

Stephan Windecker, Christoph Kaiser,
Jean-Christophe Stauffer, Marco Roffi,
Giovanni Pedrazzini, Hans Rickli,
Stéphane Cook, Thomas F. Lüscher,
François Mach, Bernhard Meier,
Matthias Pfisterer, Pierre Vogt,
Andres Jaussi (für die Schweizerische
Gesellschaft für Kardiologie)

Nutzen und Risiken von medikamentös beschichteten Stents

Stellungnahme der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie¹

Einleitung

Koronarstents haben seit ihrer Einführung vor mehr als 20 Jahren zu einer erheblichen Verbesserung der Sicherheit und Effizienz perkutaner Koronarinterventionen beigetragen [1, 2]. Daten des NHLBI-II-Registers zeigen beispielsweise, dass die einfache Ballonangioplastie in 6–8% aller Fälle durch einen periprozeduralen Gefässverschluss kompliziert war, welcher seinerseits mit einer Mortalität von 5%, einer Myokardinfarktrate von 40%, und einer notfallmässigen Bypass-Operation von 40% einherging [3]. Koronarstents verhindern äusserst effizient die Entstehung drohender Gefässverschlüsse und haben die Notwendigkeit notfallmässiger aortokoronarer Bypass-Operationen fast vollständig eliminiert [4, 5]. Hingegen fiel die Reduktion der Restenose von unbeschichteten Stents (bare metal stents [BMS]) im Vergleich zur Ballonangioplastie nur moderat aus (30–40prozentige Reduktion), was erneute Revaskularisationseingriffe in immer noch 15–20% aller Prozeduren nötig machte [6]. Medikamentös beschichtete Stents (drug-eluting stents [DES]) der ersten Generation, die antiproliferative Substanzen aus oberflächenadhärenten Polymeren freisetzen, um die Proliferation von glatten Muskelzellen nach Stent-Implantation zu minimieren, haben die Restenose und Notwendigkeit erneuter Revaskularisationseingriffe im Vergleich zu unbeschichteten Stents in fast allen untersuchten Läsionen und Patientenkollektiven um eindruckliche 50–70% reduziert [7–15]. Nicht ganz unerwartet wird dieser therapeutische Nutzen jedoch durch das Auftreten von späten Stent-Thrombosen [16–19] geschmälert. In der folgenden Übersicht werden der Nutzen sowie die Risiken medikamentös beschichteter Stents der ersten Generation (Sirolimus-beschichteter [CYPHER®-] Stent [SES]; Paclitaxel-beschichteter [TAXUS®-] Stent [PES]) hinterfragt und Vorschläge hinsichtlich des sinnvollen Einsatzes dieser potenten Gefässprothesen formuliert.

Nutzen von medikamentös beschichteten Koronarstents

DES reduzieren im Unterschied zu BMS durch Freisetzung von proliferationshemmenden Substanzen wirkungsvoll die neointimale Hyperplasie nach Stent-Implantation [20]. Zahlreiche randomisierte Studien und Metaanalysen in grossen Patientenkollektiven haben wiederholt belegt, dass DES im Vergleich zu BMS zu einer massiven Reduktion der Restenose sowie des Bedarfs erneuter Revaskularisationseingriffe (50–70% relative Risiko-reduktion) führen [7–11, 15]. Entsprechend müssen nur etwa 10 Patienten behandelt werden, um ein klinisches Revaskularisationsereignis zu verhindern.

Die erste systematische Übersichtsarbeit von 11 Studien bei 5103 Patienten mit einem klinischen Verlauf bis zu einem Jahr zeigte eine Reduktion der Restenose von 29,3% auf 8,9% zugunsten SES (Odds Ratio [OR]: 0,18; 95% CI: 0,06–0,40) und von 16,7% auf 8,7% zugunsten PES (OR: 0,47; 95% Konfidenzintervall (CI): 0,25–0,71) im Vergleich zum jeweiligen identischen unbeschichteten Stent [10]. Die Reduktion der Restenose war von einer signifikanten Abnahme erneuter Revaskularisationseingriffe begleitet (SES *vs* BMS: 3,5% *vs* 18,5%; PES *vs* BMS: 3,3% *vs* 12,2%). Dieser Nutzen ist in jüngeren Studien mit längeren Verlaufsintervallen bis zu 5 Jahren bestätigt worden [21, 22]. So belief sich die Rate erneuter Revaskularisationen (Target Lesion Revascularisation [TLR]) auf 7,8% für SES im Vergleich zu 23,6% für BMS (Hazard Ratio [HR] = 0,29; 95% CI: 0,22–0,39; *p* < 0,001) sowie auf 10,1% für PES im Vergleich zu 20,0% für BMS (HR = 0,46; 95% CI: 0,38–0,55; *p* < 0,001). Ähnliche Resultate einer erheblichen und

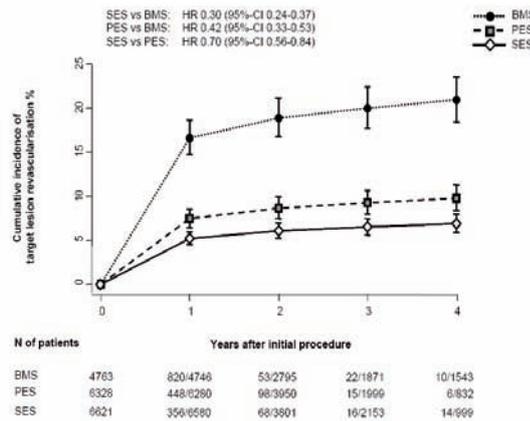
¹ Die französische und italienische Version sind im Internet unter www.kardio.ch/dfe/set_archive.html (Heft 12, 2007) abrufbar.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. S. Windecker
Klinik und Poliklinik für Kardiologie
Universitätsspital Bern
CH-3010 Bern
E-Mail: stephan.windecker@insel.ch

Abbildung 1

Reduktion erneuter Revaskularisationseingriffe von Sirolimus-beschichteten und Paclitaxel-beschichteten Stents im Vergleich zu unbeschichteten Stents im Langzeitverlauf bis 4 Jahre. (Wiedergabe nach [23]; Lancet. 2007;370:937. Stettler C, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare metal stents: a collaborative network meta-analysis. Copyright © 2007, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, Oxford, England.).
 SES = Sirolimus-beschichteter Stent;
 PES = Paclitaxel-beschichteter Stent;
 BMS = unbeschichteter Stent; target lesion revascularisation = Zielgefässrevaskularisation.



hin, dass, obwohl der Nutzen in der Reduktion der Restenose und erneuter Revaskularisationseingriffe während des ersten Jahres nach Stent-Implantation am höchsten ausfällt, die Wirksamkeit bis zu 5 Jahren ohne Hinweise für eine abnehmende Potenz erhalten bleibt [21, 22].

Der nachgewiesene Nutzen der Vermeidung zusätzlicher Revaskularisationseingriffe ist von grosser Bedeutung, da die perkutane Koronarintervention der Herzkranzgefässe bei über 4 Millionen Patienten weltweit und bei bis zu 20 000 Patienten in der Schweiz jährlich zum Einsatz kommt. Während bei BMS eine erneute Revaskularisation bei ungefähr 15% der Patienten notwendig ist, kann dies mit DES der ersten Generation auf etwa 5% reduziert werden. Somit können weltweit jährlich 400 000 und bezogen auf die Schweiz 2000 erneute Eingriffe vermieden werden. Dies führt zu deutlich selteneren Hospitalisationen für erneute Revaskularisationseingriffe und zu einer Einsparung der damit vergesellschafteten Kosten und Komplikationen. So beliefen sich in einem Kollektiv von 9868 Patienten, die in 17% der Fälle mindestens einer erneuten Revaskularisation innerhalb eines Jahres nach perkutaner Koronarintervention bedurften, die Kosten für eine restenosebedingte, erneute Revaskularisation auf US\$ 19 074, was zu Mehrkosten von umgerechnet US\$ 2747 pro initial durchgeführter Koronarintervention führte [24]. Die Kosteneffizienz von DES im Vergleich zu modernen BMS mit dünnen Stent-Streben wurde in der BASKET-Studie beleuchtet und zeigte, dass DES vor allem bei älteren Patienten (>65 Jahre: Mehrzahl der Patienten, die einer PCI unterzogen werden) und solchen mit komplexen Charakteristika (>1 Segment, Stent-Länge >20 mm, kleine Stent-Durchmesser <3,0 mm), kosteneffektiv waren [12].

