

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

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



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

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 (P2Y₁₂) 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 Metabolisierungsschritten (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 Metabolisierungsschritt 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 Effektivitätseindpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, zerebraler Insult) trat während des

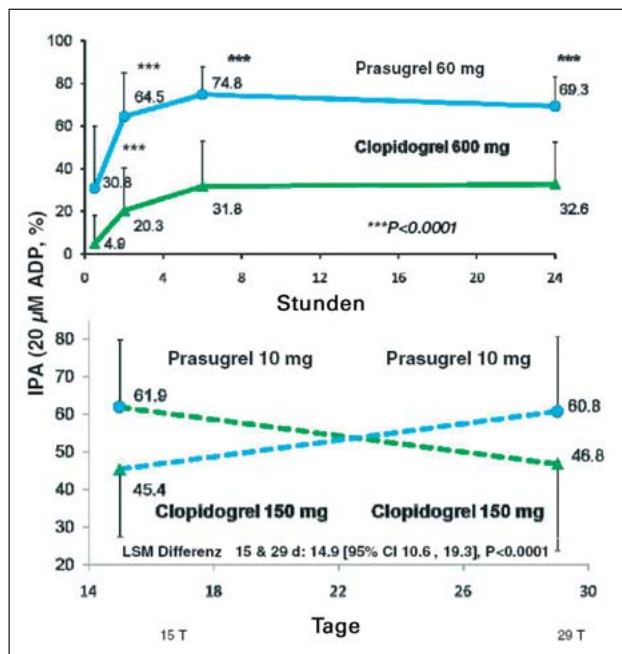


Abbildung 1: Oben: Inhibition der Plättchenaktivierung (IPA) innerhalb von 24 Stunden nach Gabe der Loadingdose von 60 mg Prasugrel oder 600 mg Clopidogrel. Unten: IPA während der Erhaltungsdosis (10 mg Prasugrel vs. 150 mg Clopidogrel) vor und nach Therapie „Cross-Over“ während 30 Tage. Nachdruck mit 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

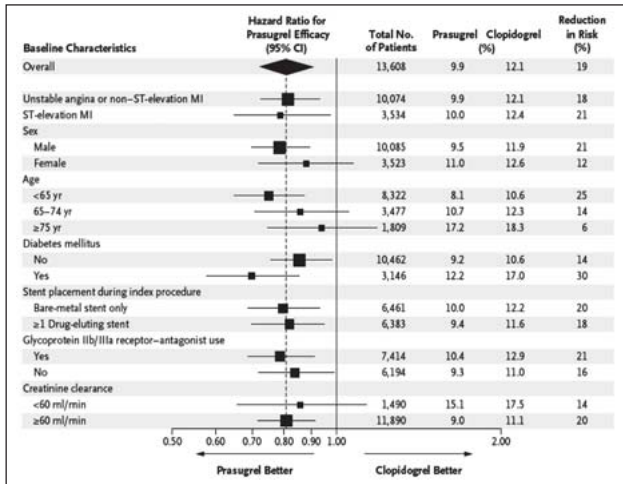


Abbildung 2: Subgruppenanalyse der TRITON-TIMI-38-Studie. Nachdruck mit Genehmigung aus [4]. © 2007, Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

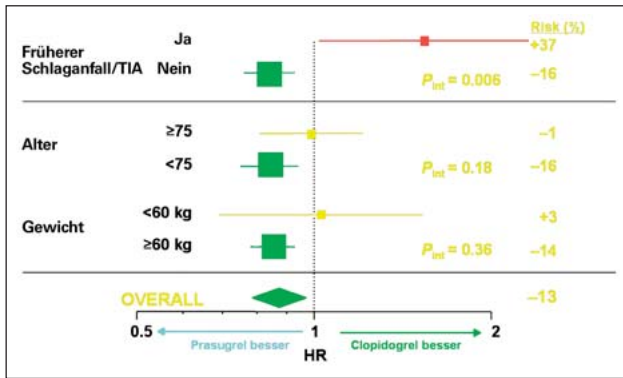


Abbildung 3: Post-hoc-Analyse des „net clinical benefits“ (Kombination aus primärem Effektivitätspunkt und Blutungskomplikationen) in der TRITON-TIMI-38-Studie. Mod. nach [4].

(Hazard Ratio 1,54; $p = 0,04$), aufgrund eines fehlenden positiven primären Effektivitätspunktes (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 Effektivitätspunktes 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-

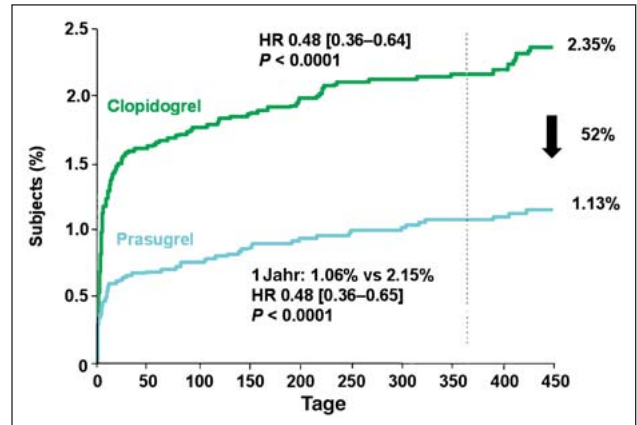


Abbildung 4: Reduktion der definitiven/wahrscheinlichen Stentthrombose nach ARC-Kriterien in allen Stents (BMS und DES) der TRITON-TIMI-38-Studie. Nachdruck aus The Lancet [5], © 2008, mit Genehmigung von Elsevier.

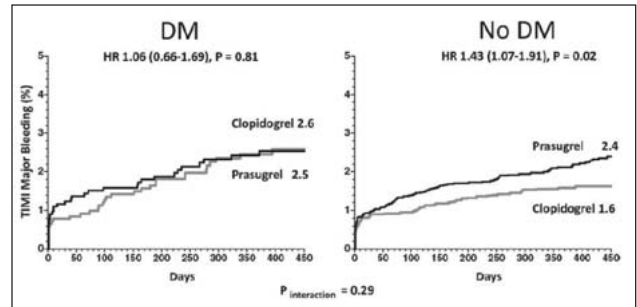


Abbildung 5: Unterschiedliche Blutungsraten im Diabetikerkollektiv (DM) vs. Nicht-Diabetiker (No DM) in einer Subanalyse der TRITON-TIMI-38-Studie. Nachdruck mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health aus [6].

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). Zusammengekommen 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 Effektivitätspunktes 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 (\pm 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 \times 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 CRTD 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](#)