

# Update orale Plättchenhemmer

## Positionspapier der deutschen Gesellschaft für Kardiologie

**Eine effektive duale Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) und einem Adenosin-Diphosphat(ADP)-P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor-Blocker ist für die Behandlung von Patienten mit koronarer Stentimplantation und Patienten mit akuten Koronarsyndromen eine prognoseverbessernde Therapie. Sie trägt wesentlich zur Reduktion schwerwiegender thrombotischer Ereignisse und lebensbedrohlicher Stentthrombosen bei. Die empfohlene Dauer der antithrombozytären Therapie ist abhängig von der Akuität der koronaren Herzerkrankung sowie dem Einsatz beschichteter oder unbeschichteter Stents. Im Folgenden wird auf die Dauer der dualen plättchenhemmende Therapie („dual antiplatelet therapy“ – DAPT) im Rahmen verschiedener Szenarien eingegangen. Weiterhin wird die Indikation zum Einsatz von Clopidogrel-Generika und den neuen P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten anhand der derzeitigen Studienlage kritisch diskutiert.**

### Evidenzlage und Empfehlungen zur antithrombozytären Therapie bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzerkrankung und konservativer Behandlung

Die Rolle von ASS in der Primärprophylaxe bei Patienten ohne manifeste Gefäß-

erkrankung und Risikofaktoren ist weiterhin umstritten, da die antithrombotischen Effekte gegen das Blutungsrisiko gewichtet werden müssen [1]. Bei Patienten mit einem oder mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren muss die Wirksamkeit von ASS anhand des individuellen Gesamtrisikos bewertet werden. Für die Prophylaxe eines kardiovaskulären Erstereignisses bei Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzerkrankung zeigt sich hingegen ein günstiger Nettonutzen, der für den dauerhaften Einsatz spricht [2]. In Metaanalysen ließ sich kein klinisch bedeutsamer Effekt durch eine Dosissteigerung über 160 mg/Tag nachweisen [3, 4] im Gegenteil hierzu besteht ein dosisabhängiger Effekt für gastrointestinale Komplikationen, insbesondere Blutungen, und gegenteilige Effekte hoher Dosierungen durch Hemmung der Prostazyklin-Synthese sind beschrieben worden [5].

Bei Risikopatienten mit manifester atherosklerotischer Erkrankung (Anamnese eines ischämischen Schlaganfalls, Myokardinfarkt oder symptomatische pAVK) zeigte sich ein klinischer Vorteil gemessen an einer relativen Risikoreduktion von 9,4% unter Langzeitbehandlung mit Clopidogrel 75 mg/Tag im Vergleich zu ASS 325 mg/Tag in der CAPRIE-Studie (On-treatment-Analyse [6]). Darüber hinaus gibt es Hinweise aus Post-hoc-Analysen der CHARISMA-Studie, dass eine gesteigerte Plättchenhemmung (ASS + Clopidogrel) bei Patienten mit stattgehabten kardiovaskulären Ereignissen

(„CAPRIE-like cohort“) zu einer Prognoseverbesserung ohne Steigerung des Risikos für schwere Blutungen führt [7]. Diese Hinweise stammen aus Subgruppenanalysen. Prospektive, randomisierte Studien zur abschließenden Klärung dieser Frage stehen aus. Eine Prognoseverbesserung durch Umstellung auf alternative Thrombozytenfunktionshemmer bei nachgewiesenem vermindertem Ansprechen auf ASS konnte in keiner randomisierten Studie bestätigt werden [8] (■ Infobox 1).

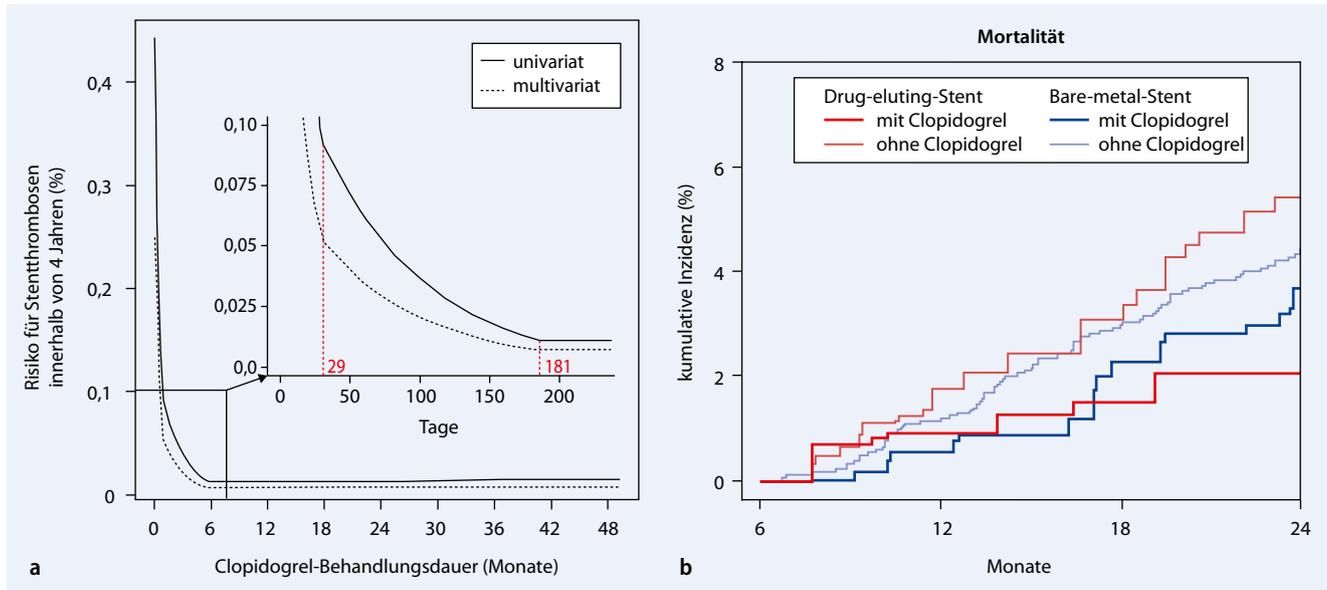
### Evidenzlage und Empfehlungen zur dualen antithrombozytären Therapie bei elektiver koronarer Stentimplantation

#### Thienopyridin-Aufsättigung vor Stentimplantation

Die Aufsättigung vor geplanter elektiver Stentimplantation sollte frühzeitig vor dem interventionellen Eingriff erfolgen (idealerweise 600 mg Clopidogrel > 2 h,

#### Infobox 1 Empfehlung zur antithrombozytären Therapie bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung (konservative Behandlung)

ASS 75–160 mg dauerhaft, zur Sekundärprophylaxe nach stattgehabtem kardiovaskulärem Ereignis. Bei symptomatischer pAVK kann Clopidogrel 75 mg/Tag dauerhaft gegeben werden.



**Abb. 1** ▲ Risiko für Stentthrombosen und Mortalität in Abhängigkeit einer prolongierten Dauer >6 Monate bei Patienten nach Implantation medikamentenbeschichteter Stents. **a** Änderung des Risikos für Stentthrombosen in Abhängigkeit der Clopidogrel-Behandlungsdauer in univariater (durchgehende Linie) und multivariater (MARS-Modells, gestrichelte Linie) Darstellung (nach [28], mit frdl. Genehmigung). **b** Landmark-Analyse 6 Monate nach Stentimplantation (n=3165 BMS, n=1501 DES) der Mortalität in Abhängigkeit der Fortsetzung der Clopidogrel-Behandlung (adaptiert nach [31]). MARS „multivariate adaptive regression splines“, BMS „bare metal stent“, DES „drug-eluting stent“

alternativ 300 mg Clopidogrel >6 h vor PCI + ASS 150–325 mg oral (kein magensaftresistentes Präparat) oder 250–500 mg i.v., um einen maximalen antithrombozytären Effekt zum Zeitpunkt der Koronarintervention zu gewährleisten, unabhängig davon, ob diese durchgeführt wird oder nicht [9]. In der klinischen Praxis ist mancherorts eine Aufsättigung mit 300 mg Clopidogrel >6 h vor möglicher PCI, gefolgt von erneuter 300-mg-Gabe bei tatsächlich stattfindender PCI üblich, für dieses Vorgehen gibt es jedoch keine wissenschaftliche Grundlage.

### Dauer der Thienopyridin-Erhaltungstherapie

Die notwendige Dauer der Erhaltungstherapie mit Clopidogrel nach koronaren Interventionen bei Patienten, die eine stabile koronare Herzerkrankung haben, hängt davon ab, ob lediglich eine PTCA durchgeführt wurde oder beschichtete oder unbeschichtete Stents implantiert werden. Nach alleiniger PTCA („plain old angioplasty“, POBA) ist eine doppelte antithrombozytäre Therapie für mindestens 2–4 Wochen sinnvoll, gefolgt von einer dauerhaften ASS-Monotherapie

(75–160 mg/Tag [10]). Die Ergebnisse der randomisierten Studien zum Einsatz beschichteter Ballons („drug-eluting balloons“, DEB) ohne Implantation von Stents weisen auf eine ausreichende Dauer der DAPT von mindestens 4 Wochen (optimal 3 Monaten) hin (PACCOCATH-, ISR-, PEPCAD-Studie [11, 12, 13]). Das bedeutet wiederum, dass nach diesem Zeitraum die DAPT vor möglichen nichtkardialen operativen Eingriffen, die mit einem erhöhtem Blutungsrisiko assoziiert sind, mit ausreichender Sicherheit pausiert bzw. auf eine Monotherapie mit ASS umgestellt werden kann.

