

Jahrgang 31

Nummer 11/2009

**Prasugrel (E. Gysling)** ..... 41

Ein neuer Plättchenhemmer, der an Stelle von Clopidogrel nach koronarer Angioplastie mit Acetylsalicylsäure zusammen gegeben werden kann. Prasugrel ist stärker wirksam als Clopidogrel, verursacht aber auch mehr Blutungen. Zurzeit ist die bewährte Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure die bessere Wahl.

**Dronedaron (UP. Masche)** ..... 43

Ein mit Amiodaron nahe verwandtes Antiarrhythmikum, das aber kein Jod enthält. Es ist weniger wirksam als Amiodaron. Ob es langfristig besser verträglich ist als das letztere, muss noch besser dokumentiert werden.

## Synopsis

### Prasugrel

E. Gysling

Prasugrel (Efient®) ist ein neuer Plättchenhemmer, der in Kombination mit Acetylsalicylsäure zur Prävention von ischämischen Ereignissen nach perkutaner Koronarangioplastie (PCI) zugelassen ist.

#### Chemie/Pharmakologie

Prasugrel ist wie Clopidogrel (Plavix® u.a.) ein Thienopyridin-Derivat. Der aktive Metabolit von Prasugrel hemmt die Bindung von Adenosin-5'-Diphosphat (ADP) an den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor an den Thrombozyten, was zu einer Hemmung der Plättchenaggregation führt. Es handelt sich um eine irreversible Hemmung; nach der Verabreichung dauert die Plättchenhemmung noch etwa eine Woche an, auch wenn kein Prasugrel mehr verabreicht wird. Im Vergleich mit Clopidogrel ist Prasugrel in den aktuell empfohlenen Dosen rascher und stärker plättchenhemmend wirksam. Während Clopidogrel in einzelnen Fällen infolge eines CYP2C19-Polymorphismus ungenügend wirkt, ist dies bei Prasugrel selten der Fall.<sup>1</sup>

#### Pharmakokinetik

Prasugrel ist wie Clopidogrel eine inaktive Substanz, die erst im Körper aktiv wird («Prodrug»). Bereits 30 Minuten nach oraler Einnahme werden maximale Plasmaspiegel des pharmakologisch aktiven Metaboliten (R-138727) erreicht. Nur bei der Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit werden die – mit einer Verzögerung von etwa 1 Stunde erreichten – maximalen Plasmaspiegel um etwa 50% reduziert. Unverändertes Prasugrel ist im Blut nicht nachweisbar, da die Substanz bereits in der Darmwand hydrolysiert und dann anschliessend in der Leber oxidiert wird. Dabei sind die Zytochrome CYP3A4 und

CYP2B6 von Bedeutung, jedoch nicht das bei Clopidogrel wichtige CYP2C19. Der aktive Metabolit wird anschliessend durch weitere metabolische Schritte inaktiviert und zu rund zwei Dritteln mit dem Urin, zu einem Drittel mit dem Stuhl ausgeschieden.<sup>2</sup> Die Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 7 Stunden.

Bei Personen mit leichten bis mittelschweren Funktionsstörungen der Leber oder der Niere ergeben sich keine bedeutsamen Veränderungen der kinetischen Daten.

#### Klinische Studien

In einer frühen Studie (JUMBO-TIMI 26) wurden verschiedene Prasugrel-Dosen und die übliche Clopidogrel-Dosis bei Personen getestet, bei denen eine notfallmässige oder elektive PCI durchgeführt wurde. Während der einmonatigen Beobachtungszeit waren unter Prasugrel kardiovaskuläre Ereignisse etwas seltener und Blutungen etwas häufiger als unter Clopidogrel (keine signifikanten Unterschiede).<sup>3</sup>

Die Zulassung von Prasugrel beruht auf einer grossen Doppelblindstudie (TRITON-TIMI 38), in der 13'608 Personen mit einem koronaren Syndrom und einer PCI während 6 bis 15 Monaten mit Prasugrel oder Clopidogrel behandelt wurden.<sup>4</sup> Rund 75% der Teilnehmenden hatten eine instabile Angina pectoris oder einen Herzinfarkt ohne ST-Anhebung, die anderen einen Herzinfarkt mit ST-Anstieg. Bei über 90% wurde mindestens ein koronarer Stent implantiert. Clopidogrel wurde wie üblich in einer Initialdosis von 300 mg und anschliessend in einer Tagesdosis von 75 mg verabreicht. Die Initialdosis von Prasugrel betrug 60 mg, die Folgedosis 10 mg/Tag. Alle Teilnehmenden erhielten zudem Acetylsalicylsäure (75 bis 162 mg/Tag). 25% erhielten die erste Clopidogrel- oder Prasugrel-Dosis schon vor der PCI, die anderen erst während des Eingriffs. Der primäre Endpunkt der Studie war zusammengesetzt aus Todesfällen kardiovaskulärer Ursache, nicht-tödlichen Herzinfarkten und nicht-tödlichen Schlaganfällen. Verglichen wurde auch die Zahl der Blutungen. Der kombinierte primäre Endpunkt wurde in der Prasugrel-Gruppe von 9,9% und in der Clopidogrel-Gruppe von 12,1% erreicht (gemäss