

Die neue S1-Leitlinie Thrombozytenaggregationshemmer

Neue S1-Handlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

The New S1-Guideline Antiplatelet Treatment

New Guidelines Published by the German College of General Practitioners and Family Physicians (DEGAM)

Günther Egidi

Hintergrund

Angesichts einer zunehmenden Zahl auf den Markt gelangender neuer Thrombozytenaggregationshemmer besteht für Hausärztinnen und Hausärzte eine wachsende Unsicherheit, welche Empfehlungen nach Klinikentlassung umgesetzt werden sollten.

Methode

Es werden Schlüsselfragen zum Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern gestellt und mit den wichtigsten Referenzen sowie unter Zitieren der aktuell ins Netz gestellten DEGAM-S1-Leitlinie zum Thema beantwortet. Zudem wird auf eine in Arbeit befindliche S2e-Leitlinie mit umfangreichem Evidenzreport verwiesen.

Wie lange soll nach Stent-Implantation an den Koronararterien Clopidogrel zusätzlich zu ASS eingesetzt werden (PTCA ohne akutes koronares Syndrom)?

- Die 4-wöchige Gabe nach unbeschichtetem Stent ist nicht kontrovers. Sie wird in allen Leitlinien gleichermaßen empfohlen. Datengrundlage ist die CURE-Studie [1].

Deutlich kontrovers ist die Empfehlung, eine *doppelte Plättchenhemmung* (DAPT) nach beschichtetem Stent nur 6 Monate lang durchzuführen. Die ESC und mit ihr die meisten deutschen Klinik-Kardiologen empfehlen Clopidogrel zusätz-

lich zu ASS für ein ganzes Jahr. Datengrundlage für die DEGAM-Empfehlung sind die PRODIGY [2] – und die OPTIMIZE-Studie [2]. In PRODIGY war eine DAPT über 6 Monate einer 24-monatigen Behandlung hinsichtlich ischämischer Ereignisse nicht unterlegen – bei deutlich erhöhter Blutungsrate bei der längeren Anwendungsdauer. In OPTIMIZE war eine 3-monatige DAPT nach mit Zotarolimus beschichtetem Stent bei stabiler KHK (also bei fraglicher Indikation für den Stent) einer 12-monatigen Behandlung nicht unterlegen.

Sind Thrombozyten-Tests sinnvoll, um ggfs. die Clopidogrel-Dosis anzupassen?

- Die drei Studien GRAVITAS [4], CURRENT-OASIS [5] und ARCTIC [6] beantworten diese Frage negativ – Thrombozyten-Funktionstests und eine entsprechende Anpassung der Clopidogrel-Dosis können nicht empfohlen werden.

Gibt es außerhalb akuter koronarer Syndrome und/oder Stent-Implantation Indikationen, in denen Clopidogrel allein oder zusätzlich zu ASS empfohlen werden kann?

- Wenn es unter ASS zu einem Schlaganfall gekommen ist, ist das keine Indikation für Clopidogrel. In der größten diesbezüglichen Studie CAPRIE [7] war Clopidogrel hinsichtlich Re-Insult nicht überlegen. Die Beschlusslage des Gemeinsamen Bundesausschusses [8] beruht auf dieser Datenlage.

- Eine Ausnahme stellt die prädefinierte Subgruppe der Patienten mit symptomatischer pAVK dar.
- Die kürzlich veröffentlichte CHANCE-Studie [9] zeigte zwar eine signifikante Senkung der Rate an Re-Insulten unter DAPT (8,2 vs. 11,7 %). Die Limitationen dieser Studie sprechen vorerst gegen ihre Generalisierbarkeit – v.a. angesichts der großen Menge an Arbeiten [10–12], die ein Überwiegen von Blutungskomplikationen vor der nicht signifikanten Senkung der Reinsult-Rate zeigen.
- Eine gastrointestinale Unverträglichkeit von ASS und Ulcera sollten zur Hinzufügung von H2-Blockern [13] bzw. Protonenpumpenhemmern [14] und nicht zum Wechsel auf Clopidogrel führen.
- Vorhofflimmern mit [15] oder ohne [16] Kontraindikationen gegen Warfarin ist keine Indikation für eine DAPT.

Welcher Thrombozytenaggregationshemmer soll nach akutem koronarem Syndrom eingesetzt werden?

- Ticagrelor über ein Jahr lang gegeben senkt nach den Daten der PLATO-Studie [17] die Gesamt-Sterblichkeit signifikant und relevant um 1,4%, ohne die Rate gravierender Blutungen zu erhöhen. Dies gilt für alle Formen des akuten koronaren Syndroms – ob ohne koronare Intervention, PTCA oder Bypass, ob STEMI oder NSTEMI. (Die verwirrende Beschlusslage des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Nutzenbewertung von Ticagrelor [18]

Dr. med. Günther Egidi ...

