

## Perioperative management of the post-coronary-intervention patient

S. Rasche<sup>1</sup> · S. Schön<sup>2</sup> · T. Koch<sup>1</sup>



## Der Patient nach Koronarintervention in der perioperativen Medizin

- 1 Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Dresden (Direktorin: Prof. Dr. Th. Koch)
- 2 Klinik für Innere Medizin und Kardiologie, Herzzentrum Dresden GmbH, Universitätsklinik an der Technischen Universität Dresden (Direktorin: Prof. Dr. R. Strasser)



PIN-Nr. 111110

### Zusammenfassung

Die vorangegangene perkutane Koronarintervention (PCI) stellt spezielle Anforderungen an die Versorgung chirurgischer Patienten. Die PCI erhöht entgegen ihrem nachhaltig positiven Einfluss auf die kardiale Morbidität vorübergehend das perioperative Risiko nicht herzchirurgischer Operationen. Die gefährlichste Komplikation ist die Stentthrombose und deren wichtigster Prädiktor die perioperative Unterbrechung der dualen Plättchenhemmung. Die Risikoprädisposition sinkt durch den koronaren Heilungsprozess und die Endothelisierung des Stents mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Koronarintervention ab. Der kritische postinterventionelle Zeitraum beträgt für unbeschichtete Stents vier Wochen, für beschichtete Medikamente-freisetzende Stents ist er erheblich länger und nicht genau definierbar. Elektive Operationen müssen daher nach der Implantation eines unbeschichteten Stents mindestens um sechs Wochen und eines beschichteten Stents um 12 Monate verschoben werden. Dringliche Operationen, die nicht in ein risikoärmeres Intervall verschoben werden können, sollen möglichst unter Weiterführung der dualen Plättchenhemmung, zumindest aber unter einer ASS-Monotherapie durchgeführt werden. Bei vielen Operationen ist eine leicht erhöhte Blutungsneigung weniger bedenklich als das realistische Risiko der Stentthrombose. Eine Unterbrechung der Plättchenhemmung bei Eingriffen mit sehr hohem Blutungsrisiko

ist so kurz wie möglich zu halten. Die Überbrückung der dualen Plättchentherapie mit kurzwirksamen Medikamenten ist bislang nicht etabliert. Intra- und postoperativ bedürfen die Patienten nach Koronarintervention der allgemein anerkannten Behandlungsstandards der perioperativen koronaren Herzkrankheit und einer gezielten Überwachung hinsichtlich einer Stentthrombose.

### Summary

Patients scheduled for non-cardiac surgery following a percutaneous coronary intervention (PCI) require specific management. Despite its substantial positive effect on cardiac morbidity, recent PCI appears to temporarily increase the cardiac risk of non-cardiac surgery. The most serious complication is perioperative stent thrombosis which is usually due to the discontinuation of dual antiplatelet therapy. The risk of perioperative cardiac events declines with coronary healing and stent endothelialisation. The period of highest vulnerability persists for about four weeks after placement in the case of bare metal stents, but is considerably prolonged with drug-eluting stents. Recent guidelines therefore recommend postponing non-cardiac surgery for at least six weeks after bare metal, and 12 months after drug-eluting, stent implantation. Where feasible, urgent surgery should be carried out under continued dual antiplatelet therapy, but at the least under aspirin protection. For the majority of surgical procedures interruption of antiplatelet therapy carries a higher

### Schlüsselwörter

Perkutane Koronarintervention – Stentthrombose – Duale Thrombozytenaggregationshemmung – Perioperatives Risiko

### Keywords

Percutaneous Coronary Intervention – Stent Thrombosis – Dual Antiplatelet Therapy – Perioperative Risk

risk of stent thrombosis than a minor increase in perioperative bleeding. In the case of surgery associated with a high bleeding risk, interruption of antiplatelet therapy must be as brief as possible. Perioperative "bridging" of antiplatelet therapy has not so far been established. Intra- and postoperative care requires recognised standards of perioperative cardiac management with careful monitoring of perioperative stent thrombosis.

### Einleitung

Die steigende Prävalenz von perkutanen Koronarinterventionen (PCI) bei chirurgischen Patienten ist epidemiologisch begründet. Seit den 1980er Jahren nimmt die Anzahl pro Jahr durchgeführter PCI zu: 2007 waren es in der Bundesrepublik 830.658 diagnostische Herzkatheter und 298.726 PCI insgesamt (oder 363 PCI je 100.000 Einwohner). In 87,7 % der Fälle wurden dabei Stents implantiert. Medikamentenbeschichtete (drug-eluting, DE-) Stents werden national sehr unterschiedlich eingesetzt; in Deutschland lag ihr Anteil 2007 bei durchschnittlich 31,3 % [1]. Die meisten Koronarinterventionen werden bei der chronischen koronaren Herzkrankheit (KHK) durchgeführt; in ca. einem Viertel der Fälle liegt ein akutes Koronarsyndrom (ACS) vor.

Für die operative Medizin hat eine vorangegangene PCI eine nicht unerhebliche Relevanz. Sie reduziert nicht zwangsläufig das perioperative Risiko, sondern stellt - entgegen ihrem nachhaltig positiven Effekt auf die kardiale Morbidität - ein vorübergehend erhöhtes Risiko für nichtkardiale Operationen dar [2]. Ereignisrelevant sind in erster Linie das Zeitintervall zwischen Operation und vorheriger PCI, der koronare Heilungsprozess und die Notwendigkeit der dualen Thrombozytenaggregationshemmung. Letztere wird perioperativ in Erwartung chirurgischer Blutungskomplikationen meistens pausiert, obgleich daraus im kritischen postinterventionellen Intervall eine verstärkte Neigung zu Stentthrombosen resultiert.

Die aktuellen Leitlinien der ESC (European Society of Cardiology) und ACC/

AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) geben für elektive Operationen nach PCI klare Empfehlungen [3,4]. Schwierigkeiten bestehen vor allem bei Operationsindikationen, die eine Verschiebung der chirurgischen Behandlung in ein risikoärmeres Intervall nicht erlauben. Hier ist eine spezielle Risikoabwägung notwendig, wofür die chirurgischen Aspekte, die Komorbidität des Patienten und Aspekte der PCI zu berücksichtigen sind.

### „Vulnerabler Patient“ nach PCI

#### Kontrollierte Gefäßläsion und Akutverschluss

Die PCI bezeichnet die Ballondilatation eines stenotischen Koronargefäßes mit oder ohne nachfolgende Stentimplantation. Sie löst eine „kontrollierte Gefäßverletzung“ aus, deren Spektrum von Plaquedestruktion und Endothelläsion, Dissektion der Intima und des Plaques von den unterliegenden Gefäßschichten bis zur Dehnung von Media und Adventitia mit aneurysmatischer Dilatation reicht [5]. Postinterventionell werden vorübergehende inflammatorische und prothrombotische Prozesse induziert. In den folgenden Wochen kommt es zu einer Re-Endothelisierung und „Heilung“ der Gefäßläsion.

Frühe Daten zeigten nach erfolgreicher Koronardilatation schwere bis fatale Komplikationen durch akute, periinterventionelle Koronarverschlüsse bei 5 % der Patienten und subakute interventionpflichtige Restenosen bei über 30 % der Patienten [6]. Diese Risiken werden durch die Implantation eines Stents nach der Ballondilatation reduziert. Ein erneuter Koronargefäßverschluss wird damit nicht vollständig verhindert, sondern nunmehr durch die Gefahr der Stentthrombose und der Restenose bestimmt.

#### Stentthrombose und Restenose

Stentthrombose und Restenose sind zwei Komplikationen der PCI, die sich ätiologisch und in ihrem klinischen Verlauf unterscheiden.

Stentthrombosen entstehen durch die per se thrombogenen Eigenschaften, die der Koronarstent als intravasaler Fremdkörper hat, und durch eine lokale Inflammationsreaktion der Koronargefäßwand.

