



Clopidogrel: warum? wann? wie lange?

Clopidogrel nach Stent-Behandlung

*Dr. med. Tobias Geisler, Medizinische Klinik III, Abteilung für Kardiologie und
Kreislaufkrankungen, Klinikum der Eberhard-Karls-Universität Tübingen*

Martin ist zufrieden. Seit langem hat er sich nicht so wohl gefühlt. Vor zwei Wochen wurde ein Stent in seine linke Herzkranzarterie eingesetzt, um dort eine Engstelle zu behandeln. Vorher konnte er nur mühsam die Treppe hinaufgehen, weil ihn Brustschmerzen zwangen, immer wieder stehenzubleiben. Jetzt hat er keine Beschwerden mehr.

Aber etwas irritiert ihn: Er fühlt sich gesund, und doch hat der Arzt ihm Medikamente verschrieben, insbesondere zwei Medikamente, die die Bildung von Blutgerinnseln hemmen: ASS und Clopidogrel. ASS soll er lebenslang nehmen, Clopidogrel für ein Jahr, und der Arzt hat hinzugefügt: *Wenn Sie diese beiden Medikamente eigenmächtig absetzen, kann das lebensgefährlich werden.* Warum ist ASS, warum ist Clopidogrel so wichtig?

Schon lange ist in vielen großen Studien nachgewiesen, dass die dauerhafte Behandlung mit ASS Herzinfarkt und Schlaganfall vorbeugen kann. Als die Stents (Gefäßstützen) eingeführt wurden, um Engstellen in den Herzkranzgefäßen wirkungsvoller behandeln zu können, war das ein großer Fortschritt. Aber es zeigte sich, dass an der Oberfläche der Stents Blutplättchen leicht anhaften, so dass Blutgerinnsel entstehen, die zu einem Verschluss des Stents (Stentthrombose) führen können (Abb. S. 6). Diese Gefahr bleibt bis zum Einheilen des Stents bestehen und kann je nach Art des Stents bis über ein Jahr hinaus andauern.

Um eine Stentthrombose zu verhindern, reicht ASS allein nicht aus. Zusätzlich wurde ein neues Medikament eingesetzt: Clopidogrel (in: Plavix und Iscover). Clopidogrel hemmt das Verklumpen von Blutplättchen (Thrombozyten) auf einem anderen Weg als ASS. Weil über zwei verschiedene Angriffspunkte die Bildung von Blutgerinnseln gebremst wird, ist die Kombination von ASS und Clopidogrel

besonders effektiv: Das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall kann gegenüber der Behandlung mit ASS allein um 20 % gesenkt werden.

Heute wird folgende Therapie empfohlen: Nach dem Einsetzen eines *unbeschichteten Stents* ist für vier Wochen die kombinierte Gabe von ASS (100 mg) und Clopidogrel (75 mg) notwendig. ASS soll lebenslang eingenommen werden.

Wird ein *medikamentenbeschichteter Stent* eingesetzt, muss die kombinierte Gabe von ASS und Clopidogrel für sechs bis zwölf Monate oder länger (je nach Thromboserisiko, s. S. 5) eingenommen werden, um Stentthrombosen zu verhindern. Anschließend wird die Behandlung mit ASS allein über unbegrenzte Dauer fortgesetzt.





Einige Patienten erinnern sich vielleicht an die große Anzahl von Tabletten, die sie vor dem geplanten Einsetzen des Stents einnehmen mussten. Dies liegt daran, dass die Erstgabe von Clopidogrel heutzutage in einer Aufsättigungsdosis von 300 – 600 mg (entspricht 4 – 8 Tabletten) erfolgt, um einen schnellen Wirkungseintritt zu gewährleisten. Bei einer Dosis von 600 mg ist das Maximum der Wirkung nach 2 – 4 Stunden, bei 300 mg (entspricht 4 Tabletten) nach 24 Stunden zu erwarten. Dabei ist es das Ziel, den maximalen Wirkspiegel zum Zeitpunkt, an dem der Stent eingesetzt wird, zu erreichen.

Wie lange Clopidogrel?

Die gefürchtete Komplikation nach Einsetzen sowohl beschichteter als auch unbeschichteter Stents ist das Auftreten eines akuten Stentverschlusses (Stentthrombose). Obwohl Stentthrombosen insgesamt selten auftreten (0,5 – 2,6% je nach Art des eingesetzten Stents und Beobachtungszeitraum), han-

delt es sich um ein Ereignis mit hoher Sterblichkeit (20 – 30 % innerhalb von sechs Monaten).

