

Debatte an der SGK-Jahrestagung um orale Plättcheninhibitoren bei ACS/PCI

«Tailor them» oder «Make it simple»?



Für eine massgeschneiderte Anwendung (tailor them) plädiert der Referent **Prof. Dr. med. Marco Roffi, Genf**. Was bedeutet „mach es einfach“? – Ein Medikament für alle Patienten in jeder Situation? Bernhard Meier wird sagen: Nimm einen potenten (immer den gleichen) P2Y12 Inhibitor zusätzlich zu Aspirin, sobald die Diagnose ACS gestellt (oder vermutet) ist und kümmer dich nicht weiter darum.

Es gibt keine Daten zu neuen P2Y12 Inhibitoren ohne Aspirin. Die Studie GLOBAL LEADERS, die 1 Monat Aspirin plus Ticagrelor, 23 Monate Ticagrelor mit 12 Monaten Aspirin plus Ticagrelor, 12 Monate Aspirin vergleicht, ist noch am Laufen.

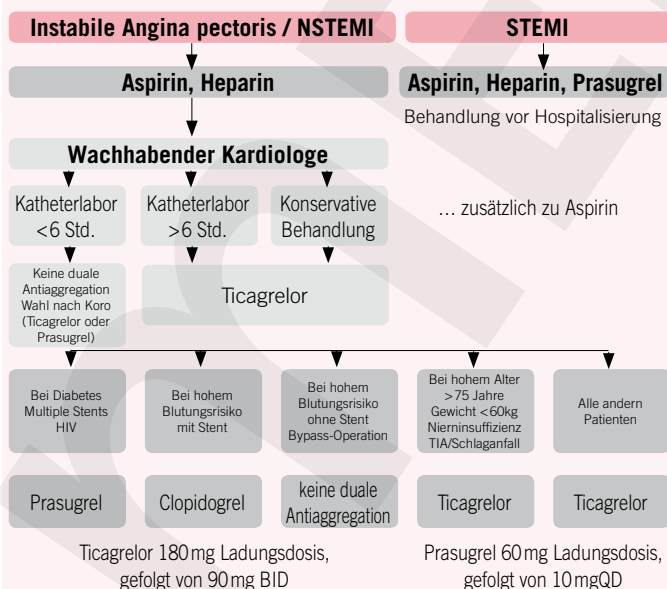
Vorbedingung für ein Medikament, das für alle(s) passt (bei ACS):

1. Es wurde gegen derzeitige Vergleichsmedikamente getestet
 2. Es wurde bei sämtlichen klinischen Formen getestet
 3. Es wurde in einer breiten Population getestet
 4. Es wird von allen Patienten toleriert
 5. Es hat wenig oder keine Nebenwirkungen
- Kein Medikament genügt diesen Anforderungen!

Situationen, die fraglichen Nutzen haben und/oder sogar durch die „eines genügt für alle“-Strategie gefährlich sein können, sind:

1. Laden vor geplanter Angiographie (Vorbehandlung)
2. Patienten mit hohem Risiko für Blutung.

Tab. 1: Vorgehen am Universitätsspital Genf



► Sehr betagte Patienten

Kein Nutzen für Prasugrel bei >75 Jährigen (10 mg Dosis, dies gilt nicht für die 5 mg Dosis)
– Nutzen für Ticagrelor bei >75 Jährigen, aber unklar, wie alt sie waren (mittleres Alter dieser Patientengruppe nicht berichtet)

► Schwere Komorbiditäten (waren in den Studien ausgeschlossen)

► Bedarf für orale Antikoagulation

Ist es angemessen, einen P2Y12 Inhibitor bei allen Patienten mit ACS vor der PCI zu geben?

Das Ziel der Behandlung ist die Senkung periprozeduraler Myokardinfarkte. PCI-CURE: Keine relevante Reduktion periinterventioneller Ereignisse durch Clopidogrel-Vorbehandlung (Metha SR et al Lancet 2010). Keine Prävention periinterventioneller ischämischer Ereignisse durch Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel in PLATO; die Vorbehandlungszeit war allerdings sehr kurz (<1 Std.) (Wallentin L NEJM 2009).

Die einzige Studie, die den Stellenwert der Vorbehandlung mit einem potenten Plättchenhemmer untersucht hat, ist die ACCOAST Studie. Eine Gabe von Prasugrel vor der Koronarographie hat, gegenüber der Gabe des Medikaments nach der Koronarographie, zu keiner Reduktion der ischämischen Ereignisse und zu mehr Blutungskomplikationen geführt (Montalescot NEJM 2013). Der Referent führt weitere Beispiele an wie ACCOAST (Montalescot G, Am Heart J 2011).

Das Universitätsspital Genf wendet einen massgeschneiderten Ansatz an (Tab. 1).

