

¹Kardiologische Praxis und Praxisklinik, Akademische Lehrpraxis der Ludwig-Maximilians-Universität München,

²Klinik für Kardiologie und Allgemeine Innere Medizin, Städtisches Klinikum Solingen gemeinnützige GmbH,

³Abteilung Innere Medizin III – Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Freiburg.

Schlüsselwörter:

Koronarstents ·
Stentthrombose ·
ASS · Clopidogrel

Optimale Thrombozytenaggregationshemmung nach koronarer Stentimplantation

Aktueller Stand

Sigmund Silber¹, Hans Martin Hoffmeister², Christoph Bode³

Zusammenfassung

Die perkutane Koronarintervention (PTCA, PCI) ist die häufigste Art der Behandlung von Stenosen bzw. Verschlüssen der Herzkranzgefäße. In Deutschland kommen auf eine Bypassoperation etwa sechs Koronarinterventionen. Heute werden in über 80% der Fälle Stentimplantationen vorgenommen, um sowohl den akuten als auch den Langzeiterfolg der PCI zu verbessern. Die am meisten gefürchtete Komplikation nach koronarer Stentimplantation ist die akut einsetzende Stentthrombose, die meist zum Herzinfarkt mit entsprechender Mortalität führt. Die Einführung der dualen Thrombozytenaggregationshemmung durch kombinierte Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) und einem Thienopyridinderivat (Ticlopidin oder Clopidogrel) konnte die Rate an frühen (≤ 30 Tage) Stentthrombosen nach Implantation unbeschichteter Koronarstents (BMS) in einen klinisch akzeptablen Bereich von ca. 1% senken. Medikamente freisetzende Koronarstents (DES) sind eine medizinische Innovation, da sie das Auftreten einer klinisch relevanten Restenose verhindern bzw. vermindern und somit die Anzahl der erneuten Krankenhausaufenthalte kostenneutral reduzieren. Nach Implantation von DES ist die Rate der frühen Stentthrombosen mit der von BMS vergleichbar bzw. im Trend sogar etwas niedriger. Über die Prävalenz von späten (> 30 Tage bis 1 Jahr) bzw. sehr späten (> 1 Jahr) Stentthrombosen nach BMS ist nur wenig bekannt, sie treten aber auf. Während bei BMS im Allgemeinen eine duale Thrombozytenaggregationshemmung von 4 Wochen ausreicht, muss diese nach Implantation eines DES aufgrund der verzögerten Endothelialisierung über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden. In den randomisierten DES-versus-BMS-Vergleichsstudien ist die Rate an späten und sehr späten Stentthrombosen der DES im Vergleich zu den BMS um ca. 1% pro Jahr erhöht – aber ohne die Mortalität zu beeinträchtigen. Möglicherweise wird die bei DES gering erhöhte Rate an späten Stentthrombosen durch die aufgrund von verminderten Restenosen verhinderten Herzinfarkte ausgeglichen. Für Patienten mit ausgedehnten Erkrankungen, die früher einer Bypassoperation zuge-

führt wurden, liegt die Rate an späten und sehr späten Stentthrombosen nach DES in den Registern bei ca. 0,6% pro Jahr. Da eine Bypassvergleichsgruppe hierzu bislang aus größeren randomisierten Studien jedoch noch nicht vorliegt, kann diesbezüglich noch keine abschließende Wertung vorgenommen werden.

Die optimale Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung nach DES ist nicht bekannt, da zu dieser Fragestellung keine prospektiven, randomisierten Studien vorliegen. Aufgrund der bisherigen Daten muss Clopidogrel zusätzlich zu ASS (z.B. 100 mg/Tag) für mindestens 6 Monate und – in Anbetracht der individuellen Abwägung des Stentthromboserisikos einerseits und des Blutungsrisikos andererseits – evtl. 1 Jahr oder länger gegeben werden. Ein vermindertes Ansprechen von Patienten auf ASS oder Clopidogrel ist bekannt, die Labortests zur Thrombozytenaggregationshemmung sind aber aufgrund der fehlenden Standardisierung und mangels größerer Studien noch nicht zur praktischen Anwendung zu empfehlen. Für Clopidogrel wird die Möglichkeit einer Wirkungssteigerung durch Verdoppelung der Erhaltungsdosis (2×75 mg/Tag) diskutiert, der klinische Nutzen der Dosisverdoppelung ist jedoch nicht belegt. Ob neuere Thienopyridinderivate wie z.B. Prasugrel dem Clopidogrel auch unter Alltagsbedingungen überlegen sein werden, muss abgewartet werden. Bei Patienten mit gesicherter Marcumar®-Indikation sollte der Einsatz von DES mit Zurückhaltung vorgenommen bzw. ganz darauf verzichtet werden. Falls doch ein DES implantiert wurde, sollte – wann immer möglich – eine Dreierkombination (ASS + Clopidogrel + Marcumar®) mit einer Ziel-INR (International Normalized Ratio) von 2,0 angestrebt werden, evtl. auch mit zusätzlicher Gabe eines Protonenpumpeninhibitors. Im Fall einer unvorhergesehenen, aber unaufschiebbaren Operation sollte die duale Thrombozytenaggregationshemmung wenn möglich fortgesetzt (z.B. Zahnextraktion) oder – unter stationären Bedingungen – perioperativ auf einen kurz wirksamen Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten umgestellt werden. Zukünftige Entwicklungen von DES mit anderen Substanzen, modifizierten Freisetzungs-

Herz 2008;33:244–53

DOI 10.1007/
s00059-008-3138-9

kinetiken, gerichteten Substanzabgaben oder resorbierbaren Polymeren bzw. sich auflösenden Koronarstents sind erforderlich, um bei erhaltener anti-

proliferativer Wirkung die Dauer der notwendigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung auf das Niveau der BMS zu reduzieren.

Optimal Platelet Inhibition after Coronary Stent Implantation. Current Status

Abstract

Percutaneous coronary intervention (PTCA, PCI) is the most frequently used therapy for the treatment of stenoses or occlusions of coronary arteries. In Germany, six PCIs are performed for every coronary bypass surgery. Today, stents are implanted in over 80% of PCIs to improve the acute and long-term results. The most feared complication after stent implantation is the acutely occurring stent thrombosis, which usually leads to a myocardial infarction with its relatively high mortality. The introduction of platelet inhibition (acetylsalicylic acid [ASA] and ticlopidine/clopidogrel) decreased the rate of early (≤ 30 days) stent thromboses after implantation of bare-metal stents (BMS) to a clinically acceptable range of approximately 1%. Drug-eluting stents (DES) are a medical innovation, since they prevent or reduce the occurrence of clinically relevant restenoses and, therefore, the number and cost of repeat hospitalizations. After DES implantation, the rates of early stent thromboses are comparable to those of BMS, possibly even somewhat lower. Not much data is available regarding the incidence of late (> 30 days to 1 year) or very late (> 1 year) stent thromboses after BMS, but they do occur. Whereas a dual platelet inhibition of 4 weeks is sufficient after BMS, it must be performed longer after DES due to its prolonged period of endothelialization. In the randomized DES versus BMS studies, the rates of late and very late stent thromboses were increased with DES in the range of approximately 1% annually – but without affecting the mortality. DES may prevent myocardial infarctions by reducing restenoses, thus offsetting the possibly negative effects of late stent thrombosis. In patients with more extensive disease, previously sent to bypass surgery, the rate of late and very late stent thromboses is in the range of 0.6% per year. Since there is no control group from major ran-

domized studies for these patients, more data have to be awaited.

