

ÜBERSICHT

Akutes Herzinfarkttrisiko bei mangelnder Clopidogrelgabe nach koronarer Stentimplantation

Sigmund Silber, Michael Böhm, Martin Gottwik, Martin Borggrefe, Rainer Dietz

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Die akute Stentthrombose nach Stentimplantation ist eine lebensbedrohende Komplikation, der durch eine duale Plättchenhemmung (ASS plus Clopidogrel) vorgebeugt werden kann. Clopidogrel ist aber bei einer Stentimplantation nicht zugelassen („off-label use“).

Methoden: Diskussion von ausgewählter Literatur, Leitlinien und Therapiehinweisen der Kassenärztlichen Vereinigungen.

Ergebnisse: Therapiehinweise haben Patienten nach koronarer Stentimplantation potenziell gefährdet. Bei alleiniger ASS-Gabe nach Stentimplantation besteht ein um 3,1 Prozentpunkte erhöhtes Risiko einer Stentthrombose (also für einen von 32 gestenteten Patienten).

Diskussion: Entsprechend den PCI-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) muss die duale Plättchenhemmung bei unbeschichteten Koronarstents für einen Monat und nach Medikamenten freisetzenden Stents für mindestens sechs Monate und in Abhängigkeit von der Koronar Anatomie oft für mindestens zwölf Monate verabreicht werden. Dtsch Arztebl 2006; 103(43): A 2863–8.

Schlüsselwörter: koronare Herzkrankheit, Clopidogrel, Angioplastie, Thrombose, Off-label-Therapie

SUMMARY

RISK OF MYOCARDIAL INFARCTION FOLLOWING CORONARY STENT IMPLANTATION WITHOUT ADEQUATE CLOPIDOGREL TREATMENT

Introduction: The most dreaded complication following stent implantation is acute stent thrombosis, which can be avoided in most cases by dual platelet inhibition (ASA and clopidogrel). In Germany, however, clopidogrel is not approved for this indication (off-label use). **Methods:** Selective literature search, guidelines and treatment recommendations produced by health insurance funds. **Results:** Several recent recommendations have endangered patients undergoing coronary stent implantation in the post procedure period. ASA monotherapy resulted in an increased absolute risk of 3.1 per cent for stent thrombosis (i.e. for one out of 32 stented patients). **Discussion:** According to the PCI Guidelines of the European Society of Cardiology, dual platelet inhibitors must be administered for one month after implantation of a bare metal coronary stent. For drug-eluting stents this must be extended to at least six months and often for at least twelve months, depending on the coronary anatomy.

Dtsch Arztebl 2006; 103(43): A 2863–8.

Key words: coronary artery disease, clopidogrel, angioplasty, thrombosis, off-label use

Die perkutane Koronarintervention (PCI, PTCA) schließt heute in der Regel eine Stentimplantation ein: In Deutschland erfolgt eine Stentimplantation bei etwa 80 Prozent aller Koronarinterventionen (e1). In den PCI-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) ist die Stentimplantation sowohl in nativen Koronararterien als auch in venösen Bypassgefäßen für De-novo-Stenosen oder Verschlüsse jeweils mit dem höchsten Empfehlungsgrad (IA) versehen (1).

Koronarstents bestehen meist entweder aus reinem oder beschichtetem Edelstahl oder Kobalt-Chrom-Legierungen und stellen somit bei der Implantation einen thrombogenen Fremdkörper dar, der erst nach seiner vollständigen Endothelialisierung nicht mehr thrombogen ist. Die am meisten gefürchtete Komplikation nach Stentimplantation ist die akute, subakute oder späte Stentthrombose (*Abbildung*), die – vor allem wenn sie nach der Entlassung auftritt – häufig zum Tode führt.

Zur Überbrückung der Einheilungsphase, das heißt zur Vermeidung eines plötzlich auftretenden, thrombotischen Stentverschlusses mit daraus resultierendem Herzinfarkt, steht die antithrombotische Therapie im Vordergrund der Nachbehandlung. Bei einer Basistherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) erwies sich die zusätzliche Gabe von Antikoagulantien (Heparin, Marcumar) als nicht ausreichend wirksam (2), sodass zunächst Koronarstents nur in Notfallsituationen (Dissekat mit drohendem, akuten Gefäßverschluss) eingesetzt wurden. Erst die duale Plättchenhemmung, das heißt die Kombination von ASS mit einem Thienopyridinderivat (Ticlopidin oder Clopidogrel) konnte hier den Durchbruch erzielen, sodass heute Koronarstents zur Verbesserung des Akut- und Langzeitergebnisses, das heißt zur sofortigen Stabilisierung und zur Vermeidung einer „Schrumpfung“ des Koronargefäßes, verbreitet eingesetzt werden können.

