

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Prasugrel, ein neues Thienopyridin

Huber K, Höchtel T, Schrör K

Siller-Matula J, Wojta J

Freyhofer M

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2009; 16

(5-6), 217-223

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Prasugrel, ein neues Thienopyridin

T. Höchtl¹, K. Schrör², J. Siller-Matula³, M. Freynhofer¹, J. Wojta⁴, K. Huber¹

Aus der ¹3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital, Wien, Österreich, dem ²Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, Deutschland, der ³Abteilung für Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Wien, Österreich, und der ⁴Abteilung für Innere Medizin II, Kardiologie, Medizinische Universität Wien, Österreich

■ Zusammenfassung

Thienopyridine, insbesondere Clopidogrel, waren die erste orale Alternative zu Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin) als Plättcheninhibitoren. Im Gegensatz zu ASS handelt es sich bei Thienopyridinen um inaktive Vorstufen, welche nicht mit dem Arachidonsäure-Stoffwechsel in Interaktion treten. Das erlaubt eine synergistische Wirkung mit Aspirin als Hemmstoff der Entstehung von Thromboxan A₂. Trotz der klinischen Effektivität unterliegen die plättchenhemmenden Eigenschaften von Clopidogrel einer großen inter-individuellen Variabilität, was zu „low“ oder „non-responsiveness“ führen kann und in der Folge auch relevante klinische Konsequenzen in sich birgt.

Prasugrel ist ein neues, oral aktives Thienopyridin mit ähnlichen Eigenschaften wie Clopidogrel. Analog zu Clopidogrel wird Prasugrel als inaktive Vorstufe in der Leber erst durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem in den aktiven Metaboliten umgewandelt. R-138727, der aktive Metabolit, hemmt irreversibel am P2Y₁₂-ADP-Rezeptor der Thrombozyten. Prasugrel wirkt stärker und schneller als Clopidogrel, was eine relativ niedrigere Dosierung erlaubt obwohl die In-vitro-Aktivität der aktiven Metaboliten vergleichbar ist. Diese Vorteile dürften vorwiegend durch pharmakokinetische Unterschiede bedingt sein, denn vermutlich spricht die höhere Konversionsrate von der Vorstufe in die aktive Substanz bei Prasugrel für den schnelleren Wirkungseintritt eine Rolle, während die geringere Wirkungsvariabilität sowie die höhere Bioverfügbarkeit die geringere „Resistenz“ verglichen mit Clopidogrel erklärt. In letzter Zeit wurden genetisch bedingte Ursachen (Änderungen in den Allelen des Cytochrom-P450-Systems) für die Clopidogrel-„Resistenz“ bekannt. Das raschere und sicherere Erreichen des geforderten Wirkspiegels durch Prasugrel führte zuletzt in der TRITON-TIMI-38-Studie zu einer verbesserten Effektivität und einer Reduktion von kardialen Ereignissen. Allerdings wurde auch eine höhere Blutungsrate unter Prasugrel beobachtet, v. a. bei Patienten mit vorbestehendem erhöhten Blutungsrisiko, wie älteren und leichtgewichtigen Patienten oder Patienten mit einer TIA- oder Schlaganfall-Anamnese. Dennoch zeigte Prasugrel (60 mg Startdosis gefolgt von 10 mg/Tag Erhaltungsdosis) einen Nettobenefit im Vergleich zu Clopidogrel (Startdosis 300 mg, gefolgt von 75 mg/Tag), was vor allem bei Diabetikern besonders ausgeprägt war. Somit scheint Prasugrel für Hochrisikopatienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS), welche einer PCI unterzogen werden und kein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, eine vielversprechende neue Therapieoption zu sein.

■ Einleitung

Thrombozyten spielen bei der Initiierung eines arteriell-thrombotischen Geschehens eine äußerst wichtige Rolle. Hyperreaktivität der im Blut frei zirkulierenden Thrombozyten ist sowohl Ursache als auch Folge der atherothrombotischen Gefäßverschlüsse und ein wichtiger prognostischer Faktor [1]. Nicht zuletzt deswegen wurden die sogenannten „Anti-Plättchen-Medikamente“ eingeführt, um gerade solche Ereignisse zu verhindern. Auf kardiologischem Gebiet haben sich die Plättcheninhibitoren als effektiv in der Reduktion des Fortschreitens einer koronaren Herzerkrankung gezeigt, sowohl in Primär- als auch in Sekundärprävention. Insbesondere verringern sie das Auftreten von neuerlichen Gefäßverschlüssen und das „No reflow“-Phänomen im Anschluss an eine erfolgreiche Wiedereröffnung einer verschlossenen Koronararterie.

Acetylsalicylsäure (Aspirin, ASS) war die erste plättchenhemmende Substanz, welche in der kardiovaskulären Prävention und Behandlung des Myokardinfarktes erfolgreich eingesetzt wurde [2]. Dies belegt das Konzept der Anti-Plättchen-Strategie und führte zur Forschung und Entwicklung weiterer Substanzen mit ähnlichen oder noch besseren Eigenschaften. Der Bedarf von noch effektiveren und potenteren Plättchenhemmern gewann durch die Einführung der medikamentenbeschichteten Stents (Drug-eluting Stents, DES) und durch das Risiko der dadurch möglichen späten Stentthrombose weiter an Bedeutung. Nachdem Aspirin durch Hemmung der Cyclooxygenase (COX) nur einen Weg der Thrombozytenaggregation hemmt, bleiben die anderen Agonisten der Plättchenaktivierung wie z. B. Adenosin-Diphosphat (ADP), Adrenalin, mechanischer Scherstress und lokale Kollagenexposition unangetastet. Darüber hinaus führt eine Erhöhung der Aspirindosis zu keiner Steigerung der Thrombozyteninhibition, da die COX-1-induzierte Thromboxan-Synthese bereits in niedrigen Dosierungen komplett inaktiviert ist und die COX-2/COX-2a abhängige Thromboxan-Synthese des Thrombozyten – sofern beim Menschen überhaupt von Bedeutung – zu gering ausfällt, um die Thrombozytenfunktion zu beeinflussen [3, 4].

