

Arbeitskreis kardiovaskuläre Erkrankungen

Neue Plättchen- und Gerinnungshemmer: Welche? Wann? Warum?

Thomas Wetzel



Dr. med. **WILLGEROTH**

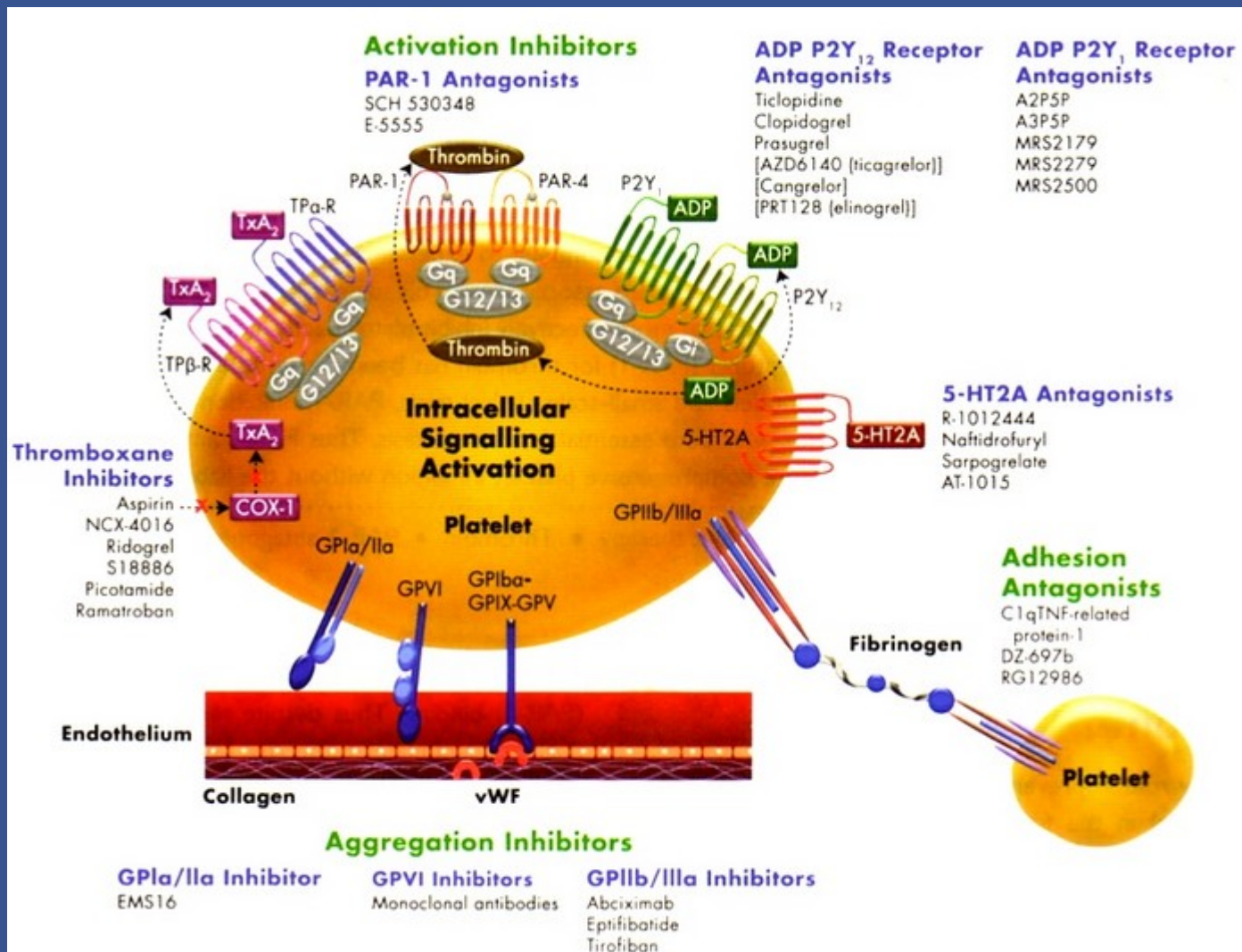
Dr. med. **WETZEL**



GEMEINSCHAFTSPRAXIS FÜR KARDIOLOGIE
Fachärzte für Innere Medizin · Kardiologie

Dortmund, 29. April 2010

Rezeptoren am Thrombozyten



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**)

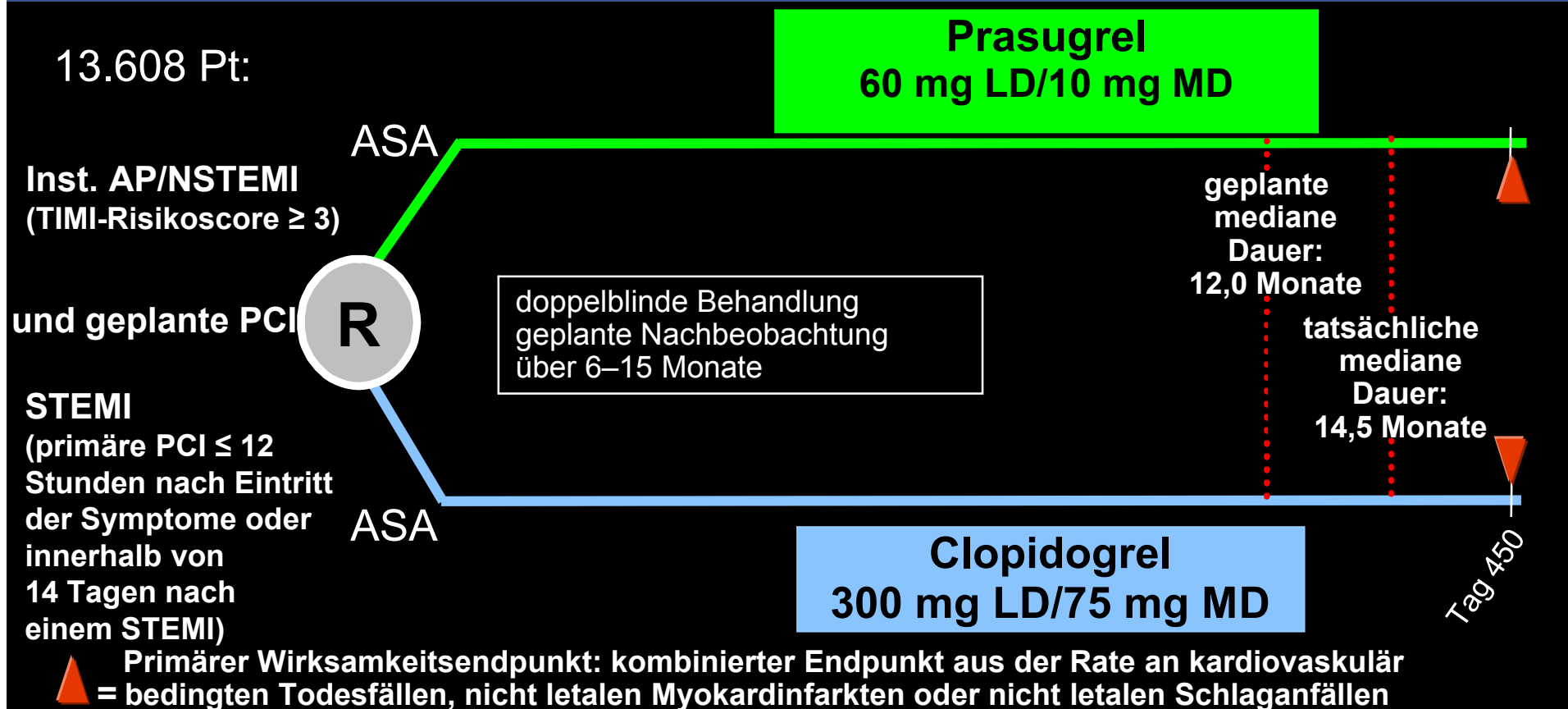
TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition N with Prasugrel

**(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



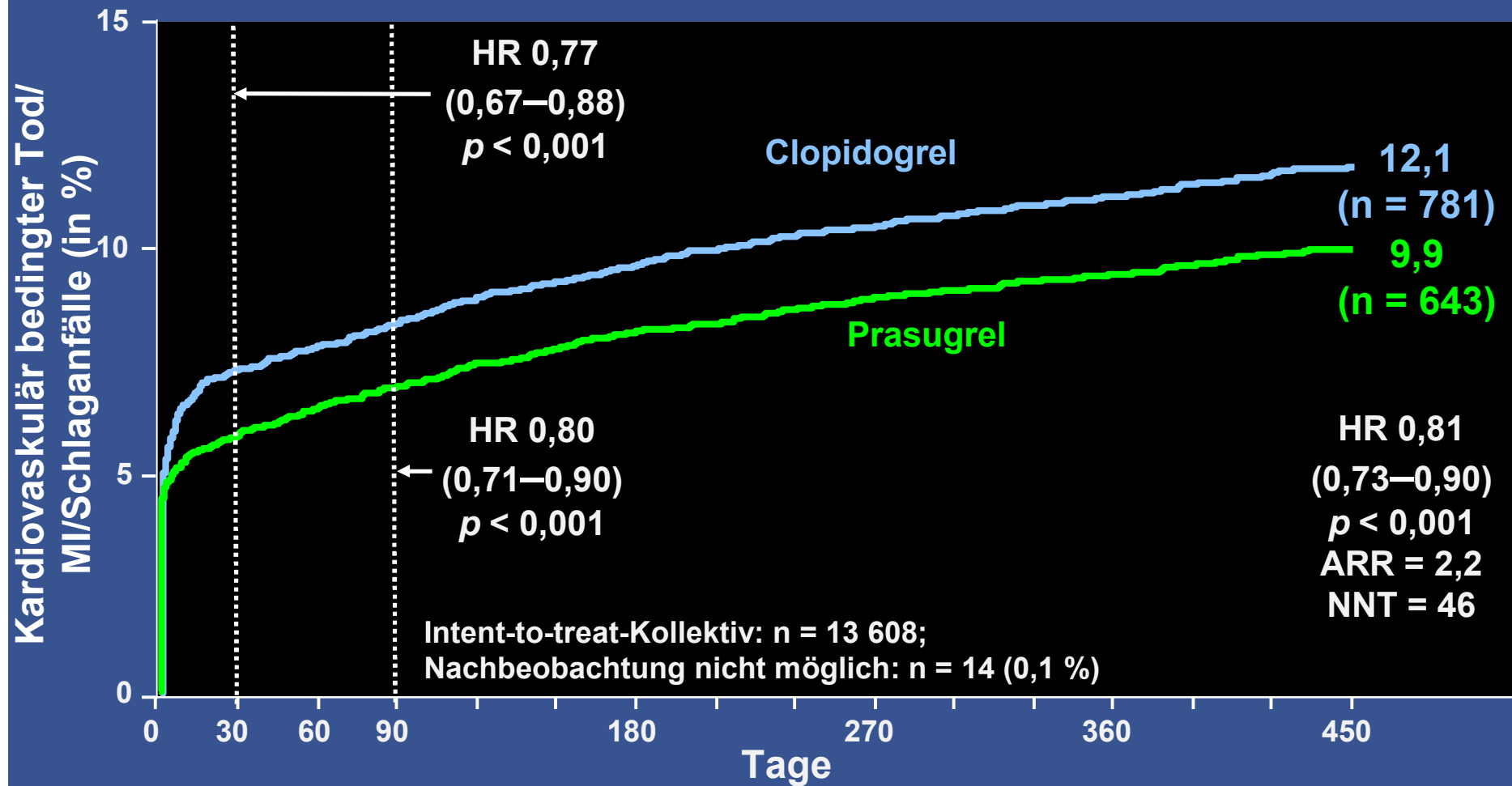
Wichtigster Sicherheitsendpunkt: nicht CABG-assoziierte schwere Blutung gemäß TIMI