... Arzt für Allgemeinmedizin, seit 1999 in hausärztlicher Gemeinschaftspraxis in Bremen niedergelassen. Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) bei der Nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes.

war dadurch entstanden, dass die Vergleichssubstanz Clopidogrel bei STE-MI nie untersucht worden war).

- Prasugrel sollte nicht verwendet werden. In der TRITON-TIMI-38-Studie [19] führte Prasugrel zwar zu einer signifikanten Senkung des Sammelendpunktes. Eine Nachanalyse der Daten durch das IQWiG [20] zeigte einen allenfalls leichten Vorteil von Prasugrel hinsichtlich ischämischer Endpunkte bei signifikanter Zunahme von schweren Blutungen, also einen Net-Schaden.
- Wenn Ticagrelor nicht vertragen wird, sollte je nach Stent 4 Wochen bzw. 6 Monate lang mit Clopidogrel behandelt werden.

Wie stelle ich einen Patienten auf Clopidogrel um, der gerade mit Prasugrel aus der Klinik entlassen wurde? Und wie gehe ich vor, wenn Ticagrelor nicht vertragen wurde?

- Bei Umstellung von Prasugrel auf Clopidogrel ist keine Aufsättigung nötig.
- Bei Umstellung von Ticagrelor auf Clopidogrel am 1. Tag Aufsättigung mit 300 mg Clopidogrel oral.
- Bei Umstellung von Prasugrel bzw. Clopidogrel auf Ticagrelor erst 1–3 Tage Pause, dann Ticagrelor.

Was mache ich, wenn ein wegen Thrombose, Vorhofflimmern oder einer Kunstklappe dauerhaft antikoagulierter Patient einen Infarkt erleidet und einen Stent bekommt?

- Nach Möglichkeit soll dann ohnehin kein beschichteter Stent verwendet werden. Das beeinflussen Hausärzte aber regelhaft nicht.
- Planbare Operationen sollen unter dieser Konstellation verschoben werden.
- Zu Ticagrelor liegen keine Studien zur Komedikation mit Phenprocoumon vor. Daher sollte dann eher Clopidogrel verwendet werden.

- Eine Triple-Therapie sollte so kurz wie möglich durchgeführt werden (nach unbeschichtetem Stent 4 Wochen, nach beschichtetem 3 Monate lang).
- Eine kleine randomisierte Studie [21] und eine dänische Register-Studie [22] sprechen dafür, nach einer Triple-Therapie nur die Kombination aus Clopidogrel und Phenprocoumon zu verwenden, bis 12 Monate nach Infarkt ereignis oder Stentimplantation vergangen sind und danach nur noch zu antikoagulieren.
- Unter einer Triple-Therapie sollte der INR-Wert vorsichtshalber nur zwischen 2,0–2,5 liegen.

Eine S2e-Leitlinie mit umfangreichem Evidenzreport wird zu Beginn 2014 veröffentlicht werden.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Günther Egidi
Arzt für Allgemeinmedizin
Huchtlinger Heerstraße 41
28259 Bremen
familie-egidi@nord-com.net

Literatur

1. Yusuf F, Zhao F, Mehta SR, et al for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment-elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502
2. Valmigli M, Campo G, Monti M, et al for the Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. Short- versus long-term duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting. A randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012; 125: 2015–2026
3. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. for the OPTIMIZE investigators. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2013.282183 Published online October 31, 2013
4. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. for the GRAVITAS investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 1097–1105
5. Mehta R, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. for the CURRENT-OASIS-7 investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363: 930–42
6. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al for the ARTIC investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1209979
7. Gent M, Beaumont D, Blanchard J, et al. for the CAPRIE steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–39
8. [http://www.g-ba.de/institution/sys/suche/ergebnis/?suche\[suchbegriff\]=clopidogrel&suche\[offset\]=0&suche\[sortierung\]=relevanz&suche\[kategorie\]=alle](http://www.g-ba.de/institution/sys/suche/ergebnis/?suche[suchbegriff]=clopidogrel&suche[offset]=0&suche[sortierung]=relevanz&suche[kategorie]=alle) (letzter Zugriff am 25.11.2013)
9. Wong KS, Wang Y, Leng X, et al. Early dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2013; 128: 1656–1666
10. Geeganage CM, Diener HC, Algra A, et al. for the Acute Antiplatelet Stroke Trialists Collaboration. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43: 1058–66
11. Zhou YH, Wei X, Lu J, et al. Effects of combined aspirin and clopidogrel therapy on cardiovascular outcomes: a sys-