Clopidogrel ist aber für die Vor- und Nachbehandlung einer Stentimplantation nicht zugelassen (e2), zumal eine Zulassung für diese Indikation auch nicht beantragt wurde. Die zugelassenen und in der Fachinformation empfohlenen Indikationen für Clopidogrel leiten sich vor allem aus der CAPRIE-Studie (3) ab. Die Anwendung ist zugelassen für Patienten nach einem Herzinfarkt, der wenige bis zu 35 Tage zurückliegt, nach einem ischämischem Schlaganfall, der sich vor sieben Tagen bis sechs Monaten ereignete oder bei nachgewiese-

Kardiologische Gemeinschaftspraxis und Praxisklinik, München (Prof. Dr. med. Silber)

Innere Medizin III, Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes (Prof. Dr. med. Böhm)

Medizinische Klinik B, Klinikum Nürnberg Süd (Prof. Dr. med. Gottwik)

I. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim (Prof. Dr. med. Borggrefe)

Medizinische Klinik Schwerpunkt Kardiologie, Campus Virchow-Klinikum und Campus Berlin-Buch Charité – Universitätsmedizin Berlin (Prof. Dr. med. Dietz)

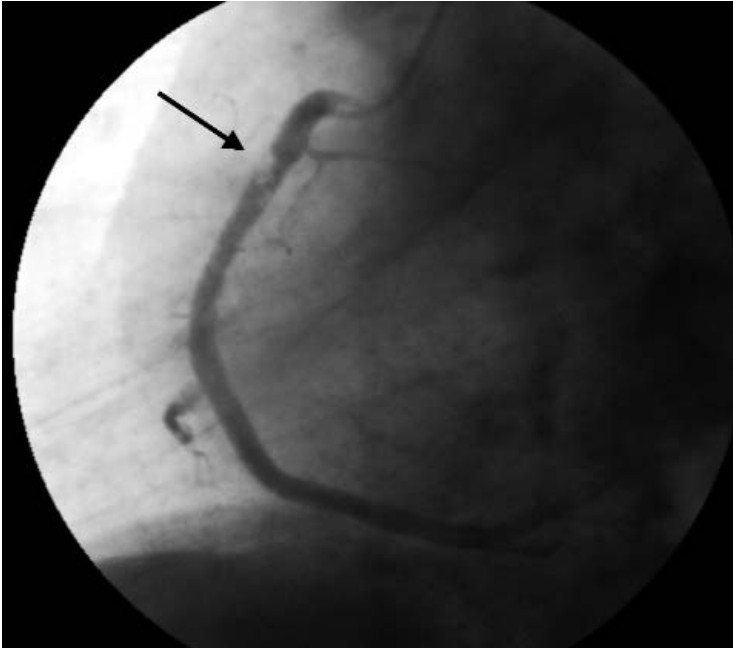


Abbildung
Koronarangiographisches Bild einer akut aufgetretenen, späten Koronarthrombose der proximalen rechten Koronararterie. Nach einem auswärts durchgeführten Thrombolyseversuch erkennt man noch die bestehende, unregelmäßige Kontrastmittelausparung im Stentbereich, bedingt durch die Thromben im Stent. Der Sirolimus freisetzende Stent (ohne Polymer) wurde acht Monate zuvor implantiert. Eine Woche nach dem dann erfolgten Absetzen von Clopidogrel ereignete sich der akute Hinterwandinfarkt aufgrund der plötzlichen Stentthrombose.

ner peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Zusätzlich erfolgte die Zulassung für Clopidogrel aufgrund der CURE-Studie (4) für Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (instabile Angina pectoris oder „non-Q-wave“-Myokardinfarkt, Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung [NSTEMI]) in Kombination mit ASS – unabhängig von einer eventuellen Stentimplantation (5). Ferner untersuchte man Clopidogrel bei Patienten mit kurz zurückliegendem ischämischen Schlaganfall oder TIA (MATCH-Studie [6]). Weitere wichtige Daten zur Verhinderung atherothrombotischer Ereignisse hat die CHARISMA-Studie geliefert (7).

In Bezug auf Indikationen und Therapiedauer für Clopidogrel besteht große Unsicherheit. Vor dem Hintergrund des zunehmenden Kostendrucks im Gesundheitswesen teilten die Kassenärztlichen Vereinigungen den Vertragsärzten mit, dass Clopidogrel „nach Schlaganfall, Herzinfarkt und bei KHK“ nicht signifikant besser sei als ASS (e3). Auch bei gastrointestinaler Unverträglichkeit von ASS empfehlen die Kassenärztlichen Vereinigungen, nicht auf Clopidogrel zu wechseln, sondern einen Protonenpumpeninhibitor zusätzlich zu ASS zu verordnen (e4). Clopidogrel sollte lediglich bei ASS-induziertem Asthma bronchiale oder ASS-Allergien verschrieben werden (e3). Dies hat bei den Vertragsärzten, die an die Arzneimittelrichtlinien und somit an die Wirtschaftlichkeit einer Arzneitherapie gebunden und der Möglichkeit von Regressforderungen ausgesetzt sind, zu Missverständnissen geführt. Das Ergebnis ist ein erhöhtes Risiko einer fehlenden oder ungenügenden Nachbehandlung mit Clopidogrel nach koronarer Stentimplantation.

