

Prasugrel versus Clopidogrel beim akuten Koronarsyndrom – Sicherheit und Wirksamkeit des neuen Thrombozytenhemmers

Cathérine Gebhard, Jürg H. Beer

Departement Innere Medizin, Kantonsspital, Baden

Summary

Prasugrel versus clopidogrel in the acute coronary syndrome: security and effectiveness of the new platelet inhibitor

The “Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel Thrombolysis in Myocardial Infarction 38” (TRITON-TIMI-38) compared the clinical outcomes among subjects treated with prasugrel, a new thienopyridine, versus the standard approved clopidogrel regimen in patients with acute coronary syndromes (ACS) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). The analysis of the TRITON-TIMI study has been published recently and demonstrates a significant 19% reduction in ischaemic events in the prasugrel group as measured by the composite endpoint of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke. Of concern, however, was the excess in major bleeding complications (0.4% vs 0.1%; $p = 0.002$), including life-threatening (1.4% vs 0.9%; $p = 0.01$) and fatal ones (0.4% vs 0.1%; $p = 0.002$), in the prasugrel group. Given the subgroup analysis of TRITON-TIMI, patients with previous stroke, transient ischaemic attack, low body weight, impaired renal function or advanced age seem to have a higher risk of bleeding and less or no overall benefit of prasugrel. In contrast, selected subgroups appear to derive particular benefit from prasugrel, such as diabetic patients, young patients, or patients with a high risk of developing stent thrombosis. Thus, antithrombotic therapy remains a balance of risk and benefit. Potentially, future research will support individualised antiplatelet therapy based on the risk and perhaps on the point of care testing of platelet function. For the time being, in vulnerable subgroups, moderate platelet inhibition, such as the standard dosage of clopidogrel, may still represent an advantage over more aggressive regimens, especially in a long-term setting.

Key words: prasugrel; clopidogrel; platelets; acute coronary syndrome; stent thrombosis

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Einleitung

Bei einer Endothelläsion kommen prothrombotische subendotheliale Gefässbestandteile mit prokoagulantem Prostaglandinen an der Oberfläche in Kontakt und führen zur Aktivierung von Thrombozyten. Diese degranulieren und sezernieren gerinnungsaktive Mikropartikel wie Adenosin-5'-diphosphat (ADP) und Thromboxan A₂, die wiederum an ihre Plättchenrezeptoren binden und zur Stimulation der Thrombozyten führen. Die aktivierten Thrombozyten vernetzen sich über zirkulierendes Fibrinogen, was letztlich zur Plättchenaggregation und Bildung eines okkludierenden Thrombus an der Endothelläsion führt. Thienopyridine wie Clopidogrel blockieren selektiv die Bindung von ADP an seine Rezeptoren auf Thrombozyten (Abb. 1) [1]. Verglichen mit Clopidogrel hat der neue Wirkstoff Prasugrel (CS-747, LY640315), ebenfalls ein Thienopyridin, eine mehr als 10fach höhere Wirksamkeit sowie einen schnelleren Wirkeintritt. Auch das Problem der interindividuellen Variabilität der Clopidogrel-Wirkung, die sogenannten Clopidogrel-«Non-responder», wurde unter Prasugrel nicht beschrieben [2]. In der Phase-III-TRITON-TIMI-38-Studie wurde Prasugrel bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom (ACS) vor perkutaner Koronarintervention (PCI) untersucht [3]. Ziel der vorliegenden Übersichtsarbeit ist es, einen Überblick über die aktuelle Evidenz für den klinischen Einsatz von Prasugrel sowie den Kenntnisstand bezüglich unerwünschter Wirkungen zu geben.

