

FORTBILDUNG

Übersicht Thrombozytenhemmer

Neue Entwicklungen in der Aggregationshemmung

Thrombozytenaggregationshemmer spielen sowohl in der Akuttherapie, als auch in der Sekundärprophylaxe nach ACS eine entscheidende Rolle. Die Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten kann dabei über verschiedene Mechanismen beeinflusst werden. Entsprechend existieren verschiedene therapeutische Ansätze zu ihrer Hemmung.

Les agents antiplaquettaires jouent un rôle crucial à la fois dans le traitement aigu, et dans la prévention secondaire du syndrome coronarien aigu. L'activation et l'agrégation des plaquettes peut être influencée par plusieurs mécanismes. En conséquence, différentes approches thérapeutiques existent pour leur inhibition.

Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere das akute Koronarsyndrom (ACS), stellen die häufigste Todesursache in Europa und den Vereinigten Staaten dar (1). Ausgelöst durch die Erosion oder Ruptur einer atherosklerotischen Plaque kommt es beim ACS zur Entstehung von Gerinnseln, wobei die Thrombozytenaktivierung eine entscheidende Rolle spielt. Im Rahmen ihrer Aktivierung sezernieren diese unter anderem ADP und Thromboxan, welche im Sinne eines positiven Feedback Mechanismus weitere Plättchen stimulieren (Abb. 1). Darüber hinaus werden Thrombozyten durch Thrombin, welches sowohl im Rahmen der plasmatischen Gerinnungskaskade gebildet, als auch von Thrombozyten selbst sezerniert wird, über den Protease-aktivierten Rezeptor 1 (PAR-1) aktiviert. Via Glykoprotein IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa) binden aktivierte Thrombozyten Fibrinogen, das Endprodukt der plasmatischen Gerinnung, welches simultan zwei GP IIB/



Dr. med. Jan Steffel
Zürich

IIIa Rezeptoren binden und somit als Brücke zwischen zwei Plättchen diese vernetzen kann (Fig. 1). Es resultiert die Ausbildung eines Thrombus, welcher aufgrund der im arteriellen System herrschenden hohen Scherkräfte besonders plättchenreich imponiert.

Im Unterschied zum Niederdrucksystem (tiefen Venen, linker Vorhof etc.), wo die plasmatischen Gerinnungshemmer wesentlich effizienter sind, (2) spielen Thrombozytenaggregationshemmer sowohl in der Akuttherapie, als auch in der Sekundärprophylaxe nach ACS eine entscheidende Rolle. Die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten kann dabei über verschiedene Mechanismen beeinflusst werden (Fig. 1):

1. Hemmung der Thromboxan-Synthese (Acetylsalicylsäure, ASS)
2. Hemmung des ADP P2Y₁₂ Rezeptors (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Elinogrel)
3. Hemmung des PAR-1 Thrombinrezeptors (Vorapaxar, Atopaxar)
4. Hemmung des GP IIb/IIIa Rezeptors (Abciximab, Tirofiban, Integrilin)

Die sekundärprophylaktische Gabe von ASS gehört seit Jahrzehnten zur Standardtherapie nach ACS. Im Unterschied dazu ist der primärprophylaktische Einsatz von ASS weiterhin umstritten, jedoch in Hochrisikosituationen je nach Konstellation der Risiko-

faktoren durchaus empfohlen. Im letzten Jahrzehnt hat sich darüber hinaus gezeigt, dass die gemeinsame Gabe von ASS mit einem ADP-P2Y₁₂ Rezeptorantagonisten (sog. „duale Plättchenhemmung“) sowohl in der Akuttherapie, als auch in der Sekundärprophylaxe nach ACS einen Vorteil gegenüber der alleinigen Behandlung mit Aspirin bringt (3, 4).

