

Kardiologie 2010 · 4:353–364
 DOI 10.1007/s12181-010-0298-7
 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie -
 Herz- und Kreislaufforschung e.V.
 Published by Springer-Verlag -
 all rights reserved 2010

W. Fischbach¹ · H. Darius² · M. Gross³ · H. Koop⁴ · I. Kruck⁵ · K.U. Petersen⁶

¹ Medizinische Klinik II und Klinik für Palliativmedizin, Klinikum Aschaffenburg, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg, Aschaffenburg

² Klinik für Innere Medizin-Kardiologie, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin

³ Internistische Klinik Dr. Müller, München

⁴ Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie, Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin

⁵ Kardiologische Praxis Ludwigsburg, Ludwigsburg

⁶ Aachen

Gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und Protonenpumpeninhibitoren (PPIs)

Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Empfehlungen aktueller Leitlinien und Aussagen der amerikanischen (FDA) und europäischen (EMA) Behörden

Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erstellte 2008 in Zusammenarbeit mit anderen wissenschaftlichen Fachgesellschaften die S₃-Leitlinie „*Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuserkrankheit“ [1]. Darin wird die Empfehlung ausgesprochen „im Falle einer gleichzeitigen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel eine begleitende PPI-Medikation vorzunehmen“ (Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 2a, Konsens). In dem nachfolgenden Kommentar wird ausgeführt, dass angesichts des unter der dualen Plättchenhemmung erhöhten Risikos für eine gastroduodenale Blutung die gleichzeitige Gabe eines PPI zu empfehlen sei, auch wenn es dafür keine direkt anwendbare Studie gibt.

Ebenfalls 2008 hatten sich mehrere amerikanische Fachgesellschaften (American College of Cardiology Foundation ACCF, American College of Gastroenterology ACG und American Heart Association AHA) zu einer Task Force zusammgefunden und einen *Konsensus-Report* zu den gastrointestinalen Risiken der Thrombozytenaggregationshemmung und der Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID) verfasst [2]. In diesem Konsensuspapier wird im Text die duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel nicht direkt angesprochen. Es wird darauf hingewiesen, dass die Kombination von ASS bzw. Clopidogrel mit Antikoagulanzen ein besonderes Risiko für schwere, insbesondere gastrointestinale Blutungen darstellt. Kardiovaskulärer Nutzen und gastrointestinale Risiken müssten daher individuell abgeschätzt werden. Bei simultaner Einnahme von ASS und Antikoagulanzen sollten die Patienten eine begleitende PPI-Medikation

erhalten. PPIs seien zudem die zu bevorzugenden Medikamente zur Prävention und Therapie ASS-induzierter gastrointestinaler Läsionen. Bei genauer Durchsicht des Reports findet sich darin ein Algorithmus, der bei der dualen Plättchenhemmung dann doch eine (im Text nicht ausgeführte) PPI-Komedikation empfiehlt. In einem im Dezember 2009 publizierten Update enthält sich das Expertenkomitee einer offiziellen Empfehlung, solange keine als Originalarbeit publizierten Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien vorliegen [3].

Die deutsche S₃-Leitlinie wie der amerikanische Konsensusreport nehmen auch Stellung zur *Helicobacter-pylori*-Eradikation in diesem Kontext. Bei Auftreten einer oberen gastroduodenalen Blutung unter laufender ASS-Therapie werden die Initiation einer PPI-Dauermedikation und

Dieser Beitrag wurde in der *Zeitschrift für Gastroenterologie* parallel publiziert.

die Untersuchung auf *H. pylori* mit nachfolgender Eradikationstherapie bei positivem Test empfohlen. Eine generelle Testung auf *H. pylori* vor einer geplanten ASS-Dauermedikation wird in der deutschen S3-Leitlinie als nicht erforderlich angesehen. Der amerikanische Konsensusbericht empfiehlt einen Test auf *H. pylori* vor einer plättchenhemmenden Therapie bei Patienten mit einem Ulkus in der Vorgeschichte.

Vor dem Hintergrund verschiedener Literaturberichte über die Abschwächung der Plättchenhemmung durch Clopidogrel bei gleichzeitiger PPI-Einnahme brachte die FDA im Januar 2009 eine Sicherheitsprüfung (Ongoing Safety Review) auf den Weg [4]. Gleichzeitig riet die US-Behörde den Ärzten, an der Verordnung von Clopidogrel festzuhalten und die Notwendigkeit für den Beginn oder die Fortsetzung einer begleitenden PPI-Therapie zu überprüfen. Die FDA sah sich zu diesem Zeitpunkt zu einer endgültigen Einschätzung der Problematik noch nicht in der Lage und sprach demzufolge keine strengeren Restriktionen aus. Die europäische Arzneimittelagentur (EMA) ging weiter und warnte vor der simultanen Einnahme von Clopidogrel und einem PPI [5]. Konkret formulierte sie, dass diese Kombination nur noch dann Anwendung finden sollte, wenn dies absolut notwendig ist. Zwischenzeitlich hat auch die FDA der Standardinformation von Clopidogrel eine Warnung vor der gleichzeitigen Einnahme von Cimetidin und verschiedener PPIs hinzugefügt. Betroffen davon sind Omeprazol und Esomeprazol [6].

Angesichts der aktuellen Datenlage, die in den bislang vorliegenden Leitlinien und Empfehlungen nicht berücksichtigt ist, sahen die DGVS und die DGK die Notwendigkeit, eine gemeinsame Stellungnahme zum Einsatz von Clopidogrel/Plättchenhemmern und PPIs zu erstellen.

Plättchenhemmung und kardiologische Risiken

Thrombozyten spielen bei der koronaren Herzkrankheit eine entscheidende Rolle. Zum einen sind sie an der Progression der Atherosklerose beteiligt, zum anderen stellen sie die wesentlichen zellulären Bestandteile bei der Entstehung ei-

ner Thrombose im Rahmen einer akuten Plaqueruptur dar. Es ist gezeigt worden, dass Patienten mit einer erhöhten spontanen Thrombozytenaggregation eine deutlich schlechtere Prognose haben im Vergleich zu Patienten mit weniger aggregationsbereiten Thrombozyten. Im physiologischen Ablauf werden die Thrombozyten durch lösliche Mediatoren, insbesondere ADP, Thromboxan, Thrombin und durch erhöhten Scherstress aktiviert und zur Thrombusbildung angeregt. Die Verhinderung der Thromboxanbildung durch Zykllooxygenasehemmung mittels *Acetylsalicylsäure* (ASS) hat sich sowohl in der Primärprävention als auch in der Akutsituation beim akuten Koronarsyndrom als höchst effektiv mit einer relativen Risikoreduktion für Infarkt und Tod bis zu 50% bewährt.

