

ISAR REACT 5: důvod ke znepokojení nebo mnoho povyku pro nic?

Ivo Varvařovský

Kardiologické centrum Agel, Pardubice

Agresivní protidestičková léčba je základem terapie akutních koronárních syndromů. V akutní fázi je používána v podobě duální protidestičkové léčby (DAPT) s využitím vysoce účinných inhibitorů destičkového receptoru P2Y₁₂. Studie ISAR-REACT 5 přímo srovnala ticagrelor a prasugrel jako součást dvou různých léčebných strategií. Výsledky studie jsou v rozporu s dosud zjištěnými skutečnostmi a jejich další interpretaci bude potřeba věnovat zvýšenou pozornost.

Klíčová slova: akutní koronární syndrom, duální protidestičková léčba, prasugrel, ticagrelor.

ISAR REACT 5: acute concern or storm in a teacup?

Aggressive antiplatelet therapy is the cornerstone for acute coronary syndrome treatment. Acute phase therapy is based on the dual antiplatelet treatment (DAPT) with highly effective inhibitors of the platelet receptor P2Y₁₂. The ISAR-REACT 5 trial directly compare ticagrelor and prasugrel in two different antiplatelet strategies. The result of both efficacy and safety are contrary to current knowledge and needs to be carefully validated.

Key words: acute coronary syndrome, dual antiplatelet therapy, prasugrel, ticagrelor.

Úvod

Doporučené postupy z posledních let upřednostňují použití vysoce účinných inhibitorů destičkového receptoru P2Y₁₂ prasugrelu i ticagreloru pro léčbu nemocných s akutním koronárním syndromem (1, 2). Vycházejíce z uspořádání registračních studií TRITON-TIMI 38 a PLATO je doporučováno užití prasugrelu i ticagreloru rozdílným způsobem. Prasugrel je podáván při infarktu myokardu s elevacemi ST úseku (STEMI) co nejdříve po zjištění správné diagnózy, při akutním koronárním syndromu bez ST elevací (NSTEMI) až při zahájení koronární angioplastiky (PCI). Ticagrelor užívá při STEMI shodný režim, avšak při NSTEMI je doporučován okamžitě po stanovení diagnózy, a tedy k invazivnímu vyšetření přijíždí nemocný již s účinnou duální protidestičkovou léčbou (DAPT).

Studie ISAR REACT 5 randomizovaným způsobem porovnávala účinnost a bezpečnost

obou jmenovaných léčebných postupů při léčbě nemocných s akutním koronárním syndromem (3).

Známá fakta

Registrační studií pro prasugrel byla TRITON-TIMI 38 (4). Prasugrel byl podáván v dávce 60 mg a clopidogrel v dávce 300 mg při stanovení diagnózy STEMI nebo při zahájení PCI pro NSTEMI. Registrační studií pro ticagrelor byla studie PLATO (5). Ticagrelor 180 mg nebo clopidogrel 300 mg byl podáván ihned po randomizaci. Pokud byl nemocný léčený PCI, byla navíc podávána další dávka léku (dalších 300 mg clopidogrelu nebo 90 mg ticagreloru). Oba účinné inhibitory P2Y₁₂ byly ve srovnání s clopidogrelem podobně účinné i bezpečné – ischemické příhody byly sníženy o 16–19%, závažné krvácení podle srovnatelných klasifikací bylo zvýšeno o 25–32%. Odlišné uspořádání studií u skupin

nemocných léčených pro NSTEMI neumožňovalo přímé srovnání účinnosti obou léků.

