

Jan Steffel^{a, b, c, d}, Franz R. Eberli^{a, c},
Felix C. Tanner^{a, b, c}, Thomas F. Lüscher^{a, b, c}

^a Klinik für Kardiologie,
UniversitätsSpital, Zürich

^b Kardiovaskuläre Forschung,
Institut für Physiologie,
Universität, Zürich

^c Zentrum für Integrative
Humanphysiologie (ZIHP),
Universität, Zürich

^d Departement Innere Medizin,
Kantonsspital, Baden

Drug-eluting Stent-Thrombosen – unterschätztes Problem oder übertriebene Angst?

Einleitung

Die koronare Herzkrankheit und der akute Myokardinfarkt (AMI) gehen mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher [1]; die perkutane Koronarintervention (PCI) stellt die bevorzugte Behandlungsmethode des AMI dar [2]. Letztere wurde initial allein in Form einer Ballon-Angioplastie zur Wiedereröffnung des verschlossenen Gefässsegments verwendet. Das mittel- bis langfristige Hauptproblem der Ballon-Angioplastie stellte die Entwicklung von Restenosen dar, welche mit einer Häufigkeit von bis zu 50% und mehr auftraten [3]. Mit der Einführung Ballon-expandierbarer Stents konnte die Restenose-Rate verglichen mit alleiniger Ballon-Angioplastie deutlich gesenkt werden [4, 5]; da die absoluten Raten jedoch weiterhin im Bereich von 15–20% lagen, wurden die «nackten» Metall-Stents («bare metal stents» [BMS]) mit Substanzen beschichtet, welche nach Implantation in die Gefässwand abgegeben werden («drug-eluting stents» [DES]). Sinn und Zweck dieser Substanzen ist die Hemmung der Migration und Proliferation glatter Gefässmuskelzellen, welche einen pathogenetischen Hauptfaktor der Restenose darstellen. Als Resultat konnte durch den Einsatz von DES die Häufigkeit der Restenose und somit der Re-Intervention auf unter 10% reduziert werden [6].

Stent-Thrombosen

Bereits bei der Implantation von BMS imponierte das Problem der Stent-Thrombose, wegen seiner hohen Mortalität, als eine der am meisten gefürchteten Komplikation. Mit der Einführung neuer Thrombozytenaggregationshemmer (Ticlopidin, Clopidogrel) in Kombination mit Aspirin konnte die Häufigkeit bei stabilen Patienten auf unter 1% gesenkt werden [7]. Die meisten Fälle ereigneten sich innerhalb der ersten 10 Tage [8]. Stent-Thrombosen in BMS nach dem ersten Monat stellten eine Rarität dar [9]; so konnten späte Stent-

Thrombosen in einer grossen, mehr als 6000 Patienten umfassenden Studie bei lediglich 0,2% der Fälle beobachtet werden [8]. Im Unterschied zur Restenose konnte die Stent-Thromboserate durch den Einsatz von DES im Vergleich mit BMS nicht reduziert werden [10–14]. Einige Studien an «real world»-Patienten ausserhalb randomisierter klinischer Studien legen sogar nahe, dass die Thromboserate bei DES gegenüber BMS erhöht sein könnte [15, 16]. Dieses Editorial fasst die pathophysiologischen Mechanismen der Stent-Thrombose sowie die gegenwärtig vorhandenen klinischen Daten zusammen.

Pathophysiologie der Stent-Thrombose

Stents stellen Fremdkörper im Gefässbett dar, welche als solche die Aggregation von Plättchen und die Aktivierung der Gerinnungskaskade induzieren. Darüber hinaus führt die Stent-Implantation zu einer ausgeprägten Verletzung der Gefässwand, welche zur Freilegung von thrombogenem Material der Subintima und Media (inklusive Plaque) führt. In Anbetracht dessen ist eine solche Intervention nur mit wirksamen pharmakologischen Plättchenhemmern möglich. Mehrere Wochen nach Implantation von BMS sind die Läsionen in der Regel mit Endothel bekleidet [9], weshalb zumeist zu diesem Zeitpunkt die duale Plättchenhemmung sistiert wird. Trotzdem kommt es bei einigen Patienten zur Entwicklung von Stent-Thrombosen, sowohl während als auch nach Absetzen der plättchenhemmenden Therapie.