Verschiedene Faktoren beeinflussen dieses schwerwiegende Ereignis. Dazu gehören Besonderheiten der Stentbehandlung wie z. B. lange Stents oder ein dünner Gefäßdurchmesser, aber auch das jeweilige Krankheitsbild des Patienten. Dabei spielt vor allem die konsequente kombinierte plättchenhemmende Therapie eine wichtige Rolle. In einer Studie von Iakovou und Mitarbeitern (JAMA 2005) konnte an 2 229 Patienten, die mit einem medikamentenbeschichteten Stent behandelt wurden, gezeigt werden, dass der stärkste Faktor für das Auftreten einer Stentthrombose das frühzeitige Absetzen der plättchenhemmenden Therapie mit Clopidogrel darstellt. Stentthrombosen können bei medikamentenbeschichteten Stents auch nach einem Zeitraum von sechs Monaten auftreten (sogenannte späte Stentthrombosen), weil sie langsamer als unbeschichtete Stents einheilen.

Aus diesen Gründen empfehlen die amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften (AHA, ESC) eine verlängerte Behandlungsdauer mit ASS und Clopidogrel für *mindestens ein Jahr* nach dem Einsetzen eines medikamentenbeschichteten Stents.

In Anlehnung an die Leitlinien der ESC macht die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DKG) die Empfehlung abhängig vom Thromboserisiko (Silver S, et al., Herz 2006; Der Kardiologe 2007): Sie empfiehlt eine Behandlungsdauer von *mindestens sechs Monaten* nach Einsetzen eines medikamentenbeschichteten Stents. Ist das Thromboserisiko hoch, sollte Clopidogrel mit ASS ein Jahr oder länger eingenommen werden und dann zeitweilig ASS. Dabei gibt es verschiedene Risikofaktoren, die mit in die Entscheidung über die Behandlungsdauer einfließen sollten. Letztendlich legt der behandelnde Kardiologe aufgrund dieser Risikoeinschätzung die Dauer der kombinierten Behandlung mit ASS und Clopidogrel fest. In Einzelfällen, insbesondere bei Auftreten wiederholter Stentthrombosen, kann eine dauerhafte Clopidogrel-Therapie zusätzlich zu ASS notwendig sein.





Risikofaktoren für das Auftreten einer Stentthrombose

Besonderheiten des Eingriffs

- nicht-optimales Ergebnis des Eingriffs
- Stents im Bereich von Gefäßgabelungen (Bifurkation) oder am Gefäßabgang
- lange und mehrere Stents
- überlappende Stents
- schmaler Gefäßdurchmesser

Besonderheiten beim Patienten

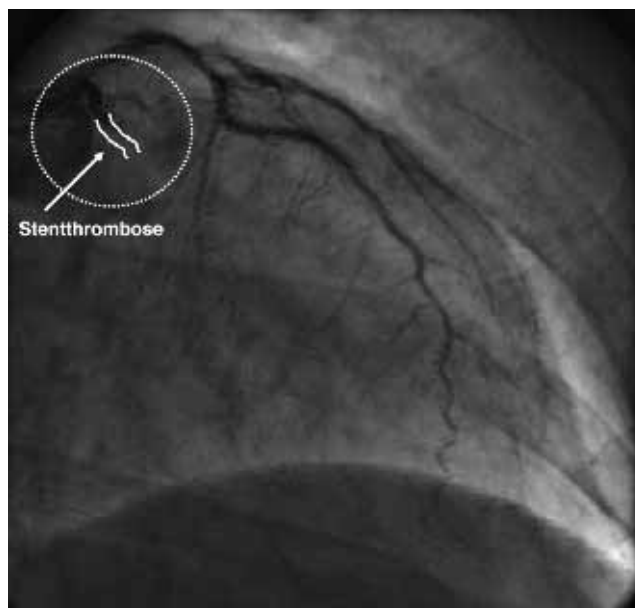
- vorzeitiges Absetzen der kombinierten plättchenhemmenden Therapie mit ASS und Clopidogrel
- akutes Koronarsyndrom
- Niereninsuffizienz
- Diabetes mellitus
- eingeschränkte Funktion der linken Herzkammer
- fortgeschrittenes Lebensalter
- Stentthrombose in der Vorgeschichte

(nach Iakovou I, JAMA 2005, Grines CL, J Am Coll Cardiol 2007)