■ Alternativen zu Aspirin

Unter den zu Aspirin alternativen plättchenhemmenden Substanzen ist Clopidogrel, ein Thienopyridin, die bei weitem am häufigsten verwendete Substanz und hat seinen Vorläufer Ticlopidin in der Klinik durch ein besseres Nutzen/Risiko-profil in den meisten Ländern, so auch in Österreich, ersetzt

[5–7]. Clopidogrel zeigte sich gegenüber Aspirin bereits in der CAPRIE-Studie als stärker wirksam [8]. Von pharmakologischem Interesse ist v. a. der Wirkmechanismus dieser Substanz im Sinne einer Hemmung des über den $P2Y_{12}$ -ADP-Rezeptor-vermittelten Aktivierungsweges der Thrombozyten. Damit ist die Substanz eine Alternative zu Aspirin und aufgrund der nachgewiesenen synergistischen Wirkung zu der Substanz mittlerweile auch ein fixer Bestandteil der im klinischen Alltag eingesetzten dualen Anti-Plättchentherapie [9].

Der klinische Nutzen von Clopidogrel im Sinne eines Schutzes vor atherothrombotischen Gefäßverschlüssen wurde durch zahlreiche klinische Studien belegt [6]. Dennoch zeigten sich mit zunehmender klinischer Erfahrung große interindividuelle Unterschiede in der Thrombozytenhemmung mit entsprechender klinischer Relevanz [10, 11]. Als Ergebnis daraus wurde nach stärkeren und effektiveren selektiven ADP-Rezeptorblockern geforscht. Prasugrel (CS-747; LY640315) gehört zu diesen rezent entdeckten neuen Thienopyridinen [12] und konnte gegenüber Clopidogrel in der erst kürzlich publizierten großen prospektiven multizentrischen TRITON-TIMI-38-Studie seine Überlegenheit in der Verhinderung von ischämischen Ereignissen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) gegenüber Clopidogrel beweisen [13], wenn auch um den Preis eines höheren Blutungsrisikos.

■ ADP-Rezeptoren als therapeutisches Ziel der Thrombozyteninhibition

$P2Y_{12}$ -ADP-Rezeptoren

ADP gehört zu den stärksten Plättchenagonisten. Gespeichert in den elektronendichten Granula der Thrombozyten wird es bei deren Aktivierung freigesetzt und wirkt an zwei separaten G-Protein-gekoppelten purinergen Rezeptoren: $P2Y_1$, vermittelt über G_q den Ca^{2+} -Einstrom sowie den Plättchenformwandel („shape change“) und $P2Y_{12}$, vermittelt über G_i Plättchensekretion sowie -aggregation [14]. Die Aktivierung dieser $P2Y_{12}$ -Rezeptoren durch ADP wirkt synergistisch zu anderen Plättchenagonisten wie Thromboxan A_2 [15], dem Angriffspunkt von Aspirin. Diese Wirkung gewinnt durch die in vivo zusätzlich vorhandenen, aber unter Laborbedingungen nicht nachstellbaren, Aktivierungsfaktoren an Relevanz (sekretorische Produkte aus der Gefäßwand, plasmatische Gerinnungsfaktoren sowie mechanische Plättchenstimulation während der Thrombusbildung).

Signaltransduktion an $P2Y_{12}$ -Rezeptoren und Rezeptorantagonisierung

Der $P2Y_{12}$ -Rezeptor ist über das inhibitorisch wirkende G-Protein G_i an das Effektorprotein Adenylatzyklase gekoppelt und greift somit in die Entstehung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) ein. Die Stimulation des – mit einer Ausnahme [16] – bislang nur an Thrombozyten nachgewiesenen Rezeptors durch ADP hemmt (G_i -vermittelt) die Adenylatzyklase und somit die Entstehung von cAMP. Die durch cAMP katalysierte Phosphorylierungsreaktion hemmt ihrerseits wieder die ADP-induzierte Plättchenaggregation [17].

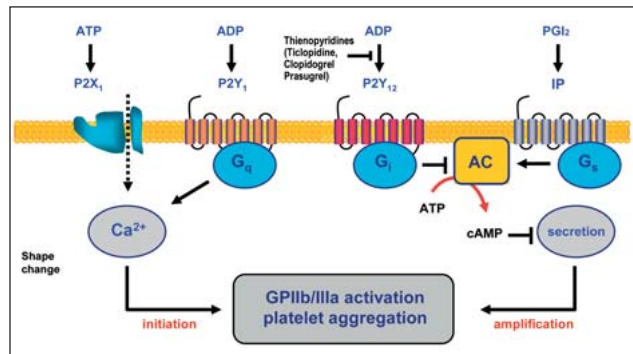


Abbildung 1: Thrombozyten- $P2$ -Rezeptoren und ihre Signaltransduktion (Mod. nach [Gachet C, Annu Rev Pharmacol Toxicol 2006; 46: 277–300], zur Verfügung gestellt von Prof. K. Schrör)

Somit führt eine Blockade des $P2Y_{12}$ -Rezeptors zu einer Akkumulation von cAMP und dadurch zur stärkeren Thrombozyteninhibition. Zur Erhöhung der Konzentration kommt es auch indirekt über Steigerung der Bildung des Enzyms Adenylatzyklase, z. B. durch Prostaglandin I_2 [18]. Damit besteht ein Synergismus zwischen der Wirkung von Prostacyclin und der ADP-antagonistischen Wirkung der $P2Y_{12}$ -Blockade. Ähnliche Ergebnisse wurden auch früher bereits für Ticlopidin im Tierversuch gezeigt [19]. Diese synergistische Wirkung kann vor allem in Fällen von fortgeschrittener Atherosklerose relevant werden, in denen die vaskuläre Biosynthese von Prostacyclin über die hochregulierte COX-2 gesteigert ist [20]. Diese vaskuläre PGI_2 -Bildung wird über die COX-2 gesteuert und durch ASS in Antiplättchendenosen nicht gehemmt. Abbildung 1 veranschaulicht die komplexe Wirkungsweise der ADP-Rezeptorblockade.

■ Prasugrel vs. Clopidogrel

Prasugrel ist ein Thienopyridin und zeichnet sich durch den schnelleren Wirkungseintritt sowie seine höhere Potenz gegenüber Clopidogrel aus [21]. Die pharmakologischen Wirkungen von Prasugrel bestehen – analog zu Clopidogrel – aus der irreversiblen Blockierung des $P2Y_{12}$ -Rezeptors [22].

