# Prasugrel (Efient) – leitliniengerechte Therapie mit dem neuen Plättchenhemmer

Thomas Wetzel

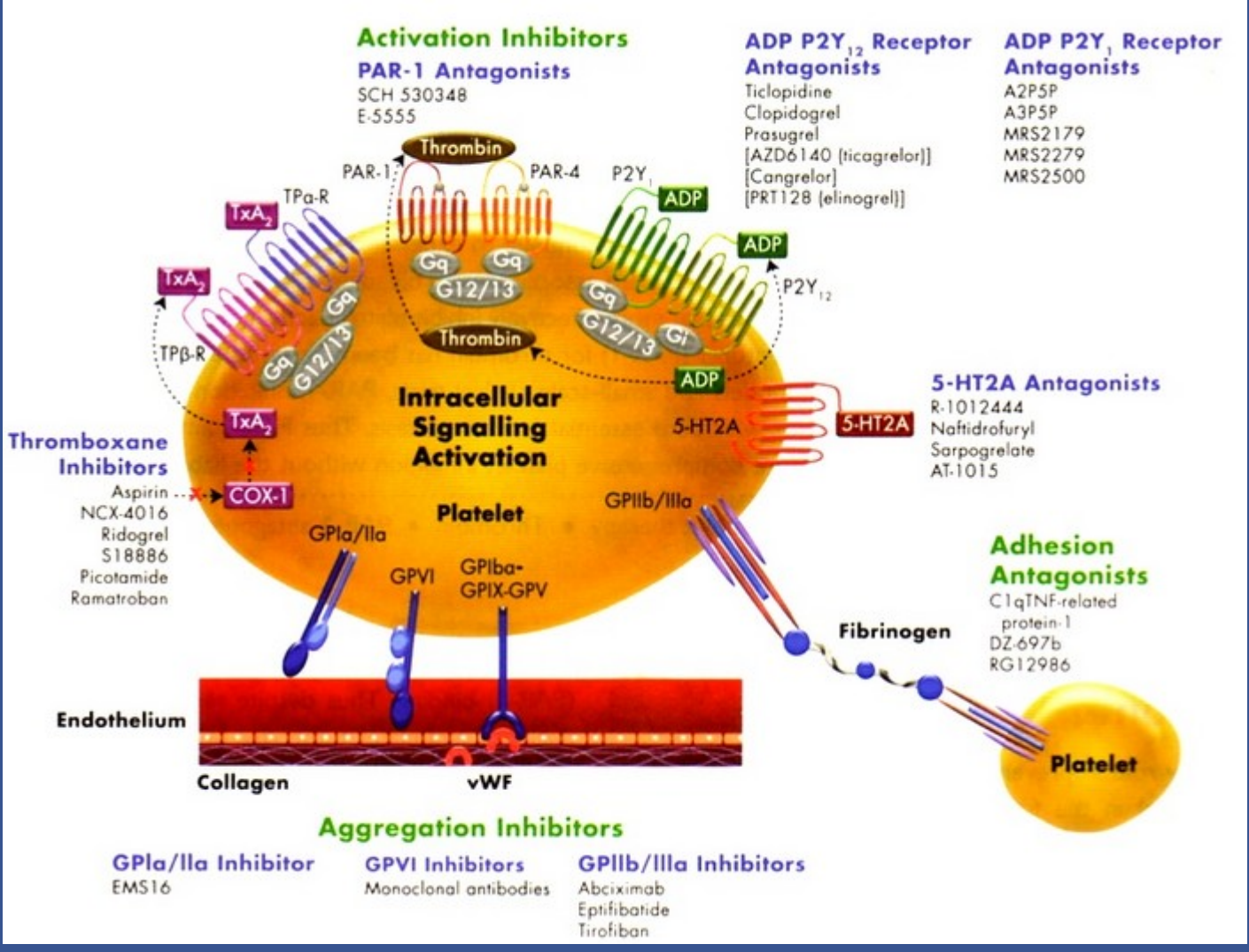
Gemeinschaftspraxis für Kardiologie Dortmund

Dortmund, 10. November 2011

# Gliederung

- TRITON-TIMI-38-Studie
- Neue Leitlinien (08/2011)
- Pharmakologische Aspekte, Hyporesponder, Interaktionen mit PPI

# Rezeptoren am Thrombozyten




Dominick J. A. et al., *Eur Heart J 2010*; 31, 17-25

# Übersicht: Plättchenhemmer

- **Cyclooxygenase-Hemmstoffe/Thromboxan A2-Inhibitoren:**
  - ASS

- **ADP-Hemmer/P2Y12-Rezeptorantagonisten:**
  - Thienopyridine:

    1. Generation: Ticlopidin (Tiklyd)

    2. Generation: Clopidogrel (Plavix, Iscover)

    3. Generation: Prasugrel (Efient) (TRITON-TIMI-38)

  - Ticagrelor (PLATO)

# Historische Entwicklung

**Akutes Koronarsyndrom (ACS):**

**Reduktion ischämischer Ereignisse**

- **ASS** **ca. 22 %** **(Antiplatelet Trialists Collaboration *BMJ* 1994)**
- **Plus Clopidogrel** **20 %** **(Yusuf et al. *NEJM* 2001)**
- **Plus Prasugrel** **?** **(TRITON-TIMI 38)**

# TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet InhibitioN with Prasugrel

**(Studie zur Beurteilung der Verbesserung der therapeutischen Ergebnisparameter durch Optimierung der Thrombozytenaggregationshemmung mit Prasugrel)**

## TRITON-TIMI 38

Studie gesponsert von Daiichi Sankyo Company, Limited und Eli Lilly and Company

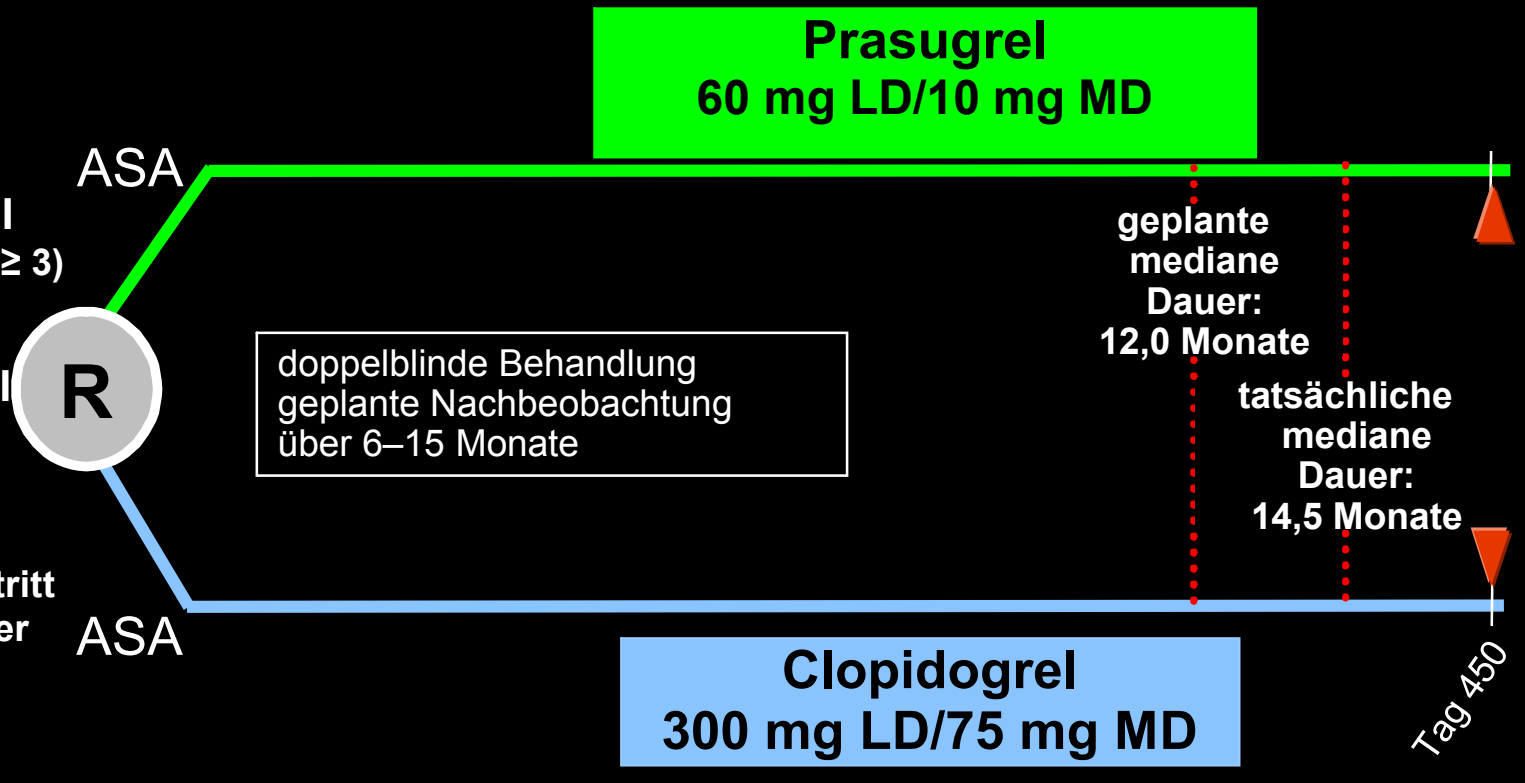
# TRITON-TIMI 38: Studiendesign und primäre Endpunkte der Wirksamkeit

13.608 Pt:

**Inst. AP/NSTEMI**
**(TIMI-Risikoscore ≥ 3)**

**und geplante PCI**

**STEMI**
**(primäre PCI ≤ 12 Stunden nach Eintritt der Symptome oder innerhalb von 14 Tagen nach einem STEMI)**



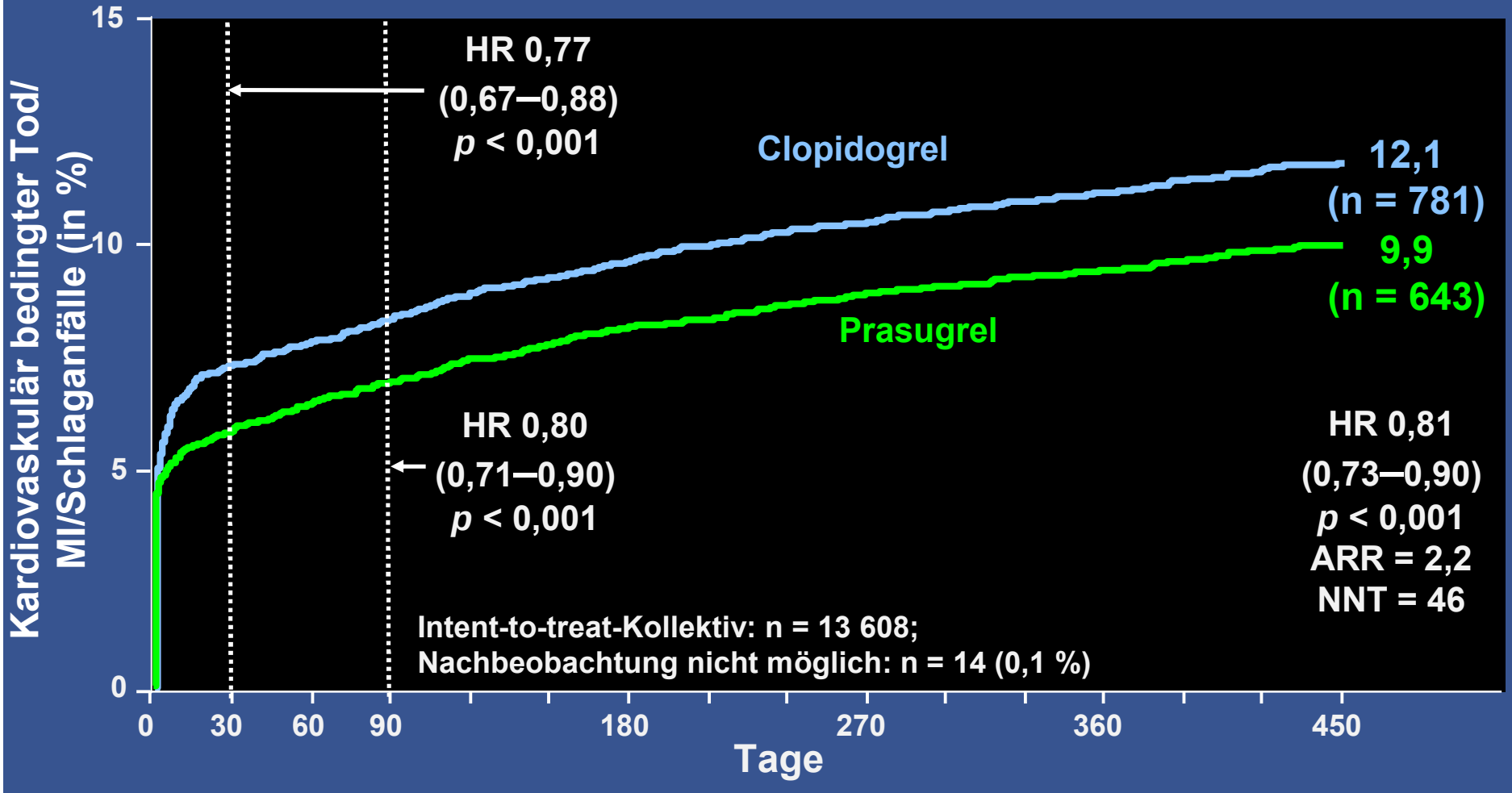

**Primärer Wirksamkeitsendpunkt: kombinierter Endpunkt aus der Rate an kardiovaskulär = bedingten Todesfällen, nicht letalen Myokardinfarkten oder nicht letalen Schlaganfällen**

**Wichtigster Sicherheitsendpunkt: nicht CABG-assoziierte schwere Blutung gemäß TIMI**

ASA = Acetylsalicylsäure; CABG = koronare Bypassoperation; LD = Aufsättigungsdosis; MD = Erhaltungsdosis
MI = Myokardinfarkt; NSTEMI = Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung; PCI = perkutane Koronarintervention
R = Randomisierung; STEMI = Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung; TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction
inst. AP = instabile Angina pectoris; UTVR = Urgent Target Vessel Revascularization (dringliche Revaskularisierung des Zielgefäßes)

Wiviott S. D. et al. *New Engl J Med* 2007;357:2001-2015
Wiviott S. D. et al. *Am Heart J* 2006;152:627-635

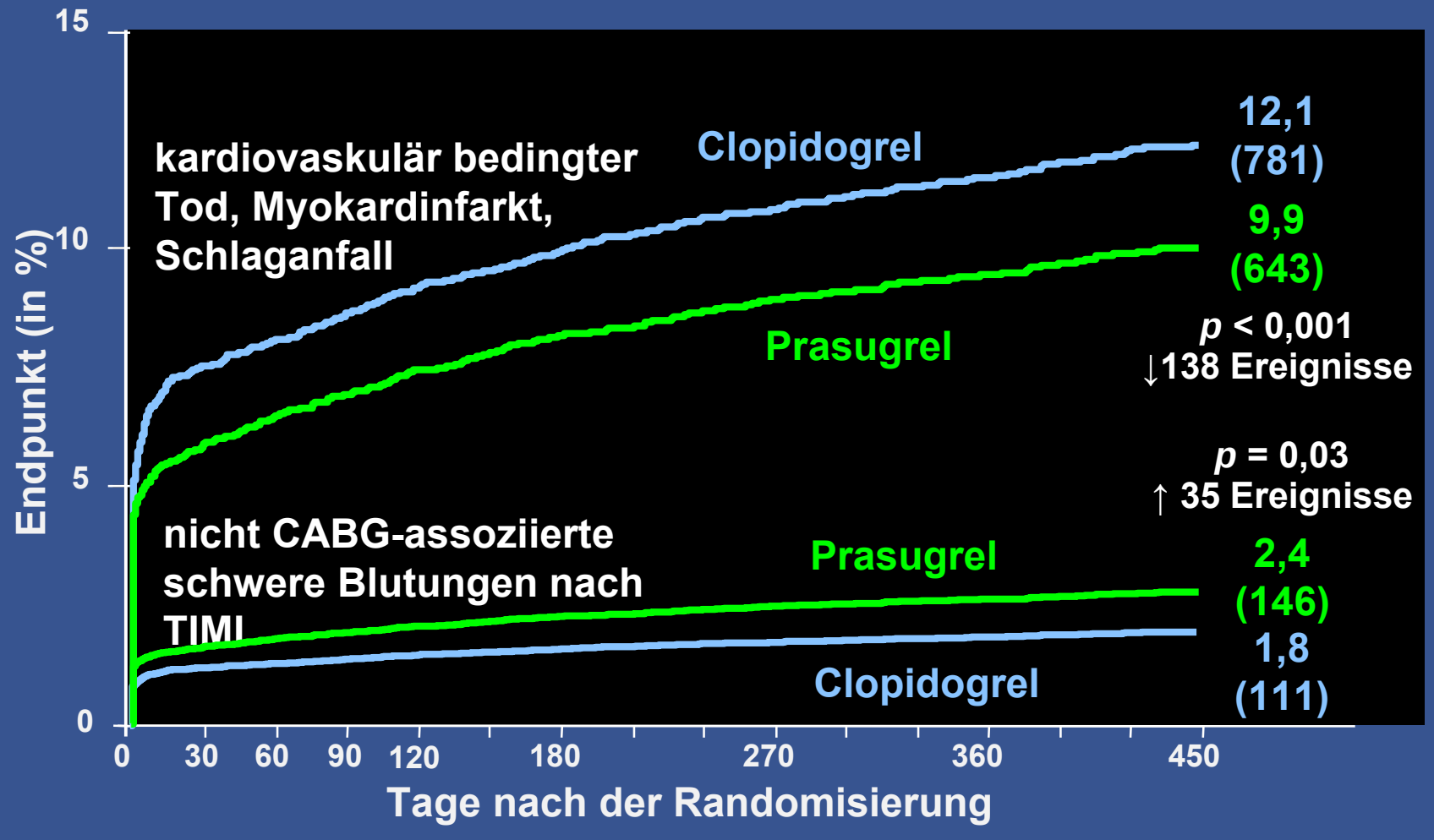
# TRITON-TIMI 38: Primärer Endpunkt im gesamten ACS-Kollektiv




ACS = akutes Koronarsyndrom; ARR = absolute Risikoreduktion; KV = kardiovaskulär; HR = Hazard Ratio; MI = Myokardinfarkt
NNT = Number Needed to Treat (benötigte Zahl Behandelter)

