

S. Silber

Wann sind Drug-eluting Stents als wirksam zu bezeichnen?

Eine kritische Analyse der aktuellen Datenlage

When are drug-eluting stents effective?

A critical analysis of the presently available data

■ **Summary** The use of drug-eluting stents (DES) has tackled the “Achilles’ heel” of percutaneous coronary interventions (PCI) like no innovation before: the restenosis following initially successful PCI of de novo stenoses. Today, with DES, the pivotal clinical parameter TVF (target vessel failure) is in the upper single-digit range for “standard” lesions and 16% for long lesions.

Numerous studies have assessed the effects of various anti-proliferative and anti-inflammatory substances, like Sirolimus, Tacrolimus, Everolimus, ABT-578,

Biolumus, Paclitaxel, QP2 as well as of other drugs, like Dexamethasone, 17- β -Estradiol, Batimastat, Actinomycin-D, Methotrexat, Angiopeptin, Tyrosinkinase inhibitors, Vincristin, Mitomycin, Cyclosporin, and also the C-myc antisense technology (Resten-NG, AVI-4126). At the time of this analysis, four DES are CE-certified and commercially available in Europe: The Cypher stent, releasing Sirolimus from a polymer (Cordis, J&J), the Taxus stent, releasing Paclitaxel from a polymer (Boston-Scientific), the V-Flex stent, releasing Paclitaxel without a polymer (Cook) and the Dexamet stent, releasing Dexamethasone from a PC coating (Abbott). Since more DES will be CE-certified soon, an increasing challenge vexes interventional cardiologists and health care providers: Which DES should be chosen for routine patient care?

A prerequisite for assessing the efficacy of DES are randomized, controlled trials. Registries, even with strong monitoring, are limited by the known restrictions, comparing data to historical controls. At the time of this analysis, only three drugs had proven their efficacy in 13 randomized studies in 5669 patients: Paclitaxel, Sirolimus and Everolimus, with 3815 patients in Paclitaxel studies, 1748 patients in Sirolimus studies

and 106 patients in Everolimus studies.

For further analysis, it makes sense to divide the primary endpoints into non-clinical and clinical endpoints. Non-clinical primary endpoints are usually angiographic parameters, like the percentage of DS (diameter stenosis, ASPECT, ELUTES), the in-stent LLL (late lumen loss, RAVEL, FUTURE-II), the in-stent MLD (minimal lumen diameter, E-SIRIUS, C-SIRIUS) or, like in TAXUS-II, the IVUS-determined percentage of volume obstruction. Clinical primary endpoints were either MACE (major adverse cardiac events, TAXUS-I, FUTURE-I), TVF (target vessel failure, DELIVER-I, SIRIUS) or TVR (target vessel revascularization, TAXUS-IV und TAXUS-VI). As ASPECT, ELUTES and DELIVER-I have shown, even a statistically significant effect on an angiographic primary endpoint does not necessarily translate into a significant clinical effect, which is completely absent in some such cases.

Since it is not the goal of PCI to improve angiographic parameters but rather to improve patients’ outcome, the choice of DES for routine treatment should be based on the results of randomized controlled studies with a clinical primary endpoint at an

Eingegangen: 24. Oktober 2003
Akzeptiert: 12. Juli 2004

Prof. Dr. med. Sigmund Silber (✉)
F.A.C.C., F.E.S.C.
Kardiologische Praxis und Praxisklinik
Am Isarkanal 36
81379 München, Germany
Tel.: 089/7421 51 30
Fax: 089/7421 51 31
E-Mail: silber@med.de

appropriate time interval. At the present time, these criteria have been met by only the Cypher and the Taxus stents.

■ Key words

Drug-eluting stents – paclitaxel – sirolimus – restenosis – PCI

■ **Zusammenfassung** Der Einsatz Medikamente freisetzender Stents (Drug-eluting Stents, DES) hat wie keine andere Innovation die „Achillesferse“ der perkutanen Koronarintervention (PCI), nämlich die Restenose nach initial erfolgreicher Behandlung von de-novo Stenosen, beeinflusst. Mit den DES liegt heute der harte Parameter TVF (target vessel failure) für „Standard“ de-novo Stenosen im oberen einstelligen Bereich, für lange de-novo Stenosen bei 16%.