The optimal duration of dual platelet inhibition after DES is unknown, since no prospective, randomized trials have addressed this question. Based on the presently available data, clopidogrel must be given in addition to ASA for at least 6 months. Depending on the individual risk of stent thrombosis and the individual risk of bleeding, clopidogrel can be administered for 1 year or longer. Although a diminished effect of ASA and/or clopidogrel is known to be present in some patients, laboratory testing of platelet aggregation cannot be recommended for clinical decision-making at the present time due to missing standards and lack of pivotal studies. For clopidogrel, an increased platelet inhibition has been described with double dose (75 mg bid), but the clinical relevance is unknown. Whether new thienopyridine derivatives, like prasugrel, will also be superior to clopidogrel under „everyday“ conditions has still to be shown. In patients with proven indication for chronic anticoagulation, the use of DES should be restricted or avoided. If a DES was nevertheless implanted, triple therapy (coumadin, ASA, and clopidogrel) is recommended – with an INR (International Normalized Ratio) target of 2.0, possibly adding a proton pump inhibitor. In case of nondeferrable surgery, dual platelet inhibition should be continued, if possible (like dental extractions), or perioperatively converted to a small-molecule glycoprotein IIb/IIIa inhibitor – under in-hospital survey. Further developments of next-generation DES with different drugs, modified release kinetics, specifically abluminal drug release or bioabsorbable polymers or absorbable stents are necessary, in order to reduce the duration of dual platelet inhibition to the range of BMS – but maintaining the well-established antiproliferative effects of DES.

Key Words:

Coronary stent · Stent thrombosis · ASA · Clopidogrel

Einleitung

Die perkutane Koronarintervention (PTCA, PCI) ist die häufigste Art der Behandlung von Stenosen bzw. Verschlüssen der Herzkranzgefäße. In Deutschland kommen auf eine Bypassoperation etwa sechs Koronarinterventionen [1]. In Übereinstimmung mit den PCI-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) [2] werden heute in über 80% der Fälle Stentimplantationen vorgenommen, um sowohl den

akuten als auch den Langzeiterfolg der PCI zu verbessern.

Die am meisten gefürchtete Komplikation nach koronarer Stentimplantation ist die akut einsetzende Stentthrombose, also der plötzliche und unerwartete Verschluss eines Stents durch einen Thrombus: Stentthrombosen führen aufgrund ihres plötzlichen Koronargefäßverschlusses meist zu einem akuten Herzinfarkt mit einer hohen Mortalität von ca. 30–45% [3, 4].

Tabelle 1. Allgemeine Risikofaktoren für eine Stentthrombose nach Implantation unbeschichteter (BMS) oder Medikamente freisetzender (DES) Koronarstents. ASS: Acetylsalicylsäure.

Table 1. General risk factors for a stent thrombosis after implantation of bare-metal (BMS) or drug-eluting (DES) coronary stents. ASS: acetylsalicylic acid.

Angiographische/prozedurale Risikofaktoren für eine Stentthrombose

- Kleine Gefäße
- Lange Stents, multiple Stents
- Multiple Läsionen, Mehrgefäßerkrankung
- Ostiale und Bifurkationsstenosen
- Ungenügende Aufdehnung der Koronararterie, inkomplette Stententfaltung
- Verbliebenes Restdissekat
- Persistierender langsamer Blutfluss
- Vorausgegangene intrakoronare Brachytherapie

Patientenbezogene Risikofaktoren für eine Stentthrombose

- Akutes Koronarsyndrom
- Diabetes mellitus
- Vorausgegangener Myokardinfarkt
- Erniedrigte linksventrikuläre Auswurfraction
- Niereninsuffizienz
- Vorzeitiges Absetzen der (dualen) Thrombozytenaggregationshemmung
- ASS- und/oder Clopidogrel-„Resistenz“

In den Anfangszeiten der Stentimplantation ließ die hohe Rate an akuten und subakuten Stentthrombosen von ca. 25% [5] berechnete Zweifel am Nutzen der Stentimplantation aufkommen, so dass Stents damals nur bei Dissektionen mit drohendem Gefäßverschluss eingesetzt wurden. Erst die Einführung der dualen Thrombozytenaggregationshemmung durch kombinierte Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) und einem Thienopyridinderivat (Ticlopidin oder Clopidogrel) konnte die Rate an frühen Stentthrombosen nach Implantation unbeschichteter Koronarstents („bare-metal stents“ [BMS]) in einen klinisch akzeptablen Bereich von ca. 1% senken [6–9]. Medikamente freisetzende Koronarstents („drug-eluting stents“ [DES]) werden seit 2002 zunehmend – mit regional unterschiedlicher Häufigkeit – anstelle der BMS eingesetzt [10]. Durch das Konzept der Freisetzung antiproliferativer Medikamente wird zwar einerseits die unerwünschte Entwicklung einer Restenose vermieden bzw. vermindert, andererseits aber auch die Endothelialisierung, d.h. die Einheilungsdauer dieser Stents deutlich verlängert, so dass eine im Vergleich zu den BMS längere Dauer der zu ASS zusätzlichen Clopidogrelgabe erforderlich ist [10].

Ziel der vorliegenden Übersichtsarbeit ist es, einen Überblick über die aktuelle Studienlage zur Thrombozytenaggregationshemmung nach koronarer Stentimplantation zu geben, um praktische Schlussfolgerungen zu ziehen.

**Die Datenlage
Risikofaktoren für eine Stentthrombose**

Die der zahlreichen Literatur [10] entnommenen Risikofaktoren für eine Stentthrombose können einer-

seits mit den anatomischen bzw. speziellen Gegebenheiten der Interventionstechnik der zu dilatierenden Stenose, andererseits mit der Grunderkrankung der Patienten in Zusammenhang gebracht werden. Diese angiographischen/prozeduralen bzw. patientenbezogenen Risikofaktoren sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Bedeutung des Patientenalters als Risikofaktor für eine Stentthrombose sowie die Bedeutung einer Stentüberlappung werden unterschiedlich beurteilt [10]. Bei den DES kommen zusätzlich noch die verzögerte Endothelialisierung, eine endotheliale Dysfunktion und eine mögliche Beeinträchtigung der Kollateraldurchblutung hinzu [10]. Im Rahmen einer chronischen Entzündungsreaktion bzw. Hypersensitivität auf das Medikament oder Polymer stehen bei Sirolimus freisetzenden Stents überwiegend eine entzündliche Reaktion mit eosinophilen Granulozyten und bei Paclitaxel freisetzenden Stents überwiegend eine Fibrinauflagerung im Vordergrund [11–13].

