

Bundesverband Niedergelassener Kardiologen (BNK)

Clopidogrel-Gabe nach Stentimplantation ein Muss!

Spätestens nach den Daten, die auf dem World Congress of Cardiology in Barcelona zur Sicherheit der Drug eluting Stents vorgestellt und auf dem TCT in Washington intensiv diskutiert wurden, ist das nach wie vor ungelöste Problem der akut auftretenden Stentthrombosen wieder in aller Munde. Zwar ist bekannt, dass der oft lebensgefährlichen Stentthrombose nach Stentimplantation durch eine duale Plättchenhemmung mit ASS plus Clopidogrel vorgebeugt werden kann, jedoch ist Clopidogrel in dieser Indikation „off-label“. Zu dieser Problematik befragten wir den Ersten Vorsitzenden des BNK, Prof. Dr. med. Sigmund Silber, München, der zu diesem Thema gemeinsam mit Kollegen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie im Deutschen Ärzteblatt Stellung bezogen hat.



Prof. Dr. med. Sigmund Silber

Herr Prof. Silber, für welche Indikationen ist Clopidogrel derzeit zugelassen und warum erfolgt dessen Gebrauch im Rahmen der Stentimplantation „off-label“?

Derzeit zugelassen ist Clopidogrel für Patienten nach einem Herzinfarkt, der wenige bis zu 35 Tage zurückliegt, nach einem ischaemischen Schlaganfall, der sich vor sieben Tagen bis sechs Monaten ereignete oder bei

nachgewiesener pAVK. Zusätzlich erfolgte die Zulassung für Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI), in Kombination mit ASS – unabhängig von einer eventuellen Stentimplantation). Seit kurzem ist Clopidogrel auch als Akuttherapie beim Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) zugelassen.

Leider besteht aber keine Zulassung für die Vor- und Nachbehandlung einer Stentimplantation, auch wurde eine Zulassung für diese Indikation nicht beantragt. Dies ist umso bedauerlicher, da eigentlich erst die antithrombotische Therapie in Form einer dualen Plättchenhemmung, d. h. die Kombination von ASS mit Ticlopidin oder Clopidogrel, es ermöglichte, dass Koronarstents verbreitet eingesetzt werden können.

Aktuell entstand jetzt hinsichtlich der Indikationen und Therapiedauer für Clopidogrel eine größere Verunsicherung. So teilten z. B. die Kassenärztlichen Vereini-

gungen den Vertragsärzten mit, dass Clopidogrel „nach Schlaganfall, Herzinfarkt und bei KHK“ nicht signifikant besser sei als ASS. Zudem wurde empfohlen auch bei gastrointestinaler Unverträglichkeit von ASS nicht auf Clopidogrel zu wechseln, sondern zusätzlich zu ASS einen Protonenpumpeninhibitor zu verordnen. Lediglich bei ASS-induziertem Asthma bronchiale oder ASS-Allergien sollte demnach Clopidogrel verordnet werden. Leider hat dies bei einigen Ärzten zu Missverständnissen mit dem Ergebnis eines erhöhten Risikos einer fehlenden oder ungenügenden Nachbehandlung mit Clopidogrel nach koronarer Stentimplantation geführt.

Wie sieht die Studienlage zum Einsatz von Clopidogrel bei koronarer Stentimplantation aus?

Für die Implantation unbeschichteter Koronarstents zeigten Studien die Überlegenheit der dualen Aggregationshemmung (ASS plus Ticlopidin) im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie mit einer um 3,1 Prozentpunkte signifikant niedrigeren kardialen Ereignisrate. Aus nachvollziehbaren (ethischen!) Gründen liegen keine Vergleichsstudien zwischen der Kombination aus ASS und Clopidogrel nach Stentimplantation mit einer alleinigen ASS-Therapie vor.

Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen zeigten sich in weiteren Studien und Registern beim Vergleich der Kombination ASS plus Ticlopidin und ASS plus Clopidogrel. Allerdings war die Verträglichkeit von Clopidogrel signifikant besser als die von Ticlopidin.

Beim Einsatz von Medikamente freisetzenden Stents (DES) ist aufgrund der verzögerten Endothelialisierung eine längere Clopidogrel-Gabe erforderlich, um das Risiko spät auftretender, akuter Stentthrombosen zu redu-

zieren. Während in großen, kontrollierten Studien mit gesicherter und hinreichend langer Clopidogrel-Gabe kein relevantes vermehrtes Auftreten später Stentthrombosen beobachtet wurde, können unter Alltagsbedingungen bei zu frühem Absetzen von Clopidogrel Stentthrombosen ein relevantes Problem darstellen. Aus den gleichen ethischen Gründen wie bei den unbeschichteten Stents existieren auch für DES keine randomisierte Studien zum Vergleich der dualen Plättchenhemmung mit einer ASS-Monotherapie.

Welche Empfehlungen zur Clopidogrel-Gabe bei Stentimplantation leiten sich aus den aktuellen Leitlinien ab?

