

## **Akutes Koronarsyndrom mit PCI: Efiend® ist effizient Prasugrel: Positive Datenlage spricht für sich**

Berlin (15. Dezember 2010) – Ob Kliniker oder niedergelassene Kardiologen – wer zur Jahrestagung der „American Heart Association“ (AHA) nach Chicago kam, wurde nicht enttäuscht: Das Programm bot einen hochinteressanten Mix aus Grundlagenforschung, aktuellen Studiendaten und klinischer Praxis. Einen Schwerpunkt bildeten innovative Ansätze bei der Plättchenhemmung, um die Morbidität und Mortalität von Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) weiter zu reduzieren. Neue Daten vom AHA-Kongress sprechen dafür, dass Prasugrel (Efiend®) das Potenzial besitzt, dieses Ziel zu erreichen, so lautet das übereinstimmende Experten-Fazit auf der Post-AHA-Presskonferenz „Efiend® ist effizient: Positive Datenlage untermauert überzeugende Wirksamkeit bei ACS - PCI“.1

In den aktuellen Behandlungsleitlinien zur myokardialen Revaskularisierung, die 2010 gemeinsam von Kardiologen und Thoraxchirurgen (European Society of Cardiology, ESC, und Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS) erarbeitet wurden, erhielt Prasugrel für Patienten nach ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Stent eine Klasse-I-Empfehlung, für NSTEMI-Patienten den Empfehlungsgrad Klasse IIa, wobei auch bei diesen Patienten bei gleichzeitigem Diabetes bzw. nach Stentthrombose unter Clopidogrel Prasugrel das Mittel der ersten Wahl ist.2 Prof. Sigmund Silber, München, wies darauf hin, dass Prasugrel aufgrund seines schnelleren und zuverlässigeren Wirkungseintritts für die nach Alter, Gewicht und

Vorerkrankungen geeignete Patientengruppe\* , die sich einer Koronarintervention (PCI) unterziehen müssen, einen Fortschritt gegenüber Clopidogrel darstellt. „Ein wichtiger Vorteil von Prasugrel liegt darin, dass im Unterschied zu Clopidogrel die Umwandlung zum aktiven Metaboliten unabhängig vom individuellen genetischen Profil des Patienten erfolgt, also unabhängig von der genetischen Variation im CYP2C19-Gen“, erklärte Silber.

Diese Empfehlungen basieren auf den Ergebnissen der TRITON-TIMI-38-Studie (TRial to Assess Improvement in Therapeutic outcome by Optimizing platelet inhibition with prasugrel) mit 13.608 ACS-Patienten, bei denen eine PCI geplant war.

3 Sie erhielten zusätzlich zu individuell dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) entweder Prasugrel mit einer Aufsättigungsdosis von 60 mg, gefolgt von 10 mg/Tag in der Anschlusstherapie oder Clopidogrel mit einer Aufsättigungsdosis von 300 mg, gefolgt von 75 mg/Tag. Die Patienten der gesamten Prasugrelgruppe hatten ein um 19% geringeres Risiko, den kombinierten primären Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erreichen ( $p < 0,001$ ) bei gleichzeitig erhöhtem Blutungsrisiko . Nach den Worten von Silber ist für PCI-Patienten die Behandlung mit Prasugrel der mit Clopidogrel zu erwägen, denn „Prasugrel wirkt schneller und zuverlässiger als Clopidogrel und hat insbesondere bei STEMI-Patienten mit primärer PCI seine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel dokumentiert“. Die duale Plättchenhemmung sollte nach der PCI für ein Jahr fortgeführt werden – unabhängig davon, ob ein Koronarstent bzw. welche Art Stent (unbeschichtet oder Medikamente freisetzend) implantiert wurde. „Mit der dualen Plättchenhemmung wird nicht der Stent, sondern der Patient nachbehandelt“, betonte Silber.

