

# Nachbehandlung nach medikamentös beschichteten Stents

Franz R. Eberli, Marco Roffi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Kardiologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz.

## Zusammenfassung

Die medikamentös beschichteten Stents, die sog. „drug-eluting stents“ (DES), haben die Restenoserate und damit die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation nach perkutaner koronarer Intervention (PCI) um 50–71% gesenkt. Sie werden zunehmend bei anatomisch schwierigen Verhältnissen, wie langen, dünnkalibrigen Gefäßen, Totalverschlüssen und Bifurkationsstenosen, eingesetzt. Eine seltene, jedoch folgenschwere Komplikation der Stenteinlagen ist die Stentthrombose, eine partielle oder vollständige Obstruktion des Implantats. Die zunehmend komplexen

Interventionen mittels DES, die potentiell prothrombotische Wirkung der antiproliferativen Substanzen und die verlangsamte Endothelialisierung verlängern und erhöhen theoretisch das Stentthromboserisiko nach Implantation eines DES. Eine 1-jährige doppelte plättchenhemmende Therapie wird deshalb zur Nachbehandlung empfohlen. Für den Nutzen einer routinemäßigen doppelten plättchenhemmenden Therapie über 1 Jahr hinaus fehlen zurzeit die Grundlagen. Nicht-kardiale chirurgische Eingriffe sollten für 1 Jahr aufgeschoben werden oder nach Möglichkeit unter dem Schutz von Acetylsalicylsäure durchgeführt werden.

## Schlüsselwörter:

Stent · Stentthrombose · Perkutane koronare Intervention · Antiaggregation

Herz 2007;32:301–6

DOI 10.1007/s00059-007-3008-x

## Treatment after Drug-Eluting Stent Placement

### Abstract

The use of drug-eluting stents (DES) in percutaneous coronary interventions (PCI) decreased the rate of restenosis and hence the need for repeat revascularization by 50–71%. DES have changed PCI. DES allow successful revascularization of anatomically challenging lesions, such as long, thin vessels, bifurcation lesions, and chronic total occlusions. A rare, but severe complication of coronary stenting is stent thrombosis, a partial or total thrombotic occlusion of the stent. The use of DES for increasingly more complex lesions, the pro-

thrombotic effect of the antiproliferative substances, and a delayed endothelialization of DES all potentially prolong and increase the risk of stent thrombosis. Dual antiplatelet therapy for 1 year is therefore recommended after DES placement. There is currently no evidence for the efficacy and safety of routine dual antiplatelet therapy beyond 1 year. It is also recommended postponing elective surgery for 1 year and, if surgery cannot be deferred, considering continuation of acetylsalicylic acid during the perioperative period in high-risk patients with DES.

### Key Words:

Stent · Stent thrombosis · Percutaneous coronary intervention · Anti-aggregation

### Einleitung

Die perkutane koronare Intervention (PCI) hat sich als sichere und effiziente Methode der Myokardrevaskularisation etabliert [18]. Die Ziele der Nachbehandlung nach PCI sind in der Frühphase das Verhindern der Stentthrombose und in der Spätphase das Bremsen der Progression der koronaren Herzkrankheit [32]. Die allgemeinen und medikamentösen Therapien der Sekundärprävention, welche unabhängig davon, ob der eingesetzte Stent beschichtet oder unbeschichtet ist, nötig sind, sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die zwei Komplikationen, die mit einer Stentimplantation einhergehen, sind die Stentthrombose (meist in den ersten 30 Tagen nach Stentimplantation) und die In-Stent-Restenose (meist in den ersten 6 Monaten) durch die Intimahyperplasie [23]. Medikamentös beschichtete Stents, die sog. „drug-eluting

