

AMB 2007, 41, 25

## **Beschichtete koronare Stents: Wie gefährlich ist eine Clopidogrel-Pause oder die Kombination mit oralen Antikoagulanzen? Empfehlungen aus Österreich**

**Zusammenfassung:** Nach Implantation eines mit Medikamenten beschichteten Stents (sog. Drug-eluting Stent = DES) müssen Azetylsalizylsäure (ASS) und ADP-Blocker (meist Clopidogrel) und bei einigen Patienten mit hohem systemischem thromboembolischem Risiko zusätzlich orale Antikoagulanzen gegeben werden. Dauer und Intensität der Prophylaxe hängt dabei vom Risiko einer Stent-Thrombose und/oder einer systemischen Thromboembolie ab. Mit einer längeren antithrombotischen Kombinationstherapie steigt aber auch das Risiko für Blutungskomplikationen. Klinisch relevante Blutungen kommen bei bis zu 9% der Patienten vor, wenn eine Prophylaxe mit drei Medikamenten empfohlen werden muss. Österreichische Kardiologen und Hämostaseologen haben Vorschläge erarbeitet, um die therapeutischen Entscheidungen in verschiedenen klinischen Situationen zu erleichtern. Diese Vorschläge sind eine wichtige Absicherung für alle Ärzte, denn für viele klinische Situationen nach Stent-Implantation gibt es weder ausreichende Studiendaten noch eindeutige Empfehlungen. Insgesamt sollte aber wegen der sich abzeichnenden Notwendigkeit einer mehrjährigen doppelten Hemmung der Thrombozytenfunktion die Indikation zu DES seltener gestellt werden.

DES haben die Kardiologie in den letzten zehn Jahren erheblich verändert. Durch die Beschichtung der Stents mit Mitose-Hemmstoffen (Everolimus, Sirolimus, Zotarolimus, Paclitaxel etc.) wird die Hyperplasie der Neointima im Lumen der Stents gehemmt, und Restenosierungen sind seltener (vgl. 1-4). Während Restenosen bei konventionellen Stents (sog. Bare metal Stents = BMS) immerhin bei über 30% der Patienten innerhalb von sechs Monaten beobachtet wurden, liegt die Quote bei DES deutlich unter 10%. Klinisch haben Restenosen allerdings nur einen Einfluss auf die Rezidivraten (Reinfarkt, Reintervention), nicht aber auf das Langzeitüberleben.

Mit den wesentlich teureren DES glaubten Kardiologen, die Problematik der Restenosen in den Griff zu bekommen. So haben sie sich in den letzten Jahren an

immer komplexere Gefäßläsionen gewagt und - insbesondere in Europa - auch Patienten koronardilatiert und mit Stents versehen, die bis dato eine Klasse-I-Indikation für die Bypass-Chirurgie hatten (Drei-Gefäß-KHK, Hauptstamm-Stenosen). Im Rahmen von Mehrgefäß-Interventionen wurden bei einzelnen Patienten sogar bis zu acht DES in einer Sitzung implantiert, so dass auf Kongressen provokativ die Frage gestellt wurde, ob man künftig überhaupt noch einen Herzchirurgen für die KHK benötigt.

Diese Euphorie ist in den vergangenen Monaten deutlich gedämpft worden. Nach mehreren Berichten über mittelfristige Sicherheitsprobleme mit den DES (u.a. späte Stent-Thrombosen) schlägt das Pendel gerade wieder etwas zurück. DES werden zu Gunsten von BMS nun zurückhaltender eingesetzt, und es wird wieder häufiger zur Bypass-Chirurgie geraten. Vorausgegangen ist dieser Entwicklung ein beispielloses Marketing. Wenn man den Vorträgen auf Fachkongressen traute, konnte man als „guter“ invasiver Kardiologe eigentlich nur noch DES implantieren. Kleinere Studien zeigten nämlich bei nahezu allen Indikationen eine (kurzfristige) Überlegenheit gegenüber BMS. Der Siegeszug der DES mündete in enormen Umsätzen für die beiden Marktführer Boston Scientific sowie Johnson & Johnson und zur Neuordnung des Marktes. Ein Stent-Produzent ohne DES im Sortiment war kaum noch überlebensfähig. In vielen europäischen Ländern wurden die DES auf diese Weise Marktführer: 2005 wurden in Österreich bei 16880 Patienten koronare Stents implantiert, davon waren 66,5% DES (5). In der Schweiz liegt die DES-Quote bei über 80%, in Deutschland wegen geringer Vergütung durch die Krankenkassen (und wohl nur deshalb) zum Glück deutlich unter 50%.