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

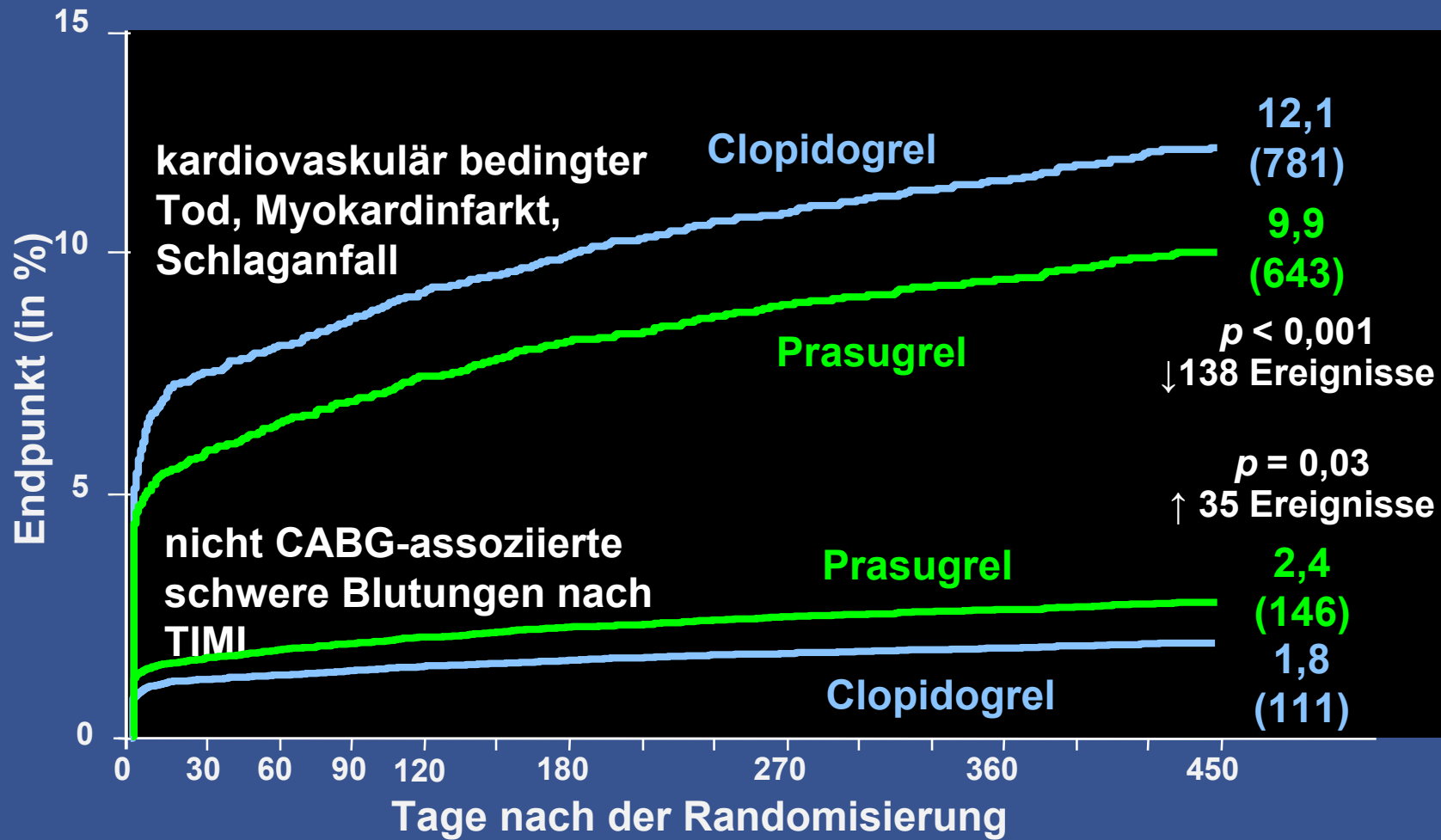
Wiviott S. D. *et al. Am Heart J* 2006;152:627-635

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)

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

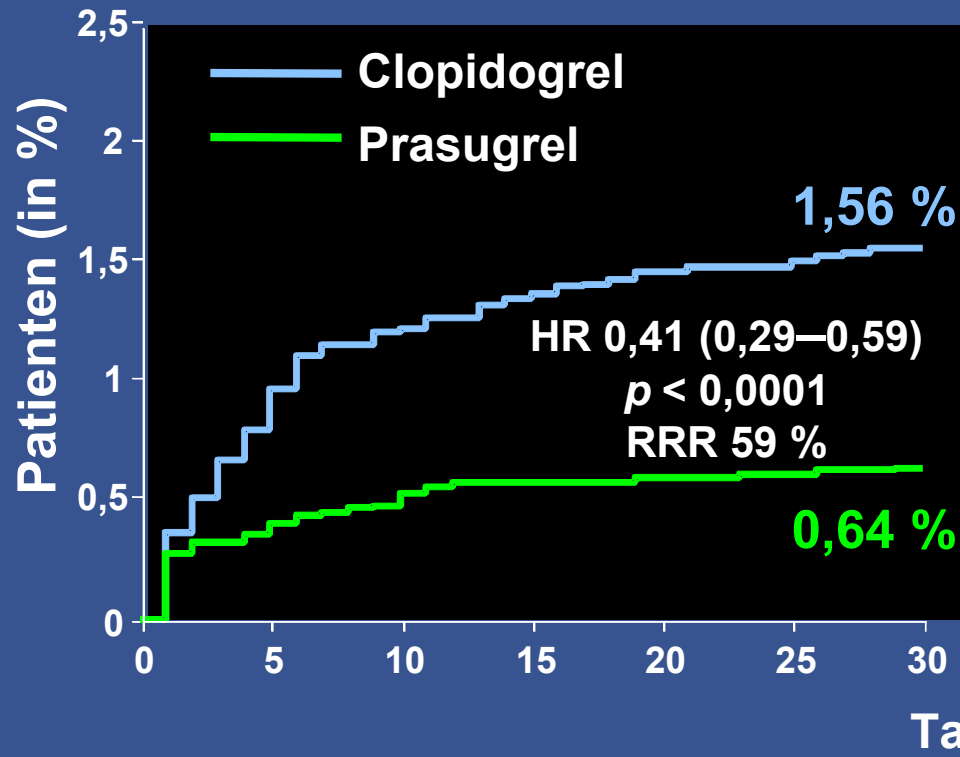


CABG = koronare Bypassoperation; KV = kardiovaskulär; MI = Myokardinfarkt
 TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction

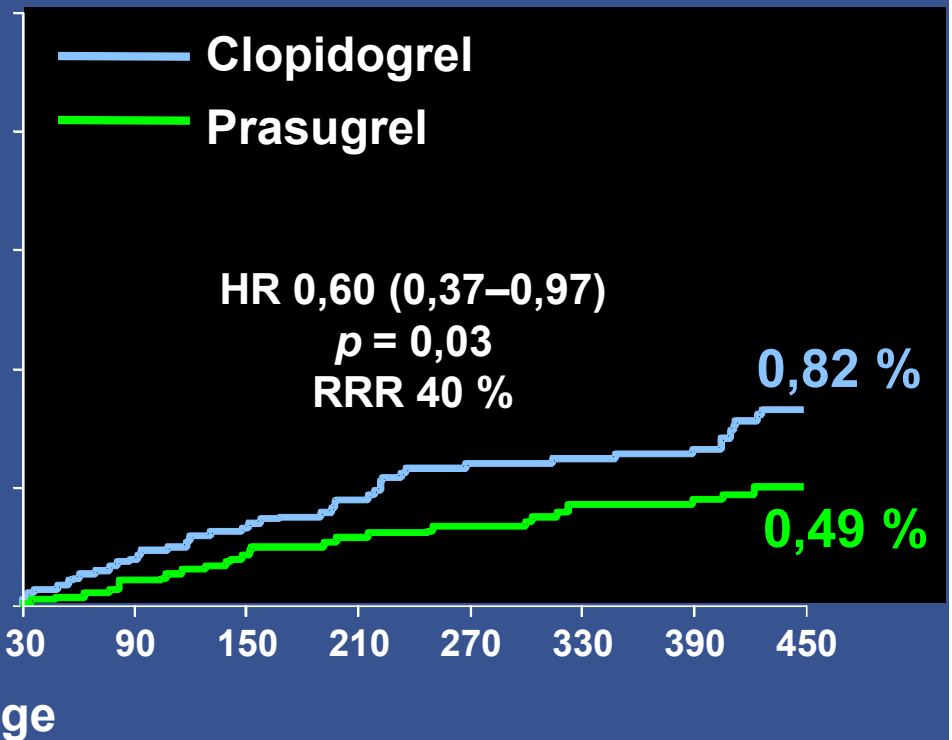
Wiviott S. D. et al. *New Engl J Med* 2007;357:2001-2015

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

Frühe Stent-Thrombose
 Pras. n = 6 422; Clop. n = 6 422



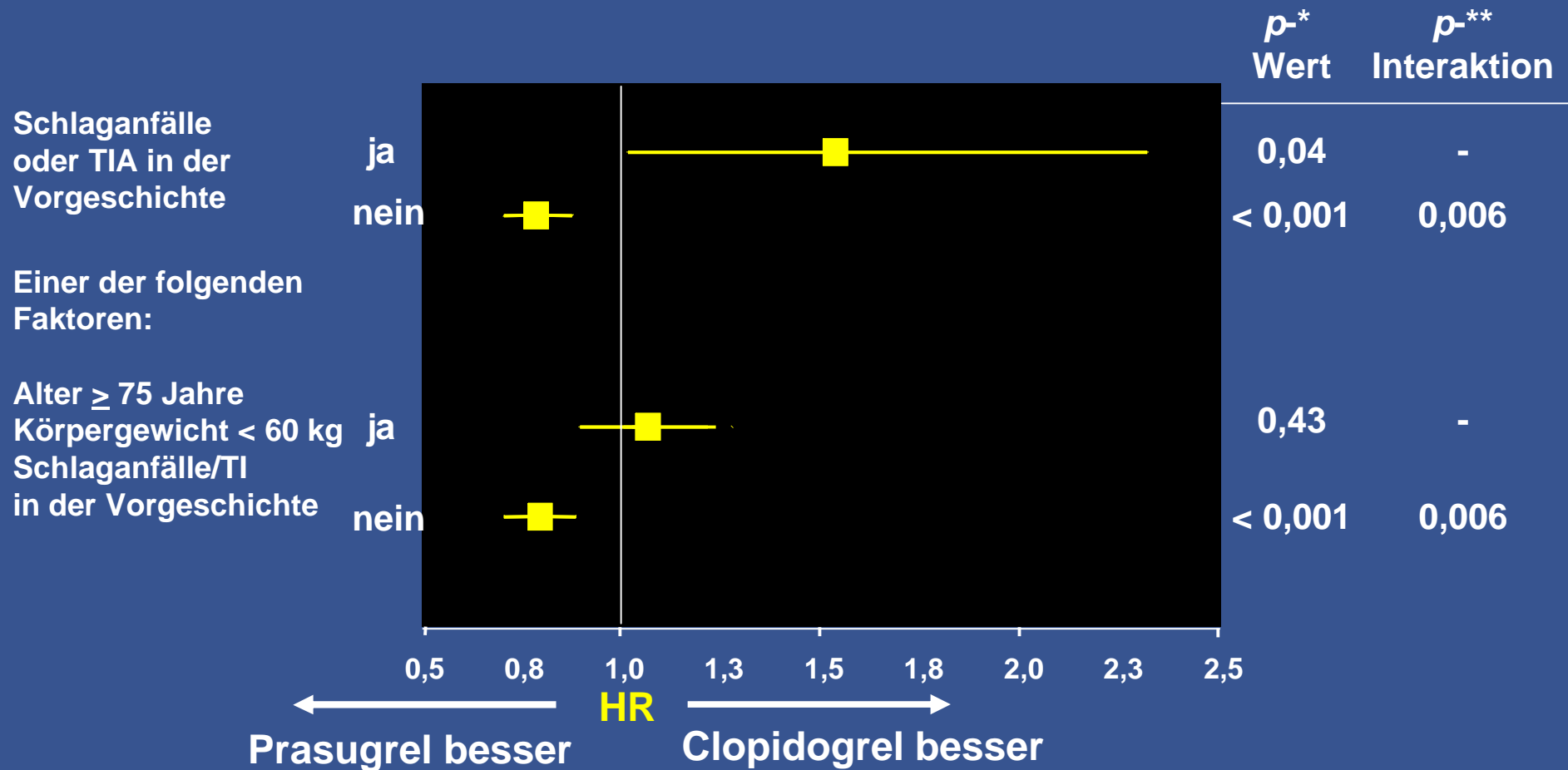
Späte Stent-Thrombose
 Pras. n = 6 271; Clop. n = 6 250



