

Prasugrel – méně známá fakta a délka léčby u pacientů s akutním koronárním syndromem

Miroslav Vytiska

Kardiocentrum Nitra s.r.o.

Prasugrel je protidestičkový lék, který inhibuje adenosin difosfátem zprostředkovanou aktivaci a agregaci trombocytů. Indikací k jeho podávání je redukce trombotických kardiovaskulárních příhod u pacientů s akutním koronárním syndromem a plánovanou perkutánní koronární intervencí. Účinnost prasugrelu byla prokázána v studii TRITON-TIMI 38. Předmětem článku je poukázat na některá méně známá fakta ve studii TRITON a jejich dopad na strategii léčby prasugrelem u pacientů s akutním koronárním syndromem.

Klíčová slova: fakta, Prasugrel, TRITON-TIMI 38.

Prasugrel: less known facts and duration of treatment in patients with acute coronary syndrome

Prasugrel is an antiplatelet agent, inhibiting adenosinediphosphate mediated platelet activation and aggregation. Efficacy of Prasugrel was proven in the TRITON-TIMI 38 study, and the drug is recommended in patients with acute coronary syndrome (ACS) scheduled for percutaneous coronary intervention. This review is focused on some less known facts about TRITON-TIMI 38 study and their impact on treatment strategy with Prasugrel in ACS patients.

Key words: facts, Prasugrel, TRITON-TIMI 38.

Úvod

Prasugrel je tienopyridin 3. generace, který se po in vivo konverzi na aktivní metabolit specificky a ireverzibilně váže na destičkový P2Y₁₂ receptor, čímž inhibuje ADP (adenosin difosfát) zprostředkovanou aktivaci a agregaci trombocytů (1). Inhibice trombocytů po podání prasugrelu je rychlejší a s menší interindividuální variabilitou ve srovnání s tienopyridinem 2. generace clopidogrelem (2). Vyšší antiagregační účinek prasugrelu v porovnání s clopidogrelem je přisuzován jeho efektivnější biotransformaci na aktivní metabolit (3). Hlavní indikací k podávání prasugrelu je redukce trombotických kardiovaskulárních příhod, včetně trombózy stentu u pacientů s akutním koronárním syndromem a plánovanou PCI (perkutánní koronární intervence). Výsledky léčby prasugrelem prezentovala studie TRITON-TIMI 38, která srovnávala prasugrel (60 mg nasycovací a 10 mg udržovací dávka) s clopidogrelem (300 mg nasycovací a 75 mg udržovací dávka) u 13,608 pacientů s ACS (akutní koronární syndrom) léčených PCI. Medián trvání studiové medikace byl 14,5 měsíce a pacienti užívající prasugrel měli statisticky významně nižší výskyt primárního cíle, který byl definován jako kombinace úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního IM (infarkt myokardu) a nefatálního CMP (cévní mozková příhoda) než pacienti užívající clopidogrel, HR (95 % CI) pro prasugrel 0,81 (0,73–0,9), $p < 0,001$. Výskyt krvácivých komplikací nesouvisejících s CABG (aortokoronární bypass) byl definován jako hlavní bezpečnostní cíl studie (key safety

endpoint) a dle očekávání byl vyšší u pacientů léčených prasugrelem, HR (95 %CI) pro prasugrel 1,32 (1,03–1,68), $p = 0,03$ (4). Dle vyjádření FDA (US Food and Drug Administration) u každých 1 000 pacientů léčených prasugrelem místo clopidogrelem se zabránilo 21 nefatálním IM a 3 úmrtím. Cenou za toto je 10 krvácivých komplikací, z nichž 2 jsou fatální (5). V roce 2010 byl prasugrel zařazen do doporučení Evropské kardiologické společnosti pro revaskularizaci u ACS (6). V roce 2011 byl Evropskou kardiologickou společností doporučen k léčbě ACS bez ST elevací (7).

Cílem práce je poukázat na některé méně známé skutečnosti týkající se prasugrelu a studie TRITON-TIMI 38 a posoudit jejich dopad na délku léčby prasugrelem u pacientů s ACS.

