

Arzneimittel im Blickpunkt

Nr. 25 / 2009

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns

Stand: 8. Juli 2009

Verordnungsberatung@kvb.de
www.kvb.de/Praxis/Verordnungen



Foto: iStockphoto.com

■ Prasugrel

Seit Frühjahr dieses Jahres ist mit Prasugrel neben Clopidogrel und Ticlopidin ein weiterer Arzneistoff aus der Gruppe der Thienopyridine als so genannter „Plättchenhemmer“ zugelassen worden. Damit kommt nach der Zulassung der ersten Nachahmer-Präparate von Clopidogrel mit einer weiteren Substanz noch mehr Bewegung in den „Blockbuster“-Markt dieser Arzneimittelgruppe. In diesem Arzneimittel in Blickpunkt möchten wir Ihnen die neue Substanz Prasugrel und die wichtigste Zulassungsstudie als Vergleichsstudie zu Clopidogrel vorstellen.

Zulassungsstatus

Im Vergleich zu Clopidogrel verfügt Prasugrel über einen recht engen Zulassungsrahmen und ist nur zur Kombinationstherapie mit ASS für Patienten mit akutem Koronarsyndrom nach PCI zugelassen. Somit wäre der Einsatz bisher nur bei solchen Patienten zu erwägen, denen bei akutem Koronarsyndrom nach PCI nach einer Kosten-Nutzen-Abwägung eine starke Plättchenhemmung eher nützt als schadet. Prasugrel ist außerdem bei einigen Patientengruppen, die für eine Clopidogrel-Behandlung in Frage kommen, kontraindiziert, da bei diesen Gruppen die durch Prasugrel und die starke Plättchenhemmung hervorgerufenen Nebenwirkungen den Nutzen überlagern. Am Ende dieses Arzneimittel im Blickpunkt finden Sie eine Tabelle, mit einer Übersicht zum Zulassungsstatus und besonderen Anwendungshinweisen zu Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel.

Pharmakologie

Prasugrel ist wie Clopidogrel ein Prodrug aus der Substanzklasse der Thienopyridine, das im Körper aktiviert werden muss, bevor es seine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung entfalten kann. Prasugrel wird bei oraler Gabe im Darm rasch resorbiert und unter Beteiligung des Cytochrom-P-450-Systems zu aktiven und inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Diese Umwandlung erfolgt überwiegend über die Enzyme der Untergruppe CYP3A4, CYP2B6 und CYP1A2 und nur in geringfügigerem Ausmaß über die Enzyme CYP2C9 und CYP2C19. Wie der aktive Metabolit von Clopidogrel bindet der aktive Metabolit von Prasugrel ebenfalls kovalent an den ADP P2Y₁₂-Rezeptor und verursacht so eine irreversible Hemmung der Thrombozytenaggregation. Während die Wirksamkeit der aktiven Metabolite der beiden Thienopyridine in vitro gleich zu sein scheint, wird in vivo eine 10-fach höhere Wirksamkeit

von Prasugrel gegenüber Clopidogrel bei gleichen Dosen beobachtet. Dies wird auf die raschere und stärkere Metabolisierung von Prasugrel zurückgeführt, die zu höheren Konzentrationen des aktiven Metaboliten führt [1]. Nach Gabe einer Aufsättigungsdosis von 60 mg Prasugrel tritt eine maximale Hemmung der Thrombozytenaggregation nach 30-60 Minuten auf (bei Clopidogrel findet sich eine maximale Plättchenhemmung nach 2 Stunden bei Gabe von 600 mg und nach 4 Stunden bei Gabe von 300 mg Clopidogrel) (zur Übersicht siehe [1]). Bezüglich der eigentlichen plättchenhemmenden Wirksamkeit der beiden Substanzen wird davon ausgegangen, dass die empfohlene therapeutische Erhaltungsdosis von 10 mg Prasugrel einer Gabe von 175-180 mg Clopidogrel entspricht und eine Aufsättigungsdosis von 60 mg Prasugrel etwa mit einer Gabe von 1.050-1.080 mg Clopidogrel vergleichbar ist [3]. Die Thrombozytenaggregation kehrt nach Einnahme einer einmaligen Dosis von 60 mg Prasugrel nach 7-9 Tagen und nach Beendigung der Gabe der Erhaltungsdosis von 10 mg nach 5 Tagen auf ihren Ausgangswert zurück [4].

