

# Clopidogrel bei akuten Koronarsyndromen

Wissenwertes zu einer wichtigen Substanz

**Clopidogrel ist heute aus der kardiologischen Praxis nicht mehr wegzudenken. Bei Patienten, die sich mit einem akuten Koronarsyndrom präsentieren oder in der Erholungsphase nach einem solchen Ereignis sind, ist immer die Indikation zu einer Clopidogrelbehandlung zu diskutieren.**

## BRITISH MEDICAL JOURNAL

Bei Myokardinfarkt mit ST-Erhöhung (STEMI) oder ohne ST-Elevation (NON-STEMI) sowie bei perkutanen Koronarinterventionen (PCI) ist die Wichtigkeit von Clopidogrel (Plavix®) durch Studien gut dokumentiert, die eine Reduktion von Mortalität, Reinfarkt und anderen ungünstigen kardialen Ereignissen belegen. Die kanadischen Autoren dieser Übersicht im «British Medical Journal» legen die praktisch bedeutsamen Punkte anhand der wichtigen Studien dar.

Der Plättchenhemmer Clopidogrel bedarf einer Umwandlung zum aktiven Wirkstoff in der Leber, um die Adenosindiphosphatbindung an Plättchenrezeptoren selektiv und irreversibel zu hemmen. Dies deaktiviert den Glykoprotein-IIb/IIa-Komplex in den Plättchen, was deren Aggregation unterbindet. Clopidogrel wird oft zusammen mit Acetylsalicylsäure (ASS, «Aspirin») verabreicht, da die beiden Substanzen als Plättchenhemmer synergistisch, aber auf unterschiedlichen Wegen der Rezeptorhemmung wirken. Tägliche ASS ist bei Patienten indiziert, die ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben oder ein solches schon durchgemacht haben. Die Plättchenhemmung ist ein sinnvolles therapeutisches Ziel, da der Plättchenaktivierung in der Pathophysiologie arterieller Thrombosen und daraus folgender Ischämien eine Schlüsselrolle zukommt.

### Wer sollte mit Clopidogrel behandelt werden?

**Patienten mit NON-STEMI:** In der CURE-Studie erhielten über 12 000 Patienten mit instabiler Angina pectoris oder NON-STEMI im Rahmen einer weitgehend konservativen Therapie ASS und wurden zusätzlich entweder zu Clopidogrel oder Pla-

zebo randomisiert. Clopidogrel wurde mit einer Loading Dose von 300 mg, gefolgt von 75 mg pro Tag, verabreicht. Beim aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und Hirnschlag zusammengesetzten primären Endpunkt ergab sich eine absolute Risikoreduktion von 2,1 Prozent (relatives Risiko [RR] 0,8, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,72–0,90;  $p < 0,001$ ). Dieser Behandlungsvorteil wurde auch bei Patienten beobachtet, die in der Folge einen Bypass oder eine PCI erhielten. Trotz einer absoluten Zunahme schwerer Blutungen um 1 Prozent ist diese Praxis der dualen Plättchenhemmung beim NON-STEMI inzwischen Standard geworden, und sowohl amerikanische wie europäische Fachgruppierungen versehen sie mit einer Empfehlung Level I A (Erklärung der Empfehlungs- und Evidenzgrade in *Kasten 1*).

**Patienten mit STEMI:** Zwei wichtige Studien haben die Rolle von Clopidogrel in dieser Indikation etabliert. CLARITY randomisierte 33491 STEMI-Patienten innert 12 Stunden nach Schmerzbeginn zu Clopidogrel oder Placebo während 30 Tagen. Alle Patienten erhielten ASS, Heparin und Fibrinolytika und eine Koronarangiografie. Ein zusammengesetzter Endpunkt

## Merksätze

- Alle Patienten mit akutem Koronarsyndrom sollten eine Aufdosierung mit 300 mg Clopidogrel, gefolgt von 75 mg täglich, erhalten.
- Patienten, die keine perkutane Koronarintervention erhalten, sollten bei Myokardinfarkt ohne ST-Erhöhung Clopidogrel für 9 bis 12 Monate und bei Myokardinfarkt mit ST-Erhöhung für 14 Tage einnehmen.
- Patienten mit unbeschichtetem Stent sollten Clopidogrel, zusätzlich zu Acetylsalicylsäure (ASS), für mindestens einen Monat, idealerweise für ein Jahr erhalten.
- Patienten mit medikamentös beschichtetem Stent sollten Clopidogrel, zusätzlich zu ASS, für mindestens ein Jahr einnehmen.
- Die Dauer der Clopidogrelbehandlung muss das individuelle Blutungsrisiko berücksichtigen.

**Kasten 1: Klassifikation der Empfehlungen und Evidenzgrad**

**Empfehlungen**

Level I: Evidenz und übereinstimmende Meinung, dass die Therapie nützlich ist.

Level II: Widersprüchliche Evidenz und Meinungsdivergenz hinsichtlich des Behandlungsnutzens.

Level III: Evidenz und übereinstimmende Meinung, dass die Behandlung nicht nützlich ist oder schaden kann.

