

Peri- und postinterventionelle Thrombozyten-Aggregationshemmung bei Diabetikern

Ch. B. Olivier, Ch. Bode, M. Moser

Universitäts-Herzzentrum Freiburg · Bad Krozingen, Klinik für Kardiologie und Angiologie I, Freiburg

▲ Patienten mit Diabetes mellitus (DM) neigen zu Atherosklerose und weisen ein erhöhtes Risiko für atherothrombotische Komplikationen auf. Die erhöhte Komplikationsrate ist unter anderem auf eine erhöhte Plättchenaggregabilität bei Diabetikern zurückzuführen (3, 4, 11). Um das klinische Ergebnis von Patienten mit DM nach koronarer Stentimplantation zu verbessern, ist die plättchenhemmende Medikation daher von besonderer Bedeutung. In dieser Übersicht sollen die aktuell zugelassenen Medikamente zur Thrombozyten-Aggregationshemmung insbesondere in Bezug auf Patienten mit DM diskutiert werden (1, 6, 11).

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (ASS) bewirkt eine irreversible Hemmung der Thrombozytenaggregation durch eine dauerhafte Inaktivierung der Cyclooxygenase-1 und bildet einen Eckpfeiler zur Vermeidung atherothrombotischer Komplikationen. Auch für Patienten mit DM nach koronarer Stentimplantation ist ASS ein grundlegender Teil der plättchenhemmenden Therapie und wird von den Leitlinien dauerhaft nach koronarer Stentimplantation empfohlen (1, 11).

P2Y₁₂-Antagonisten

Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor hemmen die Thrombozytenaggregation über den ADP-Zielrezeptor P2Y₁₂.

Seit der CURE-Studie ist ein ADP-Antagonist ebenfalls fester Bestandteil der aggregationshemmenden Therapie (7). Auch für Diabetiker konnte die Studie einen Vorteil der dualen Antiplättchen-Therapie (DAPT) nachweisen (7). Nach elektiver koronarer Stentimplantation empfeh-

len die ESC-Leitlinien daher für Patienten mit und ohne DM eine DAPT mit ASS und Clopidogrel. Die DAPT sollte nach Bare-metal-Stentimplantation für mindestens einen Monat und nach Drug-eluting-Stentimplantation für mindestens sechs Monate erfolgen (1).

Prasugrel und Ticagrelor, P2Y₁₂-Hemmer der dritten Generation, hemmen die Thrombozytenaggregation wirksamer als Clopidogrel (10). In der TRITON-TIMI-38-Studie wurde die Überlegenheit von Prasugrel gegenüber Clopidogrel für Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) nachgewiesen (14). In einer Subanalyse konnte ein besonderer Nutzen für Patienten mit DM gezeigt werden (30 % vs. 14 % Reduktion; $p_{\text{interaction}} = 0,09$) (15). In der PLATO-Studie fand sich eine Überlegenheit von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel für Patienten mit ACS (13). Dieser Benefit fand sich konstant bei Patienten mit oder ohne DM (12 % vs. 17 % Risikoreduktion $p_{\text{interaction}} = 0,49$) (5). Die ESC-Leitlinien empfehlen daher für Patienten nach ACS eine DAPT mit Prasugrel oder Ticagrelor für die Dauer von einem Jahr, unabhängig des Vorliegens eines DM (1).

Vorapaxar

Die Hemmung des Thrombinrezeptors PAR-1 stellt eine neue Therapieoption zur Reduktion thromboembolischer Komplikationen dar (9). Vorapaxar hemmt den PAR-1-Rezeptor und wurde in der TRA-2P-TIMI-50-Studie zusätzlich zur Standardtherapie im Vergleich zu Placebo in Patienten mit stabiler Atherosklerose untersucht (8). Hierbei wurde insbesondere bei Patienten nach Myokardinfarkt (MI) ein Vorteil bei vorwiegend thromboembolischen Endpunkten gesehen (HR 0,80; 95 % KI [0,72-0,89]), auch wenn dies mit einem etwas erhöhten Blutungsrisiko einherging (12). In einer Subanalyse erga-



Weitere Informationen:
www.hydro.press

HYDROPRESS12

Modernes 12-Kammer-Wechseldruckgerät zur intermittierenden Kompression.