Nach einer Stent-Implantation ist die Gabe von ASS plus ADP-Blocker (meist Clopidogrel) unabdingbar, sonst würde es durch den Fremdkörperreiz relativ rasch zu Stent-Thrombosen und Myokardinfarkten kommen. Die Empfehlungen, wie lange Clopidogrel und ASS nach der Implantation eingenommen werden soll, richten sich nach der klinischen Situation zum Zeitpunkt der Implantation (Akutes Koronarsyndrom: 9-12 Monate; elektiver Eingriff bei stabiler Angina pectoris: 3-4 Wochen) und nach der Art des verwendeten Stents: BMS 3-4 Wochen und DES 12 Monate (6).

Der Grund für die längere Gabe von Clopidogrel bei DES ist, dass diese durch die Mitose-Hemmstoffe wesentlich länger zum „Einheilen“ benötigen und solange sie nicht vollständig endothelialisiert sind, ein thrombogenes Risiko darstellen. In Einzelfällen ist die Endothelialisierung der DES auch nach vier Jahren noch nicht abgeschlossen (7). Theoretisch geht von dem Implantat also auch noch Jahre nach der Implantation ein thrombogenes Risiko aus. Späte Stent-Thrombosen kommen bei den schneller endothelialisierten BMS selten vor; bei DES beträgt die Häufigkeit nach neueren Daten ca. 0,5% pro Jahr (8). Besonders hoch ist das Risiko für eine Stent-Thrombose kurz nach dem Absetzen von Clopidogrel. Daher sollte der Zeitpunkt für die Beendigung der doppelten Thrombozytenhemmung (ASS plus Clopidogrel) wohl überlegt sein, denn eine Thrombose im DES führt häufig (> 40%) zu schweren Myokardinfarkten und in 20% sogar zum Tod (9). Um solche katastrophalen späten Stent-Thrombosen (vgl. 2) zu vermeiden, wird neuerdings, insbesondere nach Implantation mehrerer DES oder bei einer Hauptstamm-Intervention, eine 2-3-jährige oder gar dauerhafte Therapie mit Clopidogrel und/oder eine Hochdosistherapie (150 mg Clopidogrel/d) diskutiert.

Mit der Problematik der späten Stent-Thrombosen hat sich mittlerweile auch die FDA sehr intensiv beschäftigt, und das N. Engl. J. Med. hat sich in einer Schwerpunkt-Ausgabe mit sieben Artikeln (fünf Originalarbeiten und zwei Kommentare) des Themas angenommen (11-16). Das Editorial hat den Titel: „DES – Promise and Uncertainty“.

Das Dilemma ist, dass alle in den vergangenen Jahren propagierten Indikationen für DES „Off-label“-Anwendungen sind: Weder die Implantation eines DES in eine komplexe Läsion, in eine Bifurkation, in einen Hauptstamm, bei einer In-Stent-Restenose, bei einem Diabetiker, in einen Bypass oder beim akuten Myokardinfarkt sind zugelassen. DES sind auf Grund von Studien nur zugelassen für elektive Eingriffe an unkomplizierten De-novo-Läsionen, also für Situationen, in denen man diese Stents eigentlich überhaupt nicht benötigt, da sie kaum Vorteile gegenüber BMS haben. Nun verdichtet sich der Verdacht, dass die Off-label-Verwendung der DES mit einem Sicherheitsproblem verbunden ist. Dies resultiert in einem zweiten Dilemma. Denn auch die empfohlene Langzeitbehandlung mit ASS plus Clopidogrel

ist für die Indikation nach Stent-Implantation nicht zugelassen. Hier bedingt die erste Off-label-Anwendung die nächste.

Diese Entwicklungen haben nicht nur sehr bedeutsame ökonomische Folgen (mit Clopidogrel setzt Sanofi weltweit 4,7 Mrd. Dollar um; es steht an zweiter Stelle der umsatzstärksten Medikamente), sondern sie stellen die weiterbehandelnden Ärzte vor schwer lösbare Probleme.

So ist die längerfristige Gabe von ASS plus Clopidogrel per se bereits mit einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko verbunden, das nur wenig unterhalb des Risikos einer Kombinationsbehandlung von ASS plus oralen Antikoagulanzen liegt (vgl. Tab. 1). Wenn zusätzlich noch aus anderen Gründen die Indikation zur Dauerantikoagulation besteht (z.B. nach Lungenembolie, nach mechanischem Klappenersatz oder bei Vorhofflimmern), wird sogar eine dreifache antithrombotische Prophylaxe notwendig, die ein jährliches Blutungsrisiko von bis zu 9% hat.