**Evidenz**

Level A: Daten aus multiplen randomisierten klinischen Studien oder Metaanalysen.

Level B: Daten aus einer einzigen randomisierten Studie oder aus nichtrandomisierten Studien abgeleitet.

Level C: Konsensusmeinung oder Experten, Fallstudien oder Behandlungsstandard.

aus Tod, Myokardinfarkt und Koronarperfusion in der verschlossenen Arterie war im Clopidogrelarm tiefer. In der Folge randomisierte COMMIT über 45 000 STEMI-Patienten innert 24 Stunden nach dem Beginn des Ischämieschmerzes zu Clopidogrel oder Plazebo für vier Wochen oder bis zur Spitalentlassung. Alle Patienten erhielten ASS und bei gegebener Indikation ein Fibrinolytikum, es erfolgte aber keine PCI. In der Clopidogrelgruppe resultierte eine absolute Risikoreduktion beim primären Endpunkt (Tod, Reinfarkt und Stroke) von 0,9 Prozent (Odds Ratio [OR] 0,91, 95%-KI 0,86–0,91;  $p = 0,002$ ) und eine 0,6-prozentige Reduktion des absoluten Sterberisikos nach 28 Tagen. Ein Überschuss an schweren Blutungen oder zerebralen Hämorrhagien trat nicht zutage. Die beiden Studien führten dazu, dass das American College of Cardiology (ACC) die zusätzliche Gabe von Clopidogrel zu ASS beim STEMI dringend empfiehlt (Level I A).

Patienten, die sich einer PCI mit Stenteinlage unterziehen: Die CLASSICS-Studie etablierte die Rolle von Clopidogrel in dieser Indikation, indem sie nachwies, dass der Wirkstoff der früher eingesetzten Substanz Ticlopidin hinsichtlich der Verhütung von Koronarereignissen nach Stenteinlage äquivalent war, aber ein besseres Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil hatte.

**Wie lange sollte die Clopidogrelbehandlung dauern?**

Nach akuten Koronarsyndromen: Die ideale Dauer der Clopidogrelbehandlung bei NON-STEMI ist unklar. In der CURE-Studie betrug sie im Durchschnitt 9 Monate. Die aktuellen Guidelines des ACC und des American College of Chest Physicians (ACCP) empfehlen bei STEMI 14 Tage (Empfehlung I B) und legen nahe, dass eine einjährige Therapie nach STEMI nützlich sein kann, obwohl sich dies nur auf eine Datenextrapolation stützt (Level II C).

CHARISMA war eine Studie, die 15 603 Patienten mit multiplen kardialen Risikofaktoren und klinischen Hinweisen auf bereits vorliegende Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu 75 mg/die Clopidogrel oder Plazebo (zusätzlich zur Grundtherapie mit ASS) randomisierte und für die fortgesetzte Therapie mit Clopidogrel bei der Verhütung kardialer Ereignisse keinen Vorteil sah. Zwar umfasste die Studie ein sehr heterogenes Patientengut, sodass die Ergebnisse schwierig und mit Vorsicht zu interpretieren sind, derzeitige Empfehlungen sehen jedoch keine routinemässige lang dauernde Clopidogrelbehandlung vor.

Nach Koronarstent: Die CREDO-Studie randomisierte 2116 Patienten, die sich einer PCI mit Stenteinlage unterzogen, und randomisierte entweder zu einer Loading Dose von 300 mg Clopidogrel gefolgt von 75 mg/die für 12 Monate oder zu einer Loading Dose mit Plazebo, gefolgt von 75 mg/die Clopidogrel für 28 Tage. Der primäre Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, Stroke) war im Arm mit 12-monatiger Clopidogrelbehandlung tiefer als bei den nur für 28 Tage Therapierten. Dies zeigte, dass eine längere Behandlungsdauer nach Koronarstenteinlage besser ist. Schwere Blutungen waren nach 12 Monaten nicht signifikant häufiger als nach der 28-tägigen Clopidogrelbehandlung. Die beiden amerikanischen Organisationen (ACC, ACCP) befürworteten nach Einlage eines unbeschichteten Stents Clopidogrel für mindestens einen Monat (Level I A) mit einer idealen Behandlungsdauer von 1 Jahr (Level I B).

**Kasten 2: Tipps für Nichtspezialisten**

- Patienten, die auf Acetylsalicylsäure (ASS) allergisch sind, sollten Clopidogrel unbefristet erhalten.
- Hat ein Patient kürzlich ein akutes Koronarsyndrom durchgemacht, gilt es herauszufinden, ob und wenn ja was für ein Stent eingelegt wurde, da dies die optimale Behandlungsdauer mit Clopidogrel bestimmt.
- Bei Hochrisikopatienten (duale Plättchenhemmung oder Kombination mit Antikoagulanzen oder nichtsteroidalen Entzündungshemmern) kann das Blutungsrisiko minimiert werden durch Dosisreduktion bei ASS, Anstreben des unteren therapeutischen INR-Bereichs, Verkürzung der Dauer der dualen Plättchenhemmertherapie sowie prophylaktische Gabe eines Protonenpumpeninhibitors (PPI).
- Clopidogrel sollte 5 Tage vor einer geplanten Operation oder Zahnextraktion gestoppt werden. Ist der Patient seit Kurzem Träger eines beschichteten Stents, ist zuvor ein Konsilium mit dem Kardiologen angezeigt.
- Pflanzliche Heilmittel wie beispielsweise Gingko sollten wegen ihrer plättchenhemmenden Aktivität angesichts des Blutungsrisikos bei dualer Plättchenhemmung oder oraler Antikoagulation vermieden werden.
- Patienten nach Stenteinlage müssen über die Wichtigkeit der Adhärenz mit der dualen Therapie (ASS plus Clopidogrel) eingehend informiert werden.