### Unbeschichtete Stents

Die aktuellen ESC-Leitlinien für die myokardiale Revaskularisierung empfehlen eine Dauer der Clopidogrel-Behandlung von 4 Wochen nach elektiver Implantation unbeschichteter Stents („bare metal stents“, BMS; Empfehlung Klasse IA [9]). Ähnlich wird im Update von 2008 der PCI-Leitlinien von AHA/ACC eine 4-wöchige Dauer bei elektiver PCI mit nichtbeschichteten Stents (BMS) empfohlen (Empfehlung Klasse IB [14]). Die Unterschiede der empfohlenen Dauer und der

Empfehlungsklassen beruhen auf der Auswahl und Anzahl der randomisierten Studien. Im Falle der ESC-Empfehlungen wurde hierbei Bezug genommen auf die CLASSICS- [15] und die TOPPS-Studie [16]. In beiden Studien wurde Clopidogrel mit Ticlopidin für eine 28-tägige bzw. 2-wöchige Behandlung verglichen. Die empfohlene Dauer in den AHA/ACC-Leitlinien, die noch auf die Leitlinie aus 2005 zurückgeht, bezieht sich auf die Daten der CREDO-Studie [17]. Bei Blutungsrisiko kann die Dauer nach AHA/ACC auf 2 Wochen verkürzt werden unter Bezug auf die Daten der ATLAST-Studie [18].

Eine langfristige (9- bis 12-monatige) Therapie mit Clopidogrel 75 mg zusätzlich zu ASS zeigte sich zwar vorteilhaft bezogen auf die Reduktion von schwerwiegenden Ereignissen nach BMS-Implantation bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) und instabiler Angina pectoris, verglichen mit ASS + Placebo in der CREDO-Studie, die Ergebnisse lassen sich aber schwer übertragen auf eine generelle Empfehlung der prolongierten Clopidogrel-Dauer über 4 Wochen nach BMS. In der CREDO-Studie wurde in einem faktoriellen De-

sign eine Aufsättigung + prolongierte Behandlung vs. keine Aufsättigung + 4-wöchige Dauer verglichen. Daher treten in den beiden Studienarmen gemischte Effekte auf, die nicht alleine auf die Dauer der Erhaltungstherapie, sondern auch auf die Aufsättigung mit Clopidogrel zurückzuführen sind. Eine verlängerte Dauer nach unbeschichteten Stents kann im Einzelfall, insbesondere bei hohem atherothrombotischem Risiko und vertretbarem Blutungsrisiko indiziert sein. So profitierten in Registerstudien besonders Diabetiker von einer verlängerten DAPT über 4 Wochen nach BMS-Implantation, gemessen an der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse [19].

### Medikamentenbeschichtete Stents

Medikamentenbeschichtete Stents („drug-eluting stents“, DES) sind mit einer verzögerten Einheilung und Endothelialisierung verbunden und daher besteht eine verlängerte Thrombogenität des Stents, die zum Auftreten später und sehr später Stentthrombosen führen kann. Als wichtigste Ursache für eine späte Stentthrombose gilt nach wie vor die vorzeitige Beendigung der dualen antithrombozytären Therapie, 29% aller Fälle lassen sich auf diesen Grund zurückführen [20]. Amerikanische Leitlinien (IB) empfehlen generell eine mindestens 12-monatige Behandlung mit Clopidogrel nach Implantation von DES bei Patienten, die kein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen. Bei Gründen, die eine Therapie über den Zeitraum von 12 Monaten verhindern (z. B. Blutungsrisiko, notwendige Operationen) wird eine Mindestbehandlungsdauer über den Zeitraum, der den FDA-Zulassungsstudien der jeweiligen DES zugrunde lag, empfohlen: 3 Monate bei Sirolimus-beschichteten und 6 Monate bei Paclitaxel-beschichteten Stents. Der Grund für die Empfehlungen der amerikanischen Fachgesellschaft basiert auf einer Stellungnahme des Advisory Panel der US Food and Drug Administration im Dezember 2006, welche nach Beurteilung der Daten aus den vorhandenen randomisierten Studien [21, 22, 23] eine höhere Rate an späten Stentthrombosen (>6 Monate) für medikamentenbeschichtete Stents feststellte.

Kardiologie 2012 · 6:195–209 DOI 10.1007/s12181-012-0419-6

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.  
Published by Springer-Verlag - all rights reserved 2012

M. Gawaz · T. Geisler

## Update orale Plättchenhemmer. Positionspapier der deutschen Gesellschaft für Kardiologie

### Zusammenfassung

Eine zuverlässige und langfristige duale Plättchenhemmung bei der Behandlung von Patienten mit koronarer Stentimplantation und Patienten mit akuten Koronarsyndromen ist zur Vermeidung schwerwiegender thrombotischer Ereignisse und lebensbedrohlicher Stentthrombosen erforderlich. Neu entwickelte medikamentöse Therapieoptionen sowie gesundheitspolitische Gegenpositionen zu Therapiealgorithmen internationaler Fachgesellschaften führen zur öffentlichen Verunsicherung. Entsprechend den Leitlinien der Fachgesellschaften (ESC und AHA/ACC) muss die duale Plättchenhemmung nach akutem Koronarsyndrom („acute coronary syndrome“, ACS) unabhängig von der Akuität (STEMI oder N-STEMI) und der primären Therapie für

mindestens 12 Monate bei fehlenden Kontraindikationen durchgeführt werden. Unter Abwägung des Blutungsrisikos sind neuere P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten (Prasugrel, Ticagrelor) beim ACS nach aktuellen Leitlinien vorzuziehen. Nach elektiver Implantation unbeschichteter Koronarstents sollte Clopidogrel (Clopidogrel-Hydrogensulfat) für einen Monat und nach medikamentenfreisetzen Stents für mindestens 6 Monate und in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil für optimal 12 Monate verabreicht werden.

### Schlüsselwörter

Koronare Herzkrankheit · „Percutaneous coronary intervention“ (PCI) · Clopidogrel · Thrombose · Off-label-Therapie

## Update on oral platelet inhibitors. Position paper of the German Society for Cardiology

### Abstract

A reliable and long-term dual platelet inhibition for the treatment of patients undergoing coronary stent implantation and patients with acute coronary syndrome is necessary for avoidance of severe thrombotic events and life-threatening stent thromboses. Newly developed pharmacologic options and health political opposition to therapeutic algorithms of international societies lead to public uncertainty. In accordance with the guidelines of specialist societies, such as the European Society of Cardiology (ESC) and the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) dual platelet inhibition following acute coronary syndrome (ACS) must be carried out for at least 12 months independent of the acuteness

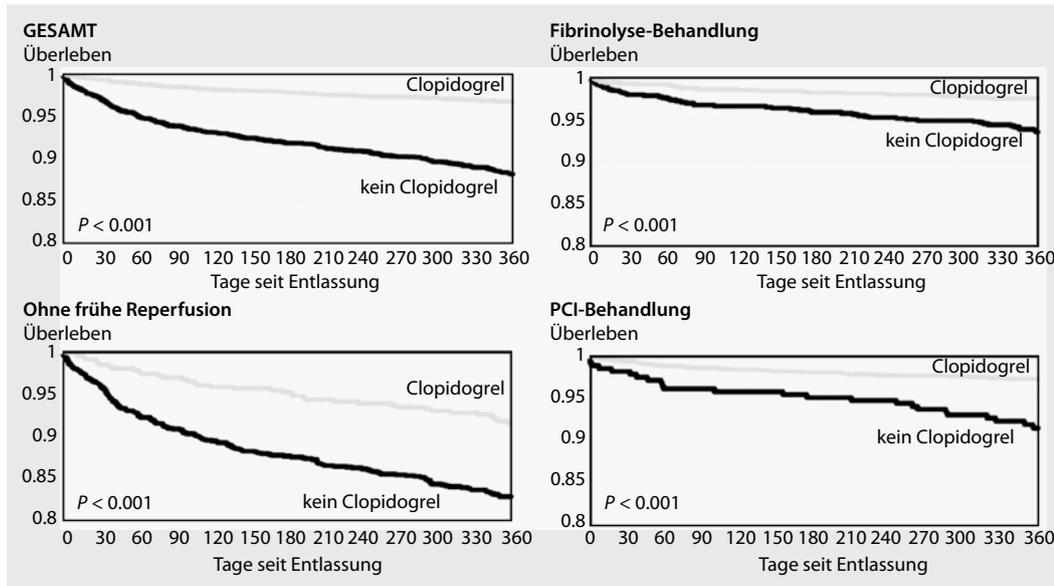
(STEMI or N-STEMI) and the primary therapy when there are no contraindications. According to current guidelines new P2Y<sub>12</sub> receptor antagonists (prasugrel, ticagrelor) should be given preference for ACS taking the risk of hemorrhage into consideration. After elective implantation of uncoated (bare metal) coronary stents clopidogrel (clopidogrel hydrogen sulfate) should be administered for 1 month, for drug-eluting stents for at least 6 months and for optimally 12 months depending on the individual risk profile.

