



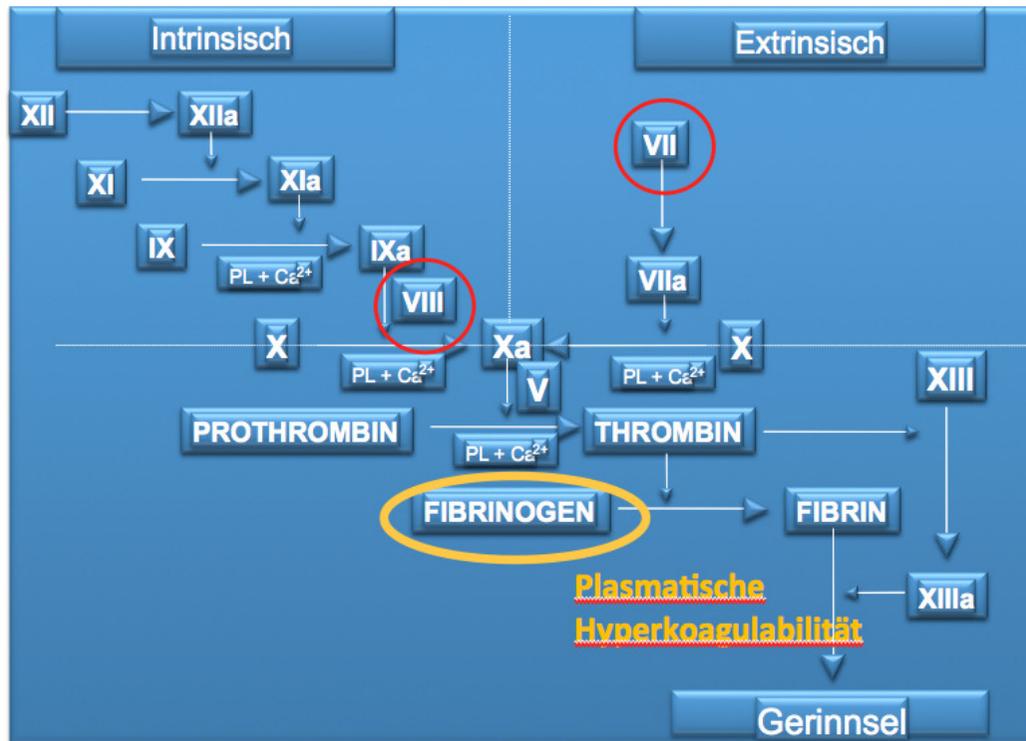
2. Kölner Kardio-Diabetes Symposium

**Update orale Antikoagulation:
optimale Therapiestrategien bei Diabetes**

Prof. Dr. Frank M. Baer



Hyperkoagulabilität bei Diabetes



Fibrinogen, Faktor VII und VIII sind erhöht

Erhöhtes Fibrinogen ist ein eigenständiger Risikofaktor

Die Antithrombin III-Aktivität ist erniedrigt

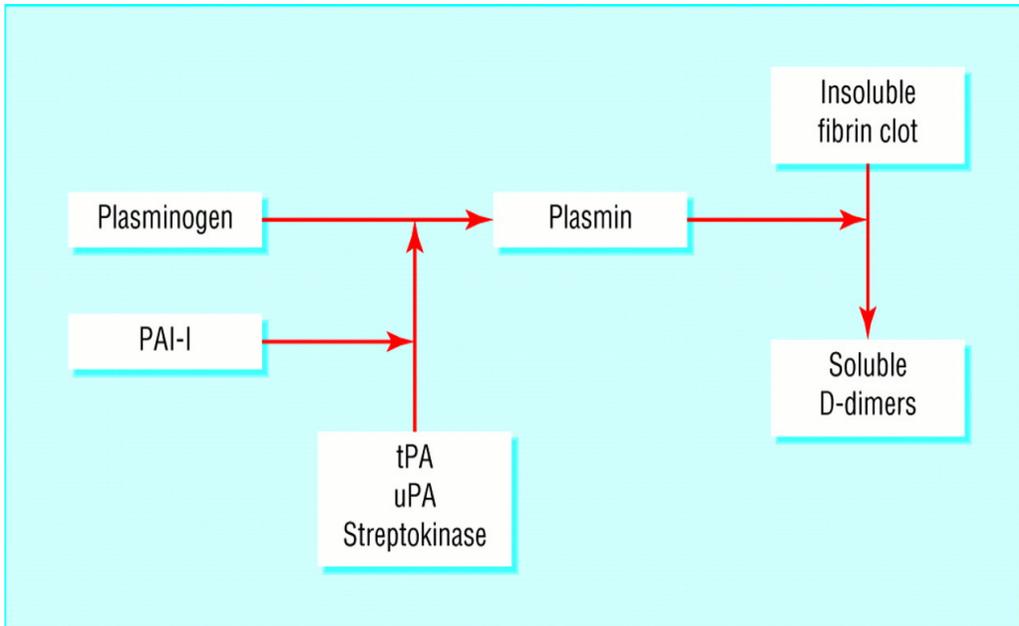
Die Plättchen-abhängige Thrombinbildung ist erhöht



**Plasmatische
Hyperkoagulabilität**



Reduzierte Fibrinolyse



Verminderte Fibrinolyseaktivität
(rez. Infarkte, Prädiktor
ischämischer Ereignisse) ^{1,2}

Erhöhte PAI-1-Aktivität
(progrediente Atherosklerose,
Restenosen) ^{2,3}



**Reduzierte
Fibrinolyseaktivität
Erhöhte PAI-1 Aktivität**

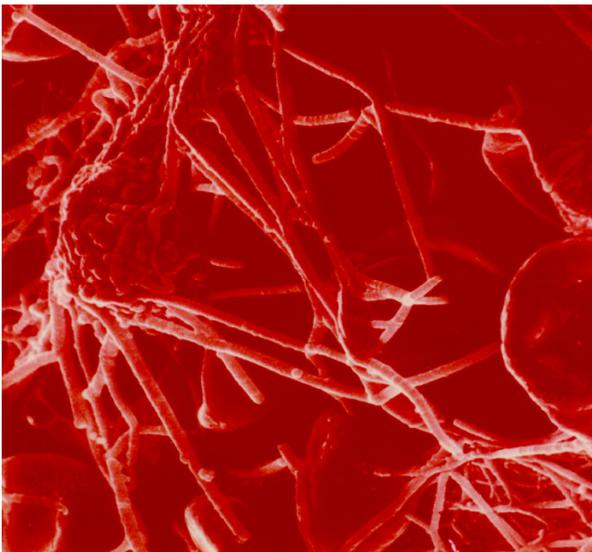
¹Hamston , et al. *Lancet*. 1987;3:3

²Nordt, et al. *Semin Thromb Hemostat*. 2000;26:495

³Sambola, et al. *Circulation* 2003;107:973.



Diabetische Thrombopathie



- Diabetiker weisen eine erhöhte basale Plättchenaktivität (Thromboxan) auf¹⁻²
- Die Plättcheninhibition durch Clopidogrel ist bei Diabetikern reduziert³⁻⁵
- Das Risiko ischämischer Komplikationen bei ACS ist für Diabetiker signifikant erhöht
- Die Mortalität bei ACS ist verdoppelt

¹Angiolillo DJ, et al. *Diabetes*. 2005;54:2430-2435

²Angiolillo DJ, et al. *Circulation*. 2007;115:708-716

³Serebruany VL, et al. *Am Heart J*. 2008;155:93.e1-93.e7

⁴Angiolillo DJ, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:298-304

⁵Geisler T, et al. *Diabetes Care*. 2007;30:372-374



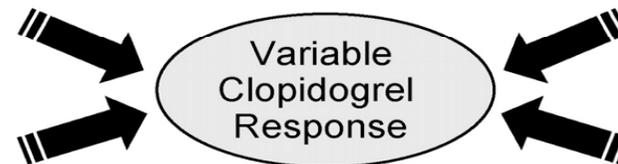
Variabilität der Clopidogrelwirkung

Reduced clopidogrel bioavailability

- Failure to prescribe
- Poor compliance
- Inadequate dose (perhaps in ACS or stenting)
- Enhanced metabolism
- Interaction with other medications involving the cytochrome P-450 CYP3A4 system

Baseline individual variability

- Increased baseline platelet reactivity
- Increased body mass index
- Diabetes or insulin resistance
- Upregulation of other platelet pathways in response to stress
- Variations in metabolism by cytochrome P-450 CYP3A4



Genetic variation

- Polymorphisms of the $P2Y_{12}$ gene
- Polymorphisms of the P-450 CYP3A gene

Accelerated platelet turnover

- Increased platelet production by the bone marrow in response to stress
- Introducing new platelets unexposed to clopidogrel



Clopidogrel – Resistenz

Residuale Thrombozytenaktivität

PREDICT-Score

Residual Platelet Aggregation after
Deployment of Intracoronary Stent

Non-genetic factor

(WF =weighing factor)

Diabetes (WF 2)

ACS (WF 1)

Reduced LV-Function
(WF 3)

Age >65ys (WF 1)

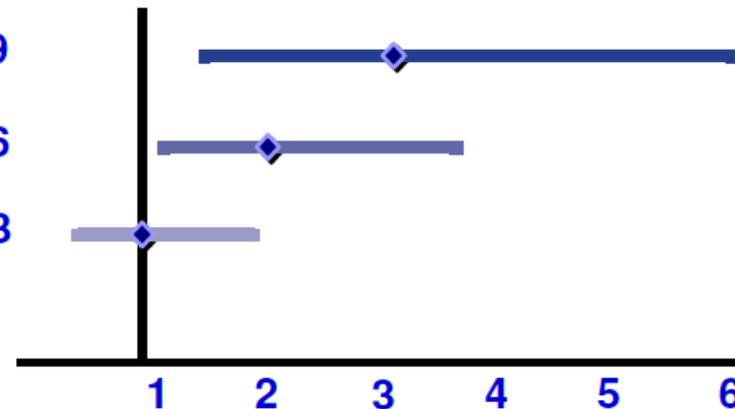
Renal Failure (WF 2)