Die vorliegende Arbeit behandelt ausdrücklich nicht die Nutzenbewertung von Clopidogrel versus ASS in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen und auch nicht die Nutzenbewertung der Kombinationstherapie von ASS plus Clopidogrel versus Monotherapie

mit ASS beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebungsmyokardinfarkt (e5–e7). Die Autoren diskutieren ausschließlich die Bedeutung von Clopidogrel nach koronarer Stentimplantation. Die Literatursuche erfolgte über Medline (Suchbegriff: Clopidogrel und Stentthrombose) für den Zeitraum der vergangenen zehn Jahre mit selektiver Aufarbeitung der Literatur durch die Autoren.

Pharmakologie

Der Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel ist ein Adenosindiphosphat(ADP)-Antagonist aus der Klasse der Thienopyridine. Die zuerst verwendete Substanz aus dieser Klasse, Ticlopidin, wird wegen auftretender Leuko- und Thrombopenien nur noch ausnahmsweise verordnet. Thienopyridine blockieren selektiv die Bindung von ADP an seine Rezeptoren auf Thrombozyten und verhindern somit die ADP-induzierte Vernetzung der Thrombozyten über den Glykoprotein (GP)-IIb/IIIa-Rezeptorkomplex. Die Eliminationshalbwertszeit von Clopidogrel beträgt circa 8 h. Aufgrund einer irreversiblen Bindung an den Rezeptor dauert es circa fünf bis sieben Tage nach Absetzen von Clopidogrel, bis sich die Thrombozytenfunktion wieder normalisiert. Zur Erzielung eines raschen Wirkungseintrittes wird eine einmalige Initialdosis von 300 oder 600 mg empfohlen (Tabelle). Die Erhaltungsdosis beträgt 75 mg täglich (1 Tablette täglich). Clopidogrel wirkt mit ASS (einem Cyclooxygenasehemmer) synergistisch (Grafik).

Koronare Stentimplantation

Unbeschichtete Koronarstents

In zwei randomisierten, kontrollierten Studien wurde die Überlegenheit der dualen Aggregationshemmung (ASS plus Ticlopidin) im Vergleich zur ASS-Monotherapie dokumentiert: So reduzierte sich nach koronarer Stentimplantation die Rate kardiovaskulärer Ereignisse unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur ASS-Monotherapie signifikant von 3,9 Prozent auf 0,8 Prozent (8) beziehungsweise von 3,6 Prozent auf 0,5 Prozent (2) um jeweils 3,1 Prozentpunkte (also für einen von 32 gesteteten Patienten). Es gibt keine randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien zum Wirkungsnachweis einer ASS-Clopidogrel-Kombinationstherapie nach Stentimplantation im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie; sie wären aufgrund des heutigen Wissensstands unethisch.

Die Kombinationstherapie ASS plus Ticlopidin erwies sich hinsichtlich der dualen Plättchenhemmung der Gabe von ASS plus Marcumar in drei randomisierten Studien als überlegen (9–11). Die Kombination ASS plus Ticlopidin versus ASS plus Clopidogrel wurde in drei weiteren randomisierten Studien und mehreren Registern sowie Metaanalysen an 13 062 Patienten verglichen: Zwischen beiden Kombinationstherapien ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen (0,9 bis 9,1 Prozent für ASS plus Ticlopidin und 1,2 bis 6,2 Prozent für ASS plus Clopidogrel). Im Vergleich zur erstgenannten Kombina-

tion war die Verträglichkeit von ASS mit Clopidogrel signifikant besser (e8-e14). Unter dualer Plättchenhemmung beträgt heute die Rate an Stentthrombosen bei unbeschichteten Stents circa ein Prozent (12). Das Blutungsrisiko war in STARS in der Gruppe mit ASS plus Ticlopidin im Vergleich zur ASS-Monotherapie signifikant erhöht (2), in einer anderen, kleineren Studie dagegen nicht (8). In einem Beobachtungszeitraum von drei bis zwölf Monaten war kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Blutungskomplikationen bei der dualen Plättchenhemmung mit Clopidogrel im Vergleich zur ASS-Monotherapie ersichtlich (5).

Medikamente freisetzende Koronarstents

Die durch eine Intimahyperplasie („Gewebswucherung“ als Ausdruck einer Fremdkörperreaktion) hervorgerufene In-Stent-Restenose war jahrelang das Hauptproblem der PCI mit Stentimplantation. Sie führte zu einer beträchtlichen Zahl von Wiedereingriffen mit hohen Folgekosten. Eine klinisch relevante Verbesserung erbrachte erst die intrakoronare Kurzzeitbestrahlung (Brachytherapie) stenosierter Stents (13), die dann von den Medikamenten freisetzenden Koronarstents („drug-eluting stents“, DES) abgelöst wurde (14). Beiden gemeinsam ist das antiproliferative Therapiekonzept, sei es durch eine kurzzeitige intrakoronare Strahlentherapie oder durch die lokale Freisetzung proliferationshemmender Substanzen (zum Beispiel Sirolimus, Paclitaxel, Zotarolimus) (15). Das antiproliferative Konzept der Medikamente freisetzenden Stents ist eine medizinische, potenziell Kosten sparende Innovation, mit der stationäre Aufenthalte vermieden werden können. Jedoch ist aufgrund der verzögerten Endothelialisierung, in Analogie zur Brachytherapie, eine verlängerte Gabe von Clopidogrel notwendig (16). So besteht bei zu kurzer Nachbehandlung mit Clopidogrel die Gefahr spät auftretender, akuter Stentthrombosen: Während einerseits in den großen randomisierten Studien, aufgrund der üblicherweise strengen Patientenführung mit gesichert verlängerter Clopidogrelgabe, kein vermehrtes Auftreten von späten Stentthrombosen beobachtet wurde (1, e15, e16), gab es andererseits Berichte, dass unter Alltagsbedingungen bei zu frühem Absetzen von Clopidogrel Stentthrombosen ein relevantes Problem darstellen (17, e17–e21). In Einzelfällen wurden auch „sehr späte“ akut auftretende Stentthrombosen nach über einem Jahr bei Sirolimus als auch bei Paclitaxel freisetzenden Stents beschrieben (18, 19).

