

# Risultati a due anni del trial HORIZONS-AMI: l'uso della bivalirudina in corso di angioplastica primaria garantisce una riduzione della mortalità a lungo termine

Giuseppe Musumeci

Dipartimento Cardiovascolare, Ospedali Riuniti, Bergamo

(G Ital Cardiol 2010; 11 (2 Suppl 1): 35-95)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe Musumeci

Dipartimento  
Cardiovascolare  
Ospedali Riuniti  
Largo Barozzi, 1  
24128 Bergamo

E-mail:  
giuseppe.musumeci@  
gmail.com

Durante i lavori del XXX Congresso Nazionale della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE), svoltosi a Bologna dal 20 al 24 ottobre 2009, sono stati presentati gli ultimi dati disponibili sull'utilizzo della bivalirudina in corso di interventi di angioplastica coronarica (PCI) in pazienti con sindromi coronariche acute. Di particolare rilievo è risultata la presentazione dei risultati a 2 anni dello studio HORIZONS-AMI da parte della dr.ssa Roxana Mehran durante i lavori dell'*educational fellow course* del GISE.

La bivalirudina si è rivelata un farmaco estremamente sicuro ed efficace nel trattamento dei pazienti con sindromi coronariche acute trattati con PCI. Attualmente, l'obiettivo della terapia antitrombotica nei pazienti con sindromi coronariche acute è quello di ridurre gli eventi ischemici coronarici di tipo trombotico senza aumentare il rischio di eventi emorragici, come espresso nelle linee guida della Società Europea di Cardiologia sulle sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST<sup>1</sup>.

Negli ultimi anni è emersa chiaramente in letteratura una stretta associazione tra eventi emorragici e prognosi sfavorevole sia a breve che a lungo termine. Il potere prognostico sfavorevole dei sanguinamenti ha una sua plausibilità biologica anche in quanto la comparsa di un sanguinamento potrebbe comportare la sospensione della terapia antitrombotica, con conseguente aumentato rischio di infarto miocardico, ictus e morte cardiovascolare<sup>2-5</sup>.

La bivalirudina inibisce in modo diretto sia la trombina legata al coagulo, sia la trombina circolante tramite uno specifico legame bivalente al sito catalitico attivo e al sito esterno. Questo meccanismo d'azione implica che, per produrre un effetto anticoagulante, la bivalirudina non richiede la presenza dell'antitrom-

bina, mostrando, a differenza dell'eparina, un'attività anticoagulante più stabile e indipendente dalle variazioni tra paziente e paziente dei livelli di antitrombina. La bivalirudina mostra un profilo farmacocinetico prevedibile e lineare nei pazienti sottoposti a PCI. La somministrazione endovenosa di bivalirudina produce un effetto anticoagulante immediato; il volume di distribuzione è ridotto, mentre la breve emivita (25 min) implica che i tempi richiesti affinché la coagulazione ritorni alle condizioni basali siano circa pari a 1-2h dopo l'interruzione della sua infusione. Questa clearance rapida nel plasma fa ridurre il rischio emorragico, caratteristica che la differenzia notevolmente dagli altri farmaci antitrombotici<sup>6</sup>.

I risultati dei trial pubblicati negli ultimi anni hanno evidenziato la capacità della bivalirudina di ridurre l'incidenza di eventi ischemici in misura analoga rispetto all'associazione eparina non frazionata + inibitori dei recettori piastrinici della glicoproteina IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) garantendo, rispetto a quest'ultima associazione, una marcata e significativa riduzione dell'incidenza di eventi emorragici sia in pazienti trattati con PCI elettiva sia in pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST<sup>7-9</sup>. In particolar modo la riduzione dei sanguinamenti era più consistente nei pazienti ad alto rischio e, in questi ultimi, si associava a una riduzione significativa della mortalità ad 1 anno (Figura 1).

Per questa ragione, negli ultimi anni la bivalirudina è stata messa alla prova nel contesto di pazienti sempre più complessi ed in particolare nei pazienti con sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST nell'ambito del trial ACUITY e nei pazienti con soprasslivellamento del tratto ST nell'ambito del trial HORIZONS-AMI.