Eine Reihe von Faktoren scheinen an der Entwicklung von Stent-Thrombosen beteiligt zu sein:

Korrespondenz:
Prof. Dr. Thomas F. Lüscher
Klinik für Kardiologie
UniversitätsSpital
Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich
E-Mail: karlue@usz.unizh.ch

Dr. Steffel und Prof. Tanner haben keinen Interessenkonflikt. Dr. Eberli und Prof. Lüscher haben Forschungsunterstützung von Biotronik, Cordis und Medtronic erhalten.

Eingriffs-bezogene Aspekte

Ein kleineres Lumen nach Stent-Implantation (z.B. durch Stent-Malaposition und/oder Unterexpansion), Implantation längerer Stents, persistierend langsamer Blutfluss in den Koronarien nach Implantation sowie koronare Dissektionen sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Stent-Thrombosen assoziiert [17]. Ähnlich erscheinen die Implantation längerer Stents, Stent-Unterexpansion sowie residuelle Gefäßstenosen zu einem erhöhten Thromboserisiko in DES zu prädisponieren [19, 20]. Diese Faktoren sind, da durch den Operateur direkt beeinflussbar, von entscheidender Bedeutung; sie scheinen jedoch im wesentlichen zwischen BMS und DES nicht zu differieren.

Patient- bzw. läsionbezogene Faktoren

Verschiedene Komorbiditäten des Patienten erscheinen ebenfalls mit der Entwicklung von Stent-Thrombosen assoziiert, so z.B. Herzinsuffizienz [17], Diabetes mellitus [21], hohes Alter [18] sowie Stent-Implantation im Rahmen eines akuten Infarktes [19]. Letzteres könnte mit dem ausgeprägten lokalen pro-inflammatorischen Zustand des entsprechenden Gefäßes zusammenhängen, welcher sowohl zu einer erhöhten Plättchenreaktivität als auch zu einer vermehrten Endothelzellaktivierung führt. In DES scheint ebenfalls die Implantation im Rahmen eines Infarktes, Diabetes mellitus, Nieren- sowie Herzinsuffizienz mit der Entwicklung einer Stent-Thrombose assoziiert zu sein [15, 19, 22, 23]. Des weiteren scheint eine ausgeprägte Verbindung zwischen vorzeitiger Stentierung (oder gar gänzlich fehlender) Plättchenhemmung und Stent-Thrombose zu bestehen [10, 15, 19, 23, 24].

Darüber hinaus werden Thrombosen gehäuft nach Stenting bestimmter Läsionen beobachtet; bei DES gilt dies insbesondere für das Stenting von Bifurkationen sowie von In-stent-Restenosen [15, 22, 23]. Begünstigt durch die äußerst tiefe Restenose-Rate beim Einsatz von DES werden heute darüber hinaus gehäuft multiple und längere Läsionen angegangen [25, 26] als mit BMS, was möglicherweise zu einer Erhöhung der absoluten Komplikationsrate beitragen könnte.

Thrombogenität des Stents

Verschiedene Stent-Materialien scheinen deren Thrombogenität zu erhöhen; in DES scheint insbesondere das Polymer, das zum Beladen der Stents verwendet wird, diesbezüglich eine Rolle zu spielen; tatsächlich wurden bereits mehrere Fälle von Hypersensitivi-

tätsreaktionen in Verbindung mit bestimmten Polymeren beobachtet, in Folge derer es teilweise zur Stent-Thrombosierung kam [27].