Malapposition. Eine ungenügende Anlegung des Stents an die Koronarwand kann entweder schon unmittelbar nach der Implantation vorhanden sein oder sich erst nach Monaten oder Jahren entwickeln (erworbene, späte Malapposition). Eine unmittelbar nach der Implantation verbliebene Malapposition kann sich im Laufe der Zeit entweder „auflösen“ oder auch persistieren. Die aufgrund eines positiven Remodelings erworbene, späte Malapposition [14, 15] findet sich häufig bei späten Stentthrombosen nach DES und kann Folge eines verzögerten Heilungsprozesses (chronische Entzündung, s.o.) sein [15–17]: Möglicherweise führt die lokale Applikation antiproliferativer Substanzen in vulnerablen Plaques zu anderen Langzeitwirkungen, einschließlich größerer erworbener Malappositionen, als bei stabilen Plaques [18]. Die in diesem Zusammenhang stehende Erforschung des neuen iatrogenen Krankheitsbildes der „In-Stent-Atherosklerose“, d.h. der Entwicklung einer progressiven Atherosklerose mit Makrophageninfiltration und zentralen Nekrosen innerhalb der Neointima nach DES, steht erst am Anfang.

Häufigkeit einer Stentthrombose

Die Definition der Stentthrombose ist sowohl hinsichtlich ihres zeitlichen Auftretens als auch ihres Nachweises in den einzelnen Studien uneinheitlich, so dass z.B. ein Patient mit Stentthrombose in einer Cypher-Studie anders klassifiziert würde, als wenn er sich in einer Taxus- oder Endeavor-Studie befände [10]. Aus diesem Grund hat ein Expertengremium (Academic Research Consortium [ARC]) [19] einheitliche Kriterien zum Vergleich der Studien untereinander

und für die A-priori-Definition zukünftiger Studien definiert. Zur Versachlichung der Diskussion über die Sicherheit von Koronarstents ist es wichtig, diese einheitlichen Definitionen zu verwenden (Tabelle 2).

Die akute/subakute Stentthrombose. Nach der Implantation eines BMS wird das Risiko einer Stentthrombose, die meist innerhalb der ersten 4 Wochen auftritt, im Allgemeinen mit ca. 1% (0,5–1,5%) angegeben [9, 20].

Nach DES ist die Rate an akuten/subakuten Stentthrombosen im Vergleich zu den BMS nicht erhöht – im Gegenteil, es wird sogar eine im Vergleich zu den BMS erniedrigte Häufigkeit an Stentthrombosen diskutiert: Möglicherweise besteht ein allgemeiner Trend, dass Stentthrombosen nach DES in der Frühphase sogar etwas seltener als nach BMS auftreten [21–24].

Die späte/sehr späte Stentthrombose. Über die Prävalenz von späten bzw. sehr späten Stentthrombosen nach BMS ist nur wenig bekannt, da sich die meisten systematischen Nachbeobachtungen über einen kürzeren Zeitraum erstreckten. Aus einigen Registern weiß man jedoch, dass auch bei BMS späte [25, 26] und sehr späte [27, 28] Stentthrombosen – mit bis zu 2,5%/10 Jahre – auftreten können [9].

Die in den randomisierten DES-Studien eingeschlossenen Patientenzahlen waren – wenn überhaupt – nur auf den Nachweis der Wirksamkeit der DES ausgerichtet. Da Ereignisse wie Tod, Myokardinfarkte oder Stentthrombosen viel seltener auftreten als Restenosen, sind alle diese Studien nicht geeignet, um Komplikationen wissenschaftlich fundiert zu erkennen [29]. Um solche Ereignisse statistisch korrekt zu erfassen, wären Studien mit ca. 10 000 Patienten über einen längeren Zeitraum erforderlich. Die derzeit laufende PROTECT-Studie ist die erste Stentstudie, die das Auftreten einer späten Stentthrombose (ARC-Kriterien) als primären Endpunkt festgelegt hat. Da bislang robuste Studien mit ausreichender Power und primärem Sicherheitsendpunkt zur Frage der Stentsicherheit nicht vorliegen, muss man notgedrungen auf Metaanalysen der randomisierten Wirksamkeitsstudien zurückgreifen.

Zur Beurteilung von evtl. spät auftretenden Komplikationen nach DES liegen Langzeitdaten (mindestens 4 Jahre) nur für den Cypher-, Taxus- und Endeavor-Stent vor.

Für den Cypher-Stent ergibt sich insgesamt im Vergleich zum BMS per Protokoll ein Trend für eine Zunahme an Stentthrombosen über 4 Jahre von 0,6% (BMS) auf 1,2% (Cypher), also eine Differenz von im Mittel ca. 0,15%/Jahr, aber ohne sich signifikant auf die Mortalität oder Infarktrate auszuwirken [30]. Für den Taxus-Stent ergibt sich per Protokoll insgesamt im Vergleich zum BMS ein Trend für eine Zunahme an

Tabelle 2. Die international vereinheitlichten Definitionen einer Stentthrombose (ST) nach den Kriterien des ARC (Academic Research Consortium) [19], unterteilt nach zeitlichem Auftreten und der Wahrscheinlichkeit der Diagnose.

Table 2. Internationally standardized definitions of a stent thrombosis (ST) according to the ARC (Academic Research Consortium) criteria [19], divided according to the time of occurrence and the likelihood of diagnosis.

Zeitliches Auftreten der ST nach Stentimplantation

Frühe ST	0–30 Tage
• Akute ST	0–24 h
• Subakute ST	> 24 h bis 30 Tage
Späte ST	> 30 Tage bis 1 Jahr
Sehr späte ST	> 1 Jahr

Wahrscheinlichkeit einer ST

Definitive ST	<i>Angiographisch gesichert:</i> TIMI-Fluss 0 mit Verschluss im Stentsegment oder TIMI-Fluss 1–3 im Stentbereich, beginnend mit Anhalt für einen Thrombus <i>und</i> klinischen/elektrokardiographischen/enzymatischen Zeichen eines akuten Koronarsyndroms
	<i>Pathologisch gesichert:</i> Nachweis eines Thrombus durch Thrombektomie oder bei der Autopsie
Wahrscheinliche ST	Jeglicher unerklärter Tod < 30 Tage nach Stentimplantation Herzinfarkt im Versorgungsbereich der gestenteten Koronararterie ohne andere erkennbare Ursache
Mögliche ST	Unerklärter Tod ≥ 30 Tage nach Stentimplantation

Stentthrombosen über 4 Jahre von 0,9% (BMS) auf 1,3% (Taxus), also eine Differenz von im Mittel ca. 0,10%/Jahr, ebenfalls ohne sich signifikant auf die Mortalität oder Infarktrate auszuwirken [30]. Die sehr gering erhöhte Rate an späten Stentthrombosen (ca. 1%/Jahr) wird durch die aufgrund von verminderten Restenosen verhinderten Herzinfarkte ausgeglichen, so dass die zunächst vermutete erhöhte Mortalität für die drei o.g. DES nicht nachgewiesen werden konnte [31–36]. Die entsprechenden Werte nach den ARC-Kriterien (für definitiv und wahrscheinlich) lagen für den Cypher-Stent (BMS/DES) bei 1,7%/1,5% und für den Taxus-Stent bei 1,4%/1,8% [37].