stents“ (DES), senken die Restenoserate von ca. 25% auf < 10% [17, 37]. Diese massive Reduktion der In-Stent-Restenose führt zu einer markanten Reduktion der Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation, welche über Jahre anhält [37]. DES wurden daher nach 2 Jahrzehnten vergeblicher Versuche, die Restenose zu verhindern, als Revolution in der interventionellen Kardiologie begrüßt. Für den sirolimusbeschichteten Stent beträgt die Revaskularisationsrate in vier Studien kombiniert nach 4 Jahren 7,8% versus 23,6% für den unbeschichteten Stent [37]. Für den paclitaxelbeschichteten Stent ergibt sich über 4 Jahre eine Revaskularisationsrate von 10,1% versus 20,0% für den unbeschichteten Stent [37]. Diese Reduktion der Restenoserate hat die PCI nicht nur effizienter, sondern auch sicherer gemacht. Denn die Restenose ist keine benigne Krankheit [6]. In einer Nachverfolgung von 2 272 Patienten mit un-

beschichteten Stents zeigte sich, dass eine Restenose die Mortalität über 4 Jahre signifikant von 6,0% auf 8,8% ( $p < 0,02$ ) erhöhte [29]. Bei 602 diabetischen Patienten erhöhte sich die Mortalität über 10 Jahre von 24% im Fall keiner Restenose auf 35% bei Auftreten einer nichtokklusiven Restenose und auf 59% ( $p < 0,001$ ) bei einer okklusiven Restenose [40].

Aufgrund der deutlichen Reduktion der Restenose in dünnkalibrigen, langen Gefäßen, bei Bifurkationen, Totalverschlüssen und Bifurkationsstenosen sowie Hauptstammstenosen werden diese Läsionen mittels PCI unter Einsatz von DES mit gutem Resultat revaskularisiert. Diese Erfolge werden überschattet durch Berichte über späte und sehr späte Stentthrombosen nach dem Einsatz von DES [2, 3, 13, 22, 25]. Diese theoretisch erhöhte Stentthromboserate könnte einestteils durch den Gebrauch in komplexen Läsionen und andererseits durch die Eigenschaften der DES selbst verursacht sein. DES sind mit Substanzen beschichtet, die die Intimahyperplasie verhindern, aber gleichzeitig auch eine Reendothelialisierung verlangsamen oder gar verhindern und über verschiedene andere Mechanismen die Stentthromboserate theoretisch erhöhen können [20]. Obwohl die Evidenz bezüglich erhöhter später

Stentthrombosen nicht konklusiv ist, scheint eine sorgfältige, spezielle Nachbehandlung bei DES angebracht.

### Definition der Stentthrombosen

Die klinische Diagnose und der Nachweis einer Stentthrombose sind nicht einfach. Die Stentthrombose kann sich als Ischämie, Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod manifestieren oder aber selten stumm bleiben (z.B. im Fall eines Reverschlusses nach Rekanalisation eines gut kollateralisierten Totalverschlusses oder wenn der Stent im akuten Myokardinfarkt in ein weitgehend avitales Myokardareal eingesetzt wird). Je nachdem, wie restriktiv oder großzügig solche Ereignisse nach einer Stentimplantation ätiologisch einer Stentthrombose zugeordnet werden, wird die Stentthromboserate überschätzt oder unterschätzt. Verschiedene Definitionen haben zudem den Vergleich von Studien erschwert. Aus diesem Grund haben die amerikanischen Behörden das sog. Academic Research Consortium (ARC, Akademisches Forschungskonsortium) einberufen, welches nun klare und eindeutige Definitionen für das zeitliche Auftreten (Tabelle 2) und die Zuordnung der Ereignisse zu den Stentthrombosen aufgestellt hat (Tabelle 3) [8].

**Tabelle 1.** Allgemeine Maßnahmen und medikamentöse Therapie zur Sekundärprävention nach perkutaner Intervention (adaptiert nach [32]).