### Keywords

Coronary artery disease · Percutaneous coronary intervention (PCI) · Clopidogrel · Thrombosis · Off-label therapy

In den Leitlinien der ESC wird eine 6-bis-12-monatige DAPT nach Implantation medikamentenbeschichteter Stents empfohlen [9, 24]. In Anlehnung an die Leitlinien der ESC hat die DGK für alle Patienten mit DES eine mindestens 6-monatige Therapie unabhängig von der Medikamentenbeschichtung empfohlen [25, 26]. Grund für die Vereinheitlichung der Empfehlung für beide damals im klinischen Einsatz befindlichen Stentbeschichtungen (Paclitaxel und Sirolimus) war

der Wunsch, die Regeln für die Nachbehandlung gerade für Nichtspezialisten zu vereinfachen. Eine 12-monatige Therapie kann nach der DGK-Stellungnahme nach individuellen Nutzen-Risiko-Erwägungen durchgeführt werden. Eine verlängerte DAPT sollte insbesondere für Patienten mit hohem Risiko für Stentthrombosen (komplexe Interventionen, Hauptstammläsionen, kleinkalibrige Gefäße oder lange Läsionen, Bifurkationsstenting, Diabetiker, Niereninsuffizienz) er-



**Abb. 2** ◀ Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben nach STEMI in Abhängigkeit der Revaskularisierungsstrategie und Clopidogrel-Behandlung (ACOS-Register). STEMI „ST-segment elevation myocardial infarction“, PCI „percutaneous coronary intervention“. (Aus [40], mit frdl. Genehmigung)

folgen. Bei diesen Patienten kann im Einzelfall sogar eine DAPT mit Clopidogrel über 12 Monate hinaus erwogen werden. Für den Nutzen einer DAPT generell über 12 Monate hinaus gibt es keine überzeugenden Daten.

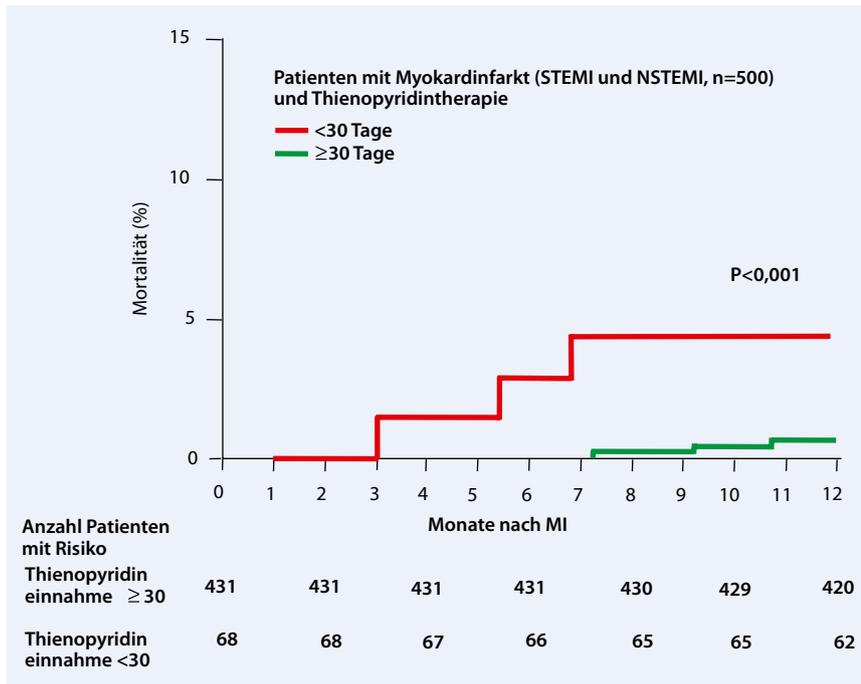
In einer kombinierten Analyse konnte kein Vorteil einer DAPT gegenüber einer Aspirin-Monotherapie für einen Zeitraum über 12 Monate bezogen auf die Reduktion von Myokardinfarkten und kardiovaskulärem Tod beobachtet werden. Die Ergebnisse der PRODIGY-Studie, in der eine 6-monatige mit einer 24-monatigen Clopidogrel-Therapie zusätzlich zu ASS nach DES-Implantation verglichen wurden, zeigten eine signifikante 2-fach erhöhte Blutungsrate ohne Nachweis einer relevanten Reduktion des primären Effektivitätspunkts [65]. Registerdaten weisen auf keine wesentlich erhöhte Stentthrombose rate bei DES der 1. Generation (Paclitaxel, Sirolimus) und insbesondere bei neueren DES-Generationen (Zotarolimus, Everolimus) nach einem Zeitraum von 6 Monaten in Abhängigkeit von der Thienopyridin-Behandlung hin (▣ **Abb. 1**; [27, 28, 29, 30, 31, 32]) Ergebnisse weiterer randomisierter Studien, die die langfristige duale Plättchenhemmung (>6 Monate) vs. ASS-Monotherapie untersuchen, werden in den nächsten Jahren erwartet (DAPT, clinicaltrials.gov NCT00977938; ISAR-SAFE clinicaltrials.gov NCT00661206; ▣ **Infobox 2**).

### Evidenzlage und Empfehlungen zur Dauer der DAPT nach „acute coronary syndrome“ (ACS)

ESC und AHA/ACC empfehlen eine langfristige DAPT mit Clopidogrel und ASS (ESC 75–100 mg/Tag, AHA/ACC 75–162 mg/Tag) für mindestens 12 Monate bei vertretbarem Blutungsrisiko bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungs-ACS (ESC: IA [33], AHA/ACC: IB [46]) und bei Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) unabhängig von der initialen Behandlung (Evidenzgrad IIa, Klasse C [34, 35, 36, 37]). Individuelle Entscheidungen über Art und Dauer der antithrombozytären Therapie bei Patienten, die einen operativen Eingriff benötigen oder Patienten mit Indikation zur oralen Antikoagulation, sollten vom entsprechenden Risikoprofil abhängig gemacht werden. Darüber hinaus zeigen die Daten der CHARISMA-Studie, dass Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt nach der Akutphase von einer langfristigen Behandlung mit ASS und Clopidogrel im Vergleich zur ASS-Monotherapie profitieren [38]. Im Folgenden wird auf die Evidenz, die diesen Empfehlungen zugrunde liegt, eingegangen.

### Evidenzlage instabile Angina/ Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (N-STEMI)

Die Empfehlungen einer mindestens 12-monatigen DAPT bei instabiler Angina und N-STEMI stützen sich vorwiegend auf die Daten der CURE-Studie (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events). In dieser Studie wurden 12.562 Patienten mit NSTEMI-ACS Clopidogrel für 9–12 Monate in Kombination mit ASS (75–325 mg) oder Placebo + ASS randomisiert behandelt. Die Patienten erhielten eine Aufsättigungsdosis von 300 mg Clopidogrel gefolgt von 75 mg täglich. Eine signifikante Risikoreduktion konnte für den primären Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität, nichttödlicher Myokardinfarkt (MI) und Schlaganfall durch die Clopidogrel-Behandlung erreicht werden (9,3 vs. 11,4%, RR 0,80, 95%-Konfidenzintervall [CI] 0,72–0,90,  $p=0,001$ ). Es zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion für Myokardinfarkte und eine trendweise Reduktion von Tod und Schlaganfall. Die Risikoreduktion erwies sich konsistent in verschiedenen Risikokollektiven und Subgruppen interventionell und konservativ behandelter Patienten. Der klinische Vorteil der Clopidogrel-Behandlung trat bereits frühzeitig auf mit einer 34%igen Risikoreduktion des kombinierten Endpunkts innerhalb von 24 h nach Beginn der Studienmedikation und



**Abb. 3** ▲ Daten aus dem amerikanischen PREMIER-Register an 500 Myokardinfarktpatienten (52% STEMI) und DES-Implantation zeigen, dass Patienten mit akutem Myokardinfarkt und vorzeitigem Absetzen von Thienopyridin innerhalb von 30 Tagen nach MI eine signifikant höhere 1-Jahres Mortalität aufweisen als Patienten mit verlängerter Thienopyridin-Behandlung. STEMI, „ST-segment elevation myocardial infarction“, NSTEMI, „non-ST-segment elevation myocardial infarction“, DES, „drug-eluting stents“, MI Myokardinfarkt. (Adaptiert nach [44])

hielt über die gesamte 9- bis 12-monatige Behandlungsdauer an.

### Evidenzlage ST-Hebungsinfarkt

Die Bedeutung der DAPT beim ST-Hebungsinfarkt wurde in den randomisierten Studien COMMIT/CCS 2 und CLARITY untersucht. Da sich das IQWiG in seinem Abschlussbericht aufgrund fehlender Langzeitdaten aus diesen beiden Studien für eine DAPT lediglich während der Krankenhausphase beschränkt, wird auf diese beiden Studien im Folgenden kurz eingegangen.