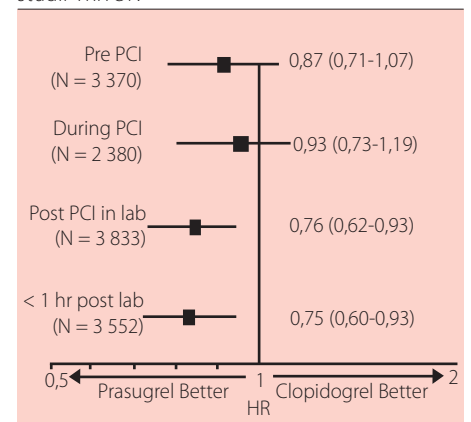
Fakta, která bychom měli znát

Poměr nasycovací a udržovací dávky ve studii Triton byl 6:1 (60 resp. 10 mg) u prasugrelu a 4:1 (300 resp. 75 g) u clopidogrelu, což významným způsobem zvýhodňovalo prasugrel v důsledku vyšší nasycovací dávky. Z grafu 1 je patrné, že 56 % pacientů dostalo nasycovací dávku studiové medikace až po PCI, což je také výhodnější pro prasugrel vzhledem k rychlejšímu nástupu účinku. Navíc je z grafu 1 patrné, že pokud pacienti užili nasycovací dávku studiové medikace před nebo v průběhu PCI, benefit z léčby prasugrelem se vytrácí. Další zářející skutečností je fakt, že pacienti s ACS nedostali nasycovací dávku tienopyridinu hned po stanovení diagnózy STEMI (infarkt myokardu s ST elevacemi) nebo

Interv Akut Kardiol 2012; 11(2): 82–84

UA/NSTEMI (nestabilní angina pectoris/infarkt myokardu bez ST elevací), tudíž nebyli léčeni v souladu s platnými evropskými i americkými doporučeními pro léčbu ACS. Z uvedených dat vyplývá, že 25 % pacientů se STEMI užilo nasycovací dávku studiové medikace déle než 28,5 hodiny od začátku potíží a 25 % pacientů s UA/NSTEMI až 3. den od začátku potíží (déle než 49,8 hodiny). Čas od příjezdu do nemocnice po podání nasycovací dávky (tzv. „door to loading dose time“) se nepodařilo zjistit (8).

Graf 1. Srovnání jednotlivých skupin pacientů s rozdílným časováním studiové medikace ve studii TRITON



U pacientů, kteří užili nasycovací dávky studiové medikace před (Pre PCI) anebo v průběhu PCI (During PCI), superiorita prasugrelu nebyla prokázána. Pacienti, kterým byla podána nasycovací dávky studiové medikace po PCI (Post PCI in lab) anebo do 1 hodiny po výkonu (<1 hr post lab) profitovali z léčby prasugrelem; dle citace (8). Publikováno se souhlasem Elsevier

Primární cíl studie tvořila kombinace úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního IM a nefatální CMP. Výskyt CMP byl téměř identický v obou skupinách, počet úmrtí z kardiovaskulárních příčin byl nesignifikantně vyšší ve skupině clopidogrelu (150 vs. 133, $p = 0,31$) a statisticky významný rozdíl byl ve výskytu nefatálního IM, kde pacienti užívající prasugrel měli významně méně infarktů než pacienti léčení clopidogrelem (475 vs. 620, $p < 0,001$) (3). Tudíž lze říci, že studie vyšla ve prospěch prasugrelu právě díky rozdílu ve výskytu nefatálního IM. Důležitou skutečností je, že 60% nefatálních IM bylo periprocedurálně, t. j. do 24 hodin po PCI. Lze tedy jen obtížně rozlišit periprocedurální IM od primární příhody (9). 40% infarktů tvořilo asymptomatické zvýšení kardioenzymů v rámci rutinního skrínungu po PCI, bez kliniky AP a bez EKG změn (10). Za zmínku stojí i neobvykle vysoký výskyt nefatálního IM, jehož frekvence byla o 30–40% vyšší ve studii TRITON než v ostatních studiích s clopidogrelem u ACS (11).

Mortalitní data patří obecně mezi nejdůležitější výstupy klinických studií.

Jak již bylo uvedeno, počet úmrtí z kardiovaskulárních příčin ve studii TRITON byl dle oficiálně publikovaných dat nesignifikantně vyšší ve skupině clopidogrelu (155 vs. 133) a rovněž celková mortalita byla nepatrně vyšší u pacientů léčených clopidogrelem (197 vs. 188). Avšak počet úmrtí, pokud toto bylo hlášeno jako primární příhoda, byl vyšší u pacientů léčených prasugrelem (162 vs. 141) (tabulka 1). Tato primární mortalitní data byla do finální podoby modifikována dle rozhodnutí příslušné centrální komise (Clinical Endpoints Committee) (12). Z grafu 2 je patrné, že u pacientů s UA/NSTEMI je mortalita v průběhu celé studie konzistentně vyšší v prasugrelové skupině. Pokud k nižší kardiovaskulární mortalitě v prasugrelové skupině připočteme vyšší počet úmrtí u pacientů léčených prasugrelem v důsledku krvácení (21 vs. 5) a navíc 4 úmrtí na malignitu, tak i nevýznamný mortalitní prospěch z léčby prasugrelem se téměř zcela vytrácí (13).