**Table 1.** Secondary prevention following percutaneous intervention: general measures and drug therapy.

#### A: Allgemeine Maßnahmen

1. Rauchen
  - Vollständiger Stopp
2. Blutdruck
  - $< 140/90$  mmHg
  - $< 130/80$  mmHg bei Diabetes oder chronischer Niereninsuffizienz
3. Körperliche Aktivität
  - 30 min pro Tag, mindestens 5x/Woche
4. Gewicht
  - Body-Mass-Index: 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>
  - Hüftumfang: Männer  $< 102$  cm, Frauen  $< 88$  cm

#### B: Medikamentöse Therapie

5. Lipidsenkende Therapie
  - Lebensstiländerung
  - Statin ( $\pm$  Ezetimib) entsprechend Zielwert: lebenslang
  - Niacin oder Fibrate bei niedrigem HDL-Cholesterin
  - Zielwerte: LDL  $< 2,6$  mmol/l; bei Diabetes  $< 1,8$  mmol/l
6. Diabetes:
  - HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$
7. ACE-Hemmer-Therapie, AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker
  - Nach Myokardinfarkt: für 1–3 Jahre
  - Bei Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes, Niereninsuffizienz: lebenslang
  - Nicht nötig bei niedrigem Risiko, normaler linksventrikulärer Funktion
8.  $\beta$ -Blocker-Therapie
  - Nach Myokardinfarkt: für 1 Jahr
  - Bei Herzinsuffizienz, Hypertonie: lebenslang
  - Keine randomisierten Studien bei unkomplizierter perkutaner Intervention

### Pathophysiologie der Stentthrombosen bei DES

Die Risikofaktoren für eine späte Stentthrombose sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die meisten Faktoren gelten in gleicher Weise auch für unbeschichtete Stents. Für DES ergeben sich zusätzliche, spezifische Risikofaktoren: Läsionsspezifische und prozedurale Faktoren, wie der Einsatz von langen, dünnkalibrigen Stents, multiplen Stents, Bifurkationsstents, wie heute üblich, erhöhen das Risiko. Weiter könnten ein vermehrter aneurysmatischer Gefäßumbau nach dem Einsatz eines DES und, daraus resultierend, ungenügend in die Gefäßwand eingebettete Stents zum erhöhten Risiko beitragen [13, 14]. Unklar ist die Bedeutung der Polymere für die Stentthrombose bei DES. Das Polymer kann in wenigen Fällen zu einer Hypersensitivitätsreaktion führen, die durch die Entzündung oder die Induktion einer aneurysmatischen Gefäßerweiterung zur Stentthrombose führen kann [14]. Die antiproliferativen Medikamente selbst können prothrombotisch wirken. Sirolimus stimuliert in höheren Konzentrationen die Plättchenaggregation [1]. Die beiden am häufigsten verwendeten Substanzen, Sirolimus und Paclitaxel, führen über verschiedene Mechanismen zu einer erhöhten Expression des endothelialen Gewebefaktors, der eine prothrombotische Wirkung hat [34, 35].

Beide Substanzen verlangsamen oder verhindern zudem die Endothelialisierung der Stents [14]. Da die Medikamente innerhalb der ersten Wochen aus den Stents abgegeben werden, ist unklar, wie stark diese Eigenschaften der Medikamente direkt die späte Stentthrombose (> 30 Tage nach Stentimplantation) mitverursachen.

Ein frühzeitiges Übergehen von der doppelten Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure und Thienopyridin auf eine Substanz allein erhöht die Stentthrombose rate im 1. Monat massiv (Hazard-Ratio 160) und im weiteren Verlauf immer noch eindrücklich (Hazard-Ratio 57; Tabelle 4) [13]. Das Absetzen des Thienopyridins nach 6 Monaten resultierte im BASKET-Trial in einer Verdoppelung der späten Stentthrombose rate von 1,3% in unbeschichteten Stents auf 2,6% in DES [26]. In einer großen Beobachtungsstudie erhöhte das Absetzen des Thienopyridins im Verlauf über 24 Monate die Mortalität bei DES-Patienten, jedoch nicht bei Patienten mit unbeschichteten Stents [11]. Daher scheint bei DES die doppelte Plättchenhemmung von größter Bedeutung zu sein [12]. Die wichtigsten klinischen Risikofaktoren für eine DES-Thrombose scheinen das akute Koronarsyndrom und Diabetes zu sein. Das akute Koronarsyndrom wurde schon bei unbeschichteten Stents als Risikofaktor identifiziert [7]. Demgegenüber wurde Diabetes nur in den DES-Studien als Risikofaktor für eine Stentthrombose identifiziert. Dies war in einer prospektiven Kohorte von mehr als 2 000 Patienten [13] wie auch im e-Cypher-Register und in der Bern-Rotterdam-Analyse [9, 38] der Fall. Unklar ist, ob sirolimusbeschichtete Stents bei Diabetikern nachteilig sind. In einer gepoolten Analyse von vier Sirolimusstudien war die Mortalität bei an Diabetes erkrankten Patienten, die einen Sirolimusstent erhalten hatten, höher als in der Kontrollgruppe [33]. In einer größeren Analyse aller 14 Studien mit sirolimusbeschichteten versus unbeschichteten Stents konnte dieser Unterschied aber nicht nachgewiesen werden [17].

