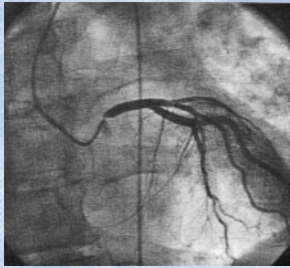


*update*

*A. E. May, M. Gawaz*

# Antithrombotische Therapie nach DES



# Antithrombotische Therapie nach DES

Andreas E. May, Meinrad Gawaz

## Übersicht

Einleitung	0
Späte Stentthrombose bei DES – ein Damoklesschwert?	0
Klinische Konsequenzen	0

## Einleitung

Medikamentenfreisetzende Stents („drug eluting stents“, DES) vermindern die Restenose und damit die Häufigkeit erneuter Interventionen. Dieser Vorteil gegenüber unbeschichteten Stents („bare metal stents“, BMS) ist durch viele randomisierte Studien belegt. Allerdings scheinen diese DES einen entscheidenden Nachteil zu haben: Aufgrund der (initial erwünschten) lokalen antiproliferativen Wirkung wird die Stentoberfläche langsamer endothelialisiert, wodurch spätere Stentthrombosen begünstigt werden können. Im Vergleich zu BMS ist daher eine längere Phase einer intensivierten antithrombozytären Therapie erforderlich. Dieser Beitrag fasst den derzeitigen Wissensstand zur antithrombozytären Therapie nach DES-Implantation zusammen.

## Späte Stentthrombose bei DES – ein Damoklesschwert?

DES vermindern die Rate erneuter Stenosen, so dass weniger Re-Interventionen und damit auch weniger Rehospitalisierungen notwendig sind. Allerdings wird derzeit intensiv diskutiert, ob – bzw. bei welchen Patienten – dieser Vorteil auf Kosten eines erhöhten Stentthromboserisikos (zu) teuer erkauft wird [1, 2].

## Unbeschichtete Stents (BMS)

Das Risiko der plötzlich auftretenden Thrombose ist grundsätzlich die Achillesferse jeder koronaren Stentimplantation. Die Antikoagulation wurde im Laufe der Anwendung von Koronarstents schrittweise verändert:

- In den ersten Jahren wurde die Antikoagulation mit Heparin und Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin, Phenprocoumon) in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) durchgeführt.
- Im vergangenen Jahrzehnt wurde das Stentthromboserisiko durch die duale antithrombozytäre Therapie mit ASS und einem Thienopyridin (initial Ticlopidin) auf  $\leq 1\%$  gesenkt [3–5].
- Später wurde Ticlopidin durch das besser verträgliche und nach Ersteinnahme rascher wirksame Clopidogrel ersetzt.

Die Kombinationstherapie aus ASS (100 mg/d) und Clopidogrel (75 mg/d nach einer „loading dose“ von 300–600 mg) wurde zur Standardtherapie nach Implantation eines unbeschichteten Stents. Diese wird derzeit nach 1–3 Monaten auf eine Monotherapie mit ASS begrenzt.

## DES

Die DES schienen ab 2001 den Durchbruch zu schaffen, da sie zusätzlich auch die Restenose von ca. 25 auf < 10% vermindern [6,7], und damit die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisierung erheblich reduzieren [7].

**Off- und On-Label-Use.** Aus diesem Grund wurden DES zunehmend häufiger (laut FDA in 60–80% der Fälle) auch bei primär nicht zugelassenen Indikationen verwendet („off-label use“). „On-label use“ beinhaltet gemäß FDA neu aufgetretene („de novo“) Stenosen mit:

- einem Durchmesser von 2,5–3,5 mm und einer Länge  $\leq$  30 mm für den Sirolimus freisetzenden Cypher-Stent bzw.
- einem Durchmesser von 2,5–3,75 mm und einer Länge < 28 mm für den Paclitaxel freisetzenden Taxus-Stent.

**Antithrombozytäre Therapie.** Aufgrund der durch die lokale antiproliferative Therapie verzögerten Endothelialisierung des DES hatte man sich international bis Mitte 2006 auf eine im Vergleich zu BMS verlängerte duale antithrombozytäre Therapie geeinigt (3 Monate bei Sirolimus-Stents, 6 Monate bei Paclitaxel-Stents) [8].

**Stentthrombosen.** Seit Mitte des Jahres 2006 wissen wir nun evidenzbasiert, dass bei DES das Risiko der späten (mehr als 1 Monat nach Implantation) und der sog. sehr späten (mehr als 1 Jahr nach Implantation) Stentthrombose gering erhöht ist [9]. Diese ist häufig assoziiert mit dem frühen Absetzen der dualen antithrombozytären Therapie [9,10]. So kam es nach dem Absetzen von Clopidogrel nach 6 Monaten in der BASKET-LATE-Studie in den nachfolgenden 12 Monaten bei DES zu vermehrten kardial bedingten Todesfällen und Myokardinfarkten (4,9% vs. 1,3%) [9]. Aller-

dings entspricht dies nicht zwangsläufig auch der Inzidenz der Stentthrombosen. Hier war der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen deutlich geringer (DES 2,6% vs. BMS 1,3%). Das Risiko eines Myokardinfarkts oder Todes war für Patienten mit DES, die 6 Monate nach Intervention noch die duale Therapie einnahmen, geringer als bei Patienten, welche dies schon abgesetzt hatten. Dieser Unterschied zeigte sich nicht für Patienten mit BMS. Kürzliche Metaanalysen weisen insgesamt auf eine um ca. 0,5% erhöhte Thromboserate bei DES hin [6,11–13], wobei die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse derzeit noch kontrovers diskutiert wird [7].

