

# DER ARZNEIMITTELBRIEF

## Ticagrelor – ein neuer Hemmer der Thrombozytenaggregation

AMB 2010, **44**, 19

### Ticagrelor – ein neuer Hemmer der Thrombozytenaggregation

Die Hemmung der Thrombozytenaggregation ist ein zentraler pharmakologischer Ansatzpunkt bei der Vorsorge und Behandlung arteriosklerotischer Herz- und Gefäßkrankheiten. ASS ist die Basismedikation, darüber hinaus werden in besonderen Situationen Heparine, GPIIb/IIIa-Rezeptor-Blocker und die ADP-Rezeptor-Blocker Clopidogrel (C) oder Prasugrel eingesetzt. Für alle ist eine gute klinische Wirksamkeit nachgewiesen (1-5). Gibt es da noch Lücken für Innovationen?

Clopidogrel ist ein Prodrug. Es muss zunächst intrahepatisch enzymatisch (Zytochrome) in die wirksame Form überführt werden. Dieser Stoffwechselschritt ist durch Interaktionen mit Arzneimitteln (z.B. Protonenpumpen-Hemmer; 6) und genetische Polymorphismen beeinflussbar. Daher ist die Wirksamkeit von Clopidogrel nicht immer konstant und zuverlässig. Außerdem ist die ADP-Rezeptor-Blockade für die gesamte Lebenszeit der Thrombozyten irreversibel. Prasugrel wirkt etwas schneller und intensiver, blockt aber ebenfalls den ADP-Rezeptor der Thrombozyten irreversibel. Die Wirksamkeit ist von genetischen Polymorphismen unabhängig. Die lang dauernde Gerinnungshemmung stört aber die Planung notwendiger Operationen und steigert das Blutungsrisiko bei so vorbehandelten Patienten. Pharmakologische Fortschritte in der Hemmung der Thrombozytenaggregation sind also wünschenswert.

Jetzt wurde im N. Engl. J. Med. und im Lancet die PLATO-Studie (7-10) vorgestellt, eine Mammut-Untersuchung, in der Ticagrelor (T), ein neuartiger Hemmer der Thrombozytenaggregation, klinisch untersucht wurde. In Voruntersuchungen war er rascher, kürzer und intensiver wirksam als C. Er wird in vivo nicht metabolisiert, interferiert also auch nicht mit dem Zytochromsystem wie C und Prasugrel. Sponsor der Studie war der Hersteller AstraZeneca.

**Methodik:** In die multizentrische (862 Zentren in 43 Ländern!), doppelblinde, randomisierte Studie wurden 18 624 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom (ACS) mit oder ohne ST-Hebung eingeschlossen (7). Behandelt wurde mit 180 mg T als Loading dose, danach zweimal 90 mg/d bzw. mit 300-600 mg C als Loading dose und danach 75 mg/d 12 Monate lang. Im Lancet (9) wird eine Untergruppe von 13 408 Patienten beschrieben, bei der eine interventionelle Therapie geplant war.

**Ergebnisse:** Die Ergebnisse beider Veröffentlichungen (7, 9) sind in Tab. 1 dargestellt und werden gemeinsam diskutiert. Prinzipiell unterscheiden sie sich nicht. Sollte diese doppelte Veröffentlichung etwa dazu dienen, stärker auf die neue Substanz aufmerksam zu machen?

Insgesamt trat der kombinierte primäre Endpunkt (kardiovaskuläre Letalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) und Myokardinfarkt allein unter T signifikant seltener auf als unter C; zudem war nicht nur die kardiovaskuläre, sondern auch die Gesamtletalität niedriger. T führte nicht häufiger zu massiven Blutungen als C. Leichte Blutungen waren allerdings häufiger. 50% aller Patienten erhielten Protonenpumpen-Hemmer, die die Wirksamkeit von C einschränken könnten. Atemnot ist eine für Thrombozytenaggregationshemmer ungewöhnliche UAW. Sie trat bei T signifikant häufiger auf als bei C (13,8% vs. 7,8%;  $p = 0,001$ ). Im Langzeit-EKG wurden in der ersten Behandlungswoche auch ventrikuläre Pausen  $> 3$  sec (ohne begleitende Synkopen) signifikant häufiger registriert (5,8% vs. 3,6%).

