

SONDERBERICHT

PLÄTTCHENHEMMUNG NACH AKUTEM KORONARSYNDROM

Thrombozytenaggregationshemmer bessern die Prognose: Die Datenlage spricht für Prasugrel

Die Datenlage untermauert die Erfahrungen zum Nutzen von Prasugrel (Eifent®) im klinischen Alltag. Das spiegelt sich in den aktuellen Leitlinien zur myokardialen Revaskularisierung wider. Hier wird Prasugrel für geeignete Patienten als Standard empfohlen.

Die Prognose vieler Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) konnte durch Behandlung mit Clopidogrel zweifellos verbessert werden. Nachteile wie der verzögert einsetzende Effekt und die große interindividuelle Variabilität der Wirkung waren Anlass dafür, die Plättchenhemmer Prasugrel und Ticagrelor zu entwickeln.

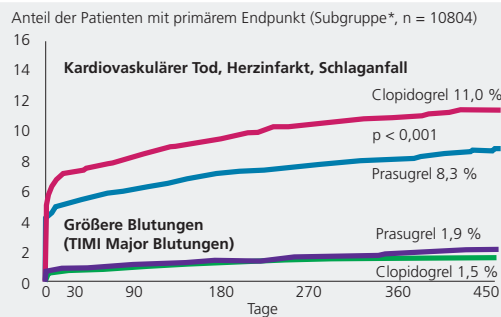
In den aktuellen Behandlungsleitlinien zur myokardialen Revaskularisierung, die 2010 erstmals gemeinsam von Kardiologen und Thoraxchirurgen (European Society of Cardiology und Association for Cardio-Thoracic Surgery) erarbeitet wurden, erhielt der orale Thrombozytenaggregationshemmer Prasugrel (Eifent®) für Patienten nach ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Stent eine Klasse-I-Empfehlung. Bei Patienten nach Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) erhielt es den Empfehlungsgrad Klasse IIa, aber auch hier ist Prasugrel das Mittel der ersten Wahl, wenn gleich-

zeitig ein Diabetes besteht oder wenn es unter Clopidogrel zu einer Stentthrombose gekommen war.*

Vorteil: Schnellere und zuverlässigere Wirkung

Professor Sigmund Silber vom Herzzentrum an der Isar in München sagte bei einer Pressekonferenz im Dezember vergangenen Jahres in Berlin, dass Prasugrel für geeignete Patienten (<75 Jahre, ≥ 60 kg, ohne TIA/Schlaganfall in der Anamnese), die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen müssen, einen erheblichen Fortschritt gegenüber Clopidogrel bedeutet. Der Grund dafür sei der schnellere und zuverlässigere Wirkungseintritt von Prasugrel. „Ein wichtiger Vorteil von Prasugrel ist, dass anders als bei Clopidogrel die Umwandlung zum aktiven Metaboliten unabhängig vom ge-

Signifikanter Vorteil beim primären Endpunkt



TRITON-TIMI-38-Studie: Für die Therapie geeignet sind ACS-PCI-Patienten, Körpergewicht ≥ 60 kg, Alter < 75 Jahre, kein Schlaganfall/TIA in der Anamnese.

netischen Profil des Patienten erfolgt, also unabhängig von der Variante im CYP2C19-Gen¹, erklärte Silber.

Die neuen Empfehlungen zur Anwendung von Prasugrel nach einem STEMI bzw. NSTEMI in den Leitlinien stützen sich auf die Ergebnisse der TRITON-TIMI-38-Studie (Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcome by optimizing platelet inhibition with prasugrel). Teilgenommen haben 13.608 ACS-Patienten, bei denen eine PCI geplant war.² Alle erhielten individuell dosierte Acetylsalicylsäure (ASS) und zusätzlich entweder Prasugrel in einer Aufdosierungsdosis von 60 mg und anschließend 10 mg/Tag oder Clopidogrel in einer Aufdosierungsdosis von 300 mg und anschließend von 75 mg/Tag.

Die kardiovaskuläre Mortalität nach 30 Tagen war mit Prasugrel signifikant niedriger (0,6 vs. 5,8 Prozent mit Clopidogrel, $p=0,038$).³ Zwar kann es bis zu 7 Tage nach Absetzen von Prasugrel zu häufigeren und schweren Blutungen kommen, doch „unter dem Strich steht der Nettutzen der signifikanten Mortalitätsreduktion“, so Professor Harald Zarus, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin.

