

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Expertenpapier: Prolongierte duale
Thrombozytenfunktionshemmung in der
Sekundärprävention nach
Myokardinfarkt // Expert Position
Paper on Prolonged Dual
Antiplatelet Therapy in Secondary
Prevention Following Myocardial
Infarction**

Weiss TW, Aichinger J, Huber K
Speidl WS, Watzinger N, Zweiker R
Alber HF

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology 2016; 23
(11-12), 280-286*

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the  ESC-Editors' Club
EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the  DOAJ
DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

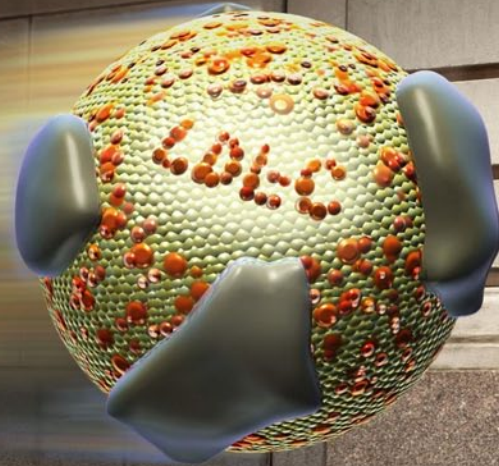
www.kup.at/kardiologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Unzureichend kontrolliertes LDL-Cholesterin verfolgt uns alle...

Seit 2015
stehen **PCSK9-Inhibitoren wie
Alirocumab**
als neue Therapieoption
zur Behandlung von
Hypercholesterinämie
zur Verfügung.



 INITIATIVE
CHOLESTERIN

www.initiative-cholesterin.at

SAAT.ALI.17.10.0568

Expertenpapier: Prolongierte duale Thrombozytenfunktionshemmung in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt

T. W. Weiss^{1,2}, J. Aichinger³, K. Huber^{1,2}, W. S. Speidl⁴, N. Watzinger⁵, R. Zweiker⁶, H. F. Alber^{7,8}

Kurzfassung: Die Indikation der dualen Antiplättchentherapie (DAPT) nach akutem Koronarsyndrom ist unumstritten, die Dauer der Therapie jedoch Gegenstand von Diskussion. Mehrere Studien zeigen einen klinischen Vorteil für eine prolongierte Therapie bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom. Das vorliegende Positionspapier österreichischer Experten soll die derzeitige Datenlage skizzieren und einen Überblick über rezente Studien liefern. Zudem soll es als praktische Hilfestellung dienen, diejenigen Patienten zu identifizieren, die einen Vorteil aus einer prolongierten DAPT haben könnten.

Schlüsselwörter: P2Y₁₂-Hemmer, akutes Koronarsyndrom, ACS, Sekundärprävention, Antiplättchentherapie, DAPT, Myokardinfarkt, Ticagrelor

Abstract: Expert Position Paper on Prolonged Dual Antiplatelet Therapy in Secondary Prevention Following Myocardial Infarction. The protective effect of dual antiplatelet therapy (DAPT) following acute coronary

nary syndrome is undisputed, but its duration is subject of debate. Several studies show that prolonged therapy provides a clinical benefit in patients following acute coronary syndrome. The aim of this position paper authored by Austrian experts is to outline the current evidence and provide an overview of recent studies. It is also intended to serve as a practical guide to identify those patients who may benefit from prolonged DAPT. *J Kardiol* 2016; 23 (11–12): 280–6.

Key words: P2Y₁₂ inhibitor, acute coronary syndrome, DAPT, myocardial infarction, Ticagrelor

■ Einleitung

Thrombozytenaktivierung und -aggregation mit konsekutiver Thrombusformation sind Schlüsselemente in der Pathophysiologie ischämischer kardiovaskulärer Ereignisse [1]. Entsprechend ist die orale Antiplättchentherapie eine zentrale Maßnahme im Management des akuten Koronarsyndroms (ACS) und in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse.

Internationale Leitlinien zum Management des Nicht-ST-Hebungsinfarktes (NSTEMI) sowie des ST-Hebungsinfarktes (STEMI) empfehlen sowohl bei konservativ als auch bei interventionell behandelten Patienten eine sofortige Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) und einem P2Y₁₂-Hemmer. Diese duale Antiplättchentherapie (DAPT) soll zumindest über 12 Monate fortgeführt werden [2–6]. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die aktuellen Leitlinien.

Übersetzung des „open access“ (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) publizierten Beitrags: Weiss TW, Aichinger J, Huber K, Speidl WS, Watzinger N, Zweiker R, Alber HF. Expert position paper on prolonged dual antiplatelet therapy in secondary prevention following myocardial infarction. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128: 450–7. © T. W. Weiss et al.

Eingelangt und angenommen am 27. Juni 2016

Aus der ¹3. Medizinischen Abteilung für Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Wilhelminenspital, Wien; der ²Medizinischen Fakultät, Sigmund Freud Privat-Universität, Wien; der ³Internen Abteilung 2 – Kardiologie, Angiologie und Interne Intensivmedizin, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz; der ⁴Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien; der ⁵Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Feldbach, Krankenhausverbund Feldbach-Fürstenfeld; der ⁶Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Graz; der ⁷Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Innsbruck und dem ⁸Reha-Zentrum Münster in Tirol und Karl-Landsteiner-Institut für interdisziplinäre Forschung am Reha-Zentrum Münster in Tirol

Korrespondenzadresse: PD Dr. Dr. Thomas W. Weiss, 3. Medizinische Abteilung für Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37, E-Mail: thomas.weiss@meduniwien.ac.at