Darüber beeinträchtigt ein erneuter Revaskularisationsbedarf die Lebensqualität. In einem randomisierten Vergleich zwischen routinemässiger Stent-Implantation und optimaler Ballonangioplastie (OPUS-I-Studie) mit prospektiv erhobenen Lebensqualitätsparametern wiesen Patienten mit Restenose häufiger Angina pectoris (22% vs 17%, p = 0,03), eine grössere Einschränkung der physischen Leistungsfähigkeit (27% vs 21%, p <0,004) sowie eine geringere Lebensqualität (25% vs 21%, p = 0,003) auf [25]. Obwohl der Wiederverengungsprozess von BMS meist nur zu rezidivierenden Symptomen (Angina pectoris) führt, können sich hochgradige Wiederverengungen in 9–19% von Patienten, die mit BMS

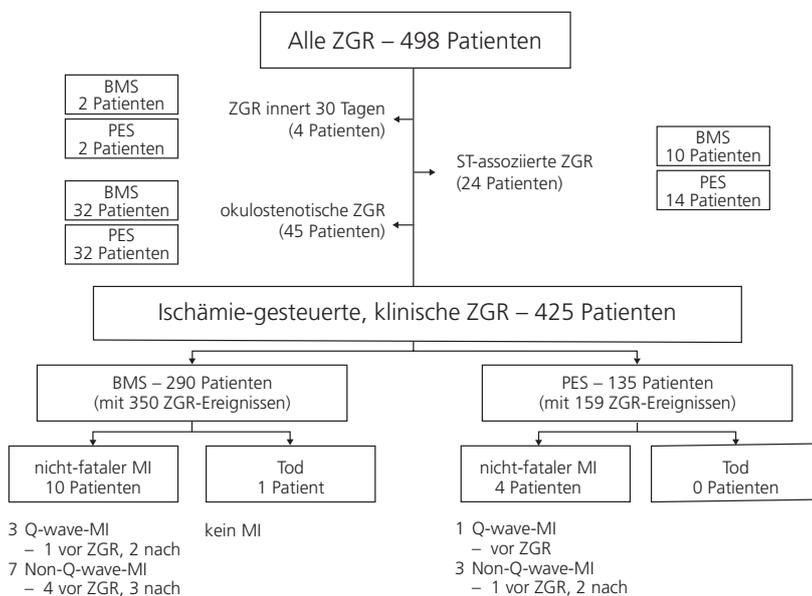


Abbildung 2

Häufigkeit und Komplikationen von erneuten Revaskularisationseingriffen nach Implantation von medikamentös beschichteten und unbeschichteten Stents [28]. Patienten mit unbeschichteten Stents bedürfen häufiger einer erneuten Revaskularisation, die mit einer höheren Mortalität- und Morbidität in der periprozeduralen Periode (innerhalb von 7 Tagen nach dem Eingriff) vergesellschaftet ist (nach [28]).
 SES = Sirolimus-beschichteter Stent; PES = Paclitaxel-beschichteter Stent;
 BMS = unbeschichteter Stent; ZGR = Zielgefässrevaskularisation; MI = Myokordinfarkt.

dauerhaften Senkung des Bedarfs erneuter Revaskularisationseingriffe wurden in der derzeit grössten Metaanalyse bei 18 023 Patienten unter Einschluss aller bisher durchgeführten 38 randomisierten Studien beobachtet. So konnte im Vergleich zum jeweils identischen BMS die Notwendigkeit erneuter Revaskularisationseingriffe um 70% für SES und um 58% für PES reduziert werden (Abb. 1) [23]. Alle Langzeitanalysen weisen ferner darauf

behandelt werden, als Myokardinfarkt und teilweise sogar als ST-Hebungsinfarkt manifestieren [26, 27]. Da DES die Notwendigkeit von Reinterventionen um durchschnittlich 10% reduzieren, liessen sich pro 1000 behandelte Patienten somit theoretisch 1% oder 10 Fälle eines restenosebedingten Myokardinfarkts vermeiden. Des Weiteren sind die durch signifikante Restenosen bedingten Revaskularisationseingriffe mit einem kleinen, aber nicht vernachlässigbaren, periprozeduralen Risiko vergesellschaftet. So zeigte Stone in einem randomisierten Vergleich von PES mit BMS bei 3445 Patienten, dass 290 (16,8%) Patienten mit BMS und 135 (7,9%, $p < 0,001$) Patienten mit PES aufgrund einer klinisch relevanten Restenose erneut revaskularisiert werden mussten, was zu 11 periprozeduralen ischämischen Komplikationen (0,6%) (Tod oder Myokardinfarkt) bei Patienten mit BMS aber nur 4 (0,2%) peri-prozeduralen ischämischen Komplikationen bei Patienten mit PES führte (Abb. 2) [28].

Vereinzelte Beobachtungsstudien weisen auf einen möglichen negativen Zusammenhang von Restenose und Lebenserwartung im Langzeitverlauf (4–10 Jahre) hin [29, 30]. So betrug die Mortalität nach 4 Jahren in einem Kollektiv von 2272 konsekutiven Patienten, die zwischen 1992 und 1996 mit BMS behandelt wurden, 6% bei Patienten ohne Restenose im Vergleich zu 8,8% bei Patienten mit Restenose ($p = 0,02$). Eine multivariate Analyse identifizierte die Restenose als einzigen unabhängigen Mortalitätsprädiktor neben einem erhöhten Lebensalter [30]. Der Langzeitverlauf (10 Jahre) nach Ballonangioplastie bei 603 Diabetikern zeigte ebenfalls eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit, im Vergleich zu solchen ohne, Restenose (Mortalität: 24% ohne Restenose; 35% nichtokklusive Restenosen; 59% okklusive Restenosen, $p < 0,001$), und die okklusive Form der Restenose erwies sich wiederum als unabhängiger Mortalitätsprädiktor in einer multivariaten Analyse. Ein solcher Zusammenhang zwischen Restenose und Lebenserwartung ist in prospektiven, randomisierten Studien bisher nicht beobachtet worden, was möglicherweise auf das typisch niedrige Risikoprofil von in Studien eingeschlossenen Patienten zurückzuführen sein mag.

Zusammenfassend ist der Nutzen von DES zur Verhinderung erneuter Revaskularisationseingriffe unbestritten und wird in entsprechenden Stellungnahmen des Beratungskomitees der amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA) [31] sowie der FDA selbst [32] bestätigt.

Risiken von medikamentös beschichteten Koronarstents

Eine seltene, jedoch folgenschwere Komplikation von BMS wie DES ist die Stent-Thrombose [33]. Es handelt sich dabei um den thrombotischen Verschluss des Implantats mit partieller oder kompletter Unterbindung der Blutzufuhr zum entsprechenden Myokardbereich. Während die Stent-Thrombose in den frühen 1990er Jahren bei den ersten unbeschichteten Koronarstents bei 5–7% von Patienten beobachtet wurde [4, 34], haben Modifikationen in Indikation und Technik der Stent-Implantation sowie der antithrombotischen Behandlung zu einer deutlichen Senkung der Stent-Thrombose rate auf 0,5–2% für DES und BMS im aktuellen klinischen Alltag geführt [19, 35–53]. Tabelle 1 listet die Inzidenz der Stent-Thrombose nach Implantation von DES und BMS in kontemporären Studien auf.