## **Auch Bypass-Patienten profitieren von Prasugrel**

Bei ACS-PCI-Patienten, bei denen eine Bypass-Operation nicht ausgeschlossen wird, wurde bisher wegen des erhöhten Blutungsrisikos von Prasugrel abgeraten. Eine auf dem AHA-Kongress präsentierte neue Subanalyse der TRITON-Studie zeigte jedoch, dass selbst diese Patienten von Prasugrel profitieren.<sup>4</sup> Die retrospektive Analyse basierte auf einer Kohorte von 346 Patienten, bei denen im Verlauf des 15-monatigen Studienzeitraums eine Bypass-Operation notwendig geworden war. Die mit Prasugrel behandelten Patienten wiesen gegenüber den mit Clopidogrel behandelten Patienten eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität auf (2,3% vs. 8,7 % mit Clopidogrel,  $p = 0,016$ ).<sup>4</sup> Auch der Parameter „kardiovaskuläre Sterberate“ nach 30 Tagen war signifikant niedriger (0,6 % vs. 5,8% mit Clopidogrel,  $p=0,038$ ).<sup>5</sup> Zwar wurden diese Vorteile erwartungsgemäß mit einem höheren Blutverlust in den ersten zwölf Stunden nach dem Eingriff erkauft, doch „unter dem Strich steht der Nettonutzen der signifikanten Mortalitätsreduktion“, so Prof. Harald Darius, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin.

## **Aktive Plättchen trotz Clopidogrel: Kein Nutzen durch Dosis-Verdopplung**

Auch die auf der AHA präsentierte GRAVITAS-Studie (Gauging Responsiveness With A VerifyNow Assay-Impact On Thrombosis And Safety)<sup>6</sup> stellt ein übliches Vorgehen in Frage. So erfolgt bei mit Clopidogrel behandelten Post-PCI-Patienten mit hoher residueller Plättchenaktivität im Thrombozytenfunktionstest die Verdopplung der Clopidogreldosis. Nach den GRAVITAS-Ergebnissen hat dieses Vorgehen jedoch keinen Einfluss auf die Prognose. In der Studie fand sich bei 41 % der Patienten eine hohe residuale Plättchenaktivität. Bei der einen Hälfte der Patienten wurde die Behandlung mit 75 mg Clopidogrel fortgesetzt, bei der anderen Hälfte auf 150 mg täglich verdoppelt. Nach sechs Monaten bestand kein Unterschied im Outcome. „Statt die Dosis zu verdoppeln, sollte man bei geeigneten Patienten\* direkt Prasugrel einsetzen“, riet Darius.

## **Efixent® – innovatives TAH-Konzept setzt sich als Standard durch**

Das Thienopyridin Prasugrel bindet irreversibel an den thrombozytären P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor. Nach oraler Aufnahme wird das inaktive Prodrug rasch hydrolysiert und es erfolgt eine oxidative Metabolisierung durch hepatische

Cytochrom-P450-Enzyme. Bereits 15 Minuten nach der Einnahme ist der aktive Metabolit im Plasma nachweisbar, die maximale Konzentration wird nach 30 Minuten erreicht. Im Vergleich zu Clopidogrel zeigte sich in präklinischen Studien eine rund 10-fach stärkere Hemmung der Thrombozytenaggregation und eine 100-fach stärkere Inhibition der Thrombusformation.<sup>7</sup> Laut Prof. Albrecht Elsässer, Herzzentrum Oldenburg, ist der innovative Wirkmechanismus von Prasugrel der Schlüssel für diese überzeugende Wirksamkeit.

In der TRITON-TIMI 38-Studie spiegelte sich die effizientere Thrombozytenhemmung von Prasugrel vs. Clopidogrel in einer überlegenen Reduktion der ischämischen Ereignisrate wider (Myokardinfarkt: –2,3 % absolute Risikoreduktion, –24 % relative Risikoreduktion; erneute Revaskularisation –1,2% bzw. –34 %; Stentthrombosen –1,3 % bzw. –52 %).<sup>3</sup>