In bestimmten Situationen wird empfohlen, eine verlängerte DAPT über den Zeitraum von 12 Monaten hinaus zu erwägen (Abb. 1) [4–6]. Gemäß den STEMI-Leitlinien der American College of Cardiology Foundation (ACCF) und der American Heart Association (AHA) 2013 für das Management des STEMI kann bei Hochrisiko-Patienten, die einen medikamentenbeschichteten Stent (Drug-eluting Stent, DES) erhalten, eine Therapie mit einem P2Y₁₂-Hemmer über ein Jahr hinaus überlegt werden, sofern kein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt [5]. Die ACCF/AHA-Leitlinien für NSTEMI aus 2014 sehen eine P2Y₁₂-Hemmer-Therapie über zumindest 12 Monate vor [6]. Die rezentesten Richtlinien sind jene der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) zum Nicht-ST-Hebungs-ACS. Ihnen zufolge kann die P2Y₁₂-Hemmer-Therapie über ein Jahr hinaus nach sorgfältigem Abwägen des ischämischen Risikos gegenüber dem Blutungsrisiko des Patienten überlegt werden [4].

■ Rationale für eine prolongierte DAPT

Die Rationale für eine prolongierte DAPT ist die Tatsache, dass das ischämische Risiko von Patienten nach Myokardinfarkt über den Zeitraum von 12 Monaten hinaus hoch bleibt [7, 8]. Das zeigen unter anderem schwedische Registerdaten von mehr als 100.000 Patienten, die mit Myokardinfarkt hospitalisiert wurden. Das Risiko dieser Patienten, ein schweres kardiovaskuläres Ereignis (nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod) innerhalb des ersten Jahres nach dem Akutereignis zu erleiden, lag bei 18,3 %. Patienten, die innerhalb des ersten Jahres keinen Re-Infarkt erlitten, wiesen ein 20%iges Risiko für ein Ereignis innerhalb der folgenden drei Jahre auf. Die Wahrscheinlichkeit dafür war mit der Zahl der kardiovaskulären Risikofaktoren verbunden. Höheres Alter, Schlaganfall, Diabetes, Herzinsuffizienz und keine Revaskularisation im Rahmen des Erstereignisses waren unabhängig mit einem erhöhten Risiko für ischämische Ereignisse oder Mortalität assoziiert [8]. Das prolongierte erhöhte Risiko von stabilen Patienten nach einem

Tabelle 1: Leitlinienempfehlungen zur dualen Antiplättchentherapie nach akutem Koronarsyndrom. Erstellt nach Daten aus [3, 4]. © T. W. Weiss

ESC-Empfehlungen zur oralen Antiplättchentherapie bei Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt (NSTEMI) [4]	EK	EG	ESC/EACTS-Empfehlungen zur oralen Antiplättchentherapie für Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) nach primärer PCI [3]	EK	EG
ASS (Acetylsalicylsäure) in der Aufsattdosis von 150–300 mg (ASS-naive Patienten) ist bei allen Patienten mit NSTEMI ohne Kontraindikationen gegen ASS die initiale Gabe von ASS indiziert, gefolgt von einer ASS-Langzeittherapie in der Erhaltungsdosis von 75–100 mg täglich	I	A	ASS (Acetylsalicylsäure) in der Aufsattdosis von 150–300 mg (oder 80–150 mg) und in einer Erhaltungsdosis von 75–100 mg tägl. ist bei allen Patienten mit STEMI ohne Kontraindikationen empfohlen, unabhängig von der Therapiestrategie (konservativ oder interventionell)	I	A
P2Y₁₂-Hemmer Zusätzlich zu ASS werden P2Y ₁₂ -Hemmer über 12 Monate empfohlen, sofern keine Kontraindikation dagegen besteht.	I	A	P2Y₁₂-Hemmer Zusätzlich zu ASS werden P2Y ₁₂ -Hemmer über 12 Monate empfohlen, sofern keine Kontraindikation dagegen besteht, wie ein sehr hohes Blutungsrisiko.	I	A
– Ticagrelor (Aufsattdosis 180 mg, Erhaltungsdosis 90 mg 2x tägl.) wird, wenn keine Kontraindikationen bestehen, für alle interventionell oder konservativ behandelten Patienten mit moderatem bis hohem Risiko für ischämische Ereignisse empfohlen, unabhängig von der Therapiestrategie und auch bei mit Clopidogrel vorbehandelten Patienten.	I	B	– Ticagrelor (Aufsattdosis 180 mg, Erhaltungsdosis 90 mg 2x tägl.), wenn keine Kontraindikationen bestehen	I	B
– Prasugrel (Aufsattdosis 60 mg, Erhaltungsdosis 10 mg tägl.) wird, wenn keine Kontraindikationen bestehen, empfohlen für Patienten, die für eine PCI vorgesehen sind.	I	B	– Prasugrel (Aufsattdosis 60 mg, Erhaltungsdosis 10 mg täglich), wenn keine Kontraindikationen bestehen	I	B
– Clopidogrel (Aufsattdosis 300–600 mg, Erhaltungsdosis 75 mg tägl.) wird für Patienten empfohlen, die Ticagrelor oder Prasugrel nicht erhalten können, oder die eine orale Antikoagulation benötigen.	I	B	– Clopidogrel (Aufsattdosis 600 mg Erhaltungsdosis 75 mg tägl.) nur, wenn Prasugrel oder Ticagrelor nicht verfügbar oder kontraindiziert sind	I	B
Die Gabe eines P2Y ₁₂ -Hemmers über einen kürzeren Zeitraum von 3–6 Monaten nach Implantation eines DES kann bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko überlegt werden.	IIb	A	Es wird empfohlen, P2Y ₁₂ -Hemmer beim ersten medizinischen Kontakt zu verabreichen.	I	B