Darüber hinaus hat die *duale Antiplättchentherapie* mit einem P₂Y₁₂-Inhibitor, z. B. Clopidogrel, zusätzlich zu ASS zu einer hochsignifikanten Reduktion der Rate an Myokardinfarkten, insbesondere nach Stentimplantation, geführt. Die Ära der Stentimplantationen zur Gewährleistung einer offenen perfundierten Koronarie wurde letztlich erst durch das Prinzip der dualen Antiplättchentherapie ermöglicht. In Untersuchungen zum akuten Koronarsyndrom (CURE-Studie) konnte für die duale Antiplättchentherapie mit Clopidogrel und ASS im Vergleich zu ASS alleine bei ca. 12.500 Patienten eine 20%ige relative Risikoreduktion für die Endpunkte vaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall nachgewiesen werden [7]. Dabei war bemerkenswert, dass beinahe alle untersuchten Subgruppen von der dualen Antiplättchentherapie profitiert haben. Die Effektivität der Therapie ist auch unabhängig davon, ob eine Koronarrevaskularisation durchgeführt wird oder nicht und ob im Rahmen dieser Revaskularisation ein Stent verwendet oder eine einfache Ballondilatation vorgenommen wird.

Die Erkenntnisse aus der CURE-Studie bei Patienten mit NSTEMI konnten in der Clarity-Studie [8] auch für Patienten mit ST-Hebungsinfarkt nach einer Thrombolysetherapie prinzipiell bestätigt werden. Bei diesen Patienten zeigten sich eine erhöhte Rate an offenen Koronargefäßen und eine Senkung der schweren kli-

nischen Ereignisse wie kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder rezidivierende Myokardischämie innerhalb von 30 Tagen.

Seit diesen Studien gilt die *duale Antiplättchentherapie mit Clopidogrel und ASS* bei allen Patienten mit akutem Koronarsyndrom für insgesamt 1 Jahr sowie bei stabiler koronarer Herzkrankheit nach Bare-Metal-Stentimplantation für 1 Monat und nach Implantation von Drug-Eluting-Stents für ca. 1 Jahr als international akzeptierter Therapiestandard. In zahlreichen prospektiven Untersuchungen und Registern konnte nachgewiesen werden, dass die Rate der akuten und subakuten Stentthrombosen durch eine duale Antiplättchentherapie signifikant reduziert wird. Gleichzeitig wurde gezeigt, dass die vorzeitige Beendigung einer dualen antithrombozytären Therapie den wichtigsten Risikofaktor für eine subakute Stentthrombose darstellt und dass bei Patienten mit einer (sub)akuten Stentthrombose eine Rate an ST-Hebungsinfarkten zwischen 60 und 80% sowie eine Letalität von bis zu 45% erwartet werden müssen.

Die Probleme der dualen Antiplättchentherapie liegen in der signifikant erhöhten Blutungskomplikationsrate sowie in dem relativ hohen Anteil von Patienten, bei denen die Gabe von Clopidogrel keine ausreichende Inhibition der Thrombozytenfunktion bewirkt (Low- oder Non-Responder). Für diese Patienten konnte eine deutlich erhöhte Rate an Komplikationen, insbesondere frühe Stentthrombosen, nachgewiesen werden. Ein wesentlicher Mechanismus für diesen Low-Responder-Status scheint in der stark variablen metabolischen Aktivierung des Prodrugs von Clopidogrel zu liegen, die insbesondere vom Polymorphismus des Cytochrom-2C19-Gens abhängig zu sein scheint [9, 10].

Als therapeutische Alternative zu Clopidogrel steht das *Prasugrel* zur Verfügung, ein im Jahr 2009 zugelassenes Thienopyridin, das ebenfalls den thrombozytären ADP (P₂Y₁₂)-Rezeptor blockiert und in Kombination mit ASS verwendet wurde. In einer großen Etablierungsstudie konnte nachgewiesen werden, dass die duale Therapie mit Prasugrel und ASS bei Patienten mit bekannter Koronararteriosklerose, bei denen Koronarinterventionen

durchgeführt wurden, hochsignifikant besser war als die Kombinationstherapie mit Clopidogrel und ASS [11]. Unter Prasugrel und ASS kam es zu einer signifikanten Senkung der Rate an Stentthrombosen und Myokardinfarkten. Die Rate der Blutungskomplikationen, insbesondere der schweren Blutungskomplikationen (2,4 vs. 1,8%; $p=0,03$), der lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen (1,4 vs. 0,9%; $p=0,01$) und der fatalen Blutungskomplikationen (0,4 vs. 0,1%; $p=0,002$), war dabei signifikant erhöht. Allerdings ließen sich Patientenkollektive identifizieren, die sich durch ein besonders hohes Blutungsrisiko auszeichneten: Patienten ≤ 60 kg und ältere Patienten >75 Jahre. Die Zulassung von Prasugrel in der 10 mg Tagesdosis beschränkt sich daher auf Patienten unter 75 Jahren und mit einem Körpergewicht über 60 kg. Für diese Patienten waren die Raten der Blutungskomplikationen unter Prasugrel + ASS und Clopidogrel + ASS im Rahmen dieser Studie vergleichbar.

Die klinisch bereits häufig praktizierte Verdopplung der Aufsättigungsdosis des Clopidogrels von 300 mg auf 600 mg und eine erhöhte initiale Erhaltungsdosis (150 mg für 7 Tage) zeigten eine signifikante Verbesserung der klinischen Ergebnisse, insbesondere eine Reduktion der Stentthrombose rate um relative 42%, resultierten allerdings auch in einer signifikanten Erhöhung der Blutungskomplikationsrate [12].

Weitere Thrombozyteninhibitoren, die den ADP-Rezeptor der Thrombozyten blockieren, sind derzeit in der Endphase der klinischen Entwicklung, wie z. B. Ticagrelor. Wie diese Substanzen sich in der klinischen Praxis bewähren werden, muss abgewartet werden.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die heutige hocheffektive Therapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom neben der interventionellen Rekanalisation verschlossener oder hochgradig stenosierter Gefäße einschließlich der Möglichkeiten koronarer Stentimplantationen vor allen Dingen in der medikamentösen Hemmung der Plättchenaggregation besteht. Dies führt sowohl bei konservativer als auch bei invasiver Therapie zu einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion unerwünschter kardi-

aler Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität. Trotz der Erhöhung der Blutungskomplikationen durch die duale Antiplättchentherapie war der sog. Nettoeffekt für die Patienten mit akutem Koronarsyndrom in fast allen Untersuchungen positiv. Dies bedeutet, dass erheblich mehr schwere kardiale Endpunkte verhindert wurden, als dass schwere Blutungskomplikationen auftraten.

Gastrointestinale Risiken unter Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulation sowie deren Prävention

Thrombozytenaggregationshemmer [Acetylsalicylsäure (ASS) und ADP-Inhibitoren wie Clopidogrel (z. B. Plavix®, Iscover®) oder Prasugrel (Efient®)] sowie Antikoagulanzen (meist Phenprocoumon, z. B. Marcumar® oder Falithrom®) gehören zu den sehr häufig eingesetzten Medikamenten. Mindestens 10% der Bevölkerung im Alter über 60 Jahre stehen unter einer niedrig dosierten ASS-Therapie. Die duale Plättchenhemmung mit Aspirin und Clopidogrel, manchmal auch mit gleichzeitiger Hemmung der plasmatischen Gerinnung mittels Vitamin-K-Antagonisten oder Heparinen, hat sich, wie oben ausgeführt, in der Therapie des akuten Koronarsyndroms, nach Stentimplantation oder bei Vorliegen anderer Indikationen etabliert. Eine solche Hemmung der Thrombozytenaggregation und der plasmatischen Gerinnung stellt indessen ein erhebliches gastrointestinales Risiko dar.

