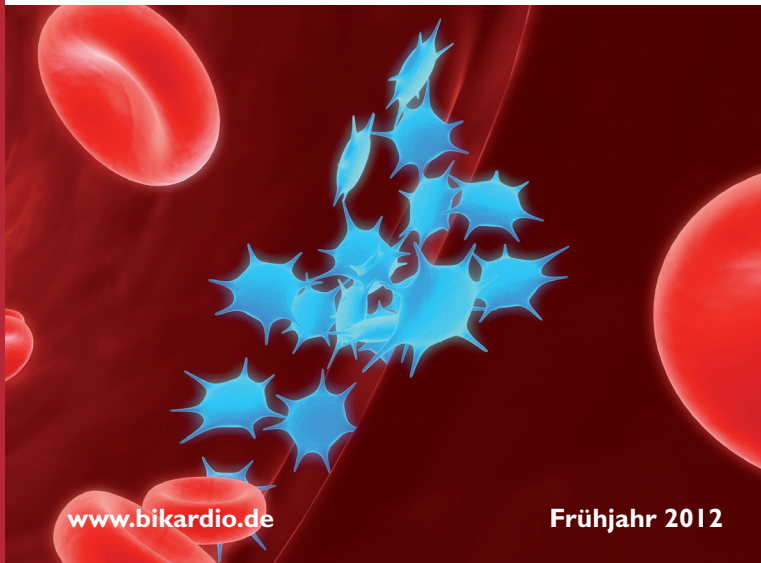
POCKET
LEITFADEN

BIK
Berufsverband
Interventioneller
Kardiologen

# *Optimale Thrombocytenaggregations-hemmung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS)*



www.bikardio.de

Frühjahr 2012

**Therapiehinweise des Berufsverbandes Interventioneller Kardiologen e.V (BIK)**

S. Silber, T. Helms, H.-J. Berger, P. Braun, S. Hoffmann, A. Schäfer, E. Vester

## 1. Hintergrund

Erfreulicherweise zeigt die Entwicklung der Sterbeziffer des akuten Myokardinfarkts in Deutschland von 1980 bis 2009 eine eindeutig rückläufige Tendenz: Während 1980 noch 118 Menschen pro 100.000 Einwohner am akuten Herzinfarkt verstarben (153 Männer und 87 Frauen) waren es 2009 nur noch 69 (77 Männer und 61 Frauen).[1] Diese positive Entwicklung ist ein Ergebnis der Thrombolyse, die dann weitgehend durch die primäre perkutane Koronarintervention (PCI) und den zunehmenden Einsatz neuerer wirksamerer antithrombotischer Medikamente abgelöst wurde, unterstützt durch Statine und Rehabilitationsmassnahmen. Diese positive Entwicklung führte dazu, dass in der Statistik der häufigsten Todesursachen in Deutschland jetzt der akute Myokardinfarkt an die zweite Stelle getreten ist (2010: 55541 Verstorbene) aber im Gegenzug die chronische ischämische Herzkrankheit an erster Stelle der Todesursachen liegt (72734 Verstorbene).[2] Dies gilt sowohl für Männer als auch für Frauen.

Ziel einer weiteren Verbesserung in der Therapie der koronaren Herzkrankheit muss es heute sein, die Häufigkeit und Sterblichkeit des akuten Myokardinfarktes und seiner Folgen, insbesondere der Herzinsuffizienz, weiter zu reduzieren. Ein Baustein in diesem Konzept ist eine Verbesserung der dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei und nach akutem Koronarsyndrom (ACS): Während bislang hierzu lediglich die Kombination von ASS und Clopidogrel zur Verfügung stand, ist jetzt Prasugrel oder Ticagrelor als überlegene Alternative zum Clopidogrel verfügbar. Der vorliegende Therapiehin-

weis soll eine Entscheidungshilfe bieten, wann ASS mit Clopidogrel, wann mit Prasugrel oder wann mit Ticagrelor kombiniert werden soll.

## 2. Definition des ACS

Das ACS umfasst je nach Symptomatik und objektiven Befunden drei verschiedene Syndrome[3] (Tab. 1): den akuten Myokardinfarkt mit persistierender ST-Streckenhebung (STEMI), den akuten Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) und die instabile Angina pectoris ohne Myokardinfarkt (IAP). NSTEMI und IAP werden oft zum NSTE-ACS zusammengefasst. Ein (vermutlich) neu aufgetretener Linksschenkelblock (LSB) ist – bei entsprechender Symptomatik - zunächst wie ein STEMI anzusehen. Beim STEMI genügt zur Diagnosestellung die Symptomatik und das EKG, das Ergebnis der Enzymdiagnostik muss nicht abgewartet werden. Beim NSTE-ACS unterscheidet ein positives Troponin zwischen NSTEMI und IAP (Tab. 1).