Wiviott S. D. *et al.* *New Engl J Med* 2007;357:2001-2015

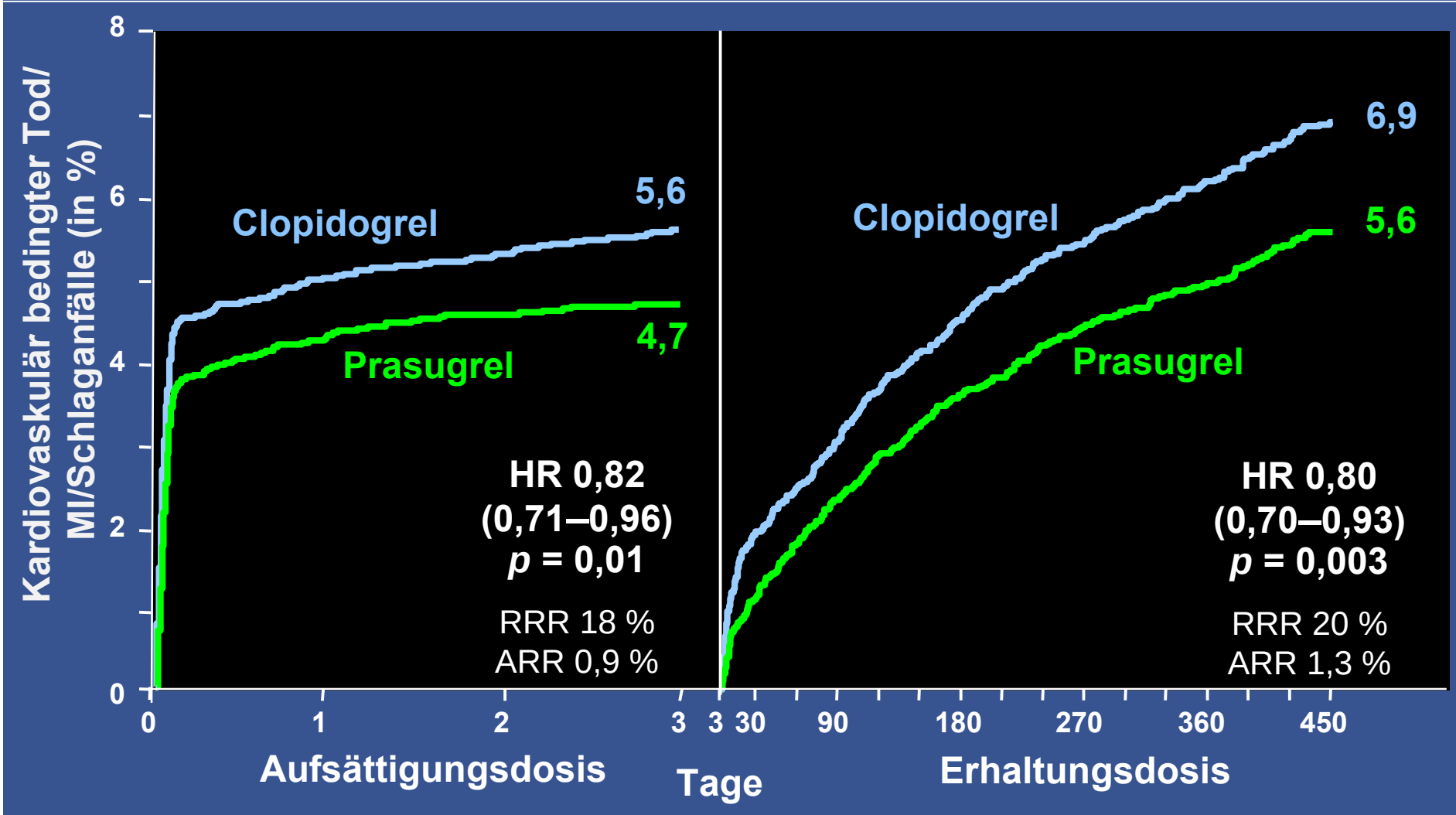
# TRITON-TIMI 38: Daten der wichtigsten Studienendpunkte (alle ACS-Patienten)




CABG = koronare Bypassoperation; KV = kardiovaskulär; MI = Myokardinfarkt
TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction

Wiviott S. D. *et al.* *New Engl J Med* 2007;357:2001-2015

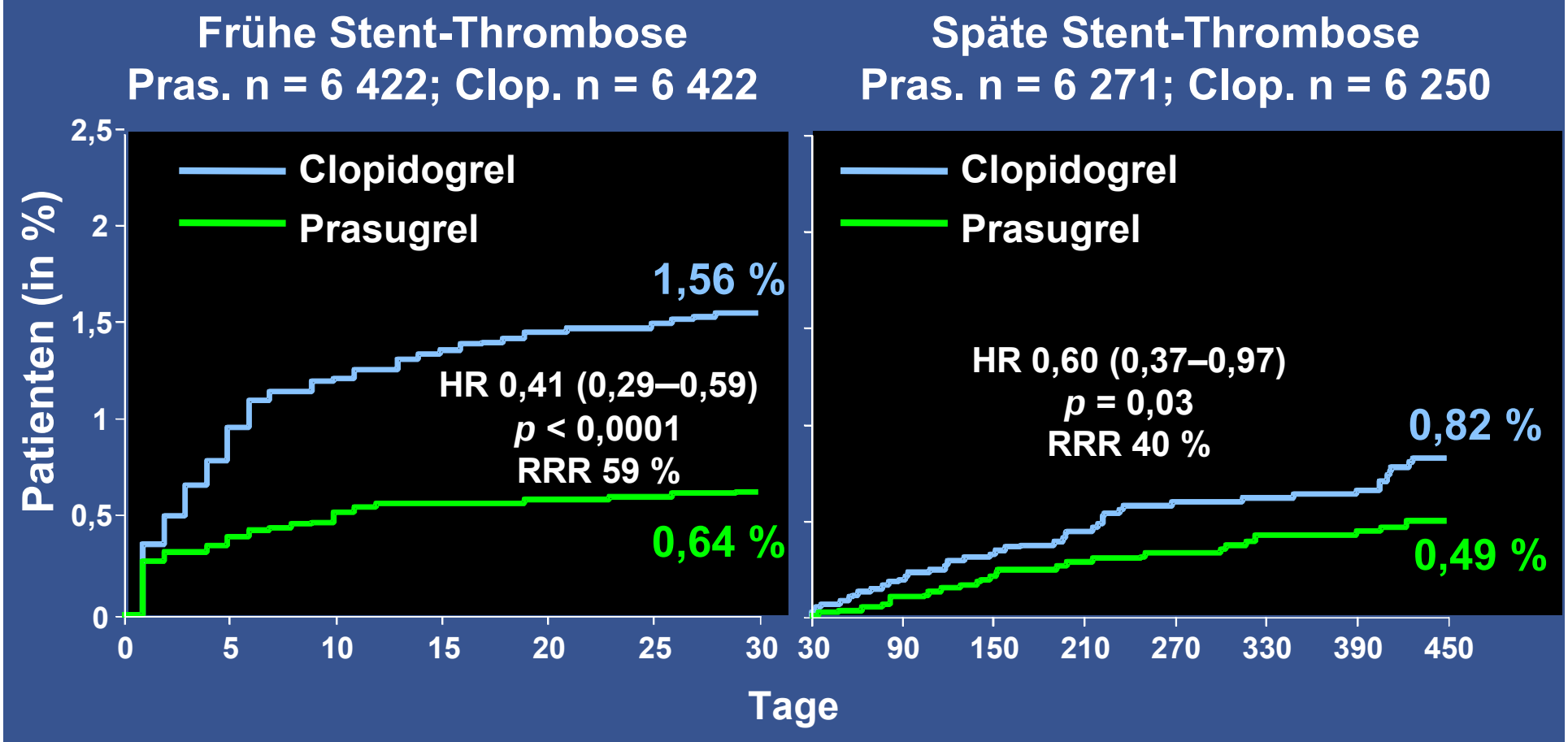
# TRITON-TIMI 38: Eintritt des Nutzens (primärer Endpunkt; Landmark-Analyse aller ACS-Patienten nach 3 Tagen)




ARR = absolute Risikoreduktion; KV = kardiovaskulär; HR = Hazard Ratio;
MI = Myokardinfarkt; RRR = relative Risikoreduktion

Wiviott S. D. *et al.* *New Engl J Med* 2007;357:2001-2015

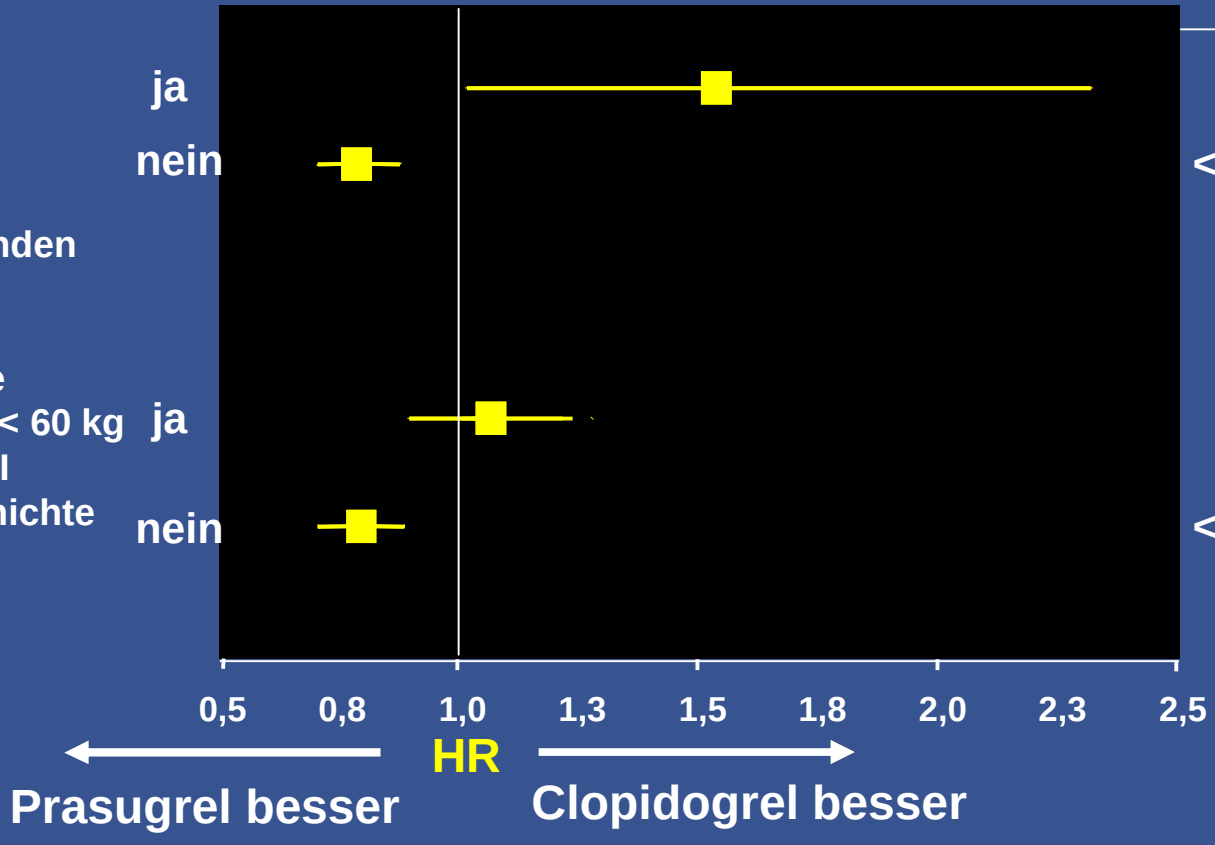
# TRITON-TIMI 38: Eindeutige/wahrscheinliche Stent-Thrombose gemäß ARC: Landmark-Analyse nach 30 Tagen (alle Stents)




ARC = Academic Research Consortium; HR = Hazard Ratio
RRR = relative Risikoreduktion

Wiviott S. D. *et al. Lancet* 2008;371:1353-1363

# TRITON-TIMI 38: Post-hoc-Analysen des klinischen Netto-Nutzens in ausgewählten Untergruppen



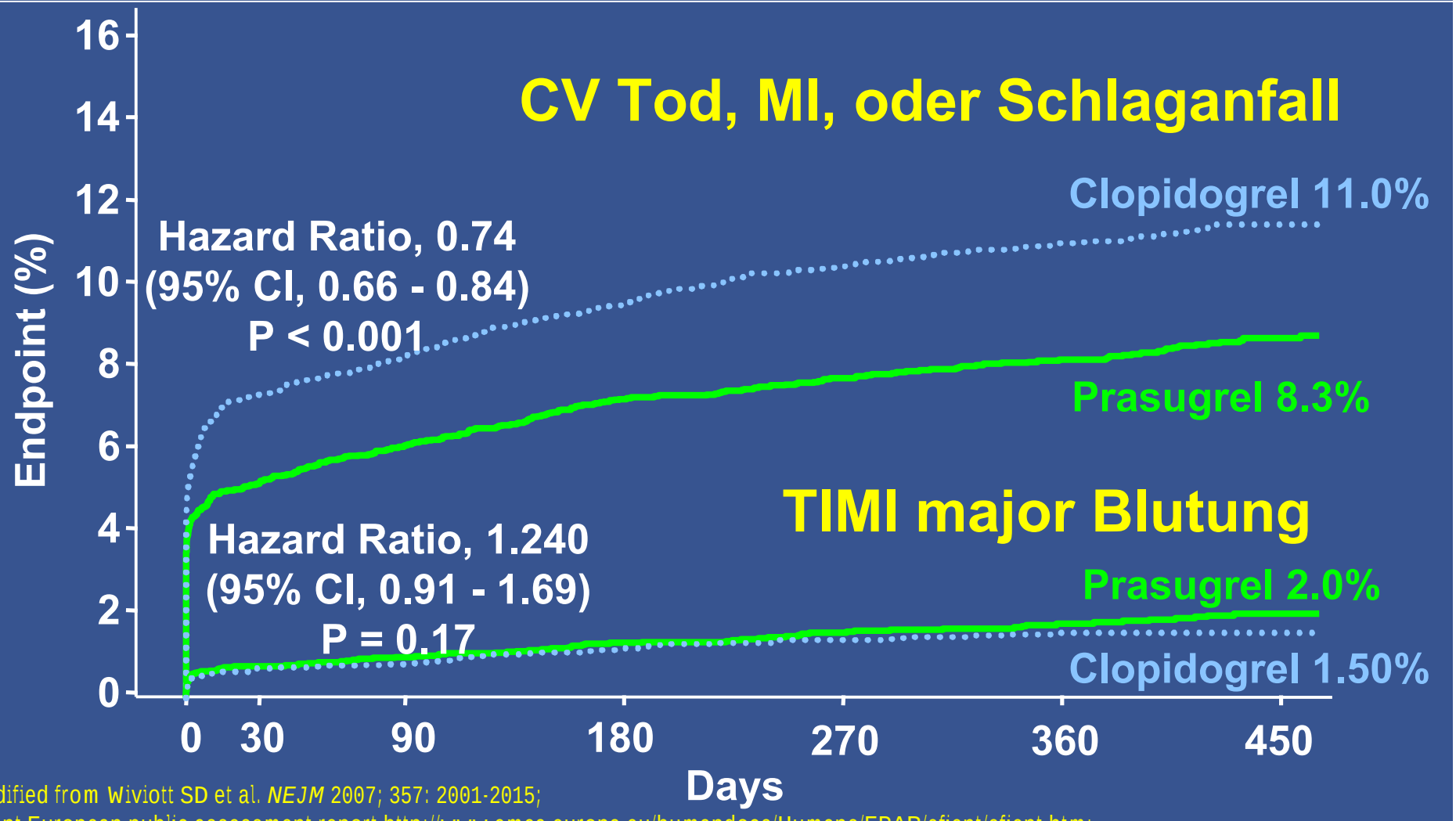

| | | *p*-* Wert | *p*-** Interaktion |
|---|---|---|---|
| Schlaganfälle oder TIA in der Vorgeschichte | ja | 0,04 | - |
| | nein | < 0,001 | 0,006 |
| Einer der folgenden Faktoren: | | | |
| Alter ≥ 75 Jahre | | | |
| Körpergewicht < 60 kg | ja | 0,43 | - |
| Schlaganfälle/TI in der Vorgeschichte | nein | < 0,001 | 0,006 |

* Testet HR = 1,0 innerhalb der Untergruppen; ** Testet die Gleichheit des HR zwischen den Untergruppen

MI = Myokardinfarkt; HR = Hazard Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke
TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction

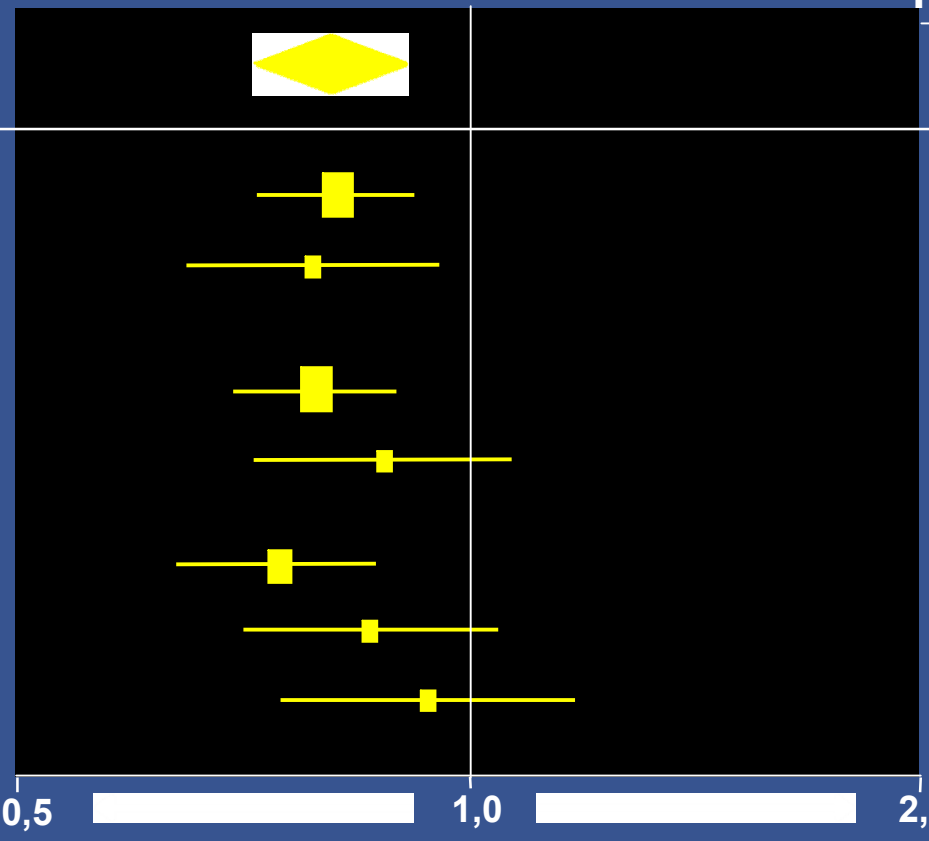
Wiviott S. D. *et al. N Engl J Med* 2007;357:2001-2015

# Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg und ohne TIA/Schlaganfall




Modified from Wiviott SD et al. *NEJM* 2007; 357: 2001-2015;
Efient European public assessment report http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/efient/efient.htm;
Presentation Cardiovascular & Renal Drugs Advisory Committee Meeting, February 3, 2009:
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/slides/2009-4412s1-02-sponsor.pdf

# TRITON-TIMI 38: Analyse wichtiger Untergruppen hinsichtlich des primären Endpunktes (kardiovaskulär bedingter Tod/MI/Schlaganfälle)




| | Risiko-reduktion (%) | Anzahl Patienten |
|---|---|---|
| INSGESAMT | 19 | 13 608 |
| Inst.AP/NSTEMI | 18 | 10 074 |
| STEMI | 21 | 3 534 |
| Männlich | 21 | 10 085 |
| Weiblich | 12 | 3 523 |
| < 65 | 25 | 8 322 |
| Alter 65–74 | 14 | 3 477 |
| ≥ 75 | 6 | 1 809 |

HR = Hazard Ratio; MI = Myokardinfarkt; NSTEMI = Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung); inst. AP = instabile Angina pectoris

Wiviott S. D. *et al.* *New Engl J Med* 2007;357:2001-2015

# TRITON-TIMI 38: Analyse des primären Endpunktes bei den Kohorten mit inst. AP/NSTEMI und STEMI

| Kohorte | Hazard Ratio* (95 %-KI) | *p*-Wert |
|---|---|---|
| Inst. AP/NSTEMI | 0,82 (0,73–0,93) | 0,002 |
| STEMI | 0,79 (0,65–0,97) | 0,02 |

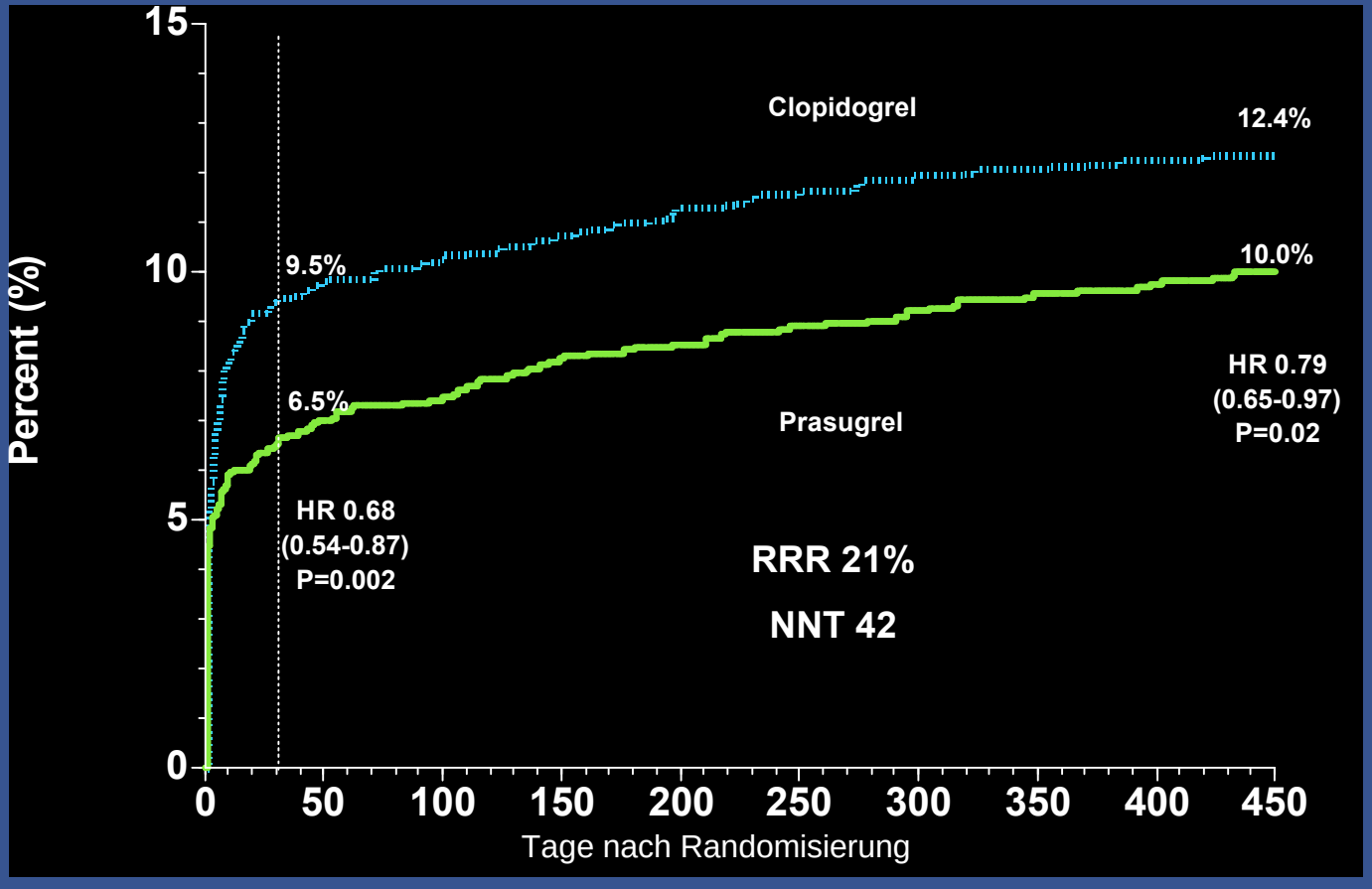
*Hazard Ratio für Prasugrel versus Clopidogrel

KI = Konfidenzintervall; NSTEMI = Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung; STEMI = Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung; inst. AP = instabile Angina pectoris

Wiviott S. D. *et al.* *New Engl J Med* 2007;357:2001-2015

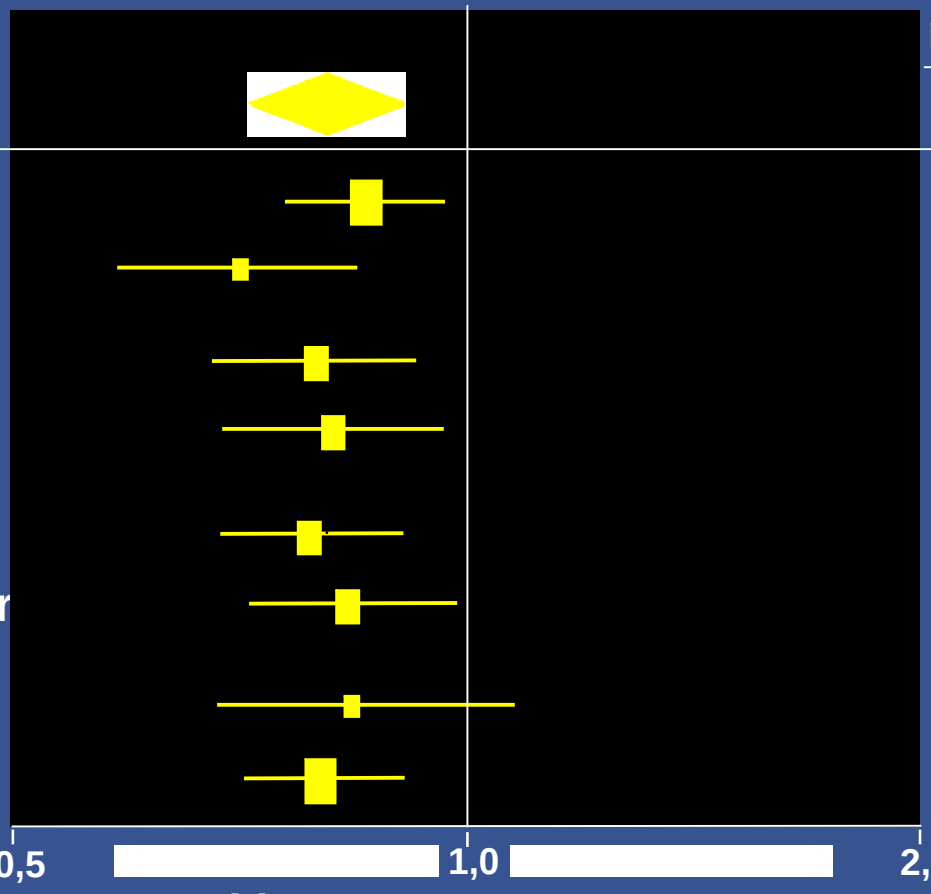
# TRITON-TIMI 38 – Gesamte STEMI Kohorte

Primärer Endpunkt: kombinierter Endpunkt aus der Rate an kardiovaskulär bedingten Todesfällen, nicht letalen Myokardinfarkten oder nicht letalen Schlaganfällen




Montalescot G, *et al.* Prasugrel compared with Clopidogrel in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction in TRITON-TIMI 38. ESC 2008 Eur Heart J . 2008; 29 :334.

# TRITON-TIMI 38: Analyse wichtiger Untergruppen hinsichtlich des primären Endpunktes (kardiovaskulär bedingter Tod/MI/Schlaganfälle)

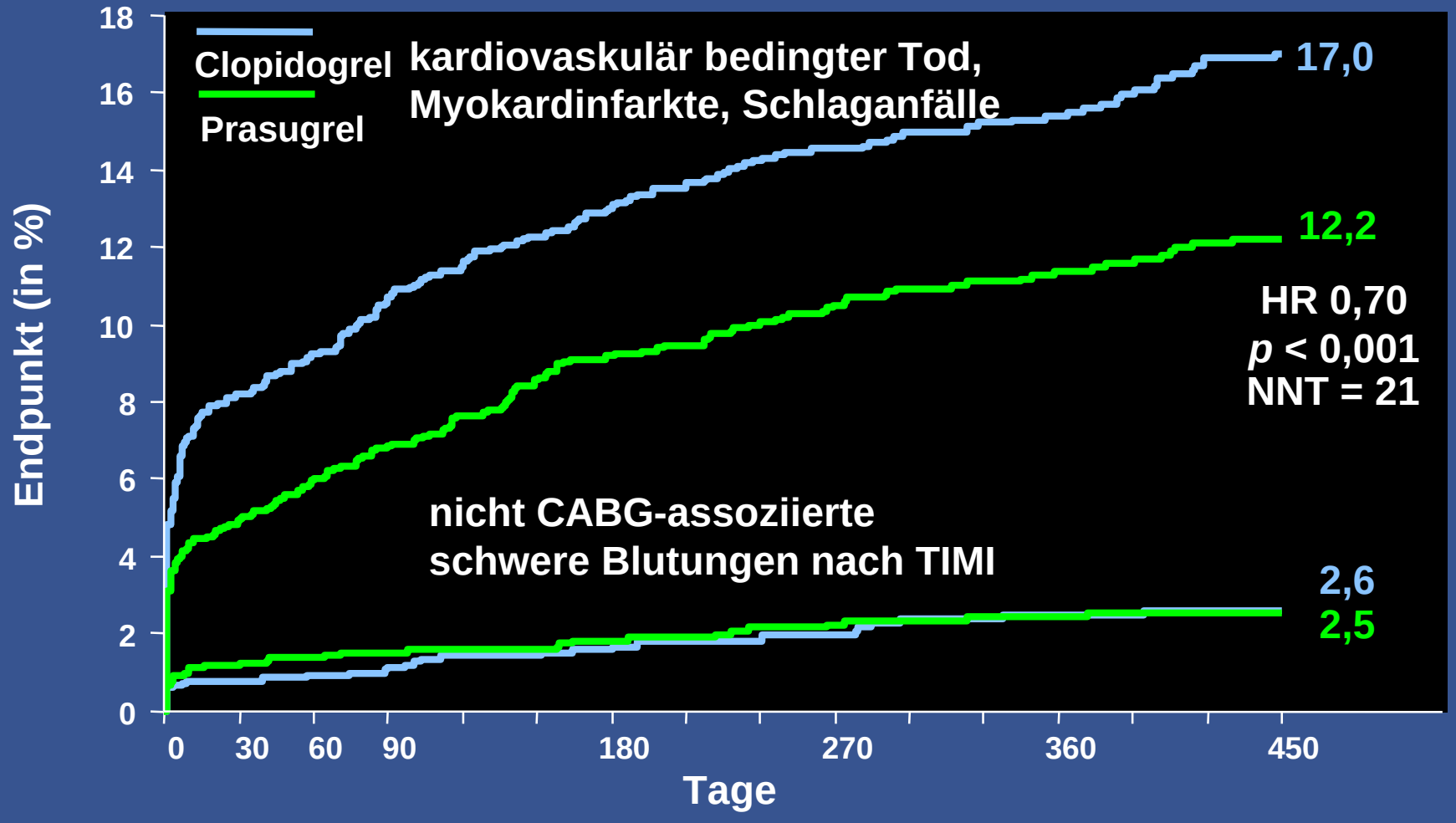



| | Risiko-reduktion (%) | Anzahl Patienten |
|---|---|---|
| Insgesamt | 19 | 13 608 |
| Kein DM | 14 | 10 462 |
| DM | 30 | 3 146 |
| BMS | 20 | 6 461 |
| DES | 18 | 6 383 |
| GP-Hemmer | 21 | 7 414 |
| Kein GP-Hemmer | 16 | 6 194 |
| KrCl < 60 ml/min | 14 | 1 490 |
| KrCl ≥ 60 ml/min | 20 | 11 890 |

MI = Myokardinfarkt; DM = Diabetes mellitus; BMS = Bare-Metal-Stent; DES = Drug-Eluting Stent (medikamenten-beschichteter Stent; GP-Hemmer = Glykoprotein-IIb/IIIa-Hemmer
KrCl = Kreatinin-Clearance; HR = Hazard Ratio

Wiviott S. D. *et al.* *New Engl J Med* 2007;357:2001-2015

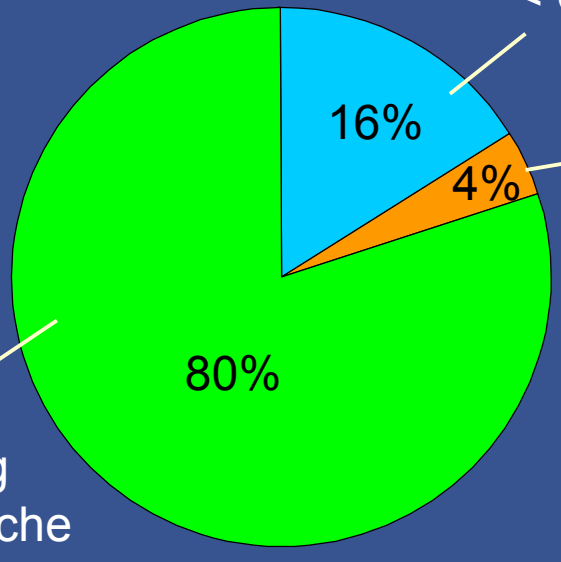
# TRITON-TIMI 38: Analyse der Untergruppe der Diabetiker (n = 3146)




CABG = koronare Bypassoperation; KV = kardiovaskulär; HR = Hazard Ratio; MI = Myokardinfarkt
NNT= Number Needed to Treat (benötige Zahl Behandelter); TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction

**Adaptiert nach Antman E. M. *et al.* American Heart Association Scientific Sessions; 4.–7. Nov. 2007; Orlando, Florida, USA**

# Wichtige Hinweise zur Anwendung von Efient® (Prasugrel): TRITON-TIMI 38 Studienpopulation




Patienten ≥ 75 Jahre **oder** < 60 kg Körpergewicht

Transitorische ischämische Attacke (TIA) oder Schlaganfall in der Anamnese

Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg *keine* transitorische ischämische Attacke (TIA), *kein* Schlaganfall in der Anamnese

Wiviott SD et al. *NEJM* 2007;357:2001-2015

# Wichtige Hinweise zur Anwendung von Efient® (Prasugrel)

| | Initialdosis Efient | Erhaltungs-dosis Efient |
|---|---|---|
| ≥ 60kg und < 75 Jahre<br>ohne TIA/Schlaganfall in der Anamnese | 60mg<br>einmalig | 10mg<br>1x tägl. |
| < 60kg | 60mg<br>einmalig | 5mg<br>1x tägl. |

**Therapie mit Efient im Allgemeinen nicht empfohlen**

**Nur nach sorgfältiger individueller Nutzen-Risiko-Abschätzung durch den verschreibenden Arzt**

| | | |
|---|---|---|
| ≥ 75 Jahre | 60mg<br>einmalig | 5mg<br>1x tägl. |

**Kontraindikation bei TIA oder Schlaganfall in der Anamnese**

Fachinformation Efient® (Stand März 2009)

# TRITON-TIMI 38: Reduktion der Zahl ischämischer Ereignisse bei gleichzeitig erhöhter Blutungsrate

- Die relative Rate an schweren Blutungen nach den TIMI-Kriterien war unter Prasugrel höher als unter Clopidogrel (2,4 % versus 1,8 %; $p = 0{,}03$).
- Die Rate an lebensbedrohlichen Blutungen war erhöht (1,4 % versus 0,9 %; $p = 0{,}01$).
  - einschließlich der Rate an schweren, letalen Blutungen (0,4 % versus 0,1 %; $p = 0{,}002$)
- Die Rate an Blutungsepisoden in zeitlicher Nähe zur PCI und nach der PCI war erhöht.
- Bei CABG-Patienten kam es zu einer höheren Rate an schweren Blutungen in der Prasugrel-Behandlungsgruppe versus der Clopidogrel-Behandlungsgruppe (13,4 % versus 3,2 %; $p < 0{,}001$).