Eine aktuelle prospektive randomisierte Studie zum Einsatz von niedrig dosiertem ASS (75–100 mg) an über 7500 Patienten mit Vorhofflimmern zeigte, dass unter einer ASS-Monotherapie pro Jahr bei 1,3% der Patienten relevante Blutungen auftreten (darunter 0,5% gastrointestinale relevante Blutungen, 0,2% tödliche Blutungen; [13]). Diese Daten bestätigen frühere Untersuchungen, nach denen bei etwa 0,5–1% der Patienten unter einer ASS-Monotherapie mit gastrointestinalen Blutungen zu rechnen ist. Eine aktuelle Metaanalyse [14] berichtete zwar über niedrigere Blutungsraten, wobei die Autoren aber feststellten, dass die Blutungskomplikationen in der Mehrzahl

der ausgewerteten Studien nicht valide erfasst worden waren.

Das Risiko gastrointestinaler Blutungen ist auch unter Clopidogrel erhöht. In der CAPRIE-Studie an fast 20.000 Patienten traten während einer mittleren Beobachtungszeit von 1,9 Jahren unter 75 mg Clopidogrel bei 2,0% der Patienten gastrointestinale Blutungen auf. Bei der Patientengruppe, die nur ASS 325 mg/Tag erhielt, lag die Blutungsrate bei 2,7% [15].

Unter der dualen Plättchenhemmung mit Aspirin und Clopidogrel steigt das Blutungsrisiko weiter an. Eine Metaanalyse von 18 randomisierten Studien mit insgesamt mehr als 129.000 Patienten zeigte, dass unter der dualen Therapie das Risiko sowohl für schwere (major) und weniger schwere (minor) Blutungen im Vergleich zur ASS-Monotherapie um 40–50% erhöht ist [16]. Eine duale Plättchenhemmung mit Prasugrel und ASS bewirkte in der oben bereits zitierten Zulassungsstudie [11] im Vergleich zu der Kombination Clopidogrel plus ASS eine signifikant verminderte Rate ischämischer Ereignisse, aber auch eine höhere Inzidenz gastrointestinaler Blutungen.

Unter einer Gerinnungshemmung mit Vitamin-K-Antagonisten fanden sich in einer randomisierten Studie an mehr als 18.000 Patienten mit Vorhofflimmern Raten von mehr als 3% pro Jahr für schwere („major“) Blutungen (lebensbedrohliche Blutungen 1,8%, gastrointestinale Blutungen 1%; [17]). In einer Metaanalyse von Vorhofflimmerstudien konnten Hart et al. [18] nachweisen, dass die Rate schwerer extrakranieller Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten gegenüber einer Thrombozytenfunktionshemmer-Monotherapie um den Faktor 2,0 (95%-KI 1,2–3,4) erhöht war. Somit liegt die Rate schwerer („major“) gastrointestinaler Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten in der gleichen Größenordnung wie unter einer dualen Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel: 1,1% im Vergleich zu 0,5% unter ASS-Monotherapie (Studie an mehr als 7500 Patienten mit Vorhofflimmern [19]).

Der Nutzen einer PPI-Komedikation bei ASS-Patienten wurde in 2 prospektiven Doppelblindstudien untersucht. In der ASTERIX-Studie wurden nach einer initialen Endoskopie zum Ulkusaus-

schluss 991 Patienten über 60 Jahre mit einer Dauermedikation von 75–325 mg ASS randomisiert mit 20 mg Esomeprazol oder Placebo behandelt [20]. Die kumulativen Ulkusraten nach 26 Wochen betrugen 5,4% unter Placebo und 1,6% im PPI-Arm. In der aktuellen OBERON-Studie wurde der Nutzen einer PPI-Komedikation bei ASS-Risikopatienten untersucht: Alter über 65 Jahre, Alter über 60 Jahre mit begleitender KHK, Alter über 60 Jahre und mindestens 5 Erosionen in der initialen Endoskopie, Ulkusanamnese [21]. Nach endoskopischem Ausschluss von Ulzera erhielten die Patienten randomisiert Placebo oder 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol. Nach 26 Wochen lag die Ulkusrate in Magen oder Duodenum ohne begleitende PPI-Therapie bei 7,4%, unter 20 mg Esomeprazol bei 1,1% und unter der Tagesdosis von 40 mg bei 1,5%.

Präventive Strategien unter einer Therapie mit Clopidogrel oder Vitamin-K-Antagonisten-Therapie sind kaum untersucht. Vor dem Hintergrund von Fall-Kontroll-Studien [22] und in Analogie zu Präventionsstudien bei Therapie mit ASS [20, 21] oder NSAR spricht viel dafür, dass auch hier die PPI-Komedikation eine effektive Strategie darstellt. Diese Einschätzung bestätigte sich auch in einer aktuellen, auf der DDW 2010 vorgestellten Fall-Kontroll-Studie [23] und einer randomisierten kontrollierten Studie [24].

Clopidogrel und PPIs: Pharmakologische Grundlagen

Unter den Cytochrom-P450-Enzymen spielt die Isoform 2C19 (CYP 2C19) eine entscheidende Rolle bei der Aktivierung des Prodrugs Clopidogrel. Dies geht aus In-vitro-Studien hervor [25] und wird auch durch prospektive Studien belegt, in denen Träger genetischer Varianten von CYP 2C19 mit verminderter oder weitgehend fehlender metabolischer Aktivität („langsame Metabolisierer“) durchweg eine geringere Plättchenhemmung durch Clopidogrel und im Langzeitverlauf eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zeigten. Umgekehrt ließen in einer prospektiven Studie schnelle Metabolisierer offenbar aufgrund einer rascheren bzw. ausgiebigeren Aktivierung von Clopidogrel eine signifikant stärkere

Kardiologie 2010 · 4:353–364 DOI 10.1007/s12181-010-0298-7

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Published by Springer-Verlag - all rights reserved 2010

W. Fischbach · H. Darius · M. Gross · H. Koop · I. Kruck · K.U. Petersen

Gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und Protonenpumpeninhibitoren (PPIs). Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Zusammenfassung

Thrombozytenaggregationshemmer wie Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) gehören zu den am weitesten verbreiteten Medikamenten. Die Therapie der koronaren Herzkrankheit (KHK) basiert neben interventionellen und chirurgischen Maßnahmen wesentlich auf der medikamentösen Hemmung der Plättchenaggregation mittels ASS und P₂Y₁₂-Inhibitoren. Dem positiven Nutzen dieser Medikamente stehen ihre gastrointestinalen Risiken gegenüber, die im Wesentlichen in gastroduodenalen Ulzera und möglichen Blutungskomplikationen bestehen. PPIs können diese signifikant reduzieren und wurden bei der dualen Plättchenhemmung als Begleitmedikation empfohlen. In den letzten beiden Jahren wurde indessen über eine mögliche

Interaktion von Clopidogrel und PPIs berichtet, die zu intensiven Diskussionen geführt hat. Angesichts der Heterogenität der Studienergebnisse und der großen klinischen Bedeutung dieses Themas haben die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie ein Positionspapier verabschiedet, das klare Empfehlungen zum Umgang mit diesen Substanzen ausspricht. Sie basieren auf dem individuellen kardiovaskulären und gastrointestinalen Risiko.

