Journal für
Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

Aktuelles: Prasugrel (Efient(R)) - Klinischer Stellenwert nach TRITON-TIMI 38

Christ G

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2009; 16 (11-12), 453-455

Homepage:
www.kup.at/kardiologie
Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

ÖKG Österreichische Kardiologische Gesellschaft
Offizielles Partnerjournal der ÖKG

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®
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

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031105M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Grazer Gefäß- & Gerinnungstage 2025
Donnerstag, 26. Juni 2025
14:30 – 15:00

Vertiefendes Fachwissen

www.amrn.link/aerzte

AMARIN
SYMPOSIUM

Ein neuer Angriffspunkt im leitliniengerechten Risikofaktorenmanagement von pAVK- Patient:innen

Dr. Reinhard B. Raggam, Graz

AMARIN

© 2025 Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited. Alle Rechte vorbehalten.
AMARIN Name und Logo sind Marken von Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited.

AT-VAZ-00220, 05/2025

Prasugrel (Efient®) – Klinischer Stellenwert nach TRITON-TIMI 38

G. Christ

Einleitung

Das Dritt-Generation-Thienopyridin Prasugrel (Efient®) induziert, aufgrund einer verbesserten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, eine effektivere und verlässlichere Hemmung der Thrombozytenaggregation als seine Vorläufer Clopidogrel (Plavix®) oder Ticlopidin (Tiklid®). Damit geht jedoch auch ein erhöhtes Blutungsrisiko bei bestimmten Risikopatienten einher. In dieser Übersicht wird die bestehende Literatur diskutiert und versucht, Patientenkollektive zu charakterisieren, die von einer Prasugrel-Medikation besonders profitieren.

Pharmakologische Grundlagen

Prasugrel ist, wie die anderen Thienopyridine auch, ein Pro-Drug, das erst nach oraler Einnahme durch Esterasen im Darm bzw. das Cytochrom-P450-Enzymsystem, v. a. der Leber, in den aktiven Metaboliten, welcher den ADP-Rezeptor ($P2Y_{12}$) irreversibel hemmt, umgewandelt wird. Der gegenüber Clopidogrel schnellere Wirkungseintritt und die höhere Effizienz werden durch mehrere Faktoren bestimmt: Während Clopidogrel durch Esterasen im Darm zu mehr als 80 % inaktiviert wird, womit nur mehr ein kleiner Teil in 2 weiteren Cytochrom-P450-abhängigen Metabolisierungschritten (v. a. 3A4, 2C9, 2C19 etc.) aktiviert werden kann, wird Prasugrel durch diese Esterasen bereits zu 100 % zur ersten Vorstufe umgewandelt, sodass lediglich ein weiterer Cytochrom-P450-abhängiger Metabolisierungschritt zur Aktivierung nötig ist.

Die daraus resultierende schnellere und effektivere Plättchenhemmung durch Prasugrel konnte in der PRINCIPLE-TIMI-44-Studie [1] sogar im „Cross-over"-Vergleich mit der hohen Clopidogrel-Loading- und -Erhaltungsdosis (600 mg/150 mg) an 201 stabilen Patienten mit geplanter perkutaner Koronarintervention (PCI) und Stentimplantation bestätigt werden (Abb. 1).

Zusätzlich dürfte ein für die herabgesetzte Clopidogrel-Wirkung wesentlicher genetischer Cytochrom-P450-Polymorphismus [2] für den Prasugrel-Response keine Relevanz haben [3].

Klinische Datenlage

In der TRITON-TIMI-38-Studie [4] wurden 13.608 Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) und geplanter PCI zu Prasugrel (60/10 mg) oder Clopidogrel (300/75 mg) randomisiert und bis zu 15 Monate nachverfolgt. Dabei präsentierten sich 74 % der Patienten mit moderat- bis hochrisiko-instabiler Angina oder NSTEMI und 26 % mit STEMI.

Der primäre kombinierte Effektivitätsendpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, zerebraler Insult) trat während des