Pharmakokinetisches Profil der Thienopyridine

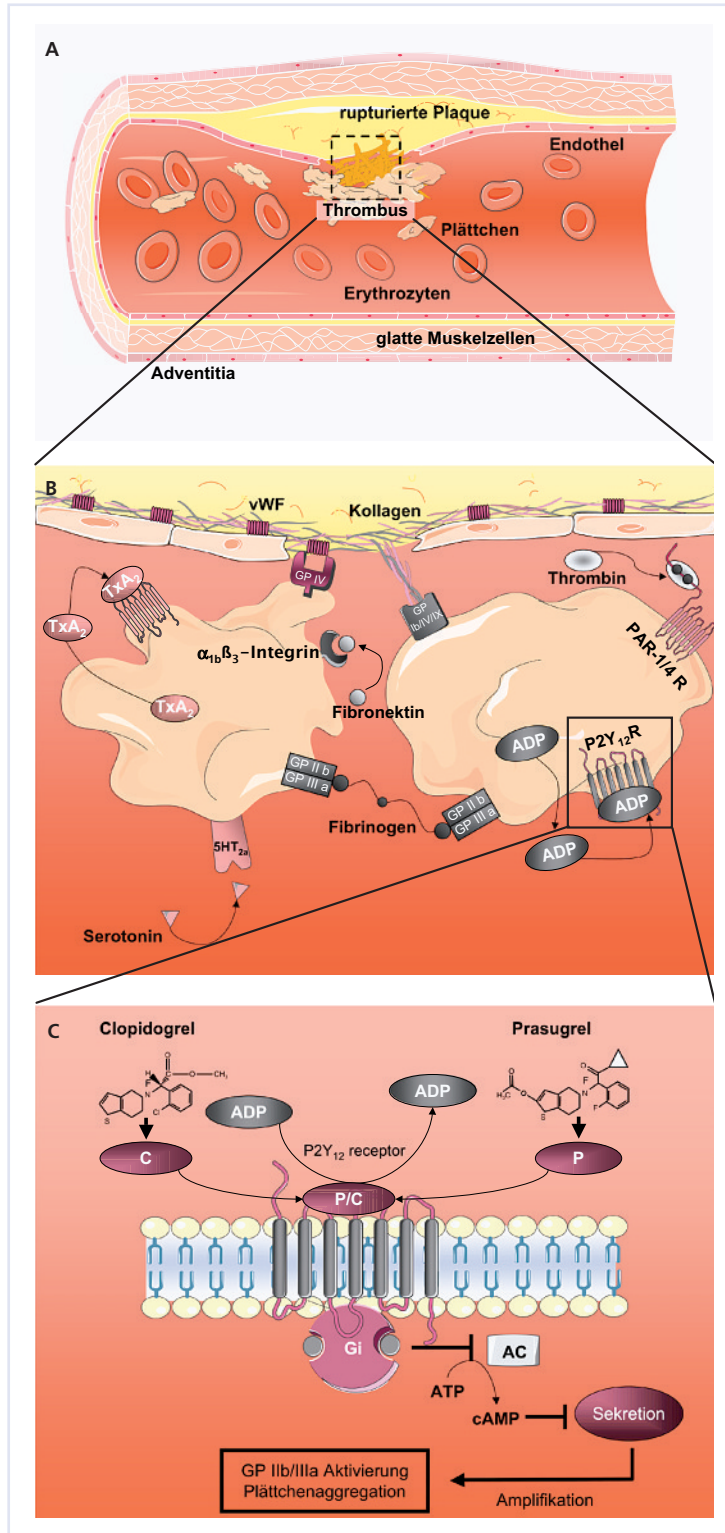
Prasugrel, ein Prodrug, wird vollständig in seinen aktiven Metaboliten konvertiert, während die Umsetzung bei Clopidogrel nur etwa 10–15% beträgt, da ca. 85%

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Jürg H. Beer
Chefarzt Departement Innere Medizin
Kantonsspital Baden
CH-5404 Baden
hansjuerg.beer@ksb.ch

Abbildung 1

Thrombozyteninteraktionen und Angriffsorte und Wirkprinzip der Thienopyridine.
 A Fibrinvernetzter Thrombus an Endothelläsion.
 B Hauptfunktionen der aktivierten Plättchen. Adhäsion mittels Oberflächenglykoproteine an Kollagenfasern, Aggregation mit anderen Thrombozyten durch Brückenbildung mit Fibrinogen.

vWF = Von-Willebrand-Faktor; ADP = Adenosin-Diphosphat; GP = Glykoprotein; PAR-1/4 = Thrombinrezeptor; TXA₂ = Thromboxan A₂.
 C P2Y₁₂-Rezeptor Angriffsort der Thienopyridine mit Signaltransduktion.
 P/C = Prasugrel/Clopidogrel; AC = Adenylat-Cyclase; ATP = Adenosin-Triphosphat.



einer Clopidogrel-Dosis vor Wirkungseintritt durch Esterasen zum inaktiven Carboxylat-Metaboliten SR 26334 metabolisiert werden (Abb. 2) [4]. Clopidogrel benötigt für seine Aktivierung zwei Cytochrom-Oxidationsschritte. Im ersten Schritt wird 2-oxo Clopidogrel gebildet, welches dann in einem zweiten Schritt zur aktiven Substanz metabolisiert wird.

In vivo wird Prasugrel nach Hydrolyse der Estergruppe und Öffnung des Thiophenringes durch hepatische und intestinale Cytochrom-P450-Oxidasen [4] in die eigentliche Wirkform R-138727, ein Thiolacton, überführt und bindet irreversibel an den Plättchen-ADP-Rezeptor P2Y₁₂ [5]. R-138727 kann bereits 15 Minuten nach Administration im Plasma nachgewiesen werden und erreicht einen Maximalspiegel nach 30 Minuten. Die Prasugrel-Metaboliten werden überwiegend renal ausgeschieden (Abb. 2) [6]. In-vitro-Studien lassen vermuten, dass die aktiven Prasugrel-Metaboliten den Cytochrom-abhängigen Metabolismus gleichzeitig verabreichter Substanzen nicht beeinflussen [4, 6]. Der Clopidogrel-/Prasugrel-Effekt richtet sich nach der Lebensdauer der Thrombozyten (ca. 10 Tage). So persistiert eine relevante Hemmung der Plättchenaggregation über 5 Tage [7].