In der ENDEAVOR-II-Studie lagen die entsprechenden Werte per Protokoll nach 4 Jahren für den BMS bei 1,2% und für den Endeavor-Stent bei 0,5%, nach den ARC-Kriterien (für definitiv und wahrscheinlich) bei 1,5% bzw. 0,9% (jeweils nicht signifikant) [38]. Bei kombinierter Betrachtung von ENDEAVOR I, II und III für den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren wurde für den Driver-BMS per Protokoll eine kumulative Stentthromboserate von 1,2% berichtet, während im gleichen Zeitraum die Stentthromboserate für den Endeavor-Stent bei 0,5% lag [39]. Die entsprechenden Werte nach den ARC-Kriterien (für definitiv und wahrscheinlich) betragen für BMS/DES 1,5%/0,7% (jeweils nicht signifikant). Im Vergleich

zum Driver-BMS lag im gleichen Zeitraum die Rate an Tod/Q-Zacken-Infarkt für den Endeavor-Stent im Trend niedriger als für den BMS (3,5% vs. 6,6%) [39].

Außerhalb randomisierter Studien, d.h. wenn DES „unter Alltagsbedingungen“ uneingeschränkt – also auch bei Patienten, die früher einer Bypassoperation zugeführt wurden – eingesetzt werden, scheint das Auftreten von sehr späten Stentthrombosen häufiger zu sein [40, 41]: Das Bern/Rotterdam-Register analysierte 8 146 Patienten, die unter Alltagsbedingungen entweder Cypher-Stents (3 823 Patienten) oder Taxus-Stents (4 323 Patienten) erhielten [42]: Die Rate an angiographisch dokumentierten späten Stentthrombosen betrug ca. 0,6% pro Jahr (oder genauer 1,3 Stentthrombosen pro 100 Patientenjahre) bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von mittlerweile 4 Jahren [42]. Allerdings gibt es in diesem Register keine Kontrollgruppe, welche Patienten nach Bypassoperation darstellen müssten. Hierzu müssen die Ergebnisse der randomisierten FREEDOM- und SYNTAX-Studien (DES vs. Bypassoperation) abgewartet werden; Register sind aufgrund der Nichtvergleichbarkeit der Gruppen nur bedingt aussagekräftig [43].

Notwendige Dauer der zu ASS zusätzlichen Clopidogrelgabe

Die herausragende Rolle der doppelten Plättchenhemmung, also die Einnahme von ASS in Kombination mit einem Thienopyridinderivat (Ticlopidin oder Clopidogrel), nach koronarer Stentimplantation ist unbestritten, da hierdurch eine akute Stentthrombose verhindert werden kann [44]. Da ohnehin aufgrund der Grunderkrankung koronare Herzkrankheit (KHK) eine lebenslange ASS-Gabe (z.B. 100 mg/Tag) erforderlich ist, stellt sich die Frage nach der Dauer der zusätzlichen Thienopyridingabe, zu der heute Clopidogrel aufgrund der besseren Verträglichkeit der Vorzug gegeben wird [44]. Während allgemeine Übereinstimmung besteht, dass nach Implantation eines BMS Clopidogrel für 4 Wochen verabreicht werden soll [10, 44, 45], ist die optimale Einnahmedauer von Clopidogrel nach DES unbekannt, weil es zu dieser wichtigen Fragestellung keine prospektiven, randomisierten Studien gibt. Empfehlungen zur Dauer der zusätzlichen Clopidogrelgabe nach DES werden dadurch kompliziert, dass einerseits das vorzeitige Absetzen von Clopidogrel mit einem erhöhten Risiko einer Stentthrombose assoziiert ist [3, 46, 47], andererseits aber auch unter fortgesetzter dualer Plättchenhemmung späte Stentthrombosen auftreten [48, 49]: So standen in zahlreichen Analysen zum Zeitpunkt des akuten Stentverschlusses bei späten und sehr späten Stentthrombosen gleich viele oder sogar mehr Patienten unter dualer Plättchenhemmung als unter Monotherapie

[50, 51]. In einem Multicenterregister an 3 021 Patienten mit 5 389 DES-versehenen Stenosen war kein Nutzen einer über 6 Monate hinausgehenden zusätzlichen Clopidogrelgabe erkennbar [51], ebenso ließ die Kaiser-Permanente-Studie an 4 195 Patienten mit DES über einen Zeitraum von über 6 Monaten hinaus keinen protektiven Wert der zusätzlichen Clopidogrelgabe erkennen [52]. In BASKET-LATE war bei routinemäßiger Empfehlung von 6 Monaten Clopidogrel nach 18 Monaten kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Tod/Myokardinfarkt zwischen DES und BMS erkennbar [22]. Im Bern/Rotterdam-Register an 8 146 Patienten war zwischen den Patienten aus Bern mit routinemäßiger Gabe von Clopidogrel über 6 Monate und Rotterdam mit 12-monatiger Gabe kein Unterschied in den Raten an späten Stentthrombosen feststellbar [42]. Somit lassen die genannten Daten an nahezu 20 000 Patienten keinen sicheren Vorteil für eine Clopidogrelgabe über 6 Monate hinaus erkennen. Unter routinemäßiger 12-monatiger Gabe von Clopidogrel in einem Register an 12 395 Patienten (17 152 Stenosen) war kein Unterschied in den Stentthromboserraten (ARC-Definitionen) zwischen BMS und DES nachweisbar [53]. Die Mortalität war im Trend unter DES mit 4,4% sogar niedriger als unter BMS mit 6,2% – bei noch dazu signifikant höherer Komorbidität in der DES-Gruppe [53].

Da die Reduktion von Spätkomplikationen durch eine längere Einnahme von Clopidogrel nicht nur bei DES, sondern auch nach BMS zu beobachten war [47], könnte man dies mit dem Vorteil der dualen Plättchenhemmung für die Grunderkrankung KHK – unabhängig von der Stentimplantation – in Verbindung bringen: So zeigte die Untergruppenanalyse der CHARISMA-Studie bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt eine signifikante Reduktion des primären klinischen Endpunkts [54] – auch ohne Stentimplantation. In diesem Kontext wird in den USA nach DES die zusätzliche Gabe von Clopidogrel für mindestens 12 Monate oder länger empfohlen, insbesondere wenn das Blutungsrisiko „gering“ ist [55, 56]. Solange es zu dieser Fragestellung keine klaren Daten aus randomisierten Studien gibt, gelten grundsätzlich die in den PCI-Leitlinien der ESC gegebenen Empfehlungen der dualen Plättchenhemmung von mindestens 6 Monaten – unabhängig von Firmenangaben [2] (Tabelle 3). Eine darüber hinausgehende Empfehlung einer längeren Clopidogreleinnahme für 12 Monate kann individuell unter Abwägung des Risikos einer Stentthrombose einerseits (Tabelle 1) und des Blutungsrisikos andererseits erfolgen und in begründeten Fällen, z.B. bei Zustand nach Brachytherapie oder nach Wiedereröffnung eines chronischen Koronarverschlusses, ggf. sogar für einen noch längeren Zeitraum ausgesprochen werden [10] (Tabelle 3).

