

# Akutes Koronarsyndrom

---

## Plättcheninhibition im Rettungsdienst –

Was braucht man prähospital noch nach der Einführung neuer Plättchenhemmer?

Holger Thiele

Klinik für Innere Medizin/Kardiologie, Universität Leipzig – Herzzentrum

**Präsentation**

Ischämie-Symptomatik

**Arbeits-Diagn.**

Akutes Koronarsyndrom

**EKG**

Keine ST-Hebung

ST-Hebung

**Biochem.  
Marker**

NSTEMI

STEMI

**End-Dg**

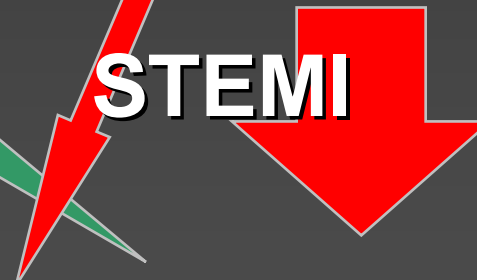
UNIVERSITÄT LEIPZIG  
FACHKLINIK

Instabile Angina

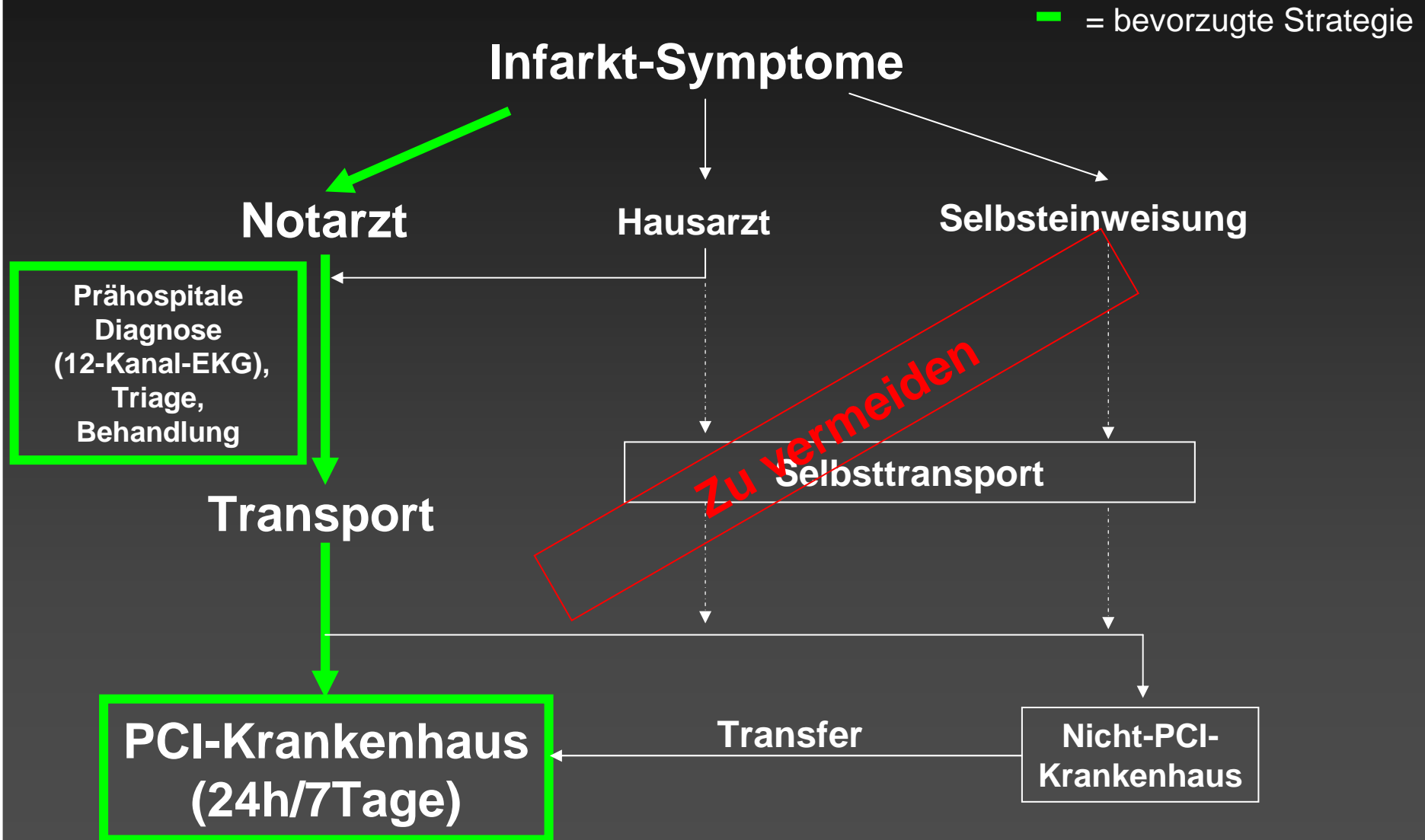
NQ-MI

Myokardinfarkt

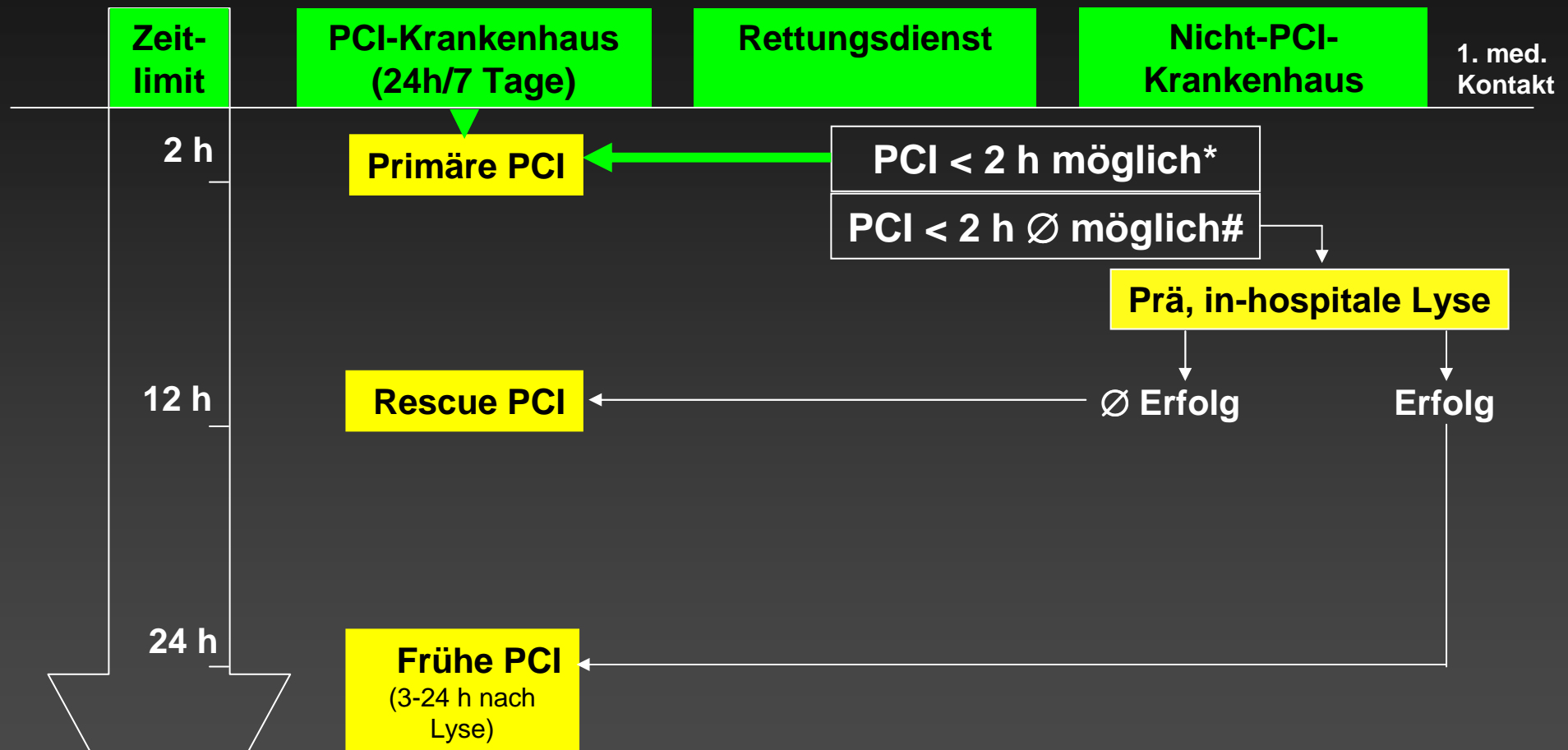
Qw-MI



# Prähospitales Management bei STEMI



# Reperfusionsstrategien bei STEMI

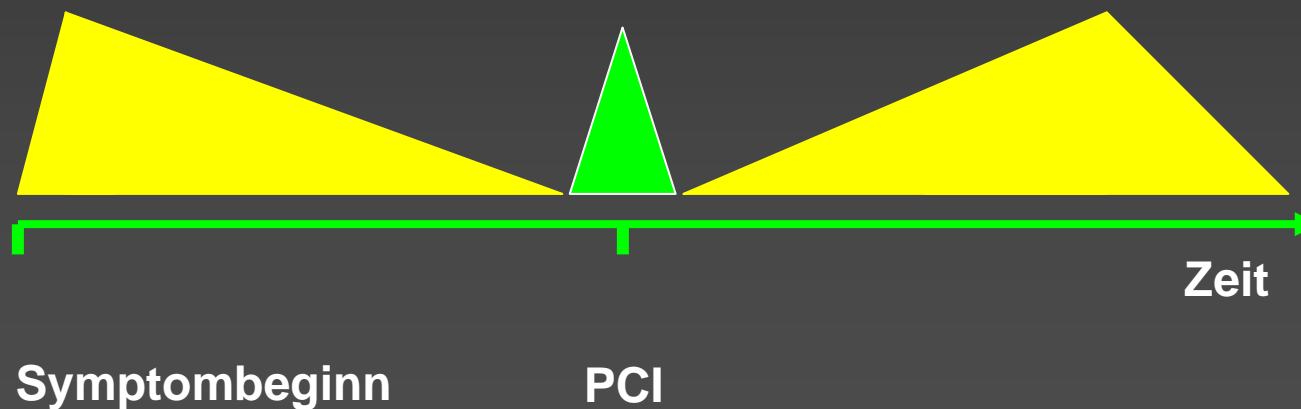


— = bevorzugte Strategie

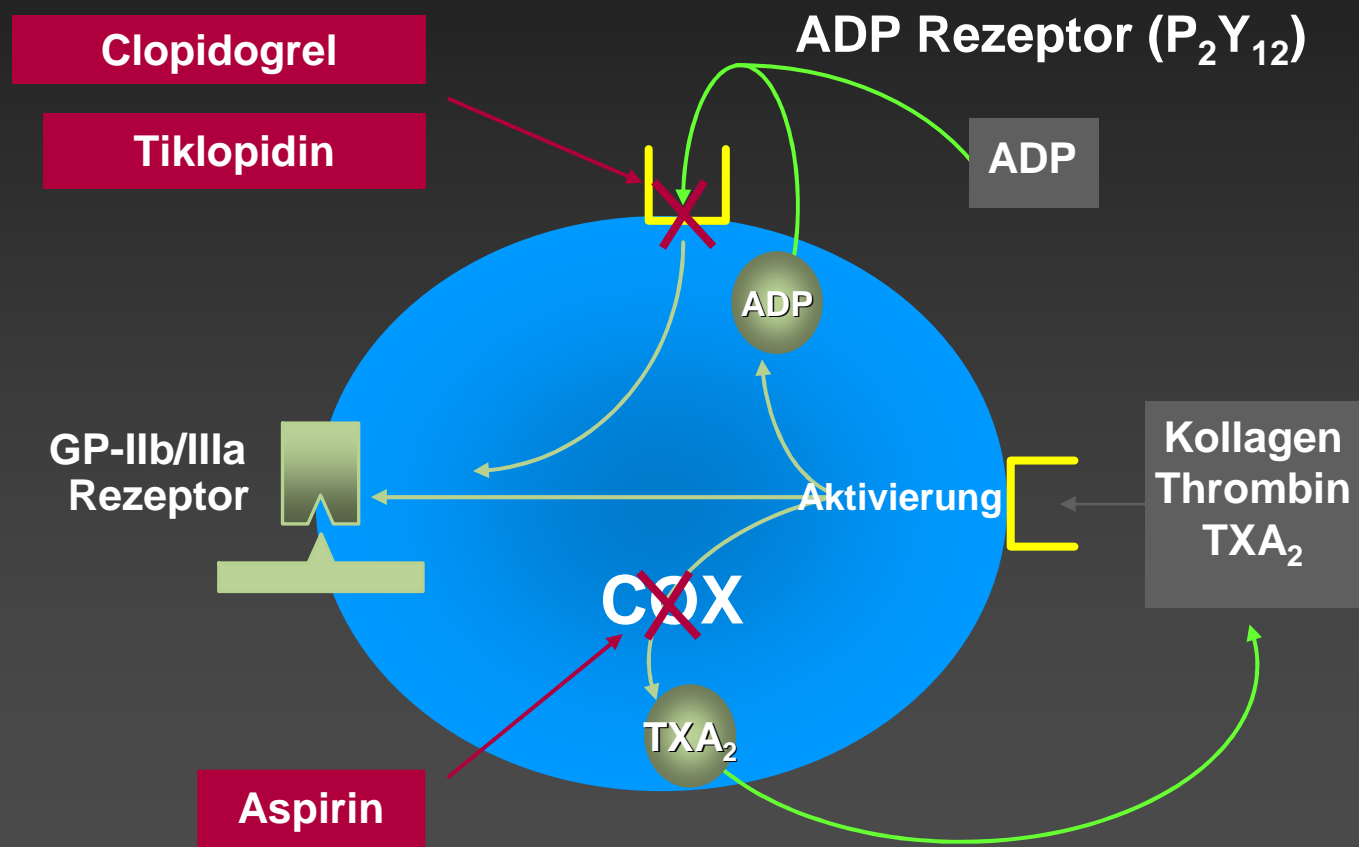
\* Zeit 1. med. Kontakt bis PCI muss < 90 min sein, bei Patienten mit Symptombdauer < 2 h

# wenn PCI < 2 h Ø möglich  
-> Lyse so früh, wie möglich

# Ziele pharmakologische Therapie

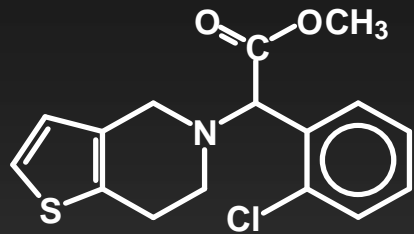


# Antiplättchen-Therapie



ADP = Adenosindiphosphat,  $TXA_2$  = Thromboxan A<sub>2</sub>, COX = Cyclooxygenase.

# Bio-Aktivierung der Thienopyridine



**Clopidogrel**

**Pro-drug**



**Hydrolyse**  
(Esterasen)



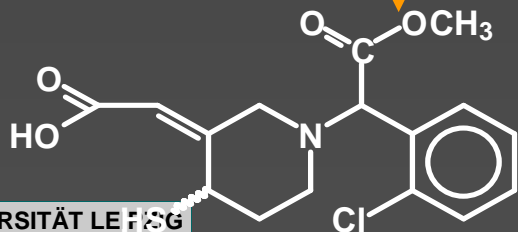
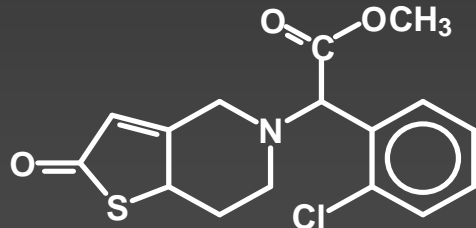
**Oxidation**  
(Cytochrom P450)