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

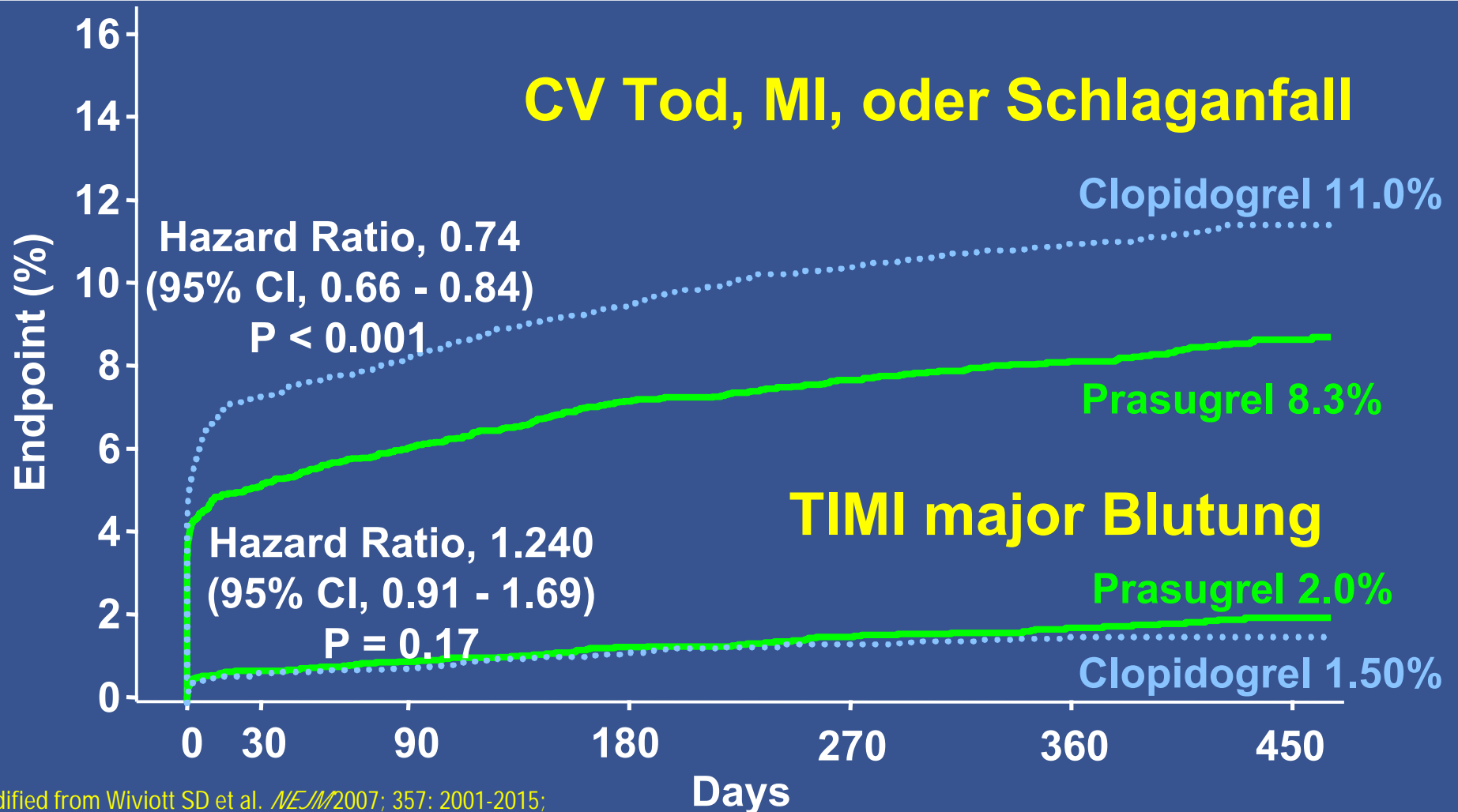


* Testet HR = 1,0 innerhalb der Untergruppen; ** Testet die Gleichheit des HR zwischen den Untergruppen

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

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

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



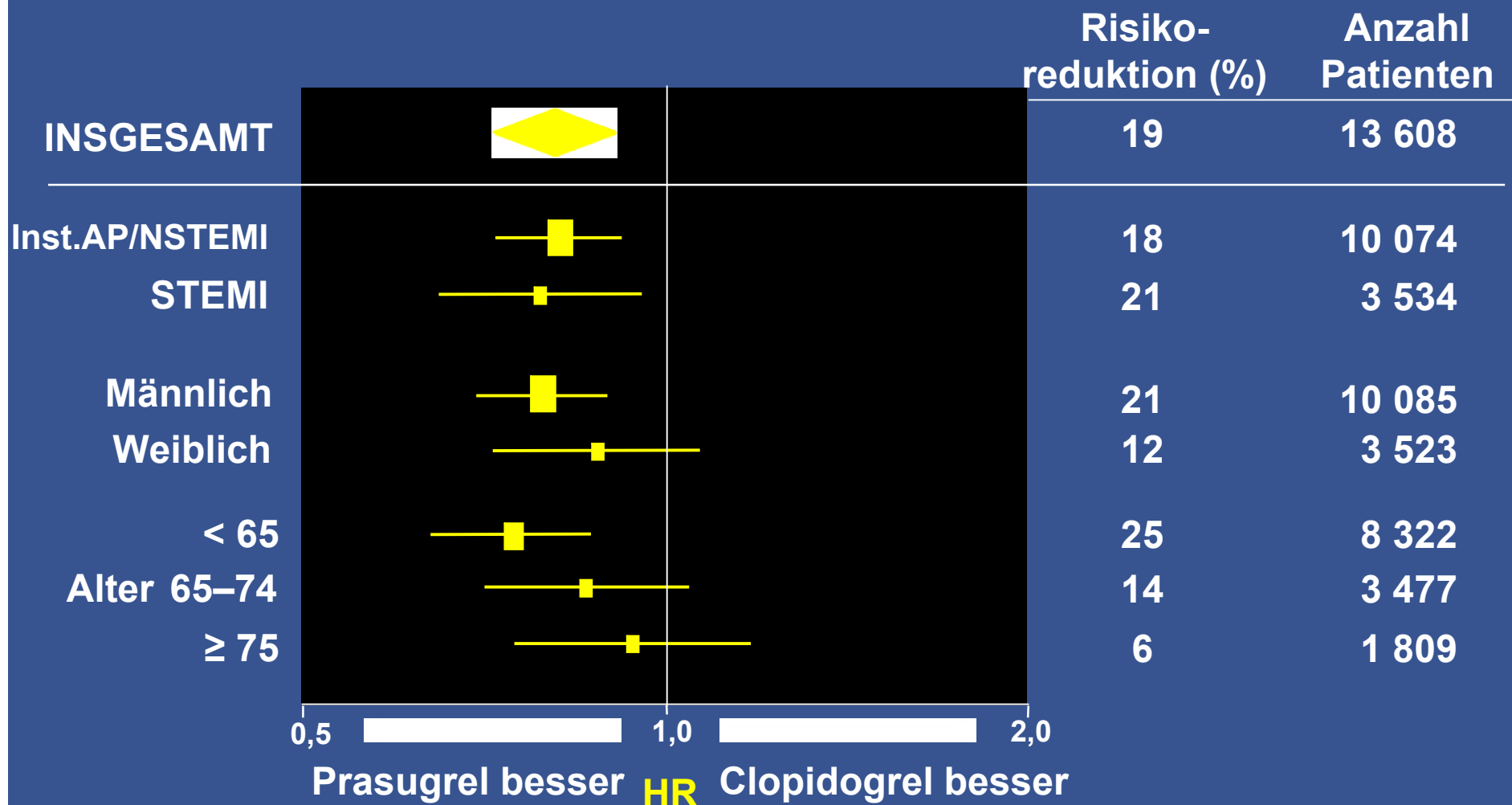
Modified from Wiviott SD et al. *NEJM* 2007; 357: 2001-2015;

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)



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

Wichtige Hinweise zur Anwendung von Efient® (Prasugrel)

	Initialdosis Efient	Erhaltungsdosis Efient
≥ 60kg und < 75 Jahre ohne TIA/Schlaganfall in der Anamnese	60mg einmalig	10mg 1x tägl.
< 60kg	60mg einmalig	5mg 1x tägl.

Therapie mit Efient im Allgemeinen nicht empfohlen
Nur nach sorgfältiger individueller Nutzen-Risiko-Abschätzung durch den verschreibenden Arzt

≥ 75 Jahre	60mg einmalig	5mg 1x tägl.
-------------------	-------------------------	------------------------

Kontraindikation bei TIA oder Schlaganfall in der Anamnese

TRITON-TIMI 38: Fazit

MEMO! Leitlinien ESC/ACC/AHA

- ◆ 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 (20%).

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

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: PPI

(Exkurs: < 2% d. Pt. mit ASS-Resistenz)

CYP2C19*2-Genvariante

Outcome-Studien:

- ◆ GRAVITAS (2800 Pt.):
Clopidogrel 75 mg/Tag vs. 150 mg/Tag
- ◆ TRIGGER-PCI (2000 Pt., nur Deutschl., 20 Zentren):
Clopidogrel 75 mg/Tag vs. Prasugrel 10 mg/Tag

Arzneimittelinteraktionen (Clopidogrel/PPI) 1

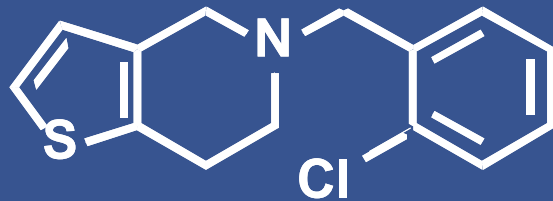
- ◆ Omeprazol (Ho et al. JAMA 2009; OCLA-Studie, Gilard JACC 2008)
- ◆ AkdA, Dt. Pharmazeutische Gesellschaft (4/2009):
 - Ranitidin (aber nicht Cimetidin!)
 - Falls PPI, dann Pantoprazol
- ◆ EMEA, Rote Hand Brief Plavix und Iscover (7/2009):
 - Alle PPI vermeiden, dafür Antazida oder H2-Blocker (Cave! Cimetidin)

Arzneimittelinteraktionen (Clopidogrel/PPI) 2

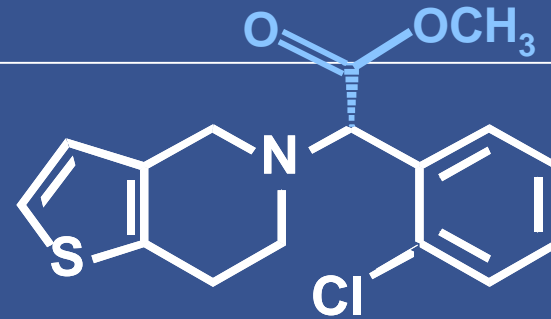
- ◆ PRINCIPLE-TIMI-44: signif. Abschwächung der Plättchenaggregation von Clo/PPI vs. Prasugrel/PPI (in-vitro-Messung)
- ◆ TRITON-TIMI-38: keine Abschwächung der Wirkung von Clopidogrel und Prasugrel (klinisch)! (O`Donoghue et al. Lancet 2009)

Fazit: falls PPI, dann Pantoprazol!

Chemische Struktur des Thienopyridins

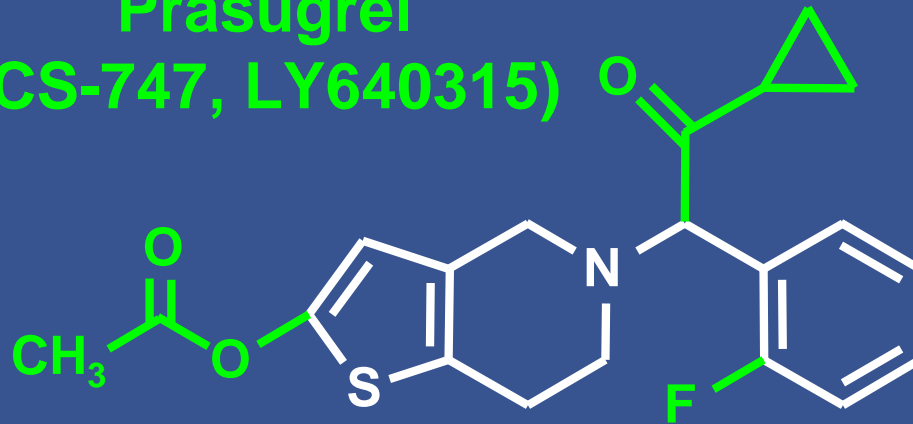


Ticlopidin
(1. Generation)



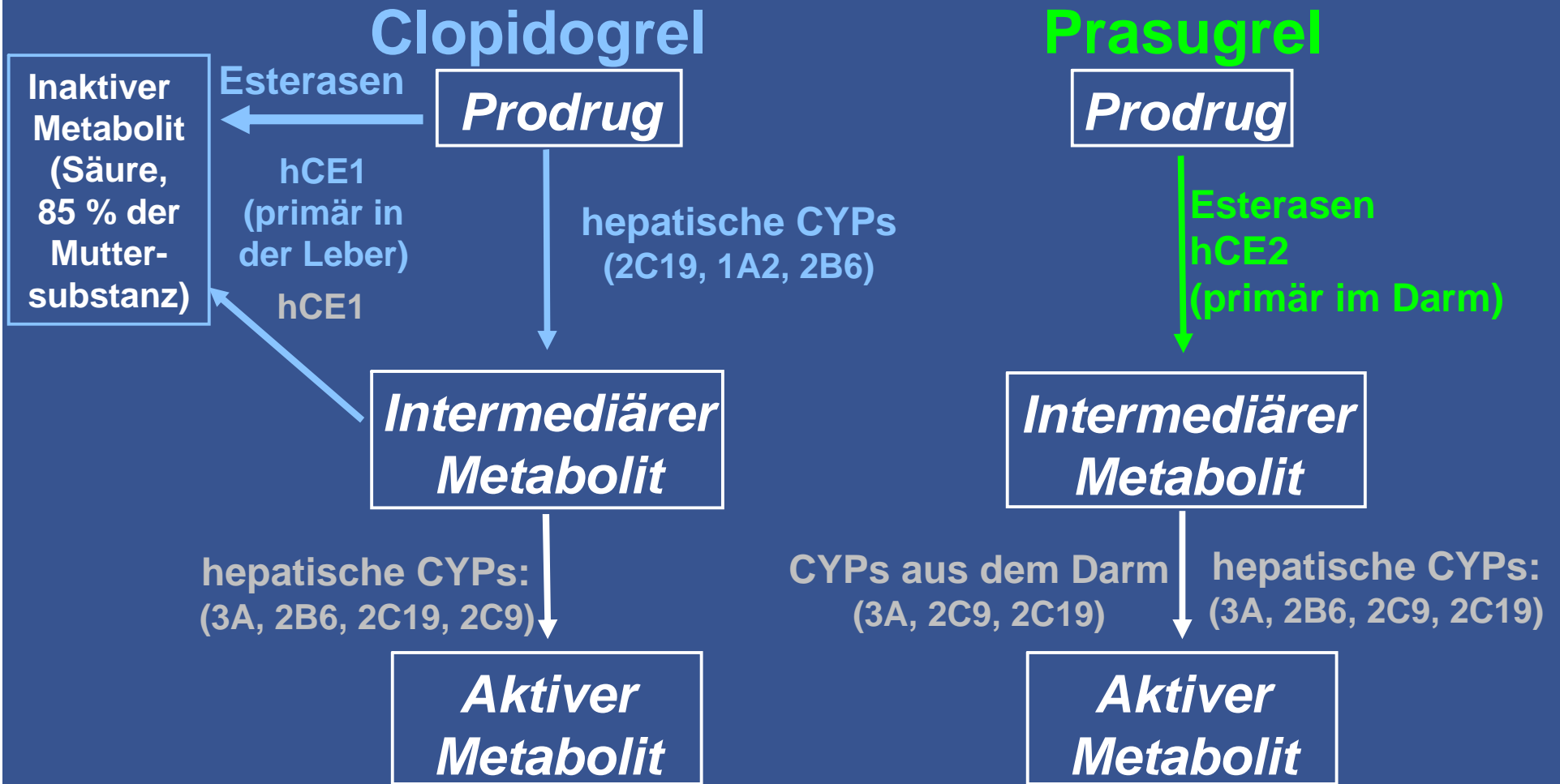
Clopidogrel
(2. Generation)