In zahlreichen Studien wurde die Wirkung unterschiedlicher antiproliferativer Substanzen, wie Sirolimus, Tacrolimus, Everolimus, ABT-578, Paclitaxel, QP2, sowie andere Substanzen wie Dexamethason, 17- β -Östradiol, Batimastat, Actinomycin-D, Methotrexat, Angiopeptin, Tyrosinkinase-Inhibitoren, Vincristin, Mitomycin, Cyclosporin, sowie die C-myc Antisense-Technologie (Resten-NG, AVI-4126) erprobt. In Europa sind zum Zeitpunkt dieser Analyse vier DES zugelassen und kommerziell erhältlich: Der aus einem Polymer Sirolimus freisetzende Cypher-Stent (Fa. Cordis, J&J), der aus

einem Polymer Paclitaxel freisetzende Taxus-Stent (Fa. Boston-Scientific), der V-Flex-Stent (Paclitaxel ohne Polymer, Fa. Cook) und der aus einer PC-Schicht Dexamethason freisetzende Dexamet-Stent (Fa. Abbott). Da demnächst mit der CE-Zulassung weiterer DES zu rechnen ist, stellt sich für die interventionell Tätigen und die Kostenträger zunehmend die Frage, nach welchen Kriterien man die Wirksamkeit eines DES beurteilen soll.

Voraussetzung für die engere Auswahl von DES sind prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien. Register – auch wenn sie einem noch so strengen Monitoring folgten, sind aufgrund der bekannten Limitationen des Vergleichs mit historischen Patientengruppen nur bedingt aussagekräftig. Bis zum Zeitpunkt dieser Analyse haben lediglich drei Substanzen in 13 randomisierten klinischen Studien an 5669 Patienten einen Wirkungsnachweis erbracht: Paclitaxel, Sirolimus und Everolimus. Insgesamt wurden 3815 Patienten in Paclitaxel-Studien, 1748 Patienten in Sirolimus- und 106 Patienten in Everolimus-Studien untersucht.

Für die weitere Analyse ist es sinnvoll, die primären Endpunkte in nicht-klinische und klinische zu unterteilen. Als nicht-klinische primäre Endpunkte dienen meist angiographische Parameter, wie die prozentuale DS (Diameterste-

nose, ASPECT, ELUTES), der in-Stent LLL (late lumen loss, RAVEL, FUTURE-II), der in-Stent MLD (minimaler Lumendurchmesser, E-SIRIUS, C-SIRIUS) oder wie in TAXUS-II, die mit IVUS gemessene prozentuale Volumenobstruktion. Als klinische primäre Endpunkte wurde entweder MACE (major adverse cardiac events, TAXUS-I, FUTURE-I), TVF (target vessel failure, DELIVER-I, SIRIUS) oder die TVR (target vessel revascularization, TAXUS-IV und TAXUS-VI) gewählt. Wie ASPECT, ELUTES und DELIVER-I gezeigt haben, kann trotz eines statistisch signifikanten Wirkungsnachweises auf einen angiographischen primären Endpunkt die klinische Wirkung nicht signifikant sein oder gar fehlen.

Da es nicht das primäre Ziel der PCI ist, angiographische Parameter zu verbessern, sondern den klinischen Verlauf der Patienten positiv zu beeinflussen, sollte in der Routinebehandlung denjenigen DES der Vorzug gegeben werden, die in einer randomisierten Studie ihre Wirkung auf einen klinischen primären Endpunkt bewiesen haben. Zum jetzigen Zeitpunkt ist das lediglich der Cypher- und der Taxus-Stent.

■ Schlüsselwörter

Medikamente freisetzende Stents – Paclitaxel – Sirolimus – Restenose – PCI

Einleitung

Seit der ersten Vorstellung der RAVEL-Studie [1] anlässlich des Kongresses der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) im September 2001 in Stockholm, stehen die Medikamente freisetzenden Stents (Drug-eluting Stents, DES) im Mittelpunkt des Interesses der interventionellen Koronartherapie. In zahlreichen Studien wurde die Wirkung unterschiedlicher antiproliferativer und antiinflammatorischer Substanzen, wie Sirolimus, Tacrolimus, Everolimus, ABT-578, Paclitaxel, QP2, sowie andere Substanzen

wie Dexamethason, 17- β -Östradiol, Batimastat, Actinomycin-D, Methotrexat, Angiopeptin, Tyrosinkinase-Inhibitoren, Vincristin, Mitomycin, Cyclosporin, sowie die C-myc Antisense-Technologie (Resten-NG, AVI-4126) erprobt [2–14]. Auch Statine, Carvedilol, Abciximab und Trepidil wurden als Medikamente zur Freisetzung aus Stents vorgeschlagen [15–19]. Hierbei diente eine Vielzahl unterschiedlicher Stents als Plattform, auf denen die Wirksubstanzen in Polymerträgern unterschiedlicher chemischer und physikalischer Zusammensetzung eingebracht oder direkt (d.h. ohne Polymerträger) auf den Stents aufgetra-

gen wurden. Kürzlich wurden hierzu Nitinol-Stents, [20], Carbofilm-Stents [21] und andere Stents mit speziellen „Microbehältern“ für die aufzutragenden Medikamente entwickelt [22]. An der Entwicklung biodegradierbarer Stents bzw. biodegradierbarer Polymere für Drug-eluting Stents wird gearbeitet [23, 24].