| | STEMI | NSTEMI | instabile Angina |
|---|---|---|---|
| **Symptomatik** | + | + | + |
| **EKG** | **ST-Hebung** oder neuer LSB | mit oder ohne **ST-Senkung** | mit oder ohne **ST-Senkung** |
| **Troponin** | (meist noch) **negativ** | **positiv** | **negativ** |
| **Herzinfarkt** | **ja** (aufgrund der ST-Hebung) | **ja** (aufgrund des Troponins) | **nein** |

*Tabelle 1: Definition der drei Formen des akuten Koronarsyndroms (ACS). Der NSTEMI und die instabile Angina pectoris werden als NSTE-ACS zusammengefasst. Näheres siehe Text.*

## 3. Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor

Im Zentrum der Therapie der koronaren Herzerkrankung steht eindeutig die möglichst lebenslange Thrombozytenaggregationshemmung mit dem Thromboxansynthesehemmer Acetylsalicylsäure (ASS).[4] Die Überlegenheit der Kombination von ASS mit einem ADP-($P2Y_{12}$ Rezeptorantagonisten) bei akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (NSTE-ACS) wurde erstmals in der CURE Studie dokumentiert und später für den STEMI in der CLARITY Studie.[5, 6] Somit war damals das Thienopyridinderivat Clopidogrel ein neuer, zu ASS zusätzlicher Standard in der Therapie des akuten Koronarsyndroms. Prasugrel ist eine Weiterentwicklung des Clopidogrels[7, 8] und zeigte in der TRITON-TIMI 38-Studie bei Patienten mit ACS seine Überlegenheit im Vergleich zu Clopidogrel.[9] (Tab. 2). Prasugrel ist in Deutschland seit April 2009 als Efient® erhältlich.

| | Clopidogrel gesamt (n = 6795) | Prasugrel gesamt (n = 6813) | Clopidogrel STEMI (n = 1765) | Prasugrel STEMI (n = 1769) | Clopidogrel NSTE-ACS (n = 5030) | Prasugrel NSTE-ACS (n = 5044) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Primärer Endpunkt | 12,1 % | 9,9 %* | 12,4 % | 10,0 %* | 12,1 % | 9,9 %* |
| Gesamtmortalität | 3,2 % | 3,0 % | 4,3 % | 3,3 % | 2,4 % | 2,6 % |
| Nichttödlicher Myokardinfakt | 9,5 % | 7,3 %* | 9,0 % | 6,8 %* | 9,8 % | 7,5 %* |
| Stentthrombose | 2,4 % | 1,1 %* | 2,8 % | 1,6 %* | 2,2 % | 1,0 %* |
| Blutung (TIMI major)# | 1,8 % | 2,4 %* | 2,1 % | 2,4 % | 1,6 % | 2,4 %* |

*Tabelle 2: Ergebnisse der randomisierten TRITON-TIMI 38 Studie: Nach 15 Monaten war der primäre Endpunkt (Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem Schlaganfall) in der Gesamtgruppe und in den Untergruppen mit STEMI und NSTE-ACS im Vergleich zu Clopidogrel zu Gunsten von Prasugrel signifikant (* = p < 0,05) verringert, ebenso in allen drei Gruppen die Rate an definitiven bzw. wahrscheinlichen Stentthrombosen. # Nach Ausschluss der Patienten mit Bypassoperation war die Blutungsrate unter Prasugrel signifikant erhöht.*

Ticagrelor ist im Gegensatz zum Prasugrel kein Thienopyridinderivat, sondern ein Pyrimidinderivat.[10] Die Überlegenheit des Ticagrelors im Vergleich zum Clopidogrel wurde in der PLATO-Studie bei Patienten mit ACS dokumentiert.[11] (Tab. 3). Ticagrelor ist in Deutschland seit seit Januar 2011 als Brilique® erhältlich.

| | Clopidogrel gesamt (n = 9291) | Ticagrelor gesamt (n = 9333) | Clopidogrel STEMI (n = 3530) | Ticagrelor STEMI (n = 3496) | Clopidogrel NSTE-ACS (n = 5513) | Ticagrelor NSTE-ACS (n = 5554) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Primärer Endpunkt | 11,7 % | 9,8 %* | 10,1 % | 8,5 %* | 12,5 % | 10,6 %* |
| Gesamtmortalität | 5,9 % | 4,5 %* | 5,6 % | 4,5 % | 5,8 % | 4,4 %* |
| Nichttödlicher Myokardinfakt | 6,9 % | 5,8 %* | 5,7 % | 4,2 %* | 7,8 % | 7,0 % |
| Stentthrombose | 2,9 % | 2,2 %* | 3,6 % | 2,4 % | 2,0 % | 1,8 % |
| Blutung (TIMI major)# | 2,2 % | 2,8 %* | 2,0 % | 2,4 % | 2,3 % | 2,9 %* |

*Tabelle 3: Ergebnisse der randomisierten PLATO Studie: Nach 12 Monaten war der primäre Endpunkt (Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem Schlaganfall) in der Gesamtgruppe und in den Untergruppen mit STEMI (als endgültige Diagnose) und NSTE-ACS im Vergleich zu Clopidogrel zu Gunsten von Ticagrelor signifikant (* = $p < 0,05$) verringert, ebenso in der Gesamtgruppe die Rate an definitiven bzw. wahrscheinlichen Stentthrombosen. #Nach Ausschluss der Patienten mit Bypassoperation war die Blutungsrate unter Ticagrelor signifikant erhöht.*