TRITON-TIMI 38

Die Zulassung von Prasugrel basiert überwiegend auf einer großen klinischen Studie, der TRITON-TIMI 38 Studie. Diese prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie verglich Prasugrel mit der Gabe von Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und geplanter PCI. Von 13.606 eingeschlossenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom hatten 10.074 instabile Angina pectoris oder einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt und 3.534 Patienten einen ST-Hebungsinfarkt. Die Patienten erhielten zusätzlich zu 75-325 mg Acetylsalicylsäure täglich und anderen Standardtherapien eine einmalige Aufsättigungsdosis („Loading-Dose“) von 60 mg Prasugrel oder 300 mg Clopidogrel gefolgt von einer täglichen Erhaltungsdosis von 10 mg Prasugrel oder 75 mg Clopidogrel. Die Loading-Dose durfte zeitlich zwischen der Randomisierung und bis zu einer Stunde nach Verlassen des Katheterlabors appliziert werden. 25% der Patienten erhielten die Loading-Dose vor der PCI, 74% der Patienten während oder nach der PCI. Die mittlere Therapiedauer betrug 14,5 Monate (maximal 15 Monate und mindestens 6 monatiges Follow-up). Der primäre Endpunkt der Überlegenheitsstudie war eine Kombination aus Tod kardiovaskulärer Ursache, nichttödlichem Myokardinfarkt oder nichttödlichen Schlaganfall. Weitere sekundäre Endpunkte waren das Auftreten von Stentthrombosen und Sicherheitsendpunkte wie das Auftreten von Blutungsereignissen.

Endpunkt	Prasugrel (n=6813)	Clopidogrel (n=6795)	Hazard Ratio für Prasugrel (95% CI)	p-Wert
Kombinierter Endpunkt aus Tod kardiovaskulärer Ursache, nichttödlichem Myokardinfarkt oder nichttödlichem Schlaganfall (Primärer Endpunkt)	643 (9,9%)	781 (12,1%)	0,81 (0,73 – 0,90)	<0,001*
▪ Tod kardiovaskulärer Ursache	133 (2,1%)	150 (2,4%)	0,89 (0,70 – 1,12)	0,31
▪ Nichttödlicher Myokardinfarkt	475 (7,3%)	620 (9,5%)	0,76 (0,67 – 0,85)	<0,001*
▪ Nichttödlicher Schlaganfall	61 (1,0%)	60 (1,0 %)	1,02 (0,71 – 1,45)	0,93
Primärer kombinierter Endpunkt bis Tag 30	389 (5,71%)	502 (7,39%)	0,77 (0,67 – 0,88)	<0,001*
Primärer kombinierter Endpunkt von Tag 30 bis Studienende	274 (4,14%, n=6623)	314 (4,77%, n=6585)	0,87 (0,74 – 1,02)	0,089
Gesamtmortalität	188 (3,0%)	197 (3,2%)	0,95 (0,78 – 1,16)	0,64
Patienten mit vorangehendem Schlaganfall/ TIA	47 (17,94%; n=262)	35 (13,67%; n=256)	1,38 (0,886 – 2,132)	0,153
Stentthrombosen	68 (1,1%, n=6422)	142 (2,4%, n=6422)	0,48 (0,36 – 0,64)	<0,001*
Dringliche Zielgefäßrevaskularisierung	692 (10,7%)	822 (12,7%)	0,83 (0,75 – 0,93)	<0,001*
CABG-unabhängige TIMI-Major-Blutung[#]	146 (2,4%)	111 (1,8%)	1,32 (1,03 – 1,68)	0,03*
▪ davon lebensbedrohlich	85 (1,4%)	56 (0,9%)	1,52 (1,08 – 2,13)	0,01*
○ tödlich	21 (0,4%)	5 (0,1%)	4,19 (1,58 – 11,11)	0,002*
TIMI Major oder Minor-Blutungen[#]	303 (5,0%)	231 (3,8%)	1,31 (1,11 – 1,56)	0,002*

Tabelle 1: Ereignisraten aus der TRITON-TIMI 38-Studie, * statistisch signifikant. [#] CABG: Bypass; TIMI Major Blutungen: intrakranielle Blutung oder klinisch eindeutige Blutung mit Hämoglobin-Abfall >5 g/dL; TIMI Minor-Blutungen: klinisch eindeutige Blutung mit einem Hämoglobin-Abfall von 3-5 g/dL; Ereignisraten entnommen aus: [5], [6].