Auf der anderen Seite könnten auch die Substanzen, die von den Stents eluiert werden, die Thrombogenität des Stents erhöhen. Wir konnten kürzlich zeigen, dass *in vitro* sowohl Rapamycin (verwendet auf Cypher®-Stents) als auch Paclitaxel (verwendet auf Taxus®-Stents) die endotheliale Expression auf Gewebefaktor (tissue factor [TF]), einem Schlüsselenzym der Gerinnungskaskade, erhöht [28–30]. Rapamycin und Paclitaxel werden für DES verwendet, da sie die Migration und Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen durch spezifische Interaktion mit bestimmten Zellzyklusregulatoren hemmen. Auf subzellulärer Ebene hemmt Rapamycin das «mammalian target of rapamycin» (mTOR), was zu einer Steigerung der endothelialen TF-Expression führt [28, 30]. Paclitaxel aktiviert die «c-jun NH₂-terminal kinase» (JNK), ein Mediator der TF-Induktion in Endothelzellen und Monozyten [30, 31], was ebenfalls zu einer Induktion der endothelialen TF-Expression führt [29]. Diese Studien zeigen, dass sowohl Rapamycin als auch Paclitaxel zu einem lokal erhöhten prothrombotischen Zustand führen könnten. Zwar korrelieren die in den Studien verwendeten Rapamycin- bzw. Paclitaxel-Konzentrationen gut mit Werten, welche *in vivo* gemessen werden konnten [28–30]; aber inwiefern diese Phänomene wirklich klinische Relevanz besitzen ist zurzeit ungewiss und bedarf weiterer Studien.

Eingeschränkte Reendothelialisierung

Nach Gefäßverletzung und Stent-Implantation kommt es sukzessive zur Reendothelialisierung des betroffenen Gefäßsegments. *In vitro* inhibieren sowohl Rapamycin als auch Paclitaxel nicht nur die Migration und Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen (s.o.), sondern auch von Endothelzellen, was zu einer Verzögerung der Reendothelialisierung führt. Darüber hinaus könnten vom Knochenmark stammende endotheliale Vorläuferzellen ebenfalls am Vorgang der Reendothelialisierung beteiligt sein [32, 33]; interessanterweise beeinträchtigt Rapamycin die Proliferation, Migration, Differenzierung sowie den «homing»-Mechanismus endothelialer Vorläuferzellen [34, 35], was wiederum zu einer Erhöhung der Stent-Thrombogenität führen könnte.

In einer Autopsiestudie konnte gezeigt werden, dass das Endothel nach DES-Implantation verglichen mit BMS deutlich verzögert

heilt; so fanden sich in 14 von 23 DES-Patienten Hinweise für eine Stent-Thrombose, und 13 der 14 Patienten starben an einer kardialen Ursache [9]. In einer angioskopischen Studie konnten in vivo grosse Variationen bezüglich der Reendothelialisierung nach DES gezeigt werden; während bei manchen Patienten nach mehreren Wochen bereits eine komplette Reendothelialisierung stattgefunden hatte, zeigten andere eine geringere oder keine Endothelialisierung [36].

Klinische Studien

Das Auftreten subakuter (<30 Tage nach Implantation) oder später (>30 Tage nach Implantation) Stent-Thrombosen ist in der Literatur zahlreich dokumentiert [10, 37, 38]. Speziell in DES scheint das Auftreten von Stent-Thrombosen in Zusammenhang mit der Aufhebung der pharmakologischen Plättchenhemmung in Verbindung zu stehen [10, 38]. So war beispielsweise auch in der BASKET-LATE-Studie die Nebenwirkungsrate in DES verglichen mit BMS lediglich nach 6 Monate erhöht (als Clopidogrel abgesetzt wurde), hingegen in den ersten 6 Monaten tiefer in DES. Die wahre Inzidenz der Stent-Thrombosen wird aber möglicherweise in Studien unterschätzt, so dass die eigentliche Stent-Thromboserate in «real world»-Patienten höher liegen könnte [15, 16].