Schlüsselwörter

Thrombozytenaggregationshemmer · Protonenpumpeninhibitoren · Interaktion · Therapieempfehlung

Simultaneous use of platelet aggregation inhibitors and proton pump inhibitors (PPIs). Position paper of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases and the German Cardiac Society

Abstract

Inhibitors of platelet aggregation and proton pump inhibitors (PPIs) are widely used drugs. Besides interventional and surgical procedures treatment of coronary heart disease is mainly based on the antiplatelet effects of ASS and P₂Y₁₂ inhibitors. Their benefit has to be seen alongside their gastrointestinal risks such as gastroduodenal ulcers and potential bleeding complications. PPIs have the potential to lower these gastrointestinal risks and have been recommended in the case of clopidogrel added to ASS. However, a possible interaction between clopidogrel and PPIs has been reported recently giving rise to inten-

sive discussions. Considering the heterogeneity of the study results and the clinical importance of this topic, the German Society for Digestive and Metabolic Diseases and the German Cardiac Society have developed this consensus report. It recommends how to use these drugs depending on the individual cardiovascular and gastrointestinal risk.

Keywords

Inhibitors of platelet aggregation · Proton pump inhibitors · Interaction · Treatment recommendations

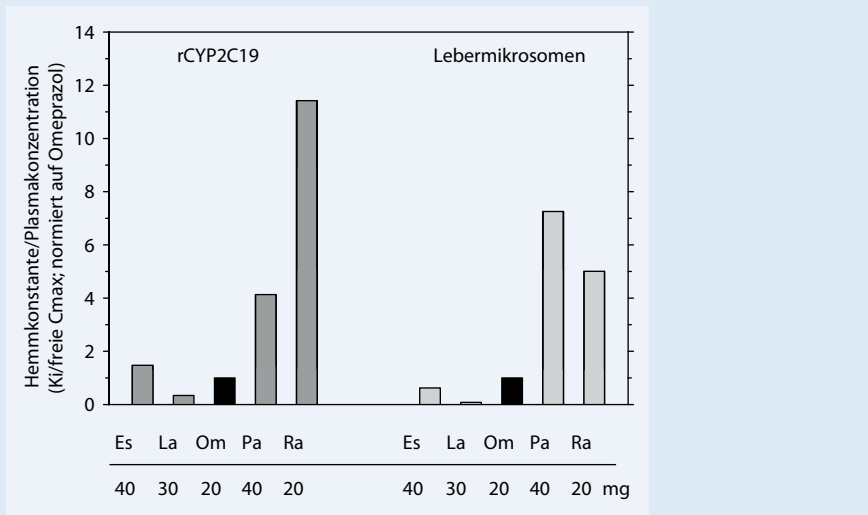


Abb. 1 ▲ Quotienten aus Hemmkonstanten (K_i , bestimmt an rekombinantem CYP 2C19 und an humanen Lebermikrosomen) und dem nicht an Eiweiß gebundenen Anteil der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) von PPI in ihrer jeweils gebräuchlichen Dosis. Alle Quotienten wurden auf den Wert von Omeprazol normiert. *Es* Esomeprazol, *La* Lansoprazol, *Om* Omeprazol, *Pa* Pantoprazol, *Ra* Rabeprazol. Basierend auf K_i - und C_{max} -Werten von Li et al. [27]

Plättchenhemmung erkennen, die ihrerseits mit einer mehr als 3-fach erhöhten Inzidenz von Blutungen einherging [26].

Es besteht somit kein Zweifel, dass die Wirkung von Clopidogrel kritisch von der Funktion des CYP 2C19 abhängt und durch eine reduzierte Aktivität von CYP 2C19 eingeschränkt werden kann. Eine solche Minderfunktion kann genetisch vorbestimmt sein, aber auch durch CYP-2C19-Inhibitoren zustande kommen, die einen „normalen Metabolisierer“ im Extremfall auf den Phänotyp eines langsamen Metabolisierers reduzieren können. Omeprazol gilt inzwischen als der klassische CYP-2C19-Inhibitor. Da jedoch alle PPI in erster Linie durch dieses Enzym metabolisiert werden, ist eine kompetitive Hemmung bei jedem PPI grundsätzlich möglich.

In-vitro-Daten belegen für alle zugelassenen PPIs eine konzentrationsabhängige Hemmung von CYP 2C19 [27]. Entscheidend für eine entsprechende Inhibition beim Patienten sind jedoch die tatsächlich erreichten PPI-Konzentrationen, wobei in Ermangelung spezifischer Daten die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) ein konservatives Maß für die am Reaktionsort verfügbare Konzentration gibt. Die Quotienten aus Hemmkonstante K_i und C_{max} (K_i/C_{max}) erlauben eine Aussage über

den Sicherheitsabstand. Hohe Werte legen nahe, dass hemmungsrelevante Konzentrationen in vivo nur schwerlich erreicht werden. Wie in **Abb. 1** dargestellt, ergeben die Daten von Li et al. für Pantoprazol und Rabeprazol deutlich höhere Quotienten als für Esomeprazol und Omeprazol; die niedrigsten errechnen sich für Lansoprazol (0,4; 0,2). Ähnliches geht aus einer vergleichenden Studie von Ko et al. [28] hervor. Dass Lansoprazol nach dieser Analyse das größte Hemmpotenzial zukommt, bedeutet einen augenscheinlichen Widerspruch zu einer Freiwilligenstudie, in der keine Interaktion mit dem CYP-2C19-Substrat Diazepam nachweisbar war [29]. Gemessen an der niedrigen Diazepam-Clearance darf unter den Probanden dieser Studie jedoch ein gewichtiger Anteil langsamer Metabolisierer vermutet werden, bei denen eine weitere Verlangsamung der Verstoffwechslung von Diazepam kaum noch nachweisbar gewesen sein dürfte.

Die Interferenz der PPIs mit CYP 2C19 bietet eine gute Erklärung für Berichte über eine beeinträchtigte Plättchenhemmung, wenn Patienten oder Probanden neben Clopidogrel auch PPIs erhalten. Für Omeprazol ist dies in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie [30] und einer prospektiven Vergleichs-

studie mit niedrig dosiertem (20 mg) Pantoprazol [31] belegt. Weitere Studien mit ähnlichen Resultaten leiden darunter, dass nur summarisch über „PPIs“ berichtet wird und zum Teil nicht einmal Dosierungen genannt werden [32, 33, 34]. Aus dem letztgenannten Grund sind auch Studien nicht belastbar, in denen auf das Fehlen einer solchen Interaktion für Esomeprazol und Pantoprazol hingewiesen wird [35, 36]. Andererseits erscheint eine Hemmung durch Omeprazol gesichert, wenn man auch die Bewertung durch die FDA berücksichtigt, der offensichtlich weitere, nicht allgemein zugängliche Daten vorliegen [37].