Prasugrel
(CS-747, LY640315)



(3. Generation)

Bildung des aktiven Metaboliten von Thienopyridinen

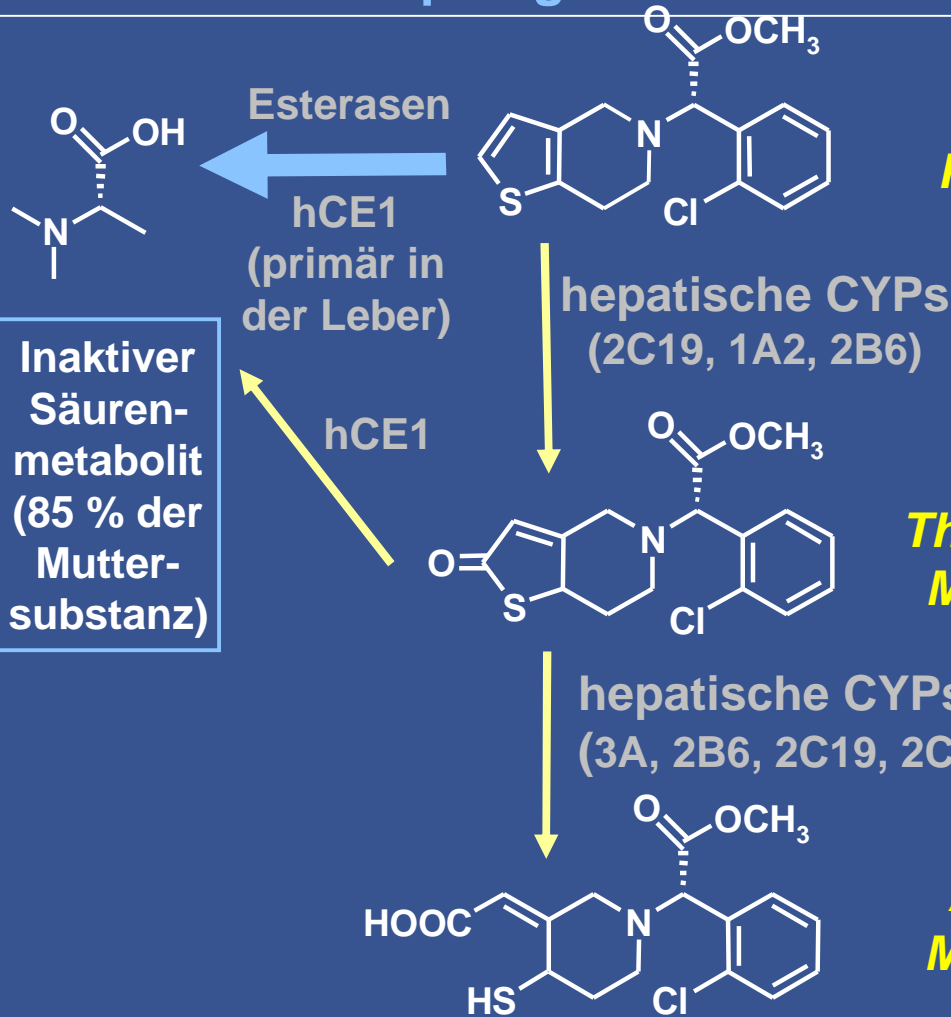


Kurihara A. *et al. Drug Metab Rev*2005;37(S2):99
 Tang M. *et al. J Pharmacol Exp Ther*2006;319:1467-1476

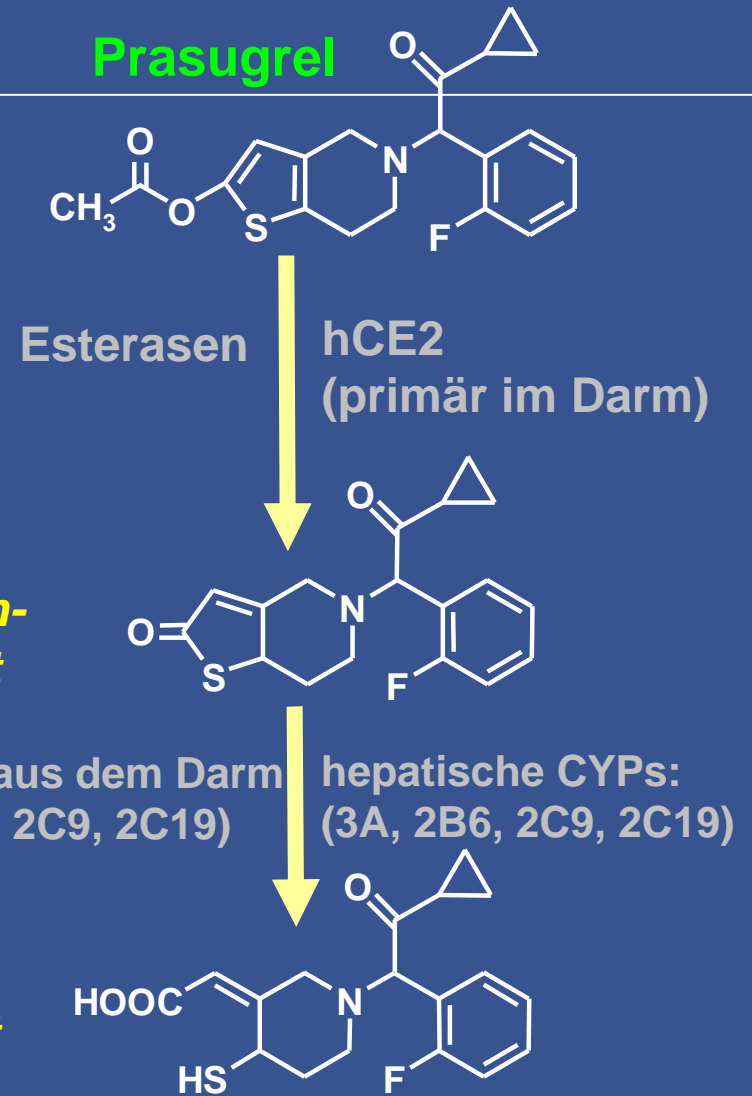
Farid N. A. *et al. Drug Metab Dispos*2007;35:1096-1104
 Rehmel J. L. F. *et al. Drug Metab Dispos*2006;34:600-607
 Williams E. T. *et al. Drug Metab Dispos*2008;36:1227-1232