Primär  
Leber P450s

CYP1A2  
CYP2C19  
CYP2B6

CYP3A4/5  
CYP2C19  
CYP2C9  
CYP2B6

**85% Inaktive  
Metabolite**  
*Esterasen Leber*

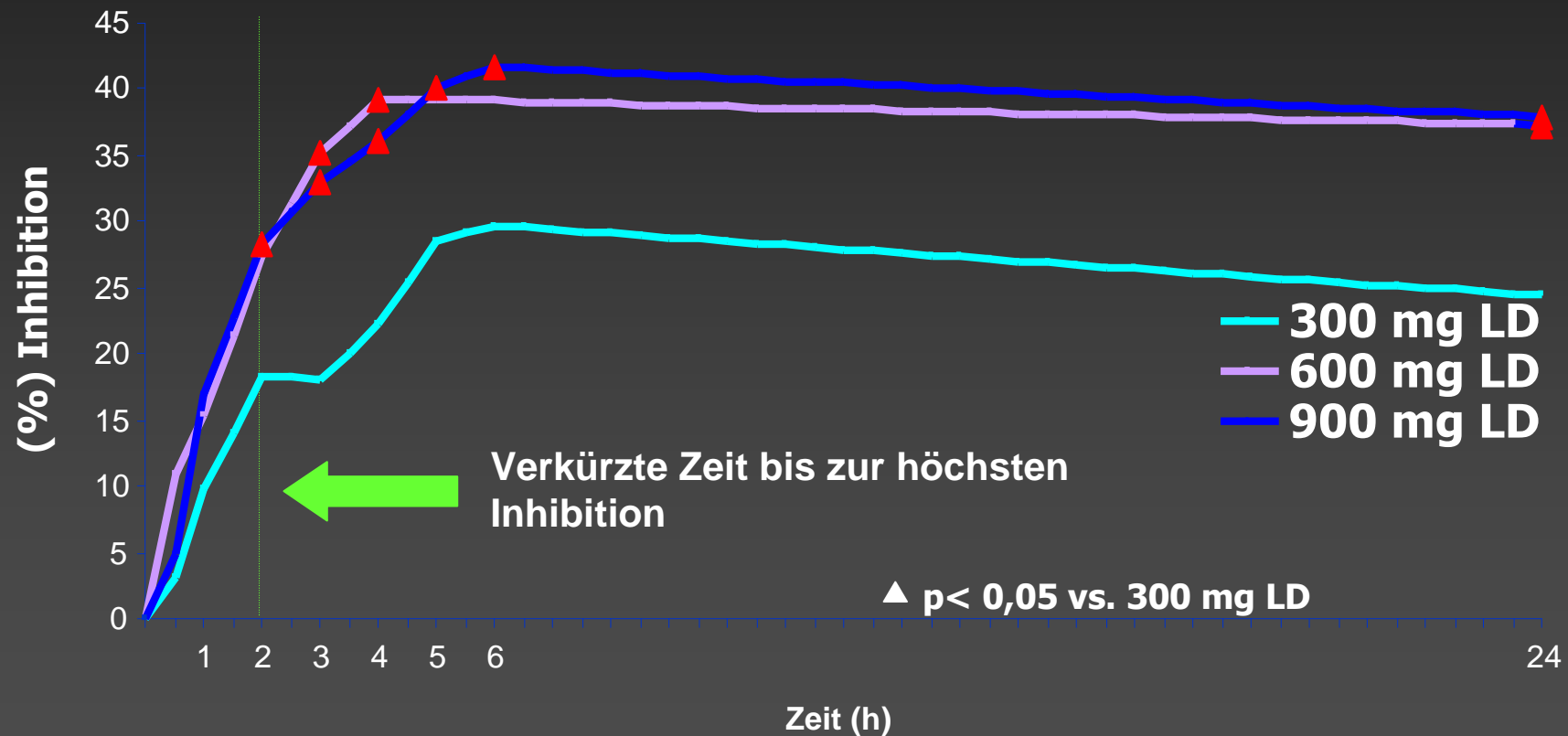


**Aktiver Metabolit**

# ALBION-Studie

## Optimale Clopidogrel Loading Dosierungen

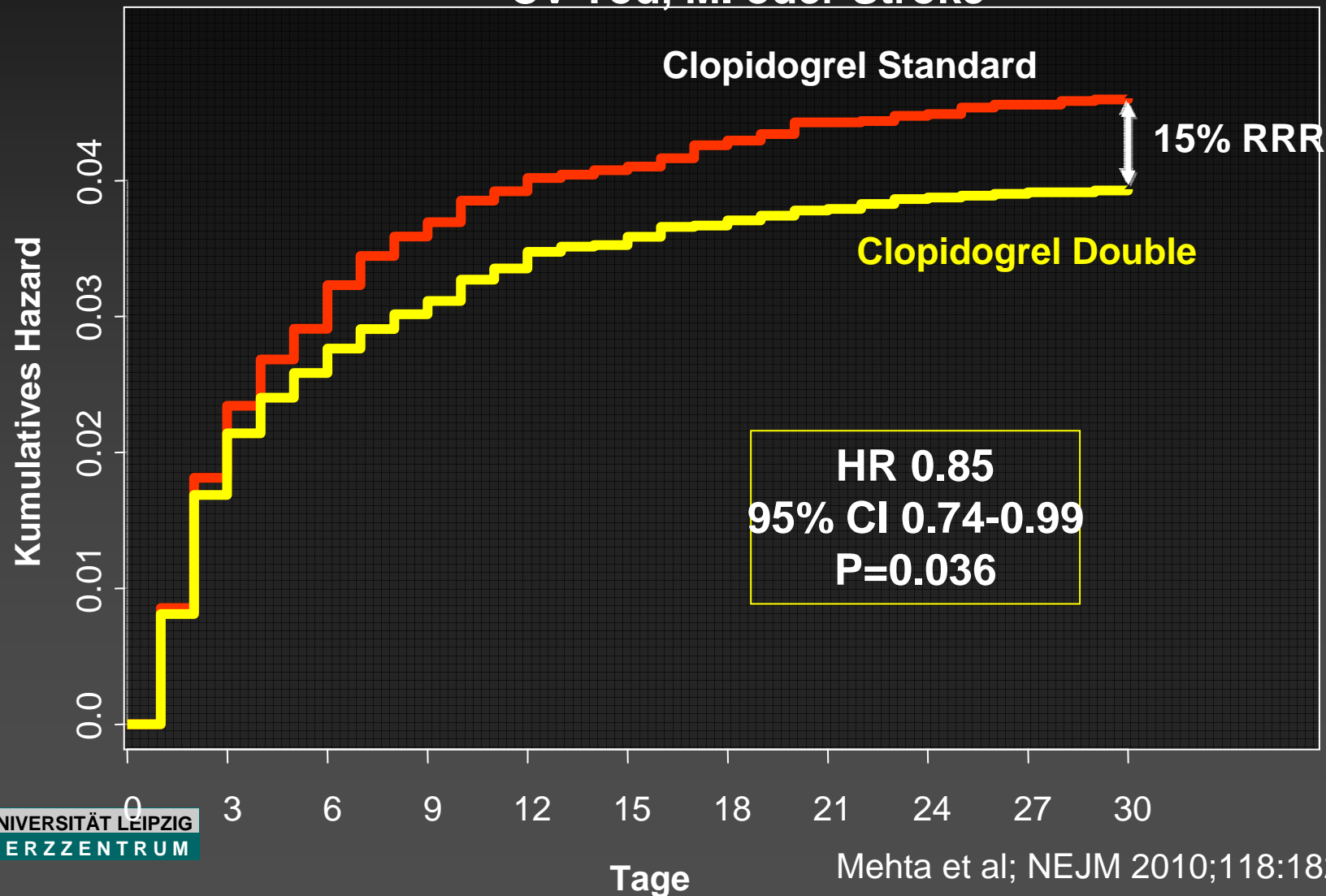
Maximale Inhibition der Plättchen-Aggregation (5  $\mu$ M/L ADP)