**Risikofaktoren einer Stentthrombose.** Tab. 1 zeigt eine Übersicht der wichtigsten Risikofaktoren für eine Stentthrombose. Wichtige klinische Faktoren sind das frühe Absetzen der dualen antithrombozytären Therapie, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion [14–16]. Hohes Alter und der Einsatz beim akuten Koronarsyndrom sind weitere relevante Risikofaktoren [16]. Während die meisten der genannten Faktoren für alle Stenttypen gelten, wurde der Diabetes bisher nur bei Anwendung von DES als Risikofaktor erkannt [12,15,17,18]. Ein Einfluss auf die Mortalität bei Diabetikern wird bisher widersprüchlich berichtet und konnte in den bisher größten Metaanalysen zumindest für Sirolimus freisetzende Stents nicht bestätigt werden [6,19]. Zu den prozeduralen Risikofaktoren sind Bedingungen zu zählen, unter denen eine vollständige Einbettung und Endothelialisierung der Stents verzögert oder gar verhindert wird. Hierzu zählen suboptimale Interventionsergebnisse (z. B. unvollständige Stententfaltung, Malapposition, Restdissektionen) [20], Bifurkationsläsionen, ostiale Läsionen und aneurysmatisch veränderte Gefäße. Sind die Stents in diesen Fällen medikamentenbeschichtet, wird die sowie schon verzögerte Endothelialisierung zusätzlich erschwert. Schließlich tragen auch die Länge und die Anzahl der Stents zum Risiko bei [15,21].

Zusammenfassend bestätigen einerseits nun klinische Daten die auf pathophysiologischen Überlegungen begründeten Sorgen vieler Kardiologen.

**Die späte Stentthrombose scheint bei DES unter der bisherigen Therapie gering vermehrt aufzutreten. Andererseits bleibt die Inzidenz absolut gesehen niedrig (< 2% in 5 Jahren).**

**Tabelle 1**

### Risikofaktoren einer Stentthrombose (nach 15,16)

Klinische Risikofaktoren	Prozedurale Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ frühes Absetzen der dualen antithrombozytären Therapie</li> <li>■ akutes Koronarsyndrom</li> <li>■ Niereninsuffizienz</li> <li>■ Diabetes mellitus</li> <li>■ reduzierte LV-Funktion</li> <li>■ fortgeschrittenes Alter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ suboptimales Interventionsergebnis (z. B. ungedeckte Dissektionen, Malapposition)</li> <li>■ Bifurkationen, ostiale Läsionen</li> <li>■ lange bzw. multiple Stents</li> <li>■ überlappende Stents</li> <li>■ dünnlumige Gefäße</li> </ul>

Auch die sog. sehr späte Stentthrombose (> 1 Jahr nach Stentimplantation) scheint bei Sirolimus freisetzenden Stents im Vergleich zu BMS allenfalls leicht erhöht zu sein [6].

### Fazit für die Praxis

Die Verwendung von medikamentenfreisetzenden Stents (DES) ist sicher und effektiv beim On-Label-Use und dualer antithrombozytärer Therapie bis zu einem Jahr [8].

## Klinische Konsequenzen

### Indikation

**Individualisierte Abwägung.** Wichtigste klinische Konsequenz für die Auswahl des Stentmodells ist die kritische individualisierte Abwägung des jeweiligen Re-Stenose-Risikos bei unbeschichteten Stents (BMS) gegenüber dem Risiko der späten Stentthrombose und dem Blutungsrisiko unter prolongierter dualer antithrombozytärer Therapie bei DES (Abb. 1).

**Blutungsrisiko.** Das erhöhte Blutungsrisiko unter dualer antithrombozytärer Therapie betrifft gemäß CHARISMA- und CREDO-Studie vorwiegend die Inzidenz moderater Blutungen [22, 23]:

- Bei CHARISMA zeigten sich im Rahmen einer Primärpräventionsanalyse in einem 28-monatigen Zeitraum zwar signifikant häufiger moderate Blutungen unter ASS und Clopidogreltherapie im Vergleich zur ASS-Monotherapie (2,1% vs. 1,3%;

$p < 0,0001$ ), hinsichtlich schwerer Blutungen allerdings ein geringerer, nicht signifikanter Unterschied (1,7% vs. 1,3%;  $p = 0,09$ ) und kein Unterschied hinsichtlich fataler Blutungen (0,3% vs. 0,2%;  $p = 0,17$ ) [22].

- Zu ähnlichen Ergebnissen kam die CREDO-Studie (Sekundärprävention nach koronarer Stentimplantation), die nach 1-monatiger dualer Therapie auf duale Therapie mit ASS/Clopidogrel versus ASS-Monotherapie randomisierte. Auch hier zeigte sich eine nur im Trend erhöhte Inzidenz schwerwiegender Blutungen unter ASS und Clopidogrel (8,8% versus 6,7%,  $p = 0,07$ ), wobei der Hauptanteil der Blutungskomplikationen jeweils in den postinterventionellen 30-Tages-Zeitraum der Kombinationstherapie fiel.