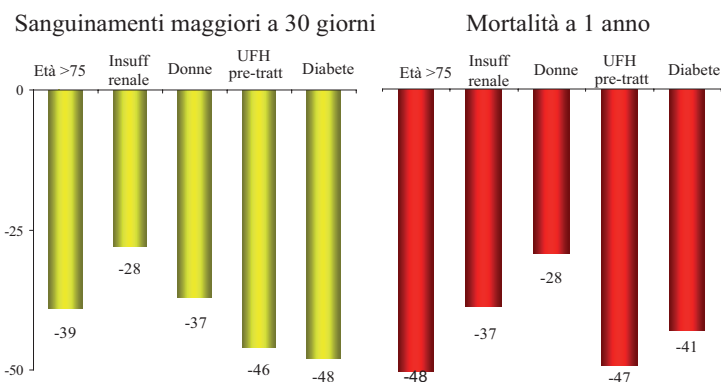


Figura 1. I risultati ad 1 anno del trial REPLACE-2 hanno evidenziato che nei pazienti ad alto rischio i benefici in termini di sanguinamento garantiti dalla bivalirudina a 30 giorni si sono tradotti in una riduzione della mortalità ad 1 anno. UFH = eparina non frazionata.

Il trial HORIZONS-AMI è uno studio prospettico, randomizzato ed in aperto, che ha arruolato 3602 pazienti consecutivi con infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), ricoverati entro 12h dall'insorgenza dei sintomi e sottoposti a PCI primaria. I pazienti sono stati randomizzati a trattamento con eparina non frazionata più inibitore della GPIIb/IIIa o a trattamento con la sola bivalirudina. I due endpoint primari dello studio erano costituiti da sanguinamento maggiore ed eventi clinici avversi combinati, definiti come emorragie maggiori ed eventi cardiovascolari avversi, rappresentati da morte, reinfarto, rivascolarizzazione del vaso *target* per ischemia e ictus a 30 giorni (da qui in poi definiti come eventi clinici avversi netti). Rispetto alla terapia con eparina più inibitore della GPIIb/IIIa, il trattamento con la sola bivalirudina ha comportato una riduzione a 30 giorni dell'incidenza degli eventi clinici avversi netti [9.2 vs 12.1%; rischio relativo (RR) 0.76;  $p = 0.005$ ] in virtù di una minore incidenza di sanguinamenti maggiori (4.9 vs 8.3%; RR 0.60;  $p < 0.001$ ). Il trattamento con la sola bivalirudina ha comportato, inoltre, una riduzione significativa a 30 giorni dell'incidenza di morte per cause cardiache (1.8 vs 2.9%; RR 0.62;  $p = 0.03$ ) e per tutte le cause (2.1 vs 3.1%; RR 0.66;  $p = 0.047$ ). Tuttavia, al beneficio in termini di sanguinamento si associava un aumento significativo di trombosi acuta dello stent, che risultava più alta (1.5 vs 0.3%,  $p = 0.0002$ ) nei pazienti trattati con bivalirudina. Emergeva, altresì, che la trombosi dello stent era ridotta in modo significativo nei due gruppi quando i pazienti venivano pretrattati con un bolo di eparina non frazionata (Figura 2). Inoltre, i pazienti trattati con 600 mg di clopidogrel mostravano un'incidenza molto bassa di mortalità a 30 giorni (1.9%), indipendentemente dal trattamento aggiuntivo con bivalirudina o inibitori della GPIIb/IIIa, con una riduzione significativa dell'incidenza di trombosi subacuta nel sottogruppo trattato con bivalirudina<sup>10,11</sup> (Figura 3).

Se i dati a 30 giorni erano quindi molto incoraggianti, ancora più significativi sono risultati quelli a lungo termine<sup>12</sup>. Ad 1 anno, infatti, i pazienti trattati con bivalirudina presentavano una riduzione del 31% della mortalità globale [4.8 vs 3.4%; hazard ratio (HR) 0.69; intervallo di confidenza (IC) 95% 0.50-0.97;  $p = 0.029$ ], determinata da una riduzione della mortalità cardiaca del 43% (3.8 vs 2.1%; HR 0.57; IC 95% 0.38-0.84;  $p = 0.005$ ; Figura 4). Erano ovvia-

