

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage IV – Therapiehinweis zu Prasugrel

Vom 20. August 2009

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Bewertungsverfahren	5

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

2. Eckpunkte der Entscheidung

In der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 10. Februar 2009 wurde die Erstellung des Therapiehinweises zu Prasugrel vereinbart und Mitglieder des Unterausschusses mit der Erstellung eines Entwurfs des Therapiehinweises beauftragt.

In der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 7. Juli 2009 wurde der vorgelegte Entwurf des Therapiehinweises zu Prasugrel beraten und die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens konsentiert.

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV:

- I. Die Anlage IV nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Prasugrel gemäß Anlage ergänzt.

3. **Verfahrensablauf**

Sitzung der/s AG/UA/G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
5. Sitzung UA „Arzneimittel“	10. Februar 2009	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
10. Sitzung UA „Arzneimittel“	07. Juli 2009	Beratung und Konsentierung des Entwurfs zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
14. Sitzung des Plenums	20. August 2009	Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2, VerfO G-BA).

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.

Berlin, den 20. August 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. Bewertungsverfahren

4.1 Bewertungsgrundlage

Zur Erfassung der relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Datenbanken: MEDLINE, EMBASE

Anbieter: STN

Datum: 02.04.2009

Strategie:

```
=> e prasugrel
E3      160 --> PRASUGREL/BI
=> s e3
L1      160 PRASUGREL/BI
=> s l1 and (trial or study)
L2      60 L1 AND (TRIAL OR STUDY)
=> s l2 not healthy
L3      41 L2 NOT HEALTHY
=> s l3 and human
L4      5 L3 AND HUMAN
=> s l4 not review?
L5      3 L4 NOT REVIEW?
=> file embase medline
=> s l5
L6      124 L5
=> dup rem l6
L7      121 DUP REM L6 (3 DUPLICATES REMOVED)
=> s l7 and (english/la or german/la)
L8      109 L7 AND (ENGLISH/LA OR GERMAN/LA)
```

Datenbanken: Cochrane library

Anbieter: DIMDI

Datum: 02.04.2009

Strategie:

suche nach: **Prasugrel**

Es wurde eine zusätzliche Handsuche durchgeführt zur Ergänzung eventuell nicht gefundener Studien.

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach § 7 Abs. 2 (4. Kapitel Verfahrensordnung G-BA), die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Studienpopulation		
	Patienten mit akutem Koronarsyndrom	Andere Erkrankungen als Akutes Koronarsyndrom bzw. nicht zugelassene Indikationen Studien an Gesunden Tierexperimentelle Studien
Studiendesign		
	Randomisierte, kontrollierte, klinische Studien; systematische Reviews bzw. Metaanalysen unter Einschluss von randomisierten, klinischen Studien	Nicht randomisierte Studie Beobachtungsstudien Kongressberichte / Abstracts Nicht systematische Reviews Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation bzw. zu vorab nicht definierten Subgruppen
Intervention und Vergleichsbehandlung		
	Intervention: Prasugrel 60mg LD plus ASS Vergleich: Clopidogrel plus ASS in zugelassenen Dosierungen; ASS Monotherapie	Prasugrel in nicht zugelassenen Dosierungen oder als Monotherapie Clopidogrel in nicht zugelassenen Dosierungen
Endpunkte:		
	Gesamtmortalität Vaskulär bedingte Morbidität Vaskulär bedingte Mortalität Hospitalisierungen Blutungen als unerwünschte Arzneimittelwirkung gesundheitsbezogene Lebens-	Keine klinischen Endpunkte z.B. Veränderungen von Laborbefunden wie die ADP-stimulierte Thrombozytenaggregation oder Konzentrationen der untersuchten Wirkstoffe bzw. Metaboliten

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
	qualität	
Sprache	Englisch, deutsch	andere

Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft.