**Folglich muss bei jeder Entscheidung für den jeweiligen Stent die Notwendigkeit und das damit verbundene Risiko einer prolongierten Dauer der dualen antithrombozytären Therapie bei DES berücksichtigt werden [16].**

Dies setzt eine strenge individualisierte Indikationsstellung voraus – unter Einbeziehung aller Vor- und Begleiterkrankungen des Patienten, seiner Compliance, geplanter oder möglicher anstehender operativer Eingriffe und seines individuellen Blutungsrisikos (Abb. 1). Auch das Alter spielt hinsichtlich des Blutungsrisikos eine erhebliche Rolle unter antithrombozytärer Therapie [24]. Läsionsspezifische Charakteristika müssen zusätzlich berücksichtigt werden: Mit BMS sollten Läsionen mit voraussichtlich geringem Restenoserisiko versorgt werden sowie Läsionen, bei denen eine komplette Endothelialisierung des zu implantierenden Stents aufgrund der Morphologie erschwert ist (Bifurkationen, ostiale Läsionen) [16, 25].

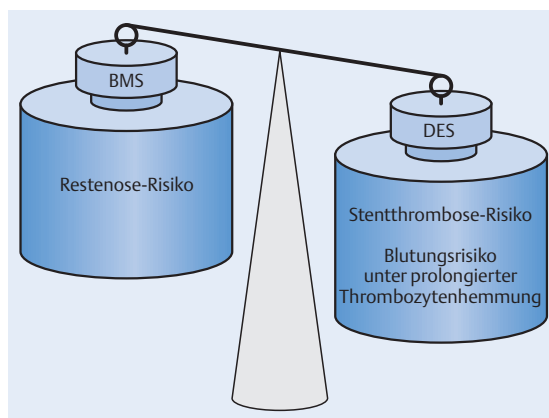


Abb. 1 Individuelle Risikoabwägung bei der Stentwahl. Restenoserisiko bei BMS versus Risiko der späten Stentthrombose und Blutung unter prolongierter dualer antithrombozytärer Therapie bei DES.

### Antithrombozytäre Therapie

**Gesamtdauer.** Die empfohlene Gesamtdauer der antithrombozytären Kombinationstherapie ist derzeit aufgrund kontinuierlich zunehmender Erfahrung im ständigen Wandel. Allerdings existieren aktualisierte Leitlinien der nationalen und internationalen Gesellschaften. Abb. 2 zeigt die Empfehlungen zur antithrombozytären Therapie nach BMS- und DES-Implantation in Anlehnung an derzeitige nationale und internationale Empfehlungen [16, 26, 27]:

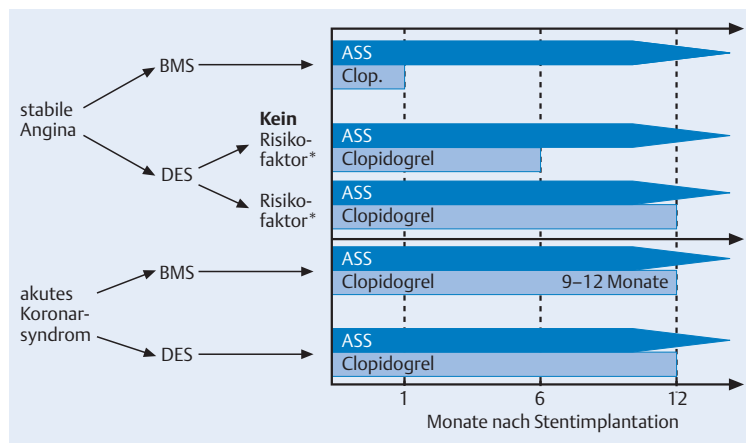


Abb. 2 Antithrombozytäre Therapie nach Stentimplantation. Algorithmus zur Intensität und Dauer der dualen antithrombozytären Therapie. Grundprinzipien: Bei ACS 9–12-monatige duale Therapie; bei DES mindestens 6 Monate, bei Vorliegen von Risikofaktoren (Tab. 1) 12-monatige duale antithrombozytäre Therapie.

■ Anmerkung der Schriftleitung: Bei der Triple-Therapie wäre ein Verweis auf die neuen Leitlinien Vorhofflimmern der AHA, die diese Tripletherapie eindeutig empfehlen, sinnvoll. Bitte hier auch noch den Unterschied zwischen einer prophylaktischen Antikoagulation (z. B. bei Vorhofflimmern, hier geben wir in Dresden nur einmal gewichtsadjustiert LMWH und dann sehr vorsichtig Kumarine), und einer therapeutischen Antikoagulation (z. B. bei Kunstklappen, hier geben wir 2 x LMWH und dann Kumarine in Standarddosis) herausarbeiten. ■

- Bei Implantation während eines akuten Koronarsyndroms wird eine duale antithrombozytäre Therapie für 9–12 Monate empfohlen, unabhängig vom implantierten Stentmodell.
- Bei elektiven Eingriffen sollten Patienten mit BMS mindestens für 4 Wochen, Patienten mit DES für mindestens 6 Monate, bei Vorliegen von Risikofaktoren für die Entwicklung einer Stentthrombose (Tab. 1) für 12 Monate die duale Kombinationstherapie erhalten.