Entwicklung von Prasugrel: Phase-I- und Phase-II-Studien

Prasugrel wurde durch «Eli Lilly Co.» und «Sankyo Co.» entwickelt. In mehreren präklinischen und Phase-I-Studien war gezeigt worden, dass Prasugrel (CS-747, LY640315) im Vergleich zu Clopidogrel 10 bis 100fach potenter, schneller im Erreichen der Maximalwirkung

Abbildung 2

Siehe Text für Details.

A Pharmakokinetisches Profil Prasugrel.
 B Pharmakokinetisches Profil Clopidogrel.
 CYP = Cytochrom-Oxidase.

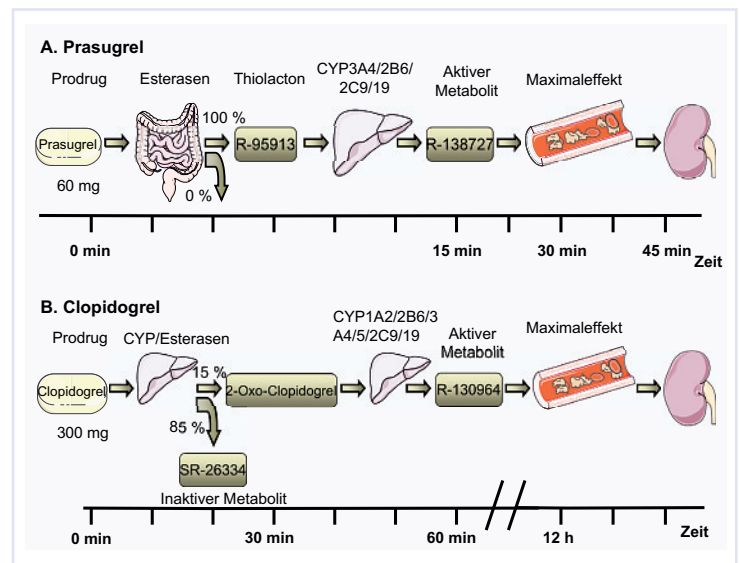
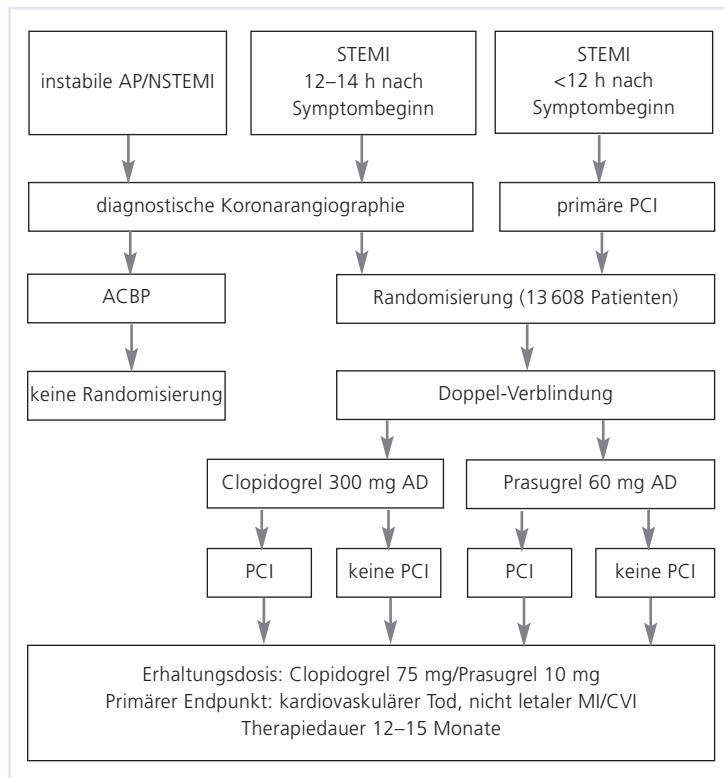


Abbildung 3
Studiendesign der TRITON-TIMI-Studie, schematische Darstellung.



und interindividuell konsistenter ist [5, 7–9]. Eine Prasugrel-Resistenz wurde nicht beobachtet. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen beinhalteten Blutungskomplikationen wie Hämatome und Bagatellblutungen [10–13].

Die Phase-II-JUMBO-TIMI-26 (Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally-Thromboly-

sis In Myocardial Infarction 26)-Multicenter-Studie demonstrierte einen nichtsignifikanten Trend hin zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse in den Prasugrel-Gruppen bei 904 Patienten vor PCI [14]. Erstmals imponierten in der Hochdosis-Prasugrel-Gruppe (60 mg Aufsättigungsdosis / 15 mg/Tag) eine signifikant höhere Anzahl leichter Blutungskomplikationen. Eine weitere Phase-II-Studie bei Patienten mit stabiler Koronarsklerose bestätigte diese Daten [15].