EK: Empfehlungsklasse, EG: Empfehlungsgrad

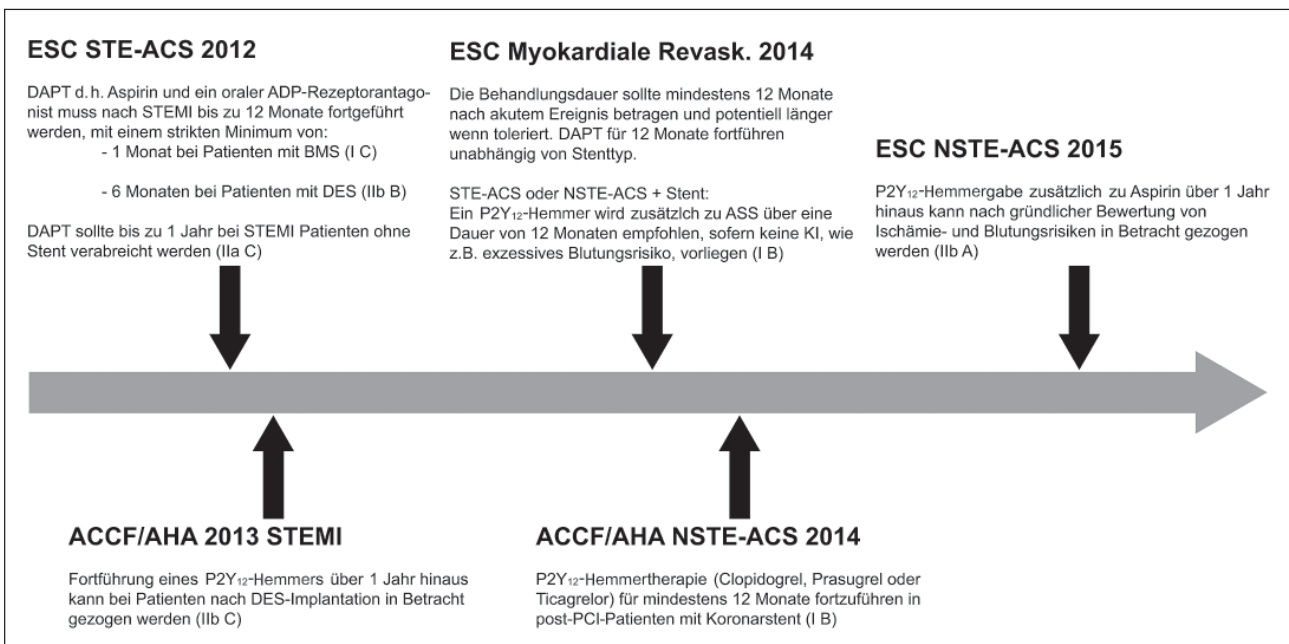


Abbildung 1: Änderungen der Empfehlungen der Dauer der dualen Plättchentherapie über die Zeit in internationalen Guidelines. © T. W. Weiss
 ESC: European Society of Cardiology; STE-ACS: ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome; ACS: Acute Coronary Syndrome; NSTEMI-ACS: Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome; DAPT: Duale Antiplättchentherapie; BMS: Bare-metal Stent; DES: Drug-eluting Stent; STEMI: ST-Segment Elevation Myocardial Infarction; PCI: Percutaneous Coronary Intervention; ASS: Acetylsalicylsäure, ACCF: American College of Cardiology Foundation; AHA: American Heart Association

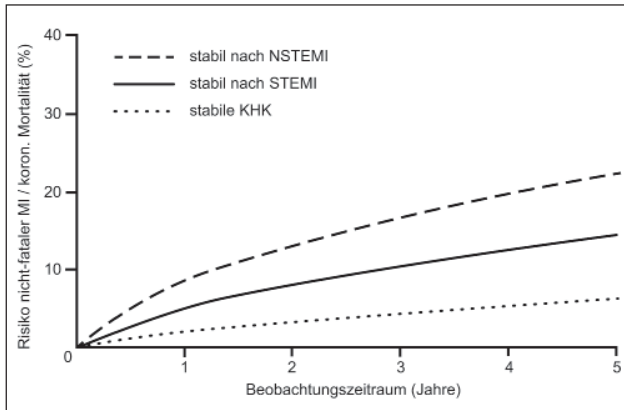


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Risiko (nicht-fataler MI oder koronare Mortalität) bei stabilen KHK-Patienten (n = 45.645), STEMI-Patienten (n = 4700) und NSTEMI-Patienten (n = 6818). Bei ACS-Patienten begann der Beobachtungszeitraum 6 Monate nach dem Indexereignis. Das mediane Follow-up betrug 4,4 Jahre. Mod. nach [9]. © T. W. Weiss

ACS im Vergleich zu Patienten mit stabiler KHK ohne ACS zeigte sich auch in britischen Registerdaten, in denen Patienten mit STEMI ca. das doppelte und Patienten mit NSTEMI beinahe das 3-Fache 5-Jahres-Risiko für Infarkt oder koronare Mortalität aufwiesen (Abb. 2) [9].

Das langfristig erhöhte Rezidivrisiko beruht auf der Tatsache, dass die Behandlung des Akutereignisses keine kausale Therapie der Atherosklerose darstellt. Diese ist eine fortschreitende systemische Erkrankung, die sich nicht auf die für das Akutereignis ursächliche Läsion beschränkt. Gezeigt wurde, dass rezidivierende ischämische kardiale Ereignisse bei Patienten, die im Rahmen eines ACS einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) unterzogen wurden, nur zur Hälfte durch dieselbe Läsion, zur anderen Hälfte aber durch *De-novo*-Läsionen verursacht waren [10] (weiterführende Literatur zum Thema Plaque-Vulnerabilität siehe [11]). Daher ist eine intensive Sekundärprävention mit rigoroser Kontrolle der Risikofaktoren (Blutdruck, Blutzucker, Lipide) entscheidend für die Prognose des Patienten.

