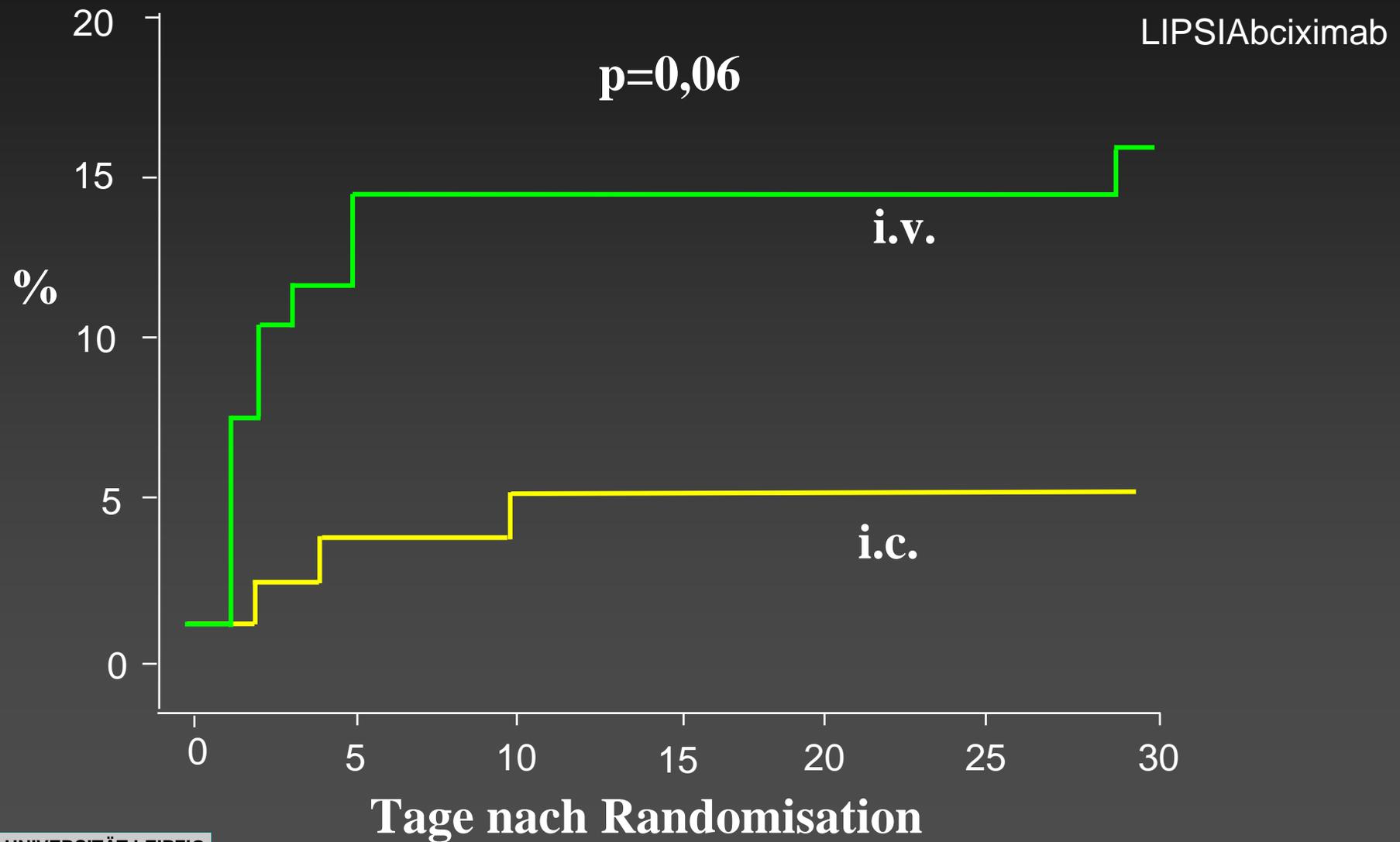
LIPSIAbciximab

# Abciximab i.c.

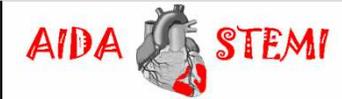
## Primärer Studienendpunkt DE-MRI



# Ereignisrate (Tod, Re-MI, neue CHF, TVR) 30 Tage



# AIDA-STEMI



Kontrolliert, randomisiert, Multicenter, open-label

1) Angina > 30 min, < 12 h; 2) 12-Kanal-EKG: STEMI; 3) Einwilligung

Randomisation (n=1912)

Abciximab i.v. (n=956)

Primäre PCI  
Nach Drahtpassage Abciximab-Bolus i.v.

Abciximab i.v. k

**Aktueller Stand: 1234 Patienten**

ch

TIMI-Fluss prä + post PCI

EKG 90 min + 24 h nach PCI

CK + CK-MB alle 8 h für 48 h

Postinfarktmobilisierung

Entlassung bzw. AHB

90 Tage Follow-up: Primärer Endpunkt

12 Monate Follow-up (telefonisch)

Abciximab i.c. (n=956)

Primäre PCI  
Nach Drahtpassage Abciximab-Bolus i.c.

TIMI-Fluss prä + post PCI

EKG 90 min + 24 h nach PCI

CK + CK-MB alle 8 h für 48 h

EKG 90 min + 24 h nach PCI

Entlassung bzw. AHB

90 Tage Follow-up: Primärer Endpunkt

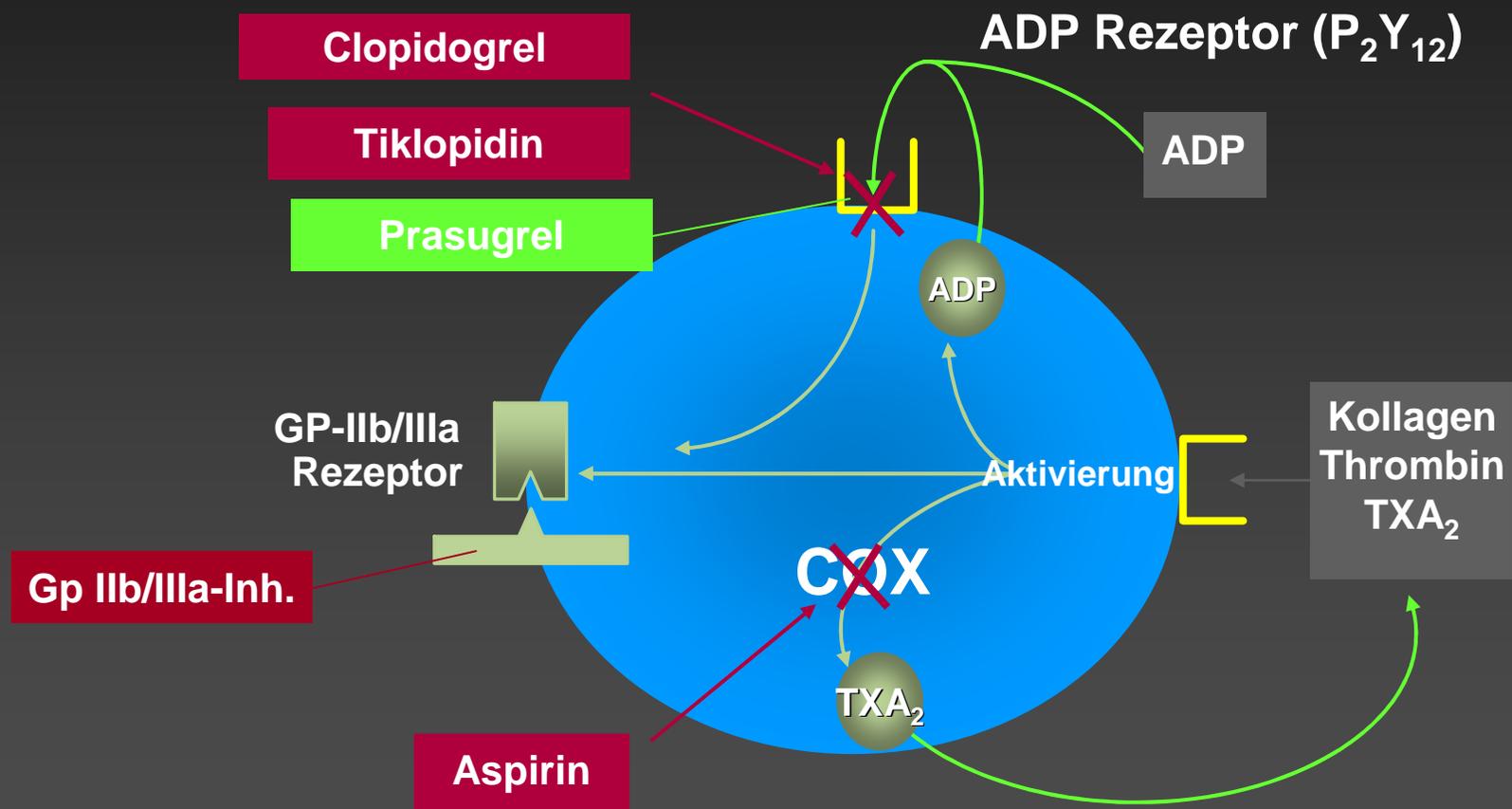
12 Monate Follow-up (telefonisch)