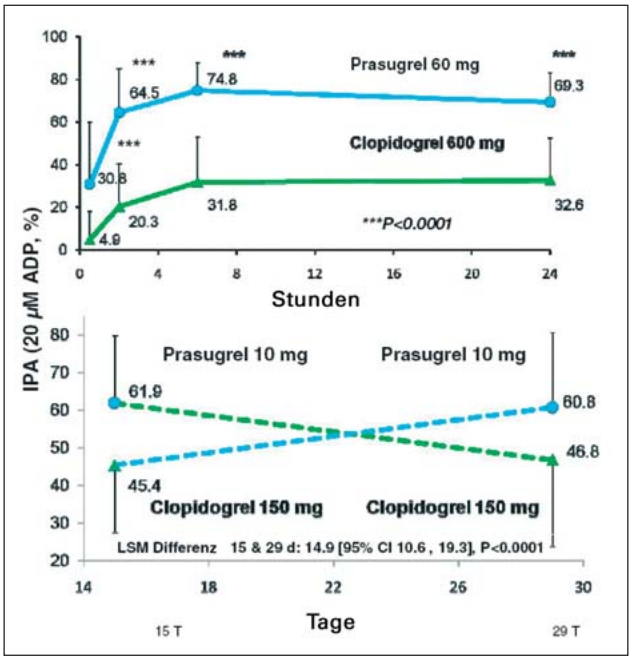

Abbildung 1: Oben: Inhibierung der Plättchenaktivierung (IPA) innerhalb von 24 Stunden nach Gabe der Loadingdose von 60 mg Prasugrel oder 600 mg Clopidogrel. Unten: IPA während der Erhaltungsdosis (10 mg Prasugrel vs. 150 mg Clopidogrel) vor und nach Therapie „Cross-Over" während 30 Tage. Nachdruck mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health aus [1].

Beobachtungszeitraumes in der Prasugrel-Gruppe signifikant seltener auf (9,9 % vs. 12,1 %; $p < 0{,}001$), wobei die Reinfarktrate als singulärer Endpunkt mit 7,3 % vs. 9,5 % ($p < 0{,}001$), wie auch die Notwendigkeit einer dringlichen erneuten Zielgefäßrevaskularisation (2,5 % vs. 3,7 %; $p < 0{,}001$), ebenso signifikant niedriger waren.

In der Subgruppenanalyse (Abb. 2) konnte gezeigt werden, dass Diabetiker in noch größerem Ausmaß (12,2 % vs. 17,0 %; $p < 0{,}001$) als Nichtdiabetiker (9,2 % vs. 10,6 %; $p = 0{,}02$) profitieren. Weiters dürfte der Benefit bei Männern mit einer 21 %-Risikoreduktion (RR) größer sein als bei Frauen (RR 12 %), sowie bei Patienten < 65 Jahren (RR 25 %) größer als bei > 75-Jährigen (RR 6 %).

Der Sicherheitsendpunkt (signifikante „major"-Blutung nach der TIMI-Klassifikation) trat allerdings ebenso signifikant häufiger in der Prasugrel-Gruppe auf (2,4 % vs. 1,8 %; $p = 0{,}03$), wobei auch lebensbedrohliche (1,4 % vs. 0,9 %; $p = 0{,}01$) und tödliche Blutungen (0,4 % vs. 0,1 %; $p = 0{,}002$) häufiger auftraten.

In *Post-hoc*-Analysen konnten daraufhin **3 Gruppen, die keinen „net clinical benefit"** durch Prasugrel erfahren haben, identifiziert werden (Abb. 3):

1. **Patienten mit Insult od. TIA-Anamnese** erlitten durch Prasugrel sogar einen „net clinical harm" – also Schaden

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

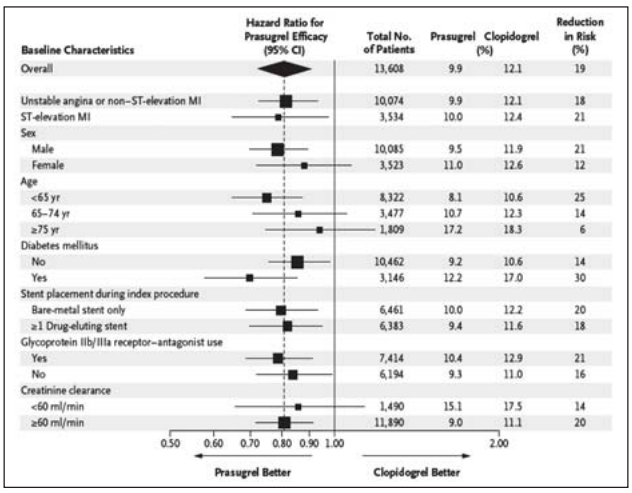

Abbildung 2: Subgruppenanalyse der TRITON-TIMI-38-Studie. Nachdruck mit Genehmigung aus [4]. © 2007, Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