Gesamtnutzen von Ticagrelor weiter diskussionsbedürftig

An der PLATO-Studie⁷ nahmen 18.624 Patienten mit akutem Koronarsyndrom teil. Sie erhielten zweimal täglich Ticagrelor oder Clopidogrel einmal täglich. In der Auswertung der Gesamtstudienpopulation war Ticagrelor wirksamer als Clopidogrel.⁶ In der Subgruppenanalyse⁸ der Hochrisikogruppe der Patienten nach ST-Hebungsinfarkt war jedoch die Reduktion des primären kombinierten Endpunkts aus vaskulär bedingtem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall (10,8 vs. 9,4 Prozent bei Clopidogrel, $p=0,07$) nicht signifikant.⁷ Außerdem traten in der Ticagrelorgruppe signifikant häufiger Adenosin-assoziierte Nebenwirkungen wie Dyspnoe auf (13,8 vs. 7,8 Prozent). Daher wurde Ticagrelor häufiger vorzeitig abgesetzt als Clopidogrel (0,9 vs. 0,1 Prozent).⁷ Eine Auswertung der PLATO-Studie bei 3.237 Patienten hatte ergeben, dass Ticagrelor bei Patienten mit chronisch eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) zwar im Vergleich zu Clopidogrel einen Nutzen zeigte, bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ($n=11.965$) fand sich dagegen kein Unterschied.⁹ Nach Ansicht von Experten könnten diese Daten eine neue Diskussion um den breiten Nutzen von Ticagrelor im klinischen Alltag entfachen.⁹

* Für Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, ohne TIA/Schlaganfall in der Anamnese (Eifent® Fachinformation Stand: September 2009)

Prasugrel auch für Bypass-Patienten geeignet?

Wenn bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und perkutaner Koronarintervention eine Bypass-Operation nicht auszuschließen ist, sollten Nutzen und Risiko (v.a. erhöhtes Blutungsrisiko) von Prasugrel sorgfältig betrachtet werden. In diesem Zusammenhang besonders interessant sind Ergebnisse einer Subgruppenanalyse der TRITON-Studie, die auf der Jahrestagung der

American Heart Association in Chicago präsentiert wurde.⁹ Retrospektiv analysiert wurde eine Kohorte von 346 Patienten, bei denen im Studienzeitraum von 15 Monaten eine Bypass-Operation notwendig geworden war. Bei den mit Prasugrel behandelten Patienten war die Gesamtmortalität signifikant niedriger als bei den mit Clopidogrel behandelten (2,3 vs. 8,7 Prozent, $p=0,016$).¹⁰ Auch

die kardiovaskuläre Mortalität nach 30 Tagen war mit Prasugrel signifikant niedriger (0,6 vs. 5,8 Prozent mit Clopidogrel, $p=0,038$).⁹ Zwar kann es bis zu 7 Tage nach Absetzen von Prasugrel zu häufigeren und schweren Blutungen kommen, doch „unter dem Strich steht der Nettutzen der signifikanten Mortalitätsreduktion“, so Professor Harald Zarus, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin.

Mit Prasugrel starke Plättchenhemmung und Reduktion ischämischer Ereignisse

Prasugrel wurde in der TRITON-TIMI-38-Studie direkt mit Clopidogrel verglichen. Es hat die Rate ischämischer Ereignisse stärker gesenkt als Clopidogrel.

Das Thienopyridin Prasugrel ist ein inaktives Prodrug, das nach oraler Aufnahme rasch hydrolysiert und danach aktiviert wird. Bereits 15 Minuten nach der Einnahme ist der aktive Metabolit im Plasma nachweisbar, die maximale Konzentration wird nach 30 Minuten erreicht. Die Wirkung beruht auf einer irreversiblen Bindung an den P2Y12-Rezeptor auf den Thrombozyten.

In präklinischen Studien war die Hemmung der Thrombozytenaggregation mit Prasugrel etwa zehnmal so stark wie mit Clopidogrel, die Hemmung der Thrombusformation etwa

hundertmal so stark.³ Nach Ansicht von Professor Albrecht Elsässer vom Herzzentrum Oldenburg ist der innovative Wirkmechanismus von Prasugrel der Schlüssel für seine gute Wirksamkeit.