CABG = koronare Bypassoperation; PCI = perkutane Koronarintervention;
TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction

Wiviott S. D. *et al.* *New Engl J Med* 2007;357:2001-2015

# TRITON-TIMI 38: Fazit

- Im Rahmen der Studie TRITON-TIMI 38 wurde nachgewiesen, dass Prasugrel wirksamer ist hinsichtlich der Prävention ischämischer Ereignisse als Clopidogrel in dem von der FDA zugelassenen Dosierungsschema bei ACS-Patienten mit mäßigem bis hohem Risiko, bei denen eine PCI geplant ist.
- Prasugrel erwies sich als deutlich wirksamer hinsichtlich der Prävention von Stent-Thrombosen als Clopidogrel in den von der FDA zugelassenen Dosierungen.
- Bezogen auf die „Optimale Kohorte“ (< 75 Jahre, ≥ 60 Kg, keine TIA bzw. kein Schlaganfall in der Vorgeschichte) betrug die RRR 26% bei einer NNT von 37. Es bestand kein erhöhtes Blutungsrisiko im Vergleich zu Clopidogrel.
- Die Analyse des klinischen Netto-Nutzens (Prasugrel versus Clopidogrel) fiel deutlich zugunsten von Prasugrel aus.

ACS = akutes Koronarsyndrom
PCI = perkutane Koronarintervention
NNT = Number needed to treat
RRR = relative Risikoreduktion

Wiviott S. D. *et al.* *New Engl J Med* 2007;357:2001-2015

# Guidelines on myocardial revascularization

**Eur Heart J 2010; 31,2501-2555 (ESC 2010)**

| NSTE-ACS | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Antiplatelet therapy** | | | | |
| | ASA | I | C | — |
| | Clopidogrel (with 600 mg loading dose as soon as possible) | I | C | — |
| | Clopidogrel (for 9–12 months after PCI) | I | B | 55 |
| | Prasugrel[d] | IIa | B | 246,247 |
| | Ticagrelor[d] | I | B | 248 |
| | + GPIIb–IIIa antagonists (in patients with evidence of high intracoronary thrombus burden) | | | |
| | Abciximab (with DAPT) | I | B | 249 |
| | Tirofiban, Eptifibatide | IIa | B | 55 |
| | Upstream GPIIb–IIIa antagonists | III | B | 65 |
| **Anticoagulation** | | | | |
| Very high-risk of ischaemia[e] | UFH (+GPIIb–IIIa antagonists) or | I | C | — |
| | Bivalirudin (monotherapy) | I | B | 251 |
| Medium-to-high-risk of ischaemia[e] | UFH | I | C | — |
| | Bivalirudin | I | B | 251 |
| | Fondaparinux | I | B | 250 |
| | Enoxaparin | IIa | B | 55, 60 |
| Low-risk of ischaemia[e] | Fondaparinux | I | B | 250 |
| | Enoxaparin | IIa | B | 55, 60 |

# Guidelines on myocardial revascularization

**Eur Heart J 2010; 31,2501-2555**

| STEMI | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Antiplatelet therapy** | | | | |
| | ASA | I | B | 55, 94 |
| | Clopidogrel[f] (with 600 mg loading dose as soon as possible) | I | C | — |
| | Prasugrel[d] | I | B | 246, 252 |
| | Ticagrelor[d] | I | B | 248, 253 |
| | + GPIIb–IIIa antagonists (in patients with evidence of high intracoronary thrombus burden) | | | |
| | Abciximab | IIa | A | 55, 94 |
| | Eptifibatide | IIa | B | 259, 260 |
| | Tirofiban | IIb | B | 55, 94 |
| | Upstream GPIIb–IIIa antagonists | III | B | 86 |
| **Anticoagulation** | | | | |
| | Bivalirudin (monotherapy) | I | B | 255 |
| | UFH | I | C | — |
| | Fondaparinux | III | B | 256 |

# ACC/AHA-Leitlinien 2009

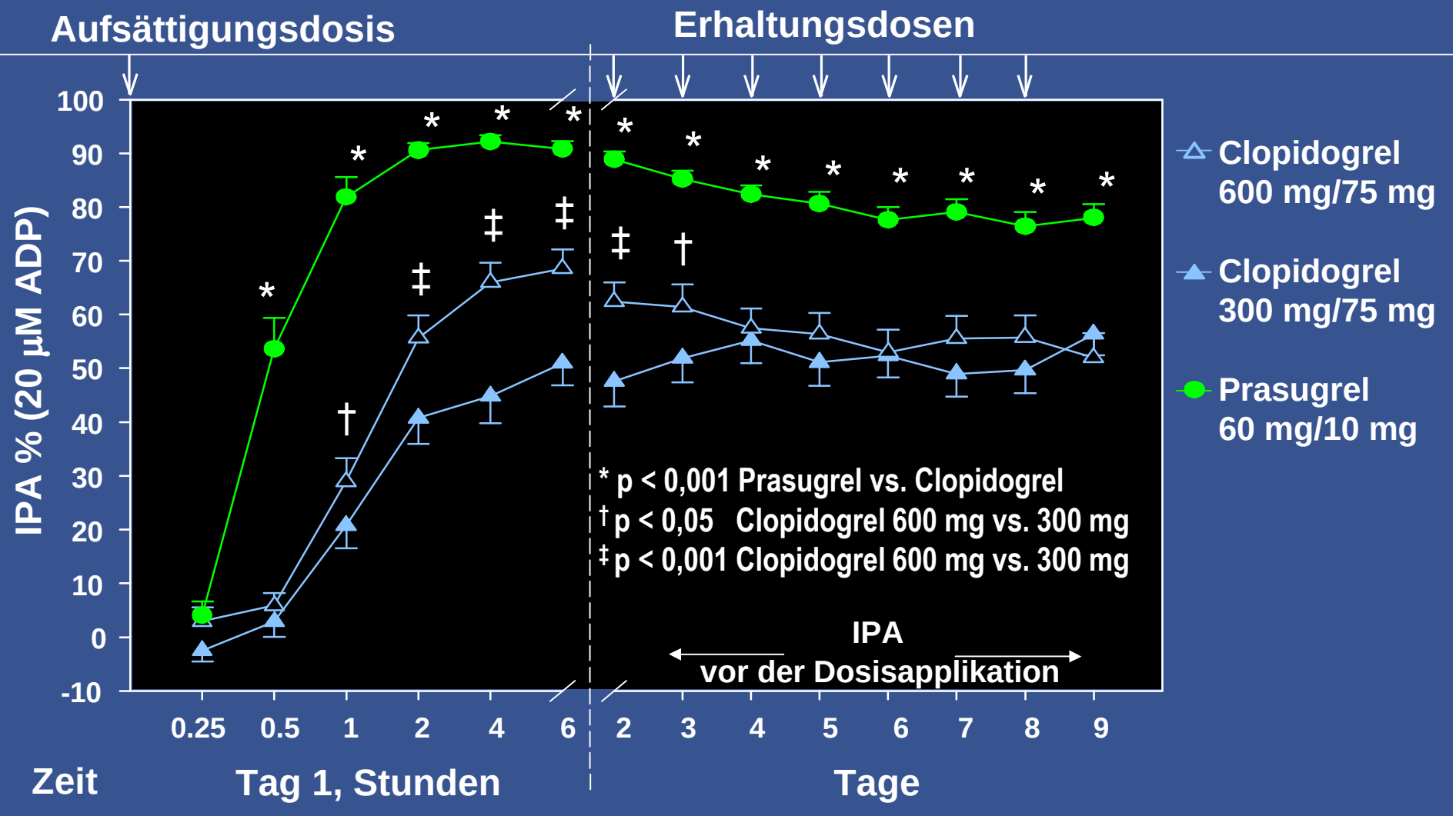
- STEMI: Klasse I, Evidenz B
- IAP/NSTEMI: Klasse I, Evidenz B

# Leitlinien: Take home message

Prasugrel ist Plättchenhemmer der 1. Wahl i.R. der Koronarintervention (PTCA) bei Patienten mit:

- STEMI
- N-STEMI-ACS und Diabetes mell.
- Stentthrombose (STEMI und Non-STEMI)

# Hemmung der Thrombozytenaggregation bei gesunden Probanden

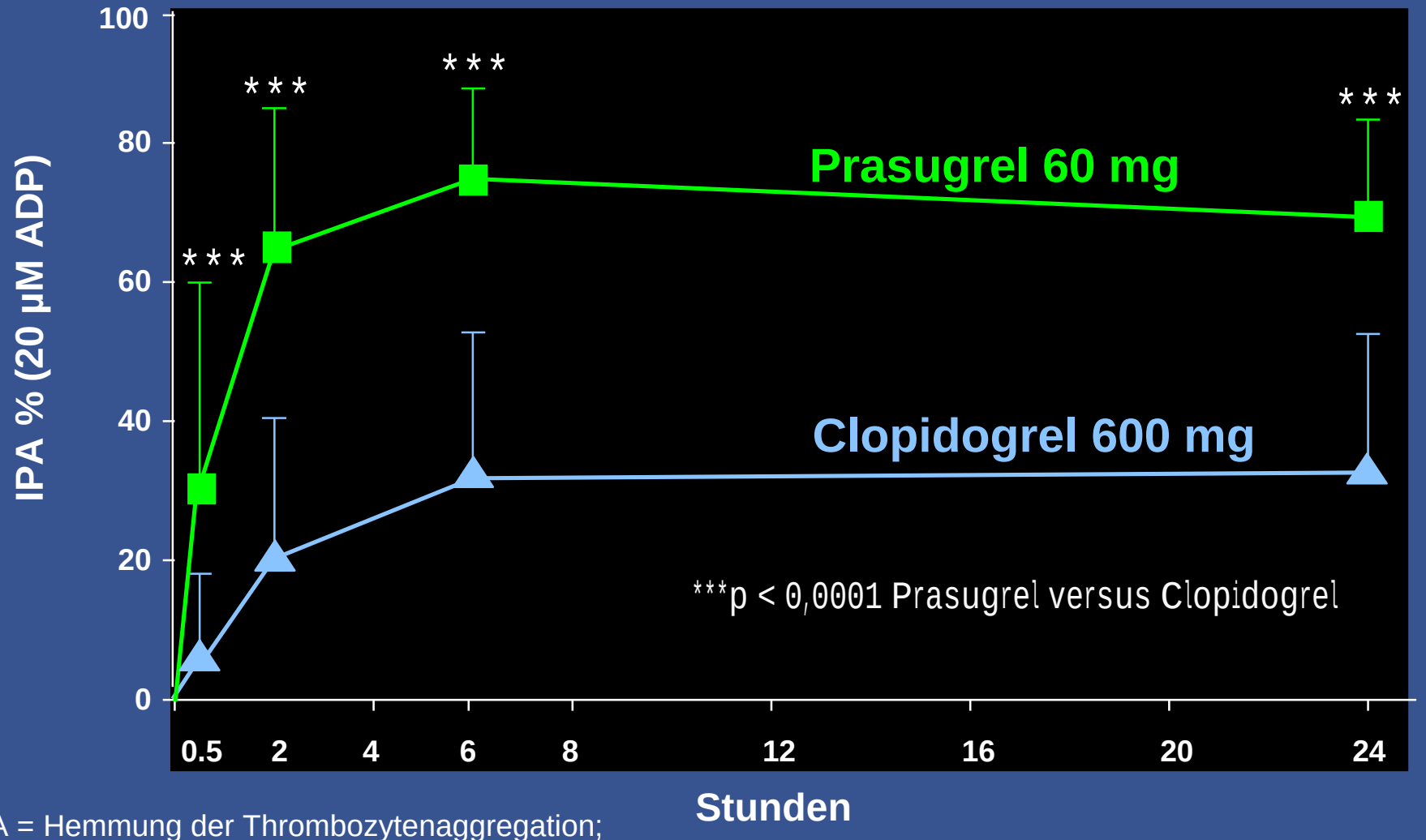



- Daten sind ausgedrückt als Mittelwerte ± SEM. Die Pfeile (↓) geben den Tag der Dosisapplikation an.

IPA = Inhibition of platelet aggregation (Hemmung der Thrombozytenaggregation)
ADP = Adenosindiphosphat

**Payne C. D.** *et al. J Cardiovasc Pharmacol* **2007;50(5):555-562**

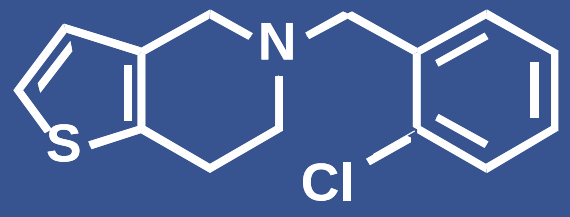
# Hemmung der Thrombozytenaggregation nach der Aufsättigungsdosis bei Patienten mit elektiver PCI (PRINCIPLE-TIMI 44)