Velmi podobné uspořádání v registračních studiích měla však léčba pacientů se STEMI. Prasugrel i ticagrelor byly podávány ihned po stanovení diagnózy a dávka clopidogrelu v okamžiku PCI byla rovněž srovnatelná. Účinnost i bezpečnost obou léků pro léčbu STEMI přímou PCI byla prakticky srovnatelná. Celková mortalita, kardiovaskulární mortalita i riziko dalšího infarktu myokardu byly sníženy při léčbě prasugrelem přibližně o čtvrtinu, při léčbě ticagrelorem o pětinu. Byla pozorována vyšší účinnost prasugrelu pro prevenci trombózy stentu. Zatímco při léčbě prasugrelem se jeho léčebný přínos proti clopidogrelu v čase ztrácel, při léčbě ticagrelorem prospěch pro nemocného se v průběhu studie zvětšoval (6, 7). Ke stejným závěrům dospěla česká multicentrická studie PRAGUE-18, která nenalezla žádné

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D., ivovarvarovsky@gmail.com
Kardiologické centrum Agel, Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2019; 18(4): 239–242

Tab. 1. Prasugrel vs. clopidogrel v léčbě STEMI, 15. měsíc (TRITON-TIMI 38)

	Prasugrel (n = 1 769)	Clopidogrel (n = 1 765)	HR (95 % CI)
Úmrtí, AMI, CMP	174 (10,0%)	216 (12,4%)	0,79 (0,65–0,97)
Kardiovaskulární úmrtí	43 (2,4%)	58 (3,4%)	0,74 (0,50–1,09)
Všechna úmrtí	58 (3,3%)	76 (4,3%)	0,76 (0,54–1,07)
AMI	119 (6,8%)	157 (9,0%)	0,75 (0,59–0,95)
CMP	26 (1,6%)	25 (1,5%)	1,03 (0,60–1,79)
Trombóza stentu	26 (1,6%)	45 (2,8%)	0,58 (0,36–0,93)
Závažné krvácení	38 (2,4%)	34 (2,1%)	1,11 (0,70–1,77)

AMI – nefatální infarkt myokardu; CMP – nefatální cévní příhoda mozková; HR (95 % CI) – poměr rizik (95% interval spolehlivosti); trombóza stentu – definite or probable dle ARC definice

Tab. 2. Ticagrelor vs. clopidogrel v léčbě STEMI, 12. měsíc (PLATO)

	Ticagrelor (n = 3 752)	Clopidogrel (n = 3 792)	HR (95 % CI)
Úmrtí, AMI, CMP	331 (9,4%)	384 (10,8%)	0,87 (0,75–1,01)
Kardiovaskulární úmrtí	159 (4,5%)	195 (5,5%)	0,83 (0,67–1,02)
Všechna úmrtí	175 (5,0%)	216 (6,1%)	0,82 (0,67–1,00)
AMI	159 (4,7%)	201 (5,8%)	0,80 (0,65–0,98)
CMP	56 (1,7%)	35 (1,0%)	1,63 (1,07–2,48)
Trombóza stentu	73 (2,6%)	101 (3,4%)	0,74 (0,55–1,00)
Závažné krvácení	84 (2,5%)	78 (2,2%)	1,09 (0,80–1,48)

AMI – nefatální infarkt myokardu; CMP – nefatální cévní příhoda mozková; HR (95 % CI) – poměr rizik (95% interval spolehlivosti); trombóza stentu – definite or probable dle ARC definice

Tab. 3. Prasugrel vs. ticagrelor v léčbě STEMI, 12. měsíc (PRAGUE-18)

	Prasugrel (n = 634)	Ticagrelor (n = 596)	HR (95 % CI)
Úmrtí, AMI, CMP	6,6 %	5,7 %	1,17 (0,74–1,84)
Kardiovaskulární úmrtí	3,3 %	3,0 %	p = 0,77
Všechna úmrtí	4,7 %	4,2 %	p = 0,65
AMI	3,0 %	2,5 %	p = 0,61
CMP	1,1 %	0,7 %	p = 0,42
Trombóza stentu	1,1 %	1,5 %	p = 0,53
Závažné krvácení	0,9 %	0,7 %	p = 0,75

AMI – nefatální infarkt myokardu; CMP – nefatální cévní příhoda mozková; HR (95 % CI) – poměr rizik (95% interval spolehlivosti)

Tab. 4. Vliv ticagreloru a prasugrelu na ischemické a krvácivé příhody u pacientů s akutním koronárním syndromem (studie ISAR-REACT 5)