Während die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie im neuesten Positionspapier dieses Vorgehen bei DES empfiehlt [27], ist gemäß der amerikanischen Leitlinien generell eine 12-monatige duale antithrombozytäre Therapie bei Patienten indiziert, die kein hohes Blutungsrisiko haben [16].

**Clopidogrel.** Die Intensität der Behandlung mit Clopidogrel unter bestimmten klinischen Bedingungen ist derzeit Gegenstand vieler Studien und Diskussionen. So kommen Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung einer Stentthrombose für eine Therapie mit 150 mg Clopidogrel/d infrage [28]. Die bisherige Datenlage und eigene Erfahrungen weisen auch daraufhin, dass Patienten, die nicht ausreichend auf Clopidogrel hinsichtlich ihrer Aggregationshemmung ansprechen („Low-Responder“, hierzu gehören auch Patienten mit ACS) vermehrt kardiovaskuläre Komplikationen erleiden [29–31]. Auf Behandlung mit 150 mg/d zeigt der Großteil dieser Patienten eine adäquate Thrombozytenaggregationshemmung ex vivo [29]. In den derzeitigen amerikanischen Leitlinien wird dieses Vorgehen als sog. Klasse-IIa-Empfehlung angegeben [8].

## DES und Indikation zur Antikoagulation

Bei bekannter Indikation zur Antikoagulation (z. B. bei Vorhofflimmern oder Klappenprothesen) sollte möglichst auf den Einsatz von DES verzichtet werden [16]. Sollten DES trotz Indikation zur Antikoagulation implantiert worden sein, erscheint im ersten Monat eine Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel unverzichtbar. Dies beruht auf Daten der 90er Jahre, die zeigten, dass die Kombinationstherapie aus ASS und Antikoagulation (Vitamin-K-Antagonisten) keinen ausreichenden Schutz vor Stentthromosen bietet:

- STARS Trial: So betrug die Inzidenz des primären Endpunktes (Tod, Revaskularisierung der Zielläsion, angiographisch nachgewiesene Thrombose, Myokardinfarkt) allein im ersten Monat nach Stentimplantation bei Leon und Mitarbeitern 1998 2,1% im Vergleich zu 0,5% unter ASS und Thienopyridin (Ticlopidin,  $p = 0,001$ ) [4]. Dieser Unterschied wiegt umso schwerer, als die Patienten dieser Studie nur nach elektivem Stenting mit optimalem angiographischem Ergebnis eingeschlossen wurden.
- ISAR Trial: Schömig und Mitarbeiter, die auch Patienten mit Myokardinfarkten einschlossen und unabhängig vom angiographischen Ergebnis randomisierten, fanden einen deutlich größeren Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Auftretens eines akuten Stentverschlusses innerhalb der ersten 30 Tage (0,8% vs. 5,4%) [3].

**Evidenzbasierte Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie der Patienten mit Indikation zur Antikoagulation liegen allerdings derzeit nicht vor.**

■ Eine möglichst kurze Triple-Therapie, bestehend aus ASS, Clopidogrel und Antikoagulation (meist mit Vitamin-K-Antagonisten) bei bestimmten Risikokollektiven erscheint also unverzichtbar [32, 33]. Um den Zeitraum der Triple-Therapie bestmöglich zu begrenzen, müssen das Blutungsrisiko unter Triple-Therapie und das Thromboserisiko z. B. bei Kunstklappe sowie das Stentthromboserisiko kritisch gegeneinander abgewogen werden.

### Fazit für die Praxis

Bei implantierten DES und dringlicher Indikation zur Antikoagulation behandeln wir in der Regel initial für 3 Monate mit antithrombotischer Triple-Therapie (ASS/Clopidogrel/Phenprocoumon), gefolgt von einer 9-monatigen Therapie mit ASS oder Clopidogrel zusätzlich zur dauerhaften Antikoagulation.

## DES und chirurgischer Eingriff

### ■ Geplante Eingriffe

Bei geplanten oder drohenden operativen Eingriffen, die ein Absetzen der dualen antithrombozytären Therapie nötig machen könnten, sollte auf den Einsatz von DES verzichtet werden. Umgekehrt sollte im ersten Jahr nach DES-Implantation auf elektive Operationen, die eine vorzeitige Pausierung der dualen antithrombozytären Therapie erfordern, verzichtet werden [16].