In Anbetracht des relativ seltenen Auftretens der Stent-Thrombose mit folglich niedrigen Fallzahlen wurden Metaanalysen durchgeführt. Die Interpretation von Metaanalysen ist durch ihren retrospektiven Charakter, den selektiven Gebrauch von Endpunkten sowie dem Verwenden häufig inkompletter Datensätze limitiert; sie stellen jedoch wertvolle hypothesengenerierende Methoden dar, insbesondere zur Abschätzung seltener Ereignisse wie Stent-Thrombosen. In einer Analyse von 10 randomisierten Studien konnte kein erhöhtes Risiko von Stent-Thrombosen in DES verglichen mit BMS festgestellt werden [12]. Zwei Metaanalysen, welche separate Sirolimus- bzw. Paclitaxel-eluierende Stents mit BMS verglichen, fanden kein erhöhtes Thromboserisiko mit DES [13, 14]. Kürzlich sorgten zwei weitere Metaanalysen für Aufsehen: Bei über 8000 Patienten konnte eine beachtliche Thromboserate von 2,9% nach DES-Implantation festgestellt werden, welche sich in einer Rate von 1,3 pro 100 Patientenjahre niederschlug [39]. Die Tatsache, dass keine Patienten mit BMS eingeschlossen wurden, macht

einen Vergleich DES *vs* BMS allerdings unmöglich.

Doch auch die ersten drei genannten Metaanalysen sind in ihrer Aussagekraft limitiert, nicht zuletzt, da in ihnen definitionsgemäss keine Todesfälle ausserhalb des Krankenhauses eingeschlossen wurden, wenn diese nicht die vorgeschriebenen (zumeist angiographischen) Kriterien der Stent-Thrombose erfüllten – eine Analyseform, die die «wahre» Inzidenz der Stent-Thrombose potentiell unterschätzt. In einer kürzlich vorgestellten Metaanalyse wurden daher sowohl die Gesamtmortalität als auch Q-Zacken-Infarkte als «kumulative Inklusiv-Endpunkte», welche potentiell einer Stent-Thrombose entsprechen, eingeschlossen. Mit diesen Kriterien betrug die kumulative Inzidenz von Tod oder Infarkt zum letzten Zeitpunkt, an dem ein Follow-up erhältlich war, nach Sirolimus-Stent- *vs* BMS-Implantation 6,3% *vs* 3,9% bzw. nach Paclitaxel-Stent- *vs* BMS-Implantation 2,6% *vs* 2,3% [11]. Bei einer solchen «inklusive Endpunkt-Analyse» besteht die Gefahr, die «wahre» Inzidenz der Stent-Thrombose zu überschätzen, nicht zuletzt, da unabhängig von der initial gestenteten Region neue Gefässverschlüsse oder plötzliche Todesfälle fälschlicherweise als Stent-Thrombose eingeschlossen werden.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die Pathogenese der Stent-Thrombose, einer der meist gefürchteten Komplikationen der Koronarintervention, ist weiterhin nicht vollständig geklärt. Verschiedene Faktoren scheinen für Stent-Thrombosen verantwortlich zu sein, z.B. eingriffsbezogene Aspekte, patientenbezogene Faktoren sowie die Läsion selbst. Bei DES scheinen die biologischen Eigenschaften der eluierten Substanzen potentiell die Stent-Thrombogenität zu erhöhen, z.B. durch Induktion von «tissue factor» oder durch die Beeinträchtigung der Stent-Reendothelialisierung. Die gegenwärtigen klinischen Daten aus grossen Registern bzw. Metaanalysen randomisierter Studien erlauben keine endgültige Interpretation des Thromboserisikos von DES verglichen mit BMS.

Die gegenwärtige Datenlage erlaubt daher folgende Schlussfolgerungen bzw. Empfehlungen:

- Obwohl kürzlich präsentierte Studien ein deutlich erhöhtes Thrombose-Risiko mit DES implizieren, erscheinen vorzeitige Schlüsse oder gar therapeutische Konse-

quenzen zum momentanen Zeitpunkt nicht angebracht [40]. Gleichfalls voreilig erscheint der Wechsel von Erst- auf die als weniger thrombogen angepriesenen Zweit-Generation-DES, da entsprechende harte Daten bezüglich dem Risiko für Stent-Thrombosen hierfür ebenfalls fehlen.