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Clopidogrel sind insgesamt sehr gering. In seltenen Fällen treten Magen-Darm-Unverträglichkeiten auf. In ebenso seltenen Fällen kommen Hautveränderungen (Exantheme) und in äußerst seltenen Fällen Störungen der Blutbildung vor. Blutungskomplikationen (Magen-Darm-Blutungen, Hautblutungen, Blutungen im Bereich der Atemwege, Muskel-/Gelenkblutungen) treten nach dem Ergebnis der bisherigen Studien bei Clopidogrel selten auf und sind nicht häufiger als unter der Therapie mit ASS. Die Blutungszeit ist gerade unter einer kombinierten Therapie mit ASS und Clopidogrel verlängert. Deshalb sollte eine geplante Operation frühestens sieben Tage nach Beendigung der Therapie durchgeführt werden. Vor Absetzen von Clopidogrel und/oder ASS muss in jedem Fall der behandelnde Arzt gefragt werden. Selbständiges Absetzen kann lebensbedrohliche Folgen haben.

Bei Patienten, die zu schwerwiegenden Blutungen neigen, sollte Clopidogrel mit Vorsicht angewandt werden.



Koronarangiographische Aufnahme einer Stentthrombose. Bei dem Patienten war erst wenige Tage zuvor der Stent in einen Ast der linken Herzkranzarterie (Kreis) eingesetzt worden. Die Thrombose trat unter einer kombinierten Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel auf. Durch einen Blutplättchenfunktionstest konnte bei diesem Patient ein Nicht-Ansprechen auf Clopidogrel nachgewiesen werden.

Operation unter Clopidogrel und ASS

Wenn Patienten einen Stent erhalten haben und dann operiert werden, sind sie während und nach der Operation gefährdet für das Auftreten von Stentthrombosen. Umso wichtiger ist eine effektive Blutplättchenhemmung. Auf der anderen Seite sind die Patienten dadurch einer erhöhten Blutungsgefahr ausgesetzt.

Das Risiko für Blutungskomplikationen ist bei den verschiedenen operativen Eingriffen unterschiedlich hoch. Bei Operationen mit hohem Blutungsrisiko sollte die Operation möglichst verschoben werden: vier bis sechs Wochen nach Einsetzen von *unbeschichteten* Stents und ein Jahr nach *medikamentenbeschichteten* Stents.

Wenn der geplante Eingriff dringlich ist, sollte in enger Absprache zwischen Kardiologen und Chirurgen eine Therapie geplant werden, die ASS und Clopidogrel ersetzen kann, z. B. eine Therapie mit kurzwirksamen intravenösen Plättchenhemmern (kurzwirksame Glykoprotein IIb-IIIa Inhibitoren). Im Vorfeld einer geplanten Operation sollte der Kardiologe, am besten derjenige, der den Stent



eingesetzt hat, kontaktiert werden, um das weitere Vorgehen zu planen.

Wirkt Clopidogrel bei allen Patienten gleich?

In den letzten Jahren hat man zunehmend Tests (Thrombozytenfunktionstests) eingesetzt, um das Ansprechen auf plättchenhemmende Substanzen bei Patienten zu untersuchen. Dadurch hat man beobachten können, dass Patienten unterschiedlich auf die Therapie mit Plättchenhemmern ansprechen. Für ASS ist seit längerem bekannt, dass bei etwa 10 % der Patienten nicht die erwünschte Wirkung erreicht wird. Wie in letzter Zeit zunehmend deutlich wird, gilt dies auch für das Clopidogrel. So konnten wir in unserer Klinik durch routinemäßige Thrombozytenfunktionstests bei 5 – 10 % der Patienten ein Nicht-Ansprechen (Resistenz) auf die Therapie mit Clopidogrel aufdecken. Dabei hat das Ansprechen Einfluss auf die Prognose der Patienten. So ist in der Literatur beschrieben, dass ein Nicht-Ansprechen auf Clopidogrel vermehrt mit dem Auftreten einer Stentthrombose verbunden ist. Wir konnten an einer Gruppe von etwa 360 Patienten an unserer Klinik beobachten, dass die Patienten, die nicht auf Clopidogrel ansprechen, ein drei- bis vierfach höheres Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall innerhalb von drei Monaten hatten (Geisler T, et al., Eur Heart J 2006).