---

**Stentthrombosen werden bei ca. 1 % der Patienten beobachtet und haben einen sehr hohen Krankheitswert: Sie verursachen einen relativ abrupten Koronargefäßverschluss und führen bei bis zu 80 % der Patienten zum Herzinfarkt mit einer hohen Letalitätsrate von 30-45 % [7]. Die wichtigste Prophylaxe der Stentthrombose ist die duale Plättchenhemmung.**

---

Die Neigung zur Stentthrombose sinkt mit der Ausbildung einer Neointima um das Drahtgeflecht ab, die bei unbeschichteten (Bare-Metal; BM-) Stents nach vier Wochen größtenteils abgeschlossen ist [8]. Klassifiziert wird die Stentthrombose durch ihre zeitliche Inzidenz nach Stentimplantation in frühe, späte und sehr späte Stentthrombosen. Frühe Stentthrombosen werden nochmals in akute und subakute Ereignisse unterteilt (Tab. 1). Unabhängig von der Stentart tritt die Mehrzahl der Stentthrombosen in den ersten 30 Tagen nach PCI auf, das Risiko ist in diesem Zeitraum um ein Vielfaches erhöht [9].

Die im Vergleich zur Stentthrombose eher „benigne“ Restenose entsteht, wenn es neben dem primär physiologischen Prozess der Neointima-Bildung zu einer Mediawucherung (als Ausdruck einer lokalen Fremdkörperreaktion) kommt. Restenosen entwickeln sich langsam und sind in der Regel nicht lebensbedrohlich, erfordern aber häufig eine Re-Intervention. Sie treten abhängig vom Stent-Design und Risikoprofil bei 10-30 % aller BM-Stents auf. Ihre Inzidenz erreicht nach 3-6 Monaten das Maximum und verringert sich mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur PCI [10].

Zur Minimierung der Restenose-Rate wurden antiproliferative Therapiekonzepte entwickelt, die eine überschießende Mediawucherung verhindern.

**Tabelle 1**

Klassifikation der Stentthrombose nach ARC (Academic Research Consortium) und relative Häufigkeit.

Stentthrombose (ST)		Relative Häufigkeit [9]
Frühe ST - Akut - Subakut	Innerhalb von 30 Tagen	73,2 %
	Innerhalb von 24 Stunden 24 Stunden bis 30 Tage	32 % 41,2 %
Späte ST	30 Tage bis 1 Jahr	13,3 %
Sehr späte ST	Nach einem Jahr	13,5 %

Zunächst mit der intrakoronaren Brachytherapie (Bestrahlung) und letztendlich durch die Einführung beschichteter, Medikamente-freisetzender DE-Stents wurde die Inzidenz von Restenosen und die Notwendigkeit damit verbundener Re-Interventionen höchst effektiv unterdrückt [11]. DE-Stents sind mit einer Trägersubstanz beschichtet, aus der ein antiproliferativer Wirkstoff freigesetzt wird; sie sind seit 2002 in Europa zugelassen. Der Mechanismus der Proliferationshemmung, die Trägersubstanzen und die Pharmakokinetik der Wirkstofffreisetzung sind je nach DE-Stent unterschiedlich. Als Wirkstoffe wurden zunächst Sirolimus (z.B. Cypher®, Cordis, US) oder Paclitaxel (z.B. Taxus®, Boston Scientific, US) eingesetzt, in neueren Stents auch Zotarolimus (Endeavor®, Medtronic, US) oder Everolimus (Xience V®, Abbot, US).

Durch die Proliferationshemmung werden jedoch auch die Endothelisierung und die Einheilung des DE-Stents über Monate bis Jahre verzögert. Lokale Entzündung, Hypersensitivitätsreaktionen und Fibrinauflagerungen sind nach DE-Stents stärker ausgeprägt als nach BM-Stents. Als wichtigste Konsequenz der verzögerten Endothelisierung bleibt der freiliegende Metallstent über einen längeren, nicht genau vorhersagbaren Zeitraum thrombogen. DE-Stents der zweiten Generation (z.B. Xience V®) sollen durch optimiertes Design und die Verwendung biokompatibler und weniger thrombogener Trägerstoffe die Rate an Stentthrombosen verringern [12,13].

Die Genese eines Stentverschlusses wird vom postinterventionellen Zeitpunkt und der Art des implantierten Stents bestimmt:

- **In den ersten Wochen nach einer PCI steht unabhängig von der Stentart die Stentthrombose im Vordergrund.**
- **Mit zunehmender Endothelisierung sinkt bei BM-Stents das Risiko der Stentthrombose nach ca. vier Wochen ab. BM-Stents neigen nachfolgend zur Restenose mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 3. und 6. Monat postinterventionell.**
- **Dagegen besteht bei DE-Stents auch nach Monaten noch die Disposition zur Stentthrombose, da die Endothelisierung stark verzögert und unvollständig verläuft.**
- **Während die Stentthrombose sehr häufig zum akuten Myokardinfarkt führt, entwickeln sich Restenosen langsamer und sind in der Regel nicht lebensbedrohlich.**

### Stentthrombose: Häufigkeit und Risikofaktoren

Die Inzidenz früher Stent-Thrombosen wird mit 0,5-1,5 % angegeben und ist für BM- und DE-Stents vergleichbar [14]. Über die genaue Rate später und sehr später Stentthrombosen gibt es nur wenige statistisch sichere Daten. Für BM-Stents wird sie auf ca. 2,5 % innerhalb von 10 Jahren geschätzt [15]. Metaanalysen und Registerdaten belegen eine jährliche Rate an späten DE-Stentthrombosen von 0,6-2,2 % und weisen bei einigen Patientengruppen auf eine höhere Inzidenz hin [9,14,16,17].

Das individuelle Risiko der Stentthrombose wird durch klinische und anatomische Faktoren sowie spezielle Aspekte

der Intervention bestimmt (Tab. 2). Es ist bei akutem Koronarsyndrom und Vorerkrankungen wie Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz und auch bei Tumorerkrankungen erhöht [9,18,19]. Anatomische und interventionelle Faktoren betreffen kleine Koronargefäße, Stentlänge und -anzahl, Ostium- oder Bifurkationsstenosen und ein suboptimales Interventionsergebnis.

**Tabelle 2**

Risikofaktoren einer Stentthrombose.

Anamnestische Faktoren
Akutes Koronarsyndrom
Diabetes
Niereninsuffizienz
Niedrige Ejektionsfraktion
Maligne Erkrankungen
Angiographische Faktoren
Stentlänge
Kleine Gefäße
Stentüberlappung
Multiple Läsionen
Ostiumnahe Stents, Bifurkationsstents
Suboptimales Stentergebnis (ungeddeckte Dissektion, Malapposition, u.a.)

**Der wichtigste und unmittelbar beeinflussbare Prädiktor einer Stentthrombose ist die Unterbrechung der dualen Thrombozytenaggregationshemmung [18,19].**

Späte und sehr späte Stentthrombosen treten nach Unterbrechung der Plättchenhemmung bevorzugt bei Patienten mit DE-Stents auf [20,21]. In großen Registern entwickelten bis zu 29 % dieser Patienten nach „vorzeitiger“ Beendigung der dualen Plättchenhemmung eine Stentthrombose [19]. Deren Inzidenz stieg auf mehr als das 30fache an, wenn Clopidogrel innerhalb von 6 Monaten nach DE-Stentimplantation abgesetzt wurde, und immer noch auf das 6fache, wenn Clopidogrel nach 6 Monaten abgesetzt wurde [21,22]. Das (statistisch) genaue Ausmaß der späten DE-Stentthrombose bleibt momentan noch ungeklärt, ebenso wie die optimale Dauer der dualen Plättchenhemmung [23].

## Duale Plättchenhemmung

Untersuchungen aus den 1990iger Jahren haben die Überlegenheit einer 4-wöchigen Kombinationstherapie mit ASS und Ticlopidin gegenüber der ASS-Monotherapie zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nach BM-Stent-Implantation klar gezeigt [24,25]. Die zusätzliche Gabe von Vitamin-K-Antagonisten zur ASS-Therapie erwies sich demgegenüber als ineffektiv [25]. Dementsprechend wird in den Leitlinien kardiologischer Fachgesellschaften nach BM-Stentimplantation eine 4-wöchige duale Plättchenhemmung empfohlen [26]. Ticlopidin wird heute in der Regel durch das nebenwirkungsärmere Clopidogrel ersetzt, das eine vergleichbare Effektivität aufweist [27].