Die *Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Second Chinese Cardiac Study* (COMMIT/CCS-2) ist eine multizentrische Studie, die ausschließlich in China durchgeführt wurde und 45.852 Patienten einschloss. Die Studie mit ihrem randomisiert, parallelkontrolliertem, 2x2-faktoriellen Design untersuchte die Effekte von 75 mg Clopidogrel und die Effekte des Betablockers Metoprolol jeweils gegen Placebo bei Pa-

tienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit ASS (162 mg/Tag) vorbehandelt waren. Die Patienten erhielten Clopidogrel bis zur Krankenhausentlassung maximal bis zu 4 Wochen. Ein Großteil der Patienten (93%) wurde mit einem ST-Hebungsinfarkt in die Studie eingeschlossen und die Hälfte der Patienten erhielt eine fibrinolytische Therapie. Eine primäre PCI war Ausschlusskriterium. Der primäre Endpunkt der Studie, der in der Kombination aus Tod, Re-Infarkt oder Schlaganfall während des Krankenhausaufenthalts bestand, trat signifikant seltener im Clopidogrel-Behandlungsarm verglichen mit Placebo auf (9,3 vs. 10,1%, p=0,002, relative Risikoreduktion 9% [39]).

Die Studie *Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction* (CLARITY-TIMI 28) ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie, in der 3491 STEMI-Patienten, die mit einer thrombolytischen Therapie, ASS und Heparin vorbehandelt waren, randomisiert wurden zwischen einer Aufsättigungsdo-

sis von 300 mg Clopidogrel, gefolgt von 75 mg/Tag über 30 Tage oder Placebo. Der kombinierte primäre Endpunkt der Studie bestand in der Offenheit des Koronargefäßes, Tod und erneuter Myokardinfarkt nach 30 Tagen. Die Gesamtstudie zeigte, dass die zusätzliche Gabe von Clopidogrel zur fibrinolytischen Therapie bei STEMI-Patienten mit einer signifikanten 36%igen Reduktion des primären Endpunkts zum Zeitpunkt der Angiographie vergesellschaftet war. In einer präspezifizierten Substudie (PCI-CLARITY) wurde der Einfluss einer Clopidogrel-Vorbehandlung vor PCI im Vergleich zur Clopidogrel-Therapie zum Zeitpunkt der Intervention an 1863 Patienten untersucht. Es zeigte sich eine 46%ige relative Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Tod nach 30 Tagen durch eine Clopidogrel-Vorbehandlung vor PCI.

Wir vertreten folgende Standpunkte zu den aus diesen Studien gezogenen Schlussfolgerungen:

1. In der Tat besteht keine starke Evidenz, die eine Empfehlung der DAPT nach STEMI über 12 Monate unterstützt. Systematische randomisierte Studien, die den Nutzen einer lediglich intrahospitalen gegenüber einer langfristigen dualen Therapie bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkten untersuchen, gibt es nicht. Die Erweiterung der Indikation zur langfristigen DAPT auf Patienten mit STEMI stützt sich auf die Überlegung, dass es keinen biologisch plausiblen Grund gibt, warum Patienten mit ST-Hebungsinfarkten ein geringeres Risiko für atherothrombotische Komplikationen im Langzeitverlauf haben sollten als Patienten mit NSTEMI-ACS. Solche Studien werden aufgrund der bisherigen Studienlage aus ethischen Gesichtspunkten auch kaum durchführbar sein. Daten aus dem deutschen ACOS (akutes Koronarsyndrom)-Register von 5886 Patienten zeigen eindrücklich, dass eine Langzeittherapie mit Clopidogrel + ASS in der realen Welt zu einer Prognoseverbesserung bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt unabhängig von der initialen Behandlungsstrategie führen (■ **Abb. 2**; [40]). Gerade bei in-

**Tab. 1** Aktuelle Empfehlungen und Evidenzgrade zum Einsatz der verschiedenen P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorblocker bei interventionell behandelten ACS-Patienten

Substanzen	NST-ACS (PCI)		STEMI (PCI)	
	ESC [9, 33]	AHA [47, 64]	ESC [9]	AHA [35, 64]
Clopidogrel	IB <sup>a</sup>	IB <sup>b</sup> , IA <sup>c</sup>	IC	IC
Prasugrel	Ila B [9] IB <sup>d</sup> [33]	IB <sup>e</sup>	IB	IB
Ticagrelor	IB	IB	IB	IB

<sup>a</sup>Nur wenn Prasugrel oder Ticagrelor keine Option darstellen. <sup>b</sup>Vor PCI. <sup>c</sup>Zum Zeitpunkt der PCI. <sup>d</sup>Bei bekannter Koronaratomie und geplanter PCI. <sup>e</sup>Zum Zeitpunkt der PCI, wenn nicht vorbehandelt. NST-ACS „non-ST elevation acute coronary syndrome“, PCI „percutaneous coronary intervention“, STEMI „ST-segment elevation myocardial infarction“, ESC European Society of Cardiology, AHA American Heart Association.

interventioneller Behandlung des STEMI ist eine langfristige DAPT notwendig. Die Ergebnisse aus dem amerikanischen PREMIER-Register unterstreichen, dass eine Verkürzung der DAPT auf die ersten 30 Tage nach STEMI mit interventioneller Behandlung zu einer signifikant erhöhten Mortalität führt. Wenn diesen Patienten eine duale Plättchenhemmung vorenthalten wird, steigt die Gefahr frühzeitiger schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere potenziell tödlicher akuter Stentthrombosen [41, 42].

- Die zur Verfügung stehenden Studien spiegeln nicht das Patientenkollektiv wider, mit dem wir es in Deutschland zu tun haben. Die Kollektive der Studien bestanden zum überwiegenden Anteil aus Patienten, die eine thrombolytische Therapie bei ST-Hebungsinfarkt erhielten. Daher sind im engeren Sinne auch die Kurzzeitergebnisse nur eingeschränkt auf die Bedingungen in den westlichen Industrienationen zu beziehen.
- Inzwischen ist der klinische Nutzen einer langfristigen ADP-Rezeptorblockade mit dem Nachfolge-Thienopyridin Prasugrel und dem Nicht-Thienopyridin Ticagrelor bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und zeitgemäßer Behandlung (PCI) nachgewiesen [43]. Die Daten der TRITON-TIMI-38-Studie zeigen beim Subkollektiv der Patienten mit ST-Hebungsinfarkt eine deutliche relative Risikoreduktion (21%) des primären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall), die bereits früh (innerhalb der ersten 30 Tage) einsetzt, aber kons-

stant über den 12-monatigen Behandlungsraum anhält [43]. Darüber hinaus erwiesen sich günstige mortalitätssenkende Effekte der intensivierten Plättchenhemmung mit Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel bei ST-Hebungsinfarkt innerhalb der 12-monatigen Behandlungsdauer (5,0 vs. 6,1%; Hazard Ratio [HR] 0,82; 95%-CI 0,67–1,00; p=0,05).

Auch wenn diese Daten aus Post-hoc-Subgruppenanalysen stammen, weisen sie dennoch an einem zahlenmäßig bedeutsamen Kollektiv (n=3524 in TRITON-TIMI 38 und n=7544 in PLATO) auf den Nutzen der intensivierten langfristigen P2Y<sub>12</sub>-Blockade bei STEMI-Patienten hin (■ **Abb. 3**; ■ **Infobox 3**).

### Evidenzlage intensivierte P2Y<sub>12</sub>-Blockade bei ACS und interventioneller Behandlung

In der CURRENT-OASIS-7-Studie zeigte sich ein klinischer Vorteil einer intensivierten Plättchenhemmung (ASS + Hochdosis-Clopidogrel-Therapie 600 mg + 150 mg für 1 Woche) bei ACS-Patienten und interventioneller Behandlung [45]. Durch die Entwicklung der neuen P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten Prasugrel und Ticagrelor, die sich durch einen schnelleren Wirkungseintritt und höhere maximale Hemmung der Thrombozytenfunktion auszeichnen, sind die Optionen zur antithrombozytären Begleittherapie des ACS erweitert worden. Für ACS-Patienten, die eine interventionelle Behandlung erhalten, wird der Einsatz dieser Substanzen nach den aktuellen Leitlinien des ESC und AHA Clopidogrel sogar vorgezogen (■ **Tab. 1**; [9, 33, 35, 46]).

Die aktuellen Empfehlungen basieren hauptsächlich auf den Ergebnissen der PLATO-Studie für Ticagrelor und der TRITON-TIMI-38-Studie für Prasugrel. Im Folgenden werden die aktuellen Empfehlungen hinsichtlich der neuen P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorblocker für die verschiedenen Krankheitsbilder des ACS diskutiert. Die Anwendung dieser neuen Substanzen sollte in Anbetracht des individuellen Risikos und unter Abwägung des Blutungsrisikos und Nebenwirkungsprofils vorgenommen werden (■ **Tab. 2**).

