

## Die persönliche Meinung

# „Off-Label“-Verschreibung von Clopidogrel nach Stentimplantation: verzichtbar oder zwingend?

Sigmund Silber<sup>1</sup>

### Zusammenfassung

Obwohl heute die kombinierte Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel den Standard in der 4-wöchigen Nachbehandlung bei koronarer Stentimplantation darstellt, wird in Deutschland im Zusammenhang mit den aktuellen Maßnahmen zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen in letzter Zeit die Problematik der „Off-Label“ Rezeptierung von Clopidogrel nach Stentimplantation diskutiert. In der Tat ist Clopidogrel für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen. Als „Ausweg“ und zur Vermeidung eines evtl. drohenden Regresses wurde empfohlen, Clopidogrel für gesetzlich Versicherte entweder nicht oder auf Privatrezept zu verschreiben. Da zu befürchten ist, dass Clopidogrel dann von den gesetzlich versicherten Patienten nicht gekauft und somit nicht eingenommen wird, dokumentiert diese Übersichtsarbeit das Ausmaß der Patientengefährdung, die aus einem solchen Vorgehen resultieren würde.

In fünf internationalen, prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien an 3 230 Patienten konnte gezeigt

werden, dass eine „doppelte“ Antiaggregation, d.h. eine Kombination von ASS mit dem Thienopyridinderivat Ticlopidin, im Vergleich zur alleinigen Antiaggregation mit ASS, die Häufigkeit von Tod, Herzinfarkt, Notwendigkeit einer erneuten PCI oder einer koronaren Bypassoperation eindeutig um ein Vielfaches reduziert. Aufgrund seiner besseren Verträglichkeit wurde ab Sommer 1998 dann das Clopidogrel statt des Ticlopidins verabreicht. Die klinischen Ergebnisse von drei prospektiven, randomisierten Studien und sieben Single-Center-Registern an insgesamt ca. 14 000 Patienten haben gezeigt, dass die Kombination ASS + Clopidogrel nicht nur weniger Nebenwirkungen als ASS + Ticlopidin aufweist, sondern auch die Rate an kardiovaskulären Ereignissen signifikant um ca. 50% reduziert (von 4,0% auf 2,1%). Somit muss heute die Kombination ASS + Clopidogrel zur Vermeidung einer (sub)akuten Stentthrombose verschrieben werden – auch wenn es nicht den formalen Vorschriften im Gesundheitswesen entspricht. Die Androhung von Regressen unter Hinweis auf „off-label use“ ist kontraproduktiv und gefährdet das Leben der Patienten.

**Schlüsselwörter:** Clopidogrel · Stentthrombose · PCI · Akutes Koronarsyndrom

### Off-Label Use of Clopidogrel after Coronary Stent Implantation in Germany: Optional or Mandatory?

#### Abstract

Although the combined use of acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel represents the standard in the 4-week treatment after coronary stent implantation, a discussion persists in Germany regarding clopidogrel use and the actual measures for cost containment in the healthcare system. Indeed, clopidogrel has not been approved in Germany for use after stent implantation. The prescription of clopidogrel in this context is thus considered off-label use. Consequently, patients with social healthcare insurance should pay for clopidogrel out of their own pockets. This regimen, however, bears the inherent risk that patients will not purchase the drug and thus not take it. This overview article describes the risk to patients when social healthcare insurance companies would not pay for clopidogrel after coronary stent implantation.

Five international, prospective, randomized and controlled studies in 3,230 patients have shown that „double“ an-

tiaggregation, i.e. a combination of ASA and the thienopyridin derivative ticlopidin, compared with ASA alone clearly reduced death, myocardial infarction and the need for another PCI or CABG to a manifold extent. Due to its lower rate of side effects, clopidogrel has replaced ticlopidin since mid-1998. The clinical results of three prospective, randomized studies and seven single-center registries in approximately 14,000 patients have shown that the combination of ASA and clopidogrel results not only in a lower rate of side effects, but also in a significant rate reduction of cardiovascular events of ca. 50% (from 4.0% to 2.1%). Therefore, the combined use of ASA and clopidogrel should be prescribed to avoid (sub)acute stent thrombosis – even if this is not according to the rules of the German healthcare system. The threat of fines to physicians prescribing clopidogrel at the expense of the social health care insurance is contraproductive and jeopardizes the life of the patients.