Pharmakokinetik

Prasugrel wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert. Prasugrel wird durch Carboxyesterasen im Darm bzw. Plasma komplett zu einem Thiolacton (R-95913) hydrolysiert, in einem weiteren Schritt entsteht nach Ringöffnung der aktive Metabolit (R-138727), wobei an diesem Vorgang mehrere Cytochrome, allen voran CYP3A4, CYP2C19 und CYP2B6 [23], beteiligt sind. Maximale Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten (R-138727) und seiner inaktiven Vorstufe werden bereits nach etwa 30 Minuten erreicht [24]. R-138727 existiert in 4 Stereoisomeren mit unterschiedlicher biologischer Aktivität [25], wobei 84 % von Prasugrel in die 2 potenteren Stereoisomere (RS und RR) und nur 16 % in die weniger aktiven Formen (SR und SS Enantiomere) umgewandelt werden. Das Verhältnis zwischen den verschiedenen Isomeren bleibt sowohl von der Dauer der Einnahme als auch von der Dosierung unbeeinflusst [26]. R-138727 wird schließlich in einem weiteren Schritt durch S-Methylierung und Konjugation mit Cystein weiter metabolisiert. Die Ausscheidung der Meta-

boliten erfolgt zu 70 % renal und zu 25 % mit den Faeces [23, 27].

Die Bioaktivierung von Prasugrel erfordert verschiedene Cytochrome. Zusätzlich zu CYP3A4 sind vor allem CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 an dem Prozess beteiligt. Die Vielzahl der an der Metabolisierung beteiligten Cytochrome legt die Schlussfolgerung nahe, dass bei Ausfall eines dieser Enzyme, etwa bedingt durch Medikamenteninteraktionen (Statine, Protonenpumpen-Hemmer), dennoch ausreichend aktiv wirksame Produkte generiert werden [28]. Bestätigt wird die Annahme durch die Beobachtung, dass nach Hemmung von CYP3A4 (und anderen CYP-3A-Isoenzymen) durch Ketoconazol zwar signifikant geringere Spiegel von aktiven Metaboliten von Prasugrel gemessen werden können, dies im Gegensatz zu Clopidogrel jedoch nicht mit einer geringeren Plättchenhemmung einhergeht. Diese Effekte konnten sowohl für die „loading-dose“ (Prasugrel: 60 mg; Clopidogrel: 300 mg) wie auch für die Erhaltungsdosis (15 mg bzw. 75 mg) gezeigt werden [27].

Pharmakodynamik

In vitro scheinen die beiden aktiven Metaboliten von Prasugrel und Clopidogrel *de facto* gleichwertig. Die IC_{50} -Werte für die Hemmung der ADP-induzierten Plättchenaggregation an Ratten lagen für die Metaboliten von Prasugrel und Clopidogrel bei 1,8 bzw. 2,4 μ M [29]. Die höhere In-vivo-Effektivität von Prasugrel dürfte durch höhere Plasmaspiegel und durch deren geringere individuelle Schwankungsbreite erklärbar sein.

Die perorale Einnahme von 5, 10 oder 20 mg Prasugrel über 10 Tage hindurch resultiert in einer signifikant dosisabhängigen Inhibierung der ADP-induzierten Plättchenaktivierung ex vivo. Prasugrel – in der Dosierung von 10 mg – erreichte eine 2–4-fach stärkere Wirkung als 75 mg Clopidogrel [30]. Der plättchenhemmende Effekt einer Startdosis mit 60 mg Prasugrel zeigte einen schnelleren Beginn und war im Vergleich zur Startdosis mit 300 mg Clopidogrel stärker. Ähnliche Ergebnisse konnten kürzlich für eine Startdosis mit 600 mg Clopidogrel gezeigt werden [31].

Prasugrel führt nicht nur zu einer dosisabhängigen Hemmung der ADP-vermittelten Thrombozytenaggregation, sondern auch zu einer entsprechenden Verlängerung der Blutungszeit, unabhängig von einer einmaligen [32] oder kontinuierlichen Verabreichung [22]. Die klinisch bislang am häufigsten eingesetzte Erhaltungsdosis von 10 mg Prasugrel täglich bewirkt eine signifikante 3–5-fache Verlängerung der Blutungszeit – gemessen 5–10 Tage nach Einnahme durch gesunde Probanden. Bei Clopidogrel lässt sich diese Verlängerung nicht nachweisen [30].

■ Interindividuelle Variabilität der Anti-Plättchen-Substanzen in der klinischen Anwendung

Bei Akutinterventionen, wie der perkutanen transluminalen Koronarintervention (PCI) mit oder ohne Stentimplantation, ist die therapeutische Sicherheit der verwendeten Anti-Plätt-

chen-Substanzen essenziell. Problematisch ist verständlicherweise, wenn eine hohe interindividuelle Variabilität in der Wirksamkeit der Substanz, wie es für Clopidogrel zutrifft, vorkommt. Bis zu einem gewissen Ausmaß kann man diesem Problem mit einer Erhöhung der „loading dose“ von 300 mg auf 600 mg oder höher [33] entgegenwirken. Die für Clopidogrel bekannte und relativ große Variabilität [34] konnte in mehreren klinischen Studien nachgewiesen werden [35–38]. Nach einer aktuellen Metaanalyse betrifft eine inkomplette Hemmung der Plättchenfunktion durch Clopidogrel etwa 21 % der Patienten, in anderen Worten ist einer von 5 Patienten, die sich einer PCI unterziehen, trotz einer dualen Plättchenmedikation mit ASS + Clopidogrel nicht ausreichend geschützt.