PREDICT
-Score
levels

7-9

4-6

1-3



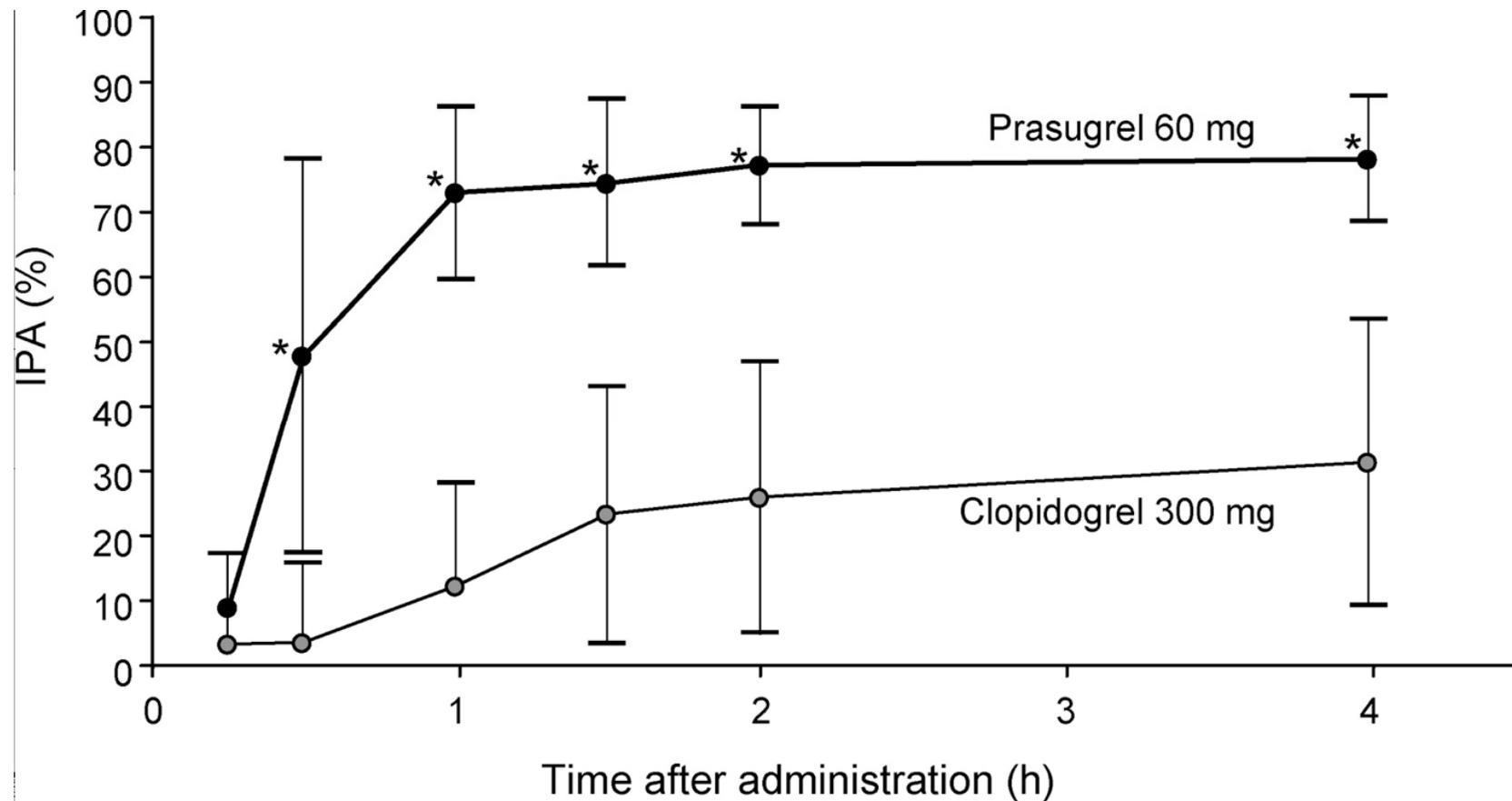
Odds Ratio + 95%CI for increased residual
platelet aggregation

Geisler T, et al J Thrombosis & Haemostasis 2008



Thrombozytenhemmung

Inhibition of platelet aggregation at 20 μ M ADP in crossover study in 68 healthy subjects receiving prasugrel 60 mg or clopidogrel 300 mg

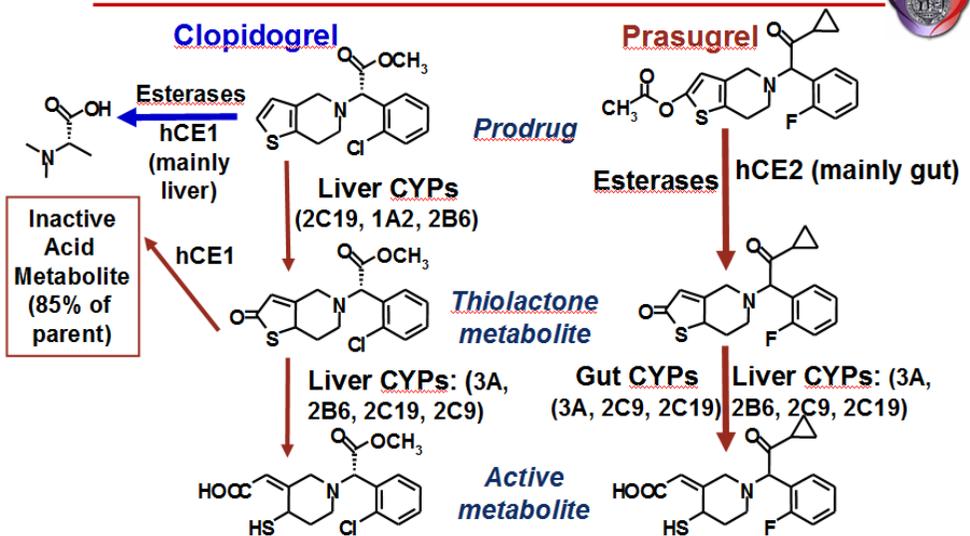




Thrombozytenaggregationshemmer

Stoffwechsel (Zuverlässigkeit der Wirkung)

Active Metabolite Formation



Kurihara A et al. *Drug Metab Rev* 2005;37(S2):99
Tang M et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;319:1467-1476

Farid NA et al. *Drug Metab Dispos* 2007;35:1096-1104
Rehmel JLF et al. *Drug Metab Dispos* 2006;34:600-607
Williams ET et al. *Drug Metab Dispos* 2008;36:1227-1232

Ticagrelor

Oraler Adenosin Diphosphat (ADP) Rezeptor-Antagonist¹

Thrombozytenaggregationshemmer
einer neuen chemischen Klasse:
Cyclo-pentyl-triazolo-pyrimidine
(CPTP)

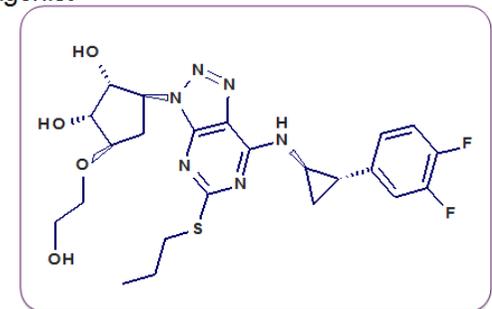
• kein Thienopyridin oder
ATP Analogon¹

Reversible Bindung

• Halbwertszeit ca. 7 Stunden²

• **Beachten!** Bei elektiven Operationen sollte Ticagrelor 7 Tage vor elektiver Operation abgesetzt werden, wenn kein thrombozytenfunktionshemmender Effekt gewünscht ist²

Primärer Eliminationsweg über hepatische Metabolisierung,
renale Ausscheidung spielt nur geringe Rolle²



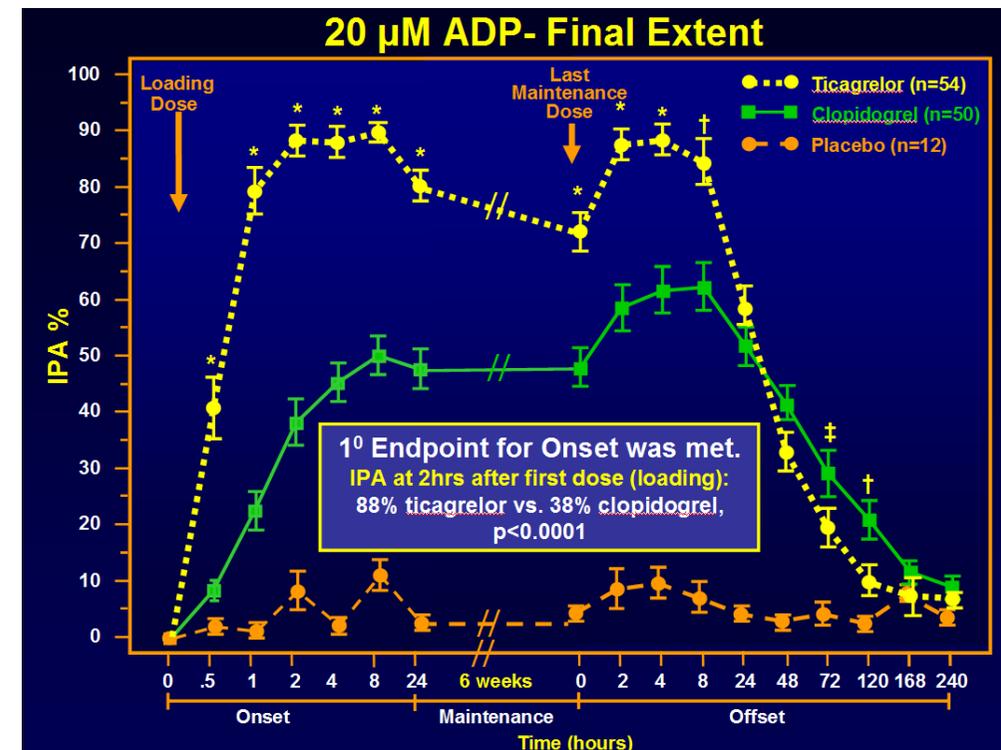
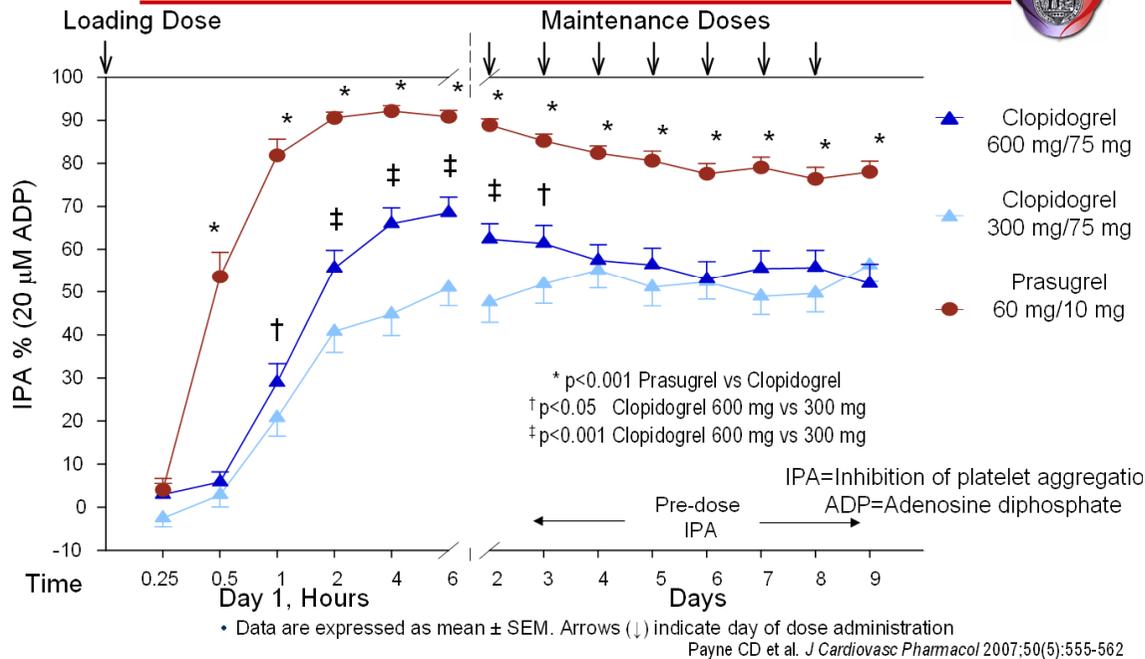
¹Mod. nach: Husted S et al. *Cardiovascular Therapeutics*: 27 (2009), 259-274 ²Fachinformation Brilique™, Stand: Dezember 2010