In der vorliegenden Review werden die neuesten Entwicklungen im Bereich der oralen Plättchenhemmer, insbesondere hinsichtlich der neuen ADP P2Y₁₂ Antagonisten und PAR-1 Rezeptorblocker, zusammengefasst. Die Abhandlung der hauptsächlich im Rahmen der Akuttherapie zum Einsatz kommenden, parenteral verabreichten Gp IIb/IIIa Antagonisten würde den Rahmen der aktuellen Arbeit übersteigen, so dass auf andere rezente Übersichtsarbeiten verwiesen werden muss.⁵

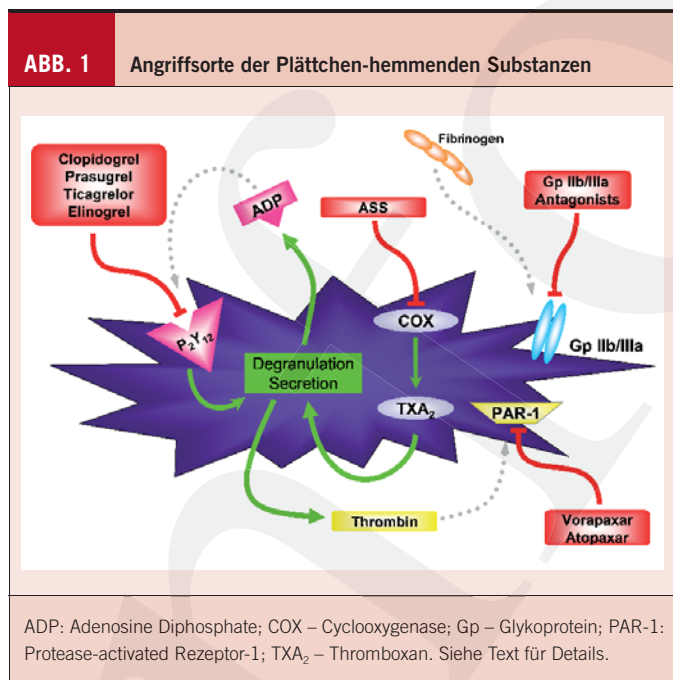
ADP-Rezeptor-Antagonisten

ADP-Rezeptor-Antagonisten blockieren die Bindung von ADP an den Plättchen-spezifischen ADP Rezeptor P2Y₁₂ und als Folge die Plättchenaggregation (Fig. 1). Pharmakologisch unterscheiden sich die verschiedenen Substanzen dabei sowohl hinsichtlich ihrer Potenz und Pharmakokinetik (Wirkungseintritt, Wirkdauer etc.), jedoch auch hinsichtlich der Reversibilität ihrer Bindung und metabolischen Aktivierung.

Prasugrel

Im Unterschied zu Clopidogrel, welches als Prodrug über den Darm resorbiert und in einem zweistufigen hepatischen Prozess aktiviert wird, wird Prasugrel nach Resorption rasch deesterifiziert und im Anschluss in einem einzigen CYP-abhängigen Schritt in seinen aktiven Metaboliten konvertiert (6). Wie Clopidogrel ist auch Prasugrel ein irreversibler Hemmer des ADP P2Y₁₂ Rezeptors.

In der TRITON-TIMI 38 Studie wurden 13,608 Patienten mit akutem Koronarsyndrom, welche mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) behandelt wurden, entweder mit ASS + Prasugrel (60 mg Ladedosis, gefolgt von 10 mg/Tag) oder ASS + Clopidogrel (300 mg Ladedosis, gefolgt von 75 mg/Tag) für 6–15 Monate behandelt (7). Der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, oder nicht-tödlicher Schlaganfall) wurde in 9.9% der Patienten in der Prasugrelgruppe verglichen mit 12.1% in der Clopidogrelgruppe erreicht, was einer relativen Risikoreduktion um 19% entspricht. Blutungskomplikationen, inklusive schwere Blutungen (2.4% vs. 1.8%), lebensbedrohliche Blutungen (1.4% vs. 0.9%) und fatale Blutungen (0.4% vs. 0.1%), traten jedoch unter Prasugrel häufiger auf als unter Clopidogrel. Der „Netto klinische Benefit“, einer Kombination aus ischämischen Ereignissen und Blutungen, war besonders bei Patienten mit ST Hebungsinfarkt (STEMI), Diabetes und Patienten mit Stentimplantation nachweisbar. Bei älteren (≥75 Jahre) sowie bei untergewichtigen Patienten (<60 kg) hingegen konnte kein Netto klinischer Benefit nachgewiesen werden; bei Patienten mit Status nach Schlaganfall überwogen sogar die Nebenwirkungen, weshalb Prasugrel bei diesen Patienten kontraindiziert ist. In den aktuellen Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) ist Prasugrel für die Verwendung bei Patienten mit STEMI (Klasse I, Level of Evidence A) und NSTEMI (Klasse IIa, Level of Evidence B), welche einer perkutanen Intervention unterzogen werden, empfohlen, nicht jedoch bei elektiver PCI (8). Darüber hinaus wird es bei Patienten mit durchgemachter Stentthrombose unter Clopidogrel empfohlen.