Ein wesentlicher Mechanismus dieser sogenannten „Clopidogrel-Resistenz“ ist die durch Cytochrome bedingte und äußerst variable metabolische Umwandlung in die aktive Wirkform [27]. Ein weiterer Mechanismus wird in der niedrigen Konversionsrate von Clopidogrel in 2-Oxo-Clopidogrel, der eigentlichen Vorstufe zur aktiven Substanz, gesehen. Zusätzlich spielen eine inkomplette Resorption von Clopidogrel [39], mögliche Medikamenteninteraktionen sowie Genpolymorphismen, die die metabolischen Umbauschritte beeinflussen, eine mögliche Rolle [40]: Gilard et al. zeigten, dass eine gleichzeitige Einnahme von Omeprazol den Anti-Plättchen-Effekt von Clopidogrel abschwächt [41]. Die Ursache dafür könnte eine Hemmung des CYP2C19 durch Omeprazol sein. Gerade diese beobachtete Interaktion bei der dualen Plättchenmedikation häufig eingesetzten und von Spezialisten empfohlenen Protoneninhibitoren (PPI) ist potenziell von klinischer Relevanz [42]. Im Gegensatz zu Omeprazol bestehen diese Effekte für Pantoprazol und Lansoprazol nicht [43, 44]. Untersuchungen hinsichtlich genetischer Faktoren, welche den Clopidogrelmetabolismus und damit auch die Wirkung der Substanz behindern, ergaben Genpolymorphismen im Cytochrom-P450-Enzymsystem. Hier dürfte besonders der CYP2C19-Polymorphismus eine wichtige Rolle spielen [45–47]. So konnte an jungen Myokardinfarktpatienten erst vor Kurzem gezeigt werden, dass eine Mutation an zumindest einem der für das Enzym kodierenden Allele mit einem schlechteren klinischen Verlauf einhergeht. Speziell Stentthrombosen wurden häufiger beobachtet (HR 6,02; 95 %-CI: 1,81–20,04; $p = 0,0009$), der primäre Endpunkt, bestehend aus Tod, Myokardinfarkt und akuter Revaskularisierung, trat bei Trägern der Mutation signifikant häufiger auf (HR 3,6; 95 %-CI: 1,69–8,05; $p = 0,0005$) [45]. Analog zeigte sich in einer genetischen Substudie bei Patienten der TRITON-TIMI-38-Studie [13] ein Zusammenhang zwischen der größeren Häufigkeit des primären kombinierten Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt und zerebraler Insult) und einer Mutation an einem Allel des CYP2C19 (12,1 % vs. 8,0 %; $p = 0,01$). Stentthrombosen traten bei diesen Patienten dreimal häufiger auf als bei Patienten ohne entsprechender Genmutation (2,6 % vs. 0,8 %; $p = 0,02$) [48].

Unabhängig vom zugrundeliegenden Mechanismus kann die insuffiziente Hemmung der Plättchenfunktion durch Clopidogrel klinische Konsequenzen nach sich ziehen: So besteht ein Zusammenhang zwischen dem Nicht-Ansprechen auf Clopidogrel und ischämischen Ereignissen nach PCI [37, 49]. In

einer der zahlreichen Studien zu diesem Thema zeigte sich ein 3–4-fach erhöhtes Risiko von kardiovaskulären Ereignissen inklusive Todesfälle nach 3 Monaten bei Patienten, deren Thrombozyten insuffizient gehemmt wurden [50]. In einer anderen Studie, die den Einsatz von Clopidogrel nach PCI (ohne „loading dose“) untersuchte, hatten vor allem jene Patienten einen ungünstigeren klinischen 1-Jahres-Verlauf, deren Thrombozyten auf In-vitro-Stimulation durch ADP mit verstärkter Aggregation reagierten [51].

Prasugrel hat in zahlreichen klinischen Studien die für Clopidogrel nachgewiesene Variabilität im Wirkungsgrad nicht gezeigt, wobei Vergleichsstudien gegenüber Clopidogrel häufig nur mit einer Clopidogrel-„loading dose“ von 300 mg durchgeführt wurden. Allerdings wird heutzutage eine 600 mg Startdosis von Clopidogrel als therapeutischer Standard angesehen und ist auch in den internationalen Richtlinien festgeschrieben [52]. Diese höhere „loading dose“ ist mit einer geringeren Anzahl von „Non-Respondern“ und mit einer höheren klinischen Effektivität assoziiert, obwohl nach wie vor interindividuelle Schwankungen trotz der höheren Dosierung bekannt sind [36, 53]. Auch eine Erhöhung der „loading dose“ bis zu 1200 mg ist noch immer (bei 10–15 % der Patienten) mit einer inkompletten Plättchenhemmung assoziiert (persönliche Kommunikation, Prof. Gilles Montalescot, AHA, New Orleans 2008).

■ Datenlage aus klinischen Studien

Die JUMBO-TIMI-26-Studie („Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally-Thrombolysis In Myocardial Infarction“), eine randomisierte Dosisfindungs- und Sicherheitsstudie, verglich Prasugrel und Clopidogrel an 904 Patienten, die sich einer elektiven oder akuten PCI unterzogen [54]. Patienten erhielten entweder Clopidogrel mit einer 300 mg-„loading-dose“ gefolgt von 75 mg/Tag Erhaltungsdosis oder eine von 3 Prasugreldosierungen (Start-/Erhaltungsdosis: 40/7,5 mg [n = 199]; 60/10 mg [n = 200] oder 60/15 mg [n = 251]). Der primäre Endpunkt war ein Sicherheitsendpunkt bestehend aus nicht Bypass-OP-bedingten Blutungskomplikationen (TIMI „major“ und „minor“). In Hinblick auf klinisch signifikante Blutungen konnte zwischen den Substanzen kein signifikanter Unterschied gesehen werden (Prasugrel: 1,7 % vs. Clopidogrel: 1,2 %; HR 1,42; 95 %-CI: 0,40–5,08; p = 0,59). Hinsichtlich der Effektivität zeigte sich Prasugrel bei der Verhinderung eines kombinierten kardiovaskulären Endpunktes (Mortalität, Myokardinfarkt, rezidivierende Myokardischämie, neuerliche Revaskularisation, Schlaganfall) als tendenziell vorteilhaft (7,2 % vs. 9,4 %; p = 0,26) (Abb. 2).