Um diese Entscheidungen (außerhalb der zugelassenen Indikation!) zu erleichtern, haben namhafte österreichische Kardiologen und Hämostaseologen ein Konsensuspapier erarbeitet, in dem die zu erwartenden Thrombose- den Blutungsraten aus der Literatur gegenübergestellt werden (10). Mit Hilfe dieser Tabellen lässt sich eine klinisch brauchbare Nutzen-Risiko-Berechnung durchführen. Aus Tab. 2 wird ersichtlich, wann und wie lange eine antithrombotische Kombinationsprophylaxe erfolgen soll. Dabei wird insbesondere hinsichtlich der Dauer einer solchen Kombinationsbehandlung auch nach den verwendeten Stent-Typen unterschieden. Bestimmte DES erfordern nach heutigem Kenntnisstand eine längere dreifache antithrombotische Prophylaxe als andere, ebenso wie die Implantation mehrerer Stents bzw. komplexe Prozeduren.

So kann z.B. für den häufigen Fall des Vorhofflimmerns aus Tab. 3 abgelesen werden, wie hoch das jährliche Thromboembolierisiko bei diesen Patienten ist. Bei niedrigem Risiko (< 2 Punkte) kann nach koronarer Stent-Implantation für einen gewissen Zeitraum aus Sicherheitsgründen auf die orale Antikoagulation verzichtet werden. Bei hohem Embolierisiko kann dagegen nicht auf eine dreifache

antithrombotische Prophylaxe für einen definierten Zeitraum verzichtet werden (Tab. 2).

Generell ist jedoch zu empfehlen, bei diesen Patienten möglichst keinen Stent zu verwenden, der eine dreifache antithrombotische Prophylaxe notwendig macht. Die Wahl sollte daher bei bereits chronisch antikoagulierten Patienten eher auf einen BMS fallen, so dass Clopidogrel nach 3-6 Monaten wieder abgesetzt werden kann (vgl. Tab. 3).

Weitere Risikogruppen, bei denen eine besondere Zurückhaltung für die Implantation eines DES und damit für eine längerfristige doppelte Thrombozytenhemmung angezeigt ist, sind Patienten im höheren Lebensalter, mit Niereninsuffizienz, mit Blutungsneigung (Lebererkrankungen) oder mit einer Komedikation, die die Blutungsneigung erhöhen kann (z.B. Amiodaron, Paroxetin, Ginkgo usw.).

Ein weiteres großes Problem nach Implantation eines DES und der notwendigen längerfristigen Gabe von ASS plus Clopidogrel entsteht bei operativen Eingriffen. Kardiologen werden nahezu täglich gefragt, wann Clopidogrel endlich wieder abgesetzt werden kann, um eine Operation vornehmen zu können. Prinzipiell sollte man sich wegen der beschriebenen Gefahr einer Stent-Thrombose streng an die oben genannten Fristen halten, zumal jeder operative Eingriff, besonders aber ein Gefäßeingriff, das Risiko für eine Stent-Thrombose erhöht. Daher wird sich ein Kardiologe primär für eine Operation unter laufender Prophylaxe mit ASS plus Clopidogrel aussprechen. Der Chirurg aber wird je nach Operationstyp und Risikoprofil des Patienten nicht unter dieser blutungsträchtigen Prophylaxe operieren wollen. Es muss also gemeinsam die Operationstaktik und der sicherste Operationszeitpunkt für den nicht-kardialen Eingriff festgelegt werden. Im Idealfall sollte der Kardiologe bei absehbar notwendigen nicht-kardialen Operationen von vornherein Stents wählen, die nur kurzfristig Clopidogrel notwendig machen (BMS). Alternativ könnte - wenn medizinisch vertretbar - eine geplante nicht-kardiale Operation weiter hinausgeschoben werden. Lässt sich bei einem Patienten mit Stent eine nicht-kardiale Operation nicht aufschieben, sollten ASS plus Clopidogrel nur so kurz wie erforderlich pausiert werden. Nach der Operation muss die antithrombotische Prophylaxe sobald wie möglich wieder begonnen werden. Es ist

wichtig zu wissen, dass Heparine kein ausreichender Ersatz für die doppelte Hemmung der Thrombozytenaggregation sind. Die vielerorts geübte Praxis, perioperativ ein niedermolekulares Heparin zu geben, ist nicht adäquat wirksam und gibt ein falsches Gefühl der Sicherheit.

Bei Patienten mit koronarem Stent ist eine Absprache der beteiligten Operateure mit den Kardiologen und den Hausärzten besonders wichtig. Ein „heimliches“ Pausieren von Clopidogrel ist inakzeptabel und ein Kunstfehler! Sehr hilfreich scheint uns die Ausstellung eines Stent-Passes, in dem die Art des Stents, die Empfehlungen zur antithrombotischen Prophylaxe und die Telefonnummer des Implantationszentrums notiert sind (vgl. 2).

