

Ein weiterer neuer Thrombozytenaggregationshemmer: TICAGRELOR (BRILIQUE)

Ticagrelor (Brilique), ein Thrombozytenaggregationshemmer aus der Gruppe der Cyclopentyltriazolopyrimidine, ist zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Erwachsenen mit akutem Koronarsyndrom in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) zugelassen (1,FI). Hinsichtlich pharmakodynamischer Eigenschaften unterscheidet sich Ticagrelor von Clopidogrel und Prasugrel durch seine reversible Blockade des thrombozytären Adenosinrezeptors P2Y₁₂ und dadurch, dass es kein Prodrug ist (1,FI). Die Plättchenfunktion normalisiert sich nach Absetzen in 1-3 Tagen und damit schneller als unter Clopidogrel oder Prasugrel (1).

In der für die Zulassung relevanten multizentrisch-randomisierten doppelblinden **PLATO-Studie** wurde Ticagrelor mit Clopidogrel bei 18.624 Patienten mit akutem Koronarsyndrom verglichen.

Der kombinierte primäre Endpunkt aus vaskulären Todesfällen, Myokardinfarkt (MCI) und Schlaganfall kommt unter Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel signifikant seltener vor (9,8% vs. 11,7%, HR 0,84; 95%-Confidence-Intervall (CI) 0,77-0,92; $p < 0,001$; NNT=53). Einzeln gesehen treten auch Myokardinfarkte sowie die vaskuläre Mortalität seltener auf (5,8% vs. 6,9%, $p=0,005$ bzw. 4,0% vs. 5,1%, $p=0,001$). Die Insultrate ist jedoch bei Ticagrelor numerisch höher als unter Clopidogrel (1,5% vs. 1,3%, $p=0,22$). Die Gesamtmortalität ist unter Ticagrelor verringert (4,5% vs. 5,9%, $p < 0,001$)(2). Die klinische Bedeutung der um 1,1% reduzierten Infarktrate ist aber unklar, da Anstiege kardialer Biomarker über bestimmte Grenzwerte hinaus alleine für die Diagnose eines MCIs ausreichend waren (1).

In der Rate der schwerwiegenden Blutungen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Ticagrelor und Clopidogrel festgestellt werden (11,6% vs. 11,2%, $p=0,43$). Allerdings stiegen Serum-Kreatininwerte und Harnsäure unter Ticagrelor stärker an, weiters kam es signifikant häufiger zu einer Dyspnoe. Aufgrund unerwünschter Wirkungen wurde Ticagrelor häufiger abgesetzt (7,4% vs. 6,0%, $p<0,001$)(2).

Die FDA (US-amerikanische Food and Drug Administration) hat die Zulassung bislang nicht erteilt, da Patienten in den USA aus bisher noch nicht geklärten Gründen numerisch mehr Endpunktergebnisse unter Ticagrelor erlitten haben als unter Clopidogrel (HR: 1,27%). Mögliche Erklärungsversuche, wie eine höhere Dosierung der ASS-Co-Medikation bei den nordamerikanischen Patienten werden als unzureichend angesehen (1).

Darüber hinaus sollte noch erwähnt werden, dass die mediane Anwendungszeit in der von Astra Zeneca unterstützten PLATO-Studie 277 Tage betrug und die Ergebnisse auf 12 Monate extrapoliert wurden (1,2).

Auch die viel höheren Monatstherapiekosten sollten nicht unerwähnt bleiben. Ticagrelor, das zwei Mal täglich verabreicht wird, kostet monatlich (30d) € 88,1, das günstigste Clopidogrel-Generikum hingegen nur € 17,7 (Preise Stand August 2011).

FAZIT:

Aufgrund der derzeitigen Datenlage scheint Ticagrelor eine wirksame Substanz zu sein. Allerdings sind unter Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel mehr Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse bekannt geworden. Die Zulassung durch die FDA wird hinsichtlich der Leitlinienbildung mit Spannung erwartet. Im Rahmen einer ökonomischen Krankenbehandlung muss jedoch der **fünffach höhere Preis** berücksichtigt werden.

(1) Arzneitelegamm 1/11; 42:1-3,

(2) NEJM 2009, Vol. 361, No.11; 1045-57: Lars Wallentin, M.D., Ph.D. et al.: Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes

(FI) Fachinformation