

Kombinierte Plättchenhemmer nur für Raucher?

m -- Gagne JJ, Bykov K, Choudhry NK et al. Effect of smoking on comparative efficacy of antiplatelet agents: systematic review, meta-analysis, and indirect comparison. *BMJ* 2013 (17. September); 347: f5307

[\[LINK\]](#)

Zusammenfassung: Peter Ritzmann

Thrombozytenaggregationshemmer reduzieren bei atheromatösen Gefässveränderungen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Verschiedene Studien fanden, dass z.B. bei einem akuten Koronarsyndrom die Kombination von Acetylsalicylsäure (ASS; Aspirin® Cardio u.a.) mit einem weiteren Plättchenhemmer wie Clopidogrel (Plavix® u.a.), Prasugrel (Efient®) oder Ticagrelor (Brilique®) wirksamer vor kardiovaskulären Ereignissen schützt als ASS allein. Untergruppen-Analysen der randomisierten Studien fanden wiederholt, dass der Zusatznutzen durch eine kombinierte Plättchenhemmung bei Rauchenden grösser zu sein scheint als bei Nichtrauchenden. In einer Meta-Analyse der randomisierten Studien zu diesem Thema wurde versucht, diese Beobachtung zu erhärten und Hinweise auf ihre Ursache zu finden.

In die Hauptanalyse eingeschlossen wurden neun grosse Studien mit 2'040 bis 25'074 Teilnehmenden (insgesamt 74'489 Personen), in denen Clopidogrel mit ASS, eine Kombination von Clopidogrel/ASS mit ASS allein oder eine höhere mit einer niedrigeren Clopidogrel-Dosis verglichen wurden. Gemäss einer Meta-Analyse dieser Studien führte die intensivere Plättchenhemmung bei Rauchenden zu einer 25%igen Reduktion eines kombinierten Endpunktes von Tod an kardiovaskulärer Krankheit, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Bei den Nichtrauchenden war die Reduktion mit 8% hingegen deutlich kleiner. Zumindest in einer Studie fand sich auch ein grösseres Blutungsrisiko für Rauchende unter der kombinierten Plättchenhemmung. Zwei Studien, in denen eine Kombination von Prasugrel und ASS mit einer Kombination Clopidogrel/ASS verglichen wurde (zusammen 20'788 Teilnehmende), zeigten ebenfalls eine grössere relative Risikoreduktion bei den Rauchenden als bei den übrigen Teilnehmenden (29% gegenüber 8% für Prasugrel gegenüber Clopidogrel). Und schliesslich gehen auch die Resultate einer Studie mit 14'507 Teilnehmenden, in der Ticagrelor mit Clopidogrel verglichen wurde, in die gleiche Richtung. Eine grössere relative Risikoreduktion gegenüber Clopidogrel fand sich bei Rauchenden (17% gegenüber 11%).

Diese Analyse spricht dafür, dass sich Wirksamkeit (und vermutlich auch Blutungsrisiko) von Plättchenhemmern bei Rauchenden und Nichtrauchenden unterscheiden. Eine einfache Erklärung dieser interessanten Beobachtung gibt es allerdings nicht. Eine naheliegende Erklärung wäre, dass bei Rauchenden Clopidogrel stärker wirkt, weil es wegen einer rauchinduzierten Enzyminduktion vermehrt in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt wird. Dazu passt aber die Beobachtung schlecht, dass Clopidogrel ausgerechnet bei Rauchenden besonders schlecht abschneidet im Vergleich mit Prasugrel und Ticagrelor, die an-

ders oder gar nicht aktiviert werden. Handelt es sich also um eine pharmakodynamische Interaktion zwischen Zigarettenrauch und den neueren Plättchenhemmern? Oder spielt bei akuten koronaren Syndromen bei Rauchenden die Thrombozytenaggregation eine entscheidendere Rolle als bei Nichtrauchenden? Leider wissen wir es nicht und so ist es auch zu früh, irgendwelche Empfehlungen zum Einsatz von kombinierten Plättchenhemmern aus dieser Beobachtung abzuleiten.

Zusammengefasst und kommentiert von Peter Ritzmann