Das Ausmaß der Plättchenhemmung untersuchten Jernberg et al. an 101 Patienten mit koronarer Herzerkrankung [24]. Verschiedene Dosierungsgruppen von Prasugrel („loading dose“: 40 mg und 60 mg; Erhaltungsdosis 5 mg, 7,5 mg und 10 mg) wurden mit der Standarddosierung von Clopidogrel (300/75 mg) hinsichtlich der Plättchenaggregation unter Zugabe von 20 µM ADP nach 4 Stunden und nach 28 Tagen verglichen. Die Autoren zeigten sowohl für 40 mg als auch für 60 mg Prasugrel doppelt so hohe plättchenhemmende Eigenschaften, verglichen mit 300 mg Clopidogrel 4 Stunden nach

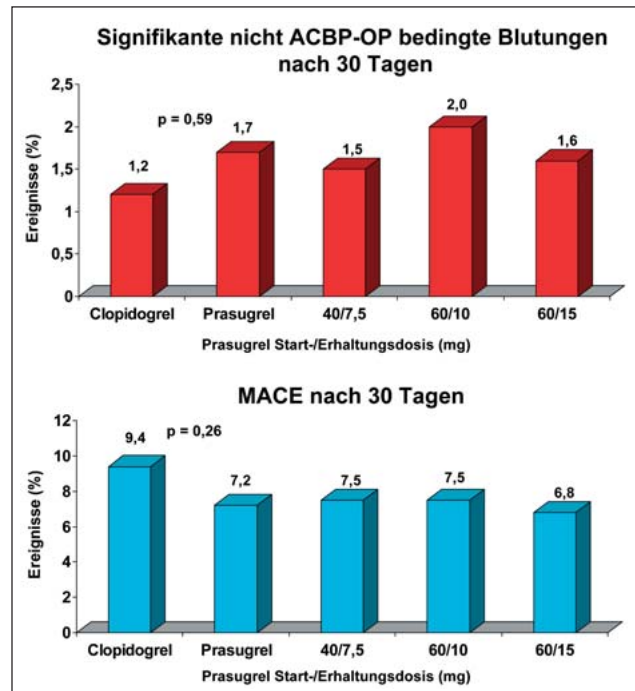


Abbildung 2: Ergebnisse der Jumbo-TIMI-26-Studie. Mod. nach [54].

Erhalt der Medikation (60,6 % bzw. 68,4 % vs. 30,0 %; p < 0,0001). Analog dazu zeigten sich seltener „Resistenzen“ (definiert als Plättchenhemmung von < 20 %) unter Prasugrel verglichen mit Clopidogrel, sowohl nach 4 Stunden (3 % vs. 52 %; p < 0,0001) als auch nach 4 Wochen (0 % vs. 45 %; p < 0,0001).

Nachdem eine höhere Dosierung von Clopidogrel mit einer effektiveren Plättchenhemmung und einer geringeren Rate an „Non-Respondern“ einhergeht [36], verglich die PRINCIPLE-TIMI-44-Studie („Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction“) Prasugrel mit einer höher dosierten Clopidogreltherapie [21]. 201 Patienten mit geplanter PCI wurden in einem randomisierten Studiendesign mit 60 mg/10 mg Prasugrel oder 600 mg/150 mg Clopidogrel behandelt, wobei nach 14 Tagen Endpunktdaten erhoben wurden und ein „cross over“ auf die jeweils andere Substanz erfolgte. Endpunkt war die zu verschiedenen Zeiten unter Zugabe von 20 µM ADP gemessene Thrombozytenaggregationshemmung. Prasugrel erreichte im Vergleich zu Clopidogrel sowohl nach 6 Stunden (74,8 ± 13,0 % vs. 31,8 ± 21,1 %; p < 0,0001; Mean ± SD) als auch nach 14 und 28 Tagen (gemittelte Daten; Mean ± SD: 61,3 ± 17,8 % vs. 46,1 ± 21,3 %; p < 0,0001) signifikant bessere Ergebnisse (Abb. 3), wobei der Unterschied bereits 30 Minuten nach Erhalt der jeweiligen „loading dose“ sichtbar war und während des gesamten Studienzeitraums bestehen blieb.

Die aktuellsten und klinisch wohl wichtigsten Daten lieferte vor Kurzem die TRITON-TIMI-38-Studie („Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel“) [13]. 13.608 Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die sich einer PCI unterzogen, wurden in dieser randomisierten doppelblinden Studie entweder mit Prasugrel (60/10 mg) oder mit Clopidogrel (300/75 mg) 6–15

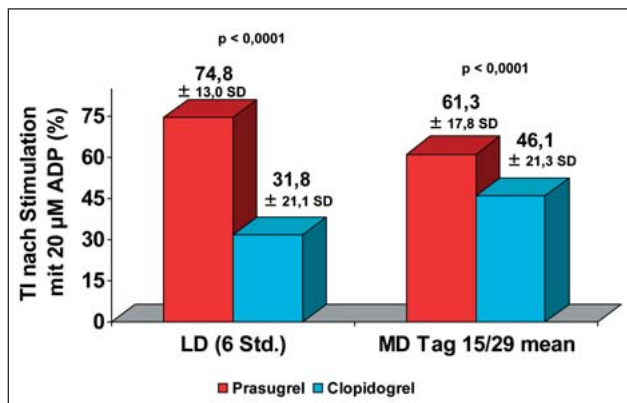


Abbildung 3: Ergebnisse der PRINCIPLE-TIMI-44-Studie. Mod. nach [21].
TI = Thrombozyteninhibierung

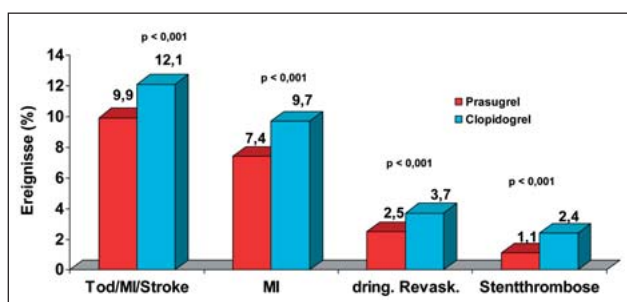


Abbildung 4: Ergebnisse der TRITON-TIMI-38-Studie. Mod. nach [55]. Daten zur Effektivität. MI = Myokardinfarkt