CE- bzw. FDA-zertifizierte DES ersetzen zunehmend die unbeschichteten, klassischen Edelstahlstents. Für die tägliche Patientenversorgung außerhalb von Studien haben heute die interventionell Tätigen die Möglichkeit, aus mehreren zugelassenen DES auszuwählen. Obwohl zum Wirksamkeitsnachweis vieler DES eine große Zahl von Studien vorliegt, ist es im Einzelfall oft schwierig, den Stellenwert einzelner DES einzuordnen. Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, die aktuelle Datenlage dieser Studien kritisch zu analysieren, insbesondere mit der Fragestellung, wann ein DES als wirksam erachtet werden kann.

Methodik

Die Literatursuche vollständiger Publikationen erfolgte über MEDLINE. Abstracts und hot-line-Vorträge der großen wissenschaftlichen internationalen Symposien (AHA, ACC, ESC, TCT und EURO-PCR) wurden ebenfalls berücksichtigt. In die Analyse aufgenommen wurden nur prospektive, randomisierte, klinische Studien mit einem klar definierten primären Endpunkt. Die beiden randomisierten Studien mit Verschlechterung des klinischen Verlaufs in der DES- im Vergleich zur Kontrollgruppe (SCORE-Studie mit QP2 und ACTION-Studie mit Actinomycin-D) werden nicht näher diskutiert, dies erfolgte bereits in früheren Arbeiten [25–29]. Ebenfalls in der Analyse nicht berücksichtigt wurden größere Register (z. B. CYPHER oder RESEARCH für den Cypher-Stent bzw. WISDOM und MILESTONE-II für den Taxus-Stent) und offene Studien ohne Kontrollgruppe – auch wenn klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien vorlagen (z. B. DELIVER-II). Die Register wurden bereits an anderer Stelle besprochen [30].

Da für die Indikation der DES bei in-Stent Restenose noch keine Ergebnisse randomisierter, kontrollierter Studien vorliegen, kann man die Behandlung der in-Stent Restenosen mit DES als „nicht gesichert“ einstufen. Die folgenden Daten gelten somit nur für de-novo-Stenosen. Zur Erhaltung der Übersichtlichkeit werden die detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien der einzelnen randomisierten Studien nicht genannt. Im wesentlichen galten die „Standard“-Ein- und -Ausschlusskriterien, wie singuläre

de-novo Läsionen in Nativgefäßen zwischen 50 und 99% Stenosedurchmesser unter Ausschluss von akuten oder erst kürzlich abgelaufenen ST-Elevationsinfarkten (instabile Angina war meist erlaubt). Ausgeschlossen waren auch Patienten mit schwer eingeschränkter LV-EF, stark geschlängeltem Zielgefäß, ostialen oder Bifurkationsstenosen sowie sichtbarem Thrombus.

Die Ergebnisse zum Wirkungsnachweis der DES wurden in Abhängigkeit vom primären Endpunkt in nicht-klinische (angiographische, IVUS) und klinische (MACE, TLR, TVR, TVF, siehe Diskussion) unterteilt.

Ergebnisse

Bis zum Zeitpunkt dieser Analyse haben lediglich drei Substanzen in 13 randomisierten klinischen Studien an 5669 Patienten einen Wirkungsnachweis erbracht: Paclitaxel, Sirolimus und Everolimus. Insgesamt wurden 3815 Patienten in Paclitaxel-Studien, 1748 Patienten in Sirolimus- und 106 Patienten in Everolimus-Studien untersucht. Tabelle 1 charakterisiert die mit Paclitaxel-freisetzen Stents durchgeführten Studien in Abhängigkeit von der verwendeten Stenttechnologie, Dosisdichte und primärem Endpunkt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit kamen die unterdosierten (und wenig bzw. unwirksamen) Paclitaxel-Gruppen nicht in die weitere Auswertung (die 1,3 µg/mm² Gruppe der ASPECT-Studie [31], und die 0,2 µg/mm², die 0,7 µg/mm², und die 1,4 µg/mm²-Gruppen der ELUTES-Studie [32] sowie die PATENCY-Studie [33] mit 2,0 µg/mm² (ohne Polymer, 50 Patienten, Cook-Logic-PTX-Stent). Die entsprechenden Informationen für die Studien mit Sirolimus und Everolimus freisetzen Stents sind aus Tabelle 2 ersichtlich.

