

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Aktuelles: Prasugrel versus
Clopidogrel zur optimalen
medikamentösen Behandlung des
akuten Koronarsyndroms ohne
Revaskularisierung (TRILOGY-Studie)**

Lang IM

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2013; 20

(1-2), 37-39

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Aktuelles: Prasugrel versus Clopidogrel zur optimalen medikamentösen Behandlung des akuten Koronarsyndroms ohne Revaskularisierung (TRILOGY-Studie)

I. M. Lang

Die „Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS)“ war eine randomisierte, doppelblinde, doppelt placebo-unterstützte, aktive, kontrollierte, große, weltweite, Event-getriebene, auf statistische Überlegenheit ausgelegte Studie [1] an Patienten mit akutem Nicht-ST-Hebungs-Koronarsyndrom und wenigstens einem von vier zusätzlichen Risikofaktoren für schlechte Prognose.

■ Einleitung

Rezente Guidelines [2–4] haben etabliert, dass Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebungen und mittlerem/hohem Risiko von einer frühen Koronarabklärung/Intervention mit Revaskularisation profitieren. Allerdings zeigen Studien- und Registerdaten, dass viele dieser Patienten ohne Revaskularisierung bleiben, jedoch mit einer schlechteren Langzeitprognose [5–7].

■ Einschlusskriterien

TRILOGY schloss Patienten ≥ 18 Jahre innerhalb von 10 Tagen nach Beginn des akuten Koronarsyndroms ein, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

- Brustschmerzen oder andere Ischämiesymptome ≥ 5 min Dauer in Ruhe, innerhalb von 24 Stunden des Index-Ereignisses,
- akutes Koronarsyndrom mit dem klinischen Bild
 - einer instabilen Angina pectoris: UA: ST-Senkungen > 1 mm in ≥ 2 ECG-Ableitungen ohne Troponin oder CK-MB,
 - eines NSTEMI: Troponin (T oder I) oder CK-MB $> \text{ULN}$ („upper limit of normal“) oder Gesamt-CK $\geq 2 \times \text{ULN}$ ohne ST-Hebung.

Zusätzlich wurde verlangt

- ≥ 1 Hochrisikofaktor:
 - Alter ≥ 60 Jahre, früherer Myokardinfarkt, Diabetes mellitus, PCI oder CABG vor ≥ 30 Tagen

Es galten darüber hinaus folgende Ausschlusskriterien, bezogen auf ein inakzeptabel erhöhtes Blutungsrisiko:

- unmittelbar vorausgegangene fibrinolytische Therapie
- jedes der folgenden Ereignisse:
 - früherer ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall
 - intrakranieller Tumor, arteriovenöse Malformation oder Aneurysma
 - frühere TIA
- eine bekannte Blutungsneigung oder ein aus anderen Gründen bestehendes erhöhtes Blutungsrisiko

- INR $> 1,5$; Thrombozytenzahl $< 100,000/\text{mm}^3$; Hämoglobin < 10 g/dL
- Dialyse

■ Studiendesign und Endpunkte

Die Randomisierung wurde nach Alter (≥ 75 Jahre vs. < 75 Jahre), Land der Randomisierung und vorbestehender Clopidogreltherapie stratifiziert.

Patienten ohne vorbestehender Clopidogreltherapie erhielten eine Loading-Dosis von 30 mg Prasugrel oder 300 mg Clopidogrel, gefolgt von der jeweiligen täglichen verblindeten Erhaltungsdosis. Das waren 10 mg Prasugrel und 75 mg Clopidogrel. Patienten mit einem Körpergewicht < 60 kg und solche > 75 Jahre erhielten 5 mg Prasugrel täglich als Erhaltungsdosis.

Angestrebter primärer Studienendpunkt war eine 22%ige relative Risikoreduktion der Composite von Tod aus kardiovaskulärer Ursache und nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall unter Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel. Bei den > 75 -jährigen Patienten wurde eine explorative Datenanalyse mit der Dosis 5 mg Prasugrel durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analyse werden zu einem späteren Zeitpunkt vorgestellt.

Blutungsendpunkte wurden auf der Grundlage der Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO-) Kriterien und der Thrombolysis in Myocardial Infarction- (TIMI-) Kriterien formuliert.