Auch wenn eine klinische Relevanz des Omeprazol (PPI)-Effektes bislang nicht gesichert ist, sind negative Auswirkungen eine ernst zu nehmende Möglichkeit. Es muss damit gerechnet werden, dass unter bestimmten, in Studien schwierig zu erfassenden und bisher meist nicht kontrollierten Voraussetzungen die Hemmung des Clopidogrel-Effekts durch PPI klinische Bedeutung gewinnen kann, etwa durch das Zusammentreffen mit einer genetisch bereits verminderten Clopidogrel-Aktivierung oder weiteren genetischen Faktoren, wie sie bereits früher für das Phänomen der sog. Clopidogrel-Resistenz diskutiert wurden [38]. Der FDA genügten offensichtlich die vorliegenden Daten, der Standardinformation von Clopidogrel eine Warnung vor der gleichzeitigen Einnahme verschiedener CYP-2C19-Inhibitoren hinzuzufügen [37]. Unter den PPIs sind Omeprazol und Esomeprazol betroffen, von den H_2 -Rezeptor-Antagonisten wird Cimetidin aufgeführt. Betont wird zu Recht, dass es sich hier um Maßnahmen vor Abschluss der notwendigen Auswertungen handelt.

Stützt man sich nur auf die publizierten Studien, so bleibt unklar, wie weit und unter welchen Bedingungen sich ein verminderter pharmakologischer Effekt von Clopidogrel im klinischen Verlauf niederschlagen kann.

Eine kompetitive Hemmung des CYP 2C19 durch Clopidogrel und PPIs setzt deren gleichzeitige Präsenz voraus. Zwar sind beide Substanzen lang wirksame Medikamente (irreversible Bindung des aktiven Clopidogrel-Metaboliten an den Plättchen-ADP-Rezeptor bzw. der PPIs an

die Protonenpumpe der Parietalzelle), ihre Plasmahalbwertszeiten liegen indessen unter 2 h. Diese pharmakokinetischen Eigenschaften lassen prinzipiell eine zeitverzerrte Einnahme sinnvoll erscheinen.

Klinische Outcome-Studien

Die Interaktion zwischen Clopidogrel und PPIs wurde in mehreren Studien, die ursprünglich aus anderer Intention durchgeführt worden sind, post hoc analysiert. Dies gilt es, bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

In die retrospektive Kohortenstudie von Ho et al. [39] gingen 8205 Patienten ein, die wegen eines akuten Koronarsyndroms (ACS) hospitalisiert waren und mit Clopidogrel entlassen wurden; 63,9% von ihnen wurde bei Entlassung ein PPI verschrieben. Diese Komedikation war mit einem erhöhten Risiko für Tod oder Rehospitalisierung wegen eines ACS assoziiert (adjustierte Odds Ratio 1,25; 95%-Konfidenzintervall 1,11–1,41). Ein kritischer Gruppenvergleich ließ aber auch erkennen, dass Patienten mit PPI hinsichtlich Risikofaktoren (Alter und Komorbiditäten) als kränker eingeschätzt werden mussten und möglicherweise deshalb PPI als Komedikation erhalten hatten. Eine neue holländische Kohortenstudie weist in die gleiche Richtung [40].

In einer bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studie wurden 13.636 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Clopidogrel-Medikation bei Entlassung eingeschlossen [41]. Innerhalb von 90 Tagen erlitten 734 Patienten einen Reinfarkt (= Fälle). Sie wurden mit 2057 Kontrollen verglichen. In der multivariaten Analyse war das Risiko bei Einnahme von PPIs erhöht (OR 1,27; 95%-Konfidenzintervall 1,03–1,57). Für Pantoprazol war eine Risikoerhöhung nicht nachzuweisen, allerdings wurden nur 46/734 Patienten damit behandelt. Auch sonst weist diese Studie erhebliche methodische Mängel auf.

Zwei aktuelle retrospektive Kohortenstudien [42, 43] ergaben beide erhöhte Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse bei gleichzeitiger Einnahme von Clopidogrel und PPIs. Die adjustierte Hazard Ratio für eine Rehospitalisierung wegen Myokardinfarkt lag bei 1,93 (95%-Konfidenzintervall 1,05–3,54; $p=0,03$). Eine Subgruppen-

analyse fand das Risiko auch für Pantoprazol erhöht (HR 1,91; 1,19–3,06; $p=0,008$ [42]). Die Studie von Gaglia [43] errechnete in der multivariaten Analyse eine adjustierte Hazard Ratio von 1,8 (1,1–2,7; $p=0,01$) für schwere kardiovaskuläre Ereignisse.

Im Gegensatz dazu ließ eine weitere retrospektive Kohortenstudie für eine PPI-Medikation kein erhöhtes Risiko für ernsthafte kardiovaskuläre Ereignisse erkennen: HR 0,99 (95%-Konfidenzintervall 0,82–1,19) für die gesamte Kohorte und HR 1,01 (0,76–1,34) für die Subgruppe der Patienten mit perkutanen Koronarinterventionen [44].

Zwischenzeitlich liegen auch 3 Metaanalysen vor, die zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen. In der einzigen bislang voll publizierten Metaanalyse auf der Basis von 23 Studien mit 93.278 Patienten wird auf die erhebliche Heterogenität in der Analyse der Daten von 19 bzw. 12 Studien mit den Endpunkten schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis bzw. Myokardinfarkt hingewiesen [45]. Während Observationsstudien eine signifikante negative Assoziation der Einnahme von PPIs mit kardiovaskulären Risiken aufzeigten, war ein solcher negativer Effekt in randomisierten Studien nicht nachzuweisen. Die Metaanalyse von 13 Studien zu dem Endpunkt Gesamtmortalität ließ keine Assoziation mit der Einnahme von PPIs erkennen (RR 1,09; 95%-Konfidenzintervall 0,94–1,26; $p=0,23$). Eine weitere, bei der Digestive Disease Week 2010 vorgestellte Metaanalyse wertete 7 retrospektive Kohorten- und 1 Fall-Kontroll-Studie mit insgesamt 31.761 Patienten aus [46]. Die gepoolte Odds Ratio für akutes Koronarsyndrom oder Myokardinfarkt bei Komedikation von Clopidogrel und PPI errechnete sich mit 1,60 (95%-Konfidenzintervall 1,07–2,40; $p=0,02$), die Gesamtmortalität war mit 0,88 (0,79–0,99; $p=0,04$) dagegen erniedrigt. Die dritte, ebenfalls nur als Abstract vorliegende Metaanalyse auf dem Boden von 5 Studien (2 publizierte Originalarbeiten und 3 Abstracts) konnte keinen nachteiligen Effekt einer PPI-Komedikation auf Tod oder kardiovaskuläre Ereignisse nachweisen [47].

Die heterogenen Ergebnisse der retrospektiven Studien finden sich auch in den

nachfolgenden diskutierten prospektiven Erhebungen.

