

AMB 2012, 46, 81

Prasugrel ist kein neuer Goldstandard beim Akuten Koronarsyndrom

Zusammenfassung: Die TRILOGY-ACS-Studie ist ein Rückschlag für Prasugrel (Efient®). Der Versuch, dieses Thienopyridin als neuen „Goldstandard“ bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom (ACS) zu etablieren, ist nicht gelungen. Vor diesem Hintergrund und angesichts der Kritik am Design der TRITON-TIMI-38-Studie muss auch die generelle Bevorzugung von Prasugrel gegenüber Clopidogrel in den aktuellen Leitlinien erneut in Frage gestellt werden. Clopidogrel bleibt uns erhalten, ganz sicher bei den primär konservativ behandelten Patienten mit ACS.

Ein Akutes Koronarsyndrom (ACS) liegt vor bei instabiler Angina pectoris (UAP) oder bei einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI). Die Gefährlichkeit eines ACS lässt sich z.B. aus dem GRACE-Risiko-Score abschätzen (1, 2). Dieser beinhaltet u.a. Lebensalter, kardiale Komorbiditäten, initiale Herzfrequenz und Verlauf von ST-Strecken-Veränderungen im EKG. Ab einem Punktwert von 109 spricht man von einem mittleren Risiko (Letalität im Krankenhaus: 1-3%) und ab 140 Punkten von einem hohen Risiko (Letalität im Krankenhaus: > 3%). Ein ACS soll bei Patienten mit moderatem bis hohem Risiko nach den gegenwärtigen Leitlinien der europäischen kardiologischen Gesellschaft (ESC) stets mit einer Koronarangiografie abgeklärt werden und, wenn nötig, sollte eine Koronarintervention (PCI) innerhalb von 48-72 h erfolgen (1).

Trotz dieser Empfehlungen werden bis zu einem Drittel der Patienten mit ACS - mit großen regionalen Unterschieden - ohne Koronarangiografie behandelt (3). Die Gründe hierfür sind vielfältig. Hohes Lebensalter der Patienten und die fehlende Möglichkeit einer Angiografie vor Ort dürften bei der Entscheidung gegen ein invasives Vorgehen jedoch eine große Rolle spielen.

Ob invasives oder primär konservatives Vorgehen, seit der CURE-Studie wird bei Patienten mit ACS eine duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel empfohlen (4). Beim konservativen Vorgehen zeigte seinerzeit diese

Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit ASS nach durchschnittlich neun Monaten eine signifikante Reduktion von Myokardinfarkten und therapierefraktärer Angina pectoris (NNT = Number needed to treat: 47), nicht aber von Todesfällen (5).

In den vergangenen Jahren erlebten wir, wie Clopidogrel mehr und mehr von den neuen Thienopyridinen (Prasugrel = Efient[®], Ticagrelor = Brilique[®]) verdrängt werden sollte. In den ESC-Leitlinien zum ST-Hebungsinfarkt (6) und den ACS-Leitlinien aus dem vergangenen Jahr (1) ist Clopidogrel nur noch Mittel der zweiten Wahl. Es soll bei invasivem Vorgehen nur noch dann eingesetzt werden, wenn Prasugrel oder Ticagrelor kontraindiziert oder nicht verfügbar ist. Diese, aus unserer Sicht zu weitreichenden und stark von der Industrie getriebenen Empfehlungen, basieren im Wesentlichen auf den Ergebnissen der TRITON-TIMI-38- und der PLATO-Studie. Sie wurden vom Hersteller gesponsert. Wir hatten bei beiden Studien Bedenken wegen der Sicherheit (Zunahme der Blutungen) und bei TRITON TIMI 38 (Prasugrel vs. Clopidogrel) wegen des Studiendesigns und der hohen Blutungsraten bei Patienten > 75 Jahre (7, 8).