Thrombozytenaggregationshemmer

- Wirksamkeit (gemessene TAH)
- Kinetik On (Zeit bis zum Eintritt der Wirkung)
- Kinetik Off (Ticagrelor, Zeit bis zum Ende der Wirkung)

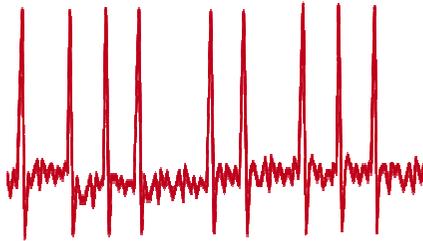
Inhibition of Platelet Aggregation in Healthy Volunteers





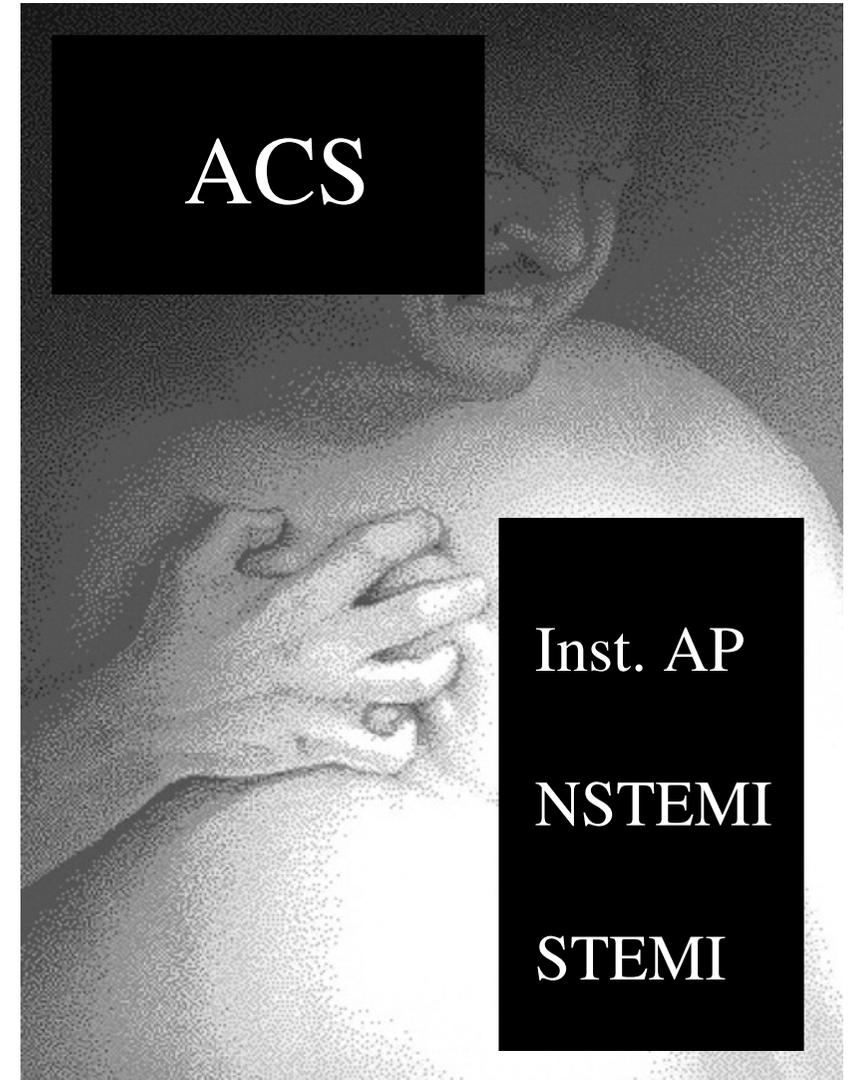
Optimale Antikoagulation bei Diabetes

- Stabile KHK
- Akutes Koronarsyndrom
- Vorhofflimmern



 **ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation**

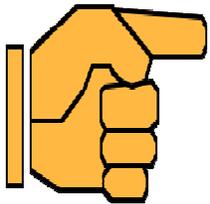
The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)





Stabile KHK

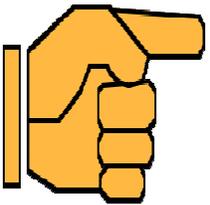
Differentialtherapie mit P2Y12-Antagonisten:



Triton-TIMI 38 und PLATO sind ACS-Studien!

Die Indikationsstellung für ASS/ Clopidogrel außerhalb des ACS bleibt auch bei Patienten mit DM+KHK unberührt:

Elektives Stenting, Drug Eluting Balloon, (bei VH-Flimmern), Clopidogrel bei ASS-Unverträglichkeit, pAVK, nach Schlaganfall, etc.



TRITON+PLATO und davon abgeleitete aktuelle Leitlinien (ESC 2011) beinhalten nur das akute Koronarsyndrom (ACS)



TRITON-TIMI 38

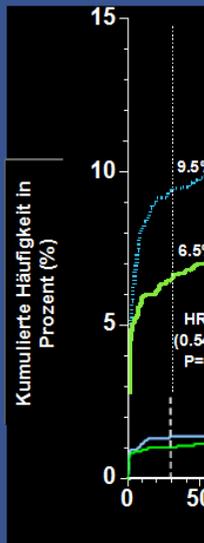
STEMI mit Prasugrel vs Clopidogrel



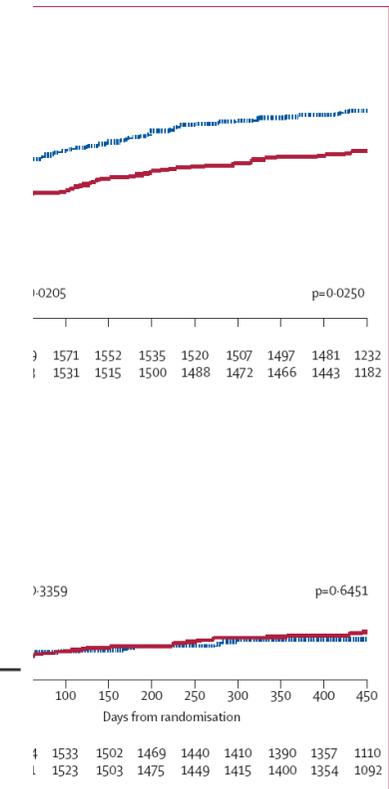
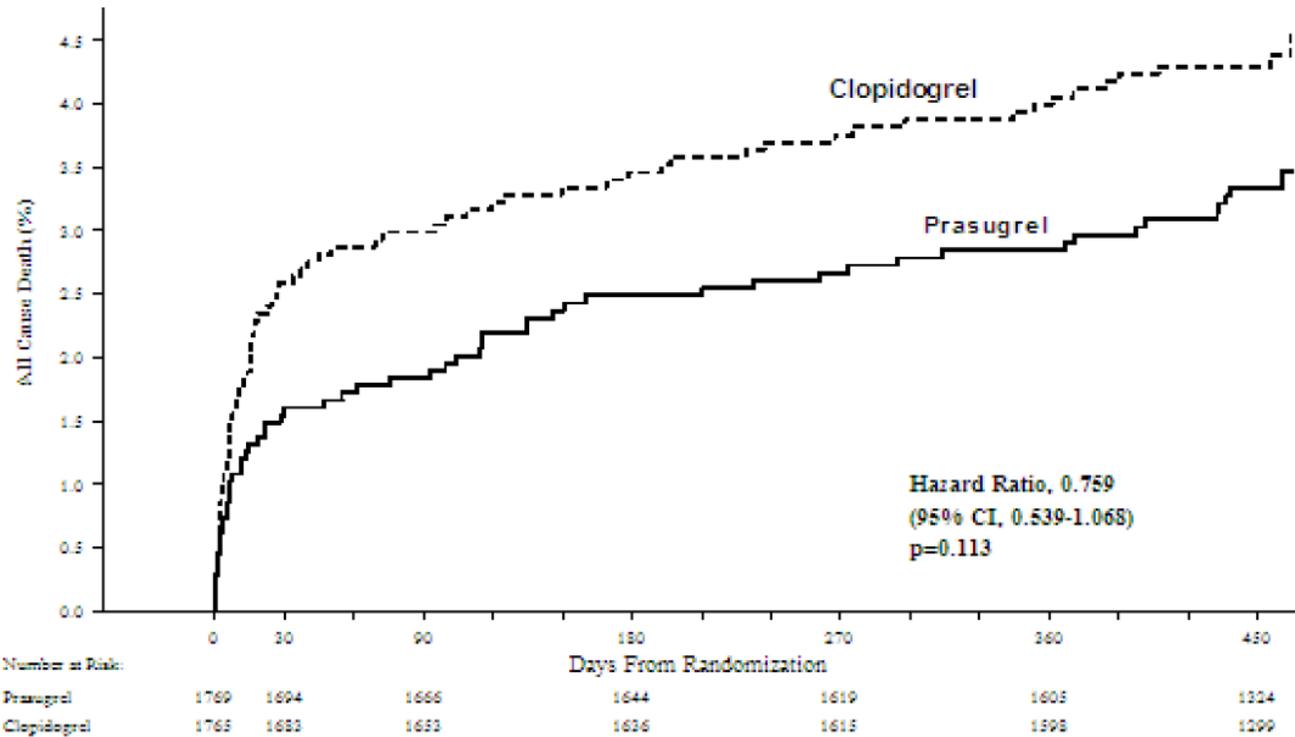
Figure 2. Kaplan-Meier Rates of CEC-Adjudicated All-Cause Death in STEMI Patients in TRITON-TIMI 38 (Data on file)

TRITON-TIMI

Primärer Endpunkt: kombiniertes Risiko für Mortalität und nicht letalen Myokardinfarkt



CABG = koronare Bypassoperation; KV = Kardiologie; Montalescot G, et al. Prasugrel compared with Clopidogrel in Patients with Acute Myocardial Infarction



Abbreviations: CEC = Clinical Events Committee; STEMI = ST-elevation myocardial infarction; TRITON-TIMI 38 = The Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction 38; CI = confidence interval.



