

## Frühe „Deeskalation“ der dualen Plättchenhemmung nach Akutem Koronarsyndrom?

**Zusammenfassung:** Bei etwa einem Drittel der Patienten nach Akutem Koronarsyndrom und Stent-Implantation wird die in den Leitlinien empfohlene duale Hemmung der Thrombozytenfunktion mit ASS plus Ticagrelor bzw. plus Prasugrel innerhalb eines Jahres auf ASS plus Clopidogrel „deeskaliert“. Die Gründe sind Blutungen und andere Nebenwirkungen, elektive operative Eingriffe sowie möglicherweise auch die deutlich höheren Arzneimittelkosten. Zwei aktuelle randomisierte kontrollierte Studien zeigen, dass eine solche Deeskalation 4 Wochen nach Akutem Koronarsyndrom unter bestimmten Umständen der leitlinienkonformen Standardtherapie nicht unterlegen ist. Bei Patienten mit hohem Thromboserisiko ist jedoch von einer Deeskalation abzuraten.

Die aktuell gültigen europäischen Leitlinien empfehlen nach Koronarintervention wegen eines Akuten Koronarsyndroms (ACS) eine Thrombozytenfunktionshemmung (TFH) mit ASS plus einem neueren P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorblocker (Prasugrel = Pra, Ticagrelor = Tic; 1) über 12 Monate. Tic und Pra sind pharmakologisch stärker wirksam als Clopidogrel (Clo) und haben in der TRITON-TIMI-38- und PLATO-Studie die Häufigkeit von Reinfarkten und ungeplanten Reinterventionen gesenkt (2-4). Zugleich führte diese intensivere TFH aber auch zu vermehrten Blutungskomplikationen im Vergleich zu ASS plus Clo. Da der Nutzen von Tic und Pra besonders in den ersten Wochen nach ACS besteht und die Blutungskomplikationen über die Zeit akkumulieren, stellt sich in der Praxis häufig die Frage, ob die intensivere TFH nach der akuten Phase auf die weniger blutungsträchtige Variante ASS plus Clo „deeskaliert“ werden kann. Nach Registerdaten erfolgt eine solche Deeskalation in der Praxis bei 28% der Patienten, meist wegen Blutungen (5). Weitere Gründe für eine Deeskalation könnten ökonomische sein: Ein Jahr Therapie mit Pra oder Tic kostet rund 700-1000 €, dagegen generisches Clo weniger als 100 €.

Ob eine frühe Deeskalation der dualen TFH nach ACS eine akzeptable Nutzen-Risiko-Relation hat, war bislang unklar. Da die Hersteller von TFH kein Interesse an der Klärung dieser Frage haben, musste dies in sog. Investigator-initiierten Studien geklärt werden (6, 8).

Die überwiegend mit Forschungsgeldern der Universität München finanzierte TROPICAL-ACS-Studie wurde an insgesamt 2.610 Patienten mit ACS (56% STEMI, 44% NSTEMI) in 33 europäischen Zentren durchgeführt (6). Patienten > 80 Jahre waren ausgeschlossen; das mittlere Alter betrug 59 Jahre, 21% waren Frauen, 99% erhielten mindestens einen Stent, und es war eine 12-monatige duale TFH vorgesehen. Alle Patienten erhielten zunächst ASS plus Pra. Die Hälfte (Interventionsgruppe; n = 1.304) wurde dann, eine Woche nach der Entlassung aus dem Krankenhaus, auf ASS plus Clo umgestellt. Eine Woche später erfolgte ein Plättchenfunktionstest (PFT; Multiplate-Test), um

Patienten mit hoher Plättchenreaktivität zu identifizieren (Definition: > 45 U nach ADP-Stimulation). Diese (n = 511; 39%) wurden aus Sicherheitsgründen wieder auf ASS plus Pra zurückgesetzt. Die übrigen Patienten wurden ohne weitere PFT mit ASS plus Clo weiterbehandelt. Diese Strategie kann man als kontrollierte Deeskalation bezeichnen. Die Kontrollgruppe (n = 1306) wurde über ein Jahr mit ASS plus Pra behandelt. Interessehalber erfolgte auch bei diesen ein PFT. Hierbei zeigte sich bei 14% eine hohe Plättchenreaktivität. Die Therapie wurde bei Patienten mit diesem Ergebnis jedoch nicht verändert.