Als Mindestdauer der dualen Plättchenhemmung nach DE-Stents wurden anfangs drei Monate für Sirolimus- und 6 Monate für Paclitaxel-beschichtete Stents (AHA-Leitlinien [28]) bzw. generell sechs Monate für alle DE-Stents (ESC-Leitlinien [29]) empfohlen. Aufgrund der signalisierten Zunahme später Stentthrombosen wurden diese Empfehlungen in den aktualisierten amerikanischen Leitlinien erweitert auf „12 Monate, sofern kein stark erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt“ und in den deutschen/europäischen Leitlinien auf eine Mindestdauer von sechs Monaten bei allen Patienten und eine Fortführung „für ein Jahr oder länger nach individueller Abwägung von Blutungsrisiko und des Risikos einer Stentthrombose“. Auch nach einer intrakoronaren Brachytherapie wird eine 12-monatige duale Plättchenhemmung empfohlen [26,29].

Nach ACS wurde durch eine 12-monatige duale Plättchenhemmung, verglichen mit 4-wöchiger Therapiedauer, eine signifikante Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt Tod, Schlaganfall oder Re-Infarkt erreicht, unabhängig davon, welcher Stent zum Einsatz kam oder ob überhaupt ein Stent implantiert wurde [30]. Daraus folgende Empfehlungen einer 12-monatigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung nach ACS, respektive nach BM-Stentimplantation bei ACS, beziehen sich nicht nur auf

die Vermeidung von Stentthrombosen, sondern auf atherothrombotische Komplikationen allgemein (Tab. 3).

## Duale Plättchenhemmung: Pharmakologische Angaben

### Grundlagen

Verschiedene Wege der Plättchenaggregation können pharmakologisch gehemmt werden. Die einzelnen Substanzklassen der Thrombozytenaggregationshemmer haben unterschiedliche zelluläre Ziele und führen in der Kombinationstherapie zu einer synergistischen Wirkung.

### ASS

Acetylsalicylsäure (ASS) inaktiviert das Cyclooxygenase-Isoenzym 1 im Thrombozyten irreversibel und führt zu einer Abnahme der aggregationsfördernden Thromboxan-A<sub>2</sub>-Synthese. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 40-50 %. Maximale Plasmakonzentrationen und eine suffiziente Aggregationshemmung sind 30-60 min nach oraler Aufnahme messbar [27]. Die Eliminationsdauer variiert dosisabhängig, da ASS über eine Kinetik nullter Ordnung eliminiert wird. Die Ausscheidung dauert zwischen zwei Stunden nach therapeutisch üblicher niedriger Dosierung und bis zu 15 Stunden nach sehr hohen Dosen [31]. Das Abklingen der klinischen ASS-Wirkung dauert entsprechend der Neusyntheserate von Thrombozyten ca. sieben Tage. Der volle therapeutische Effekt einer ASS-Dauertherapie wird bereits im un-

teren Dosisbereich erreicht (100 mg/d). Höhere Dosierungen steigern nicht die Effizienz der Dauertherapie, erhöhen aber die Rate an Nebenwirkungen [27]. Das nichtsteroidale Antiphlogistikum Ibuprofen kann die Wirkung der Plättchenhemmung durch ASS klinisch relevant minimieren [32].

### Thienopyridine

Thienopyridine hemmen die ADP-abhängige Thrombozytenaktivierung irreversibel durch eine Inhibierung des P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors an der Thrombozytenmembran. Das ältere Ticlopidin ist in seiner klinischen Effektivität neueren Thienopyridinen nicht unterlegen. Es wird wegen schlechter Verträglichkeit und hämatologischer und metabolischer Nebenwirkungen (sehr häufig Neutropenie, Hypercholesterinämie) heute selten eingesetzt, ist aber eine Alternative bei Unverträglichkeit oder mangelndem klinischem Ansprechen auf andere Thienopyridine. Clopidogrel ist ein inaktives Prodrug und wird durch zwei cytochromabhängige Oxydierungsschritte in der Leber zum aktiven Metaboliten umgewandelt. Die orale Bioverfügbarkeit ist niedrig, der klinische Effekt tritt nach Verabreichung der Erhaltungsdosis erst nach 3-4 Tagen ein. Durch eine Aufsättigungsdosis von 300-600 mg kann der Wirkungseintritt auf sechs bis zwei Stunden verkürzt werden. Das klinische Ansprechen auf Clopidogrel variiert individuell erheblich. Die wichtigsten Gründe dafür sind neben

**Tabelle 3**

Empfehlungen zur Antikoagulation nach koronarer Stentimplantation (in Klammern: Empfehlungsgrad). [26,29] ASS = Acetylsalicylsäure; BM-Stent = unbeschichteter (bare metal) Stent; DE-Stent = Medikamente-freisetzender (drug eluting) Stent; PCI = Perkutane Koronarintervention.

Patient nach Koronarintervention: lebenslange Therapie mit ASS (I-B)	
Zusätzlich:	
BM-Stent	DE-Stent
Thienopyridin für 4 Wochen (I-A) nach PCI	Thienopyridin für mindestens 6 Monate, 12 Monate oder länger bei vertretbarem Blutungsrisiko (I-C)
PCI nach akutem Koronarsyndrom: Thienopyridin für 9-12 Monate (I-A)	
Intrakoronare Brachytherapie: Thienopyridin für 12 Monate (I-C)	

fehlender Einnahmetreue genetische Unterschiede der für die Aktivierung notwendigen Cytochromsoenzyme und Medikamenteninteraktionen [27,33]. Die Eliminationshalbwertszeit des aktiven Clopidogrelmetaboliten beträgt acht Stunden. Die aggregationshemmende Wirkung ist fünf Tage nach der letzten Einnahme bei der Mehrzahl der Patienten auf ungefähr 20 % abgeklungen [34]. Prasugrel (Efient®, Ely Lilly) ist ein neues Thienopyridin und seit 2009 in Europa zugelassen. Es ist ebenfalls ein Prodrug, wird aber durch Hydrolyse von intestinalen und hepatischen Esterasen schneller und zuverlässiger als Clopidogrel in den aktiven Metaboliten umgewandelt. Im Vergleich zu Clopidogrel senkte Prasugrel die Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen nach PCI signifikant stärker, führte aber auch zu häufigeren schweren und tödlichen Blutungen [35]. Subgruppenanalysen zeigen, dass vor allem Diabetiker und Patienten mit STEMI (ST elevation myocardial infarction; ST-Hebungsinfarkt) von Prasugrel profitieren. Blutungskomplikationen traten vermehrt bei älteren (>75 Jahre) und untergewichtigen (<60 kg) Patienten sowie nach Schlaganfällen auf, woraus Dosisanpassungen bzw. Kontraindikationen für Prasugrel abgeleitet wurden.

### Ticagrelor

Ticagrelor steht vor der Markteinführung und ist ein reversibler Inhibitor am P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor. Es gehört nicht zur Gruppe der Thienopyridine. Verglichen mit Clopidogrel reduziert Ticagrelor kardiovaskuläre Ereignisse sowie die Gesamtmortalität stärker; vermehrte Blutungskomplikationen wurden nicht beobachtet [36]. Allerdings traten Nebenwirkungen wie Bradyarrhythmien und Bronchokonstriktion unter Ticagrelor auf. Die kurze Halbwertszeit von 8-12 Stunden ist ideal für den Patienten vor einer (dringlichen) nichtkardialen Operation, erfordert aber bei zweimal täglicher Einnahmepflichtigkeit über bis zu 12 Monate ein hohes Maß an Patientencompliance.