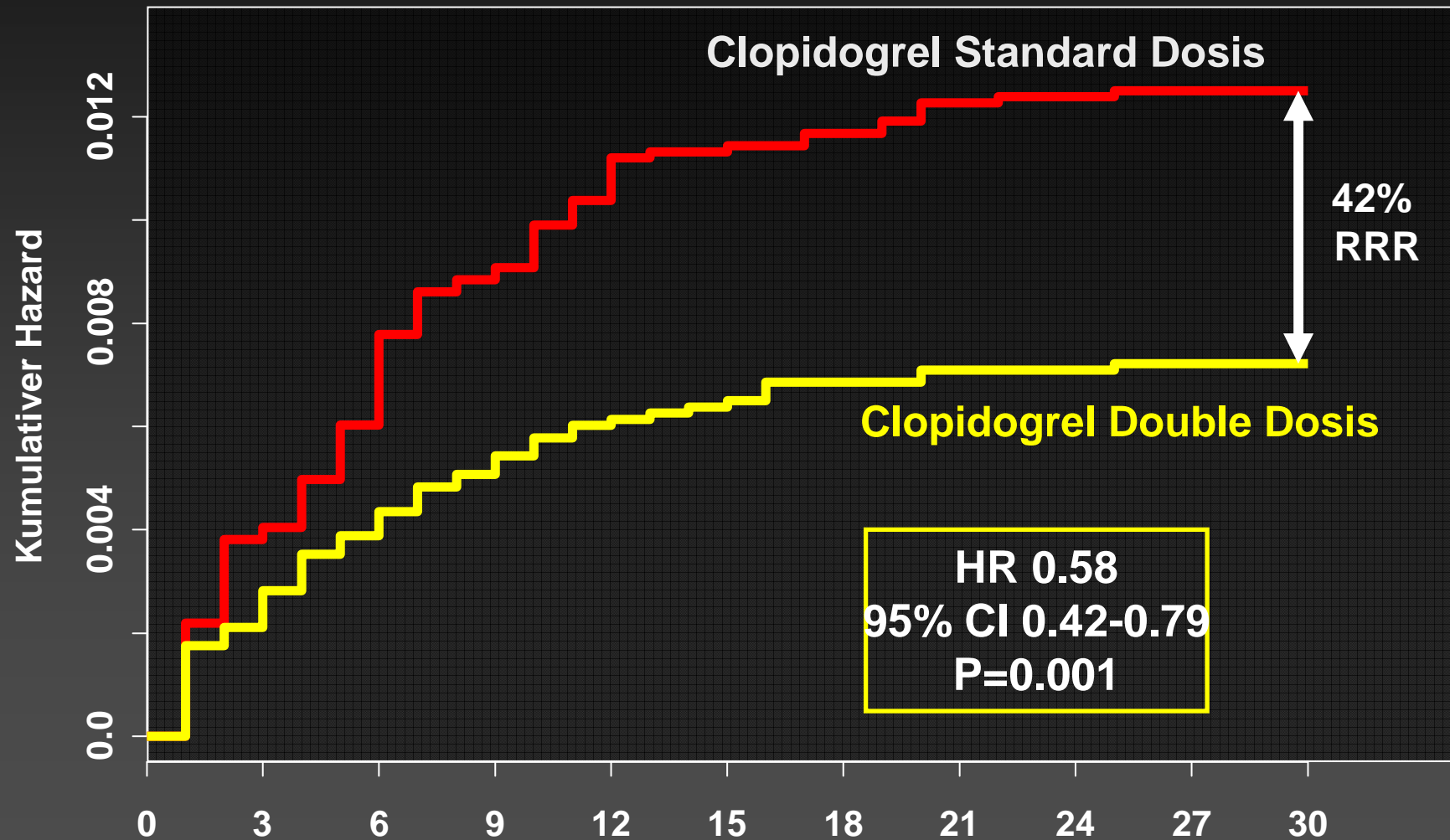
## Primärer Endpunkt: PCI Patienten

CV Tod, MI oder Stroke



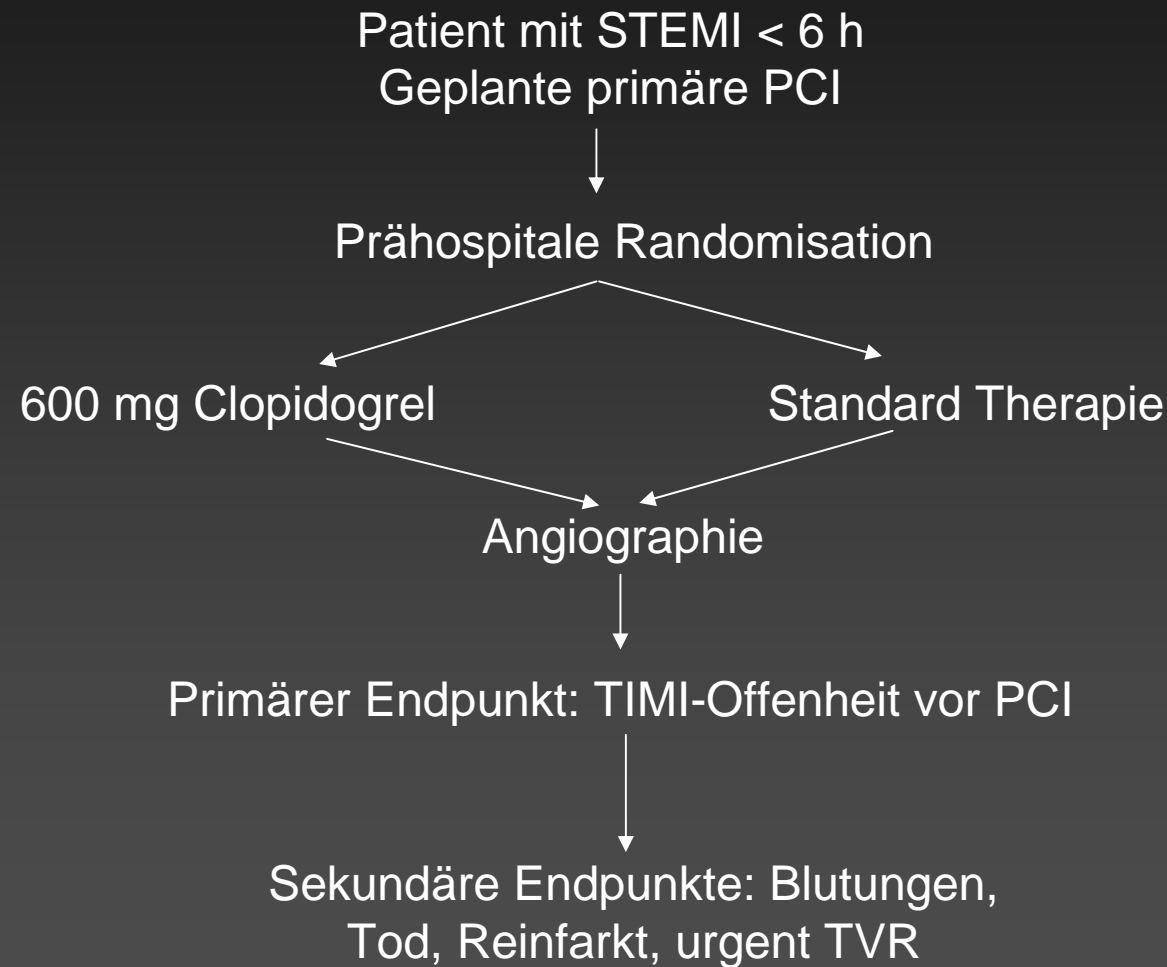
# Clopidogrel: Double vs Standard Dosis

## Definitive Stentthrombose

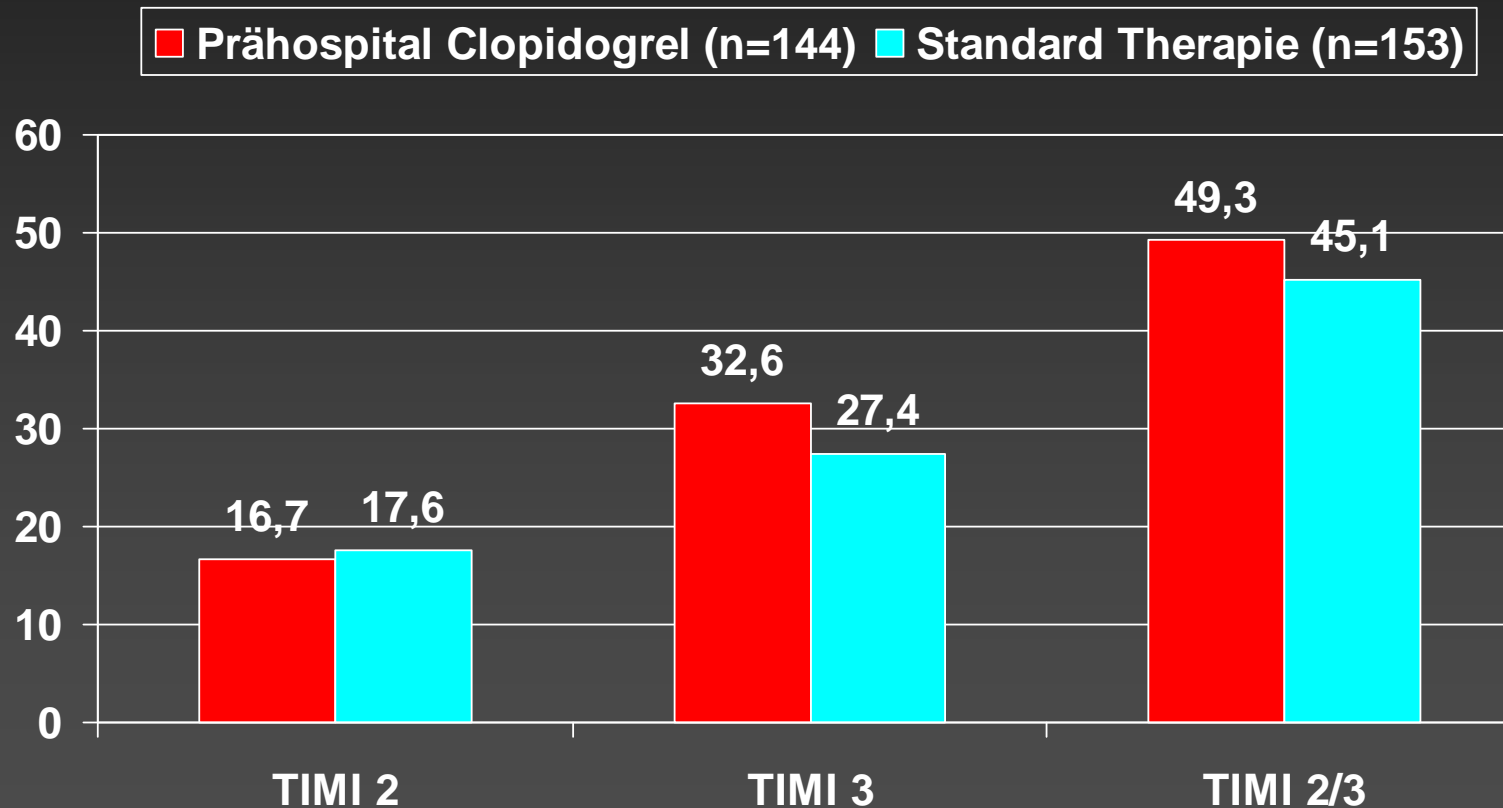


# Prähospitale Gabe von Clopidogrel

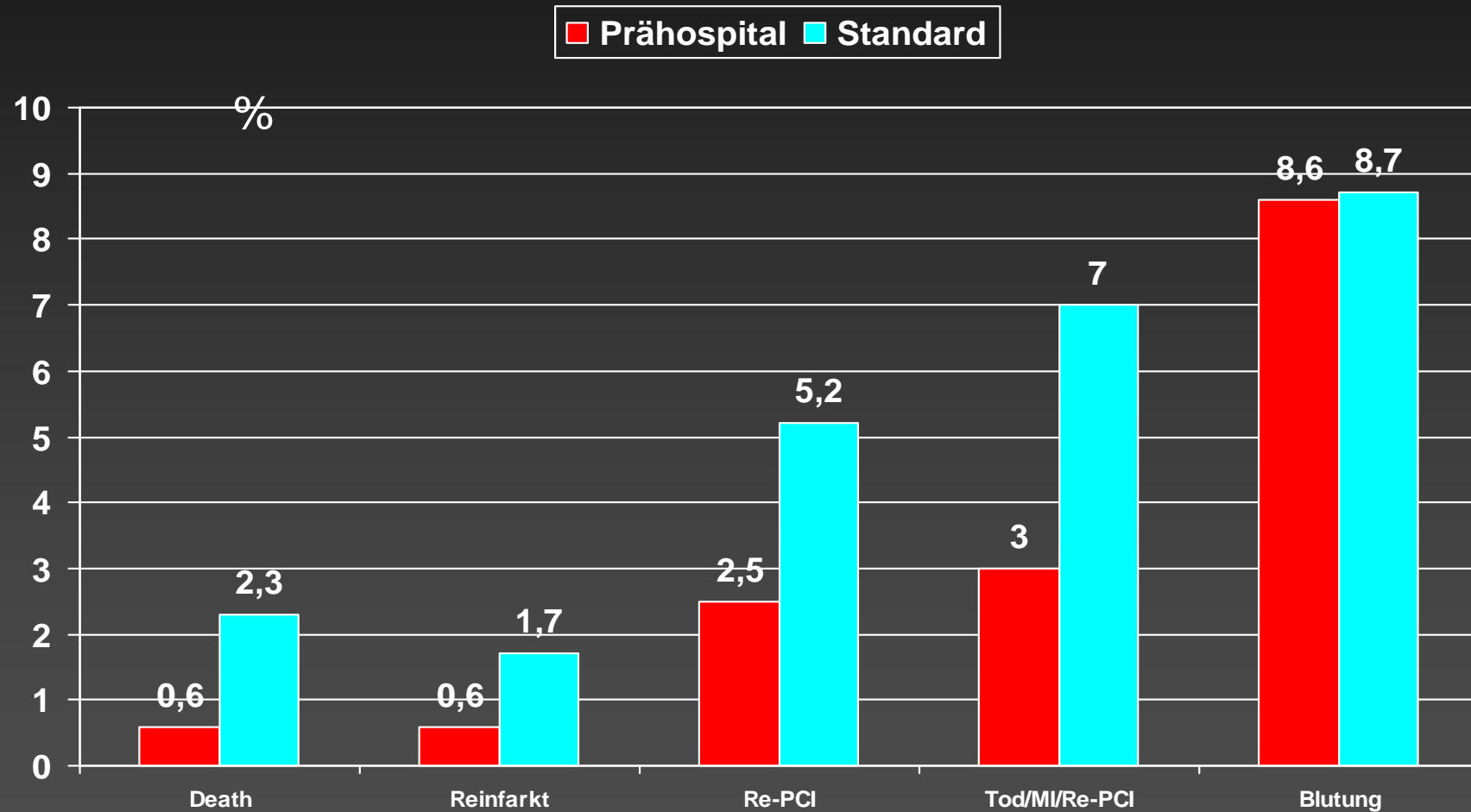
## CIPAMI-Studie



# TIMI-Offenheit vor PCI



# Klinische Ereignisse bis 7 Tage nach E

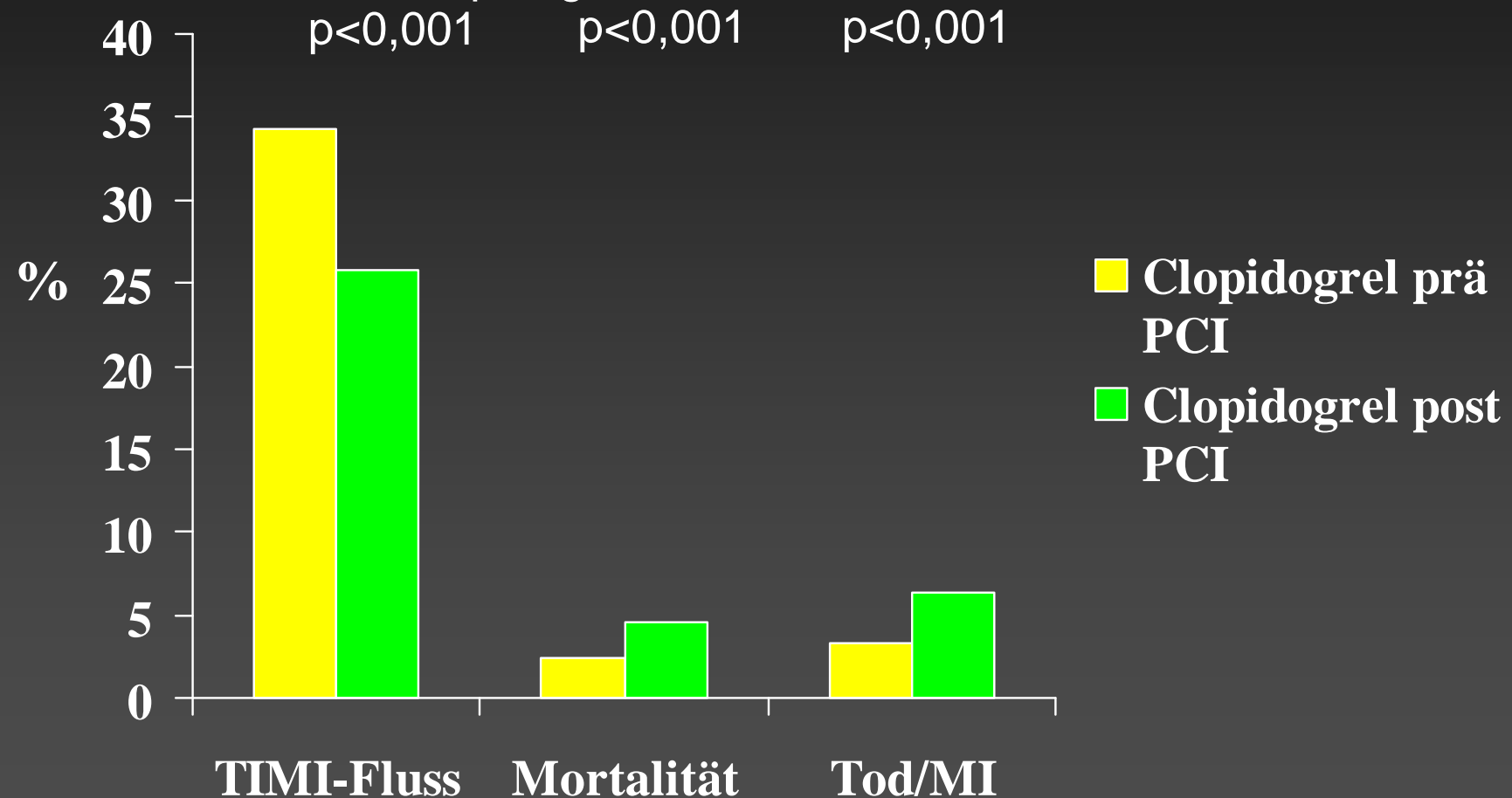


# Clopidogrel bei STEMI

26 randomisierte Studien; N=8429 Patienten:

4114 Loading-Dose 300 mg, 4315 Clopidogrel im HK-Labor

Nicht-randomisiert für Clopidogrel vor bzw. nach PCI

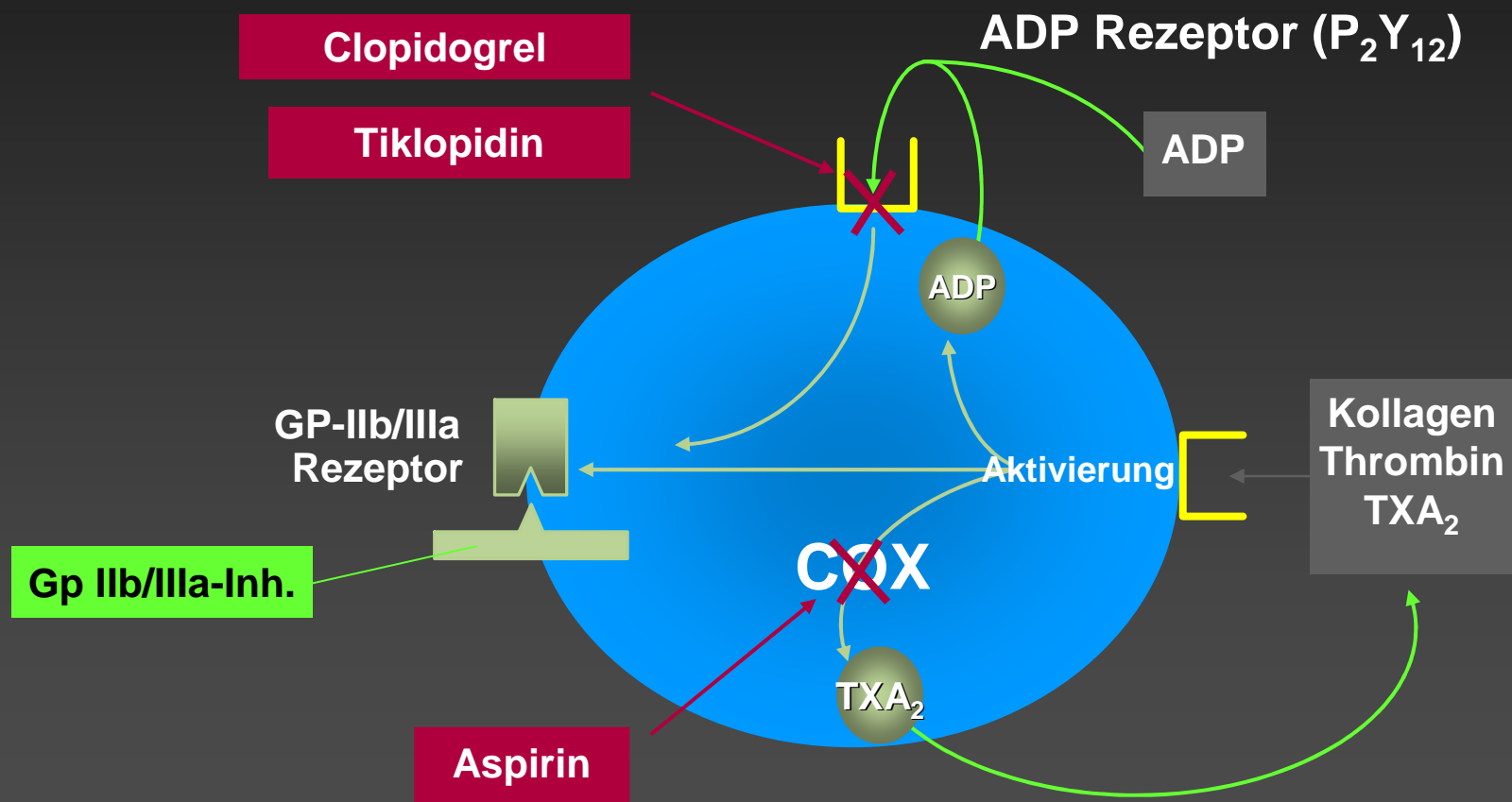


# Clopidogrel

## Zusammenfassung

- 600 mg bei medizinischem Erstkontakt sicher und effektiv, danach 2x75 mg über eine Woche
- Probleme des Clopidogrels
  - Non-Responder , verursacht durch schlechte Metabolisierung (genetische Varianten)
  - verzögerter Wirkungseintritt
  - limitierte Thrombozytenhemmung

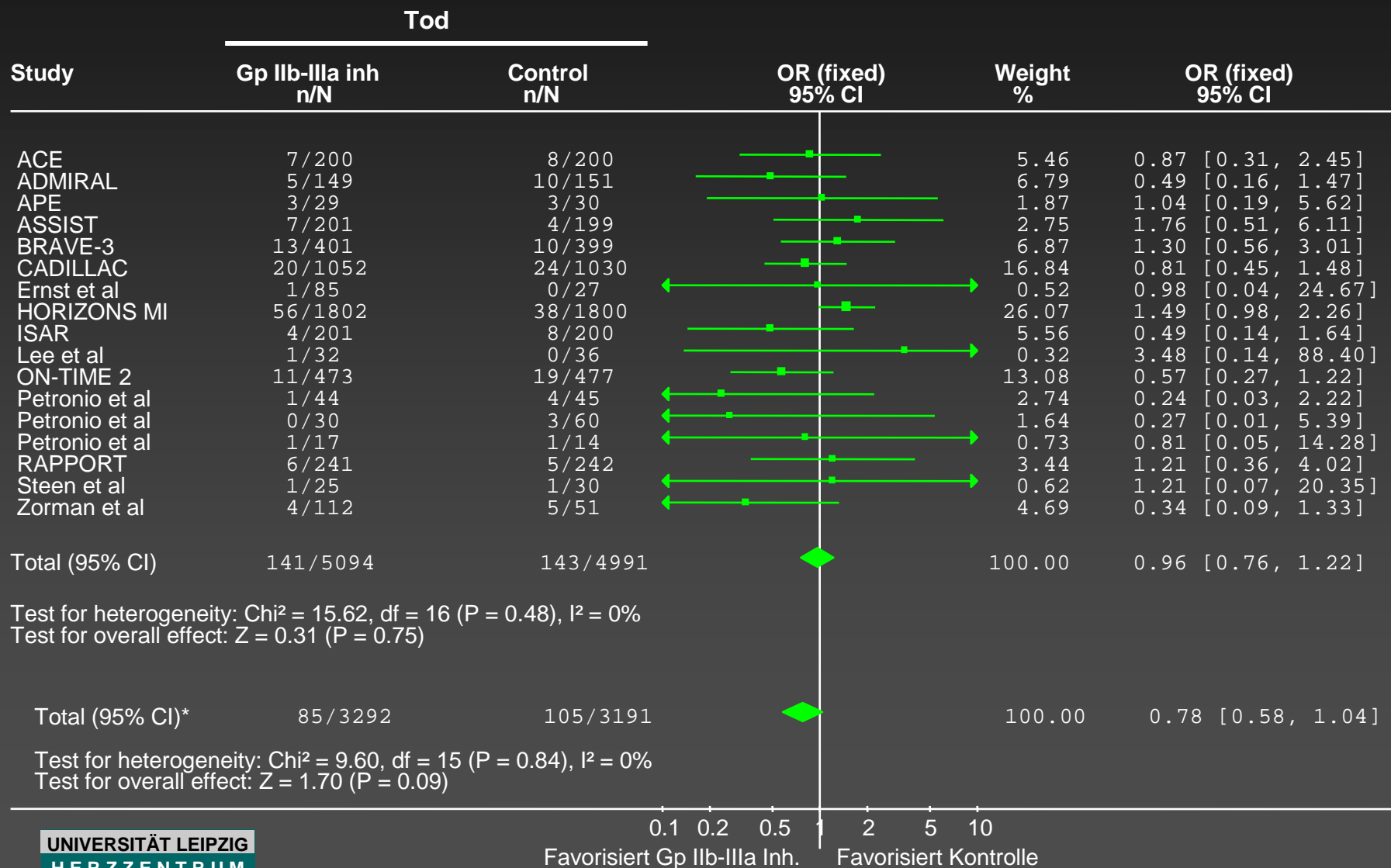
# Antiplättchen-Therapie



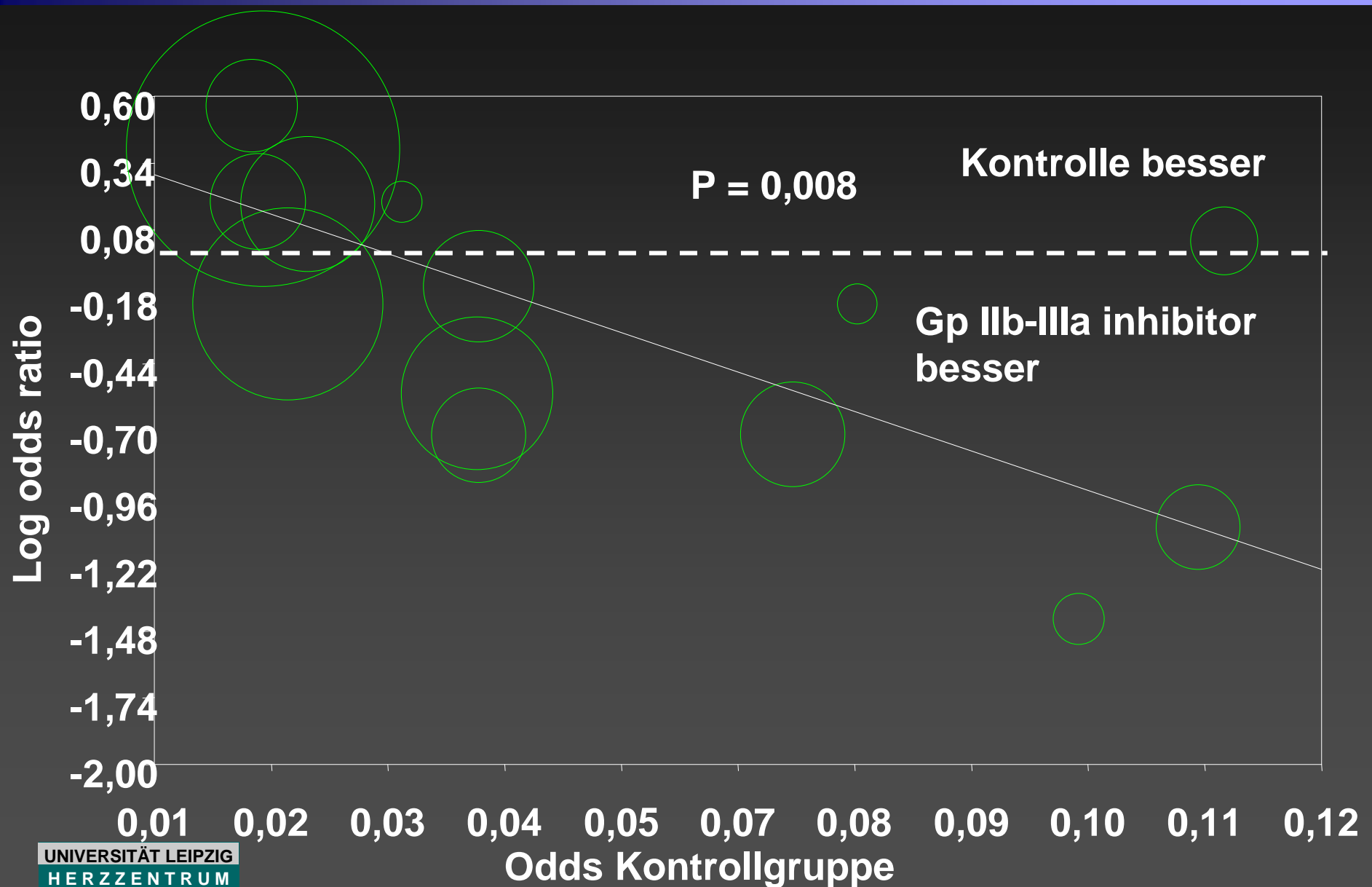
ADP = Adenosindiphosphat,  $TXA_2$  = Thromboxan A<sub>2</sub>, COX = Cyclooxygenase.



# Gp IIb-IIIa Inhibitoren bei primärer PCI

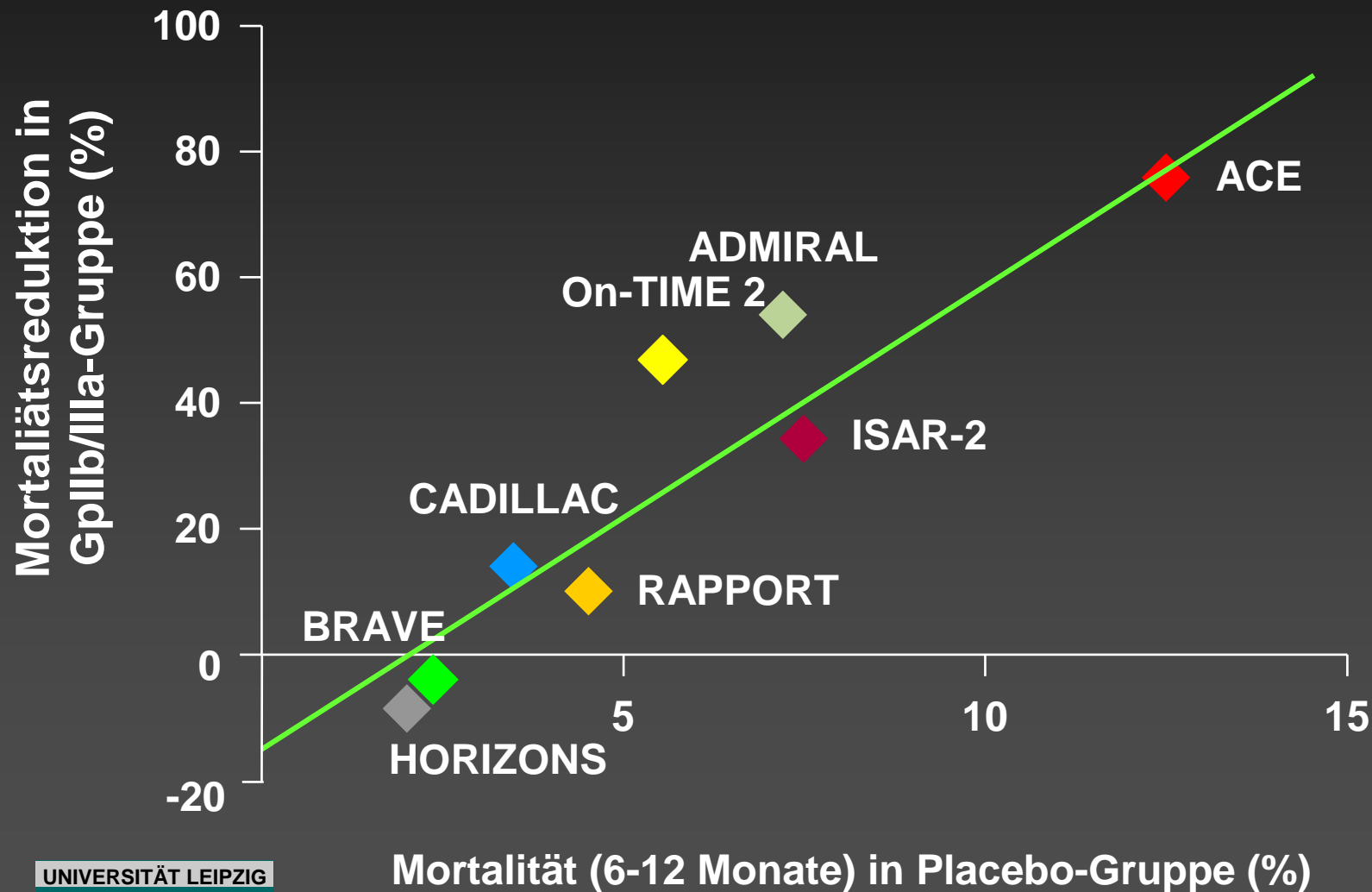


# Gp IIb-IIIa und Risikoprofil bei primärer PCI



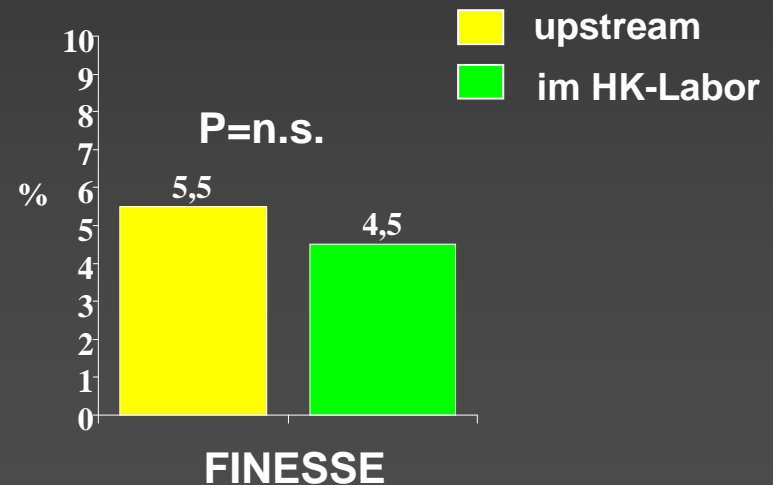
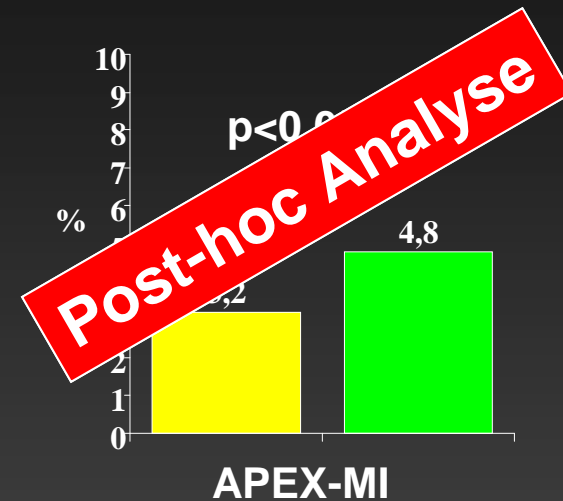
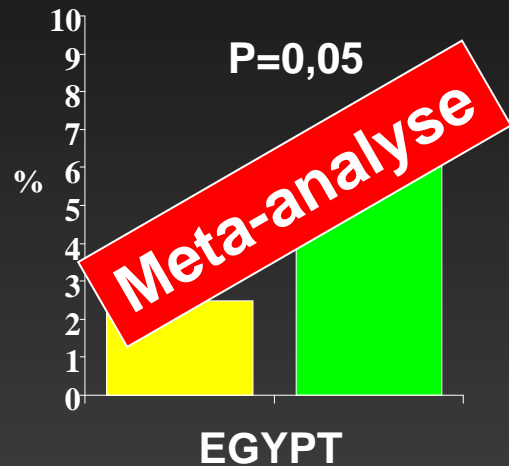
# GP IIb/IIIa-Inhibitoren bei primärer PCI