Randomisierte Studien zum Vergleich der dualen Plättchenhemmung versus ASS-Monotherapie für Medikamente freisetzende Stents in

Analogie zu den unbeschichteten Stents liegen nicht vor. Diese wären ebenfalls wegen der hohen Thrombo- serate unethisch: Eine Stentthrombose führt bei 80 Prozent der Patienten zu einem Herzinfarkt (e22), die Mortalität von (späten) Stentthrombosen beträgt 45 Prozent (17).

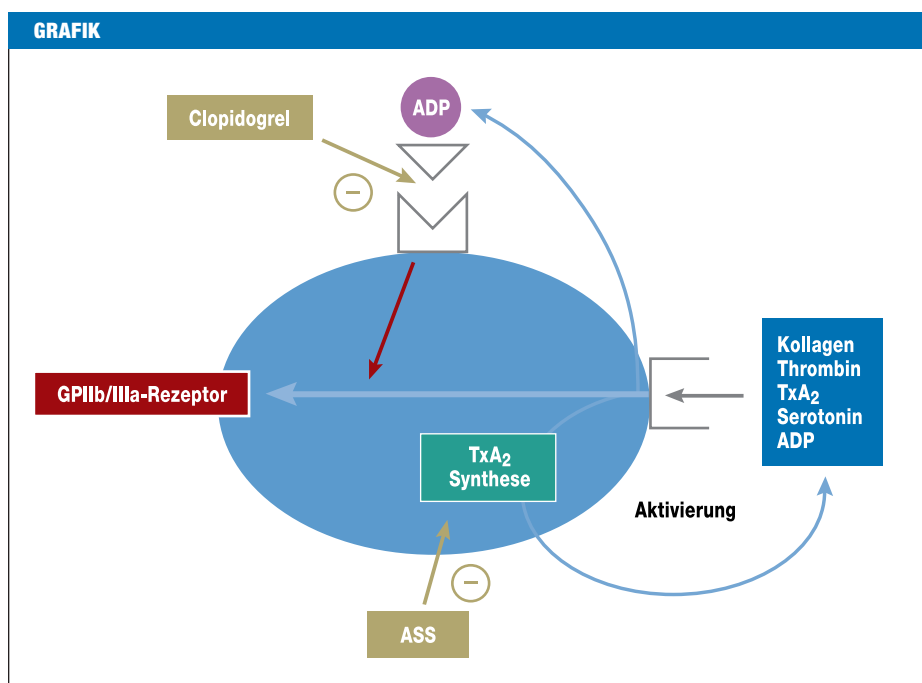
Leitlinienorientierte Empfehlungen

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie hat die aktuellsten Leitlinien zu Dosierung und Dauer der Clopidogrelgabe vor und nach Stentimplantation publiziert (Tabelle), die auch von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) übernommen wurden.

Vor der geplanten Stentimplantation

Die Geschwindigkeit des Eintritts der maximalen Clopidogrelwirkung hängt von der Initialdosis ab: 600 mg (acht Tabletten) wirken schneller als 300 mg (vier Tabletten) (20). Die Gabe einer initialen Einmal- dosis von 600 mg ist sicher (e23). Die Geschwindig- keit des Eintritts der Maximalwirkung kann durch eine weitere Erhöhung der Initialdosis (900 mg) nicht mehr gesteigert werden (e24). Bei elektiver PCI empfiehlt sich die Gabe einer einmaligen Initialdosis von 300 mg mindestens sechs Stunden vor der Stentimplantation (e25). Vergehen weniger als sechs Stunden zwischen Clopidogrelgabe und Stentimplantation, sollte eine Initialdosis von 600 mg, wenn möglich mindestens 2 h zuvor, verabreicht werden (e23, e26, e27). Clopidogrel wird zunehmend als Soforttherapie beim Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) eingesetzt. Dies erfolgt aufgrund neuerer Studienergebnisse, und zwar unabhängig von einer eventuellen Stentimplanta- tion, also auch bei folgender Thrombolyse. Für diese neue Indikation ist Clopidogrel seit kurzem zugelassen. (e28–e30).