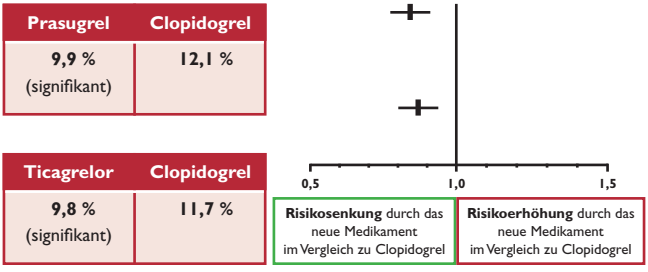



*Abbildung 1: Relative Risikosenkung des primären Endpunkts durch Prasugrel (oben, TRITON-Studie) oder Ticagrelor (unten, PLATO-Studie) im Vergleich zu Clopidogrel: Dargestellt ist der Mittelwert der Risikosenkung und das Vertrauensintervall.*

## 4. Das „Clopidogrel-Problem“

Im März 2010 gab die FDA in den USA, gefolgt von ähnlichen Mitteilungen in Europa, eine Warnung heraus, dass einige Menschen aufgrund einer speziellen genetischen Variante nicht oder nur gering im Stande sind, das Clopidogrel zu verstoffwechseln.[12] Denn Clopidogrel ist ein Prodrug und muss erst in seine wirksame Form metabolisiert werden. Bei diesen komplexen Stoffwechselvorgängen steht das Cytochrom CYP2C19 im Mittelpunkt. Aufgrund verschiedener Genotypen kann es somit vorkommen, dass das Clopidogrel schwächer oder gar nicht wirkt.[13]

In zahlreichen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen schlechter Prognose und ungenügendem Ausmaß der Plättchenhemmung postuliert.[14] Eine aktuelle Studie konnte zeigen, dass man bei heterozygoten Varianten die Clopidogrel-Dosis um das 3-4-fache (300 mg pro Tag) erhöhen muss, um eine adäquate Wirkung zu erzielen.

Bei homozygoten Trägern ist sogar eine Dosiserhöhung wirkungslos.[15] Erfreulicherweise ist sowohl das Prasugrel[16] als auch das Ticagrelor[17] unabhängig von dieser genetischen Variationsbreite wirksam.

## 5. Entscheidungshilfen bei der Wahl des geeigneten „ASS Partners“:

*a) Pharmakologische Eigenschaften:*

Prasugrel und Ticagrelor unterscheiden sich erheblich in ihren pharmakologischen Eigenschaften (Tab. 4). Während das Prasugrel als Thienopyridinderivat eine Weiterentwicklung des Clopidogrels darstellt, ist das Ticagrelor als Pyrimidinderivat (CPTP) dem Adenosin ähnlich. Die unterschiedliche Reversibilität der Thrombozytenaggregationshemmung kann im Falle von Blutungskomplikationen bei Infusionen von Thrombozytenkonzentraten eine Rolle spielen. Grundsätzlich ist das Ticagrelor im Gegensatz zum Prasugrel kein Prodrug, da aber ein lang wirksamer Metabolit ensteht, ist dies zu berücksichtigen. Es wirkt also direkt am Thrombozyten und blockiert die Aktivierung im Gegensatz zu Prasugrel reversibel, was bedeutet, dass evtl. bei stärkeren Blutungen verabreichte Thrombozytenkozentrate auch inaktiviert werden. Weitere Einzelheiten sind Tab. 4 zu entnehmen.

| | Prasugrel | Ticagrelor |
|---|---|---|
| **Chemische Grundstruktur** | **Thienopyridin** | **Pyrimidin** (CPTP) |
| **Hemmung des $P2Y_{12}$ ADP-Rezeptors der Thrombocyten** | **irreversibel** | **reversibel** |
| **Prodrug** | **ja** | **"nein"** (aktiver, lang wirksamer Metabolit) |
| **empfohlenes Absetzen vor Bypass-OP** | **5 - 7 Tage** | **5 - 7 Tage** |
| **Initialdosis** | **6 Tabletten** (60 mg) | **2 Tabletten** (180 mg) |
| **Erhaltungsdosis** | **1 Tablette/d** (à 10 mg oder 5 mg) | **2 Tabletten/d** (à 90mg) |