Größerer Nutzen bei höherem Risiko



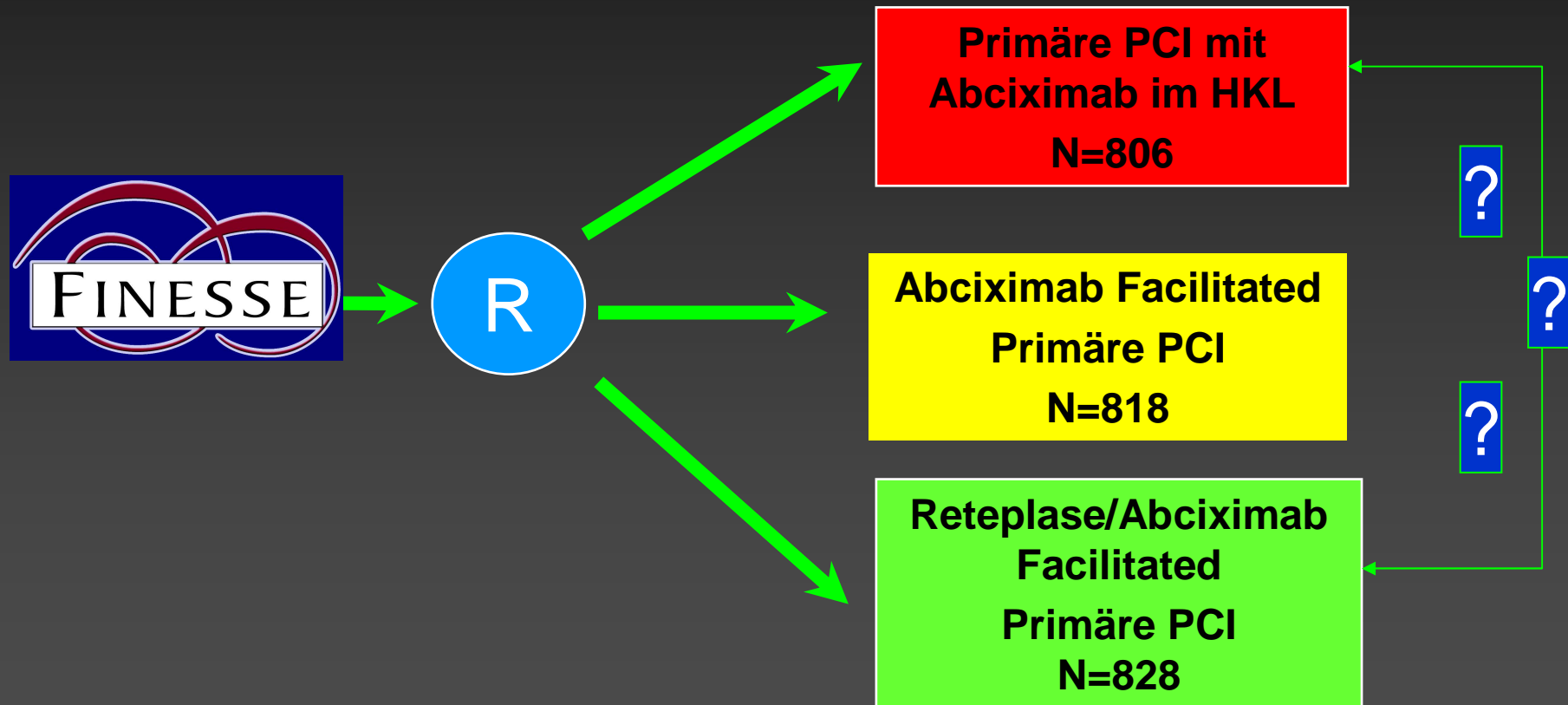
# Up-stream Gp IIb/IIIa?

## Mortalität

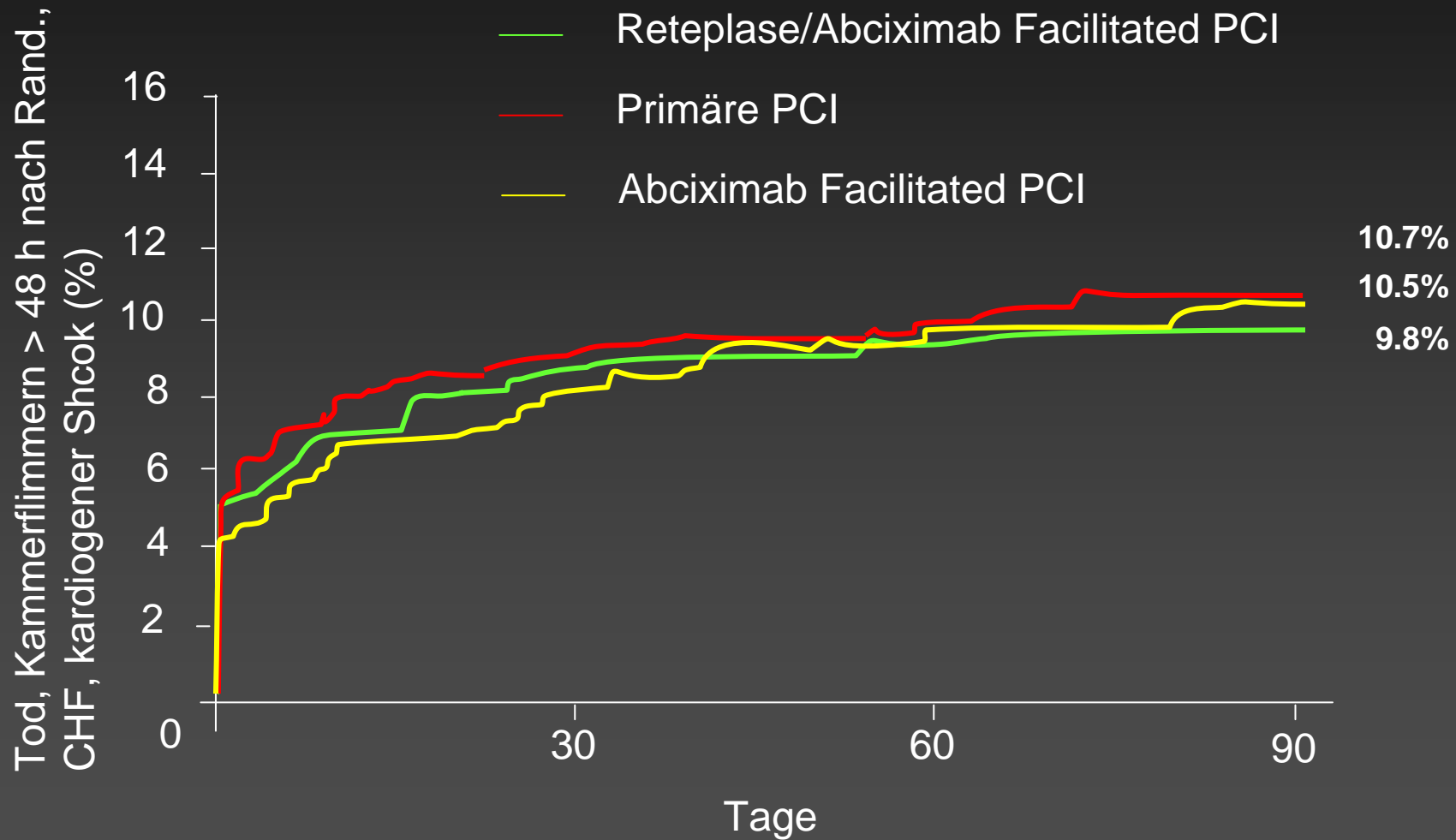


# FINESSE Studie

HK-Labor antizipierte Verzögerung 1-4 h



# Primärer kombinierter Endpunkt



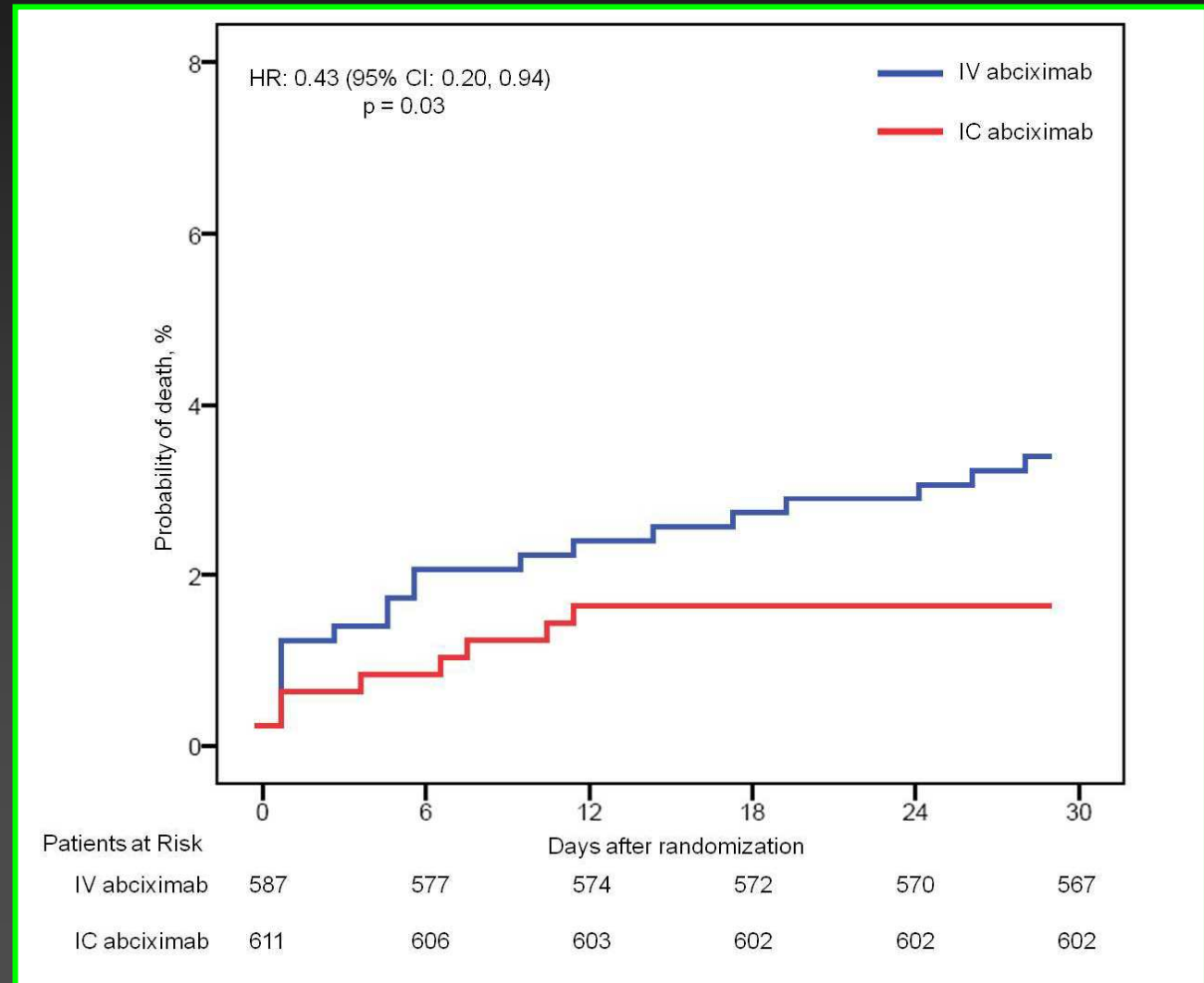
# Individuelle Patienten-basierte Meta-Analyse

5 randomisierte Studien (n = 1198)

IC Abciximab n = 611

IV Abciximab n = 587

## Mortalität



# AIDA-STEMI



Kontrolliert, randomisiert, Multicenter, open-label

1) Angina > 30 min, < 12 h; 2) 12-Kanal-EKG: STEMI; 3) Einwilligung

Randomisation (n=2050)

Abciximab i.v. (n=956)

Primäre PCI  
Nach Drahtpassage Abciximab-Bolus i.v.

Abciximab i.v. k

TIMI-Fluss prä

EKG 90 min + 24 h

CK + CK-MB alle 8 h für 48 h

Postinfarktmobilisierung

Entlassung bzw. AHB

90 Tage Follow-up: Primärer Endpunkt

12 Monate Follow-up (telefonisch)

Abciximab i.c. (n=956)

Primäre PCI  
Nach Drahtpassage Abciximab-Bolus i.c.

Abciximab i.c. k

TIMI-Fluss prä

EKG 90 min + 24 h

CK + CK-MB alle 8 h für 48 h

EKG 90 min + 24 h nach PCI

Entlassung bzw. AHB

90 Tage Follow-up: Primärer Endpunkt

12 Monate Follow-up (telefonisch)

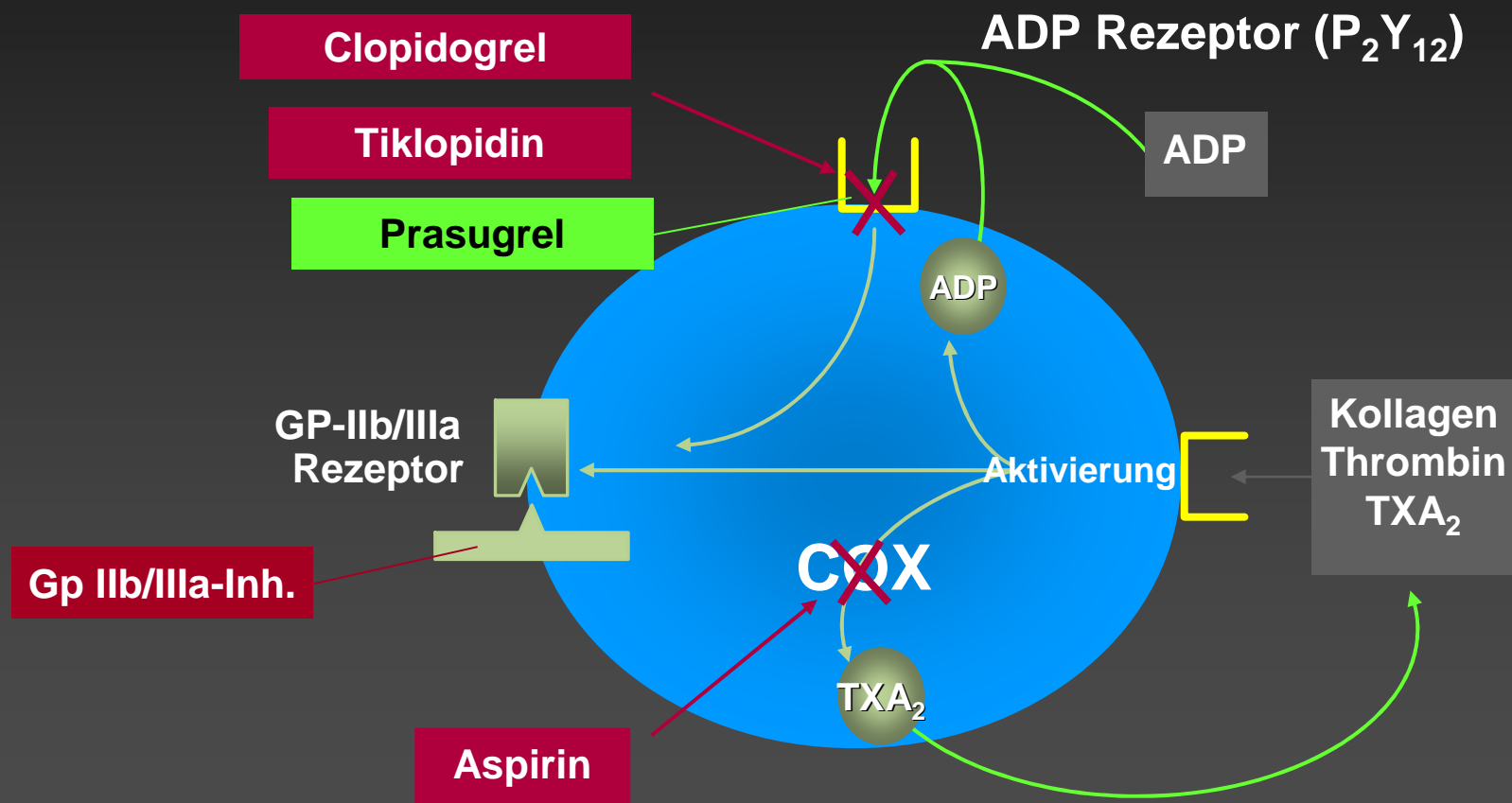
Core-Lab

**Primärer Studienendpunkt:  
Tod, Re-AMI, neue CHF**

**Aktueller Stand: 2008 Patienten**

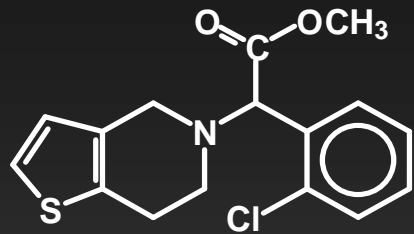


# Antiplättchen-Therapie



ADP = Adenosindiphosphat,  $TXA_2$  = Thromboxan A<sub>2</sub>, COX = Cyclooxygenase.