In der prospektiven CREDO-Studie waren PPIs mit einer erhöhten Rate kardiovaskulärer Ereignisse nach 1 Jahr assoziiert, unabhängig davon, ob die Patienten Clopidogrel einnahmen oder nicht [48].

Die FAST-MI (French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Function)-Studie umfasste 2208 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt [49]. Das Risiko für Tod, Schlaganfall oder Myokardreinfarkt innerhalb eines Jahres war bei Einnahme von PPIs nicht erhöht, allerdings war dies nicht das eigentliche Studienziel. Letzteres fokussierte auf genetische Determinanten als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse unter Clopidogrel.

In der prospektiven, bislang nur als Abstract vorliegenden 3C (Combined Clopidogrel and aspirin resistance in Coronary stenting)-Studie gingen 612 konsekutive Patienten mit elektivem Koronarstenting bei stabiler oder instabiler Angina pectoris ein [50]. Die 1-Jahres-Inzidenz für Tod und Myokardinfarkt war mit und ohne Einnahme von PPIs gleich.

Die CURRENT-OASIS-7-Studie, die bislang ebenfalls nur als Abstract vorliegt, verglich u. a. Clopidogrel in einfacher oder doppelter Standarddosis bei mehr als 17.000 Patienten nach Koronarintervention [12]. Patienten unter PPI profitierten in den klinischen Endpunkten stärker von der doppelten Clopidogrel-Dosis als Patienten ohne PPI. Dies könnte als ein Hinweis auf eine Abschwächung der Clopidogrel-Wirkung durch PPI interpretiert werden.

In der PRINCIPLE-TIMI-Studie wurden 201 Patienten mit elektiver perkutaner Koronarintervention randomisiert mit Prasugrel oder Clopidogrel behandelt [32]. Die Hemmung der Plättchenaggregation war in der Clopidogrel-Gruppe bei einer PPI-Komedikation signifikant niedriger, in der Prasugrel-Gruppe war die Plättchenaggregation hingegen nur grenzwertig beeinträchtigt. In der gleichen Publikation sind auch Daten der Prasugrel-Zulassungsstudie TRITON-TIMI 38 hinsichtlich der PPI-Komedikation enthalten. Weder im Prasugrel- noch im Clopidogrel-Arm hatte die PPI-Komedikation einen Einfluss auf kardiovaskuläre

Ereignisse. Dies traf sowohl auf Omeprazol (n=1675) als auch auf Pantoprazol (n=1844), Esomeprazol (n=613) und Lansoprazol (n=441) zu.

Die vom Konzept her wichtigste Studie (COGENT: Clopidogrel and the Optimization of GI Events Trial) zur Beantwortung der Frage einer Interaktion von Clopidogrel und PPI musste wegen Insolvenz des Sponsors leider vorzeitig beendet werden. Immerhin wurden die Ergebnisse auf dem TCT2009 (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics)-Meeting im September 2009 in San Francisco vorgestellt [51]. Es erhielten 3627 Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder Implantation eines Koronarstents, bei denen eine mindestens 12-monatige duale Plättchenhemmung indiziert war, ASS (75–323 mg) und Clopidogrel 75 mg plus randomisiert 20 mg Omeprazol oder Placebo. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 133 Tagen fand sich bezüglich der primären Studienendpunkte (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, ACVB-Operation, perkutane Koronarintervention oder Schlaganfall) kein Unterschied zwischen Omeprazol und Placebo. Unter Letzterem traten hingegen gastrointestinale Ereignisse signifikant häufiger auf.

Empfehlungen zum klinischen Management: Plättchenhemmung und PPIs (Abb. 2)

Basierend auf den pharmakologischen und klinischen Daten haben die Autoren nachfolgende Empfehlungen erarbeitet, die alle derzeit verfügbaren Daten berücksichtigen. Anzumerken ist, dass angesichts ständig neu erscheinender Studienergebnisse diese Empfehlungen den Wissensstand des Augenblicks (April 2010) widerspiegeln und demzufolge ständig überprüft werden müssen.

Für die Frage, ob bei Patienten unter *dualer Thrombozytenaggregationshemmung* eine medikamentöse Prophylaxe oberer gastrointestinaler Blutungen erforderlich ist, müssen sowohl das individuelle kardiovaskuläre als auch das gastrointestinale Risiko abgeschätzt werden.

Das *kardiovaskuläre Risiko* ist bei allen Patienten, bei denen eine duale Thrombozytenaggregationshemmung indiziert ist, als *hoch* einzustufen. Als *sehr hoch* ist

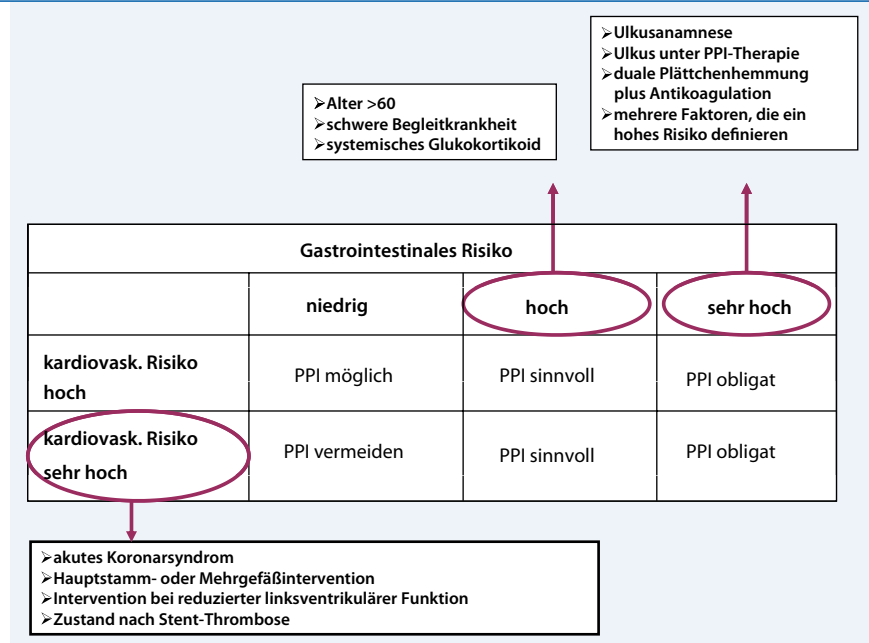


Abb. 2 ▲ Empfehlungen zum Einsatz von PPIs bei dualer Therapie mit ASS und Clopidogrel

das Risiko bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei Interventionen am Hauptstamm oder bei Mehrgefäßinterventionen, bei Koronarinterventionen bei reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion und nach Stentthrombosen anzusehen.

Das *Risiko für obere gastrointestinale Blutungen* kann in niedrig, hoch und sehr hoch eingeteilt werden. Als *niedrig* kann das Risiko bei jungen Patienten ohne schwere Begleitkrankheiten und ohne Steroidkomedikation eingestuft werden. In Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien werden als Altersgrenze 60 Jahre angesehen. Allerdings ist das Alter ein Risikofaktor, der mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich an Gewicht gewinnt. Dabei ist das biologische und nicht das kalendarische Alter entscheidend. Unklar ist zudem, ob das Alter per se das Risiko für gastrointestinale Blutungen erhöht oder ob es nur einen Indikator für Begleitkrankheiten darstellt.