Eine randomisierte, kontrollierte, klinische Studien zu Prasugrel wurden mittels eines standardisierten Datenextraktionsbogens ausgewertet. Dabei wurde auch auf Sekundärpublikationen zu dieser Studie zurückgegriffen und Publikationen der europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden berücksichtigt.

Die Literaturübersicht des Therapiehinweises enthält sowohl zitierte als auch generell als Entscheidungsgrundlage berücksichtigte Literatur wie z. B. Leitlinien. Die Synthese der Bewertung der wissenschaftlichen Kenntnisse (Aussagekraft, Konsistenz der Ergebnisse und Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext) sind im Therapiehinweis abgebildet.

4.2 Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß § 7 Abs. 5 (Kapitel 4 der Verfahrensordnung) bewertet und in dem Therapiehinweis zu Prasugrel umgesetzt:

⇒ Zugelassene Anwendungsgebiete

Prasugrel ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) zugelassen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen eine primäre oder verzögerte perkutane Koronarintervention (PCI) erfolgt.

Die Behandlung wird mit einer 60 mg Aufsättigungsdosis begonnen und dann mit einer Erhaltungsdosis von 10 mg täglich fortgesetzt.

⇒ Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität werden durch eine duale Thrombozytenaggregation mit Prasugrel und ASS im Vergleich zu Clopidogrel und ASS nicht signifikant verringert. Ein Vorteil zeigt sich in erster Linie durch eine signifikante Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte.[3] Dem steht ein signifikant erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen gegenüber, darunter auch tödlich verlaufende.

Die Behandlung ist laut Zulassung auf 12 Monate zu beschränken, da das Blutungsrisiko darüber hinaus weiter zunimmt, hingegen ein vorteilhafter klinischer Effekt durch die klinischen Daten nicht gestützt wird.[3]

Der Vorteil von Prasugrel ist in der akuten Phase der Behandlung am größten. Insbesondere beim ST-Hebungsinfarkt (STEMI) wird der maximale Effekt in der 3. – 4. Woche nach PCI erzielt und nimmt danach gegenüber Clopidogrel nicht mehr weiter zu. Bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI) wird der maximale Effekt ebenfalls im ersten Monat der Behandlung gesehen. Im Gegensatz zum STEMI nimmt er darüber hinaus im Verlauf von 12 Monaten gegenüber Clopidogrel noch etwas zu. [5]

In der einzigen Zulassungsstudie der Phase III, der TRITON-38-Studie, wurden Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko ausgeschlossen, zum Beispiel Patienten unter Langzeittherapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika bzw. Coxiben oder Vitamin-K Antagonisten sowie Patienten, die kürzlich eine gastrointestinale Blutung, ein Magengeschwür oder ein Trauma erlitten hatten.[13] In diesem selektierten Patientengut mussten dennoch gegenüber Clopidogrel je 1000 Patienten 5 zusätzliche schwerwiegende Blutungen (darunter 2 tödliche) in Kauf genommen werden, um 22 nicht-tödliche Herzinfarkte zu verhindern.

- Die Therapie sollte daher auf Patienten mit hoher kardiovaskulärer Mortalität (z. B. GRACE-Risiko-Score¹ [2] größer 118) und niedrigem Blutungsrisiko beschränkt bleiben (z. B. Körpergewicht über 60 kg, Alter < 75 Jahre, keine Anwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren, keine Blutungsneigung, keine Medikation mit oralen Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Fibrinolytika, kein Trauma, keine Operation, keine gastrointestinale Blutung oder Ulceration in der kürzlich zurückliegenden Vorgeschichte). Die Einnahme pH-Wert-hebender Medikamente wie H2-Blocker und Protonenpumpenhemmer kann die Resorption von Prasugrel behindern. Ihre Eignung zur Ulkus-Rezidivprophylaxe ist in diesem Zusammenhang unklar.
- Patienten mit aktiven pathologischen Blutungen oder einer schweren Leberfunktionsstörung sind von einer Behandlung mit Prasugrel auszuschließen.
- Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in der Vorgeschichte hatten unter Prasugrel und ASS nicht nur ein besonders hohes Risiko für schwerwiegende Blutungen, sondern außerdem ein signifikant erhöhtes Risiko für einen weiteren Schlaganfall. Bei diesen Patienten ist die Behandlung mit Prasugrel kontraindiziert.[3]
- Ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko einschließlich letaler Blutungen bestand in der TRITON-38-Studie für Patienten der Altersgruppe ≥ 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 Kg. In diesen Subgruppen wurde kein vorteilhafter klinischer Effekt festgestellt. Die Anzahl verhinderter primärer