## Evidenzlage und Empfehlungen zu neueren P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten beim akuten Koronarsyndrom

### Prasugrel

Prasugrel wirkt über den gleichen Mechanismus wie Clopidogrel und hemmt die P2Y<sub>12</sub>-Untereinheit des Adenosin-Diphosphat(ADP)-Rezeptors auf Thrombozyten irreversibel. Der Unterschied zwischen beiden Substanzen liegt hauptsächlich in der Metabolisierung. Während die Umwandlung von Clopidogrel zwei Metabolisierungsschritte über den Cytochrom-P450-Enzymweg erfordert, ist für die Verstoffwechslung von Prasugrel nur ein Schritt notwendig [47, 48]. In Studien, die den Verlauf der Plättchenhemmung unter beiden Substanzen gemessen haben, zeigen sich eine höhere maximale Plättchenhemmung sowie ein schnellerer Wirkungseintritt. Weiterhin ist unter Prasugrel eine geringere Variabilität des Ansprechens beobachtet worden [49, 50]. Ein Grund hierfür kann der geringere Einfluss durch Polymorphismen von CYP450-Isoenzymen (vor allem CYP2C19) auf die Metabolisierung von Prasugrel sein [51].

In der TRITON-TIMI-38-Studie wurde der klinische Nutzen von Prasugrel bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen (74% instabile Angina oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt und 26% ST-Hebungsinfarkt) und geplanter interventioneller Behandlung untersucht. 13.608 Patienten ohne Clopidogrel-Vorbehandlung wurden nach Durchführung der diagnostischen Koronarangiographie und Entscheidung zur PCI randomisiert auf eine

**Tab. 2** Entscheidungsalgorithmus für den Einsatz derzeit verfügbarer P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorblocker bei Patienten mit ACS auf Grundlage der aktuellen Leitlinien und Kontraindikationen gemäß des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR)

	Prasugrel	Ticagrelor	Clopidogrel
Anamnese ischämischer Schlaganfall, TIA	-	+ <sup>a</sup>	a <sup>a</sup>
Alter ≥75 Jahre	-/+ <sup>b</sup>	+	a
Körpergewicht <60 kg	-/+ <sup>c</sup>	-	a
Anamnese intrakranielle Blutung	-	-	(+) <sup>d</sup>
AV-Block ≥2, SSS, bradykardieassoziierte Synkope ohne Schrittmacherversorgung	+	-	a
COPD/Asthma	+	-	a
Hohes Thrombembolierisiko, notwendige Kombination OAK + DAPT	-	-	+
Leberfunktionsstörung			
CHILD PUGH A	+	+	a
CHILD PUGH B	+	-	a
CHILD PUGH C	-	-	-

a Nur wenn Prasugrel und Ticagrelor keine Option. <sup>a</sup>Individuelle Entscheidung bei kurzfristigem Schlaganfall. <sup>b</sup>Im Allgemeinen wird die Behandlung von Patienten, die 75 Jahre und älter sind, nicht empfohlen. Wenn nach einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Abschätzung die Behandlung eines Patienten in der Altersgruppe ≥75 Jahre für notwendig erachtet wird, sollte nach EPAR eine 60-mg-Aufsättigungsdosis gefolgt von einer reduzierten Erhaltungsdosis von 5 mg verschrieben werden. Die Evidenz für die 5-mg-Dosis basiert nur auf einer Analyse pharmakodynamischer und -kinetischer Daten. Ausreichende Daten zur Nichtunterlegenheit hinsichtlich klinischer Endpunkte liegen nicht vor.

<sup>c</sup>Laut EPAR sollte mit einer einzelnen 60-mg-Aufsättigungsdosis begonnen und dann mit einer Erhaltungsdosis von 5 mg einmal täglich fortgesetzt werden. Die Evidenz für die 5-mg-Dosis basiert nur auf einer Analyse pharmakodynamischer und -kinetischer Daten. Ausreichende Daten zur klinischen Nichtunterlegenheit hinsichtlich klinischer Endpunkte liegen nicht vor. <sup>d</sup>In Abhängigkeit vom individuellen Rezidivrisiko.

ACS „acute coronary syndrome“, COPD „chronic obstructive pulmonary disease“, DAPT „dual antiplatelet therapy“, EPAR European Public Assessment Report, OAK orale Antikoagulation, SSS „sick sinus syndrome“, TIA transitorische ischämische Attacke.

Behandlung mit Prasugrel (60 mg Aufsättigung, 10 mg/Tag Erhaltungsdosis) oder Clopidogrel (300 mg Aufsättigung, 75 mg/Tag Erhaltungsdosis). Prasugrel führte zu einer signifikanten Reduktion des primären kombinierten ischämischen Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, nichtfataler Myokardinfarkt oder nichtfataler Schlaganfall), der über den gesamten Studienzeitraum (Median 14,5 Monate) anhielt (9,9 vs. 12,1; HR 0,81; 95%-CI 0,73–0,90; p < 0,001). Dieser Effekt wurde vorwiegend durch die Reduktion an Myokardinfarkten beeinflusst (7,3 vs. 9,5%; p < 0,001). Weiterhin zeigte sich eine signifikante Senkung der Inzidenz von Stentthrombosen (1,13 vs. 2,35%; HR 0,48; p < 0,0001), insbesondere späten Stentthrombosen nach Einsetzen medikamentenbeschichteter Stents unter Prasugrel [52]. Die Effektivität ging auf Kosten einer erhöhten

Blutungsrate, dennoch war im Prasugrel-Arm ein klinischer Nettogewinn gegenüber Clopidogrel zu verzeichnen.

In einigen Subgruppen zeigte sich jedoch kein Vorteil der Prasugrel-Behandlung (ältere Patienten ≥75 Jahre, Patienten mit niedrigem Körpergewicht [<60 kg]) oder es überwog sogar das Blutungsrisiko (Patienten mit vorhergehender transitorischer Attacke oder Schlaganfall). Limitationen der Studie sind u. a. die relative Unterdosierung des aktiven Vergleichsarms (Clopidogrel-Aufsättigungsdosis 300 mg) und die Tatsache, dass der überwiegende Anteil der Patienten die Clopidogrel-Studienmedikation erst zum Zeitpunkt der Intervention erhielt und dadurch nicht ausreichend vorbehandelt war. In nachträglichen Subgruppenanalysen zeigten sich besonders starke Effekte auf die Senkung des primären Endpunkts

für die Gruppe der Diabetiker (37% relative Risikoreduktion im Vergleich zu 19% im Gesamtkollektiv [53]) und der Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (21% relative Risikoreduktion).

Aufgrund der Daten aus der TRITON-TIMI-38-Studie wurde von verschiedenen internationalen Behörden (FDA, EMEA, NICE) in 2009 eine Indikation für Prasugrel in der Begleittherapie des akuten Koronarsyndroms mit interventionellem Behandlungsregimen festgestellt. Die aktuellen amerikanischen und europäischen Leitlinien empfehlen die Anwendung von Prasugrel bei STEMI-Patienten mit interventioneller Behandlung mit der Klasse I („level of evidence“ B). Beim Nicht-ST-Hebungs-ACS unterscheiden sich die Empfehlungsklassen der Leitlinien. In den europäischen Leitlinien zur myokardialen Revaskularisierung besteht eine IIa-Empfehlung („level of evidence“ B [9]), die in den kürzlich publizierten NSTEMI-ACS-Leitlinien für Patienten mit bekannter Koronaranatomie und vertretbarem Blutungsrisiko auf die Empfehlungsklasse I („level of evidence“ B) erweitert wurden (■ Tab. 1; [33]). Die AHA-Leitlinien stellen eine Klasse-I-Empfehlung („level of evidence“ B) für die Behandlung zum Zeitpunkt der PCI aus.

Bei Patienten mit der Anamnese einer transitorisch ischämischen Attacke oder Schlaganfall sollte Prasugrel hingegen nicht zum Einsatz kommen. Bei 75-jährigen oder älteren Patienten und bei Patienten, die weniger als 60 kg wiegen, kann die Erhaltungsdosis auf 5 mg reduziert werden. Für die Effektivität einer solchen Dosisanpassung liegen jedoch keine systematischen Studienergebnisse vor, und diese sollte nach unserer Ansicht nicht empfohlen werden. In seinem Vorbericht A09-02 zu Prasugrel kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass sich kein Beleg für den Zusatznutzen einer Behandlung mit Prasugrel + ASS gegenüber einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS ergibt. Für die Nutzenbewertung wurde eine „Zulassungspopulation“ von insgesamt 10.804 Patienten aus der TRITON-TIMI-38- und der JUMBO-TIMI-25-Studie untersucht. Hierbei wurden gerade die Patienten mit PCI nach STEMI, die besonders von Prasugrel profitierten und einen wesentlichen Anteil an der Wirksamkeitsstudie haben, aufgrund

### Infobox 2 Empfehlung zur Dosis und Einnahmedauer der DAPT nach elektiver koronarer Intervention

*Unbeschichtete Stents:* ASS 75–160 mg/Tag dauerhaft, Clopidogrel 75 mg/Tag für mindestens einen Monat.

*Beschichtete Stents:* ASS 75–160 mg/Tag dauerhaft, Clopidogrel für mindestens 6, optimal 12 Monate unabhängig von der Art der Medikamentenbeschichtung, PTCA/„drug-eluting balloon“: ASS 75–160 mg/Tag dauerhaft, Clopidogrel 75 mg/Tag für mindestens einen Monat.

(Siehe Positionspapier der DGK 2011 [12], medikamentenfreisetzende Koronarstents und medikamentenbeschichtete Ballonkatheter)

### Infobox 3 Empfehlung zur Dauer der DAPT nach akuten Koronarsyndromen (IAP, N-STEMI und STEMI)

ASS 75–160 mg/Tag dauerhaft + ADP-P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorblocker für 12 Monate unabhängig von der Primärbehandlung (bei Fehlen von Kontraindikationen, z. B. hohes Blutungsrisiko).