Nun wurden die ersten Ergebnisse der TRILOGY-ACS-Studie publiziert (9). Die Hersteller von Prasugrel (Eli Lilly and Daiichi Sankyo) wollten darin zwei Dinge nachweisen: einerseits, dass Prasugrel auch bei primär konservativ behandelten Patienten mit ACS der Standardtherapie mit Clopidogrel überlegen ist und andererseits, dass eine reduzierte Prasugrel-Dosis (5 mg) bei Patienten > 75 Jahre effektiv und sicher ist.

Hierfür wurden in einer sehr ambitionierten randomisierten Doppelblindstudie an 966 Zentren in 52 Ländern insgesamt 9.326 Patienten mit konservativ behandeltem ACS eingeschlossen, davon 22,3% \geq 75 Jahre alt. Eingeschlossen wurden Patienten mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Alter \geq 60 Jahre, Diabetes mellitus, anamnestisch Myokardinfarkt oder eine Revaskularisierungsmaßnahme (PCI, Bypass) vor dem Indexereignis. Wesentliche Ausschlusskriterien waren: TIA, Schlaganfall, PCI oder Bypass-Operation innerhalb von 30 Tagen vor dem Indexereignis, dialysepflichtige Niereninsuffizienz und Notwendigkeit einer Behandlung mit oralen Antikoagulanzen. 7.243 Patienten mit ACS < 75 Jahre

wurden entweder mit Prasugrel (10 mg/d bzw. 5 mg/d bei einem Körpergewicht unter 60 kg) oder Clopidogrel (75 mg/d) behandelt und 2.083 Patienten \geq 75 Jahre mit 5 mg/d Prasugrel oder 75 mg/d Clopidogrel. Alle Patienten erhielten zusätzlich ASS. Die Studienmedikation sollte mindestens sechs Monate lang eingenommen werden. Die Nachbeobachtung erfolgte etwas unverständlicherweise nur so lange, wie die Studienmedikation eingenommen wurde, d.h. minimal sechs und maximal 30 Monate lang.

Der primäre Studienendpunkt war kombiniert aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Blutungen wurden nach den sog. GUSTO- und TIMI-Kriterien klassifiziert. Die Bewertung ischämischer und hämorrhagischer Ereignisse oblag einer hinsichtlich der Therapie verblindeten Gutachterkommission.

Ergebnisse: Bisher wurden nur die Ergebnisse der Gesamtkohorte (n = 9.326) und der Patienten < 75 Jahre (n = 7.243) detailliert veröffentlicht. Die Ergebnisse der Patienten \geq 75 Jahre folgen vermutlich in einer zweiten Publikation. Über den Grund dieser Aufteilung kann nur spekuliert werden. Das mittlere Alter der Gesamtkohorte betrug 66 Jahre, 39% waren Frauen, 38% litten an Diabetes mellitus, 43% hatten bereits einmal einen Myokardinfarkt gehabt, 26% eine PCI und 15,5% eine Bypass-Operation. Der mediane GRACE-Risk-Score betrug 121 Punkte.

573 von 9.326 Patienten (6,1%) beendeten die Studie vorzeitig, überwiegend weil sie die Einwilligung zurückzogen. Nach einem Jahr waren noch 4.749 Patienten in der Nachbeobachtung (65%) und nach 30 Monaten noch 788 (11%). Die mediane Nachbeobachtung betrug 17,1 Monate, die durchschnittliche Einnahmedauer der beiden Plättchenhemmer 14,8 Monate. Während der Nachbeobachtungszeit benötigten nur 571 Patienten < 75 Jahre (7,9%) eine Revaskularisation. Die weiteren klinischen Ergebnisse für die Gruppe der Patienten < 75 Jahren sind in Tab. 1 wiedergegeben.

Demnach ergab sich kein Vorteil von Prasugrel gegenüber Clopidogrel hinsichtlich der Effektivität, jedoch vermehrt Minor- und moderate Blutungen. Letzteres kann als Indiz für die stärkere Plättchenhemmung durch Prasugrel gewertet werden. Dies

scheint sich jedoch bei primär konservativem Management beim ACS nicht in einer besseren Prognose widerzuspiegeln.