¹ Der GRACE-Risiko-Score gibt die Wahrscheinlichkeit für die kardiovaskuläre Mortalität bei einem akuten Koronarsyndrom innerhalb von 6 Monaten nach Entlassung aus dem Krankenhaus an. Risikokalkulator unter www.outcomes-umassmed.org/grace/

Endpunkte (im Wesentlichen nicht-tödliche Herzinfarkte) entsprach ungefähr der Anzahl lebensbedrohlicher Blutungen. Sie sollen deshalb nicht mit Prasugrel behandelt werden.[3]

Dessen ungeachtet wird in der Fachinformation im Einzelfall ausnahmsweise eine reduzierte Erhaltungsdosis von 5 mg empfohlen. Allerdings beruht die Evidenz für die 5 mg Dosis nur auf einer Analyse pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Daten. Es fehlen klinische Daten dazu, ob bei dieser Dosis eine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel besteht.[3] Daher ist bei diesen Patienten der Thrombozytenaggregation mit ASS oder dual mit Clopidogrel und ASS Vorrang zu geben und der Einsatz von Prasugrel in der Regel als unzuverlässig anzusehen.

- Auch Patienten, bei denen bei unklarer Koronaranatomie die Notwendigkeit einer dringlichen Bypassoperation bestehen könnte, sollten kein Prasugrel erhalten. Blutungen traten in der TRITON-38-Studie mit erhöhter Häufigkeit (3-fach) und Schwere auf, wenn koronare Bypass-Operationen innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung der Prasugrel-Einnahme vorgenommen wurden.[3]

⇒ Kosten

Die Kosten einer dualen Thrombozytenaggregation bei akutem Koronarsyndrom mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention sind bei Einsatz von Prasugrel anstelle von Clopidogrel bis zu ein Drittel höher. Deshalb ist die Therapie mit Prasugrel für Patienten der Altersgruppe ≥ 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 Kg auch als unwirtschaftlich anzusehen.

Thrombozytenaggregation	Tagestherapie-kosten	Therapiezyklus über 12 Monate
Prasugrel plus ASS	2,99 €	1.090 €
Clopidogrel plus ASS	1,85 € - 2,72 €	674 € - 994 €
Ticlopidin	0,74 €	271 €
ASS	0,04 €	16 €

Berechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag
Stand Lauer Taxe 1.5.2009

⇒ Wirkungen

Prasugrel gehört wie Clopidogrel oder Ticlopidin zu den Thienopyridinen und ist ein Prodrug. Sein aktiver Metabolit bindet irreversibel an den P2Y₁₂ Adenosindiphosphat-Rezeptor auf Thrombozyten. Die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten wird dadurch gehemmt.

Prasugrel wird schnell zu einem Thiolacton hydrolysiert und anschließend in einer Ein-Schritt-Metabolisierung über Cytochrom P450 in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt, in erster Linie durch CYP3A4 und CYP2B6 und in einem geringfügigeren Ausmaß durch CYP2C9 und CYP2C19. Die maximale Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten wird innerhalb von ca. 30 Minuten erreicht. Sie kann verzögert werden durch Medikamente, welche den pH-Wert des Magens erhöhen (H₂-Blocker und Protonenpumpenhemmer), CYP3A Inhibitoren (z. B. Azol-Antimykotika) und fetthaltige, kalorienreiche Mahlzeiten. Der schnellste Wirkeintritt kann daher erzielt werden, wenn die Prasugrel-Aufsättigungsdosis nüchtern eingenommen wird. Grundsätzlich kann die Einnahme jedoch unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen.