### Späte Stentthrombosen in klinischen Studien und Registern

Späte Stentthrombosen sind eine Seltenheit, wenn unbeschichtete Stents eingesetzt werden. DES erhöhen wahrscheinlich die Inzidenz für eine späte Stentthrombose. Das Ausmaß dieser Erhöhung ist jedoch noch nicht geklärt. In einer Beobachtungsstudie bei 6 058 Patienten fanden Wenaweser et al. eine späte oder sehr späte Stentthrombose in 0,2% der Patienten pro Jahr, welche mit unbeschichteten Stents behandelt wurden [41]. Die gleichen Autoren fanden bei DES eine späte Stentthrombose bei 0,6% der Patienten pro Jahr [9]. Dagegen betrug im großen e-Cy-

**Tabelle 2.** Bezeichnung der Stentthrombosen (adaptiert nach [8]).

**Table 2.** Stent thrombosis: timing.

Akute Stentthrombose <sup>a</sup>	0–24 h nach Stentimplantation
Subakute Stentthrombose <sup>a</sup>	> 24 h bis 30 Tage nach Stentimplantation
Späte Stentthrombose	> 30 Tage bis 1 Jahr nach Stentimplantation
Sehr späte Stentthrombose	> 1 Jahr nach Stentimplantation

<sup>a</sup> Die akuten und subakuten Stentthrombosen werden auch unter dem Begriff „frühe Stentthrombosen“ (0–30 Tage nach Stentimplantation) zusammengefasst

**Tabelle 3.** Definition der Stentthrombose entsprechend dem Akademischen Forschungskonsortium (ARC; adaptiert nach [8]).

**Table 3.** Definition of stent thrombosis according to Academic Research Consortium (ARC).

1. Definitive Stentthrombose  
Angiographischer Nachweis eines okklusiven oder nichtokklusiven Thrombus bei Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien:
  - Akute Symptome einer Myokardischämie in Ruhe
  - Neue ischämische EKG-Veränderungen
  - Typischer Anstieg und Abfall von kardialen Biomarkern
 Pathologischer Nachweis:
  - Nachweis eines neu entstandenen Thrombus im Stent bei der Autopsie
  - Nachweis eines Thrombus im Thrombektomiematerial
2. Wahrscheinliche Stentthrombose  
Klinische Diagnose bei folgenden Fällen:
  - Jeder ungeklärte Todesfall innerhalb von 30 Tagen
  - Jeder Myokardinfarkt im Versorgungsbereich des implantierten Stents, wenn keine angiographische Bestätigung vorliegt und eine offensichtliche andere Ursache fehlt, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens nach der Stentimplantation
3. Mögliche Stentthrombose  
Jeder ungeklärte Tod ≥ 30 Tage nach der Stentimplantation