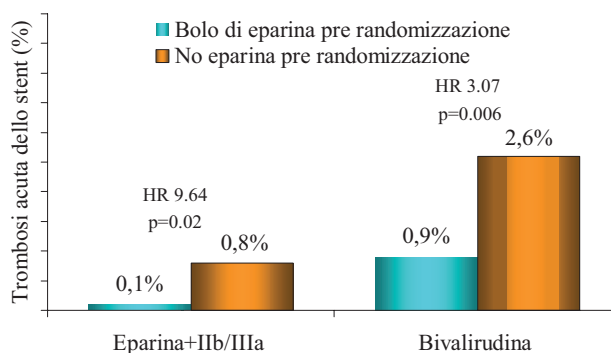
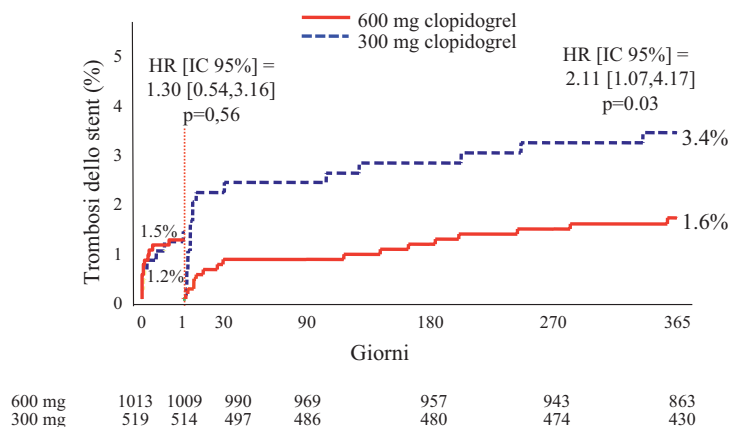


Figura 2. Il trial HORIZONS-AMI ha evidenziato che la trombosi acuta dello stent era ridotta in modo significativo nei due gruppi di trattamento quando i pazienti venivano pretrattati con un bolo di eparina non frazionata. HR = hazard ratio.

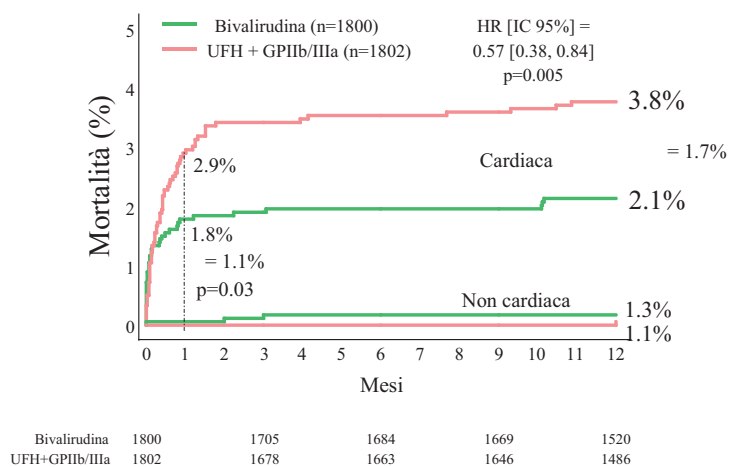
mente mantenuti i vantaggi in termini di sanguinamenti (9.2 vs 5.8%; HR 0.61; IC 95% 0.48-0.78;  $p < 0.0001$ ) e di eventi clinici avversi netti (18.3 vs 15.7%; HR 0.84; IC 95% 0.71-0.98;  $p = 0.03$ ) nei pazienti trattati con bivalirudina. Non sono emerse invece differenze significative tra i due gruppi in termini di trombosi dello stent (3.2 vs 3.5%; HR 1.11; IC 95% 0.76-1.63;  $p = 0.59$ ).

Il follow-up angiografico a 13 mesi ha dato la possibilità di raccogliere ulteriori dati in favore del trattamento con bivalirudina. In particolare, presso il nostro centro, che è risultato il secondo centro mondiale per numero di pazienti arruolati con il coinvolgimento di 200 pazienti, è stato completato un sottostudio con l'ausilio della tomografia a coerenza ottica (OCT).