Die Mortalität infolge Stent-Thrombose ist hoch und ähnlich der spontan auftretender Myokardinfarkte. Die Analyse mehrerer, multizentrischer Studien [39] sowie einer monozentrischen Studie von 6053 mit BMS behandelten Patienten [44] ergab jeweils eine Mortalität von 7% nach 30 Tagen in Fällen einer definitiven Stent-Thrombose. Die Mortalität definitiver und wahrscheinlicher Stent-Thrombosen belief sich auf 25% in zwei weiteren Beobachtungsstudien mit BMS [35, 36]. Die Todesrate nach definitiver Stent-Thrombose infolge von DES betrug 9% nach 30 Tagen im Bern-Rotterdam-Register von 8146 Patienten [19] sowie 19% in der Serie von 2974 Patienten des Washington Hospital Center [50]. Die meisten Patienten mit der Diagnose Stent-Thrombose erleiden einen Myokardinfarkt (66–70% der Patienten mit DES [19, 50] und 60–81% der Patienten mit BMS [39, 44]). Zusammenfassend erscheint die Inzidenz von Tod und Myokardinfarkt infolge Stent-Thrombose ähnlich für DES und BMS auszufallen.

Da die gesicherte Diagnose einer Stent-Thrombose den angiographischen Nachweis eines Stent-Verschlusses erfordert und unterschiedliche Studien divergierende Definitionen der Stent-Thrombose verwendeten, hat vor kurzem ein akademisches Forschungskonsortium (ARC) eine einheitliche Definition erarbeitet [54]. Dementsprechend werden *definitive* (Nachweis mittels Angiographie oder Autopsie) von *wahrscheinlichen* (Einschluss des plötzlichen Herztodes bis zu 30 Tage sowie von Herzinfarkten im Territorium des Stents unabhängig vom zeitlichen Auftreten)

Tabelle 1

Inzidenz der Stent-Thrombose (ST) in kontemporären Studien.

A. Unbeschichtete Stents							
Studie	Jahr	Stent-Typ	Population (n)	ST, n (%)	Definition	Thienopyridin	Zeitintervall
Karrillon et al.	1996	BMS	2900	51 (1,8%)	definitiv und wahrscheinlich	Ticlopidin	früh
Moussa et al.	1997	BMS	1001	19 (1,9%)	definitiv und wahrscheinlich	nichts (25%), Ticlopidin (75%)	früh
Schühlen et al.	1998	BMS	2833	65 (2,3%)	definitiv	Ticlopidin (80%), Kumarin (19%), nichts (2%)	früh
De Servi et al.	1999	BMS	939	14 (1,5%)	definitiv	Ticlopidin	früh
Cutlip et al.	2001	BMS	6186	53 (0,9%)	definitiv und wahrscheinlich	Ticlopidin	früh
Serruys et al.	2001	BMS	600	17 (2,8%)	definitiv	Ticlopidin	früh
Heller et al.	2001	BMS	1855	34 (1,8%)	definitiv	Ticlopidin	früh und spät
Orford et al.	2002	BMS	4509	23 (0,5%)	definitiv und wahrscheinlich	Ticlopidin, Clopidogrel	früh
Wang et al.	2002	BMS	1191	20 (1,7%)	definitiv	Ticlopidin	früh und spät
Wenaweser et al.	2005	BMS	6058	95 (1,6%)	definitiv	Ticlopidin, Clopidogrel	früh und spät
Lee		BMS	1597	9 (0,5%)	definitiv	Clopidogrel	früh
	2005	BMS	1415	1 (0,1%)	definitiv	Clopidogrel und Cilostazol	früh
B. Medikamentös beschichtete Stents							
Studie	Jahr	Stent-Typ	Population (n)	ST, n (%)	Definition	Thienopyridin	Zeitintervall
Serruys et al.	1998	HEPACOAT	414	1 (0,2%)	definitiv	Ticlopidin	früh
Mehran et al.	2003	HEPACOAT	200	2 (1,0%)	definitiv und wahrscheinlich	nichts	früh
Ong et al.	2005	SES, PES	2006	20 (1,0%) 31 (1,6%)	definitiv definitiv und wahrscheinlich	Clopidogrel Clopidogrel	früh früh
Iakovou et al.	2005	SES, PES	2229	29 (1,3%)	definitiv, wahrscheinlich und möglich,	Clopidogrel Ticlopidin	früh und spät
Kuchulakanti et al.	2006	SES, PES	2974	38 (1,3%)	definitiv	Clopidogrel	früh und spät
Rodriguez et al.	2006	SES, PES	225	5 (2,2%) 7 (3,1%)	definitiv definitiv und wahrscheinlich	Clopidogrel Clopidogrel	früh, spät und sehr spät
Urban et al.	2006	SES	15 157	126 (0,9%)	definitiv und wahrscheinlich	Clopidogrel	früh und spät
Park et al.	2006	SES, PES	1911	15 (0,8%)	definitiv, wahrscheinlich und möglich	Clopidogrel	früh, spät und sehr spät

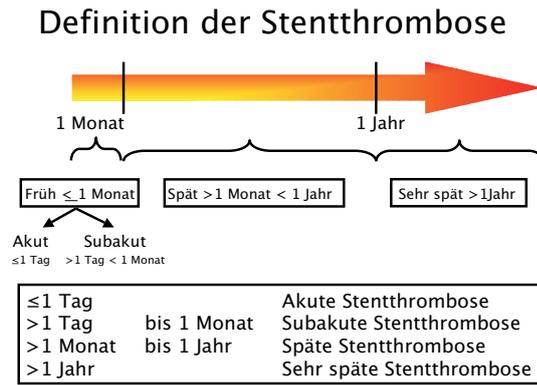
PES = Paclitaxel-beschichteter Stent; SES = Sirolimus-beschichteter Stent; HEPACOAT = Heparin-beschichteter Stent; BMS = unbeschichteter Stent.

und *möglichen* (jeglicher plötzlicher Herztod unabhängig vom zeitlichen Auftreten) Stent-Thrombosen unterschieden [54]. Das akademische Forschungskonsortium (ARC) hat darauf hingewiesen, dass *definitive und wahrscheinliche* Stent-Thrombosen sich am ehesten zur Quantifizierung des Stent-Thrombose-Risikos eignen. Ein weiteres wichtiges Klassifikationsinstrument ist die Einteilung gemäss dem zeitlichen Auftreten nach Stent-Implantation. So werden Stent-Thrombosen, die innerhalb eines Monats auftreten als

früh, solche, die zwischen 1 Monat und 1 Jahr auftreten als *spät*, und diejenigen, die sich mehr als 1 Jahr nach Stent-Implantation ereignen, als *sehr spät* bezeichnet (Abb. 3).

In einer Metaanalyse von 6 Studien mit 2963 Patienten belief sich die Inzidenz der *frühen* Stent-Thrombose auf 0,5% für SES und 0,6% für BMS (Relatives Risiko [RR] = 0,76; 95% CI: 0,30–1,88; p = 0,55) [55]. Ähnliche Resultate zeigten sich in einer Metaanalyse von 5 Studien bei 3513 Patienten, die PES (0,5%) mit BMS verglichen haben (0,6%) (RR = 0,74;

Abbildung 3
Definition der Stent-Thrombose in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten nach Stent-Implantation gemäss ARC [54].



95% CI: 0,31–1,80; p = 0,51) [56].

Obwohl das Phänomen der *späten* Stent-Thrombose (bis 1 Jahr nach Stent-Implantation) bereits bei unbeschichteten Stents beschrieben worden war, wurde es in der Folge weitgehend ignoriert. Vier Beobachtungsstudien bei 9465 Patienten berichteten von *späten* Stent-Thrombosen mit einer Inzidenz bis zu 1% (Abb. 4). Eine Metaanalyse zeigte keine Unterschiede in der Inzidenz von *späten* (bis 1 Jahr) Stent-Thrombosen zwischen DES (0,2% bei 2602 Patienten) und BMS (0,3% bei 2428 Patienten; OR = 0,99; 95% CI: 0,35–2,84; p = 1,00). Zusammenfassend zeigen diese Daten, dass *frühe* (<1 Monat) und *späte* (1 Monat bis 1 Jahr) Stent-Thrombosen mit ähnlicher Häufigkeit bei DES und BMS zu verzeichnen sind.

