

Komentarz. Bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa prasugrelu i tikagreloru w ostrych zespołach wieńcowych — dlaczego potrzebne są dalsze analizy?

The commentary. Direct comparison of the efficacy and safety of prasugrel and ticagrelor in acute coronary syndromes — why more analysis is needed?

dr hab. n. med. Bartosz Hudzik^{1, 2}, prof. dr hab. n. med. Mariusz Gąsior¹

¹III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Zakład Profilaktyki Chorób Sercowo-Naczyniowych Katedry Profilaktyki Chorób Metabolicznych Wydziału Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

W leczeniu zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) preferowanymi inhibitorami P2Y₁₂ są prasugrel (dawka nasycająca 60 mg, dawka podtrzymująca 10 mg raz/d. doustnie [*p.o.*, *per os*]) oraz tikagrelor (dawka nasycająca 180 mg, dawka podtrzymująca 90 mg 2 ×/d. *p.o.*). Leki te charakteryzują się szybszym początkiem działania, większą siłą działania oraz lepszymi klinicznymi wynikami leczenia niż kłopidogrel (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych A). Kłopidogrel należy zastosować, gdy te dwa leki są niedostępne lub przeciwwskazane. Leki te należy podać przed przeprowadzeniem przeszłokornej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) (lub najpóźniej w momencie PCI) [1]. Natomiast u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia ST (NSTEMI-ACS, *ST-segment elevation acute coronary syndromes*) zaleca się podanie [2]:

- prasugrelu u pacjentów nieotrzymujących wcześniej inhibitora receptora P2Y₁₂, u których zamierza się wykonać PCI (dawka nasycająca 60 mg, dawka podtrzymująca 10 mg/d.) (I B);
- tikagreloru niezależnie od wcześniejszego leczenia inhibitorem receptora P2Y₁₂ (dawka nasycająca 180 mg, dawka podtrzymująca 90 mg 2 × d.) (I B);
- kłopidogrelu (dawka nasycająca 600 mg, dawka podtrzymująca 75 mg/d.) tylko wtedy, gdy prasugrel lub tikagrelor nie są dostępne lub są przeciwwskazane (I B).

Wskazania te ustalono na podstawie dużych, randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano skuteczność prasugrelu w porównaniu z kłopidogrelem (TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing*)) i tikagrelorem w porównaniu z kłopidogrelem (PLATO, *Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) u pacjentów z ACS [3, 4].

Do tego roku dysponowaliśmy tylko jednym, małym badaniem randomizowanym, w którym porównano bezpośrednio (badanie typu *head-to-head*) skuteczność i bezpieczeństwo tikagreloru i prasugrelu. W badaniu PRAGUE-18 (*Comparison of Prasugrel and*

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Bartosz Hudzik
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Śląskie Centrum Chorób Serca
ul. Skłodowskiej-Curie 9, 41–800 Zabrze
e-mail: bartekh@mp.pl

Tabela 1. Podsumowanie wyników badania ISAR-REACT 5. Na podstawie: [7]

Punkt końcowy	Tikagrelor	Prasugrel	HR (95% CI)
Pierwszorzędowy punkt końcowy	9,3%	6,9%	1,36 (1,09–1,70)
Zgon	4,5%	3,7%	1,23 (0,91–1,68)
Zawał serca	4,8%	3,0%	1,63 (1,18–2,25)
Udar mózgu	1,1%	1,0%	1,17 (0,63–2,15)
Krwawienia BARC 3–5	5,4%	4,8%	1,12 (0,83–1,51)

BARC — *Bleeding Academic Research Consortium*; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