Monate lang behandelt. Einschlusskriterien waren u. a. eine angiographisch nachgewiesene Koronarmorphologie mit der Notwendigkeit einer PCI, die Patienten wurden somit erst am Katheterisch unmittelbar nach der diagnostischen Koronarangiographie randomisiert und erhielten erst vor der PCI die Medikation. Ausgenommen von dieser Regelung waren nur jene 3524 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI), die sofort nach Eintreffen im Krankenhaus, noch vor der diagnostischen Koronarangiographie, die jeweilige „loading dose“ erhalten durften. Der primäre kombinierte Effektivitätsendpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher zerebraler Insult) trat während einer mittleren Beobachtungszeit von 14,5 Monaten in der Prasugrel-Gruppe signifikant seltener auf als bei mit Clopidogrel behandelten Patienten (9,9 % vs. 12,1 %; $p < 0,001$). Auch sekundäre Einzelendpunkte ließen sich durch Prasugrel signifikant reduzieren (Myokardinfarkt: 7,4 % vs. 9,7 %; $p < 0,001$; dringliche Revaskularisation des Zielgefäßes: 2,5 % vs. 3,7 %; $p < 0,001$; Stentthrombose: 1,1 % vs. 2,4 %; $p < 0,001$) (Abb. 4). Durch die Behandlung mit Prasugrel anstelle von Clopidogrel von nur 46 Patienten könnte somit ein primärer Endpunkt verhindert werden. Dieser Vorteil von Prasugrel konnte bereits 3 Tage nach PCI beobachtet werden und hielt während der gesamten Nachbeobachtungszeit an [55]. Die Prasugrelbehandlung führte beim Endpunkt Myokardinfarkt innerhalb der ersten 3 Tage zu einer relativen Risikoreduktion von 19 % sowie von 31 % im weiteren Studienverlauf. Die entsprechenden Daten für den Endpunkt „Stentthrombose“ betrugen 51 % und 55 %, für den Endpunkt „dringliche Revaskularisation des Zielgefäßes“ 34 % und 35 %. Eine Subgruppenanalyse bei gestenteten Patienten der TRITON-TIMI-38-Studie zeigte unter Prasugrel im Vergleich

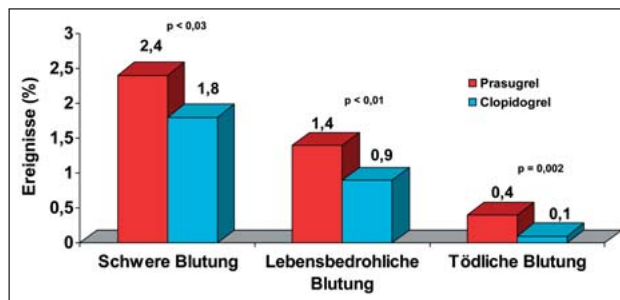


Abbildung 5: Blutungskomplikationen in TRITON-TIMI-38. Mod. nach [55].

zu Clopidogrel eine Reduktion sowohl der im Kontrollzeitraum auftretenden Myokardinfarkte (7 % vs. 10 %; $p < 0,0001$), als auch der akuten (< 24 Stunden) und subakuten (24 Stunden bis 30 Tage) Stentthrombosen (0,88 % vs. 2,03 %; HR 0,42; $p < 0,0001$) und das unabhängig vom verwendeten Stenttyp. Ähnlich zeigte Prasugrel auch bei späten Stentthrombosen (> 30 Tage) eine geringere Häufigkeit (0,49 % vs. 0,82 %; HR 0,60; $p = 0,03$). Bei Stentthrombosen wurden signifikante Unterschiede zugunsten von Prasugrel bei Patienten mit Drug-eluting Stents beobachtet (0,42 % vs. 0,91 %; HR 0,46; $p = 0,04$), aber nicht bei BMS, wo nur ein Trend zugunsten Prasugrel nachweisbar war (0,53 % vs. 0,78 %; HR 0,68; $p = 0,24$). Die Reduktion im Auftreten von Stentthrombosen durch Prasugrel blieb in allen Subgruppenanalysen nachweisbar, den größten Nutzen scheinen allerdings Patienten mit höherem Risiko zu haben, wie jene mit längeren Stents (> 20 mm) oder Bifurkationsstenosen sowie Patienten mit renaler Insuffizienz, Diabetes mellitus oder anamnestisch bereits stattgehabtem Myokardinfarkt (1,5–3,2 % absolute Risikoreduktion) [55]. Bezüglich des harten Endpunktes Mortalität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Den zahlreichen vorteilhaften Ergebnissen von Prasugrel steht allerdings auch eine im Vergleich zu Clopidogrel höhere Rate von schwerwiegenden, nicht Bypass-OP bedingten Blutungskomplikationen (2,4 % vs. 1,8 %; $p < 0,03$) sowie von lebensbedrohlichen (1,4 % vs. 0,9 %; $p < 0,01$) und tödlichen Blutungen (0,4 % vs. 0,1 %; $p = 0,002$) gegenüber (Abb. 5). Ein solcher Anstieg der Blutungskomplikationen wurde bislang in keiner Studie zur dualen Anti-Plättchen-Therapie beobachtet [56]. Wie Subgruppenanalysen ergaben, sind von diesen Blutungen besonders Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen in der Anamnese, ältere und leichtgewichtige (< 60 kg) Patienten betroffen [13]. Mit Ausnahme dieser Patienten konnte für Prasugrel unter Berücksichtigung des erhöhten Blutungsrisikos insgesamt ein klinischer Nettobenefit gezeigt werden (HR 0,87; 95 %-CI: 0,79–0,95; $p = 0,004$). Es muss allerdings erwähnt werden, dass der Unterschied in der Blutungsrate umso mehr an Bedeutung gewinnt, als dass Patienten mit vorbekanntem erhöhtem Risiko für Blutungskomplikationen aufgrund Ausschlusskriterien erst gar nicht in TRITON-TIMI-38 eingeschlossen wurden, womit der Prozentsatz an schwereren Blutungen bei „Real-world“-Patienten unter Umständen noch höher ausfällt.

In einer erst kürzlich publizierten präspezifizierten Subgruppenanalyse an STEMI-Patienten der TRITON-TIMI-38-Studie [57] reduzierte Prasugrel ischämische Ereignisse (kardio-

vaskulärer Tod, nicht-fataler Myokardinfarkt oder nicht-fataler Schlaganfall) nach 30 Tagen signifikant stärker als Clopidogrel, ohne zu einer vermehrten Blutungsneigung Anlass zu geben. Auch sekundäre Endpunkte inklusive die Stentthromboserate konnten signifikant reduziert werden.