### ■ Kurzfristig indizierte Operationen

Wie kann man aber bei kurzfristig indizierten Operationen eine perioperative Zeit ohne ASS und/oder Clopidogrel bestmöglich überbrücken? Dieses Problem stellt sich im klinischen Alltag immer häufiger, wobei allerdings geklärt werden sollte, inwieweit eine Operation trotz Thrombozytenaggregationshemmung möglich ist. Evidenzbasierte Daten fehlen jedoch bisher [16]. Alle bisher vorgestellten Therapieregime sind rein empirisch und in keiner Weise durch Studien gesichert. Eine mögliche Vorgehensweise ist die Behandlung mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten mit kurzer Halbwertszeit. In Tübingen und in einigen anderen Zentren [34] wird dazu der am besten steuerbare GPIIb/IIIa-Antagonist (Eptifibatide, „off-label use“) verwendet, wobei die perioperative Pause der antithrombozytären Therapie möglichst kurz gehalten wird (Abb. 3).■

**Präoperatives Vorgehen.** Falls ASS und Clopidogrel für die OP abgesetzt werden müssen, pausieren wir in der Regel ASS 7 Tage und Clopidogrel 5 Tage präoperativ. Drei Tage präoperativ wird der Patient unter stationären Bedingungen überlappend zur Auswaschphase von ASS und Clopidogrel intravenös mit Eptifibatide ( $2 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ ) behandelt. Nach Beendigung der Dauerinfusion normalisieren sich Thrombozytenaggregation und Blutungszeit innerhalb von ca. 6 Stunden – eine normale Nierenfunktion vorausgesetzt. Folglich kann die i. v. Applikation 6–12 Stunden vor OP abgesetzt werden. Bei reduzierter Creatinin-Clearance muss die Dosis angepasst (siehe Herstellerhinweise) und die Infusion entsprechend früher beendet werden. Die Normalisierung der Plättchenfunktion kann unmittelbar präoperativ mittels gängiger Thrombozytenfunktionstests verifiziert werden.

**Postoperatives Vorgehen.** Postoperativ muss dann in Abhängigkeit vom operativen Verlauf in enger interdisziplinärer Absprache der richtige Zeitpunkt für den erneuten Beginn der antithrombozytären Therapie gefunden werden. Auch dann kann es hilfreich sein, bei

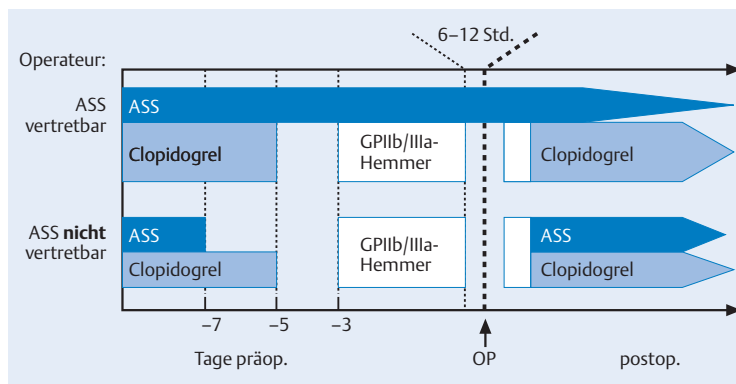


Abb. 3 Perioperatives antithrombozytäres Management bei Patienten mit DES. Versuch einer Standardisierung des Vorgehens zur Überbrückung der perioperativen Phase mit einem kurzwirksamen, intravenös steuerbaren Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor (z. B. Eptifibatide).

initialer Zurückhaltung des Operateurs gegenüber ASS und Clopidogrel zunächst mit dem besser steuerbaren Eptifibatide i. v. zu überbrücken. Dieses Vorgehen hat sich in den vergangenen 3 Jahren in unserer Klinik bewährt und wird auch in anderen Zentren so gehandhabt [34].

■Ergänzung/Umstellung durch die Schriftleitung.

### Fazit für die Praxis

Eine Möglichkeit zur Überbrückung einer ASS- und/oder clopidogrelfreien Operationspause ist die Therapie mit Eptifibatide ( $2 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ ) in der Auswaschphase von ASS und Clopidogrel.

### ■ Notfalloperationen

Gänzlich anders ist die Situation bei Notfallmäßig akut und vital indizierten operativen Eingriffen oder Trauma. Diese Patienten haben ein hohes perioperatives Blutungsrisiko unter ASS und Clopidogrel-Wirkung. Einzige Maßnahme zur Minderung perioperativer Blutungen in dieser Situation ist derzeit die Applikation von Thrombozytenkonzentraten.

### Kernaussagen

- Die Indikationsstellung zur Implantation von DES wie die Festlegung der nachfolgenden antithrombozytären Therapie erfordern eine intensive individualisierte Abwägung klinischer und angiographischer Faktoren.
- Nach koronarer Stentimplantation ist eine duale antithrombozytäre Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel zur Verhinderung der Stentthrombose erforderlich. Die empfohlene Mindestdauer für BMS beträgt derzeit 1 Monat, für DES 6–12 Monate.
- Der Nutzen einer Intensivierung der Clopidogrel-dosis unter bestimmten Bedingungen (akutes Koronarsyndrom, geringes Ansprechen auf Clopidogrel) liegt nahe, muss jedoch noch abschließend bewertet werden.

## Über die Autoren

### Andreas E. May



Priv.-Doz. Dr. med. 1986–1993 Medizinstudium in Erlangen und München mit praktischem Jahr in Baltimore und New York. 1993–1995 AiP und Assistenzarzt in der 1. Medizinischen Klinik, Klinikum rechts der Isar, TU München. 1996/1997 „post-doctoral fellow“ am Max-Planck-Institut in Bad Nauheim. 1997–2004

1. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar und Deutsches Herzzentrum München, TU München. 2003 Habilitation. Seit 1/2005 leitender Oberarzt, Abteilung für Kardiologie und Kreislauferkrankungen der Medizinischen Klinik, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen.