Abbildung 4
Anteil später Stent-Thrombosen an der Gesamtinzidenz von Stent-Thrombosen mit unbeschichteten Stents [41, 43, 77, 78].

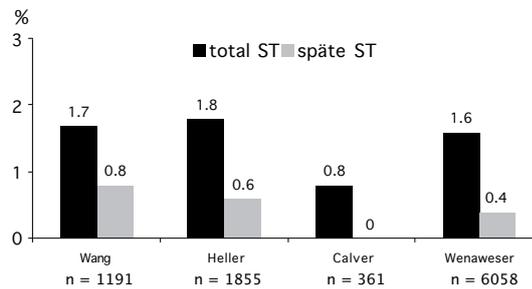
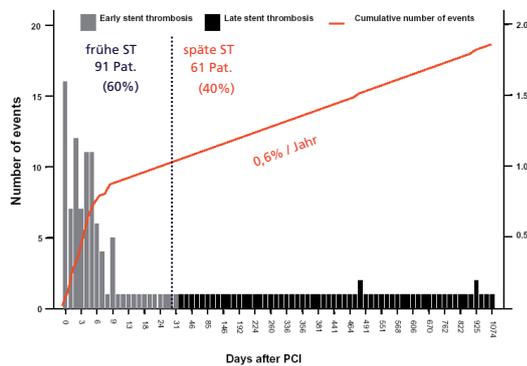


Abbildung 5
Häufigkeit, zeitliche Verteilung und kumulative Inzidenz von Stent-Thrombosen bei 8146 Patienten, die mit medikamentös beschichteten Stents der ersten Generation behandelt wurden. Frühe Stent-Thrombosen (91 Patienten) erscheinen grau, späte Stent-Thrombosen (61 Patienten) schwarz. Die durchgehende Linie zeigt die kumulative Anzahl von Stent-Thrombosen im Langzeitverlauf bis 3 Jahre nach Stent-Implantation. (Wiedergabe nach [19]: Lancet. 2007;369:669. Daemen J, 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. Copyright © 2007, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, Oxford, England.)



Im Gegensatz hierzu erscheinen sehr *späte* (>1 Jahr) Stent-Thrombosen häufiger mit DES als mit BMS aufzutreten. Erste Hinweise ergaben sich im Langzeitverlauf von 826 Patienten der BASKET-LATE-Studie. Obwohl im Verlauf bis 18 Monate keine Unterschiede bezüglich Tod (2,8% vs 2,5%, p = ns) und Myokardinfarkt (6,1% vs 5,3%, p = ns) zu verzeichnen waren, ergab sich hinsichtlich der Rate an Stent-Thrombosen ein für DES ungünstiger Trend (1,4% vs 0,8%, p = ns) [57]. Die Häufigkeit sowie das zeitliche Auftreten definitiver Stent-Thrombosen nach Implantation von SES und PES wurde in der Bern-Rotterdam-Kohortenstudie von 8146 konsekutiven Patienten untersucht [19]. Während die Inzidenz früher (<1 Monat) Stent-Thrombosen (1,1%) mit derjenigen früherer Studien vergleichbar war, zeigte sich im Langzeitverlauf ein kontinuierlich anhaltendes Risiko später Stent-Thrombosen von ungefähr 0,6% pro Jahr ohne Hinweise für eine abnehmende Tendenz bis zu 3 Jahre nach Stent-Implantation (Abb. 5). Die Inzidenz der protokolldefinierten Stent-Thrombose wurde ausführlich in einer Metaanalyse von 5 Studien mit PES (n = 3506 Patienten) untersucht. Während keine Unterschiede in der Gesamtinzidenz von Stent-Thrombosen (1,3% vs 0,9%, p = 0,30) sowie in der Inzidenz von *frühen* und *späten* Stent-Thrombosen zu verzeichnen waren, fand sich eine etwas höhere Rate an *sehr späten* Stent-Thrombosen (0,7 vs 0,2%, p = 0,03) zuungunsten der DES [21]. Ähnliche Resultate ergab ein systematisches Review von 14 Studien mit SES (n = 4958 Patienten). Wiederum war die Globalinzidenz aller Stent-Thrombosen bis zu 5 Jahre ähnlich (SES: 1,4%; BMS: 1,3%, p = 0,75), jedoch wurden etwas mehr sehr *späte* Stent-Thrombosen bei DES verzeichnet (0,3%

Abbildung 6
Prädiktoren für das Auftreten von Stent-Thrombosen nach Implantation von medikamentös beschichteten Stents der ersten Generation.

Variable	Publikation	RR	& 95% CI	HR	P
Frühzeitiger Abbruch der Blutplättchenhemmer	Iakovou 2005	9,0		9,0	<0,001
	Kuchulakanti 2006	4,8		4,8	<0,001
Niereninsuffizienz	Iakovou 2005	6,5		6,5	<0,001
	Kuchulakanti 2006	3,8		3,8	0,02
Bifurkationen	Iakovou 2005	6,4		6,4	<0,001
	Kuchulakanti 2006	4,4		4,4	<0,001
Diabetes	Iakovou 2005	3,7		3,7	0,001
	Urban 2006	2,8		2,8	<0,001
	Daemen 2007	2,0		2,0	<0,05
Akutes Koronarsyndrom	Urban 2006	1,8		1,8	0,01
	Daemen 2007	2,3		2,3	<0,05

Tabelle 2

Inzidenz der Stent-Thrombose gemäss Protokoll- und ARC-Definitionen [58].

Definition	Sirolimus	BMS	p	Paclitaxel	BMS	p
Früh (≤1 Monat)						
Protokoll	0,5%	0,1%		0,5%	0,5%	
ARC definitiv	0,3%	0%		0,4%	0,4%	
ARC definitiv und wahrscheinlich	0,5%	0,3%		0,5%	0,5%	
Spät (>1 Monat <1 Jahr)						
Protokoll	0,1%	0,5%		0,2%	0,1%	
ARC definitiv	0,2%	0,5%		0,3%	0,2%	
ARC definitiv und wahrscheinlich	0,1%	1,0%		0,4%	0,3%	
Sehr spät (>1 Jahr)						
Protokoll	0,6%	0%		0,6%	0,2%	
ARC definitiv	0,7%	0,3%		0,6%	0,5%	
ARC definitiv und wahrscheinlich	0,9%	0,4%		0,9%	0,6%	
Alle Zeitabschnitte						
Protokoll	1,2%	0,6%	0,20	1,3%	0,8%	0,24
ARC definitiv	1,2%	0,8%	0,47	1,3%	1,1%	0,71
ARC definitiv und wahrscheinlich	1,5%	1,7%	0,70	1,8%	1,4%	0,71

us 0,04%, $p = 0,02$) [22]. Die wichtigsten Prädiktoren der Stent-Thrombose mit DES sind in Abbildung 6 zusammengefasst [19, 49, 50, 52].

Es ist hervorzuheben, dass diese Studien primäre Stent-Thrombosen (d.h. ohne interkurrente Revaskularisation) erfasst haben, während sekundäre Stent-Thrombosen nach interkurrenter Revaskularisation aufgrund von Restenosen teilweise zensuriert wurden und somit BMS bevorteilten. Unter Berücksichtigung dieses Sachverhalts und der neu vorgeschlagenen ARC-Stent-Thrombose-Definitionen [54] hat sich eine Arbeit [58] ausschliesslich mit den unterschiedlichen Definitionen der Stent-Thrombose befasst, deren Resultate in Tabelle 2 zusammengefasst sind. In dieser Studie fanden sich keine Hinweise für signifikante Unterschiede in der Gesamtinzidenz der Stent-Thrombose zwischen BMS und DES bei einem Langzeitverlauf bis zu 4 Jahren. Des Weiteren wurde beobachtet, dass Stent-Thrombosen bei BMS etwas häufiger nach interkurrenter Revaskularisation auftraten. Aufgeschlüsselt für die verschiedenen Zeitperioden ist festzuhalten, dass frühe und späte Stent-Thrombosen mit ähnlicher Häufigkeit für BMS und DES zu beobachten sind, während sehr späte Stent-Thrombosen häufiger mit DES zu verzeichnen sind. Interkurrente Revaskularisationen von mit BMS behandelten Patienten ziehen sekundäre Stent-Thrombosen nach sich, die möglicherweise auf die Behandlung mit weiteren Stents (BMS oder DES) bzw. intrakoronare Strahlentherapie zurückzuführen sind.

