



Prof. Dr. med. Sigmund Silber
 FESC, FACC, FAHA
 Kardiologische Praxis im Tal und am Isarkanal, München

Sekundärprävention nach Herzinfarkt

Thrombozytenhemmung doppelt und für drei zusätzliche Jahre?

In den Leitlinien wird nach Herzinfarkt eine doppelte Thrombozyten-Aggregationshemmung (DAPT) für ein Jahr empfohlen. Doch ist das für jeden Patienten ausreichend? Wer profitiert von einer verlängerten Therapie? Welche „ASS-Partner“ sind dafür zugelassen?

— Trotz aller Fortschritte der interventionellen und pharmakologischen Therapie des akuten Herzinfarktes müssen die Morbidität und Mortalität von Postinfarktpatienten weiter reduziert werden. Ein Baustein ist die Optimierung der doppelten Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) bei und nach akutem Koronarsyndrom: Während früher lediglich Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel zur Verfügung standen, sollten heute als „ASS-Partner“ bevorzugt Prasugrel oder Ticagrelor verabreicht werden (**Abb. 1**).

DAPT bei akutem Koronarsyndrom

Die entscheidenden großen Studien für Prasugrel bzw. Ticagrelor sind TRITON und PLATO, beide vorbildlich geplant und durchgeführt [1, 2, 3, 4]. Der „Evidence-Based Medicine Score“ erreichte für beide Studien den Höchstwert von 10 [5].

Der primäre Endpunkt war in beiden Studien identisch (klinischer kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) und wurde in beiden Studien erreicht. Allerdings sind die beiden Studien nicht direkt vergleichbar: TRITON war eine perkutane Koronar-

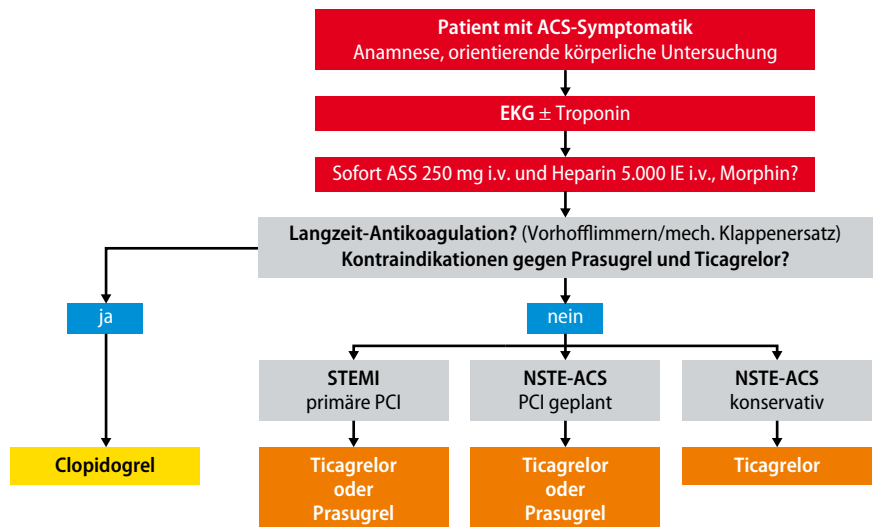
interventions(PCI)-Studie, während in PLATO auch ein konservatives Vorgehen oder eine Bypass-OP vorgesehen waren.

Betrachtet man die mittlere Risikosenkung sowie das entsprechende Vertrauensintervall, ergibt sich – trotz der

methodischen Unterschiede – eine vergleichbare Reduktion des primären Endpunkts.

Die stärkere Plättchenhemmung von Prasugrel und Ticagrelor bedingt eine im Vergleich zu Clopidogrel erhöhte Blutungsrate [6, 7, 8].