Ein bemerkenswertes Ergebnis der Studie ist, dass die einzige Subgruppe, die von Prasugrel zu profitieren scheint, die aktiven Raucher sind.

Insgesamt wirkt die Publikation wie mit heißer Nadel genäht. Es fehlen nicht nur die Daten der älteren Patienten, auch die Darstellung der Ergebnisse ist verwirrend. Alle Grafiken und Tabellen beziehen sich auf die Nachbeobachtung von 30 Monaten. Diesen Zeitraum erreichten aber nur 11% der ursprünglich randomisierten Patienten. Alle übrigen Patienten wurden offenbar vorher aus der Nachbeobachtung entlassen. Die mediane Nachbeobachtungszeit wird mit 17,1 Monaten angegeben. Im Abstract werden übrigens die „Event rates“ nach 30 Monaten angegeben (13,9 vs. 16%; $p = 0,21$).

Nicht nur wegen dieser formalen Kritik müssen wir unsere Skepsis hinsichtlich der vorschnellen Bevorzugung von Prasugrel gegenüber Clopidogrel in den ESC-Leitlinien erneuern. Schon bei der TRITON-TIMI-38-Studie haben die Hersteller durch das gewählte Studiendesign (zu spätes „Clopidogrel-Loading“, d.h. erst am Herzkathetertisch) das Ergebnis möglicherweise beeinflusst. Nach TRILOGY ACS sind die Zweifel am Zusatznutzen von Prasugrel gegenüber Clopidogrel eher größer als geringer geworden.

Literatur

1. Hamm, C.W., et al.: Eur. Heart J. 2011, **32**, 2999.
2. Fox, K.A., et al. (GRACE = **G**lobal **R**egistry of **A**cute **C**oronary **E**vents): BMJ 2006, **333**, 1091.
3. Chan, M.Y., et al.: JACC Cardiovasc. Interv. 2008, **1**, 369. Erratum: JACC Cardiovasc. Interv. 2008, **1**, 600.
4. AMB 2001, **35**, 83.
5. Yusuf, S., et al. (CURE = **C**lopidogrel in **U**nstable angina to prevent **R**ecurrent **E**vents): N. Engl. J. Med. 2001, **345**, 494. Erratum: N. Engl. J. Med. 2001, **345**, 1716 und N. Engl. J. Med. 2001, **345**, 1506.
6. www.escardio.org/guidelines
7. AMB 2010, **44**, 19.
8. AMB 2008, **42**, 05.
9. Roe, M.T., et al. (TRILOGY ACS = **TaR**geted platelet **I**nhibition to **cL**arify the **O**ptimal strate**G**y to medically **Y** manage **A**cute **C**oronary **S**yndromes): N. Engl. J. Med. 2012, **367**, 1297.

Tabelle 1
TRILOGY-ACS-Studie (9). Anteil der ursprünglich eingeschlossenen Patienten unter 75 Jahren, die nach einer medianem Nachbeobachtungszeit von 17 Monaten einen Endpunkt erreicht haben

Ereignisse	ASS + Prasugrel (n = 3620)	ASS + Clopidogrel (n = 3623)	Hazard Ratio (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Kombinierter Endpunkt	10,1%	11,0%	0,91 (0,79-1,05)	0,21
Kardiovaskulärer Tod	4,6%	4,9%	0,93 (0,75-1,15)	0,48
Myokardinfarkt	6,0%	6,7%	0,89 (0,74-1,07)	0,21
Schlaganfall	0,9%	1,3%	0,67 (0,42-1,06)	0,08
Tod	5,7%	6,0%	0,96 (0,79-1,16)	0,63
Schwere, lebensbedrohliche Blutungen (GUSTO)	0,4%	0,4%	0,94 (0,44-1,99)	0,87
Major-Blutungen (TIMI)	1,1%	0,8%	1,31 (0,81-2,11)	0,27
Major- oder Minor-Blutungen (TIMI)	1,9%	1,3%	1,54 (1,06-2,23)	0,02