### Literatur

1. AMB 2002, **36**, 20.
2. AMB 2004, **38**, 85a.
3. AMB 2005, **39**, 27.
4. AMB 2006, **40**, 76.
5. Cardiac Catheter Interventions. European Statistics 2005.  
<http://iik.msg.at/index.php?param=2005>
6. Silber, S., et al. (Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology): Eur. Heart J. 2005, **26**, 804.
7. Sousa, J.E., et al.: Circulation 2004, **111**, e5.
8. Shuchman, M.: N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 325.
9. Iakovou, I., et al.: JAMA 2005, **293**, 2126.
10. Huber, K., et al.: J. Kardiol. 2006, **13**, 168.
11. Spaulding, C., et al.: N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 989.
12. Stone, G.W., et al.: N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 998.
13. Lagerqvist, B., et al.: (SCAAR = **S**wedish **C**oronary **A**ngiography and **A**ngioplasty **R**egistry): N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 1009.
14. Mauri, L., et al.: N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 1020.
15. Kastrati, A., et al.: N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 1030.
16. Maisel, W.: N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 981.

**Tabelle 1**  
**Jährliche Risiken für Stent-Thrombosen, Thromboembolien und klinisch relevante Blutungen unter antithrombotischer Kombinationsprophylaxe (nach 10)**

Antithrombotische Kombinationsprophylaxe	Risiko für Stent-Thrombosen/Jahr*	Risiko für Thromboembolien/Jahr*		Klinisch relevante Blutungen/Jahr
		Niedrig	Hoch	
ASS + Clopidogrel	< 1%	1%	6-10%	2,5-6,8%
ASS + OAK	3-3,5%	1%	2-3%	1,5-8,3%
ASS + Clopidogrel + OAK	< 1%	0-1%	2-3%	> 4-9,2%

\* = Vergleiche Tab. 2; ASS = Azetylsalizylsäure; OAK = orale Antikoagulanzen

**Tabelle 2**  
**Empfehlungen zur antithrombotischen Kombinationsprophylaxe bei bereits antikoagulierten Patienten (nach 10)**

Risiko für Thromboembolie <sup>1</sup>	Niedrig	Hoch
Risiko für Stent-Thrombose <sup>2</sup>		
Niedrig	ASS + Clopidogrel 28 Tage ⇒ OAK (INR 2-3)	ASS + Clop. + OAK (INR 2-2,5) 28Tage ⇒ OAK (INR 2-3 bzw. 2,5-3,5)
Hoch	ASS + Clopidogrel 3-6 Monate ⇒ ASS + OAK (INR 2-3)	ASS + Clop. + OAK (INR 2-2,5) 3-6 Monate ⇒ ASS + OAK (INR 2-3 bzw. 2,5-3,5)

1 = Risikoabschätzung für arterielle oder venöse Thromboembolie (s. Tab. 3): *Niedrig*: Vorhofflimmern mit niedrigem Risiko-Score (< 2), Thromboembolie > 3 Monate zurückliegend. *Hoch*: Patienten mit mechanischem Herzklappen-Ersatz, Mitralklappenstenose, Thromboembolie ≤ 3 Monate zurückliegend, Vorhofflimmern mit höherem Risiko-Score (≥ 2).

2 = Risikoabschätzung für Stent-Thrombose: *Niedrig*: unbeschichtete Stents (Bare metal Stents = BMS), komplikationslose Prozedur. *Hoch*: Mit Medikamenten beschichtete Stents (Drug Eluting Stents = DES): Cypher, Xience, Endeavor mindestens 3 Monate, Taxus mindestens 6 Monate, lange Stent-Strecke, komplikationsreiche Prozedur.

⇒ = anschließende Prophylaxe



### **Tabelle 3**

#### **Jährliches Risiko für einen zerebralen Insult bei Patienten mit Vorhofflimmern und alleiniger ASS-Therapie (nach 10)**

<b>Risiko-Score (Punkte*)</b>		<b>Insultrate/Jahr (%)</b>
<b>Niedriges Risiko</b>	0	0,8
	1	2,2
<b>Hohes Risiko</b>	2	4,5
	3	8,6
	4	10,9
	5	12,3
	6	13,7

\* = Zustand nach zerebralem Insult oder TIA: 2 Punkte; Arterielle Hypertonie: 1 Punkt; Diabetes mellitus: 1 Punkt; Herzinsuffizienz: 1 Punkt; Alter  $\geq$  75 Jahre: 1 Punkt