In der TRITON-TIMI-38-Studie hat sich die im Vergleich zu Clopidogrel effizientere Thrombozytenaggregationshemmung von Prasugrel in einer überlegenen Reduktion der ischämischen Ereignisrate gezeigt (Myokardinfarkt: 2,3 Prozent absolute Risikoreduktion, 24 Prozent relative Risikoreduktion; 1,2 Prozent bzw. 34 Prozent, weniger erneute Revas-

kularisationen; 1,3 Prozent bzw. 52 Prozent weniger Stentthrombosen).²

Die Überlegenheit von Prasugrel gegenüber Clopidogrel habe sich bei erwartungsgemäß erhöhtem Blutungsrisiko sowohl für die Aufdosierungs- als auch für die Erhaltungsdosis bestätigt, so Elsässer. Die stärkere Reduktion der ischämischen Ereignisse zeigte sich in den ersten drei Tagen ebenso wie in den weiteren Monaten bis zum Studienende.⁴

Prasugrel hat die Patienten auch vor einem zweiten Endpunktereignis geschützt: Bei 10,8 Prozent der Patienten der Prasugrel-, aber bei 15,4 Prozent der Patienten der Clopidogrelgruppe trat ein erneutes ischämisches Ereignis ein. Auch kardiovaskuläre Todesfälle nach erneutem Myokardinfarkt oder Schlaganfall waren seltener (3,7 Prozent mit Prasugrel vs. 7,1 Prozent mit Clopidogrel).⁵

Insgesamt war bei Patienten der Prasugrelgruppe das Risiko, den kombinierten primären Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erreichen, um 19 Prozent niedriger als in der Clopidogrelgruppe ($p<0,001$). Das damit einhergehende Blutungsrisiko war erwartungsgemäß erhöht. In der Subgruppe der für Prasugrel geeigneten Patienten⁶ hat Prasugrel den kombinierten Endpunkt sogar um 26 Prozent (8,3 vs. 11,0 Prozent) gesenkt ($p<0,001$), ohne das Blutungsrisiko signifikant zu erhöhen (s. Abb.).

Duale Plättchenhemmung nach PCI noch ein Jahr lang

Bei PCI-Patienten⁶ sollte Prasugrel der Vorzug vor Clopidogrel gegeben werden. Es habe insbesondere bei STEMI-Patienten mit primärer PCI seine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel dokumentiert, so Silber. Die ESC empfiehlt daher in aktuellen Empfehlungen, die duale Plättchenhemmung nach der PCI für ein Jahr fortzuführen, unabhängig davon, ob ein Koronarstent implantiert wurde bzw. ob der Stent unbeschichtet oder Medikamenten-freisetzend war.¹ „Mit der dualen Plättchenhemmung wird nicht der Stent, sondern der Patient nachbehandelt“, betonte Silber.

Bei Diabetikern von großem Nutzen

In der TRITON-TIMI-38-Studie wurde für die meisten Subgruppen gezeigt, dass Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel von Vorteil ist, insbesondere bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI-Patienten) und bei Diabetikern. Diese Vorteile waren unabhängig von der Nierenfunktion. Ein weiterer Vorteil: Die einmal tägliche Gabe macht Prasugrel patientenfreundlich und fördert die Compliance. Im klinischen Alltag mache die irreversible Bindung von Prasugrel an den P2Y12-Rezeptor die Plättchenhemmung möglicherweise sicherer und konsistenter als Plättchenhemmung mit dem zweimal täglich einzunehmenden Ticagrelor, so Professor Albrecht Elsässer, Herzzentrum Oldenburg. Die Datenlage unterstreiche den breiten Nutzen von Prasugrel bei ACS und Koronarintervention und spreche für den standardisierten Einsatz z. B. bei STEMI-Patienten und Diabetikern mit ACS.

- 1) W. Wijns et al., Eur Heart J 31 (2010) 20: 2501-2555
- 2) S. D. Wiviott et al., N Engl J Med 357 (2007) 2001-2015
- 3) J. A. Jakubowski et al., Cardiovasc Drug Rev 25 (2007) 357-374
- 4) E. M. Antman et al., JACC 52 (2008) 2028-2033
- 5) S. A. Murphy et al., Eur Heart J 29 (2008) 2473-2479
- 6) C. P. Cannon et al., Lancet 375 (2010) 283-293
- 7) P. G. Steg et al., Circulation 122 (2010) 2131-2141
- 8) S. James et al., Circulation 122 (2010) 1056-1067
- 9) G. Montalescot et al., Circulation 122 (2010) 1049-1052
- 10) P. K. Smith et al., AHA, Chicago 2010, Abstract