Diskussion

- In der TRITON-TIMI 38-Studie wurde hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes eine Überlegenheit von Prasugrel gegenüber Clopidogrel gezeigt. Der Vorteil von Prasugrel scheint zu Beginn der Therapie sehr ausgeprägt zu sein. Die Überlebenskurven trennen sich früh, bei einer zeitlich bezogenen Analyse von Tag 30 bis zum Studienende ist zwar Prasugrel noch numerisch überlegen, die Ereignisraten unterscheiden sich jedoch statistisch nicht signifikant. Der Überlegenheit in Bezug auf den primären Endpunkt steht ein erhöhtes Blutungsrisiko gegenüber. Beide Therapiegruppen unterscheiden sich nicht signifikant in der Gesamtmortalität als sekundärem Endpunkt.

- Die Überlegenheit von Prasugrel ergab sich überwiegend durch eine Reduktion der nicht-tödlichen Myokardinfarkte. Die Kriterien zur Definition von Myokardinfarkten in der TRITON-TIMI-38-Studie wurden von einigen Autoren kritisiert. Sie führen an, dass asymptomatische Enzymerhöhungen mit zu den Ereignissen gezählt haben und dadurch die Ereignisraten vor allem durch stumme periprozedurale Infarkte erhöht wurden [8].
- Post-hoc-Analysen identifizierten drei Subgruppen, die nicht von einer Therapie mit Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel profitieren oder sogar Schaden davontragen:
 - In der Subgruppe der Patienten mit TIA oder vorangehendem Schlaganfall zeigte sich keine Überlegenheit von Prasugrel gegenüber Clopidogrel in Bezug auf den primären Endpunkt. Analysen der FDA deuten darauf hin, dass die Therapie in dieser Patientengruppe mit mehr Schaden als Nutzen verbunden ist (HR=1,54; 95% CI=1,02-2,32; p=0,004) [9]. In der Studie waren Patienten mit hämorrhagischen oder ischämischen Schlaganfällen drei Monate vor Studienbeginn ausgeschlossen, damit handelte es sich also um eine Population mit relativ geringem Schlaganfall-Risiko. Selbst bei diesen Patienten mit geringerem Risiko für TIA und Schlaganfall scheint der Schaden größer zu sein als der Nutzen.
 - Bei Patienten mit Schlaganfall oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Anamnese ist Prasugrel kontraindiziert.
 - In der Altersgruppe der über 75-Jährigen zeigten sich in Bezug auf den primären Endpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen. Demgegenüber zeigte sich bei Patienten über 75 Jahren ein erhöhtes Risiko für Blutungen.
 - Ebenso gab es in der Gruppe der Patienten unter 60 kg Körpergewicht mehr Blutungsereignisse unter Prasugrel.
 - Für Patienten über 75 Jahre und Patienten unter 60 kg Körpergewicht wird daher eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses und eine Reduktion der Erhaltungsdosis von Prasugrel angeraten ([4], [6]).
- Der Zeitpunkt der Gabe der „Loading-Dose“ könnte einen Einfluss auf das Ergebnis gehabt haben. Nur 26% aller Patienten erhielten diese Aufsättigungsdosis – wie eigentlich empfohlen - vor der Koronarintervention. Da bei Gabe einer Clopidogrel-Loading-Dose von 300 mg eine maximale Plättchenhemmung erst nach bis zu sechs Stunden eintritt (im Gegensatz zu 30-60 Minuten bei Gabe von Prasugrel) kann die zeitlich späte Clopidogrel-Gabe bei der Mehrzahl der Patienten erheblichen Einfluss auf den Endpunkt gehabt haben. Einige Autoren erklären mit dem schnelleren Wirkeintritt von Prasugrel auch die besonders starke Reduktion der periprozeduralen Myokardinfarkte, die in der Prasugrel-Gruppe im Vergleich zu Clopidogrel gesehen wurde [7].
- Die in der TRITON-TIMI-Studie verglichenen Dosierungen zur Aufsättigung unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Wirksamkeit: 60 mg Prasugrel wirken stärker plättchenhemmend als 300 mg Clopidogrel. Es wurde quasi die sechsfache Erhaltungsdosis von Prasugrel zur Aufdosierung mit einer lediglich vierfachen Erhaltungsdosis von Clopidogrel verglichen. Vor dem Hintergrund der rascheren Konvertierung in aktive Metaboliten bei Prasugrel könnten diese nicht vergleichbaren Arzneimittel im Blickpunkt - Prasugrel