Abb. 1 Evidenzbasiertes Vorgehen bei akutem Koronaryndrom (ACS)



STEMI = ST-Elevationsmyokardinfarkt, NSTE-ACS = ACS ohne ST-Hebung

© S. Silber

Tab. 1 Risikostratifizierung nach Herzinfarkt gemäß den PEGASUS-Kriterien

• Alter ≥ 65 Jahre
• Medikamentös behandelter Diabetes mellitus
• Koronare Mehrgefäßerkrankung
• Zweiter vorangegangener Herzinfarkt
• Chronische Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/min).

Sekundärprävention mit DAPT: Wie lange?

Nach Herzinfarkt empfehlen die Leitlinien seit zehn Jahren unverändert eine Behandlung für ein Jahr – unabhängig von der Revaskularisations-Strategie [9, 10, 11]. Im Falle eines konservativen Vorgehens sollte die DAPT ebenfalls für ein Jahr fortgeführt werden, vorzugsweise mit Ticagrelor [12, 13].

Ein Jahr oft nicht ausreichend

Schon länger wissen wir, dass die Prognose nach Herzinfarkt nur z. T. vom „schuldigen“ Gefäß abhängt [14]. Auch mit modernen Medikamenten-freisetzen den Stents ist ca. die Hälfte der kardiovaskulären Ereignisse auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen [15]. Somit sind Patienten auch zwölf Monate nach Herzinfarkt nicht „geheilt“. Sie benötigen ein sorgfältiges Monitoring und eine effektive Sekundärprävention [16, 17].

Signale einer positiven Wirkung im Sinne einer Sekundärprävention nach Herzinfarkt gab es schon länger für eine DAPT mit Clopidogrel (CHARISMA [18]) oder mit Prasugrel (TRILOGY-ACS [13]). In der DAPT-Studie [19] an 9.961 Patienten konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass eine verlängerte DAPT (Clopidogrel oder Prasugrel) – unabhängig vom gestenteten Koronargefäß – die Prognose verbessern kann.

In der PEGASUS-Studie wurden 21.162 Patienten ein bis drei Jahre nach Herzinfarkt randomisiert [20]. Die Patienten mussten mindestens einen der in **Tab. 1** aufgeführten Risikofaktoren aufweisen [21]. Es wurde eine signifikante

Reduktion des primären Wirksamkeitsendpunkts (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) von 9,04% (ASS-Monotherapie) auf 7,85% (DAPT mit 2 x 90 mg/d Ticagrelor) bzw. 7,77% (DAPT mit 2 x 60 mg/d Ticagrelor) erreicht [21]. Die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität waren unter 60 mg tendenziell niedriger. Der primäre Sicherheitsendpunkt (TIMI-major-Blutungen) nahm signifikant von 1,06% (ASS-Monotherapie) auf 2,6% unter DAPT mit 2 x 90 mg/d bzw. auf 2,3% unter DAPT mit 2 x 60 mg/d Ticagrelor zu [21].

Neues Therapiekonzept

Will man dieses neue Konzept in der Praxis anwenden, muss man die Reduktion des ischämischen Risikos gegen das erhöhte Blutungsrisiko abwägen [22].

Patienten mit kurzer Unterbrechung der DAPT (< 30 Tage) profitierten im Vergleich zu Patienten, bei denen die vorausgegangene DAPT über ein Jahr zurückerlag, besonders von einer Verlängerung der Therapie [23, 24, 25, 26].

Einen ausgeprägten Benefit zeigten Patienten, die zusätzlich zu den o.g. Risikofaktoren eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) aufwiesen [27]. Bei diesen Postinfarkt-Patienten konnte die Schlaganfallrate von 1,94% auf 1,47% signifikant gesenkt werden [28]. Nebenwirkungen traten in der Regel zu Therapiebeginn auf und waren meist nicht schwerwiegend [29].

