

Duale Plättchenaggregationshemmung bei Koronarstents: Zwei Stellungnahmen im Diskussionsforum der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Arzneiverordnung in der Praxis, September 2008)

Thrombozytenaggregationshemmung nach einer koronaren Stentimplantation

Jan Reil, Ulrich Laufs

Die Implantation eines DES (drug eluting stent) muss bedacht und zurückhaltend erfolgen, die zugelassenen Indikationen müssen beachtet werden. Eine DES Implantation ist nur indiziert, wenn die notwendige kombinierte Gabe von Clopidogrel + ASS für 6 bis 12 Monate ununterbrochen gewährleistet ist. Wichtige Kontraindikationen für ein DES sind eine Indikation für eine Antikoagulation (z. B. Vorhofflimmern), reduzierte Therapietreue, Blutungsrisiko oder eine bevorstehende Operation. Auch „kleine“ operative Eingriffe müssen beachtet werden. Sowohl die Patienten als auch die weiterbehandelnden Ärzte müssen ausführlich über eine DES-Implantation und die notwendige Thrombozytenhemmung informiert sein.

Koronarstents erhöhen im Vergleich zu einer Ballondilatation ohne Stent die Offenheitsrate des Gefäßes (Verhinderung von Dissektionen) und reduzieren die Restenoserate. Stents werden daher routinemäßig zur Behandlung von Patienten mit chronischer koronarer Herzerkrankung und akuten Koronarsyndromen eingesetzt.

In Deutschland erfolgt eine Stentimplantation bei etwa 80 % aller Koronarinterventionen. Koronarstents bestehen zumeist aus reinem oder beschichtetem Edelstahl oder aus Kobalt-Chrom-Verbindungen, die erst nach einer vollständigen Endothelialisierung ihren thrombogenen Effekt im strömenden Blut verlieren. Vor Abschluss einer Intima-Neubildung besteht daher die Gefahr einer akuten, subakuten oder späten Stentthrombose, die – vor allem, wenn sie nach der Entlassung auftritt – mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert ist. Diese Komplikation konnte durch Einführung einer „dualen“ Plättchenhemmung, das heißt durch die Kombination von ASS mit einem Thienopyridinderivat (Clopidogrelhydrogensul-

fat) für unbeschichtete Stents (bare metal stents, BMS) auf ca. 1 % reduziert werden.

Clopidogrel ist allerdings für die Vor- und Nachbehandlung einer Stentimplantation nicht zugelassen, sondern wird routinemäßig „off label“ eingesetzt [1]. Die Langzeit-Kombination ASS+Clopidogrel (24 Monate) erhöht das Risiko einer schweren Blutung um 0,4–1 % im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie [2]. Daten eines großen Registers (BASKET-LATE Studie, Vergleich BMS mit DES (drug eluting stent) nach 18 Monaten) zeigen auch bei Absetzen des Clopidogrel nach > 6 Monaten Stentthrombosen in 4,9 % nach DES im Vergleich dazu 1,3 % nach BMS, andere Analysen und Register berichten jedoch geringere Inzidenzen [3–5]. Auch bei Koronarstents kann es durch Intimahyperplasie zur Bildung einer In-Stent-Restenose kommen. Ihre Häufigkeit ist u. a. von Stent-Typ, -Länge und -Durchmesser sowie Begleiterkrankungen abhängig und liegt in der Größenordnung um 20 %.

Die klinische Relevanz einer angiographisch dokumentierten In-Stent-Restenose (z. B. im Rahmen einer vom Studien-Protokoll vorgeschriebenen Kontroll-Angiographie) kann sehr unterschiedlich sein, in vielen Fällen werden durch sie weder Symptomatik noch Prognose beeinflusst. Medikamente freisetzende Koronarstents („drug-eluting stents“, DES) reduzieren durch die lokale Freisetzung proliferationshemmender Substanzen aus einer Polymer-Beschichtung (zum Beispiel Sirolimus, Paclitaxel, Everolimus) die Intimahyperplasie und vermindern wirksam das Auftreten einer Restenose. Allerdings wird gleichzeitig die Re-Endothelialisierung gehemmt. Eine Reduktion der Herzinfarkt-Inzidenz oder der Sterblichkeit im Vergleich zu BMS ist für DES nicht nachgewiesen.

Eine ausführliche Darstellung der Problematik findet sich im Beitrag „Beschichtete oder unbeschichtete Stents – der Stand der Diskussion heute“ in diesem Heft auf Seite 11. Während die Dauer der Endothelialisierung bei BMS mit ca. vier Wochen relativ gesichert ist, kann der wesentlich längere Zeitraum einer kompletten Endothelbildung bei den beschichteten Stents (DES) noch nicht eindeutig definiert werden. Eine Stentthrombose nach DES-Implantation führt bei ca. 80 % der Patienten zu einem Herzinfarkt, die Mortalität von späten DES-Stentthrombosen beträgt 45 % [1]. Die überwiegende Zahl der Stentthrombosen tritt früh, d. h. in den ersten Wochen nach Implantation, auf. Im Unterschied zu den BMS werden für DES späte Stent-Thrombosen auch nach langen Zeiträumen (> 24 Monate) berichtet. Ihre Häufigkeit hängt von Eigenschaften des Patienten (z. B. Diabetes), der Läsion (z. B. Bifurkationen) und des Stents (Größe, Träger-Material, Polymer, Arzneimittel) ab. In den ersten Wochen nach DES ist ein vorzeitiges Absetzen einer dualen Plättchenhemmung mit einem sehr hohen (bis 30-mal höher) Risiko einer Stentthrombose assoziiert [2].