### GPIIb/IIIa-Antagonisten

GPIIb/IIIa-Antagonisten werden nicht zur oralen Dauertherapie nach PCI eingesetzt, sondern beim ACS (mit oder ohne PCI) intravenös angewendet. Ihre hohe Effizienz ist klinisch belegt [26]. GPIIb/IIIa-Rezeptoren binden nach ihrer Aktivierung Fibrinogen und führen damit zur Quervernetzung und Aggregation der Thrombozyten. Ab einer Rezeptorblockade von 80 % ist dieser Prozess nahezu aufgehoben [37]. Aus der Gruppe der GPIIb/IIIa-Antagonisten sind Abciximab (ReoPro®), Tirofiban (Aggrastat®) und Eptifibatid (Integrilin®) zugelassen. Abciximab ist ein monoklonaler Antikörper mit reversibler, starker Bindung an den GPIIb/IIIa-Rezeptor und einer Wirkdauer von 24-48 Stunden. Die bedeutendste Nebenwirkung ist eine ausgeprägte, akute Thrombozytopenie bei 1-2 % der Patienten, die wenige Stunden nach der Applikation des Medikamentes auftreten kann. Tirofiban ist ein Tyrosinderivat mit dosisabhängiger GPIIb/IIIa-Hemmung und einer Plasmahalbwertszeit von 1,6 Stunden. Der klinische Effekt ist vier Stunden nach Beendigung der Infusion auf weniger als 50 % abgeklungen, eine suffiziente Hämostase ist in der Regel nach acht Stunden gewährleistet. Der aggregationshemmende Effekt von Tirofiban wird durch ASS verstärkt. Eptifibatid ist ein synthetisches Heptapeptid mit einer etwas kürzeren Eliminationshalbwertszeit als Tirofiban (1,1 Stunden). Die klinische Wirkdauer beträgt 2-4 Stunden. Tirofiban und Eptifibatid werden hauptsächlich renal eliminiert und müssen bei Niereninsuffizienz angepasst dosiert werden.

### Warum ist das Risiko nach einer PCI perioperativ erhöht?

Devereaux et al. [38] verglichen Operation und Anästhesie mit einem „extremen Stresstest“, bedingt durch erhöhten Sympathikotonus, Schmerzen, Hypothermie, Blutverlust und Anämie, Fasten und Dehydratation. Die perioperative Prädisposition zur Stentthrombose entsteht durch zahlreiche Akutphase-Reaktionen: Die Adhäsions- und Aggregationsbereit-

schaft der Thrombozyten wird durch zirkulierende Katecholamine, Kortisol und Entzündungsmediatoren gesteigert. Die vermehrte Synthese von Fibrinogen und plasmatischen Gerinnungsfaktoren fördert die Hämostase bei gleichzeitig reduzierter Fibrinolyse. Erhöhter Shear-Stress und die Synthese proinflammatorischer Zytokine begünstigen die Fissur und Ruptur atheromatöser Plaques [39,40].

**Diese insgesamt prothrombotische Konstellation ist bei dem thrombophilen Milieu nicht vollständig eingeeilter Koronarstents (oder nach kürzlicher Ballondilatation) als spezifischer Risikofaktor anzusehen.**

### Klinische Fallberichte

Erste Berichte über das erhöhte Risiko chirurgischer Eingriffe nach PCI stammen aus dem Jahr 2000: 6 von 25 Patienten, die sich innerhalb von zwei Wochen nach koronarer Stentimplantation einer größeren Operation unterziehen mussten, starben. Bei 15 Patienten, die später als zwei Wochen nach PCI operiert wurden, traten keine kardiovaskulären Komplikationen auf [41]. In zahlreichen ähnlichen Arbeiten (detaillierte Übersicht bei Newsome et al. [42] und Brilakis et al. [43]) wird über die offensichtlich erhöhte Gefährdung durch schwere bis fatale kardiale Komplikationen bei Patienten berichtet, die kurz nach koronarer Stentimplantation operiert wurden. Die Inzidenz und der Zeitraum für ein besonders hohes kardiales Risiko variieren in den aus Registern oder Fallserien stammenden, retrospektiven Daten zwischen 3,8 % und 28 % bzw. 2 und 6 Wochen [35,41,44,45].

Die Prädisposition zu perioperativen Komplikationen nach PCI ist zeitabhängig. In zwei kürzlich veröffentlichten, retrospektiven Analysen hatten Patienten eine niedrigere Inzidenz kardialer Ereignisse, wenn sie später als 30 Tage (3,8 % vs. 10,5 %) bzw. 90 Tage (2,8 % vs. 10,5 %) nach BM-Stent operiert wurden [46]. Hingegen war das perioperative Risiko nach DE-Stentimplantation auch nach einem Jahr und später nicht signifikant, sondern nur moderat vermindert

(3,3 % vs. 6,4 %) [47]. Patienten eines niederländischen Registers hatten später als 30 Tage nach Implantation eines BM-Stents eine niedrigere (14 % vs. 50 % innerhalb der ersten 30 Tage) und nach 90 Tagen die niedrigste (4 %) Rate kardialer Komplikationen [48]. Bei Patienten mit DE-Stents war nach 30 Tagen eine Reduktion kardialer Ereignisse von 35 % auf 15 % und nach 6-12 Monaten auf 6 % zu beobachten. Insgesamt waren Operationen innerhalb eines Jahres nach PCI mit einer 2fach höheren kardialen Komplikationsrate assoziiert als nach Ablauf eines Jahres. Bemerkenswert ist, dass die perioperative Fortsetzung der dualen Plättchenhemmung nicht zu einer konstanten Risikoreduktion führte [48].

Prospektive Daten mit ausreichender statistischer Stärke in Bezug auf das kardiale perioperative Risiko nach Koronarintervention gibt es bislang nicht. Die Quantifizierung, Risikostratifizierung und zeitliche Definition des Risikoprofils wird anhand der aktuellen Datenlage geschätzt. Daraus kann geschlossen werden, dass

- eine PCI mit einer vorübergehenden perioperativen Risikoerhöhung verbunden ist,

- das Risiko abhängig von Interventionszeitpunkt und Operation ist,
- durch eine duale Plättchenhemmung nicht komplett eliminiert werden kann,
- und zeitabhängig mit der Unterbrechung der dualen Plättchenhemmung ansteigt.

### Nichtkardiale Operation nach PCI

#### Grundlagen

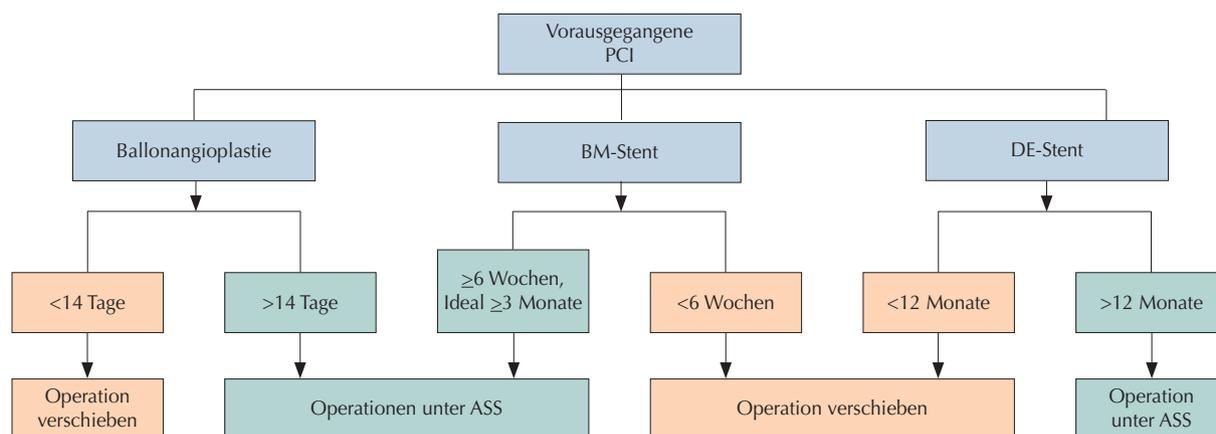
Für die individuelle Planung von Operationen nach koronarer Stentimplantation werden neben der Operationsdringlichkeit und dem chirurgischen Blutungsrisiko Informationen zu Art, Zeitpunkt und Indikation der PCI sowie sonstige Risikofaktoren für eine Stentthrombose berücksichtigt (Tab. 2 und 4). Elektive nichtkardiale Operationen sollen grundsätzlich außerhalb des kritischen Intervalls der Stenteinheilung durchgeführt werden. Prinzipiell sinkt die perioperative Inzidenz kardialer Komplikationen mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur PCI ab.