Fazit:

- Die Thrombozytenaggregationstherapie sollte gemäss dem geschätzten Blutungsrisiko und dem Nutzen (ischämisches Risiko) für den Patienten zugeschnitten werden (Medikament, Beginn der Therapie)
- Der Nutzen einer Vorbehandlung mit einem zweiten Plättchenhemmer (zusätzlich zu Aspirin) vor der Koronarographie ist fraglich
 - Die Clopidogrel-daten sind alt und entsprechen den aktuellen Standards nicht mehr (d.h., potentere Plättchenhemmer und frühe Koronarographie)
 - Die Ticagrelor-Vorbehandlung wurde in PLATO gegen keine Vorbehandlung nicht formell getestet. Keine Evidenz für frühen Nutzen eines potenten vs. milden P2Y12 Inhibitors, aber Zeit bis zur PCI sehr kurz
- Limitierte Evidenz bei älteren, gebrechlichen Patienten oder solchen mit erhöhtem Blutungsrisiko/Antikoagulierte (mehr könnte weniger sein)
- Primum nihil nocere!

Orale Plättcheninhibitoren bei ACS/PCI – mach es einfach



Die gegenteilige Ansicht verteidigt **Prof. Dr. med. Bernhard Meier, Bern**. Der Referent stellt zunächst die überaus grosse Anzahl von Wirkstoffen zur Inhibition der Plättchenaktivierung vor, inklusive Aspirin, welches zu Beginn der Vermarktung mit dem Attribut „hat keinen Einfluss auf das Herz“ versehen wurde. In CHARISMA ergab die Kombination von Aspirin und Clopidogrel im Vergleich

zu Aspirin und Placebo bei Koronarikern ohne Revaskularisation eine 17% relative Senkung der Risikorate für kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall ($p=0.01$). Die Langzeit Plättcheninhibition mit Clopidogrel führte zwar zu einem erhöhten Blutungsrisiko. Die Zunahme des Blutungsrisikos war indes am grössten im ersten Behandlungsjahr und blieb danach konstant. Der Schutzeffekt blieb hingegen unverändert nachweisbar. Blutungen sind mit Mortalität assoziiert. Eine dänische Kohortenstudie zeigte, dass bei PCI Patienten das Absetzen von Clopidogrel 12 Monate nach einem Myokardinfarkt mit einem erhöhten Risiko für Tod oder wiederkehrenden Myokardinfarkt in den ersten 90 Tagen nach Absetzen einherging, verglichen mit den folgenden 90 Tagen. Das Absetzen einer Langzeit-Clopidogrel-Therapie führt zu einem Rebound der Hyperaggregabilität zwischen 2 und 6 Wochen nach Therapiestopp bei allen Patientengruppen. Der Referent stellte die Resultate der Stentthrombose bei Bare Metal Stents (BMS) und bei Drug Eluting Stents (DES) einander gegenüber. Mit der Einführung der DES wollte man dem Problem der Stentrestenose mit Stentbasierter Medikamentenfreigabe begegnen. Dies gelang eindrück-

lich. Spätere Ergebnisse zeigten aber, dass die Gesamtinzidenz der Stentthrombose bei DES 2% betrug, im Vergleich zu 1.6% bei BMS (Wenaweser P EHJ 2005 und JACC 2008). In einem dänischen Follow up im Zeitraum 12–15 Monate wurden mehr Stentthrombosen mit DES beobachtet als mit BMS. Ähnliche Beobachtungen wurden auch in einem schwedischen Register gemacht. Allerdings gab es keinen wesentlichen Unterschied bezüglich Stentthrombosen insgesamt zwischen BMS und DES. Die ex-vivo Thrombogenität ist bei BMS erwiesenermassen grösser als bei DES (Kolandaivelu K, 2011). Im PRODIGY Trial, einer Analyse der Stent-spezifischen Outcomes in Bezug auf die Dauer der doppelten Anti-Plättchen-Therapie (DAPT) waren BMS und DES kaum unterschiedlich (DES eher weniger von DAPT abhängig) und es gab auch keinen Unterschied bezüglich Patientensubgruppen. Der Referent verglich die Resultate der neuen P2Y₁₂ Inhibitoren Ticagrelor und Prasugrel beim medizinisch behandelten ACS. Ticagrelor erzielte in PLATO eine signifikante Abnahme des Risikos für vaskulären Tod, MI und Schlaganfall (HR 0.85, 0.73-1.00; $p=0.45$) und für Gesamtmortalität HR 0.75 (0.61-0.93; $p=0.010$).

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Debatte, Jahrestagung SGK 2014

Der Referent wies hin auf die Möglichkeit der Feinabstimmung der oralen anti-thrombotischen Therapie, von keiner Therapie über Aspirin, Clopidogrel, zu Prasugrel oder Ticagrelor, mit immer stärkerer Wirkung. Die zusätzliche Abnahme der ischämischen Ereignisse unter gesteigerter oder kombinierter Therapie wird allerdings stets erkaufte durch erhöhtes Blutungsrisiko.

ANKÜNDIGUNG



Vol. 4 – Ausgabe 5 – September 2014

Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?

- FORTBILDUNG** ➔ Stents – Sorge und Nachsorge
➔ MEDIZIN FORUM
Neue Thrombozytenhemmer
Blutdruckmessung quo vadis?
Hypertonie-Management
- KONGRESS** ➔ ESC-Kongress, Barcelona