Diese Empfehlungen zur Dauer der zu ASS zusätzlichen Clopidogrelgabe beziehen sich ausschließlich auf die Implantation von DES – unabhängig von den allgemeinen Empfehlungen einer Clopidogrelgabe für Patienten nach akutem Koronarsyndrom einschließlich ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI, Tabelle 4).

Sogenannte ASS- bzw. Clopidogrelresistenz. Nicht alle Patienten reagieren gleichermaßen auf ASS oder Clopidogrel mit einer adäquaten Thrombozytenaggregationshemmung, die Variabilität ist sehr hoch [59]. Da dies jedoch verschiedene Gründe haben kann, sollte der Begriff „Resistenz“ besser nicht verwendet werden [60]. Zur Messung des Ausmaßes einer Thrombozytenaggregationshemmung gibt es zahlreiche unterschiedliche (meist in vitro) Testverfahren mit unterschiedlichen Ergebnissen [60–62]. So wird eine „ASS-Resistenz“ in 3,7–65% der Personen berichtet [60, 61, 63]. Eine systematische Analyse von 42 Studien ergab eine mittlere ASS-„Resistenzrate“ von 26% [64]. Die Korrelation zwischen einer in vitro beobachteten ASS-„Resistenz“ und klinischen Ereignissen ist schwach, so dass zum jetzigen Zeitpunkt keine definitiven Aussagen gemacht werden können [60]. Eine stärkere Wirkung von ASS in höheren Dosierungen ist zwar in vitro beobachtet worden [65], ihr klinischer Stellenwert ist aber fraglich [66] und führt eher zu einem erhöhten Risiko einer gastrointestinalen Blutung [60, 67, 68].

Auch für Clopidogrel ist eine Variabilität hinsichtlich des Ausmaßes der Thrombozytenaggregationshemmung beschrieben [60, 61, 69]. Eine systematische Analyse von 25 Studien ergab eine mittlere Clopidogrelresistenzrate von 25% [70]. Einerseits wurde auf die Möglichkeit der Überschätzung eines Stentthromboserisikos beim Laborbefund einer „Clopidogrelresistenz“ hingewiesen [71], andererseits korreliert die Wirkstärke einer initialen Clopidogreldosis mit der klinischen Ereignisrate innerhalb der ersten 30 Tage nach Stentimplantation [72]. Auch wenn Clopidogrel-Nonresponder ein signifikant erhöhtes Risiko einer Stentthrombose aufweisen (8,6% vs. 2,3%), traten – absolut gesehen – bei Clopidogrel-Respondern fast doppelt so viele Stentthrombosen wie bei Clopidogrel-Nonrespondern auf [73]. Im Gegensatz zu ASS wird für Clopidogrel durchaus die Möglichkeit einer Wirkungssteigerung durch Verdoppelung der Erhaltungsdosis (2 × 75 mg/Tag) diskutiert und empfohlen, obwohl der klinische Nutzen der Dosisverdoppelung nicht belegt ist [60, 61, 74–77]. Alternativ kann bei V.a. eine ungenügende Clopidogrelwirkung Ticlopidin als mögliche Alternative versucht werden [78]. Ob neuere Thienopyridinderivate dem Clopidogrel überlegen sein werden, bleibt Gegenstand laufender Untersuchungen. Prasugrel scheint einerseits antithrombotisch

Tabelle 3. Bei ohnehin lebenslanger Basistherapie mit Acetylsalicylsäure soll nach Medikamenten freisetzenden Stents die Dauer der zusätzlichen Gabe von Clopidogrel – unabhängig von den Empfehlungen der Hersteller – mindestens 6 Monate betragen. Darüber hinaus kann individuell unter Abwägung des Risikos einer Stentthrombose (Tabelle 1) und des Blutungsrisikos die Empfehlung für eine längere Clopidogreleinnahme ausgesprochen werden. Näheres s. Text.

Table 3. With basic continuous therapy of acetylsalicylic acid, the additional administration of clopidogrel after drug-eluting stents should be performed for at least 6 months – independent of the manufacturers’ recommendations. Considering the individual risk of stent thrombosis (Table 1) and the individual risk of bleeding, a longer intake of clopidogrel can be recommended.

Clopidogrel für mindestens 6 Monate

- Bei allen Patienten

Clopidogrel für 1 Jahr oder länger

- Individuell unter Abwägung des Risikos einer Stentthrombose und des Blutungsrisikos

Tabelle 4. Leitlinienorientierte Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Dauer der zu Acetylsalicylsäure zusätzlichen Clopidogrelgabe nach akutem Koronarsyndrom (ACS) ohne (NSTEMI) bzw. mit (STEMI) ST-Strecken-Hebung. Diese Empfehlungen sind unabhängig davon, ob ein Koronarstent implantiert wurde, und somit auch unabhängig davon, ob ein unbeschichteter oder Medikamenten freisetzender Stent verwendet wurde. Die Empfehlungsstärke beinhaltet den Empfehlungsgrad (hier: I bzw. IIa) sowie den Evidenzgrad (A, B oder C). Definitionen s. bei [10].

Table 4. Guideline-oriented recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) for the duration of clopidogrel intake in addition to acetylsalicylic acid after acute coronary syndrome (ACS) without (NSTEMI) or with (STEMI) ST segment elevation. These recommendations are independent of a stent implantation and, therefore, also independent of the choice of a bare-metal or drug-eluting stent.

Krankheitsbild	Publikation	Dauer der Clopidogrelgabe (Monate)	Empfehlungsstärke
NSTEMI-ACS	2002 [57]	9–12	B
NSTEMI-ACS	2005 [2]	9–12	I B
NSTEMI-ACS	2007 [58]	12	I A
STEMI-ACS	2008 ^a	9–12	IIa C

^a in Vorbereitung

vorhersagbarer und auch zur Vermeidung einer Stentthrombose wirksamer zu sein als Clopidogrel, andererseits ist aber das erhöhte Blutungsrisiko zu beachten [24, 79, 80].