TRITON-TIMI 38

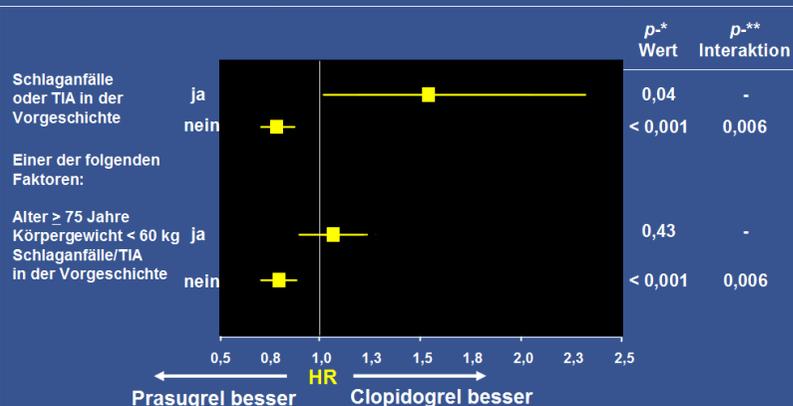
Prasugrel nur bei geplanter Intervention untersucht!

Prasugrel nur bei Alter <75 J., Gewicht >60kg, keine TIA/
Apoplex in der Anamnese

Triton TIMI 38 hat keine Vorbehandlung mit Clopidogrel/
Prasugrel zugelassen (außer bei STEMI und bekannter
Koronarmorphologie [ca. 25%]). Keine Daten abhängig von
Vorbehandlung verfügbar.

TRITON-TIMI 38: Post-hoc-Analysen des klinischen Netto-Nutzens in ausgewählten Untergruppen

(Tod jeglicher Ursache, MI, Schlaganfall, nicht CABG-assoziierte schwere Blutungen nach TIMI)



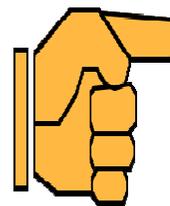
* Testet HR = 1,0 innerhalb der Untergruppen; ** Testet die Gleichheit des HR zwischen den Untergruppen

MI = Myokardinfarkt; HR = Hazard Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke

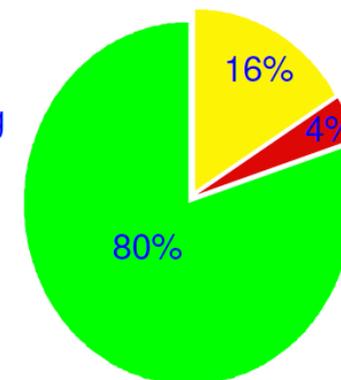
TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction; CABG = koronare Bypassoperation

Wiviott S. D. et al. *New Engl J Med* 2007;357:2001-2015

Age \geq 75 years or weight <60 kg:
No benefit with prasugrel 10 mg
(reduced maintenance dose
under investigation)



Majority of patients:
Significant benefit
with prasugrel 10 mg
(maintenance dose)



Prior stroke/TIA:
Avoid prasugrel

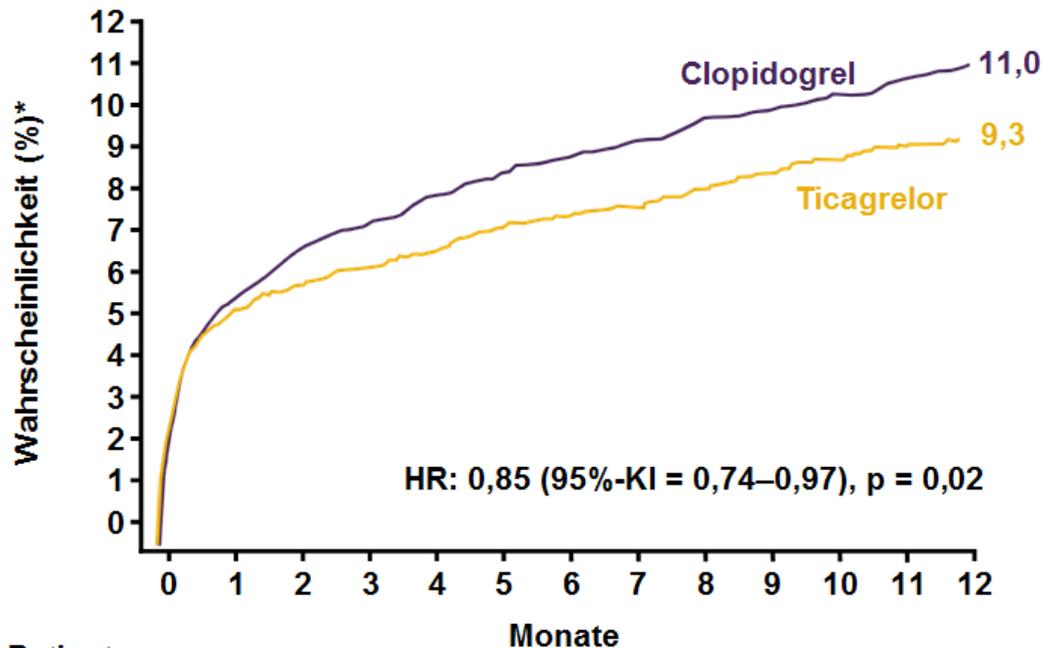


PLATO-STEMI

Ticagrelor vs. Clopidogrel



PLATO STEMI: Primärer Endpunkt: CV-Tod, MI oder Apoplex



Anz. Patienten	Monate						
Ticagrelor	4.201	3.887	3.834	3.732	3.011	2.297	1.891
Clopidogrel	4.229	3.892	3.823	3.730	3.022	2.333	1.868

PLATO STEMI: Primärer Wirksamkeitsendpunkt bei ausgewählten definierten Untergruppen

Merkmal	Hazard Ratio (95%-KI)	Gesamt Patienten	KM % nach 12 Monaten	CI	HR (95%-KI)	p-Wert (Interaktion)
Behandlungseffekt insgesamt						
Primärer Endpunkt	0,85 (0,74, 0,97)	8.430	9,3	11,0		
Definition von STEMI*						0,49
Persist. ST-Hebung	0,87 (0,74, 1,02)	6.284	8,9	10,4		
Linksschenkelblock (LSB)	0,89 (0,59, 1,34)	720	14,5	14,5		
Endgültige Diagnose (nur)	0,67 (0,44, 1,02)	886	8,4	12,5		
Vorgesehene Clopidogrel-Dosis ≤ 24 Std. nach Erstgabe						0,90
300 mg	0,84 (0,71, 0,99)	5.505	10,1	11,9		
600 mg	0,86 (0,67, 1,11)	2.922	7,9	9,3		
Zeit vom Index-Ereignis bis zur Therapie						0,89
<12 Stunden	0,86 (0,73, 1,03)	6.072	8,3	9,5		
≥12 Stunden	0,85 (0,67, 1,07)	2.270	12,0	14,2		

*Patienten mit LSB und ST-Hebung wurden als LSB gewertet

0,2 0,5 1,0 2,0

Ticagrelor better Clopidogrel better

Modifiziert nach: Steg G. AHA 2009; Präsentation verfügbar unter <http://www.clinicaltrialsresults.org/Slides/PLATO-STEMI.ppt> (letzter Zugriff Juli 2010).
Ticagrelor ist zur Zeit in Deutschland nicht zugelassen. Die Zulassung in der EU ist beantragt.

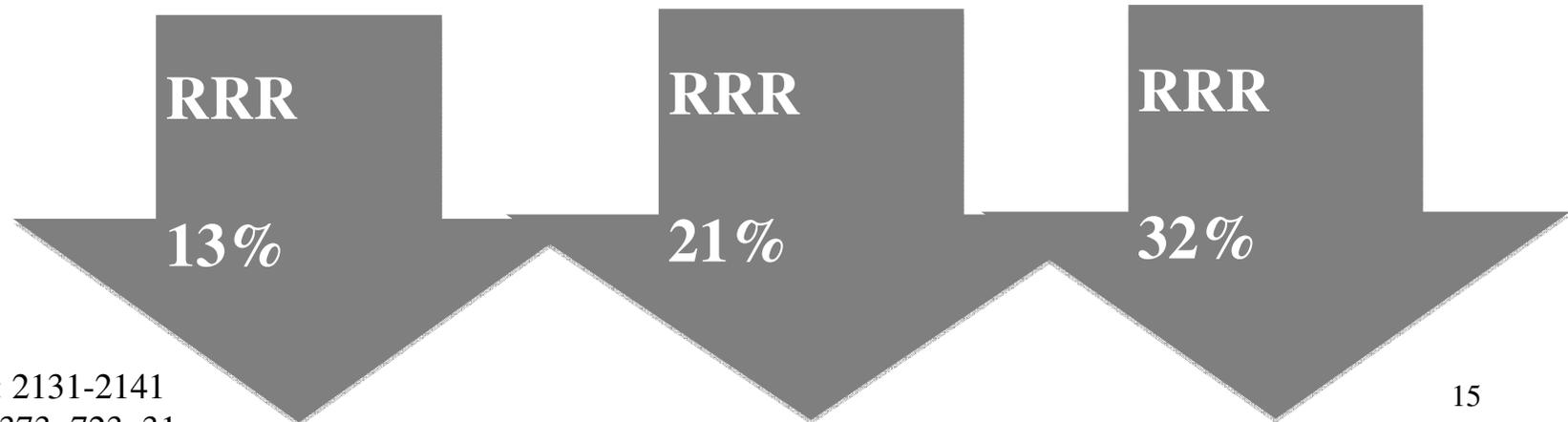
Modifiziert nach: Steg G. AHA 2009; Präsentation verfügbar unter <http://www.clinicaltrialsresults.org/Slides/PLATO-STEMI.ppt> (letzter Zugriff Juli 2010).
*Kaplan-Meier-Schätzer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall
Ticagrelor ist zur Zeit in Deutschland nicht zugelassen. Die Zulassung in der EU ist beantragt.