Die aktuellsten Leitlinien zu Dosierung und Dauer der Clopidogrel-Gabe vor und nach Stentimplantation liegen von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) vor und wurden auch von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) übernommen. Bei elektiver PCI empfiehlt sich die Gabe einer einmaligen Initialdosis von 300 mg mindestens sechs Stunden vor Stentimplantation. Vergehen weniger als sechs Stunden zwischen Clopidogrelgabe und Stentimplantation, sollte eine Initialdosis von 600 mg verabreicht werden.

Die allgemeine Empfehlung für die Erhaltungsdosis zur Nachbehandlung ist 75 mg/d, wobei nach Implantation unbeschichteter Stents derzeit eine Clopidogrel-Gabe von vier Wochen zur Vermeidung einer Stentthrombose empfohlen wird. Nach der Implantation von DES sollte generell Clopidogrel zusätzlich zu ASS entsprechend den ESC-Leitlinien für mindestens sechs Monate gegeben werden. Dabei scheint die Dauer der erforderlichen Clopidogrel-Gabe auch von der Länge des gestenteten Segmentes abhängig zu sein, weil bei längeren Stentsegmenten häufiger Stentthrombosen auftreten. Bei komplexeren Stenosen mit einem höheren Risiko für eine Stentthrombose ist es daher sinnvoll, Clopidogrel länger, z. B. ein Jahr lang, zu verabreichen.

Welche Daten liegen zur Kosten-Nutzen-Relation der dualen Plättchenhemmung nach Stentimplantation vor?

Wie zuvor bereits erwähnt, führt die alleinige Gabe von ASS nach Stentimplantation verglichen mit der dualen Plättchenhemmung zu einer um 3,1 Prozentpunkte erhöhten Rate an schweren kardialen Ereignissen. Zwar wurden unter ASS plus Clopidogrel signifikant häufiger größere Blutungen als nach ASS-Monotherapie beobachtet, jedoch wurde das Risiko lebensbedrohlicher oder tödlicher Blutungen nicht erhöht.

Somit stehen für die duale Plättchenhemmung nach koronarer Stentimplantation weniger tödliche oder

schwerwiegende Ereignisse zu Buche, während tödliche oder schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Vergleich hierzu nicht zunehmen. Die Kosten-Nutzen-Abwägung spricht somit eindeutig für die duale Plättchenhemmung.

Was müsste hinsichtlich der Problematik der „off-label“- Verschreibung von Clopidogrel geschehen?

Da eine entsprechende Zulassungserweiterung für Clopidogrel unwahrscheinlich ist, wäre die eleganteste Lösung die Aufnahme in die neu eingerichtete Positivliste für „off-label“-Verschreibungen.

Bis dahin gilt für Clopidogrel nach koronarer Stentimplantation unverändert das Urteil des Bundessozialgerichts (BSG) vom 19. März 2002 (Az B 1 KR 37/00 R), wonach die Gesetzlichen Krankenkassen – nach dem im Urteil genannten Voraussetzungen – die Kosten für Clopidogrel nach koronarer Stentimplantation übernehmen müssen, da erstens die koronare Stentthrombose zu einer akuten, schwerwiegenden Erkrankung führt, die lebensbedrohlich ist oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigen kann; zweitens ist die Überlegenheit der dualen Plättchenhemmung im Vergleich zur ASS-Monotherapie nach koronarer Stentimplantation bewiesen und es gibt drittens keine therapeutische zugelassene Alternative zu Clopidogrel nach Stentimplantation.

Für Deutschland gilt es zu berücksichtigen, dass bei jährlich ca. 200.000 Patienten mit Stentimplantation die Nichtverordnung von Clopidogrel etwa 6.200 schwerwiegende und teilweise auch tödliche kardiale Ereignisse zur Folge hätte. Da bei alleiniger ASS-Gabe nach Stentimplantation ein im Vergleich zur kombinierten ASS und Clopidogrel-Gabe erhöhtes Risiko einer Stentthrombose besteht, muss entsprechend den ESC-Leitlinien die duale Plättchenhemmung bei unbeschichteten Koronarstents für einen Monat und nach DES für mindestens sechs Monate oder länger verabreicht werden.

Den Patienten die Leitlinien-gerechte Gabe von Clopidogrel vorzuenthalten stellt ein grobes ärztliches Fehlverhalten dar! ○

Herr Prof. Silber, haben Sie vielen Dank für das Gespräch!

Prof. Dr. med. Sigmund Silber

F.A.C.C., F.E.S.C.

1. Vorsitzender des Bundesverbandes Niedergelassener Kardiologen e.V. (BNK)

Kardiologische Praxis und Praxisklinik

Am Isarkanal 36

81379 München

Literatur

*Silber, S; Böhm, M; Gottwik, M; Borggrefe, M; Dietz, R
Dtsch Arztebl 2006;
103(43): A 2863–8*