

DISKUSSION

zu dem Beitrag

Akutes Herzinfarktisiko bei mangelnder Clopidogrelgabe nach koronarer Stentimplantation

von Prof. Dr. med. Sigmund Silber, Prof. Dr. med. Michael Böhm, Prof. Dr. med. Martin Gottwik, Prof. Dr. med. Martin Borggrefe, Prof. Dr. med. Rainer Dietz, in Heft 43/2006

Andreas Waltering

Lars Hemkens

Dipl. Psych. Ulrike Didjurgeit
DieM – Institut für evidenzbasierte Medizin
Venloer Straße 301–303
50823 Köln
E-Mail: a.waltering@di-em.de

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Dauer der Clopidogrelgabe unklar

Wir möchten bezüglich der Empfehlungen zur Therapiedauer nach Implantation eines beschichteten Stents (DES) Folgendes anmerken: Wie die Autoren richtig ausführen, gibt es derzeit (Oktober 2006) keine randomisierten kontrollierten Studien bezüglich einer optimalen Therapiedauer nach Implantation eines Medikamenten freisetzenden Stents. In den Vergleichsstudien zwischen Sirolimus-beschichteten und unbeschichteten Stents betrug die postinterventionelle Behandlungsdauer mit Clopidogrel 2 oder 3 Monate, bei Paclitaxel-beschichteten Stents 1 bis maximal 6 Monate. Diese Zeiträume von 3 (Sirolimus), respektive 6 Monaten (Paclitaxel) entsprechen den Herstellerempfehlungen. Eine Angleichung der Therapiedauer auf 6 Monate ohne Berücksichtigung des freigesetzten Wirkstoffes, um die weiterbehandelnden Ärzte nicht zu verwirren, muss aus Gründen des potenziellen Schadens bei bisher fehlendem Nachweis eines Nutzens abgelehnt werden.

Die Empfehlungen für eine Therapie über die genannten Zeiträume hinaus beruhen lediglich auf Beobachtungen aus nichtkontrollierten Studien, Fallberichten und Registerauswertungen (1–3). In diesen wurde ein vorzeitiges Absetzen zum Teil der gesamten antithrombotischen Therapie (nicht nur der Clopidogrelgabe) vor dem empfohlenen Zeitraum von 3, respektive 6 Monaten beschrieben. Vergleichende beziehungsweise kontrollierte Untersuchungen zu darüber hinausgehenden Therapiezeiträumen liegen nicht vor, daher lässt sich aus diesen Arbeiten unseres Erachtens keine hinreichende Evidenz für den Nutzen einer solchen Therapieverlängerung ableiten. Eventuell erhöht sich sogar das Blutungsrisiko. Es sind dringend entsprechende hochwertige Studien zu fordern.

LITERATUR

1. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E et al.: Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126–30.
2. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J et al.: Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004; 109: 1930–2.
3. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C et al.: Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113: 2803–9.

Weitere Literatur beim Verfasser

Weniger Stents bei gründlicher Anamnese

Obwohl Clopidogrel bei einer Stentimplantation nicht zugelassen ist, schlagen die Autoren als Vorbeugung der Stentthrombose eine duale Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel vor, weil die alleinige Gabe von ASS nach Stentimplantation zu einer um 3,1 Prozentpunkte erhöhten Rate an tödlichen und nichttödlichen kardialen Ereignissen führe als die duale Plättchenhemmung. Allerdings ist das bekannte pharmakologische Argument zu beachten: Je mehr Medikamente, umso häufiger potenzielle Arzneimittelrisiken. Clopidogrel wird von Bristol-Myers-Squibb und von Sanofi in den Handel gebracht. Erfreulicherweise verlangt das Deutsche Ärzteblatt von allen Autoren, Interessenkonflikte anzugeben. Nun soll nicht unterstellt werden, die Aussagen des Artikels seien dadurch falsch. Allerdings können finanzielle Beziehungen zu Interessenkonflikten führen, wodurch die Dateninterpretation von Studien, zum Beispiel Nebenwirkungen neuer Arzneimittel betreffend, beeinflusst werden kann (1). Dies reflektiert nicht Unehrlichkeit, bewusst oder unbewusst scheint es aber eine Tendenz zu geben, die das Produkt des Geldgebers fördern möchte. Sowohl Stentimplantationen als auch die zur Verhütung von Thrombosen verabreichten Medikamente sind nicht ohne Risiko. Sollte man aus diesem Dilemma nicht auch folgern, dass die Indikation zu koronaren Interventionen oft strenger und zurückhaltender zu stellen ist? Dissmann und De Ridder (2) haben kürzlich gezeigt, dass mit 6 441 koronaren Angiographien pro Million Einwohner 1998 die Zahl dieser Interventionen in Deutschland die höchste in Europa war. Dissmann und De Ridder kritisieren unangemessene Indikationen koronarer Prozeduren und die Vernachlässigung so kostengünstiger, aber unterbewerteter und unterbezahlter Methoden wie der Anamnese und der unmittelbaren Untersuchung, zum Beispiel bei Brustschmerz und Synkope. Würde diese Kritik ernst genommen, käme es zu einer erheblichen Reduktion von nichtpharmakologischen und pharmakologischen Komplikationen.