### Meinrad Gawaz



Univ.-Prof. Dr. med. 1981–1987 Medizinstudium in Ulm, München, Stanford und Cambridge.

1988–1993 Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik III, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München. 1994–2004 Assistenzarzt in der 1. Medizinischen Klinik Klinikum rechts der Isar

und Deutsches Herzzentrum, München, TU München. Seit 2004 Ordinarius für Innere Medizin und Ärztlicher Direktor der Abteilung für Kardiologie und Kreislaufer-

krankungen der Medizinische Klinik, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen.

### Korrespondenzadresse

PD Dr. A. May  
Medizinische Klinik III  
Eberhard Karls Universität Tübingen  
Otfried-Müller-Straße 10  
72076 Tübingen  
Telefon: 07071/29-83688  
Telefax: 07071/29-4473  
E-Mail: andreas.may@med.uni-tuebingen.de

## Literatur

- Krucoff MW, Boam A, Schultz DG. Drug-eluting stents deliver heartburn. How do we spell relief going forward? *Circulation* 2007; 115: 2990–2994
- Kastrati A, Schömig A. Drug-eluting stents. Is their future as bright as their past? *JACC* 2007; 50: 146–148
- Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084–1089
- Leon MB, Baim DS, Popma JJ et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665–1671
- 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: 1597–1603
- Kastrati A, Mehilli J, Pache J et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1030–1039
- 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
- Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr et al. 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. 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: 166–286
- Pfisterer M, Brunner-LaRocca HP, Buser PT et al. and BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of the drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2584–2591
- Eisenstein EL, Anstrom DJ, Kong DF et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 480–488

- 11 Moreno R, Fernandez C, Hernandez R et al. Drug-eluting stent thrombosis results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 954 – 959
- 12 Daemen J, Tanimoto S, Garcia-Garcia HM et al. Comparison of three-year clinical outcome of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents versus bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the RESEARCH and T-SEARCH Registries). *Am J Cardiol* 2007; 99: 1027 – 1032
- 13 Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Borek PP, Mood GR, Bhatt DL. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med* 2006; 119: 1056 – 1061
- 14 McFadden EP, Stabile E, Regar E et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519 – 1521
- 15 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 – 2130
- 16 Grines CL, Bonow RO, Casey DE 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 – 739
- 17 Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G et al. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation* 2006; 113: 1434 – 1441
- 18 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 – 2809
- 19 Spaulding C, Daemen J, Boersma E et al. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 989 – 997
- 20 Fujii K, Carlier SG, Mintz GS et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation An intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 995 – 998
- 21 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
- 22 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. and CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706 – 1717
- 23 Steinhubl SR, Berger PB, Mann TJ, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ for the CREDO-Investigators. Early and sustained oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized Trial. *JAMA* 2002; 288: 2411 – 2420
- 24 Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2373 – 2583
- 25 Jaffe R, Strauss BH. Late and very late thrombosis of drug-eluting stents. Evolving concepts and Perspectives. *JACC* 2007; 50: 119 – 127
- 26 Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al. and Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804 – 847
- 27 Silber S et al. Positionspapier der DGK zu Medikamenten-beschichteten Stents. Im Druck
- 28 Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Laskey WK et al. Thrombosis and drug-eluting stents: an objective appraisal. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 109 – 118
- 29 Geisler T, Langer H, Wydymus M et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27: 2420 – 2425
- 30 Matetzky S, Shenkman B, Guetta V et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171 – 3175
- 31 Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *JACC* 2007; 49: 2312 – 2317
- 32 Orford JL, Fasseas P, Melby S et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel and warfarin after coronary stent placement in patients with and indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004; 147: 463 – 467
- 33 Rubboli A, Pasquale G. Optimal antithrombotic treatment in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary artery stenting. *Future Cardiol* 2006; 2: 205 – 213
- 34 Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB. Perioperative Management of Patients With Coronary Stents. *JACC* 2007; 49: 2145 – 2150

## CME-Fragen

Die folgenden Fragen beziehen sich auf den vorangehenden Beitrag. Bitte schicken Sie uns die entsprechenden Lösungsbuchstaben. Jeweils eine Antwort ist richtig. Die Vergabe von CME-Punkten ist an die korrekte Beantwortung der Multiple-Choice-Fragen gebunden.

1

Die duale antithrombozytäre Standardtherapie nach koronarer Stentimplantation beinhaltet:

- A ASS und Phenprocoumon
- B ASS und Thienopyridin
- C Heparin und Phenprocoumon
- D ASS und GPIIb/IIIa-Inhibitor
- E Clopidogrel und Phenprocoumon

2

Welche der folgenden Aussagen ist richtig? Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu unbeschichteten Stents

- A sind grundsätzlich die bessere Wahl.
- B vermindern die 5-Jahres-Mortalität.
- C sind bei Patienten mit gleichzeitiger Indikation zur Antikoagulation indiziert.
- D sind die erste Wahl bei Diabetikern.
- E sollten bei Patienten mit geplanten operativen Eingriffen nicht implantiert werden.