Sicherheit von medikamentös beschichteten Koronarstents

Aufgrund der oben geschilderten Schwierigkeiten einer einheitlichen Definition der Stent-Thrombose sind zweifelsfreie («harte») klinische ischämische Endpunkte wie Tod und Myokardinfarkt sinnvoller in der Bewertung des globalen Sicherheitsprofils von Stents. Nachfolgend werden daher die Mortalitäts- und Myokardinfarktdaten von Beobachtungsstudien und Metaanalysen prospektiv randomisierter Studien im Langzeitverlauf diskutiert.

Beobachtungsstudien

Eine schwedische Beobachtungsstudie (SCAAR Register) [59] verglich den klinischen Verlauf von 6033 Patienten mit DES und 13 738 Patienten mit BMS. Nach 3 Jahren bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des primären Endpunkts (Tod und Myokardinfarkt) zwischen DES und BMS. In einer Landmark-Analyse ergaben sich jedoch Differenzen im zeitlichen Verlauf mit einem Trend zu weniger Ereignissen mit DES während der ersten 6 Monate nach Stent-Implantation (HR = 0,94; 95% CI: 0,83–1,06), gefolgt von einem höheren Risiko im darauffolgenden Zeitintervall (HR = 1,20; 95% CI: 1,05–1,57). Ausserdem war das Mortalitätsrisiko nach 3 Jahren höher mit DES als mit BMS (RR = 1,18; 95% CI: 1,04–1,35). Allerdings bestanden grosse, hochsignifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen, wie

z.B. in der Inzidenz von Diabetes mellitus, vorangegangenen Revaskularisationen, Anzahl implantierter Stents, Stent-Länge und Stent-Durchmesser.

Das multizentrische, prospektive REAL-Register untersuchte den Verlauf nach elektiver perkutaner Koronarintervention mit DES (n = 3064) und BMS (n = 7565) bei 10 629 konsekutiven Patienten, die zwischen 2002–2005 in einem Einzugsgebiet von 4 Millionen Einwohnern behandelt wurden. Die Mortalität war höher bei BMS im Vergleich zu DES (8,0% vs 5,7%, p = 0,0002). Nach entsprechender Korrektur für Differenzen in wichtigen Patientencharakteristika zeigten sich hingegen keine Unterschiede hinsichtlich Mortalität (DES: 6,8% vs BMS: 7,4%; HR = 0,90; 95% CI: 0,72–1,13; p = 0,35) und kombiniertem Endpunkt Tod und Myokardinfarkt (DES: 10,9% vs BMS: 12,3%; HR = 0,87; 95% CI: 0,73–1,04; p = 0,12) zwischen beiden Stenttypen [60].

Die Western-Denmark-Studie umfasste 12 395 konsekutive Patienten mit 17 152 Läsionen, von welchen 8847 Patienten mit BMS und 3548 Patienten mit DES behandelt wurden. Die Mortalität nach 15 Monaten Verlaufsbeobachtung war höher für BMS im Vergleich zu DES (6,2% vs 4,4%, p < 0,001). Dieser Unterschied verschwand nach entsprechender Korrektur für Differenzen in wichtigen Patientencharakteristika (HR = 0,90; 95% CI: 0,75–1,09; p = 0,29). Hinsichtlich des Endpunkts Myokardinfarkt bestanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Beobachtungsfrist von 15 Monaten (DES: 3,2% vs BMS: 3,0%, p = 0,65), jedoch war die Myokardinfarktrate von Patienten mit DES zwischen 12 Monaten und 15 Monaten etwas höher (0,6% vs 2%; HR = 4,00; 95% CI: 2,06–7,79; p < 0,001) bei allerdings weiten Vertrauensintervallen.

Eine Beobachtungsstudie des Thoraxzentrums in Rotterdam verglich die Mortalität über einen Zeitraum von 3 Jahren nach Stent-Implantation zwischen SES (n = 976), PES (n = 2776) und BMS (n = 2287) und beobachtete eine signifikant niedrigere Mortalität mit SES (HR = 0,71; 95% CI: 0,54–0,92;

p = 0,008) im Vergleich zu PES und BMS [61].

Eine weitere Registerstudie der «Wake Forrest University» verglich den klinischen Verlauf von 1164 Patienten, die mit BMS behandelt wurden, mit demjenigen von 1285 Patienten, die SES erhielten. Eine Analyse der Mortalität (4,9% vs 7,1%, HR = 0,68; 95% CI: 0,49–0,96; p = 0,03) sowie des kombinierten Endpunkts Tod und Myokardinfarkt (7,8% vs 10,7%, p = 0,02) 9 Monate nach Stent-Implantation zeigte bessere Ergebnisse im Patientenkollektiv mit DES [62].

Aufgrund unterschiedlicher Patienten- und Läsionscharakteristika sowie des unkontrollierten Faktors der Selektionsbias durch den behandelnden Arzt in der Stent-Auswahl, sind die widersprüchlichen Resultate dieser Beobachtungsstudien mit Vorbehalt zu interpretieren und dienen eher der Formulierung von Hypothesen für künftige Studien. Ausser dem schwedischen SCAAR-Register wies keine andere Verlaufsbeobachtung auf eine von DES ausgehende erhöhte Mortalität oder Myokardinfarktrate hin.

Metaanalysen randomisierter Studien

Aussagekräftiger in der Analyse der Endpunkte Tod und Myokardinfarkt sind die Resultate randomisierter Studien sowie von Metaanalysen zwischen DES und BMS. Stone und Mitarbeiter untersuchten die Mortalität und Myokardinfarktrate in einer Metaanalyse individueller Patientendaten der randomisierten TAXUS-(I–VI-) Studien, in welchen der Paclitaxel-beschichtete [TAXUS®-] Stent mit dem ansonsten identischen unbeschichteten Stent verglichen wurde. Hinsichtlich Mortalität (PES: 6,1% vs 6,6%; HR = 0,94; 95% CI: 0,70–1,26; p = 0,68) und Myokardinfarkt (PES: 7,0% vs 6,3%; HR = 1,06; 95% CI: 0,81–1,36; p = 0,66) fanden sich im Langzeitverlauf bis zu 4 Jahren zu keinem Zeitpunkt Unterschiede zwischen PES und BMS. In einer Metaanalyse individueller Patientendaten von insgesamt 14 Studien mit 4958 Patienten, in welchen der SES mit dem ansonsten identischen BMS verglichen wurde, fanden sich ebenfalls keine Unterschiede hinsichtlich des Mortalitätsrisikos

Tabelle 3

Mortalität- und Myokardinfarktrate nach Implantation von medikamentös beschichteten und unbeschichteten Stents im Langzeitverlauf bis 5 Jahre.

Endpunkt	Sirolimus n = 2486	BMS n = 2472	p	Paclitaxel n = 1755	BMS n = 1758	p
	Kastrati et al. [22]	Kastrati et al. [22]		Stone et al. [21]	Stone et al. [21]	
Tod	6,0%	5,9%	0,80	6,1%	6,6%	0,68
Tod oder Myokardinfarkt	9,7%	10,2%	0,97	12,4%	11,8%	0,79

Abbildung 7

Resultate einer Netzwerk-Metaanalyse von 38 randomisierten Stent-Studien bei 18 023 Patienten. (Wiedergabe nach [23]: Lancet. 2007;370:937. Stettler C, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. Copyright © 2007, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, Oxford, England.)