Core-Lab

# ESC Leitlinien-Empfehlungen

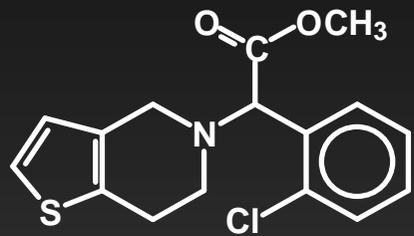
Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Reperfusion therapy is indicated in all patients with history of chest pain/discomfort of <12 h and with persistent ST-segment elevation or (presumed) new left bundle-branch block	I	A
Reperfusion therapy should be considered if there is clinical and/or ECG evidence of ongoing ischaemia even if, according to patient, symptoms started >12 h before	IIa	C
Reperfusion using PCI may be considered in stable patients presenting >12 to 24 h after symptom onset	IIb	B
PCI of a totally occluded infarct artery >24 h after symptom onset in stable patients without signs of ischaemia	III	B
<b>Primary PCI</b>		
Preferred treatment if performed by an experienced team as soon as possible after FMC	I	A
Time from FMC to balloon inflation should be <2 h in any case and <90 min in patients presenting early (e.g. <2 h) with large infarct and low bleeding risk	I	B
Indicated for patients in shock and those with contraindications to fibrinolytic therapy irrespective of time delay	I	B
<b>Antiplatelet co-therapy<sup>c</sup></b>		
Aspirin	I	B
NSAID and COX-2 selective inhibitors	III	B
Clopidogrel loading dose	I	C
<b>GPIIb/IIIa antagonist</b>		
Abciximab	IIa	A
Tirofiban	IIb	B
Eptifibatide	IIb	C
<b>Antithrombin therapy<sup>c</sup></b>		
Heparin	I	C
Bivalirudin	IIa	B
Fondaparinux	III	B
<b>Adjunctive devices</b>		
Thrombus aspiration	IIb	B

# Antiplättchen-Therapie



ADP = Adenosindiphosphat,  $TXA_2$  = Thromboxan A2, COX = Cyclooxygenase.

# Bio-Aktivierung der Thienopyridine

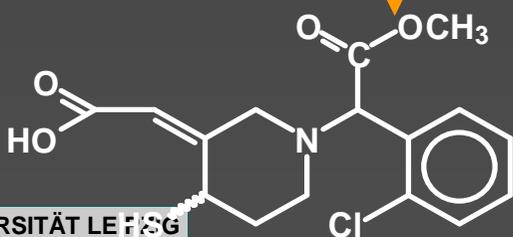
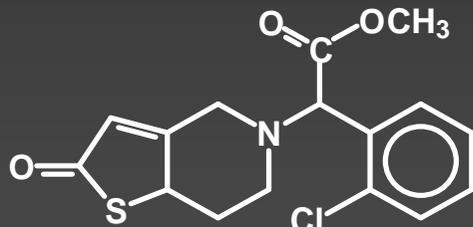