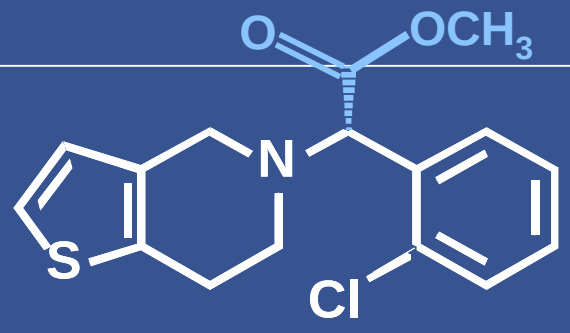

IPA = Hemmung der Thrombozytenaggregation;
PCI = perkutane Koronarintervention

Wiviott S. D. *et al. Circulation* 2007;116(25):2923-2932

# Chemische Struktur des Thienopyridins

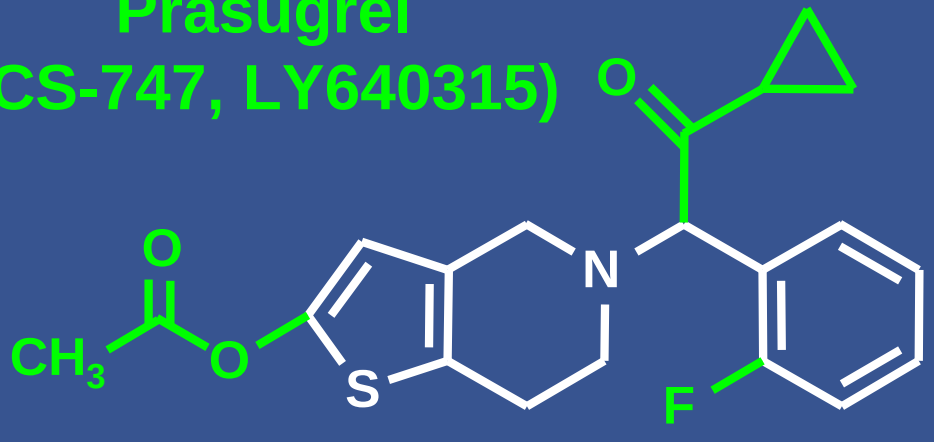



**Ticlopidin**
*(1. Generation)*



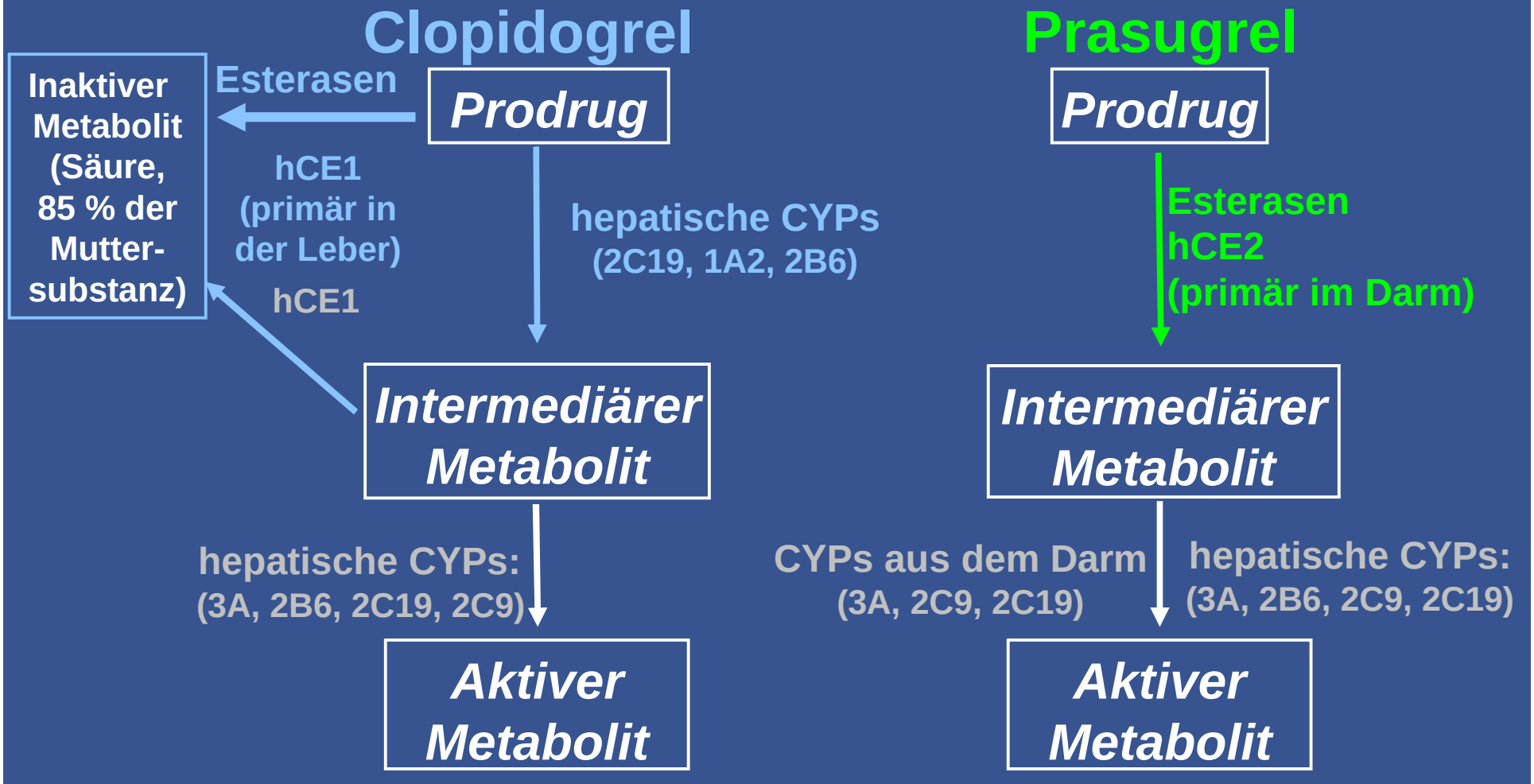

**Clopidogrel**
*(2. Generation)*

**Prasugrel**
**(CS-747, LY640315)**




*(3. Generation)*

# Bildung des aktiven Metaboliten von Thienopyridinen

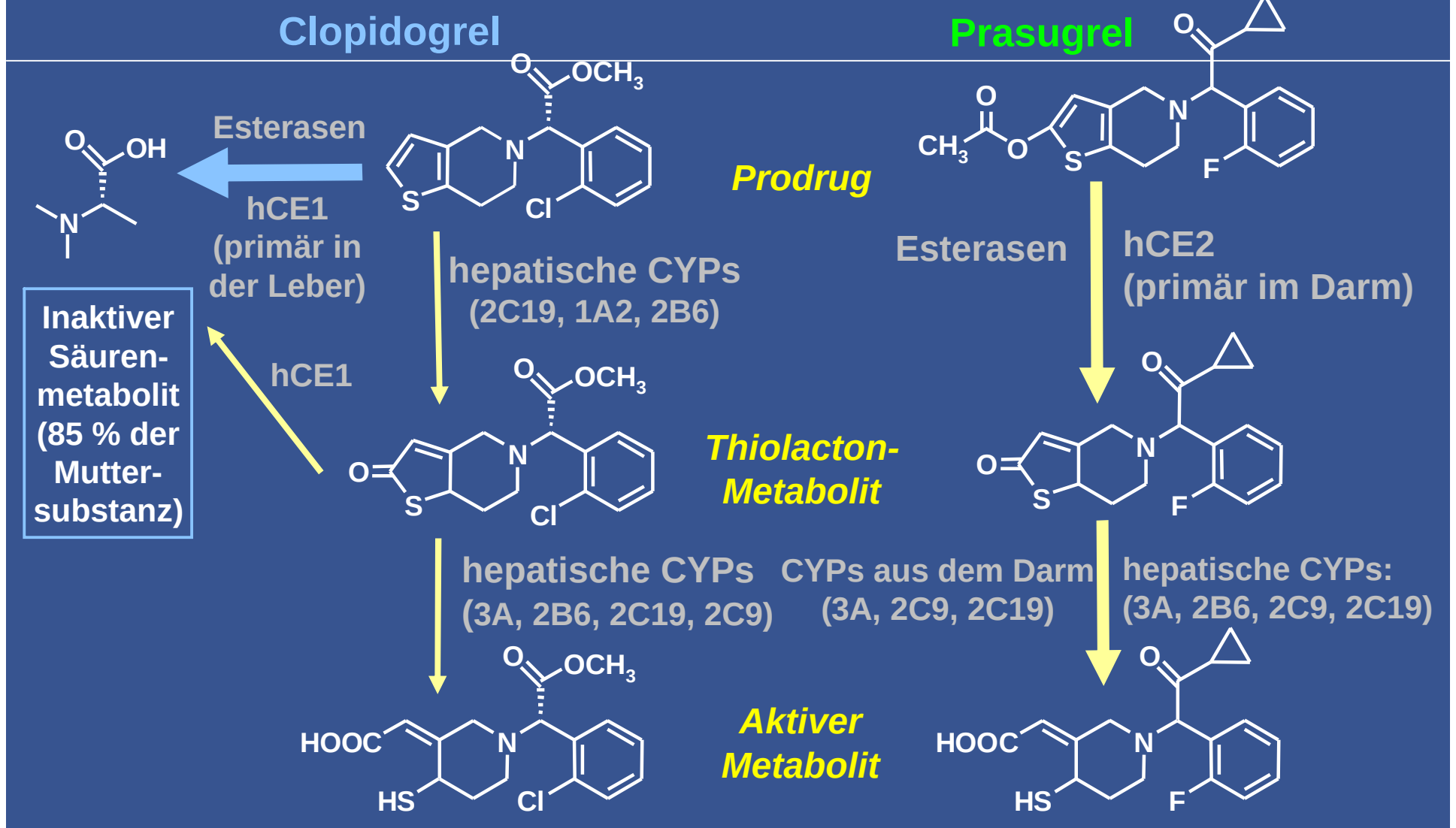




Kurihara A. *et al. Drug Metab Rev* 2005;37(S2):99
Tang M. *et. al. J Pharmacol Exp Ther* 2006;319:1467-1476

Farid N. A. *et al. Drug Metab Dispos* 2007;35:1096-1104
Rehmel J. L. F. *et al. Drug Metab Dispos* 2006;34:600-607
Williams E. T. *et al. Drug Metab Dispos* 2008;36:1227-1232

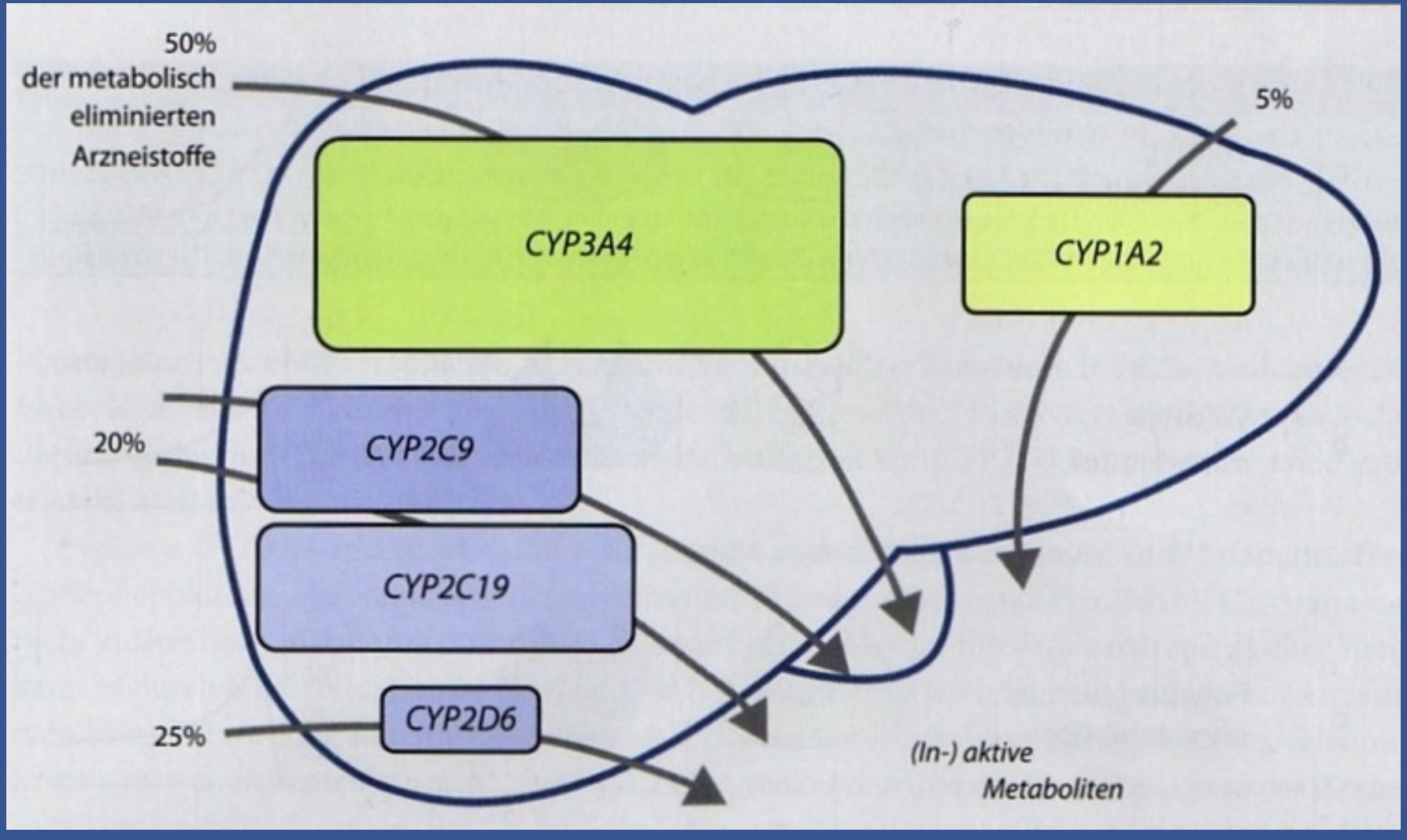
# Bildung des aktiven Metaboliten





Kurihara A. *et al.* *Drug Metab Rev* 2005;37(S2):99
Tang M. *et. al.* *J Pharmacol Exp Ther* 2006;319:1467-1476
Farid N. A. *et al.* *Drug Metab Dispos* 2007;35:1096-1104
Rehmel J. L. F. *et al.* *Drug Metab Dispos* 2006;34:600-607
Williams E. T. *et al.* *Drug Metab Dispos* 2008;36:1227-1232

# Cytochrom-P450-Enzyme (CYP)



# Clopidogrel-Resistenz/ Wirkungsabschwächung (Trenk, Cardiovasc 4/2010)

- CYP2C19-Polymorphismus (*2-Mutation) (vgl. Freedman u Hylek, *NEJM* 2009)
  - 30% der Bevölkerung
  - (PREDICT-Score, Gawaz, Tübingen)
- Arzneimittelinteraktionen: Hemmung von CYP2C19 durch PPI
- (Exkurs: < 2% d. Pt. mit ASS-Resistenz)

# CYP2C19*2-Genvariante

Outcome-Studien:

- GRAVITAS (2800 Pt.):

  Clopidogrel 75 mg/Tag vs. 150 mg/Tag

Ergebnis (AHA, 11/2010): kein Unterschied!

Diskussion: zu geringe Power, nicht-erfolgreiche und komplizierte PCI-Prozeduren wurden ausgeschlossen

# CYP2C19*2-Genvariante

Outcome-Studien:

- TRIGGER-PCI (2000 Pt., nur Deutschl., 20 Zentren):

  Clopidogrel 75 mg/Tag vs. Prasugrel 10 mg/Tag

  elektive Stentimplantation (DES) bei stabiler KHK (kein ACS)

  Clopidogrel-Hyporesponder (erhöhte Plättchenreaktivität)

  Vorzeitiger Abbruch 3/2011!

Diskussion: zu geringe event-Rate, Einschluß von low-risk-Patienten, nicht-erfolgreiche und komplizierte PCI-Proteduren wurden ausgeschlossen, überwiegend DES der 2. Generation

# CYP2C19*2-Genvariante

Outcome-Studien:

- „Effects of CYP2C19 Genotype on Outcomes of Clopidogrel Treatment“ Pare G. et al. N Engl J Med 2010; 363: 1704-14

Ergebnis: Kein Einfluß eines CYP2C19 loss-of-function Carrier-Status bei Pat. mit ACS (*CURE*) und Vorhofflimmern (*ACTIVE A*)!

# Arzneimittelinteraktionen (Clopidogrel/PPI) 1

- Omeprazol (Ho et al. JAMA 2009 (Kohortenstudie, post-hoc; OCLA-Studie, Gilard JACC 2008)

- AkdA, Dt. Pharmazeutische Gesellschaft (4/2009):
  - Ranitidin (aber nicht Cimetidin!)
  - Falls PPI, dann Pantoprazol

- EMEA, Rote Hand Brief Plavix und Iscover (7/2009):
  - Alle PPI vermeiden, dafür Antazida oder H2-Blocker (Cave! Cimetidin)

# Arzneimittelinteraktionen (Clopidogrel/PPI) 2

- PRINCIPLE-TIMI-44: signif. Abschwächung der Plättchenaggregation von Clo/PPI vs. Prasugrel/PPI (in-vitro-Messung)

- TRITON-TIMI-38: keine Abschwächung der klein. Wirkung von Clopidogrel und Prasugrel, d.h. kein Einfluss auf CV-Ereignisse unabh. von der Art des PPI (O`Donoghue et al. Lancet 2009)

# Arzneimittelinteraktionen (Clopidogrel/PPI) 3

- **CURRENT-OASIS-7:**

  Clopidogrel: 600 mg Initialdosis, 150 mg für 7 Tage, danach 75mg/die

  versus

  300 mg Initialdosis, danach 75 mg/die

  Kein Unterschied im komb. Endpunkt! (IIaB)

  Pat. *unter PPI* profitierten in d. klinischen Endpunkten stärker von der doppelten Clopidogrel-Dosis als Pat. *ohne PPI.*

***The CURRENT-OASIS-7-Investigators, N Engl J Med 2010; 363: 930-942***

# Arzneimittelinteraktionen (Clopidogrel/PPI) 4

- **COGENT** (Clopidogrel and the Optimization of GI Events Trial):

  (Vorzeitiger Abbruch wg. Insolvenz des Sponsors)

  3627 Pat. mit ACS oder Stentimplantation mit 12 monatiger dualer Plättchenhemmung

  ASS (75-323 mg) und Clopidogrel (75 mg) plus Omeprazol 20 mg oder Placebo

  Nach 133 Tagen: Kein Unterschied bezüglich CV-Ereignisse zw. Omeprazol und Placebo, aber signifikante Reduktion von GI-Komplikationen.

**(TCT2009, San Francisco)**

Positionspapier

Kardiologe 2010 · 4:353–364
DOI 10.1007/s12181-010-0298-7
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Published by Springer-Verlag - all rights reserved 2010

W. Fischbach[1] · H. Darius[2] · M. Gross[3] · H. Koop[4] · I. Kruck[5] · K.U. Petersen[6]
[1] Medizinische Klinik II und Klinik für Palliativmedizin, Klinikum Aschaffenburg, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg, Aschaffenburg
[2] Klinik für Innere Medizin-Kardiologie, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin
[3] Internistische Klinik Dr. Müller, München
[4] Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie, Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin
[5] Kardiologische Praxis Ludwigsburg, Ludwigsburg
[6] Aachen

# Gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und Protonenpumpeninhibitoren (PPIs)

## Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

# Empfehlungen zum Einsatz von PPIs bei dualer Therapie mit ASS und Clopidogrel

- Ulkusanamnese
- Ulkus unter PPI-Therapie
- duale Plättchenhemmung plus Antikoagulation
- mehrere Faktoren, die ein hohes Risiko definieren

- Alter >60
- schwere Begleitkrankheit
- systemisches Glukokortikoid

| | Gastrointestinales Risiko | | |
|---|---|---|---|
| | niedrig | hoch | sehr hoch |
| kardiovask. Risiko hoch | PPI möglich | PPI sinnvoll | PPI obligat |
| kardiovask. Risiko sehr hoch | PPI vermeiden | PPI sinnvoll | PPI obligat |

- akutes Koronarsyndrom
- Hauptstamm- oder Mehrgefäßintervention
- Intervention bei reduzierter linksventrikulärer Funktion
- Zustand nach Stent-Thrombose

# Welche Aspekte sollte man bei der Wahl des PPI berücksichtigen? (Stand 4/2010)

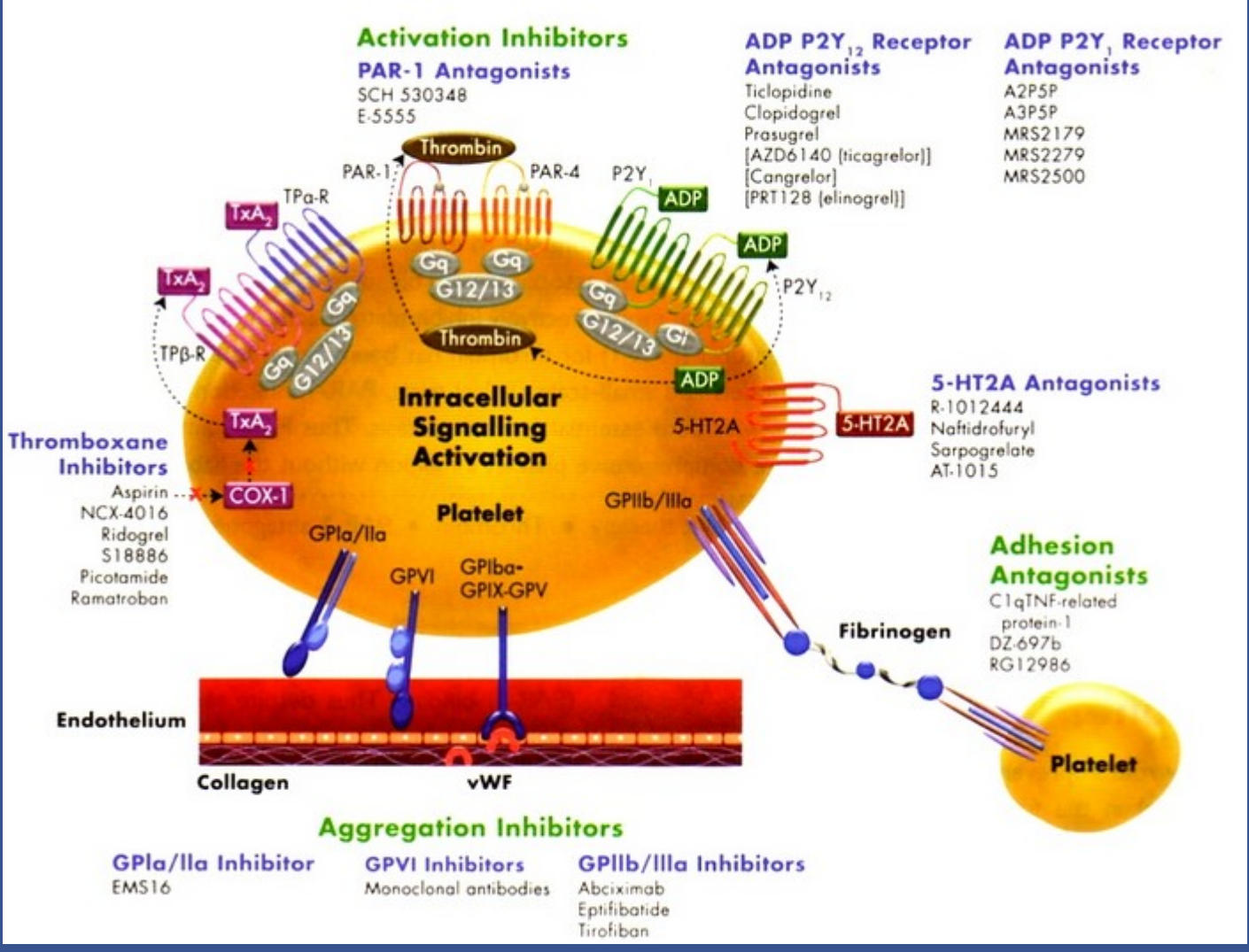
- Kein Omeprazol (da kein Klasseneffekt)
- Pantoprazol (Pantozol) oder Rabeprazol (Pariet) bevorzugen
- Zeitversetzte Einnahme von Clopidogrel und PPI (Wegen kurzer HWZ < 2 Std.)
- H2-Blocker können aufgrund einer nachgewiesenen Unterlegenheit im Vergleich zu PPIs in der Ulcusprophylaxe nicht empfohlen werden

# Welche Aspekte sollte man bei der Wahl des PPI berücksichtigen?

- **Prasugrel (Efient)-**Aktivierung unabhängig vom CYP450-2C19-Status, daher keine Interaktion mit PPIs, auch nicht mit Omeprazol!