A Vergleich der Mortalität nach Implantation von Sirolimus-beschichteten, Paclitaxel-beschichteten, und unbeschichteten Stents im Langzeitverlauf bis 4 Jahre.

B Vergleich des kombinierten Endpunkts Tod oder Myokardinfarkt nach Implantation von Sirolimus-beschichteten, Paclitaxel-beschichteten, und unbeschichteten Stents im Langzeitverlauf bis 4 Jahre.

C Vergleich der Myokardinfarktrate nach Implantation von Sirolimus-beschichteten, Paclitaxel-beschichteten, und unbeschichteten Stents im Langzeitverlauf bis 4 Jahre.

SES = Sirolimus-beschichteter Stent; PES = Paclitaxel-beschichteter Stent; BMS = unbeschichteter Stent.

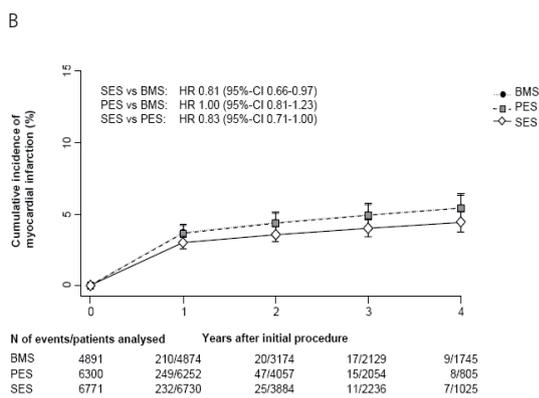
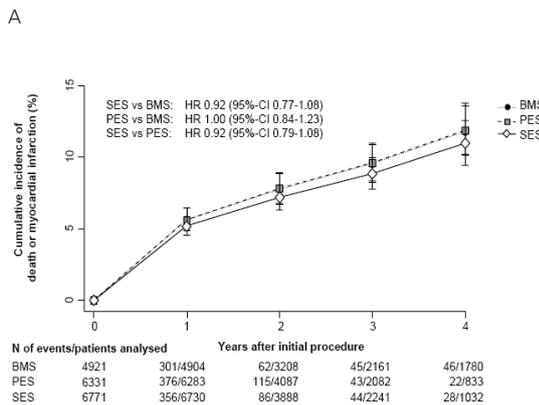
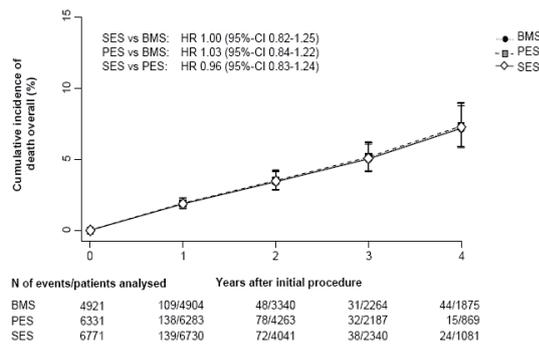
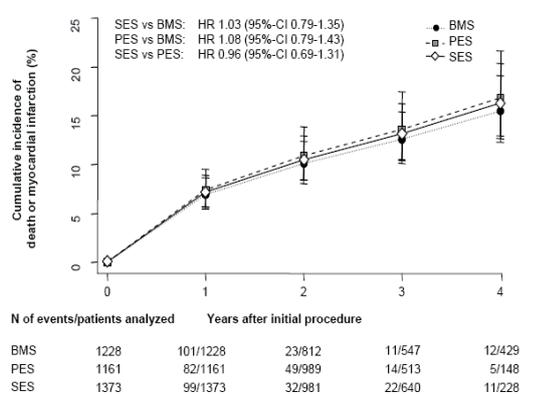


Abbildung 8

Resultate einer Netzwerk-Metaanalyse von 38 randomisierten Stent-Studien bei 3762 Patienten mit Diabetes mellitus. Vergleich des kombinierten Endpunkts Tod oder Myokardinfarkt bei Diabetikern nach Implantation von Sirolimus-beschichteten, Paclitaxel-beschichteten, und unbeschichteten Stents im Langzeitverlauf bis 4 Jahre. (Wiedergabe nach [23]: Lancet. 2007; 370:944. Stettler C, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. Copyright © 2007, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, Oxford, England.)

SES = Sirolimus-beschichteter Stent; PES = Paclitaxel-beschichteter Stent; BMS = unbeschichteter Stent.



(SES: 6,0% vs BMS: 5,9%; HR = 1,03; 95% CI: 0,80–1,30; p = 0,80) und des kombinierten Endpunkts Tod oder Myokardinfarkt (SES: 9,7% vs BMS: 10,2%; HR = 0,97; 95% CI: 0,81–1,16; p = 0,76) (Tab. 3) im Langzeitverlauf bis 5 Jahre.

Eine Netzwerk-Metaanalyse aller bisher durchgeführten randomisierten Studien mit beschichteten Stents der ersten Generation (38 Studien mit 18 023 Patienten) repräsentiert die bisher umfassendste Untersuchung der Sicherheit dieser Gefäßprothesen [23]. Im Langzeitverlauf bis 4 Jahre zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich Mortalität zwischen den Stent-Typen (SES vs BMS: HR = 1,00; 95% CI: 0,82–1,25. PES vs BMS: HR = 1,03; 95% CI: 0,84–1,22. SES vs PES: HR = 0,96; 95% CI: 0,83–1,24) (Abb. 7A, 7B). SES hatten eine etwas geringere Myokardinfarktrate als BMS (HR = 0,81; 95% CI: 0,66–0,97) sowie PES (HR = 0,83; 95% CI: 0,71–1,00) (Abb. 7C). In dieser Arbeit wurde auch eine nach Diabetes stratifizierte Analyse durchgeführt. Diese zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Mortalität (SES vs BMS: HR = 1,24; 95% CI: 0,74–1,87. PES vs BMS: HR = 1,16; 95% CI: 0,78–1,84. SES vs PES: HR = 1,06; 95% CI: 0,76–1,59) und des kombinierten Endpunkts Tod oder Myokardinfarkt (SES vs BMS: HR = 1,03; 95% CI: 0,79–1,35. PES vs BMS: HR = 1,08; 95% CI: 0,79–1,43. SES vs PES: HR = 0,96; 95% CI: 0,69–1,31) (Abb. 8).

Aufgrund dieser Analysen ergeben sich keine Hinweise für eine erhöhte Mortalität mit DES im Vergleich zu BMS. Ferner bestehen keine Unterschiede in der Inzidenz von Myokardinfarkten zwischen PES und BMS, während SES ein etwas niedrigeres Myokardinfarktrisiko aufzuweisen scheinen. Zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung bis 4 Jahre konnte eine Divergenz dieser Resultate beobachtet werden. Zusammenfassend entspricht daher das Sicherheitsprofil von DES der ersten Generation demjenigen von BMS.

Empfehlungen zur Vermeidung von Komplikationen beim Einsatz von medikamentös beschichteten Stents der ersten Generation

Blutplättchenhemmende Therapie

Aufgrund der verzögerten Endothelialisierung bedürfen DES der ersten Generation einer prolongierten dualen Blutplättchenaggregationshemmung. Obwohl die optimale Dauer

einer dualen Blutplättchenaggregationshemmung nicht prospektiv untersucht wurde, empfiehlt ein kürzlich publiziertes Dokument der amerikanischen Gesellschaften für Kardiologie (American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions), Chirurgie (American College of Surgeons), Zahnmedizin (American Dental Association) und Medizin (American College of Physicians) eine Mindestdauer von 12 Monaten nach Einsatz von DES der ersten Generation [63]. Eine darüber hinausgehende Therapie ist Ermessenssache und bedarf einer sorgfältigen Abwägung der Nutzen und Risiken im jeweiligen Fall [64]. Da unabhängig vom Stent-Typ vor allem die vorzeitige Unterbrechung der dualen Blutplättchenaggregationshemmung ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten von Stent-Thrombosen darstellt, ist auf eine gute Kooperation bei der Medikamenteneinnahme durch die Patienten zu achten [65]. Massnahmen wie eine sorgfältige Aufklärung, Patientenkarten mit Information über Dauer und Zweck der dualen Blutplättchenaggregationshemmung, Rehabilitationsprogramme und Beachtung sozioökonomischer Faktoren bei der Beschaffung von Medikamenten sowie das Vermeiden von DES bei wenig kooperativen Patienten können das Risiko von Stent-Thrombosen verringern. Des Weiteren sollten elektive chirurgische Eingriffe mit signifikantem Blutungsrisiko im ersten Jahr nach Stent-Implantation vermieden werden, und ein allfälliges Absetzen der blutplättchenhemmenden Therapie in enger Konsultation zwischen Chirurgen und Kardiologen erfolgen.