3

Welche der folgenden Aussagen ist falsch? Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu unbeschichteten Stents

- A senken die Häufigkeit der Restenose.
- B senken die Häufigkeit der Stentthrombose.
- C senken die Häufigkeit der Rehospitalisierung.
- D senken die Reinterventionsrate.
- E erfordern eine längere duale antithrombozytäre Nachbehandlung.

4

Welche der folgenden Aussagen ist richtig? Clopidogrel

- A hemmt Thromboxan A<sub>2</sub>.
- B senkt die Restenosierung nach Stentimplantation.
- C wird immer mit ASS kombiniert.
- D hemmt den thrombozytären ADP-Rezeptor.
- E hemmt das thrombozytäre Glykoprotein IIb/IIIa.

5

Glykoprotein-IIb/IIIa-Hemmer

- A sind Standardtherapeutika nach Koronarinterventionen.
- B hemmen die Blutgerinnung.
- C vermindern die Blutungszeit.
- D hemmen die Thrombozytenaggregation.
- E werden oral appliziert.

6

Welche Aussage ist falsch? Die Stentthrombose tritt gehäuft auf bei

- A Patienten mit Nierensuffizienz.
- B Frauen.
- C Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion.
- D multiplen und überlappenden Stents.
- E Stents in Bifurkationsläsionen.

# CME-Fragen

Antithrombotische Therapie nach DES

7

Welche Aussage ist falsch?  
Die späte Stentthrombose

- A passiert eher bei Patienten mit schlechter Compliance.
- B ist eher ein Problem der DES als der BMS.
- C ist eine lebensbedrohliche Komplikation.
- D kann durch das angiographische Interventionsergebnis mitbedingt sein.
- E ist definiert als Stentthrombose nach > 1 Jahr post interventionem.

8

Patienten mit Kunstklappe  
in Mitralposition

- A sollten bei Indikation zur Stentimplantation eher einen BMS als einen DES erhalten.
- B werden nach Stentimplantation mit Phenprocoumon ausreichend antithrombotisch behandelt.
- C erhalten nach koronarer Stentimplantation lebenslänglich ASS und Phenprocoumon.
- D werden nach koronarer Stentimplantation für einen Monat mit ASS/Clopidogrel (ohne Phenprocoumon) behandelt.
- E dürfen aufgrund der Blutungsgefahr nicht mit einer antithrombozytären Triple-Therapie behandelt werden.

9

Welche Aussage ist falsch?  
Acetylsalicylsäure

- A hemmt die Thrombozytenaktivierung.
- B hemmt das extrinsische System der Blutgerinnung.
- C hemmt die Thrombozytenaggregation.
- D verlängert die Blutungszeit.
- E verhindert die Stentthrombose.

10

Nach koronarer BMS-Implantation

- A genügt eine antithrombotische Monotherapie mit ASS für 1 Monat.
- B ist eine duale antithrombozytäre Therapie für 12 Monate kontraindiziert.
- C sollte eine duale antithrombozytäre Therapie für mindestens 4 Wochen durchgeführt werden.
- D ist die In-stent-Restenose eine Rarität.
- E ist das Restenoserisiko im ersten Monat am höchsten.

# CME-Antwortbogen

Bitte kopieren, ausfüllen und an die unten angegebene Adresse senden.

online-Teilnahme über  
das Thieme-CME-Portal  
im Internet unter:  
CME.thieme.de

## A. Wissenstest

- |   |           |   |           |    |           |
|---|-----------|---|-----------|----|-----------|
| 1 | A B C D E | 5 | A B C D E | 9  | A B C D E |
| 2 | A B C D E | 6 | A B C D E | 10 | A B C D E |
| 3 | A B C D E | 7 | A B C D E |    |           |
| 4 | A B C D E | 8 | A B C D E |    |           |

## B. Didaktisch-methodische Evaluation

Name, Vorname, akad. Titel: \_\_\_\_\_

Straße, Hausnr.: \_\_\_\_\_ PLZ/Ort: \_\_\_\_\_

Ich bin Mitglied der Ärztekammer: \_\_\_\_\_

Jahr meiner Approbation: \_\_\_\_\_

Ich befinde mich in der Weiterbildung zum: \_\_\_\_\_

Ich habe eine abgeschlossene Weiterbildung in/für: \_\_\_\_\_

seit/Jahr der Facharztanerkennung: \_\_\_\_\_

Spezialisierung innerhalb des Fachgebiets:  nein  ja, welche? \_\_\_\_\_

Ich möchte folgende Zusatzbezeichnungen erwerben: \_\_\_\_\_

Ich habe folgende Zusatzbezeichnungen: \_\_\_\_\_ seit: \_\_\_\_\_

Ich bin tätig als:

Assistenzarzt  Oberarzt  Chefarzt in folgender Klinik: \_\_\_\_\_

Niedergelassener Arzt, seit \_\_\_\_\_  im Ballungsraum  im ländlichen Raum

Sonstiges (bitte eintragen): \_\_\_\_\_

Führen Sie in Ihrer Praxis diagnostische und therapeutische Auftragsleistungen im Bereich des Fortbildungsthemas durch?

