

Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom

Mit Prasugrel ist ein Clopidogrel-Analogon neu auf dem Markt. Die schnellere und konsistentere Wirkung soll bei akutem Koronarsyndrom von Vorteil sein. Die Datenlage hierfür ist jedoch unklar.



Prasugrel ist wie Clopidogrel ein Prodrug, das erst durch eine CYP-450-abhängige Oxidation in einen aktiven Metaboliten umgewandelt werden muss. Diese Aktivierung erfolgt bei Prasugrel schneller und konsistenter, so dass schon innerhalb der ersten Stunde nach Gabe eine maximale, irreversible Hemmung des thrombozytären Adenosin-Rezeptors erreicht wird, bei Clopidogrel dagegen erst nach mehreren Stunden.

Zulassungsstudie

Prasugrel ist zugelassen in Kombination mit ASS bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die primär oder verzögert eine PCI erhalten. Der Zulassung liegt die TRITON-TIMI 38-Studie zugrunde, die Prasugrel bei 13.608 Patienten mit instabiler Angina, ST-Hebungsinfarkt (STEMI) oder Non-STEMI gegen Clopidogrel vergleicht. Zu Beginn erhalten sie zur Aufsättigung 60 mg Prasugrel bzw. 300 mg Clopidogrel, dann täglich 10 mg bzw. 75 mg. Als Dosis für die begleitenden ASS-Gaben werden 75 bis 162 mg täglich empfohlen. Nach knapp 15 Monaten sind vaskuläre Ereignisse im Sinne von kardiovaskulären Todesfällen, Infarkten und Insulten unter Prasugrel signifikant seltener als unter Clopidogrel (7,4 Prozent vs. 9,7 Prozent). Geprägt wird das Ergebnis allein durch die Reduktion von Infarkten, während sich die Raten an Insulten oder kardiovaskulären Todesfällen sowie die Gesamtmortalität auch numerisch praktisch nicht unterscheiden. Unter Prasugrel sind schwerwiegende (2,4 Prozent vs. 1,8 Prozent), lebensbedrohliche (1,4 Prozent vs. 0,9 Prozent) und fatale Blutungen (0,4 Prozent vs. 0,1 Prozent) signifikant häufiger als unter Clopidogrel.

Review durch Zulassungsbehörden

Das Review für die Zulassung dauert bei der FDA fast zwei Jahre; auch in der Fach-

welt werden die Ergebnisse von TRITON kontrovers diskutiert. Detailanalysen zeigen, dass sich bei Patienten über 75 Jahre oder unter 60 kg Körpergewicht Nutzen und Schaden die Waage halten, Patienten mit Insult oder TIA in der Anamnese in der Bilanz – konkretisiert als Gesamtrate an Todesfällen, Infarkten, Insulten oder schwerwiegenden Blutungen – aber sogar Schaden nehmen. Patienten über 75 Jahre sowie nach Insult oder TIA sollen gemäß Zulassung nicht mit Prasugrel behandelt werden. Bei einem Körpergewicht unter 60 kg sollen Sättigungs- und Erhaltungsdosis auf 40 mg bzw. 5 mg/d reduziert werden – ein klinischer Zusatznutzen ist für diese Dosierungen allerdings nicht belegt. Methodische Kritikpunkte an TRITON betreffen zum einen die zu geringe Sättigungsdosis von Clopidogrel, die nach gängigen Empfehlungen bei Akutereignissen 600 mg betragen sollte. Zum anderen wurde Clopidogrel bei der Mehrzahl der Patienten nicht möglichst frühzeitig gegeben, wie in Leitlinien zum akuten Koronarsyndrom empfohlen, sondern erst verzögert bei oder nach der PCI. Gerade weil ein protrahierter Wirkeintritt bei Clopidogrel bekannt ist, stellt das Konzept von TRITON einen unfairen Vergleich dar, indem es Prasugrel systematisch begünstigt. Sekundäranalysen zeigen auch, dass bei frühzeitiger Gabe von Clopidogrel ein Zusatznutzen für Prasugrel nicht nachweisbar ist. Kritisch zu sehen ist auch die Definition der Infarkte bzw. Reinfarkte im Verlauf der Studie, deren Reduktion eigentlicher Effekt von Prasugrel ist. Zum Großteil handelte es sich offenbar um „Enzyminfarkte“, dadurch gekennzeichnet, dass infarkttypische Laborparameter nach der PCI auf mehr als das 1,5-fache der oberen Norm anstiegen. Inwieweit wirklich auch symptomatische oder kli-

nisch relevante Infarkte in TRITON vermindert wurden, ist unklar und bedarf weiterer Analysen. Problematisch ist weiter, dass sowohl Patienten mit STEMI als auch mit instabiler Angina/ Non-STEMI eingeschlossen wurden, zumal die Behandlungsstrategien bei beiden Krankheitsbildern durchaus differieren. Effektunterschiede für den primären Endpunkt sind bei Subgruppenanalysen zwar nicht erkennbar. Auswertungen zum Zeitverlauf der primären Endpunktereignisse ergeben aber, dass beim STEMI, anders als bei instabiler Angina oder Non-STEMI, der maximale Zusatznutzen von Prasugrel bereits nach 30 Tagen erreicht ist. Da kumulativ die Rate schwerer Blutungen kontinuierlich zunimmt, Gefäßereignisse aber vorwiegend in den ersten Wochen reduziert werden, bleibt auch zu klären, nach welcher Therapiedauer die Nutzen-Schaden-Relation am günstigsten ist.

Blutungen nehmen durch Prasugrel zu

Ob Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel beim akuten Koronarsyndrom tatsächlich einen Zusatznutzen hat und klinisch relevante Infarkte bzw. Reinfarkte vermindert, scheint unklar. Sicher ist hingegen, dass schwerwiegende Blutungen – vor allem bei Patienten über 75 Jahre, mit Insult oder TIA in der Anamnese oder geringem Körpergewicht – unter Prasugrel zunehmen. Somit bleibt durch weitere Analysen zu klären, ob und ggf. welche Patienten mit akutem Koronarsyndrom von Prasugrel profitieren. ■



Dr. Hans Wille,
Institut für Klinische Pharmakologie,
Klinikum-Bremen-Mitte