Bildung des aktiven Metaboliten

Clopidogrel



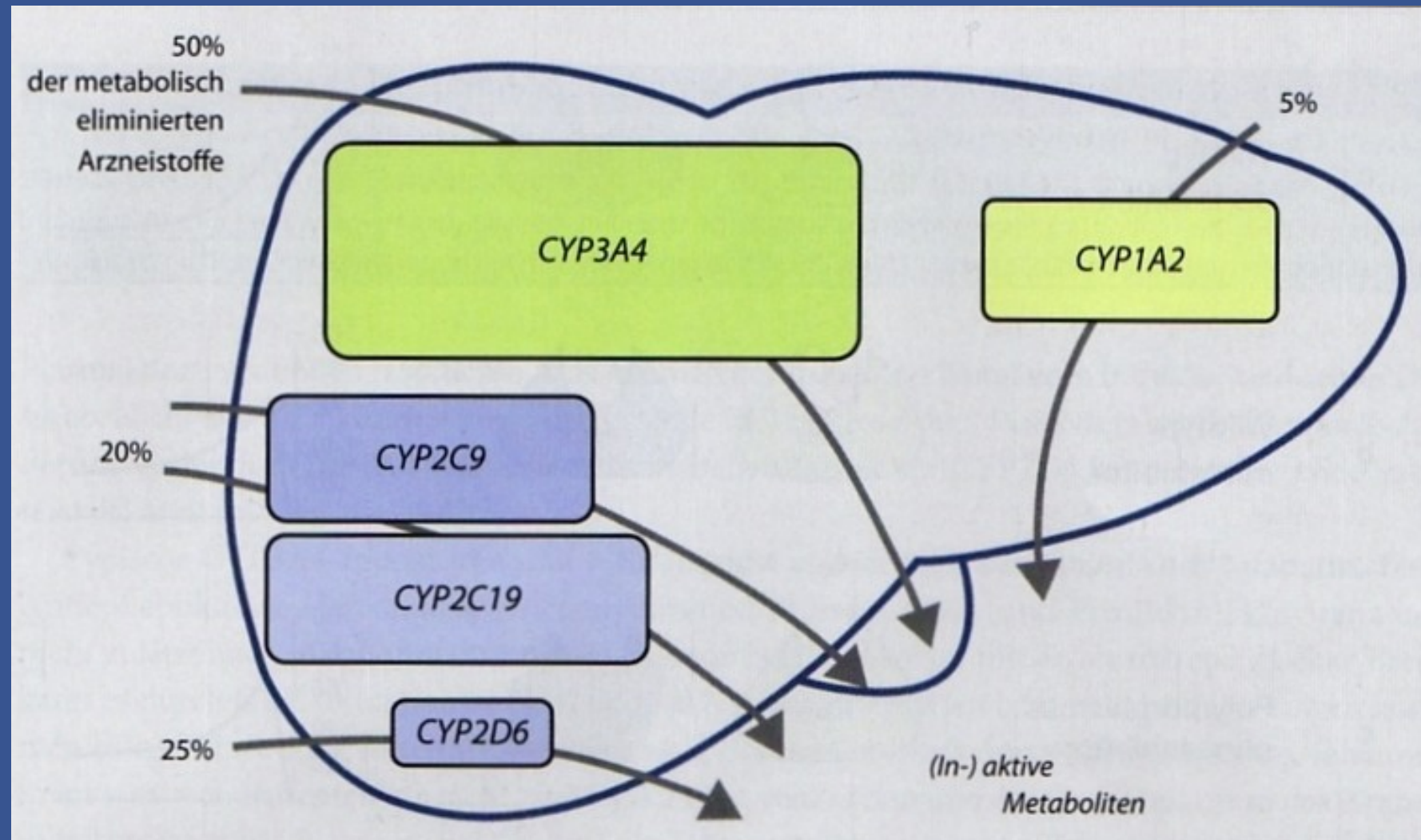
Prasugrel



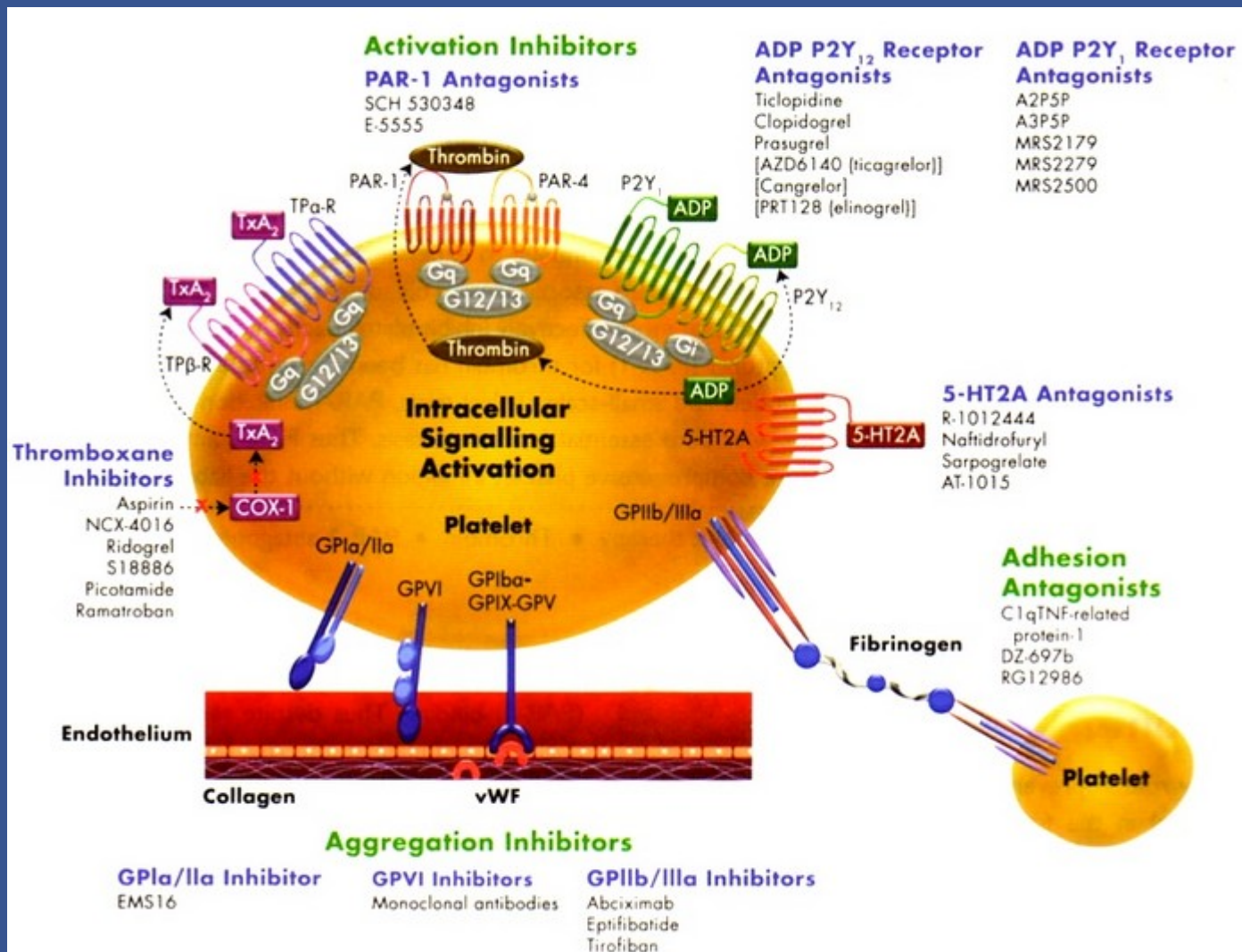
Kurihara A. *et al. Drug Metab Rev*2005;37(S2):99
 Tang M. *et al. J Pharmacol Exp Ther*2006;319:1467-1476

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)



Rezeptoren am Thrombozyten



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

August 2009

ESC, Barcelona

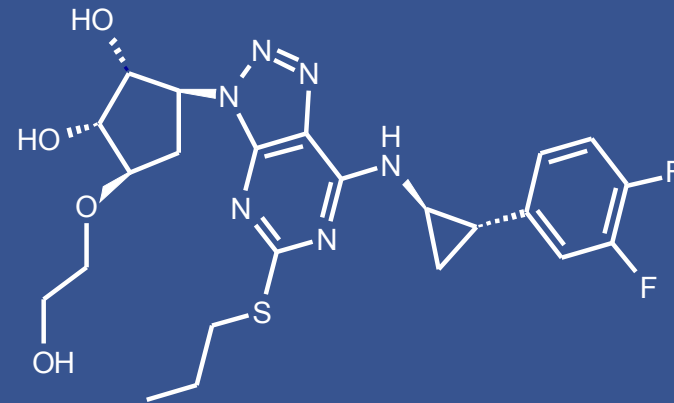
L. C. Wallentin

(Uppsala Clinical Research Center,
Schweden)

PLATO: Ticagrelor bei ACS-Patienten

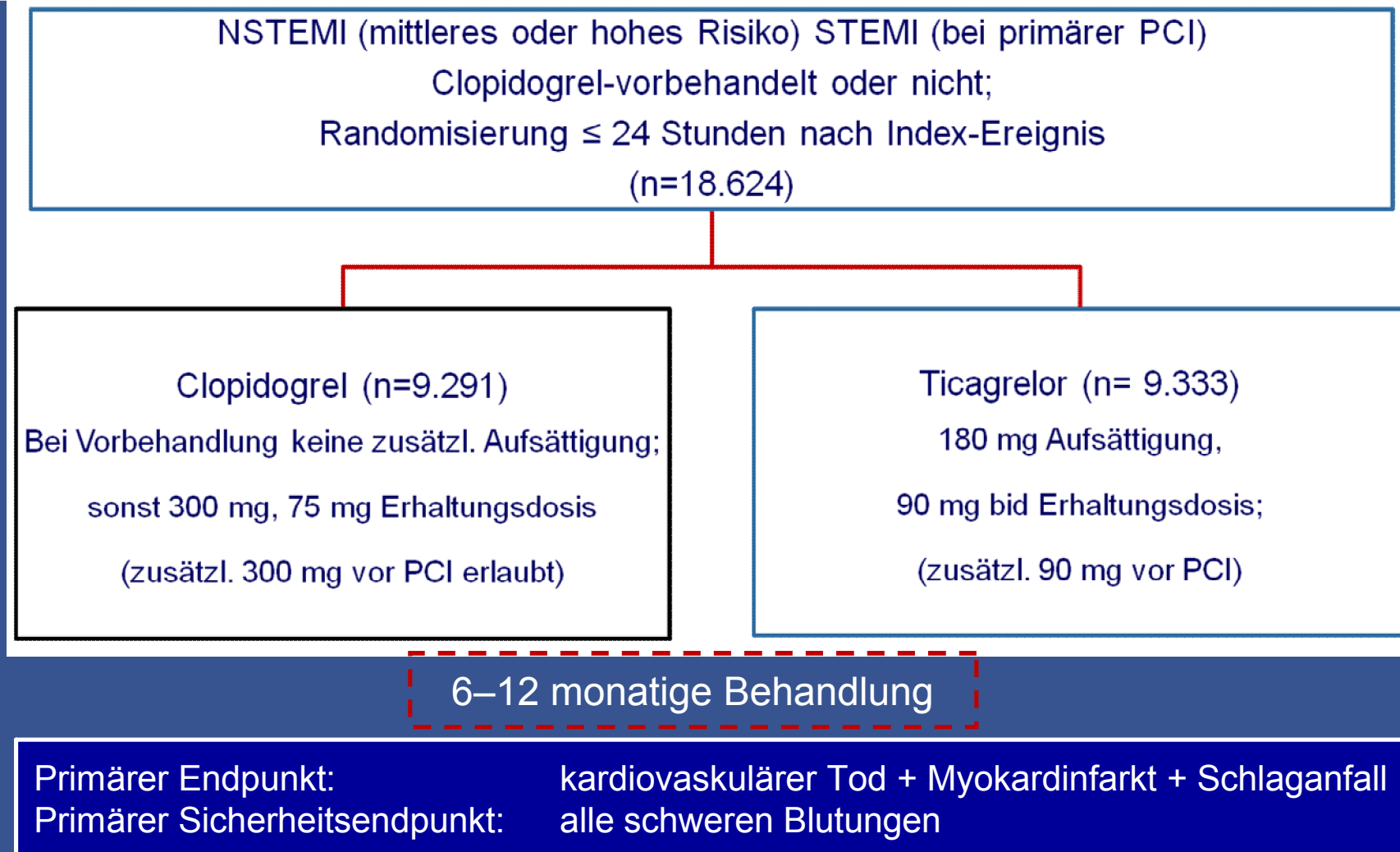
Hintergrund

- ◆ Beim akuten Koronarsyndrom (NSTEMI / STEMI) empfehlen die aktuellen Leitlinien eine 12-monatige Therapie mit ASS und Clopidogrel
- ◆ Ticagrelor ist ein oral verfügbarer reversibler P2Y₁₂ Hemmer mit schnellem Wirkungsbeginn
- ◆ Clopidogrel
 - ist nicht reversibel
 - hat einen verzögerten Wirkungseintritt
 - hat ein partiell vermindertes Ansprechen



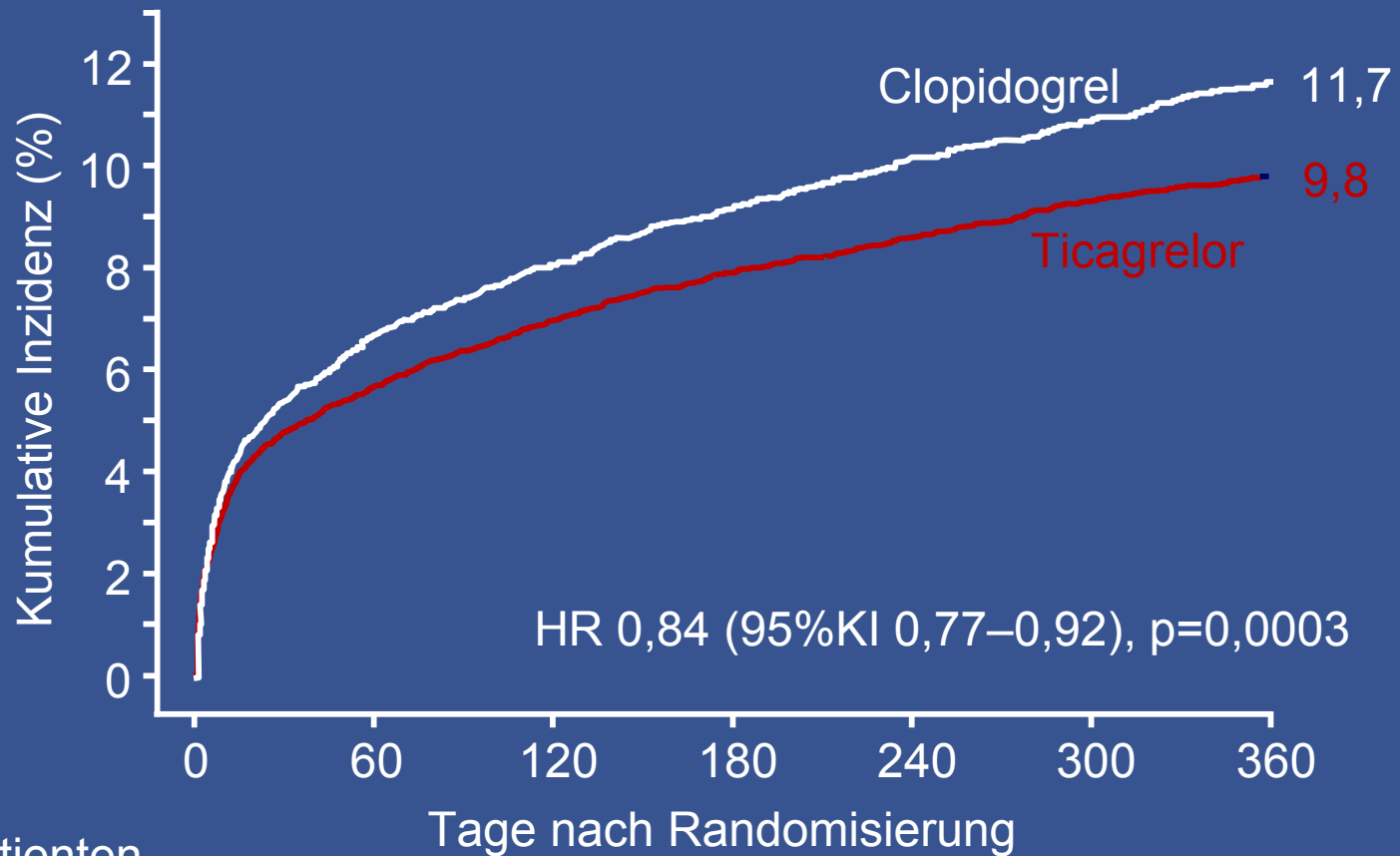
PLATO: Ticagrelor bei ACS-Patienten

Studiendesign



PLATO: Ticagrelor bei ACS-Patienten

Primärer Endpunkt nach 12 Monaten (%)