L'OCT è una tecnica di immagine intravascolare ad altissima risoluzione (10-15  $\mu$ m di risoluzione assiale, almeno 10 volte superiore a quella degli ultrasuoni intracoronarici), in grado di effettuare un'analisi quantitativa dettagliata delle coronarie. La visualizzazione OCT dei microdettagli strutturali nelle coronarie permette di definire la struttura, la composizione e la distribuzione delle placche aterosclerotiche così come i processi di ricopertura degli stent in diversi momenti temporali dopo l'impianto. Un'altra caratteristica peculiare dell'OCT è la sua elevata capacità di riconoscimento dei trombi intracoronarici.



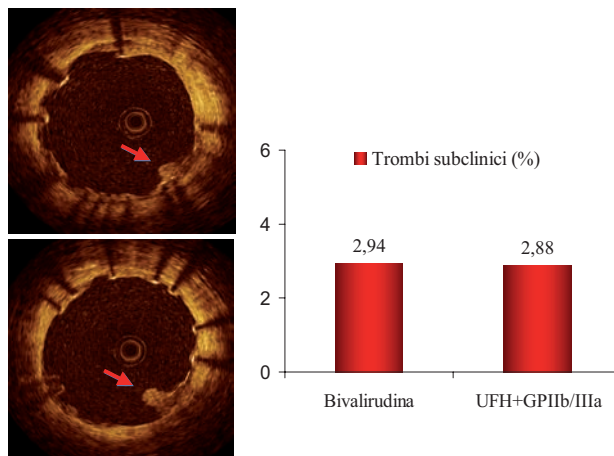
**Figura 3.** Nell'ambito del trial HORIZONS-AMI i pazienti trattati con 600 mg di clopidogrel mostravano una riduzione significativa dell'incidenza di trombosi subacuta nel sottogruppo trattato con bivalirudina. HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza.



**Figura 4.** I risultati ad 1 anno del trial HORIZONS-AMI hanno evidenziato che i pazienti trattati con bivalirudina presentavano una riduzione del 31% della mortalità globale determinata da una riduzione della mortalità cardiaca del 43%. GP = glicoproteina; HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza; UFH = eparina non frazionata.

Nel nostro centro, 117 pazienti arruolati nel trial HORIZONS-AMI sono stati sottoposti a controllo angiografico e valutazione con OCT nell'ambito del sottostudio HORIZONS OCT che ha evidenziato, tra l'altro, l'assenza di differenze significative in termini di evidenza OCT di trombi subclinici (Figura 5) tra pazienti randomizzati a bivalirudina rispetto a quelli randomizzati ad eparina non frazionata + inibitori della GPIIb/IIIa (2.9 vs 2.8%; p = 0.45)<sup>13</sup>.

I dati clinici a 2 anni del trial HORIZONS-AMI presentati al XXX Congresso Nazionale del GISE hanno confermato e rafforzato i vantaggi offerti dal trattamento dei pazienti con STEMI con la bivalirudina rispetto alla combinazione tra eparina non frazionata ed inibitore della GPIIb/IIIa già evidenti ad 1 anno (Stone GW, dati non pubblicati). I pazienti trattati con bivalirudina, infatti, presentavano una riduzione dei sanguinamenti maggiori del 36% (9.6 vs 6.4%; HR 0.64; IC 95% 0.51-0.81; p < 0.001) e della mortalità globale del 25% (6.1 vs 4.6%; HR 0.75; IC 95% 0.56-1.00; p = 0.049), quest'ultima legata ad una riduzione del 41% della mortalità cardiaca (4.2 vs 2.5%; HR 0.59; IC 95% 0.41-0.86; p = 0.005) (Figura 6). Tale dato si traduce in 15 vite sal-



**Figura 5.** Alle immagini della tomografia a coerenza ottica (OCT) sono evidenti dei piccoli trombi subclinici (freccette). L'analisi OCT a 13 mesi di 117 pazienti arruolati nel trial HORIZONS-AMI ha evidenziato l'assenza di differenze significative in termini di trombi subclinici tra pazienti randomizzati a bivalirudina rispetto a quelli randomizzati ad eparina non frazionata [UFH+inibitori della glicoproteina (GP) IIb/IIIa].