**Key Words:** Clopidogrel · Stent thrombosis · PCI · Acute coronary syndrome

<sup>1</sup>Herzkatheterlabor der kardiologischen Gemeinschaftspraxis in der Klinik Dr. Müller, München.

### Einleitung

Die kombinierte Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel ist heute Standardmedikation zur Vorbereitung einer Koronarintervention (PCI) und zur 4-wöchigen Nachbehandlung im Anschluss an eine Stentimplantation. Im Zusammenhang mit den aktuellen Maßnahmen zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen in Deutschland wurde in letzter Zeit die Problematik der „Off-Label“-Rezeptierung von Clopidogrel nach Stentimplantation diskutiert, da Clopidogrel für diese Indikation tatsächlich in Europa (mit Ausnahme der Schweiz) keine Zulassung besitzt. Allerdings wundert man sich, weshalb die Diskussion erst jetzt aufkommt, zumal der Clopidogrelvorgänger Ticlopidin, der bis Ende der 90er Jahre nach Stentimplantation verabreicht wurde, ebenfalls für diese Indikation nicht zugelassen ist.

Als „Ausweg“ und zur Vermeidung eines evtl. drohenden Regresses wurde den Kassenärztinnen und -ärzten empfohlen, Clopidogrel entweder nicht oder auf Privatrezept zu verschreiben. Die folgende Zusammenstellung soll verdeutlichen, weshalb bei diesem Vorgehen unvermeidbare Komplikationen auftreten können. Es ist zu befürchten, dass Clopidogrel dann von den Patienten nicht gekauft und somit nicht eingenommen wird. Erfreulicherweise hat sich die Situation aktuell durch die kürzliche Zulassung von Clopidogrel für das akute Koronarsyndrom (und somit auch für die in diesem Zusammenhang durchgeführte Stentimplantation) entschärft. Die Problematik der „Off-Label“-Verschreibung bleibt jedoch bei Patienten mit stabiler Angina pectoris unverändert bestehen.

### Hintergrund

Die Implantation eines Stents im Rahmen einer PCI ist heute Standard. In Deutschland wurde im Jahr 2001 bei 148 157 von 195 280 PCIs eine Stentimplantation vorgenommen [22]. Mit dieser Stentrategie von 76% liegt Deutschland im europäischen Vergleich im Mittelfeld: So beträgt z.B. in Frankreich die Stentrategie 83%, in Norwegen 82% und in der Schweiz 81% [10].

Die am meisten gefürchtete Komplikation nach koronarer Stentimplantation ist die akute bzw. subakute Stentthrombose, die – wenn sie nach Entlassung auftritt – durchaus zum Tode führen kann. Seit Beginn der Stentimplantation wurde versucht, die Stentthrombose durch eine verlängerte Antikoagulation (überlappende Heparininfusion mit Einleitung einer Marcumarisierung) zu reduzieren. Seit Mitte der 90er Jahre wurde aber erkannt, dass diese Komplikation nicht durch eine verlängerte Antikoagulation, sondern

durch eine verstärkte Antiaggregation (Kombination von ASS mit einem Thienopyridinderivat) deutlich reduziert werden kann. Heute ist die 4-wöchige Gabe der Kombination von ASS und Clopidogrel weltweit Standard nach koronarer Stentimplantation.

Die folgende Übersichtsarbeit stellt die Daten zusammen, aus denen sich die Notwendigkeit einer Kombination von ASS mit Clopidogrel für ca. 4 Wochen nach koronarer Stentimplantation ergibt.

### Vermeidung von Tod und lebensbedrohlichen Komplikationen nach koronarer Stentimplantation durch eine optimale antithrombotische Therapie

In fünf internationalen, prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass eine „doppelte“ Antiaggregation, d.h. eine Kombination von ASS mit dem Thienopyridinderivat Ticlopidin im Vergleich zur alleinigen Antiaggregation mit ASS die Häufigkeit von Tod, Herzinfarkt, Notwendigkeit einer erneuten PCI oder einer koronaren Bypassoperation eindeutig reduziert (Tabelle 1). Als Kontrollgruppen dienten entweder ASS allein (zwei Studien) oder die Kombination von ASS mit oraler Antikoagulation (vier Studien). In den Jahren 1994–1997 wurde als Thienopyridinderivat Ticlopidin verwendet (Tabelle 1), ab Sommer 1998 dann Clopidogrel (Tabelle 2).

