

## Clopidogrel

# Wie lange sollte der Einsatz dauern?

**Clopidogrel ist beim AKS ohne STEMI über drei Monate, beim STEMI über bis zu vier Wochen indiziert. Wird beim AKS oder STEMI ein unbeschichteter Stent implantiert, reicht wie bei elektiven Indikationen eine Gabe über vier Wochen. Bei beschichteten sollte Clopidogrel ein Jahr gegeben werden.**

Die Gabe von Clopidogrel zusätzlich zu ASS ist in der Kardiologie nach Implantation von koronaren Stents und im Rahmen der Therapie des akuten Koronarsyndroms (AKS) indiziert. Wie lange Clopidogrel in diesen Situationen eingesetzt werden muss, ist immer wieder Anlass für Nachfragen und Diskussionen. Die Behandlungsdauer muss differenziert und nach der konkreten Situation ausgerichtet werden. Wichtig ist hier, welche Art von Stent implantiert wird, ob es sich um ein AKS mit oder ohne ST-Hebungsinfarkt (STEMI) handelt und ob das AKS interventionell behandelt wird.

## Implantation koronarer Stents

Nach Einlage von Stents im Rahmen elektiver Koronarinterventionen ist die Gabe von Clopidogrel zusätzlich zu ASS therapeutischer Standard. Der Nutzenbeleg im Sinne einer Reduktion koronarer Ereignisse im Vergleich zur Monotherapie mit ASS wurde ursprünglich jedoch für die Kombination von Ticlopidin mit ASS erbracht. Wegen besserer Verträglichkeit hat sich die Gabe von Clopidogrel statt Ticlopidin durchgesetzt. Bei unbeschichteten Stents beträgt die Therapiedauer für Clopidogrel plus ASS 28 Tage. Anschließend muss – wie bei jeder chronischen KHK – ASS langfristig weiter gegeben werden.

Die optimale Behandlungszeit mit der Kombination bei beschichteten Stents ist nach wie vor unklar, weil entsprechende systematische Untersuchungen nicht durchgeführt wurden. Die Entscheidung muss immer individuell getroffen werden; eine Gabe von Clopidogrel plus ASS über zwölf Monate sollte in der Regel jedoch ausreichend sein.

## AKS – keine primäre Stenteinlage

Der Nutzen von Clopidogrel zusätzlich zu ASS beim AKS ohne STEMI, das nicht primär interventionell behandelt wird, wurde in der CURE-Studie belegt. Bei einer Behandlungsdauer über 3–12 Monate traten gut zwei Prozent weniger kardiovaskuläre Todesfälle, Insulte oder Infarkte auf, wobei lediglich die Infarktrate signifikant gesenkt wurde. Schwerwiegende Blutungen nahmen um ein Prozent zu. Analysen über den Zeitverlauf ergaben, dass während der ersten 90 Tage die Reduktion vaskulärer Ereignisse der Zunahme schwerwiegender Blutungen überwog. Im Anschluss daran traten unter der Kombination zumindest numerisch mehr schwerwiegende Blutungen auf als vaskuläre Ereignisse verhindert wurden. Eine positive Nutzenbilanz über den Tag 90 hinaus ist somit für Clopidogrel plus ASS beim AKS ohne STEMI nicht belegt. Die Kombination sollte deshalb für drei Monate gegeben werden. Dies entspricht im Übrigen den impliziten Empfehlungen der Fachinformationen zu Clopidogrel und dem „Bremer Kompromiss“, der zwischen der Kardiologischen Klinik und Niedergelassenen vor knapp zwei Jahren gefunden wurde.

Der Nutzen von Clopidogrel zusätzlich zu ASS beim AKS mit STEMI, das nicht primär interventionell, sondern mit oder ohne Fibrinolyse behandelt wird, wurde in der COMMIT- und der CLARITY-Studie belegt. Bei einer Behandlungsdauer über 8 bis maximal 28 Tagen nahmen die Reinfarktrate und die Mortalität geringfügig ab, ohne dass relevante Blutungen provoziert wurden. Für diese Patienten ist somit eine Behandlung mit Clopidogrel plus ASS über maximal vier Wochen ausreichend.

## AKS – sekundäre Stenteinlage


Größere Subgruppen der CURE- und der CLARITY-Studie wurden im Rahmen des AKS sekundär, im Mittel nach drei bis zehn Tagen, mit einer Angioplastie plus Stenteinlage behandelt. Alle interventionell behandelten Patienten erhielten dann für 28 Tage die Kombination Clopidogrel plus ASS. Nutzen und Blutungskomplikationen unter Clopidogrel in den Subgruppen mit Intervention unterschieden sich in beiden Studien nicht von denen der Gesamtgruppen. In der Subgruppe der CURE-Studie mit sekundärer Intervention zeigte eine Gabe von

Clopidogrel über diese 28 Tage hinaus keinen weiteren Zusatznutzen; in der CLARITY-Studie wurde dieser Aspekt nicht geprüft. Somit ist bei Patienten mit AKS, die sekundär einen Stent erhalten, die Gabe von Clopidogrel über vier Wochen ausreichend.

## AKS – primäre Stenteinlage

Der Nutzen von Clopidogrel plus ASS bei Patienten mit AKS (mit oder ohne STEMI), die primär eine Koronarintervention mit Stent erhalten, ist bisher nicht speziell geprüft. In den meisten Studien, die den Nutzen der primären Koronarintervention beim AKS untersuchten, erhielten Patienten mit Stenteinlage jedoch über eine begrenzte Zeit Clopidogrel. Diese Maßnahme hat sich ohne konkreten Nutzenbeleg etabliert. In Analogie zum Verfahren nach elektiven Koronarinterventionen und nach sekundären Interventionen im Rahmen eines AKS ist auch hier die Gabe von Clopidogrel über 28 Tage nach Stentimplantation am besten begründet.

## Chronische KHK – keine Indikation

Mit Verweis auf die CHARISMA-Studie wird häufiger eine Indikation für Clopidogrel plus ASS bei allen Patienten mit chronischer KHK (Infarkt oder Revaskularisationen in der Anamnese, chronische Angina etc.) begründet. Zitiert werden die Ergebnisse für eine willkürlich selektionierte Subsubgruppe der Studie, die angeblich einen Vorteil der Kombination gegenüber ASS allein zeigen soll. Methodisch ist diese Analyse völlig unhaltbar. Bei chronischer KHK ist die Gabe von Clopidogrel zusätzlich zu ASS zudem nicht zugelassen und deshalb nicht erstattungsfähig. 

Dr. Hans Wille,  
Institut für Pharmakologie,  
Klinikum Bremen-Mitte