	Ticagrelor (n = 2 012)	Prasugrel (n = 2 006)	HR (95 % CI)
Úmrtí, AMI, CMP	184 (9,3 %)	137 (6,9 %)	1,36 (1,09–1,70)
Kardiovaskulární úmrtí	63 (3,2 %)	59 (3,0 %)	neuvedeno
Všechna úmrtí	90 (4,5 %)	73 (3,7 %)	1,23 (0,91–1,68)
AMI	96 (4,8 %)	60 (3,0 %)	1,63 (1,18–2,25)
CMP	22 (1,1 %)	19 (1,0 %)	1,17 (0,63–2,15)
Trombóza stentu (definite or probable)	26 (1,3 %)	20 (1,0 %)	1,30 (0,72–2,33)
Závažné krvácení	95/1 989 (5,4 %)	80/1 773 (4,8 %)	1,12 (0,83–1,51)

AMI – nefatální infarkt myokardu; CMP – nefatální cévní příhoda mozková; HR (95 % CI) – poměr rizik (95% interval spolehlivosti)

Tab. 5. Typ infarktu myokardu ve studii ISAR-REACT 5

	Ticagrelor (n = 2 012)	Prasugrel (n = 2 006)	Rozdíl
1 (spontánní IM)	52	35	17
2 (nepoměr přísunu a spotřeby kyslíku)	4	3	1
4a (infarkt při PCI)	19	11	8
4b (infarkt při ST; definite or probable)	20	11	9
5 (infarkt při CABG)	1	0	1
Součet všech IM	96	60	36
Jistá (definite) ST	22	12	10
STEMI	31	14	17
Infarkt při revaskularizaci	20	11	9

IM – infarkt myokardu; PCI – koronární angioplastika; ST – trombóza stentu; CABG – chirurgická revaskularizace (koronární bypass); STEMI – infarkt myokardu s ST elevacemi

podstatné rozdíly v účinnosti prasugrelu a ticagreloru při přímém srovnání obou léků (8). Výsledky všech studií jsou přehledně uspořádány v tabulkách 1, 2, 3.

ISAR-REACT 5

Uspořádáním šlo o nekomerční multicentrickou otevřenou randomizovanou studii, která zařadila celkem 4 018 nemocných ve 23 centrech během pěti let (2013–2018). Populace nemocných byla relativně málo riziková (věkový průměr 64 let, kardiogenní šok 1,6 %). Více než polovina nemocných byla zařazena pro NSTEMI a nestabilní anginu pectoris, pro STEMI potom bylo léčeno 41 %. Koronární angioplastikou bylo léčeno 84 % nemocných a 2 % podstoupilo chirurgickou revaskularizaci myokardu.

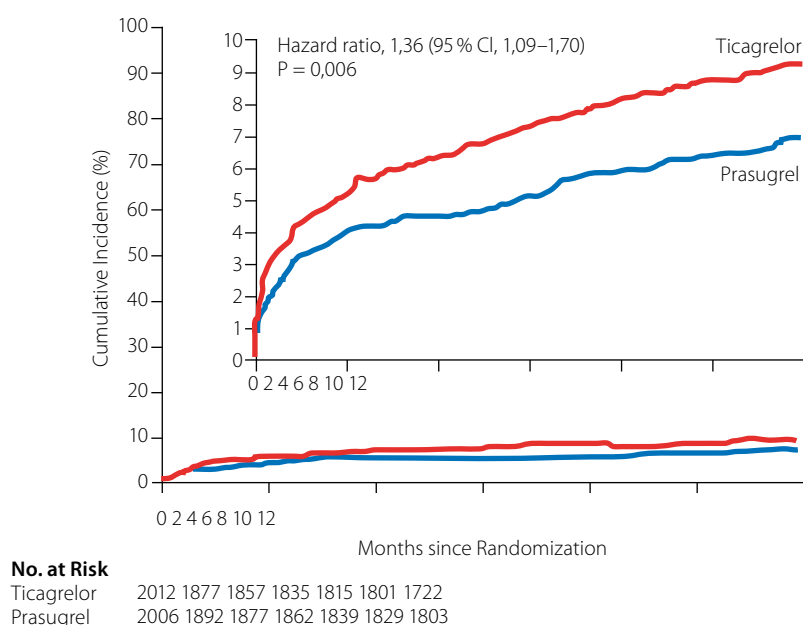
Podávání ticagreloru i prasugrelu respektovalo současná pravidla. Ticagrelor byl podáván ihned po randomizaci (nasyčovací dávka 180 mg, udržovací 2×90 mg). Prasugrel byl podáván u nemocných se STEMI ihned po randomizaci, u nemocných s NSTEMI v případě zahájení PCI (nasyčovací dávka 60 mg, udržovací 5–10 mg podle obvyklých pravidel).