**Clopidogrel**

Primär  
Leber P450s

CYP1A2  
CYP2C19  
CYP2B6

85% Inaktive  
Metabolite  
Esterasen Leber



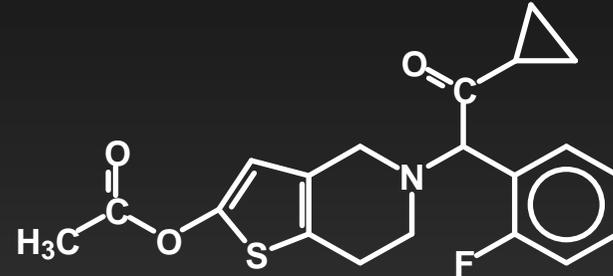
UNIVERSITÄT LEIPZIG  
HERZZENTRUM

**Aktiver Metabolit**

**Pro-drug**

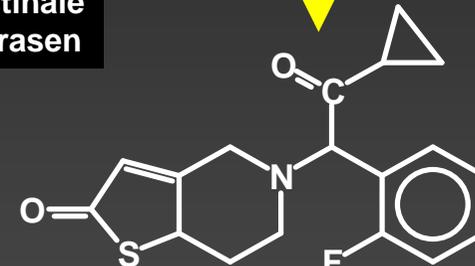
**Hydrolyse  
(Esterasen)**

**Oxidation  
(Cytochrom P450)**



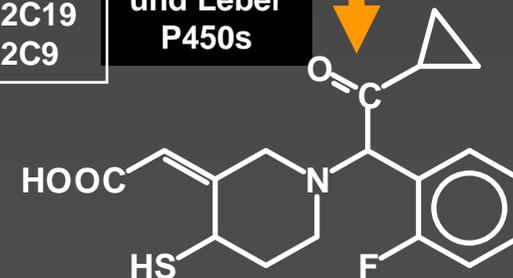
**Prasugrel**

Primär  
Intestinale  
Esterasen



CYP3A4/5  
CYP2B6  
CYP2C19  
CYP2C9

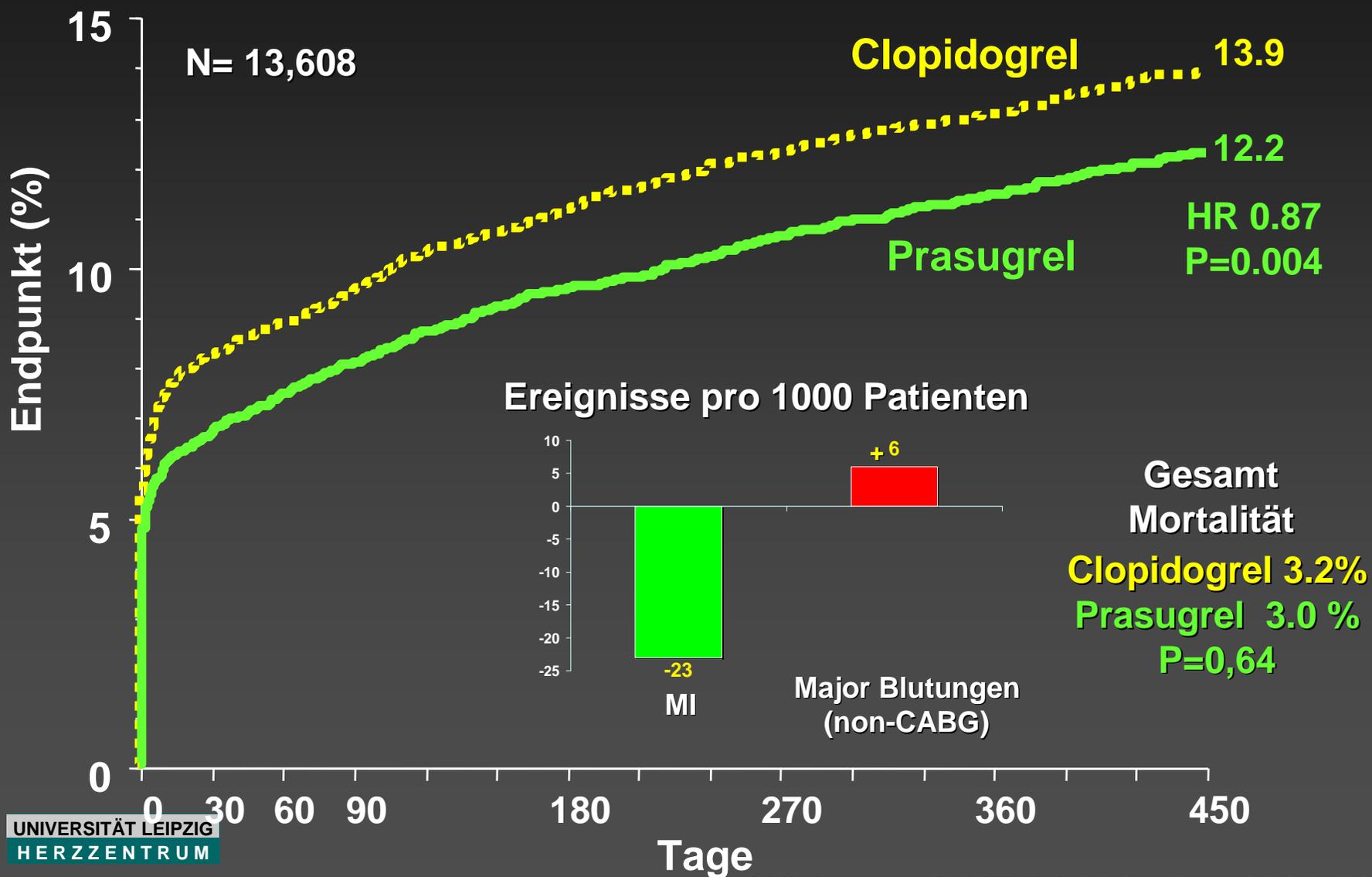
Intestinale  
und Leber  
P450s



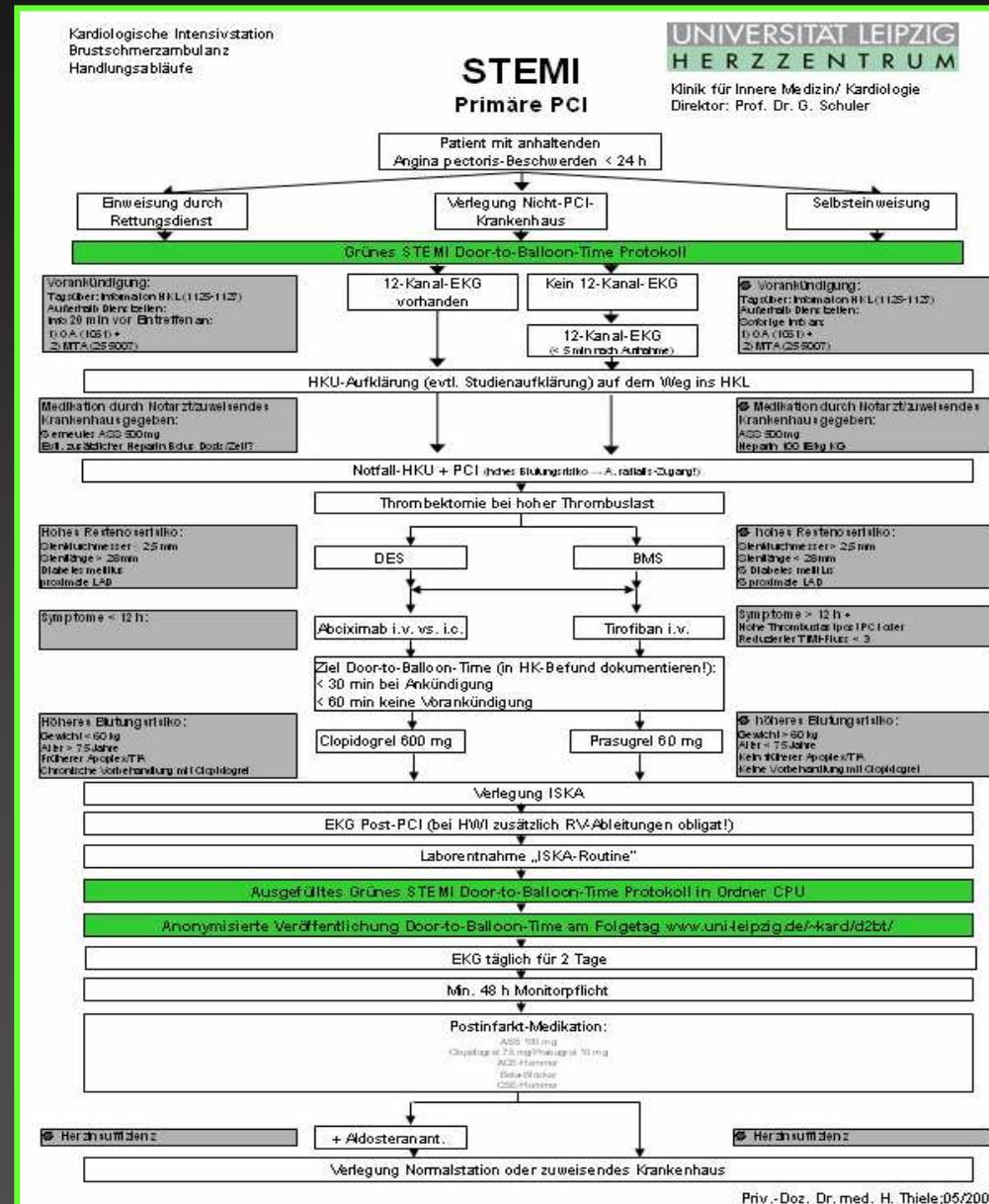