Phase-III-Studie: TRITON-TIMI-38

Die doppelblind randomisierte Multizenterstudie TRITON-TIMI-38 wurde in Zusammenarbeit mit der TIMI-Studiengruppe an der «Harvard Medical School» und am «Brigham and Women's Hospital» in Boston durchgeführt und rekrutierte international 13608 Patienten mit ACS mässigen bis hohen Risikos, bei denen eine PCI geplant war [3]. Das Studien-Design ging von der Hypothese aus, Prasugrel sei der Standardmedikation überlegen. Die Patienten wurden, zusätzlich zu Azetylsalizylsäure, entweder mit Prasugrel (60 mg Aufsättigungsdosis / 10 mg/d) oder Clopidogrel (300 mg Aufsättigungsdosis / 75 mg/Tag) behandelt. Ausgeschlossen wurden Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, Anämie, Thrombozytopenie oder früheren intrakraniellen Blutungen. Die Behandlungsdauer betrug 6–15 Monate. Primärer Endpunkt war eine Kombination aus dem Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlicher zerebrovaskulärer Ischämie (Abb. 3). Die ersten Analysen dieser Studie wurden im November 2007 veröffentlicht [3]. Hierbei konnte eine Reduktion des primären Endpunktes in der Prasugrel-Gruppe demonstriert werden (9,9% vs. 12,1%; Hazard Ratio (HR) 0,81; $p = 0,0004$) unter Inkaufnahme vermehrter Blutungen bei gleicher Mortalität.

Das bedeutete eine Risikoreduktion gegenüber Clopidogrel um signifikante 19% und bestätigte die Ausgangshypothese der Superiorität (Tab. 1). Der Vorteil für Prasugrel zeigte sich schon im ersten präspezifizierten Kontrollpunkt drei Tage nach der PCI (5,6% unter Clopidogrel, 4,7% unter Prasugrel). Dieser Unterschied blieb während der nachfolgenden Follow-up-Periode erhalten. Im Detail reduzierte sich die Rate der Myokardinfarkte von 9,5% in der Clopidogrel-Gruppe auf 7,3% in der Prasugrel-Gruppe (HR 0,76; $p < 0,001$). Die Notwendigkeit einer Revaskularisierung des Infarktgefässes sank von 3,7% in der Clopidogrel-Gruppe auf 2,5% in der Prasugrel-Gruppe (HR 0,66; $p < 0,001$), jedoch ohne sich signifikant auf die Gesamtmortalität (3,0% vs. 3,2% unter Clopidogrel) oder die kardiale Mortalität (2,1% vs. 2,4%) auszuwirken [3]. Auch zeigte sich in der Prasugrel-Gruppe eine Reduktion von Zweitereignissen nach stattgehabtem Eintritt des primären Endpunktes (15,4% unter Clopidogrel, 10,8% unter Prasugrel) [16].

Tabelle 1
TRITON-TIMI-38-Studie: Primäre Endpunkte und Inzidenz der Blutungskomplikationen in beiden Gruppen.

Endpunkte	Clopidogrel n = 6795	Prasugrel n = 6813	HR	p
Primärer Endpunkt gesamt	12,1%	9,9%	0,81	<0,001
Kardiovaskulärer Tod	2,4%	2,1%	0,89	0,31
Nicht letaler CVI	1,0%	1,0%	1,02	0,93
Nicht letaler MI	9,5%	7,3%	0,76	<0,001
Zielgefässrevaskularisierung	3,7%	2,5%	0,66	<0,001
Schwere Blutungskomplikationen	1,8%	2,4%	1,32	0,03
Letale Blutungen	0,1%	0,4%	4,19	0,002
Lebensbedrohliche Blutungen	0,9%	1,4%	1,52	0,01
Gesamtmortalität	3,25%	3,0%	0,96	0,64
Netto-Benefit (= primärer Endpunkt – Blutungskomplikationen)	13,9%	12,2%	0,87	0,004

HR = hazard ratio; CVI = zerebrovaskulärer Insult; MI = Myokardinfarkt.

Tabelle 2

Vergleich der Risikoreduktion des primären Endpunktes durch Prasugrel und Clopidogrel in Subgruppen der TRITON-TIMI-38-Studie.

Hohe Risikoreduktion durch Prasugrel	Primärer Endpunkt	
	Prasugrel	Clopidogrel
Männliche Patienten	9,5%	11,9%
Alter <65 Jahre, Körpergewicht >60 kg	8,3%	11,0%
Keinen CVI in der Anamnese	9,5%	12,0%
Normale Nierenfunktion (CCI >60 ml/min)	9,0%	11,1%
Diabetes mellitus	12,2%	17,0%
Stent-Implantation	2,4%	1,1%
Geringe/keine Risikoreduktion durch Prasugrel		
Weibliche Patienten	11,0%	12,6%
Alter >75 Jahre, Körpergewicht <60 kg	16,1%	16,0%
Eingeschränkte Nierenfunktion (CCI <60 ml/min)	15,1%	17,5%
Risikoerhöhung durch Prasugrel		
CVI/TIA in der Anamnese	19,1%	14,4%

CVI = zerebrovaskulärer Insult; TIA = transitorisch ischämische Attacke; CCI = Kreatinin-clearance.