Průběh studie byl v obou léčebných větvích nevyrovnaný. Zatímco na vstupu do studie byl počet pacientů srovnatelný, nasycovací dávka byla podána v případě prasugrelu výrazně méně nemocným (ticagrelor 98,7 %; prasugrel 86,1 %; rozdíl 257 nemocných). Autoři tento rozdíl vysvětlují protokolem studie, kdy nasycovací dávka prasugrelu byla při NSTEMI podávána až při koronarografii – ale při 60 % pacientů s NSTEMI by potom musela být podána tato dávka pouze 40 % pacientů se STEMI. Rozdíl v době podání nasycovací dávky při NSTEMI byl navíc z klinického hlediska velmi malý: ticagrelor 6 minut a prasugrel 61 minut po randomizaci. Pro závěrečnou analýzu krvácivých příhod bylo dostupných 98,9 % pacientů léčených ticagrelor a 88,4 % pacientů léčených prasugrelem (rozdíl 216 nemocných). Vyloučeno bylo z hodnocení 23 nemocných léčených ticagrelor a 233 nemocných léčených prasugrelem (desetinásobný rozdíl!!).

Během studie ukončilo studijní léčbu 243 pacientů na ticagreloru a 199 nemocných na prasugrelu (15,2 % vs. 12,5 %, p = 0,03). Spektrum důvodů bylo prakticky vyrovnané s výjimkou dušnosti, která vytvořila prakticky celý rozdíl v zanechání studijní léčby (44 nemocných s ti-

Obr. 1. Výsledky podskupin nemocných ve studii ISAR-REACT 5 (citace 3)

Subgroup	Ticagrelor	Prasugrel	Hazard Ratio (95% CI)	
	no. of patients with event/ total no. of patients (%)	no. of patients with event/ total no. of patients (%)		
Overall	184/2012 (9,3)	137/2006 (6,9)		1,36 (1,09–1,70)
Age				
≥ 75 years	74/490 (15,3)	66/492 (13,7)		1,19 (0,85–1,66)
< 75 years	110/1 522 (7,3)	71/1 514 (4,8)		1,55 (1,15–2,09)
Sex				
Female	42/478 (8,9)	39/478 (8,3)		1,10 (0,71–1,70)
Male	142/1 534 (9,4)	98/1 528 (6,5)		1,47 (1,13–1,90)
Smoking status				
Active	47/682 (7)	41/667 (6,2)		1,15 (0,76–1,75)
Non-active	133/1 320 (10,2)	94/1 332 (7,2)		1,44 (1,10–1,87)
Weight				
< 60 kg	13/108 (12,2)	10/94 (10,7)		1,18 (0,52–2,71)
≥ 60 kg	171/1 895 (9,1)	124/1 894 (6,4)		1,40 (1,11–1,77)
Diabetes mellitus				
Yes	51/463 (11,2)	55/429 (13)		0,84 (0,58–1,24)
No	132/1 548 (8,6)	81/1 576 (5,2)		1,70 (1,29–2,24)
Creatinine				
≥ 83,1 μmol	125/1 005 (12,6)	88/1 009 (8,8)		1,146 (1,11–1,92)
< 83,1 μmol	59/1 002 (6)	49/996 (5)		1,21 (0,83–1,76)
Cardiogenic Shock				
Yes	19/31 (62,6)	18/34 (52,9)		1,29 (0,67–2,47)
No	165/1 981 (8,4)	119/1 972 (6,1)		1,40 (1,11–1,78)
Clinical Presentation				
STEMI	83/833 (10,1)	64/820 (7,9)		1,31 (0,94–1,81)
NSTEMI	81/930 (8,8)	60/925 (6,6)		1,36 (0,97–1,90)
Unstable Angina	20/249 (8,2)	13/261 (5,1)		1,62 (0,81–3,26)
Treatment Strategy				
PCI	162/1 676 (9,8)	120/1 701 (7,1)		1,41 (1,11–1,78)
Conservative	17/285 (6,1)	12/268 (4,6)		1,29 (0,62–2,70)
CABG	5/47 (10,6)	5/36 (13,9)		0,66 (0,19–2,30)