Leise. Druckvoll. Stark.

Für Arzt, Patient und Klinik!

FMT
MEDIZINTECHNIK

FMT Medizintechnik GmbH
Postfach 14 44
D-96005 Bamberg
+49 (0)951 . 5 11 66
+49 (0)951 . 5 11 67 Fax
info@hydro.press

44. Jahrestagung der DGA

	mit Diabetes mellitus				ohne Diabetes mellitus			
	Vorapaxar	Placebo	HR (95 % KI)	p	Vorapaxar	Placebo	HR (95 % KI)	p
kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall	11,4 %	14,3 %	0,73 (0,60–0,89)	0,002	6,3 %	7,6 %	0,81 (0,71–0,93)	0,003
GUSTO-Blutung (mäßig oder schwer)	4,4 %	2,6 %	1,60 (1,07–2,40)	0,02	2,9 %	1,9 %	1,56 (1,22–2,00)	<0,001
„net clinical outcome“: kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, rekurrente Ischämie mit Revaskularisierung oder GUSTO-Blutung (mäßig oder schwer)	16,7 %	19,6 %	0,79 (0,67–0,93)	0,005	10,4 %	10,9 %	0,95 (0,85–1,06)	0,32

Tab. 1: Endpunkte einer Subanalyse der TRA-2P-TIMI-50-Studie (Vorapaxar vs. Placebo) bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus, $p_{\text{interaction}}$ jeweils $\geq 0,05$. Adaptiert aus (2).

ben sich Hinweise darauf, dass das „net clinical outcome“, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, MI, Schlaganfall, rekurrenter Ischämie mit Revaskularisierung und moderater bzw. schwerer Blutung nach GUSTO-Kriterien insbesondere bei Patienten mit DM unter Vorapaxar seltener auftritt als unter Placebo (2).

Welchen klinischen Stellenwert die Therapie mit Vorapaxar in der alltäglichen Praxis einnehmen wird und wie diese neue Therapieoption in den Leitlinien berücksichtigt werden wird, ist noch unklar, insbesondere da Kontraindikationen wie zum Beispiel stattgehabter Schlaganfall unbedingt zu beachten sind. Immerhin erfolgte kürzlich die klinische Zulassung von Vorapaxar auf europäischer Ebene.

Literatur

1. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, et al. 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:
2. Cavender MA, Scirica BM, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in patients with diabetes mellitus and previous myocardial infarction: findings from the thrombin receptor antagonist in secondary prevention of atherothrombotic ischemic events-TIMI 50 trial. Circulation 2015;131:1047-1053.
3. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. N Engl J Med 2007;357:2482-2494.
4. Ferroni P, Basili S, Falco A et al. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. J Thromb Haemost 2004;2:1282-1291.
5. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Eur Heart J 2010;31:3006-3016.
6. Jung JH, Tantry US, Gurbel PA et al. Current antiplatelet treatment strategy in patients with diabetes mellitus. Diabetes Metab J. 2015;39:95-113.
7. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the

PCI-CURE study. Lancet. 2001;358:527-533.

8. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2012;366:1404-1413.

9. Olivier C, Diehl P, Bode C et al. Thrombin receptor antagonism in antiplatelet therapy. Cardiol Ther 2013;2:57-68.

10. Olivier CB, Diehl P, Schnabel K et al. Third generation P2Y12 antagonists inhibit platelet aggregation more effectively than clopidogrel in a myocardial infarction registry. Thromb Haemost 2014;111:266-272.

11. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013;34:3035-3087.

12. Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, et al. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2 degrees P-TIMI 50 trial. Lancet 2012;380:1317-1324.

13. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361:1045-1057.

14. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357:2001-2015.

15. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. Circulation 2008;118:1626-1636.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Christoph B. Olivier
 Universitäts-Herzzentrum
 Freiburg · Bad Krozingen
 Klinik für Kardiologie und Angiologie I
 Hugstetter Straße 55
 79106 Freiburg
 E-Mail: Christoph.Olivier@universitaets-herzzentrum.de

