

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Aktuelles: Prasugrel (Efient(R))
im Vergleich zu Clopidogrel in
hoher Dosierung bei akutem
koronaren Syndrom - Präsentation
und Interpretation der
ACAPULCO-Studie**

Eber B, Weber T, Lassnig E
Rammer M, Ammer M, Maurer E
*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 2010; 17
(3-4), 129-130

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

Veranstungskalender

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

Aktuelles: Prasugrel (Efient®) im Vergleich zu Clopidogrel in hoher Dosierung bei akutem koronaren Syndrom – Präsentation und Interpretation der ACAPULCO-Studie

B. Eber, T. Weber, E. Lassnig, M. Rammer, M. Ammer, E. Maurer

■ Einleitung

Die Therapie des akuten koronaren Syndroms (ACS) hat sich in den vergangenen Jahren stark gewandelt. Durch die Verwendung von Drug-eluting Stents (DES) reduzierte sich das Auftreten einer Restenose und Reintervention signifikant, andererseits wurde über die Gefahr der seltenen, aber gefährlichen Entstehung von späten Thrombosen an der Interventionsstelle berichtet [1]. Aus diesem Grund wurde die duale Plättchentherapie nach DES auf ein Jahr ausgeweitet, manche Interventionisten bevorzugen sogar eine noch längere Kombinationstherapie von Aspirin und Clopidogrel [2–4]. In diesem Zusammenhang fanden sich aber wiederholt auch Thrombosen unter laufender Clopidogrel-Therapie, sodass das Thema „Non-Responder von Clopidogrel“ vermehrt diskutiert wurde [4–6]. Verschiedene Thrombozytenfunktionstests zur Effektivität und Therapiekontrolle, die bereits kommerziell erhältlich sind, konnten sich aufgrund der hohen Variabilität der Resultate und des fehlenden Cut-off bis jetzt noch nicht durchsetzen [7]. Andererseits weiß man sehr wohl, dass in bis zu 36 % eine klinisch bedeutsame Clopidogrel-Resistenz besteht [4, 8]. Prasugrel (Efient®), ein weiteres neues Thienopyridin, entfaltet eine stärkere Thrombozytenaggregationshemmung bei etwas höherem Blutungsrisiko, ohne dass es Hinweise für eine signifikante Resistenz gibt [8]. In der TRITON-TIMI 38-Studie konnte eine höhere Effektivität von Prasugrel gegenüber Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (IA, NSTEMI, STEMI) nachgewiesen werden (signifikant größerer „Net Clinical Benefit“, NNT 46, NNH 167; rund 80 % der Patienten profitierten) [3, 9]. Offen blieben dabei einerseits die Frage, ob ein Therapiewechsel von Clopidogrel zu Prasugrel möglich ist, und andererseits, ob eine Hochdosis-Clopidogrel-Therapie bezüglich Thrombozytenaggregation nicht doch gleichwertig wäre. Die ACAPULCO-Studie [10] konnte dazu die Antworten geben.

■ ACAPULCO-Studie

In dieser randomisierten, doppelblinden Cross-over-Studie in 4 Pariser Kardiologie-Zentren wurde bei Patienten mit ACS ohne ST-Streckenhebung der Effekt von Prasugrel 10 mg täglich versus Clopidogrel 150 mg jeweils nach einem 900-mg-Clopidogrel-Bolus hinsichtlich Thrombozytenaggregationshemmung untersucht.

Die Randomisierung erfolgte innerhalb von 24 Stunden nach Bolusgabe. Nach 14 Tagen Therapie mit Prasugrel bzw. Clopidogrel erfolgte ein Therapiewechsel jeweils zum anderen Thienopyridin. Als primärer Endpunkt wurde die maximale Plättchenaggregation unter Prasugrel vs. Clopidogrel in bei-

den Behandlungsabschnitten definiert. Mehrere Plättchenfunktionstests kamen zur Anwendung, um Responder bzw. Non-Responder in den 2 Therapiearmen aufzufinden.

56 Patienten wurden randomisiert, bei 37 erfolgte eine perkutane Katheterintervention. Die maximale Plättchenaggregation unter Prasugrel war 26,2 % und unter Clopidogrel 39,1 % (Unterschied hochsignifikant). Die Reduktion bei Prasugrel fiel auch signifikant nach der Bolusgabe von Clopidogrel (29,1 % P- vs. 41,2 % C-Bolus). Non-Responder, wie erwähnt in den Labortests festgestellt, waren in 0–6 % unter Prasugrel und in 4–34 % unter Clopidogrel.

Zusammenfassend bestätigte sich die signifikant stärkere Plättchenaggregationshemmung unter Prasugrel vs. Clopidogrel, die auch beim Switchen von Clopidogrel zu Prasugrel festzustellen war.

■ Diskussion

Methodisch kann die ACAPULCO-Studie natürlich durchaus kritisiert werden – Zentren nur in einer Stadt, Ko-Autoren teils Mitarbeiter der Pharmaunternehmen, viele Ausfälle bei der Rekrutierung von Patienten, Hochdosis-Clopidogrel derzeit kein Standard bzw. Empfehlung in den Guidelines, Tod eines Karzinompatienten im Laufe der kurzen Studie etc. Andererseits wirkt ACAPULCO sehr ehrlich, kommt von dem Referenzzentrum bezüglich Plättchenfunktion und die Daten wurden penibel ausgewertet.