Studienvergleich

PLATO / TRITON-TIMI 38

	PLATO STEMI		TRITON STEMI 15 months		TRITON STEMI 30 days	
	Ticagrelor	Clopidogrel	Prasugrel	Clopidogrel	Prasugrel	Clopidogrel
	7544		3534		3534	
CV Death/MI/Stroke in %	9,4	10,8	10	12,4	6,5	9,5
n	331	384	174	216	115	166
p	0,07		0,0221		0,0017	
NNT			41		35	
HR	0,87		0,79		0,68	

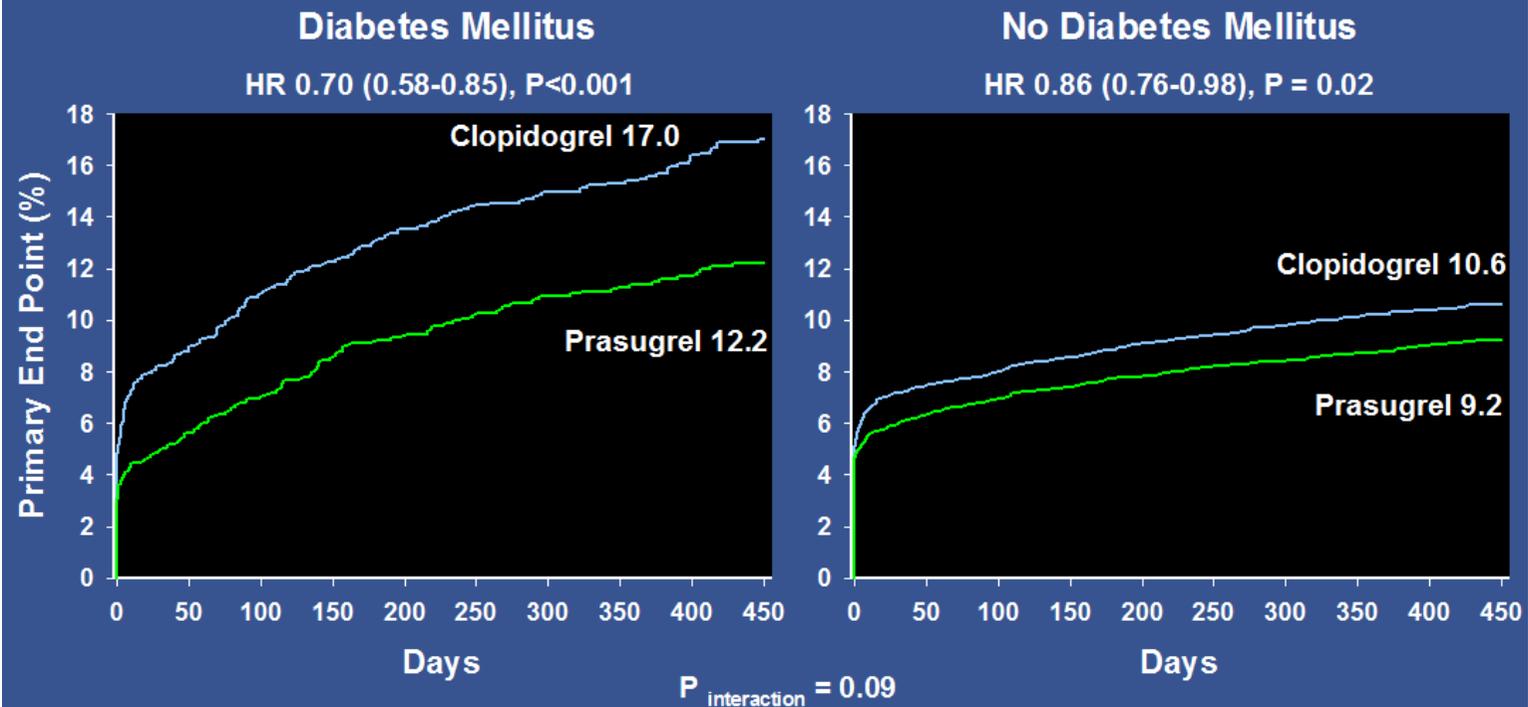




TRITON-TIMI 38

Diabetes - Subgruppe

Kaplan-Meier Curves for Prasugrel vs. Clopidogrel by DM Status: Primary End Point*



*The composite of cardiovascular death, nonfatal MI, or nonfatal stroke

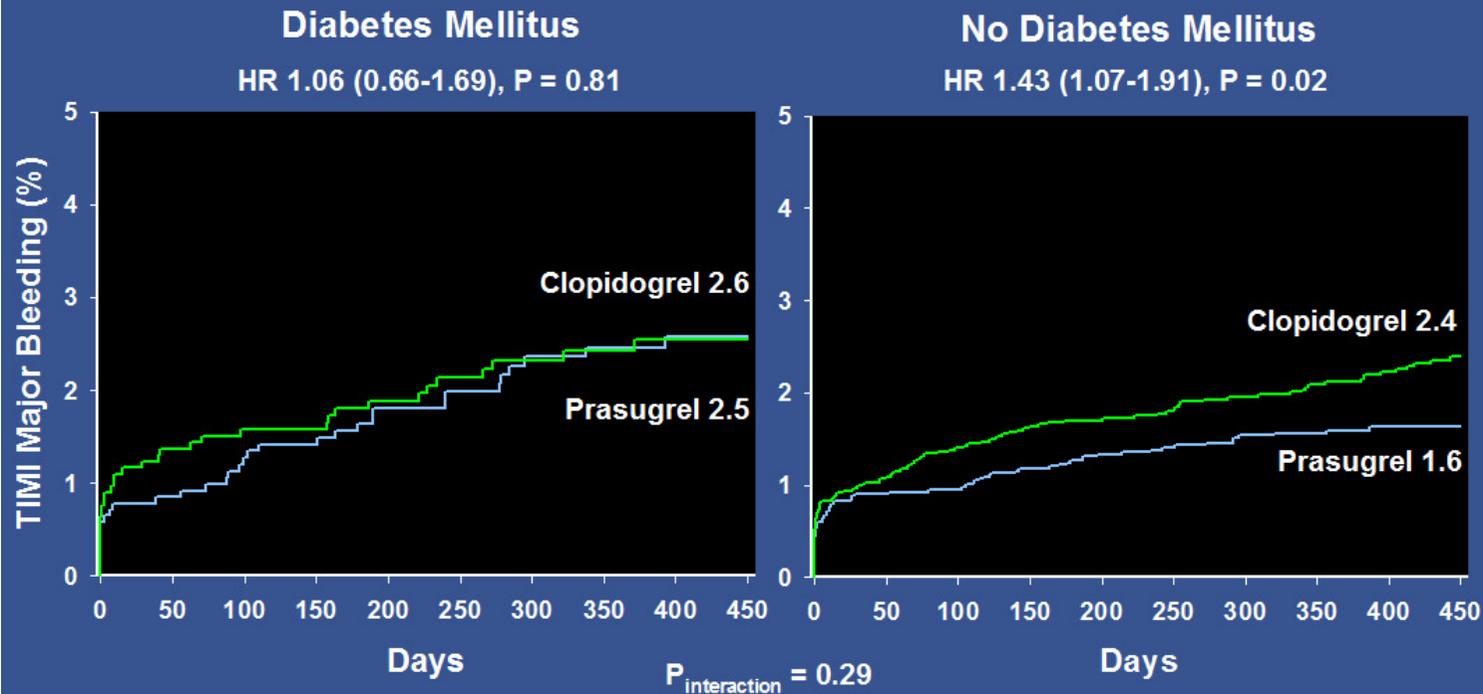
Wiviott SD, et al. *Circulation*. 2008;118(16):1626-1636

HR, hazard ratio; DM, diabetes mellitus; MI, myocardial infarction



Diabetes – Subgruppe Blutungskomplikationen

Kaplan-Meier Curves for Prasugrel vs. Clopidogrel by DM Status: Non-CABG TIMI Major Bleeding



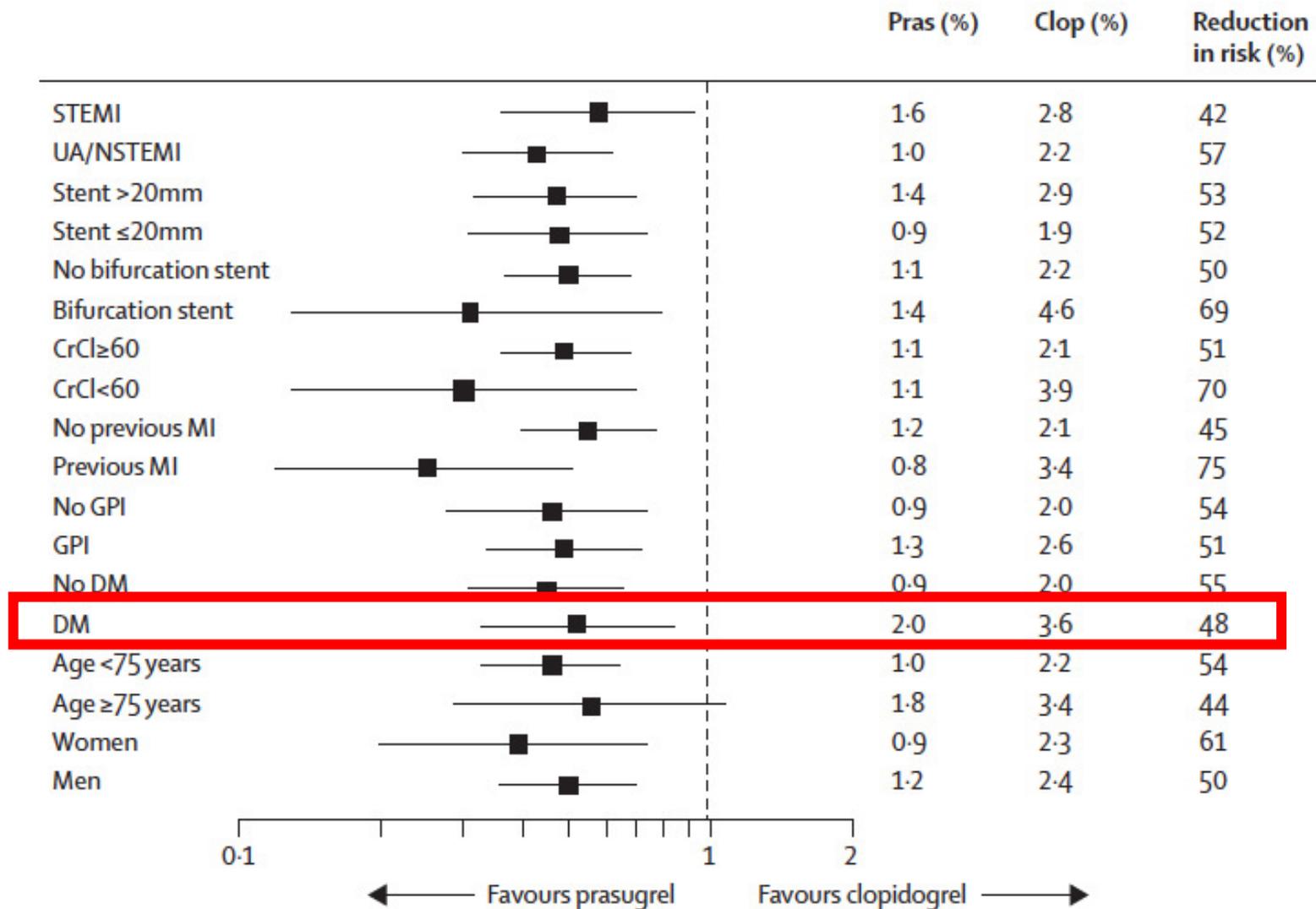
HR, hazard ratio; CABG, coronary artery bypass graft; DM, diabetes mellitus