- Zeitversetzte Einnahme nicht erforderlich!

# Rezeptoren am Thrombozyten




Dominick J. A. et al., *Eur Heart J 2010*; 31, 17-25

# PLATO: „Senkung der ACS-Mortalität unter Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel“

August 2009

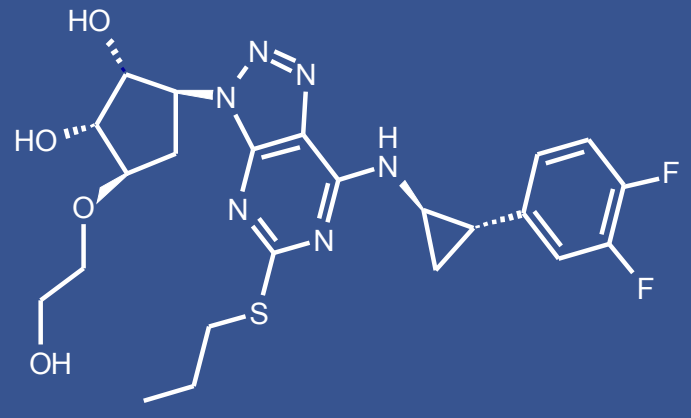
ESC, Barcelona

*L. C. Wallentin*

(Uppsala Clinical Research Center, Schweden)

# PLATO: Ticagrelor bei ACS-Patienten
## *Hintergrund*

- Beim akuten Koronarsyndrom (NSTEMI / STEMI) empfehlen die aktuellen Leitlinien eine 12-monatige Therapie mit ASS und Clopidogrel
- Ticagrelor ist ein oral verfügbarer reversibler $P2Y_{12}$ Hemmer mit schnellem Wirkungsbeginn
- Clopidogrel
  - ist nicht reversibel
  - hat einen verzögerten Wirkungseintritt
  - hat ein partiell vermindertes Ansprechen




Wallentin L et al. N Engl J Med 2009; 361: 1045-1057; Wallentin L, ESC Barcelona, 30.August 2009

# PLATO: Ticagrelor bei ACS-Patienten
## *Studiendesign*

NSTEMI (mittleres oder hohes Risiko) STEMI (bei primärer PCI)
Clopidogrel-vorbehandelt oder nicht;
Randomisierung ≤ 24 Stunden nach Index-Ereignis
(n=18.624)

**Clopidogrel (n=9.291)**
Bei Vorbehandlung keine zusätzl. Aufsättigung;
sonst 300 mg, 75 mg Erhaltungsdosis
(zusätzl. 300 mg vor PCI erlaubt)

**Ticagrelor (n= 9.333)**
180 mg Aufsättigung,
90 mg bid Erhaltungsdosis;
(zusätzl. 90 mg vor PCI)

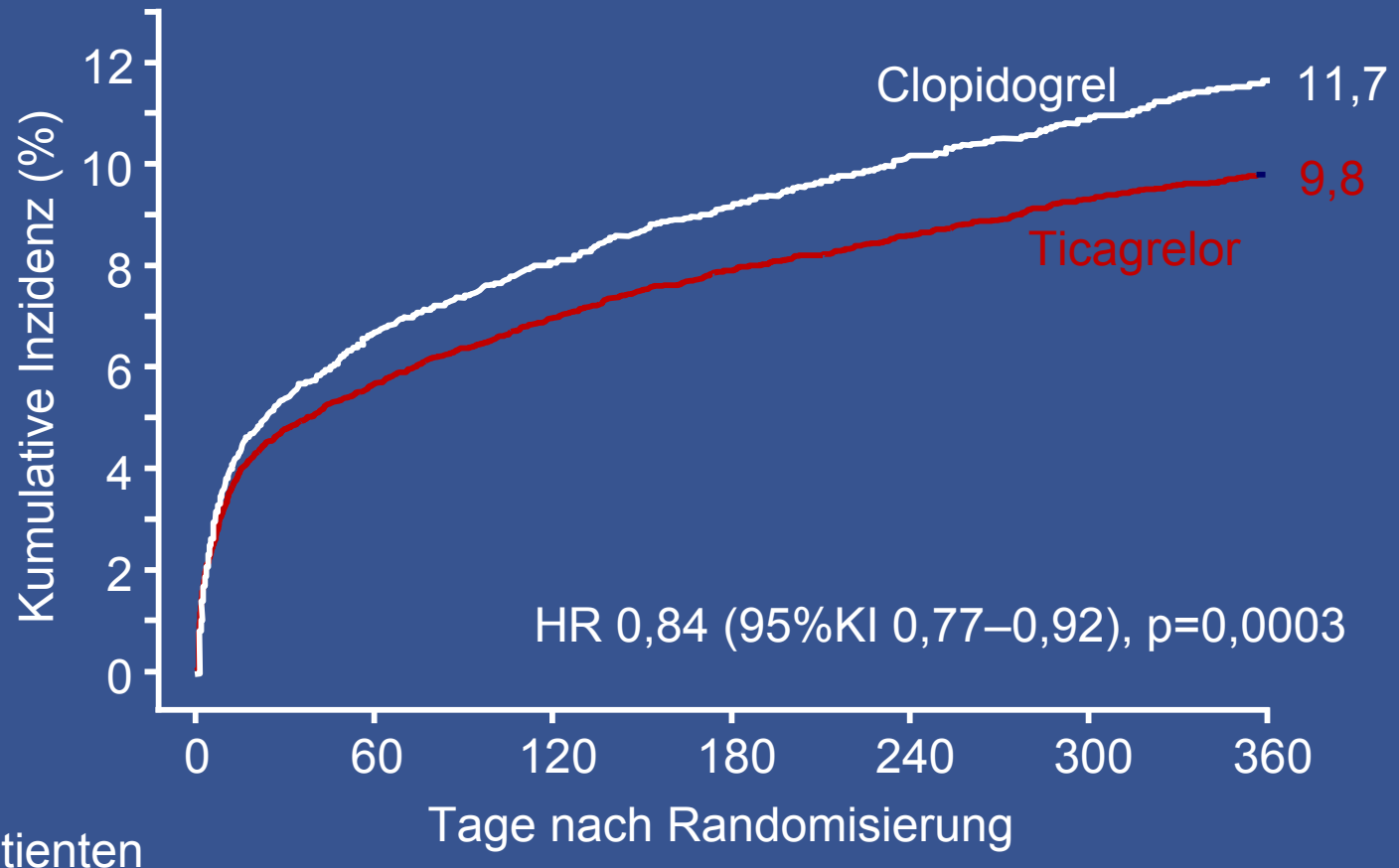
6–12 monatige Behandlung

| | |
|---|---|
| Primärer Endpunkt: | kardiovaskulärer Tod + Myokardinfarkt + Schlaganfall |
| Primärer Sicherheitsendpunkt: | alle schweren Blutungen |

Wallentin L et al. N Engl J Med 2009; 361: 1045-1057; Wallentin L, ESC Barcelona, 30.August 2009

# PLATO: Ticagrelor bei ACS-Patienten

## *Primärer Endpunkt nach 12 Monaten (%)*

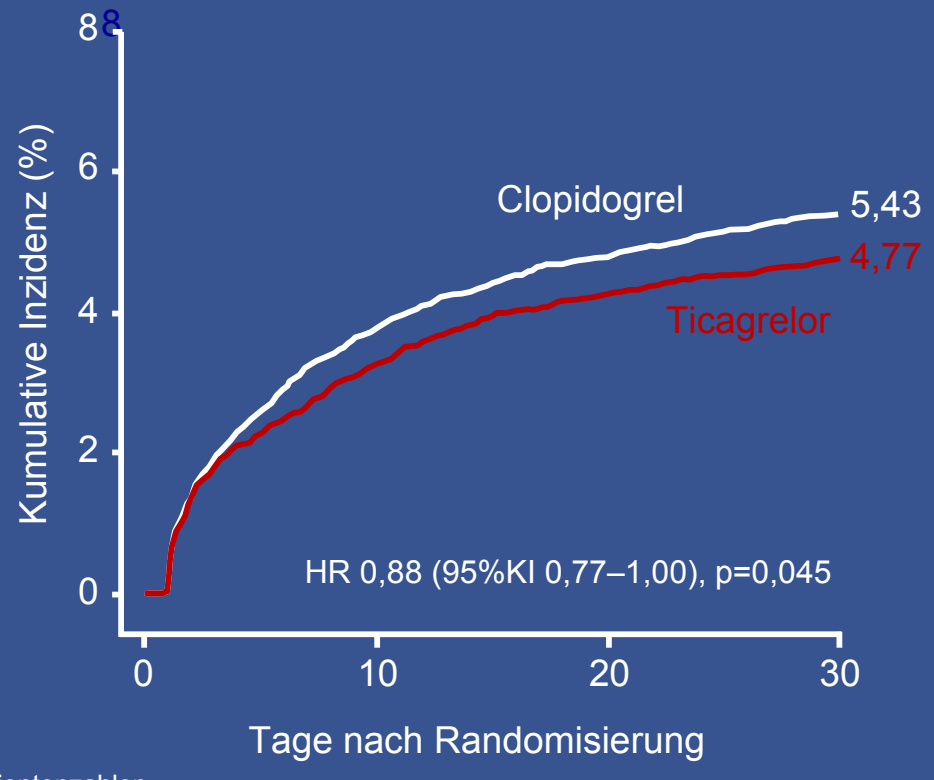


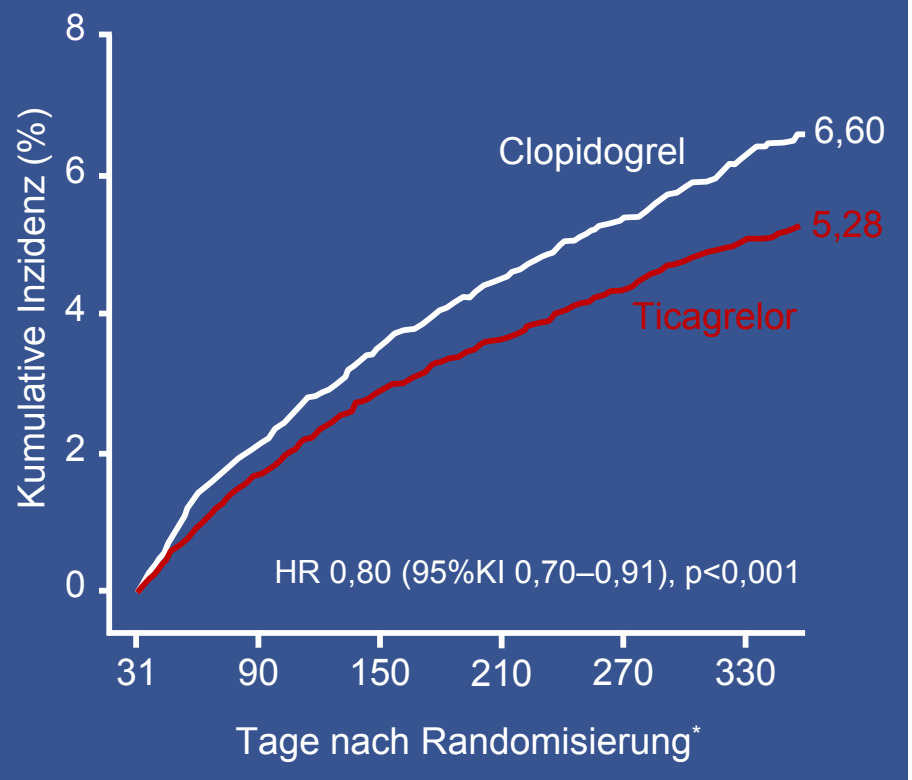

| Zahl Patienten | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ticagrelor | 9.333 | 8.628 | 8.460 | 8.219 | 6.743 | 5.161 | 4.147 |
| Clopidogrel | 9.291 | 8.521 | 8.362 | 8.124 | 6.743 | 5.096 | 4.047 |

Wallentin L et al. N Engl J Med 2009; 361: 1045-1057; Wallentin L, ESC Barcelona, 30.August 2009

# PLATO: Ticagrelor bei ACS-Patienten

## *Primärer Endpunkt vor und nach 30 Tagen (%)*




Patientenzahlen

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ticagrelor | 9.333 | 8.942 | 8.827 | 8.763 | 8.673 | 8.543 | 8.397 | 7.028 | 6.480 | 4.822 |
| Clopidogrel | 9.291 | 8.875 | 8.763 | 8.688 | 8.688 | 8.437 | 8.286 | 6.945 | 6.379 | 4.751 |

*Ohne Patienten mit Ereignis in den ersten 30 Tagen

Wallentin L et al. N Engl J Med 2009; 361: 1045-1057; Wallentin L, ESC Barcelona, 30.August 2009

# PLATO: Ticagrelor bei ACS-Patienten
## *Primäre und sekundäre Endpunkte*

| | Ticagrelor | Clopidogrel | HR (95% KI) | p-Wert |
|---|---|---|---|---|
| Primärer Endpunkt, n (%) | | | | |
| KV Tod + MI + Schlaganfall | 864 (9,8) | 1.014 (11,7) | 0,84 (0,77-0,92) | ≤ 0,001 |
| Sekundäre Endpunkte, n (%) | | | | |
| Mortalität, MI, Schlaganfall | 901 (10,2) | 1.065 (12,3) | 0,84 (0,77-0,92) | ≤ 0,001 |
| KV Tod, MI, Schlaganfall, Ischämie, TIA , art. Thrombose | 1.290 (14,6) | 1.456 (16,7) | 0,88 (0,81-0,95) | ≤ 0,001 |
| Myokardinfarkt | 504 (5,8) | 593 (6,9) | 0,84 (0,75-0,95) | 0,005 |
| Kardiovask. Tod | 353 (4,0) | 442 (5,1) | 0,79 (0,69-0,91) | 0,001 |
| Schlaganfall | 125 (1,5) | 106 (1,3) | 1,17 (0,91-1,52) | 0,22 |
| Gesamtmortalität | 399 (4,5) | 506 (5,9) | 0,78 (0,69-0,89) | ≤0,001 |

Wallentin L et al. N Engl J Med 2009; 361: 1045-1057; Wallentin L, ESC Barcelona, 30.August 2009

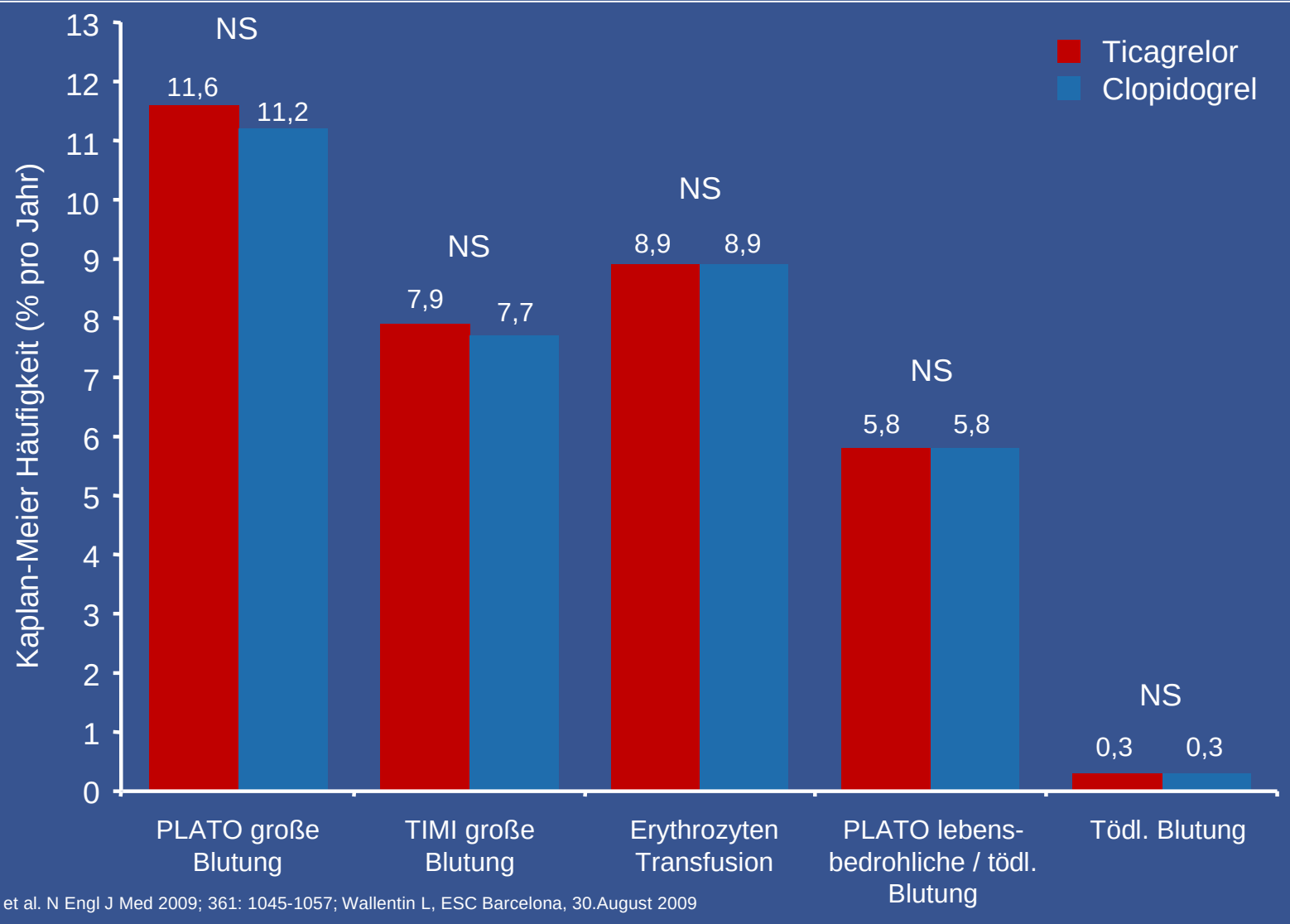
# PLATO: Ticagrelor bei ACS-Patienten
## *Stent-Thrombosen*

| | Ticagrelor | Clopidogrel | HR (95% KI) | p-Wert |
|---|---|---|---|---|
| Stent-Thrombose, n (%) | | | | |
| definitiv | 71 (1,3) | 106 (1,9) | 0,67 (0,50-0,91) | 0,009 |
| wahrscheinlich, definitiv | 118 (2,1) | 158 (2,8) | 0,75 (0,59-0,95) | 0,02 |
| möglich, wahrscheinlich, definitiv | 155 (2,8) | 202 (3,6) | 0,77 (0,62-0,95) | 0,01 |