Unterschiedliche Wirkmechanismen von ASS und Clopidogrel. Die Thrombozyten-hemmenden Eigenschaften von Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel sind komplementär, weil ASS überwiegend über eine Inhibition der Cyclooxygenase, Clopidogrel aber überwiegend über eine Hemmung von Adenosindiphosphat (ADP) wirken. TxA₂, Thromboxan A₂



TABELLE

Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC)

Indikation	Dauer	Empfehlungsgrad
Vorbehandlung für geplante PCI bei stabiler KHK	Einmalige Initialdosis von 300 mg mindestens 6 Stunden vor PCI, am besten am Tag zuvor	IC
Vorbehandlung für primäre PCI bei STEMI, Sofort-PCI bei NSTEMI-ACS oder ad hoc PCI bei stabiler KHK	Einmalige Initialdosis von 600 mg, sobald wie möglich, am besten mindestens 2 Stunden zuvor	IC
Nachbehandlung von unbeschichteten Stents	1 x 75 mg/d für 3 bis 4 Wochen	IA
Nachbehandlung von Medikamenten freisetzenden Stents (DES)	1 x 75 mg/d für mindestens 6 Monate, evtl. auch 1 Jahr oder länger bei komplexen und/oder langen Stenosen, kleine Gefäße	IC

Evidenzbasierte Gabe von Clopidogrel (zusätzlich zu ASS, 1 x 100 mg) in Abhängigkeit vom Stenttyp, klinischer Situation und Koronarmorphologie (1). Der Empfehlungsgrad ergibt sich aus der Empfehlungs-kategorie (I, II) und dem Evidenzgrad (A, B, C): Empfehlungskategorie I: Gute Evidenz und/oder allgemeine Akzeptanz, dass diese Maßnahme nützlich und effektiv ist; Evidenzgrad A: Daten aus mehreren randomisierten Studien oder Metaanalysen; Evidenzgrad B: Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren nicht randomisierten Studien oder Registern; Evidenzgrad C: Expertenkonsensus ist wesentliche Grundlage. PCI, perkutane Koronarintervention; STEMI, Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung; NSTEMI-ACS, akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung.

Nach Stentimplantation

Die allgemeine Empfehlung als Erhaltungsdosis zur Nachbehandlung ist 75 mg/d. Die Dauer der Nachbehandlung richtet sich in erster Linie nach dem Stenttyp, der die Geschwindigkeit einer Endothelialisierung bestimmt (Tabelle).

Nach der Implantation unbeschichteter Stents

Es gibt keinen wissenschaftlichen Beleg, die Dauer der Clopidogreleinnahme über vier Wochen hinaus zur Vermeidung einer Stentthrombose zu empfehlen (1). Die nach Implantation unbeschichteter Stents beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI-ACS) für neun bis zwölf Monate empfohlene Gabe von Clopidogrel beruht auf der CURE-Studie und dient nicht der Vermeidung einer Stentthrombose, sondern der Vermeidung von atherothrombotischen Gefäßkomplikationen im Allgemeinen. Die verlängerte Clopidogrelgabe nach NSTEMI-ACS bezieht sich also nicht auf die gestenteten Koronarsegmente (1, 4). Kosten-Nutzen-Analysen für die Gabe von Clopidogrel über ein Jahr nach Implantation eines unbeschichteten Stents liegen für die USA vor, sind aber auf Deutschland nicht übertragbar (e31).

Nach der Implantation Medikamente freisetzender Stents

Nach der Implantation Medikamente freisetzender Stents sollte Clopidogrel zusätzlich zu ASS entsprechend den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (Tabelle) für mindestens sechs Monate gegeben werden (1) – auch wenn in manchen Herstellerempfehlungen der Firmen geringere Zeiträume genannt werden. Die erst kürzlich vorgestellte BASKET-LATE-Studie unterstützt zusätzlich die ESC-Leitlinien (21).

Eine unterschiedliche Empfehlung, wie zum Beispiel drei Monate für Cypher und sechs Monate für Taxus (e32), ist wissenschaftlich nicht exakt untersucht, für die behandelnden Ärzte möglicherweise verwirrend und birgt das Risiko einer beispielsweise nur dreimonatigen Verschreibung von Clopidogrel für Paclitaxel freisetzende Stents. Die Dauer der erforderlichen Clopidogrelgabe nach DES scheint auch von der Länge des gestenteten Segmentes abhängig zu sein, weil bei längeren Stentsegmenten häufiger Stentthrombosen beobachtet wurden (22). Bei komplexeren Stenosen, wie Bifurkationsstenosen, die mit einem höheren Risiko einer Stentthrombose behaftet sind, ist es sinnvoll, Clopidogrel länger, zum Beispiel ein Jahr lang, zu verabreichen (23, e18). Die optimale Dauer der dualen Plättchenaggregationshemmung bei PCI mit DES von ungeschützten Hauptstammstenosen ist derzeit nicht bekannt.