### Die Studien im Einzelnen

#### Erste Erfahrungen in Mailand und Tokio

Bereits 1994 wurde von der Arbeitsgruppe in Mailand begonnen, Marcumar® durch Ticlopidin zu ersetzen, um den Schwerpunkt der antithrombotischen Therapie von der Kombination Antiaggregation + Antikoagulation auf eine „doppelte“ Antiaggregation zu verlagern [18]. Bei einem eindeutigen Trend zugunsten der verstärkten Antiaggregation erreichte das Ergebnis bei relativ niedriger Patientenzahl und diskontinuierlicher ASS-Gabe jedoch keine statistische Signifikanz (Tabelle 1).

#### ISAR-Studie

Die ISAR-Studie (Tabelle 1, [29]) war die erste randomisierte Studie, die direkt die „doppelte“ Antiaggregation (Kombinationstherapie ASS + Ticlopidin) mit der Kombination ASS + orale Antikoagulation verglich. 257 Patienten erhielten zusätzlich zu ASS  $2 \times 250$  mg Ticlopidin über 4 Wochen, 260 Patienten wurden nach einer Heparininfusion überlappend auf Marcumar® eingestellt. Der INR-Zielwert lag zwischen 3,5 und 4,5. Alle Patienten erhielten  $2 \times 100$  mg ASS pro Tag. In der Gruppe mit „doppelter“ Antiaggregation

**Tabelle 1.** Vergleich der fünf prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien mit insgesamt 3 230 Patienten, in denen eine „doppelte“ Antiaggregation mit einer einfachen Antiaggregation (ASS allein oder in Kombination mit Marcumar®) verglichen wurde. Die kombinierten Endpunkte waren meist Tod, Myokardinfarkt, erneute Koronarintervention oder Notwendigkeit einer Bypassoperation, z.T. auch zerebrale Komplikationen.

Besonderheiten: In der Mailand/Tokio-Studie wurde in der Gruppe der „doppelten“ Antiaggregation ASS nur während der ersten 5 Tage gegeben. Die in der FANTASTIC-Studie genannten Ergebnisse beziehen sich auf die Gruppe mit elektiver Stentimplantation. Mit Ausnahme der Studie mit der geringsten Patientenzahl und der diskontinuierlichen ASS-Gabe (Mailand/Tokio) war die „doppelte“ Antiaggregation in allen Studien der Monotherapie signifikant überlegen.

Studie	Mailand/Tokio	ISAR	STARS	FANTASTIC	MATTIS
Studiendesign	Randomisiert	Randomisiert	Randomisiert	Randomisiert	Randomisiert
Literatur	[18]	[29]	[21]	[6]	[36]
Publiziert (Jahr)	1996	1996	1998	1998	1998
Patientenzahl (n)	226	517	1 652	485	350
Dauer (Wochen)	4	4	4	6	4
Dosis					
• ASS allein (mg/d)	325	–	325	–	–
• ASS + Marcumar®	–	+	+	+	+
• ASS + Ticlopidin (mg/d)	325 + 500	200 + 500	325 + 500	(100–300) + 500	250 + 500
Kardiovaskuläre Ereignisse (%)					
• ASS allein	3,9	–	3,6	–	–
• ASS + Marcumar®	–	6,2	2,4	9,9	11,0
• ASS + Ticlopidin	0,8	1,6	0,6	2,4	5,6
Blutungskomplikationen (%)					
• ASS allein	1	–	1,3	–	–
• ASS + Marcumar®	–	6,5	3,4	3	6,9
• ASS + Ticlopidin	0	0	2,2	0,8	1,7

kam es zu signifikant weniger Todesfällen, Herzinfarkten, erneuter PTCA oder Bypassoperation innerhalb der folgenden 30 Tage (1,6% vs. 6,2%). Das Risiko eines akuten Myokardinfarkts wurde in der „doppelten“ Antiaggregationsgruppe um 82% vermindert, das Risiko einer Reintervention um 78%. Das Risiko eines subakuten Gefäßverschlusses wurde in der Gruppe ASS + Ticlopidin signifikant von 5,4% auf 0,8% reduziert.