Die Einnahme der Arzneimittel erfolgte offen, die Nachuntersucher waren hinsichtlich der Gruppenzuteilung jedoch verblindet. Die Beschränkung auf Pra ergab sich wohl aus der Tatsache, dass dessen pharmazeutischer Unternehmer logistische Unterstützung geleistet hat. Der Hersteller des Multiplate-Tests war ebenfalls ein Ko-Sponsor der Studie. Die Nachbeobachtung betrug 12 Monate; jeweils 4% der Patienten konnten nicht weiter verfolgt werden. Die Adhärenz zur zugelosten Therapie wurde mit Hilfe eines Fragebogens ermittelt. Sie betrug demnach im Interventionsarm 94,4% und im Kontrollarm 94,2%.

Der primäre Endpunkt (zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und bedeutsamen Blutungen) trat bei 95 Patienten in der Interventionsgruppe und bei 118 in der Kontrollgruppe ein (7% vs. 9%). Die kontrollierte Deeskalation erwies sich gegenüber der Standardbehandlung als nicht unterlegen (Hazard ratio = HR: 0,81; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,62-1,06; p = 0,0004). Ischämische Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall, Reinfarkt) wurden in beiden Gruppen gleich häufig beobachtet (3%), ebenso Stent-Thrombosen (1%). Blutungskomplikationen traten ebenfalls etwa gleich häufig auf: Alle Blutungen 9% vs. 11% (p = 0,14) sowie Blutungen nach der Bleeding Academic Research Consortium (BARC)-Definition Typ 2 oder höher – d.h. Blutungen, die zu einer diagnostischen Abklärung, medizinischen Behandlungen, einem Krankenhausaufenthalt oder zum Tod führen; vgl. 7) – bei 5% vs. 6% (p = 0,23).

Das zweite RCT zum Thema Deeskalation (Akronym TOPIC) wurde monozentrisch in Marseille durchgeführt und schloss insgesamt 645 Patienten ein (40% STEMI, 60% instabile Angina pectoris oder NSTEMI; 8). Das mittlere Alter der Patienten betrug 60 Jahre, 18% waren Frauen, 97% erhielten einen Stent. In der TOPIC-Studie war der P2Y12-Rezeptorblocker nicht vorgegeben, und die Deeskalation erfolgte unkontrolliert, also ohne PFT. Die Patienten erhielten nach der Koronarintervention ASS plus Tic (43%) oder ASS plus Pra (57%), entsprechend dem lokalen Standard. Patienten in der Interventionsgruppe (n = 323) wurden 4 Wochen nach dem Eingriff – ohne dass bis dahin unerwünschte Ereignisse aufgetreten waren – auf ASS plus Clo umgestellt. Patienten in der Kontrollgruppe (n = 323) erhielten die initiale TFH über 11 Monate weiter. Auch in dieser Studie erfolgte die Behandlung offen, und die Nachuntersucher waren hinsichtlich der Gruppenzuordnung verblindet.

Die Nachbeobachtung betrug 12 Monate. In jeder Gruppe gingen 1,8% der Patienten für die Auswertung verloren. Die Adhärenz zur zugelosten TFH wurde bei Kontrollvisiten abgefragt. Sie betrug im Interventionsarm 86% und im Kontrollarm 74,9% (p 0,01). Die häufigsten Gründe für eine Änderung der zugelosten TFH waren ischämische oder hämorrhagische Ereignisse, chirurgische Eingriffe oder

spezielle Nebenwirkungen (z.B. Atemnot unter Tic).

Der primäre Endpunkt (zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, ungeplanter Krankenhausbehandlung mit Revaskularisation, Schlaganfall und Blutungstyp nach BARC  $\geq$  2) wurde von 43 Patienten in der Deeskalations- und 85 in der Kontrollgruppe erreicht (13,4% vs. 26,3%; HR: 0,48; CI: 0,34-0,68;  $p$  0,01). Der Vorteil der Deeskalation ergab sich durch deutlich weniger Blutungen (BARC  $\geq$  2: 4% vs. 14,9%; HR: 0,30; CI: 0,18-0,50;  $p$  0,01). Ischämische Ereignisse wurden in beiden Gruppen etwa gleich häufig beobachtet (9,3% vs. 11,5%;  $p$  = 0,36), wobei die Patientenzahl für die Aussagekraft bei diesem Endpunkt nicht ausreicht. Ungeplante Revaskularisationen waren ähnlich häufig erforderlich (8,7% vs. 9,3%). Angaben zur Zahl von Reinfarkten oder Stent-Thrombosen werden nicht gemacht.