Dosen Einfluss auf die Endpunkte genommen haben. In der klinischen Praxis werden auch heutzutage häufig höhere Dosen von 600 mg oder teilweise sogar 900 mg Clopidogrel zur Aufdosierung angewendet. Allerdings sind große klinische Studien mit klinischen Endpunkten, die den Effekt verschiedener Dosen von Clopidogrel untersuchen, noch nicht abgeschlossen ([7], [10]).

- In der Prasugrel-Gruppe fanden sich signifikant mehr Kolon-Karzinome als in der Clopidogrel-Gruppe (13 Patienten (0,2%) versus 4 Patienten (0,1%), $p=0,03$). Es ist unklar, ob es sich hierbei um einen Zufallsbefund handelt und eventuell auf Grund von vermehrter Diagnostik wegen gastrointestinaler Blutungen unter Prasugrel mehr Karzinome entdeckt wurden, oder ob eine starke Plättchenhemmung auch Einfluss auf das Tumorwachstum nehmen kann, wie es einige Autoren postulieren [11].
- Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA errechnet für den Einsatz von Prasugrel folgendes Nutzen-Schaden-Profil: für 1.000 Patienten, die mit Prasugrel an Stelle von Clopidogrel behandelt werden, ergeben sich:
 - 24 verhinderte kardiovaskuläre Ereignisse, davon
 - 21 nicht tödliche Myokardinfarkte
 - 3 kardiovaskuläre Todesfälle
 - 0 Schlaganfälle
 - 10 Blutungsereignisse (TIMI Major oder Minor-Blutungen), davon
 - 2 tödliche Blutungsereignisse
 - 3 nichttödliche TIMI Major-Blutungen (intrakranielle Blutungen oder ein Hämoglobin-Abfall größer als 5 g/dL)
 - 5 TIMI Minor-Blutungen (Hb-Abfall zwischen 3 und 5 g/dL).

Kosten

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht zu den Kosten von Clopidogrel und Prasugrel. Prasugrel ist in der Erhaltungstherapie mit etwa 10% höheren Kosten als Clopidogrel verbunden.

Arzneistoff (Präparat)	Preis je Packung	Kosten je Tablette
Clopidogrel 75 mg (Plavix[®], Iscover[®]) 28 Tabletten	82,00 €	2,93 €
Clopidogrel 75 mg (Plavix[®], Iscover[®]) 100 Tabletten	268,12 €	2,68 €
Prasugrel 5 mg (Efient[®] 5mg) 28 Tabletten	89,31 €	3,19 €
Prasugrel 5 mg (Efient[®] 5mg) 98 Tabletten	288,49 €	2,94 €
Prasugrel 10 mg (Efient[®] 10 mg) 28 Tabletten	89,31 €	3,19 €
Prasugrel 10 mg (Efient[®] 10 mg) 98 Tabletten	288,49 €	2,94 €

Fazit:

In der TRITON-TIMI-Studie zeigte sich Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und PCI in Bezug auf den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem Schlaganfall als überlegen. Die Überlegenheit ist vor allem auf die Reduktion der Rate nichttödlicher Myokardinfarkte zurückzuführen und zeigt sich besonders stark in den ersten 30 Tagen der Therapie. Die Überlegenheit von Prasugrel geht einher mit einer höheren Plättchenhemmung in der angewandten Dosierung und damit auch mit einer erhöhten Blutungsgefahr. Zwischen beiden Arzneistoffen fand sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität. Ältere Patienten über 75 Jahre, Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg und Patienten mit TIA oder Schlaganfall in der Anamnese profitieren nicht von der Therapie, die FDA rät von einer Anwendung bei geplanter Bypass-OP ab. Der Nutzen von Prasugrel zeigt sich überwiegend bei Diabetes-Patienten und bei Patienten mit Stent-Implantation. Angesichts des hohen Blutungsrisikos unter Prasugrel ist die Therapie sorgfältig im Hinblick auf Nutzen und Risiken abzuwägen. Der Einsatz scheint vor allem bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und geringerem Blutungsrisiko mit Vorteilen verbunden zu sein. Auch stellt sich die Frage der optimalen Therapiedauer, da der positive Effekt von Prasugrel in den ersten 30 Tagen besonders ausgeprägt war. Gerade in Bezug auf die Langzeittherapie sollte das Risiko vermehrter Blutungsereignisse unter Prasugrel nicht unterschätzt werden.