*Tabelle 4: Pharmakologische Unterschiede zwischen Prasugrel und Ticagrelor.*

*b) Wissenschaftliche Analyse der Studienergebnisse:*

*Gesamtergebnisse:*

Beide Studien (TRITON und PLATO) sind vorbildlich geplante und durchgeführte Studien.[18, 19] Der „Evidence-Based Medicine Score" erreichte für beide Studien den Höchstwert von 10.[20] Der primäre Endpunkt ist in beiden Studien praktisch identisch (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall). Beide Studien waren positiv, d. h. sie erreichten den primären Endpunkt. Allerdings sind die Studien nicht direkt vergleichbar (Tab. 5). TRITON war eine PCI Studie, während PLATO auch konservatives Vorgehen oder Bypassoperationen erlaubte. Wichtig sind die unterschiedlichen Anteile an Patienten mit PCI bzw. Bypassoperation. Diese und weitere Einzelheiten gehen aus Tab. 5 hervor. Betrachtet man die mittlere Risikosenkung sowie das entsprechende Vertrauensintervall, ergeben sich – trotz aller methodischer Unterschiede beider Studien – die in Abb. 1 dargestellte vergleichbare Reduktion des primären Endpunkts – jeweils relativ zum Clopidogrel.

| | TRITON TIMI-38 | PLATO |
|---|---|---|
| | **Prasugrel** | **Ticagrelor** |
| **ACS-Therapiestrategie:** | **invasiv** | **invasiv oder konservativ** |
| **konservativ-medikamentös** | **0 %** | **28 %** |
| **Revaskularisationsstrategie:** | **PCI** | **PCI oder Bypass-OP** |
| **Bypass-OP Anteil:** | **1 %** | **10 % der Gesamtgruppe bzw. 14% der Invasiven** |
| **PCI-Anteil:** | **99 %** | **62 %** |
| **STEMI Anteil:** | **26 %** | **38 %** |
| **Clopidogrel-Vorbehandlung erlaubt** | **nein / (STEMI ja)** | **ja** |
| **Loading mit Clopidogrel:** | **rel. spät, 300 mg** | **rel. früh, 300- 600 mg** |

*Tabelle 5: Die wichtigsten Unterschiede der beiden grossen Studien mit Prasugrel und Ticagrelor, jeweils in Kombination mit ASS bei Patienten mit ACS.*

*Untergruppenanalysen:*

Grundsätzlich sind in allen Studien Untergruppenanalysen kritisch zu betrachten.[21], [22] Die Tabellen 2 und 3 zeigen die Wirkung der neuen Substanzen im Vergleich zum Clopidogrel in den Untergruppen STEMI[23] und NSTE-ACS. Die STEMI-Daten zum Ticagrelor bedürfen einer detaillierteren Diskussion: Während in der Originalpublikation 2009 die Patienten mit gesichertem STEMI (als Entlassungsdiagnose) analysiert wurden (Tab. 3),[11] folgte 2010 die Veröffentlichung der Patienten mit der Aufnahmediagnose ST-Streckenhebung (STE-ACS).[24] Je nachdem, welche Untergruppen man zusammenfasst, ergeben sich Ergebnisse mit unterschiedlichen Signifikanzen. Beide Auswertungen sind aber als konsistent mit den PLATO Gesamtergebnissen zu inter-

pretieren. In Anbetracht der Untergruppenanalyse der Patienten mit Diabetes mellitus scheinen sowohl das Prasugrel[25] als auch das Ticagrelor[26] Vorteile gegenüber Clopidogrel aufzuweisen. Stentthrombosen sind eine gefürchtete Komplikation nach PCI mit hoher Mortalität.[27] Sowohl Prasugrel[28] als auch Ticagrelor[11] reduzierte im Vergleich zu Clopidogrel das Auftreten von Stentthrombosen (genauere Angaben siehe Tab. 2 und 3). Auffallend waren die Unterschiede in der Gesamtmortalität.[29], [30] Hierzu bieten sich verschiedene Erklärungsmöglichkeiten an: Während in PLATO 5216 Patienten (28 %) konservativ behandelt wurden (signifikante Senkung der Gesamtmortalität von 8,2 % auf 6,1 %) gab es in TRITON gemäß dem Studienprotokoll ein vergleichbares Patientenkollektiv nicht. Ferner konnte in beiden Studien in der Untergruppe von Patienten mit Bypassoperation die Gesamtmortalität signifikant gesenkt werden.[9, 31]
Da in TRITON aber nur 1 % der Patienten einer Bypassoperation zugeführt wurde, in PLATO dagegen 10 %, könnte dies eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die Unterschiede in der Mortalität darstellen.

*Blutungskomplikationen:*
Die stärkere Plättchenhemmung der beiden neuen Substanzen bedingt naturgemäß eine im Vergleich zu Clopidogrel allgemein erhöhte Blutungsrate.[32-34] *Größere Blutungen:* Wenn man Patienten mit koronarer Bypassoperation ausschließt, zeigt sich, dass das Risiko einer größeren Blutung („TIMI-major") für Prasugrel und Ticagrelor vergleichbar ist (Tabellen 2 und 3). Betrachtet man die Gesamtgruppe der Patienten, so zeigt sich für Prasugrel eine signifikant erhöhte Zu-

nahme an tödlichen Blutungen (Clopidogrel 0,1 %, Prasugrel 0,4 %), in der Gesamtgruppe der PLATO-Studie waren tödliche Blutungen aber mit jeweils 0,3 % gleich. Betrachtet man die Untergruppe aus TRITON von Patienten ohne Zustand nach Schlaganfall bzw. TIA, unter Ausschluss von Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg und/oder einem Alter von ≥ 75 Jahren, so war kein Unterschied mehr zwischen Prasugrel und Clopidogrel nachweisbar (0,1 % bzw. 0,2 %). Daher sollte bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg und/oder einem Alter von ≥ 75 Jahren die Erhaltungsdosis halbiert werden. In der PLATO-Studie war unter Ausschluss der Bypasspatienten die Anzahl tödlicher Blutungen mit jeweils 0,2 % in beiden Gruppen gleich. Eine klinisch relevante Interaktion mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) besteht weder für das Prasugrel[35] noch für das Ticagrelor.[36]