### Elektive Operationen

**Nach den aktuellen Empfehlungen der ESC [4] sollen elektive Operationen generell frühestens zwei Wochen nach PTCA mit Ballondilatation, 6 Wochen (optimal 3 Monate) nach BM-Stent und 12 Monate nach DE-Stent unter perioperativer Fortsetzung der ASS-Therapie durchgeführt werden (Abb. 1).**

Diese Zeiträume orientieren sich an der notwendigen Dauer der dualen Plättchenhemmung. Zwischen Operationen mit erhöhtem Blutungsrisiko und solchen, die aus chirurgischer Sicht auch unter dualer Plättchenhemmung (und damit eher) durchgeführt werden könnten, wird nicht differenziert. Damit wird berücksichtigt, dass Stentthrombosen auch unter dualer Plättchenhemmung auftreten können und durch die perioperativen Veränderungen der Hämostase begünstigt werden. Die US-amerikanischen Leitlinien unterscheiden sich hier geringfügig und fokussieren lediglich auf jene Operationen, die mit einem „signifikanten Risiko peri- und postoperativer Blutungen“ einhergehen

Abbildung 1



Empfehlungen der ESC zu elektiven Operationen bei Patienten nach Koronarintervention (mod. nach [4]).

**Tabelle 4**

Präoperative Evaluierung dringlicher Operationen. ACS = Akutes Koronarsyndrom; BM-Stent = unbeschichteter (bare metal) Stent; DE-Stent = Medikamente-freisetzung (drug-eluting) Stent.

Chirurgie, Blutungsrisiko		
Risikoprofil der chirurgischen Grunderkrankung Operationsindikation und -dringlichkeit Sonstige individuelle Risikofaktoren		
Blutungsrisiko niedrig	Blutungsrisiko intermediär	Blutungsrisiko hoch (Neurochirurgie, Operationen am Augenhintergrund)
Fortsetzung der dualen Plättchenhemmung erwägen	Duale Plättchenhemmung oder zumindest Fortsetzung der ASS-Monotherapie möglich?	Möglichst kurzfristige Unterbrechung der Plättchen- hemmung
Zeitpunkt der Stentimplantation Art des Stents (DE- oder BM-Stent), Brachytherapie ACS? Aktuelle und weiterhin notwendige Plättchenhemmung Individuelle Risikofaktoren Aspekte der Intervention: multiple Stents, Lage der Stents, Stentergebnis		

und somit eine Unterbrechung der dualen Plättchenhemmung erfordern [49].

Außerhalb des kritischen Intervalls ist die perioperative Gefährdung durch Stentthrombosen auf ein Minimum reduziert, jedoch können sie auch noch Jahre nach BM- oder DE-Stent auftreten [15-17].

### Frühere Operationen nach PCI

Bei einer Vielzahl von Indikationen (Tumorchirurgie, Unfallchirurgie, Fokussanierung etc.) ist die Verschiebung einer Operation - im längsten Fall um ein Jahr - kritisch zu bewerten und mit zum Teil hohen Risiken verbunden. Primär erscheint es sinnvoll, den Operationszeitpunkt - wenn auch nicht in den für elektive Operationen empfohlenen Zeitraum - soweit wie medizinisch vertretbar zu verschieben. Ob und in welchem Ausmaß dadurch tatsächlich die a priori vermutete Reduktion des perioperativen Risikos erreicht wird, ist im Einzelfall nicht vorhersagbar.

### Perioperatives Blutungsrisiko unter dualer Plättchenhemmung

Verstärkte chirurgische Blutungskomplikationen durch eine ASS- oder Kombinationstherapie sind in allen chirurgischen Fachgebieten bekannt, jedoch gibt es kaum kontrollierte Untersuchungen, mit denen die Blutungsrisiken näher cha-

arakterisiert werden können [50]. Einer Metaanalyse zufolge steigt das Risiko chirurgischer Blutungskomplikationen unter ASS durchschnittlich auf das 1,5fache [51]. Verglichen mit ASS erhöht die duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel das Risiko größerer perioperativer Blutungen nochmals um 0,4-1,0 Prozentpunkte. In der Hüftchirurgie traten unter ASS häufiger größere Blutungen auf, insgesamt hatten die Patienten einen geringen, aber statistisch signifikant erhöhten Transfusionsbedarf, jedoch ohne Einfluss auf die perioperative Mortalität [52]. In der Bypasschirurgie steigen der Transfusionsbedarf und die Anzahl blutungsbedingter Reoperationen unter dualer Plättchenhemmung zum Teil deutlich an, was aber in der Regel die Mortalität nicht erhöht [53]. In einer kürzlich vorgestellten Untersuchung, mit allerdings eingeschränkter statistischer Aussagekraft, führte die fortgesetzte ASS-Therapie in einem gemischten Patientenkollektiv wiederum nicht zu einer erhöhten Rate schwerwiegender perioperativer Blutungskomplikationen [54]. Bei Patienten nach PCI, die sich verschiedenen Operationen unterzogen, wurden retrospektiv unterschiedliche Ergebnisse erhoben, die entweder keine erhöhte Blutungsrate unter ASS- oder Kombinationstherapie zeigten [46,47],

oder das Risiko größerer Blutungen unter Kombinationstherapie mit 21 % gegenüber alleiniger ASS-Therapie mit 4 % belegten [48].

### Unterbrechung oder Fortsetzung der dualen Plättchenhemmung

**Die duale Plättchenhemmung soll bei dringlichen Operationen im kritischen Intervall möglichst fortgesetzt werden [4,49].**

Ob das im Einzelfall möglich ist, bleibt eine individuelle Entscheidung, die das spezielle Risiko und die Konsequenzen einer verstärkten perioperativen Blutungsneigung einerseits und die Gefährdung durch eine Stentthrombose andererseits berücksichtigt.

Ausgewählte Operationen mit ohnehin sehr geringem Blutungsrisiko, die eine sichere chirurgische Blutstillung erlauben, können in der Regel unter dualer Plättchenhemmung durchgeführt werden, z.B. Zahnextraktionen, kleinere dermatologische Eingriffe oder Kataraktoperationen [43]. Bei zahlreichen Eingriffen haben moderat erhöhte Blutungsmengen wesentlich weniger klinische Relevanz als das realistische Risiko einer Stentthrombose, weshalb die duale Plättchenhemmung auch bei den meisten thorax-, abdominal- und gefäßchirurgischen, orthopädischen und unfallchirurgischen Operationen sowie Endoskopien und Biopsien weitergeführt werden soll [43,55]. Die Bedeutung einer erhöhten Blutungsneigung wird allerdings nicht nur durch den absoluten Blutverlust oder Transfusionsbedarf definiert, da selbst kleinere und kleinste Blutungsmengen beispielsweise bei neurochirurgischen Eingriffen oder Operationen am Augenhintergrund hochgradig das Operationsergebnis beeinträchtigen oder vital bedrohlich sind. Die Risiko-Nutzen-Evaluierung impliziert für diese Patienten eine Verschiebung der Operation oder bei absoluter OP-Indikation die Unterbrechung der dualen Plättchenhemmung.

Das Risiko später DE-Stentthrombosen nach Absetzen beider Aggregations-

hemmer ist zeitabhängig; im Median treten sie nach 7-13 Tagen auf [56]. In den ersten fünf Tagen ist ihre Inzidenz nochmals deutlich geringer, als zwischen 5. und 10. Tag der Therapiepause.

Wenn bei nichtverschiebbaren Operationen das Thienopyridin abgesetzt werden muss, soll zumindest eine ASS-Monotherapie fortgesetzt und der Zeitraum der inkompletten Plättchenhemmung so kurz wie möglich gehalten werden. Stentthrombosen treten darunter seltener und deutlich später auf, als nach vollständiger Unterbrechung der dualen Plättchentherapie [56].

Unabhängig vom koronaren Revaskularisationsstatus ist bei KHK-Patienten die Unterbrechung einer ASS-Therapie mit einem durchschnittlich 3fach erhöhtem kardialen Risiko verbunden [57].

**Generell wird empfohlen, eine ASS-Dauertherapie perioperativ nicht zu unterbrechen, sofern keine absoluten Kontraindikationen vorliegen [4].**

Ist eine perioperative Unterbrechung der dualen Plättchenhemmung notwendig, müssen ASS, Clopidogrel und Prasugrel 5 - 10 Tage und Ticlopidin 10 - 14 Tage präoperativ abgesetzt werden [4]. Postoperativ soll die duale Plättchenhemmung abhängig vom Blutungsrisiko so frühzeitig wie möglich wieder angesetzt werden, optimal innerhalb von 12-24 Stunden. Um einen schnellen Effekt zu erreichen, kann Clopidogrel mit einer Initialdosis (300 - 600 mg) gestartet werden. Ist eine orale/enterale Medikamentengabe nicht möglich, soll ASS alternativ intravenös gegeben werden [43].