# Bio-Aktivierung der Thienopyridine

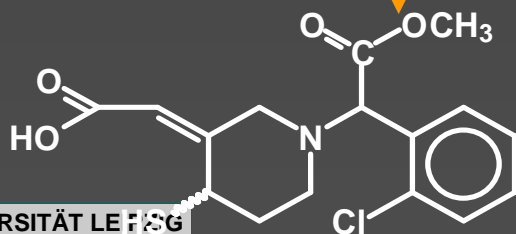
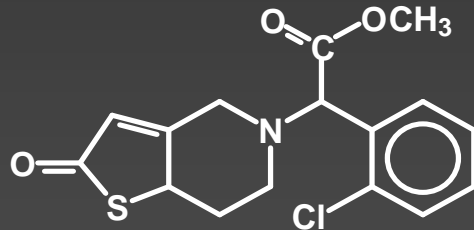


**Clopidogrel**

Primär  
Leber P450s

CYP1A2  
CYP2C19  
CYP2B6

85% Inaktive  
Metabolite  
Esterasen Leber



UNIVERSITÄT LEIPZIG  
HERZZENTRUM

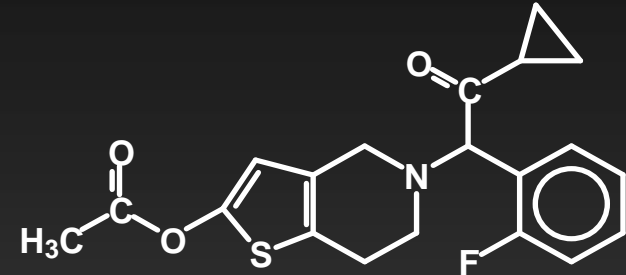
**Aktiver Metabolit**

**Pro-drug**

**Hydrolyse  
(Esterasen)**

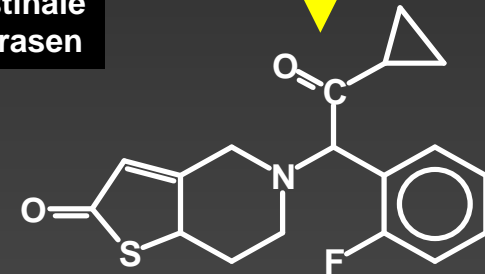
**Oxidation  
(Cytochrom P450)**

CYP3A4/5  
CYP2C19  
CYP2C9  
CYP2B6



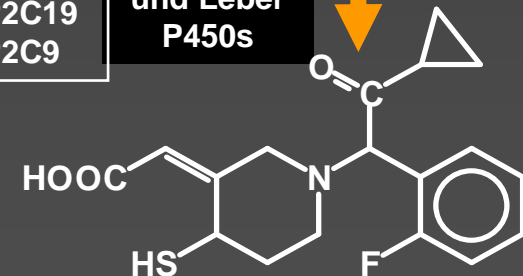
**Prasugrel**

Primär  
Intestinale  
Esterasen



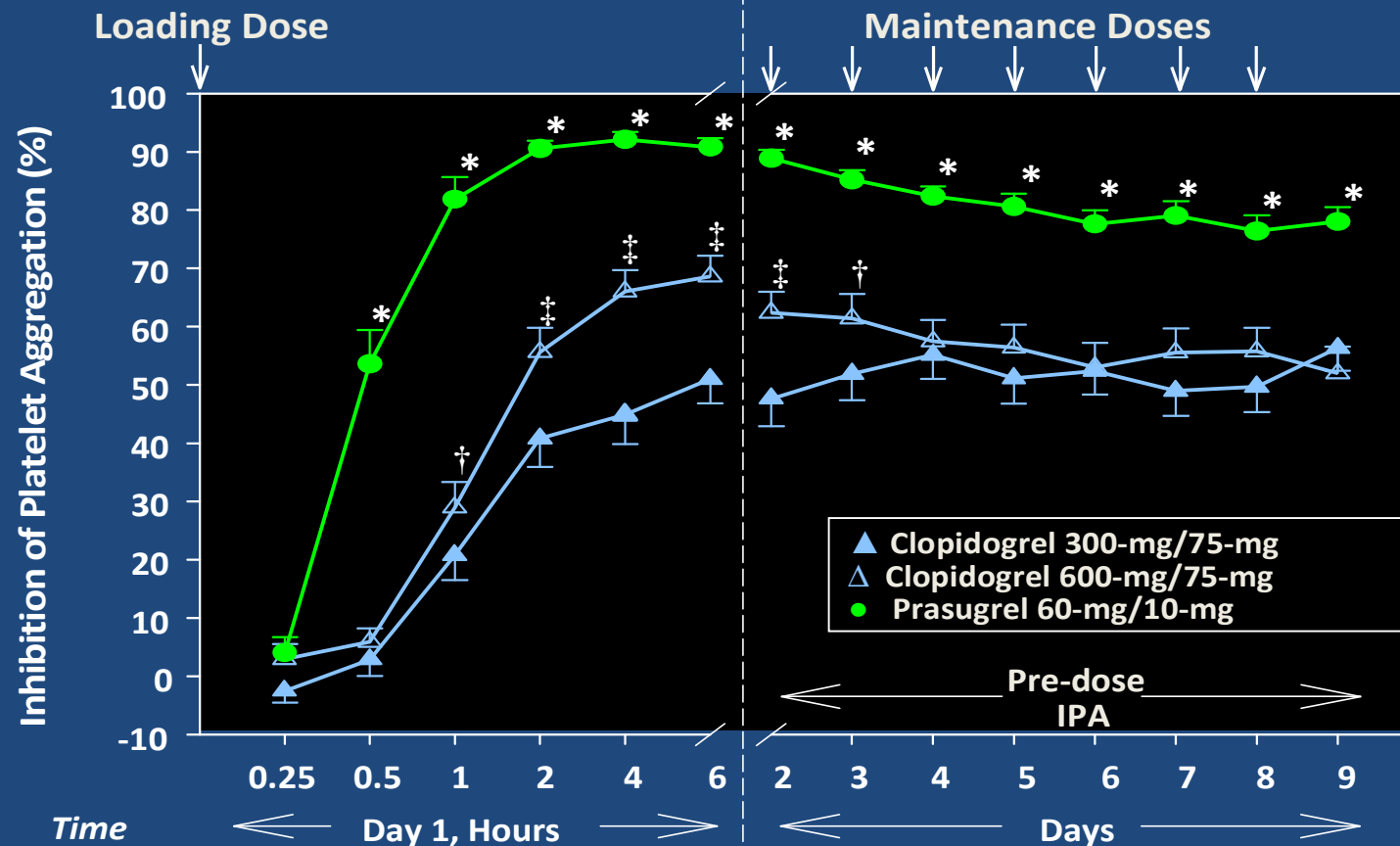
CYP3A4/5  
CYP2B6  
CYP2C19  
CYP2C9

Intestinale  
und Leber  
P450s



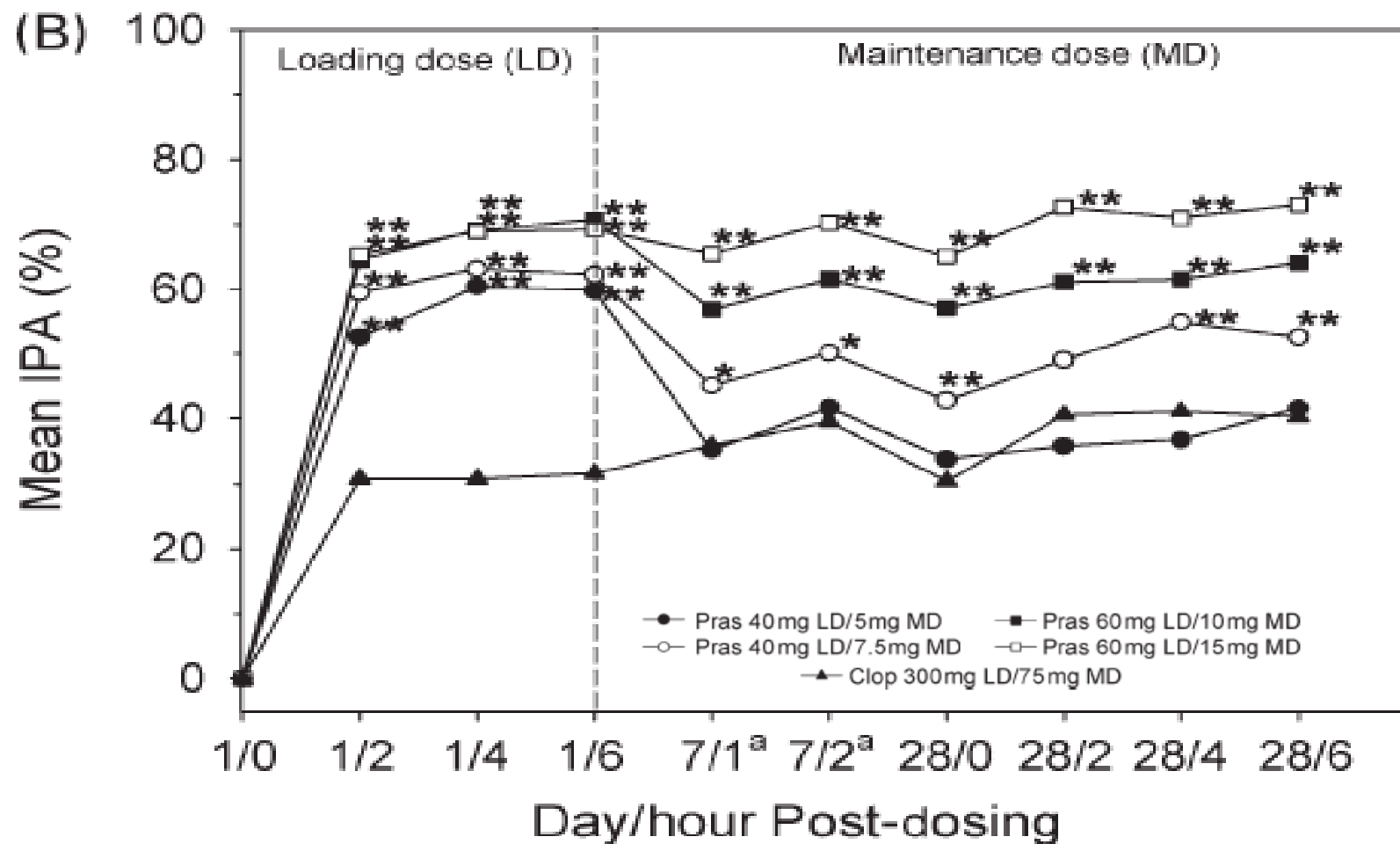
**Aktiver Metabolit**

# Plättchen-Inhibition Prasugrel vs. Clopidogrel - Gesunde -

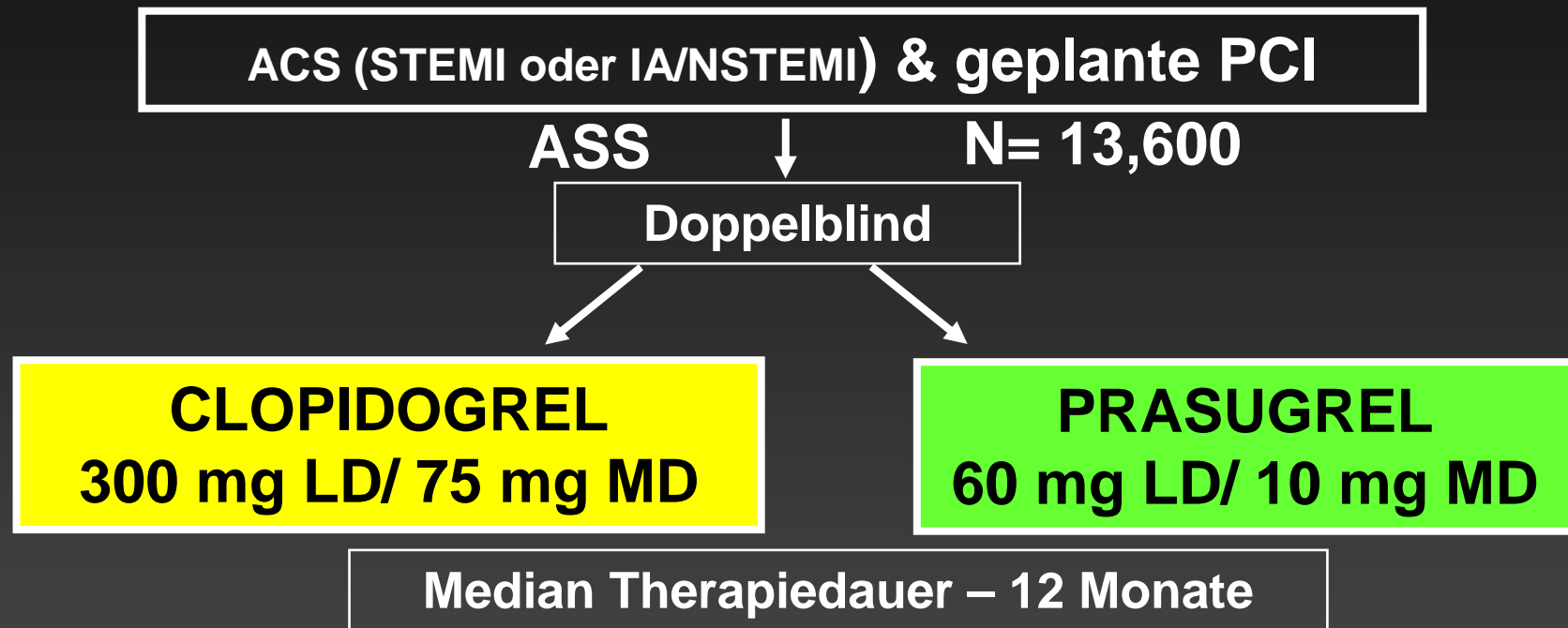


Data are expressed as mean  $\pm$  SEM. \* $p < 0.001$  versus clopidogrel 300-mg/75-mg and 600-mg/75-mg regimen;  $^{\dagger}P < 0.05$  versus clopidogrel 300-mg/75-mg;  $^{\ddagger}p < 0.001$  versus clopidogrel 300-mg/75-mg. Arrows ( $\downarrow$ ) indicate day of dose administration.

# Plättchen-Inhibition Prasugrel vs. Clopidogrel - KHK-Patienten ohne ACS -



# Studien-Design TRITON-TIMI 38



1° Endpunkt:

CV Tod, MI, Apoplex

2° Endpunkte:

CV Tod, MI, Apoplex, erneute Ischämie

CV Tod, MI, dringende TVR

Stentthrombose (ARC definitiv/wahrscheinlich)

Sicherheit:

TIMI Major + Lebensbedrohliche Blutung,

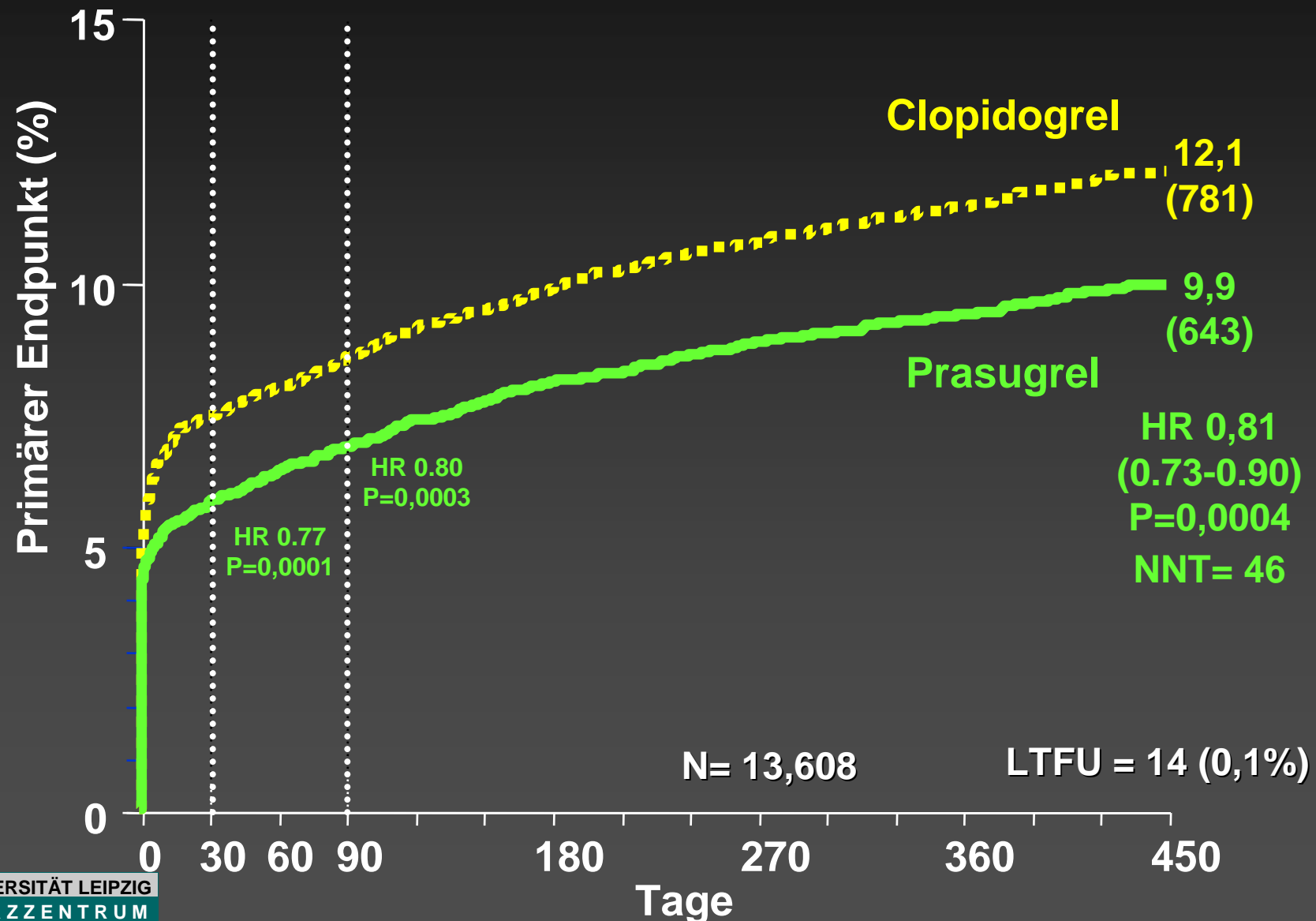
Substudien:

Pharmakokinetik

UNIVERSITÄT  
HERZZENTRUM

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

# Primärer Endpunkt - CV Tod, MI, Apoplex

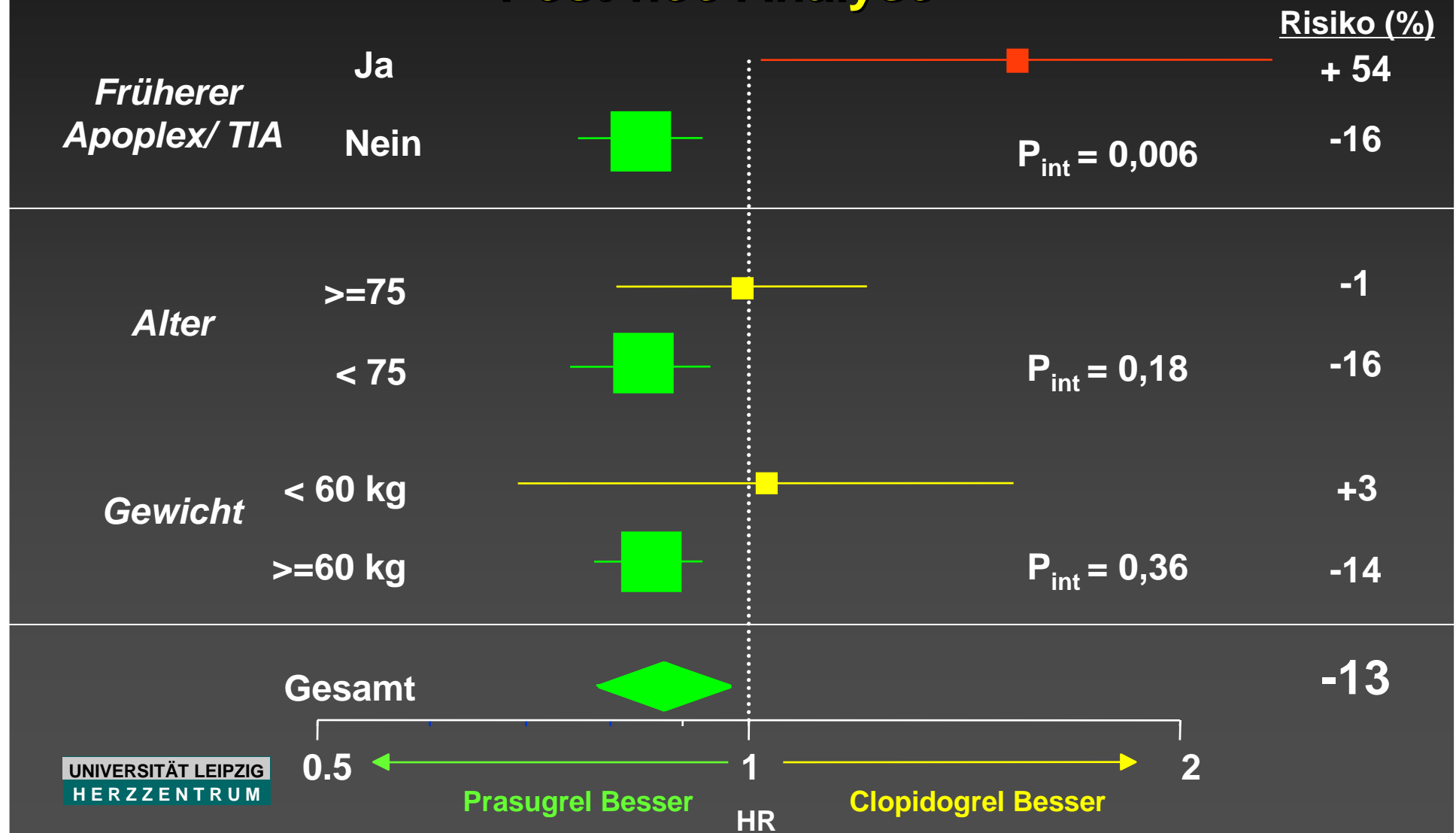


Wiviott et al. NEJM 2007;357:2001-2015

# Netto klinischer Benefit

## Blutungs-Risiko Subgruppen

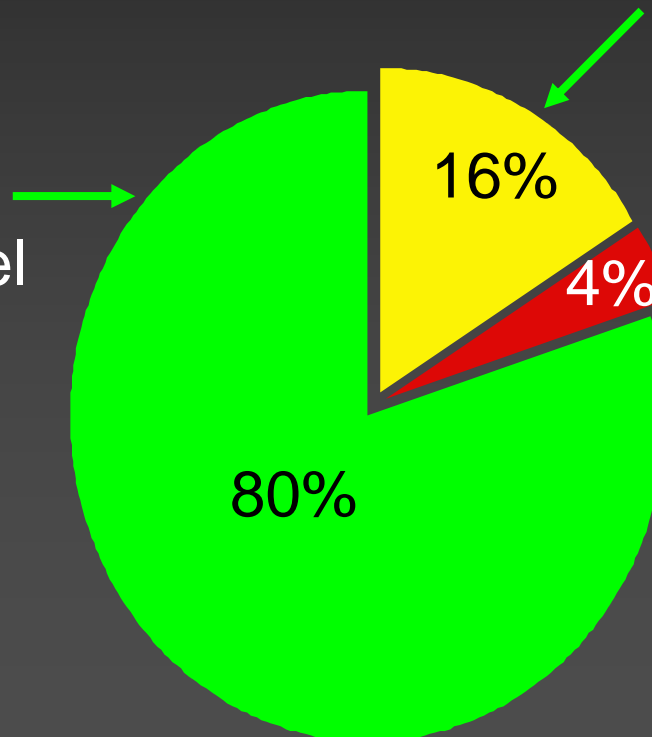
### Post-hoc Analyse



# Anteil der Patienten mit Nutzen?

Alter  $\geq 75$  Jahre oder Gewicht  $< 60$  kg:  
Kein Benefit mit Prasugrel 10 mg  
(reduzierte Erhaltungsdosis?)

Hauptanteil der  
Patienten:  
Vorteil mit Prasugrel  
10 mg  
(Erhaltungsdosis)



Z.n.  
Schlaganfall/TIA:  
Kein Prasugrel



# Umsetzung in die Praxis – Leitlinien

## Vor- und Nachbehandlung STEMI u. ACS-PCI

Substanz	Dosis	Indikation	Evidenz
Clopidogrel	Initialdosis 600 mg		
Clopidogrel	Erhaltungsdosis		
Prasugrel	Initialdosis 60 mg		
Prasugrel	Erhaltungsdosis 10 mg bzw. 5 mg/Tag		

**Aber: Keine prähospitalen Daten vorhanden!**

**G-BA 17.06.2010:** Der Einsatz von Prasugrel ist wirtschaftlich. d.h. Patienten mit hohem Risiko (z. B. > 5 Jahre und/oder > 60 kg), 12 Monaten.

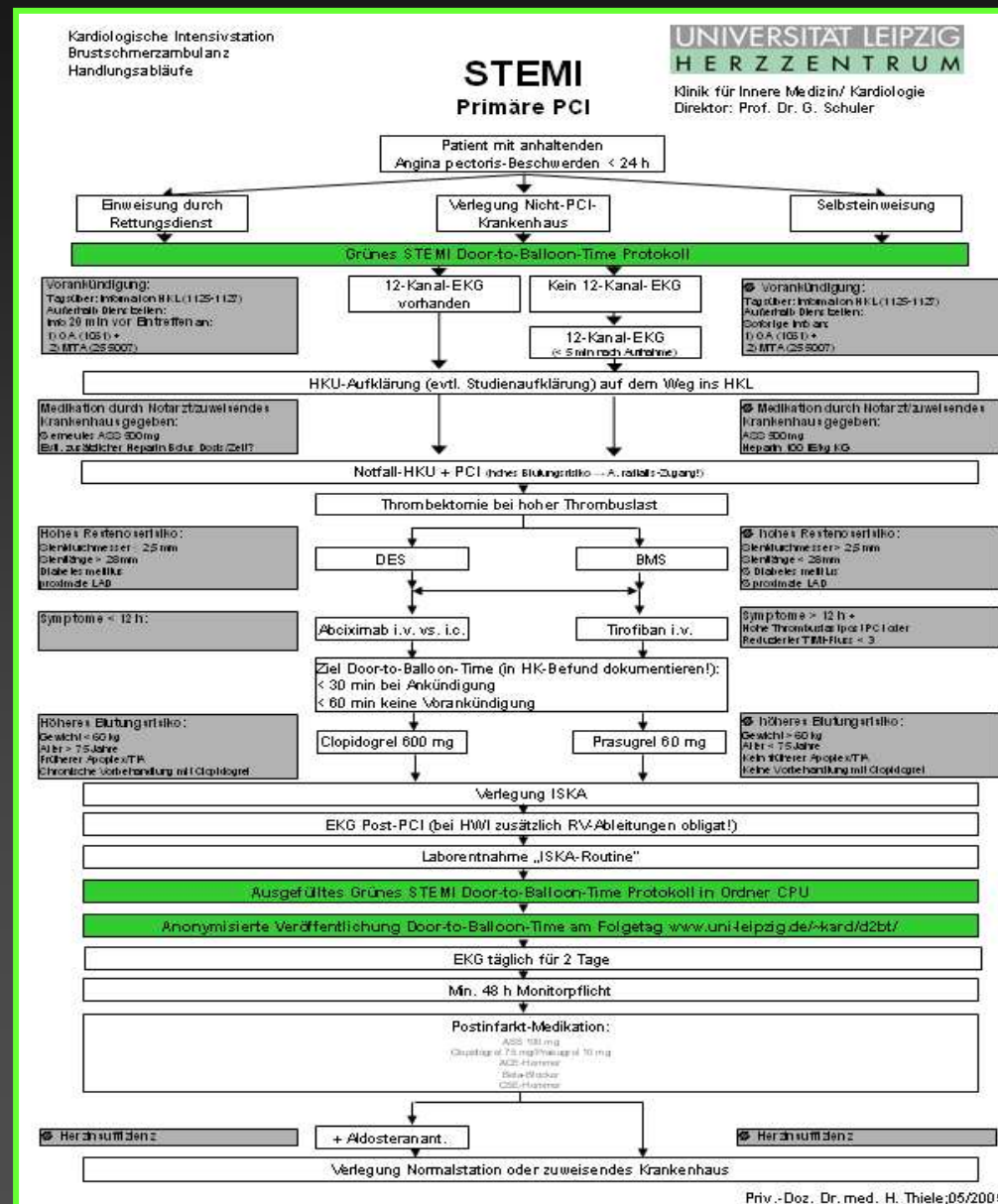
• bei ACS-PCI Hochrisiko-Patienten (z. B. > 5 Jahre und/oder > 60 kg), 12 Monaten.

• für kardiovaskuläre Mortalität

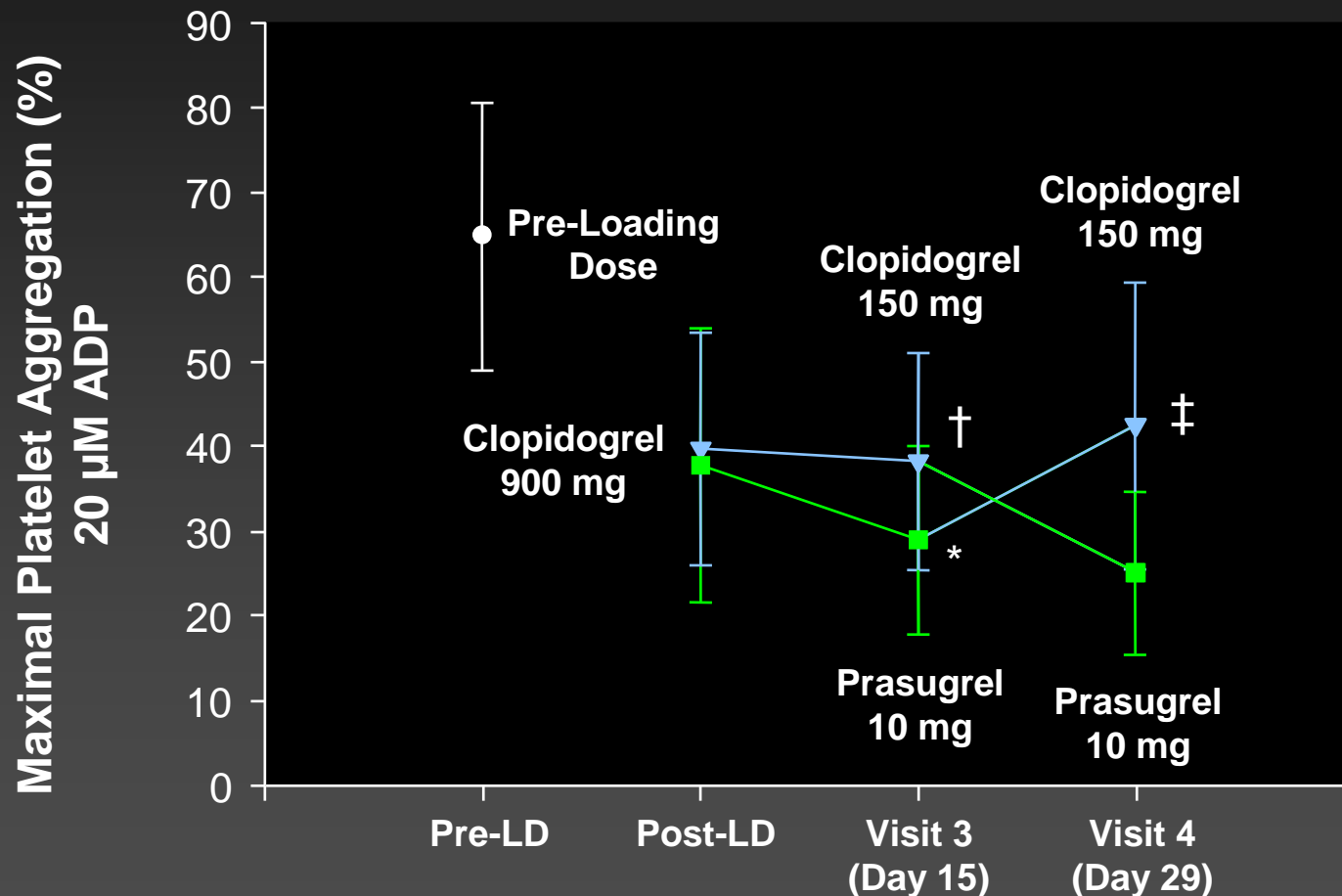
• mit niedrigem Blutungsrisiko (z. B. > 5 Jahre und/oder > 60 kg), 12 Monaten.

• über eine Behandlungsdauer von bis zu 12 Monaten.

# Algorithmen



# Switch nach Clopidogrel - Effekt auf Plättchenaggregation



\*Comparison of prasugrel 10 mg at day 15 vs. the clopidogrel 900 mg loading dose,  $p=0.011$

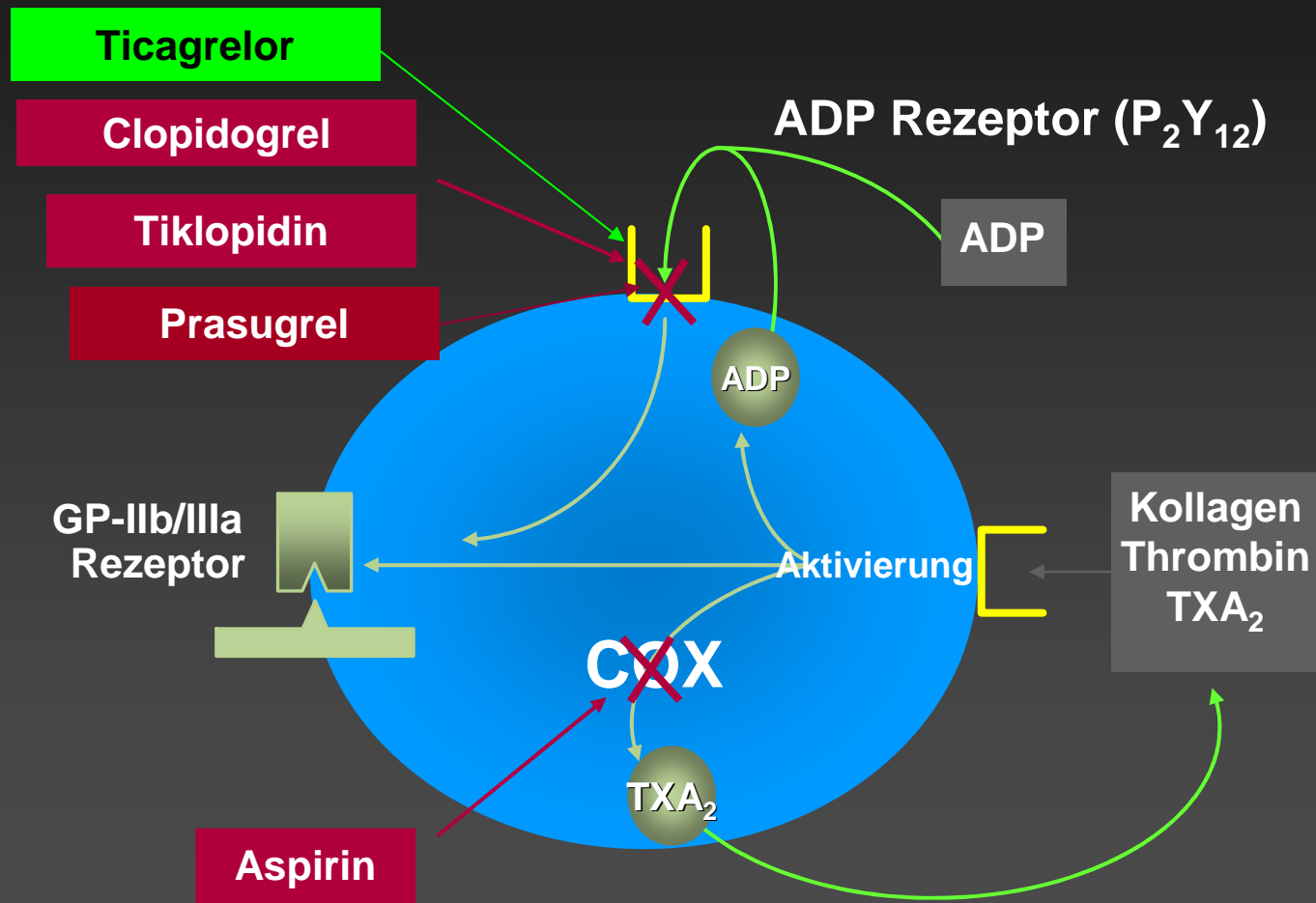
†Comparison of clopidogrel 150 mg versus prasugrel 10 mg at day 15,  $p=0.008$ ; ‡Comparison of

UNIVERSITÄT LEIPZIG  
HERZKREISLAUF

clopidogrel 150 mg vs. prasugrel 10 mg at day 29,  $p<0.001$ ; ADP=adenosine diphosphate

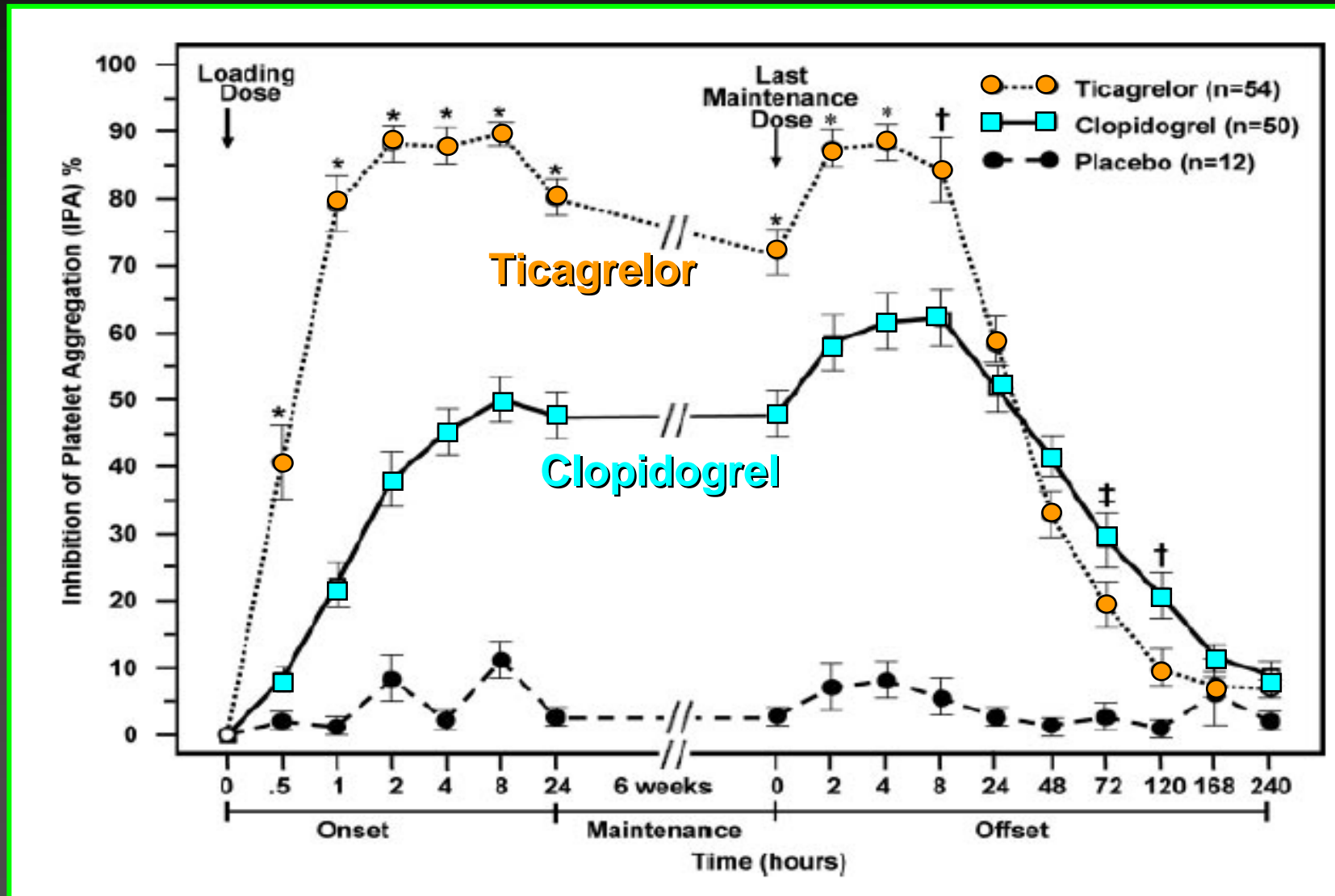
Monteleone G, et al. *Thromb Haemost* 2010;103:213-223