- In Anbetracht der Tatsache, dass eine vorzeitige Terminierung der plättchenhemmenden Therapie mit einem deutlichen Risiko für späte Stent-Thrombosen nach DES vergesellschaftet ist, stellt sich die Frage, ob eine längerfristige, ggf. über 2–3 Jahre dauernde doppelte Plättchenhemmung sinnvoll wäre. Dabei ist das erhöhte Blutungsrisiko gegenüber dem Nutzen einer verminderten Stent-Thromboserate 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 ein Jahr [41], in der CHARISMA-Studie erhöhte die doppelte Plättchenhemmung über 28 Monate die tödlichen Blutungen um 0,1%, die schweren Blutungen um 0,4% und die mittelschweren Blutungen um 0,8% [42]. Ob bei einer erwarteten Spätthromboserate von ungefähr 0,6% pro Jahr [39] eine doppelte Plättchenaggregationshemmung bei allen Patienten über mehrere Jahre von Nutzen ist, muss daher zuerst in einer grossen Studie geprüft werden. Allerdings erscheint eine langfristige doppelte Plättchenhemmung sinnvoll bei Patienten, die bereits eine Stent-Thrombose durchgemacht haben oder die eine bekannte erhöhte Thrombogenität haben. Gegebenenfalls können auch weitere blutungsrisikoharabsetzende Konzepte angewandt werden, wie Verzicht auf nichtsteroidale Antiphlogistika und gleichzeitige Verabreichung eines Protonenpumpenblockers [43].
- Schliesslich zeigt die gegenwärtige Verunsicherung klar die Notwendigkeit für weitere gross angelegte, nicht-industriege-sponsorte Studien auf, um die «wahre» Inzidenz der DES-Thrombosen zu untersuchen; zusätzlich erscheint die Weiterführung grosser Patientenregister unabdingbar, um das Auftreten, die Prädiktoren sowie die pathophysiologischen Mechanismen dieser insgesamt seltenen, jedoch nicht selten tödlich verlaufenden Komplikationen weiter zu untersuchen.

Referenzen

- 1 Chambless L, Keil U, Dobson A, Mahonen M, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985–1990. Multinational MONITORING of Trends and Determinants in CARDIOVASCULAR Disease. *Circulation*. 1997;96:3849–59.
- 2 Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24: 28–66.
- 3 Horlitz M, Sigwart U, Niebauer J. Fighting restenosis after coronary angioplasty: contemporary and future treatment options. *Int J Cardiol*. 2002;83:199–205.
- 4 Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:489–95.
- 5 Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1994;331:496–501.
- 6 Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 2006;354:483–95.
- 7 Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*. 2000;102:624–9.
- 8 Wenaweser P, Rey C, Eberli FR, Togni M, Tuller D, Locher S, 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.
- 9 Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:193–202.
- 10 McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004;364:1519–21.
- 11 Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Safety of drug-eluting stents: a meta-analysis of 1st generation DES programs. Abstract. Presented at the European Society of Cardiology Meeting, Barcelona, 2006.
- 12 Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabate M, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:954–9.
- 13 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;45:941–6.
- 14 Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Bhatt DL. 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.
- 15 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;293:2126–30.
- 16 Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:2088–92.