Wallentin L et al. N Engl J Med 2009; 361: 1045-1057; Wallentin L, ESC Barcelona, 30.August 2009

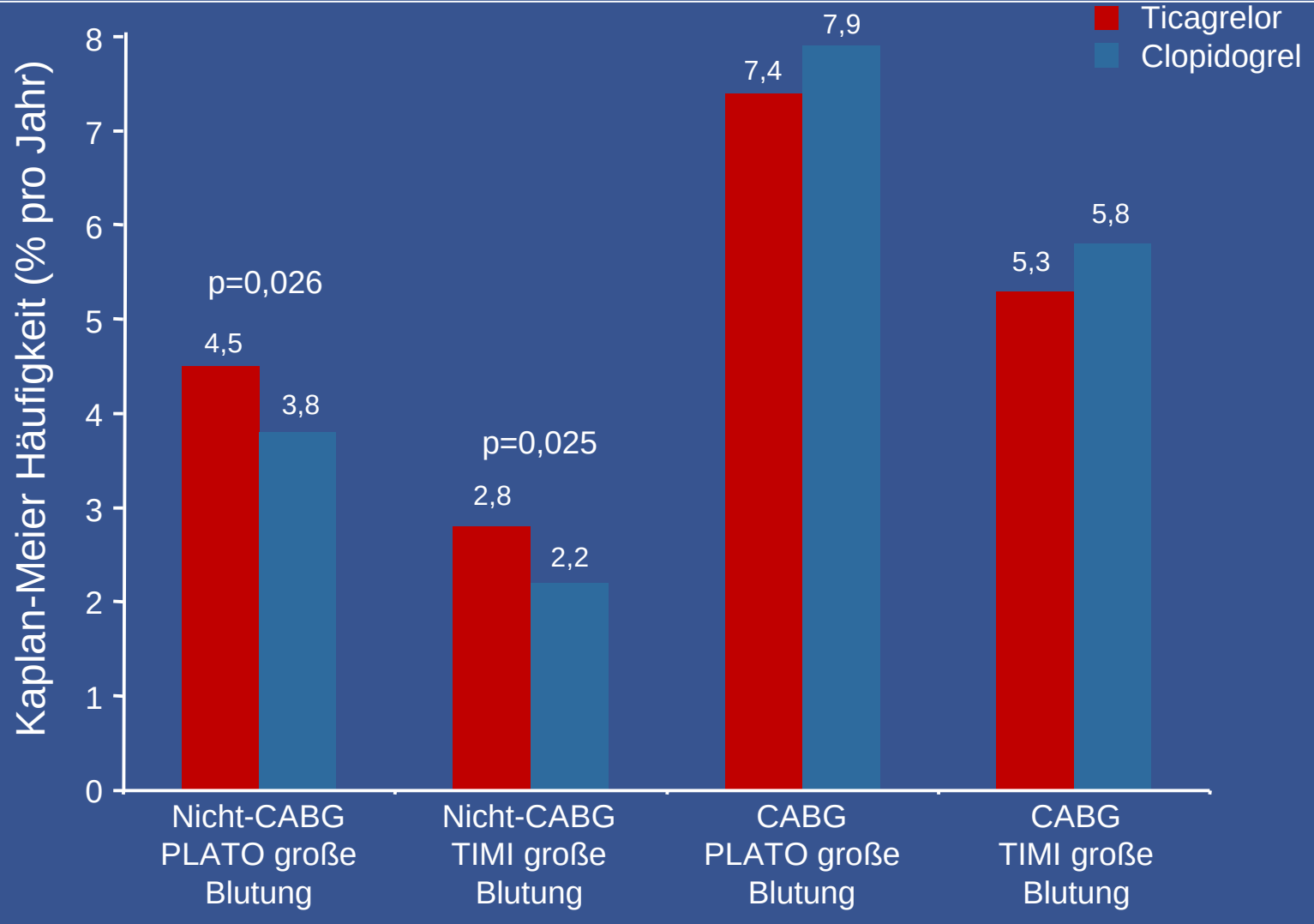
# PLATO: Ticagrelor bei ACS-Patienten

## *Große Blutungen (Major Bleeding)*




Wallentin L et al. N Engl J Med 2009; 361: 1045-1057; Wallentin L, ESC Barcelona, 30.August 2009

# PLATO: Ticagrelor bei ACS-Patienten
## *(Nicht-) CABG PLATO und TIMI Blutungen*



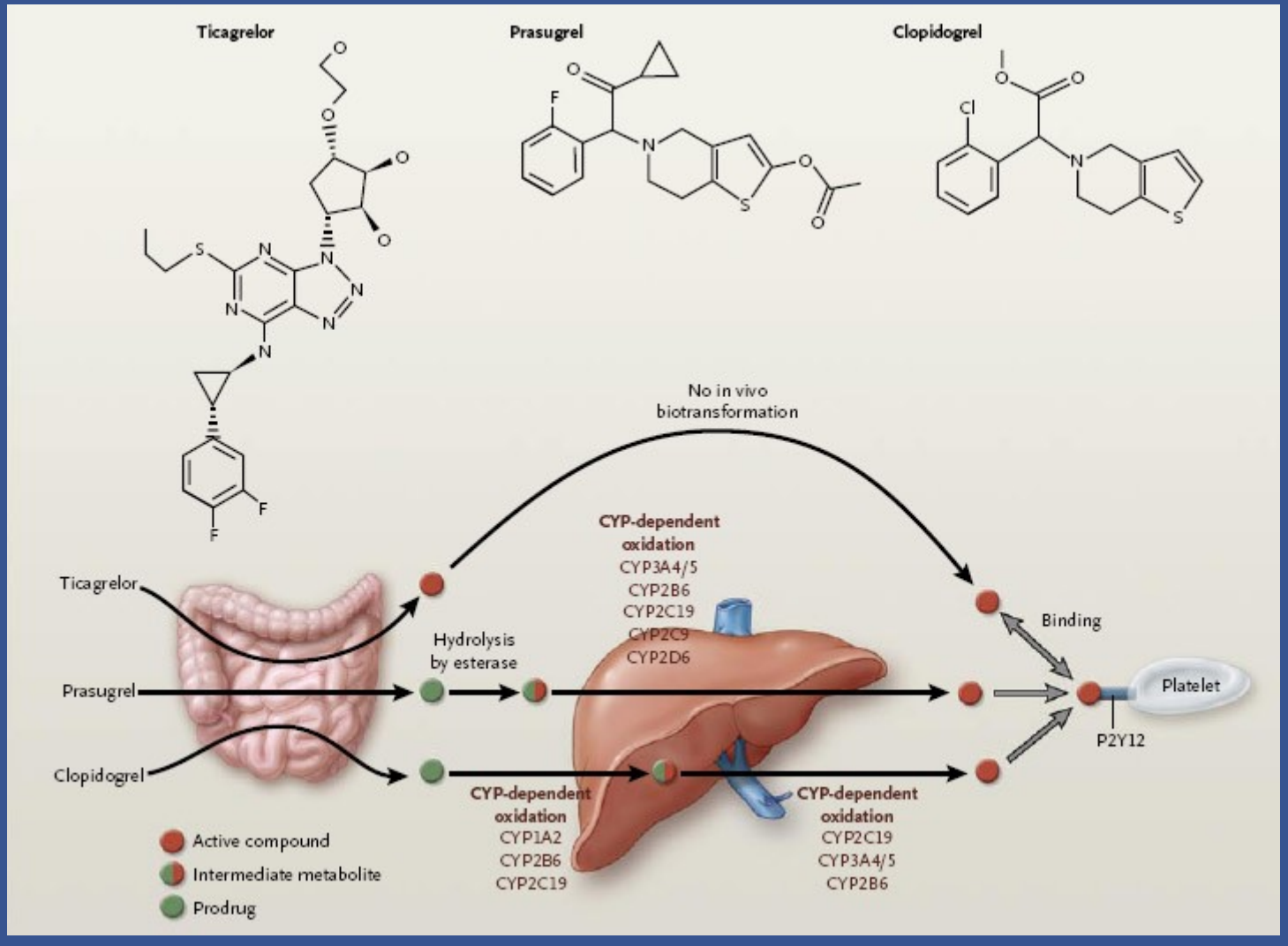

Wallentin L et al. N Engl J Med 2009; 361: 1045-1057; Wallentin L, ESC Barcelona, 30.August 2009

# PLATO: Ticagrelor bei ACS-Patienten
## *Zusammenfassung*

- Ticagrelor ist eine effektivere und vergleichbar sichere Alternative zu Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom
  - Reduktion von Myokardinfarkten und Stent-Thrombosen
  - Reduktion der kardiovaskulären und Gesamtmortalität
  - Vergleichbare Blutungsraten wie Clopidogrel
- Ticagrelor ist eine effektive Alternative zu Clopidogrel für die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse
- Die Effektivität in der klinischen Praxis (2x tägliche Gabe, reversible Thrombozytenaggregationshemmung) muss allerdings noch unter Beweis gestellt werden

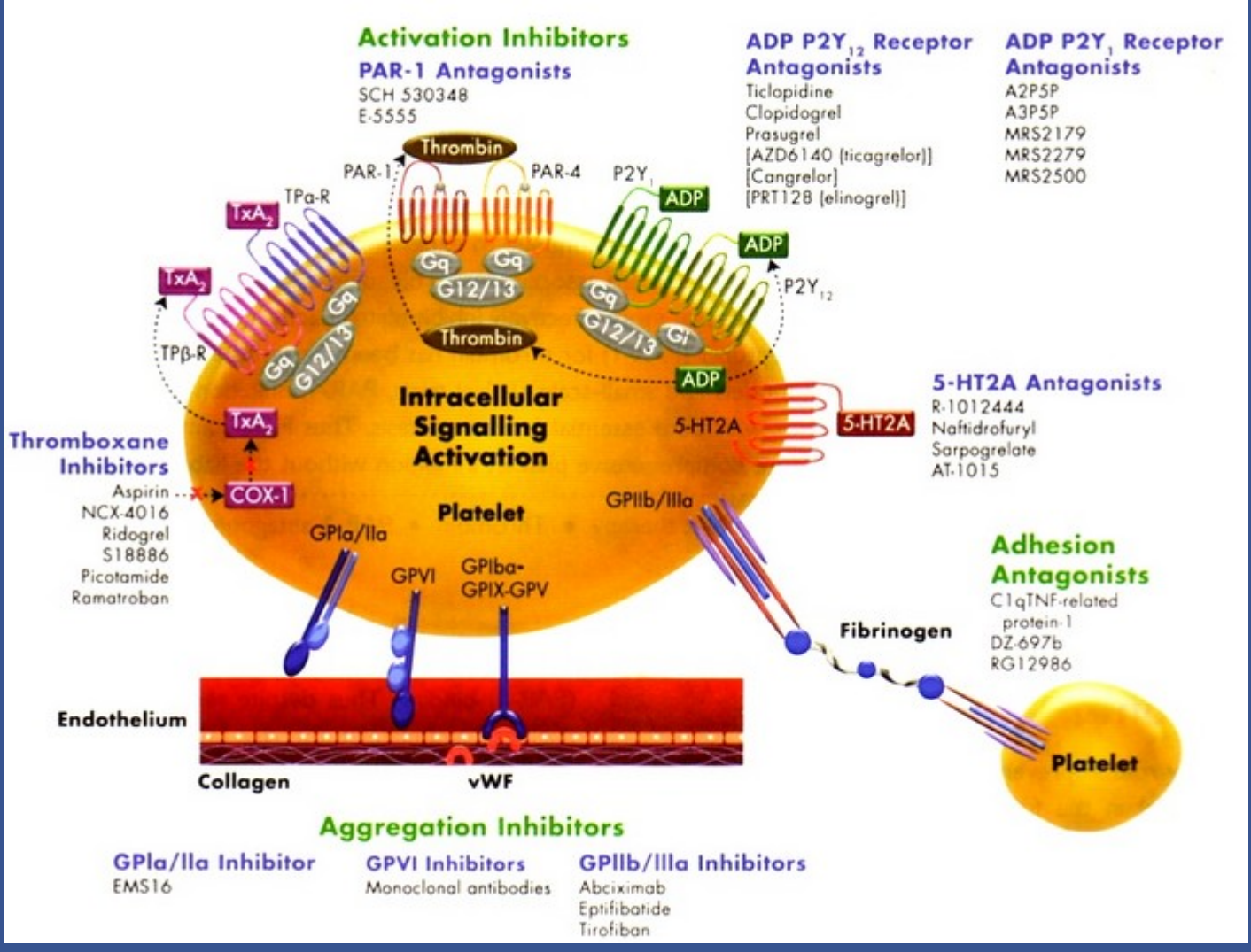
Wallentin L et al. N Engl J Med 2009; 361: 1045-1057; Wallentin L, ESC Barcelona, 30.August 2009