Die kardiologischen Fachgesellschaften empfehlen übereinstimmend eine Aufsättigung mit einmalig 300 mg Clopidogrel p. o. > 6 Std. vor einem DES und 600 mg > 2 Std. vor der Implantation BMS [1;6]. Bezüglich der Dauer der Clopidogrel-Einnahme zur Vermeidung einer Stentthrombose nach einer Stentimplantation müssen BMS und DES differenziert betrachtet werden. Für BMS werden vier Wochen Clopidogrel 75 mg zusätzlich zu ASS empfohlen, es gibt aber keinen sicheren wissenschaftlichen Beleg dafür, über einen Zeitraum über vier Wochen hinaus kombiniert zu behandeln (1;6). Nach DES Implantation ist eine längere Gabe von Clopidogrel

indiziert, die optimale Dauer der dualen Plättchenaggregationshemmung nach DES-Implantation ist allerdings unbekannt [5].

Auf dem Boden der aktuellen Datenlage können nur Experten-Meinungen ausgesprochen werden. Eine unterschiedliche Empfehlung, wie zum Beispiel drei Monate für Cypher (Sirolimus beschichteter Stent) und sechs Monate für Taxus (Paclitaxel beschichteter Stent), ist wissenschaftlich nicht belegt und für die behandelnden Ärzte verwir-

rend, und sie birgt das Risiko einer unzureichenden Plättchen-Hemmung [2]. Die deutschen und die europäischen kardiologischen Fachgesellschaften empfehlen nach DES Clopidogrel 75 mg + ASS für die Dauer von 6 bis 12 Monaten [1;6]. Aktuellere Empfehlungen US-amerikanischer Experten legen sich auf 12 Monate fest [4].

In einer Anhörung forderte die US Food and Drug Administration dringlich prospektive Untersuchungen zu diesem Thema [4]. Weiterhin ist es wich-

tig, existierende alternative Interventionsmöglichkeiten zur Verringerung der Restenose weitergehend zu untersuchen [7].

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Jan Reil
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs,
Homburg/Saar
E-Mail: ulrich@laufs.com

Literatur

1. Silber S, Böhm M, Gottwick M et al. Akutes Herzinfarktrisiko bei mangelnder Clopidogrelgabe nach koronärer Stentimplantation. *Dtsch Arztebl* 2007; 103: A 2863–2868.
2. Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr. et al. 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 (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113: e166–e286.
3. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2584–2591.
4. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr. et al. 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. *Circulation* 2007; 115: 813–818.
5. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159–168.
6. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al. Guidelines for percutaneous coronary intervention of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804–847.
7. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon interventions. The Task Force for Percutaneous catheter. *N Engl J Med* 2006; 355: 2113–2124.

Beschichtete oder unbeschichtete Stents – der Stand der Diskussion heute

Gerald S. Werner

Beschichtete Stents (DES) stellen einen erheblichen Fortschritt der interventionellen Kardiologie dar. Ihr Potential kommt aber nur bei komplexen Stenosen mit hoher Wiederverengungsgefahr zum Tragen. Die Notwendigkeit einer 6 – 12-monatigen Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel erfordert eine sorgfältige Abklärung vor dem Eingriff, und gegebenenfalls die Beschränkung auf unbeschichtete Stents (BMS) oder die Koronarby-pass-Operation als Alternative. Die zunehmende Zahl der verfügbaren DES, teils ohne bewiesene Wirksamkeit, verlangt ein hohes Maß an ärztlicher Verantwortung für den kriti-

schen Einsatz und die Aufklärung der Patienten.

Mit viel Euphorie war die Einführung der medikamentenbeschichteten Stents (drug-eluting stents – DES) nach den ersten Wirksamkeitsstudien an damals noch kleinen Patientenzahlen (RAVEL¹ für den Cypher-Stent, Taxus II für den Taxus-Stent) erwartet worden. Nach der Markteinführung 2002 und 2003 folgten größere Studien mit grundsätzlicher Bestätigung der ersten Ergebnisse. In Deutschland war die Verbreitung dieser neuen Produkte letztlich vor allem durch die deutlich höheren Kosten gegenüber den unbeschichteten Stents (baremetal stents – BMS) gebremst. Ein

BMS kostet derzeit ca. 200 Euro, der DES ca. 800 – 1.000 Euro netto. Der Einführungspreis der DES lag im Jahre 2003 bei ca. 3.000 Euro.

In Großbritannien wurden die Vorteile der DES rasch in entsprechende nationale Versorgungsleitlinien umgesetzt, in der Schweiz gab es früh eine nahezu vollständige Umstellung von BMS auf DES. Der Titel dieses Artikels wäre vor zwei Jahren nicht mehr zeitgemäß gewesen. Erst durch die Ereignisse beim Europäischen Kardiologen Kongress 2006 in Barcelona mit den Berichten über erhöhte Stent-Thromboseraten und damit auch Sterblichkeit kam der Vormarsch der DES ins Stocken. Später