

- - - Rubrik Neue Arzneimittel - - -

# Fortbildungstelegramm Pharmazie

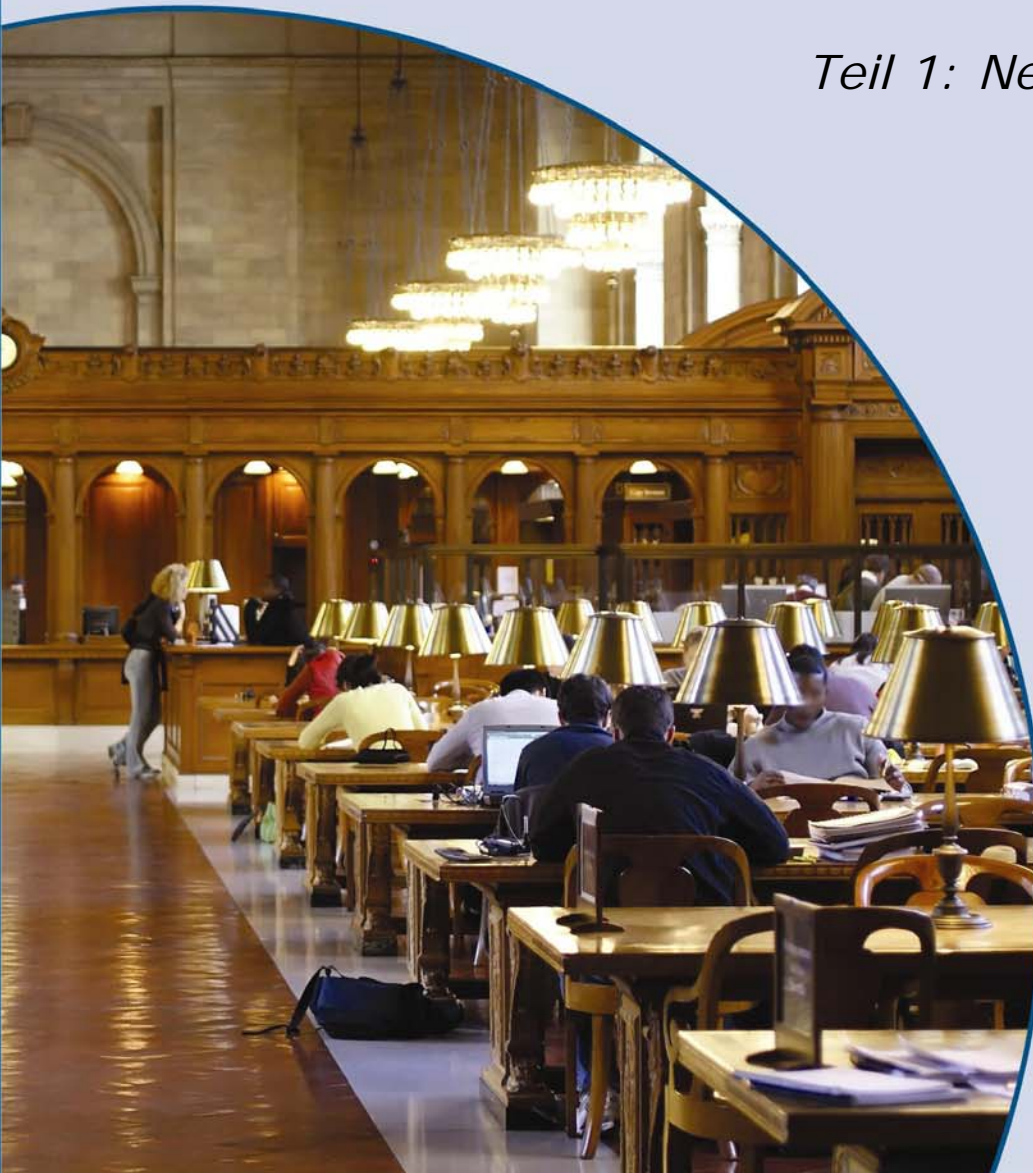
Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

*Was gab es Neues auf dem  
Arzneimittelmarkt 2011*

*Teil 1: Neue Antithrombotika*

Aktualisiert!



Dabigatran (Pradaxa®)

Rivaroxaban (Xarelto®)

Apixaban (Eliquis®)

Ticagrelor (Brilique®)

# Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2011

## Teil 1: Neue Antithrombotika

Prof. Dr. Georg Kojda  
Fachpharmakologe DGPT,  
Fachapotheker für Arzneimittelinformation  
Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie  
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität  
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf  
[kojda@uni-duesseldorf.de](mailto:kojda@uni-duesseldorf.de)

\*Aus einem Vortrag des Autors vom 30.01.2012 im großen Hörsaal des LFI der Universitätsklinik Köln (organisiert durch Apothekerkammer Nordrhein/Apothekerverband Köln e.V./Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein Bezirksstelle Köln)


Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum **Fortbildungstelegramm Pharmazie** finden Sie hier:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Titelbild : Universitätsbibliothek New York , Urheber: Photoprof, Lizenz: Fotolia

GK

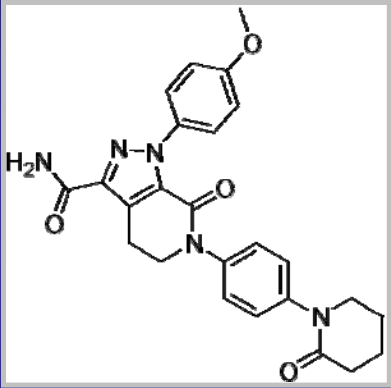
## Apixaban (Eliquis®)



**Arzneistoff**  
Apixaban (Eliquis®)

**Indikation**  
Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei Erwachsenen nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen

**Zusatznutzen**  
gegenüber Enoxaparin: orale Gabe, weniger Thrombosen




**Hersteller**  
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Pharma GmbH (Vertriebsgemeinschaft)

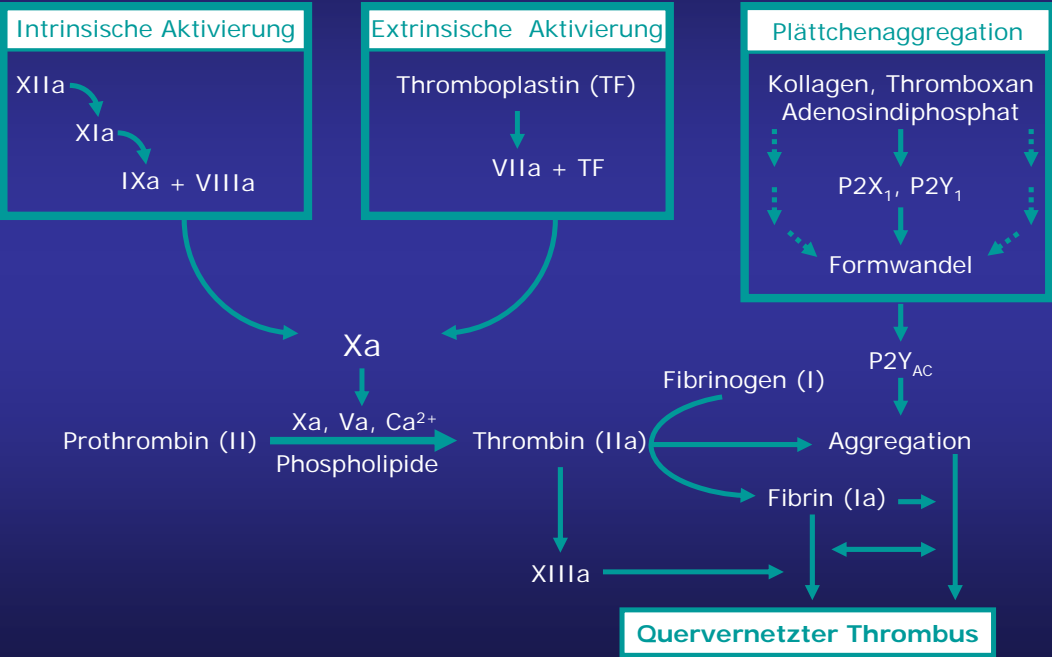
[kojda.de](http://kojda.de)

GK

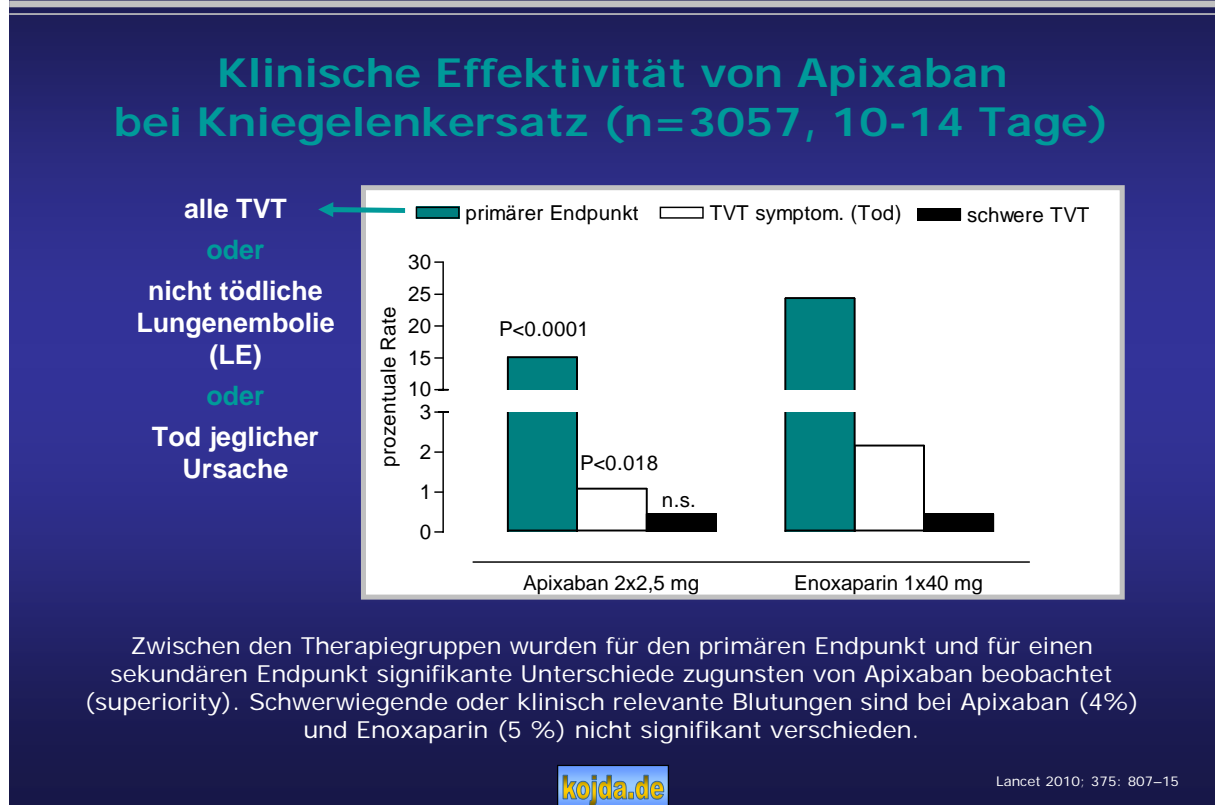
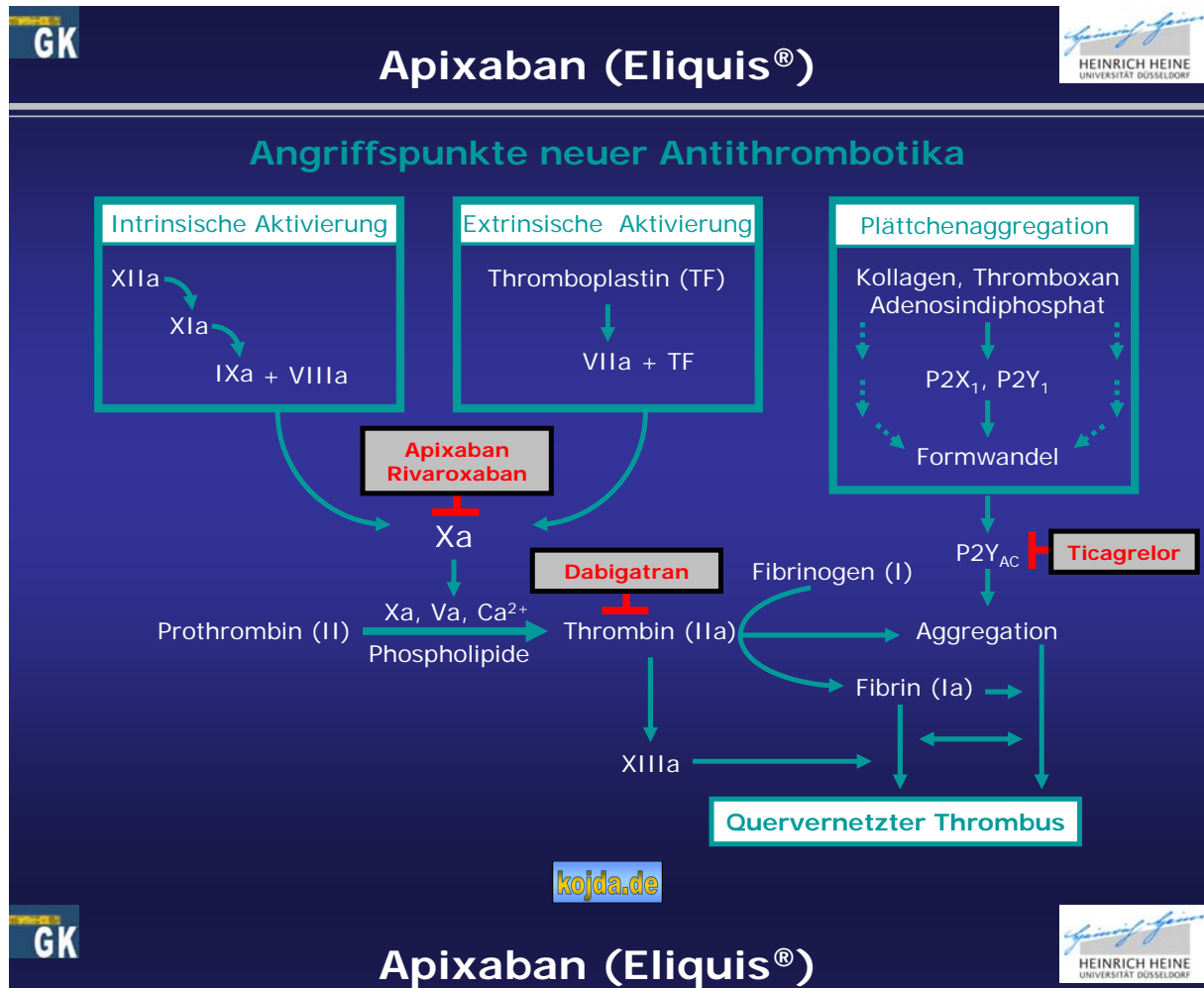
## Apixaban (Eliquis®)



### Angriffspunkte neuer Antithrombotika

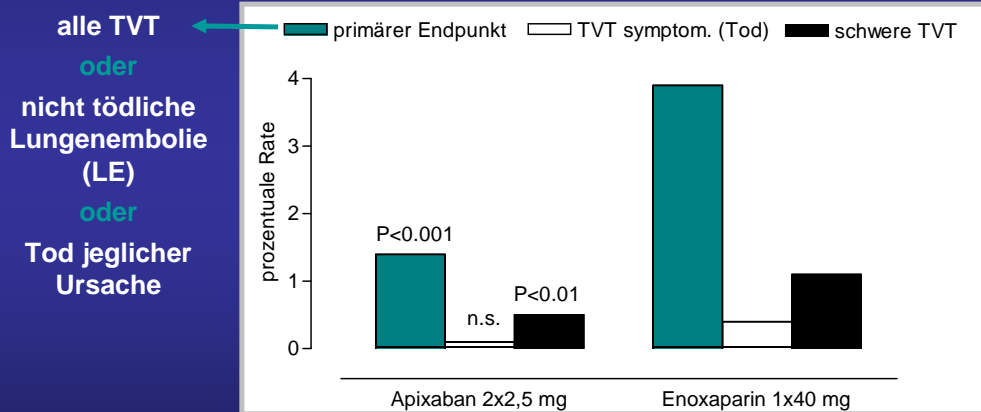


[kojda.de](http://kojda.de)



GK **Apixaban (Eliquis®)** HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

## Klinische Effektivität von Apixaban bei Hüftgelenkersatz (n=3.866, 35 Tage)



Zwischen den Therapiegruppen wurden für den primären Endpunkt und für einen sekundären Endpunkt signifikante Unterschiede zugunsten von Apixaban beobachtet (superiority). Schwerwiegende oder klinisch relevante Blutungen sind bei Apixaban (4,8 %) und Enoxaparin (5,0 %) nicht signifikant verschieden.

kojda.de

N Engl J Med 2010; 363: 2487-98

GK **Apixaban (Eliquis®)** HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

## Unerwünschte Wirkungen von Apixaban

Entsprechend der Wirkweise steht ein erhöhtes Blutungsrisiko im Vordergrund. Häufig auftretende Nebenwirkungen waren Anämie, Blutung, Bluterguss aber auch Übelkeit. Gelegentlich treten u.a. Thrombozytopenien und Hypotonie auf.

### sehr häufig (> 10 %)

- keine

### häufig (1-10 %)

- Anämie (einschliesslich postoperativer und hämorrhagischer Anämie und entsprechender Laborparameter)
- Blutung (einschliesslich Hämatom und vaginale und urethrale Blutung)
- Übelkeit
- Hämatom

kojda.de

GK

## Apixaban (Eliquis®)



### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile  
klinisch relevante akute Blutung  
Lebererkrankungen mit klinisch relevantem Blutungsrisiko

#### Besondere Vorsicht bei:

schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29ml/min)  
ältere Patienten, die Acetylsalicylsäure erhalten  
Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko, beispielsweise angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen, aktive ulzerierende gastrointestinale Erkrankungen, bakterielle Endokarditis, Thrombozytopenien, Thrombozytenfunktionsstörungen, hämorrhagischer Schlaganfall in der Anamnese, schwere unkontrollierte Hypertonie, vor kurzem erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen  
leichte oder mässige Leberfunktionsstörung

[kojda.de](http://kojda.de)

GK

## Apixaban (Eliquis®)



### Fazit

Trotz signifikanter Effekte auf den primären kombinierten Endpunkt (superiority), werden tiefe Beinvenenthrombosen (TVT) und deren Komplikationen durch Apixaban nicht einheitlich besser verhindert als durch Enoxaparin. Schwerwiegende TVT sind nach Kniegelenksersatz und symptomatische TVT incl. Tod nach Hüftgelenksersatz bei Enoxaparin und Apixaban nicht signifikant verschieden häufig.

Ein Vorteil gegenüber Enoxaparin ist die orale Bioverfügbarkeit. Ob dies zu einer Verbesserung der Compliance in der klinischen oder ambulanten Versorgung führt ist bis jetzt nicht bekannt. Das Blutungsrisiko ist vergleichbar. Ein Antidot ist nicht verfügbar.

Nach Dabigatran und Rivaroxaban ist Apixaban innerhalb kurzer Zeit das dritte neue orale Antikoagulanz zur postoperativen Thromboembolieprophylaxe, wobei die Überlegenheit von Rivaroxaban bei symptomatischen TVT incl. Tod einheitlicher, d.h. unabhängig von der Operation ist. Dagegen ist Dabigatran nicht besser wirksam als Enoxaparin. Wegen des noch geringen Erprobungsgrades ist Apixaban als Reservetherapeutikum anzusehen.

[kojda.de](http://kojda.de)

**GK** HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DUISBURG

# Nicht valvuläres Vorhofflimmern

## Neue Antikoagulantien zur Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern

**EMA Zulassung der neuen Indikation 2011:**

Juni 2011: Dabigatran (Pradaxa®)

September 2011: Rivaroxaban (Xarelto®)

**EMA Zulassung der neuen Indikation 2012:**

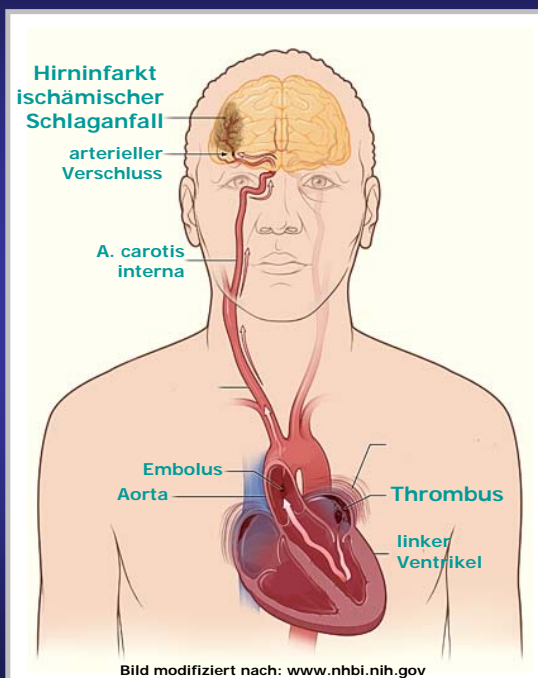
erwartet: Apixaban (Eliquis®)

EMA=European Medicines Agency

[kojda.de](http://kojda.de)

**GK** HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DUISBURG

# Nicht valvuläres Vorhofflimmern



## Morbidity und Mortality

Folgen des Vorhofflimmerns sind u.a. erhöhte Raten von

- Tod,**
  - Schlaganfall (ischämisch und hämorrhagisch),**
  - andere Thromboembolien und**
  - Hospitalisierungen**
- sowie verminderte Lebensqualität.

Insbesondere der Schlaganfall ist für die hohe Mortalität und Morbidity verantwortlich.

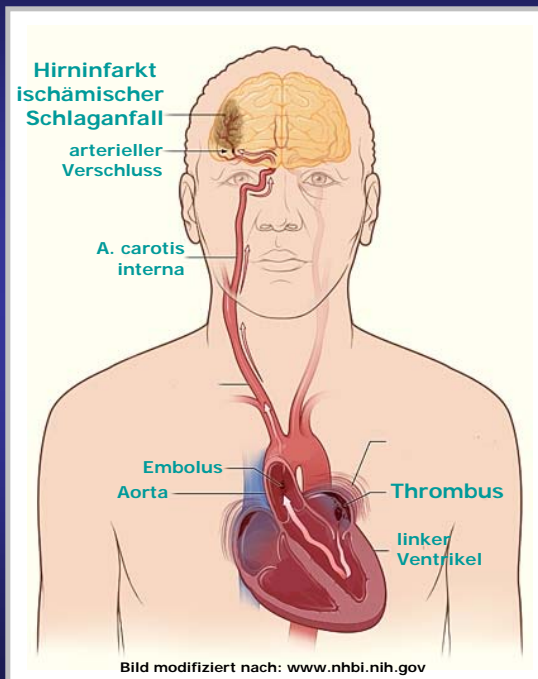
Daher ist die Antikoagulation zur Prophylaxe von Schlaganfall die bislang wichtigste und effektivste Intervention.

[kojda.de](http://kojda.de)



**GK** HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DUISBURG

# Nicht valvuläres Vorhofflimmern



## Thrombusbildung

Schlaganfälle infolge Vorhofflimmerns beruhen meistens (>90 %) auf der Entstehung eines **venösen Thrombus** in einer Ausstülpung des linken Vorhofs (auch Herzohr).

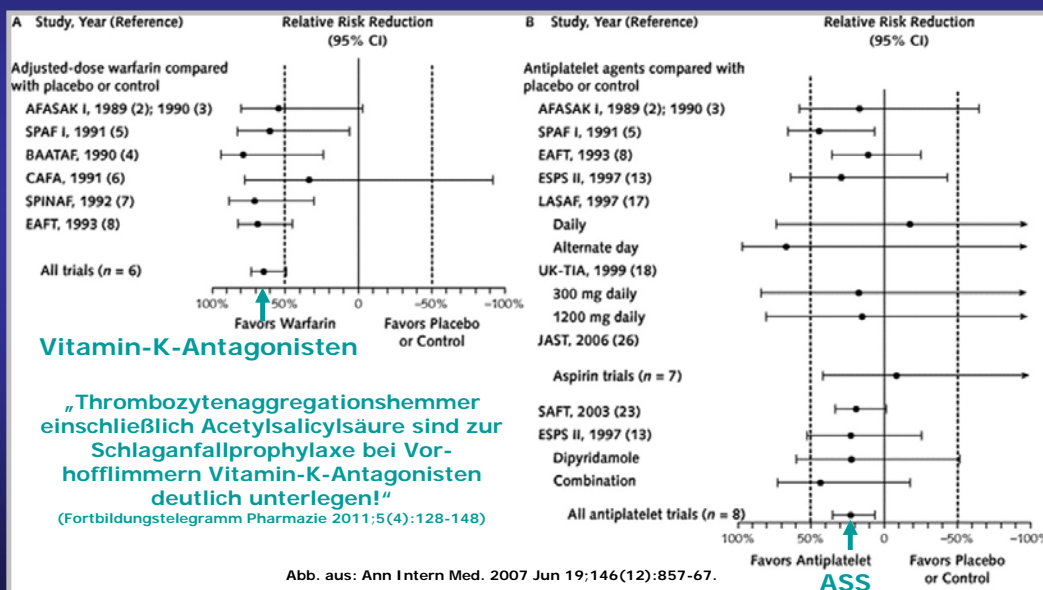
Die Flussgeschwindigkeit des Blutes ist wegen der Kontraktionseinschränkung im linken Herzohr deutlich reduziert (Stase).

kojda.de

**GK** HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DUISBURG

# Nicht valvuläres Vorhofflimmern

**Die bislang effektivste Intervention zur Prophylaxe von Schlaganfall bei Vorhofflimmern ist die Antikoagulation. Sie verhindert etwa 2 von 3 Schlaganfällen.**



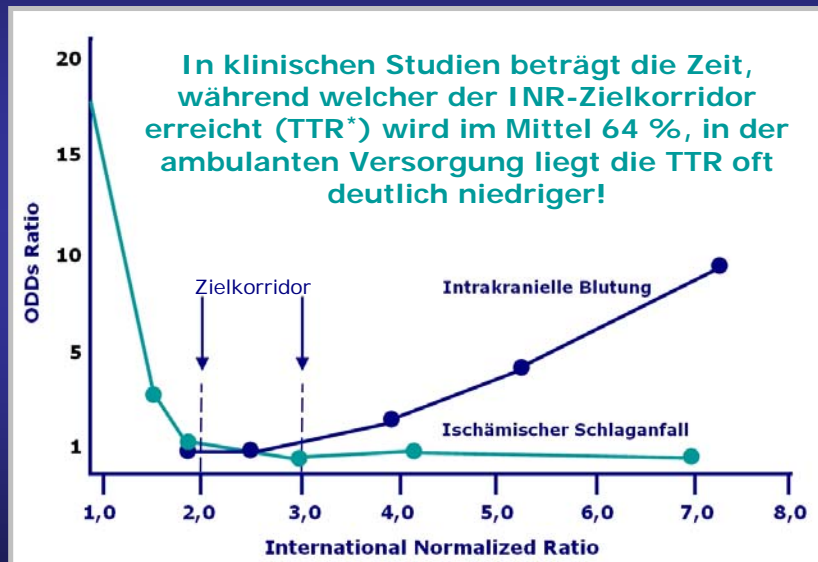
kojda.de



**GK** HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DUESSELDORF

## Nicht valvuläres Vorhofflimmern

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten wird durch eine unzureichende Einstellung des INR eingeschränkt: Beispiel Vorhofflimmern



aus: Fortbildungstelegramm Pharmazie 2011;5(4):128-148

[http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel/Thromboseprophylaxe\\_Vorhofflimmern\\_2010.pdf](http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel/Thromboseprophylaxe_Vorhofflimmern_2010.pdf)

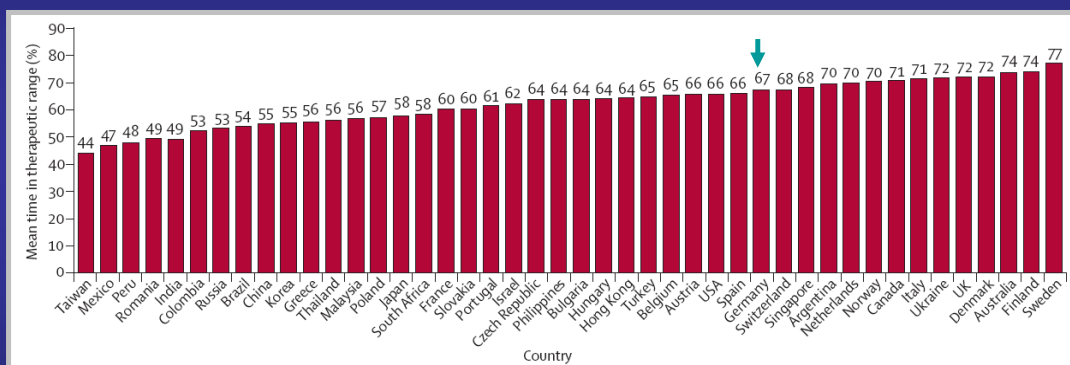
kojda.de

\* Time in Therapeutic Range

**GK** HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DUESSELDORF

## Nicht valvuläres Vorhofflimmern

### Qualität des INR Monitorings am Beispiel der RE-LY Studie



Das von Land zu Land stark schwankende INR Monitoring zeigt auch die hohen Anforderungen, die ein gutes Monitoring an Gesundheitssystem und Patienten stellt.

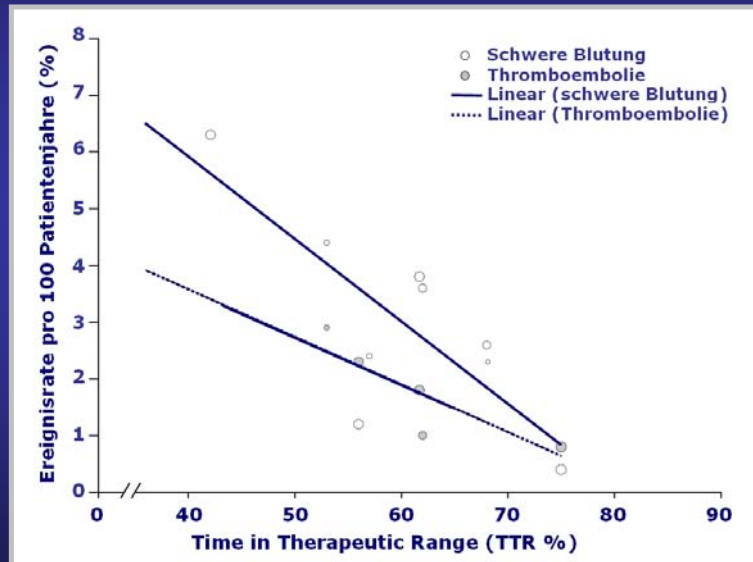
kojda.de

Lancet 2010;376:975-83

**GK** HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DUISBURG

## Nicht valvuläres Vorhofflimmern

Als schwerwiegende Folgen einer unzureichenden Einstellung des INR bei Patienten mit Vorhofflimmern sind schwere Blutungen häufiger als Thromboembolien



aus: Fortbildungstelegramm Pharmazie 2011;5(4):128-148  
[http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel/Thromboseprophylaxe\\_Vorhofflimmern\\_2010.pdf](http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel/Thromboseprophylaxe_Vorhofflimmern_2010.pdf)



**GK** HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DUISBURG

## Nicht valvuläres Vorhofflimmern

### Nebenwirkungen

Die wichtigsten Nebenwirkungen von Vitamin-K-Antagonisten sind **schwerwiegende Blutungen**, die letal verlaufen können. Hierzu zählen u.a. intrakranielle, intraspinale, intraoculare, perikardiale und intraartikuläre Blutungen.

In drei großen erst kürzlich publizierten Studien mit ca. 22.000 Patienten unter Warfarin betrug die Häufigkeit **intrakranieller Blutungen ca. 0,8 %/Jahr**:

Studie	Patientenzahl Warfaringruppe	Intrakranielle Blutung [n]	Häufigkeit [%/Jahr]	Vergleich zum Kompetitor
RE-LY	6.022	87	0,74	häufiger (P<0,001)
ROCKET-AF*	7.133	133	1,2	häufiger (P<0,007)
ARISTOTLE	9.052	122	0,80	häufiger (P<0,001)

\*Daten für „critical bleeding“, d.h. nicht nur intrakranielle Blutungen

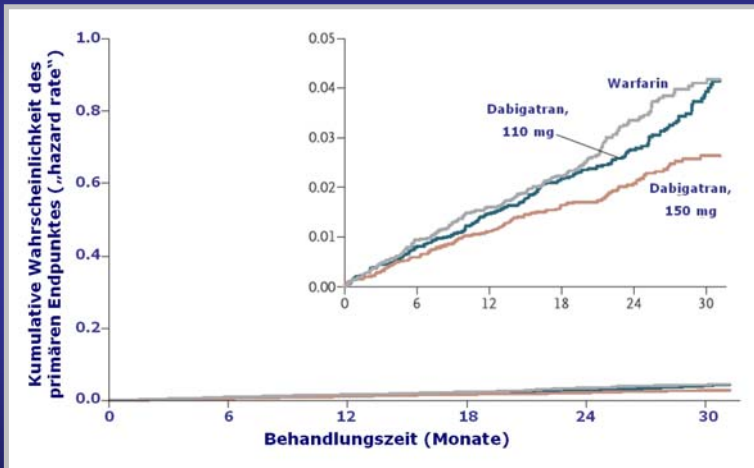


**GK** HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

## Dabigatran (Pradaxa®)

### Dabigatran vs. Warfarin (RE-LY)

18.113 Patienten mit Vorhofflimmern, im Mittel 71,5 Jahre



Primärer Wirksamkeits-Endpunkt war das Auftreten der Ereignisse Schlaganfall (ischämisch und hämorrhagisch) oder systemische Embolie.

Danach ist Dabigatran (2x150 mg/Tag) signifikant besser wirksam als Warfarin (P=0,001 für Überlegenheit).

Intrakranielle Blutungen sind signifikant seltener als bei Warfarin (P<0,001)

Abb. nach: N Engl J Med 2009;361:1139-1151

aus: Fortbildungstelegramm Pharmazie 2011;5(4):128-148

[http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel/Thromboseprophylaxe\\_Vorhofflimmern\\_2010.pdf](http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel/Thromboseprophylaxe_Vorhofflimmern_2010.pdf)

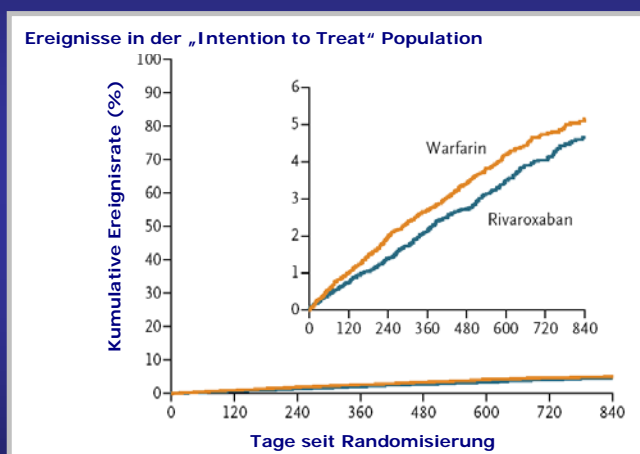
kojda.de

**GK** HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

## Rivaroxaban (Xarelto®)

### Rivaroxaban vs. Warfarin (ROCKET-AF)

14.264 Patienten mit Vorhofflimmern, im Median 73 Jahre,



Primärer Wirksamkeits-Endpunkt war das Auftreten der Ereignisse Schlaganfall (ischämisch und hämorrhagisch) oder systemische Embolie.

Danach ist Rivaroxaban nicht schlechter (P<0,001 für Nichtunterlegenheit), aber auch nicht signifikant besser wirksam als Warfarin (P=0,12 für Überlegenheit).

Intrakranielle Blutungen sind signifikant seltener als bei Warfarin (P<0,007)

Abb. nach: N Engl J Med 2011;365:883-91.

kojda.de

GK

## Apixaban (Eliquis®)


 HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

### Apixaban vs. Warfarin (ARISTOTLE)

18.201 Patienten mit Vorhofflimmern, im Median 70 Jahre,  
(bisher in Deutschland nicht für diese Indikation zugelassen)

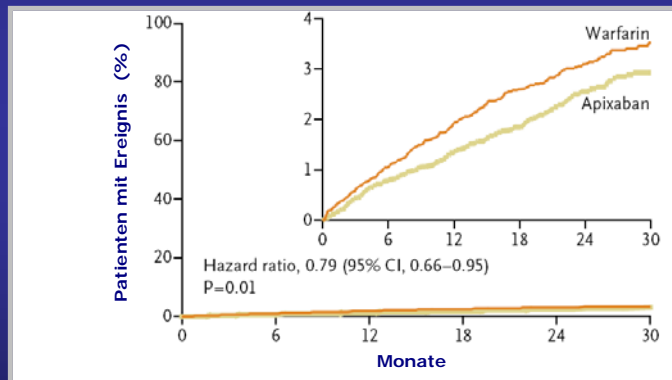


Abb. aus: N Engl J Med 2011; 365:981-92.

Primärer Wirksamkeits-Endpunkt war das Auftreten der Ereignisse Schlaganfall (ischämisch und hämorrhagisch) oder systemische Embolie.

Danach ist Apixaban signifikant besser wirksam als Warfarin (P=0,01 für Überlegenheit).

Intrakranielle Blutungen sind signifikant seltener als bei Warfarin (P<0,001)

[kojda.de](http://kojda.de)

GK

## Thromboembolien bei Vorhofflimmern


 HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

### Fazit

Die neuen Antikoagulantien stellen wegen des

- 1) geringeren Auftretens von Schlaganfall und systemischem Embolismus (2x150 mg Dabigatran, 2x5 mg Apixaban) und des
- 2) geringeren Auftretens von allen Blutungsereignissen (2x110 mg Dabigatran, 2x5 mg Apixaban) sowie wegen des
- 3) geringeren Auftretens von schwerwiegenden Blutungsereignissen wie intrakranielle Blutungen (Rivaroxaban, Apixaban, beide Dosierungen von Dabigatran)

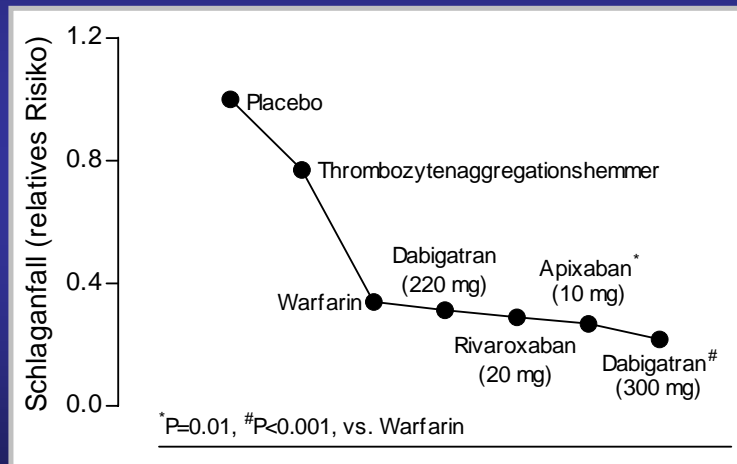
gegenüber dem Standardtherapeutikum Warfarin eine klinisch relevante Verbesserung der Thromboembolieprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern dar.

Auch bei allen neuen Antikoagulationen müssen – wie bei den Vitamin-K-Antagonisten - klinische Situationen, die mit einer vermehrten Blutungsneigung einhergehen (Nierenfunktion, Interaktionen etc.), streng überwacht werden.

[kojda.de](http://kojda.de)

## Entwicklung der Prävention von Schlaganfall bei Vorhofflimmern

Ein direkter Vergleich zwischen den Phase III Studien und den beiden Meta-Analysen hat nur begrenzte Aussagekraft, da es sich um jeweils verschiedene Studienpopulationen handelt.



Die Daten zu Thrombozytenaggregationshemmern und Warfarin aus einer Meta-Analyse (Ann Intern Med. 2007 Jun 19; 146(12):857-67.). Die Daten zum relativen Risiko (RR) im Vergleich zu Warfarin stammen aus den Phase-III-Studien RE-LY (Dabigatran 220mg: RR=0,92, Dabigatran 300mg: RR=0,64), ROCKET-AF (Rivaroxaban 20mg: RR=0,92) und ARISTOTLE (Apixaban 10mg: RR=0,79)

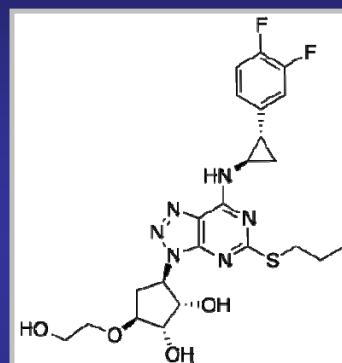
kojda.de

### Arzneistoff

Ticagrelor (Brilique®)

### Indikation

gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (ASS) zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Erwachsenen mit instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), (nach Fibrolyse, perkutaner Koronarintervention (PCI) oder aortokoronarer Bypass-Operation)



### Zusatznutzen

Verminderung von Mortalität und Morbidität bei instabiler A. pectoris oder Myokardinfarkt (NSTEMI)

### Hersteller

ASTRAZENECA GMBH

kojda.de

**GK** **Ticagrelor (Brilique®)** 

**Typische Progression der koronaren Atherosklerose**

Sinnvoll sind alle Maßnahmen zur Verlangsamung dieser Progression, die evidenzbasiert das Leben verbessern und/oder das Leben verlängern

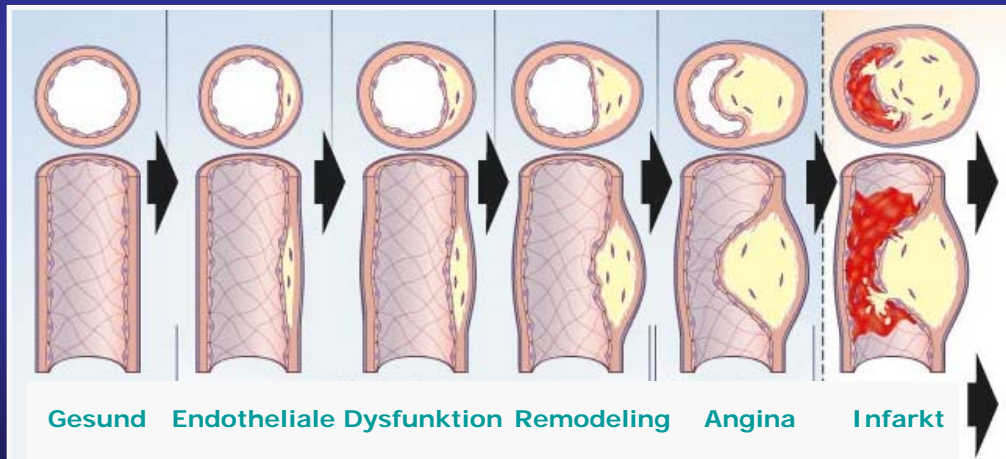



Abb. nach: Abrams J. N Engl J Med 2005;352:2524-2533

**Akute Koronarsyndrome**

[kojda.de](http://kojda.de)

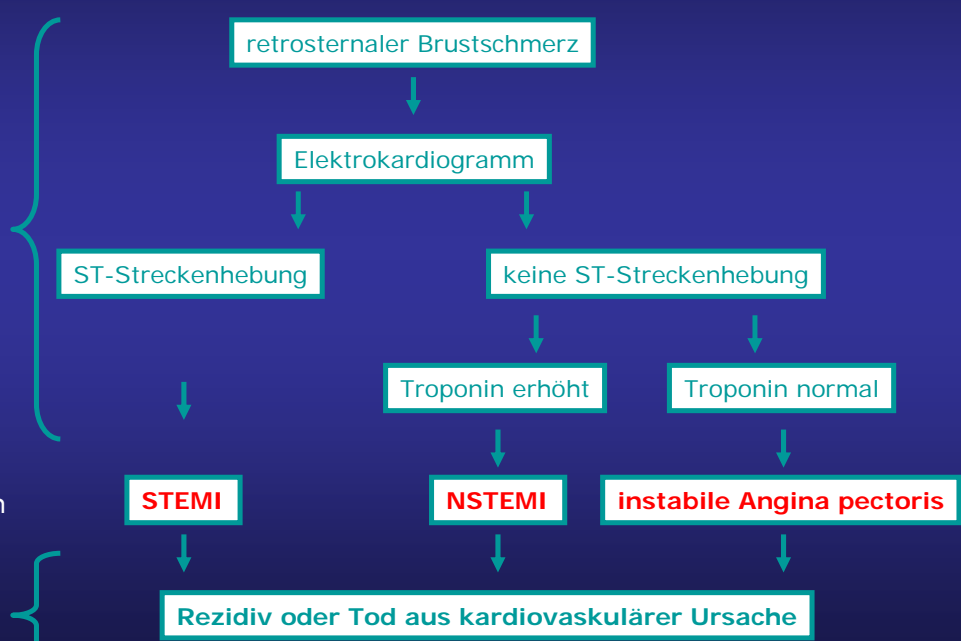
**GK** **Ticagrelor (Brilique®)** 

**Akute Koronarsyndrome**

**Therapie**

akut:  
ASS,  
Nitroglycerin,  
β-Blocker  
Kalzium-  
antagonisten  
(Nicorandil,  
Ivabradin,  
Ranolazin)


prognostisch  
ASS  
β-Blocker  
Statine  
ACE-Hemmer  
AT1-Blocker




[kojda.de](http://kojda.de)

ESC Guidelines on myocardial revascularization 2010,  
ESC Guidelines on NSTEMI 2011





## Ticagrelor (Brilique®)



### Wirkstoffe zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit

**antianginöse Wirkstoffe**

Nitrate  
Beta-Blocker (auch prognostisch)  
Calcium-Antagonisten  
Ionenkanalmodulatoren

↓

**symptomatische Wirkung**

Anfallshäufigkeit ↓  
Anfallsschwere ↓  
Belastungstoleranz ↑


**nicht-antianginöse Wirkstoffe**


Thrombozytenaggregationshemmer (ASS, Thienopyridine, Ticagrelor)  
CSE-Hemmer (Pravastatin etc.)  
CE-Hemmer (Captopril etc.)  
Fibrinolytika (Streptokinase etc.)

↓


**prognostische Wirkung**

KHK-Progredienz ↓  
akute Koronarsynndrome ↓  
Herztod und Tod ↓





## Ticagrelor (Brilique®)




### Clopidogrel/ASS versus ASS zur Rezidivprophylaxe bei akuten Koronarsyndromen

	STEMI	NSTEMI	instabile Angina pectoris
<b>PCI</b>	keine Evidenz aus klinischen Studien, aber Konsens der Experten (1C) <sup>3</sup>	12 Monate	12 Monate
<b>PCI/Stent*</b>		28 Tage <sup>1</sup>	28 Tage <sup>1</sup>
<b>Bypass</b>		12 Monate	12 Monate
<b>Lyse</b>	28 Tage <sup>2</sup>	12 Monate	12 Monate

Prasugrel wird mit Einschränkungen bei STEMI empfohlen (1B)

\*unbeschichtet

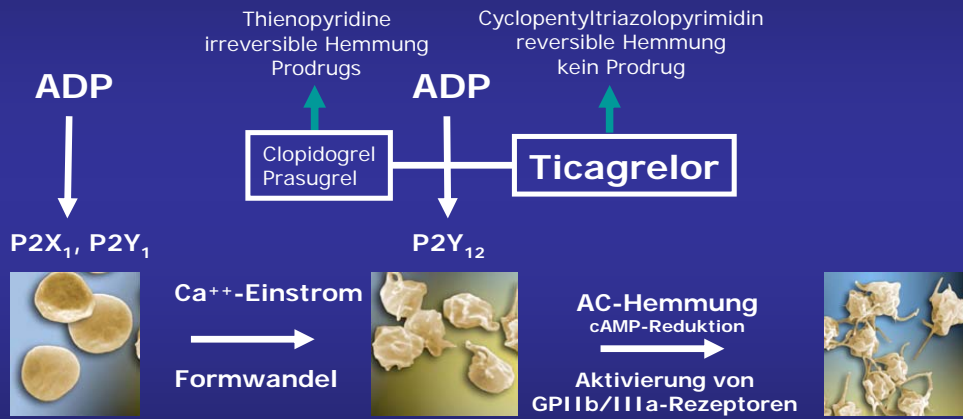


<sup>1</sup>PCI-Cure-Studie, <sup>2</sup>COMMIT-Studie  
<sup>3</sup>ESC Guidelines on myocardial revascularization 2010  
<sup>4</sup>ESC Guidelines on NSTEMI 2011

GK HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

## Ticagrelor (Brilique®)

### Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptor-Antagonisten hemmen die Thrombozytenaggregation anders als ASS



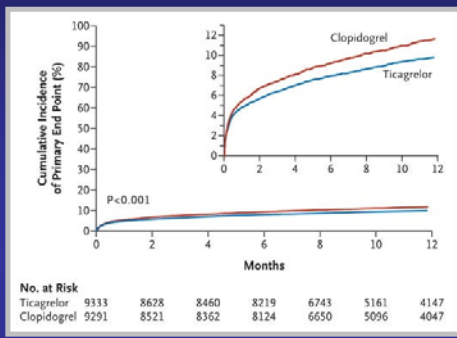
Ausmaß der Thrombozytenaggregation

[kojda.de](http://kojda.de)

GK HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

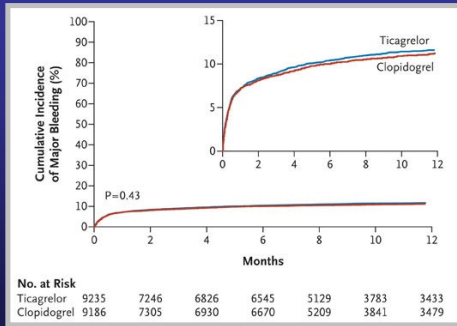
## Ticagrelor (Brilique®)

### Klinische Effektivität



RTC, 18.624 Patienten mit ACS  
 Aufättigungsdosis:  
 180 mg Ticagrelor, 300-600 mg Clopidogrel  
 Erhaltungsdosis:  
 2x90 mg Ticagrelor, 1x75 mg Clopidogrel

**Primärer Endpunkt**  
 kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall  
 Ticagrelor 9,8 %, Clopidogrel 11,7 % (P<0,001),  
 ARR 1,9 %, RRR 16 %, NNT 53  
 Die Überlegenheit war unabhängig von der Art des ACS und der Akut-Intervention



**Auswahl sekundärer Endpunkte (RRR, P-Wert)**  
 Myokardinfarkt (16 %, P<0,005)  
 kardiovaskulärer Tod (21 %, P<0,001)  
 Tod (22 %, P<0,001)  
 Schlaganfall (-17 %, P= 0,22)

**Sicherheitsendpunkte**  
 schwere Blutung (11,6 %/11,2 %, P=0,43),  
 jedoch mehr schwere Blutungen bei Ticagrelor, die nicht mit CABG in Verbindung stehen

N Engl J Med 2009; 361: 1045-1057.

[kojda.de](http://kojda.de)



## Ticagrelor (Brilique®)



---

### Clopidogrel/ASS versus Ticagrelor/ASS zur Rezidivprophylaxe bei akuten Koronarsyndromen

	STEMI	NSTEMI	instabile Angina pectoris
<b>ESC 2011<sup>1</sup></b>	Ticagrelor (180 mg Aufsättigung, 2x90 mg Erhaltung) wird für alle Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko für ischämische Ereignisse (z.B. erhöhtes Troponin) unabhängig von der Akutintervention oder Clopidogrel-Vorbehandlung empfohlen		
<b>IOWIG 2011</b>	„beträchtlicher Zusatznutzen“ bei NSTEMI und instabiler Angina pectoris, aber „kein Zusatznutzen“ bei STEMI, da sich beim indirekten Vergleich mit dem hier zugelassenen Prasugel kein Unterschied ergibt. Allerdings kann der Nutzen von Prasugel gegenüber Clopidogrel nicht beurteilt werden, weil Clopidogrel bei STEMI nicht evidenzbasiert ist		


<sup>1</sup>ESC Guidelines on NSTEMI 2011

---




## Ticagrelor (Brilique®)



### Unerwünschte Wirkungen von Ticagrelor

Entsprechend der Wirkweise steht ein erhöhtes Blutungsrisiko im Vordergrund. Dennoch zählte neben blauen Flecken und Epistaxis eine Dyspnoe zu den am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen von Ticagrelor. Die Nebenwirkungen traten auch häufiger auf als bei Clopidogrel-Behandlung.

<b>sehr häufig (&gt; 10 %)</b>	<b>häufig (1-10 %)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul>	<p>Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Dyspnoe im Ruhezustand, nächtliche Dyspnoe, Epistaxis</p> <p>gastrointestinale Blutungen, rektale Blutungen, intestinale Blutungen, Teerstuhl, okkultes Blut</p> <p>subkutanes Hämatom, subkutane Blutungen, Hauteinblutungen, Petechien, Prellungen, Hämatome, kleinflächige Hautblutung,</p> <p>erhöhte Neigung zu blauen Flecken, traumatisches Hämatom</p> <p>Blutung an der Gefäßpunktion, Hämatome an der Gefäßpunktion, Blutung am Injektionsort, Blutung an der Punktionsstelle, Blutung am Ort des Kathetereinstichs</p>



GK

## Ticagrelor (Brilique®)



### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile  
 aktive pathologische Blutung  
 intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte  
 mässigen bis schweren Leberfunktionsstörungen  
 gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir)

#### Besondere Vorsicht bei:

Patienten, bei denen ein erhöhtes Blutungsrisiko bekannt ist, erhöhte Blutungsneigung  
 gleichzeitiger Arzneimittel von nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSARs),  
 orale Antikoagulanzen und/oder Fibrinolytika erhalten (erhöhtes Blutungsrisiko)  
 Patienten (ohne Herzschrittmacher) mit Sinusknotensyndrom, AV-Block-II. oder III.  
 Grades oder bradykardiebedingte Synkopen  
 Patienten mit Asthma und/oder COPD in der Vorgeschichte  
 Ticagrelor wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen (Reproduktionstoxizität in  
 Tierstudien)  
 Stillzeit (Nutzen-Risiko-Abschätzung)

GK

## Ticagrelor (Brilique®)



### Fazit

Ticagrelor ist der erste P2Y<sub>12</sub>-Antagonist mit einer Cyclopentyltriazolopyrimidin-Struktur. Im Gegensatz zu Clopidogrel und Prasugrel erfolgt die Hemmung reversibel und ist nicht an eine hepatische CYP-abhängige Bioaktivierung gebunden (kein Prodrug).

Bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen (PLATO-Studie) vermindert Ticagrelor gegenüber Clopidogrel signifikant den kombinierten primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) um 16 %. Die Überlegenheit war unabhängig von der Art des akuten Koronarsyndroms (STEMI, NSTEMI, UA) und der Akut-Intervention (PCI, PCI/Stent, CABG, Lyse). Ticagrelor reduziert ebenfalls die sekundären Endpunkte Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod und Tod jeglicher Ursache, nicht jedoch die Schlaganfallrate. Schwere Blutung insgesamt sind nicht häufiger als unter Clopidogrel, jedoch treten bei Ticagrelor mehr schwere Blutungen auf, die nicht mit CABG in Verbindung stehen.

Ticagrelor ist somit Clopidogrel zur Sekundäreignisprophylaxe nach ACS überlegen. Angesichts der Tatsachen, dass Clopidogrel bei Patienten mit STEMI nicht zugelassen und der Nutzen nicht direkt belegt ist (und vermutlich auch nicht mehr belegt werden wird), kann der Zusatznutzen von Ticagrelor bei dieser Indikation formal nicht evidenzbasiert abgeschätzt werden. Andererseits erfolgt die breite Anwendung von Clopidogrel bei STEMI „off-label“ und aus medizinischer Sicht ist die Schlussfolgerung eines fehlenden Zusatznutzens von Ticagrelor bei STEMI auf der Basis der PLATO-Ergebnisse nicht plausibel.




## Hinweise

- 1) Die Bezeichnung Zusatznutzen bezieht sich auf das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarkts (AMNOG), wonach der g-BA eine Nutzenbewertung neu zugelassener Arzneimittel nach § 35 a SGB V durchführt. Es handelt sich bei den Kommentaren um eine klinisch-pharmakologische Kurz-Einschätzung des Autors, die auf den publizierten Zulassungsstudien und/oder den „European Public Assessment Report der europäischen Zulassungsbehörde „European Medicinal Agency (EMA) beruht.
- 2) Die Informationen zu den Arzneimitteln sind verkürzt dargestellt. Ausführlichere Informationen finden besonders interessierte Leser unter **Weblink 1**.
- 3) Eine vollständige Liste der 23 im Jahr 2011 zugelassenen Arzneistoffe mit Indikationen und derzeitigem Zusatznutzen bei dieser Indikation ist unter folgendem Link erhältlich: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/fortbildungkoeln/index.html>

## Weblinks

- 1) wissenschaftliche Diskussion der Arzneistoffdaten einschließlich Nutzen-Risiko Einschätzung in den European Public Assessment Reports (EPARs,) der Zulassungsbehörde European Medicinal Agency (EMA), verzeichnet nach Handelsnamen, abgelegt unter Assessment History (nur in englischer Sprache)  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curi=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&menu=medicines/medicines.jsp&mid=WCOb01ac058001d125&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curi=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&menu=medicines/medicines.jsp&mid=WCOb01ac058001d125&jsenabled=true)

## Literatur

Zitate zu Leitlinien, Phase III-Studien und anderer verwendeter Literatur sind auf Nachfrage beim Autor erhältlich

## Impressum:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>