

Clopidogrel vs. ASS + Esomeprazol

ASS-bedingtes Ulkus – Was tun?

Nehmen Patienten zur kardiovaskulären Prophylaxe dauerhaft Acetylsalicylsäure (ASS) ein, gilt eine stattgehabte obere gastrointestinale Ulkus-Blutung als Hauptrisikofaktor für erneute Blutungen. Das für diese Situation empfohlene Reservemedikament Clopidogrel hat sich jetzt der Kombination ASS plus Esomeprazol als unterlegen erwiesen.

Protonenpumpenhemmer (PPI) werden häufig zusätzlich verordnet, wenn Patienten Acetylsalicylsäure (ASS) benötigen und ein erhöhtes Risiko für Magen-Darm-Ulzera aufweisen. Seit 1998 ist das Thienopyridinderivat Clopidogrel als Thrombozytenaggregationshemmer zugelassen. In den aktuellen US-Leitlinien (ACC/AHA) wird es als Reservemedikament bei ASS-Hypersensitivität oder gastrointestinaler ASS-Unverträglichkeit empfohlen.

In einer im Januar 2005 im NEJM publizierten randomisiert-kontrollierten Studie wurde an 320 Patienten in Hong Kong, die unter ASS-Dauermedikation (bis 325 mg/d) eine ulkus-bedingte obere gastrointestinale Blutung erlitten hatten, Clopidogrel als Monotherapie mit der Kombination ASS plus Esomeprazol verglichen. Prüfhypothese war die Nicht-Unterlegenheit von Clopidogrel bezüglich des Auftretens von Rezidivblutungen.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 73 Jahre (66 Prozent Männer). Vor Randomisierung erhielten die Patienten eine PPI-Monotherapie, bei Vorliegen eines Helicobacter-pylori (H.-p.) -positiven Testergebnisses auch eine Eradikationsbehandlung. Eingeschlossen wurden Patienten mit endoskopisch gesicherter kompletter Ulkusheilung und negativem H.p.-Test. 161 von 320 Studienpatienten erhielten einmal täglich 75 mg Clopidogrel und zweimal täglich ein Placebo (C), 159 Patienten erhielten einmal täglich 80 mg ASS und zweimal täglich 20 mg Esomeprazol (A+E).

Ausschlusskriterien waren die zusätzliche

Einnahme von NSAR, Cox-2-Hemmern, Kortikosteroiden, anderen Thrombozytenaggregationshemmern, Antikoagulantien oder nachgewiesene Allergie gegen eines der Studienmedikamente. Patienten mit Z.n. operativen Eingriffen am Magen (außer Hernien-Op.), bekannter erosiver Ösophagitis, malignen Prozessen oder Dialysepflichtigkeit wurden ebenfalls ausgeschlossen. Primärer Endpunkt der Studie war das Rezidiv einer oberen gastrointestinalen Blutung (endoskopisch nachgewiesene Ulzera oder blutende Erosionen mit Hämatemesis, Meläna oder einem Hämoglobin-Abfall von mindestens 2g/dl). Sekundärer Endpunkt war das Auftreten einer unteren gastrointestinalen Blutung. Bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde besonderes Augenmerk auf nicht-gastrointestinale Blutungen, rezidivierende ischämische Ereignisse und Tod gelegt.

Die mittlere Beobachtungszeit betrug 12 Monate. Die Anzahl an Studienabbrechern war in beiden Gruppen ähnlich (C = 11,8 Prozent vs. A+E = 8,8 Prozent). Von insgesamt 14 beobachteten oberen Rezidivulcusblutungen traten 13 in der C- und eine in der A+E-Gruppe auf. Die kumulative Häufigkeit des Auftretens einer Rezidivblutung betrug 8,6 Prozent unter C- und 0,7 Prozent unter A+E-Behandlung (Risikoerhöhung absolut 7,9 Prozent, relativ 12-fach). Der sekundäre Endpunkt trat in beiden Gruppen gleich häufig auf. Nicht-gastrointestinale Blutungen erlitten ausschließlich Clopidogrel-behandelte Patienten (C: 7, A+E: 0). Ischämische Rezidivereignisse (C: 9, A+E: 11), sowie Todesfälle (C: 8, A+E: 4) waren in beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Wie so häufig, bleiben Fragen offen: Die Daten geben Grund zur Annahme, dass C das gleiche gastrointestinale Schädigungspotential aufweist wie ASS, und dass die geringere Zahl von Rezidiv-Ulkusblutungen unter A+E auf den gastro-protectiven Ef-

fekt des PPI zurückzuführen ist. Nur ein weiterer Behandlungsarm mit Clopidogrel plus Esomeprazol hätte klären können, ob hierdurch eine zusätzliche Risikoreduktion erreicht werden kann. Die Übertragbarkeit der Daten von asiatischen auf kaukasische Patienten muss hinterfragt werden. Angesichts der Tagesdosierung des PPI (40 mg Esomeprazol), die nicht den Empfehlungen zur Prophylaxe hierzulande entspricht, bleibt zu klären, ob mit 20 mg Omeprazol oder Esomeprazol die gleichen Ergebnisse beobachtet worden wären.

Fazit

Bei H.-p.-negativen ASS-Anwendern mit hohem Ulkuszidiv-Risiko erwies sich die Kombination ASS plus Esomeprazol der Monotherapie mit Clopidogrel bezüglich des Rezidivs von Ulkusblutungen im oberen Gastrointestinaltrakt als deutlich überlegen. Entgegen derzeitiger Leitlinien-Empfehlungen ist die Umstellung auf Clopidogrel nach Auftreten eines Ulkus aufgrund der aktuellen Datenlage nicht zu rechtfertigen. Ob mit der in Deutschland zugelassenen Tagesdosierung der PPI gleiche Resultate erreicht werden können, muss geklärt werden. Anstelle des Esomeprazol kann vermutlich auch das Racemat Omeprazol eingesetzt werden. Als Indikationen für Clopidogrel verbleiben somit Hypersensitivität gegenüber ASS sowie, in Kombination mit ASS, Z.n. akutem Koronarsyndrom für 6 bis max. 12 Wochen, oder Z.n. elektiver koronarer Angioplastie mit oder ohne Stenteinlage für 2 bis 4 Wochen.

Isabel Püntmann, Denis Langheit,
Prof. Dr. Bernd Mühlbauer, Institut für
Klinische Pharmakologie, Klinikum Bremen-
Mitte

Tagestherapiekosten dieser Studie (Apothekenverkaufspreise)

Clopidogrel (Plavix, Iscover)	--> 2,50 € / d
ASS (0,03 € / d) + Esomeprazol (Nexium mups 40 geteilt in 2x20mg) (1,67 € / d)	--> 1,70 € / d