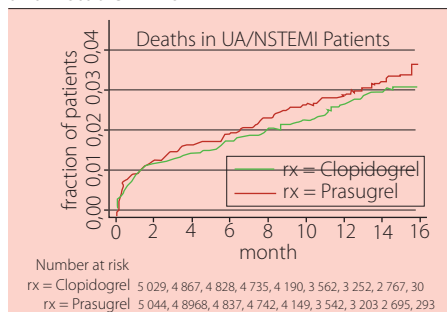
Zajímavé je srovnání časného a pozdního benefitu z léčby prasugrelem. Více jak 4 z 5 primárních endpointů se ve studii TRITON vyskytovalo v prvních 3 dnech po randomizaci (9) a téměř 75% z celkového léčebného benefitu bylo evidentní do 30 dnů po randomizaci (1,7% z celkového 2,2% snížení absolutního rizika primárního cíle). V prvním měsíci léčby prasugrelem je přítomen statisticky významný pokles úmrtí, CMP a IM, a to bez významného rizika krvácení. Po 30 dnech léčby prasugrelem je naopak statisticky významné riziko krvácení při nevýznamné redukci úmrtí, IM a CMP (tabulka 2) (14).

Překvapivým zjištěním ve studii TRITON byl zvýšený výskyt solidních novotvarů u pacientů užívajících prasugrel. Při vyloučení malignit kůže kromě melanomu měli pacienti užívající prasugrel vyšší výskyt tumorů o 43%, $p = 0,02$, než pacienti léčení clopidogrelem. Výskyt malignit vyžadujících emergentní léčbu byl vyšší v prasugrelové skupině až o 62%, $p = 0,001$. Jednalo se převážně o nádory gastrointestinálního traktu a plic (15). I při vyloučení tumorů diagnostikovaných na základě krvácení je pořád jejich výskyt v prasugrelové skupině vyšší o 40% a k nárůstu novotvarů dochází asi po 4 měsících léčby (16).

Často diskutovanou otázkou je analýza podskupin ve studii TRITON. Dle originální práce od Wiviota, a kol. publikované v New England Journal of Medicine v r. 2007 bylo stran výskytu primárního cíle ve studii TRITON specifikováno 7 podskupin (typ ACS, pohlaví, věk, DM, druh stentu, podání GPI a hladina kreatininu), dále bylo specifikováno několik sekundárních cílů a tzv. primární bezpečnostní cíl. V metodice studie není zmínka o srovnání v rámci jednotlivých podskupin stran výskytu primárního cíle studie, tudíž ve všech pracích, které pak srovnávají výskyt primárního cíle v rámci podskupin (STEMI vs nonSTEMI, pacienti s diabetem vs bez diabetu...) se jedná o tzv. post hoc analýzy, které nebyly předem plánovány. Podrobně analyzovanou podskupinou byli STEMI pacienti. V původní práci Wiviota, a kol. z roku 2007 je uvedeno, že STEMI pacienti profitují z léčby prasugrelem a nebyla prokázána statisticky významná interakce mezi léčenou skupinou a typem ACS. To znamená, že prospěch z léčby prasugrelem je stejný u STEMI jako u UA/NSTEMI pacientů. V roce 2009 byla v Lancetu uveřejněná práce Montalescota, a kol. zabývající se pouze podskupinou pacientů se STEMI, která uvádí významný prospěch z léčby prasugrelem ve srovnání s clopidogrelem u této skupiny pacientů bez zvýšení rizika krvácení (17). Důkazy pro toto tvrzení však nejsou dostatečné – jak již bylo uvedeno v studii TRITON, nebyl ve skupině pacientů léčených prasugrelem prokázán významný rozdíl ve výskytu primárního cíle u STEMI a UA/NSTEMI podskupin. Tudíž tvrzení o větším prospěchu z léčby prasugrelem u STEMI pacientů ve srovnání se skupinou UA/NSTEMI je nepodložené. Ohledně krvácení u STEMI pacientů – k průkazu statistické významnosti při relativním 33% rozdílu ve výskytu krvácení muselo být ve studii TRITON zařazeno 13 608 pacientů. V podskupině STEMI bylo celkem pouze 3 534 pacientů a relativní rozdíl

U skupiny pacientů s UA/NSTEMI je celkový počet úmrtí vyšší o 30 ve skupině užívající prasugrel (levý sloupec tabulky); u skupiny pacientů se STEMI je celkový počet úmrtí o 9 vyšší ve skupině léčené clopidogrelem (prostřední sloupec tabulky); celkově je pak mortalita o 21 úmrtí vyšší v prasugrelové skupině (pravý sloupec tabulky); dle citace (13); publikováno se souhlasem Elsevier