Die Studie bekommt von den Autoren dieses Artikels das Prädikat „sehr wertvoll“, da sie mehrere Fragen beantworten kann:

1. Keine Kardiologie wird in der Zukunft ohne einen (oder mehrere) Thrombozytenfunktionstests auskommen; welcher Test schließlich das Rennen macht, bleibt zur Zeit noch offen – die in der Studie vor allem verwendete „Light Transmittance Aggregometry“ (LTA) ist zur Zeit Forschungslabors vorbehalten.
2. Prasugrel sollte eigentlich bei der Mehrheit unserer ACS-Patienten zum Einsatz kommen, da es neben den klinischen Daten (TRITON-TIMI-38) nun auch die Laborergebnisse lieferte → höhere Effektivität, offenbare keine bis nur wenige Non-Responder.
3. Ein Therapiewechsel nach Clopidogrel-Bolus (z. B. im Notarztwagen) bzw. nach Initialisierung der Clopidogrel-Erhaltungsdosis (z. B. in nicht-interventionellen Krankenhäusern) zu Prasugrel ist ohne Gefahr eines Reboundphänomens oder einer anderen Komplikation möglich. Zu beachten ist, dass ACAPULCO statistisch gepowert für

den Endpunkt der Plättchenaggregationshemmung war, nicht jedoch für eine Demonstration der klinischen Unbedenklichkeit/Fehlen von Komplikationen einer Therapieumstellung in klinischer Praxis.

■ FACT-BOX – ACAPULCO

Randomisierte, doppelblinde Cross-over-Studie in 4 Zentren in Paris

- Effektivität der Thrombozytenaggregationshemmung bei ACS (instabile Angina, NSTEMI)
- Keine klinischen Endpunkte
- Clopidogrel 900-mg-Bolus, dann Randomisierung zu Clopidogrel 150 mg und Prasugrel 10 mg; Wechsel nach 14 Tagen zu alternativer Therapie
- Mehrere Thrombozytenfunktionstests 3× im Laufe der Studie (Beginn/14 d/28 d)
- 56 Patienten randomisiert, 37 hatten PCI
- Prasugrel stärker wirksam auf Thrombozytenaggregation als Clopidogrel
- Weniger Non-Responder unter Prasugrel im Labor
- Wechsel von Clopidogrel zu Prasugrel nach Bolus oder Initialisierung möglich (aus Sicht der Thrombozytenaggregation im Labortest)

■ FACT-BOX – Prasugrel

- Prasugrel (Efient®)
- 5-, 10-mg-Filmtabletten
- Vertrieb: Daiichi Sankyo und Eli Lilly
- Bolus: 60 mg, Erhaltungsdosis: 10 mg, 1×1 oral
- Thienopyridin der 3. Generation, Hemmung des P2Y₁₂-Rezeptors auf Thrombozytenoberfläche, ADP-Blocker
- Raschere, stärkere, konstantere Hemmung der Plättchenaggregation im Vergleich zu Clopidogrel
- Prodrug → aktiver Metabolit
- Aktiver Metabolit (R-138727) nach 15 min. im Plasma nachweisbar, maximale Konzentration: 30 min.
- Ausscheidung 70 % renal, 25 % mit Stuhl
- Patient ≥ 75 Jahre, Gewicht < 60 kg: ½ Erhaltungsdosis
- Kontraindikation: Zustand nach TIA/Apoplexie
- Keine Dosisanpassung bei Nieren- und Leberinsuffizienz
- Europäische Zulassung (EMA): 25.02.2009

Clopidogrel – Nachteile gegenüber Prasugrel

- Verspäteter Wirkungseintritt
- Erhebliche Variabilität (Plasmaspiegel des Metaboliten)
- Hypo-Responsiveness (Resistenz) – genetisch determiniert (?)
- Interaktion mit Pharmaka
- Geringere Effektivität bei STEMI

Literatur:

1. Geisler T, May AE, Gawaz M. Medikamentöse Therapie nach Koronarinterventionen. *Kardiologie up2date* 2009; 5: 273–81.
2. Höchtl T, Schrör K, Siller-Matula J, Freynhofer M, Wojta J, Huber K. Prasugrel, ein neues Thienopyridin. *J Kardiologie* 2009; 16: 217–23.
3. Montalescot G, Sideris G, Cohen R, Meuleman C, Bal dit Sollier C, Barthelemy O, Henry P, Lim P, Beygui F, Collet JP, Marshall D, Luo J, Petitjean H, Drouet L. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. *Thromb Haemostasis* 2010; 103: 213–23.
4. Van de Werf F. New antithrombotic agents: are they needed and what can they offer to patients with a non-ST-elevation acute coronary syndrome? *Eur Heart J* 2009; 30: 1695–702.
5. Lopez-Sendon JL, Storey RF, Hamm CW, Cattaneo M, Neumann FJ, Montalescot G. Antiplatelet therapy for acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention: new developments. *Eur Heart J* 2009; 11 (Supplement G): G1.26.

6. Schrör K, Huber K. Prasugrel, ein neues Thienopyridin. *Hämostaseologie* 2007; 27: 351–5.

7. Tousoulis D, Briasoulis A, Dhamrait SS, Antoniadis C, Stefanadis C. Effective platelet inhibition by aspirin and clopidogrel: where are we now? *Heart* 2009; 95: 850–8.

8. Sibbing D, Braun S, Jawansky S, Vogt W, Mehili J, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thromb Haemostasis* 2008; 99: 47–9.

9. N.N. Pharmakogenetische Effekte am Beispiel Clopidogrel. *Der Arzneimittelbrief* 2009; 43: 25–6.

10. 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; 15: 2001–15.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber

Abteilung für Innere Medizin II mit Kardiologie und Intensivmedizin

Klinikum Wels-Grieskirchen

A-4600 Wels

Grieskirchner Straße 42

E-Mail: bernd.eber@klinikum-wegr.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