### Perioperatives Bridging

Eine reversible, kurzwirksame und damit gut steuerbare Hemmung der Plättchenfunktion könnte bei Patienten mit hohem Risiko einer Stentthrombose, bei denen gleichzeitig eine dringliche Operationsindikation mit hohem Blutungsrisiko vorliegt, eine perioperative Therapiealternative darstellen. Vom pharmakokinetischen Aspekt her erfüllen GPIIb/IIIa-Antagonisten, Heparine und auch

das vor Markteinführung stehende Ticagrelor diese Kriterien. Unfraktioniertem und niedermolekularem Heparin wird in dieser Hinsicht jedoch kein hinreichender klinischer Effekt zugebilligt [18,49].

Über ein erfolgreiches Bridging mit den GPIIb/IIIa-Antagonisten Tirofiban [58] und Eptifibatide [59] wurde bei Hochrisikopatienten, die sich einer dringlichen nichtkardialen Operation unterzogen, berichtet. Kürzlich wurde eine Phase-II-Studie publiziert, in der 30 Patienten im Median vier Monate nach DE-Stentimplantation verschiedenen größeren kardialen und nichtkardialen Operationen zugeführt wurden [60]. Clopidogrel wurde fünf Tage präoperativ abgesetzt, ab dem vierten präoperativen Tag bis fünf Stunden vor der Operation durch Tirofiban ersetzt. Bei 15 Patienten wurde die Clopidogreltherapie durchschnittlich acht Stunden postoperativ wieder aufgenommen, 13 Patienten erhielten für zwei Tage Tirofiban, bis die Clopidogreltherapie wieder begonnen wurde. Bei keinem Patienten traten kardiovaskuläre Komplikationen auf, Blutungskomplikationen wurden bei zwei Patienten am sechsten bzw. siebten postoperativen Tag berichtet. Allerdings sind diese Therapiekonzepte kostenintensiv und an eine frühzeitige Hospitalisierung des Patienten gebunden. Zudem sind sie bislang nicht durch ausreichende Evidenz belegt und werden daher in den offiziellen (US-amerikanischen) Leitlinien nicht empfohlen [3]. Ticagrelor hat gegenüber GPIIb/IIIa-Antagonisten den Vorteil der oralen Verfügbarkeit und damit einer logistisch wesentlich einfacheren Handhabung. Ob sich daraus perioperative Therapieoptionen ableiten lassen, bleibt zum aktuellen Zeitpunkt spekulativ.

### PCI vor geplanter oder dringlicher Operation

Seit längerem besteht Konsens darüber, dass die „prophylaktische PCI“ keine Bedeutung zur speziell perioperativen Risikominimierung hat. Auch die koronarchirurgische Revaskularisation hat keinen „kardioprotektiven Effekt“

vor nichtkardialen Operationen, wobei sie in zwei kürzlich veröffentlichten, randomisierten Untersuchungen mit der Frage der kardialen Risikoreduktion vor gefäßchirurgischen Operationen die perioperative Gesamtmortalität im Vergleich zur PCI auch nicht erhöhte [61,62].

Für präoperative Patienten gelten prinzipiell die gleichen Indikationen einer perkutanen oder kardiochirurgischen Koronarintervention wie im nichtoperativen Kontext. Vor dringlichen, nichtkardialen Operationen soll eine PCI nur bei Risikopatienten mit ACS, hochgradig gefährdender Koronaranatomie oder hämodynamisch/rhythmologisch instabiler KHK indiziert werden [4].

Die Stenauswahl bei einer PCI soll berücksichtigen, ob eine nichtkardiale Operation innerhalb der nächsten 12 Monate geplant oder wahrscheinlich ist, und in diesem Fall BM-Stents bevorzugen. Wird kurzfristig vor einer nicht verschiebbaren Operation angiographisch eine interventionswürdige Stenose diagnostiziert, kann auch die (auf den ersten Blick paradoxe) Verschiebung der Intervention (Stentimplantation) in die postoperative Phase sinnvoll sein, um perioperative Stentkomplikationen (Thrombose) zu umgehen. Ist eine Intervention notwendig, wird üblicherweise ein BM-Stent implantiert und die Operation um vier Wochen verschoben. Die alleinige Ballondilatation hat ein höheres früh-postinterventionelles Risiko einer akuten Koronarthrombose als die BM-Stentimplantation aufgrund von Dissektionen und unstabilierten Plaqueläsionen. Bei hochdringlichen, nichtkardialen Operationen folgen aus einer präoperativen Koronarintervention in der Regel keine Behandlungsoptionen und kein therapeutischer Nutzen [55].

### Intra- und postoperative Betreuung

Der Patient nach Koronarintervention bleibt auch bei optimalem Behandlungsergebnis weiterhin „koronarkrank“ und bedarf der allgemeinen Behandlungsstandards für die perioperative

koronare Herzkrankheit [4,63]. Die Stentthrombose präsentiert sich in der Regel als ST-Hebungsinfarkt. Klinische Symptome der Myokardischämie werden durch Anästhesie und Sedierung oft maskiert, perioperative Myokardinfarkte sind nicht selten klinisch stumm. EKG und Laborparameter (Troponine; TnT, TnI) stehen unter diesen Bedingungen diagnostisch im Vordergrund. Neben ST-Streckenveränderungen sind maligne Rhythmusstörungen, therapierefraktäre Hypotension oder der kardiogene Schock wichtige Zeichen einer Myokardischämie. Die Risikofaktoren der Stentthrombose enden nicht mit der Operation, sondern sind noch Tage später vorhanden. Bei Hochrisikopatienten kann ein verlängertes Monitoring und die wiederholte postoperative Bestimmung von Laborparametern indiziert sein. Bei Verdacht auf eine Stentthrombose muss eine fachkardiologische Abklärung und gegebenenfalls eine Revaskularisierung erfolgen.

Zur Behandlung kritischer, perioperativer Blutungen gibt es verschiedene Therapieoptionen. Die aggregationshemmende Wirkung von ASS kann durch die intravenöse Infusion von 0,3 µg/kg Körpergewicht Desmopressin teilweise aufgehoben werden [64]. Der gerinnungsfördernde Effekt von Desmopressin hält bis zu zehn Stunden an, unterliegt aber einer erheblichen Tachyphylaxie und lässt sich nur begrenzt reproduzieren [65]. Eine Minderung der Clopidogrel- und Ticlopidin-induzierten Plättchenhemmung mittels Desmopressin wird diskutiert [66-68]. Schwere Blutungen unter dualer Plättchenhemmung erfordern meist die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten. Die Plasmakonzentrationen von ASS und Clopidogrel können bis zwei Stunden bzw. acht Stunden nach der letzten Einnahme den hämostatischen Effekt einer Thrombozytentransfusion vermindern. Empirische Therapieversuche mit Antifibrinolytika oder aktiviertem Faktor VII werden kontrovers beurteilt und schließen auch das potentielle Risiko einer Stentthrombose durch eine überschießende Gerinnungsantwort ein [2].

Einige Point-of-Care-Methoden ermöglichen die bettseitige Beurteilung verschiedener Aspekte der Aggregationshemmung (aktuelles Ausmaß der Plättchenhemmung, Erholung der Plättchenfunktion nach Abstinenz der Aggregationshemmer, Wiederaufnahme einer suffizienten Aggregationshemmung postoperativ) gleichermaßen wie die Therapiesteuerung bei perioperativen Blutungskomplikationen. Der Platelet Function Analyzer 100 (PFA-100®, Dade-Behring, Marburg) erfasst thrombozytäre ASS-Effekte und ein von Willebrand-Syndrom und eignet sich in diesen Situationen auch zur Überwachung der Desmopressin-Wirkung [69]. Einschränkend zu beachten sind eine Verlängerung der Verschlusszeit auch bei normaler Thrombozytenfunktion durch Thrombozytopenie (<100 GpT/l) und Anämie (Hämatokrit <0,35), der fehlende Nachweis von Clopidogreleffekten und eine gesteigerte Sensitivität gegenüber GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten ohne Korrelation zur Plasmakonzentration. Die dosisabhängige Wirkung von GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten im gesamten therapeutischen Bereich und Clopidogreleffekte können mit neueren Verfahren (Multiplate®, Dynabyte GmbH, München oder Verifynow®, Accumetrics, San Diego, USA) gemessen werden [69,70]. Der klinische Stellenwert dieser Verfahren sowohl zur Überwachung einer ausreichenden Aggregationshemmung als auch zur Prophylaxe und Therapie (perioperativer) Blutungskomplikationen ist grundsätzlich hoch. Ihre klinische Effizienz hinsichtlich der Reduktion kardialer oder hämostatischer Komplikationen wird gegenwärtig untersucht [71].