Wiviott SD, et al. *Circulation*. 2008;118(16):1626-1636



TRITON-TIMI 38

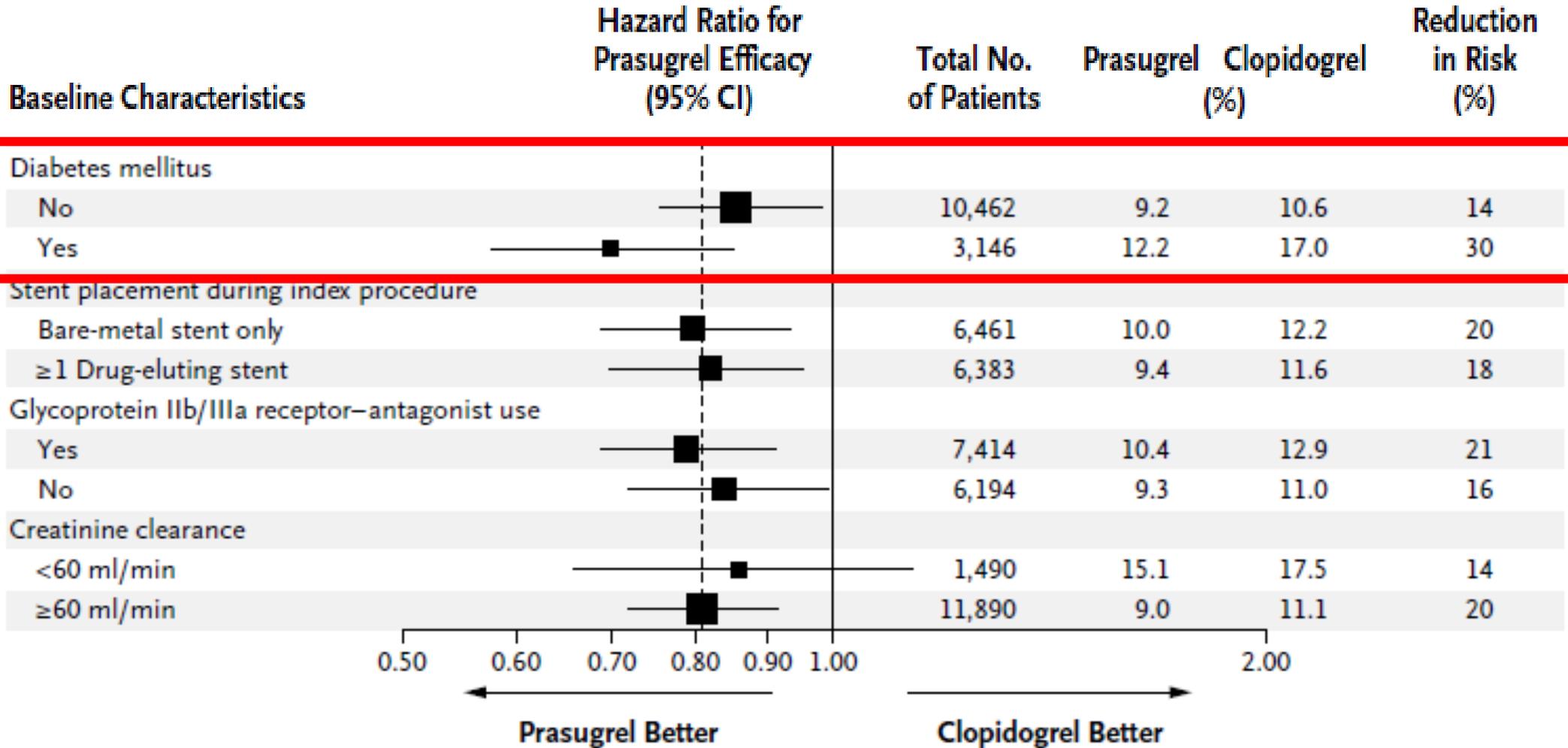
Stent-Thrombosen Risikoreduktion





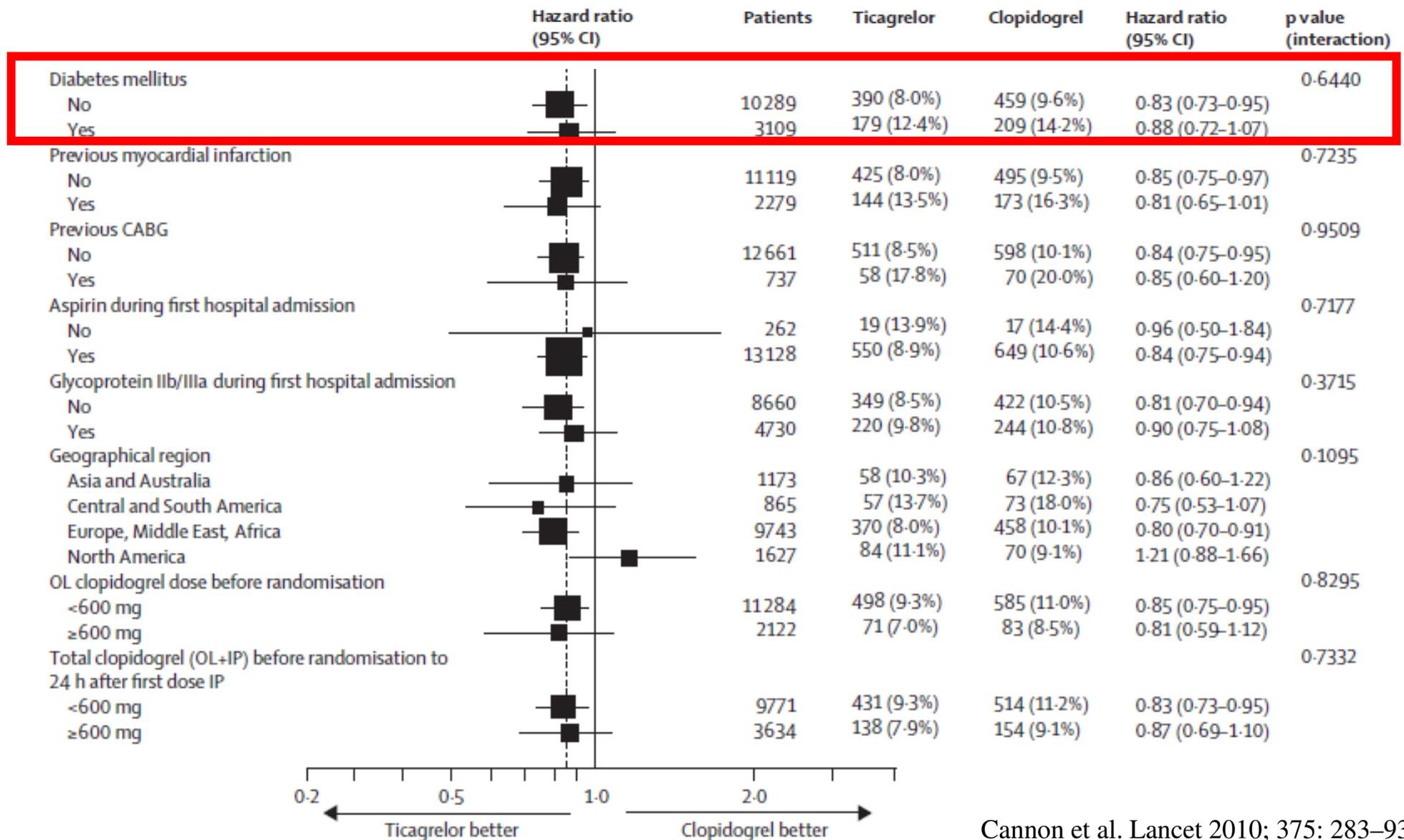
TRITON-TIMI 38

Diabetes - Subgruppenanalyse





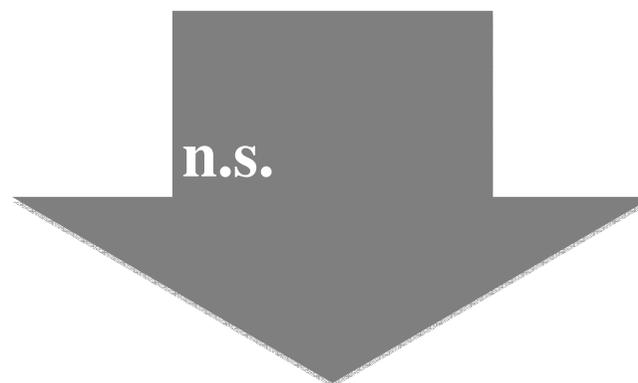
PLATO – Diabetes Subgruppenanalyse





Diabetes-Subgruppen

	PLATO Invasive Diabetes		TRITON Diabetes	
	3109		3146	
	Ticagrelor	Clopidogrel	Prasugrel	Clopidogrel
CV Death/MI/Stroke in %	12,4	14,2	12,2	17
n	179	209	267	459
p			<0,001	
NNT			21	
HR	0,88		0,7	





Fazit: TRITON + PLATO

- 2 große randomisierte Studien mit Überlegenheit von Prasugrel bzw. Ticagrelor gegenüber Clopidogrel bei ACS Subkollektiven
- Kritische Betrachtung erforderlich!
- Vorteile nach Studienlage:
 - Vorteile für Prasugrel (immer mit Intervention) bei **Diabetes**, STEMI, Stent-Thrombose, bei Gabe im HK-Labor.
 - Vorteile für Ticagrelor bei ACS mit positivem Trop T (auch mit Clopidogrel-Vorbehandlung), auch ohne Intervention, bei positivem Trop T, **vor OP**.



ESC- Leitlinien NSTEMI 2011

Recommendations for diabetic patients

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
All patients with NSTEMI-ACS should be screened for diabetes. Blood glucose levels should be monitored frequently in patients with known diabetes or admission hyperglycaemia.	I	C	-
Treatment of elevated blood glucose should avoid both excessive hyperglycaemia [10–11 mmol/L (>180–200 mg/dL)] and hypoglycaemia [<5 mmol/L (<90 mg/dL)].	I	B	251, 253
Antithrombotic treatment is indicated as in non-diabetic patients.	I	C	-
Renal function should be closely monitored following contrast exposure.	I	C	-
An early invasive strategy is recommended.	I	A	233, 255