Tabelle 3

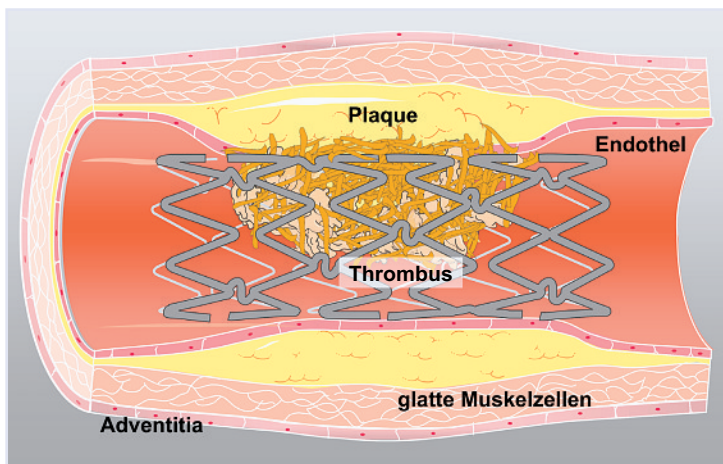
Ergebnisse der Stent-Analyse der TRITON-TIMI-38-Studie: primäre Endpunkte und Inzidenz der Stent-Thrombosen im Vergleich.

Endpunkte Stent-Analyse	Clopidogrel n = 6422	Prasugrel n = 6422	HR	p
Gesamtmortalität	13,9%	12,2%	0,87	0,004
primärer Endpunkt gesamt	11,9%	9,7%	0,81	<0,0001
Stent-Thrombose gesamt	2,4%	1,1%	9,48	<0,001
Blutungskomplikationen	1,9%	2,4%	1,27	0,06
Stent-Thrombose BMS	2,4%	1,3%	0,52	<0,0009
Stent-Thrombose DES	2,3%	0,8%	0,36	<0,0001
Stent-Thrombose Sirolimus	2,1%	0,7%	0,33	<0,004
Stent-Thrombose Paclitaxel	2,3%	0,8%	1,33	0,002
Netto-Nutzen	13,7%	12,0%	0,86	0,002

BMS = bare metal stent; DES = drug-eluting stent; HR = hazard ratio

Abbildung 4

Stent-Thrombose mit fibrinvernetztem Thrombus an der Endothelläsion.



Schwere Blutungskomplikationen wurden in 2,4% der Prasugrel-behandelten Patienten beobachtet, während nur 1,8% in der Clopidogrel-Gruppe betroffen waren. Ebenso war die Rate lebensbedrohlicher (1,4% vs. 0,9%, HR 1,52; $p < 0,01$) bzw. tödlicher Blutungen (0,4% vs. 0,1%; HR 4,19; $p < 0,002$) in der Prasugrel-Gruppe erhöht. Hiervon betroffen waren vor allem Patienten mit einer Schlaganfall- oder transitorischen ischämischen Attacke (TIA)-Anamnese, Patienten über 75 Jahre und Patienten mit einem Gewicht unter 60 kg (Tab. 2) [3]. Die Abwägung von Nutzen und Risiko favorisierte dennoch die neuere Substanz, da das Gesamtrisiko, berechnet als primärer Endpunkt abzüglich der Blutungskomplikationen, in der Prasugrel-Gruppe gegenüber der Clopidogrel-Gruppe um 13% reduziert war ($p = 0,004$).

Subgruppen-Analysen der TRITON-TIMI-38-Studie

Bemerkenswert ist eine Reduktion des kombinierten Endpunktes unter Prasugrel bei Diabetikern, einer Gruppe von 3146 Patienten (12,2% vs. 17%; relative Risikoreduktion 30%) bei gleicher Rate an Blutungskomplikationen (2,6% unter Clopidogrel vs. 2,5% unter Prasugrel) [17]. Des Weiteren profitierten Patienten unter 65 Jahren und einem Körpergewicht über 60 kg (8,3% vs. 11%) sowie männliche Patienten (9,5% vs. 11,9%) von der Prasugrel-Gabe, wohingegen sich bei über 75-jährigen Patienten mit einem Körpergewicht <60 kg nur eine geringe bzw. keine Risikoreduktion zeigte (Tab. 2).

Die am meisten gefürchtete Komplikation nach koronarer Stent-Implantation ist die Stent-Thrombose. Diesbezüglich konnte die TRITON-TIMI-Studie eine Reduktion von Stent-Thrombosen durch Prasugrel um 52% (1,1 vs. 2,4%; $p < 0,001$) in einer Subpopulation von 12 844 Patienten (entspricht 94% der Studienpopulation) demonstrieren (Tab. 3, Abb. 4) [18]. Dies galt sowohl für unbeschichtete (48%) als auch für beschichtete Stents (64%), ebenso wie für frühe (59%) als auch für späte Stent-Thrombosen (40%). Innerhalb der Gruppe der beschichteten Stents fand sich kein Unterschied (Paclitaxel-Stent 0,8% vs. 2,3%; $p = 0,002$; Sirolimus-Stent 0,7% v. 2,1%; $p = 0,004$). Die Prasugrel-Gabe war zwar mit einer erhöhten Anzahl von Blutungen assoziiert, jedoch nicht mit einer erhöhten blutungsbedingten Mortalität. Zusammenfassend konnte ein Benefit der Prasugrel-Gabe bei der Prävention der Stent-Thrombose demonstriert werden, unabhängig vom Zeitpunkt der Stent-Thrombose oder unterschiedlichen Academic Research Consortium (ARC)-Definitionen. Prasugrel schien die grösste Wirkung bei Patienten mit Bifurkationsstents, eingeschränkter Nierenfunktion oder Diabetes mellitus zu entfalten.