Inwieweit bei ASS-Resistenz Clopidogrel lebenslang gegeben werden muss, bedarf weiterer Untersuchungen (24, e33-e35). Ob bei vermutetem geringeren Ansprechen auf Clopidogrel (e36-e38) die doppelte Erhaltungsdosis besser wirkt, ist noch unklar. Bei Patienten, die eine strikte Dauermedikation benötigen, bei Patienten mit geplanter, baldiger Operation oder bei Patienten mit vermutlich schlechter Einnahmetreue für Tabletten, sollte nach Möglichkeit ein unbeschichteter Stent bevorzugt werden. Alternativ kommt als Ersatz für einen Medikamente freisetzenden Stent der über eine aktive Anreicherung endothelialer Progenitorzellen beschichtete Stent in Betracht, der die Endothelialisierung nicht verzögert, sondern sogar beschleunigt (25)

Risikoabwägung der Clopidogrelgabe nach Stentimplantation

Aus den eingangs genannten randomisierten, kontrollierten Studien (2, 8) geht hervor, dass die alleinige Gabe von ASS nach Stentimplantation zu einer um 3,1 Prozentpunkte erhöhten Rate an fatalen (Herzod) und schweren (Herzinfarkt) Ereignissen führt als die duale Plättchenhemmung. Demgegenüber steht das zusätzliche Risiko einer unerwünschten Arzneimittelwirkung durch Clopidogrel: In der CAPRIE-Studie erhöhte Clopidogrel im Vergleich zu ASS unter den schweren unerwünschten Wirkungen lediglich das Auftreten eines Exanthems signifikant um 0,16 Prozentpunkte (von 0,1 Prozent auf 0,26 Prozent) (3). Die Häufigkeit schwerer Blutungen betrug in der Clopidogrel-Gruppe 1,38 Prozent und in der ASS Gruppe 1,55 Prozent (3). In der CURE-Studie gab es signifikant häufiger größere Blutungen unter der Kombinationstherapie ASS plus Clopidogrel als nach ASS-Monotherapie (3,7 versus 2,7 Prozent) (4). Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungen traten dagegen nicht häufiger auf. Auch in der CHARISMA-Studie waren lebensbedrohliche, intrakranielle oder tödliche Blutungen bei dualer Plättchenhemmung im Vergleich zur ASS-Monotherapie nicht signifikant unterschiedlich (7). Thrombozytopenien, Neutropenien, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura sowie eine Form der erworbenen Hämophilie A wurden in Einzelfällen beschrieben (e39, e40). Somit verhindert die dua-

le Plättchenhemmung nach koronarer Stentimplantation bei 3,1 Prozent der Patienten tödliche oder schwerwiegende Ereignisse, wohingegen tödliche oder schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch die zusätzliche Gabe von Clopidogrel nicht zunehmen. Die Kosten-Nutzen-Relation liegt somit eindeutig auf der Seite der dualen Plättchenhemmung.

Auf Deutschland übertragen bedeutet dies, dass bei den jährlich etwa 200 000 Patienten mit Stentimplantation (e1) bei Nichtverordnung von Clopidogrel (aufgrund des „off-label“-Gebrauchs), mit etwa 6 200 schwerwiegenden Komplikationen, auch mit Todesfolge, zu rechnen ist. Somit gefährdet die fehlende beziehungsweise zu kurze Verordnung von Clopidogrel die Patientensicherheit nach koronarer Stentimplantation und stellt nach Ansicht der Autoren einen ärztlichen Kunstfehler dar.

Problematik der „off-label“- Verschreibung von Clopidogrel

In einer Entscheidung des Bundessozialgerichts vom 19. März 2002 (Az B 1 KR 37/00 R) zur Verordnung eines Arzneimittels außerhalb seines Zulassungsbereiches („off-label use“) wurde eingeräumt, dass unter bestimmten Voraussetzungen die gesetzlichen Krankenkassen die Verschreibung von Medikamenten auch außerhalb zugelassener Indikationen übernehmen müssen, wenn folgende Voraussetzungen gegeben sind:

- a) Es muss eine schwerwiegende (lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende) Erkrankung vorliegen.
- b) Es müssen wissenschaftlich fundierte Hinweise auf die zu erwartende Wirksamkeit vorliegen und eine begründete Aussicht bestehen, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg erzielt werden kann.
- c) Eine therapeutische Alternative ist nicht verfügbar.
- ad a) Die koronare Stentthrombose führt zu einer akuten, schwerwiegenden Erkrankung, die lebensbedrohlich ist oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigen kann (Herzinfarkt).
- ad b) Die Überlegenheit der dualen Plättchenhemmung im Vergleich zur ASS-Monotherapie nach koronarer Stentimplantation ist bewiesen.
- ad c) Eine therapeutische zugelassene Alternative zu Clopidogrel nach Stentimplantation gibt es nicht. Für diese Indikation ist Ticlopidin ebenfalls nicht zugelassen und hat potenziell gravierende Nebenwirkungen.