LITERATUR

1. Engelhardt K: Der Medizinisch-industrielle Komplex. Ethische Implikationen. *Dtsch Med Wochenschr.* 2005; 130: 1778–80.

2. Dissmann W, De Ridder M: The soft science of German Cardiology. Lancet 2002; 359: 2027–9.

Prof. Dr. med. Karlheinz Engelhardt
Jaegerallee 7
24159 Kiel

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Clopidogrel soll Kardiologe verschreiben

An der Notwendigkeit der Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel bei Medikamente freisetzenden Stents ist nicht zu zweifeln. Die Crux liegt aber in der Umsetzung. Das Problem der Off-label-Verschreibung von Clopidogrel, der möglichen Regresse und der Budgetbelastungen für niedergelassene Hausärzte ist ein bedeutender Aspekt. Hier ist die Fachgesellschaft gefordert, mit den Kostenträgern, der ärztlichen Selbstverwaltung oder dem Gesetzgeber die garantierte Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel zu vereinbaren. Dieser Streit darf nicht auf dem budgetären Rücken der Hausärzte ausgetragen werden.

Ein weiteres Problem liegt in der Kommunikation zwischen interventionellen Kardiologen und Hausärzten. Woher weiß der interventionelle Kardiologe von der Compliance des Patienten, von geplanten baldigen Operationen oder von anderen Problemen, die gegen eine langfristige Verordnung von Clopidogrel sprechen? Der Hausarzt wird hierzu nicht kontaktiert.

Silber et al. konstatieren, dass „das Vorenthalten von Clopidogrel bis zur vollständigen Endothelialisierung des Stents ein grob ärztliches Fehlverhalten“ ist. Wer kann diese Zeitspanne genau voraussagen? Allenfalls der interventionelle Kardiologe. Dieser muss dann eine verbindliche Zeitangabe machen. Wem ist die Schuld für eine unzureichende Verordnung von Clopidogrel zuzuweisen? Die eigentliche Verantwortung für die garantiert ausreichende Gabe von Clopidogrel liegt wohl beim „Verursacher“ des Problems, dem interventionellen Kardiologen. Daher wäre eine probate Lösung, dass dieser den Patienten für die von ihm als notwendig festgesetzte Zeit mit Clopidogrel versorgt. Damit würde „grob ärztliches Fehlverhalten“ der Hausärzte ausgeschlossen und eine optimale Versorgung der Patienten gewährleistet. Den Clopidogrel-Konflikt aber auf dem Rücken der oft schlecht informierten und von budgetären Zwängen deutlich mehr betroffenen Hausärzte auszutragen, ist unkollegiales und dem Patienten gegenüber unethisches Verhalten.

Dr. med. Claudio Jakasovic
Dr. med. Christine Lenz
Dr. med. Peter Poetzsch
Dr. med. Ulf Schelling
Dr. med. Jörg Schelling
Dr. med. Albert Standl
Prof. Dr. med. Alois Sellmayer
Lehrbeauftragte für Allgemeinmedizin der Universität München

Anschrift für die Verfasser
Prof. Dr. med. Alois Sellmayer
Oberdill 59, 87659 Hopferau
E-Mail: ap.sellmayer@gmx.de

Interessenkonflikt

Herr Prof. Sellmayer übt eine honorierte Vortragstätigkeit für die Firma Bristol-Myers-Squibb aus. Die anderen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Medikationsdauer umstritten