### Zusammenfassung

Patienten nach einer PCI haben vorübergehend ein erhöhtes perioperatives kardiales Risiko. Die schwerwiegendste Komplikation ist die Stentthrombose. Sie tritt nach ungefähr 1 % aller Stentimplantationen auf, Ihre Inzidenz ist zeitabhängig und steigt mit der vorzeitigen Unterbrechung der dualen Plättchenhemmung stark an. Nach

BM-Stentimplantation ist neben der lebenslang notwendigen ASS-Therapie eine 4-wöchige duale Plättchenhemmung mit einem Thienopyridin indiziert, nach DE-Stentimplantation, intrakoronarer Brachytherapie sowie akutem Koronarsyndrom unabhängig von der Stentart eine 9 bis 12-monatige duale Plättchenhemmung. Elektive Operationen sollen frühestens sechs Wochen (ideal drei Monate) nach einer BM-Stentimplantation und 12 Monate nach einer DE-Stentimplantation durchgeführt werden. Dringliche Operationen sollen nach Abschätzung des individuellen Blutungsrisikos möglichst unter Fortsetzung der (dualen) Plättchenhemmung, zumindest aber unter ASS durchgeführt werden, sofern keine absoluten Kontraindikationen vorliegen. Falls die Aggregationshemmung dennoch unterbrochen werden muss, ist der Zeitraum dafür so kurz wie möglich zu halten und die Plättchentherapie postoperativ frühestmöglich wieder aufzunehmen.

### Literatur

1. van Buuren F, Horstkotte D. 24. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Kardiologe* 2009;6:512-518.
2. Howard-Alpe GM, de Bono J, Hudsmith L, Orr WP, Foex P, Sear JW. Coronary artery stents and non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007 98 560-574.
3. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Chaikof E et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007 50 e159-241.

## Continuing Medical Education

## Review Articles

4. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009;30:2769-2812.
5. Landau C, Lange RA, Hillis LD. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:981-993.
6. Bittl JA. Advances in coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1996;335:1290-1302.
7. Silber S, Böhm M, Gottwick M, Borggrefe M, Dietz R. Akutes Herzinfarkttrisiko bei mangelnder Clopidogrelgabe nach koronarer Stentimplantation. *Dtsch Arztebl* 2006;103:A2863-A2868.
8. Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, Barmeyer J, Müller KM. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:157-163.
9. van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp M, Rensing BJ, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1399-1409.
10. Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis - predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J* 2000;21:1739-1749.
11. Silber S, Borggrefe M, Böhm M, Hoffmeister H, Dietz R, Ertl G et al. Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten freisetzenden Koronarstents (DES). *Kardiologie* 2007;1:84-111.
12. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, van Mieghem C, Goedhart D, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 2010;375:201-209.
13. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;362:1663-1674.
14. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Bhatt DL. 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;45:941-946.
15. Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ, Lennon RJ, Wiste HJ, Bell M, et al. Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation* 2007;116:2391-2398.
16. Mauri L, Hsieh W, Massaro JM, Ho KKL, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-1029.
17. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice M, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007;356:998-1008.
18. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813-818.
19. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-2130.
20. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong ATL, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-2115.
21. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2584-2591.
22. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004;109:1930-1932.
23. Berger PB. Optimal duration of clopidogrel use after implantation of drug-eluting stents - still in doubt. *N Engl J Med* 2010;362:1441-1443.
24. Hall P, Nakamura S, Maiello L, Itoh A, Blengino S, Martini G, et al. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996;93:215-222.
25. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, 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.
26. Bonzel T, Erbel R, Hamm CW, Levenson B, Neumann F, Rupprecht H et al. Perkutane Koronarinterventionen (PCI). *Clin Res Cardiol* 2008;97:513-547.
27. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G, American College of Chest Physicians. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:199S-233S.
28. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 Focused Update of the 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: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 2008;117:261-295.
29. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-847.
30. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
31. Stoelting RK. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Injected and Inhaled Drugs. In: Stoelting RK (ed): *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. 3rd Revised edition. Lippincott Williams: Wilkins; 1998:35.
32. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the

- antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-1817.
33. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-362.
  34. Price MJ, Teirstein PS. Dynamics of platelet functional recovery following a clopidogrel loading dose in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 2008;102:790-795.
  35. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
  36. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
  37. Huber K, Andreesen R. Hemmung der Thrombozytenaggregation als therapeutisches Prinzip. *Internist (Berl)* 2000;41Suppl 1:S34-39.
  38. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ* 2005;173:627-634.
  39. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-1695.
  40. Priebe H. Perioperative myocardial infarction - aetiology and prevention. *Br J Anaesth* 2005;95:3-19.
  41. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1288-1294.
  42. Newsome LT, Weller RS, Gerancher JC, Kutcher MA, Royster RL. Coronary artery stents: II. Perioperative considerations and management. *Anesth Analg* 2008;107:570-590.
  43. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB. Perioperative management of patients with coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2145-2150.
  44. Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, de Jaegere PJ, Dunkelgrun M, Feringa HH, 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;49:122-124.
  45. Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM, Maniar P, Lakhani SV, Waksman R, et al. Major noncardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:141-145.
  46. Nuttall GA, Brown MJ, Stombaugh JW, Michon PB, Hathaway MF, Lindeen KC, et al. Time and cardiac risk of surgery after bare-metal stent percutaneous coronary intervention. *Anesthesiology* 2008;109:588-595.
  47. Rabbits JA, Nuttall GA, Brown MJ, Hanson AC, Oliver WC, Holmes DR et al. Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Anesthesiology* 2008;109:596-604.
  48. van Kuijk J, Flu W, Schouten O, Hoeks SE, Schenkeveld L, de Jaegere PP, et al. Timing of noncardiac surgery after coronary artery stenting with bare metal or drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2009;104:1229-1234.
  49. ASA Committee on Standards and Practice Parameters. Practice alert for the perioperative management of patients with coronary artery stents: a report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. *Anesthesiology* 2009;110:22-23.
  50. Lecompte T, Hardy J. Antiplatelet agents and perioperative bleeding. *Can J Anaesth* 2006;53:S103-112.
  51. Burger W, Chemnitz J, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005;257:399-414.
  52. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000;355:1295-1302.
  53. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, Haile E, Hill PC, Dullum MK, et al. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur Heart J* 2005;26:576-583.
  54. Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, Järhult J, Nyström M, Pettersson E, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth* 2010;104:305-312.
  55. Chassot P, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007;99:316-328.
  56. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation* 2009;119:1634-1642.
  57. Biondi-Zoccai GGL, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2667-2674.
  58. Broad L, Lee T, Conroy M, Bolsin S, Orford N, Black A, et al. Successful management of patients with a drug-eluting coronary stent presenting for elective, non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007;98:19-22.
  59. Bigalke B, Seizer P, Geisler T, Lindemann S, Gawaz M, May AE. Perioperative antiplatelet therapy in patients at risk for coronary stent thrombosis undergoing noncardiac surgery. *Clin Res Cardiol* 2009;98:335-339.
  60. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010;104:285-291.
  61. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2795-2804.
  62. Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, Bax JJ, Thomson IR, Hoeks SE, 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;49:1763-1769.
  63. Priebe HJ. Perioperatives medikamentöses Vorgehen bei kardialen Risikopatienten. *Anästh Intensivmed* 2010;51:232-250.
  64. Franchini M. The use of desmopressin as a hemostatic agent: a concise review. *Am J Hematol* 2007;82:731-735.
  65. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2004;351:683-694.
  66. Mannucci PM, Vicente V, Vianello L, Cattaneo M, Alberca J, Coccato MP, et al. Controlled trial of desmopressin

in liver cirrhosis and other conditions associated with a prolonged bleeding time. *Blood* 1986;67:1148-1153.