nein  ja, welche? \_\_\_\_\_

Bieten Sie in der Diagnostik und Therapie im Bereich des Fortbildungsthemas Besonderheiten in Ihrer Praxis/Klinik an?

nein  ja, welche? \_\_\_\_\_

Machen Sie diese ggf. als Praxisbesonderheiten geltend?

nein  ja, welche? \_\_\_\_\_

1. Wie viele Patienten diagnostizieren/behandeln Sie im Zusammenhang mit dem Fortbildungsthema pro Jahr?

\_\_\_\_\_

2. Bitte benennen Sie die 3 wichtigsten für Sie noch offenen Probleme in der Diagnostik/Therapie des

Fortbildungsthemas: \_\_\_\_\_

3. Bezüglich der Diagnostik/Therapie im Rahmen des Fortbildungsthemas

fühle ich mich nach Studium des Beitrages in meiner Strategie bestätigt.

hat sich meine Strategie folgendermaßen verändert – bitte benennen: \_\_\_\_\_

4. Wurden aus der Sicht Ihrer täglichen Praxis wichtige Aspekte des Themas
- a) außer Acht gelassen?  nein  ja, welche? \_\_\_\_\_
- b) zu knapp abgehandelt?  nein  ja, welche? \_\_\_\_\_
- c) überbewertet?  nein  ja, welche? \_\_\_\_\_
5. Etwa wieviel Prozent des Beitrages haben Ihnen
- a) zur Auffrischung bereits bekannten Wissens gedient:  
 < 10%  < 25%  < 50%  ≥ 50%
- b) zur Erweiterung Ihres Spezialwissens gedient:  
 < 10%  < 25%  < 50%  ≥ 50%
6. Ergeben sich für Sie aus wirtschaftlichen Gründen Limitierungen im Einsatz von im Beitrag genannten Diagnose-/Therapieverfahren?  
 nein  ja, welche? \_\_\_\_\_
7. Stehen Ihnen aus logistischen Gründen Limitierungen im Einsatz von im Beitrag genannten Diagnose-/Therapieverfahren nicht/nur eingeschränkt zur Verfügung?  
 nein  ja, welche? \_\_\_\_\_
8. Die Fragen lassen sich
- aus dem Studium des Beitrages allein beantworten.  
 nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher Literatur beantworten.

### C. Ihr Ergebnis

Sie haben ..... von ..... Fragen richtig beantwortet und somit  bestanden

.....  nicht bestanden

.....  CME-Punkt(e) erhalten

.....  
 Ort/Datum

.....  
 Stempel/Unterschrift

wird vom Verlag  
ausgefüllt

### D. Teilnahmebedingungen der zertifizierten Fortbildung

- Für diese Fortbildungseinheit können Sie bis zu 3 Fortbildungspunkte im Rahmen des Fortbildungszertifikates der Ärztekammern erhalten. Hierfür
- müssen mindestens 70% der Fragen richtig beantwortet sein.
  - müssen Wissenstest, Evaluation und Erklärung vollständig ausgefüllt sein. Unvollständig ausgefüllte Bögen können nicht berücksichtigt werden!
  - muss im entsprechenden Feld des Antwortbogens Ihre Abonnenntenummer eingetragen oder eine CME-Wertmarke aufgeklebt sein.

**CME-Wertmarken für Nicht-Abonnenten**  
 CME-Wertmarken (für Teilnehmer, die die Kardiologie up2date nicht abonniert haben) können beim Verlag zu folgenden Bedingungen erworben werden: 6er-Pack Thieme-CME-Wertmarken, Preis 63,- Euro inkl. MwSt., Artikel-Nr. 901916; 12er-Pack Thieme-CME-Wertmarken, Preis 99,- Euro inkl. MwSt., Artikel-Nr. 901917. Bitte richten Sie Bestellungen an: Georg Thieme Verlag, Kundenservice, Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart.

#### Wichtige Hinweise

Die CME-Beiträge der Kardiologie up2date wurden durch die Ärztekammer Nordrhein anerkannt. Die Kardiologie up2date ist zur Vergabe der Fortbildungspunkte für diese Fortbildungseinheit berechtigt. Diese Fortbildungspunkte werden von anderen zertifizierenden Ärztekammern anerkannt. Die Vergabe der Fortbildungspunkte ist nicht an ein Abonnement gekoppelt!

### E. Erklärung

Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbst und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe.

.....  
 Ort/Datum

.....  
 Unterschrift

**Nicht-Abonnenten bitte hier  
 CME-Wertmarke aufkleben bzw.  
 Abonnenntenummer eintragen**

.....

Bitte senden Sie den vollständig ausgefüllten Antwortbogen (Punkte A bis E) und einen an Sie selbst adressierten und ausreichend frankierten Rückumschlag an den **Georg Thieme Verlag, Kardiologie up2date, Joachim Ortleb, Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart** oder nehmen Sie einfach online teil unter [cme.thieme.de](http://cme.thieme.de). Einsendeschluss ist der **30. 9. 2008** (Datum des Poststempels). Die Zertifikate werden spätestens 14 Tage nach Erhalt des Antwortbogens versandt. Von telefonischen Anfragen bitten wir abzusehen.