DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 34, S. 32a; Ausgabe 04 / 2000

Leserbrief: Ticlopidin oder Clopidogrel bei Implantation koronarer Stents?

Frage von Dr. M.J. aus Berlin: >> In Ihrem Beitrag über Thrombozytenfunktionshemmer (1) haben Sie sich mit Recht zurückhaltend zum Einsatz von Clopidogrel (Iscover, Plavix) zur Stent-Implantation geäußert. Es liegen meines Erachtens noch zu wenige Daten zur Wirksamkeit dieser Substanz in dieser Indikation vor. Die von der vertreibenden Firma immer wieder zitierte CLASSICS-Studie ist bis heute nicht veröffentlicht. Wie kann es sein, daß eine eingeführte Therapie (Ticlopidin = Tiklyd) aufgrund einer einzigen, unveröffentlichten Studie zugunsten eines neuen Präparates aufgegeben wird? **Antwort:** >> Ticlopidin (2 mal 250 mg/d) in Kombination mit Azetylsalizylsäure (ASS; 100 mg/d), verabreicht 2-3 Tage vor und 4 Wochen lang nach einer elektiven koronaren Stent-Implantation senkt signifikant das Halbjahres-Risiko einer Stent-Komplikation wie Myokardinfarkt oder neu auftretende Angina pectoris (2). Ob Clopidogrel ebenso effektiv solche Stent-Komplikationen verhindern kann, ist tatsächlich bislang noch in keiner prospektiv vergleichenden Untersuchung nachzulesen. Dennoch wird Clopidogrel bei dieser Indikation sehr häufig eingesetzt und hat mancherorts das Ticlopidin völlig verdrängt. Die interventionellen Kardiologen haben eine gleich gute Wirksamkeit der beiden Substanzen quasi postuliert. Dies ist in der Tat äußerst ungewöhnlich und kritikwürdig.

Der Grund für dieses Vorgehen ist jedoch nicht in erster Linie, wie vielleicht zu vermuten, in einem geschickten Marketing zu sehen, sondern in den gefährlichen Nebenwirkungen von Ticlopidin. Wie berichtet treten unter Ticlopidin häufig gastrointestinale Beschwerden (20%) und seltener schwere hämatologische Komplikationen auf (1-2,5%). Das wirk- und strukturverwandte Clopidogrel ist wesentlich besser verträglich als Ticlopidin wie es in der CAPRIE-Studie zur Sekundärprophylaxe von Schlaganfällen an über 19000 Patienten nachgewiesen wurde (3).

Mittlerweile sind drei Studien publiziert, die beide Substanzen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit miteinander vergleichen. Berger, P.B., et al. von der Mayo-Klinik (4) verglichen die 30-Tage-Ereignisraten bei 500 konsekutiven Patienten, die 1998 periinterventionell ASS plus Clopidogrel erhielten, mit einem historischen Kollektiv von 827 Patienten, die 1996-1997 Ticlopidin erhalten hatten. Die interventionellen Rahmendaten differierten aber insofern, als in der Ticlopidin-Kohorte überwiegend andere Stents verwendet wurden (Palmaz-Schatz) als in der späteren Clopidogrel-Kohorte (Multilink, AVE). Auch wurden in der späteren Studie durchschnittlich mehr Stents implantiert (1,7 vs. 1,5 pro Patient), und der Inflationsdruck war im Durchschnitt geringer. Die mit Clopidogrel behandelten Patienten schnitten bei diesem Vergleich gleich gut wie die historische Kontroll-Gruppe ab. Der gemeinsame Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, Stent-Thrombose, Re-PTCA, ACVB-OP) wurde von 0,8% der Patienten erreicht, in der Ticlopidin-Kohorte von 1,6% (nicht signifikant unterschiedlich).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Moussa, I, et al. (5) verfuhren ähnlich und verglichen retrospektiv ein Patientenkollektiv, das mit Ticlopidin behandelt wurde (n = 1406, 1996-1998) mit 283 Patienten die später Clopidogrel plus ASS erhielten. Auch hier fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der klinischen Endpunkte Myokardinfarkt, Tod oder Häufigkeit einer Reintervention. Unter Clopidogrel wurden nur halb so viele Nebenwirkungen beobachtet wie unter Ticlopidin (5,3 vs. 10,6%).

Die dritte Studie von Mishkel, G.J., et al. (6) verglich prospektiv an 875 konsekutiven Patienten ein Regime von ASS plus Clopidogrel mit ASS plus Ticlopidin. Die Verteilung der Patienten in den einen oder anderen Behandlungsarm oblag dem interventionellen Kardiologen; die Studie ist also weder randomisiert noch geblindet. Dies erklärt auch, warum die Patienten in der Clopidogrel-Gruppe älter waren (65 vs. 62 Jahre). Ansonsten waren die Risiken gleich verteilt. Auch die interventionellen Charakteristika waren ähnlich, bis auf etwas häufigere Stent-Einlage in der Clopidogrel-Gruppe (1,55 vs. 1,42 pro Patient). Auch in dieser Studie unterschieden sich die 30-Tage-Ergebnisse in beiden Gruppen nicht signifikant: alle Ereignisse 1,4% (Ticlopidin) vs. 2,1% (Clopidogrel).

Alle drei Studien erfüllen nicht den Goldstandard einer prospektiven randomisierten Doppelblindstudie. Da sie jedoch zu dieser Frage die derzeit beste Information geben, sind sie als Argument bedingt zulässig. Clopidogrel plus ASS ist demnach mit hoher Wahrscheinlichkeit ähnlich wirksam in der Prävention von Komplikationen koronarer Stents wie Ticlopidin plus ASS. Da Clopidogrel seltener schwere hämatologische Nebenwirkungen verursacht, ist seine Gabe trotz des noch fehlenden Wirksamkeitsvergleichs mit Ticlopidin durch eine randomisierte Doppelblindstudie (z.B. CLASSICS-, CREDO-Studie) vertretbar.

Literatur

1. AMB 1999, **33**, 33.
2. AMB 1996, **30**, 43.
3. Gent, M., et al.: Lancet 1996, **348**, 1329; s.a. AMB 1997, **31**, 13a.
4. .Berger, P.B., et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 1999, **34**, 1891.
5. Moussa, I., et al.: Circulation 1999, **99**, 2364.
6. Mishkel, G.J., et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 1999, **34**, 1884.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.