■ Risiko und Nutzen einer prolongierten DAPT

Eine prolongierte DAPT hat nicht nur das Potenzial, das Stentthrombose-Risiko zu senken, sondern geht auch mit einem verminderten Risiko von Rezidiv-Infarkten einher [12–14].

Die „Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance“- (CHARISMA-) Studie zur prolongierten DAPT mit Clopidogrel/ASS über 28 Monate zeigte zwar im Gesamtkollektiv der Patienten keinen Vorteil der prolongierten DAPT hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos [15]. Eine retrospektive Analyse der Daten wies aber darauf hin, dass eine prolongierte DAPT das Risiko von Patienten nach Myokardinfarkt für schwere kardiovaskuläre Ereignisse signifikant verringerte [12].

In der „Dual Antiplatelet Therapy Study“- (DAPT-) Studie wurde eine prolongierte DAPT über 30 Monate mit einer DAPT über 12 Monate verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten mit stabiler KHK oder akutem Koronarsyndrom, sofern diese zumindest einen Stent erhalten hatten. Eine Sub-

gruppenanalyse zeigte, dass sowohl bei Patienten mit als auch ohne Myokardinfarkt die verlängerte DAPT das Risiko für Stentthrombosen senkte. Bei Patienten mit Myokardinfarkt verringerte die verlängerte DAPT darüber hinaus das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) [13].

Neben diesen Studien lieferte auch die „Platelet Inhibition and Patient Outcomes“- (PLATO-) Studie einen Hinweis auf den Nutzen einer prolongierten DAPT. Die intensivere Plättchenhemmung mit Ticagrelor 90 mg 2x täglich verringerte das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse und die kardiovaskuläre Mortalität gegenüber Clopidogrel 75 mg 1x täglich nicht nur direkt nach dem Akutereignis, sondern es zeigte sich auch in der stabilen Phase über den weiteren Beobachtungszeitraum bis zu 12 Monaten eine zusätzliche Risikoreduktion in der Gruppe mit stärkerer Antiplättchentherapie [16].

■ Verlängerte DAPT mit Ticagrelor 60 mg 2x täglich (PEGASUS-TIMI-54-Studie)

Die erste Studie, die den Effekt einer prolongierten DAPT prospektiv untersuchte, ist die 2015 publizierte „Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54“- (PEGASUS-TIMI-54-) Studie [17].

Studienpopulation, Studienmedikation, Endpunkte

An dieser doppelblinden, placebokontrollierten Studie nahmen 21.162 Hochrisiko-Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor (Diabetes mellitus, Re-Infarkt, Alter ≥ 65 Jahre, Mehrgefäß-KHK, chronische Niereninsuffizienz) teil. Der Einschluss in die Studie erfolgte 1–3 Jahre nach dem Akutereignis [17, 18]. Im ersten Jahr nach dem Myokardinfarkt erfolgte die DAPT-Behandlung unabhängig von der PEGASUS-TIMI-54-Studie. Da der Studieneinschluss zwischen Oktober 2010 und April 2013 stattfand und zu diesem Zeitpunkt der qualifizierende Myokardinfarkt 1–3 Jahre zurückliegen musste, erhielt der Großteil der Patienten im ersten Jahr nach ACS Clopidogrel. Prasugrel war zum damaligen Zeitpunkt erst kurz auf dem Markt und Ticagrelor wurde erst im Laufe der PEGASUS-Studie für den breiten klinischen Einsatz verfügbar.

Von den Ausschlusskriterien sind unter anderem Patienten mit Zustand nach ischämischem Schlaganfall, nach rezenter Blutung oder mit oraler Antikoagulation zu erwähnen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 zu Ticagrelor 90 mg 2x tägl., Ticagrelor 60 mg 2x tägl. oder Placebo randomisiert. Alle Patienten erhielten ASS in niedriger Dosierung (≤ 150 mg Erhaltungsdosis) und wurden über einen Zeitraum von 33 Monaten nachbeobachtet. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Der primäre Sicherheitsendpunkt war eine schwere Blutung nach den „Thrombolysis in Myocardial Infarction“- (TIMI-) Kriterien (tödliche Blutung, intrakranielle Blutung, Hämoglobinabfall ≥ 5 g/dl oder Hämatokritabfall ≥ 15 %) [19].