Die wichtigsten Ergebnisse der Studien mit nicht-klinischen Parametern oder 30-Tage MACE als primärem Endpunkt sind in Tabelle 3 aufgeführt: 4 Studien mit Paclitaxel (ASPECT [31], ELUTES [32], TAXUS-I [34], TAXUS-II [35]), 3 Studien mit Sirolimus (RAVEL [1], E-SIRIUS [36], C-SIRIUS [37]) und 2 Studien mit Everolimus (FUTURE-I [38] und II [39]).

Tabelle 4 beschreibt die wichtigsten Ergebnisse der vier kontrollierten Studien mit primärem klinischen 9-Monatsendpunkt: Während Paclitaxel ohne Polymerträger in DELIVER-I [40] trotz eines positiven Trends den primären Endpunkt nicht erreichte, hat Paclitaxel bei Freisetzung aus einem Polymerträger den klinischen Verlauf signifikant verbessert (TAXUS-IV [41] und TAXUS-VI [42, 43]) – sowie

Tab. 1 Wesentliche Charakteristika der prospektiven, randomisierten Studien mit Paclitaxel freisetzenden Stents

| | ASPECT | ELUTES | DELIVER-I | TAXUS-I | TAXUS-II | TAXUS-IV | TAXUS-VI |
|---|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|
| Firma | Cook | Cook | Guidant/Cook | Boston Scientific | Boston Scientific | Boston Scientific | Boston Scientific |
| Stent-Plattform | Supra G™ | VflexPlus™ | Multi-Link Penta™ | NIR™ | NIR™ | Express™ | Express™ |
| Polymerträger | Nein | Nein | Nein | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Coating | Proprietär | Proprietär | Achieve | Translute™ | Translute™ | Translute™ | Translute™ |
| Dosisdichte ($\mu\text{g}/\text{mm}^2$) | 1,3/3,1 | 0,2/0,7 1,4/2,7 | 3,0 | 1,0 (SR) | 1,0 (SR/MR) | 1,0 (SR) | 1,0 (MR) |
| Primärer Endpunkt | Angiographisch | Angiographisch | Klinisch | Klinisch | IVUS | Klinisch | Klinisch |
| Zum Zeitpunkt | 4–6 Monate | 6 Monate | 9 Monate | 1 Monat | 6 Monate | 9 Monate | 9 Monate |
| Prüfparameter für den primären Endpunkt | % Diameter Stenose | % Diameter Stenose | TVF | MACE | % Stent Obstruktionsvolumen | TVR | TVR |

SR=slow release Freisetzung, MR=moderate release Freisetzung; weitere Erklärung der Abkürzungen siehe Text

Tab. 2 Wesentliche Charakteristika der prospektiven, randomisierten Studien mit Sirolimus- oder Everolimus freisetzenden Stents

| | RAVEL | SIRIUS | E- SIRIUS | C-SIRIUS | FUTURE-I | FUTURE-II |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Firma | Cordis/J&J | Cordis/J&J | Cordis/J&J | Cordis/J&J | Guidant/Biosensors | Guidant/Biosensors |
| Substanz | Sirolimus | Sirolimus | Sirolimus | Sirolimus | Everolimus | Everolimus |
| Stent-Plattform | Bx-Velocity | Bx-Velocity | Bx-Velocity | Bx-Velocity | S-Stent | S-Stent |
| Polymerträger | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Coating | Basecoat + Topcoat | Basecoat + Topcoat | Basecoat + Topcoat | Basecoat + Topcoat | PLA (biodegradierbar, kein topcoat) | PLA (biodegradierbar, kein topcoat) |
| Dosisdichte ($\mu\text{g}/\text{mm}^2$) | 1,4 | 1,4 | 1,4 | 1,4 | 197 | 197 |
| Primärer Endpunkt | Angiographisch | Klinisch | Angiographisch | Angiographisch | Klinisch | Angiographisch |
| Zum Zeitpunkt | 6 Monate | 9 Monate | 8 Monate | 8 Monate | 1 Monat | 6 Monate |
| Prüfparameter für den primären Endpunkt | In-stent LLL | TVF | In-stent MLD | In-stent MLD | MACE | LLL |

Erklärung der Abkürzungen siehe Text

das ebenfalls aus einem Polymerträger freigesetzte Sirolimus (SIRIUS [44]).