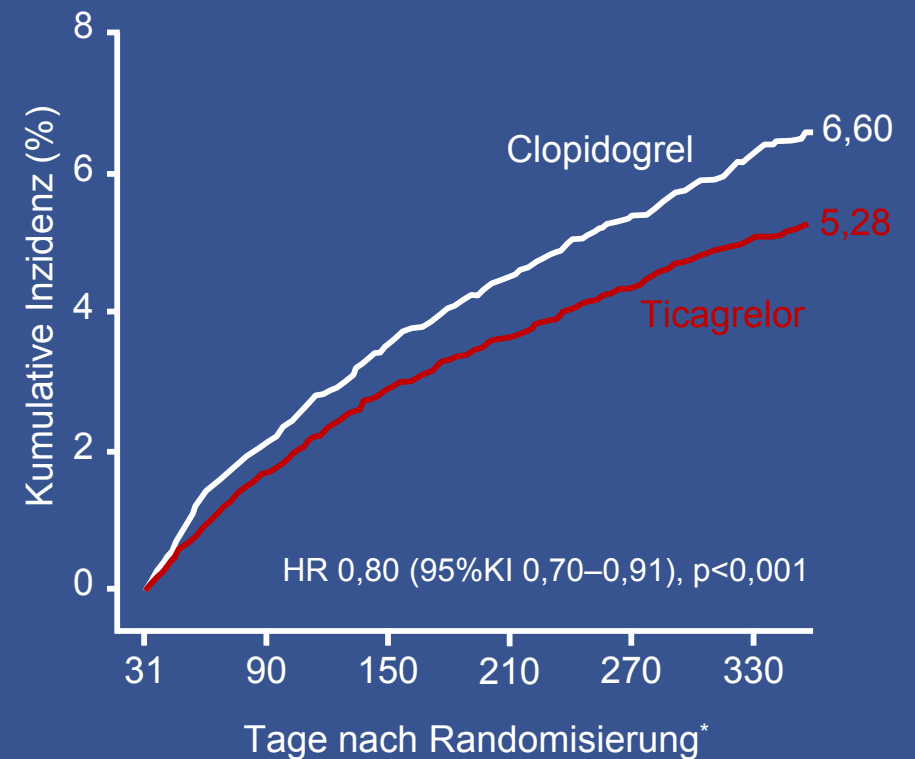
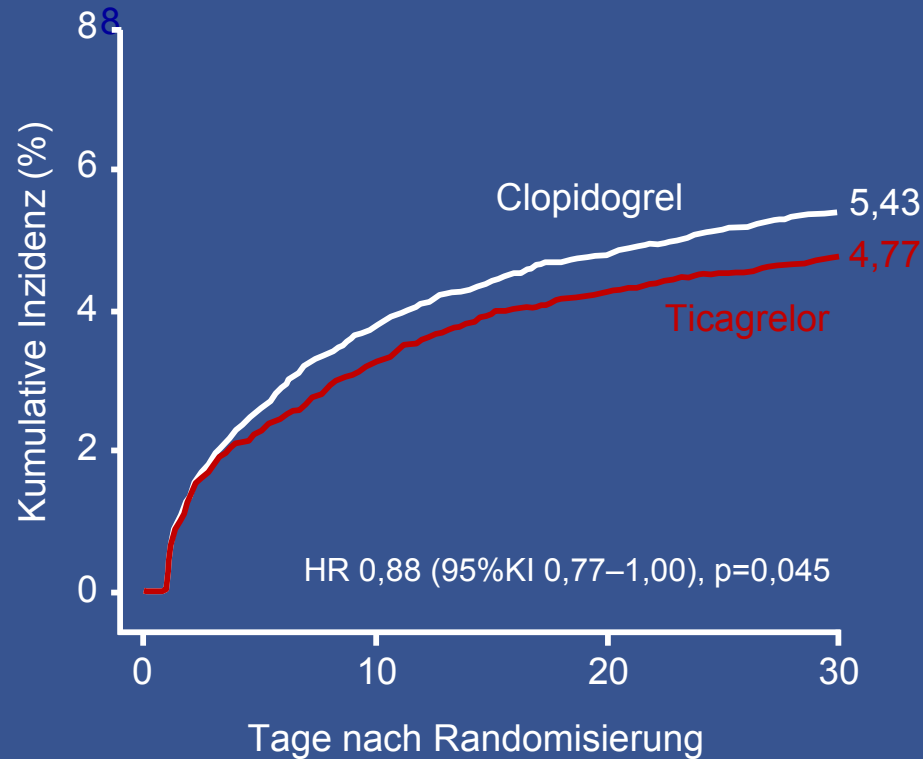


Zahl Patienten

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

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

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

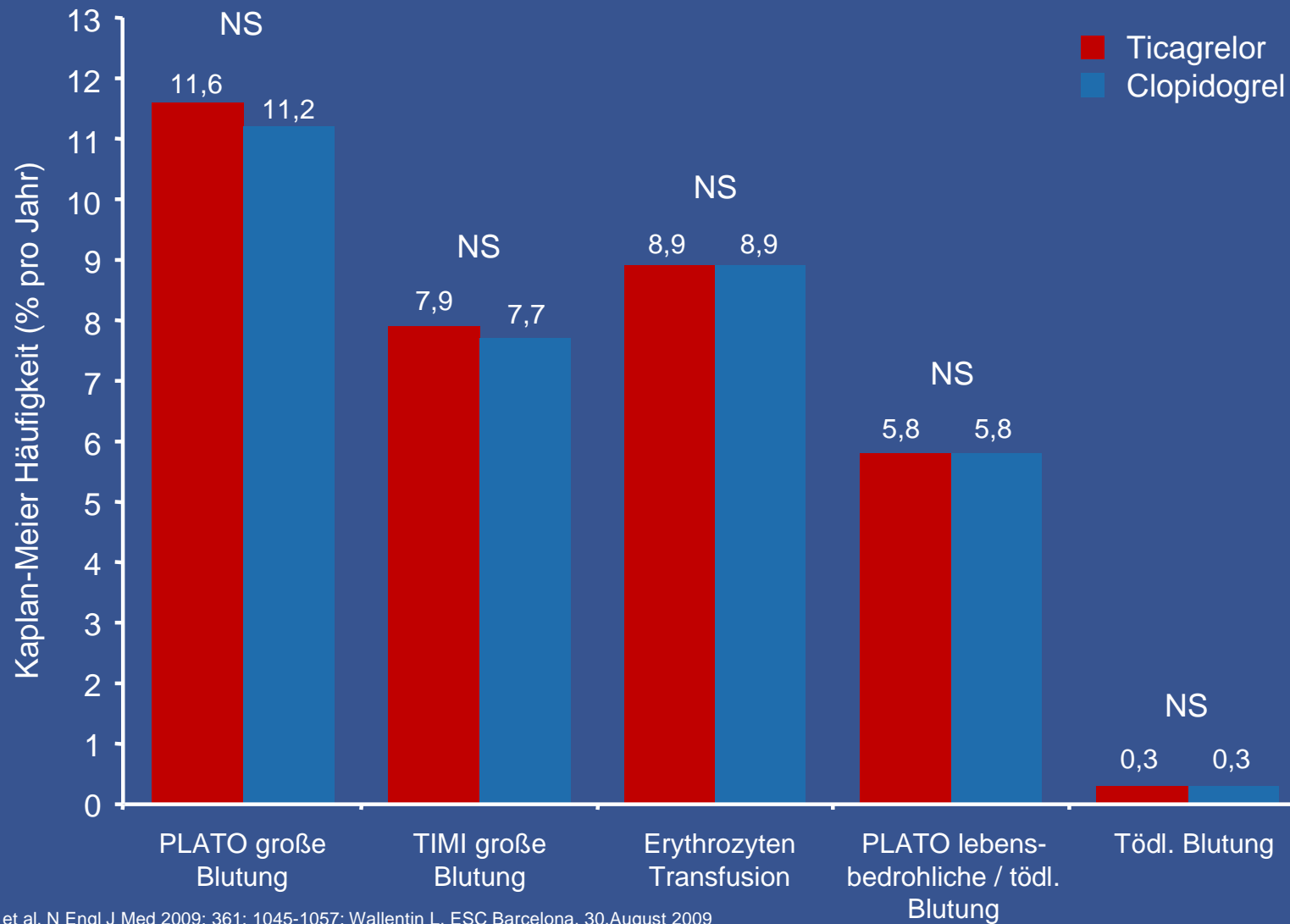
PLATO: Ticagrelor bei ACS-Patienten

Stent-Thrombosen

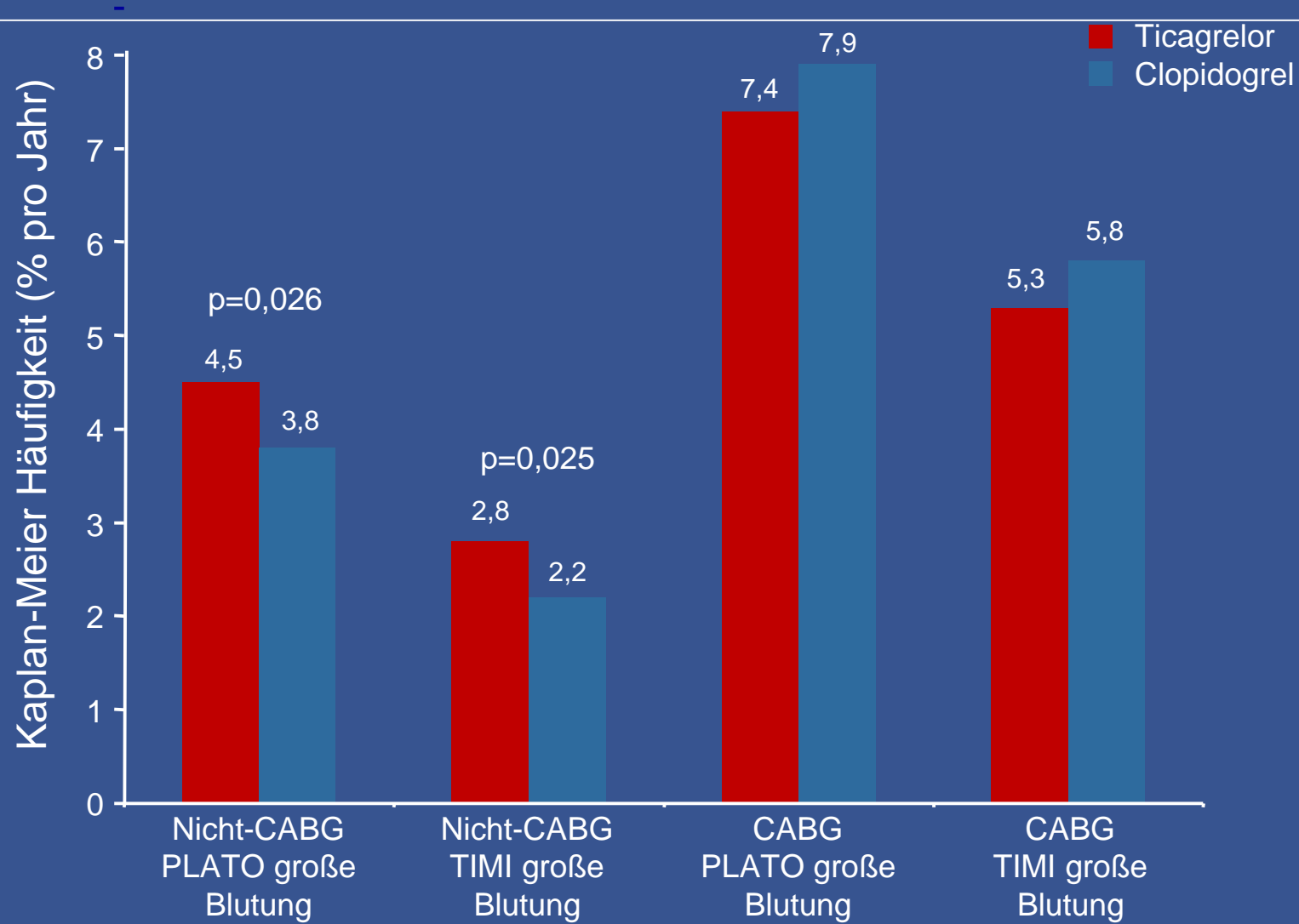
	Ticagrelor	Clopidogrel	HR (95% KI)	p-Wert
Stent-Thrombose, n (%)				
definitiv	71 (1,3)	106 (1,9)	0,67 (0,50-0,91)	0,009
wahrscheinlich, definitiv	118 (2,1)	158 (2,8)	0,75 (0,59-0,95)	0,02
möglich, wahrscheinlich, definitiv	155 (2,8)	202 (3,6)	0,77 (0,62-0,95)	0,01

PLATO: Ticagrelor bei ACS-Patienten

Große Blutungen (Major Bleeding)