Obr. 2. Výskyt úmrtí, infarktu myokardu a cévní příhody mozkové (ISAR-REACT 5)

cagrelor a jeden pacient léčený prasugrelem). Doba do ukončení studijní léčby činila 84 dnů v případě ticagreloru a 109 dnů v případě prasugrelu.

(p = 0,01). Pokud byli hodnoceni nemocní podle užívané léčby před jejím ukončením („on-treatment“), rozdíl ve výskytu primárního ukaza-

tele nedosahoval statistické významnosti (trend je ale shodný s celkovým výsledkem studie; 95 vs. 71, HR = 1,34; 95 % CI 0,98–1,82). Po skončení studijní léčby byli nemocní léčení převážně clopidogrelem (49–53 %) nebo monoterapií aspirinem (32 %), menšina byla převedena na „konkurenční“ léčbu (z prasugrelu na ticagrelor 7 %, z ticagreloru na prasugrel 14,4 %). Aspirin s antikoagulační léčbou byl použit u 16 % nemocných původně léčených ticagrelem (40 pacientů) a u 22 % nemocných léčených prasugrelem (44 pacientů).

Primární ukazatel účinnosti léčby (úmrtí, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) byl během jednoletého sledování pozorován u 9,3 % nemocných léčených ticagrelem a 6,9 % nemocných léčených prasugrelem (HR = 1,36; 95 % CI 1,09–1,70). Primární bezpečnostní ukazatel závažného krvácení dle klasifikace BARC 3–5 byl pozorován při léčbě ticagrelem u 5,4 % nemocných a při léčbě prasugrelem u 4,8 % nemocných (HR = 1,12; 95 % CI 0,83–1,51). Podrobné výsledky studie a jednotlivé parametry shrnuje tabulka 4.

Vyšší účinnost prasugrelu ve srovnání s ticagrelem se v kontextu předchozích znalostí jeví překvapivou, a vyžaduje proto podrobné hodnocení parametrů, které mohly mít na výsledek vliv. Zatímco kardiovaskulární mortalita je zcela srovnatelná, výskyt nekardiálních úmrtí byl výrazně vyšší u nemocných léčených ticagrelem (rozdíl 27 vs. 14 pacientů, zvýšení celkové mortality o statisticky hraničně významných 23 %). S ohledem na skutečnost, že analýza nekardiálních úmrtí schází, je v horizontu jednoletého sledování tento dvojnásobný rozdíl pozoruhodný a bude vyžadovat vysvětlení. Takový výrazný rozpor mezi nekardiální a kardiovaskulární mortalitou nebyl pozorován v žádné studii s duální protideštičkovou léčbou. V tomto kontextu je mimochodem dobré vzpomenout na studii ATLANTIC, kde předlčení ticagrelem (byť také ve zdánlivě zanedbatelném rozdílu 31 minut) bylo spojeno u nemocných se STEMI s trendem k vyšší celkové mortalitě (3,3 % vs. 2,0 %, HR = 1,68; 95 % CI 0,94–3,01). Otázka smyslnosti předlčení silnými inhibitory receptoru P2Y₁₂ se tak opět dostává do centra diskuze, zvláště pokud doba do provedení koronarografie není v řádu několika dnů.