### Infobox 4 Empfehlung zu neuen P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten beim akuten Koronarsyndrom

Prasugrel/Ticagrelor bei Patienten mit STEMI oder NSTEMI und PCI nach Abwägung der Kontraindikationen (Tab. 2).

Ticagrelor bei konservativ behandelten Patienten möglich.

mangelnder Zulassungsstudien nicht in die Bewertung aufgenommen. Hingegen wurde ein gemischtes Kollektiv gebildet aus Patienten mit der Eingangsdiagnose NSTEMI aus der JUMBO-TIMI-25-Studie, einer Sicherheitsstudie, die nicht für die Wirksamkeitsanalyse gewertet war, und den NSTEMI-ACS-Patienten aus der TRITON-TIMI-38-Studie.

Aus einer derartigen Bewertung von Teilpopulationen, die keine ausreichende statistische Power für den kombinierten primären Wirksamkeitsendpunkt haben, kann keine Schlussfolgerung auf die Effektivität von Prasugrel gezogen werden. Neoplasien (bösartige und gutartige Tumoren) traten mit Prasugrel häufiger im Vergleich zu Clopidogrel auf. Wegen der höheren Blutungsrate bei mit Prasugrel behandelten Patienten erfolgte aber öfter eine diagnostische Abklärung. Dadurch gingen möglicherweise bisher nicht entdeckte und mit der Studienmedikation nicht in Zusammenhang stehende Tumoren in die Berechnung ein. Einen direkten Nachweis für ein erhöhtes kancerogenes Potenzial von Prasugrel gibt es bislang nicht.

## Ticagrelor

Ticagrelor ist ein Cyclo-Pentyl-Triazolopyrimidine mit direkter, reversibler und rasch einsetzender Wirkung am P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor. Für diese Substanz besteht eine wesentlich geringere Variabilität des

Wirkprofils im Vergleich zu Clopidogrel, vorwiegend aufgrund der nicht notwendigen Metabolisierung über das CYP450-System. In der PLATO-Studie (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) wurde Ticagrelor (180 mg Aufsattdosis, gefolgt von 90 mg 2-mal täglicher Erhaltungsdosis) verglichen mit Clopidogrel (300–600 mg Aufsattdosis gefolgt von 75 mg täglicher Erhaltungsdosis [54]). Bei 18.624 eingeschlossenen Patienten mit ACS (STEMI und NSTEMI) bewirkte Ticagrelor eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts (Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und/oder Schlaganfall) nach 12 Monaten (9,8 vs. 11,7%). Dabei zeigte sich kein Unterschied in der Gesamtrate an PLATO- oder TIMI-definierten Blutungen.

Im Gesamtkollektiv hatte Ticagrelor vor allem einen mortalitätssenkenden Effekt (4,5 vs. 5,9%;  $p < 0,001$ ). Der Mortalitätsgewinn zeigte sich vor allem in bestimmten Gruppen. Dies waren Patienten mit konservativer Strategie (28% des PLATO-Kollektivs – 6,1 vs. 8,2% Mortalität), Patienten mit Bypassoperation (14% des Kollektivs – 4,7 vs. 9,7% Mortalität) und Patienten, die außerhalb des nordamerikanischen Kontinents eingeschlossen wurden. Die möglichen Ursachen für die tendenziell höhere Mortalität bei nordamerikanischen Patienten sind nicht abschließend geklärt (höhere ASS-Dosierungen, unterschiedliche Anteile interventionell behandelter Patienten und Patienten mit nachfolgender Bypassoperation).

Im Gegensatz zu den Prasugrel-Daten zeigte sich gerade ein Vorteil von Ticagrelor bei Patienten mit eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate (GFR,  $< 60$  ml/min; 17,3 vs. 22,0%; GFR  $\geq 60$  ml/min, 7,9 vs. 8,9%). Stentthrombosen traten signifi-

kant seltener unter Ticagrelor auf (2,2 vs. 2,9%). Die Reduktion von Stentthrombosen war allerdings nur bei Patienten mit Bare-metal-Stents zu verzeichnen. Die Ereignisrate an schwerwiegenden, nicht bypassassoziierten TIMI-Blutungen lag für Ticagrelor in der PLATO-Studie in vergleichbarer Größenordnung wie für Prasugrel in der TRITON-TIMI-38-Studie. Hingegen zeigte sich kein signifikanter Anstieg der bypassassoziierten Blutungen unter Ticagrelor (5,3 vs. 5,8%;  $p = 0,32$ ). Fatale intrakranielle Blutungen traten etwa 10-fach häufiger unter Ticagrelor verglichen mit Clopidogrel auf (0,1 vs. 0,01%;  $p = 0,02$ ). Möglicherweise bedingt durch eine adenosinartige Wirkung der Substanz kam es zu vermehrten Dyspnoe-Episoden unter Ticagrelor (13,8 vs. 7,8%).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 4. Oktober 2011 mit dem Bericht zu Ticagrelor das erste Gutachten zur frühen Nutzenbewertung unter dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) veröffentlicht. Aus dem vom IQWiG erstellten Gutachten geht hervor, dass das Institut für die Behandlung mit Ticagrelor einen wesentlichen Zusatznutzen für Patienten mit Herzinfarkt ohne ST-Streckenhebungen und für Patienten mit instabiler Angina pectoris (NSTEMI-ACS) anerkennt. Auf der Grundlage dieses Gutachtens und der eingegangenen Stellungnahmen wird der G-BA bis Anfang 2012 endgültig über das Ausmaß des Zusatznutzens von Ticagrelor entscheiden. In den USA wurde Ticagrelor im Juli 2011 von der FDA für die Indikation Akutes Koronarsyndrom zugelassen, verbunden mit einer „Black-box“-Warnung, dass tägliche ASS-Dosierungen über 100 mg zu einer Reduktion der Effektivität von Ticagrelor führen können (■ **Infobox 4**).

### Infobox 5 Empfehlung zum Einsatz von Clopidogrel-Generika

Die Gleichwertigkeit alternativer Clopidogrel-Salzverbindungen kann ohne den Nachweis aus systematischen randomisierten Studien nicht vorausgesetzt werden.

Die sekundärprophylaktischen Effekte insbesondere nach koronarer Stentimplantation und akuten Koronarsyndromen können nicht eingeschätzt werden. Eine generelle Empfehlung zum Einsatz dieser Substanzen kann daher nicht ausgesprochen werden.

### Evidenzlage zum Einsatz alternativer Clopidogrel-Salze

Die Versalzung von Medikamenten dient dazu, eine ionisierbare Substanz mit einem Gegenion zu kombinieren, damit ein neutraler Komplex gebildet wird, der die chemische Stabilität erhöht, die Verabreichung vereinfacht und durch den das pharmakokinetische Profil des Muttersubstanz verändert werden kann. Die Modifikation der Versalzung ist ein gängiges Mittel, um den Patentschutz zu umgehen. Seit 2008 sind Clopidogrel-Präparate mit dem Inhaltsstoff Clopidogrel-Besilat und seit 2009 Präparate mit dem Inhaltsstoff Clopidogrel-Hydrochlorid im Handel. Die Präparate Plavix® und Iscover® enthalten im Gegensatz dazu das Clopidogrelsalz Hydrogensulfat. Seit kurzem sind auch Generika mit dem identischen Salz Clopidogrel-Hydrogensulfat im Handel verfügbar. Clopidogrel-Besilat bzw. Hydrochlorid sind Salze aus dem ursprünglichen Wirkstoff, der Clopidogrel-Base und dem Anion Besilat (Benzolsulfonsäure) bzw. Hydrochlorid.

Im Jahr 2008 hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Vertriebsberechtigung für Präparate mit dem Inhaltsstoff Clopidogrel-Besilat als neue Substanz jedoch nicht als Generikum ausgestellt. Grundlage für die Zulassung durch BfArM bildete eine Studie an 46 indischen gesunden Probanden, die im Crossoverdesign die Originalsalzverbindung und das Besilat erhielten. In dieser Studie ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Konzentration des Metaboliten messen. Systematische pharmakodynamische und -kinetische Daten liegen nicht vor. Die bisherigen wenigen

Studien, die sich vergleichend mit der Pharmakokinetik und -dynamik beschäftigt haben, betrafen vorwiegend die Besilat-Salzverbindung, sind ausschließlich bei gesunden Probanden durchgeführt worden, und Langzeiteffekte unter chronischer Therapie sind nicht untersucht worden [55, 56]. Im Gegensatz dazu gibt es für Clopidogrel-Hydrogensulfat klinische Daten unter Langzeitbeobachtungen an mehr als 130.000 Patienten.