■ Diskussion

Die Ergebnisse der zahlreichen pharmakokinetischen und -dynamischen sowie Dosisfindungs- und klinischen Studien bestätigen die Erwartung, dass der stärkere und potentere ADP-Rezeptor-Antagonist Prasugrel mit einer Verminderung ischämischer atherothrombotischer Ereignisse und damit mit einer günstigeren Prognose einhergeht. Bei kritischer Betrachtung der Ergebnisse der TRITON-TIMI-38-Substudie an STEMI-Patienten muss erwähnt werden, dass Clopidogrel im Verhältnis zum jetzt gültigen Standard (600 mg „loading dose“; [58]) sowohl unterdosiert als auch durch das fehlende „pre-loading“ benachteiligt war [59]. Dass der Vorteil für Prasugrel auf diesen Gründen alleine beruht, ist aber unwahrscheinlich, denn in der PRINCIPLE-TIMI-44-Studie [21] wurde Prasugrel gegenüber einer höheren Clopidogrel-Dosierung getestet und war hinsichtlich der in vitro gemessenen Plättchenaggregations-Hemmung trotzdem deutlich überlegen. Insgesamt sprechen die höhere Effektivität von Prasugrel und seine deutlich geringere interindividuelle Variabilität beim Erreichen der gewünschten Plättchenaggregations-Hemmung sowie das rasche Erreichen des Wirkspiegels für den zukünftigen Einsatz der Substanz bei geeigneten Patienten.

Indikationen und Warnhinweise

Aufgrund der nun vorliegenden Datenlage wird Prasugrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom inklusive aller Subgruppen wie instabile Angina pectoris, NSTEMI und STEMI bei erforderlicher PCI zum Einsatz kommen. Besondere Vorteile dürften sich bei Diabetikern und Patienten mit STEMI, die einer primären PCI unterzogen werden, ergeben. Nicht verwendet werden sollte Prasugrel bei Patienten, die eine zerebro-vaskuläre Anamnese im Sinne einer durchgemachten TIA oder eines früheren Schlaganfalles aufweisen. Bei diesen Patienten ist das Blutungsrisiko im Verhältnis zur antiischämischen Effektivität nicht vertretbar. Aus ähnlichem Grund wird die Behandlung von 75-Jährigen und älteren Patienten mit Prasugrel im Allgemeinen nicht empfohlen. Wenn nach einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Abschätzung durch den verschreibenden Arzt die Behandlung eines Patienten in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre für notwendig erachtet wird, sollte nach einer 60-mg-Aufsättigungsdosis eine reduzierte Erhaltungsdosis von 5 mg verschrieben werden. Patienten mit einem Körpergewicht von unter 60 kg sollten ebenfalls eine „loading dose“ von 60 mg erhalten und danach eine Erhaltungsdosis von 5 mg pro Tag. Die Empfehlung der mit 5 mg reduzierten Erhaltungsdosis basiert lediglich auf pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Messungen und Überlegungen, und nicht auf klinischen Daten. Klinische Daten mit der 5-mg-Dosis werden derzeit bei Patienten mit geringem Körpergewicht und höherem Lebensalter in der TRILOGY-ACS-Studie (TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy to medically manage Acute

Coronary Syndromes) erhoben und zu einem späteren Zeitpunkt weitere Aufschlüsse ermöglichen.

■ Blick in die Zukunft

Da das Vermeiden von schweren Blutungskomplikationen signifikante Auswirkungen auf das klinische Kurz- und Langzeitergebnis hat [52], wird man in Zukunft die Aufmerksamkeit bei der Risikostratifizierung nicht nur dem Ischämie-, sondern auch dem Blutungsrisiko widmen müssen. Neue anti-thrombotische Substanzen wie Prasugrel oder andere noch in Testung befindliche Plättcheninhibitoren (u. a. Tigragrelor, Cangrelor, Thrombin-Rezeptor-Antagonisten etc.), aber auch Faktor-Xa-Hemmstoffe (u. a. Rivaroxaban, Apixaban) oder direkte Antithrombine (Dabigatran) müssen sich der Beurteilung hinsichtlich effektiver Ischämieverhinderung und möglichst geringer Blutungskomplikation stellen. Man muss daher auch die individuelle Situation des Patienten in Zukunft verstärkt betrachten und die Patientenkohorten genauer definieren, für die bestimmte Substanzen ein besonders günstiges Effektivitäts-/Sicherheitsverhältnis aufweisen. Nur so können die immer spezifischer wirkenden und hocheffektiven anti-thrombotischen Medikamente nach strenger individueller Einschätzung zum Wohl des Patienten optimal eingesetzt werden.

Literatur:

1. Trip MD, Cats VM, van Capelle FJ, Vreken J. Platelet hyperreactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 322: 1549–54.
2. Juul-Møller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sørensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992; 340: 1421–5.
3. Censarek P, Freidel K, Udelhoven M, Ku SJ, Hohfeld T, Meyer-Kirchdrath J, Schror K, Weber AA. Cyclooxygenase COX-2, a novel COX-2 mRNA variant, in platelets from patients after coronary artery bypass grafting. *Thromb Haemost* 2004; 92: 925–8.
4. Zimmermann N, Wenk A, Kim U, Kienle P, Weber AA, Gams E, Schror K, Hohfeld T. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003; 108: 542–7.
5. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, Dangas G, Taniuchi M, Lasala JM, Holmes DR, Ellis SG, Topol EJ. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 9–14.
6. Siller-Matula J, Schror K, Wojta J, Huber K. Thienopyridines in cardiovascular disease: focus on clopidogrel resistance. *Thromb Haemost* 2007; 97: 385–93.
7. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624–9.
8. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
9. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–20.
10. Gurbel PA, Tantry US. Drug insight: Clopidogrel nonresponsiveness. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 387–95.
11. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, Bestehorn HP, Buttner HJ, Neumann FJ. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005; 111: 2560–4.
12. 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: 184–94.
13. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
14. Gachet C. Regulation of platelet functions by P2 receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006; 46: 277–300.
15. Paul BZ, Jin J, Kunapuli SP. Molecular mechanism of thromboxane A₂-induced platelet aggregation. Essential role for p2t(ac) and alpha(2a) receptors. *J Biol Chem* 1999; 274: 29108–14.
16. Wihlborg AK, Wang L, Braun OO, Eijolfsson A, Gustafsson R, Gudbjartsson T, Erlinge D. ADP receptor P2Y₁₂ is expressed in vascular smooth muscle cells and stimulates contraction in human blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1810–5.
17. Weber AA, Hohfeld T, Schror K. cAMP is an important messenger for ADP-induced platelet aggregation. *Platelets* 1999; 10: 238–41.