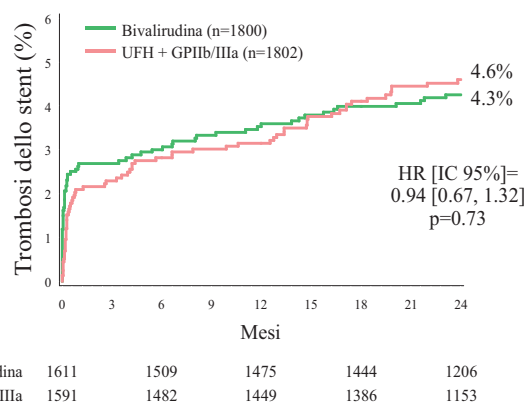


**Figura 6.** I risultati a 2 anni del trial HORIZONS-AMI hanno evidenziato che i pazienti trattati con bivalirudina presentavano una riduzione della mortalità globale del 25% legata ad una riduzione del 41% della mortalità cardiaca.

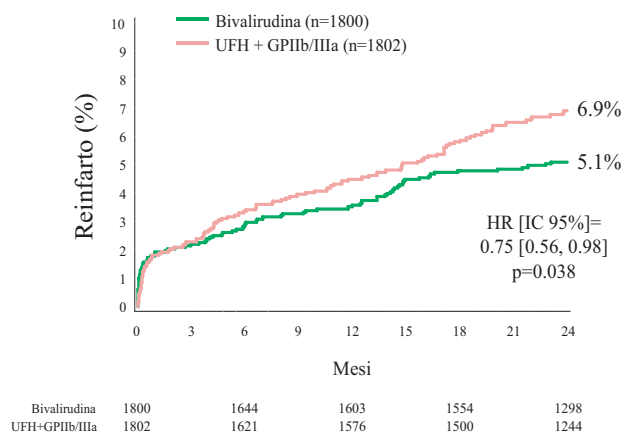
GP = glicoproteina; HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza; UFH = eparina non frazionata.

vate ogni 1000 pazienti trattati con bivalirudina (*number needed to treat* = 67). È, inoltre, emersa una riduzione significativa dell'incidenza a 2 anni di recidive infartuali (6.9 vs 5.1%; HR 0.75; IC 95% 0.56-0.98; p = 0.038; Figura 7) nei pazienti trattati con bivalirudina senza differenze significative in termini di trombosi dello stent (4.6 vs 4.3%; HR 0.94; IC 95% 0.67-1.32; p = 0.73; Figura 8).

La notevole riduzione dei sanguinamenti maggiori nei primi 30 giorni garantita dalla bivalirudina si traduce in un beneficio netto in termini di mortalità sia ad 1 che a 2 anni. Questo dato è particolarmente importante se si considera che i criteri di inclusione ed esclusione del trial permettevano di includere pazienti ad alto rischio trombotico (tronco comune, malattia multivasale, diabetici, classe Killip III/IV) che teoricamente potrebbero più beneficiare del trattamento con inibitori piastrinici (l'utilizzo in *bail-out* degli inibitori della GPIIb/IIIa nel gruppo trattato con bivalirudina è stato solo del 4.4%). Viceversa, i pazienti ad alto



**Figura 8.** I risultati a 2 anni del trial HORIZONS-AMI non hanno evidenziato differenze significative in termini di trombosi dello stent tra pazienti trattati con bivalirudina e quelli trattati con eparina non frazionata (UFH) e inibitori piastrinici della glicoproteina IIb/IIIa (GPIIb/IIIa). HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza.



**Figura 7.** I risultati a 2 anni del trial HORIZONS-AMI hanno evidenziato che i pazienti trattati con bivalirudina presentavano una riduzione significativa dell'incidenza a 2 anni di recidive infartuali.

GP = glicoproteina; HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza; UFH = eparina non frazionata.

rischio di sanguinamento (pazienti trattati con terapia anticoagulante orale, severa anemia, storia di diatesi emorragica, ecc.) che potevano maggiormente beneficiare del trattamento con un farmaco che riduce i sanguinamenti come la bivalirudina risultano esclusi dallo studio (Tabella 1) e questo conferisce ancora più valore ai vantaggi garantiti dalla bivalirudina, che potrebbero essere ancora più rilevanti nel mondo reale.