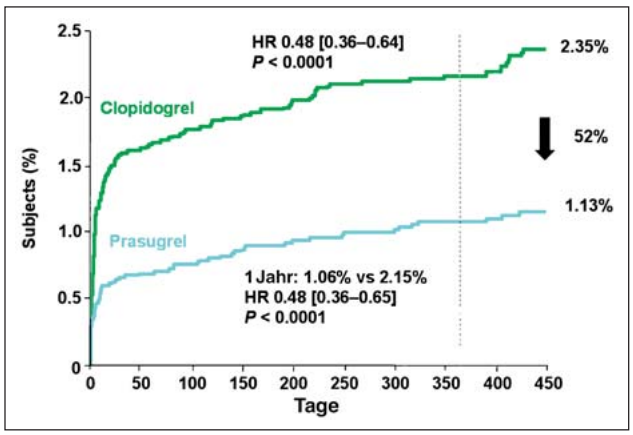

Abbildung 4: Reduktion der definitiven/wahrscheinlichen Stentthrombose nach ARC-Kriterien in allen Stents (BMS und DES) der TRITON-TIMI-38-Studie. Nachdruck aus The Lancet [5], © 2008, mit Genehmigung von Elsevier.

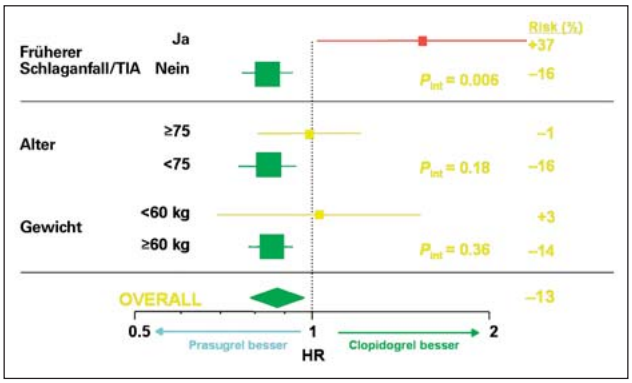

Abbildung 3: *Post-hoc*-Analyse des „net clinical benefits" (Kombination aus primärem Effektivitätsendpunkt und Blutungskomplikationen) in der TRITON-TIMI-38-Studie. Mod. nach [4].

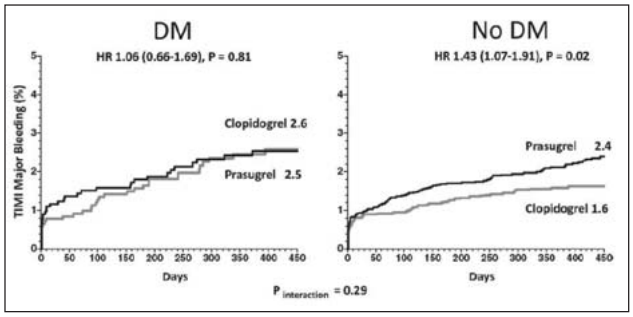

Abbildung 5: Unterschiedliche Blutungsraten im Diabetikerkollektiv (DM) vs. Nicht-Diabetiker (No DM) in einer Subanalyse der TRITON-TIMI-38-Studie. Nachdruck mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health aus [6].

(Hazard Ratio 1,54; p = 0,04), aufgrund eines fehlenden positiven primären Effektivitätsendpunktes (19,1 % vs. 14,4 %; p = 0,15) bei gleichzeitig erhöhter Blutungsrate (5,0 % vs. 2,9 %; p = 0,06).

2. **Patienten > 75 a oder < 60 kg** erlitten mit 10 mg/d Prasugrel zwar keinen Schaden, aber auch keinen Benefit gegenüber Clopidogrel (Hazard Ratio 0,99 bzw. 1,03; p = n.s.).

In mehreren Subanalysen der TRITON-TIMI-38-Studie wurden nachfolgend weitere relevante Erkenntnisse publiziert:

A. Anhand der 12.844 Patienten mit **PCI und Stentimplantation** [5] konnte eine signifikante Reduktion der definitiven bzw. wahrscheinlichen Stentthrombose nach ARC-Kriterien gezeigt werden (Abb. 4). Dabei wurde sowohl die frühe Stentthrombose innerhalb von 30 Tagen (0,64 % vs. 1,56 %; p < 0,0001) wie auch die späte Stentthrombose zw. 30 und 450 Tagen (0,49 % vs. 0,82 %; p = 0,03) durch Prasugrel deutlich reduziert.

B. Bei den 3146 Patienten mit **Diabetes** [6], die bereits in der Originalpublikation besser mit Prasugrel abgeschnitten hatten, wurde deutlich, dass insulinpflichtige Diabetiker (n = 776) hinsichtlich des primären Effektivitätsendpunktes mehr profitieren (RR 37 %) als oral medikamentös behandelte (RR 28 %). Zusätzlich konnte durch Prasugrel die Reinfarktrate in der Diabetikergruppe mit einer 40 %-RR deutlicher reduziert werden als in der Nichtdiabetiker-Gruppe (RR 18 %) (p = 0,02). Interessanterweise besteht in der Diabetiker-Gruppe, aufgrund einer höheren Clopidogrel-Blutungsrate, kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (TIMI-„major"-Blutungsrate 2,6 % vs. 2,5 %; p = 0,81) (Abb. 5). Zusammengenommen ist somit der „net clinical benefit" mit Prasugrel bei Diabetikern (RR 26 %) signifikant besser als bei Nichtdiabetikern (RR 8 %) (p = 0,05).