Für den klinischen Einsatz der neuen Clopidogrel-Salze bei akuten Koronarsyndromen beziehungsweise nach Koronarinterventionen liegen keine Daten aus kontrollierten, randomisierten klinischen Studien vor. Apotheker dürfen nach dem Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nicht ohne vorherige Rücksprache bei Verordnung des Originalpräparats (Plavix®/Iscover®) ein alternatives Clopidogrel-Salz ausgeben, selbst wenn *aut idem* auf der Verordnung angegeben ist. Dies darf nämlich nur dann geschehen, „wenn das Alternativpräparat in Wirkstärke und Packungsgröße identisch sowie für den gleichen Indikationsbereich zugelassen ist“ (§129 Sozialgesetzbuch V). Die Behandlung ist in diesem Fall eine „Off-label“-Anwendung.

Sorgen vor dem Einsatz der neuen Clopidogrel-Salze gründen sich auch auf die kürzliche Rückrufaktion und Aussetzung der Zulassung von Clopidogrel-Besilalthaltigen Präparaten aus indischer Produktion durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bescheid vom 09.04.2010). Diese Vorkommnisse nähren Zweifel an einem ausreichend hohen Produktionsstandard für die alternativen Clopidogrel-Präparate. Seit kurzem sind Kombinationspräparate auf dem Markt und beinhalten eine Kombination von ASS 100 mg und Clopidogrel-Hydrogensulfat 75 mg. Es gibt keine Hinweise, dass die Vereinigung beider Substanzen in einer Tablette Unterschiede im Wirkungsprofil verursachen. Unserer Meinung nach kann die bestehende Empfehlung aufgrund des Bestandteils Clopidogrel-Hydrogensulfat aufrechterhalten werden. Der Einsatz eines Kombinationspräparats könnte sich zudem günstig auf die Medikamentencompliance auswirken. Diesbezüglich fehlen allerdings systematische klinische Studien (■ **Infobox 5**).

### Bedeutung patientennaher Messverfahren zur Thrombozytenfunktion und Genotypisierung unter dualer antithrombozytärer Therapie

Die Variabilität der Therapie mit P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten, insbesondere Clopidogrel, lässt sich durch verschiedene Verfahren zur Thrombozytenfunktionsmessung nachweisen. Es gibt zunehmende Erfahrungen mit dem Einsatz patientennaher semiautomatisierter Verfahren (z. B. VerifyNow, Multiplate, Innovance-P2Y<sub>12</sub>-PFA-100). Eine Übertragbarkeit der Messmethoden insbesondere unter Verwendung verschiedener „Cut-off“-Werte für den Responder-Status ist nur bedingt möglich. In vorwiegend monozentrischen, retrospektiven und prospektiven Beobachtungsstudien hat sich weitgehend übereinstimmend ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten thrombozytären Restaggregation („high on-treatment platelet reactivity“) und schwerwiegenden atherothrombotischen Ereignissen, insbesondere Stentthrombosen gezeigt [57, 58]. Derzeit bedarf es weiterer Interventionsstudien, die klinische Effekte einer Anpassung der antithrombozytären Therapie anhand definierter Grenzwerte der Thrombozytenfunktionsmessung nachweisen.

In der GRAVITAS-Studie wurde keine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Stentthrombose) durch eine Clopidogrel-Dosiserhöhung (zusätzliche Aufsättigung + 150 mg/Tag Erhaltungsdosis vs. keine zusätzliche Aufsättigung + 75 mg/Tag Erhaltungsdosis) bei Patienten mit hoher Thrombozytenaggregation (VerifyNow) nach DES-Implantation unter DAPT erreicht [59]. In einer Post-hoc-Analyse dieser Studie ließ sich jedoch der prognostisch ungünstige Effekt einer hohen Thrombozytenaggregation bestätigen [60]. Die Trigger-PCI-Studie [66], welche die Bedeutung einer Umstellung auf Prasugrel bei Patienten mit hoher Restaggregation (VerifyNow 208 PRU) unter DAPT nach elektiver PCI (DES) untersuchte, wurde aufgrund der niedrigen Rate an primären Endpunktereignissen frühzeitig durch den Sponsor terminiert. Weitere

Studien sind notwendig, die durch zusätzliche Risikoeinschätzung Patienten identifizieren, die von einer individuellen Anpassung der antithrombozytären Therapie (Dosiserhöhung, Umstellung auf neue P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorblocker) profitieren.

In Einzelentscheidungen zur Therapieanpassung bei Hochrisikopatienten (Patienten mit Hauptstamminterventionen und hohem Risiko für Stentthrombosen) kann die Thrombozytenfunktionsanalyse einen wesentlichen Beitrag leisten.

In einer kürzlich veröffentlichten „Black-box“-Warnung der FDA ist aufgrund zunehmender Hinweise aus retrospektiven Analysen randomisierter Studien für eine verminderte Wirksamkeit von Clopidogrel bei Trägern der Cytochrom-P450(CYP)-2C19\*2-Genvariante reagiert worden [61]. Die Bedeutung dieser Genvariante bei mit Clopidogrel behandelten Patienten ist wahrscheinlich abhängig vom individuellen Risiko (ACS vs. stabile KHK, Patienten mit Koronarinterventionen vs. konservativ behandelte Patienten [62, 63]). Eine Anpassung der DAPT anhand alleiniger Genotypisierung von Cytochrom-P450-C19-„loss-of-function“(\*2)- bzw. „gain-of-function“(\*17)-Polymorphismen wird in laufenden Studien untersucht, eine generelle Empfehlung einer Genotyp-geleiteten antithrombozytären Therapie kann aufgrund mangelnder Evidenz derzeit jedoch nicht ausgesprochen werden.

## Fazit

Die Effektivität und Sicherheit der antithrombozytären Therapien bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzerkrankung ist in mehreren randomisierten Studien an über 130.000 Patienten nachgewiesen worden. Diese Daten weisen allesamt auf den Nutzen einer frühzeitigen dualen und effektiven Plättchenhemmung bei diesem Patientenkollektiv hin.

Eine langfristige Behandlungsdauer mit ASS und einem P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorblocker für mindestens 12 Monate ist von klinischem Vorteil bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen. Obwohl randomisierte Studien für die Langzeitbehandlung lediglich für ACS Patienten mit instabiler Angina und Nicht-ST-Hebungsinfarkt vorliegen, ist es aus medizinischer Risikobewertung nicht plausibel, diese Daten für das Kollektiv der Patienten mit ST-Hebungsinfarkt nicht zu extrapolieren. Die vorhandenen Daten aus Registerstudien weisen darauf hin, dass eine Verkürzung der DAPT beim STEMI lediglich auf die Hospitalphase zu einem erhöhten Risiko für den Patienten führt. Insbesondere zeigt der langfristige Einsatz der neuen P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten Prasugrel und Ticagrelor nach ACS ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis vor allem in bestimmten Subgruppen (ST-Hebungsinfarkt, PCI, Diabetiker), sodass unter Berücksichtigung des Designs der Zulassungsstudien und der Kontraindikationen der jeweiligen Substanzen Empfehlungen auf hohem Evidenzgrad in den aktuellen internationalen Fach-Leitlinien gegeben wurde. Dementsprechend gilt dem Einsatz der neuen P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten (Prasugrel und Ticagrelor) der Vorzug in der medikamentösen Begleitbehandlung des ACS. Die Bedeutung der neuen antithrombozytären Substanzen über in den Zulassungsstudien hinausgehende Einsatzbereiche bei Patienten mit symptomatischer kardiovaskulärer Erkrankung muss nach Beurteilung derzeit noch laufender klinischer Studien unter besonderer Abwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses evaluiert werden.

Die Empfehlung einer routinemäßigen Anpassung der DAPT anhand der Ergebnisse von Thrombozytenfunktionstests und/oder Genotypisierung kann aufgrund mangelnden Konsensus zur Methodik und negativer bzw. nicht vorhandener Daten aus Interventionsstudien derzeit nicht gegeben werden, eine Therapieüberprüfung hat aber eine Bedeutung für individuelle Fragestellungen (Patienten mit hohem Risiko für Stentthrombosen und komplexen Interventionen, z. B. Hauptstamminterventionen).

Die Empfehlung einer routinemäßigen Anpassung der DAPT anhand der Ergebnisse von Thrombozytenfunktionstests und/oder Genotypisierung kann aufgrund mangelnden Konsensus zur Methodik und negativer bzw. nicht vorhandener Daten aus Interventionsstudien derzeit nicht gegeben werden, eine Therapieüberprüfung hat aber eine Bedeutung für individuelle Fragestellungen (Patienten mit hohem Risiko für Stentthrombosen und komplexen Interventionen, z. B. Hauptstamminterventionen).

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. M. Gawaz

Abteilung für Kardiologie und Kreislaufkrankungen, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Tübingen  
Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen  
meinrad.gawaz@med.uni-tuebingen.de

### PD Dr. T. Geisler

Abteilung für Kardiologie und Kreislaufkrankungen, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Tübingen  
Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen  
tobias.geisler@med.uni-tuebingen.de

**Interessenkonflikt.** Die korrespondierenden Autoren weisen auf folgende Beziehungen hin: Tobias Geisler: Vortragshonorare Eli Lilly/Daiichi Sankyo, The Medicines Company, Bayer Health Care; projektbezogener Grant: Eli Lilly/Daiichi Sankyo.