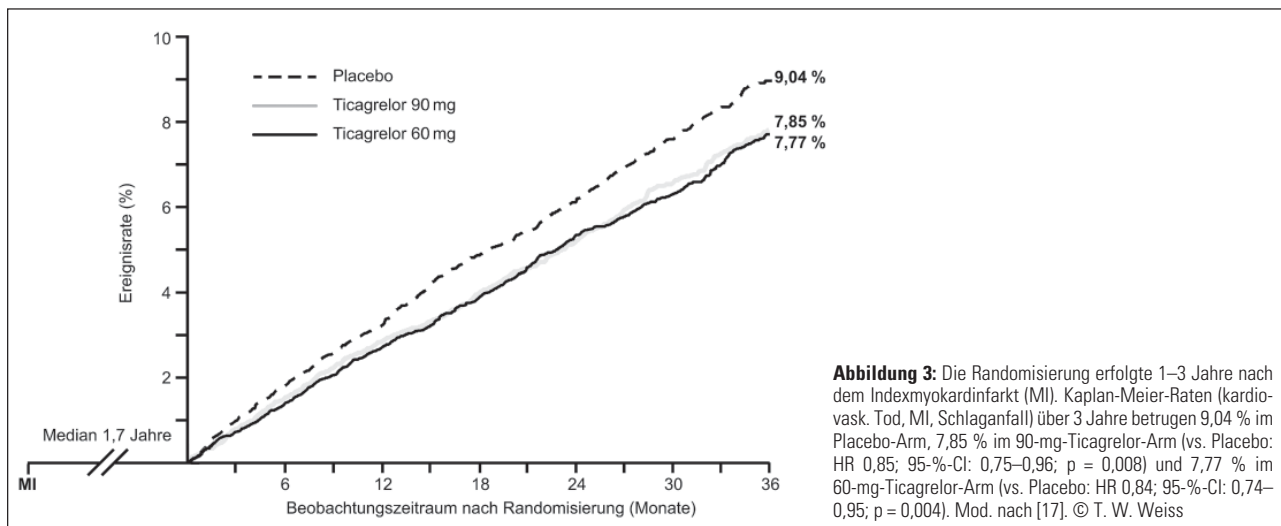


Abbildung 3: Die Randomisierung erfolgte 1–3 Jahre nach dem Indexmyokardinfarkt (MI). Kaplan-Meier-Raten (kardiovask. Tod, MI, Schlaganfall) über 3 Jahre betragen 9,04 % im Placebo-Arm, 7,85 % im 90-mg-Ticagrelor-Arm (vs. Placebo: HR 0,85; 95%-CI: 0,75–0,96; p = 0,008) und 7,77 % im 60-mg-Ticagrelor-Arm (vs. Placebo: HR 0,84; 95%-CI: 0,74–0,95; p = 0,004). Mod. nach [17]. © T. W. Weiss

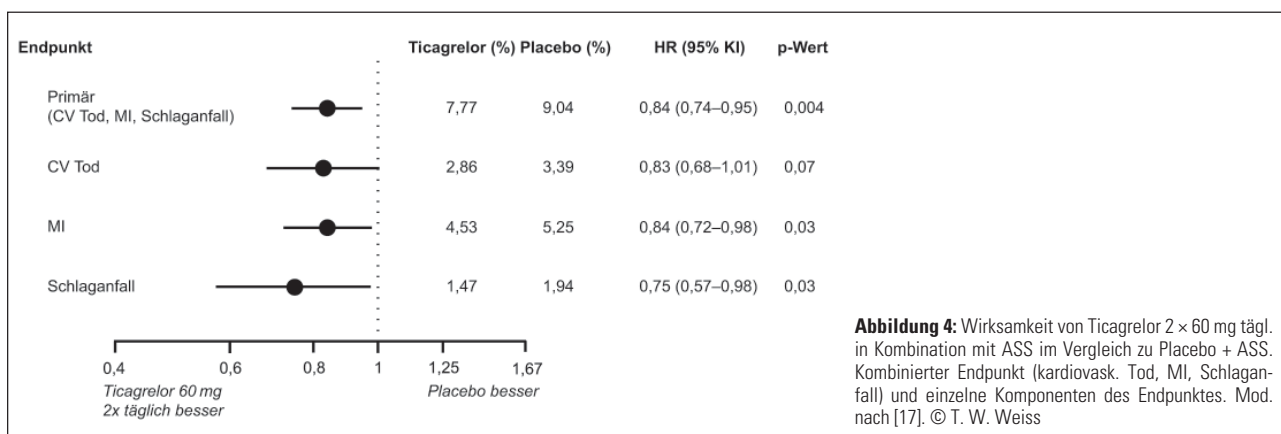


Abbildung 4: Wirksamkeit von Ticagrelor 2 x 60 mg tägl. in Kombination mit ASS im Vergleich zu Placebo + ASS. Kombierter Endpunkt (kardiovask. Tod, MI, Schlaganfall) und einzelne Komponenten des Endpunktes. Mod. nach [17]. © T. W. Weiss

Ergebnisse

Wirksamkeitsdaten

Ticagrelor verringerte in beiden Dosierungen signifikant das Risiko für den primären Wirksamkeitsendpunkt im Vergleich zu Placebo (Kaplan-Meier-Raten zu Jahr 3: Ticagrelor 90 mg 2x tägl.: 7,85 %; Ticagrelor 60 mg 2x tägl.: 7,77 %; Placebo: 9,04 %; Abb. 3). Die Hazard-Ratio (HR) lag für Ticagrelor 90 mg 2x tägl. vs. Placebo bei 0,85 (95 %-CI: 0,75–0,96; p = 0,008) und die HR für Ticagrelor 60 mg 2x tägl. vs. Placebo bei 0,84 (95%-CI: 0,74–0,95; p = 0,004).

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Ticagrelor 90 mg 2x tägl. und Ticagrelor 60 mg 2x tägl. haben sich in der Zulassung von Ticagrelor 60 mg 2x tägl. zur prolongierten DAPT durch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) am 19.2.2016 niedergeschlagen. Im Folgenden werden daher nur mehr die Daten der für die prolongierte DAPT klinisch relevanten Ticagrelor-Dosierung von 60 mg 2x tägl. angeführt.

Die exploratorische Analyse ergab unter Ticagrelor 60 mg 2x tägl. im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der Myokardinfarktrate, eine verringerte Schlaganfallrate und eine vergleichbare kardiovaskuläre Mortalität. Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Auswertung der einzelnen Wirksamkeitsendpunkte des primären kombinierten Endpunktes.

Pro 10.000 Patienten, die mit einer prolongierten DAPT mit Ticagrelor 60 mg 2x tägl. beginnen (Intention-to-Treat-Analyse), können jährlich 42 Ereignisse des primären Endpunktes verhindert werden.