# Biotransformation



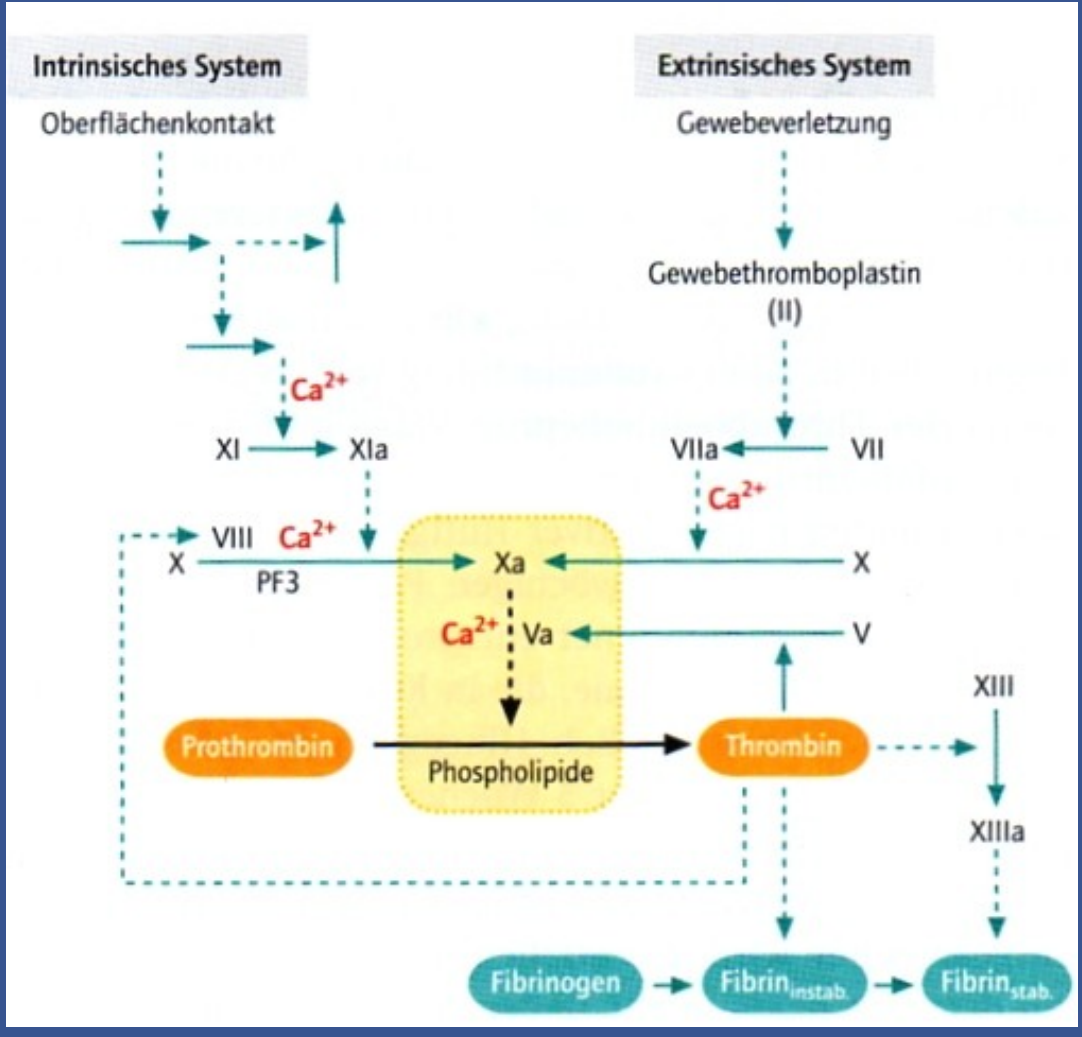

Schömig, A. et al., *N Engl J Med 2009*

# Rezeptoren am Thrombozyten



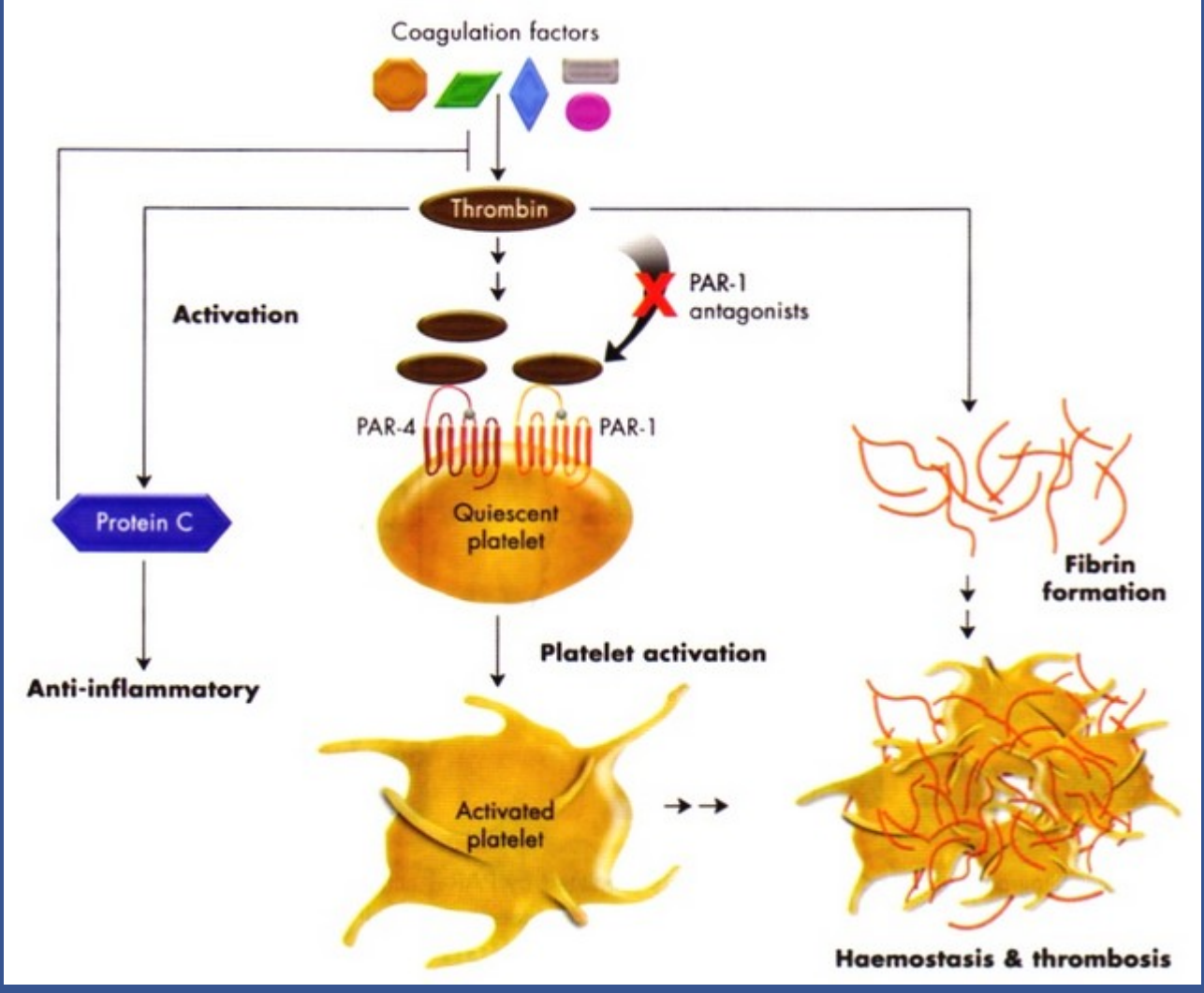

Dominick J. A. et al., *Eur Heart J 2010*; 31, 17-25

# Vereinfachte Gerinnungskaskade




Quante M. et al., *Arzneimitteltherapie 2009*; 27, 71-78

# Wirkungen von Thrombin




Dominick J. A. et al., *Eur Heart J 2010*; 31, 17-25

# *Rivaroxaban (Xarelto , Fa. Bayer)*

- Erster direkter, oraler Faktor-Xa-Inhibitor
  - RECORD-Studien
  - EINSTEIN-EXTENSION (mehr Blutungen)
  - ATLAS (ACS-TIMI 46)
  - ROCKET-AF (vs. Warfarin bezügl. Schlaganfallprävention bei AF), Ergebnisse liegen noch nicht vor

# *Dabigatran (Pradaxa, Fa. Boehringer)*

- Oraler reversibler direkter Thrombin-Inhibitor
  - RECOVER
  - RELY (ESC, Barcelona 2009)

# RE-LY: „Dabigatran vs. Warfarin – günstiges Risiko-Nutzen Verhältnis bei Patienten mit Vorhofflimmern“

August 2009

ESC, Barcelona

*S.J. Conolly*

(McMaster University, Hamilton, CA)

# RE-LY: Dabigatran bei Vorhofflimmern
## *Hintergrund*

- 1/6 aller Schlaganfälle ist durch Vorhofflimmern bedingt
- Warfarin und andere Vitamin K Antagonisten reduzieren diese Schlaganfallhäufigkeit signifikant, aber
  - deutlicher Anstieg von Blutungskomplikationen
  - aufwändige Handhabung
- nur 50% aller Patienten mit entsprechender Indikation erhalten Warfarin

- Dabigatran ist ein oraler Thrombinhemmer mit einer $t_{1/2}$ von 12-17h
- 150 mg (2x täglich) ist bei Vorhofflimmern eine sichere Dosierung (in Phase II Studien wurden 50, 150 und 300 mg 2x täglich getestet)

Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361: early online; Ezekowitz MD et al. AHJ 2009; 17: 805-810; Connolly SJ, ESC Barcelona 30. August 2009

# RE-LY: Dabigatran bei Vorhofflimmern
## *Studiendesign*

- **Frage:**
  - Ist Dabigatran 110 mg BID oder Dabigatran 150 mg BID einer Warfarin-Therapie zur Vermeidung von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern nicht unterlegen?
- **Endpunkte:**
  - Primär: Schlaganfall einschließlich hämorrhagischer Schlaganfall oder systemische Embolie
  - Sekundär: Gesamtmortalität, Inzidenz von Schlaganfällen, systemische Embolien, Lungenembolien, Blutungen
- **Design:**
  - Randomisierte, dreiarmige, teilverblindete, kontrollierte klinische Prüfung mit 18.113 Patienten zwischen Dezember 2005 und März 2009
  - Mittlere Nachbeobachtung 2 Jahre (99,9% Nachbeobachtung)

Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361: early online; Ezekowitz MD et al. AHJ 2009; 17: 805-810; Connolly SJ, ESC Barcelona 30. August 2009

# RE-LY: Dabigatran bei Vorhofflimmern
## *Studiendesign*

**Vorhofflimmern**
**≥ 1 Risikofaktor**
**keine Kontraindikationen**
***18.113 Patienten***

**R**

unverblindet

verblindet

| **Warfarin adjustiert (INR 2,0-3,0) n=6.000** | **Dabigatran Etexilate 110 mg BID n=6.000** | **Dabigatran** Etexilate 150 mg BID n=6.000 |
|---|---|---|

***Verblindete Endpunktbewertung***

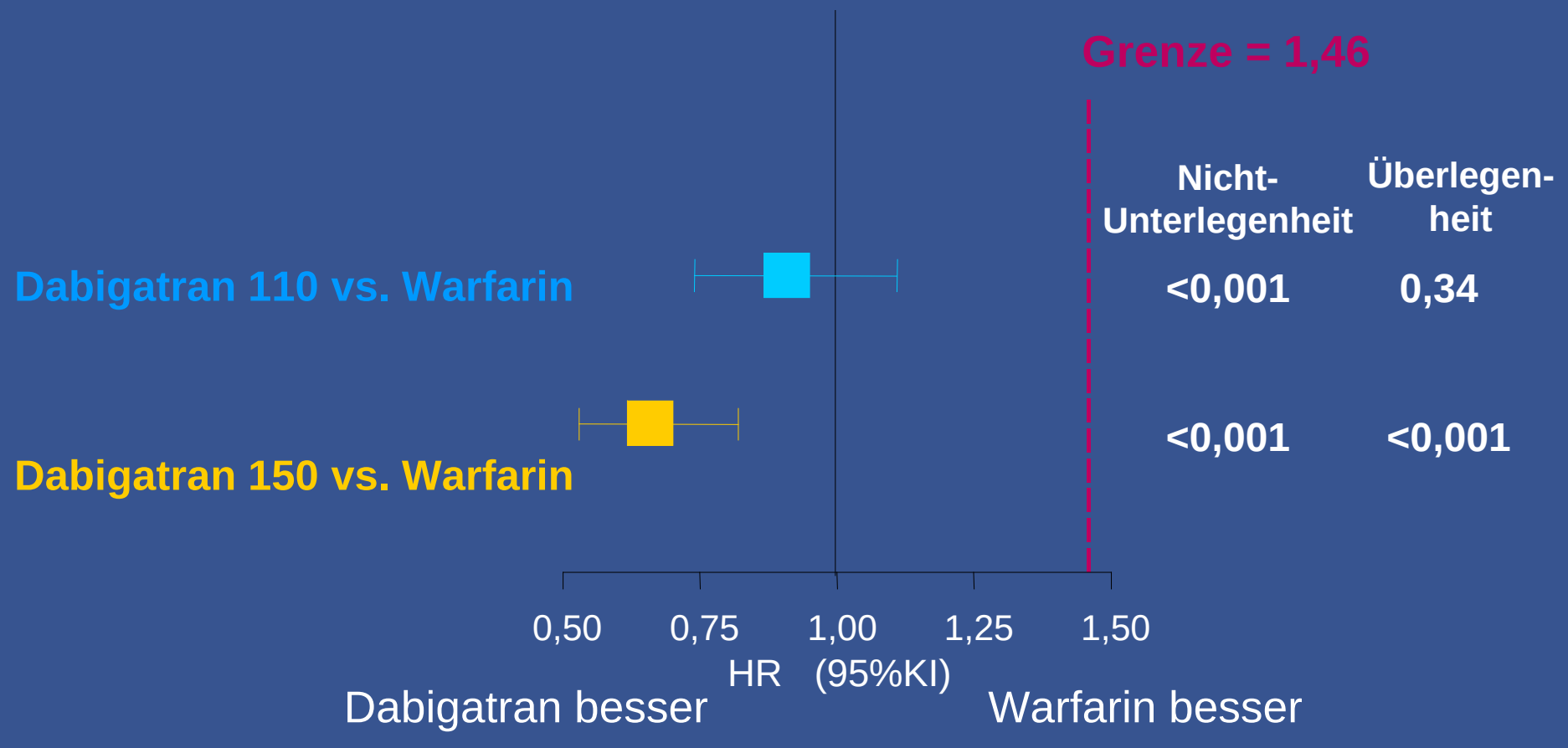
Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361: early online; Connolly SJ, ESC Barcelona 30. August 2009

# RE-LY: Dabigatran bei Vorhofflimmern
## *Charakteristika zu Studienbeginn (%)*

| | Dabigatran 110 mg (n=6.015) | Dabigatran 150 mg (n=6.076) | Warfarin (n=6.022) |
|---|---|---|---|
| Mittleres Alter (Jahre) | 71,4 | 71,5 | 71,6 |
| Männer (%) | 64,3 | 63,2 | 63,3 |
| Mittl. $CHADS_2$ score | 2,1 | 2,2 | 2,1 |
| 0-1 (%) | 32,6 | 32,2 | 30,9 |
| 2 (%) | 34,7 | 35,2 | 37,0 |
| ≥ 3 (%) | 32,7 | 32,6 | 32,1 |
| Anamnese (%) | | | |
| Schlaganfall/TIA | 19,9 | 20,3 | 19,8 |
| früherer Herzinfarkt | 16,8 | 16,9 | 16,1 |
| Herzinsuffizienz | 32,2 | 31,8 | 31,9 |
| ASS Studienbeginn | 40,0 | 38,7 | 40,6 |
| kein Warfarin | 49,9 | 49,8 | 51,4 |

Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361: early online; Connolly SJ, ESC Barcelona 30. August 2009

# RE-LY: Dabigatran bei Vorhofflimmern
## *Nicht-Unterlegenheit / Überlegenheit*




Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361: early online; Connolly SJ, ESC Barcelona 30. August 2009

# Ergebnisse der RELY-Studie (Auswahl)

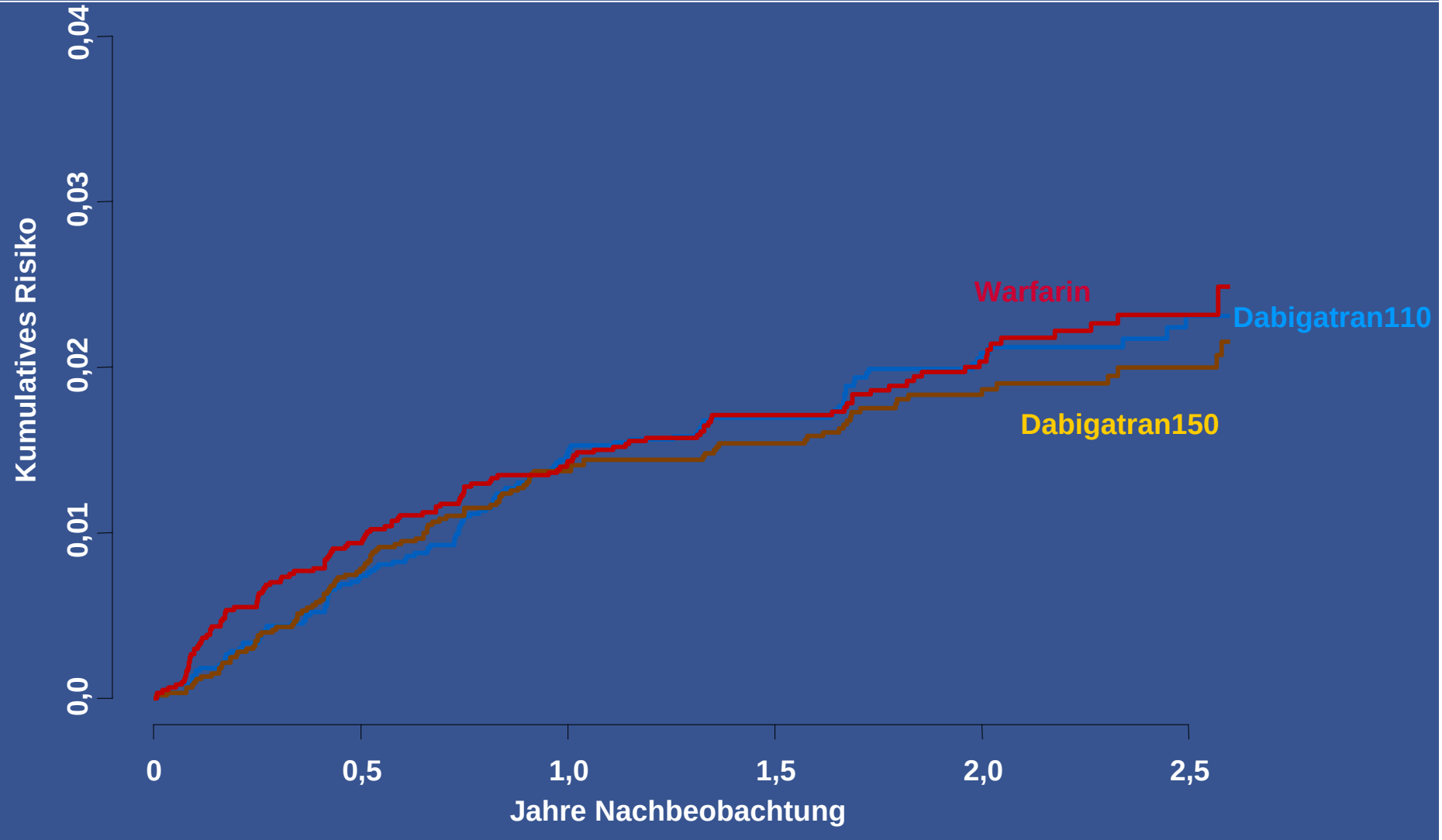
| Ereignis | Dabigatran, 110 mg (n=6015) | | Dabigatran, 150 mg (n=6076) | | Warfarin (n=6022) | | Dabigatran, 110 mg, vs. Warfarin | | Dabigatran, 150 mg, vs. Warfarin | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Patienten [n] | Ereignisse [%/Jahr] | Patienten [n] | Ereignisse [%/Jahr] | Patienten [n] | Ereignisse [%/Jahr] | Relatives Risiko (95%-KI) | p-Wert | Relatives Risiko (95%-KI) | p-Wert |
| Schlaganfall oder systemische Embolie | 182 | 1,53 | 134 | 1,11 | 199 | 1,69 | 0,91 (0,74–1,11) | <0,001‡<br>0,34 | 0,66 (0,53–0,82) | <0,001‡<br><0,001 |
| Schlaganfall | 171 | 1,44 | 122 | 1,01 | 185 | 1,57 | 0,92 (0,74–1,13) | 0,41 | 0,64 (0,51–0,81) | <0,001 |
| Hämorrhagischer Schlaganfall | 14 | 0,12 | 12 | 0,10 | 45 | 0,38 | 0,31 (0,17–0,56) | <0,001 | 0,26 (0,14–0,49) | <0,001 |
| Schwere Blutung | 322 | 2,71 | 375 | 3,11 | 397 | 3,36 | 0,80 (0,69–0,93) | 0,003 | 0,93 (0,81–1,07) | 0,31 |
| Leichte und schwere Blutungen | 1740 | 14,62 | 1 977 | 16,42 | 2142 | 18,15 | 0,78 (0,74–0,83) | <0,001 | 0,91 (0,86–0,97) | 0,002 |
| Lebensbedrohliche Blutung | 145 | 1,22 | 175 | 1,45 | 212 | 1,80 | 0,68 (0,55–0,83) | <0,001 | 0,81 (0,66–0,99) | 0,04 |
| Intrakranielle Blutung | 27 | 0,23 | 36 | 0,30 | 87 | 0,74 | 0,31 (0,20–0,47) | <0,001 | 0,40 (0,27–0,60) | <0,001 |

‡Test auf Nichtunterlegenheit

Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361

# RE-LY: Dabigatran bei Vorhofflimmern

## *SGOT oder SGPT > 3x oberer Normwert*




Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361: early online; Connolly SJ, ESC Barcelona 30. August 2009

# RE-LY: Dabigatran bei Vorhofflimmern
## *Zusammenfassung*

- Dabigatran 150 mg: reduziert Schlaganfälle signifikant bei vergleichbarem Risiko für größere Blutungen
- Dabigatran 110 mg: vergleichbare Schlaganfallrate bei signifikanter Reduktion großer Blutungen
- intrazerebrale, lebensbedrohliche und gesamte Zahl von Blutungen reduziert
- Dabigatran ist nicht lebertoxisch und weist keine sonstige größere Toxizität auf.
- Dyspepsie und Gastrointestinalblutungen treten häufiger unter Dabigatran auf.

Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361: early online; Connolly SJ, ESC Barcelona 30. August 2009