Ticagrelor

Anders als Clopidogrel und Prasugrel ist Ticagrelor kein Vertreter der Thienopyridine, sondern wird zu den neuen, direkten P2Y₁₂ Inhibitoren gezählt. Als ADP Analogon bindet es reversibel an den P2Y₁₂ Rezeptor und führt zu einer Konformationsänderung ohne vorhergehende metabolische Aktivierung.

In der PLATO Studie wurde die Kombination von Aspirin plus Ticagrelor (180 mg Ladedosis, gefolgt von 90 mg zweimal täglich) mit Aspirin plus Clopidogrel (300–600 mg Ladedosis, gefolgt von 75 mg täglich) bei 18'624 Patienten mit akutem Koronarsyndrom untersucht (9). Nach 12 Monaten wurde der primäre Endpunkt (Tod aus vaskulärer Ursache, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) in 9.8% im Ticagrelor Arm und 11.7% im Clopidogrel Arm erreicht (relative Risikoreduktion 16%). Darüber hinaus konnte eine Reduktion der Gesamtmortalität (4.5% vs. 5.9%) unter Ticagrelor erreicht werden. Schwere Blutungen traten unter beiden Therapien gleich häufig auf (11.6% vs. 11.2%), jedoch waren schwere Blutungen unabhängig von Bypassoperationen (4.5% vs. 3.8%) sowie intrakranielle Blutungen (0.3% vs. 0.2%) unter Ticagrelor häufiger. Darüber hinaus klagten Patienten unter Ticagrelor signifikant häufiger unter Dyspnoe (13.8% versus 7.8%); eine endgültige Begründung ist bisher noch ausstehend, eine partielle Strukturhomologie zu Adenosin könnte den Effekt jedoch zumindest teilweise erklären.

Im Dezember 2010 wurde Ticagrelor in Europa, jedoch noch nicht in der Schweiz und ebenfalls noch nicht in den USA, zugelassen. Die aktuellen ESC Guidelines empfehlen den Einsatz von Ticagrelor bei Patienten mit STEMI (I/B) und NSTEMI (I/B), welche einer perkutanen Intervention unterzogen werden, nicht jedoch bei elektiver PCI (ähnlich wie Prasugrel) (8).

Elinogrel

Elinogrel ist ein intravenös verabreichter, direkter, reversibler P2Y₁₂ Antagonist der dritten Generation. Nach Abschluss der Phase IIb INNOVATE-PCI Studie ist eine grosse Phase III Studie (ECLIPSE) bei Patienten mit Status nach Myokardinfarkt geplant.

Protease Activated Receptor 1 (PAR-1) Antagonisten

PAR-1 Antagonisten blockieren die aktivierende Wirkung von Thrombin an den Plättchen (Abb. 1) und wirken somit an einem entscheidenden Bindeglied zwischen thrombozytärer und plasmatischer Gerinnung.

Vorapaxar

In der Phase II TRA-PCI Studie wurde kein erhöhtes Blutungsrisiko mit dem oralen PAR-1 Antagonist Vorapaxar (SCH 530348) bei Patienten festgestellt, welche einer elektiven PCI unterzogen wurden, während ein Trend zur Reduktion von ischämischen Ereignissen beobachtet wurde. In der Phase III TRA-CER Studie wird Vorapaxar bei über 13'000 Patienten mit NSTEMI und instabiler Angina pectoris untersucht; die Ergebnisse werden für Ende 2011 erwartet. In der Phase III TRA-2P-TIMI 50 Studie, welche Vorapaxar in der Sekundärprophylaxe nach vaskulärem Ereignis untersucht, wurde der Arm mit Patienten nach Schlaganfall aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos vorzeitig terminiert, während die beiden anderen Arme (St.n. Myokardinfarkt und periphere arterielle Verschlusskrankheit) noch weitergeführt werden.