Prasugrel im Vergleich mit Hochdosis-Clopidogrel

Für Clopidogrel wird die Möglichkeit einer Wirkungssteigerung durch Verdoppelung der Aufsättigungsdosis diskutiert, der klinische Nutzen der Dosisverdoppelung ist jedoch noch nicht eindeutig belegt. Eine limitierte Anzahl von Wirksamkeitsstudien zur Hochdosis-Clopidogrel-Therapie konnte im Vergleich mit der Standarddosierung (300 mg) einen potenteren Effekt der 600-mg-Dosis auf die Plättchenhemmung sowie einen schnelleren Wirkeintritt zeigen [19, 20]. Allerdings wurden auch bei höherer Clopidogrel-Dosierung die Existenz von «non-responders» beschrieben [21]. Die derzeit laufende OASIS-7 (Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS)-Studie ist die erste randomisierte Prospektivstudie mit ausreichend Power, die einen möglichen Vorteil der 600-mg Aufsättigungsdosis, gefolgt von einer 150-mg-Dosis über 7 Tage gegenüber der 300/75-mg-Dosierung bei 14 000 Patienten mit ACS vor PCI analysiert. Die PRINCIPLE-TIMI-44 (Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44)-Studie, eine randomisierte, doppelblinde Cross-over-Studie, untersuchte den Effekt einer Hochdosis-Therapie mit Clopidogrel (600 mg/150 mg) verglichen mit Prasugrel (60 mg/10 mg) bei 201 Patienten vor geplanter Koronarangiographie über 28 Tage und demonstrierte eine signifikant stärkere und schneller einsetzende Plättcheninhibition in der Prasugrel-Gruppe (61,3% vs. 46,1%; $p < 0,0001$), bei gleicher Anzahl von Blutungskomplikationen in beiden Gruppen [22]. Drei weitere unabhängige Studien in unterschiedlichen Populationen konnten diese Ergebnisse bestätigen [15, 23, 24].

Diskussion

Der Zusammenhang zwischen antithrombotischer Therapie, Blutungen und ischämischen Ereignissen ist extrem komplex und wird erst schrittweise aufgedeckt. Die TRITON-TIMI-38-Studie hat hierzu einen grossen Beitrag geleistet. Angesichts der Ergebnisse ist Prasugrel für Leitautor Elliott Antman ein «zulassungsfähiges» Medikament. Auch wenn die Entscheidung hierfür den Zulassungsbehörden FDA (Food and Drug Administration) und EMEA (Europe, the Middle East and Africa) vorbehalten bleiben wird, äussern sich auch andere Experten zuversichtlich, dass Prasugrel demnächst zugelassen wird. Zusammenfassend scheint ein Nettogewinn von relativen 13% für Prasugrel übrigzubleiben – bei einer Abnahme des absoluten Risikos von 1,7% und gleichbleibender Gesamtmortalität. In seinem begleitenden Editorial zur Originalveröffentlichung schliesst Deepak Bhatt hieraus, dass Prasugrel für Patienten mit akutem Koronarsyndrom, hohem Risiko für ischämische Ereignisse und niedrigem Blu-

tungsrisiko von Nutzen sei, während Patienten mit niedrigem ischämischen Risiko und hohem Blutungsrisiko von Clopidogrel profitieren dürften.

Kritikpunkte

Trotz vielversprechender Ergebnisse bleibt generell am Studiendesign zu kritisieren, dass sich durch die Verwendung der suboptimalen 300-mg-Dosis ein Nachteil für Clopidogrel ergab, auch wenn erst kürzlich die PRINCIPLE-TIMI-44-Studie zeigen konnte, dass auch die Verwendung einer Hochdosis-Clopidogrel-Therapie eine weitaus geringere Plättchenhemmung bewirkt als die Gabe von 60 mg Prasugrel [22]. Aufgrund der Daten der PCI-CURE- und der CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events Durings Observation)-Studie besteht jedoch allgemeine Übereinstimmung, dass Clopidogrel umso wirksamer ist, je früher die Substanz zum Einsatz kommt, zudem profitieren Hochrisikokollektive besonders von einer frühen Clopidogrel-Gabe. Bei der TRITON-TIMI-Studie entstand zum einen durch den verzögerten Wirkeintritt der niedrigen Clopidogrel-Aufsättigungsdosis als auch durch die späte Gabe am Kathetertisch ein Vorteil für Prasugrel. Nur eine Minderheit der Studienpopulation erhielt die Aufsättigungsdosis vor der Koronarintervention, während 75% der Patienten während bzw. nach PCI therapiert wurden. Des Weiteren gab es durch die Notwendigkeit der Kenntnis der Koronarmorphologie vor Randomisierung eine gewisse Präselektion des Patientengutes. Die Autoren begegnen dieser Kritik mit dem Argument, dass die Endpunkte in beiden Gruppen innerhalb der ersten 24 Stunden gleich häufig eintraten. Berücksichtigt man den um 6–8 Stunden verspäteten Wirkeintritt von Clopidogrel, scheinen die pharmakokinetischen Profile der beiden Substanzen für die später beobachteten Unterschiede nicht verantwortlich zu sein.