- tematic review and metaanalysis. PLoS One 2012; 7: e31642
12. Palacio S, Hart RG, Pearce LA, et al. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on mortality: systematic review of randomized trials. Stroke 2012; 43: 2157–62
 13. Wu CY, Chan FK, Wu MS, et al. Histamine2-receptor antagonists are an alternative to proton pump inhibitor in patients receiving clopidogrel. Gastroenterology 2010; 139: 1165–71
 14. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. N Engl J Med 2005; 352: 238–44
 15. Connolly SJ, Eikelboom JW, Ng J et al. for the ACTIVE Investigators. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable. Ann Intern Med 2011; 155: 579–86
 16. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. for the ACTIVE Writing Group. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006; 367: 1903–12
 17. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al for the PLATO investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361: 1045–57
 18. [http://www.g-ba.de/institution/sys/suche/ergebnis/?suche\[suchbegriff\]=ticagrelor&suche\[offset\]=0&suche\[sortierung\]=relevanz&suche\[kategorie\]=alle](http://www.g-ba.de/institution/sys/suche/ergebnis/?suche[suchbegriff]=ticagrelor&suche[offset]=0&suche[sortierung]=relevanz&suche[kategorie]=alle) (letzter Zugriff am 25.11.2013)
 19. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001–15
 20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A09–02 (Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom) (letzter Zugriff am 25.11.2013) https://www.iqwig.de/download/A11-21_Addendum_zum_Auftrag_A09-02_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf
 21. Dewilde D, Oirbans T, Verheugt F, et al. for the WOEST investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013; 381: 1107–15
 22. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 981–9



DEGAM-Leitlinien frei im Netz

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) stehen frei im Internet zur Verfügung. Die wissenschaftlich fundierten und vor der Veröffentlichung in Praxen erprobten DEGAM-Leitlinien richten sich nicht nur an Hausärzte, sondern auch an Patienten und Praxismitarbeiter. Neben der Langversion gibt es eine Kurzfassung als laminierte, zweiseitige Tischkarte im A5-Format. Mehrere tausend Leitlinien-Sets werden in Praxen und Universitäten in der täglichen Arbeit mit Patienten eingesetzt. Alle Module können auf der DEGAM-Leitlinien-Homepage (<http://leitlinien.degam.de>) oder auf der Homepage der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, <http://leitlinien.net/>) bei Bedarf heruntergeladen und ausgedruckt werden.

Kontakt:

Philipp Gehring
 DEGAM-Bundesgeschäftsstelle
 Johann Wolfgang Goethe-Universität
 Theodor-Stern-Kai 7
 60590 Frankfurt am Main
 Telefon: 069 65007245
 Fax: 069 68974602
 E-Mail: presse@degam.de
 Homepage: www.degam.de

Dr. phil. Anja Wollny
 DEGAM-Geschäftsstelle „Leitlinien“
 c/o Institut für Allgemeinmedizin
 Universitätsmedizin Rostock
 Doberaner Str. 142
 18057 Rostock
 Telefon: 0381 4942484
 Fax: 0381 4942482
 E-Mail: degam.leitlinien@med.uni-rostock.de

DEGAM S1-Handlungsempfehlung

Duale Plättchenhemmung –
Neue Thrombozytenaggregationshemmer**KHK ohne akutes koronares Syndrom**

1.1

ASS 100 mg. Nur bei echter ASS-Kontraindikation[‡] Clopidogrel 75 mg*
[‡] ASS-Asthma, -Allergie, **NICHT**: Ulcus