### STARS-Studie

In einer randomisierten Multicenterstudie wurden in STARS (Tabelle 1, [21]) 1 652 Patienten nach Implantation eines Palmaz-Schatz-Stents zu einer der drei folgenden antithrombotischen Therapiestrategien randomisiert: ASS-Monotherapie, ASS + Antikoagulation oder ASS + Ticlopidin. Die Rate an ernststen kardialen Komplikationen war in der Gruppe mit „doppelter“ Antiaggregation am niedrigsten (0,6%), gefolgt von einer deutlich höheren Komplikationsrate bei Kombination

**Tabelle 2.** Vergleich der Wirkung einer „doppelten“ Antiaggregation von ASS + Clopidogrel mit ASS + Ticlopidin in drei randomisierten Studien und sieben Single-Center-Registern an insgesamt 13 062 Patienten. In keiner Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rate an kardialen Ereignissen bei signifikant besserer Verträglichkeit von Clopidogrel (s. Text).

Besonderheiten: TOPPS beinhaltete viele Hochrisikopatienten, das Southampton-Register bezieht sich auf kleinere Koronargefäße (Referenzdurchmesser < 3,0 mm). In der Metaanalyse an 13 955 Patienten war die Überlegenheit der Kombination ASS + Clopidogrel hinsichtlich der Reduktion kardialer Ereignisse (MACE) signifikant ( $p = 0,001$ ).

Studie	CLASSICS	Bad Krozingen	TOPPS	Southampton	New York	Fünf Zentren in den USA	Metaanalyse
Studiendesign	Randomisiert	Randomisiert	Randomisiert	Register	Register	Register	Randomisiert + Register
Literatur	[7]	[26]	[34]	[12]	[25]	[3]	[8]
Publiziert (Jahr)	2000	2000	2001	2000	1999	2000	2002
Patientenzahl (n)	1 020	700	1 016	361	1 689	8 276	13 955
Dauer (Wochen)	4	4	2	4	2/4	4	2–4
Dosis (mg/d)							
• ASS + Ticlopidin	325 + 500	100 + 500	325 + 500	300 + 500	325 + 500	Var. + 500	Gemischt
• ASS + Clopidogrel-loading dose	325 + 300/75	100 + 300	325 + 300	300 + 300	325 + 300	Var. + 300/75	
• ASS + Clopidogrel-Erhaltungsdosis	325 + 75	100 + 75	325 + 75	150 + 75	325 + 75	Var. + 75	
Kardiovaskuläre Ereignisse (%)							
• ASS + Ticlopidin	0,9	1,7	4,6	5,3	3,1	0,5–9,1	4,0
• ASS + Clopidogrel	1,2	3,1	3,9	2,3	2,4	0,6–6,2	2,1

von ASS mit Antikoagulation (2,4%). Am schlechtesten schnitt die ASS-Monotherapie mit einer Komplikationsrate von 3,6% ab (Tabelle 1).

#### FANTASTIC-Studie

In FANTASTIC (Tabelle 1, [6]) erfolgte der Vergleich von kombinierter Antiaggregation versus ASS und Marcumar® ähnlich wie in der ISAR-Studie. Allerdings wurden in FANTASTIC auch die Patienten eingeschlossen, die keinen Stent erhielten, während in ISAR nur die Patienten mit Stent aufgenommen wurden. In FANTASTIC wurden die beiden Therapieformen 2 Wochen länger als in ISAR verabreicht. An 485 Patienten zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie in den o.g. Studien (Tabelle 1).

#### MATTIS-Studie

Die Schweizer MATTIS-Studie (Tabelle 1, [36]) bestätigte die Ergebnisse von ISAR, STARS und FANTASTIC: Die „doppelte“ Antiaggregation war eindeutig besser als die Kombination von ASS + Marcumar® (Tabelle 1).

#### Clopidogrel statt Ticlopidin nach Stentimplantation

Ticlopidin ist in Kombination mit ASS zwar sehr effektiv, zeichnet sich jedoch durch eine hohe Rate an unerwünschten Wirkungen aus, die z.T. auch lebensbedrohlich sein können (Hautausschläge, gastrointestinale Nebenwirkungen oder Knochenmarkdepression). Aus diesem Grund wurden die Thienopyridinderivate weiterentwickelt, um bei gleicher Wirksamkeit und einfacherer Einnahme (einmal täglich) die Anzahl der unerwünschten Wirkungen zu reduzieren. Erfreulicherweise ist auch der Wirkungseintritt von Clopidogrel schneller als der von Ticlopidin: So kann mit Clopidogrel bereits nach 2 h eine Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation nachgewiesen werden, während Ticlopidin zu diesem Zeitpunkt noch wirkungslos ist [16]. Dieser schnelle Wirkungseintritt ist nicht nur ein „Laborparameter“, sondern äußert sich in einer Risikoreduktion für die Patienten (CURE, CREDO [5, 33]).