So wissenschaftlich bedeutsam die Tests zur Thrombozytenaggregationshemmung auch sind, aufgrund der fehlenden Standardisierung und mangels größerer Studien sind sie heute (noch) nicht zur praktischen Anwendung außerhalb von Studien zu empfehlen [59, 61, 65, 81–83]. Unabhängig hiervon können diese Tests ohnehin nicht bei der Entscheidungsfindung, ob ein DES oder ein BMS implantiert werden soll, helfen, da das Risiko einer akuten/subakuten Stentthrombose für beide Stenttypen gleichermaßen besteht (Tabelle 1).

Tabelle 5. Empfehlungen zum zurückhaltenden Einsatz von Medikamenten freisetzenden Koronarstents: Wenn die Möglichkeit einer guten Compliance bzw. einer verlängerten Clopidogrelgabe nicht gegeben oder nicht eruierbar ist, sollte der Einsatz eines unbeschichteten Stents oder eines endotheliale Progenitorzellen anreichernden Stents bevorzugt bzw. die Bypassoperation als Alternative in Betracht gezogen werden. ASS: Acetylsalicylsäure.

Table 5. Recommendations for a restrained use of drug-eluting stents: if there is no high likelihood of a good compliance or if a prolonged administration of clopidogrel is not possible, the use of a bare-metal stent or a stent actively accumulating endothelial progenitor cells should be preferred. Bypass surgery can also be considered as an alternative in these patients. ASS: acetylsalicylic acid.

- Anamnese hinsichtlich zu erwartender Compliance schwierig zu erheben
- Multimorbide Patienten mit hoher Tablettenanzahl
- Demnächst geplante Operation
- Erhöhtes, nicht zu beseitigendes Blutungsrisiko
- Bekannte ASS-Unverträglichkeit oder Clopidogrelallergie
- Bei strikter Indikation zur Dauerantikoagulation (in Abhängigkeit vom Einzelfall)

Tabelle 6. Strategien zur Vermeidung einer Stentthrombose bei unvermeidbaren Operationen nach bereits erfolgter koronarer Stentimplantation. ASS: Acetylsalicylsäure; BMS: unbeschichteter Stent; DES: Medikamente freisetzender Stent; PCI: perkutane Koronarintervention.

Table 6. Strategies to avoid a stent thrombosis in patients with inevitable surgery after coronary stent implantation. ASS: acetylsalicylic acid; BMS: bare-metal stent; DES: drug-eluting stent; PCI: percutaneous coronary intervention.

1. PCI oder Operation verschiebbar?

- Wenn möglich, Vermeidung einer präoperativen PCI
- Wenn PCI, nach Möglichkeit ohne Stentimplantation
- Wenn Stentimplantation, Bevorzugung eines unbeschichteten oder endotheliale Progenitorzellen anreichernden Stents
- Wenn möglich, Verschiebung der Operation (6 Wochen nach BMS, ≥ 6 Monate nach DES)

2. Bei unaufschiebbaren Operationen

- Wenn möglich, durchgehende perioperative Fortsetzung der dualen Plättchenhemmung
- Alternativ ASS-Monotherapie: das für einige Tage (unter stationären Bedingungen mit PCI-Bereitschaft im Hause) abgesetzte Clopidogrel perioperativ mit einem kurz wirksamen Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten überbrücken. Wiederaufnahme der Clopidogrelmedikation mittels 600 mg Initialdosis
- Zur PCI kurz wirksames Antithrombin bevorzugen (Bivalirudin)

3. Grundsätzlich

- Aufklärung und Fortbildung aller beteiligten Ärzte (einschließlich Zahnärzten) und der Patienten („Stentpass“)

Duale Thrombozytenaggregationshemmung nach Stentimplantation bei gleichzeitiger Indikation zur chronischen Antikoagulation

Als Erstes sollte die Indikation zur Antikoagulation erneut überprüft werden; so ist z.B. das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit allein noch keine Indikation zur Antikoagulation [84, 85]. Es ist oft Usus, bei bestehender Antikoagulation mit einer PCI zu warten, bis die INR auf unter 1,5–1,8

abgefallen ist [86]. So empfehlen die ACC/AHA/ESC-Leitlinien für Vorhofflimmern zur Stentimplantation die vorübergehende Unterbrechung der Vitamin-K-Antagonisten-Gabe mit „Überbrückung“ dieser Lücke durch ASS [87]. Der Vergleich von Koronarinterventionen nach unterbrochener Antikoagulation bei einer mittleren INR von 1,7 mit denen einer fortgeführten Antikoagulation bei einer mittleren INR von 2,2 zeigte jedoch, dass – insbesondere auch unter Einsatz arterieller Verschlussysteme – die PCI bei unveränderter Antikoagulation sicher durchgeführt werden kann, d.h. ein Pausieren der Antikoagulation zur PCI nicht erforderlich ist [86].

Bei Patienten mit gesicherter Marcumar®-Indikation (z.B. Zustand nach Kunstklappenersatz, Zustand nach Lungenembolie) sollte der Einsatz eines DES mit Zurückhaltung vorgenommen bzw. ganz darauf verzichtet werden (Tabelle 5) [88]. Nach Stentimplantation ist die Gabe von ASS ohne Clopidogrel zusätzlich zu Marcumar® unzureichend [89] und das „prophylaktische“ Absetzen von Clopidogrel vor einer eventuellen Stentimplantation sogar gefährlich [90]. Die Gabe von Clopidogrel ohne ASS zusätzlich zu Marcumar® nach Stentimplantation ist noch nicht ausreichend untersucht [91].

Als Dauertherapie wird in den ACC/AHA/ESC-Leitlinien für Vorhofflimmern Clopidogrel (75 mg/Tag) nach DES bei einer INR von 2–3 (ohne weitere ASS-Gabe) empfohlen, allerdings scheint auch die zusätzliche Gabe von ASS (75–100 mg/Tag) möglich [87]. Neuere Daten bei Patienten mit Vorhofflimmern zeigten nach Stentimplantation (40% DES), dass das Absetzen der Antikoagulation (zur Vermeidung einer Dreifachtherapie) mit einer signifikanten Steigerung der Mortalität von 17,8% auf 27,8% einherging [92]. Andererseits liegen zur Beurteilung des Risikos einer größeren bzw. letalen Blutung unter Dreifachkombination (Antikoagulation + ASS + Clopidogrel) noch nicht genug Daten vor [91–93]. Bei nur gering erhöhtem CHADS₂-Score erscheint es daher sinnvoll, die Ziel-INR auf 2,0 festzulegen [87, 94]. Die INR-Kontrollen müssen besonders in den ersten 4 Wochen nach Stentimplantation sehr streng und engmaschig durchgeführt werden, da unter einer Dreifachtherapie in den ersten 4 Wochen das Risiko einer letalen Blutung am höchsten ist [93, 95]. Die zusätzliche Gabe eines Protonenpumpeninhibitors, ggf. mit Eradikation, wird empfohlen [95].