Subgruppen

Im Rahmen der Studie wurden vier Subgruppen von Patienten identifiziert, die unter beiden Medikationen ein höheres Risiko für schwere Blutungen aufweisen: Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter, Patienten mit einem Gewicht < 60 kg und Patienten, die bereits eine TIA oder einen zerebralen Insult erlitten hatten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Demgegenüber konnte gezeigt werden, dass Prasugrel bei Diabetikern zu einer relativen Risikoreduktion von 30% führte. Im Detail reduzierte Prasugrel das Risiko eines Reinfarktes bei Diabetikern um 40% versus 18% bei Nicht-Diabetikern. Auffallend ist zudem, dass keine erhöhte Rate an Blutungskomplikationen in der Prasugrel-Gruppe nachweisbar war [17]. Somit lassen diese Daten eine sichere Überlegenheit von Prasugrel in dieser Hochrisikopopulation erkennen. Vor einem routinemässigen Einsatz von Prasugrel bei Diabetikern sollte diese Subpopulation jedoch mittels einer

grösseren Kohortenstudie untersucht werden. Auch bleibt zu untersuchen, ob der Verzicht auf die Gabe von Glykopeptid-IIb/IIIa-Antagonisten, die immerhin über die Hälfte der Diabetiker in der TRITON-TIMI-Studie zusätzlich zur Studienmedikation eingenommen haben, das Sicherheitsprofil von Prasugrel in dieser Population verbessern kann.

Bemerkenswert ist ebenfalls eine Risikoreduktion bei der selten auftretenden, jedoch häufig fatalen Stent-Thrombose um 52%. In der Stent-Analyse war Prasugrel mit einer erhöhten Anzahl von Blutungen assoziiert, jedoch nicht mit einer erhöhten blutungsbedingten Mortalität. Leider wurden die Prasugrel-assoziierten Blutungskomplikationen in dieser Substudie sehr heterogen definiert, so dass die Berechnung eines Nettogewinns durch Prasugrel nicht möglich ist. Die höchste Risikoreduktion wurde bei der frühen Stent-Thrombose beobachtet. Auffallend ist ebenfalls die niedrige Rate an Stent-Thrombosen bei beschichteten Stents, trotz deren Einsatz in Hochrisikoläsionen.

Unerwünschte Wirkungen

Verglichen mit früheren Studien wurden bei der TRITON-TIMI-38-Studie auch ältere Patienten und Patienten mit leichtgradiger Niereninsuffizienz eingeschlossen, was die höhere Komplikationsrate erklären könnte. Allerdings muss bedacht werden, dass Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko bei der Randomisierung ausgeschlossen wurden. Trotzdem wurden in der Prasugrel-Gruppe signifikant häufiger schwere Blutungen (2,4% vs. 1,8%), spontane Blutungen (1,6% vs. 1,1%) und transfusionsbedürftige Blutungen (4% vs. 3%) beobachtet. Folglich ist abzuwarten, ob Prasugrel auch unter Alltagsbedingungen Clopidogrel überlegen sein wird. Mittelschwere Blutungskomplikationen wie Hämaturie, Hämatemesis oder ein Hämoglobin-Abfall um 3 g/dl, die im klinischen Alltag oftmals wegweisend sind, wurden in der TRITON-TIMI-Studie nicht differenziert.

Bislang liegt keine Evidenz vor, ob nicht bei mittel- bis langfristiger Gabe höhere Dosen Clopidogrel sicherer und ähnlich effizient wie Prasugrel wirken. Die PRINCIPLE-TIMI-44-Studie bringt diesbezüglich, aufgrund der kurzen Follow-up-Zeit, keine Erkenntnis. Eine Zusammenschau der Daten der JUMBO-26-, PRINCIPLE-TIMI-44- und der TRITON-TIMI-38-Studien lässt vermuten, dass sich die Mehrheit schwerer Blutungskomplikationen >30 Tage nach Gabe der Erstdosis ereignen. Unter Berücksichtigung der aktuellen Guidelines, die eine 12-monatige Thienopyridin-Therapie nach perkutaner Koronarintervention empfehlen, erscheint ein Einsatz von Prasugrel in einem langfristigen Setup bedenklich. Gegenstand zukünftiger Studien sollte zudem eine mögliche Dosisreduktion der Prasugrel-Gabe, eine Monotherapie mit Prasugrel ohne Azetylsalizylsäure oder eine kurzfristige Prasugrel-Therapie (<30 Tagen) bei Hochrisikopatienten mit

folgender Clopidogrel-Gabe sein, um das Blutungsrisiko zu minimieren.