# Antiplättchen-Therapie



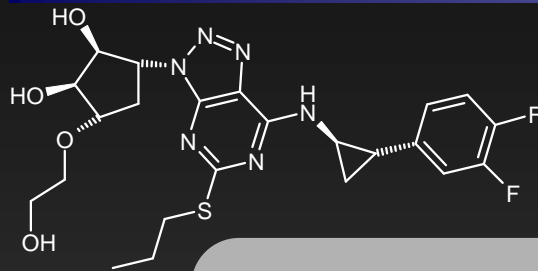
**ADP = Adenosindiphosphat, TXA2 = Thromboxan A2, COX = Cyclooxygenase.**

# Ticagrelor ONSET/OFFSET Studie



# Antiplättchen-Therapie

PLATO



**Ticagrelor, kein Pro-Drug  
Reversible Hemmung P2Y<sub>12</sub>-  
Rezeptor**

**NSTEMI ACS (moderat-hohes Risiko) STEMI (bei primärer PCI) (N=18,624)  
Clopidogrel-behandelt oder keine Vorbehandlung; randomisiert <24 h**

**Clopidogrel (n=9,333)**  
Vorbehandlung: keine neue loading dose;  
Keine Vorbehandlung: 300 mg loading dose,  
dann 75 mg Erhaltungsdosis;  
(+ 300 mg vor PCI erlaubt)

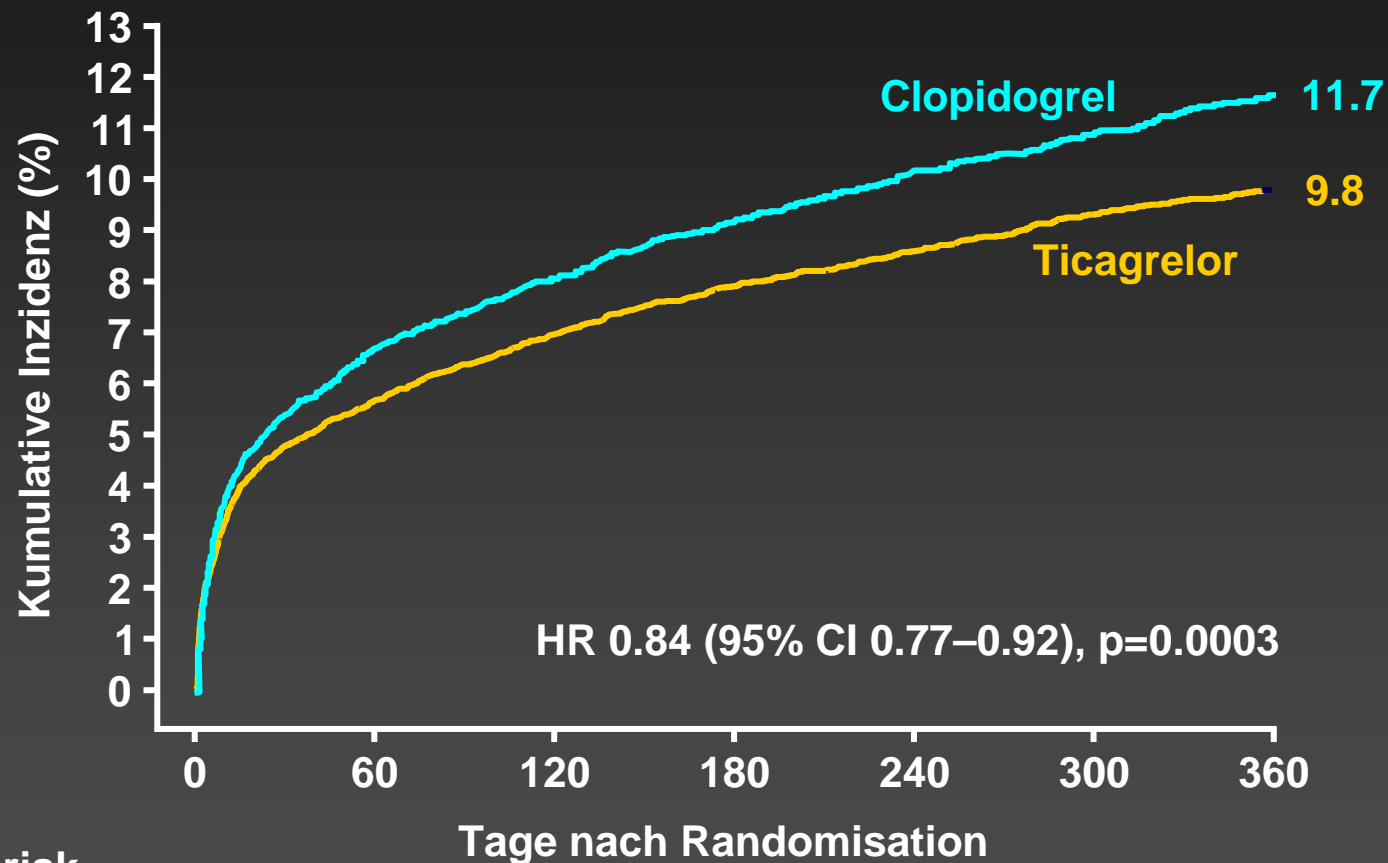
**Ticagrelor (n=9,291)**  
180 mg loading dose, dann  
90 mg 2x/Tag Erhaltung;  
(+ 90 mg pre-PCI)

6–12 Monate Behandlung

**Primärer Endpunkt: CV Tod + MI + Apoplex  
Primärer Sicherheitsendpunkt: Total major Blutung**

# Antiplättchen-Therapie

PLATO



No. at risk

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

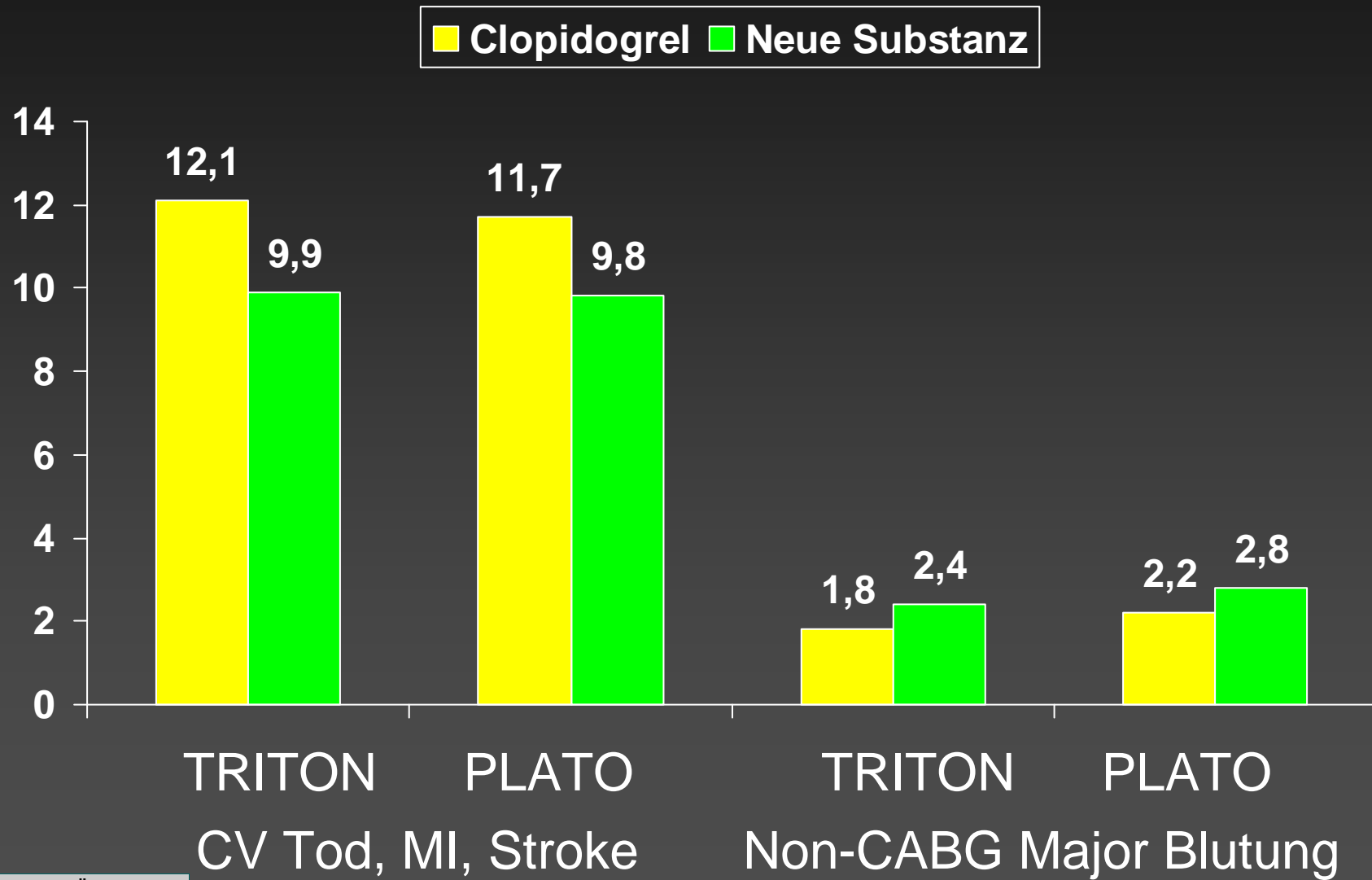
# Antiplättchen-Therapie

PLATO

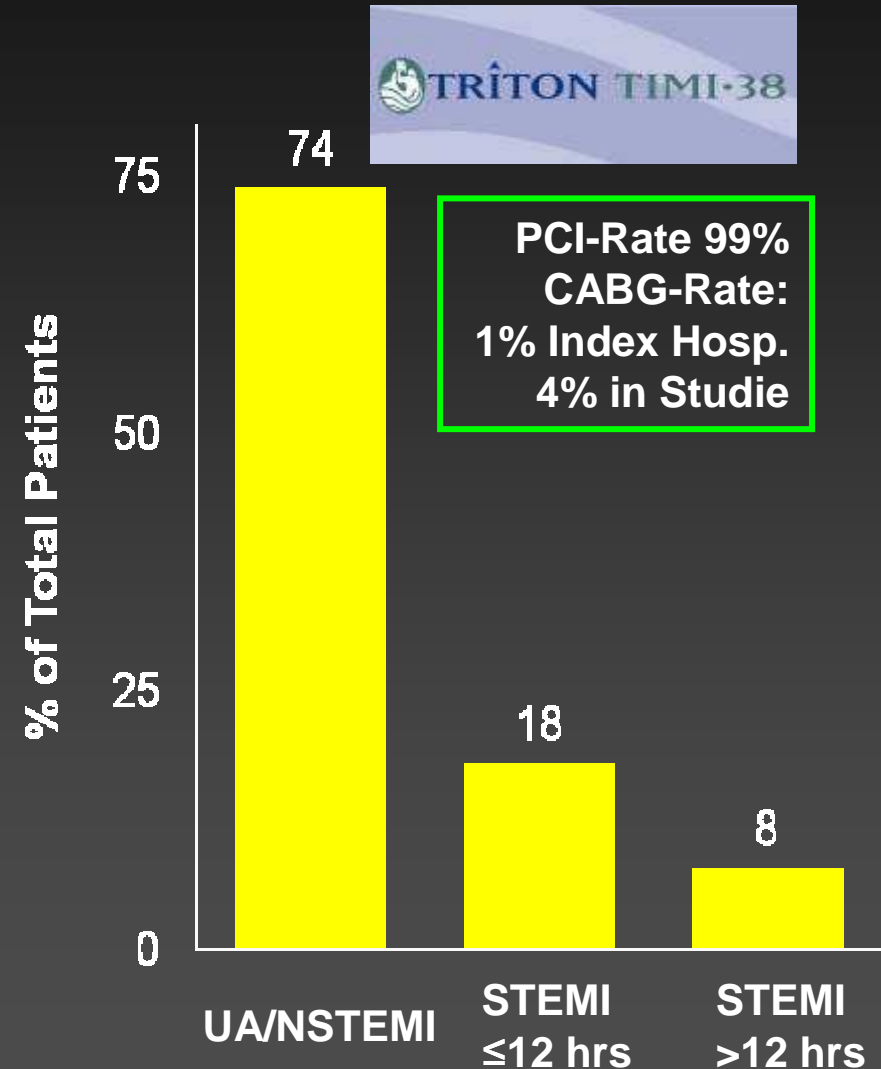
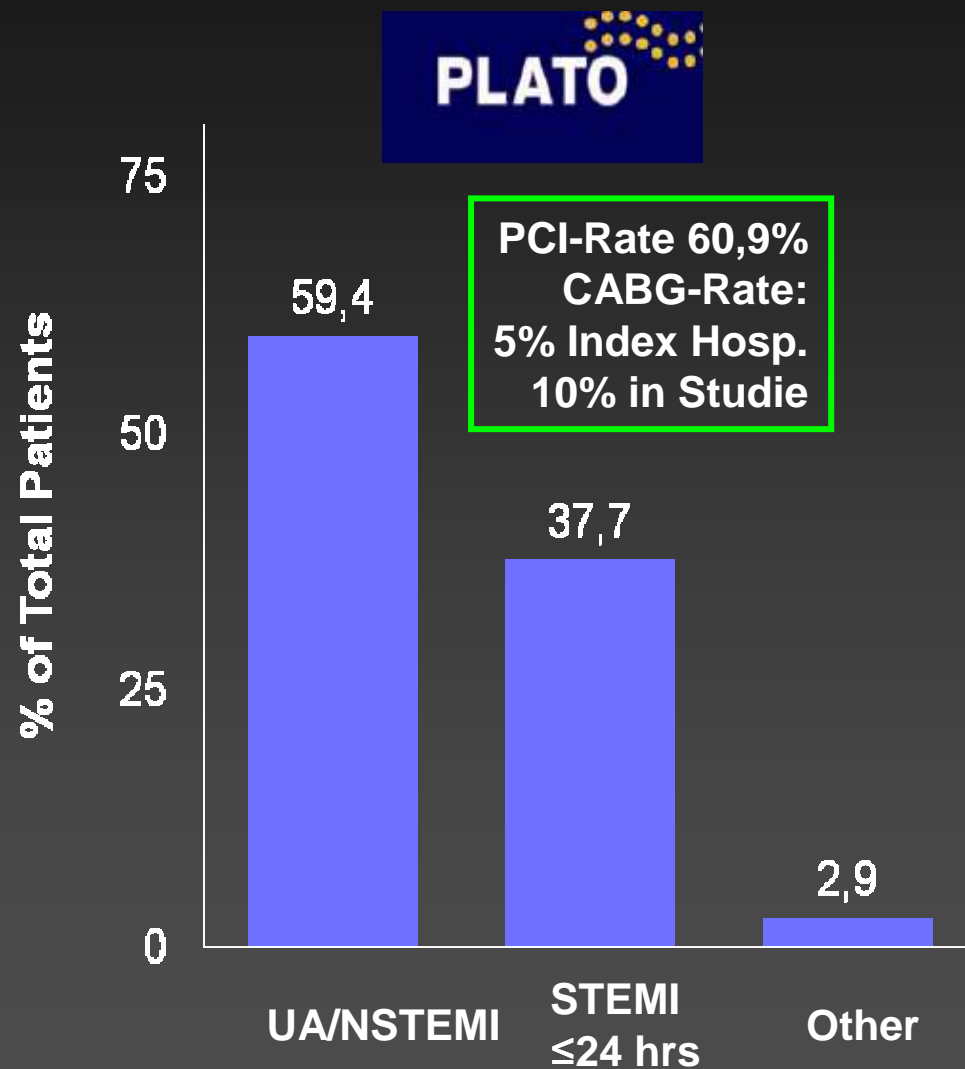
Alle Patienten*	Ticagrelor (n=9,333)	Clopidogrel (n=9,291)	HR für (95% CI)	p Value†
Primäres Endpunkt (%)				
CV Tod + MI + Apoplex + peripheres arterielles Verschluss- ereignis	864 (9.8)	1,014 (11.7)	0.84 (0.77–0.92)	<0.001
Sekundäres Endpunkt				
Tod + MI + Apoplex + peripheres arterielles Verschluss- ereignis	1,025 (10.2)	1,065 (12.3)	0.84 (0.77–0.92)	<0.001
CV Tod + MI + Apoplex + peripheres arterielles Verschluss- ereignis + Ischämie + TIA + arterielle thrombotische Events	1,167 (11.6)	1,216 (13.1)	0.88 (0.81–0.95)	<0.001
Myokardinfarkt	504 (5.8)	595 (6.5)	0.85 (0.77–0.94)	0.005
CV Tod	353 (4.0)	442 (5.1)	0.75 (0.67–0.84)	<0.001
Apoplex	125 (1.5)	106 (1.3)	1.17 (0.97–1.41)	0.22
Tod	399 (4.5)	506 (5.9)	0.78 (0.69–0.88)	<0.001