Clopidogrel weist in einer Dosis von  $1 \times 75$  mg/d im Vergleich zu einer Tiklyd®-Dosierung von 500 mg/d äquivalente antiaggregatorische Eigenschaften auf [15, 16, 19, 27, 28, 30], ist aber deutlich besser verträglich (seltener Hautausschläge, weniger gastrointestinale Nebenwirkungen und wesentlich seltener Knochenmarkdepression [2]). Dies konnte erstmals in der CLASSICS-Studie an 1 020 Patienten [7] demonstriert werden: In dieser randomisierten Doppelblindstudie wurden zwei verschiedene Clopidogrel-Dosierungsschemata (mit

und ohne loading dose) bei einer ASS-Basismedikation von 325 mg/d getestet. Der kombinierte Endpunkt von Blutungskomplikationen, Neutropenie, Thrombozytopenie bzw. vorzeitiges Absetzen aufgrund extrakardialer Nebenwirkungen war in der Clopidogrelgruppe signifikant niedriger (4,6%) als in der Ticlopidin-Gruppe (9,1%). Die Überlegenheit von Clopidogrel zeigte sich vor allem im verminderten Auftreten von Hautausschlägen und gastrointestinalen Nebenwirkungen. Da bei den kardialen Komplikationen (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder erneute Revaskularisation des Zielgefäßes) zwischen den einzelnen Gruppen innerhalb der 4 Wochen nach Stentimplantation kein Unterschied bestand (jeweils ca. 1%, Tabelle 2), ist von einer gleichen Effektivität auszugehen. Allerdings muss einschränkend gesagt werden, dass CLASSICS nicht für den primären Endpunkt der Wirksamkeit, sondern als Sicherheitsstudie konzipiert war.

Die Ergebnisse der CLASSICS-Studie wurden in zahlreichen weiteren randomisierten Studien und Registern bestätigt (Tabelle 2). So konnte durch Clopidogrel die Rate an unerwünschten Wirkungen in Bad Krozingen von 9,6% auf 4,5% und in New York von 10,6% auf 5,3% signifikant gesenkt werden [25, 26]. Nach initialen Erfahrungen [14] hatte die Metaanalyse gezeigt, dass die Kombination ASS + Clopidogrel der Kombination ASS + Ticlopidin auch hinsichtlich der Reduktion kardialer Ereignisse (MACE) signifikant überlegen ist ( $p = 0,001$ ) [8]. Heute wird weltweit der Kombination ASS + Clopidogrel gegenüber der Kombination ASS + Ticlopidin der Vorzug gegeben [3, 4, 8, 9, 20, 24], zumal auch die bei Ticlopidin erforderlichen Blutbildkontrollen für Clopidogrel entfallen.

Im November 2002 wurden die endgültigen Ergebnisse der CREDO-Studie veröffentlicht [33]. Bei 2 116 Patienten mit geplanter bzw. wahrscheinlicher PCI wurde 3–24 h (im Mittel 9,8 h) vor der PCI entweder ASS 325 mg + Placebo oder ASS 325 mg + Clopidogrel verabreicht, im letzteren Fall mit 300 mg Clopidogrel als Initialdosis (loading dose). Nach der Stentimplantation erhielten alle Patienten die Kombination von ASS und Clopidogrel ( $1 \times 75$  mg/d) für weitere 28 Tage. Patienten mit Clopidogrel vor der PCI zeigten im Verlauf dieses Monats einen Trend zu weniger relevanten Komplikationen (6,8%, Tod, Myokardinfarkt oder Revaskularisation des Zielgefäßes) als Patienten ohne Vorbehandlung mit Clopidogrel (8,3%). Besonders profitiert haben die Patienten, wenn die Vorbehandlung mehr als 6 h vor der PCI begann: Hier konnte das Risiko von Tod, Herzinfarkt und erneuter Revaskularisation signifikant von 9,4% auf 5,8% (also um 38,6%) gesenkt wer-

den. Hieraus kann auch abgeleitet werden, dass der Wirkungseintritt von Clopidogrel rascher erfolgt als der von Ticlopidin, welches seine volle Aktivität erst nach 4–7 Tagen entfaltet [16]. Nach CREDO sollte die PCI erst ab 6 h nach der Initialdosis von 300 mg beginnen. Da dies in Alltagssituationen aber oft nicht möglich ist, kann für diese Fälle die doppelte Initialdosis (600 mg, 8 Tabletten) empfohlen werden.