**Aktiver Metabolit**

# Netto klinischer Benefit

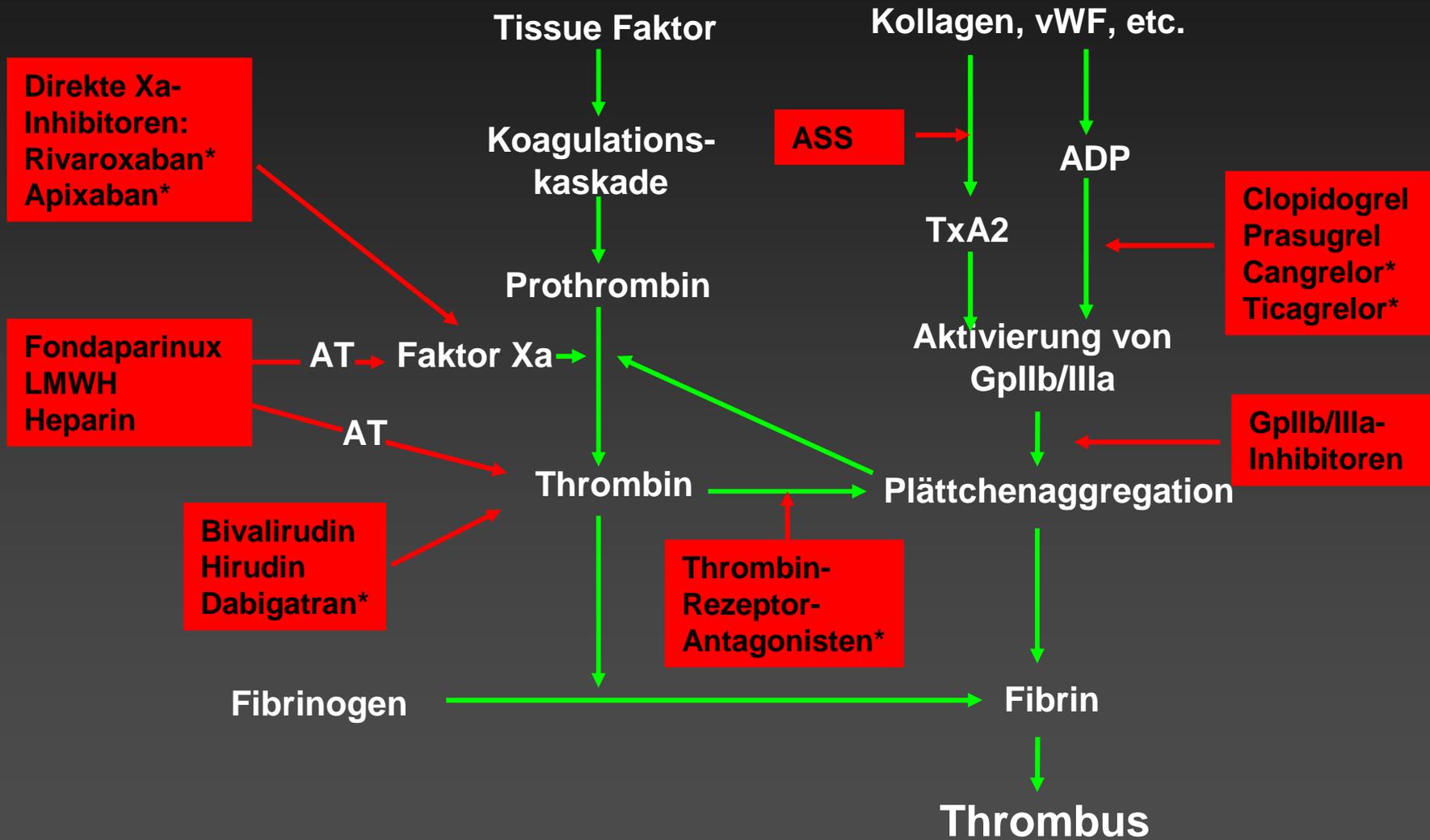
## Tod, MI, Apoplex, Major Blutung



# Algorithmen



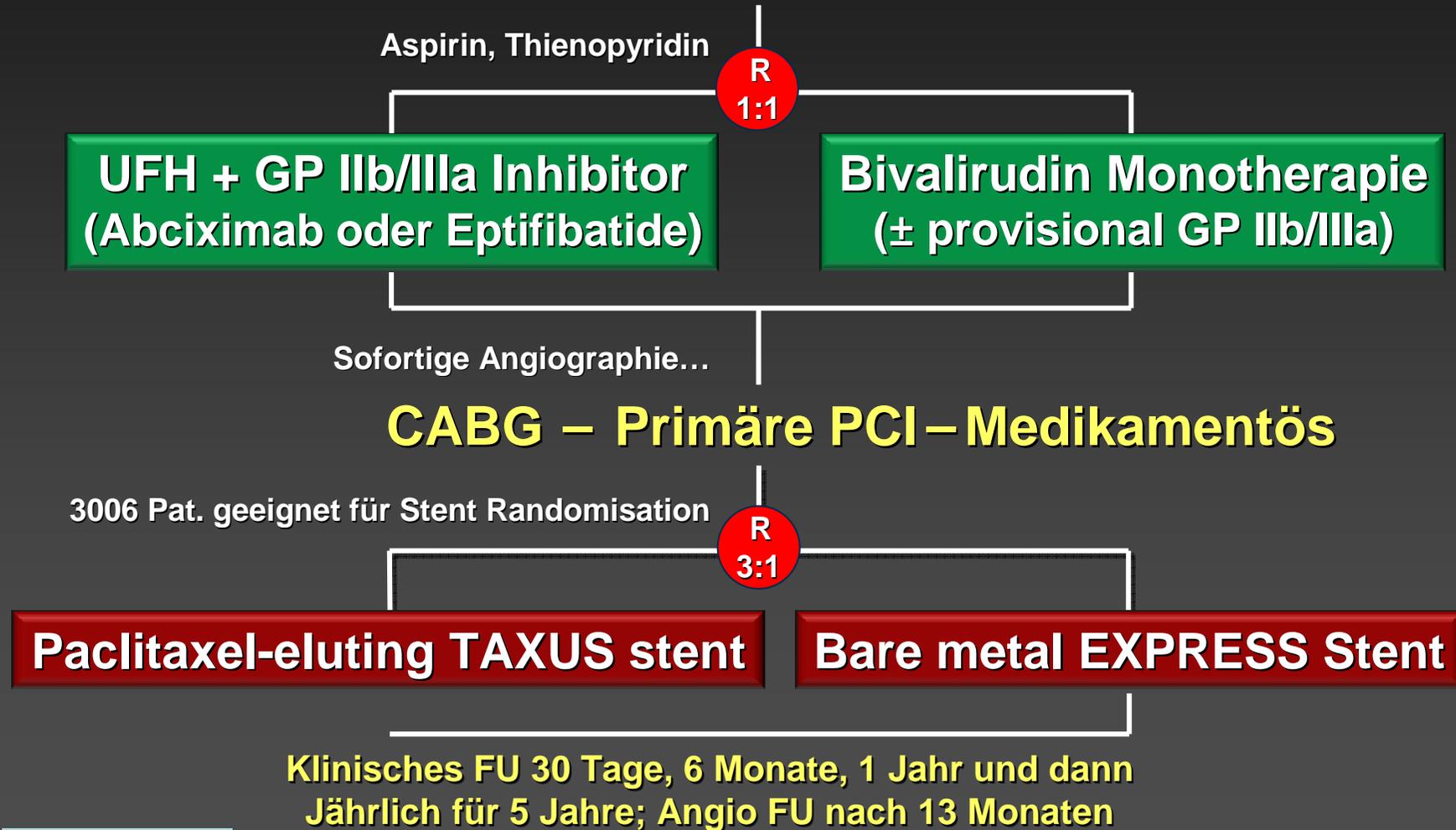
# Antiplättchen-Therapie



# HORIZONS AMI

Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in AMI

**3602 Pat. mit STEMI – Symptome  $\leq 12$  h**



# Primärer Endpunkt

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

Diff = -2,9% [-4,9; -0,8]

RR = 0,76 [0,63; 0,92]

$P_{NI} \leq 0,0001$

$P_{sup} = 0,005$

Diff = -3,3% [-5,0; -1,6]

RR = 0,60 [0,46; 0,77]