18. Cattaneo M, Lecchi A. Inhibition of the platelet P2Y₁₂ receptor for adenosine diphosphate potentiates the antiplatelet effect of prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 577–82.
19. Hohlfeld T, Scharnowski F, Braun M, Schror K. Antiplatelet effects of ticlopidine are reduced in experimental hypercholesterolemia. *Thromb Haemost* 1994; 71: 112–8.
20. Belton O, Byrne D, Kearney D, Leahy A, Fitzgerald DJ. Cyclooxygenase-1 and -2-dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102: 840–5.
21. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, Angiolillo DJ, Hod H, Montalescot G, Miller DL, Jakubowski JA, Cairns R, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E; PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007; 116: 2923–32.
22. Matsushima N, Jakubowski JA, Asai F, Naganuma H, Brandt JT, Hirota T, Freestone S, Winters KJ. Platelet inhibitory activity and pharmacokinetics of prasugrel (CS-747) a novel thienopyridine P2Y₁₂ inhibitor: a multiple-dose study in healthy humans. *Platelets* 2006; 17: 218–26.
23. Farid NA, Smith RL, Gillespie TA, Rash TJ, Blair PE, Kurihara A, Goldberg MJ. The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 1096–104.
24. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, Naganuma H, Siegbahn A, Wallentin L. 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. *Eur Heart J* 2006; 27: 1166–173.
25. Hasegawa M, Sugidachi A, Ogawa T, Isobe T, Jakubowski JA, Asai F. Stereoselective inhibition of human platelet aggregation by R-138727, the active metabolite of CS-747 (prasugrel, LY640315), a novel P2Y₁₂ receptor inhibitor. *Thromb Haemost* 2005; 94: 593–8.
26. Wickremesinhe ER, Tian Y, Ruterbories KJ, Verburg EM, Weerakkody GJ, Kurihara A, Farid NA. Stereoselective metabolism of prasugrel in humans using a novel chiral liquid chromatography-tandem mass spectrometry method. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 917–21.
27. Farid NA, Payne CD, Small DS, Winters KJ, Ernest CS 2nd, Brandt JT, Darstein C, Jakubowski JA, Salazar DE. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81:735–41.
28. Rehmel JL, Eckstein JA, Farid NA, Heim JB, Kasper SC, Kurihara A, Wrighton SA, Ring BJ. Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 600–7.
29. Sugidachi A, Ogawa T, Kurihara A, Hagiwara K, Jakubowski JA, Hashimoto M, Niitsu Y, Asai F. The greater in vivo antiplatelet effects of prasugrel as compared to clopidogrel reflect more efficient generation of its active metabolite with similar antiplatelet activity to that of clopidogrel's active metabolite. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1545–51.
30. Jakubowski JA, Matsushima N, Asai F, Naganuma H, Brandt JT, Hirota T, Freestone S, Winters KJ. A multiple dose study of prasugrel (CS-747), a novel thienopyridine P2Y₁₂ inhibitor, compared with clopidogrel in healthy humans. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 421–30.
31. Wallentin L, Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OO, Jakubowski JA, Sugidachi A, Winters KJ, Siegbahn A. Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008; 29: 21–30.
32. Asai F, Jakubowski JA, Naganuma H, Brandt JT, Matsushima N, Hirota T, Freestone S, Winters KJ. Platelet inhibitory activity and pharmacokinetics of prasugrel (CS-747) a novel thienopyridine P2Y₁₂ inhibitor: a single ascending dose study in healthy humans. *Platelets* 2006; 17: 209–17.
33. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, Slama M, Milleron O, Collet JP, Henry P, Beygui F, Drouet L; ALBION Trial Investigators. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 931–8.
34. Schror K, Weber AA, Hohlfeld T. Clopidogrel "resistance" and statin cotreatment – significant for cardiocoronary prevention in real life? *Thromb Haemost* 2005; 94: 235–7.
35. Grossmann R, Sokolova O, Schnurr A, Bonz A, Porsche C, Obergfell A, Lengenfelder B, Walter U, Eigenthaler M. Variable extent of clopidogrel responsiveness in patients after coronary stenting. *Thromb Haemost* 2004; 92: 1201–6.
36. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Yoho JA, Herzog WR, Tantry US. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1392–6.
37. Muller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schöniag A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 89: 783–7.
38. Serebruany VL, Steinhilber SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 246–51.
39. Taubert D, Kastrati A, Harlfinger S, Gorchakova O, Lazar A, von Beckerath N, Schömig A, Schömig E. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose. *Thromb Haemost* 2004; 92: 311–6.
40. Lau WC, Gurbel PA. Antiplatelet drug resistance and drug-drug interactions: Role of cytochrome P450 3A4. *Pharm Res* 2006; 23: 2691–708.
41. Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2508–9.
42. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937–44.
43. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 475–84.
44. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157: 148.e1–5.
45. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F, Bensimon G, Funck-Brentano C, Montalescot G. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 309–17.
46. Sibbing D, Stegheer J, Latz W, Koch W, Mehilli J, Dorfler K, Morath T, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009; 30: 916–22.
47. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Outeineh L, Drouet E, Meneveau N, Steg PG, Ferrieres J, Danchin N, Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363–75.
48. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354–62.
49. Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, Macaluso G, Commeau P, Comet B, Lafont A, Camoin L, Walter U, Eigenthaler M. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59: 295–302.
50. Geisler T, Langer H, Wydimus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B, Stellos K, May AE, Gawaz M. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27: 2420–5.
51. Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, Bassi AK, Chaganti SK, Gurbel PA. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 657–66.
52. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598–60.
53. Muller I, Seyfarth M, Rudiger S, Wolf B, Pogatsa-Murray G, Schömig A, Gawaz M. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001; 85: 92–3.
54. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD, Carney RJ, Lazzam C, McKay RG, McCabe CH, Braunwald E. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005; 111: 3366–73.
55. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, Chandna H, Macias W, McCabe CH, Braunwald E. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2028–33.
56. Bhatt DL. Intensifying platelet inhibition – navigating between Scylla and Charybdis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2078–81.
57. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM. 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: 723–31.
58. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Silber S, Aguirre FV, Al-Attar N, Alegria E, Andreotti F, Benzer W, Breithardt O, Danchin N, Di Mario C, Dudek D, Gulba D, Halvorsen S, Kaufmann P, Kornowski R, Lip GY, Rutten F. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909–45.
59. Stone GW. Ischaemia versus bleeding: the art of clinical decision-making. *Lancet* 2009; 373: 695–6.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Huber

3. Med. Abt. mit Kardiologie u. Internistischer Notaufnahme,

Wilhelminenspital

A-1160 Wien

Montleartstraße 37

E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung