DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 50, S. 58; Ausgabe 08 / 2016

Erweiterung der Indikation für Ticagrelor: duale Plättchenhemmung ad ultimo?

Zusammenfassung: Ticagrelor wurde, in Kombination mit ASS, von der EMA auch zur *Dauertherapie* von Patienten nach Myokardinfarkt und mit hohem Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses zugelassen. Aus der großen PEGASUS-Studie gibt es Hinweise auf einen geringen Zusatznutzen, insbesondere hinsichtlich der Gesamtletalität (absolute Risikoreduktion von 1% in drei Jahren). Viele Fragen sind aber noch ungeklärt: Welche Infarktpatienten sollen künftig eine solche prolongierte duale Plättchenhemmung erhalten? Für wie lange soll diese durchgeführt werden, und wer entscheidet nach welchen Kriterien, wann diese unterbrochen oder wieder abgesetzt werden kann?

Am 17.12.2015 hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) die Indikation für Ticagrelor wesentlich erweitert (1). Ticagrelor darf nun auch bei Patienten nach Myokardinfarkt und „einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses“ in reduzierter Dosis (zweimal 60 mg/d) und gemeinsam mit ASS länger als ein Jahr verordnet werden (2). Da keine zeitliche Begrenzung genannt wird, bedeutet dies, dass eine duale Plättchenhemmung (DPT) mit Ticagrelor plus ASS ad ultimo bzw. bis zum Auftreten einer Komplikation, z.B. einer Blutung, „on label“ durchgeführt werden kann.

Die Dauerbehandlung mit ASS plus Ticagrelor kann unmittelbar im Anschluss an die nach Infarkt übliche einjährige DPT mit einem der drei P2Y12-Antagonisten (Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel) oder auch innerhalb eines Jahres nach Beendigung der einjährigen Postinfarkt-DPT neu begonnen werden (Beginn also maximal zwei Jahre nach Infarkt). Bei einer Umstellung von Clopidogrel oder Prasugrel auf Ticagrelor soll laut Fachinformation eine Pause von 24 h eingehalten werden.

Grundlage der Entscheidung zur Indikationserweiterung waren die Ergebnisse der PEGASUS-54-Studie an über 21.000 Patienten (3, 4). Zur Erinnerung: In diese Studie wurden Infarktpatienten eingeschlossen, die schon ein Jahr eine DPT erhalten hatten (maximal 2 Jahre nach deren Ende; im Median lag der hierfür entscheidende Myokardinfarkt 1,7 Jahre zurück) und die mindestens einen der folgenden Risikofaktoren hatten: *Alter ≥ 65 Jahre, medikationsbedürftiger Diabetes mellitus, > 1 Myokardinfarkt in der Anamnese, Mehrgefäß-KHK, chronische nicht-terminale Nierenfunktionsstörung.* Die Patienten erhielten in drei Behandlungsarmen eine Dauertherapie mit low dose ASS plus zweimal 90 mg/d Ticagrelor oder zweimal 60 mg/d Ticagrelor oder Plazebo. Als primärer Endpunkt der Wirksamkeit wurde eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall gewählt. Der Behandlungs- und Nachbeobachtungszeitraum betrug drei Jahre.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Nach einer Intention-to-treat-Auswertung erreichten 9,04% der Patienten in der Plazebo-Gruppe den primären Wirksamkeitsendpunkt und in den Ticagrelor-Gruppen 7,85% (zweimal 90 mg/d) bzw. 7,77% (zweimal 60 mg/d). Der Unterschied zu Plazebo war signifikant. Diesem Nutzen standen 1,06% Major-Blutungen unter Plazebo sowie 2,6% und 2,3% unter Ticagrelor gegenüber. Wir kamen 2015 daher nach der Publikation der Studie zu dem Schluss, dass einem geringen Zusatznutzen etwa in gleichem Maße Komplikationen gegenüberstehen und daher eine DPT über ein Jahr hinaus eine zu begründende Einzelfallentscheidung ist (4).

Ausschlaggebend für die Indikationserweiterung durch die EMA war, dass die prolongierte DPT einen geringen Vorteil hinsichtlich der Letalität ergab. Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kommt auf Grund eigener Analysen des Dossiers zur PEGASUS-Studie zu dem Schluss, dass die negativen Effekte einer prolongierten DPT (v.a. Blutungen) nicht deren positive überwiegen, insbesondere mit Blick auf den Endpunkt Gesamtletalität (5). Das IQWiG führte eigene Berechnungen durch und analysierte die Daten von 10.779 Patienten aus der PEGASUS-Studie, die konform mit dem nun gültigen Zulassungstext behandelt wurden; die übrigen Patienten erhielten entweder zweimal 90 mg/d oder wurden > 1 Jahr nach Beendigung der üblichen DPT eingeschlossen.