# TRITON und PLATO im Vergleich

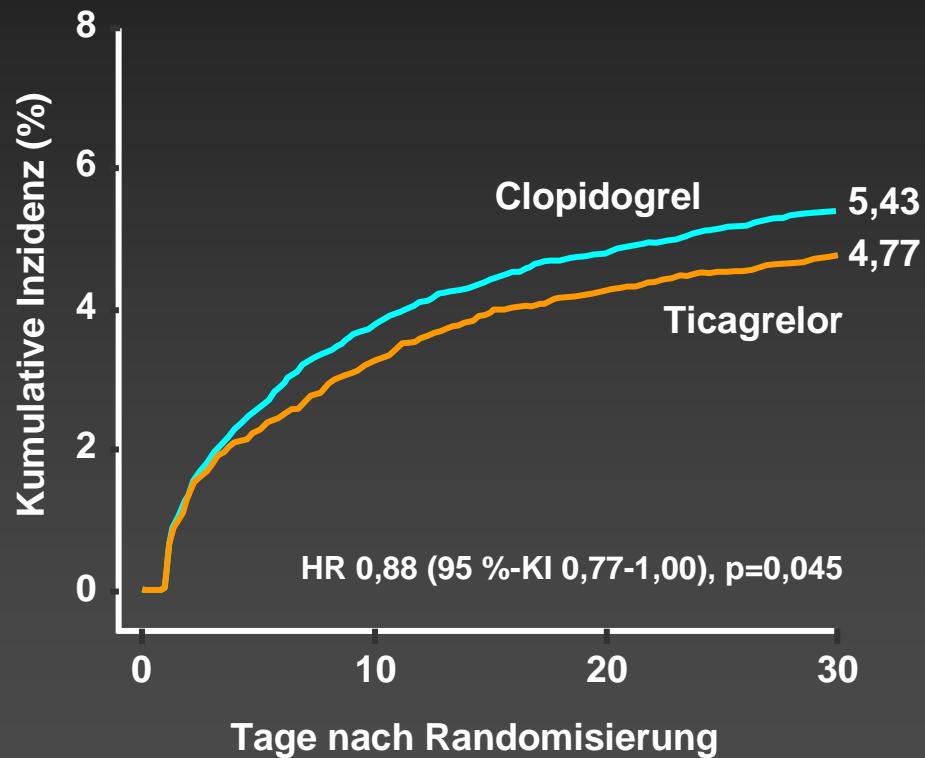


# Klinische Präsentation

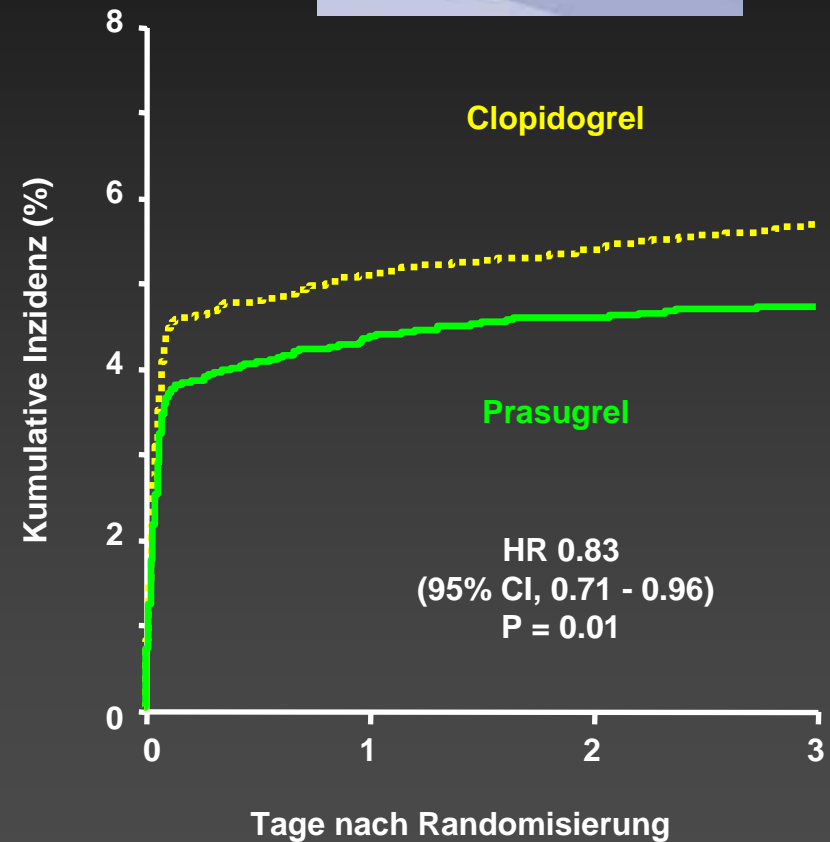


# Primärer Endpunkt - Zeit

PLATO

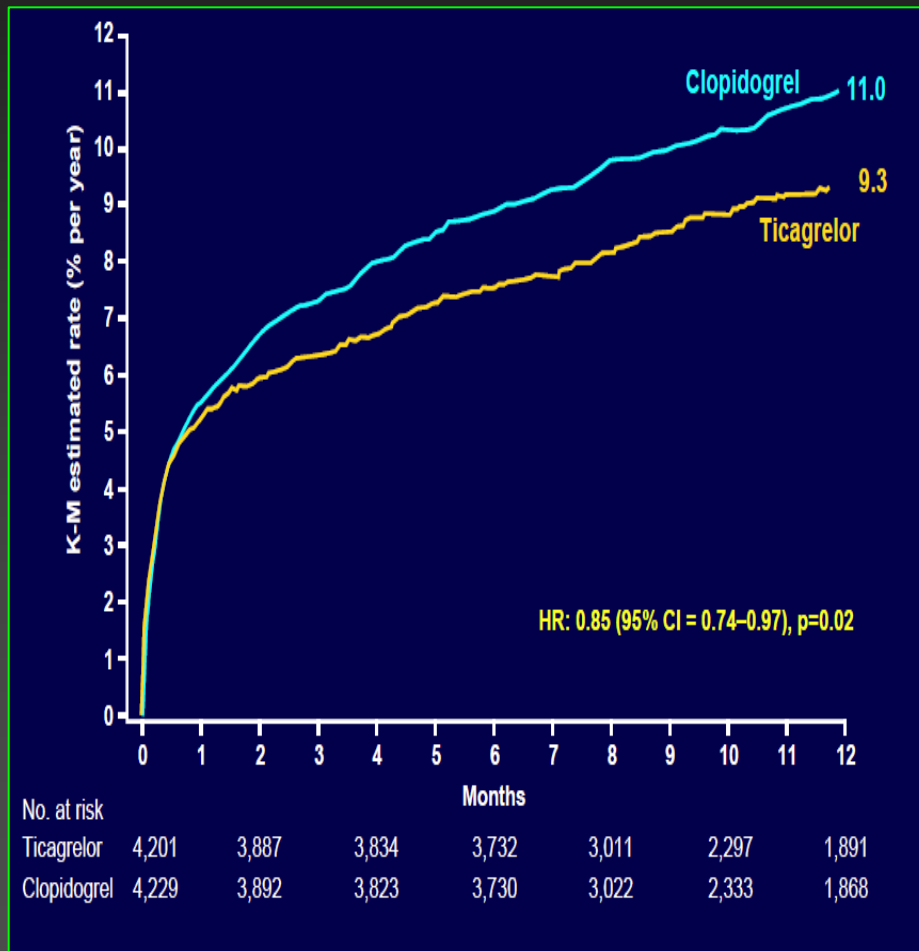


TRITON TIMI-38



# STEMI-Patienten

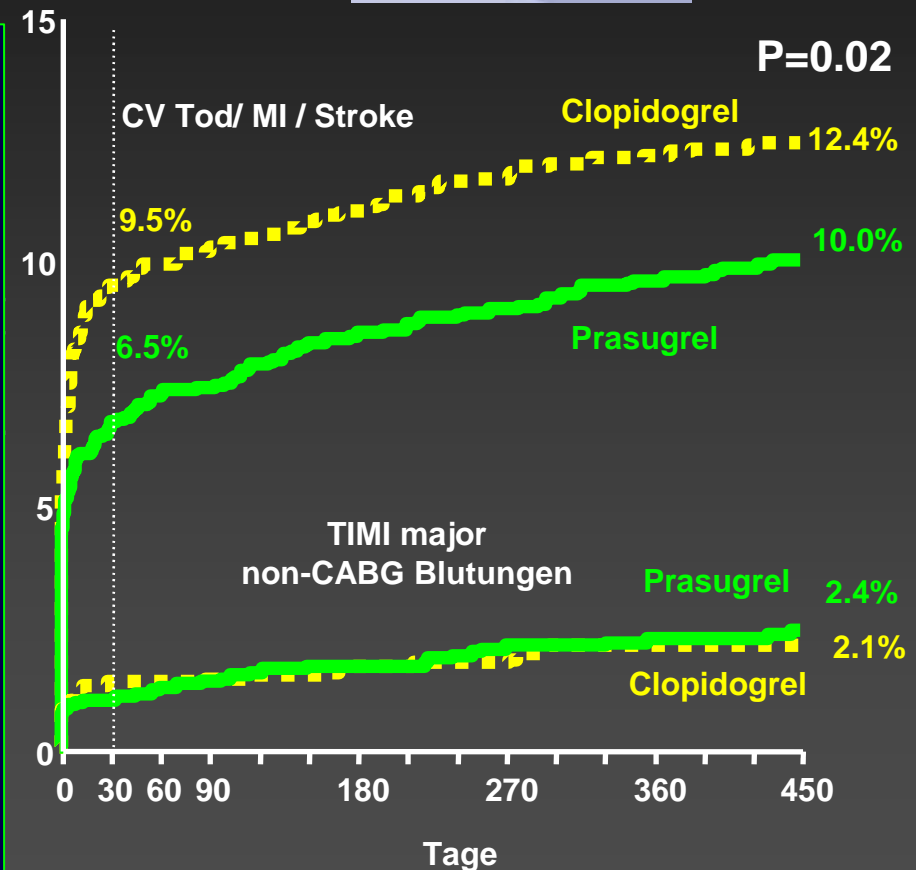
**PLATO  
STEMI**



UNIVERSITÄT LEIPZIG  
HERZZENTRUM

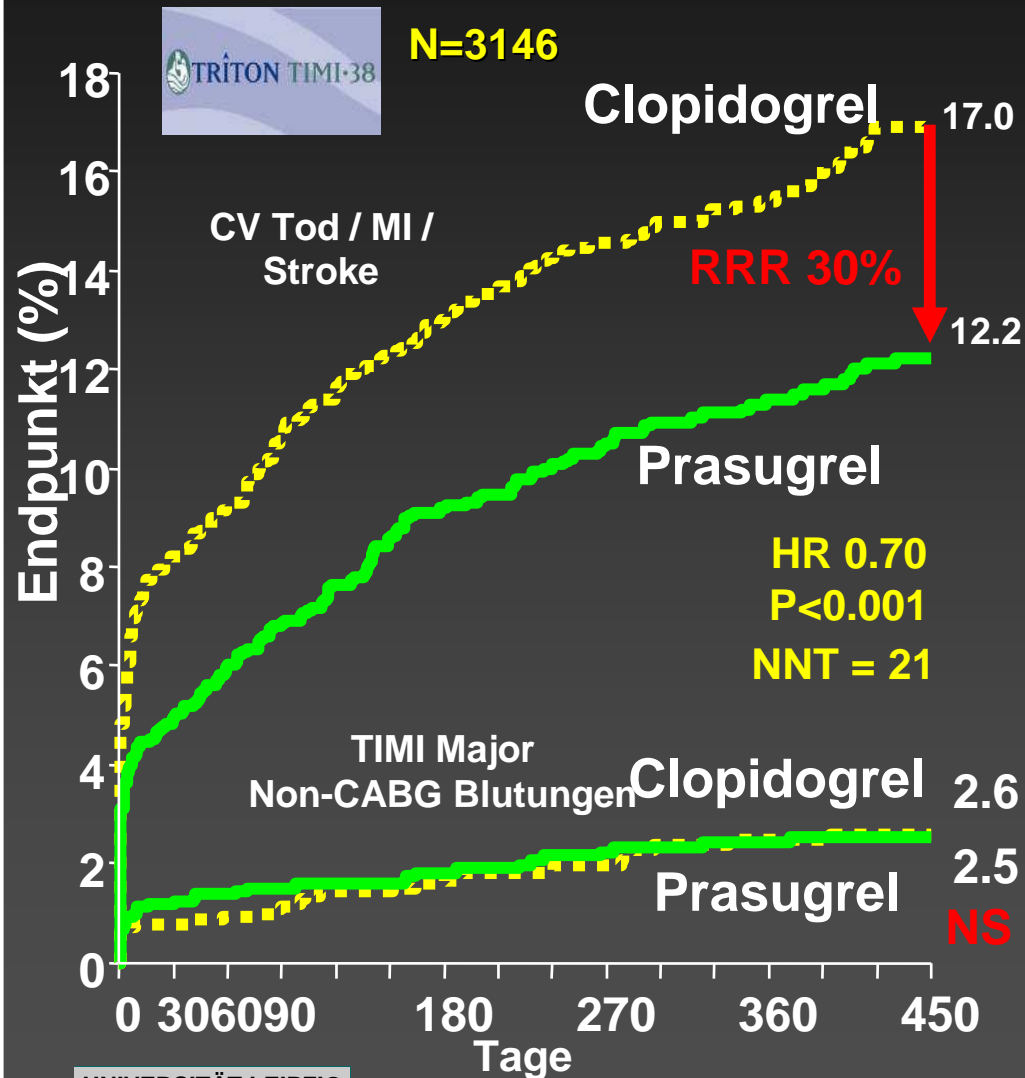
Steg et al. AHA 2009

**TRITON TIMI-38**



Montalescot et al., Lancet 2009;373:723–731

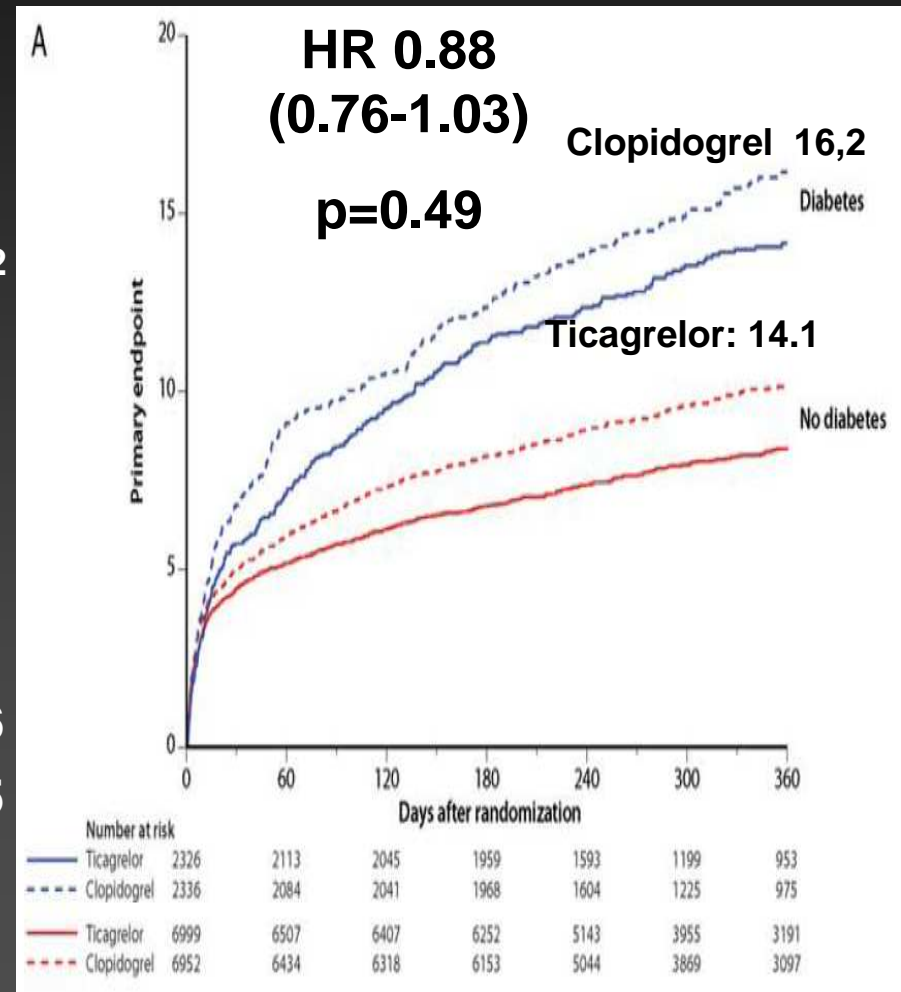
# Hochrisiko-Subgruppe Diabetiker



UNIVERSITÄT LEIPZIG  
HERZZENTRUM

Wiviott et al. *Circulation*. 2008;118:1626-1636.

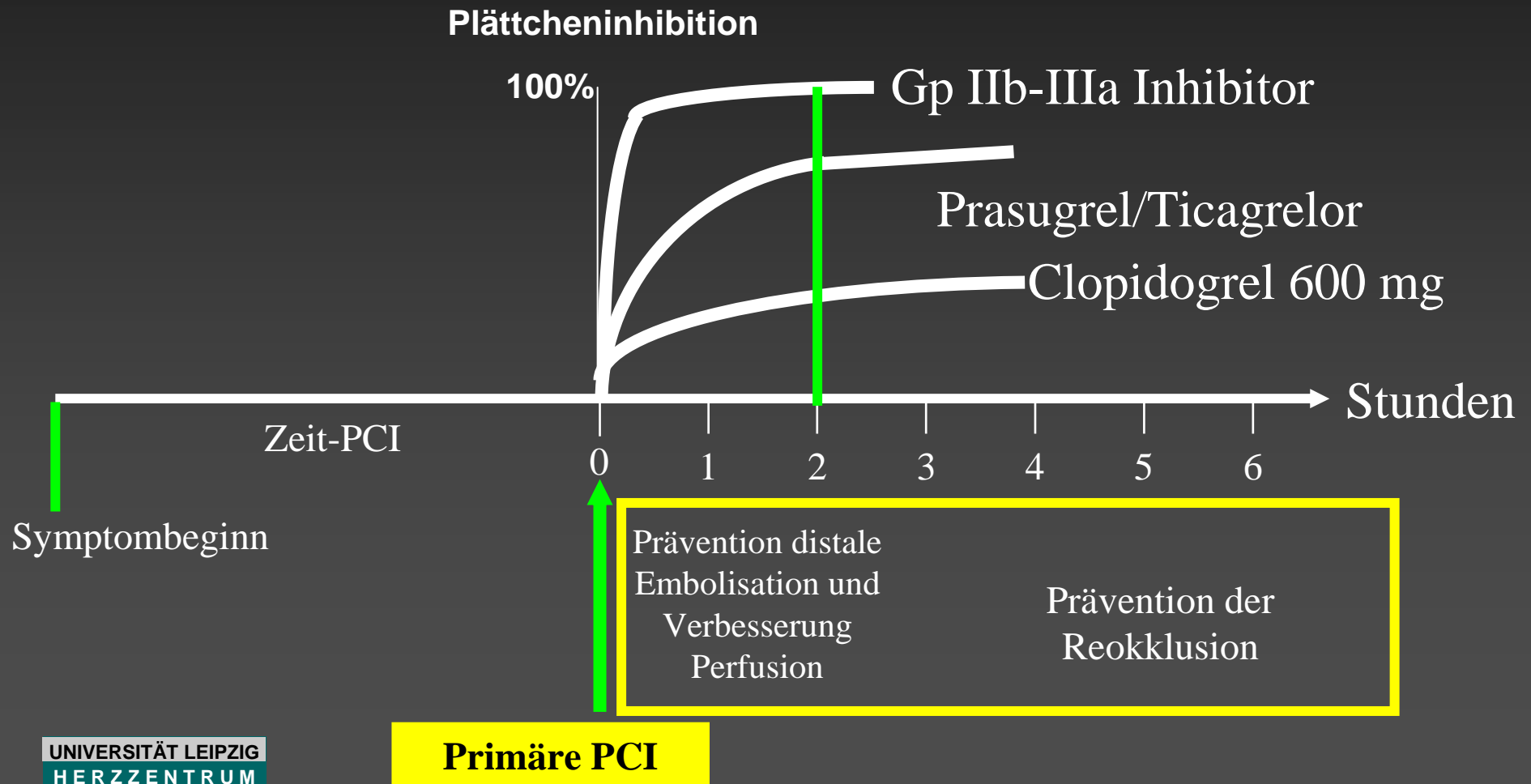
**PLATO**



James et al. *Eur Heart J* 2010;31:3006-3016

# Antiplättchen-Therapie Primäre PCI

## *Gp IIb-IIIa Inhibitoren bei STEMI: Warum?*



# Leitlinien STEMI

STEMI			
<b>Antiplatelet therapy</b>			
	ASA	I	B
	Clopidogrel <sup>f</sup> (with 600 mg loading dose as soon as possible)	I	C
	Prasugrel <sup>d</sup>	I	B
	Ticagrelor <sup>d</sup>	I	B
	+ GPIIb–IIIa antagonists (in patients with evidence of high intracoronary thrombus burden)		
	Abciximab	IIa	A
	Eptifibatide	IIa	B
	Tirofiban	IIb	B
	Upstream GPIIb–IIIa antagonists	III	B
<b>Anticoagulation</b>			
	Bivalirudin (monotherapy)	I	B
	UFH	I	C
	Fondaparinux	III	B

# Prähospitale Antiplättchen-Therapie

- Gabe von ASS ein **Muss**
- Gabe von Clopidogrel erscheint theoretisch sinnvoll (**keine belastbaren Daten prähospital**)
- Gabe von Gp IIb/IIIa nicht notwendig (FINESSE)
- Stellenwert von Prasugrel oder Ticagrelor theoretisch sinnvoll (**keine Daten prähospital, Wirtschaftlichkeit?**)
- **Switching** intrahospital möglich (ACAPULCO, PLATO)
- Weitere prähospitale Studien notwendig vor genereller Empfehlung von Prasugrel oder Ticagrelor



# Vielen Dank

thielh@medizin.uni-leipzig.de