Die Gründe für ein unterschiedliches Ansprechen sind vielseitig und lassen sich im Einzelfall nicht immer sicher feststellen. Diskutiert werden unter anderem Störungen der Plättchenfunktion, genetische Varianten sowie Wechselwirkungen mit anderen über die Leber abgebauten Medikamenten.

Wie lässt sich die Wirkung bestimmen?

Bisher gibt es leider keine Tests, mit denen Patienten selbst das Ansprechen auf plättchenhemmende Medikamente wie ASS und Clopidogrel messen können, wie es für die Selbstbestimmung des INR-Wertes unter Marcumar möglich ist. Zunehmend bieten Kliniken die Durchführung eines Thrombozytenfunktionstests gerade auch zur Un-

tersuchung der Clopidogrel-Wirkung an. Zur Bestimmung der Blutplättchenaktivität genügt eine geringe Menge Blut (etwa 10 ml). Dabei hat sich vor allem die Untersuchung der Thrombozytenaggregation (Plättchenverklebung) durch optische Dichtemessung bewährt. Daneben gibt es andere, teilweise noch in Erprobung befindliche Tests, mit denen die Wirkung von Clopidogrel ermittelt werden kann.

Bei welchen Patienten sollte die Therapie überprüft werden?

Eine Überprüfung der Therapie muss nicht routinemäßig bei allen Patienten erfolgen, die nach einer Stentbehandlung Clopidogrel erhalten. Wir denken, dass es vielmehr bestimmte Risikogruppen von Patienten gibt, bei denen eine solche Überprüfung sinnvoll ist und zu einer Verbesserung der Prognose führen kann. Hierzu zählen Patienten mit schwierigen Kathetereingriffen, insbesondere Patienten, bei denen ein Stent im Bereich des Hauptstammes, also dem gemeinsamen Abgang der linken Koronaräste, eingesetzt wurde. Bei diesen Patienten ist das Risiko einer Stentthrombose erhöht. Deshalb sollte eine möglichst optimale Hemmung der Gerinnselbildung erreicht werden, um die Gefahr einer Stentthrombose zu minimieren.

Weiterhin ist eine Messung der Thrombozytenfunktion sinnvoll bei Patienten, die ein prinzipiell erhöhtes Risiko für Stentthrombosen aufweisen (s. S. 6). Dies gilt auch für Patienten, die bereits Stentthrombosen unter einer kombinierten Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel erlitten haben. Durch den Test kann beurteilt werden, ob die Stentthrombosen dadurch verursacht sind, dass der Patient auf Clopidogrel nicht ausreichend anspricht. Dadurch können diese Patienten von einer intensivierten bzw. alternativen Thrombozytenaggregationshemmung profitieren.

In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit konnten wir bestimmte Risikofaktoren wie Diabetes oder Niereninsuffizienz identifizieren, die mit einer hohen Thrombozytenaktivierung trotz einer standardmäßigen Behandlung mit ASS und Clopidogrel einhergehen. So konnten wir ein Schema (PRE-

Was tun?

DICT-Score) entwickeln, das uns erlaubt, das Risiko für eine nicht-optimale Plättchenhemmung einzuschätzen. Patienten mit hohen Score-Punkten zeigten ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkte, Schlaganfall oder einen Tod durch Herz-Kreislauf-Versagen (Geisler T, et al., J Thromb Haemost 2008). Diese Beobachtung legt nahe, dass besonders bei bestimmten Risikogruppen wie Diabetikern, älteren Patienten, Patienten mit eingeschränkter Funktion der linken Herzkammer, niereninsuffizienten Patienten eine nicht ausreichende Plättchenhemmung durch Clopidogrel mit schweren Herz-Kreislauf-Ereignissen nach einer Stentbehandlung verknüpft ist. Diese Patienten könnten daher von einer Therapieüberprüfung durch Thrombozytenfunktionstests insbesondere bei risikoreichen Eingriffen in den Herzkranzarterien profitieren.