Im Detail berechnet das IQWiG einen signifikanten Vorteil zugunsten von Ticagrelor plus ASS vs. ASS für die Endpunkte Gesamtletalität (4,4% vs. 5,4%; Hazard ratio = HR: 0,80; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,67-0,96), den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Letalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (7,9% vs. 9,6%; HR: 0,80; CI: 0,79-0,91), sowie tödlichem oder nicht tödlichem Myokardinfarkt (4,8% vs. 5,6%; HR: 0,83; CI: 0,70-0,99). Kein Unterschied fand sich bei den Endpunkten instabile Angina pectoris (0,7% vs. 0,6%), Schlaganfall (1,5% vs. 2%) und Transitorische ischämische Attacke (0,2% vs. 0,3%). Signifikante Nachteile von Ticagrelor plus ASS vs. ASS allein bestehen für die Endpunkte schwere Blutungen (2,7% vs. 1,1%; HR: 2,46; CI: 1,82-3,32) und Dyspnoe (13,9% vs. 5,7%; CI: 2,13-2,75). Keine Unterschiede fanden sich bei den schweren Nebenwirkungen (exklusive Blutungen) (19,6% vs. 20,8%).

Aus unserer Sicht stellen sich nun zwei wichtige Fragen:

1. Welche Infarktpatienten sollen künftig eine prolongierte DPT mit „low dose“ ASS plus zweimal 60 mg/d Ticagrelor erhalten?
2. Wie lange soll diese DPT durchgeführt werden?

Ad 1: Folgt man den Einschlusskriterien der PEGASUS-Studie (s.o.), dann wären wahrscheinlich mehr als die Hälfte der Infarktpatienten Kandidaten für eine dauerhafte DPT. Hinzu kämen Patienten mit hohem thrombotischem Risiko, beispielsweise nach Stent-Thrombose oder mit komplexer Koronaranatomie bzw. komplexer Koronarintervention oder mit unzureichend eingestellten Stoffwechselerkrankungen. Der Kreis der in Frage kommenden Patienten wird allerdings eingeengt durch die recht häufige Unverträglichkeit (Atemnot) sowie das unvertretbar erhöhte Blutungsrisiko, z.B. bei Patienten mit der Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation, mit Blutungsanamnese oder ausgeprägter Sturzneigung. Es wäre aus unserer Sicht nicht klug, wenn diese weitreichende Entscheidung (s.u.) für eine dauerhafte DPT „automatisiert“ getroffen oder der „Philosophie“ einzelner Kardiologen überlassen wird. Unabhängige Zusatzinformationen aus der ärztlichen

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Versorgung im „realen Leben“, etwa in Form von Registerdaten, wären sehr hilfreich, um die Patientengruppe zu definieren, für die eine prolongierte DPT vorteilhaft ist. Ohne eine behördliche Verpflichtung ist das vom Hersteller jedoch nicht zu erwarten.

Ad 2: Ähnlich schwierig ist die Entscheidung, wie lange eine prolongierte DPT durchzuführen ist. In der Fachinformation von Ticagrelor findet sich lediglich der Hinweis, dass zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anschlussbehandlung nur begrenzt Daten vorliegen, die über drei Jahre hinausgehen (2). Prinzipiell ist eine DPT ad ultimo durch die Zulassung aber gedeckt. Wann und wie eine DPT zu unterbrechen oder zu beenden ist, spielt im klinischen Alltag aber eine sehr große Rolle, besonders in der Allgemein- und Altersmedizin, im Kontext von elektiven operativen Eingriffen oder abwägenden Entscheidungen bei hochbetagten und multimorbiden Patienten oder zur Verminderung der Polypharmazie.

Kritisiert werden muss daher aus unserer Sicht, dass die EMA ihre Entscheidung zur Indikationsausweitung von Ticagrelor nicht mit der Auflage für den pharmazeutischen Unternehmer verbunden hat, eine Postmarketing-Studie durchzuführen, in der die beiden oben genannten praktisch sehr wichtigen Fragen zur prolongierten DPT untersucht werden.

Literatur

1. http://www.ema.europa.eu/ema/… Link zur Quelle
2. Fachinformation Brilique. Link zur QuelleZugriff 16.7.2016.
3. Bonaca, M.P., et al.(PEGASUS-TIMI 54 =Prevention of cardiovascular events in patients with prior heart attack usingticagrelor compared to placebo on a background of aspirin – **T** hrombolysis**I**n **M**yocardial **I**nfarction 54): N. Engl. J. Med. 2015, **372**,1791. Link zur Quelle
4. AMB 2015, **49**, 84. Link zur Quelle
5. https://www.iqwig.de/download/A16-15_Ticagrelor_Kurzfassung_ Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.