■ Ergebnisse

Studienpopulation

Zwischen dem 27. Juni 2008 und dem 12. September 2011 wurden 9326 Patienten in 966 Studienzentren in 52 Ländern randomisiert und deren NSTEMI-ACS primär medikamentös behandelt. Etwa ein Viertel der Patienten (2083 Patienten) waren > 75 Jahre alt. In Skandinavien und dem westlichen Europa wurden 10,7 % der Patienten eingeschlossen, 4 % der Studienpopulation waren zum Zeitpunkt der Randomisierung Clopidogrel-naiv und wurden mit einer entsprechenden Loading-Dosis antitherapiert. 96 % waren zum Zeitpunkt der Randomisierung bereits mit Clopidogrel vorbehandelt. Diese Patienten wurden nach Randomisierung mit den entsprechenden Erhaltungsdosierungen weiter behandelt.

Die „Intention to treat“-Population zeigte einen mittleren GRACE-Score von 114 und war damit eine Gruppe mit mitt-

Siehe Printversion

Abbildung 1: Kumulative Kaplan-Meier-Kurve des primären Studienendpunktes bei Patienten < 75 Jahren während des 30-Monats-Follow-ups. Nachdruck aus [8] mit Genehmigung der Massachusetts Medical Society. © 2012.

lerem Risiko. Die mittlere Studienmedikations-Exposition der 9326 randomisierten Patienten betrug 14,8 Monate („interquartile range“, 8,2–23,6). Lediglich 7,9 % der Patienten wurden in der Beobachtungszeit revaskularisiert (427 Patienten unterzogen sich einer PCI, 170 Patienten einer Bypass-Operation und 26 Patienten erhielten PCI und Bypass).

Wirksamkeit von Prasugrel in der medikamentösen Therapie des NSTEMI-ACS

Nach 30 Monaten zeigte sich ein Unterschied von 2 % im primären Studienendpunkt zwischen den beiden Behandlungsgruppen (primäre Analyse bei Patienten < 75 Jahre, 7243 Patienten) zugunsten von Prasugrel, der allerdings keinem signifikanten Unterschied entsprach (Abb. 1). Bis zum 12-Monatszeitpunkt liefen die Kaplan-Meier-Kurven des primären Endpunkts parallel. Nach 12 Monaten kam es zu einer Separation der Kurven in die Richtung, dass Prasugrel einen nicht-signifikanten Vorteil gegenüber Clopidogrel erkennen ließ. Dasselbe Verhalten zeigten Kaplan-Meier-Kurven der sekundären Endpunkte. Bei der Analyse wiederkehrender ischämischer Ereignisse jenseits von 12 Monaten zeigte sich eine niedrigere Hazard Ratio (HR) für Prasugrel. Da dies eine präspezifizierte Analyse war kann man sagen, dass wiederkehrende ischämische Episoden bei Patienten < 75 Jahren unter Prasugrel-Therapie seltener waren (HR, 0,85; 95 %-CI: 0,72–1,00; p = 0,04).

In drei Subgruppen konnte ein Benefit für Prasugrel detektiert werden: Bei (1) Rauchern, bei (2) Patienten, die zum Randomisierungszeitpunkt Protonenpumpenhemmer einnahmen, sowie bei (3) Patienten, die vor Randomisierung angiographiert wurden und demnach einerseits diagnostisch gesichert und damit möglicherweise kränkere Patienten waren. Die Subgruppenanalyse der vor Studieneinschluss angiographierten Patienten zeigte in den 1524 Patienten, die zum Prasugrel-Arm randomisiert worden waren, geringere Infarktraten und weniger Schlaganfälle, allerdings auch höhere Blutungsraten (Tab. 1).

Tabelle 1: TIMI-Subgruppenanalyse. Mod. nach [8].

	Prasugrel nach voraus- gegangener Angiographie	Clopidogrel nach voraus- gegangener Angiographie	p-Wert
Primärer Endpunkt	10,7 %	14,9 %	0,031
Herzinfarkt	7,2 %	10,3 %	0,042
Schlaganfall	0,6 %	2,4 %	0,004
TIMI-Große Blutung	2,7 %	1,4 %	0,074

In der Gesamtpopulation (Patienten < und ≥ 75 Jahre) gab es im primären Wirksamkeitsendpunkt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (13,3 % unter Prasugrel vs. 13,9 % unter Clopidogrel). Die Präsentation der explorativen Datenanalyse bei Patienten ≥ 75 Jahre mit 5 mg Prasugrel in der Erhaltungsdosis erfolgt zu einem späteren Zeitpunkt und wird Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten speziell für die ältere Studienpopulation liefern.

Sicherheit

Nach 30 Monaten (~ 900 Tagen) gab es in den beiden Behandlungsgruppen nach GUSTO- und TIMI-Kriterien keinen signifikanten Unterschied in der Rate schwerer Blutungen (Abb. 1).