Ticagrelor in the Treatment of Acute Myocardial Infarction) analizie poddano skuteczność i bezpieczeństwo prasugrelu i tikagreloru stosowanych u pacjentów ze STEMI i poddanych PCI [5, 6]. Do badania włączono 1230 osób, które zostały przydzielone losowo do grupy otrzymującej prasugrel i do grupy otrzymującej tikagrelor. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy obejmował: zgon, ponowny zawał serca, pilną ponowną rewaskularyzację tego samego naczynia, udar mózgu, krwawienie wymagające transfuzji i przedłużoną hospitalizację, które wystąpiły w ciągu 7 dni od STEMI. Na drugorzędowy punkt końcowy składały się: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem i udar mózgu w ciągu 30 dni od zawału serca. Mimo tego, że do badania nie włączono dużej liczby pacjentów, to przerwano je przed założonym czasem, ponieważ wstępne wyniki nie wykazały żadnych istotnych statystycznie różnic między grupami, zarówno w wystąpieniu pierwszorzędowego (4,0% w grupie leczonej prasugrelem i 4,1% w grupie leczonej tikagrelorem; $p = 0,939$), jak i drugorzędowego punktu końcowego (2,7% i 2,5%; $p = 0,864$). Ograniczeniami badania były między innymi mała populacja pacjentów poddanych randomizacji, szerokie przedziały ufności, a także 7-dniowy okres obserwacji do wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego. Na 634 pacjentów zakwalifikowanych do grupy przyjmującej prasugrel 28 zamieniło lek na kłopidogrel w ciągu 7 dni od STEMI, a kolejnych 135 — między 7. a 30. dniem od zawału. W przypadku tikagreloru na 596 pacjentów było to odpowiednio 29 i 185 pacjentów.

W tym roku na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) w Paryżu ogłoszono wyniki badania ISAR REACT 5 (*The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment*). Jednocześnie wyniki tego badania zostały opubli-

cowane na łamach „*New England Journal of Medicine*” [7]. Badanie to, zainicjowane przez badaczy (*investigator-initiated*), było randomizowanym, wielośrodkowym, otwartym badaniem IV fazy. Badanie zaprojektowano, aby wykazać przewagę tikagreloru (*superiority*) nad prasugrelem, natomiast stwierdzono przewagę (*superiority*) prasugrelu nad tikagrelorem w zakresie występowania złożonego punktu końcowego składającego się ze zgonu, zawału serca lub udaru mózgu w ciągu roku od randomizacji u pacjentów z ACS. Różnica ta wynikała głównie z częstości występowania zawału serca w obu grupach, która jednak jest trudna do wytłumaczenia, mając na uwadze dostępne dane literaturowe. Jednocześnie przewaga w zakresie skuteczności nie była związana ze wzrostem ryzyka krwawienia (podobne bezpieczeństwo) (tab. 1). Jednak bezwzględna różnica między badanymi grupami (15 epizodów krwawień) jest trudna do interpretacji, zwłaszcza gdy weźmie się pod uwagę fakt, że 233 z 2006 pacjentów (12%) z grupy leczonej prasugrelem oraz tylko 23 z 2012 pacjentów (1%) z grupy leczonej tikagrelorem wyłączono z tej analizy bez podania przyczyny.

Do badania włączono 4018 pacjentów z ACS, u których zaplanowano strategię inwazyjną, w tym 41,1% pacjentów ze STEMI, 46,2% z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) oraz 12,7% z niestabilną chorobą wieńcową. Przeszkórnej interwencji wieńcowej poddano 84% pacjentów, pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (CABG, *coronary artery bypass grafting*) — 2%, a 14% leczono zachowawczo. Do grupy leczonej prasugrelem przydzielono 2006 pacjentów, natomiast do grupy leczonej tikagrelorem — 2012 pacjentów. Przy wypisaniu ze szpitala niecałe 80% pacjentów otrzymywało lek, do którego zostali losowo przydzieleni (1602 z 2012 pacjentów otrzymało przy wypisaniu tikagrelor oraz 1596 z 2006

pacjentów otrzymało przy wypisaniu prasugrel). Po 12 miesiącach obserwacji odsetek odstawienia badanego leku wynosił 15,2% (243 pacjentów) w przypadku tikagreloru i 12,5% (199 pacjentów) w przypadku prasugrelu.