### **Die Kombination ASS und Clopidogrel ist Standard**

Zur optimalen Vorbehandlung einer geplanten PCI muss ASS verabreicht werden, welches in mehreren prospektiven, randomisierten Studien das Auftreten von akuten Gefäßverschlüssen eindeutig reduzierte [32]. Die zusätzliche Vorbehandlung mit Clopidogrel (mindestens 6 h vor dem Eingriff [33]) führt zu einer weiteren Risikoreduktion [13] und ist auch bei Gabe von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten sicher [1].

Das Auftreten der gefährlichen (sub)akuten Stentthrombose kann durch eine orale Antikoagulation in Kombination mit ASS nicht oder nur inadäquat reduziert werden. Die Antikoagulation ist darüber hinaus mit einem deutlichen Risiko von Blutungs- und Gefäßkomplikationen behaftet (Tabelle 1, [17]). Die Ergebnisse an über 16 000 Patienten zeigten eindeutig, dass die kardialen Komplikationen nach Stentimplantation ein Problem der Thrombozytenaggregation sind – und nicht eines der klassischen Antikoagulation. Aus diesem Grund muss eine optimale antithrombotische Therapie zur Vermeidung einer akuten bzw. subakuten Stentthrombose eine verstärkte („doppelte“) Antiaggregation beinhalten. Die Effektivität der „doppelten“ Antiaggregation wird besonders bei erhöhtem Stentthromboserisiko deutlich, wie z.B. nach intrakoronarer Brachytherapie oder Implantation von mit antiproliferativen Substanzen beschichteten Stents [31].

### **„Off-Label“-Verschreibung von Clopidogrel nach Stentimplantation**

Aus den o.g. Studien geht eindeutig hervor, dass bei alleiniger Gabe von ASS die Rate an fatalen (Herztod) und schweren (Herzinfarkt) Ereignissen sowie der Notwendigkeit einer erneuten PCI oder einer Bypassoperation in einem Bereich von im Mittel 4,7% erhöht wird. Auf Deutschland übertragen bedeutet dies, dass bei den 150 000 Patienten mit Stentimplantation durch Weglassen von Clopidogrel mit ca. 7 000 Todesfällen bzw. lebensbedrohlichen Komplikationen zu rechnen ist. Somit ist die alleinige Gabe von ASS unmittelbar nach Stentimplantation mit ärztlicher Ethik nicht vereinbar. Dementsprechend findet man in den neueren Studien

nach Stentimplantation auch keine Kontrollgruppen mit ASS-Monotherapie mehr (Tabelle 2, [23, 33]). Berichte, wonach in einigen Arztbriefen eine Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel nach Stentimplantation nicht ausdrücklich empfohlen wird, sind wohl nur so zu erklären, dass die Kombination ASS + Clopidogrel nach Stentimplantation (für ca. 4 Wochen) schon so selbstverständlich geworden ist, dass sie nicht mehr besonders erwähnt wird.

Eine Zulassung von Clopidogrel für die Indikation „Z.n. Stentimplantation innerhalb von 4 Wochen“ würde eine nach internationalen GCP-Richtlinien („good clinical practice“) durchgeführte kontrollierte Studie voraussetzen. Es müssten also Studien ähnlich wie die in Tabelle 1 mit Clopidogrel durchgeführt werden. Solche Studien würden aber heute – mit Recht – von den Ethikkommissionen abgelehnt werden. Da die meisten Studien im Vergleich zu Ticlopidin nicht als Wirksamkeits-, sondern als Verträglichkeitsstudien konzipiert waren (Tabelle 2), konnte hiermit ebenfalls keine Zulassung erzielt werden.

In einer Entscheidung des Bundessozialgerichts in Kassel im März 2001 zum „off-label use“ wurde eingeräumt, dass unter besonderen Umständen die gesetzlichen Krankenkassen auch die Anwendung außerhalb zugelassener Indikationen bezahlen müssen, wenn folgende Voraussetzungen gegeben sind:

- a) Es muss eine ernsthafte Erkrankung vorliegen.
- b) Es müssen wissenschaftlich fundierte Hinweise auf die zu erwartende Wirksamkeit vorliegen.
- c) Es ist keine therapeutische Alternative verfügbar.

Ad a: Die Stentimplantation bei PTCA ist eine „ernsthafte Erkrankung“, da unter ASS-Monotherapie in ca. 3,6–11% der Fälle im Verlauf der folgenden 4 Wochen mit einer lebensbedrohlichen Komplikation zu rechnen ist (Tabelle 1).

