

Ticagrelor

Dimitrios A. Tsakiris
 Universitätsspital Basel

Einleitung

Die invasiven Katheterinterventionen vor allem in der Kardiologie verlangen neben dem bewährten Aspirin eine noch stärkere Plättchenhemmung. Ticlopidin und Clopidogrel sind zwei bekannte Plättchenhemmer der Thienopyridin-Klasse. Beide hemmen irreversibel den ADP-Rezeptor der Plättchenmembran (ADP-R). Für ihre Wirkung müssen sie zuerst in der Leber metabolisiert werden. Isolierte Nebenwirkungen und eine individuelle Wirkungsresistenz haben zur Entwicklung und Einführung von weiteren Plättchenhemmern geführt (Ticagrelor, Prasugrel) mit günstigeren pharmakokinetischen Eigenschaften und ohne die unerwünschten Wirkungen der Vorgänger.

Wirkmechanismus

Ticagrelor ist ein Cyclopentyl-triazolo-pyrimidin und bindet spezifisch, direkt und vor allem reversibel den ADP-R. Die genaue Wirkung besteht in der Blockierung des ADP-R in seiner inaktiven Konformation, so dass das ADP als Ligand, obwohl es auf dem Rezeptor bindet, keine Plättchenaktivierung bewirken kann. Ticagrelor hat eine Halbwertszeit von 6–12 Stunden und muss für seine Wirkung nicht im Voraus metabolisiert werden, es produziert aber zwei Metaboliten, die ebenfalls aktiv gegen den ADP-R sind. Peroral eingenommenes Ticagrelor wird peroral resorbiert, muss zweimal täglich eingenommen werden und erreicht eine maximale Wirkung innert zweier Stunden.

Resultate

Ticagrelor wurde in klinischen Studien bei Patienten mit akuten Koronareignissen ausgetestet. Mehrere Phase-I- und vier Phase-II-Studien haben die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Dosierung konsolidiert. Eine grosse, multizentrische, randomisierte Studie (PLATO) hat Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber Clopidogrel verglichen. Eingeschlossen wurden 18 624 Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) und geplanter Katheterintervention (PCI) oder Patienten ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI). Eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Stroke) wurde zugunsten des Ticagrelor festgestellt (HR: 0,84, CI: 0,77–0,92, $p < 0,001$). Dieser Effekt war bereits am Tag 30 sichtbar und persistierte bis zum Ende der Studie (mediane Be-

handlungsdauer 277 Tage). Interessanterweise wurde dabei zum ersten Mal für diese Medikamente eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität festgestellt (HR: 0,78, CI: 0,68–0,95, $p < 0,001$). Bezüglich Sicherheit waren beide Therapien für den kombinierten Endpunkt gleich, Ticagrelor jedoch wies signifikant mehr nicht-interventionsassoziierte «Major»-Blutungen auf.

Stellenwert im Vergleich mit anderen Medikamenten

Der direkte Vergleich von Ticagrelor zu Clopidogrel hat klare Vorteile für Ticagrelor gezeigt. Ticagrelor ging sowohl mit einer Reduktion der Komplikationen als auch mit einem Überlebensvorteil einher. Das Konkurrenzprodukt Prasugrel wurde für die gleichen Indikationen parallel eingeführt (TRITON-TIMI-38-Studie). Einen direkten Vergleich zu Ticagrelor gibt es nicht, man kann nur versuchen, die zwei Zulassungsstudien indirekt zu vergleichen, was formal nicht erlaubt ist, da sie wesentliche Unterschiede im Aufbau aufweisen. Trotzdem wurde in einer Metaanalyse ein Vergleich versucht. Effizienz und Sicherheit waren für beide Produkte gleich bis auf zwei Endpunkte. Ticagrelor zeigte signifikant weniger Bypass-OP-assoziierte und «Major»-Blutungen sowie eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, Prasugrel war effizienter gegen Stent-Thrombosen. Die in den Studien gezeigten Vorteile waren im Jahr 2012 für die «European Society of Cardiology» adäquat genug, um Ticagrelor ohne Einschränkungen und Prasugrel mit gewissen Einschränkungen als Therapie erster Wahl für akute Koronareignisse (ACS) zu empfehlen (Evidenz IB).