*c) Leitlinien der Fachgesellschaften:*

Patienten mit ACS, die nach Leitlinien behandelt werden, haben eine bessere Prognose.[37] Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) geben die in Tabelle 6 aufgeführten Empfehlungsgrade.[3, 38]

| | STEMI | NSTE-ACS |
|---|---|---|
| **Clopidogrel** | **I C** | **I B** |
| **Prasugrel** | **I B** | **I B** |
| **Ticagrelor** | **I B** | **I B** |

*Tabelle 6: Empfehlungsgrade der drei $P2Y_{12}$-Antagonisten zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS gemäss den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC).*

Die differenzierten Empfehlungen für Prasugrel und Ticagrelor wurden in der aktuellen NSTE-ACS Leitlinie ergänzt (Tabelle 7).[38]

| Empfehlungen für Patienten mit NSTE-ACS | Empfehlungsgrad |
|---|---|
| **Clopidogrel** wird für Patienten empfohlen, für die weder Prasugrel noch Ticagrelor in Betracht kommt. | **I A bzw. I B** |
| **Prasugrel** wird für alle Patienten empfohlen, die nicht mit einem $P2Y_{12}$ Inhibitor vorbehandelt sind (besonders bei Diabetes mellitus), bei denen die Koronaranatomie bekannt und eine PCI geplant ist. | **I B** |
| **Ticagrelor** wird für alle Patienten mit mässigem bis hohem Risiko für ein ischämisches Ereignis (z.B. erhöhtes Troponin) und unabhängig von der geplanten Behandlungsstrategie empfohlen. Dies gilt auch für mit Clopidogrel vorbehandelte Patienten. | **I B** |

*Tabelle 7: Differenzierte Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) bei Patienten mit NSTE-ACS.*

*d) Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses:*

Im Gegensatz zu Leitlinien der Fachgesellschaften, die lediglich Empfehlungen darstellen, sind Richtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses (zumindest für Kassenärzte) verbindliche Vorgehensweisen.[39] Da aber das Prasugrel noch vor in Kraft treten des AMNOG[40] bewertet wurde, das Ticagrelor aber schon unter das AMNOG fällt, sind die Änderungen der Arzneimittelrichtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses für beide Substanzen unterschiedlich zu interpretieren und nicht vergleichbar: mit Wirkung vom 17. Juni 2010 erachtete der Gemeinsame Bundesausschuss die Verordnung von Prasugrel als wirtschaftlich, wenn diese Therapie auf Patienten mit ACS über 60 kg Körpergewicht und einem Alter unter 75 Jahren beschränkt bleibt.[41] Somit ist für diese Patientengruppe bei Verordnung von Prasugrel zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen ein Regress ausge-

schlossen. Für das Ticagrelor liegt ein Beschluss über die Änderung der Arzneimittelrichtlinie vom 19. Januar 2012 vor: Bei Patienten mit STEMI sah der Gemeinsame Bundesausschuss (auf dem Boden eines IQWiG-Gutachtens[42]) keinen Zusatznutzen im Vergleich zu Prasugrel (Ausnahme: bei Patienten die älter als 75 Jahre sind oder Kontraindikationen gegen Prasugrel aufweisen, hier liegt ein „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen" vor). Bei Patienten mit NSTE-ACS sah der Gemeinsame Bundesausschuss einen beträchtlichen Zusatznutzen des Ticagrelors – allerdings nur im Vergleich zu Clopidogrel – nicht zu Prasugrel.

*e) Kontraindikationen und Warnungen der Zulassungsbehörden:*
Entscheidend bei der Wahl des geeigneten „ASS-Partners" ist, die Kontraindikationen und Warnungen genauestens zu beachten. Sie sind den jeweiligen Fachinformationen entnommen (Tab. 8).

| | Prasugrel | Ticagrelor |
|---|---|---|
| **Erhöhtes Blutungsrisiko** | **!** | **!** |
| **Aktive pathologische Blutung** | **!** | **!** |
| **Kontraindikationen cerebral** | **Z. n. Schlaganfall, Z. n. TIA** | **Z. n. Hirnblutung** |
| **Kontraindikationen hepatisch** | **schwere Leberfunktionsstörung** | **massige und schwere Leberfunktionsstörung** |
| **Kontraindikationen metabolisch** | **keine** | **gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren,** wie z.B. Clarithromycin, Ketoconazol, Nefazodon u.a |
| **Warnungen** | **Dosisanpassung bei < 60 kg / ≥ 75 Jahre** | **Bradykardie / AV-Block Dyspnoe Asthma / COPD** |

