

Ticagrelor verringert Anzahl der kardiovaskulären Todesfälle und Herzinfarkte

PLATO-Studie weist höhere Wirksamkeit gegenüber Clopidogrel nach

Barcelona, Spanien/Wedel (1. August 2009) - Ticagrelor ist der erste Hemmer der Blutplättchenaktivität (Thrombozytenaggregationshemmer), der bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom die Zahl von Herz-Kreislauf-Todesfällen und Herzinfarkten stärker senkt als der derzeitige Therapiestandard Clopidogrel. Dies zeigen erste Daten der PLATO-Studie (Platelet Inhibition and Patient Outcomes), die jetzt während des Kongresses der European Society of Cardiology¹ vorgestellt wurden. Die Studienergebnisse wurden zudem im New England Journal of Medicine (NEJM)² publiziert.

"PLATO ist eine Phase III Head-to-Head-Studie, die mit ihrem enormen Umfang von mehr als 18.000 Patienten ihres gleichen sucht", sagte Dr. med. Kai Richter, Medizinischer Direktor und Mitglied der Geschäftsleitung, AstraZeneca Deutschland. Auch heutzutage stirbt schätzungsweise noch jeder dritte Patient mit einem akutem Koronarsyndrom innerhalb der ersten sechs Monate, erleidet einen zweiten Herzinfarkt oder muss erneut ins Krankenhaus aufgenommen werden.³ Deshalb ist für Patienten mit akutem Koronarsyndrom die Verhinderung von Rückfällen von entscheidender Bedeutung.

"Neue Thrombozyten-Aggregationshemmer sollten kardiovaskuläre Ereignisse verhindern, ohne dabei das Risiko für Blutungen zu steigern", sagte Prof. Dr. Hugo Katus, Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums Heidelberg und Executive Committee-Mitglied der PLATO-Studie. "Ticagrelor erzielte in der PLATO-Studie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität im Vergleich mit Clopidogrel - und dies ohne eine Erhöhung der Rate schwerer Blutungen", so Katus weiter.

Im Bereich der Herz-Kreislaufkrankungen, die immer noch Haupttodesursache in der westlichen Welt sind, besteht ein sehr hoher medizinischer Bedarf für Thrombozytenaggregationshemmer. "Mit der PLATO-Studie liefern wir einen entscheidenden Beitrag zur möglichen Erweiterung der Behandlungsoptionen", erläuterte Richter das therapeutische Potenzial von Ticagrelor.

In der PLATO-Studie wurden 18.624 Patienten daraufhin untersucht, ob die Behandlung des akuten Koronarsyndroms mit Ticagrelor (plus Aspirin) wirksamer und sicherer ist als mit Clopidogrel (plus Aspirin). Das Design der Studie war so angelegt, dass die aktuelle Situation bei der Versorgung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom widerspiegelt werden konnte. So waren sowohl invasiv als auch rein medikamentös

behandelte Patienten eingeschlossen.

Die Studie hat gezeigt, dass Ticagrelor bei der Verminderung von Herz-Kreislaufereignissen wie kardiovaskulären Todesfällen, Herzinfarkt oder Schlaganfall (primärer Endpunkt) im Vergleich zu Clopidogrel eine signifikant höhere Wirksamkeit aufweist. Nach 12-monatiger Behandlung mit Ticagrelor kam es bei 9,8 Prozent der Patienten zu kardiovaskulären Ereignissen, während unter Clopidogrel im gleichen Behandlungszeitraum bereits 11,7 Prozent der Patienten betroffen waren (Verminderung des relativen Risikos um 16 Prozent, 95 Prozent CI 0,77 bis 0,92; $p < 0,001$). Das Nebenwirkungsrisiko, schwere Blutungen zu erleiden, lag dagegen ähnlich hoch (11,6 Prozent für Ticagrelor vs. 11,2 Prozent für Clopidogrel, $p = 0,43$). Die überlegene Wirksamkeit von Ticagrelor beruht auf der statistisch signifikanten Verminderung des Risikos für einen kardiovaskulären Todesfall (4,0 Prozent Ticagrelor vs. 5,1 Prozent Clopidogrel, $p = 0,001$) sowie für einen Herzinfarkt (5,8 Prozent Ticagrelor vs. 6,9 Prozent Clopidogrel, $p = 0,005$). Das Schlaganfallrisiko war hingegen in beiden Behandlungsarmen der Studie vergleichbar (1,5 Prozent Ticagrelor vs. 1,3 Prozent Clopidogrel, $p = 0,22$).