$P_{NI} \leq 0,0001$

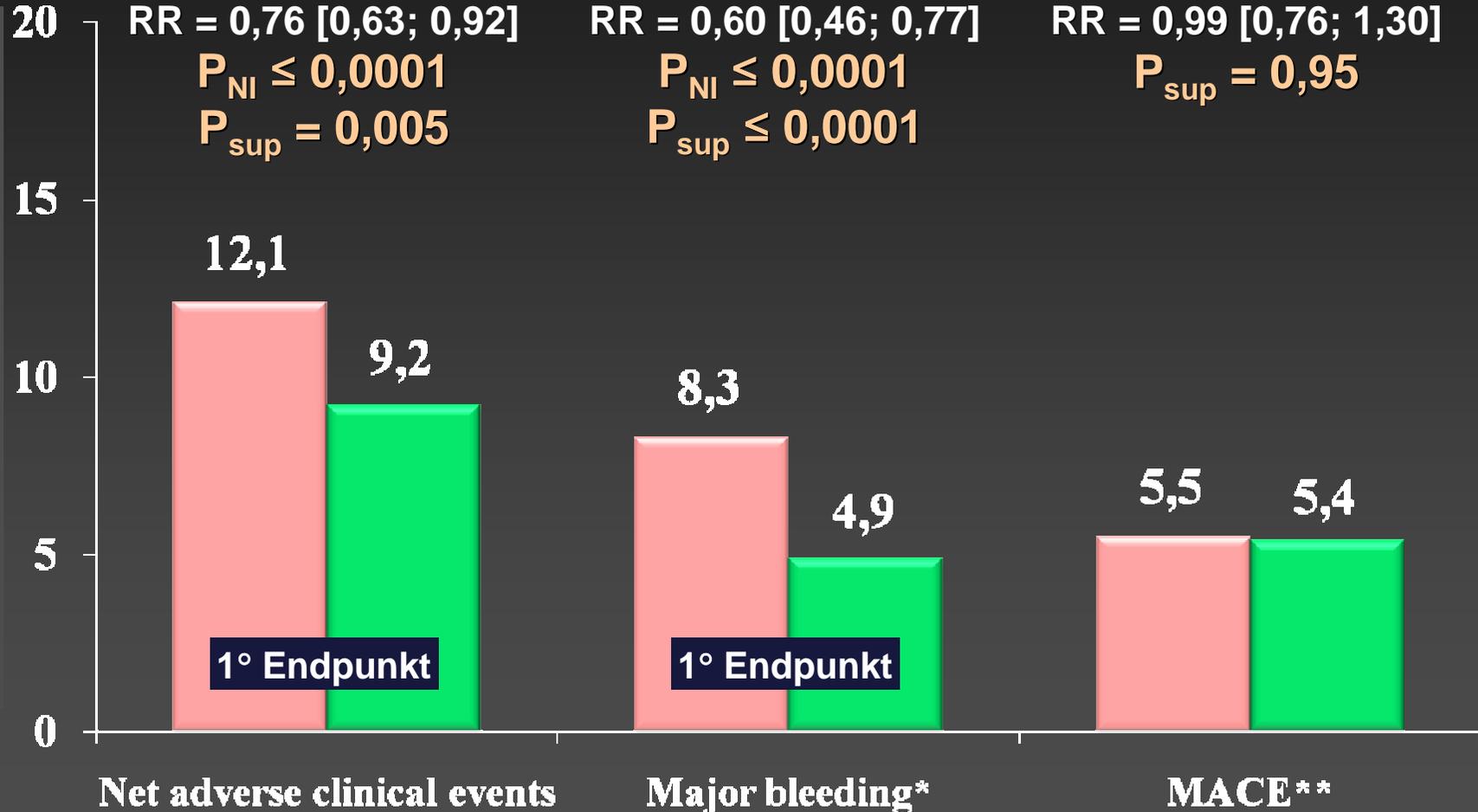
$P_{sup} \leq 0,0001$

Diff = 0,0% [-1,6; 1,5]

RR = 0,99 [0,76; 1,30]