Ein *hohes gastrointestinales Risiko* besteht bei Patienten ab dem 60. Lebensjahr und/oder Patienten mit schwerer Begleitkrankheit und/oder mit Steroidkomedikation. In der Literatur sind zwar wiederholt schwere Begleitkrankheiten (Komorbiditäten) als Risikofaktoren zumindest für NSAR-Ulkuskomplikationen beschrieben worden, die einzelnen Begleitkrankheiten wurden aber selten spezifiziert. Ei-

ne aktuelle Fall-Kontroll-Studie ermittelte signifikante Risikoerhöhen für obere gastrointestinale Komplikationen unter NSAR für Patienten mit chronischen Herz-, Leber- und Nierenerkrankungen [52]. Es muss davon ausgegangen werden, dass auch eine schwere COPD, konsumierende Erkrankungen oder die Kombination verschiedener Begleitkrankheiten relevante Risikofaktoren sind. Diese Einschätzung muss jedoch individuell für jeden Patienten erfolgen, da der Schweregrad der Begleitkrankheiten von Patient zu Patient unterschiedlich ist und in den publizierten Studien nicht ausreichend und konsistent berücksichtigt wurde.

Patienten mit einer Ulkusanamnese oder solche, die unter einer PPI-Therapie ein Ulkus entwickeln, sowie Patienten unter einer Kombinationstherapie aus dualer Thrombozytenaggregationshemmung und plasmatischer Gerinnungshemmung (Heparin oder Vitamin-K-Antagonisten) sind als Patienten mit *sehr hohem Risiko* einzuschätzen. Ein sehr hohes Risiko ist zudem bei Patienten mit einer Kombination mehrerer der zuvor genannten Faktoren (Alter über 60 Jahre, schwere Begleitkrankheit, Steroidkomedikation) anzunehmen.

Unter Berücksichtigung des kardiovaskulären und gastrointestinalen Risikos ergibt sich für die duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel eine 3x2-Felder-

tafel (■ **Abb. 2**). Bei *niedrigem gastrointestinalem Risiko* und hohem kardiovaskulärem Risiko erscheint eine begleitende PPI-Therapie im Gegensatz zu Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko möglich, sollte aber kritisch hinterfragt werden. Bei Patienten mit niedrigem gastrointestinalem, aber sehr hohem kardiovaskulärem Risiko überwiegt die mögliche Abschwächung der Clopidogrel-Wirkung durch PPI den potenziellen Nutzen der Blutungsprophylaxe, weshalb von einer PPI-Komedikation abgeraten wird.

Bei Patienten mit *hohem gastrointestinalem Risiko* ist eine PPI-Komedikation sinnvoll, unabhängig vom kardiovaskulären Risiko. Bei Patienten mit *sehr hohem Risiko* für eine gastrointestinale Blutung ist eine PPI-Komedikation obligat, auch hier unabhängig vom kardiovaskulären Risiko.

Welche Aspekte sollte man bei der *Wahl des PPIs* berücksichtigen? Bei Patienten mit einer Indikation für Clopidogrel sollte auf Omeprazol verzichtet werden, da für diesen PPI in einer Reihe von pharmakologischen Studien eindeutig eine Interaktion im Sinne einer Abschwächung des Clopidogrel-Effektes nachgewiesen ist. Eine Fall-Kontroll-Studie [41] sowie pharmakologische Studien an Gesunden [53] und Patienten [31, 35, 36, 54, 55] geben trotz der bereits diskutierten Unzulänglichkeiten Hinweise darauf, dass es sich bei der Interaktion um keinen Klasseneffekt handelt. Interaktionen könnten bei Pantoprazol [31, 35, 36, 41, 54], Esomeprazol [35, 36] und Rabeprazol [53, 55] geringer ausgeprägt sein oder ganz fehlen. Gegenwärtig erscheint unter pharmakologischen Gesichtspunkten der Einsatz von Pantoprazol und Rabeprazol am wenigsten bedenklich.

Der Einsatz von *H₂-Rezeptorantagonisten* kann in diesem Kontext nicht empfohlen werden, da die Studien zur Ulkusprophylaxe unter NSAR eine Unterlegenheit im Vergleich zu PPI gezeigt haben und im Analogieschluss ähnliche Ergebnisse auch für die duale Plättchentherapie zu erwarten sind, wenngleich hierzu keine ausreichende Datenlage vorliegt. Zudem spricht die Tachyphylaxieproblematik dieser Medikamentengruppe gegen ihren Einsatz in der Dauermedikation. Insofern stellen sie keine therapeutische Alternative dar.

Welche Rolle spielt der *Einnahmezeitpunkt*? Aufgrund der Plasmahalbwertszeiten von Clopidogrel und den verschiedenen PPIs erscheint es auch ohne Vorliegen entsprechender pharmakologischer Daten sinnvoll, die Einnahme beider Medikamente grundsätzlich zeitlich zu versetzen – unabhängig von der Indikation und vom kardiovaskulären Risiko. Da im Falle einer Interaktion die Folgen auf der Clopidogrel-Seite (reduzierte Aktivierung) stärker zu Buche schlagen werden als beim PPI (klinisch unerhebliche Verlangsamung der Metabolisierung), sollte der größere Zeitabstand zwischen der Einnahme des PPI und des Clopidogrels liegen. So könnte der PPI vor dem Frühstück und Clopidogrel am späten Abend eingenommen werden, alternativ der PPI vor dem Abendessen und Clopidogrel am Mittag. Es ist indessen nach neueren Daten nicht auszuschließen, dass eine Hemmung der Clopidogrel-Aktivierung durch PPIs auch bei zeitversetzter Einnahme auftreten kann [53, 56].

Der Einsatz des 2009 zugelassenen Thienopyridins *Prasugrel* (Efient®) anstelle von Clopidogrel im zugelassenen Indikationsbereich hat den Vorteil, dass die Prasugrel-Aktivierung zum aktiven Metaboliten durch den CYP450-2C19-Status des Patienten nicht beeinflusst wird und eine klinisch relevante Interaktion mit PPIs weder beschrieben noch zu erwarten ist. Dieser Thrombozytenaggregationshemmer kann deshalb ohne Einschränkung mit einem PPI, auch mit Omeprazol, kombiniert werden; eine zeitversetzte Einnahme ist nicht erforderlich. Deshalb orientiert sich die PPI-Komedikation bei der dualen Therapie mit ASS und Prasugrel allein am gastrointestinalen Risiko. Ist es niedrig, ist eine PPI-Komedikation möglich, ist es hoch, ist die Komedikation sinnvoll, ist es sehr hoch, ist sie obligat.