Es mag sein, dass bei Medikamente freisetzenden Stents eine duale Thrombozytenaggregationshemmung über 6 Monate oder länger erfolgen muss. Plausibel wäre auch eine lebenslange Plättchenhemmung. Leider gibt es für die von Silber et al. favorisierte Kombination Acetylsalicylsäure (ASS) plus Clopidogrel keine kontrollierten (vergleichenden) Untersuchungen. Ersatzweise erwähnen die Autoren mehrfach 2 ältere Arbeiten (1, 2), in denen allerdings nur die Kombination Ticlopidin plus ASS versus ASS über 30 Tage geprüft wurde. Diese magere Datenlage rechtfertigt meines Erachtens nicht die Aufnahme von Clopidogrel in die Positivliste des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Off-label-Verschreibung – wie Silber et al. fordern.

Es ist ja auch zu beachten, dass die langfristige Kombination von Clopidogrel plus ASS im Vergleich zu ASS über 28 Monate bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder multiplen Risikofaktoren (CHARISMA-Studie) praktisch keinen Nutzen brachte. Der primäre Endpunkt wurde nur um 0,5 % gesenkt. Allerdings traten unter der Kombination Blutungen 1,3 % häufiger auf (3). Es wären also schon längerfristige Studien bei Patienten mit Stents erforderlich, um zu vermeiden, dass die monatelange duale Hemmung zu einem – für manche Patienten möglicherweise fatalen – nicht mehr hinterfragten Selbstläufer wird. Nach unserem jetzigen konkreten Wissen stellt es also auch „kein grob ärztliches Fehlverhalten dar“ (Silber et al. 2006), wenn verantwortungsbewusste Ärzte einer dualen Plättchenhemmung über 6 bis 12 Monate oder länger kritisch gegenüber stehen.

LITERATUR

1. Leon MB, Baim DS, Popma JJ et al.: A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. N Engl J Med 1998; 339: 1665–71.
2. Hall P, Nakamura S, Maiello L et al.: 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.
3. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al.: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006; 354: 1706–717.

Prof. em. Dr. Frank P. Meyer
Magdeburger Straße 29, 39167 Groß Rodensleben

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Strengere Indikation für Stents

Es ist lobenswert, dass sich die Autoren der oben zitierten Übersichtsarbeit der Problematik der Off-label-Anwendung von Clopidogrel angenommen haben. Dass die feh-

lende oder zu kurze Gabe von Clopidogrel zu vermeidbaren Komplikationen und Todesfällen führt, darf nicht hingenommen werden. Somit ist die Initiative der Verfasser zu begrüßen und allseitig zu unterstützen.

Leider wird nicht darauf eingegangen, dass die mit der Stent-Applikation verbundenen Komplikationen zahlenmäßig geringer wären, wenn man sich bei der perkutanen koronaren Intervention auf die gesicherten Indikationen beschränken und bestimmte Entitäten, wie Hauptstammstenose, Drei-Gefäßbefall mit hochgradiger LAD-Stenose (LAD, left anterior descending [coronary artery], synonym für RIVA, Ramus interventricularis anterior) und Koronarsklerose bei Diabetes mellitus, öfter oder besser immer dem Chirurgen überlassen würde.

Ich bin mir bewusst, dass meine Argumentation keinen Eingang in eine derartige Übersicht finden kann. Dennoch sollte dieser Aspekt erwähnt werden und vielleicht als Anregung dienen zu überprüfen, ob die mit Stents assoziierte Morbidität und Mortalität nicht auch von mehr oder weniger großzügiger Indikationsstellung abhängig ist.

Dr. med. Hermann Sons

Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Klinikum Kassel GmbH
Mönchebergstraße 41–43, 34125 Kassel