- 17 Moussa I, Di Mario C, Reimers B, Akiyama T, Tobis J, Colombo A. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:6–12.
- 18 Schuhlen H, Kastrati A, Dirschinger J, Hausleiter J, Elezi S, Wehinger A, et al. Intracoronary stenting and risk for major adverse cardiac events during the first month. *Circulation.* 1998;98:104–111.
- 19 Park DW, Park SW, Park KH, Lee BK, Kim YH, Lee CW. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol.* 2006;98:352–6.
- 20 Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Yang YM, Moussa I, Weisz G, et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:995–8.
- 21 Silva JA, Ramee SR, White CJ, Collins TJ, Jenkins JS, Nunez E, et al. Primary stenting in acute myocardial infarction: influence of diabetes mellitus in angiographic results and clinical outcome. *Am Heart J.* 1999;138:446–55.
- 22 Ong AT, Hoye A, Aoki J, van Mieghem CA, Rodriguez Granillo GA, Sonnenschein K, et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:947–53.
- 23 Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation.* 2006;113:1108–13.
- 24 Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation.* 2006;113:2803–9.
- 25 Rodriguez-Granillo GA, Valgimigli M, Garcia-Garcia HM, Ong AT, Aoki J, van Mieghem CA, et al. One-year clinical outcome after coronary stenting of very small vessels using 2.25 mm sirolimus- and paclitaxel-eluting stents: a comparison between the RESEARCH and T-SEARCH registries. *J Invasive Cardiol.* 2005;17:409–12.
- 26 Serruys PW, Ong AT, Morice MC, De Bruyne B, Colombo A, Macaya C, et al. Arterial revascularisation therapies study part II – sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *Euro Intervention.* 2005;1:147–56.
- 27 Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffman JM, Samore MH, Alvarez J, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:175–81.
- 28 Steffel J, Latini RA, Akhmedov A, Zimmermann D, Zimmerling P, Luscher TF, et al. Rapamycin, but not FK-506, increases endothelial tissue factor expression: implications for drug-eluting stent design. *Circulation.* 2005;112:2002–11.
- 29 Stähli BE, Camici GG, Steffel J, Akhmedov A, Shojaati K, Graber M, Luscher TF, et al. Paclitaxel enhances thrombin-induced endothelial tissue factor expression via c-Jun terminal NH2 kinase activation. *Circ Res.* 2006;99:149–55.
- 30 Steffel J, Lüscher TF, Tanner FC. Tissue factor in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2006;113:722–31.
- 31 Steffel J, Hermann M, Greutert H, Gay S, Luscher TF, Ruschitzka F, et al. Celecoxib decreases endothelial tissue factor expression through inhibition of c-Jun terminal NH2 kinase phosphorylation. *Circulation.* 2005;111:1685–9.
- 32 Urao N, Okigaki M, Yamada H, Aadachi Y, Matsuno K, Matsui A, et al. Erythropoietin-mobilized endothelial progenitors enhance reendothelialization via Akt-endothelial nitric oxide synthase activation and prevent neointimal hyperplasia. *Circ Res.* 2006;98:1405–13.
- 33 Griese DP, Ehsan A, Melo LG, Kong D, Zhang L, Mann MJ, et al. Isolation and transplantation of autologous circulating endothelial cells into denuded vessels and prosthetic grafts: implications for cell-based vascular therapy. *Circulation.* 2003;108:2710–5.
- 34 Butzal M, Loges S, Schweizer M, Fischer U, Gehling UM, Hossfeld DK, et al. Rapamycin inhibits proliferation and differentiation of human endothelial progenitor cells in vitro. *Exp Cell Res.* 2004;300:65–71.
- 35 Chen TG, Chen JZ, Wang XX. Effects of rapamycin on number activity and eNOS of endothelial progenitor cells from peripheral blood. *Cell Prolif.* 2006;39:117–25.
- 36 Takano M, Ohba T, Inami S, Seimiya K, Sakai S, Mizuno K. Angioscopic differences in neointimal coverage and in persistence of thrombus between sirolimus-eluting stents and bare metal stents after a 6-month implantation. *Eur Heart J.* 2006;27:2189–95.
- 37 FDA advises physicians of adverse events associated with Cordis Cypher coronary stents. US Food and Drug Administration Public Health Web Notification. October 29th, 2003;T03–71.
- 38 Pfisterer ME, Kaiser CA, Bader F, Brunner-La Rocca HP, Bonetti PO, Buser PT. Late clinical events related to late stent thrombosis after stopping clopidogrel: prospective randomized comparison between drug-eluting versus bare-metal stenting. Program and abstracts from the American College of Cardiology 55th Annual Scientific Session. March 11–14, 2006; Atlanta, Georgia. 2006. Abstract 422–11.
- 39 Wenaweser P, Tsuchida K, Vaina S, Abrecht L, Daemen J, Morger C, et al. Late stent thrombosis following drug-eluting stent implantation: data from a large, two-institutional cohort study. Abstract. Presented at the European Society of Cardiology Meeting, Barcelona, 2006.
- 40 FDA Statement on Coronary Drug-Eluting Stents. Website: <http://www.fda.gov/cdrh/news/091406.html>, accessed October 2nd, 2006.
- 41 Mehta SR, et al. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358:527–33.
- 42 Bhatt DL, et al for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *NEJM.* 2006;354:1706–17.
- 43 Chan F, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *NEJM.* 2005;352:238–44.