„Die Überlegenheit von Prasugrel vs. Clopidogrel bestätigte sich im klinischen Setting sowohl für die Aufsättigungs- als auch für die Erhaltungsdosis“, so Elsässer. Es zeigte sich eine konsistent stärkere Reduktion der ischämischen Ereignisrate sowohl bis Tag 3 als auch von Tag 3 bis zum Studienende.<sup>8</sup> Darüber hinaus schützte Prasugrel die Studienteilnehmer effektiv vor einem zweiten Endpunktereignis: Bei 10,8 % Patienten der Prasugrel-, aber bei 15,4 % der Patienten der Clopidogrelgruppe ereignete sich ein erneutes ischämisches Ereignis. Dies galt auch für die Häufigkeit kardiovaskulärer Todesfälle nach erneutem Myokardinfarkt oder Schlaganfall (3,7 % mit Prasugrel vs. 7,1 % mit Clopidogrel).<sup>9</sup>

## PLATO-Studie: Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel

In der PLATO-Studie (Platelet Inhibition And Patient Outcomes) mit 18.624 ACS-Patienten wurde der zwei mal täglich anzuwendende, reversible orale P2Y12-Rezeptoragonist Ticagrelor mit Clopidogrel verglichen. Nach den Worten von Elsässer war Ticagrelor in der Gesamtauswertung der PLATO-Studie zwar wirksamer als Clopidogrel.<sup>10</sup> Eine aktuelle Subgruppenanalyse bei der Hochrisikogruppe der STEMI-Patienten ergab jedoch nicht nur keine signifikante Reduktion des primären kombinierten aus vaskulär bedingtem Tod, MI und Schlaganfall Endpunktes vs. Clopidogrel mit 10,8 % vs. 9,4%,  $p=0,07$ , sondern darüber hinaus eine mit 1,7 % vs. 1,0 % ( $p=0,02$ ) erhöhte Schlaganfallrate.<sup>11</sup> Außerdem zeigte sich eine signifikant höhere Dyspnoerate als unter Clopidogrel.

Bereits zuvor hatte eine Auswertung der PLATO-Studie in Abhängigkeit vom Status der

Nierenfunktion gezeigt, dass ein Nutzen von Ticagrelor versus Clopidogrel zwar in der kleineren Gruppe der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bestand ( $n=3.237$ ), jedoch nicht bei der größeren Gruppe der Patienten mit normaler

Nierenfunktion (n=11.965).12

Dagegen wurde in der TRITON-TIMI 38-Studie der gute Schutz von Prasugrel vs. Clopidogrel bei geeigneten Patienten über die meisten Subgruppen hinweg gezeigt. Dies gilt insbesondere für STEMI-Patienten und Diabetiker, diese Vorteile zeigten sich dabei unabhängig von der Nierenfunktion. Darüber hinaus vereinfacht Prasugrel durch die 1x tägliche Gabe deutlich die Compliance und erhöht die Patientenfreundlichkeit.

„Diese Ergebnisse unterstreichen den Nutzen von Prasugrel bei ACS-PCI-Patienten, was letztendlich bei den geeigneten Patienten (STEMI-Patienten und Diabetiker mit ACS) für den standardisierten Einsatz des Thrombozytenaggregationshemmers Prasugrel spricht, so die Überzeugung von Elsässer.

**Hintergrundinformationen zu Efiect®**

Prasugrel, ein oraler Thrombozytenaggregationshemmer, wurde von Daiichi Sankyo Company, Limited (TSE: 4568) und seinem Forschungspartner Ube Industries, Ltd. erstmals synthetisiert und in Kooperation mit Eli Lilly and Company (NYSE: LLY) weiterentwickelt. Prasugrel kann die Thrombozyten-Aktivierung und damit die Aggregation hemmen, indem es den Adenosin Diphosphat (ADP) Rezeptor P2Y12 an der Thrombozyten-Oberfläche besetzt und blockiert. Die Zulassung von Prasugrel in Kombination mit ASS für die Prävention und Reduktion von atherothrombotischen Ereignissen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS), die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen müssen, wurde am 25. Februar 2009 von der Europäischen Kommission erteilt.