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



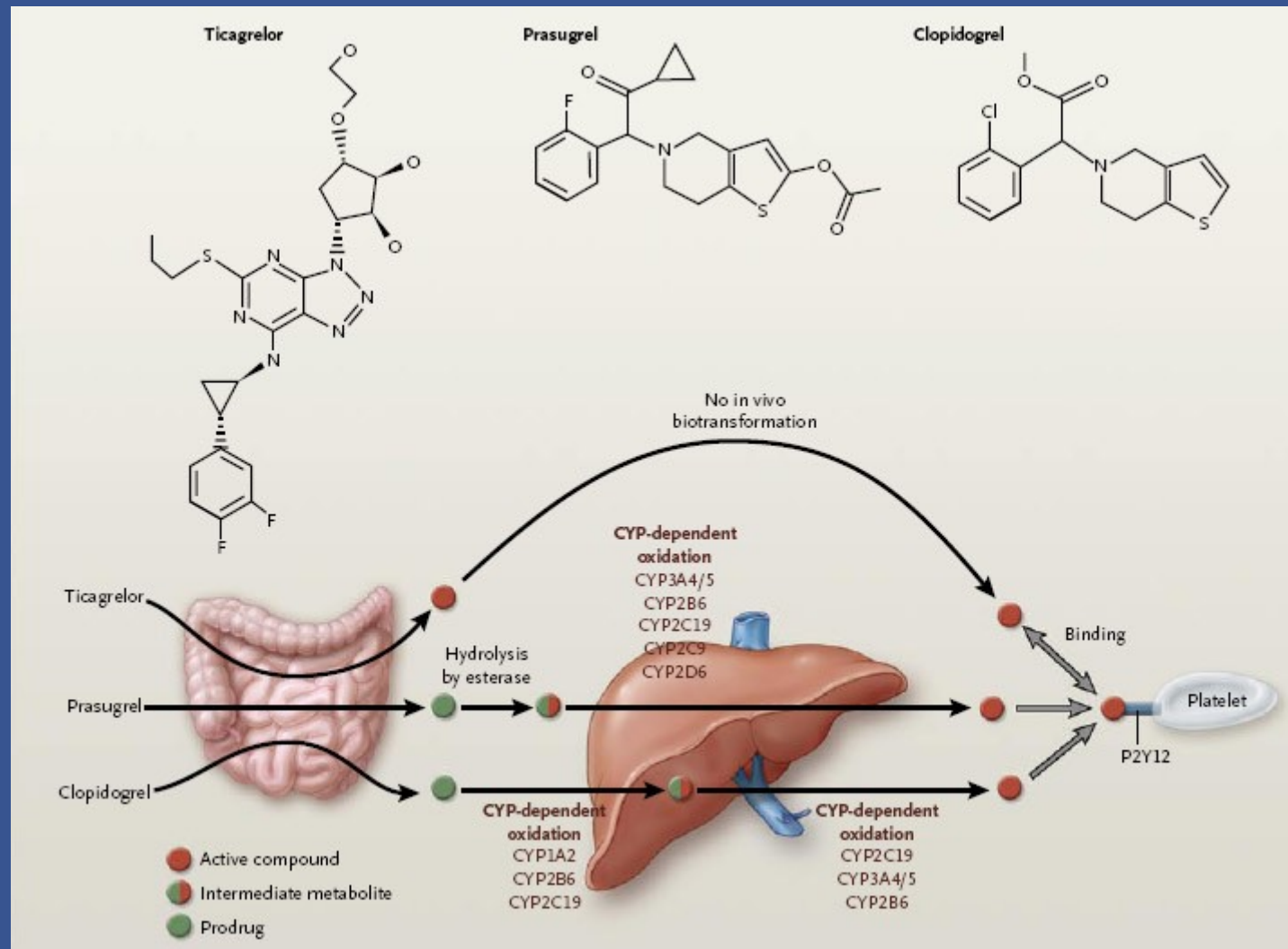
PLATO: Ticagrelor bei ACS-Patienten

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

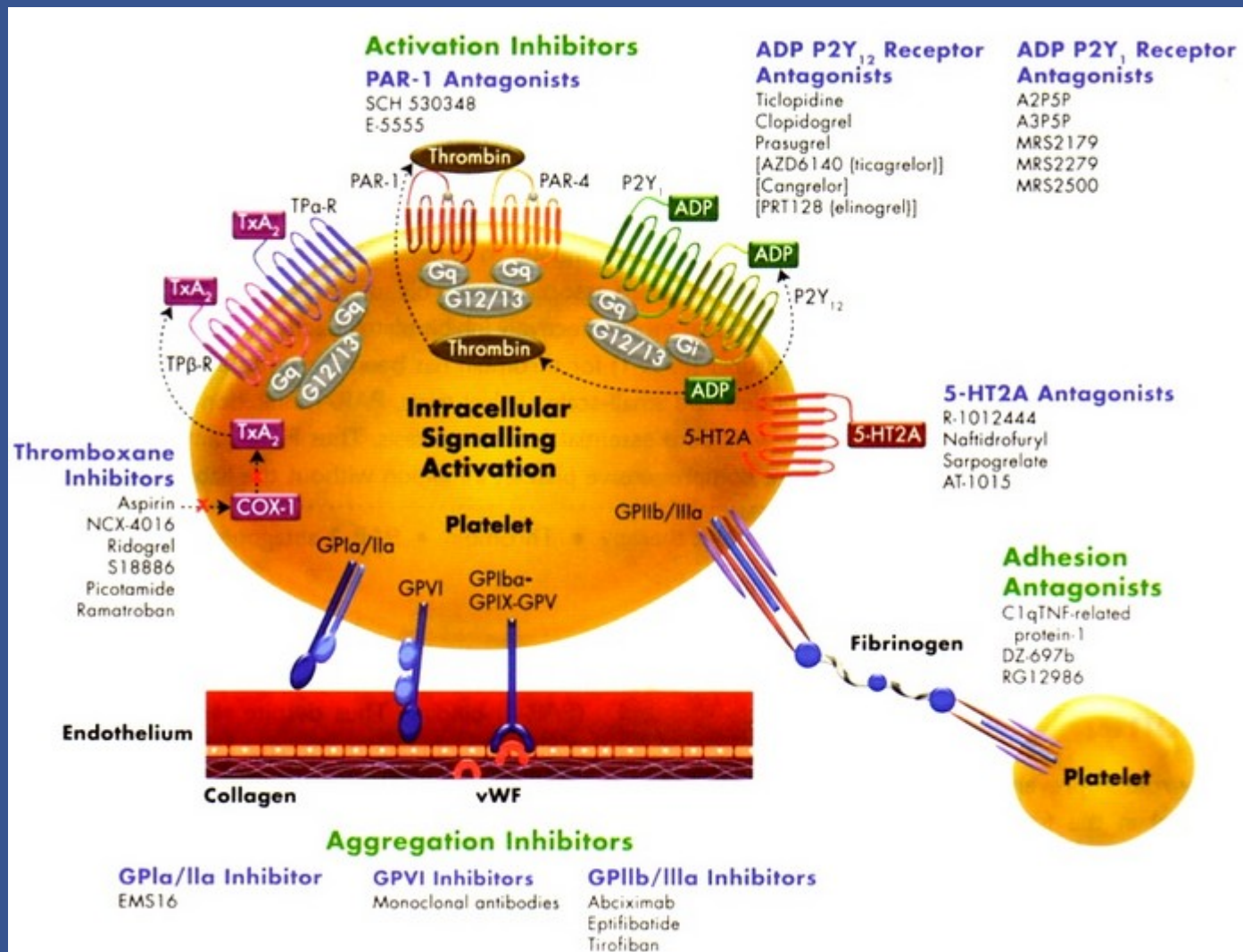
Beweis gestellt werden

Biotransformation



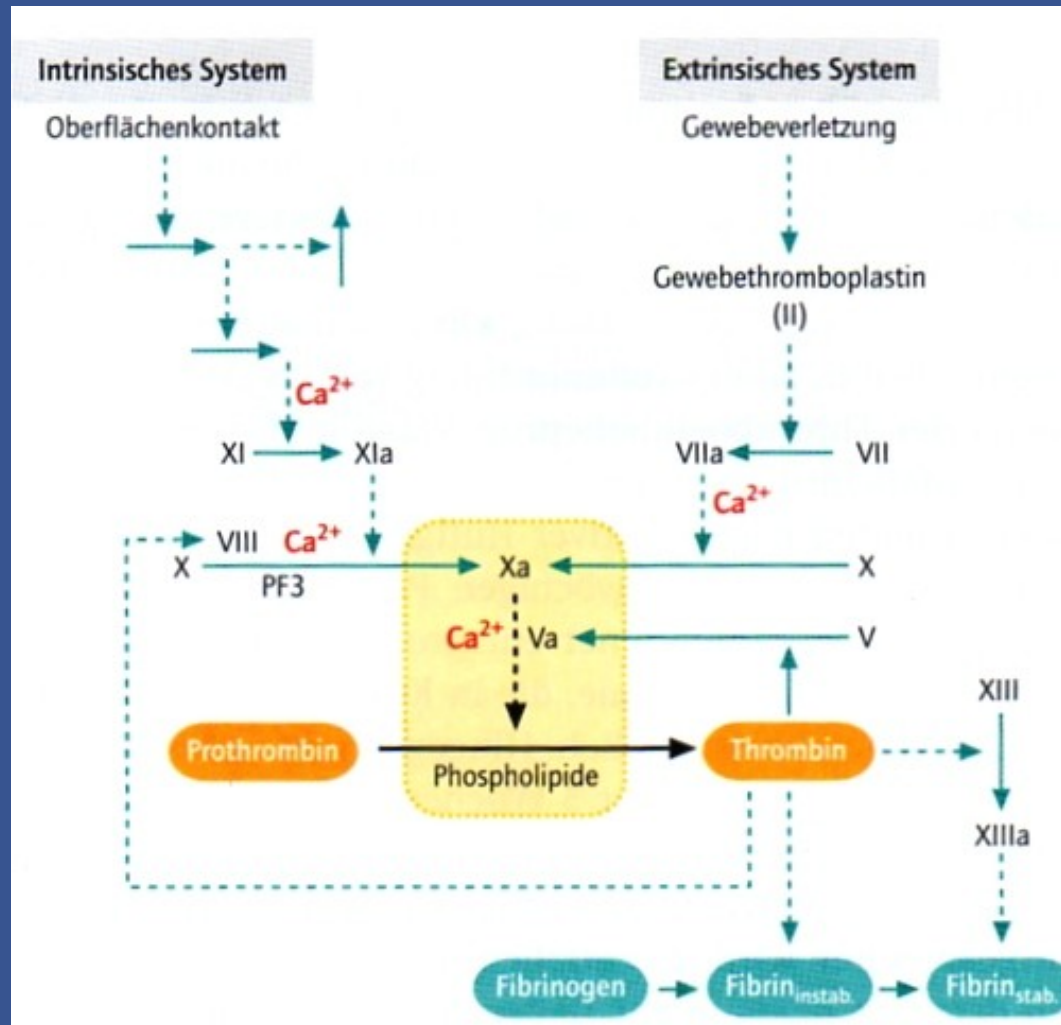
Schömig, A. et al., *N Engl J Med* 2009

Rezeptoren am Thrombozyten

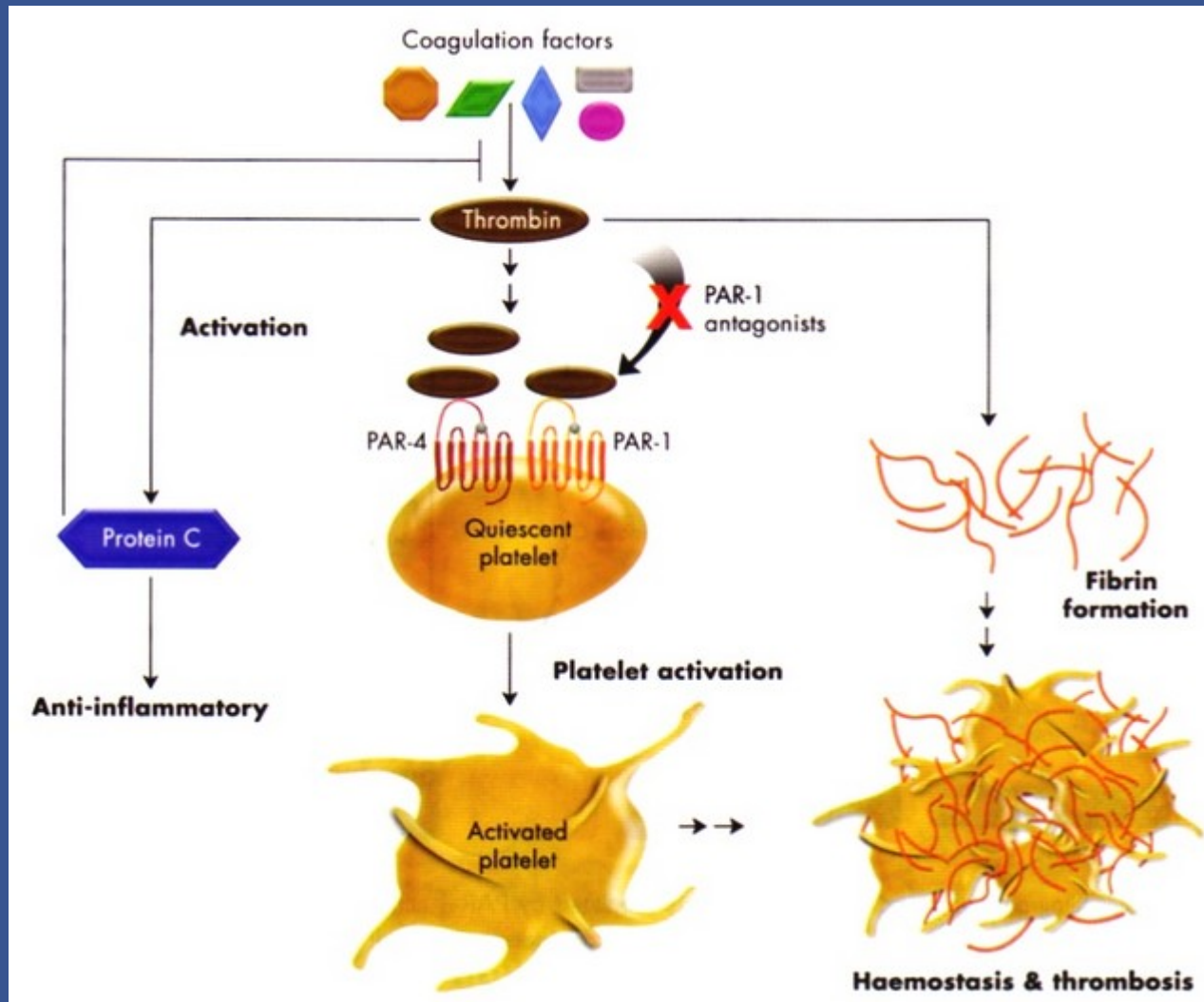


Dominick J. A. et al., *Eur Heart J* 2010; 31, 17-25

Vereinfachte Gerinnungskaskade



Wirkungen von Thrombin



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)