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Schlusswort

Um die Diskussion über die notwendige beziehungsweise sinnvolle Dauer der Clopidogrelgabe (zusätzlich zu lebenslang ASS) zu strukturieren, sollte man grundsätzlich nicht von „den beschichteten“ Stents reden – sondern exakter von „Medikamente freisetzenden“ Stents. Es gibt auch beschichtete Stents, wie zum Beispiel den endotheliale Progenitorzellen bindenden „Healing“-Stent, der maximal 4 Wochen Clopidogrel benötigt. A. Waltering et al. schlagen vor, die Clopidogrelgabe nach Cypher-Stentimplantation wieder auf 3 Monate zu verkürzen. Das steht im Widerspruch zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und könnte in Falle einer Stentthrombose zum Beispiel 4 Monate nach der Implantation zu juristischen Konsequenzen für den verantwortlichen Arzt führen. Die Anhörung der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) im Dezember 2006 und Januar 2007 ergab sogar das Gegenteil der Empfehlung von A. Waltering et al. – nämlich die nach Möglichkeit grundsätzliche Einnahmedauer von 12 Monaten. Dies wurde auch vor wenigen Wochen von 5 US-Fachgesellschaften empfohlen (AHA, ACC, SCAI, ACS, ADA). Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) befinden sich in Vorbereitung. Wir stimmen jedoch mit Herrn Waltering überein, dass entsprechende randomisierte Studien fehlen; diese würden aber aufgrund der insgesamt seltenen Ereignisse von Stentthrombosen Patientenzahlen von circa 15 000 Patienten erfordern. Es ist richtig, dass die duale Plättchenhemmung das Blutungsrisiko erhöht, das von tödlichen Blutungen allerdings nicht – wohingegen die Mortalität einer Stentthrombose bei circa 45 % liegt.

Die kritischen Kommentare von K. Engelhardt sind zu begrüßen und treffen sicher gelegentlich zu: Eventuelle Interessenkonflikte im Zusammenhang mit Clopidogrel könnte man bei der Fragestellung „Clopidogrel statt ASS“ bei stabiler KHK diskutieren. Einen Zusammenhang zu der Empfehlung einer dualen Plättchenhemmung nach koronarer Stentimplantation (egal ob bewusst oder unbewusst) zu konstruieren, ist jedoch absurd. Die Frage, ob in Deutschland generell zu viel dilatiert wird oder nicht, ist immer noch akutell. Ich verweise auf die neuesten Ergebnisse der „Bruckberger-Statistik“, die große regionale Unterschiede in Deutschland hinsichtlich der Mortalität im Zusammenhang mit der Herzkatheterdichte aufdeckte. Eine Reduktion der Koronarinterventionen würde zwar einerseits die in Zusammenhang hiermit stehenden Komplikationen reduzieren, andererseits wohl den „natürlichen“ Verlauf der KHK ungünstig beeinflussen.

Für die von A. Sellmayer et al. aufgeworfene Problematik der Hausärzte haben wir vollstes Verständnis. Die Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel nach koronarer Stentimplantation muss von den Herstellerfirmen beantragt werden – die Fachgesellschaften haben hierauf keinen Einfluss. Wir können lediglich die Notwendigkeit dokumentieren. Wir stimmen voll mit A. Sellmayer et al. überein, dass der interventionelle Kardiologe die Dauer der notwendigen doppelten Plättchenhemmung festlegen muss und es nicht den Hausärzten überlässt. Der Vorschlag, dass die Krankenhäuser das Clopidogrel den Patienten für die gesamte Therapiedauer mitgeben sollten, ist grundsätzlich begrüßenswert. Wir zumindest machen es so, was allerdings durch unser Belegarztsystem erleichtert wird.

F. P. Meyer weist auf die enttäuschenden Ergebnisse der CHARISMA-Studie hin, die vor allem auf die Untergruppe der „Präventionspatienten“ zurückzuführen sind. Es scheint so zu sein, dass die Patienten umso mehr von einer doppelten Plättchenhemmung profitieren, als ein „instabiler“ Zustand mit erhöhter Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten besteht. Dies besteht nach einer Stentimplantation bis der Stent eingeheilt ist. Wann das bei den Medikamenten freisetzenden Stents der ersten Generation genau der Fall ist, bleibt ungewiss. Jeder Arzt muss sich die Frage stellen, wie lange er bei sich die duale Plättchenhemmung fortführen würde, hätte er einen Medikamenten freisetzenden Stent der ersten Generation erhalten.

H. Sons geht ein heißes Eisen an: In der Tat ist die Datenlage für die Frage „Koronarintervention oder Bypassoperation“ bei ungeschützten Hauptstammstenosen oder Drei-Gefäßerkrankungen, insbesondere bei Diabetes mellitus, bislang ungenügend. Hier muss man die Ergebnisse derzeit laufender Studien, wie SYNTAX, COMBAT und FREEDOM abwarten. Bis dahin ist es sicher nicht falsch, die genannten Patienten der Herzchirurgie zuzuführen.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Sigmund Silber F.A.C.C., F.E.S.C.
Kardiologische Praxis und Praxisklinik
Am Isarkanal 36, 81379 München
E-Mail: sigmund@silber.com

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.