In der Gesamtpopulation (Patienten < und ≥ 75 Jahre) zeichnete sich ebenfalls kein Unterschied in der Rate schwerer Blutungen zwischen den beiden Behandlungsarmen (nach TIMI: 2,5 % unter Prasugrel vs. 1,8 % unter Clopidogrel) ab. Hierzu wird die explorative Datenanalyse bei älteren Patienten mehr Aufschluss liefern.

Diskussion

Was lernen wir aus TRILOGY?

Kernbotschaft: Prasugrel war in der primär medikamentösen Therapie des akuten NSTEMI-ACS Clopidogrel nicht überlegen.

TRILOGY bestätigt aber auch, dass Prasugrel ein „stärkerer“ Thrombozytenaggregationshemmer ist als Clopidogrel. Das ist abzuleiten aus der besseren Wirkung auf multiple wiederkehrende Ischämien nach 12 Monaten, analog zur TRITON-TIMI-38-Studie [9], der besseren Wirkung bei Subgruppen mit stärkerer basaler Thrombozytenaktivierung (Raucher) und einem höheren Blutungsrisiko betreffend kleine Blutungen. Die an > 2500 Patienten mitgeführte Thrombozytenfunktions-Substudie wird tiefere Einblicke in diesen Aspekt der Studie erlauben.

Take-home-Message

Prasugrel ist ein Thrombozytenaggregationshemmer, der bei Patienten mit gesicherter akuter ischämischer Herzkrankheit und hohem Risiko eine hohe anti-ischämische Effizienz aufweist. Bei Patienten > 75 Jahre war die Blutungsrate unter Prasugrel 5 mg ähnlich hoch wie unter Clopidogrel 75 mg.

Limitierungen

Die Patientenpopulation war nicht „krank“ genug (medianer GRACE-Score „nur“ 114, also überwiegend mittlere Risikokategorie), um den Vorteil von Prasugrel auszuspielen, da

Hochrisikopatienten heute in erster Linie eine interventionelle Therapie erfahren und nicht in eine medikamentöse Therapieschiene kommen.

Mit der Gruppe von „instabilen Angina-Patienten“ mit negativen Biomarkern waren möglicherweise auch Patienten mit eingeschlossen, die kein akutes Koronarsyndrom hatten.

Die Beobachtungszeit war möglicherweise zu kurz (median nur 17 Monate), wenn man bedenkt, dass wiederkehrende ischämische Ereignisse erst ab 12 Monaten durch Prasugrel sichtbar verhindert werden. Langzeittherapie mit einem effektiven Medikament kann möglicherweise die linear über die Zeit ansteigenden Eventraten, die zu 50 % aus Non-culprit-Läsionen herrühren [10], effektiv reduzieren.

Zulassung und Guidelines

Prasugrel ist bei Patienten mit ACS in Kombination mit ASS indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom (instabile AP/NSTE-ACS und STE-ACS), mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention [11].

Prasugrel wird in den ESC-Guidelines zu NSTEMI-ACS [12] sowie STEMI-ACS [13] mit Grad I B für Patienten mit perkutaner Intervention empfohlen, für eine rein medikamentöse Therapie ist Prasugrel nicht vorgesehen.

Literatur:

1. Chin CT, Roe MT, Fox KA, et al. Study design and rationale of a comparison of prasugrel and clopidogrel in medically managed patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the Targeted platelet Inhibition to Clarify the

Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Am Heart J* 2010; 160: 16–22.

2. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocar-

dial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2012; 126: 875–910.

3. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2012; 60: 645–81.

4. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598–660.

5. Chan MY, Mahaffey KW, Sun LJ, et al. Prevalence, predictors, and impact of conservative medical management for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who have angiographically documented significant coronary disease. *JACC* 2008; 1: 369–78.

6. Goto K, Lansky AJ, Fahy M, et al. Predictors of outcomes in medically treated patients with acute coronary syndromes after angiographic triage: an Acute Catheterization And Urgent Intervention Triage Strategy

(ACUITY) substudy. *Circulation* 2010; 121: 853–62.

7. Roe MT, White JA, Kaul P, et al. Regional patterns of use of a medical management strategy for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the EARLY ACS Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 205–13.

8. Roe MT, et al. Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367: 1297–309.

9. Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 2473–9.

10. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *New Engl J Med* 2011; 364: 226–35.

11. Efficacy Fachinformation (Stand: Juli 2012)

12. Hamm CW, et al. ESC-Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.

13. Steg PG, et al. ESC-Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Irene M. Lang
Universitätsklinik für Innere Medizin II
A-1090 Wien
Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: irene.lang@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)