Weil von einem Erweiterungsantrag der Zulassung für Clopidogrel nach koronarer Stentimplantation durch den Arzneimittelhersteller nicht ausgegangen werden kann, gäbe es in Analogie zum 5-Fluorouracil, dem ersten Medikament, das in die Positivliste des Gemeinsamen Bundesausschusses zur „off-label“-Verschreibung aufgenommen wurde, eine einfache und rasche Lösung – nämlich die Aufnahme von Clopidogrel für die Indikation nach koronarer Stentimplantation in die Positivliste für „off-label“-Verschreibungen. Dann könnte Clo-

pidogrel auf Kassenrezept nach koronarer Stentimplantation ohne für die Patienten lebensgefährdenden bürokratischen Verzögerungen verordnet werden. Bis dahin gilt für Clopidogrel nach koronarer Stentimplantation unverändert das erwähnte BSG-Urteil, wonach die gesetzlichen Krankenkassen die Kosten für Clopidogrel nach koronarer Stentimplantation übernehmen müssen.

Die Verordnung von Clopidogrel nach koronarer Stentimplantation ist auf europäischer Ebene leitlinienorientiert und darf nicht durch Arzneimittelbudgetierungen gefährdet werden. Den Patienten im kritischen Intervall nach Stentimplantation, also der Zeit bis zur vollständigen Endothelialisierung, Clopidogrel vorzuenthalten, stellt grob ärztliches Fehlverhalten dar.

Interessenkonflikt

Prof. Böhm hat finanzielle Verbindungen zu folgenden Firmen: Abbott, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Berlin Chemie, BristolMyersSquibb, Cardiovascular Therapeutic, Kohl Pharma, Medtronic, Merk, Mitsubishi Pharma Co. MSD, Novartis, Pfizer, Hoffmann-La Roche, Schwarz Pharma, Sankyo, Sanofi Aventis, Servier, Takeda. Die anderen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien der International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht 6. 2. 2006, revidierte Fassung angenommen 14. 8. 2006

LITERATUR

1. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al.: Guidelines for percutaneous coronary interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. *Eur Heart J*, 2005; 26: 804–47.
2. Leon MB, Baim DS, Popma JJ et al.: A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators (STARS). *N Engl J Med*, 1998; 339: 1665–71.
3. CAPRIE: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996; 348: 1329–39.
4. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK: 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.
5. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al.: 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.
6. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al.: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004; 364: 331–7.
7. 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: 1706–17.
8. 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.
9. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A et al.: A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 1996; 334: 1084–9.
10. Bertrand ME, Legrand V, Boland J et al.: 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.
11. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ et al.: Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent im-

- plantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation*, 1998; 98: 2126–32.
12. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK et al.: Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*, 2001; 103: 1967–71.
 13. Silber S, von Rottkay P, Lössl P et al.: Sicherheit und Durchführbarkeit der intrakoronaren Brachytherapie mit dem Novoste™-System im Rahmen von internationalen Multicenter-Studien. *Z Kardiol*, 2000; 89: 323–9.
 14. Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT: Coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 2006; 354: 483–95.
 15. Silber S: Antiproliferativ beschichtete Stents und intrakoronare Brachytherapie: Gemeinsamkeiten und Unterschiede. *Z Kardiol*, 2002; 91: 443–57.
 16. Waksman R, Ajani AE, Pinnow E et al.: Twelve versus six months of clopidogrel to reduce major cardiac events in patients undergoing gamma-radiation therapy for in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent restenosis Trial (WRIST) 12 versus WRIST PLUS. *Circulation*, 2002; 106: 776–8.
 17. 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.
 18. McFadden EP, Stabile E, Regar E et al.: Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*, 2004; 364: 1519–21.
 19. Feres F, Costa JR Jr., Abizaid A: Very late thrombosis after drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006; 68: 83–8.
 20. Müller I, Seyfarth M, Rüdiger S et al.: Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart*, 2001; 85: 92–3.
 21. Pfisterer ME: BASKET LATE Trial. late breaking trials, Jahrestagung des American College of Cardiology, ACC, Atlanta, März, 2006.
 22. Moreno R, Fernandez C, Hernandez R et al.: Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 954–9.
 23. Cosgrave J, Agostoni P, Ge L et al.: Clinical outcome following aleatory implantation of Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents in complex coronary lesions. *Am J Cardiol*, 2005; 96: 1663–8.
 24. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E et al.: Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2006; 97: 38–43.
 25. Aoki J, Serruys PW, van Beusekom H et al.: Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 1574–9.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Sigmund Silber
 Kardiologische Gemeinschaftspraxis und Praxisklinik
 Am Isarkanal 36, 81379 München
 E-Mail: sigmund@silber.com

ÜBERSICHT

Herzinfarkttrisiko bei mangelnder Clopidogrelgabe nach koronarer Stentimplantation