In base a questi dati sembra emergere, quindi, una indicazione chiara a trattare i pazienti con STEMI con bivalirudina piuttosto che con l'associazione inibitore piastrinico ed eparina non frazionata. Il recente aggiornamento delle linee guida American College of Cardiology/American Heart Association inseriscono infatti l'utilizzo della bivalirudina in corso di PCI primaria in classe I con livello di evidenza B<sup>14</sup> (Tabella 2). Inoltre, la ridotta incidenza di trombosi subacuta nei pazienti trattati con il carico di clopidogrel di 600 mg ci fa protendere verso l'indicazione ad un carico sistematico con 600 mg di clopidogrel nei pa-

**Tabella 1.** Criteri di esclusione del trial HORIZONS-AMI per alto rischio di sanguinamento.

Pazienti già trattati (durante l'evento acuto in corso) con terapia trombolitica, eparina a basso peso molecolare o fondaparinux

Terapia anticoagulante orale in atto

Paziente con storia di diatesi emorragiche o coagulopatie note (tra cui trombocitopenia da eparina), o che rifiuta le trasfusioni sanguigne

Storia di massa intracerebrale, aneurisma, malformazioni artero-venose o ictus emorragico, ictus ischemico o attacco ischemico transitorio entro 6 mesi o ogni deficit neurologico permanente; emorragie gastriche o genitourinarie negli ultimi 2 mesi, o interventi di chirurgia maggiore entro 6 settimane; conta piastrinica recente o nota  $<100\,000$  cellule/mm<sup>3</sup> o emoglobina  $<10$  g/dl

Interventi chirurgici elettivi programmati che necessitano l'interruzione della duplice terapia antiaggregante nei successivi 6 mesi

**Tabella 2.** Aggiornamento 2009 delle linee guida sull'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) e sull'impiego dell'angioplastica coronarica (PCI).

Classe I

Dose di carico di tienopiridine nello STEMI: 600 mg clopidogrel o 60 mg prasugrel

Durata del trattamento con tienopiridine dopo PCI: impianto di stent metallico (1 mese), impianto di stent medicato (12 mesi)

Terapia anticoagulante durante PCI primaria: eparina non frazionata o bivalirudina

zienti con STEMI trattati con PCI primaria e bivalirudina.

La forza di questi dati è infatti legata alla capacità dimostrata dalla bivalirudina in un unico studio clinico di determinare una riduzione della mortalità a 1 e 2 anni.

È vero, infatti, che l'abciximab ha garantito una riduzione di circa il 30% della mortalità ad 1 anno dei pazienti sottoposti a PCI primaria, ma per arrivare a questo risultato è stata necessaria una metanalisi che ha analizzato 8 studi che hanno arruolato quasi 4000 pazienti, alcuni dei quali non trattati con duplice terapia antiaggregante per via orale<sup>15</sup>. Peraltro, il trial con maggiore numerosità preso in considerazione, il CADILLAC che ha arruolato 2082 pazienti, ha evidenziato come l'abciximab fosse associato ad un incremento della trombocitopenia (4.2 vs 1.9%;  $p = 0.002$ ) e delle trasfusioni (5.4 vs 3.4%;  $p = 0.02$ ), senza garantire alcun vantaggio in termini di mortalità a breve e a lungo termine e in termini di ripresa contrattile<sup>16,17</sup>.

L'impiego degli inibitori piastrinici, se da un lato riduce le complicanze trombotiche della procedura meccanica, dall'altro si associa inevitabilmente ad un aumento del rischio di sanguinamento e di piastrinopenia<sup>15</sup>. Da non dimenticare, inoltre, che la trombocitopenia da eparina può essere prevenuta mediante l'impiego di anticoagulanti che non aumentano il rischio di sviluppare trombocitopenia da eparina, come il fondaparinux o la bivalirudina (classe I-B delle linee guida della Società Europea di Cardiologia sulle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST)<sup>1</sup>.

Anche i recenti dati dello STEMI Registry polacco, che hanno analizzato 7193 pazienti sottoposti a PCI primaria in

Polonia nel 2003, hanno evidenziato come l'impiego degli inibitori della GPIIb/IIIa non riduce la mortalità di pazienti trattati con 300 mg di clopidogrel<sup>18</sup>.