## **Zum akuten Koronarsyndrom (ACS)**

Als akutes Koronarsyndrom (kurz ACS) fasst man die Instabile Angina Pectoris sowie Myokardinfarkte mit und ohne ST-Streckenhebung zusammen. Bei der Koronaren Herzerkrankung (KHK) sind die Koronararterien, die den Herzmuskel mit Sauerstoff versorgen, durch Ablagerungen so verengt oder verlegt, dass der Blutfluss zum Herzen bedeutsam eingeschränkt wird. In schweren Fällen kann zudem ein Blutgerinnsel die Koronarien teilweise oder ganz blockieren und die Blutzufuhr unterbrechen – die Folge ist dann ein akutes Koronarsyndrom, im



schlimmsten Fall ein Herzinfarkt.<sup>13</sup> In vielen Fällen unterziehen sich ACS-Patienten einer Katheterintervention, bei der in der Mehrzahl der Fälle auch ein Koronarstent gesetzt wird, um die BlutgefäÙe offen zu halten und zu stützen.<sup>13</sup>

## **Zur Kooperation von Daiichi Sankyo und Eli Lilly and Company**

Daiichi Sankyo und Eli Lilly and Company entwickeln und vermarkten gemeinsam den oralen Thrombozytenaggregationshemmer Prasugrel, der von Daiichi-Sankyo und seinem Forschungspartner Ube Industries entdeckt wurde.

**Zu Daiichi Sankyo Company, Limited**

Daiichi Sankyo Company, Limited, entstand 2005 durch eine Fusion von zwei führenden bereits seit über einem Jahrhundert existierenden, japanischen pharmazeutischen Unternehmen. Das Unternehmen ist weltweit tätig und sucht nach innovativen pharmazeutischen Wirkstoffen, mit denen die Lebensqualität von Patienten weltweit verbessert werden kann. Das Unternehmen nutzt sein gebündeltes Wissen und seine Kompetenzen in den Bereichen Herzkreislaufkrankheiten, Krebs, Stoffwechselstörungen und Infektionen als Grundlage für die Entwicklung eines vielseitigen Produktangebots und einer breit gefächerten F&E-Pipeline.

## **Zu Lilly**

Eli Lilly and Company ist eines der weltweit führenden pharmazeutischen Unternehmen und setzt auf Forschung und Innovation. Die Kernbereiche des Unternehmens sind Endokrinologie, Onkologie, Psychiatrie/Neurologie, Urologie, Kardiologie und Intensivmedizin. In eigenen Forschungszentren und in Zusammenarbeit mit internationalen Forschungsorganisationen entwickelt Lilly

neue Behandlungsansätze und Technologien, die dazu beitragen, die Gesundheit und Lebensqualität von Patienten zu verbessern. Dank intensiver wissenschaftlicher Forschung gehören die meisten Lilly-Medikamente zu den führenden ihrer Klasse. Das Unternehmen mit Hauptsitz in Indianapolis, USA, beschäftigt rund 40.000 Mitarbeiter in 143 Ländern weltweit. In Deutschland ist Lilly seit 1960 vertreten und beschäftigt heute etwa 1.000 Mitarbeiter. Lilly gibt Antworten – in Form von Arzneimitteln, Informationen und Aufklärung – auf einige der dringlichsten Fragen in der Medizin.

Efient® 10 mg Filmtabletten. Efient® 5 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Prasugrel. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 10 mg bzw. 5 mg Prasugrel (als Hydrochlorid). Sonstige Bestandteile: mikrokristalline Cellulose, Mannitol (E421), Croscarmellose-Natrium, Hypromellose (E464), Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Titaniumdioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen (III)-oxid (E172) {nur 10 mg Tabletten}, Eisen (III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Talkum. Anwendungsgebiete: Efient ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina pectoris, Nicht-ST- (Strecken-)Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] oder ST- (Strecken-)Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive pathologische Blutung. Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese. Schwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh Class C). Nebenwirkungen: Häufig: Anämie, Hämatom, Epistaxis, Gastrointestinale Blutung, Hautausschlag, Ekchymose, Hämaturie, Hämatom an der Punktionsstelle, Blutung an der Punktionsstelle, Prellung. Gelegentlich: Augenblutung, Bluthusten, retroperitoneale Hämorrhagie, rektale Hämorrhagie, Blutstuhl, Zahnfleischbluten, Blutung nach Eingriff, Schlaganfall. Selten: subkutane Hämatome. Warnhinweise: Enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Efient nicht einnehmen. Weitere Warnhinweise s. Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharm. Unternehmer: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten,