**Tabelle 4.** Erhöhtes Risiko für eine Stentthrombose (adaptiert nach [12]).

**Table 4.** Factors predicting increased risk for stent thrombosis.

Klinische Faktoren	Angiographische Faktoren
Frühzeitiges Absetzen der doppelten Antiaggregationstherapie	Lange Stents
Hohes Alter	Multiple Läsionen
Akutes Koronarsyndrom	Überlappende Stents
Diabetes	Ostiale oder Bifurkationsstenosen
Verminderte Auswurfraction	Dünne Gefäße
Niereninsuffizienz	Suboptimales Stentresultat

pher-Register die späte Stentthrombose rate im 1. Jahr 0,19% [38]. Die großen randomisierten Studien der mit Sirolimus und mit Paclitaxel beschichteten Stents haben, auch nach Reanalyse durch unabhängige Autoren, keine erhöhte späte Stentthrombose rate der DES verglichen mit den unbeschichteten Stents gezeigt, und zwar unabhängig davon, ob die

**Tabelle 5.** Empfohlene antithrombotische Therapie nach medikamentös beschichteten Stents (adaptiert nach [12]).

**Table 5.** Recommended anti thrombotic therapy after drug-eluting stent placement.

- Acetylsalicylsäure (75–100 mg/d): langfristig
- Clopidogrel 75 mg/d: in Kombination mit Acetylsalicylsäure für 1 Jahr
- Acetylsalicylsäure und Clopidogrel: langfristig bei Patienten nach durchgemachter Stentthrombose
- Orale Antikoagulation und doppelte Plättchenhemmung für 1 Jahr:
  - Nur bei dringlicher Indikation für orale Antikoagulation (Vorhofflimmern, mechanische Klappenprothesen, linksventrikulärer Thrombus)
  - Nach 1 Jahr orale Antikoagulation plus Acetylsalicylsäure evaluieren

Definitionen der Studien oder des ARC angewandt wurden [21]. Wichtig ist aber, dass alle diese Studien nicht angelegt waren, um kleine Unterschiede in der Stentthromboserate zu finden. Bis eine große Studie diesen Sachverhalt definitiv geklärt hat, ist daher Vorsicht geboten, d.h., Vor- und Nachteile einer DES-Implantation sollten immer überprüft werden, und im Fall eines Einsatzes sollte eine konsequente doppelte Antiaggregationstherapie durchgeführt werden.

### Prävention der Stentthrombose Allgemein

In randomisierten DES-Studien wurde zusätzlich zur langfristigen Behandlung mit Acetylsalicylsäure für 2–3 Monate (Cypher<sup>®</sup>-Studien) oder 6 Monate (Taxus<sup>™</sup>-Studien) Clopidogrel oder Ticlopidin verabreicht. Nichtsdestotrotz hat sich schon früh eine längere doppelte Plättchenhemmung eingebürgert. In vielen Institutionen wurde die kombinierte Thrombozytenaggregationstherapie mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel für 1 Jahr gegeben. Die Gründe waren die Sorge um eine erhöhte Stentthromboserate bei Patienten mit anatomisch komplexen Revaskularisationen, wie sie in die Studien nicht eingeschlossen worden waren. Des Weiteren wurden gleichzeitig die sekundärpräventive Wirkung der Kombinationstherapie nach akutem Koronarsyndrom gemäß CURE-Studie und die Erkenntnisse der CREDO-Studie berücksichtigt [36]. Ein Vorteil dieser einheitlichen Therapie (1 Jahr Kombinationstherapie für alle DES) besteht darin, dass diese klare Aussage gut an die Patienten und die nachbehandelnden Ärzte kommuniziert werden kann (ähnlich wie die 1-monatige Kombinationstherapie nach Einsatz eines unbeschichteten Stents). Die im Jahr 2005 verfassten ESC-PCI-Richtlinien empfahlen die Kombinationstherapie für 6–12 Monate (Klasse I C) [31]. Die neuesten AHA/ACC/SCAI-PCI-Richtlinien empfehlen nun diese Kombinationstherapie für 1 Jahr bei allen

Patienten ohne erhöhte Blutungsneigung (Evidenzklasse I B; Tabelle 5) [12]. Diese Empfehlung wurde inzwischen von den amerikanischen Zulassungsbehörden übernommen [39].