Sigmund Silber, Michael Böhm, Martin Gottwik, Martin Borggreffe, Rainer Dietz

LITERATUR INTERNET

- e1. van Buuren F, Horstkotte D: 21. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Clin Res Cardiol*, 2006; 95: 383–87.
- e2. Silber S: "Off-Label" Verschreibung von Clopidogrel nach Stentimplantation: verzichtbar oder zwingend? *Herz*, 2003; 28: 65–71.
- e3. KVB: Arzneimittel im Blickpunkt: Clopidogrel. http://www.kvb.de/servlet/PB/show/1006375/Arzneimittel-im-Blickpunkt-2-2005--Beilage_AAI_RTM.pdf, 2005.
- e4. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, Hui AJ, Wu JC, Leung WK, Lee VW, Lee KK, Lee YT, Lau JY, To KF, Chan HL, Chung SC, Sung JJ: Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*, 2005; 352: 238–44.
- e5. IQWiG: Berichtsplan zum Bericht: Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen [Auftrag A04-01A] http://www.iqwig.de/de/auftraege/arzneimittel/_Auftragsliste.html, 2005.
- e6. IQWiG: Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure versus Monotherapie mit Acetylsalicylsäure beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebungs-Myokardinfarkt [A04/01-B] http://www.iqwig.de/de/auftraege/arzneimittel/_Auftragsliste.html, 2005.
- e7. Jones L, Griffin S, Palmer S, Main C, Orton V, Sculpher M, Sudlow C, Henderson R, Hawkins N, Riemasma R: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of clopidogrel and modified-release dipyridamole in the secondary prevention of occlusive vascular events: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2004; 8: iii–iv, 1–196.
- e8. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators FT: 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 (CLAS-SICS). *Circulation*, 2000; 102: 624–9.
- e9. 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.
- e10. 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.
- e11. 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.
- e12. 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: 2364–66.
- e13. Berger PB: Clopidogrel instead of ticlopidine after coronary stent placement: is the switch justified? *Am Heart J*, 2000; 140: 354–8.
- e14. 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.
- e15. Bavy AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Bhatt DL: What is the risk of stent thrombosis associated with the use of paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention?: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 941–6.
- e16. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ: A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet*, 2004; 364: 583–91.
- e17. Takano M, Mizuno K: Late coronary thrombosis in a sirolimus-eluting stent due to the lack of neointimal coverage. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1133.
- e18. Ge L, Airolidi F, Iakovou I, Cosgrave J, Michev I, Sangiorgi GM, Montorfano M, Chieffo A, Carlino M, Corvaja N, Colombo A: Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilation. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 613–20.
- e19. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, Ho KK, Cohen DJ, Garcia LA, Cutlip DE, Carrozza JP Jr.: Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation*, 2004; 109: 1930–2.
- e20. Silber S, Colombo A, Banning A, Hauptmann KE, Drzewiecki J, Grube E, Koglin J, Russel ME: TAXUS II: Prolonged Clinical Follow-Up after Thienopyridine Withdrawal. *JACC (abstr)*, 2005; Suppl A, 45: 34A.
- e21. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, Messenger JC, Khanal S, Peterson ED, Bach RG, Krumholz HM, Cohen DJ: 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.
- e22. Wenaweser P, Rey C, Eberli FR, Togni M, Tuller D, Locher S, Remondino A, Seiler C, Hess OM, Meier B, Windecker S: Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1180–7.
- e23. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G: Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation*, 2005; 111: 2099–106.
- e24. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A: Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation*, 2005; 112: 2946–50.

- e25. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ: Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002; 288: 2411–20.
- e26. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, Bestehorn HP, Büttner HJ, Neumann FJ: Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2005; 111: 2560–4.
- e27. Kandzari DE, berger PB, Kastrati A, Steinhubl S, Mehilli J, Dotzer F, ten Berg JM, Neumann FJ, Bollwein H, Dirschinger J, Schömig A: Influence of Treatment Duration With a 600-mg Dose of Clopidogrel Before Percutaneous Coronary Revascularization. *JACC*, 2004; 44: 2133–6.
- e28. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E: Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1179–89.
- e29. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Lewis BS, Murphy SA, McCabe CH, Braunwald E: Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*, 2005; 294: 1224–32.
- e30. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS: Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial (COMMIT/CCS-2). *Lancet*, 2005; 366: 1607–21.
- e31. Beinart SC, Kolm P, Veledar E, Zhang Z, Mahoney EM, Bouin O, Gabriel S, Jackson J, Chen R, Caro J, Steinhubl S, Topol E, Weintraub WS: Long-term cost effectiveness of early and sustained dual oral antiplatelet therapy with clopidogrel given for up to one year after percutaneous coronary intervention results: from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 761–9.
- e32. Smith SC Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW Jr., Jacobs AK, Kern MJ, King SB, 3rd, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Smith SC Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B: ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention-Summary Article A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 216–35.
- e33. Wenaweser P, Dorffler-Melly J, Imboden K, Windecker S, Togni M, Meier B, Haeblerli A, Hess OM: Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 1748–52.
- e34. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ: Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J*, 2006; 27: 647–54.
- e35. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE: Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 986–93.
- e36. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, Yoho JA, Hayes K, Fissaha MZ, Tantry US: Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 1827–32.
- e37. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C: Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 1157–64.
- e38. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada J, DeLao T, Bray PF, Kleiman NS: Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 27–33.
- e39. Manor SM, Guillory GS, Jain SP: Clopidogrel-induced thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome after coronary artery stenting. *Pharmacotherapy*, 2004; 24: 664–7.
- e40. Haj M, Dasani H, Kundu S, Mohite U, Collins PW: Acquired haemophilia A may be associated with clopidogrel. *BMJ*, 2004; 329: 323.