Podrobná analýza infarktů myokardu (tabulka 5) ukazuje, že na rozdíl ve výskytu příhod se podílí

z poloviny výskyt spontánních infarktů myokardu (o 17 spontánních STEMI méně ve prospěch prasugrelu), z poloviny infarkty myokardu související s revaskularizační léčbou (ve prospěch prasugrelu o 9 méně infarktů při revaskularizaci a o 10 méně trombóz stentu). Periprocedurální infarkt myokardu souvisí především s rozsahem koronární aterosklerózy a s provedením PCI, málo potom s předléčením inhibitory P2Y₁₂ – proto jeho dvojnásobný výskyt v ticagrelorové větvi je přinejmenším podivný. Riziko trombózy stentu silně závisí na kvalitě provedené PCI, zvláště na expanzi stentu a na nepřítomnosti distální disekce. Prasugrel v dřívějších studiích sice ukazoval silnější vliv na snížení výskytu trombózy stentu, ale dvojnásobný rozdíl ve studii ISAR-REACT 5 je opět zarážející.

Osud nemocných s periprocedurálním infarktem i s trombózou stentu je navíc horší než osud nemocných s nekomplikovanou léčbou, a tato skutečnost může být v dalším průběhu studie významná. Užitečná bude tedy analýza, zda vyšší výskyt koronárních příhod není způ-

soben opakovanými příhodami jednotlivých nemocných s úvodní trombózou stentu nebo s periprocedurálním infarktem myokardu.

Při analýze podskupin je zajímavou skutečností především výsledek léčby v závislosti na přítomnosti diabetes mellitus. Zatímco v registrační studii TRITON-TIMI 38 byl právě u těchto nemocných výrazný prospěch z léčby prasugrelem, nyní je u této skupiny vliv obou léčebných režimů srovnatelný – naopak u podskupiny nemocných bez diabetu je prospěch z léčby prasugrelem dramatický (primární ukazatel 8,6 % vs. 5,2 %, HR = 1,70; 95 % CI 1,29–2,24). Podobná nehomogenita vlivu léčby na výsledky u podskupin nemocných je pozorována v případě věku, pohlaví, kouření či hmotnosti (obrázek 1).

Zatímco v registračních studiích se s časem prospěch z léčby prasugrelem zmenšoval a z léčby ticagrelorou zvětšoval (spekulovalo se o pleiotropní efektu ticagreloru proti thienopyridinům), potom ve studii ISAR-REACT 5

se oba léky chovají opačně. Rozdíl ve prospěch prasugrelu se v čase zvětšuje (obrázek 2).

Závěr

Studie ISAR-REACT 5 může mít významný přínos pro upřesnění správného použití silných inhibitorů P2Y₁₂ v léčbě nemocných s akutním koronárním syndromem. Může vést k revidici strategie předléčení před koronarografií, může vést ke změně pozice jednotlivých léků, může poskytnout další informace o příčinách následných koronárních příhod. Studie je však v řadě významných skutečností v podstatném rozporu s velkou řadou dosud publikovaných prací. Objasnění metodických nejasností (počty předléčených či vyřazených pacientů), klinických výsledků (nekoronární mortalita, periprocedurální infarkty) a statistických skutečností (značná nehomogenita výsledků u podskupin) umožní přesnější určení pozice ticagreloru a prasugrelu na poli léčby nemocných s akutním koronárním syndromem.

LITERATURA

1. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2018; 39: 213–54.
2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eurointervention* 2019; 14: 1435–1534.
3. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019; on-line publikace 1. 9. 2019.

4. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015.
5. Wallentin L, Becker RC, Budaj A. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
6. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E. 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.
7. Steg PG, James S, Harrington RA. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2010; 122: 2131–2141.
8. Mořovská Z, Hlinomaz O, Miklík R. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation* 2016; 134: 1603–1612.