### Ist eine langfristige doppelte Antiaggregationstherapie die Lösung?

In Anbetracht der Tatsache, dass ein vorzeitiges Absetzen der plättchenhemmenden Therapie mit einem deutlichen Risiko für späte Stentthrombosen nach DES vergesellschaftet ist, stellt sich die Frage, ob eine längerfristige, ggf. über 2–3 Jahre dauernde duale Plättchenhemmung sinnvoll ist. Dabei ist das erhöhte Blutungsrisiko gegenüber dem Nutzen einer verminderten Stentthromboserate abzuwägen. In der PCI-CURE-Studie führte die doppelte Plättchenhemmung zu einem Anstieg der schweren, invalidisierenden oder lebensbedrohenden Blutungen um 0,2% und der übrigen Blutungen um 1,4% über 1 Jahr [24]. In der CHARISMA-Studie erhöhte die doppelte Plättchenhemmung die tödlichen Blutungen um 0,1%, die schweren Blutungen um 0,4% und die mittelschweren Blutungen um 0,8% über 28 Monate [4].

Ob bei einer erwarteten Spätthromboserate von ungefähr 0,6% pro Jahr eine doppelte Plättchenaggregationshemmung bei allen Patienten über mehrere Jahre von Nutzen ist, muss daher zuerst in einer großen Studie geprüft werden [9]. Allerdings scheint eine langfristige doppelte Plättchenhemmung sinnvoll bei Patienten, die bereits eine Stentthrombose durchgemacht oder eine bekannte erhöhte Thrombogenität haben (Tabelle 5). Gegebenenfalls können auch weitere das Blutungsrisiko herabsetzende Konzepte angewandt werden, wie Verzicht auf nichtsteroidale Antiphlogistika und gleichzeitige Verabreichung eines Protonenpumpenblockers [5].

### Nichtkardiale chirurgische Eingriffe

Chirurgische Eingriffe erhöhen das Thromboserisiko massiv. Auf der anderen Seite ist eine doppelte Plättchenhemmung wegen der perioperativen Blutungen nicht möglich. In mehreren Berichten über nichtkardiale chirurgische Eingriffe innerhalb von 6 Wochen nach Implantation eines unbeschichteten Stents fanden sich eine Myokardinfarktrate von 17% und eine Mortalität von 4–13% [15, 30, 42]. Wenn mit dem Eingriff 6 Monate gewartet wurde, war dieses Risiko verschwunden. Für das Risiko einer Stentthrombose nach DES-Implantationen fehlen Studien. Fallberichte über Stentthrombosen sind allerdings vorhanden. Die amerikanischen Fachgesellschaften empfehlen, nach DES-Implantation 12 Monate zu warten, bevor ein nichtkardialer chirurgischer Eingriff durch-

geführt wird [12]. Ist eine nichtkardiale Operation geplant, sollte ein unbeschichteter Stent eingelegt werden [12]. Ist eine Operation unvermeidlich, sollte sie nach Möglichkeit unter dem Schutz von Acetylsalicylsäure durchgeführt werden.

Für die Wirksamkeit von Antithrombin (z.B. niedermolekulare Heparine) und von Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren zur Überbrückung nach Absetzen der Plättchenhemmer bis zur Operation gibt es keine Untersuchungen. Eine solche Strategie führt aber zu erhöhten perioperativen Blutungen und wird daher nicht empfohlen [10].

### Antiaggregationstherapie bei Patienten unter oraler Antikoagulation

Der Gebrauch von DES bei Patienten mit zwingender Indikation für eine orale Antikoagulation sollte sehr restriktiv gehandhabt werden. Da die Kombinationstherapie Aspirin und Thienopyridine nur ungenügenden Schutz gegen eine Thromboembolie bei den meisten Indikationen zur oralen Antikoagulation, wie Vorhofflimmern, mechanische Klappe und venöse Thromboembolie, bietet, sollte auf keinen Fall auf eine indizierte orale Antikoagulation bei einer DES-Implantation verzichtet werden. Andererseits bietet die orale Antikoagulation keinen Schutz gegen die Stentthrombose. Auch die Kombination Acetylsalicylsäure und orale Antikoagulation bietet einen ungenügenden Schutz vor Stentthrombosen [16]. Wenn eine orale Antikoagulation bei einem Patienten nötig ist, der mittels DES revaskularisiert wurde, ist daher eine Dreiertherapie zwingend indiziert.