Der Vorteil von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel zeigte sich im Verlauf der Studie bereits früh und nahm im weiteren Verlauf stetig zu. Als sekundärer Endpunkt wurde sogar die Gesamtmortalität statistisch signifikant verbessert. Bei jenen Patienten, die während der Studie einen Stent

(Blutgefäßstütze) implantiert bekamen, senkte Ticagrelor das Risiko für eine definitive Stent-Thrombose um 33 Prozent.

"Da in der Studie eine enorme Menge an Daten generiert wurde, wird AstraZeneca diese nach und nach analysieren und die Ergebnisse publizieren", erläuterte Richter den weiteren Fortgang der Studienauewertung. Die positiven Ergebnisse der PLATO-Studie bestärken AstraZeneca in dem Entschluss, Ticagrelor, das derzeit nicht zugelassen ist, im vierten Quartal dieses Jahres zur Zulassung bei den Arzneimittelbehörden einzureichen.

Weiterführende Informationen

Die ersten Ergebnisse der PLATO-Studie wurden jetzt auf dem Jahreskongress der European Society of Cardiology in Barcelona vorgestellt und gleichzeitig in der

Online-Version des New England Journal of Medicine (NEJM) publiziert (www.nejm.com).

Ticagrelor

Ticagrelor ist ein oral einzunehmendes Medikament zur Hemmung der Aktivität der Blutplättchen (Thrombozytenaggregationshemmer). Es befindet sich derzeit in der klinischen Prüfung. Ticagrelor ist der erste reversible orale Adenosinphosphat (ADP)-Rezeptorantagonist und hemmt selektiv das P2Y₁₂, einen wichtigen Rezeptor für ADP. Die ADP-Rezeptorblockade hemmt die Aggregation der Blutplättchen (Thrombozytenaggregation) und verhindert so das Auftreten erneuter Blutgerinnsel.

Ticagrelor ist der erste Wirkstoff in der neuen chemischen Klasse der sogenannten CPTs (Cyclo-Pentyl-Triazolo-Pyrimidine), die sich von den Thienopyridinen wie Clopidogrel und Prasugrel chemisch unterscheiden.

PLATO

Die PLATO-Studie war eine internationale Studie mit einem direkten sogenannten Head-to-Head-Vergleich von Ticagrelor plus Aspirin versus Clopidogrel plus Aspirin. Das im April 2009 in der Fachzeitschrift American Heart Journal publizierte Studiendesign⁴ war so ausgelegt, dass eine klinisch relevante Überlegenheit von Ticagrelor bezüglich Herz-Kreislauffeffekten und Sicherheit bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom nachgewiesen werden sollte. Die Vergleichssubstanz Clopidogrel ist ein irreversibler Hemmstoff der Blutplättchen aus der chemischen Klasse der Thienopyridine.

PLATO hat die bekannten Ergebnisse anderer Studien zum Sicherheitsprofil von Ticagrelor bestätigt: Im Vergleich zu Clopidogrel traten stärkere Blutungskomplikationen etwa gleich häufig auf. Wurden die kleineren mit den größeren Blutungskomplikationen addiert, ergab sich unter Ticagrelor eine Zunahme im Vergleich zu Clopidogrel (16,1 Prozent für Ticagrelor vs. 14,6 Prozent für Clopidogrel, $p=0,008$). Zudem traten unter Ticagrelor unabhängig von medizinischen Maßnahmen häufiger Blutungen auf. Im Vergleich der verschiedenen Subgruppen nach Geschlecht, Körpergewicht sowie Schlaganfall oder transientser ischämischer Attacke (TIA), zeigte sich im Vergleich zu Clopidogrel unter Ticagrelor keine Zunahme stärkerer Blutungskomplikationen.