$P_{sup} = 0,95$

30 Tage Ereignis-Rate (%)



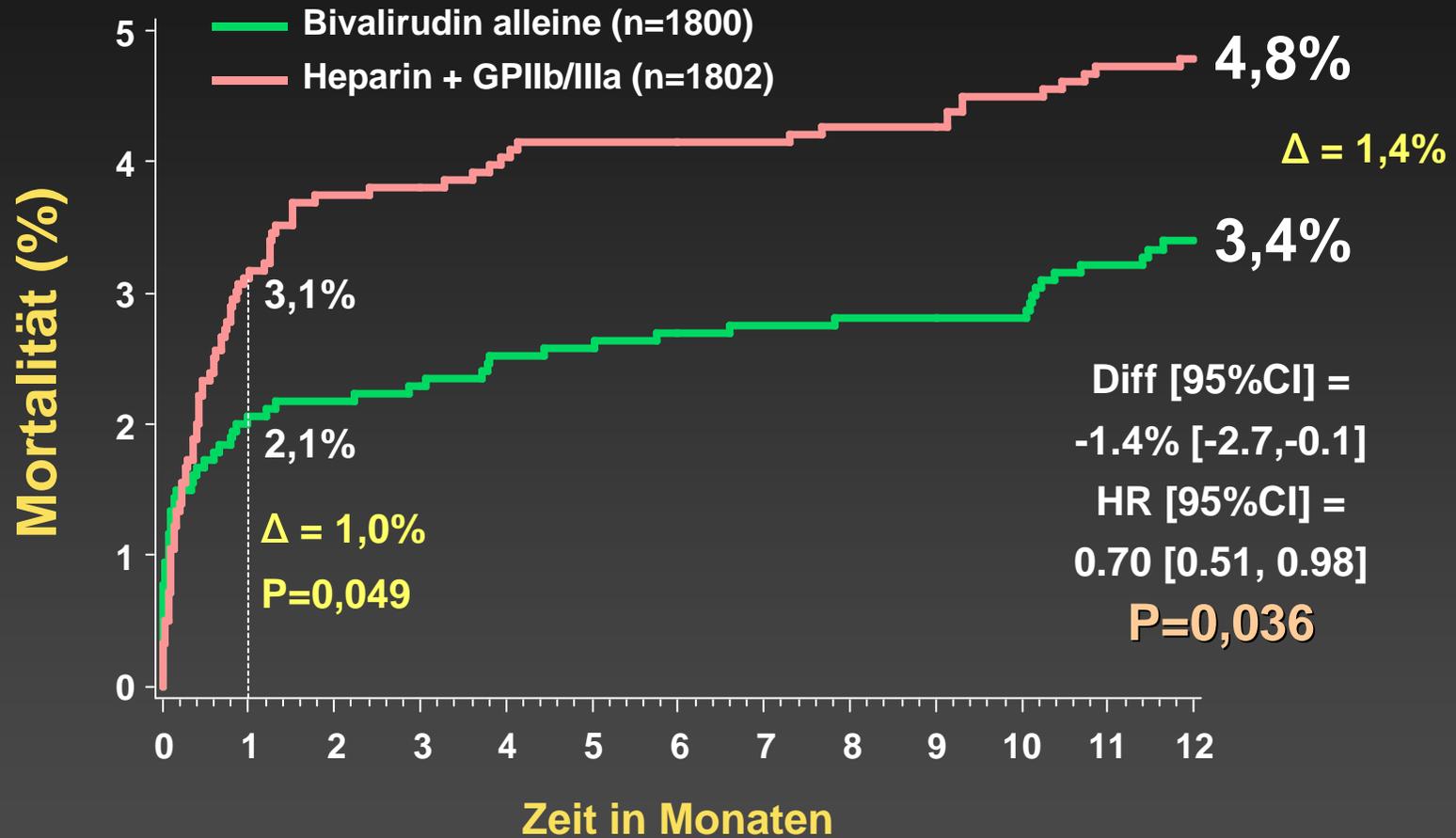
UNIVERSITÄT LEIPZIG

HERZENTRUM Nicht CABG-assoziiert

Stone G. et al. NEJM 2008;358:2218-2230

\*\*MACE = Tod, Reinfarkt, ischämische TVR oder Apoplex

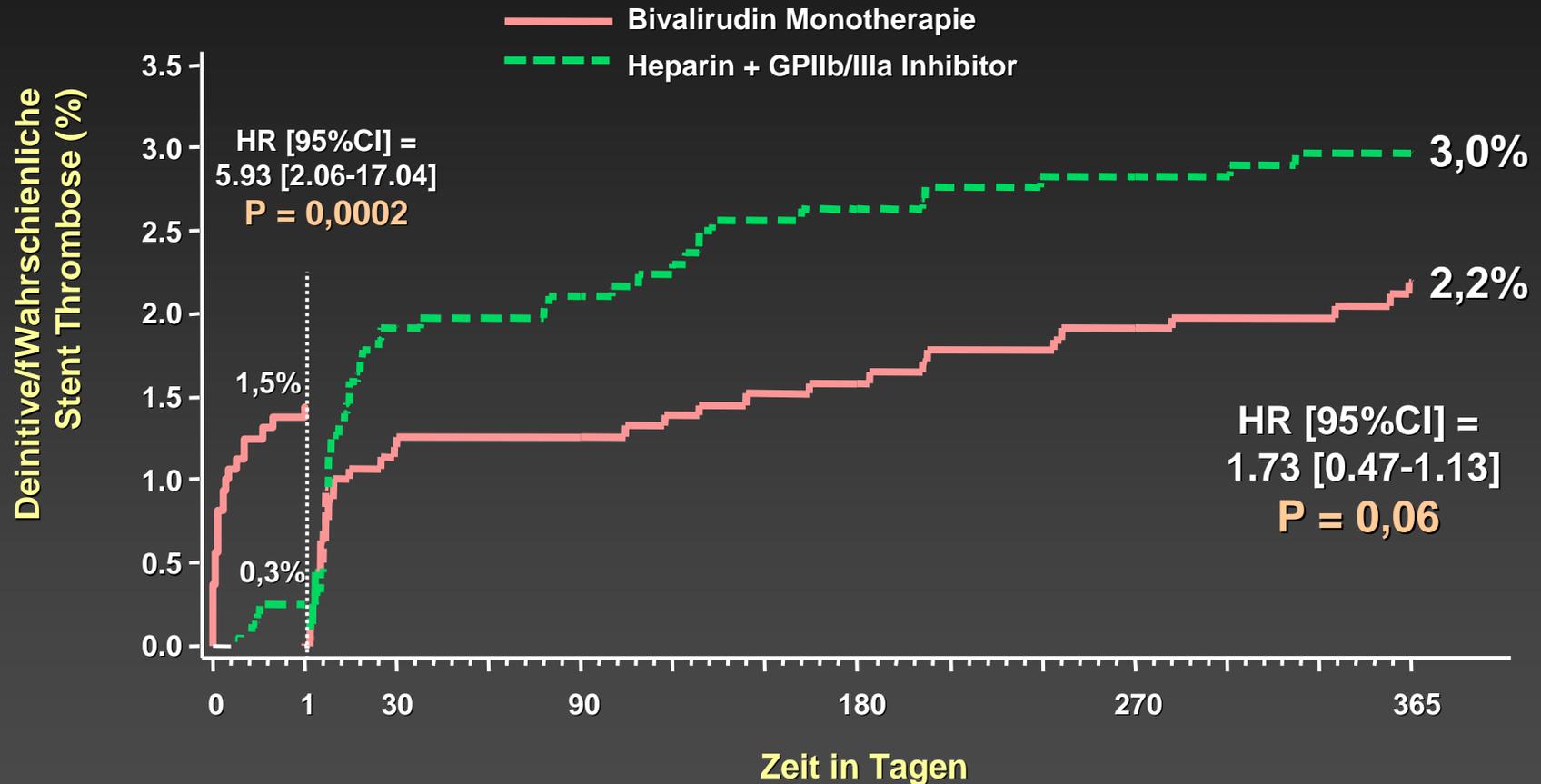
# Endpunkt Mortalität 1-Jahr



## Number at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Bivalirudin alleine	1800	1705	1684	1669	1669	1669	1669	1669	1669	1669	1669	1669	1520
Heparin+GPIIb/IIIa	1802	1679	1664	1647	1647	1647	1647	1647	1647	1647	1647	1647	1487

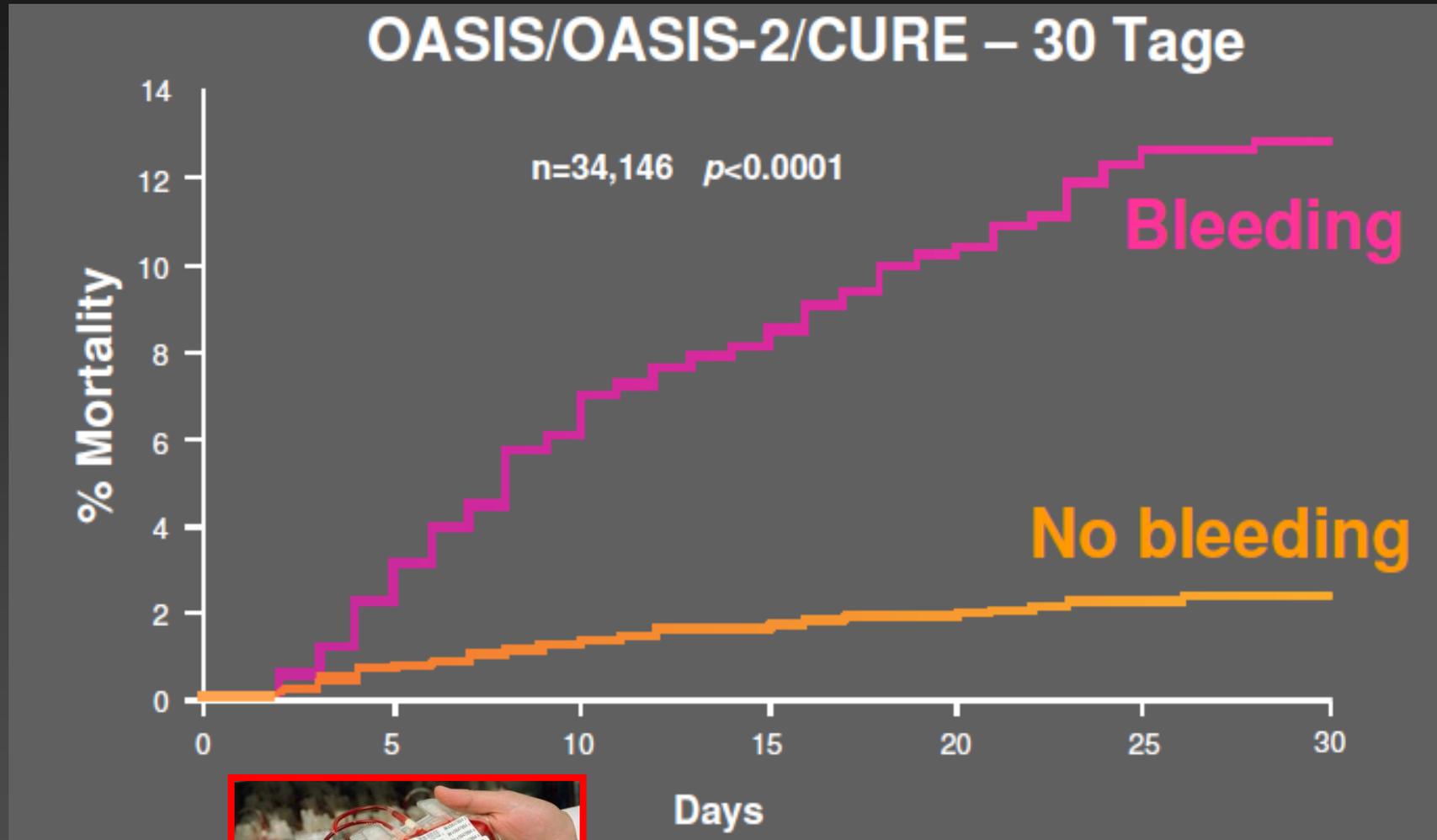
# Stentthrombose-Rate



## Number at risk

Bivalirudin	1611	1600	1562	1525	1506	1485	1355
UFH+GPIIb/IIIa	1591	1587	1521	1495	1476	1457	1315

# Bedeutung von Blutungen



UNIVERSITÄT LEIPZIG  
HERZZENTRUM

Eikelboom et al. Circulation 2006;114:774

# Studien-Design



**3680 STEMI-Patienten**  
**Symptome > 20 min; ≤12 h**  
**RTW/NEF oder Nicht-PCI Krhs**

R  
1:1

ASS und Thienopyridin

**UFH ± Routine oder Bailout  
GP IIb/IIIa-Inhibitor**

**Bivalirudin Monotherapie  
mit langer Infusion  
(GP IIb/IIIa nur für Bailout)**

**Primärer Endpunkt**  
**30-Tage: Tod, MI oder**  
**Nicht-CABG assoziierte schwere Blutungen**  
**Klinisches Follow-up nach 30 Tagen und 1 Jahr**

# Einschlusskriterien

**1. Einwilligung schriftlich (Für NEF Kurzform)**

**2. Alter  $\geq 18$  Jahre**

**3. Angenommene Diagnose STEMI**

**Symptome  $>20$  min und  $<12$  h mit  $\geq 1$  Kriterium:**

- ST Segment Elevation  $\geq 1$  mm in  $\geq 2$  zusammenh. Abl.**
- Vermuteter neuer LSB**
- Infero-lateral er MI mit ST-Segment Depression  $\geq 1$  mm in  $\geq 2$  Ableitungen in V1-3 mit positiver terminaler T-Welle**

**4. Geplante HKU +/- PCI  $<2$  h nach 1. med. Kontakt**

# Ausschlusskriterien

1. Blutungsdiathese oder schwere hämatologische Erkrankung
2. Intra-cerebraler Tumor, Aneurysma, arterio-venöse Malformation, hämorrhagischer Apoplex, intra-kranielle Blutung oder gastrointestinale oder genitourinäre Blutung < 2 Wochen
3. OP (inkl. Biopsie) < 2 Wochen
4. Falithom-Therapie
5. Gabe von UFH, LMWH oder Bivalirudin direkt vor Randomisation
6. Thrombolyse < 48 h.
7. Absolute KI oder Allergie auf KM, Studienmedikation, ASS/Clopidogrel
8. KI für Angiographie
9. Schwangerschaft oder Stillzeit
10. Dialysepflichtig oder bekannte GFR <30 mL/min
11. Früherer Studieneinschluss
12. Andere Studienteilnahme < 30 Tage
13. Gewicht >120 kg