Bei Patienten älter als 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg war die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten größer als bei jüngeren Patienten oder solchen mit höherem Gewicht und mit einem erhöhten Risiko für Blutungen verbunden.

Wenn die Behandlung unterbrochen wird, kehrt die Thrombozytenaggregation nach 7 bis 10 Tagen zum Ausgangswert zurück.

Mit Prasugrel wurde in vergleichenden klinischen Studien mit Clopidogrel in der jeweiligen Aufsättigungs- bzw. Erhaltungsdosis eine schnellere und stärkere Hemmung der Thrombozytenaggregation erreicht.

⇒ Wirksamkeit

13.619 Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen primär oder verzögert nach 14 Tagen eine PCI erfolgen sollte, erhielten in der TRITON-38-Studie randomisiert entweder Clopidogrel (Aufsättigungsdosis 300 mg, Erhaltungsdosis 75 mg) oder Prasugrel (Aufsättigungsdosis 60 mg, Erhaltungsdosis 10 mg) jeweils kombiniert mit ASS.[14] Durch stratifizierte Randomisation wurden zwei

Subgruppen gebildet von Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI). Die Aufsättigungsdosis konnte bis zu einer Stunde nach Verlassen des Katheterlabors gegeben werden. Die größere Gruppe der UA/NSTEMI-Patienten erhielt die Aufsättigungsdosis erst nach koronarangiographischer Klärung der Eignung für eine PCI, sodass die meisten Patienten (74 %) diese entgegen gängigen Leitlinienempfehlungen [9,11,12] während oder nach PCI erhielten. [5,10]

Nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 12,5 Monaten trat der kombinierte primäre Endpunkt (kardiovaskulär bedingte Todesfälle oder nicht-tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle) in der mit Prasugrel plus ASS behandelten Gruppe signifikant seltener auf (9,4 % vs. 11,5 %, $P < 0,001$). Die absolute Risikoreduktion von 2,1 % entspricht einem NNT-Wert von 49 Patienten und einer relativen Risikoreduktion um 18 %. Diese Risikoreduktion kam in erster Linie durch eine geringere Inzidenz nicht-tödlicher Herzinfarkte zustande (7,3 % vs. 9,5 %). Dabei wurden auch periprozedurale Herzinfarkte berücksichtigt, die nur anhand eines erneuten Anstieges der CK-MB diagnostiziert wurden und deren klinische Bedeutsamkeit nicht unumstritten ist. Die anderen Komponenten des primären Endpunktes unterschieden sich nicht (kardiovaskulär bedingte Todesfälle 2 % vs. 2,2 %, nicht-tödliche Schlaganfälle 0,9 % vs. 0,88 %). Auch die Gesamtmortalität war in beiden Behandlungsgruppen gleich (2,8 % vs. 2,9 %). Bei 1000 Patienten können demnach durch eine duale Thrombozytenaggregation mit Prasugrel anstelle von Clopidogrel 22 nicht-tödliche Herzinfarkte verhindert werden.

Dabei ist nicht ausgeschlossen, dass dieses Ergebnis auch durch die späte Gabe der Aufsättigungsdosis beeinflusst wurde, wodurch das schneller wirksame Prasugrel bevorzugt wurde.

Demgegenüber erhöhte sich das Risiko für schwerwiegende, nicht mit einer Bypass-Operation assoziierten Blutung, einschließlich lebensbedrohlicher und letaler Blutungen, unter dualer Thrombozytenaggregation mit Prasugrel und ASS signifikant (2,2 % vs. 1,7 %, $p = 0,03$), darunter lebensbedrohliche 1,3 % vs. 0,8 %, $p = 0,01$ und tödliche 0,3 % vs. 0,1 %, $p = 0,002$). Wurden auch weniger schwerwiegende Blutungen mit einem Hb-Abfall von 3 – 5 g/dl betrachtet, so ergab sich ein erhöhtes absolutes Risiko von 1 % entsprechend einer relativen Risikoerhöhung um 31 %. Diese Zahlen bedeuten, dass von 1000 behandelten Patienten zusätzlich 2 eine letale, 3 eine schwerwiegende, jedoch nicht-tödliche und 6 eine weniger schwerwiegende Blutung erleiden.