Recommendations for oral antiplatelet agents

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Aspirin should be given to all patients without contraindications at an initial loading dose of 150–300 mg, and at a maintenance dose of 75–100 mg daily long-term regardless of treatment strategy.	I	A	107, 108
A P2Y ₁₂ inhibitor should be added to aspirin as soon as possible and maintained over 12 months, unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding.	I	A	110, 130, 132
A proton pump inhibitor (preferably not omeprazole) in combination with DAPT is recommended in patients with a history of gastrointestinal haemorrhage or peptic ulcer, and appropriate for patients with multiple other risk factors (<i>H. elicobacter pylori</i> infection, age ≥65 years, concurrent use of anticoagulants or steroids).	I	A	125–127
Prolonged or permanent withdrawal of P2Y ₁₂ inhibitors within 12 months after the index event is discouraged unless clinically indicated.	I	C	-
Ticagrelor (180-mg loading dose, 90 mg twice daily) is recommended for all patients at moderate-to-high risk of ischaemic events (e.g. elevated troponins), regardless of initial treatment strategy and including those pre-treated with clopidogrel (which should be discontinued when ticagrelor is commenced).	I	B	132
Prasugrel (60-mg loading dose, 10-mg daily dose) is recommended for P2Y ₁₂ -inhibitor-naïve patients (especially diabetics) in whom coronary anatomy is known and who are proceeding to PCI unless there is a high risk of life-threatening bleeding or other contraindications. ⁴	I	B	130
Clopidogrel (300-mg loading dose, 75-mg daily dose) is recommended for patients who cannot receive ticagrelor or prasugrel.	I	A	110, 146, 147
A 600-mg loading dose of clopidogrel (or a supplementary 300-mg dose at PCI following an initial 300-mg loading dose) is recommended for patients scheduled for an invasive strategy when ticagrelor or prasugrel is not an option.	I	B	108, 114, 115
A higher maintenance dose of clopidogrel 150 mg daily should be considered for the first 7 days in patients managed with PCI and without increased risk of bleeding.	IIa	B	108
Increasing the maintenance dose of clopidogrel based on platelet function testing is not advised as routine, but may be considered in selected cases.	IIb	B	124
Genotyping and/or platelet function testing may be considered in selected cases when clopidogrel is used.	IIb	B	119, 121
In patients pre-treated with P2Y ₁₂ inhibitors who need to undergo non-emergent major surgery (including CABG), postponing surgery at least for 5 days after cessation of ticagrelor or clopidogrel, and 7 days for prasugrel, if clinically feasible and unless the patient is at high risk of ischaemic events should be considered.	IIa	C	-
Ticagrelor or clopidogrel should be considered to be (re-) started after CABG surgery as soon as considered safe.	IIa	B	134
The combination of aspirin with an NSAID (selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAID) is not recommended.	III	C	-

ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)



Differentialtherapie bei ACS

Thrombozytenaggregationshemmung bei NSTEMI Leitlinien der ESC 2011

	STEMI	NSTEMI (Diabetes)	NSTEMI (kein Diabetes)	ACS (Trop T neg.)	vor ACB-OP
ASS 500mg/100mg	+	+	+	+	+
Prasugrel (60mg/10mg)	+	+			
Ticagrelor (180mg/2x90mg)	(+) [ohne PCI]	(+) [ohne PCI]	+		+
Clopidogrel (600mg/75mg)				+	

Clopidogrel als 2. Wahl wenn Prasugel/Ticagrelor kontraindiziert sind ²⁴



Preisvergleich für die Langzeittherapie

AID KLINIK | plavix | Finden | Erweiterte Suche

Home | Medibox | Zurück

Plavix® 75mg Filmtbl.
Verwandte Präparate laut ATC-Code anzeigen

Zuzahlungsstufe:	N2
öffentl. Apothekenpreis:	85,26 €
Zuzahlungsbetrag:	8,53 €
Pharmazentralnummer (PZN):	0051055

Plavix® 75mg 100 Filmtbl. N3 Ca. 1000 €/ Jahr

Inhalt:	100 Filmtabletten
Zuzahlungsstufe:	N3
öffentl. Apothekenpreis:	279,75 €
Zuzahlungsbetrag:	10,00 €
Pharmazentralnummer (PZN):	4129423

AID KLINIK | clopidogrel | Finden | Erweiterte Suche

Home | Medibox | Zurück

Clopidocard - 1 A Pharma 75 mg, Filmtbl.
Verwandte Präparate laut ATC-Code anzeigen

Zuzahlungsbetrag:	5,00 €
Pharmazentralnummer (PZN):	7050142

Clopidocard - 1 A Pharma 75mg 100 Filmtbl. N3 Ca. 250 €/ Jahr

Inhalt:	100 Filmtabletten
Zuzahlungsstufe:	N3
öffentl. Apothekenpreis:	64,49 €
Zuzahlungsbetrag:	6,45 €
Pharmazentralnummer (PZN):	7050159

AID KLINIK | brilique | Finden | Erweiterte Suche

Home | Medibox | Zurück

Brilique® 90 mg Filmtabletten
Verwandte Präparate laut ATC-Code anzeigen

Wirkstoff(e): Ticagrelor

Rezeptierbare Packungen (2)

Brilique® 90 mg 56 Filmtabletten

Inhalt:	56 Filmtabletten
Zuzahlungsstufe:	k.A.
öffentl. Apothekenpreis:	99,14 €
Pharmazentralnummer (PZN):	7560021

Brilique® 90 mg 100 Filmtabletten N3 Ca. 1200 €/ Jahr

Inhalt:	100 Filmtabletten
Zuzahlungsstufe:	N3
öffentl. Apothekenpreis:	169,46 €
Zuzahlungsbetrag:	10,00 €
Pharmazentralnummer (PZN):	7560038

AID KLINIK | efient | Finden | Erweiterte Suche

Home | Medibox | Zurück

Efient 10 mg Filmtabletten
Verwandte Präparate laut ATC-Code anzeigen

Zuzahlungsstufe:	N2
öffentl. Apothekenpreis:	89,31 €
Zuzahlungsbetrag:	8,93 €
Pharmazentralnummer (PZN):	9188896

Efient 10 mg 98 Filmtabletten N3 Ca. 1000 €/ Jahr

Inhalt:	98 Filmtabletten
Zuzahlungsstufe:	N3
öffentl. Apothekenpreis:	288,49 €
Zuzahlungsbetrag:	10,00 €
Pharmazentralnummer (PZN):	9188910

AID KLINIK | clopidogrel | Finden | Erweiterte Suche

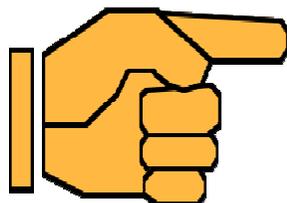
Home | Medibox | Zurück

Clopidogrel Arrow 75 mg Filmtabletten
Verwandte Präparate laut ATC-Code anzeigen

Inhalt:	28 Filmtabletten
Zuzahlungsstufe:	N2
öffentl. Apothekenpreis:	58,75 €
Zuzahlungsbetrag:	5,88 €
Pharmazentralnummer (PZN):	5511024

Clopidogrel Arrow 75mg 100 Filmtbl. N3 Ca. 200 €/ Jahr

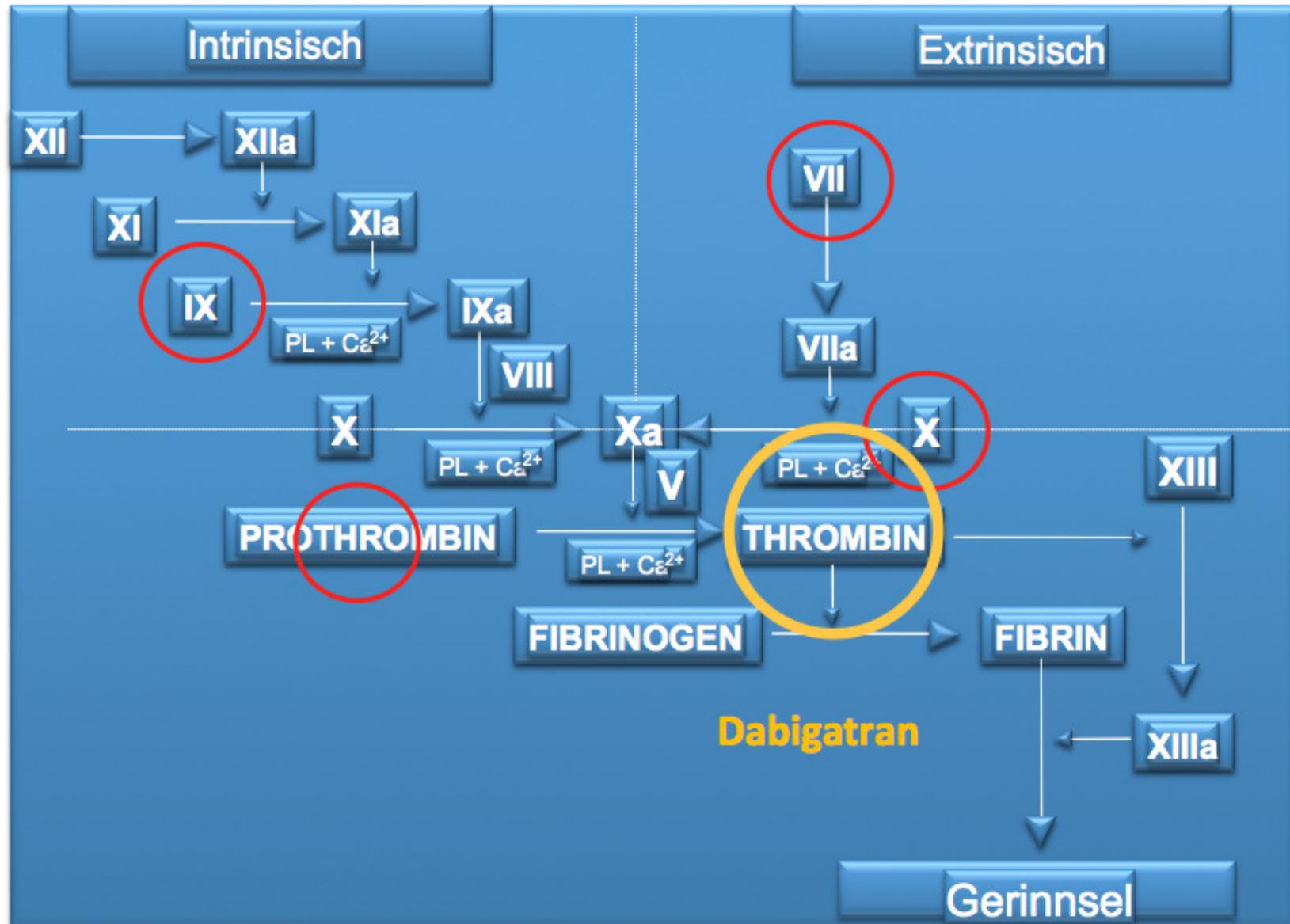
Inhalt:	100 Filmtabletten
Zuzahlungsstufe:	N3
öffentl. Apothekenpreis:	49,99 €
Zuzahlungsbetrag:	5,00 €
Pharmazentralnummer (PZN):	5373591