Vermeidung einer Stentthrombose bei geplanten Operationen

Das erhöhte Risiko einer Stentthrombose innerhalb der ersten Wochen nach Implantation eines BMS ist zwar bekannt, wird aber oft unterschätzt [88, 96, 97]. Aufgrund der Notwendigkeit einer verlängerten dua-

len Plättchenhemmung besteht dieses Risiko bei DES noch für einen längeren Zeitraum fort [98]. Da zahlreiche Patienten mit KHK nicht grundsätzlich von einer koronaren Revaskularisation im Rahmen der Vorbereitung extrakardialer Operationen profitieren [99, 100], sollte zunächst geprüft werden, ob auf eine präoperative PCI verzichtet werden kann (Tabelle 6). Im Fall einer dringlichen PCI sollte nach Möglichkeit keine Stentimplantation erfolgen oder ein BMS bzw. ein endotheliale Progenitorzellen anreichernder Stent bevorzugt werden [101, 102]. Bei Zustand nach vorausgegangener Stentimplantation sollte überdacht werden, ob die geplante Operation nach einem BMS nicht für 6 Wochen und nach einem DES nicht für mindestens 6 Monate nach der Implantation verschoben werden kann.

Bei unaufschiebbaren Operationen stehen zur möglichst weitgehenden Vermeidung einer perioperativen Stentthrombose mehrere Strategien zur Verfügung (Tabelle 6). Bei Operationen mit der Möglichkeit einer mechanischen Kompression zur Blutstillung, wie z.B. Zahnextraktionen, Kataraktoperationen oder dermatologischen Operationen, sollte die duale Plättchenhemmung nicht unterbrochen werden [98]. Das Vorgehen bei anderen Operationen muss in Abhängigkeit vom Risiko einer Stentthrombose (Tabelle 1) bzw. vom Blutungsrisiko (Neurochirurgie!) gewählt werden (Tabelle 6).

Fazit

Die koronare Stentimplantation ist ein unabdingbarer Bestandteil der PCI. DES sind eine medizinische Innovation, da sie das Auftreten klinisch relevanter Restenosen verhindern bzw. vermindern und somit die Anzahl der erneuten Krankenhausaufenthalte kostenneutral reduzieren. Aufgrund ihres Wirkmechanismus, der Freisetzung antiproliferativer Medikamente, verhindern sie nicht nur – wie gewünscht – die reaktive Intimahyperplasie, sondern verzögern auch – unerwünscht – die Endothelialisierung der Stentstreben. Aus diesem Grund muss nach DES die duale Thrombozytenaggregationshemmung länger durchgeführt werden als nach BMS. Belastbare Daten liegen nur für einen Zeitraum von 6 Monaten vor, randomisierte Studien zur optimalen Dauer der notwendigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung gibt es bislang nicht. Aus diesem Grund wird – in Abhängigkeit vom individuellen Risiko einer Stentthrombose – die duale Thrombozytenaggregationshemmung auch über 6 Monate hinaus durchgeführt. Zukünftige Entwicklungen von DES mit anderen Substanzen, modifizierten Freisetzungskinetiken, gerichteten Substanzabgaben oder resorbierbaren Polymeren bzw. sich auflösenden Koronarstents sind erforderlich, um bei erhaltener antiproliferativer Wirkung die Dauer der

notwendigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung auf das Niveau der BMS zu reduzieren [103, 104].

Autorenerklärung: Der Erstautor erklärt, von den in dieser Arbeit betroffenen Firmen Honorare für Vorträge, Advisory-Board-Aktivitäten und klinische Studien im Rahmen der Forschungsunterstützung zu erhalten. Firmenanteile, Aktien oder Patente etc. liegen nicht vor, so dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bruckenberg E. Herzbericht 2006. Hannover: Eigenverlag, 2007.
2. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions: the Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804–47.
3. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126–30.
4. Ong AT, Hoye A, Aoki J, et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:947–53.
5. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med* 1991;324:13–7.
6. Morice MC, Zémour G, Benveniste E, et al. Intracoronary stenting without coumadin: one month results of a French multicenter study. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;35:1–7.
7. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998;98:1597–603.
8. Hall P, Nakamura S, Maiello L, et al. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996;93:215–22.
9. Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ, et al. Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation* 2007;116:2391–8.
10. Silber S, Borggrefe M, Böhm M, et al. Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten freisetzenden Koronarstents (DES): eine evidenzbasierte Analyse von 71 randomisierten Studien mit 28.984 Patienten. *Kardiologie* 2007;118:84–111.
11. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004;109:701–5.
12. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193–202.
13. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:175–81.
14. Cheneau E, Leborgne L, Mintz GS, et al. Predictors of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003;108:43–7.
15. Siqueira DA, Abizaid AA, Costa JD, et al. Late incomplete apposition after drug-eluting stent implantation: incidence and potential for adverse clinical outcomes. *Eur Heart J* 2007;28:1304–9.
16. Cook S, Wenaweser P, Togni M, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007;115:2426–34.
17. Windecker S. Stent malapposition: insights and dynamics over time. *EuroPCR, Barcelona, May 2007*.
18. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation* 2006;113:414–9.
19. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344–51.