*Tabelle 8: Kontraindikationen und Warnungen für Prasugrel und Ticagrelor, den jeweiligen Fachinformationen entnommen.*

## 6. Praktisches Vorgehen

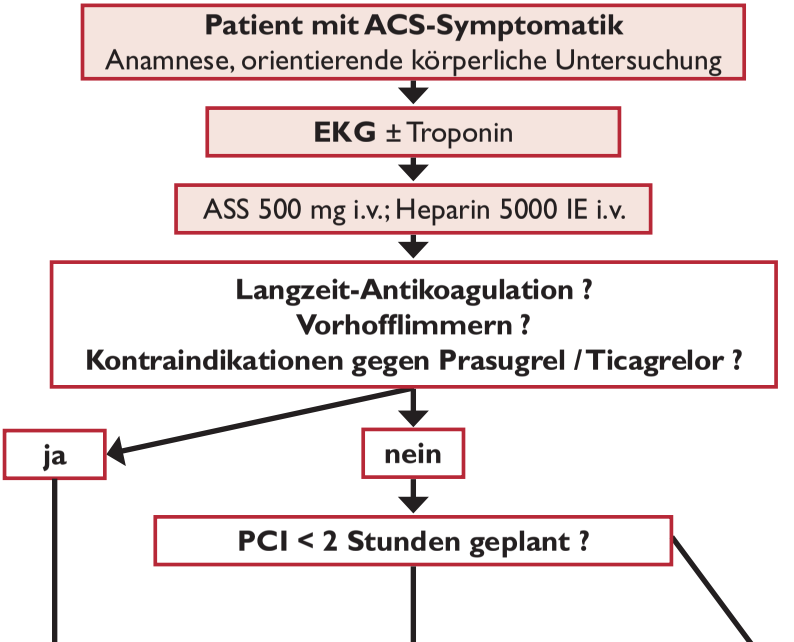
Wie oben ausgeführt, ist die Differenzialtherapie Clopidogrel vs. Prasugrel vs. Ticagrelor in Kombination mit ASS bei Patienten mit ACS sehr komplex. Die Beachtung der Kontraindikationen und Warnungen (Tab. 8) ist aber hierbei durchaus hilfreich.

Da sowohl Prasugrel als auch Ticagrelor das Blutungsrisiko im Vergleich zu Clopidogrel signifikant erhöhten (Tabellen 2 und 3, jeweils in Kombination mit ASS), sollten die beiden neuen Substanzen bei Patienten mit erforderlicher Langzeitantikoagulation (z. B. Vorhofflimmern) nicht oder nur mit sehr großer Zurückhaltung eingesetzt werden.

Somit ergibt sich das in Abb. 2 vorgeschlagene praktische Schema zum differenzierten Vorgehen. Da Prasugrel nur für eine PCI bzw. geplante PCI zugelassen ist, kann es derzeit nicht bei konservativem Vorgehen empfohlen werden.

Für konservatives Vorgehen bei ACS ist lediglich das Ticagrelor zugelassen (Abb. 2).