Patienten- und Läsionsfaktoren

Die Auswahl geeigneter Patienten für den Einsatz von DES spielt eine wichtige Rolle in der Prävention von Komplikationen. Dementsprechend sollten Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, solche mit geplanten Operationen, Patienten mit bekannter Thienopyridin-Unverträglichkeit oder gastrointestinalen Erkrankungen, die eine Absorption von Thienopyridin-Derivaten verhindern, sowie Patienten, die einer oralen Antikoagulation bedürfen (Vorhofflimmern, mechanische Klappenprothesen, Lungenembolie) nicht mit DES behandelt werden.

Zuweilen erwächst die Notwendigkeit einer Operation nach erfolgter Stent-Implantation. Chirurgische Eingriffe setzen *per se* Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit einem erhöhten Myokardinfarkt-Risiko aus. Nach Implantation eines Koronarstents

[66] wird dieses Risiko durch das Absetzen der blutplättchenhemmenden Therapie [67] sowie durch die stimulierte Blutplättchenaggregation und verminderte Fibrinolyse während der perioperativen Periode besonders akzentuiert. Wenn das Blutungsrisiko als hoch eingestuft wird, sollte, unter Beibehaltung einer Azetylsalicylsäure-Therapie (100 mg pro Tag), Clopidogrel ungefähr 5 Tage vor der Operation sistiert werden und innerhalb von 48 Stunden nach erfolgter Operation mit einer Ladedosis begonnen werden [68]. Es gibt keine Hinweise, dass der zusätzliche Einsatz von Heparin oder Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten hilfreich ist.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von DES muss von Patient zu Patient individualisiert werden. Der Vorteil von DES gegenüber BMS beruht auf der wirkungsvolleren Reduktion der neointimalen Hyperplasie, die vor allem bei kleinem Gefässdurchmesser relevant ist. So zeigte eine angiographische Studie (n = 500 Patienten) keinen Unterschied im Hinblick auf Restenose zwischen SES (10%) und BMS (13%, $p = 0,52$) bei einem angiographischen Referenzdurchmesser von $>2,8$ mm [69]. Eine stratifizierte Analyse der BASKET-Studie nach Gefässgrösse zeigte ebenfalls einen deutlichen Nutzen von DES bei kleinen Gefässen (Stent-Durchmesser $<3,0$ mm) und aortokoronaren Bypassgrafts, während dieser bei grossen Gefässen nicht nachgewiesen werden konnte [70]. Folglich bleiben bei Patienten mit grossen Gefässen und diskreten Läsionen BMS wie auch die alleinige Ballonangioplastie [6, 71] eine wertvolle Alternative zu DES.

Implantationstechnik

Die Resultate mit DES können auch durch die Befolgung technischer Aspekte während der Eingriffe optimiert werden. Da sowohl die Anzahl als auch Länge von Koronarstents (DES wie BMS) das Risiko von Stent-Thrombosen erhöhen [42], ist es sinnvoll, exzessive Stent-Längen sowie überlappende Stents zu vermeiden. Des Weiteren sollte auf eine optimale Stent-Entfaltung mit Apposition der Stent-Streben über die gesamte Stent-Länge vor allem in schwer kalzifizierten Läsionen sowie das Vermeiden residueller Dissektionen geachtet werden [72]. Da die Crush-Technik bei der Behandlung von Bifurkationen in einer exzessiven Stent-Überlappung resultiert und mit einem erhöhten Stent-Thrombose-Risiko vergesellschaftet ist [73], sollte dem bedarfsgesteuerten Stenting von Seitenästen (nur im Falle von suboptimalen Resultaten) der Vorzug gegeben werden [74]. Obwohl DES im di-

rekten Vergleich mit BMS bei Patienten mit akutem ST-Hebungsmyokardinfarkt kein erhöhtes Risiko hinsichtlich Tod und Myokardinfarkt gezeigt haben [75, 76], bedarf der Nutzen von DES in diesem Patientenkollektiv weiterer Untersuchungen. Meistens ist der Gefäßdurchmesser der Infarktgefäße grösser und das von ihnen versorgte Myokardareal aufgrund der Infarzierung weniger viabel. Zudem wird der Gefäßdurchmesser aufgrund von Vasospasmen und/oder residuellem Thrombus unterschätzt, was das Risiko einer unvollständigen Stent-Apposition im Verlauf begünstigt.

Synthese der Daten

Die derzeit verfügbaren Daten des Vergleichs von DES der ersten Generation und BMS erlauben die folgenden Konklusionen:

- (1.) Im Vergleich zu BMS führen DES zu einer wirkungsvollen Reduktion des Bedarfs an erneuten Revaskularisationseingriffen.
- (2.) Es finden sich keine signifikanten Unterschiede im Risiko von *frühen* und *späten* Stent-Thrombosen. Die Inzidenz von *sehr* *späten* Stentthrombosen (>1 Jahr) erscheint mit DES der ersten Generation etwas höher verglichen mit BMS. Dieses leicht erhöhte Risiko ist jedoch nicht mit einer höheren Todes- oder Myokardinfarkttrate vergesellschaftet. Mögliche Erklärungen hierfür sind, dass die kumulative Inzidenz von Stent-Thrombosen nicht signifikant unterschiedlich ist, dass die Patientenpopulation vergleichender Studien zu klein ist, um einen eventuellen Unterschied nachzuweisen, oder dass sekundäre Stent-Thrombosen nach interkurrenter Revaskularisation etwas häufiger mit BMS auftreten.
- (3.) Bis zu einem Verlauf von 4 Jahren finden sich keine Hinweise für Unterschiede in der Inzidenz von Tod und Myokardinfarkt zwischen DES und BMS.
- (4.) Das leicht erhöhte Risiko von *sehr* *späten* Stent-Thrombosen wird durch den überwiegenden Nutzen in der Reduktion erneuter Revaskularisationseingriffe und der Vermeidung von damit vergesellschafteten Risiken kompensiert.
- (5.) Weitere Untersuchungen des Langzeitverlaufs sowie des Einsatzes bei komplexen Patienten und Läsionen sind notwendig, um das Sicherheitsprofil von DES der ersten und weiterer Generation im klinischen Alltag nachhaltig zu beurteilen.
- (6.) Die Ausführungen dieser Arbeit beziehen sich ausschließlich auf Daten mit DES der ersten Generation und können nicht auf neuere Stent-Generationen übertragen werden.