20. Kereiakes DJ, Choo JK, Young JJ, et al. Thrombosis and drug-eluting stents: a critical appraisal. *Rev Cardiovasc Med* 2004;5:9-15.
21. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, et al. What is the risk of stent thrombosis associated with the use of paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:941-6.
22. 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;48:2584-91.
23. Wenaweser P, Windecker S, Zwahlen M, et al. Are patients with drug-eluting stents at increased risk for late stent thrombosis? Results from a nested-case-control study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:Suppl B:43B.abstract.
24. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1353-63.
25. Heller LI, Shemwell KC, Hug K. Late stent thrombosis in the absence of prior intracoronary brachytherapy. *Cathet Cardiovasc Interv* 2001;53:23-8.
26. Wang F, Stouffer GA, Waxman S, et al. Late coronary stent thrombosis: early vs. late stent thrombosis in the stent era. *Cathet Cardiovasc Interv* 2002;55:142-7.
27. Wenaweser P, Rey C, Eberli FR, et al. Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. *Eur Heart J* 2005;26:1180-7.
28. Saito T, Asajima H. Recurrent very late stent thrombosis after bare-metal stent implantation. *Cathet Cardiovasc Diagn* 2007;70:52-4.
29. Schulz KF, Grimes DA. Sample size calculations in randomised trials: mandatory and mystical. *Lancet* 2005;365:1348-53.
30. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007;356:998-1008.
31. Stone GW, Ellis SG, Colombo A, et al. Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation* 2007;115:2842-7.
32. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-48.
33. Daemen J, Serruys PW. Drug-eluting stent update 2007: part II: Unsettled issues. *Circulation* 2007;116:961-8.
34. Tu JV, Bowen J, Chiu M, et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med* 2007;357:1393-402.
35. Hannan EL, Racz M, Holmes DR, et al. Comparison of coronary artery stenting outcomes in the eras before and after the introduction of drug-eluting stents. *Circulation* 2008;117:2071-8.
36. Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, et al. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. *N Engl J Med* 2008;358:342-52.
37. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-9.
38. Fajadet J. ENDEAVOR II: 4-year clinical follow-up. *EuroPCR, Barcelona, Late Breaking Trials, May 2008.*
39. Mauri L. ENDEAVOR pooled safety analysis in more than 1200 patients (updated analysis). ACC, Chicago, March 2008.
40. Beohar N, Davidson CJ, Kip KE, et al. Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007;297:1992-2000.
41. Win HK, Caldera AE, Maresh K, et al. Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007;297:2001-9.
42. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667-78.
43. Hannan EL, Wu C, Walford G, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358:331-41.
44. Silber S, Böhm M, Gottwik M, et al. Akutes Herzinfarktrisiko bei mangelnder Clopidogrelgabe nach koronarer Stentimplantation. *Dtsch Arztebl* 2006;103:A2863-8.
45. Silber S. „Off-Label“-Verschreibung von Clopidogrel nach Stentimplantation: verzichtbar oder zwingend? *Herz* 2003;28:65-71.
46. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006;113:2803-9.
47. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159-68.
48. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007;115:2435-41.
49. Park DW, Park SW, Lee SW, et al. Frequency of coronary arterial late angiographic stent thrombosis (LAST) in the first six months: outcomes with drug-eluting stents versus bare metal stents. *Am J Cardiol* 2007;99:774-8.
50. Roy P, Bonello L, de Labriolle A, et al. Two-year outcome of patients treated with sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents in an unselected population with coronary artery disease (from the REWARDS registry). *Am J Cardiol* 2008:in press.
51. Airoldi F, Colombo A, Morici N, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007;116:745-54.
52. Magid D, Brindis R, Go AS. Longitudinal outcomes following drug eluting stent implantation. Kaiser Permanente of Colorado, Kaiser Permanente of Northern California, 2006; FDA Advisory Committee Meeting, December 8, 2006 (http://www.ckp.kp.org/newsroom/national/archive/nat_061212_fdastenthearing.html).
53. Maeng M, Jensen LO, Kaltoft A, et al. Stent thrombosis after implantation of drug-eluting or bare metal coronary stents in Western Denmark. ACC, Late Breaking Clinical Trials, March 2007.
54. Bhatt DL, Flather M, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982-8.
55. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention - summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:216-35.
56. 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. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:734-9.
57. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-40.
58. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.
59. Gladding P, Webster M, Ormiston J, et al. Antiplatelet drug nonresponsiveness. *Am Heart J* 2008;155:591-9.
60. Maree AO, Fitzgerald DJ. Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation* 2007;115:2196-207.
61. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1505-16.
62. Foussas SG, Zairis MN, Patsourakos NG, et al. The impact of oral antiplatelet responsiveness on the long-term prognosis after coronary stenting. *Am Heart J* 2007;154:676-81.
63. Chen WH, Lee PY, Ng W, et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1122-6.
64. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, et al. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J* 2007;153:175-81.
65. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation* 2007;115:3156-64.
66. The Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for pre-

- vention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
67. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682–7.
 68. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018–24.
 69. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1925–34.
 70. Snoep JD, Hovens MMC, Eikenboom CJ, et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:221–31.
 71. Samara WM, Bliden KP, Tantry US, et al. The difference between clopidogrel responsiveness and posttreatment platelet reactivity. *Thromb Res* 2005;115:89–94.
 72. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1742–50.
 73. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2312–7.
 74. Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, et al. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? *J Am Coll Cardiol* 2007;49:657–66.
 75. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation* 2007;115:708–16.
 76. Hodgson JM, Stone GW, Lincoff AM, et al. Late stent thrombosis: considerations and practical advice for the use of drug-eluting stents: a report from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Drug-eluting Stent Task Force. *Cathet Cardiovasc Interv* 2007;69:327–33.
 77. Abuzahra M, Pillai M, Caldera A, et al. Comparison of higher clopidogrel loading and maintenance dose to standard dose on platelet function and outcomes after percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2008;in press.
 78. Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, et al. Poor responsiveness to clopidogrel: drug-specific or class-effect mechanism? Evidence from a clopidogrel-to-ticlopidine crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1132–7.
 79. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007;116:2923–32.
 80. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.
 81. Buch AN, Singh S, Roy P, et al. Measuring aspirin resistance, clopidogrel responsiveness, and postprocedural markers of myonecrosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007;99:1518–22.
 82. Templin C, Schaefer A, Stumme B, et al. Combined aspirin and clopidogrel resistance associated with recurrent coronary stent thrombosis. *Clin Res Cardiol* 2006;95:122–6.
 83. Lordkipanidze M, Pharand C, Schampaert E, et al. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007;28:1702–8.
 84. Anand S, Yusuf S, Xie C, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007;357:217–27.
 85. Mohler ER 3rd. Atherothrombosis – wave goodbye to combined anticoagulation and antiplatelet therapy? *N Engl J Med* 2007;357:293–6.
 86. Karjalainen PP, Vikman S, Niemela M, et al. Safety of percutaneous coronary intervention during uninterrupted oral anticoagulant treatment. *Eur Heart J* 2008;29:1001–10.
 87. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8:651–745.
 88. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB. Perioperative management of patients with coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2145–50.
 89. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007;28:726–32.
 90. Ho PM, Peterson ED, Wang L, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008;299:532–9.
 91. Francescone S, Halperin JL. “Triple therapy” or triple threat? Balancing the risks of antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation and coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:826–7.
 92. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:818–25.
 93. Rogacka R, Chieffo A, Michev I, et al. Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients taking chronic oral anticoagulation. *JACC Intv* 2008;1:56–61.
 94. Schneider DJ, Sobel BE. Conundrums in the combined use of anticoagulants and antiplatelet drugs. *Circulation* 2007;116:305–15.
 95. Hylek EM, Solarz DE. Dual antiplatelet and oral anticoagulant therapy: increasing use and precautions for a hazardous combination. *JACC Intv* 2008;1:62–4.
 96. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, et al. Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:234–40.
 97. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, et al. Catastrophic outcomes of non-cardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1288–94.
 98. Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, et al. Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:122–4.
 99. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2795–804.
 100. Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1763–9.
 101. Silber S. Capturing circulating endothelial progenitor cells: a new concept tested in the HEALING studies. *Minerva Cardioangiol* 2006;54:1–3.
 102. Duckers HJ, Silber S, de Winter H, et al. Circulating endothelial progenitor cells predict angiographic and intravascular ultrasound outcome following percutaneous coronary interventions in the HEALING-II trial: evaluation of an endothelial progenitor cell capturing stent. *EuroIntervention* 2007;3:67–75.
 103. Erbel R, Di Mario C, Bonnier H, et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial (PROGRESS-AMS). *Lancet* 2007;369:1869–75.
 104. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet* 2008;371:899–907.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Sigmund Silber, F.A.C.C., F.E.S.C.
Kardiologische Praxis und Praxisklinik
Am Isarkanal 36
81379 München
Telefon (+49/89) 742151-30, Fax -31
E-Mail: sigmund@silber.com