**Akuttherapie mit Ticagrelor/Prasugrel,
Langzeittherapie nach ACS mit Clopidogrel?**



Dabigatran bei DM + aFib

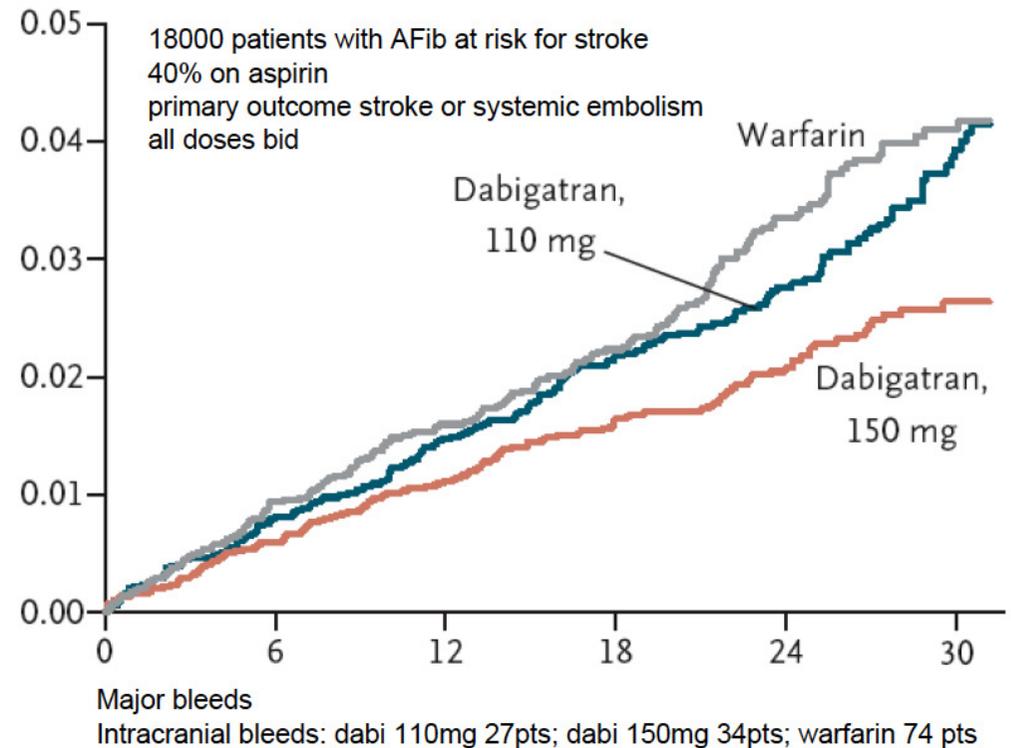
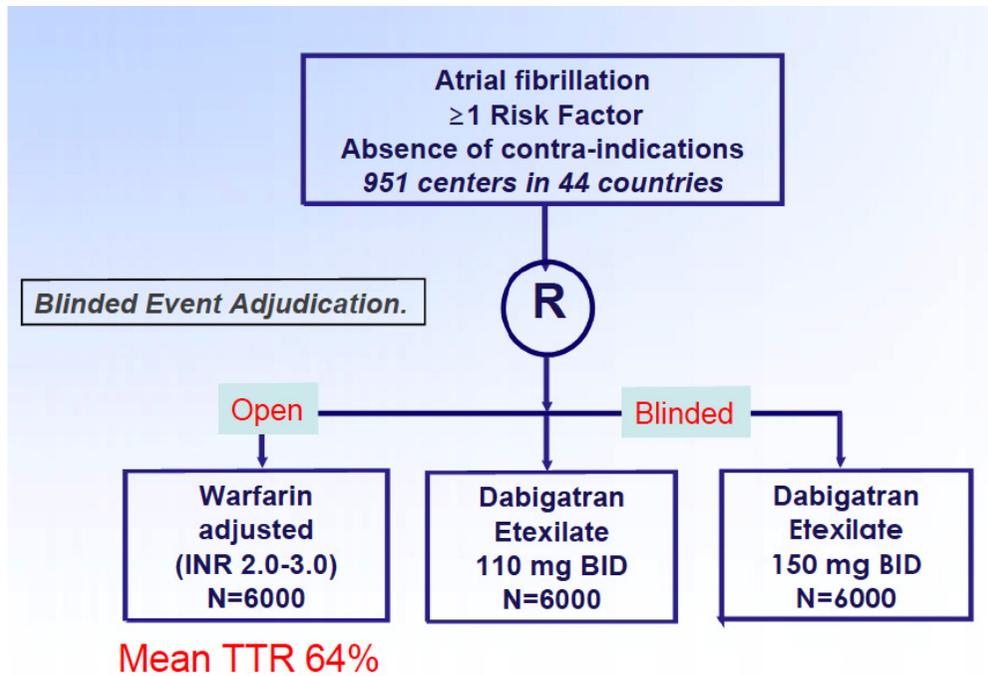




RELY-Studie

Dabigatran vs Warfarin

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

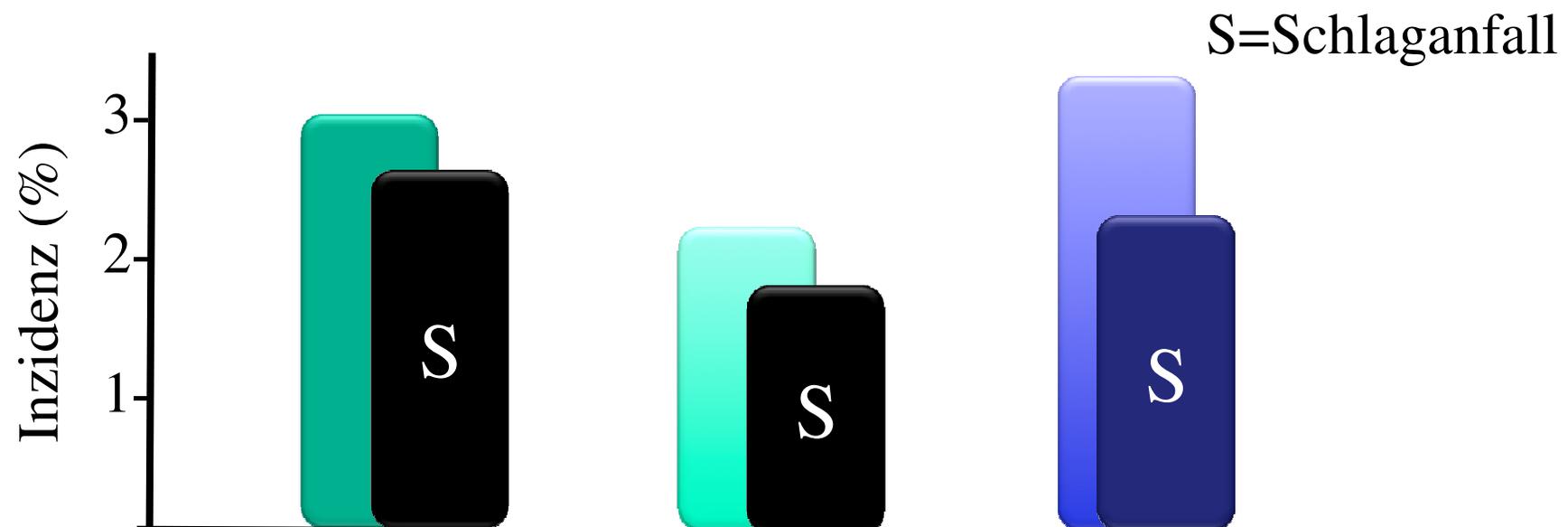




RELY-Studie

Dabigatran vs. Warfarin

Kombinierter primärer Endpunkt (Apoplex oder per. Embolie)



Number needed to treat, um einen Apoplex zu verhindern
Dabigatran vs. Warfarin

172

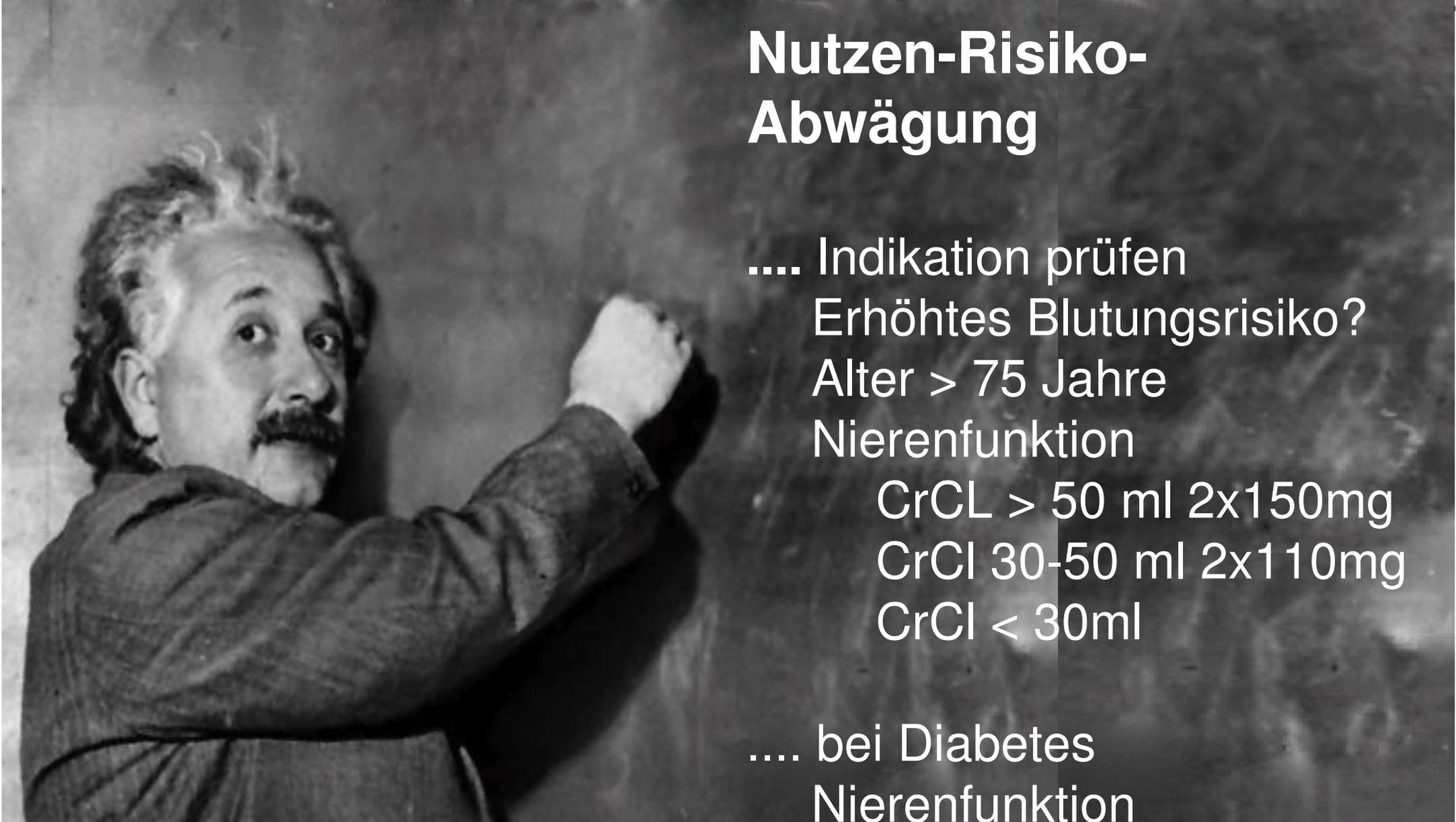


Fazit: Dabigatran bei DM

Nutzen-Risiko- Abwägung

.... Indikation prüfen
Erhöhtes Blutungsrisiko?
Alter > 75 Jahre
Nierenfunktion
CrCL > 50 ml 2x150mg
CrCl 30-50 ml 2x110mg
CrCl < 30ml

.... bei Diabetes
Nierenfunktion





**Download der Vorträge unter:
www.antonius-koeln.de**

St. Antonius
Krankenhaus
**Kardio-Diabetes
Zentrum**