Nach Einlage eines medikamentös beschichteten Stents: Im Vergleich zur Situation nach Platzierung eines unbeschichteten Stents braucht es hier eine längere duale Behandlung mit ASS und Clopidogrel. Frühere Empfehlungen sahen 6 bis 12 Monate vor. Inzwischen waren jedoch späte Stentthrombosen bei den medikamentös beschichteten Stents ein heiss diskutiertes Thema, und Beobachtungsstudien legen nahe, dass ein vorzeitiges Absetzen von Clopidogrel für solche Ereignisse den grössten Risikofaktor darstellt. Daher hat das ACC empfohlen, dass Patienten nach Einlage jeglicher medikamentös beschichteter Stents eine duale Plättchenhemmung während mindestens eines Jahres erhalten (Level I B). Die duale Plättchenhemmung ist in dieser klinischen Situation von grösster Wichtigkeit, und darüber müssen auch die Patienten – schon vor dem Eingriff – aufgeklärt werden. Welches das optimale Vorgehen nach einem Jahr ist, bleibt zurzeit noch unbekannt, entsprechende Studien laufen aber. Patienten, die auf ASS allergisch sind, sollten Clopidogrel auf unbestimmte Zeit einnehmen.

### Was ist mit der Blutungsgefahr?

Bei der Kombination von Clopidogrel mit einem Fibrinolytikum oder mit ASS bestehen unverändert Bedenken. Während eine Clopidogrel-Monotherapie ein ähnliches Blutungsrisiko bedeutet wie eine ASS-Monotherapie, steigt dieses Risiko bei der dualen Plättchenhemmung an. CURE und CHARISMA zeigten einen etwa einprozentigen absoluten Anstieg von mittleren und schweren Blutungen beim Vergleich Clopidogrel plus ASS mit ASS allein. Diese häufigeren Blutungen betreffen nicht das Gehirn, sondern vorwiegend den Darmtrakt. Das Risiko steigt mit dem Patientenalter, gleichzeitigem Einsatz von Antikoagulanzen und nichtsteroidalen Entzündungshemmern und anderen Risikofaktoren für Blutungen. Ein Dilemma bleibt die Kombination von ASS plus Clopidogrel bei Patienten, die auch eine orale Antikoagulation benötigen, da hier das Risiko schwerer Blutung weiter ansteigt. Die Datenlage ist dünn, Konsensusempfehlungen von Experten legen eine Dosisreduktion bei der ASS auf 75 bis 80 Milligramm täglich nahe. Ausserdem sollte ein tieferer INR-Zielbereich angestrebt und die Dauer der dualen Plättchenhemmung sollte so kurz wie möglich gewählt werden. Wird das Blutungsrisiko als zu hoch eingeschätzt, kann das orale Antikoagulans vorübergehend abgesetzt oder nur ein Plättchenhemmer verschrieben werden. Alle Patienten, die eine duale Plättchenhemmung erhalten und bei denen ein hohes Risiko gastrointestinaler Blutung anzunehmen ist, sollten prophylaktisch einen Protonenpumpeninhibitor (PPI) einnehmen. Die Blutungsrisiken sollten schon vor der Einlage eines medikamentös beschichteten Stents und der Bestimmung der Therapiedauer berücksichtigt werden.

### Welches ist die optimale Loading Dose für Clopidogrel?

Auch dieser Punkt ist noch unklar, stellen die Autoren fest. In den wichtigen Studien wurde jeweils mit 300 mg aufgeladen. Neuere Untersuchungen haben aber gezeigt, dass sich mit höheren Dosen eine raschere und stärkere Plättchenhemmung erzielen lässt, die sich auch auf das Risiko weiterer kardialer Ereignisse auswirkt. Auf der Basis dieser Daten empfehlen daher zurzeit amerikanische und europäische Guidelines eine Loading Dose von 600 mg bei Patienten, die sich einer PCI unterziehen (Level I C), und von 300 mg bei Patienten, die mit einem akuten Koronarsyndrom zum Arzt kommen. ■

*Halid Bas*

Doson Chua, Andrew Ignaszewski (St. Paul's Hospital, Department of Pharmacy, Vancouver/CAN): Clopidogrel in acute coronary syndromes. *BMJ* 2009; 338: n1180. DOI: 10.1136/bmj.b.1180.

Interessenkonflikte: keine deklariert