Zaletami badania ISAR-REACT 5 są bezpośrednia analiza obu leków (*head-to-head*) oraz fakt niesponsorowania badania przez przemysł farmaceutyczny (*investigator initiated*). Należy jednak pamiętać o tym, by wyniki te interpretować, biorąc pod uwagę ograniczenia badania: otwarty plan badania (*open label*), brak ścisłej kontroli nad stosowaniem i odstawieniem leku w trakcie obserwacji odległej, brak informacji dotyczącej epizodów krwawienia podczas obserwacji odległej w odniesieniu do niektórych pacjentów (*lost to follow-up*) (1,1% pacjentów w grupie leczonej tikagrelorem oraz aż 11,6% pacjentów w grupie leczonej prasugrelem), trudności w określeniu stosunku korzyść/ryzyko u pacjentów z różnym rodzajem ACS (STEMI/NSTEMI/dławica piersiowa [UA, *unstable angina*]), u których zastosowano różne strategie

podawania badanych leków (przed koronarografią i po niej), brak istotności pod względem skuteczności w analizie *on treatment*. Ponadto duże wątpliwości powinno wzbudzić porównanie wyników badania ISAR-REACT 5 z wynikami wcześniej przeprowadzonych badań klinicznych, w których badane grupy były wielokrotnie większe. Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu ISAR-REACT 5 i w badaniu PLATO (18 624 pacjentów) była podobna i wynosiła odpowiednio 9,3% oraz 9,8% wśród pacjentów leczonych tikagrelorem. Natomiast porównanie wyników badania ISAR-REACT 5 oraz badania TRITON-TIMI 38 (13 608 pacjentów) wskazuje, że częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego wynosiła, odpowiednio, 6,9% oraz 9,9% (tab. 2). Tak znaczna różnica może zaskakiwać i jest obecnie trudna do wyjaśnienia. Pomimo międzynarodowego charakteru badania należy wskazać, że było ono przeprowadzone tylko w dwóch krajach europejskich, a w dodatku z nierównomierną rekrutacją (Niemcy — 21 ośrodków;

Tabela 2. Porównanie danych klinicznych dotyczących tikagreloru i prasugrelu w badaniach ISAR-REACT 5, PLATO i TRITON-TIMI 38. Na podstawie: [3, 4, 7]

Cecha kliniczna	ISAR-REACT 5		PLATO	TRITON-TIMI 38
	Tikagrelor	Prasugrel	Tikagrelor	Prasugrel
Wiek (lata)	64,5 ± 12,0	64,6 ± 12,1	62	61 (53–69)
Płeć, K	23,8	23,8	28,4	25
Rozpoznanie:				
• STEMI	41,4	40,9	37,5	26
• NSTEMI	46,2	46,1	42,9	NSTE-ACS 74,0
• UA	12,4	13,0	16,6	
Nadciśnienie tętnicze	71,3	69,1	65,8	64
Hiperlipidemia	58,7	58,1	46,6	56
Cukrzyca	23,0	21,4	24,9	23
Przebyty zawał serca	15,5	16,0	20,4	18
Przebyte PCI	22,5	23,1	13,6	
Przebyte CABG	5,7	6,5	5,7	8
Leczenie — PCI	83,4	84,8	60,9	99
Stent			60,4	94
Zgon CV/zawał/udar mózgu	9,3	6,9	9,8	9,9
Zgon CV	3,2	3,0	4,0	2,1
Zawał serca	4,8	3,0	5,8	7,3
Udar mózgu	1,1	1,0	1,5	1,0
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	4,5	3,7	4,5	3,0
Zakrzepica w stencie	1,3	1,0	2,2	1,1

K — kobiety; STEMI (*ST-segment elevation myocardial infarction*) — zawał serca z uniesieniem odcinka ST; NSTEMI (*ST-segment elevation myocardial infarction*) — zawał serca bez uniesienia odcinka ST; UA (*unstable angina*) — dławica piersiowa; NSTEMI-ACS (*ST-segment elevation acute coronary syndromes*) — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszczepowa interwencja wieńcowa; CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; CV (*cardiovascular*) — sercowo-naczyniowy