Wie bereits in den Phase II Studien beobachtet, traten unter Ticagrelor häufiger sogenannte ventrikuläre Pausen auf, eine Form von Herzrhythmusstörung. Die Patienten zeigten jedoch keinerlei Symptome oder klinischen Folgeerscheinungen. Patienten unter Ticagrelor klagten häufiger über Atemnot (13,8 Prozent für Ticagrelor vs. 7,8 Prozent für Clopidogrel, $p < 0,001$), dies war jedoch nicht verbunden mit neu auftretender oder einer sich verschlechternden Herzschwäche bzw. Lungenerkrankung. Nur einer von 100 Patienten brach die Behandlung mit Ticagrelor wegen Atemnot ab.

In der PLATO-Studie wurden 66 verschiedene Subgruppen analysiert (33 hinsichtlich Wirksamkeit und 33 hinsichtlich Sicherheit). In 30 der 33 analysierten Subgruppen zur Untersuchung der Wirksamkeit war das Ergebnis übereinstimmend mit der Wirksamkeit in der Gesamtpopulation: Hier zeigte sich Ticagrelor als wirksamer gegenüber Clopidogrel. In einer der drei anderen Subgruppen (Patienten mit einem Körpergewicht unterhalb des geschlechtsspezifischen Medians) zeigte Ticagrelor eine geringere Wirksamkeit als Clopidogrel. In den restlichen beiden Subgruppen (Patienten, die am Tag der Randomisierung nicht mit Statinen behandelt wurden sowie Patienten in Prüfzentren in Nordamerika) ergab sich keine Überlegenheit für Ticagrelor.

Von den 33 Subgruppen in der Sicherheitsanalyse zeigten 32 eine Übereinstimmung mit der Gesamtpopulation. Dementsprechend traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ticagrelor und Clopidogrel auf. In der verbleibenden Subgruppe (Patienten mit einem Body Mass Index von über 30 kg/m²) traten stärkere Blutungskomplikationen unter Ticagrelor häufiger auf als mit Clopidogrel.

PLATO - Definition von Blutungskomplikationen

Die Definition von Blutungskomplikationen, die in der PLATO-Studie verwendet wurde, war eine Weiterentwicklung der Definitionen aus der CURE5-Studie. Entwickelt wurde sie vom Studienkomitee der PLATO-Studie, um eine optimal angepasste und klinisch relevante Beurteilung von Blutungskomplikationen sowohl unter akuter als auch chronischer Therapie zu ermöglichen. Die Definition von Blutungskomplikationen in der PLATO-Studie bietet den Prüffärzten einen Bezugsrahmen, um alle Blutungsereignisse zu erfassen, über die Studienteilnehmer berichtet haben. Die Definition wurde dahingehend entwickelt, dass Blutungen sowohl in der akuten als auch in der chronischen Behandlungssituation sicher erfasst und beurteilt werden konnten.

PLATO-Ergebnisse der sekundären Wirksamkeitskriterien (Endpunkte)

Ereignis	Clopidogrel	p-Wert	Ticagrelor
Herztod	5,1%	p=0,001	4,0%
Todesfälle allgemein	p<0,001	4,5%	5,9%
Herzinfarkt	5,8%	p=0,005	6,9%
Herzinfarkt, Schlaganfall oder allgemeine Mortalität	p<0,001	10,2%	12,3%
Herztod, Herzinfarkt, Schlaganfall, transiente ischämische Attacke (TIA), normale und schwere rezidivierende Durchblutungsstörung des Herzens, andere arterielle Thrombosen	14,6%	16,7%	p<0,001

Zitierte Studien

1. Comparison of Ticagrelor, the first reversible oral P2Y12 receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary

syndromes: results of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Presentation at ESC 2009. Final Program Number 186

2. Wallentin L, Harrington R et al, Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. www.nejm.org
3. Collinson J, Flather MD, Fox KAA, et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK) Eur Heart J. 2000;21:1450-1457.
4. James S, Akerblom A, Cannon C et al, Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y12 receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial Am Heart J 2009;157:599-605.
5. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. N Engl J Med. 2001;345:494-502.

Quelle: Presseinformation der Firma AstraZeneca vom 01.09.2009.