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:

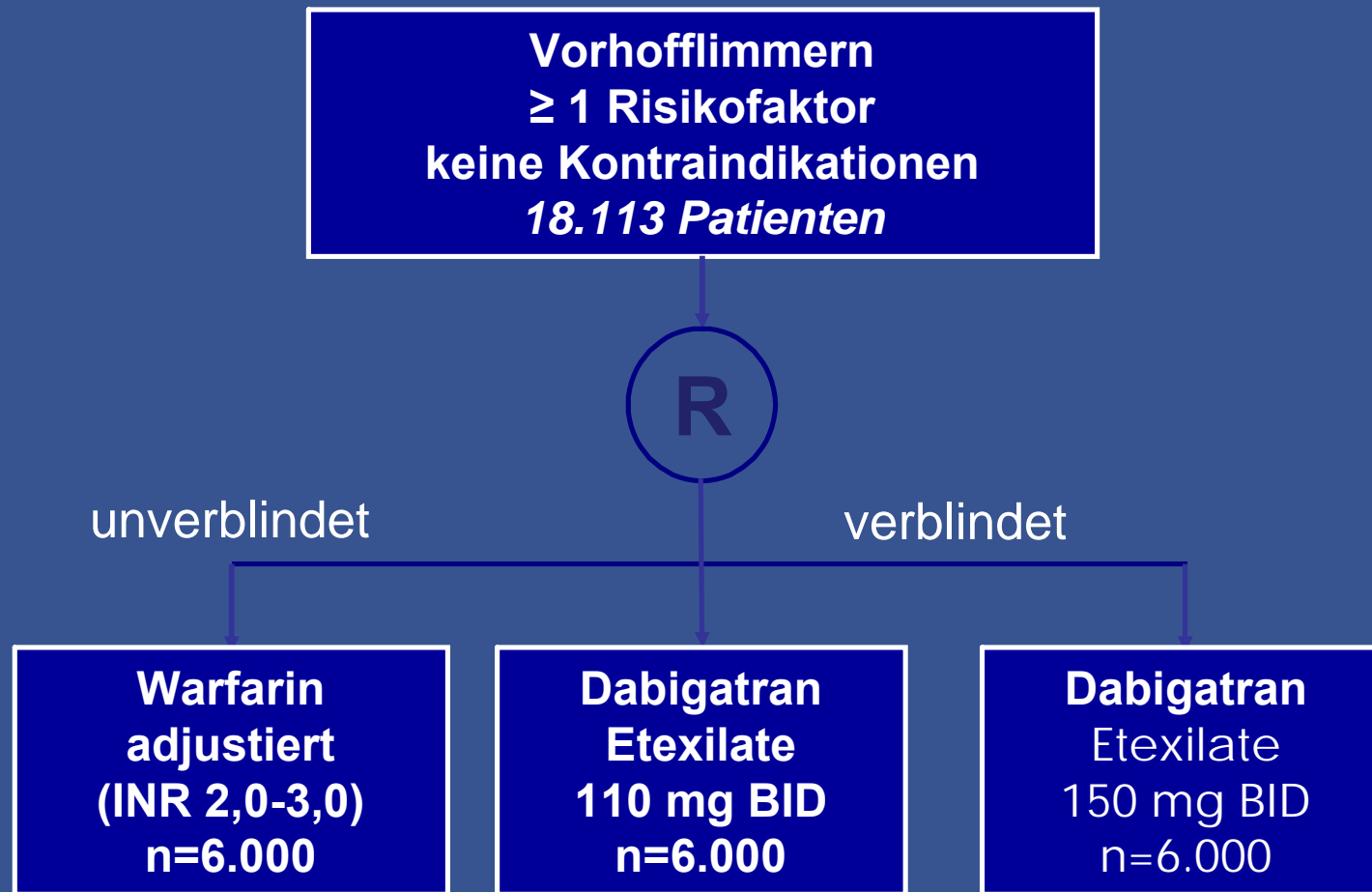
- Primär: Schlaganfall einschließlich hämorrhagischer Schlaganfall oder systemische Embolie
- Sekundär: Gesamtmortalität, Inzidenz von Schlaganfällen, systemische Embolien, Lungenembolien, Blutungen

◆ Design:

- Randomisierte, dreiarmlige, teilverblindete, kontrollierte klinische Prüfung mit 18.113 Patienten zwischen Dezember 2005 und März 2009
- Mittlere Nachbeobachtung 2 Jahre (99,9% Nachbeobachtung)

RE-LY: Dabigatran bei Vorhofflimmern

Studiendesign



Verblindete Endpunktbewertung

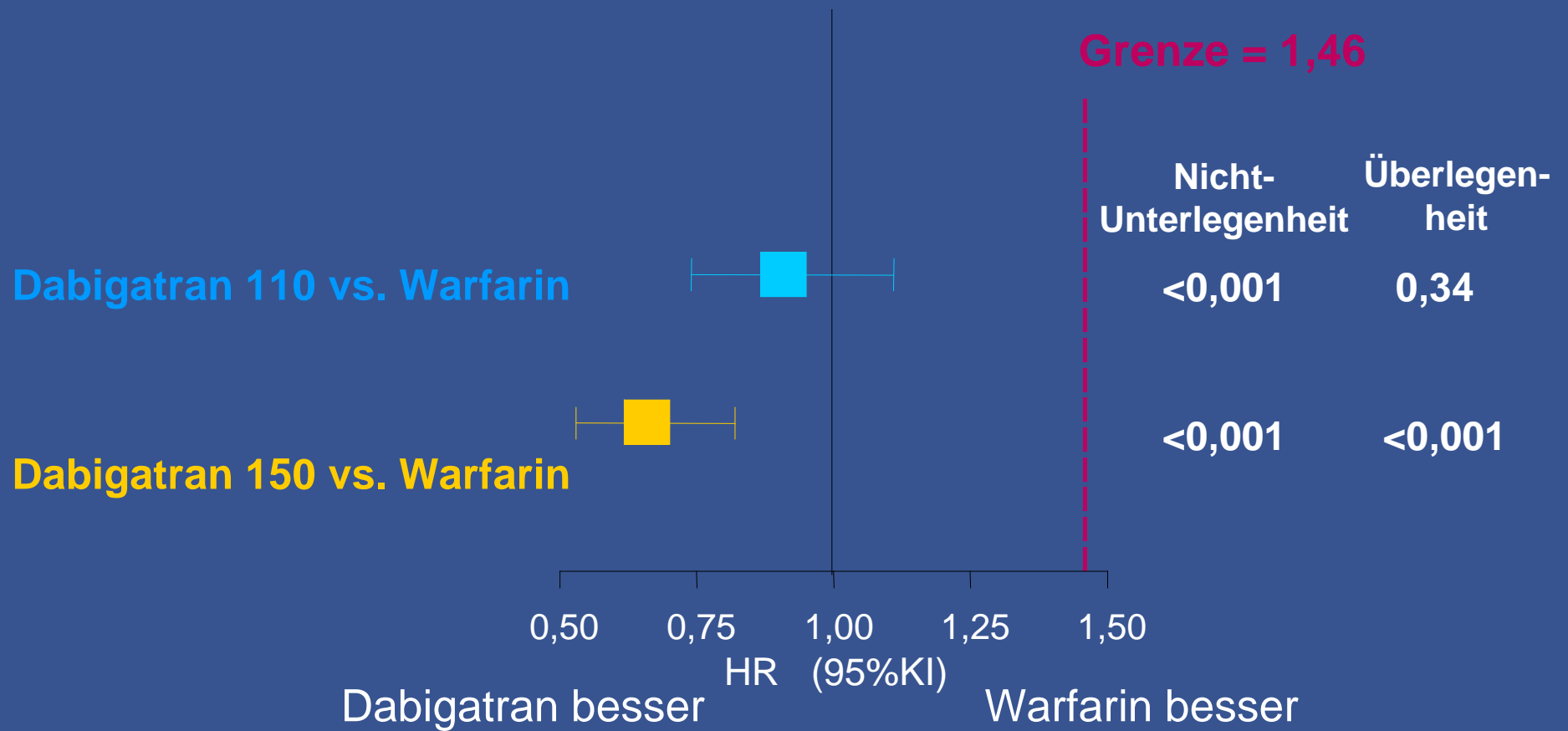
RE-LY: Dabigatran bei Vorhofflimmern

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

RE-LY: Dabigatran bei Vorhofflimmern

Nicht-Unterlegenheit / Überlegenheit

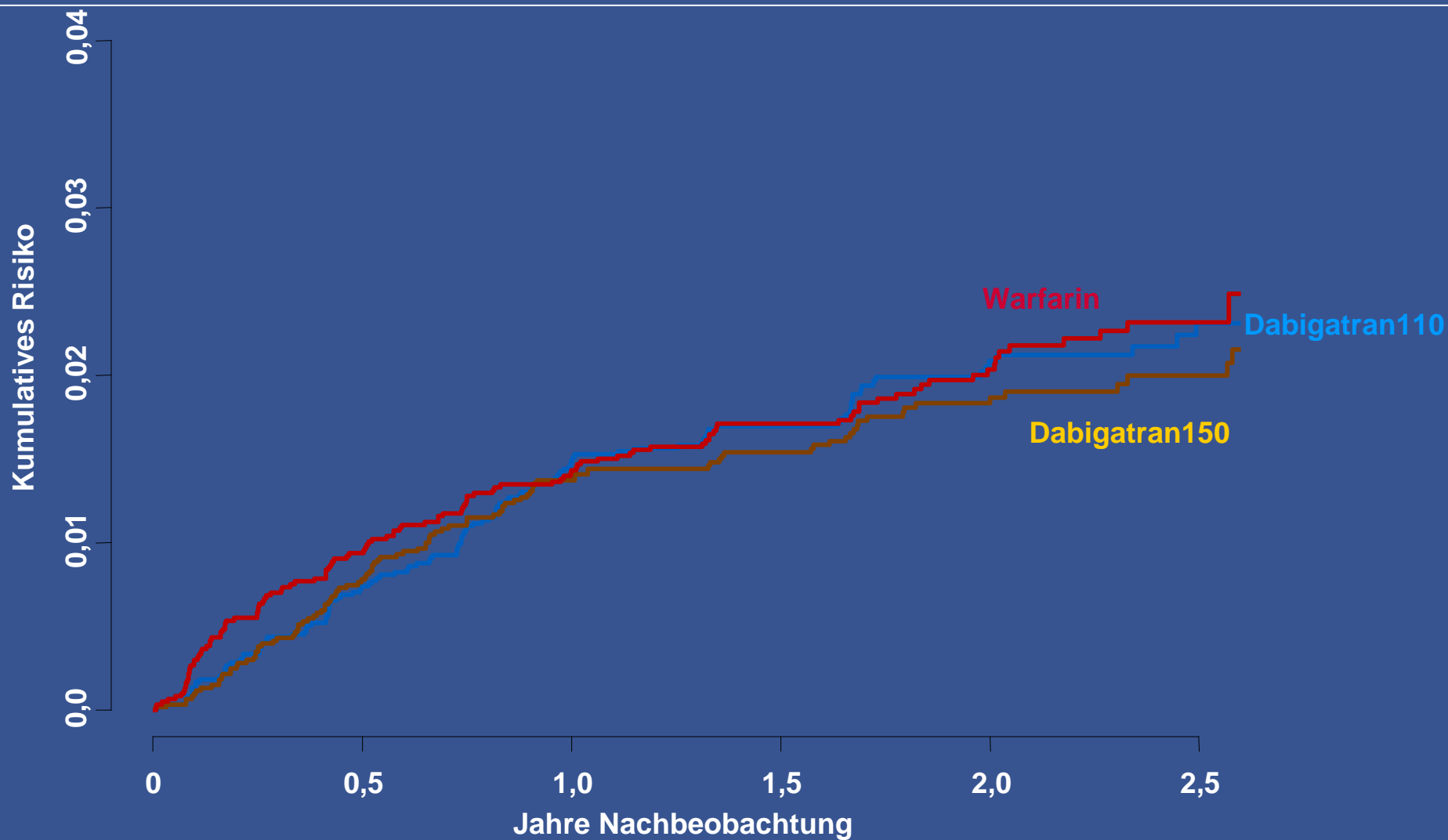


Ergebnisse der RELY-Studie (Auswahl)

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 syste- mische Embolie	182	1,53	134	1,11	199	1,69	0,91 (0,74-1,11)	<0,001† 0,34	0,66 (0,53-0,82)	<0,001† <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
Hämorrha- gischer Schlag- anfall	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	1977	16,42	2142	18,15	0,78 (0,74-0,83)	<0,001	0,91 (0,86-0,97)	0,002
Lebensbedroh- liche 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

RE-LY: Dabigatran bei Vorhofflimmern *SGOT oder SGPT > 3x oberer Normwert*



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.