Der Vorteil von Prasugrel wurde überwiegend zu Behandlungsbeginn erzielt. In der gesamten Studienpopulation traten fast 80 % der gegenüber Clopidogrel und ASS zusätzlich verhinderten primären Endpunkte in den ersten 30 Tagen nach PCI auf. Jenseits der ersten 30 Tage unterschied sich der Verlauf hinsichtlich des primären Endpunktes nicht mehr signifikant. [4] Insbesondere in der Subgruppe mit ST-Hebungsinfarkt kam es 3 – 4 Wochen nach PCI nicht mehr zu einer weiteren Risikoreduktion. Dagegen hielten die Blutungsrisiken weiter an.

In vorab festgelegten Subgruppenanalysen zeigten sich Reduktionen des primären Endpunktes unabhängig von Geschlecht, Alter, Stent-Typ, Körpergewicht und Verwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren. Frauen machten ca. 27 % der Studienteilnehmer aus. Bei ihnen war die Ausprägung des Effektes weniger stark (10,4 % vs. 11,8 %). Bei Patienten ≥ 75 Jahre war der beobachtete klinische Effekt besonders gering (16 % vs. 17 %), wohingegen das Risiko für letale Blutungen signifikant erhöht war (1 % vs. 0,1 %). [5]

In der Gesamtstudienpopulation verhinderte Prasugrel keine Schlaganfälle (1,1 % vs. 1 %). Jedoch stieg das Schlaganfallrisiko signifikant (6,5 % vs. 1,2 %, $p < 0,002$) bei Patienten, die mehr als 3 Monate vor Studienbeginn einen ischämischen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten. Der primäre Endpunkt wurde tendenziell ungünstig beeinflusst (17,9 % vs. 13,7 %, $p = 0,15$). Für Patienten mit cerebrovaskulären Erkrankungen ist daher ein ungünstiger Effekt von Prasugrel wahrscheinlich, insbesondere unter dem Aspekt, dass Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall in der Vorgeschichte oder ischämischem Schlaganfall in den letzten 3 Monaten an der Studie nicht teilnehmen durften.

⇒ Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Blutungskomplikationen machen das Hauptrisiko einer Behandlung mit Prasugrel aus. Die Behandlung soll deshalb nicht über 12 Monate hinaus fortgesetzt werden.

Obwohl Patienten mit möglichen Risiken für eine Blutung von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden (z. B. Thrombozytopenie, Anämie, Langzeittherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika bzw. Coxiben, Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten, cerebrale Befunde wie Aneurysmen, arteriovenöse Malformationen oder Tumore, kürzlich zurückliegende gastrointestinale Blutungen, akute Magen-Darmgeschwüre), traten hämorrhagische Ereignisse insgesamt

sehr häufig und signifikant vermehrt gegenüber Clopidogrel auf (29,7 % vs. 22 %, $p < 0.001$). An Blutungen verstarben unter Behandlung mit Prasugrel 24 (0,36 %) und unter Clopidogrel 6 (0,09 %) Patienten. Unabhängige Risikofaktoren waren Körpergewicht unter 60 kg, Alter ≥ 75 Jahre, Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte oder die Anwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren.

Vor dem Hintergrund des erhöhten Schlaganfallrisikos ist Prasugrel daher für Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte kontraindiziert. Bei Patienten ≥ 75 Jahre wird die Anwendung im Allgemeinen nicht empfohlen. In Einzelfällen wird für diese Patienten und für Patienten unter 60 kg Körpergewicht eine reduzierte Dosis von 5 mg empfohlen, obwohl für diese Dosis keine klinischen Daten zur Unbedenklichkeit vorliegen.