Basierend auf diesen Ergebnissen erhielt Ticagrelor 60 mg im Februar 2016 die europäische Zulassung für Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und hohem Risiko für ein atherothrombotisches Ereignis. Ticagrelor 2 x 60 mg/d kann ohne Unterbrechung im Anschluss an eine Therapie mit Ticagrelor 2 x 90 mg/d oder mit anderen P2Y₁₂-Rezeptorinhibitoren initiiert werden. Die Behandlung mit 2 x 60 mg/d kann aber auch bis zu zwei Jahre nach dem Herzinfarkt oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorhergehenden Therapie mit einem P2Y₁₂-Rezeptorinhibitor eingeleitet werden [30].

In der Zulassungspopulation führte Ticagrelor 2 x 60 mg/d zur signifikanten

Reduktion der Gesamtmortalität um 20% (von 5,4% auf 4,4%) sowie der kardiovaskulären Mortalität um 29% (von 3,6% auf 2,6%). Basierend auf diesen Ergebnissen attestierte der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2016 Ticagrelor 2 x 60 mg/d einen (geringen) Zusatznutzen für die Behandlung von Hochrisikopatienten mit einem Herzinfarkt in der Vorgeschichte [31].

→ **Literatur:** springermedizin.de/mmw oder beim Verfasser

→ **Title and Keywords:** Secondary prevention after myocardial infarction with prolonged dual anti-platelet therapy (DAPT). A new therapeutic concept
Acute coronary syndrome / secondary prevention / DAPT

→ **Anschrift des Verfassers:**
Prof. Dr. med. Sigmund Silber
Kardiologische Praxis im Tal und am Isarkanal
Tal 21, D-80339 München
E-Mail: sigmund@silber.com
www.sigmund-silber.com

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Ein erhöhtes ischämisches Risiko nach Herzinfarkt gemäß den PEGASUS-Kriterien (**Tab. 1**) sollte bereits in der Klinik erfasst werden. Eine PAVK ist ein zusätzlicher Hinweis, der für eine verlängerte DAPT spricht.
2. Nach einem Jahr sollte in der Praxis eine Reevaluation hinsichtlich Adhärenz, Verträglichkeit oder zwischenzeitlich evtl. aufgetretener Blutung erfolgen.
3. Bei Patienten, die eine initiale Therapie mit Ticagrelor 2 x 90 mg/d oder einem anderen P2Y₁₂-Hemmer gut vertragen haben, ist dann von einem vergleichsweise niedrigen Blutungsrisiko auszugehen.
4. Unter Berücksichtigung der Kontraindikationen kann bei diesen Patienten eine DAPT mit Ticagrelor in reduzierter und für die Sekundärprävention zugelassener Dosis von 2 x 60 mg/d für (mindestens?) drei zusätzliche Jahre weitergeführt werden.

Literatur:

- Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2503-2509
- Bonello L, Laine M, Kipson N, Mancini J, Helal O, Fromonot J, Gariboldi V, Condo J, Thuny F, Frere C, Camoin-Jau L, Paganelli F, Dignat-George F, Guieu R. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:872-877
- Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, Montalescot G, Riesenmeyer J, Weerakkody G, Winters KJ, Warmke JW, McCabe CH, Braunwald E. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRIal to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J*. 2006;152:627-635
- James S, Akerblom A, Cannon CP, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington R, Becker R, Wallentin L. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*. 2009;157:599-605
- Silber S. A new and rapid scoring system to assess the scientific evidence from clinical trials. *J Interv Cardiol*. 2006;19:485-492
- Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, French J, Held C, Horowitz J, Husted S, Lopez-Sendon J, Lassila R, Mahaffey KW, Storey RF, Harrington RA, Wallentin L. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2933-2944
- de Lemos JA, Brilakis ES. No free lunches: balancing bleeding and efficacy with ticagrelor. *Eur Heart J*. 2011;32:2919-2921
- Parodi G, Bellandi B, Venditti F, Carrabba N, Valenti R, Migliorini A, Grassellini S, Ramazzotti E, Antoniucci D. Residual platelet reactivity, bleedings, and adherence to treatment in patients having coronary stent implantation treated with prasugrel. *Am J Cardiol*. 2012;109:214-218
- Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:804-847
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31:2501-2555
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, reviewers: D, Achenbach S, Pepper J, Anyanwu A, Badmann L, Bauersachs J, Baumbach A, Beygui F, Bonaros N, De Carlo M, Deaton C, Dobrev D, Dunning J, Eeckhout E, Gielen S, Hasdai D, Kirchhof P, Luckraz H, Mahrholdt H, Montalescot G, Paparella D, Rastan AJ, Sanmartin S, Sergeant P, Silber S, Tamargo J, ten Berg J, Thiele H, van Geuns RJ, Wagner HO, Wassmann S, Wendler O, Zamorano JL. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-2619
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horowitz J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045 - 1057
- Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Likhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM, Investigators TA. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367:1297-1309
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW, Investigators P. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226-235
- Silber S, Windecker S, Vranckx P, Serruys PW. Unrestricted randomised use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the RESOLUTE All Comers trial. *Lancet*. 2011;377:1241-1247
- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36:1163-1170
- Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J*. 2010;31:2755-2764
- Bhatt DL, Flather M, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm C, Hankey GJ, Johnston JD, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg G, Steinhilb S, Weber MA, Fabry-Ribaudo L, Hu J, Topol E, Fox K. Patients With Prior Myocardial Infarction, Stroke, or Symptomatic Peripheral Disease in the CHARISMA Trial. *JACC*. 2007;49:1982-1988
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM, Investigators DS. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-2166
- Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Held P, Jensen EC, Sabatine MS. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J*. 2014;167:437-444 e435
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Committee P-TS, Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-1800
- Keaney JF, Jr. Balancing the risks and benefits of dual platelet inhibition. *N Engl J Med*. 2015;372:1854-1856
- Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K, Oude Ophuis T, Budaj A, Goto S, Lopez-Sendon J, Diaz R, Dalby A, Van de Werf F, Ardissino D, Montalescot G, Aylward P, Magnani G, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y₁₂ inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2016;37:1133-1142
- Magnani G, Storey RF, Steg G, Bhatt DL, Cohen M, Kuder J, Im K, Aylward P, Ardissino D, Isaza D, Parkhomenko A, Goudev AR, Dellborg M, Kontry F, Corbalan R, Medina F, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Bonaca MP. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Eur Heart J*. 2016;37:400-408

25. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, Im K, Murphy SA, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Steg PG. Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2732-2740
26. Bansilal S, Bonaca MP, Cornel JH, Storey R, Bhatt DL, Steg PG, Im K, Murphy SA, Held P, Jensen EC, Braunwald E, Sabatine M, Ophuis TO. Efficacy and Safety of Ticagrelor in Patients with Prior MI and Multivessel Coronary Disease: Insights from the PEGASUS-TIMI 54 Trial. ACC, Chicago, USA. 2016
27. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, Goodrich E, Nicolau JC, Parkhomenko A, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Dalby A, Spinar J, Aylward P, Corbalan R, Abola MT, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2719-2728
28. Bonaca MP, Goto S, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Goodrich E, Mauri L, Ophuis TO, Ruda M, Spinar J, Seung KB, Hu DY, Dalby AJ, Jensen EC, Held P, Morrow DA, Braunwald E, Sabatine MS. Prevention of Stroke with Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction: Insights from PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54). *Circulation.* 2016
29. Bonaca MP, Bhatt DL, Ophuis TO. Long-term Tolerability of Ticagrelor for the Secondary Prevention of Major Adverse Cardiovascular Events: A Secondary Analysis of the PEGASUS-TIMI 54 trial. *JAMA Cardiology.* 2016; Published online June 15, 2016.
30. Fachinfo Brilique® 60 mg Filmtabletten. 2016
31. G-BA. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2703/>. 2016