Die Ergebnisse der beiden RCT (6, 8) zeigen, dass eine Deeskalation von ASS plus Tic bzw. ASS plus Pra auf ASS plus Clo 2 bzw. 4 Wochen nach einer akuten Koronarintervention möglich und der gegenwärtig empfohlenen Praxis nicht unterlegen ist. In beiden Studien kam es durch die Deeskalation nicht häufiger zu ischämischen Ereignissen, und in der kleineren TOPIC-Studie ergab sich sogar ein Vorteil durch die Deeskalation, denn es ereigneten sich weniger Blutungen.

Offen bleibt, ob diese Deeskalation kontrolliert, also an Hand von PFT erfolgen soll, oder ob sie auch ohne Messung der Plättchenreaktivität durchgeführt werden kann. Bisherige Untersuchungen zur Therapiesteuerung der TFH konnten keinen Nutzen von PFT nachweisen (vgl. 9). Auch in einem Kommentar zur TROPICAL-ACS-Studie (10) wird an die vielen Einschränkungen der PFT und die mangelnde Evidenz für dieses Vorgehen erinnert. Besonders wird auch auf die Gefahren eines Hin und Her bei der TFH verwiesen, denn hierdurch könnten Unsicherheiten in der Therapie und Probleme hinsichtlich der Sicherheit entstehen.

Derzeit kann nicht zu einem generellen Wechsel in der Strategie bei der TFH geraten werden, denn die beiden Studien kamen bei einigen Ergebnissen zu deutlichen Unterschieden, die schwer zu erklären sind: Blutungen des Typs BARC  $\geq$  2 waren in der Kontrollgruppe von TOPIC mehr als doppelt so häufig wie in TROPICAL-ACS. Außerdem waren ischämische Ereignisse in TROPICAL-ACS mit 3% ungewöhnlich niedrig, d.h. nur ein Drittel der Ereignisse in TOPIC (11,5%). Insbesondere bei Patienten mit hohem Thromboserisiko (z.B. Patienten mit Diabetes, Niereninsuffizienz, mit Z. n. Stent-Thrombose etc.) sollte die THF nicht ohne triftigen Grund deeskaliert werden.

## Literatur

1. Roffi, M., et al.: Eur. Heart J. 2016, **37**, 267. [Link zur Quelle](#)
2. Wiviott, S.D., et al. (TRITON TIMI 38 = **T**Rial to assess **I**mprovement in **T**herapeutic **O**utcomes by optimizing platelet **I**nhibition with prasugrel 38 – **T**hrombolysis **I**n **M**yocardial **I**nfarction 38): N. Engl. J. Med. 2007, **357**, 2001. [Link zur Quelle](#)
3. Wallentin, L., et al. (PLATO = **P**LATelet inhibition and patient **O**utcomes): N. Engl. J. Med. 2009, **361**, 1045. [Link zur Quelle](#)
4. AMB 2008, **42**, 05 [Link zur Quelle](#) . AMB 2010, **44**, 19. [Link zur Quelle](#)

5. Zettler, M.E., et al. (TRANSLATE-ACS = **T**reatment with **A**denosine diphosphate (ADP) receptor **i**nhibitor**S**: **L**ongitudinal **A**ssessment of **T**reatment patterns and **E**vents after **A**cute **C**oronary **S**yndrome): Am. Heart J. 2017, **183**, 62. [Link zur Quelle](#)
6. Sibbing, D., et al. (TROPICAL-ACS = **T**esting **R**esponsiveness to **P**latelet **I**nhibition on **C**hronic **A**ntip**L**atelet **T**reatment for **A**cute **C**oronary **S**yndrome) Lancet 2017, **390**, 1747. [Link zur Quelle](#)
7. Mehran, R., et al.: Circulation 2011, **123**, 2736. [Link zur Quelle](#)
8. Cuisset, T., et al. (TOPIC = **T**iming **O**f **P**latelet **I**nhibition after acute **C**oronary syndrome): Eur. Heart J. 2017, **38**, 3070. [Link zur Quelle](#)
9. AMB 2011, **45**, 33 [Link zur Quelle](#) . AMB 2011, **45**, 84. [Link zur Quelle](#)
10. Angiolillo, D.J.: Lancet 2017, **390**, 1718. [Link zur Quelle](#)