Synthese und Ausblick

Zukünftige Forschung wird auf eine individuelle antiaggregatorische Therapie fokussieren müssen. Hierbei gilt es, die Therapie im Hinblick auf die in der TRITON-TIMI-38-Studie demonstrierten Risikogruppen individuell anzupassen. Es scheint, dass das «one-size-fits-it-all»-Konzept nicht länger bei der Optimierung der antiaggregatorischen Therapie gültig ist. Vermutlich wird der Analyse der Plättchenaktivität, die ein guter Indikator für spätere thromboembolische Ereignisse zu sein scheint [25], in der Zukunft eine Rolle bei der Therapieentscheidung zukommen. Hierdurch kann die Therapie individuell, unter Abwägung des Risikos eines thromboembolischen Ereignisses einerseits und des Blutungsrisikos andererseits, angepasst werden, und die Endpunkte mit aggressiveren Methoden wahrscheinlich verbessert werden. Allerdings sind die Labortests aufgrund der schwierigen Standardisierung gegenwärtig noch nicht zur praktischen Anwendung zu empfehlen.

Aktuell werden in der TRILOGY-ACS (Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes)-Studie, einer pharmakokinetischen Substudie, weitere Subgruppen-Analysen der TRITON-TIMI-38-Studie durchgeführt, um die Dosismodifikation in bestimmten Subgruppen zu untersuchen. Des Weiteren bleibt zu klären, ob nicht einem kurz wirksamen Thienopyridin bei der Prävention periprozeduraler Ereignisse der Vorzug gegeben werden sollte. Cangrelor und AZD 6140, reversible kurzwirksame ADP-Rezeptor-Antagonisten, zeigen ebenfalls eine effektive und sichere Plättchenhemmung bei PCI-Patienten [26, 27]. Der schnelle Wirkeintritt und Wirkungsverlust machen diese Substanzen attraktiv für Kandidaten einer Bypass-Operation.

Literatur

- 1 Cattaneo M. Platelet P2 receptors: old and new targets for antithrombotic drugs. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007;5:45.
- 2 Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, et al. 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.
- 3 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001.
- 4 Rehmel JL, Eckstein JA, Farid NA, Heim JB, Kasper SC, Kurihara A, et al. Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. *Drug Metab Dispos.* 2006;34:600.
- 5 Sugidachi A, Asai F, Yoneda K, Iwamura R, Ogawa T, Otsuguro K, et al. Antiplatelet action of R-99224, an active metabolite of a novel thienopyridine-type G(i)-linked P2T antagonist, CS-747. *Br J Pharmacol.* 2001;132:47.
- 6 Farid NA, Smith RL, Gillespie TA, Rash TJ, Blair PE, Kurihara A, et al. The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2007;35:1096.

- 7 Sugidachi A, Asai F, Ogawa T, Inoue T, Koike H. The in vivo pharmacological profile of CS-747, a novel antiplatelet agent with platelet ADP receptor antagonist properties. *Br J Pharmacol.* 2000;129:1439.
- 8 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.
- 9 Angiolillo DJ, Bates ER, Bass TA. Clinical profile of prasugrel, a novel thienopyridine. *Am Heart J.* 2008;156:S16.
- 10 Asai F, Jakubowski JA, Naganuma H, Brandt JT, Matsushima N, Hirota T, et al. 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.
- 11 Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost.* 2007;5:2429.
- 12 Jakubowski JA, Matsushima N, Asai F, Naganuma H, Brandt JT, Hirota T, et al. 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.
- 13 Matsushima N, Jakubowski JA, Asai F, Naganuma H, Brandt JT, Hirota T, et al. 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.
- 14 Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD, et al. 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.
- 15 Wallentin L, Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OO, Jakubowski JA, et al. 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.
- 16 Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, Weerakkody G, Morocutti G, Huber K, et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J.* 2008;29:2473.
- 17 Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, 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.
- 18 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, 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.
- 19 Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di SG. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation.* 2005;111:2099.
- 20 Wolfram RM, Torguson RL, Hassani SE, Xue Z, Gevorkian N, Pichard AD, Satler LF, et al. Clopidogrel loading dose (300 versus 600 mg) strategies for patients with stable angina pectoris subjected to percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:9784.
- 21 Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1742.
- 22 Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, 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.
- 23 Varenhorst C, Braun OO, James S, Erlinge D, Winters KJ, Brandt JT, Jet al. Greater inhibition of platelet aggregation with a prasugrel 60 mg loading dose in aspirin-treated patients. *Eur Heart J.* 2008;98:189.
- 24 Payne CD, Ernest CS, Jakubowski JA, Brandt JT, Salazar D, Winters KJ. A prasugrel 60 mg loading dose achieves faster onset and higher levels of platelet inhibition compared with 300 mg and 600 mg clopidogrel doses. *Am J Cardiol.* 2006;98 (Suppl 1):8M.
- 25 Samara WM, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. The difference between clopidogrel responsiveness and posttreatment platelet reactivity. *Thromb Res.* 2005;115:89.
- 26 Greenbaum AB, Grines CL, Bittl JA, Becker RC, Kereiakes DJ, Gilchrist IC, et al. Initial experience with an intravenous P2Y₁₂ platelet receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from a 2-part, phase II, multicenter, randomized, placebo- and active-controlled trial. *Am Heart J.* 2006;151:689.
- 27 Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1844.