Die Dreierkombination (Acetylsalicylsäure, Thienopyridine, orale Antikoagulation) ist leider mit einer hohen Komplikationsrate verbunden. In drei Berichten betrug die Rate an schwerwiegenden oder transfusionsbedürftigen Blutungen 1–15%, weniger gravierende Blutungen in den ersten 30 Tagen der Therapie fanden sich in 9–15% [19, 27, 28].

**Interessenkonflikt:** Es besteht kein Interessenkonflikt. Die Autoren versichern, dass sie keine finanziellen oder persönlichen Beziehungen zu Dritten haben, deren Interessen das Manuskript positiv oder negativ beeinflusst haben könnten.

### Literatur

- Babinska A, Markell MS, Salifu MO, et al. Enhancement of human platelet aggregation and secretion induced by rapamycin. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3153–9.
- Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, et al. Risk of thrombosis with the use of sirolimus-eluting stents for percutaneous coronary intervention (from registry and clinical trial data). *Am J Cardiol* 2005;95:1469–72.
- 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.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–17.
- Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238–44.
- Chen MS, John JM, Chew DP, et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006;151:1260–4.
- Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001;103:1967–71.
- 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.
- 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.
- Eikelboom J, Hirsh J. Bleeding and management of bleeding. *Eur Heart J* 2006;8:Suppl:G38–45.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, et al. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1288–94.
- 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.
- 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;356:1030–9.
- Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, et al. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *Eur Heart J* 2005;26:1169–79.
- Lip GY, Karpf M. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: the need for consensus and a management guideline. *Chest* 2006;130:1823–7.
- Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007;115:1051–8.
- 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.
- McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519–21.

23. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999;100:1872–8.
24. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–33.
25. 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;45:954–9.
26. 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.
27. Porter A, Konstantino Y, Iakobishvili Z, et al. Short-term triple therapy with aspirin, warfarin, and a thienopyridine among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Cathet Cardiovasc Interv* 2006;68:56–61.
28. Rubboli A, Colletta M, Herzfeld J, et al. Periprocedural and medium-term antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary angiography and intervention. *Coron Artery Dis* 2007;18:193–9.
29. Schuhlen H, Kastrati A, Mehilli J, et al. Restenosis detected by routine angiographic follow-up and late mortality after coronary stent placement. *Am Heart J* 2004;147:317–22.
30. Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM, et al. Major noncardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate? *Cathet Cardiovasc Interv* 2004;63:141–5.
31. 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.
32. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113:2363–72.
33. 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;356:989–97.
34. Stahl BE, Camici GG, Steffel J, et al. Paclitaxel enhances thrombin-induced endothelial tissue factor expression via c-Jun terminal NH<sub>2</sub> kinase activation. *Circ Res* 2006;99:149–55.
35. Steffel J, Latini RA, Akhmedov A, et al. Rapamycin, but not FK-506, increases endothelial tissue factor expression: implications for drug-eluting stent design. *Circulation* 2005;112:2002–11.
36. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411–20.
37. 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.
38. 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;113:1434–41.
39. US Food and Drug Administration. Circulatory system devices panel. Rockville: FDA, 2006 (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cdrho6.html#circulatory>, accessed December 21, 2006).
40. Van Belle E, Ketelers R, Bauters C, et al. Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up: a key determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 2001;103:1218–24.
41. 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.
42. 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.

#### Korrespondenz- anschrift

Dr. Franz R. Eberli  
HerzKreislaufZentrum  
Klinik für Kardiologie  
Universitätsspital  
Zürich  
Rämistraße 100  
8091 Zürich  
Schweiz  
Telefon (+41/44)  
255-2216, Fax -4401  
E-Mail: franz.eberli@  
usz.ch, fr.eberli@  
hispeed.ch