Ad b: Die geforderten wissenschaftlich fundierten Hinweise der Überlegenheit einer Kombinationstherapie von ASS + Thienopyridinderivat im Vergleich zur ASS-Monotherapie sind evidenzbasierte Medizin (Tabellen 1 und 2).

Ad c: Eine therapeutische Alternative im Sinne der „Off-Label“-Verschreibung gibt es nicht, da Ticlopidin für die Indikation „Z.n. Stentimplantation“ ebenfalls nicht zugelassen ist. Die Bevorzugung der Kombination ASS + Ticlopidin aus rein wirtschaftlichen Erwägungen wäre unethisch, da man die Patienten dem unnötigen Risiko einer signifikant höheren Mortalität oder höheren Herzinfarktrate aussetzen würde [8].

Heute bezieht sich die Diskussion des „off-label use“ von Clopidogrel nach Stentimplantation nur noch

auf Patienten mit stabiler Angina pectoris oder akutem Herzinfarkt mit ST-Hebung, da Clopidogrel für Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Herzinfarkt ohne ST-Hebung („NSTEMI-ACS“) [5, 11, 23, 35] – auch ohne Stentimplantation – zwischenzeitlich zugelassen ist.

Unabhängig vom Problem der Stentthrombose haben CURE und CREDO gezeigt, dass Patienten mit NSTEMI-ACS von einer Langzeitbehandlung mit der „doppelten Plättchenhemmung“ profitieren: So konnte in CREDO 1 Jahr nach der PCI das Risiko von Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall von 11,5% auf 8,5% gesenkt werden, entsprechend einer NNT („number needed to treat“) von 33.

Clopidogrel erhöhte die Rate an fatalen Blutungen und hämorrhagischen zerebralen Ereignissen nicht. Der leichte (aber nicht signifikante) Trend zu vermehrten Blutungen (6,7% vs. 8,8%) beruhte vor allem auf dem Blutverlust bei Bypassoperation [33]. In Deutschland ist sowohl aufgrund der hier üblichen niedrigeren ASS-Dosierung (100 mg vs. 325 mg) als auch des geringeren Einsatzes von Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren (in CREDO: 45%) mit einer niedrigeren Blutungsrate zu rechnen. Wenn klinisch vertretbar, sollte Clopidogrel ca. 5 Tage vor einer Bypassoperation abgesetzt werden. Offen bleibt die Frage, ob Clopidogrel länger als 1 Jahr [33] gegeben werden sollte. Hier wird die CHARISMA-Studie weitere Antworten liefern.