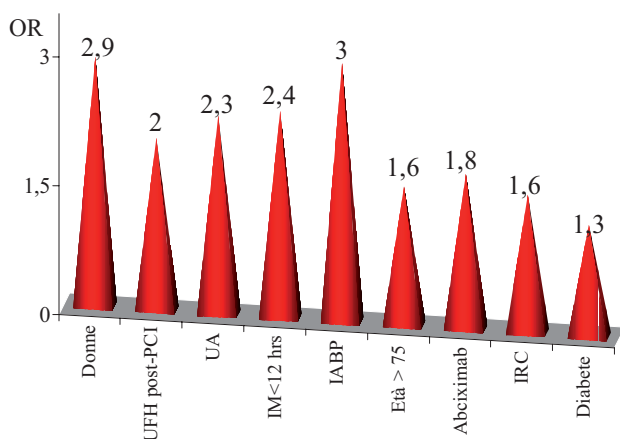
Probabilmente, la scarsa aderenza alle linee guida evidenziata dai dati della Euro Heart Survey (impiego di inibitori della GPIIb/IIIa nel 45% dei casi di PCI primaria in Europa)<sup>19</sup> potrebbe indicare un giudizio di parziale scetticismo sull'impiego sistematico degli inibitori piastrinici in corso di PCI primaria, legato ad una letteratura non del tutto convincente. In questa direzione vanno anche le ultime linee guida europee sulla gestione dello STEMI, secondo cui resta ancora da chiarire se l'aggiunta di abciximab alla PCI primaria sia capace di garantire vantaggi aggiuntivi in pazienti trattati in modo ottimale con clopidogrel<sup>20</sup>.

Altro dato recente in letteratura che potrebbe scoraggiare l'uso sistematico di questi farmaci antiplastrinici è fornito dallo studio BRAVE-3 che ha arruolato 800 pazienti con STEMI insorto nelle ultime 24h. I pazienti, pretrattati con un carico di 600 mg di clopidogrel, sono stati randomizzati a trattamento con abciximab o placebo prima di essere sottoposti a PCI primaria. Quest'ultimo studio ha, infatti, evidenziato come, in pazienti pretrattati con 600 mg di clopidogrel l'aggiunta di abciximab durante la procedura non riduce l'estensione dell'infarto valutata alla scintigrafia e non si associa ad una riduzione degli eventi avversi a 30 giorni<sup>21</sup>.

Anche i recenti dati del trial FINESSE non hanno evidenziato vantaggi della somministrazione precoce di abciximab in un centro periferico nei pazienti con STEMI trattati con PCI primaria dopo trasferimento a un centro terziario<sup>22</sup>.

Tali dati legittimano l'idea di riservare la somministrazione di abciximab in sala di emodinamica a discrezione del cardiologo interventista, che può scegliere anche sulla base del dato angiografico. Inoltre, il concetto che l'inibizione piastrinica con alti dosaggi di farmaci che bloccano la via ADP-mediata dell'aggregazione piastrinica come il clopidogrel possa rendere superfluo l'utilizzo degli inibitori dei recettori della GPIIb/IIIa in corso di PCI primaria, ha generato aspettative crescenti sugli antiaggreganti di nuova generazione ed in particolare cangrelor, ticagrelor e prasugrel. Per quanto riguarda il cangrelor, che è il primo inibitore dell'ADP somministrabile per via endovenosa, i due trial che ne hanno valutato l'efficacia rispetto al clopidogrel (CHAMPION PCI e PLATFORM) in corso di sindromi coronariche acute non hanno evidenziato dei vantaggi significativi dell'utilizzo del cangrelor rispetto al clopidogrel<sup>23,24</sup>.

A proposito di prasugrel i dati del sottogruppo STEMI del trial TIMI 38 hanno evidenziato come il trattamento con prasugrel vs clopidogrel determina una riduzione del 32% del RR dell'endpoint combinato morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus a 30 giorni (6.5 vs 9.5%), con persistenza del beneficio a 15 mesi (10 vs 12.4%; RR 21%;  $p = 0.02$ )<sup>25</sup>. Inoltre, anche i buoni risultati garantiti dall'utilizzo del ticagrelor nell'ambito del trial PLATO<sup>26</sup> hanno generato aspettative favorevoli in termini di possibilità per l'emodinamista di utilizzare gli inibitori della GPIIb/IIIa come terapia di *bail-out* in associazione alla terapia con eparina non frazionata o bivalirudina in pazienti precaricati con un inibitore dell'ADP per via orale come il clopidogrel a 600 mg, il prasugrel a 60 mg o il ticagrelor 180 mg.