**Diskussion:** Auch in der TRITON-Studie (4) fand sich unter Behandlung mit Prasugrel eine bessere antithrombotische Wirksamkeit als unter C, allerdings waren auch die massiven Blutungen häufiger. Es ergab sich daher, im Unterschied zur PLATO-Studie, keine geringere Gesamtletalität. Der Unterschied zwischen Prasugrel und T könnte auf die kürzere Wirkdauer von T zurückzuführen sein. Vor allem die Blutungen im Zusammenhang mit dringlichen Bypass-Operationen waren nämlich unter T seltener, möglicherweise, weil die Gerinnungshemmung kürzer dauert. Bessere antithrombotische Wirksamkeit und dennoch seltener bedrohliche Blutungen könnten ein Fortschritt sein. Das Editorial von G.W. Stone (10) zur Veröffentlichung im Lancet (9) endet mit dem Satz „Ticagrelor ist ein Meilenstein, der die Versorgung von Patienten mit Akutem Koronarsyndrom neu definieren sollte.“ Vielleicht ist der so allgemein formulierte Optimismus überzogen. Zumindest aber gibt es eine zusätzliche differenzialtherapeutische Alternative für solche Patienten, die hinsichtlich atherothrombotischer Rezidive oder Blutungen besonders gefährdet sind oder bei denen mit einer Operation gerechnet werden muss.

Außer den Blutungen sind aber auch andere Risiken der neuen Therapie zu bedenken: 1. T muss zweimal täglich eingenommen werden. Das gefährdet die Adhärenz. 2. Die UAW Atemnot ist noch nicht endgültig einzuordnen. 3. In der PLATO-Studie nahm etwa die Hälfte der Patienten Protonenpumpen-Hemmer ein, die die Wirkung von C abgeschwächt haben könnten (11). Die Wirksamkeit von T könnte also überschätzt sein. 4. Die Kosten von T sind noch nicht bekannt.

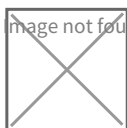
**Fazit:** Ticagrelor ist ein neuartiger Hemmer der Thrombozytenaggregation mit – im Vergleich zu Clopidogrel – rascherem Wirkungseintritt und kürzerer und intensiverer Wirkung ohne Zunahme bedrohlicher Blutungen. Die klinische Bedeutung (Nutzen, Risiken, Kosten-Nutzen-Verhältnis) der noch nicht zugelassenen Substanz (vorgeschlagener Handelsname Brilinta<sup>®</sup>) ist zur Zeit nicht ausreichend zu beurteilen.

## Literatur

1. Baigent, C., et al. (ISIS-2 = Second International Study of Infarct Survival): BMJ 1998, **316**, 1337. [Link zur Quelle](#)
2. CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events): Lancet 1996, **348**, 1329 [Link zur Quelle](#). AMB 1997, **31**, 13a. [Link zur Quelle](#)
3. Yusuf, S., et al. (CURE Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial): N. Engl. J. Med. 2001, **345**, 494 [Link zur Quelle](#). AMB 2001, **35**, 83. [Link zur Quelle](#)

4. Wiviott, S.D., et al. (TRITON-TIMI 38 = **TR**ial to assess **I**mprovement in **T**herapeutic **O**utcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel – **T**hrombolysis **I**n **M**yocardial **I**nfarction 38): N. Engl. J. Med. 2007, **357**, 2001 [Link zur Quelle](#) . AMB 2008, **42**, 05. [Link zur Quelle](#)
5. AMB 1999, **33**, 33. [Link zur Quelle](#)
6. AMB 2009, **43**, 26. [Link zur Quelle](#)
7. Wallentin, L., et al.: (PLATO = **PLA**telet inhibition and patient **O**utcomes): N. Engl. J. Med. 2009, **361**, 1045. [Link zur Quelle](#)
8. Schömig, A.: N. Engl. J. Med. 2009, **361**, 1108. [Link zur Quelle](#)
9. Cannon, C.P., et al. (PLATO = **PLA**telet inhibition and patient **O**utcomes): Lancet 2010, **375**, 283. [Link zur Quelle](#)
10. Stone, G.W.: Lancet 2010, **375**, 263. [Link zur Quelle](#)
11. AMB 2009, **43**, 73. [Link zur Quelle](#)

image not found or type unknown



#### **Schlagworte zum Artikel:**

[Akutes Koronarsyndrom](#), [Akutes Koronarsyndrom](#), [Angina pectoris](#), [Angina pectoris](#), [Clopidogrel](#), [Clopidogrel](#), [CURE-Studien](#), [Herzinfarkt](#), [Herzinfarkt](#), [Koronare Herzkrankheit](#), [Koronare Herzkrankheit](#), [Koronare Herzkrankheit](#), [Myokardinfarkt](#), [Myokardinfarkt](#), [PCI](#), [PCI](#), [Perkutane Koronarintervention](#), [Perkutane Koronarintervention](#), [Perkutane transluminale koronare Angioplastie](#), [Perkutane transluminale koronare Angioplastie](#), [PLATO-Studie](#), [Prasugrel](#), [PTCA](#), [PTCA](#), [PTCA](#), [PTCA](#), [Thrombozytenaggregationshemmer](#), [Thrombozytenaggregationshemmer](#), [Ticagrelor](#), [TRITON-TIMI 38-Studie](#),