## Literatur

- Assali AR, Salloum J, Sdringola S, Moustapha A, Ghani M, Hale S, Schroth G, Fujise K, Anderson HV, Smalling RW, Rosales OR. Effects of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (abciximab or tirofiban). *Am J Cardiol* 2001;88:884–6.
- Bennet CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, McCarthy LJ, Sarode R, Hatfield AJ, Feldman MD, Davidson CJ, Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000;342:1773–7.
- Berger PB. Clopidogrel instead of ticlopidine after coronary stent placement: is the switch justified? *Am Heart J* 2000;140:354–8.
- Berger PB, Bell MR, Rihal CS, Ting H, Barsness G, Garratt K, Bellot V, Mathew V, Melby S, Hammes LV, Grill D, Holmes DR. Clopidogrel versus ticlopidine after intracoronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1891–4.
- Berger PB, Steinhubl S. Clinical implications of Percutaneous Coronary Intervention – Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (PCI-CURE) Study. *Circulation* 2002;106:2284–7.
- Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, Vrolix M, Missault L, Chierchia S, Casaccia M, Niccoli L, Oto A, White C, Webb-Peploe M, Van Belle E, McFadden EP. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) Study. *Circulation* 1998;98:1597–603.
- Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624–9.
- Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, Dangas G, Taniuchi M, Lasala JM, Holmes DR, Ellis SG, Topol EJ. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:9–14.
- Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001;103:363–8.
- Brucknerberger E. Herzbericht 2001: 14. Bericht der Arbeitsgruppe Krankenhauswesen der Arbeitsgemeinschaft der obersten Landesgesundheitsbehörden der Länder (AOLG), Hannover, 2002.
- Budaj A, Yusuf S, Metha SR, Fox KAA, Tognoni G, Zhao F, Chrolavicius S, Hunt D, Keltai M, Franzosi MG, for the CURE Trial Investigators. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002;106:1622–6.
- Calver AL, Blows LJ, Harmer S, Dawkins KD, Gray HH, Morgan JH, Simpson IA. Clopidogrel for prevention of major cardiac events after coronary stent implantation: 30-day and 6-month results in patients with smaller stents. *Am Heart J* 2000;140:483–91.
- Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Mukherjee D, Roffi M, Schneider JP, Topol EJ, Ellis SG. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2001;88:672–4.
- Dangas G, Mehran R, Abizaid AS, Curry BH, Lansky AJ, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Paliou M, Stone GW, Leon MB. Combination therapy with aspirin plus clopidogrel versus aspirin plus ticlopidine for prevention of subacute thrombosis after successful native coronary stenting. *Am J Cardiol* 2001;87:470–2.
- Fisher LD, Gent M, Büller HR. Active-control trials. How would a new agent compare with placebo? A method illustrated with clopidogrel, aspirin, and placebo. *Am Heart J* 2001;141:26–32.
- Gawaz M. Blood platelets, physiology, pathophysiology, membrane receptors, antiplatelet drugs, coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease. Stuttgart: Thieme, 2001.
- Goods CM, Liu MW, Iyer SS, Yadav JS, al-Shaibi KF, Dean LS, Roubin GS. A cost analysis of coronary stenting without anticoagulation versus stenting with anticoagulation using warfarin. *Am J Cardiol* 1996;78:334–6.
- Hall P, Nakamura S, Maiello L, Itoh A, Blengino S, Martini G, Ferraro M, Antonio Colombo A. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996;93:215–22.
- Harker LA, Marzec UM, Kelly AB, Chronos NRF, Sundell IB, Hanson SR, Herbert JM. Clopidogrel inhibition of stent, graft, and vascular thrombogenesis with antithrombotic enhancement by aspirin in nonhuman primates. *Circulation* 1998;98:2461–9.
- Jauhar R, Bergman G, Savino S, Deutsch E, Shaknovich A, Parikh M, Sanborn TA. Effectiveness of aspirin and clopidogrel combination therapy in coronary stenting. *Am J Cardiol* 1999;84:726–8.
- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KKL, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE, The Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998;339:1665–71.
- Mannebach M, Hamm CH, Horstkotte D. 18. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Z Kardiol* 2002;91:727–9.
- Metha SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand AE, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht HJ, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KAA, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in

- patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–33.
24. Mishkel GJ, Aguirre FV, Ligon RW, Rocha-Singh KJ, Lucore CI, for Prairie Cardiovascular Consultants Ltd. Clopidogrel as adjunctive antiplatelet therapy during coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1884–90.
  25. Moussa I, Oetgen M, Roubin G, Colombo A, Wang X, Iyer S, Maida R, Collins M, Kreps E, Moses JW. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999;99:2364–6.
  26. Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000;101:590–3.
  27. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999;100:1667–72.
  28. Rupprecht HJ, Darius H, Borkowski U, Voigtländer T, Nowak B, Genth S, Meyer J. Comparison of antiplatelet effects of aspirin, ticlopidine, or their combination after stent implantation. *Circulation* 1998;97:1046–52.
  29. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzki M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084–9.
  30. Seyfarth HJ, Kokschi M, Roethig G, Rother T, Neugebauer A, Klein N, Pfeiffer D. Effect of 300- and 450-mg clopidogrel loading doses on membrane and soluble P-selectin in patients undergoing coronary stent implantation. *Am Heart J* 2002;143:118–23.
  31. Silber S. Antiproliferativ beschichtete Stents und intrakoronare Brachytherapie: Gemeinsamkeiten und Unterschiede. *Z Kardiol* 2002;91:443–57.
  32. Silber S, Dörr R. Differenzierte antithrombotische Therapie bei Patienten mit niedrigem und hohem PTCA-Risiko. *Herz* 1996;21:44–56.
  33. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ, for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;288:2411–20.
  34. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation* 2001;104:539–43.
  35. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
  36. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, Pieper M, Wesseling T, Sagnard L. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients. The MATTIS-Trial. *Circulation* 1998;98:2126–32.

#### Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. Sigmund Silber

Vorsitzender, Richtlinienkomitee für Koronarinterventionen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC)

Herzkatheterlabor der kardiologischen Gemeinschaftspraxis in der Klinik Dr. Müller

Am Isarkanal 36

81379 München

Telefon (+49/89) 7421510, Fax -74215131

E-Mail: sslilber@med.de