Was kann für die *Monotherapie mit ASS, Clopidogrel oder Prasugrel* empfohlen werden? Bei Patienten mit einer Monotherapie mit ASS, Clopidogrel oder Prasugrel erscheint es nicht sinnvoll, das kardiovaskuläre Risiko wie bei der dualen Therapie zu differenzieren, da hier die Kriterien für ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko in aller Regel nicht vorliegen. Die Stratifizierung des gastrointestinalen Risikos kann analog zur dualen Therapie

in den 3 Stufen (niedrig, hoch, sehr hoch) erfolgen. Deshalb können für die ASS-, Clopidogrel- oder Prasugrel-Monotherapie die Empfehlungen für ein hohes kardiovaskuläres Risiko aus ■ **Abb. 2** übernommen werden.

Die Berücksichtigung von Interaktionen in der Arzneimitteltherapie im Allgemeinen und bei der Komedikation von Thrombozytenaggregationshemmern und PPIs im Besonderen ist im klinischen Alltag von eminenter Bedeutung. Die hier vorgestellten Empfehlungen basieren auf der aktuellen Datenlage und machen ein individualisiertes Vorgehen erforderlich. Sie erfüllen nicht die methodischen Ansprüche einer S3-Leitlinie und können daher nicht in den Kategorien „muss“, „soll“ oder „kann“ formuliert werden. Stetig neu erscheinende Studienergebnisse werden zu berücksichtigen sein und unter Umständen eine Revision der hier ausgesprochenen Empfehlungen erfordern. Insofern ist jeder Arzt, der Patienten im hier angesprochenen Indikationsfeld behandelt, aufgerufen, sich kontinuierlich zu informieren und sein ärztliches Handeln den aktuellen Erkenntnissen anzupassen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. W. Fischbach

Medizinische Klinik II und Klinik für Palliativmedizin, Klinikum Aschaffenburg, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg
Am Hasenkopf, 63739 Aschaffenburg
med2-aschaffenburg@t-online.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur (Auswahl)

1. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC et al (2009) S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuserkrankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie – AWMF-Register-Nr. 021/001. *Z Gastroenterol* 47:68–102
2. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al (2008) ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 118:1894–1909

7. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (2001) Effects of clopidogrel to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345(7):494–502
8. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al (2005) Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 352(12):1179–1189
9. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V et al (2004) Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 109:3171–3175
10. Wiviott SD, Antman EM (2004) Clopidogrel resistance. A new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 109:3064–3067
11. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al (2007) Triton-TIMI-38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357(20):2001–2015
13. ACTIVE Investigators, Conolly SJ, Pogue J, Hart RG et al (2009) Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 360(20):2066–2078
14. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration (2009) Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 373:1849–1860
15. CAPRIE Steering Committee (1996) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348:1329–1339
16. Serebruany VL, Malinin AI, Ferguson JJ et al (2008) Bleeding risks of combination vs. single antiplatelet therapy: a meta-analysis of 18 randomized trials comparing 129.314 patients. *Fundam Clin Pharmacol* 22:315–321
19. The Active Investigators. Writing Group (2009) Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 360:2066–2078
20. Yeomans N, Lanan A, Labenz J et al (2008) Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 103:1–9
26. Sibbing D, Koch W, Gebhard D et al (2010) Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 121(4):512–518
28. Ko JW, Sukhova N, Thacker D et al (1997) Evaluation of omeprazole and lansoprazole as inhibitors of cytochrome P450 isoforms. *Drug Metab Dispos* 25(7):853–862
30. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC et al (2008) Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 51:256–260
31. Cuisset T, Frere C, Quirlici J et al (2009) Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150 mg clopidogrel maintenance dose. The PACA (Proton Pump Inhibitors And clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol* 54(13):1149–1153
32. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM et al (2009) Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 374:989–997
33. Price MJ, Nayak KR, Barker CM et al (2009) Predictors of heightened platelet reactivity despite dual-antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 103:1339–1343
34. Zuern CS, Geisler T, Lutlisky N et al (2010) Effect of comedication with proton pump inhibitors (PPIs) on post-interventional residual platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy. *Thromb Res* 125:e51–e54
35. Sibbing D, Morath T, Stegherr J et al (2009) Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 101714–101719
38. Beitelshes AL, McLeod HL (2006) Clopidogrel pharmacogenetics: Promising steps towards patient care? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:1681–1683
39. Ho PM, Maddox TM, Wang L et al (2009) Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrom. *JAMA* 301(9):937–944
41. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT et al (2009) A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 180(7):713–718
42. Stockl KM, Zakharyan A, Harada AS et al (2010) Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med* 170(8):704–710
43. Gaglia MA, Torguson R, Hanna N et al (2010) Relation of proton pump inhibitor use after percutaneous intervention with drug-diluting stents to outcomes. *Am J Cardiol* 105(6):833–838
44. Ray WA, Murray KR, Griffin MR et al (2010) Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* 152(6):337–345
45. Kwok CS, Loke YK (2010) Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 31:810–823
49. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M et al (2009) Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 360:363–375
53. Kennigott S, Olze R, Kollmer M et al (2010) Clopidogrel and proton pump inhibitor (PPI) interaction: Separate intake and a non-omeprazole PPI the solution? *Eur J Med Res* 15:1–5

Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage www.DerKardiologe.de oder unter www.dgk.org

Überregionales Fehlerberichtssystem für Krankenhäuser
Aus der Fehleranalyse gemeinsam lernen

Freiwillige Fehlerberichts- und Lernsysteme – Critical-Incident-Reporting-Systeme (CIRS) – finden als Bestandteile des klinischen Risikomanagements zunehmend Verbreitung. Die Critical Incident Technik ist seit den 1940er Jahren bekannt, stammt aus der Verhaltenspsychologie und wird in unterschiedlichen Umgebungen eingesetzt. Dabei ermöglicht ein CIRS, kritische Ereignisse rund um den Behandlungsprozess im Krankenhaus zu erkennen, sie zu analysieren und mögliche Schäden durch vorsorgende Maßnahmen zu verhindern. Die Erfassung zielt darauf ab, aus diesen kritischen Ereignissen zu lernen und einer Wiederholung vorzubeugen. CIRS haben nicht das Ziel, Schuld- oder Haftungsfragen zu klären.

Unter www.kh-cirs.de werden erstmalig bundesweit kritische Ereignisse veröffentlicht, die von überregionaler Bedeutung für die Patientenversorgung sind. Das Krankenhaus-CIRS-Netz Deutschland ist fächer- und berufsgruppenübergreifend angelegt und richtet sich vor allem an Kliniken, die bereits ein hausinternes funktionierendes Fehlerberichtssystem betreiben. Diese können hier besonders wichtige oder lehrreiche Fälle zum gemeinsamen Lernen zur Verfügung stellen oder den Kommentar eines Fachexperten zu einem besonderen Fall erbitten. Grundsätzlich können Mitarbeiter aller Berufsgruppen im Krankenhaus, die direkt oder indirekt an der Patientenbehandlung beteiligt sind, das KH-CIRS-Netz Deutschland nutzen. Die wesentlichen Grundsätze eines CIRS sind: Freiwilligkeit, Sanktionsfreiheit, Vertraulichkeit, Anonymität, Rückkopplung mit allen.

Weitere Informationen: www.kh-cirs.de

Quelle: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, www.aezq.de