# Akutes Koronarsyndrom - ACS



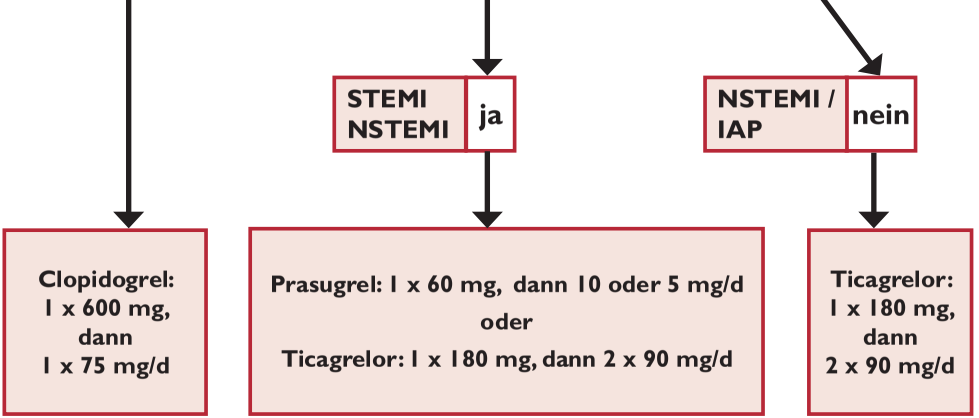



*Abbildung 2 : Praxisorientiertes Vorgehen bei ACS:*
*Nach Anamnese und orientierender Untersuchung sollte das EKG so schnell wie möglich beim ersten medizinischen Kontakt geschrieben werden, also durch den Notarzt bzw. geschulten Sanitäter vor Ort oder im Falle einer Selbsteinweisung in der Notaufnahme oder in der Praxis. Bei gesicherter Diagnose sollte dann ASS und Heparin sofort verabreicht werden. Der Rettungswagen sollte immer ein Zentrum mit Herzkatheterlabor und 24/7 PCI-Bereitschaft anfahren. Bei kurzen Transportzeiten (< 30 Minuten) ist es vertretbar, den zur dualen Plättchenhemmung geeigneten ADP-Rezeptorantagonisten dann erst im Herzkatheter auszuwählen. Bei längeren Transportzeiten ist es aus Gründen der Logistik am einfachsten, wenn der Notarzt erst einmal Clopidogrel verabreicht; die Umstellung auf Prasugrel oder Ticagrelor erfolgt dann im Herzkatheter. Eine Vorhaltung aller drei ADP-Rezeptorantagonisten im Notarztwagen ist nicht praktikabel. Patienten mit STEMI sollten leitliniengemäß innerhalb von 90-120 Minuten einer primären PCI zugeführt werden. Falls dieses Zeitfenster absehbar nicht einhaltbar ist, sollte sofort eine Thrombolyse eingeleitet werden. Patienten mit NSTE-ACS werden gemäß den Leitlinien nach Dringlichkeit bzw. Indikation einer Herzkatheteruntersuchung stratifiziert. In dringenden Fällen sollte Prasugrel oder Ticagrelor verabreicht werden, bei erst später oder gar nicht geplanter Herzkatheteruntersuchung kommt derzeit nur Ticagrelor in Betracht.*

## 7. Quintessenz

**Für Patienten mit akutem Koronarsyndrom:**

1. Die duale Plättchenhemmung (ASS + $P2Y_{12}$-Inhibitor) ist Leitlinienstandard.
2. Das individuelle Ansprechen auf Clopidogrel ist genetisch bedingt unterschiedlich - und daher unsicher.
3. In Gegensatz hierzu sind die modernen $P2Y_{12}$-Inhibitoren (Prasugrel/Ticagrelor) unabhängig von der Genetik, wirksamer und sollen daher primär eingesetzt werden.
4. Dies gilt insbesondere auch nach Stentthrombosen unter Clopidogrel.
5. Das Risiko einer fatalen Blutung liegt im Promillbereich und ist sowohl für Prasugrel (unter Beachtung der Kontraindikationen und Warnungen) als auch für Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel nicht erhöht.
6. Clopidogrel soll nur noch bei Kontraindikationen gegen Prasugrel und Ticagrelor gegeben werden.
7. Die Dauer der dualen Thrombocytenaggregationshemmung nach ACS beträgt 12 Monate - und zwar unabhängig davon ob bzw. welcher Stent implantiert wurde.
8. Eine Umstellung von Prasugrel/Ticagrelor auf Clopidogrel aus ökonomischen Gründen sollte nicht erfolgen, da ein Regress aufgrund der Arzneimittel-Richtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses - weder für das Prasugrel noch für das Ticagrelor - zu erwarten ist.

**Für Patienten mit stabiler KHK:**

1. Die Monotherapie mit ASS ist grundsätzlich Dauertherapie (Differenziertes Vorgehen bei Langzeit-Antikoagulation)
2. Nach Stentimplantation: Dauer der dualen Thrombocytenaggregationshemmung mit Clopidogrel :
   - 4 Wochen nach unbeschichteten Stents (BMS)
   - mindestens 6 Monate nach Medikamente freisetzenden Stents (DES)
3. Weder Prasugrel noch Ticagrelor ist (in Ermangelung von Daten) bei stabiler KHK zugelassen.

## Literatur


1. Bruckenberger E. Herzbericht 2010. Hannover, *ISBN 978-3-00-035553-0*. 2011

2. Statistisches Bundesamt. http://www.destatis.de

3. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2010;31:2501-2555

4. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van de Werf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2011;32:2922-2932

5. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without st-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345:494-502

6. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Lewis BS, Murphy SA, McCabe CH, Braunwald E. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: The pci-CLARITY study. *JAMA.* 2005;294:1224-1232

7. Wiviott SD, Antman EM, Braunwald E. Prasugrel. *Circulation.* 2010;122:394-403

8. Silber S, Helms TM, Garlichs C, Arntz HR, Weil J, Ince H, Klingenheben T, Hoffmann S, Boudriot E, Steiger H, Zugck C. Prasugrel in der Akut- und Nachbehandlung des akuten Koronarsyndroms: Wie ist der aktuelle Stand ? *Dtsch Med Wochenschr.* 2011;136:782-785

9. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001-2015

10. Gaglia MA, Jr., Waksman R. Overview of the 2010 food and drug administration cardiovascular and renal drugs advisory committee meeting regarding ticagrelor. *Circulation.* 2011;123:451-456

11. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA. Ticagrelorversus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045 - 1057

12. FDA, U.S. Food and drug administration, announces new boxed warning on Plavix, alerts patients, health care professionals to potential for reduced effectiveness. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm204253.htm. 2010

13. Holmes MV, Perel P, Shah T, Hingorani AD, Casas JP. Cyp2c19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;306:2704-2714

14. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiebusch P, Bestehorn HP, Büttner HJ, Neumann FJ. Cytochrome p450 2c19 681g>a polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1925-1934

15. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL, 3rd, Kluk MJ, Angiolillo DJ, Kereiakes DJ, Isserman S, Rogers WJ, Ruff CT, Contant C, Pencina MJ, Scirica BM, Longtine JA, Michelson AD, Sabatine MS. Dosing clopidogrel based on cyp2c19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA*. 2011;306:2221-2228

16. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360:354-362

17. Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J, Husted S, Katus H, Steg PG, Shah SH, Becker RC. Effect of cyp2c19 and abcb1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: A genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet.* 2010;376:1320-1328

18. 1Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, Montalescot G, Riesmeyer J, Weerakkody G, Winters KJ, Warmke JW, McCabe CH, Braunwald E. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Design and rationale for the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel thrombolysis in myocardial infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J.* 2006;152:627-635

19. James S, Akerblom A, Cannon CP, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington R, Becker R, Wallentin L. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral p2y(12) receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J.* 2009;157:599-605

20. Silber S. A new and rapid scoring system to assess the scientific evidence from clinical trials. *J Interv Cardiol.* 2006;19:485-492

21. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA.* 1991;266:93-98

22. Sleight P. Debate: Subgroup analyses in clinical trials: Fun to look at - but don't believe them! *Current controlled trials in cardiovascular medicine.* 2000;1:25-27

23. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM. 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;373:723-731

24. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, Emanuelsson H, Finkelstein A, Husted S, Katus H, Kilhamn J, Olofsson S, Storey RF, Weaver WD, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with st-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation.* 2010;122:2131-2141

25. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM. 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. *Circulation.* 2008;118:1626-1636

26. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L. Ticagrelor vs. Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: A substudy from the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J.* 2010;31:3006-3016

27. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2005;293:2126-2130

28. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, Van de Werf F, Downey WE, Scirica BM, Murphy SA, Antman EM. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: A subanalysis of a randomised trial. *Lancet.* 2008;371:1353-1363

29. De Servi S, Savonitto S. How to explain the reduced cardiovascular mortality in the ticagrelor arm of the PLATO trial? *Int J Cardiol.* 2011;149:265-267

30. Serebruany VL, Atar D. The PLATO trial: Do you believe in magic? *Eur Heart J.* 2010;31:764-767

31. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: Results from the PLATO (platelet inhibition and patient outcomes) trial.
*J Am Coll Cardiol.* 2011;57:672-684

32. Parodi G, Bellandi B, Venditti F, Carrabba N, Valenti R, Migliorini A, Grassellini S, Ramazzotti E, Antoniucci D. Residual platelet reactivity, bleedings, and adherence to treatment in patients having coronary stent implantation treated with prasugrel.
*Am J Cardiol.* 2012;109:214-218

33. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, French J, Held C, Horrow J, Husted S, Lopez-Sendon J, Lassila R, Mahaffey KW, Storey RF, Harrington RA, Wallentin L. Bleeding complications with the p2y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial.
*Eur Heart J.* 2011;32:2933-2944

34. de Lemos JA, Brilakis ES. No free lunches: Balancing bleeding and efficacy with ticagrelor.
*Eur Heart J.* 2011;32:2919-2921

35. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: An analysis of two randomised trials.
*Lancet.* 2009;374:989-997

36. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ, Mahaffey KW, Angiolillo DJ, Husted S, Cannon CP, James SK, Kilhamn J, Steg PG, Harrington RA, Wallentin L. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: Insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial.
*Circulation.* 2012;125:978-986

37. Lahoud R, Howe M, Krishnan SM, Zacharias S, Jackson EA. Effect of use of combination evidencebased medical therapy after acute coronary syndromes on long-term outcomes. *Am J Cardiol.* 2012;109:159-164

38. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. Esc guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: The task force for the management of acute coronary

syndromes (ACS) in patients presenting without persistent st-segment elevation of the european society of cardiology (ESC).
*Eur Heart J.* 2011;32:2999-3054

39. Gemeinsamer Bundesausschuss. http://www.g-ba.de.

40. Mueller EA, Kirch W. Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Verfahrensweise und Entscheidungsgrundlagen.
*Dtsch Med Wochenschr.* 2012;137:78-82

41. Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Therapiehinweis zu Prasugrel.
*Deutsches Ärzteblatt.* 2010;42:A2070

42. IQWiG, http://www.iqwig.de.

## Korrespondenzanschriften:

**Prof. Dr. med. Sigmund Silber**

Kardiologische Praxis und Praxisklinik

Herzzentrum an der Isar

Am Isarkanal 36

81379 München

Email sigmund@silber.com

**Geschäftsstelle BIK e.V.**

Vorster Heidweg 17

47661 Issum

Telefon 02835 / 4479984

Email bik@bikardio.de

Internet www.bikardio.de

BIK

**B**erufsverband

**I**nterventioneller

**K**ardiologen