Clopidogrel	Prasugrel
Indikation	
Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit Herzinfarkt (wenige bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (sieben Tage bis sechs Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit. ▪ Patienten mit akutem Koronarsyndrom: ▪ akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS), ▪ akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt. 	Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina pectoris, Nicht-ST-Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] oder ST-Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI).

Clopidogrel	Prasugrel
Kontraindikationen	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. ▪ Schwere Leberfunktionsstörungen. ▪ Akute pathologische Blutung, wie bei Magen-Darm-Geschwüren oder intrakraniellen Blutungen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff ▪ Aktive pathologische Blutung. ▪ Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese. ▪ Schwere Leberfunktionsstörung
Besondere Hinweise für bestimmte Patienten	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anwendung bei Patienten ≥ 75 Jahre wird im Allgemeinen nicht empfohlen (Nutzen im Hinblick auf die Prävention von ischämischen Ereignissen sollte das Risiko für schwerwiegende Blutungen überwiegen). Die Erhaltungsdosis sollte 5mg betragen. ▪ Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg sollte die Erhaltungsdosis von 10mg auf 5mg reduziert werden.

Tabelle 3: Übersicht zu Zulassungsstatus und besonderen Anwendungshinweisen für Clopidogrel und Prasugrel.

Hilfe erhalten Sie auch von unserem **Service-Telefon Verordnung unter 0 18 05 / 90 92 90 – 30***
 *14 Cent pro Minute für Anrufe aus dem deutschen Festnetz, abweichende Preise aus Mobilfunknetzen

Literatur:

- [1] Sugidachi A, Ogawa T, Kurihara A, Hagihara K, Jakubowski JA, Hashimoto M, Niitsu Y, Asai F. The greater in vivo antiplatelet effects of prasugrel as compared to clopidogrel reflect more efficient generation of its active metabolite with similar antiplatelet activity to that of clopidogrel's active metabolite. *J Thromb Haemost.* 2007 Jul;5(7):1545-51. Epub 2007 Apr 19. Erratum in: *J Thromb Haemost.* 2007 Sep;5(9):1995.
- [2] Veverka A, Hammer JM. Prasugrel: A New Thienopyridine Inhibitor. *J Pharm Pract* 2009; 22; 158-165.
- [3] Serebruany V, Shalito I, Kopyleva O. Prasugrel development - claims and achievements. *Thromb Haemost.* 2009 Jan;101(1):14-22. Review.
- [4] Efiend[®] Fachinformation, Stand März 2009
- [5] 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 Nov 15;357(20):2001-15.
- [6] U.S. Food and Drug Administration. Cardiovascular and Renal Drug Advisory Committee briefing document on prasugrel for ACS. February 3, 2009. Abrufbar unter: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4412b1-03-Lilly.pdf>.
Letzter Zugriff am 27.05.2009.
- [7] Serebruany V, Shalito I, Kopyleva O. Prasugrel development - claims and achievements. *Thromb Haemost.* 2009 Jan;101(1):14-22.
- [8] Floyd J, Wolfe S. Prasugrel STEMI subgroup analysis. *Lancet.* 2009 May 30;373(9678):1845-6.
- [9] Schafer JA, Kjesbo NK, Gleason PP. Critical review of prasugrel for formulary decision makers. *J Manag Care Pharm.* 2009 May;15(4):335-43.
- [10] Webster MW, Gladding P. Prasugrel STEMI subgroup analysis. *Lancet.* 2009 May 30;373(9678):1846.
- [11] Serebruany VL. Platelet inhibition with prasugrel and increased cancer risks: potential causes and implications. *Am J Med.* 2009 May;122(5):407-8.