Atopaxar

Ein anderer selektiver PAR-1 Inhibitor, Atopaxar (E555), wurde bisher in zwei Phase II Studien bei Patienten mit ACS untersucht (J-LANCELOT und LANCELOT ACS) (10). In beiden Studien wurde keine Zunahme der Blutungshäufigkeit unter dem PAR-1 Hemmer festgestellt; es zeigte sich jedoch eine Erhöhung der Leberenzyme, was in den folgenden Phase III Studien weiter beobachtet werden muss.

Zusammenfassung

Thrombozytenhemmer nehmen eine Schlüsselstellung in der Behandlung atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen ein. Neben der etablierten Therapie mit ASS und Clopidogrel haben neueste Phase III Studien eine verbesserte Wirksamkeit besonders der neuen ADP Rezeptor Antagonisten Prasugrel und Ticagrelor zeigen können, welche beide in den Guidelines der ESC nunmehr bei Patienten mit ACS empfohlen werden. Darüber hinaus werden nach vielversprechenden präliminären Ergebnissen die Phase III Studien der selektiven PAR-1 Hemmer mit Spannung erwartet. Neben der verbesserten Wirksamkeit wird jedoch zunehmend ein besonderes Augenmerk auf das erhöhte Blutungsrisiko dieser potenten Substanzen gelegt. In der Tat hat sich gezeigt, dass Blutungskomplikationen mit einer erhöhten Mortalität einhergehen, welche vom Ausmass her der eines Myokardinfarktes entsprechen können (11). Brauchbare Daten und Algorithmen zur Risikostratifizierung werden daher dringend benötigt, um Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko zu identifizieren und entsprechend nicht mit den aggressivsten dieser Substanzen zu therapieren (8). Im Fall von Prasugrel zeigte sich dies am deutlichsten bei Patienten nach Schlaganfall, weshalb es in diesen Situationen kontraindiziert ist. Nur durch einen umsichtigen und differenzierten Einsatz kann das Potential dieser neuen Substanzen hinsichtlich einer Reduktion ischämischer Ereignisse ausgeschöpft werden, ohne, dass eine Gefährdung durch ein erhöhtes Blutungsrisiko den potentiellen Benefit überwiegt.

Dr. med. Jan Steffel

Abteilung für Rhythmologie, Klinik für Kardiologie
 Universitätsspital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich
 steffel@access.uzh.ch

Literatur:

- Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1997;96:2751-2753.
- Steffel J, Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. *Eur Heart J*. 2011.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-1189.
- Mukherjee D, Roffi M. Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors in 2008: do they still have a role? *J Interv Cardiol*. 2008;21:118-121.
- Wallentin L. P2Y(12) inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J*. 2009;30:1964-1977.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.
- 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, Piret C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Seruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Kolh P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, Kearney P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M. 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). *Eur Heart J*.31:2501-2555.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-1057.
- Goto S, Ogawa H, Takeuchi M, Flather MD, Bhatt DL. Double-blind, placebo-controlled Phase II studies of the protease-activated receptor 1 antagonist E5555 (atopaxar) in Japanese patients with acute coronary syndrome or high-risk coronary artery disease. *Eur Heart J*.31:2601-2613.
- Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, Clayton TC, Dangas GD, Feit F, Manoukian SV, Nikolovsky E, Lansky AJ, Kirrane A, White HD, Colombo A, Ware JH, Moses JW, Ohman EM. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J*. 2009;30:1457-1466.

Take-Home Message

- ◆ Zur oralen Thrombozytenaggregationshemmung stehen neben Aspirin gegenwärtig die oralen ADP-Rezeptor-Antagonisten Prasugrel (Efient®) und Ticagrelor (Brilique®) zur Verfügung
- ◆ Prasugrel wurde erfolgreich in der TRITON TIMI 38 Studie gegen Clopidogrel verglichen, und ist gegenwärtig sowohl beim STEMI (Klasse I, Level of evidence A) und Non-STEMI (IIa/B) zugelassen
- ◆ Ticagrelor ist in den ESC-Guidelines bei Patienten mit STEMI (I/B) und Non-STEMI (I/B) zugelassen, basierend auf den positiven Resultaten der PLATO-Studie
- ◆ Weitere Thrombozytenaggregationshemmer wie die Thrombinrezeptorantagonisten Vorapaxar und Atopaxar werden gegenwärtig in Phase III-Studien bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom untersucht