#### **Alle Artikel zum Schlagwort: Ticagrelor**

**Wirken Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor stärker bei Rauchern?** [2013, 47, 83](#)

**Leserbrief: Zusatznutzen von Ticagrelor (Brilique®)** [2012, 46, 79b](#)

**Verordnungen und Preise einiger im AMB besprochener Arzneimittel, basierend auf dem Arzneiverordnungs-Report 2011, Datenbasis des Jahres 2010: GKV-Arzneimittelindex im WIdO. Preisstand 1. März 2012.** [2012, 46, 24DB02](#)

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Bewertung neuer Arzneimittel** [2012, 46, 07a](#)

**Nochmal: Monitoring der Thrombozytenhemmung nach akutem Koronarsyndrom?** [2011, 45, 84](#)

**Ticagrelor – ein neuer Hemmer der Thrombozytenaggregation** [2010, 44, 19](#)

## Verlässliche Daten zu Arzneimitteln

**DER ARZNEIMITTELBRIEF** informiert seit 1967 Ärzte, Medizinstudenten, Apotheker und Angehörige anderer Heilberufe über Nutzen und Risiken von Arzneimitteln.

**DER ARZNEIMITTELBRIEF** erscheint als unabhängige Zeitschrift ohne Werbeanzeigen der Pharmaindustrie. Er wird ausschließlich durch seine Leserinnen und Leser, d. h. durch die Abonnenten, finanziert. Wir bitten Sie deshalb um Verständnis, dass wir aktuelle Artikel nur

### **DER ARZNEIMITTELBRIEF als Mitherausgeber**

#### **Gute Pillen – Schlechte Pillen**

- unabhängige Gesundheitsinformationen für interessierte Laien
- Werbefrei und ohne Einfluss der Pharmaindustrie
- neutrale Berichte über Vor- und Nachteile von Therapien
- wissenschaftlich fundiert

en können

### **Zuverlässige Fakten finden zum Studentenpreis**



### **DER ARZNEIMITTELBRIEF ist Mitglied in der**



### **Werden Sie Abonnent!**

- 12 Ausgaben pro Jahr
- Onlinezugang zum Archiv mit über 3000 Artikeln
- 36 CME Punkte pro Jahr für Ihr Konto bei der Ärztekammer

\*Akutes Koronarsyndrom, Prasugrel vs. Clopidogrel, TRITON-TIMI 38-Studie \*Akutes Koronarsyndrom, Ticagrelor vs. Clopidogrel, PLATO-Studie \*Angina pectoris, instabile, Prasugrel vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, TRITON-TIMI 38-Studie \*Angina pectoris, instabile, Ticagrelor vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, PLATO-Studie \*Clopidogrel, vs. Prasugrel beim Akuten Koronarsyndrom, TRITON-TIMI 38-Studie \*Clopidogrel, vs. Ticagrelor beim Akuten Koronarsyndrom, PLATO-Studie \*CURE-Studien, Clopidogrel bei instabiler Angina pectoris \*Herzinfarkt, Prasugrel vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, TRITON-TIMI 38-Studie \*Herzinfarkt, Ticagrelor vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, PLATO-Studie \*Koronare Herzkrankheit, Prasugrel vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, TRITON-TIMI 38-Studie \*Koronare Herzkrankheit, Prasugrel vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, TRITON-TIMI 38-Studie \*Koronare Herzkrankheit, Ticagrelor vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, PLATO-Studie \*Myokardinfarkt, Prasugrel vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, TRITON-TIMI 38-Studie \*Myokardinfarkt, Ticagrelor vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, PLATO-Studie \*PCI, Prasugrel vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, TRITON-TIMI 38-Studie \*PCI, Ticagrelor vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, PLATO-Studie \*Perkutane Koronarintervention, Prasugrel vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, TRITON-TIMI 38-Studie \*Perkutane Koronarintervention, Ticagrelor vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, PLATO-Studie \*Perkutane transluminale koronare Angioplastie, Prasugrel vs. Clopidogrel beim Akuten

Koronarsyndrom, TRITON-TIMI 38-Studie \*Perkutane transluminale koronare Angioplastie, Ticagrelor vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, PLATO-Studie \*PLATO-Studie, Ticagrelor vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom \*Prasugrel, vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, TRITON-TIMI 38-Studie \*PTCA, Prasugrel vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, TRITON-TIMI 38-Studie \*PTCA, Prasugrel vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, TRITON-TIMI 38-Studie \*PTCA, Ticagrelor vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, PLATO-Studie \*PTCA, Ticagrelor vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, PLATO-Studie \*Thrombozytenaggregationshemmer, Clopidogrel vs. Ticagrelor beim Akuten Koronarsyndrom, PLATO-Studie \*Thrombozytenaggregationshemmer, Prasugrel vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, TRITON-TIMI 38-Studie \*Ticagrelor, neuer Thrombozytenaggregationshemmer vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom, PLATO-Studie \*TRITON-TIMI 38-Studie, Prasugrel vs. Clopidogrel beim Akuten Koronarsyndrom