Niederlande Vertrieb: Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Straße 2-4,  
61352 Bad Homburg, Deutschland und DAIICHI SANKYO Deutschland GmbH,  
Zielstattstraße 48, 81379 München Stand der Information: September 2009

## **Anmerkung**

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

## **Referenzen**

1. Post-AHA-Pressekonferenz „Efient® ist effizient: Positive Datenlage untermauert überzeugende Wirksamkeit bei ACS-PCI“ am 15. Dezember 2010 in Berlin (Veranstalter: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH).
2. Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31(20):2501–55.
3. Wiviott SD et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl Med* 2007;357:2001–15.
4. AHA Scientific Sessions 2010, Chicago. Smith PK, Durham (North Carolina/USA). Mortality Benefit with Prasugrel in TRITON – TIMI 38 Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) Cohort: Risk Adjusted Retrospective Data Analysis. 16. November 2010, Abstract 10881.
5. Data on File at Eli Lilly and Company. Coronary Artery Bypass Grafting Cardiovascular Death Data Table.
6. AHA Scientific Sessions 2010, Chicago. Late Breaking Clinical Trials: Price M, La Jolla (California, USA). Standard Versus High-Dose Clopidogrel According to Platelet Function Testing After PCI: Results of the GRAVITAS Trial. 16. November 2010, Abstract 21791.
7. Jakubowsky JA et al. Prasugrel: A Novel Thienopyridine Antiplatelet Agent. A Review of Preclinical and Clinical Studies and the Mechanistic Basis for Its Distinct Antiplatelet Profile. *Cardiovascular Drug Reviews* 2007;25:357–374.
8. Antman EM et al. Early and Late Benefits of Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JACC* 2008;52:2028–33.

9. Murphy SA 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;29:2473–9.

10. Cannon CP et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375: 283–93.

11. Steg PG et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Intended for Reperfusion With Primary Percutaneous Coronary Intervention. A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Subgroup Analysis. *Circulation* 2010;122:2131–41.

12. James S et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes in Relation to Renal Function Results From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation* 2010;122:1056–67.

13. WebMD Medical Reference in Collaboration with the Cleveland Clinic. Heart Disease: Coronary Artery Disease.

<http://www.webmd.com/heart-disease/guide/heart-disease-coronary-artery-disease>

Accessed December 9, 2008.

14. Bruckenberger E.: Herzbericht 2007, 9. Oktober 2008: 44-45

## Download

- Prof. Dr. med. A. Elsässer: Prasugrel – Standard setzen mit innovativem TAH-Konzept

Abstract: 

[&nbsp;Abstract Els&auml;sser.pdf \( 89.35 KB \)](#)

Keycharts: 

[&nbsp;Keycharts Elsaesser.pdf \( 738.27 KB \)](#)


- Prof. Dr. med. S. Silber: Neueste Leitlinien zum ACS – Was hat sich geändert?


Abstract: 


[&nbsp;Abstract Silber.pdf \( 61.61 KB \)](#)


Keycharts: 

[&nbsp;Keycharts Silber.pdf \( 1012.21 KB \)](#)

- Auf einen Blick: Akutes Koronarsyndrom in Deutschland:  
Daten, Zahlen, Fakten -  [&nbsp;Auf einen Blick ACS.pdf](#) (  
[784.94 KB](#)  
)

- Akutes Koronarsyndrom: Aktuelle Entwicklungen in der  
Plättchenhemmung -  [&nbsp;Hintergrundinformation ACS.](#)  
[pdf](#) ([828.65 KB](#) )

- Auf einen Blick: Perkutane Koronarintervention (PCI) und  
Gerinnungsmanagement: Lebenswichtige therapeutische Allianz -   
[&nbsp;Hintergrundinformation PCI.pdf](#) (  
[681.21 KB](#)  
)

- Auf einen Blick: Efiect® -  [&nbsp;Auf einen Blick Efiect.pdf](#)  
([686.98 KB](#) )



*Quelle: Pressekonferenz der Firmen Daiichi-Sankyo Deutschland und Lilly Deutschland zum Thema „Efient® ist effizient: Positive Datenlage untermauert überzeugende Wirksamkeit bei ACS-PCI“ am 15.12.2010 in Berlin (Med-in-Mind) (tB).*