Kritische Bemerkungen

Ticagrelor ist ein potenter und wirksamer Thrombozytenhemmer mit wesentlichen Vorteilen in der Behandlung der ACS. Bestimmte Patientengruppen (NSTEMI, konservative Behandlung des ACS) profitieren mehr als andere, was einen individualisierten Einsatz impliziert. Einige Aspekte bedürfen jedoch besonderer Achtung. Dyspnoe und Bradyarrhythmie als Nebenwirkungen wurden relevant häufiger unter Ticagrelor beobachtet, jedoch ohne Beeinträchtigung der respiratorischen oder kardialen Funktion. Dies sollte für nicht-vorbelastete Patienten klinisch nicht relevant sein, jedoch sollten diese Nebenwirkungen bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung oder mit atrioventrikulärem Block berücksichtigt werden.

Der Autor hat früher Referentenhonorare von Bayer AG, AstraZeneca AG und Pfizer/BMS erhalten.

Preis, Zulassung, Applikation

In der Schweiz ist Ticagrelor in Kombination mit Aspirin zur Prävention thrombotischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Stroke) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, NSTEMI bzw. STEMI) zugelassen, unabhängig davon, ob die Patienten vorbehandelt sind oder ob bei ihnen eine Katheterintervention oder Bypass-OP geplant ist. Es wird eine Ladungsdosis von 180 mg verabreicht, gefolgt von 2×90 mg/d peroral als Erhaltungsdosis. Der Kostenpunkt der Therapie beträgt CHF 3.79 pro Tag (Prasugrel CHF 3.65, Clopidogrel, Generikum CHF 1.30–1.70).

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Dimitrios A. Tsakiris
 Universitätsspital Basel
 Petersgraben 4
 CH-4031 Basel
dtsakiris@uhbs.ch

Empfohlene Literatur

- 1 Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32(23):2999–3054.
- 2 Siller-Matula JM, Jilma B: Ticagrelor: from discovery to Phase III clinical trial. Future Cardiol. 2010; 6(6):753–64.
- 3 Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009; 361(11):1045–57.
- 4 Alber HF, Huber K, Pachinger O, Frick M. Prasugrel vs. Ticagrelor in acute coronary syndromes: which one to choose? Wien Klin Wochenschr. 2011;123(15–16):468–76.

Was liegt hier vor?

Assoziation? Eine 72-jährige Frau kommt mit merkwürdigen Veränderungen ihrer Zunge: Die Oberfläche ist seit 4 Tagen mit blassen, maximal erbsgrossen, ziemlich flachen Bläschen und Knötchen durchsetzt. Dazu besteht eine geringgradige Zungenlähmung und leichte Lähmung der rechten Gesichtsseite, Otalgie, Nausea und Erbrechen – und alles auf der rechten Seite der Zunge und des weichen Gaumens. Es besteht weder ein Diabetes noch eine immunologische Störung. Das Labor meldet keine nennenswerten Störungen. Was mag das sein?

Bruno Truniger

Auf Lösung: Richtig, ein Herpes zoster labialis, was durch eine Polymerase-Chain-Reaktion bestätigt wird. Der Zoster reaktiviert sich im Nervus-facialis-Dermatom, erzeugt neben den Zungenmanifestationen Facialisparese, Otalgie und bisweilen Hörverlust. Die Symptome verschwinden im Allgemeinen innerhalb von Tagen, mit Ausnahme allenfalls des N. facialis. Therapie: Acyclovir oder Valacyclovir. Eine relativ ungewöhnliche Manifestation! (N Engl J Med. 2011;365:1725.)