Włochy — 2 ośrodki). Kolejnym elementem, który może wpływać na ocenę wyników badania, jest stosowanie się do zaleceń (*adherence*) w czasie obserwacji odległej. Aż w 83% przypadków przeprowadzono jedynie rozmowy telefoniczne, tylko 10% pacjentów odbyło wizyty szpitalne lub ambulatoryjne, a w 7% przypadków zastosowano list do zebrania danych. Co więcej, badacze nie gwarantowali dostępu do badanych leków. Pacjenci sami wykupywali komercyjnie dostępne leki. Nieprzestrzeganie (*non-adherence*) zaleceń na poziomie 0,9% w odniesieniu do prasugrelu i 0,4% w odniesieniu do tikagreloru może się zatem wydawać zbyt optymistyczne, zważywszy na metodologię uzyskiwania danych w trakcie obserwacji odległej. Biorąc pod uwagę leki, które pacjenci rzeczywiście otrzymali przy wypisaniu ze szpitala (analiza *on treatment*), częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego była podobna w obu grupach i wynosiła 92 na 1602 w grupie leczonej tikagrelorem i 71 na 1596 w grupie leczonej prasugrelem (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 1,34, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,98–1,82).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że badanie ISAR-REACT 5 wnosi nowe informacje do codziennej praktyki klinicznej. Jednak w tej chwili, biorąc pod uwagę istotne ograniczenia metodologiczne badania, nie można go uznać za przełomowe. Dopiero wtedy, gdy wyniki tego badania zostaną powtórzone i zwalidowane w kolejnych analizach, będzie można powiedzieć, że mogą stać się podstawą do zmiany wytycznych postępowania w ACS. Jednak wydaje się, że nieszybko przeprowadzi się kolejne badanie randomizowane służące porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa tikagreloru i prasugrelu ze względu na bardzo duże koszty (badania niesponsorowane przez przemysł farmaceutyczny) oraz brak zainteresowania przemysłu farmaceutycznego przeprowadzeniem takich badań. Dlatego logicznym wydaje się wykonanie analiz na podstawie rejestrów metodą *propensity score*

matching. Ostatnio zastosowanie takich badań opartych na rejestrach przyciąga coraz większą uwagę w medycynie, ponieważ pozwala odpowiedzieć na pytania dotyczące badań porównawczych dotyczących skuteczności w warunkach codziennej praktyki (*real world*), głównie ze względu na ich niski koszt, lepsze przełożenie wyników na populację ogólną, szybką rekrutację kolejnych pacjentów i potencjalną kompletność obserwacji w porównaniu z konwencjonalnymi randomizowanymi próbami klinicznymi. Dla kardiologów interwencyjnych w naszym kraju ważne jest przeprowadzenie analizy wśród chorych leczonych tylko PCI i wypisanych ze szpitala na leczeniu prasugrelem lub tikagrelorem.

Piśmiennictwo

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39(2): 119–177, doi: [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393), indexed in Pubmed: 28886621.
2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40(2): 87–165, doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394), indexed in Pubmed: 30165437.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357(20): 2001–2015.
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361(11): 1045–1057, doi: [10.1056/NEJMoa0904327](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327), indexed in Pubmed: 19717846.
5. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. PRAGUE-18 Investigators, PRAGUE-18 Study Group. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation*. 2016; 134(21): 1603–1612, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823), indexed in Pubmed: 27576777.
6. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. PRAGUE-18 Study Group. 1-year outcomes of patients undergoing primary angioplasty for myocardial infarction treated with prasugrel versus ticagrelor. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(4): 371–381, doi: [10.1016/j.jacc.2017.11.008](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.008), indexed in Pubmed: 29154813.
7. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019; 381(16): 1524–1534, doi: [10.1056/NEJMoa1908973](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973), indexed in Pubmed: 31475799.