**Figura 9.** Principali predittori indipendenti di sanguinamento emersi in letteratura.

IM = infarto miocardico; IABP = contropulsore aortico; IRC = insufficienza renale cronica; OR = odds ratio; PCI = angioplastica coronarica; UA = angina instabile.

È chiaro, infatti, come gli inibitori della GPIIb/IIIa, ed in particolare l'abciximab in corso di PCI primaria, siano dei farmaci estremamente utili quando il paziente è ad alto rischio trombotico con quadro coronarografico particolarmente complesso (alto carico trombotico all'angiografia coronarica) o in caso di risultato procedurale subottimale (*slow-flow* o *no-reflow*). Altresì questi farmaci potrebbero risultare superflui in pazienti non ad alto rischio trombotico ed anzi aumentare i rischi periprocedurali dei pazienti ad alto rischio di sanguinamento (ad es. donne o anziani; Figura 9) nei quali l'utilizzo della bivalirudina è particolarmente indicato, rivelandosi estremamente sicuro ed efficace.

Attualmente, quindi, la strategia più razionale potrebbe essere quella di trattare tutti i pazienti con clopidogrel 600 mg associando il trattamento antitrombotico con la bivalirudina nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento e a rischio trombotico medio-basso (probabilmente la maggior parte dei pazienti che trattiamo quotidianamente) riservando il trattamento con eparina non frazionata + inibitore piastrinico della GPIIb/IIIa, in special modo abciximab, solo ai pazienti ad alto rischio trombotico con quadro coronarografico estremamente severo.

## Bibliografia

- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al, on behalf of the Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.
- Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774-82.
- Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, et al. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003; 92: 930-5.
- Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, et al. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 trial. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1364-9.
- Mehran RM, Pocock SJ, Stone GW, et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 1457-66.
- Bates SM, Weitz JI. The mechanism of action of thrombin inhibitors. *J Invasive Cardiol* 2000; 12 (Suppl F): 27F-32F.
- Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al, for the REPLACE-2 Investigators. 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.
- Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, et al, on behalf of the REPLACE-2 Investigators. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 696-703.
- Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al, on behalf of the ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203-16.
- Stone GW, Witzencbichler B, Guagliumi G, et al, on behalf of the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218-30.
- Dangas G, Mehran R, Guagliumi G, et al, on behalf of the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Role of clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: results from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1438-46.
- Mehran R, Lansky AJ, Witzencbichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1149-59.
- Trivisonno A, Musumeci G, Sirbu V, et al. Effect of bivalirudin vs heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on drug-eluting stent strut coverage and local thrombus deposition in STEMI: an optical coherence tomography study [abstract]. *Eur Heart J* 2009; 30 (Suppl 1): 908.
- Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120: 2271-306.
- De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 1759-65.
- Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al, on behalf of the CADILLAC Investigators. Comparison of angioplasty with stenting with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 957-66.
- Tcheng JE, Kandzari DE, Grines CL, et al, on behalf of the CADILLAC Investigators. Benefits and risks of abciximab use in primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 2003; 108: 1316-23.
- Witkowski A, Maciejewski P, Wasek W, et al, on behalf of the STEMI 2003 Registry Collaborators. Influence of different antiplatelet treatment regimens for primary percutaneous coronary intervention on all-cause mortality. *Eur Heart J* 2009; 30: 1736-43.

19. Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, et al, on behalf of the European Society of Cardiology. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *Eur Heart J* 2005; 26: 1169-79.
20. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.
21. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, et al, on behalf of the BRAVE-3 Study Investigators. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009; 119: 1933-40.
22. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al, on behalf of the FLENESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2205-17.
23. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2318-29.
24. Bhatt DL, Lincoff M, Gibson CM, et al, on behalf of the CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2330-41.
25. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al, on behalf of the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723-31.
26. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al, on behalf of the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.