Sicherheitsdaten

Über den Zeitraum von drei Jahren waren schwere TIMI-Blutungen unter Ticagrelor 60 mg 2x tägl. statistisch signifikant häufiger als unter Placebo (2,30 % vs. 1,06 %; p = 0,001), während die Raten intrakranieller oder tödlicher Blutungen vergleichbar waren (0,71 % vs. 0,60 %). Abbildung 5 zeigt die Kaplan-Meier-Ereignisraten über drei Jahre.

Dyspnoe trat über drei Jahre unter Ticagrelor 60 mg 2x tägl. häufiger auf als unter Placebo (15,84 % vs. 6,38 %; p < 0,001). Diese Nebenwirkung war meist mild oder moderat, in vielen Fällen nur temporär nachweisbar, und die Abbruchraten aufgrund von Dyspnoe lagen im Ticagrelor-60-mg-Arm bei nur 4,55 % (Placebo: 0,79 %; p < 0,001). Therapieabbrüche aufgrund von Dyspnoe erfolgten dabei sehr früh im Therapieverlauf.

Renale Ereignisse und Bradyarrhythmien traten in den Therapiegruppen vergleichbar häufig auf. Schwere Gichtanfälle wurden unter Ticagrelor häufiger dokumentiert als unter Placebo.

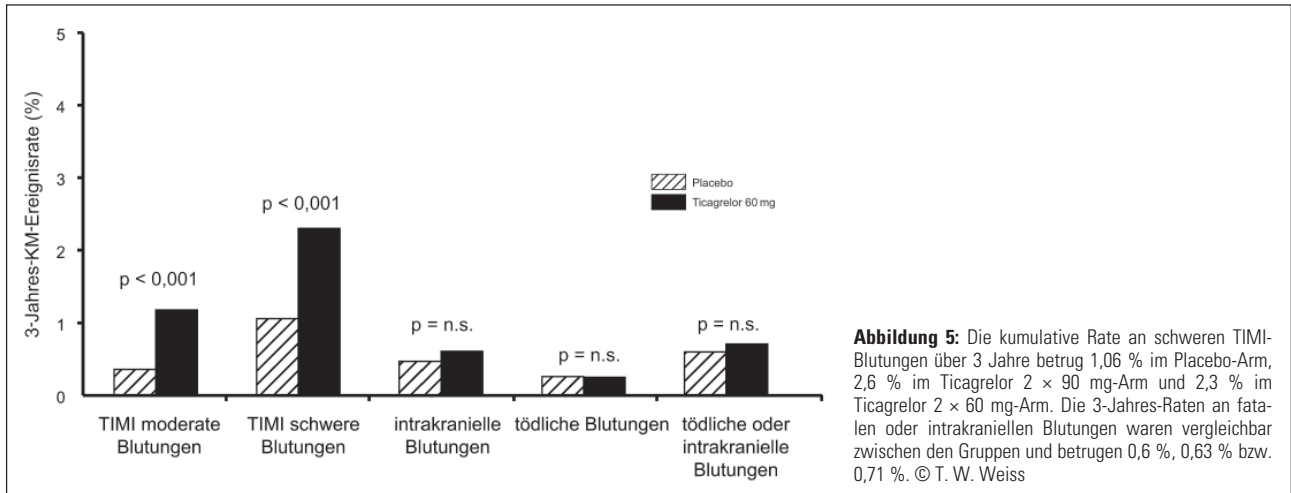


Abbildung 5: Die kumulative Rate an schweren TIMI-Blutungen über 3 Jahre betrug 1,06 % im Placebo-Arm, 2,6 % im Ticagrelor 2 × 90 mg-Arm und 2,3 % im Ticagrelor 2 × 60 mg-Arm. Die 3-Jahres-Raten an fatalen oder intrakraniellen Blutungen waren vergleichbar zwischen den Gruppen und betrugen 0,6 %, 0,63 % bzw. 0,71 %. © T. W. Weiss

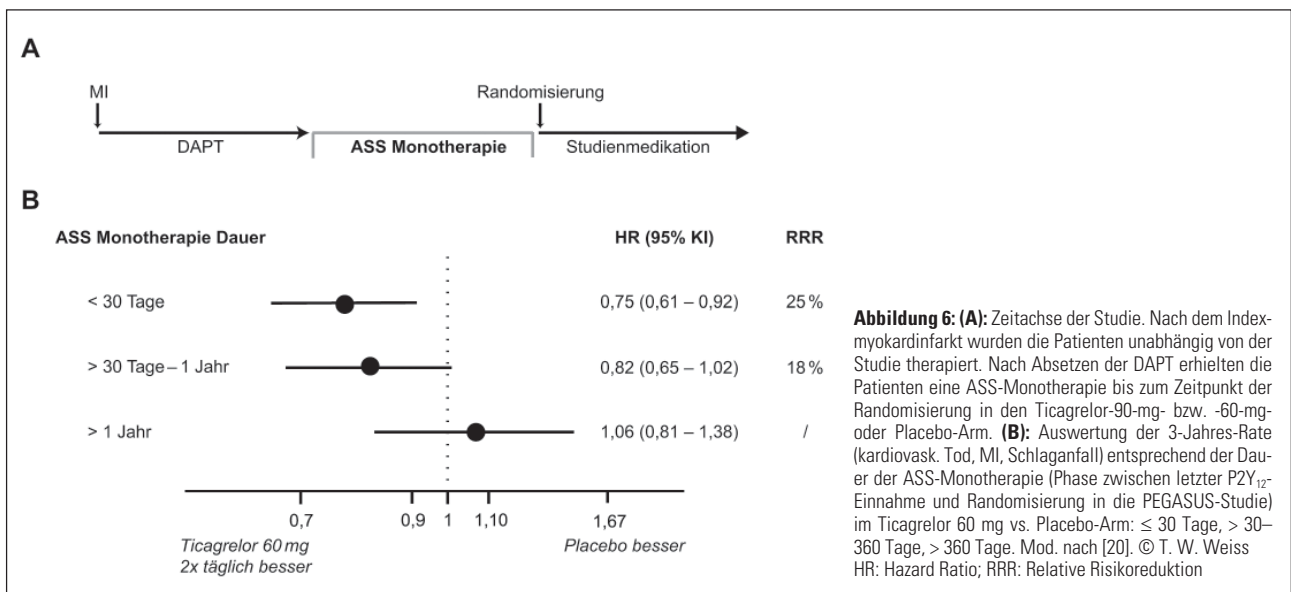


Abbildung 6: (A): Zeitachse der Studie. Nach dem Indexmyokardinfarkt wurden die Patienten unabhängig von der Studie therapiert. Nach Absetzen der DAPT erhielten die Patienten eine ASS-Monotherapie bis zum Zeitpunkt der Randomisierung in den Ticagrelor-90-mg- bzw. -60-mg- oder Placebo-Arm. **(B):** Auswertung der 3-Jahres-Rate (kardiovask. Tod, MI, Schlaganfall) entsprechend der Dauer der ASS-Monotherapie (Phase zwischen letzter P2Y₁₂-Einnahme und Randomisierung in die PEGASUS-Studie) im Ticagrelor 60 mg vs. Placebo-Arm: ≤ 30 Tage, > 30–360 Tage, > 360 Tage. Mod. nach [20]. © T. W. Weiss HR: Hazard Ratio; RRR: Relative Risikoreduktion

Weitere Analysen

- Patienten, bei denen die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg 2× tägl. zeitnah (≤ 30 Tage ASS-Monotherapie) nach Beendigung der initialen DAPT begonnen wurde, profitierten in höherem Maße als Patienten, bei denen die DAPT für einen längeren Zeitraum pausiert worden war (Abb. 6) [20].
- Die Rate der Blutungen, die zu einem irreversiblen Schaden oder zum Tod führten, lag innerhalb des Zeitraums von drei Jahren in allen Gruppen bei < 1 %, ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Ticagrelor- und der Placebo-Gruppe.
- Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes mit schweren TIMI-Blutungen erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen Ticagrelor und Placebo. Jedoch zeigte sich für die kombinierte Nutzen-/Sicherheitsauswertung von ischämischen Endpunkten und Blutungsereignissen mit irreversiblen Schaden (d. h. intrakranielle und fatale Blutungen) ein Vorteil für die prolongierte DAPT mit Ticagrelor 60 mg 2× tägl. gegenüber Placebo [21].
- Bereits in den ersten 12 Monaten nach einem ACS hat Ticagrelor in der PLATO-Studie speziell bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Stadium III einen besonderen Vorteil

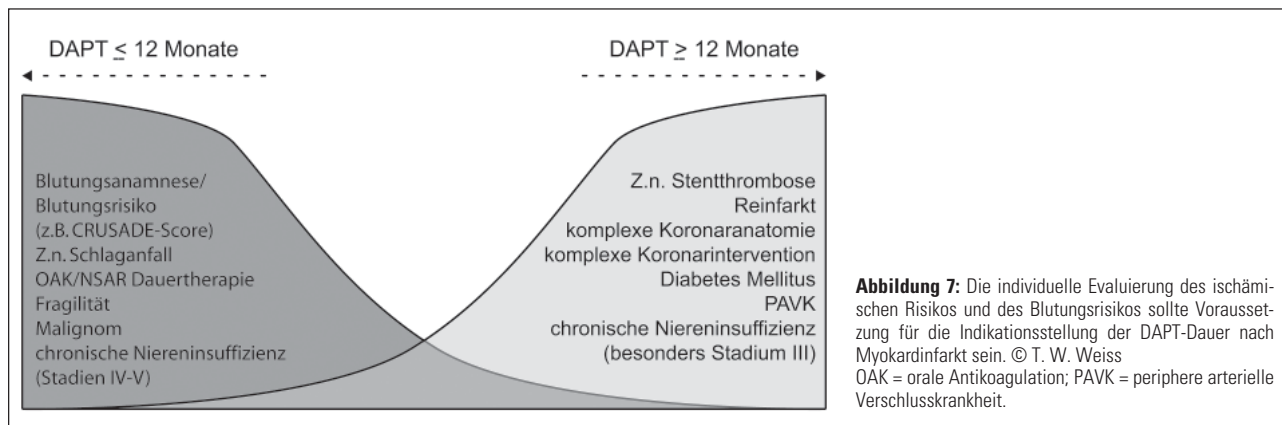
gezeigt [16]. Diese Tendenz ist auch in PEGASUS zu beobachten [22].

■ **Empfehlung für den Einsatz der prolongierten DAPT mit Ticagrelor 60 mg 2× tägl./ASS 100 mg bei Patienten nach Myokardinfarkt**

Neben einer Optimierung bzw. Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren (Lipide, Blutglukose, Blutdruck, Raucherentwöhnung, Gewichtskontrolle) kann im Hinblick auf die prolongierte DAPT folgendes Vorgehen empfohlen werden:

Patientenauswahl

Voraussetzung für die Indikationsstellung für eine prolongierte DAPT ist die individuelle Evaluierung des ischämischen Risikos und des Blutungsrisikos. Eine verlängert DAPT wird entsprechend bei Patienten empfohlen, die eines der folgenden Charakteristika aufweisen: Stentthrombose, Re-Infarkt, komplexe Koronar anatomie, komplexe Intervention, manifeste Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit



(PAVK), chronische Niereninsuffizienz (speziell Stadium III) (Abb. 7).

Folgende Patienten sollten ungeachtet des kardiovaskulären Risikos eher keine verlängerte DAPT erhalten: Patienten mit einer Blutungsanamnese bzw. mit hohem Blutungsrisiko (z. B. CRUSADE-Score > 40) [23], TIA oder Schlaganfall in der Anamnese, Patienten unter oraler Antikoagulation oder unter Dauertherapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), gebrechliche Patienten („frailty“), Patienten mit Malignomen, sowie Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium IV–V.

Indikationsstellung

1. Beim Akutereignis durch den behandelnden interventionellen Kardiologen

Die prinzipielle Indikationsstellung zur prolongierten DAPT mit Ticagrelor 60 mg 2× tägl. sollte zum Zeitpunkt des Akutereignisses getroffen sowie im Entlassungsbrief dokumentiert und ausreichend begründet werden. Zu diesem Zeitpunkt ist die Beurteilung der Komplexität der Intervention und der Koronaranatomie am leichtesten.

2. Durch den Rehabilitationsmediziner

Der Rehabilitationsaufenthalt/die ambulante Rehabilitation bietet eine gute Möglichkeit, die Patienten über den Stellenwert der prolongierten DAPT zu informieren, sofern die Entscheidung nicht im Akutspital getroffen wurde, und es kann die initiale Verträglichkeit von Ticagrelor unter ärztlicher Aufsicht überprüft werden.

3. Innerhalb eines Jahres nach dem Akutereignis z. B. durch einen niedergelassenen Facharzt für Innere Medizin

Vor Ende der standardmäßigen 12-monatigen DAPT sollte die initiale Indikationsstellung für eine prolongierte DAPT mit Ticagrelor 60 mg 2× tägl. auf Basis der Verträglichkeit der einjährigen DAPT (keine klinisch relevanten Blutungen) und des persistierenden hohen ischämischen Risikos erneut überprüft und gegebenenfalls weiter verordnet werden.

Hinweise für den niedergelassenen Bereich

– Bei Verwendung von Ticagrelor im ersten Jahr nach Myokardinfarkt beträgt die empfohlene Dosis 90 mg 2× tägl. [2–6]. Die korrespondierende Dosis für Prasugrel entspricht 10 mg 1× tägl. (bei Patienten >75 Jahre bzw. < 60 kg ist eine Dosisreduktion auf 5 mg empfohlen) und für

Clopidogrel 75 mg 1× tägl. Für die prolongierte DAPT ist Ticagrelor in der Dosierung von 60 mg 2× tägl. zugelassen.

- 12 Monate nach ACS kann von Ticagrelor 90 mg 2× tägl., Prasugrel 10 mg 1× tägl. oder Clopidogrel 75 mg 1× tägl. direkt auf Ticagrelor 60 mg 2× tägl. (ohne Aufsättigungsdosis) umgestellt werden. Eine Fortsetzung der DAPT mit Ticagrelor 60 mg 2× tägl. sollte möglichst ohne Unterbrechung im Anschluss an die 12-monatige DAPT nach ACS erfolgen.
- Die Zulassung von Ticagrelor 60 mg 2× tägl. im Rahmen einer prolongierten DAPT sieht einen Therapiebeginn innerhalb von zwei Jahren nach dem Akutereignis bzw. innerhalb von einem Jahr nach Ende einer vorangegangenen DAPT vor.
- Ticagrelor 60 mg 2× tägl. ist für eine Dauertherapie zugelassen, wobei Studiendaten über einen Zeitraum von drei Jahren vorliegen.

■ Interessenkonflikt

Ein medizinischer Journalist wurde von AstraZeneca zur Verfügung gestellt.

Die folgenden Autoren weisen darauf hin, von folgenden Firmen Honorare für Sprecher- oder Beratertätigkeiten und/oder Forschungsunterstützung erhalten zu haben:

T. W. Weiss: AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli-Lilly; J. Aichinger: AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli-Lilly; K. Huber: AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli-Lilly, Merck Sharp Dohme, The Medicines Company; W. S. Speidl: AstraZeneca; N. Watzinger: AstraZeneca, Merck Sharp Dohme; R. Zweiker: AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli-Lilly, Merck Sharp Dohme; H. F. Alber: AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli-Lilly, Merck Sharp Dohme, The Medicines Company.

Literatur:

1. Kapoor JR. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 1638–9.
2. Steg PG, James SK, Atar D, 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.
3. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial

Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35: 2541–619.

4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Cor-

- onary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315.
5. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127: e362–e425
6. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130: 2354–94.
7. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010; 31: 2755–64.
8. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015; 36: 1163–70.
9. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, et al. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur Heart J* 2014; 35: 844–52.
10. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226–35.
11. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the “vulnerable plaque”: transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 846–55.
12. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1982–8.
13. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2211–21.
14. Bonaca MP, Scirica BM, Braunwald E, et al. New ischemic stroke and outcomes with vorapaxar versus placebo: results from the TRA 2 degrees P-TIMI 50 trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2318–26.
15. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–17.
16. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.
17. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791–800.
18. Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J* 2014; 167: 437–44.
19. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011; 123: 2736–47.
20. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2015; 37: 1133–42.
21. Magnani G, Bonaca MP, Sabatine MS. Editorial on PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacotherapy* 2015; 1: 217–9.
22. Magnani G, Storey RF, Steg G, et al. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 400–8.
23. CRUSADE. Bleeding score calculator. <http://www.crusadebleedingscore.org/> (zuletzt gesehen: 7.7.2016)

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)