## Literatur

1. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al (2009) Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Lancet* 373(9678):1849–1860
2. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B et al (1992) Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 340(8833):1421–1425
3. Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994) Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – 1: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 308:81–106
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324(7329):71–86
5. Patrono C, Collier B, Dalen JE et al (2001) Platelet active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 119:39–63
6. CAPRIE Steering Committee (1996) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348(9038):1329–1339
7. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W et al (2007) Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 49(19):1982–1988
8. Pettersen AA, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H (2004) Unstable angina, stroke, myocardial infarction and death in aspirin non-responders. A prospective, randomized trial. The ASCET (Aspirin non-responsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial) design. *Scand Cardiovasc J* 38(6):353–356
9. Guidelines on myocardial revascularization (2010) The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 31(20):2501–2555

10. Kastrati A, Schömig A, Dirschinger J et al (2000) A randomized trial comparing stenting with balloon angioplasty in small vessels in patients with symptomatic coronary artery disease. ISAR-SMART Study Investigators. Intracoronary stenting or angioplasty for restenosis reduction in small arteries. *Circulation* 102(21):2593–2598
11. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W et al (2008) Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol* 97:773–781
12. Scheller B, Levenson B, Joner M et al (2011) Medikamente freisetzende Koronarstents und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter: Positionspapier der DGK 2011. *Kardiologie*, doi:10.1007/s12181-011-0375-6
13. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B et al (2009) Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 119(23):2986–2994
14. King SB III, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr et al (2008) 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 117(2):261–295
15. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P et al (2000) 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 (CLASSICS). *Circulation* 102(6):624–629
16. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM (2001) Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation* 104:539–543
17. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III et al (2002) Clopidogrel for the reduction of events during observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 288(19):2411–2420
18. Berger PB, Mahaffey KW, Meier SJ et al (2002) Safety and efficacy of only 2 weeks of ticlopidine therapy in patients at increased risk of coronary stent thrombosis: results from the Antiplatelet Therapy alone versus Lovenox plus Antiplatelet therapy in patients at increased risk of Stent Thrombosis (AT-LAST) trial. *Am Heart J* 143(5):841–846
19. Brar SS, Kim J, Brar SK et al (2008) Long-term outcomes by clopidogrel duration and stent type in a diabetic population with de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 51(23):2220–2227
20. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E et al (2005) Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 293(17):2126–2130
21. Stone GW, Moses JW, Ellis SG et al (2007) Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 356(10):998–1008
22. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM et al (2007) Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 356(10):1020–1029
23. Spaulding C, Daemen J, Boersma E et al (2007) A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 356(10):989–997
24. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al (2005) Guidelines for percutaneous interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26:804–847
25. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. German Cardiac Society: Positionspapier zur Vermeidung von Tod und lebensbedrohlichen Komplikationen nach koronarer Stentimplantation durch die zusätzliche Gabe von Clopidogrel. Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. Bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie. *Dtsch Arztebl* 103:A2863–A2868
26. Bonzel T, Erbel R, Hamm CW et al (2008) Percutaneous coronary intervention (PCI). *Clin Res Cardiol* 97(8):513–547
27. Park SJ, Park DW, Kim YH et al (2010) Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 362(15):1374–1382
28. Schulz S, Schuster T, Mehilli J et al (2009) Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J* 30(22):2714–2721
29. Airolidi F, Colombo A, Morici N et al (2007) Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 116(7):745–754
30. Onuma Y, Serruys PW, Kukreja N et al (2010) Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents: pooled analysis of the 2-year clinical follow-up from the SPIRIT II and III trials. *Eur Heart J* 31(9):1071–1078
31. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF et al (2007) Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 297(2):159–168
32. Kandzari DE, Barker CS, Leon MB et al (2011) Dual antiplatelet therapy duration and clinical outcomes following treatment with zotarolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 4:1119–1128
33. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al (2011) ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 32(23):2999–3054
34. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al (2008) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 29(23):2909–2945
35. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr et al (2009) 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 54(23):2205–2241
36. Canadian Cardiovascular Society; American Academy of Family Physicians; American College of Cardiology et al (2008) 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 51(2):210–247
37. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr et al (2007) Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Dent Assoc* 138:652–655
38. Bhatt D, Flather M, Hacke W et al (2007) Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral artery disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 49:1982–1988
39. COMMIT Collaborative Group (2005) Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 366:1607–1621
40. Zeymer U, Gitt AK, Jünger C et al (2006) Acute Coronary Syndromes (ACOS) registry investigators. Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction in clinical practice. *Eur Heart J* 27(22):2661–2666
41. Ho PM, Tsai TT, Maddox TM et al (2010) Delays in filling clopidogrel prescription after hospital discharge and adverse outcomes after drug-eluting stent implantation: implications for transitions of care. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3(3):261–266
42. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E et al (2005) Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 293(17):2126–2130
43. Montalescot G, Wiwiot SD, Braunwald E et al (2009) Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 373(9665):723–731
44. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C et al (2006) Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 113(24):2803–2809
45. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW et al (2010) CURRENT-OASIS 7 Trial Investigators double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 376(9748):1233–1243
46. Wright RS, Anderson JL, Adams CD et al (2011) 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline). *J Am Coll Cardiol* 57(19):e215–367
47. Geisler T, Gawaz M, Steinhubl SR et al (2010) Current strategies in antiplatelet therapy – does identification of risk and adjustment of therapy contribute to more effective, personalized medicine in cardiovascular disease? *Pharmacol Ther* 127(2):95–107
48. Zürn CS, Geisler T, Gawaz M (2010) ADP-receptor blockade: a case for personalised pharmacotherapy? *Thromb Haemost* 103(3):496–506

49. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD et al (2007) A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J* 153(1):66.e9–16
50. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL et al (2007) PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. *Circulation* 116(25):2923–2932
51. Varenhorst C, James S, Erlinge D et al (2009) Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in ASS-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 30(14):1744–1752
52. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al (2007) Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357:2001–2015
53. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ et al (2008) Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction 38. *Circulation* 118(16):1626–1636
54. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al (2009) PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 361(11):1045–1057
55. Di Girolamo G, Czerniuk P, Bertuola R, Keller GA (2010) Bioequivalence of two tablet formulations of clopidogrel in healthy Argentinian volunteers: a single-dose, randomized-sequence, open-label crossover study. *Clin Ther* 32(1):161–170
56. Kim SD, Kang W, Lee HW et al (2009) Bioequivalence and tolerability of two clopidogrel salt preparations, besylate and bisulfate: a randomized, open-label, crossover study in healthy Korean male subjects. *Clin Ther* 31(4):793–803
57. Sibbing D, Braun S, Morath T et al (2009) Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 53(10):849–856
58. Geisler T, Zürn C, Simonenko R et al (2010) Early but not late stent thrombosis is influenced by residual platelet aggregation in patients undergoing coronary interventions. *Eur Heart J* 31(1):59–66
59. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS et al (2011) Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 305(11):1097–1105
60. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS et al (2011) Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 Assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation* 124(10):1132–1137
61. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>
62. Mega JL, Simon T, Collet JP et al (2010) Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 304(16):1821–1830
63. Geisler T, Bigalke B, Schwab M (2011) CYP2C19 genotype and outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med* 364(5):481–482
64. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. (2011) 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 58(24):e44–122
65. Valgimigli M, Campo G, Monti M et al for the Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) (2012) Short versus long-term duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 125(16):2015–2026
66. Trenk D, Stone GW, Gawaz M et al (2012) A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) Study. *J Am Coll Cardiol* [Epub ahead of print]

## Bewertungsportale

Meinungsfreiheit wiegt schwerer als Arztinteresse

**Hotels, Lehrer - und jetzt auch Ärzte: Sie müssen Bewertungen im Internet akzeptieren. Ein Recht auf Löschung haben sie nicht, haben Richter jetzt geurteilt.**

Auch Ärzte müssen Bewertungen ihrer Praxis in einem Internetportal hinnehmen, urteilte kürzlich das Oberlandesgericht (OLG) Frankfurt am Main. Es wies damit die Klage einer niedergelassenen Ärztin aus dem Raum Sachsen ab. Unter Hinweis auf den Datenschutz hatte sie von einem Bewertungsportal verlangt, sämtliche Daten und Bewertungen über sie zu löschen. Nach Angaben der Münchner Anwaltskanzlei Robert Schweizer handelt es sich um das Arztbewertungsportal Jameda. Wie schon das Landgericht Wiesbaden wies nun auch das OLG die Klage ab. Die Ärztin habe kein „schutzwürdiges Interesse“ an der Löschung ihrer Daten, das schwerer wiege als die Meinungsfreiheit. Zur Begründung verwies das OLG auf das Urteil des Bundesgerichtshofs zum Lehrer-Bewertungsportal „spickmich“. Zwar sei dieses nur registrierten Nutzern zugänglich, Jameda dagegen frei für alle. Dafür stehe die Ärztin aber auch im Wettbewerb; alle angegebenen Kontaktdaten entstammten öffentlich zugänglichen Branchenverzeichnissen. Äußerungen über Ärzte seien grundsätzlich von der Meinungsfreiheit umfasst, betonte das OLG. Das gelte auch für anonyme Äußerungen in einem Bewertungsportal. Zudem müssten die Autoren einer Bewertung ihre E-Mail-Adresse angeben, so dass Jameda die Urheberschaft intern nachvollziehen könne. Auch hätten Ärzte die Möglichkeit des Einspruchs gegen eine Bewertung.

Quelle: *Ärztezeitung/mwo*