Auch Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das Risiko für Blutungen erhöhen können einschließlich oraler Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidaler Antiphlogistika und Fibrinolytika oder mit einer Blutungsneigung (z. B. durch ein kürzlich erlittenes Trauma, kürzlich vorgenommene Operation, kürzlich aufgetretene oder wieder auftretende gastrointestinale Blutung oder ein akutes Magengeschwür), sollen nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung Prasugrel erhalten.

Ein besonders hohes Risiko schwerwiegender Blutungen hatten Patienten, bei denen eine Bypass-Operation notwendig wurde (11,3 % vs. 3,6 %). Die Gabe von Prasugrel soll deshalb nach Möglichkeit erst erfolgen, wenn die Koronar Anatomie bekannt ist und eine dringliche Bypass-Operation unwahrscheinlich ist.

Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) wertet die erhöhte Inzidenz von Kolonkarzinomen (0,17 % vs. 0,03 %) unter Prasugrel als Folge des höheren Risikos gastrointestinaler Blutungen, wodurch es zur diagnostischen Abklärung und früheren Diagnose dieser Karzinome kommen kann.[3] Die Amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) hält es dagegen für nicht ausgeschlossen, dass Prasugrel die Ausbreitung vorhandener Tumore stimuliert. Gutachter der FDA stellten in ihren Auswertungen bei Ausschluss aller nichtmelanotischen Hauttumore eine Zunahme neu diagnostizierter Malignome fest.[5] Auch die Krebssterblichkeit war unter Prasugrel etwas höher (0,31 % vs. 0,25 %).

Prasugrel soll während einer Schwangerschaft nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt. Die Anwendung während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Vor geplanten operativen Eingriffen sollte Prasugrel spätestens 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden.

Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises

1. Antmann EM et al., Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON–TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis, *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51:2028–33
2. Eagle KA et al. for the GRACE Investigators, A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month post discharge death in an international registry, *JAMA* 2004; 291: 2727–2733
3. European Medicines Agency, Assessment Report for Efiect, Doc.Ref.: EMEA/117561/2009, published 11.3.2009, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Efiect/H-984-en6.pdf> [3.6.2009]
4. Eli Lilly and Company, Cardiovascular and Renal Drugs, Advisory Committee Briefing Document, Efiect (Prasugrel) - Acute coronary syndromes managed by percutaneous coronary intervention, Meeting Date: 03 February 2009, <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/ucm129219.pdf> [3.6.2009]
5. Food and Drug Administration (FDA), Division of Cardiovascular and Renal Products, Revised Secondary CDTL Review, NDA: 22-307 EFFIENT (prasugrel hydrochloride) Tablets, <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4412b1-01-FDA.pdf> [4.2.2009]
6. Montalescot G et al., Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial, *Lancet* 2009; 373: 723–731
7. Morrow DA et al., Effect of novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction, *Circulation* 2009; 119:2758-2764
8. 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: 2473–2479

9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Acute Coronary Syndromes, Guideline No. 93, February 2007, <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/93/index.html> [4.6.2009]
10. Serebruany V, Prasugrel for ACS, February 3, 2008, <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM136917.pdf> [3.6.2009]
11. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP et al., Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, *Eur Heart J.* 2007; 28:1598-1660
12. Van de Werf F et al., Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology, *Eur Heart J.* 2008; 29:2909-2945
13. Wiviott SD et al. for the TRITON-TIMI 38 Investigators, Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38), *Am Heart J.* 2006; 152:627-635
14. Wiviott SD et al., Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes, *N Engl J Med.* 2007; 357:2001-2015.
15. Wiviott SD 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: 1353–1363
16. Wiviott SD 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: 3366-3373
17. Wiviott SD 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; 118:1626-1636