# Endpunkte

## Primärer Endpunkt

30 Tage: Tod, Re-MI, oder Nicht-CABG assoziierte schwere Blutung

## Sekundäre Endpunkte

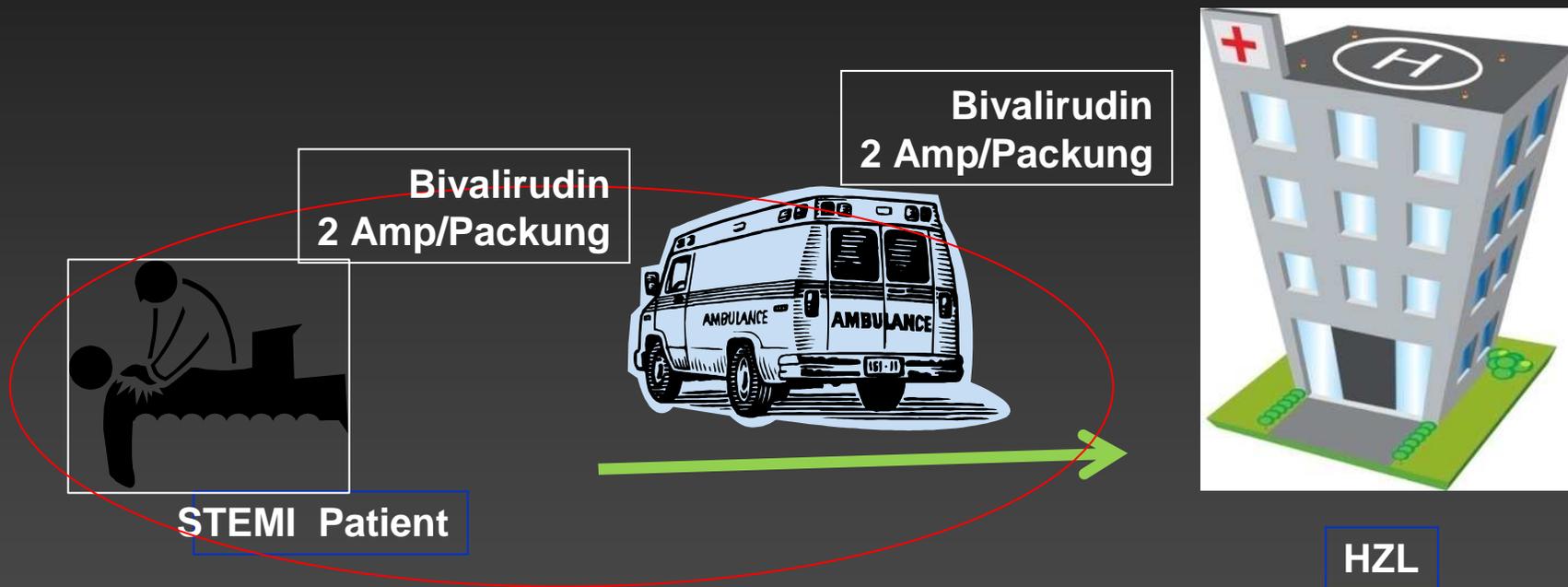
1. Tod oder Re-MI nach 30 Tagen und 365 Tagen
2. Tod, Re-MI, oder Ischämie-bedingte Revaskularisation nach 30 Tagen und 365 Tagen
3. Tod nach 30 Tagen und 365 Tagen
4. Re-MI nach 30 Tagen und 365 Tagen
5. Ischämie-bedingte Revaskularisation nach 30 Tagen und 365 Tagen
6. Schwere Blutung nach 30 Tagen (Protokoll, TIMI und GUSTO)
7. Leichte Blutungen nach 30 Tagen (Protokoll, TIMI und GUSTO)
8. Inzidenz einer Thrombozytopenie nach PCI und nach 30 Tagen
9. Stentthrombosen (ARC Definition) innerhalb eines Jahres

# Behandlung

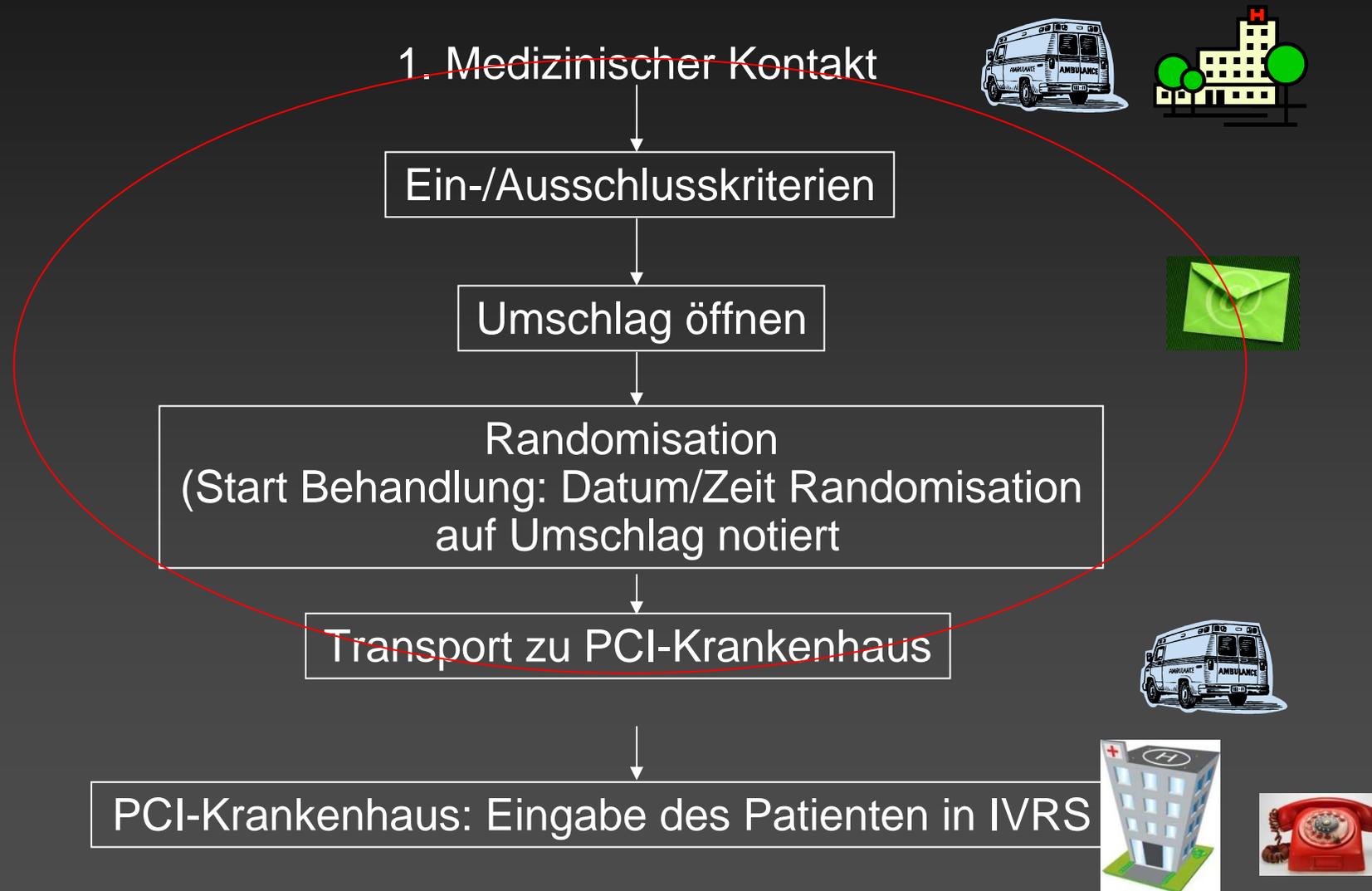
- ASS 150-325 mg oral oder 250-500 mg i.v.
- Thienopyridin (300 mg oder besser 600 mg Clopidogrel oral);  
Alternativ 60 mg Prasugrel oral
- Antikoagulation:
  - Bivalirudin Arm:
    - Bolus 0.75 mg/kg i.v.
    - Infusion 1.75 mg/kg/h bis Ende PCI
    - Infusion 0.25 mg/kg/h für mind. 4 h (optional 1.75 mg/kg/h)
    - GP IIb/IIIa-Inhibitoren nur als Bailout\*
  - Standardbehandlung (**Bivalirudin verboten**):
    - UFH 100 IU/kg ohne GP IIb/IIIa-Inhibitoren, 60 IU/kg mit GPI
    - $\pm$  GP IIb/IIIa-Inhibitor