Literatur

- 1 Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffe F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 1987;316:701–6.
- 2 Windecker S, Meier B. Intervention in coronary artery disease. *Heart.* 2000;83:481–90.
- 3 Detre K, Holubkov R, Kelsey S, Bourassa M, Williams D, Holmes D, Jr., et al. One-year follow-up results of the 1985–1986 National Heart, Lung, and Blood Institute's Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation.* 1989;80:421–48.
- 4 Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, Macander PJ, Dean LS, Baxley WA, et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1992;85:916–27.
- 5 Schomig A, Kastrati A, Mudra H, Blasini R, Schuhlen H, Klauss V, et al. Four-year experience with Palmaz-Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure. *Circulation.* 1994;90:2716–24.
- 6 Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;138:777–86.
- 7 Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346:1773–80.
- 8 Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349:1315–23.
- 9 Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;350:221–31.
- 10 Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet.* 2004;364:583–91.
- 11 Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:1215–23.
- 12 Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Oswald S, Linka A, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet.* 2005;366:921–9.
- 13 Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Juni P, Raber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2005;353:653–62.
- 14 Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C, Guagliumi G, et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295:895–904.
- 15 Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 2006;354:483–95.
- 16 Togni M, Windecker S, Meier B. Treatment of restenosis. *Curr Interv Cardiol Rep.* 2001;3:306–10.
- 17 McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaid T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary

- stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004;364:1519–21.
- 18 Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Borek PP, Mood GR, Bhatt DL. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med*. 2006;119:1056–61.
 - 19 Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, 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.
 - 20 Poon M, Badimon JJ, Fuster V. Overcoming restenosis with sirolimus: from alphabet soup to clinical reality. *Lancet*. 2002;359:619–22.
 - 21 Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007;356:998–1008.
 - 22 Kastrati A, Mehili J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1030–9.
 - 23 Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9591):937–48.
 - 24 Clark MA, Bakhai A, Lacey MJ, Pelletier EM, Cohen DJ. Clinical and economic outcomes of percutaneous coronary interventions in the elderly: an analysis of medicare claims data. *Circulation*. 2004;110:259–64. Epub 2004 Jun 28.
 - 25 Weaver WD, Reisman MA, Griffin JJ, Buller CE, Leimgruber PP, Henry T, et al. Optimum percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with routine stent strategy trial (OPUS-1): a randomised trial. *Lancet*. 2000;355:2199–203.
 - 26 Walters DL, Harding SA, Walsh CR, Wong P, Pomerantsev E, Jang IK. Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol*. 2002;89:491–4.
 - 27 Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J*. 2006;151:1260–4.
 - 28 Stone GW, Ellis SG, Colombo A, Dawkins KD, Grube E, Cutlip DE, et al. Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation*. 2007;115:2842–7.
 - 29 Van Belle E, Ketelers R, Bauters C, Perie M, Abolmaali K, Richard F, 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.
 - 30 Schühlen H, Kastrati A, Mehili J, Hausleiter J, Pache J, Dirschinger J, et al. Restenosis detected by routine angiographic follow-up and late mortality after coronary stent placement. *Am Heart J*. 2004;147:317–22.
 - 31 Maisel WH. Unanswered questions—drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med*. 2007;356:981–4.
 - 32 Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux – the FDA perspective. *N Engl J Med*. 2007;356:984–7. Epub 2007 Feb 12.
 - 33 Windecker S, Meier B. Late coronary stent thrombosis. *Circulation*. 2007;116:1952–65.
 - 34 Foley JB, Brown RI, Penn IM. Thrombosis and restenosis after stenting in failed angioplasty: comparison with elective stenting. *Am Heart J*. 1994;128:12–20.
 - 35 Karrison GJ, Morice MC, Benveniste E, Bunouf P, Aubry P, Cattan S, et al. Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy. 30-day clinical outcome of the French Multicenter Registry. *Circulation*. 1996;94:1519–27.
 - 36 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.
 - 37 Schühlen 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;98:104–11.
 - 38 De Servi S, Repetto S, Klugmann S, Bossi I, Colombo A, Piva R, et al. Stent thrombosis: incidence and related factors in the R.I.S.E. Registry (Registro Impianto Stent Endocoronario). *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999;46:13–8.
 - 39 Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*. 2001;103:1967–71.
 - 40 Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med*. 2001;344:1117–24.
 - 41 Heller LI, Shemwell KC, Hug K. Late stent thrombosis in the absence of prior intracoronary brachytherapy. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;53:23–8.
 - 42 Orford JL, Lennon R, Melby S, Fasseas P, Bell MR, Rihal CS, et al. Frequency and correlates of coronary stent thrombosis in the modern era: analysis of a single center registry. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1567–72.
 - 43 Wang F, Stouffer GA, Waxman S, Uretsky BF. Late coronary stent thrombosis: early vs. late stent thrombosis in the stent era. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;55:142–7.
 - 44 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.
 - 45 Lee SW, Park SW, Hong MK, Kim YH, Lee BK, Song JM, et al. Triple versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting: impact on stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1833–7.
 - 46 Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet*. 1998;352:673–81.
 - 47 Mehran R, Aymong ED, Ashby DT, Fischell T, Whitworth H, Jr., Siegel R, et al. Safety of an aspirin-alone regimen after intracoronary stenting with a heparin-coated stent: final results of the HOPE (HEPACOAT and an Antithrombotic Regimen of Aspirin Alone) study. *Circulation*. 2003;108:1078–83.
 - 48 Ong AT, Hoyer 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.
 - 49 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.
 - 50 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.
 - 51 Rodriguez AE, Mieres J, Fernandez-Pereira C, Vigo CF, Rodriguez-Alemparte M, Berrocal D, et al. Coronary stent thrombosis in the current drug-eluting stent era: insights from the ERACI III trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:205–7.
 - 52 Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J, 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.
 - 53 Park DW, Park SW, Park KH, Lee BK, Kim YH, Lee CW, et al. 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.
 - 54 Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van

- Es GA, et al. Clinical endpoints in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344–51.
- 55 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.
- 56 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.
- 57 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;48:2584–91.
- 58 Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1020–9.
- 59 Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2007;356:1009–19.
- 60 Marzocchi A, Saia F, Piovaccari G, Manari A, Aurier E, Benassi A, et al. Long-term safety and efficacy of drug-eluting stents: two-year results of the REAL (REgistro Angio-Lastiche dell'Emilia Romagna) multicenter registry. *Circulation*. 2007;115:3181–8. Epub 2007 Jun 11.
- 61 Daemen J, et al. Long-term prognosis after implantation of sirolimus-eluting stents, paclitaxel-eluting stents and bare metal stents. *AJC*;in press.
- 62 Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, Baki TT, Gandhi SK, Santos RM, et al. Comparison of drug-eluting versus bare metal stents on later frequency of acute myocardial infarction and death. *Am J Cardiol*. 2007;99:333–8.
- 63 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(6):813–8.
- 64 Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2007;297:159–68.
- 65 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.
- 66 Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, Lennon RJ, Horlocker T, Charnoff NE, 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.
- 67 Biondi-Zoccai GG, 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;27:2667–74.
- 68 Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Kern MJ, King SB, 3rd, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation*. 2006;113:e166–286.
- 69 Pache J, Dibra A, Mehili J, Dirsching J, Schomig A, Kastrati A. Drug-eluting stents compared with thin-strut bare stents for the reduction of restenosis: a prospective, randomized trial. *Eur Heart J*. 2005;26:1262–8.
- 70 Rocca HP, Kaiser C, Pfisterer M. Targeted stent use in clinical practice based on evidence from the BAsel Stent Cost Effectiveness Trial (BASKET). *Eur Heart J*. 2007;28:719–25.
- 71 Meier B. (Active) stents are no panacea, a deja-vu. *Eur Heart J*. 2007;28:653–4.
- 72 Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, et al. Incomplete stent apposition and late stent thrombosis following drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2007;in press.
- 73 Hoye A, Iakovou I, Ge L, van Mieghem CA, Ong AT, Cosgrave J, et al. Long-term outcomes after stenting of bifurcation lesions with the «crush» technique: predictors of an adverse outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1949–58.
- 74 Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, Narbute I, et al. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation*. 2006;114:1955–61.
- 75 Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:1093–104.
- 76 Laarman GJ, Suttrop MJ, Dirksen MT, van Heerebeek L, Kiemeneij F, Slagboom T, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2006;355:1105–13.
- 77 Calver AL, Blows LJ, Harmer S, Dawkins KD, Gray HH, Morgan JH, et al. Clopidogrel for prevention of major cardiac events after coronary stent implantation: 30-day and 6-month results in patients with smaller stents. *Am Heart J*. 2000;140:483–91.
- 78 Wenaweser P, Dorffler-Melly J, Imboden K, Windecker S, Togni M, Meier B, et al. Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1748–52.