**Unbeschichteter
Stent (BMS)**

1.2

**4 Wochen lang
Clopidogrel 75 mg
+ dauerhaft
ASS 100 mg
sofern nicht kontraindiziert**

**Beschichteter
Stent (DES)**

1.3

**6 Monate lang
Clopidogrel 75 mg
+ dauerhaft
ASS 100 mg
sofern nicht kontraindiziert**

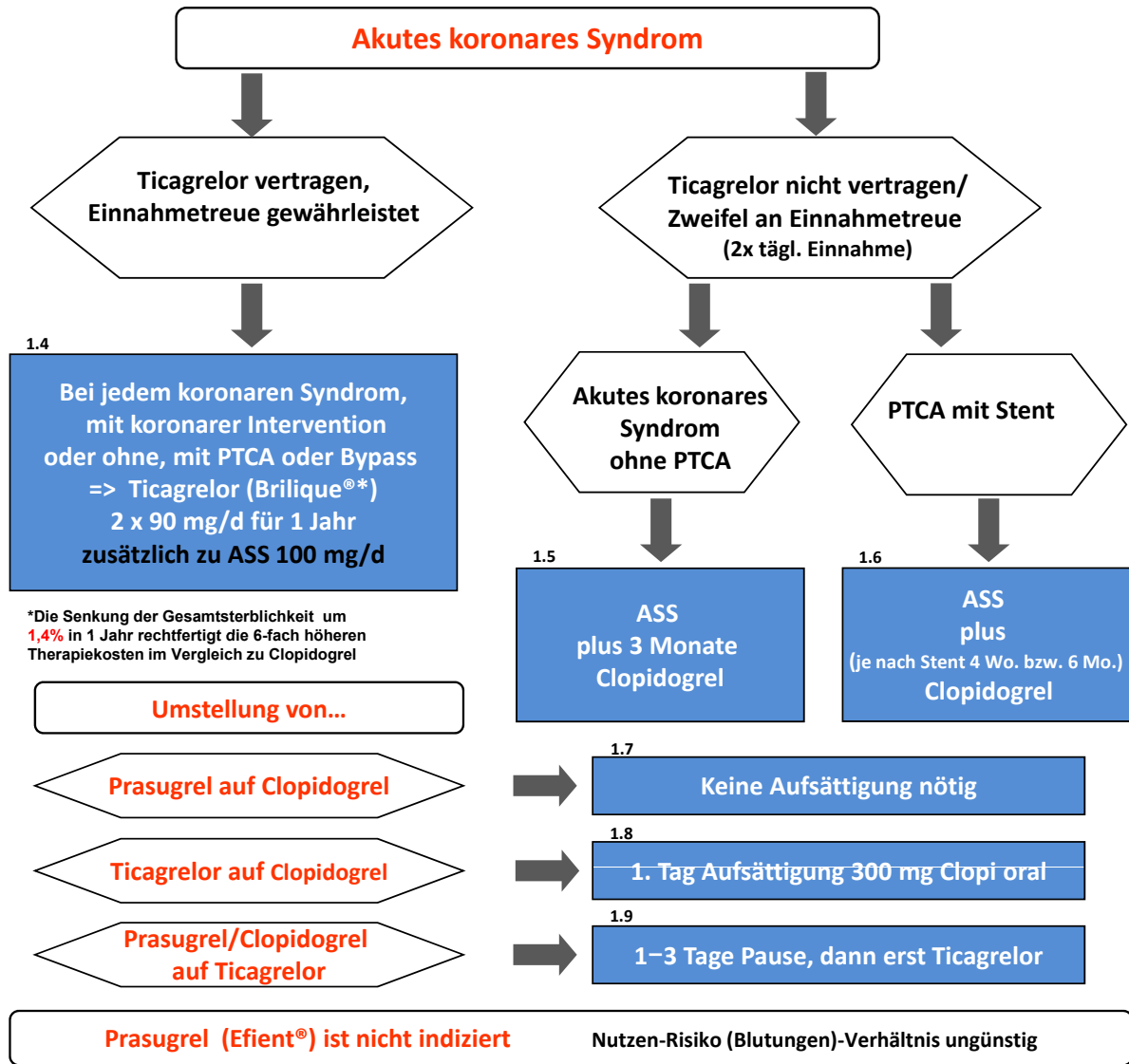
* KEINE LABORBESTIMMUNGEN hinsichtlich der Thrombozyten-Wirksamkeit von Clopidogrel

KEINE INDIKATION FÜR CLOPIDOGREL

1. Als Monotherapie nach Schlaganfall unter ASS
2. Clopidogrel zusätzlich zu ASS kann nach TIA derzeit nicht empfohlen werden.
3. Magenbeschwerden/Ulcera unter ASS => besser PPI hinzufügen
4. Vorhofflimmern (allein oder in Kombination mit ASS)

RESERVE-INDIKATION FÜR CLOPIDOGREL

1. Symptomatische pAVK mit Gehstrecke < 200 Meter und/oder entsprechende Gefäßintervention an den Beinarterien
2. Vorübergehend nach Stent an den das Gehirn versorgenden Arterien (+ ASS)



Triple-Therapie (Phenprocoumon + ASS + Clopidogrel nach Stent oder ACS bei Indikation für Antikoagulation)

1. So kurz wie möglich
2. Planbare Operationen verschieben
3. Clopidogrel statt Ticagrelor (fehlende Erfahrungen mit Triple-Therapie unter Einschluss Ticagrelor)
4. Bei BMS 4 Wochen Triple-Therapie, dann Phenprocoumon + Clopidogrel bis Monat 12
5. Bei DES: Triple-Therapie für 3 Monate, dann Phenprocoumon + Clopidogrel bis Monat 12
6. Nach 12 Monaten Phenprocoumon allein

Autor: Günther Egidi. Eine ausführlich begründende S2e-Leitlinie ist in Vorbereitung
Keine Interessenkonflikte. Gültigkeit bis 8/2015

Stand 2013 © DEGAM www.degam-leitlinien.de
DEGAM Leitlinien

Hilfen für eine gute Medizin

Konzeption und wissenschaftliche Redaktion: M. Scherer, C. Mucbe-Borowski, A. Wollny

Weiterverbreitung unter
Quellenangabe gestattet.