Graf 2. Mortalita pacientů s UA/NSTEMI v průběhu trvání studie TRITON



Ve skupině pacientů s UA/NSTEMI je mortalita nesignifikantně avšak konzistentně vyšší v průběhu celé studie u pacientů léčených prasugrelem; dle citace (13); publikováno se souhlasem Elsevier

Tabulka 1. Počty úmrtí hlášených z jednotlivých center jako primární příhoda ve studii TRITON

| Event | UA nebo NSTEMI | | | STEMI | | | All | | |
|--------|----------------|-----------|-----|-------------|-----------|----|-------------|-----------|-----|
| | Clopidogrel | Prasugrel | Δ | Clopidogrel | Prasugrel | Δ | Clopidogrel | Prasugrel | Δ |
| MI | 235 | 175 | 60 | 62 | 48 | 14 | 297 | 223 | 74 |
| Stroke | 43 | 43 | 0 | 24 | 22 | 2 | 67 | 65 | 2 |
| Death | 83 | 113 | -30 | 58 | 49 | 9 | 141 | 162 | -21 |

U skupiny pacientů s UA/NSTEMI je celkový počet úmrtí vyšší o 30 ve skupině užívající prasugrel (levý sloupec tabulky); u skupiny pacientů se STEMI je celkový počet úmrtí o 9 vyšší ve skupině léčené clopidogrelem (prostřední sloupec tabulky); celkově je pak mortalita o 21 úmrtí vyšší v prasugrelové skupině (pravý sloupec tabulky); dle citace (13); publikováno se souhlasem Elsevier

Tabulka 2. Časný a pozdní prospěch z léčby prasugrelem v studii TRITON-TIMI 38

| Výsledek | Od randomizace do 30dnů | | | | > 30 dnů do konce studie | | | |
|---------------------|-------------------------|------|------------------|-----------|--------------------------|-------|------------------|-----------|
| | Pras | Clop | HR (95%CI) | P hodnota | Pras | Clop | HR (95%CI) | P hodnota |
| KV úmrtí, MI, CMP | 5,7% | 7,4% | 0,77 (0,68–0,88) | 0,0001 | 5,3% | 4,5% | 0,87 (0,74–1,02) | 0,089 |
| TIMI velké krvácení | 1,03 | 0,87 | 1,19 (0,83–1,70) | 0,34 | 1,42% | 0,97% | 1,48 (1,0402,10) | 0,028 |

Pras – prasugrel; Clop – clopidogrel; KV úmrtí – úmrtí z kardiovaskulárních příčin; MI – infarkt myokardu; CMP – cévní mozková příhoda; upraveno dle citace (14)

ve výskytu krvácení byl 30% po 30 dnech a 14% po 15 měsících léčby. Síla testu k průkazu 30 resp. 14% zvýšeného rizika krvácení při $\alpha = 0,05$ při daných počtech pacientů ve STEMI skupině je 23 resp. 1%. Navíc po 30 dnech ve STEMI skupině bylo o 30% víc krvácení u pacientů užívajících clopidogrel a po 15 měsících bylo o 14% víc krvácení v prasugrelové skupině. Tato skutečnost také dokazuje fakt, že nárůst rizika krvácení roste s délkou užívání prasugrelu významněji než u clopidogrelu i u STEMI pacientů.

Specifikace rizikových podskupin stran krvácení v původní práci z roku 2007 byla provedena až na základě výsledků studie. Tento postup (tzv. outcome based subgroup analysis) je stran metodiky studií považován za nesprávný s negativním dopadem na validitu výsledků (18).

Bezpečnost prasugrelu při dlouhodobém podávání je výrazně horší ve srovnání s clopidogrelem. Dle výsledků studie TRITON při 19% redukci kombinovaného cíle (bez ovlivnění mortality) je cenou za podávání prasugrelu místo clopidogrelu o 31% vyšší riziko krvácení, nebo o 51% vyšší riziko život ohrožujícího krvácení, nebo o 418% vyšší riziko fatálního krvácení a o 43% vyšší riziko vzniku solidního tumoru.

Co plyne z výše uvedeného?