# Patientenrekrutierung



# Randomisation – durch Umschlag



# Teilnehmende Länder

DK: Peter Clemmensen and  
Jacob Steinmetz

UK: Jonathan Hill und Tom Quinn



NL: Freek Verheugt  
und Jurrien ten Berg

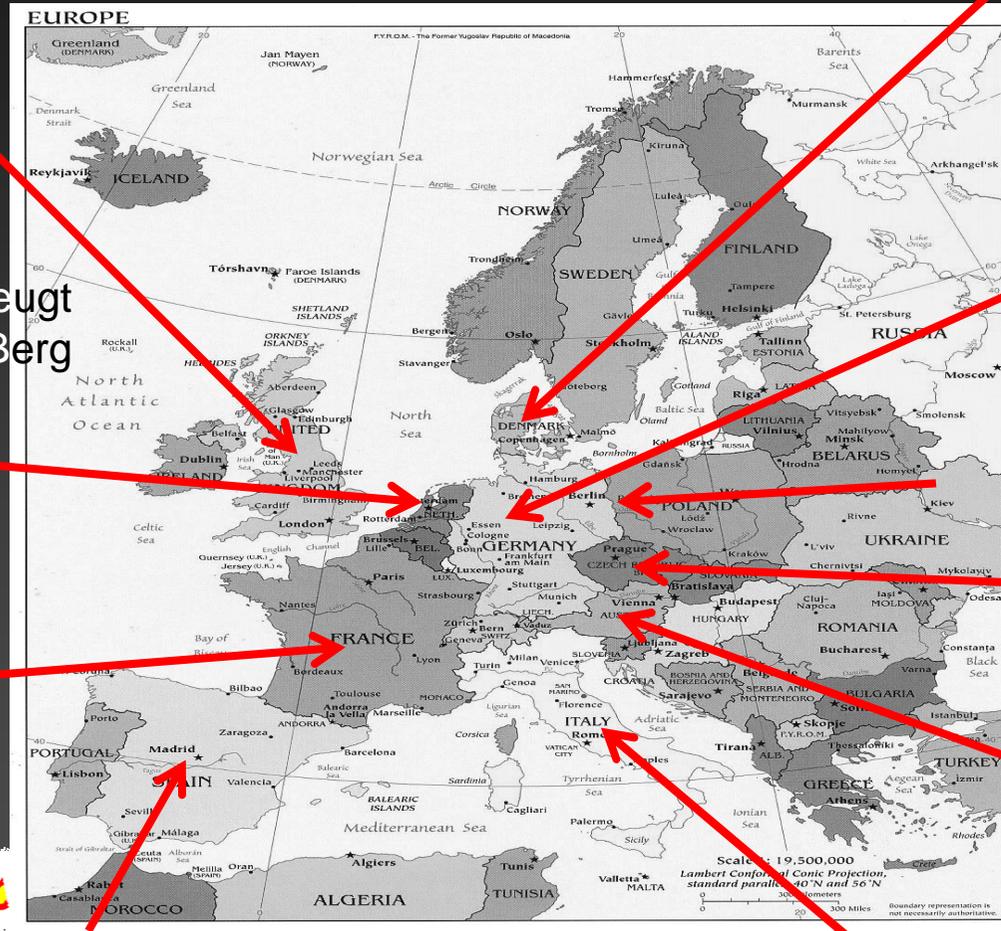


FRA: Pierre Coste  
Frederic Lapostolle



ESP: Francisco Fernandez-  
Aviles und Ervigio Corral

UNIVERSITÄT LEIPZIG  
HERZZENTRUM



GER: Christian Hamm,  
Uwe Zeymer und Lutz  
Nibbe



POL: Dariusz Dudek



CZ: Petr Widimski



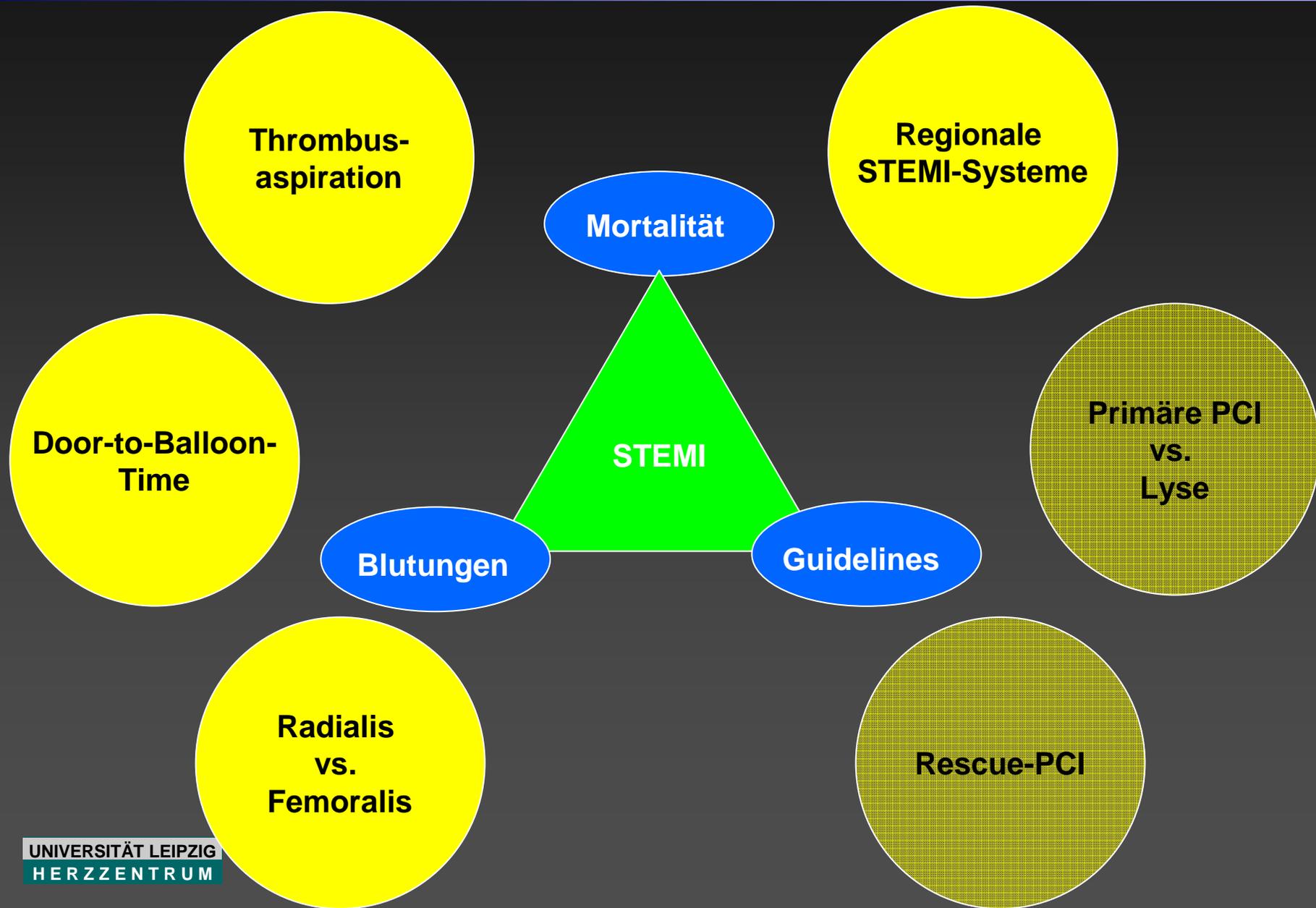
AUS: Kurt Huber und  
Michael Hirschl



ITA: Leonardo Bolognese and  
Giovanni Gordini



# STEMI-Behandlung



# Vielen Dank

---

[thielh@medizin.uni-leipzig.de](mailto:thielh@medizin.uni-leipzig.de)

# Pharmakotherapie-Selektion



Miss World Contest 2009