67. McMillian WD, Rogers FB. Management of prehospital antiplatelet and anticoagulant therapy in traumatic head injury: a review. *J Trauma* 2009;66:942-950.
68. Ranucci M, Nano G, Pazzaglia A, Bianchi P, Casana R, Tealdi DG. Platelet mapping and desmopressin reversal of platelet inhibition during emergency carotid endarterectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:851-854.
69. Görlinger K, Jambor C, Dirkmann D, Dusse F, Hanke A, Adamzik M et al.

Messung der Thrombozytenfunktion mit Point-of-Care-Methoden. *Herz* 2008; 33: 297-305.

70. Perry DJ, Fitzmaurice DA, Kitchen S, Mackie IJ, Mallett S. Point-of-care testing in haemostasis. *Br J Haematol* 2010;150: 501-514.
71. Price MJ, Berger PB, Angiolillo DJ, Teirstein PS, Tanguay J, Kandzari DE, et al. Evaluation of individualized clopidogrel therapy after drug-eluting stent implantation in patients with high residual platelet reactivity: design and rationale of the GRAVITAS trial. *Am Heart J* 2009;157:818-824.

### Korrespondenzadresse

**Dr. med.  
Stefan Rasche D.E.S.A.**

Klinik für Anästhesie und  
Intensivtherapie  
Universitätsklinik Dresden  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden, Deutschland

E-Mail:  
stefan.rasche@mailbox.tu-dresden.de

### TEILNAHMEBEDINGUNGEN an der zertifizierten Fortbildung

Zur kostenfreien Teilnahme müssen Sie den o.a. Kurs mit der folgenden **PIN-Nummer** buchen: **111110**

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bayerischen Landesärztekammer erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Bei 100% richtigen Antworten erhalten Sie drei Fortbildungspunkte.

Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben.

Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

**Einsendeschluss: 01.11.2011**

**Weitere Informationen:** Klaudija Atanasovska, Tel. 0911 9337821, E-Mail: katanasovska@dgai-ev.de

[www.my-bda.com](http://www.my-bda.com)



### MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN CME 11/2011

#### 1. Welche Aussage zu elektiven Operationen bei Patienten mit koronarem Stent trifft nicht zu?

- Elektive Operationen sollen nach BM-Stent-Implantation um mindestens sechs Wochen verschoben werden
- Elektive Operationen sollen nach Ballonangioplastie (ohne Stent-Implantation) um mindestens zwei Wochen verschoben werden
- Elektive Operationen sollen nach DE-Stent-Implantation um 12 Monate verschoben werden

- Elektive Operationen können unmittelbar nach einer PCI erfolgen, wenn ASS und Clopidogrel perioperativ nicht abgesetzt werden müssen
- Elektive Operationen sollen möglichst unter ASS-Therapie erfolgen

#### 2. Welche Aussage zur dualen Plättchenhemmung nach koronarer Stentimplantation trifft zu?

- Die duale Plättchenhemmung verhindert eine Restenose
- Die duale Plättchenhemmung soll bei perioperativen Unterbrechungen möglichst mit niedermolekularem Heparin überbrückt werden

- Nach BM-Stentimplantation wegen ACS soll über 9 - 12 Monate eine duale Plättchenhemmung mit ASS und einem Thienopyridin erfolgen
- Die duale Plättchenhemmung wird durch eine intrakoronare Brachytherapie sicher vermieden
- Die duale Plättchenhemmung kann bei perioperativen Blutungskomplikationen schnell und vollständig antagonisiert werden

**3. Welche Aussage zu einer drei Wochen zurückliegenden Implantation eines unbeschichteten (BM-)Stents trifft nicht zu?**

- a) Elektive chirurgische Eingriffe sollen um mindestens drei weitere Wochen verschoben werden
- b) Dringende Operationen sollen in Abhängigkeit vom chirurgischen Blutungsrisiko möglichst unter dualer Plättchenhemmung durchgeführt werden
- c) Das Risiko einer Stentthrombose ist hoch
- d) Ein elektiver endoprothetischer Hüftgelenkersatz kann erfolgen, sofern keine Spinalanästhesie durchgeführt wird
- e) Es ist von einem noch nicht vollständig endothelisierten Stent auszugehen

**4. Welche Aussage zu nicht-kardialen Operationen nach einer PCI trifft zu?**

- a) Kardiale Komplikationen können ausschließlich durch ein 12-Kanal-EKG und zusätzliche Troponinmessung erkannt werden
- b) Maligne Herzrhythmusstörungen können auf eine Stentthrombose hinweisen
- c) KHK-Patienten sind präoperativ möglichst einer PCI zuzuführen
- d) Maligne Herzrhythmusstörungen sind häufig und klinisch unbedenklich
- e) KHK-Patienten haben durch die vorangegangene PCI immer ein reduziertes kardiales Risiko

**5. Welche Aussage zu beschichteten, Medikamente-freisetzenden (DE-) Stents trifft zu?**

- a) DE-Stents bleiben länger thrombogen als BM-Stents
- b) DE-Stents reduzieren die Rate an (vor allem späten) Stentthrombosen
- c) Alle DE-Stents setzen kontinuierlich Sirolimus frei

- d) DE-Stents erhöhen die Notwendigkeit von Re-Interventionen
- e) DE-Stents endothelisieren zuverlässiger und schneller als BM-Stents

**6. Welche Aussage zum aggregationshemmenden Effekt von Clopidogrel trifft zu?**

- a) Der Effekt ist 48 - 72 Stunden nach letzter Einnahme klinisch nicht mehr relevant
- b) Der Effekt wird durch irreversible Inhibition des P2Y12-Rezeptors vermittelt
- c) Der Effekt kann nicht durch eine Thrombozytentransfusion aufgehoben werden
- d) Der Effekt wird durch cytochromabhängige Metabolisierungsschritte abgeschwächt
- e) Der Effekt korreliert gut mit der Plasmakonzentration des Medikaments

**7. Welche Aussage zu Stentthrombosen (ST) trifft zu?**

- a) ST treten mit zunehmenden Abstand zur Stentimplantation häufiger auf
- b) ST sind regelmäßig nicht lebensbedrohlich
- c) ST haben unter dualer Plättchenhemmung eine Häufigkeit von ungefähr 1 %
- d) ST sind hauptsächlich eine Komplikation von BM-Stents
- e) ST sind häufig klinisch asymptomatisch

**8. Welcher Befund bzw. welche Erkrankung zählt nicht zu den Risikofaktoren einer Stentthrombose?**

- a) Diabetes mellitus
- b) Niedrige Ejektionsfraktion
- c) Unterbrechung der dualen Plättchenhemmung
- d) Maligne Erkrankungen
- e) Linksventrikuläre Hypertrophie

**9. Welche Aussage zur Koronarintervention trifft nicht zu?**

- a) Die Ballondilatation hinterlässt eine komplexe Gefäßläsion
- b) Nach Ballondilatation ohne nachfolgende Stentimplantation treten akute periinterventionelle Koronarverschlüsse bei ca. 30 % der Patienten auf
- c) Die Restenose-Rate von BM-Stents beträgt 10-30 %
- d) DE-Stents weisen eine niedrigere Restenose-Rate auf als BM-Stents
- e) Restenosen sind in der Regel nicht lebensbedrohlich

**10. Welche Aussage zur dualen Plättchenhemmung trifft zu?**

- a) Eine Operation unter dualer Plättchenhemmung ist generell nicht möglich
- b) In der Kombinationstherapie mit ASS sind Vitamin-K-Antagonisten genauso effektiv wie Ticlopidin
- c) Ticlopidin ist hinsichtlich seiner klinischen Effektivität schwächer als Clopidogrel
- d) Der Wirkungseintritt von Clopidogrel kann durch Gabe einer hohen Initialdosis (300-600 mg) beschleunigt werden
- e) Nach Implantation von DE-Stents der zweiten Generation ist keine duale Plättchenhemmung notwendig.

**Antworten CME**

Heft 11/2009

**FRAGEN**

1 d	2 c	3 e	4 a	5 b
6 d	7 a	8 e	9 e	10 b