Na základě uvedených skutečností pak můžeme konstatovat, že:

- při standardním podání nasycovací dávky clopidogrelu superiorita prasugrelu nebyla prokázána
- velká část léčebného efektu prasugrelu spočívá v redukci asymptomatických elevací CK a CKMB
- nebylo prokázáno snížení mortality u pacientů s ACS léčených prasugrelem
- tři čtvrtiny léčebného efektu prasugrelu jsou patrné v 1 měsíci léčby, s delším podáváním léku pak narůstá riziko krvácení bez dalšího prospěchu pro pacienta
- není objasněn vztah prasugrelu k malignitám

- výsledky analýz podskupin by měly být považovány pouze za explorativní a k jejich potvrzení je potřeba dalších studií
- při dlouhodobém podávání je prasugrel méně bezpečný ve srovnání s clopidogrelem

Závěr

Prasugrel je v současnosti neúčinnějším inhibitorem destičkového receptoru P2Y₁₂ s rychlým nástupem účinku, výrazným potlačením destičkové agregační odpovědi avšak s menší bezpečností při dlouhodobém podávání ve srovnání s clopidogrelem. Je vhodný u všech pacientů s ACS, kde předpokládáme časnou PCI, zejména u těch, kteří nebyli předléčeni clopidogrelem. Vzhledem k rychlému nástupu účinku je možné ho podat těsně před výkonem anebo až po diagnostické koronarografii, pokud pak pokračujeme PCI. Délka jeho podávání by měla být omezena na nezbytně nutnou dobu, ve většině případů 1 měsíc, a pak by měl být nahrazen bezpečnějším tienopyridinem, v našich podmínkách clopidogrelem. Dlouhodobé podávání prasugrelu (6–12 měsíců) přichází v úvahu u pacientů s prokázanou trombózou stentu, anebo preventivně u pacientů po komplexních výkonech na kmeni levé věnčité tepny a proximální RIA, kde by potenciální tromboza mohla mít katastrofické důsledky.

Článek byl zpracován na žádost redakční rady.

Literatura

1. Niitsu Y, Jakubowski JA, Sugidachi A, Asai F. Pharmacology of CS-747 (prasugrel, LY640315), a novel, potent antiplatelet agent with in vivo P2Y₁₂ receptor antagonist activity. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31(2): 184–194.
2. Jernberg T. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *European Heart Journal* 2005; 27(10): 1166–1173.
3. Collet JP, Montalescot G. P2Y₁₂ inhibitors Thienopyridines and direct oral inhibitors. *Hämostaseologie* 2009; 29(4): 313–408.
4. 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.
5. Unger EF. Weighing Benefits and Risks – The FDA's Review of Prasugrel. *New England Journal of Medicine* 2009; 361(10): 942–945.

6. Anon. ESC [Guidelines & Surveys | Myocardial Revascularisation (Guidelines for). Available at: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/percutaneous-coronary-interventions.aspx>. Cit január 8, 2012.

7. Anon. ESC [Guidelines & Surveys | Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation (Management of). Available at: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/ACS-non-ST-segment-elevation.aspx>. Cit október 23, 2011.

8. Serebruany VL. Timing of thienopyridine loading and outcomes in the TRITON trial: the FDA Prasugrel Action Package outlook. *Cardiovasc Revasc Med* 2011; 12: 94–98.

9. Anon. Drugs@FDA. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#aphist. Cit august 3, 2011.

10. Anon. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. 2010. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022307s002lbl.pdf.

11. Serebruany VL. Excess rates of nonfatal myocardial infarction in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel (preventing clinical events or chasing enzymatic ghosts?). *Am J Cardiol* 2008; 101: 1364–1366.

12. Anon. TRITON mortality trends [theheart.org]. Available at: <http://www.theheart.org/article/1063881.do>. Cit august 7, 2011.

13. Serebruany VL. Mortality in the TRITON trial: update from the FDA prasugrel action package. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1356–1357.

14. Kaul S, Shah PK, Diamond GA. Abstract 4014: Timing of Benefit with Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Reanalysis of TRITON-TIMI 38 Results. *Circulation* 2008; 118: 818–819.

15. Kaul S, Diamond GA. Prasugrel and cancer: an uncertain association or a credible risk that meaningfully alters the benefit-risk balance. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1010–1012.

16. Floyd JS, Serebruany VL. Prasugrel as a potential cancer promoter: review of the unpublished data. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1078–1080.

17. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723–731.

18. Hirji K, Fagerland M. Outcome based subgroup analysis: a neglected concern. *Trials* 2009; 10(1): 33.

Článek přijat redakcí: 31. 10. 2011

Článek přijat po přepracování: 8. 1. 2012

Článek přijat k publikaci: 13. 1. 2012

MUDr. Miroslav Vytiska, PhD.

Kardiocentrum Nitra s.r.o.

Špitálska 6, 949 01 Nitra

miroslavvytiska@kardiocentrumnitra.sk