Wenn Patienten mangelhaft auf Clopidogrel ansprechen, sollte diskutiert werden, ob die plättchenhemmende Therapie intensiviert werden sollte. Der Trend in der medikamentösen Begleittherapie bei Patienten, die einen Stent erhalten haben, sollte zukünftig dahin gehen, die plättchenhemmende Medikation individuell an das gemessene Ansprechen anzupassen. Eine Anpassung der Therapie kann durch eine Erhöhung der Clopidogrel-Dosis oder bei einer absoluten Clopidogrel-Resistenz in einem Wechsel auf alternative plättchenhemmende Wirkstoffe (z. B. Ticlopidin oder Prasugrel, welches derzeit noch in klinischen Studien untersucht und vom Hersteller voraussichtlich 2009 auf dem Markt eingeführt wird) erfolgen. Ebenso ist zu überlegen, ob z. B. ein Patient mit einer koronaren Herzerkrankung, der eine ASS-Re-

Unser Autor Dr. Tobias Geisler hat 2006 den Wilhelm P. Winterstein-Preis der Deutschen Herzstiftung für seine Forschung zur Bedeutung der Clopidogrel-Resistenz erhalten. V.l.n.r.: Prof. Dr. Hans-Jürgen Becker, Ursula Winterstein, Dr. Tobias Geisler, Wilhelm P. Winterstein, Prof. Dr. Hellmut Oelert.



sistenz zeigt, dauerhaft mit Clopidogrel zur Infarktvorbeugung behandelt werden sollte. Dies stellt in den Zeiten eines strengen Budgets der Krankenkassen so manchen niedergelassenen Arzt vor ein Problem. Die Therapie mit Clopidogrel wird

trotz der entsprechenden breiten klinischen Erfahrungen noch immer nicht von allen Krankenkassen anerkannt.

Die im Text angegebenen wissenschaftlichen Quellen können bei der Herzstiftung angefordert werden.

Das nehmen wir nicht hin

Für Stentpatienten ist Clopidogrel unverzichtbar – ein Monat lang, nachdem ein unbeschichteter Stent und sechs bis zwölf Monate oder länger, nachdem ein medikamentenbeschichteter Stent eingesetzt wurde. Das ist seit langem bekannt. Aber durch die intensive Diskussion über medikamentenbeschichtete Stents und deren erhöhte Gefahr eines Stentverschlusses hat Clopidogrel noch an Bedeutung gewonnen. Inzwischen ist auch nachgewiesen, dass der wichtigste Grund für Stentverschlüsse das frühe Absetzen von Clopidogrel ist. 30 % der Stentverschlüsse enden tödlich.

Umso unverständlicher ist es, dass immer noch Stentpatienten Clopidogrel vorenthalten wird, für die dieses Medikament zwingend notwendig ist. Eine Packung mit 28 Tabletten – kaum eine Monatsration – kostet rund 70 Euro. Wenn Ärzte in ihrer Praxis viele Patienten mit koronarer Herzkrankheit behandeln müssen, kann die gehäufte Verordnung von Clopidogrel ihr Budget sprengen. In diesem Fall geraten die Ärzte in Gefahr, die Medikamente, die über den von den Krankenkassen verordneten Rahmen hinausgehen, selbst zu bezahlen.

Da auf Clopidogrel in den oben genannten Fällen nicht verzichtet werden kann, weil es das Leben der Patienten schützt, muss es in diesen Fällen aus der Budgetierung herausgenommen werden. Die Herzstiftung wird den jetzigen, unhaltbaren Zustand nicht hinnehmen, sondern gegenüber den Krankenkassen und in der Öffentlichkeit energisch dafür kämpfen, dass jeder Patient Clopidogrel erhält, der es braucht.

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Becker,
Vorstandsvorsitzender
der Deutschen Herzstiftung

Mitgliederversammlung

Am Samstag, den 21.6.2008 findet die Jahreshauptversammlung der Deutschen Herzstiftung im Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60596 Frankfurt am Main, Haus 22, Hörsaal H22-1 (Paul-Ehrlich-Hörsaal) statt. Im Mittelpunkt steht *Vorhofflimmern: Behandlung 2008*, ein Vortrag von Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Direktor der Klinik und Poliklinik für Kardiologie/Angiologie, Universitäres Herzzentrum Hamburg. Professor Meinertz ist nicht nur ein renommierter Rhythmusforscher, sondern hatte selbst 20 Jahre mit Vorhofflimmern zu kämpfen, wie er in seinem Artikel *Vorhofflimmern: eine lange Geschichte* in dieser Zeitschrift berichtete. Nach dem Vortrag besteht die Möglichkeit, Fragen an ihn zu stellen.

Der Vorstandsvorsitzende Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Becker wird über die Aktivitäten und Projekte der Herzstiftung berichten und den Wilhelm P. Winterstein-Preis verleihen.

Mitglieder haben eine separate Einladung erhalten.

Bitte beachten Sie, dass der geprüfte Jahresbericht 2007 ab 10. Juni 2008 in der Geschäftsstelle angefordert werden kann.

(red.)