C. Im Fall der 3543 **STEMI-Patienten** [7] konnte, neben der bereits bekannten Reduktion des primären Effektivitätsendpunktes um 21 %, ebenso keine signifikante Erhöhung des Blutungsrisikos hinsichtlich der Nicht-CABG-„major"-TIMI-Blutungen (2,1 % vs. 2,4 %; p = 0,64) erhoben werden. Lediglich die Blutungen nach CABG waren unter Prasugrel deutlich erhöht (2,7 % vs. 18,8 %; p = 0,0033). Als mögliche Erklärungen für die im Gegensatz zum Gesamtkollektiv nicht unterschiedlichen Blutungsraten ohne Bypassoperation werden das um 2 Jahre jüngere Durchschnittsalter der STEMI-Patienten sowie ein signifikant geringerer Frauenanteil diskutiert.

Zusammenfassung und persönliche Empfehlungen

Mit dem pharmakologisch überlegenen Dritt-Generation-Thienopyridin Prasugrel (Efient®) steht ein neues, sehr effektives Präparat zur Hemmung der Thrombozytenaggregation bei KHK-Patienten mit PCI zur Verfügung. Aufgrund der

größeren Effizienz ist aber auch mit einer höheren Blutungsrate, vor allem bei speziellen Risikopopulationen, zu rechnen, sodass eine differenzierte Vorgangsweise empfehlenswert erscheint.

Anhand der derzeit vorliegenden Datenlage ist Prasugrel (Efient® 60/10 mg) bei folgenden klinischen Szenarien einer Standard-Clopidogrel-(Plavix®-) Medikation vorzuziehen:

1. **Patienten mit ACS und PCI**
   a. **ohne Insult od. TIA-Anamnese** (Prasugrel-Kontraindikation)
   b. **< 75 Jahre oder > 60 kg**
   c. bevorzugt mit Diabetes (± Insulin) (ohne Erhöhung des Blutungsrisikos)
   d. bevorzugt bei STEMI und primärer PCI (aufgrund des schnelleren Wirkungseintrittes und nicht erhöhtem Blutungsrisiko)
   e. nach Stentthrombose unter Standard-Clopidogrel-Therapie
2. **Hochrisiko-PCI-Patienten**
   Obwohl derzeit neben dem ACS mit PCI noch keine weiteren eingetragenen Indikationen für Prasugrel (Efient®) vorliegen, wird sich die ärztliche Verschreibungspraxis aufgrund der bestehenden pharmakologischen Vorteile vermutlich schnell auch auf „Nicht-ACS-PCI-" Patienten ausdehnen:
   a. **Clopidogrel-Low- oder Non-Responder** (durch valide In-vitro-Tests erhoben), aufgrund des damit verbundenen nahezu 10× höheren Stentthrombose-Risikos [8]
   b. **Hauptstamm- od. Mehrgefäß-PCI ohne Kenntnis des Clopidogrel-Responder-Status**, v. a. bei Diabetikern, aufgrund der potenziellen Lebensbedrohung im Falle einer Stentthrombose.

Hierbei ist jedoch ebenso die Kontraindikation (Insult/TIA) zu beachten, bzw. bei älteren (> 75 a) od. untergewichtigen (< 60 kg) Patienten, laut Fachinformation, eine Reduktion der Erhaltungsdosis auf 5 mg/d einzuhalten (oder Adaption durch In-vitro-Test).

Literatur:

1. Wiviott SD, et al. 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.
2. Mega JL, et al. Cytochrome P450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med 2009; 360: 354.
3. Brandt JT, et al. Common polymorphism of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. J Thromb Haemost 2007; 5: 2429–36.
4. Wiviott SD, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001–15.
5. Wiviott SD, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. Lancet 2008; 371: 1353–63.
6. Wiviott SD, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38. Circulation 2008; 118: 1626–36.
7. Montalescot G, et al. 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.
8. Sibbing D, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 849–56.

Korrespondenzadresse:
ao. Univ.-Prof. Dr. Günter Christ
5. Medizinische Abteilung
SMZ-Süd/Kaiser-Franz-Joseph-Spital
A-1100 Wien, Kundratstraße 3
E-Mail: guenter.christ@wienkav.at

Mit freundlicher Unterstützung von
Eli Lilly GmbH und Daiichi Sankyo Austria GmbH.

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**