

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Aktuelles/Für Sie gelesen

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2010; 17

(9-10), 384-386

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: Duale Thrombozytenhemmung im Wandel: Neue ESC-Empfehlung für Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom mit Prasugrel (Efient®) als First-Line-OAP bei ACS-PCI-Patienten mit hohem thrombotischen Risiko

J. Moser

Die neuen ESC-Guidelines zur myokardialen Revaskularisation sprechen erstmals eine Empfehlung für den Einsatz von Prasugrel (Efient®) im Rahmen der Antiplättchentherapie des ST-Hebungsinfarkts und des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Hebung aus. Auf Basis der Studiendaten aus TRITON-TIMI 38 wurde die Substanz bei ST-Hebungsinfarkt mit einem höheren Evidenzgrad als der bisherige Standard Clopidogrel versehen. Im Vergleich zur Vorläufersubstanz reduziert Prasugrel nach dem Ausschluss von Kontraindikationen signifikant die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse ohne erhöhtes Blutungsrisiko.

Das Konzept der dualen Thrombozyteninhibition bei akutem Koronarsyndrom und perkutanter koronarer Intervention (ACS-PCI) existiert seit rund 10 Jahren, wobei klassischerweise ASS zusammen mit Clopidogrel, einem Thienopyridin der zweiten Generation, zur Anwendung kommt.

„Das Ansprechen auf Clopidogrel ist allerdings sehr variabel“, erklärte **Prof. Dr. Marc Claeys**, Universität Antwerpen, Belgien. Aufgrund der Notwendigkeit der enzymatischen Umwandlung der Substanz im Körper kann die Thrombozyteninhibition je nach individueller Enzymausstattung zwischen 0 % und 100 % variieren. Non-Responder besitzen jedoch ein erhöhtes Risiko für Rezidivereignisse und gerade Stentthrombosen gehen mit einer hohen Mortalität von 30–45 % einher.

„In der Vergangenheit existierte keine gute Lösung für dieses Problem“, so Claeys. „Daher sind wir sehr glücklich darüber, dass mit Prasugrel nun ein neues Medikament mit einer viel geringeren interindividuellen Variabilität zur Verfügung steht.“ Im Vergleich zu Clopidogrel ist der Metabolismus dieses Drittgenerations-Thienopyridins deutlich weniger enzymabhängig. Claeys: „Alle mit Prasugrel behandelten Patienten zeigen eine sehr gute Thrombozytenhemmung.“

Diese Eigenschaft schlug sich in der Studie TRITON-TIMI 38, die bei ACS-Stent-Patienten Prasugrel und Clopidogrel jeweils in Kombination mit ASS verglich, in besseren Outcomes nieder. Unter Prasugrel resultierte eine signifikante Reduktion ischämischer und thrombotischer Komplikationen (kardiovaskulärer Tod/Myokardinfarkt/Insult) um 19 % ($p < 0,001$) [1]. Eine Analyse der Stentthrombosen ergab in der Prasugrel-Gruppe sowohl kurz- als auch langfristig eine Risikoreduktion: Nach den ersten 3 Tagen lagen die Raten bei 0,33 % vs. 0,67 % ($p = 0,006$), nach 450 Tagen

bei 0,80 % vs. 1,74 % ($p < 0,0001$) [2]. „Dies entspricht einer Senkung der Thromboseinzidenz um mehr als 50 %“, unterstrich Claeys.

Auf Basis dieser Evidenz hat Prasugrel bereits Eingang in die aktuellen ESC-Guidelines zur myokardialen Revaskularisation [3] gefunden. Die Empfehlungen wurden in Zusammenarbeit der „Task Force on Myocardial Revascularization“ der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) erarbeitet und stellen somit einen internistisch-chirurgischen Konsensus dar. **Prof. Dr. Sigmund Silber**, niedergelassener Kardiologe aus München und Mitglied der ESC-Task-Force, nahm Bezug auf die Neuerungen in den Guidelines: „Prasugrel wird erstmals offiziell von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) bei ACS empfohlen, und zwar sowohl bei ST-Hebungsinfarkt als auch bei akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung.“

Speziell für den ST-Hebungsinfarkt (STEMI) wurde eine klare Empfehlung für die Substanz (Empfehlungsklasse I) ausgesprochen. Die Datenlage ist hier aufgrund der Ergebnisse aus TRITON-TIMI-38 wesentlich günstiger als für Clopidogrel, weshalb zusätzlich zur Empfehlungsklasse I der Evidenzgrad für Prasugrel mit B und für Clopidogrel mit C widerspiegelt wurde. „Der Einsatz von Clopidogrel sollte auf jene Patienten beschränkt bleiben, bei denen Kontraindikationen gegen Prasugrel bestehen“, berichtete Silber.

Bei akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS) führte eine fehlende Einstimmigkeit des Panels zur Einstufung von Prasugrel in die Empfehlungsklasse IIa (Clopidogrel: I), während die Datenlage mit dem Evidenzgrad B als valide anerkannt wird. Die Uneinigkeit lag im TRITON-Design begründet, das ein Preloading mit Thienopyridin ausschloss, und nicht in Zweifeln an der Wirksamkeit der Therapie.

Die Experten weisen in der Diskussion der Empfehlungen auf die Zunahme schwerer Blutungskomplikationen unter Prasugrel in TRITON-TIMI 38 hin. „Es fand sich ein kleiner, aber signifikanter Anstieg an Blutungen, weshalb nicht jeder Patient einfach von Clopidogrel auf Prasugrel umgestellt werden kann“, erklärte Silber. „Heute wissen wir, dass das Blutungsrisiko vor allem bei Patienten erhöht ist, die bereits einen Insult oder eine TIA erlitten haben.“ Ein gesteigertes Risiko findet sich weiters bei leichtgewichtigen (< 60 kg) sowie ältere

ren Personen (≥ 75 Jahre). Wie die Guidelines festhalten, bietet Prasugrel nach Ausschluss dieser Faktoren einen signifikanten Vorteil gegenüber Clopidogrel im Hinblick auf die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse ohne gleichzeitige Erhöhung schwerer Blutungen.

Erwähnung findet auch die Tatsache, dass bei Diabetikern mit ACS eine signifikante Überlegenheit der Substanz gegenüber Clopidogrel ohne Steigerung der Blutungshäufigkeit verzeichnet wurde [4]. Prasugrel soll den Empfehlungen zufolge weiters bei Patienten zur Anwendung kommen, die unter einer laufenden Clopidogrel-Therapie eine Stentthrombose entwickeln.

Literatur:

1. Wiviott SD et al. *New Engl J Med* 2007; 357: 2001–5.
2. Antman EM et al. *JACC* 2008; 51: 2028–33.
3. Wijns W et al. *Eur Heart J* 2010. Doi:10.1093/eurheartj/ehq277 und *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2010; doi:10.1016/j.ejcts.2010.08.019
4. Wiviott SD et al. *Circulation* 2008; 118: 1626–36.

Korrespondenzadresse:

Dr. Judith Moser

A-3264 Gresten, Hoderbergstraße 21

E-Mail: judith_moser@gmx.at

Mit freundlicher Unterstützung von Eli Lilly GmbH und Daiichi Sankyo Austria GmbH.

Für Sie gelesen

Subanalyse von TRITON-TIMI 38 demonstriert bei Diabetikern größeren relativen Nutzen von Prasugrel verglichen mit Clopidogrel

■ Greater Clinical Benefit of More Intensive Oral Antiplatelet Therapy With Prasugrel in Patients With Diabetes Mellitus in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel Thrombolysis in Myocardial Infarction 38

Wiviott SD et al. *Circulation* 2008; 118: 1626–36.

Einleitung

Prasugrel (Efient®), ein Thienopyridin der 3. Generation, bewirkt gegenüber seinem Vorläufer Clopidogrel (Plavix®) eine potentere und gleichmäßigere Thrombozytenhemmung. Dieser intensivierte Antiplättcheneffekt war in TRITON-TIMI- (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel Thrombolysis in Myocardial Infarction-) 38 verantwortlich für die im Vergleich zu Clopidogrel beobachtete Reduktion ischämischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) und PCI: Im Prasugrel-Arm resultierte eine 19%ige Reduktion der Inzidenz von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Insult (primärer Endpunkt). Allerdings war die Rate an schweren Blutungen gegenüber Clopidogrel erhöht, wodurch der klinische Benefit wieder gemindert wurde.

Bekanntermaßen weisen Diabetiker ein hohes Risiko für rezidivierende kardiovaskuläre Ereignisse nach ACS auf, das zum Teil durch die für diese Patientengruppe charakteristische erhöhte Plättchenreaktivität bedingt ist. Gleichzeitig belegen einige Studien bei Diabetikern ein geringeres Ansprechen auf Clopidogrel. Insgesamt implizieren diese Tatsachen

einen größeren Benefit unter Prasugrel in der Diabetiker-Subgruppe von TRITON-TIMI-38, die daher in der Subgruppenanalyse von Wiviott gezielt evaluiert wurde.

Methoden

In die Auswertung ging der als Diabetiker präspezifizierte Anteil der Gesamtstudienpopulation ein (3146 von 13.608 Patienten). Die Analyse erfolgte primär im Hinblick auf denselben Endpunkt wie in der Gesamtstudie. Weitere Wirksamkeitsendpunkte umfassten kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt und Stentthrombose. Der wichtigste Sicherheitsendpunkt waren nicht CABG-assoziierte schwere TIMI- (Thrombolysis in Myocardial Infarction-) Blutungen. Als klinischer Nettobenefit war der zusammengesetzte Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Insult und nicht tödlicher schwerer TIMI-Blutung ohne Zusammenhang mit CABG definiert.

Ergebnisse

Eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes durch Prasugrel fand sich zwar auch bei den Teilnehmern ohne Diabetes mellitus, in der diabetischen Subgruppe war sie aber mehr als doppelt so hoch (30 % vs. 14 %). Dementsprechend wurde im Diabetikerkollektiv auch eine deutlich niedrigere NNT ermittelt (21 vs. 71). Die hohe Reduktion des primären Endpunktes ging großteils auf eine um 40 % geringere Myokardinfarkinzidenz zurück ($p < 0,001$). Bei den Nicht-Diabetikern war diese Abnahme mit 18 % zwar ebenfalls hochsignifikant ($p = 0,006$), aber signifikant geringer als in der Diabetikergruppe ($p = 0,02$). Unter Prasugrel kam es unabhängig vom Diabetesstatus zu einer substanziellen Reduktion der Stentthrombosen um 55 % (Nicht-Diabetiker) bzw. 48 % (Diabetiker).

Während die Personen ohne Diabetes unter Prasugrel gegenüber Clopidogrel eine Steigerung der Inzidenz schwerer Blutungen um 43 % zeigten ($p = 0,02$), waren die Blutungsraten im Diabetikerkollektiv in beiden Therapiearmen vergleich-

bar. Aus der relativ gesehen größeren Reduktion ischämischer Endpunkte ohne gleichzeitige Zunahme schwerer Blutungen resultierte in der untersuchten Subgruppe ein statistisch größerer klinischer Nettobenefit durch die Prasugrel-Therapie: Während Nicht-Diabetiker eine nicht-signifikante 8%ige Reduktion von Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Insult und nicht-tödlicher schwerer TIMI-Blutung aufwiesen ($p = 0,16$), war dieser Effekt bei Diabetikern mit 26 % signifikant ($p = 0,001$). Sowohl insulinpflichtige als auch nicht-insulinpflichtige Diabetiker profitierten von der Prasugrel-Therapie im Hinblick auf die ischämischen Endpunkte mit einer Reduktion um 37 % bzw. 26 %.

Schlussfolgerung

Die Resultate der Subanalyse belegen einen besonders hohen Benefit durch Prasugrel bei Patienten mit Diabetes und lassen damit auf eine Verbesserung der klinischen Ergebnisse durch die intensivierte Thrombozyteninhibition speziell in dieser Gruppe schließen. Diabetiker dürften unabhängig von anderen Variablen bereits aufgrund ihrer Stoffwechselerkrankung von einer Prasugrel-Therapie besonders profitieren; dafür spricht der Umstand, dass alle Patienten ungeachtet ihrer unterschiedlichen Charakteristika einen Benefit zeigten, sowie auch der größere absolute Vorteil bei den insulinbehandelten Teilnehmern, die im Vergleich zu nicht insulinbehandelten Diabetikern ein gesteigertes Risiko aufweisen.

Zusammengefasst von Dr. med. Judith Moser

Kommentar des Experten

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich in der Subgruppe der Diabetiker nahezu der doppelte Benefit betreffend die Reduktion des primären Endpunktes im Vergleich zu Nicht-Diabetikern. Bei bereits signifikanter Reduktion dieses Endpunktes in der Gruppe der Nicht-Diabetiker war der Effekt in den Subgruppe der Diabetiker noch eindrucksvoller (14 % v.s 30 %). Diese eindrucksvolle Reduktion des primären Endpunktes beruhte großteils auf einer um 40 % geringeren Myokardinfarktzinzidenz in der Diabetesgruppe ($p < 0,001$) versus einer Abnahme um 18 % in der Gruppe der Nicht-Diabetiker ($p = 0,006$).

Auch kam es unter Prasugrel unabhängig vom Diabetes-Status zu einer substanziellen Reduktion der Stentthrombosen um 55 % (Nicht-Diabetiker) versus 48 % (Diabetiker).

Ein wesentlicher Unterschied zeigte sich betreffend des so wesentlichen Kriteriums, nämlich der Blutungskomplikationen. Nicht-Diabetiker erlitten eine Steigerung der Inzidenz schwerer Blutungen um 43 %, währenddessen die Blutungs-raten in der Gruppe der Diabetiker in beiden Therapiearmen (Clopidogrel vs. Prasugrel) vergleichbar waren. Somit zeigte sich eine größere Reduktion der ischämischen Endpunkte ohne gleichzeitige Zunahme schwerer Hämorrhagien in der Diabetessubgruppe und somit ein größerer klinischer Nettobenefit durch Prasugrel. Der relative Benefit von Prasugrel hinsichtlich der ischämischen Endpunkte galt sowohl für insulinpflichtige als auch für nicht insulinpflichtige Diabetiker (Reduktion um 37 % bzw. 26 %).

In Zusammenschau der Studienergebnisse zeigt sich für die Subgruppe der Diabetiker ein besonders hoher klinischer Nutzen durch den Einsatz von Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel. Dieser größere Effekt von Prasugrel untermauert die Hypothese, dass eine intensivierte Plättchenhemmung bei Diabetikern zu verbesserten Outcomes führt.

Zudem profitieren alle Diabetiker (unabhängig von Alter, Geschlecht, NSTEMI, STEMI) von der Behandlung, woraus die Autoren schließen, dass die Assoziation der Diabetes-erkrankung *per se* mit dem höheren relativen Benefit durch Prasugrel korrelieren könnte. Für diese Hypothese spricht auch der größere Benefit im insulintherapierten Patientenkollektiv, welches innerhalb der diabetischen Population eine Hochrisikogruppe darstellt. Daher empfehlen die Autoren, den Diabetesstatus bei der Auswahl der therapeutischen Strategien zu berücksichtigen.

*Prim. Univ.-Prof. Dr. Friedrich Hoppichler,
Salzburg*

Mit freundlicher Unterstützung von Eli Lilly GmbH und
Daiichi-Sankyo Austria GmbH

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