Diskussion

■ Zur Terminologie von Drug-eluting Stents

Die häufig vorgenommene Gleichstellung der Begriffe „beschichtete Stents“ und „Drug-eluting Stents“ (DES) ist problematisch, da zu den beschichteten Stents auch die sog. passiven Beschichtungen zählen, wie z.B. PTFE, Heparin, Carbon, Phosphorylcholin und Gold. Diese haben bislang keine vorteil-

hafte, in einigen Serien sogar eine schädliche Wirkung gezeigt [5, 6, 45, 46]. Die Einhaltung der internationalen Terminologie „Drug-eluting Stents“ ist aber nicht nur aus wissenschaftlichen Gründen wichtig, sondern auch in Hinblick auf die Verhandlungen mit den Kostenträgern: Gerade in den USA wurde auf die Unterscheidung zwischen „Coated Stents“ und „Drug-eluting Stents“ großer Wert gelegt, denn für die beschichteten („coated“) Stents gibt es kein DRG – wohl aber für die „Drug-eluting Stents“. Das im Rahmen der Krankenhausfallpauschalenverordnung bestehende Zusatzentgelt 44 (OPS-301 Version 2004) spezifiziert in der Legende „Medikamente-freisetzende Koronarstents“.

Tab. 4 Einschlusskriterien in Abhängigkeit von der Koronar Anatomie und wichtigste Ergebnisse der vier prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien zu Drug-eluting Stents mit klinischem Verlauf (9 Monate) als primärem Endpunkt. In DELIVER-I hatte das nicht polymergebundene Paclitaxel den primären Endpunkt (TVF nach 9 Monaten) nicht erreicht (14,5% für den ML-Penta-Kontrollstent, 11,9% für den Achieve-Stent). In TAXUS-IV führte das polymerfreigesetzte Paclitaxel zu einer signifikanten Reduktion des primären Endpunkts (TVR nach 9 Monaten) von 12,0% (Express-Kontrollstent) auf 4,7% (Taxus-Stent). Die niedrige Reangiographie rate von 42,6% in TAXUS-IV war im Protokoll präspezifiziert und spielt für die Aussagekraft keine Rolle, da der primäre Endpunkt klinisch definiert war. In der SIRIUS-Studie reduzierte das polymerfreigesetzte Sirolimus den primären Endpunkt (TVF nach 9 Monaten) signifikant von 21,0% (Bx-Velocity-Kontrollstent) auf 8,6%, (Cypher-Stent). TAXUS-VI, die erste randomisierte, kontrollierte Studie, die speziell lange Stenosen (mindestens 18 mm) untersuchte, erreichte ebenfalls den primären Endpunkt TVR

| | DELIVER-I | | TAXUS-IV | | SIRIUS | | TAXUS-VI | |
|--|------------|-------------------|------------|-------------------|-----------|-------------------|------------|-------------------|
| Substanz | Paclitaxel | | Paclitaxel | | Sirolimus | | Paclitaxel | |
| Polymerträger | Nein | | Ja | | Ja | | Ja | |
| Einschlusskriterium Ref.-Durchm. (mm) | 2,5–4,0 | | 2,5–3,75 | | 2,5–3,5 | | 2,5–3,75 | |
| Einschlusskriterium Stenosenlänge (mm) | <25 | | 10–28 | | 15–30 | | 18–40 | |
| Patientengruppe | Kontrolle | DES | Kontrolle | DES | Kontrolle | DES | Kontrolle | DES |
| Patientenanzahl | 519 | 522 | 652 | 662 | 525 | 533 | 227 | 219 |
| Ref.-Durchmesser (mm) | 2,77 | 2,85 | 2,75 | 2,75 | 2,81 | 2,78 | 2,77 | 2,81 |
| Stenosenlänge (mm) | 11,1 | 11,7 | 13,4 | 13,4 | 14,4 | 14,4 | 20,3 | 20,9 |
| RR (%) im Segment | 22,4 | 16,7 | 26,6 | 7,9 ^a | 36,3 | 8,9 ^a | 35,7 | 12,4 ^a |
| LLL (mm) im Stent | 0,98 | 0,81 ^a | 0,92 | 0,39 ^a | 1,0 | 0,17 ^a | 0,99 | 0,39 ^a |
| TLR (%) | 11,3 | 8,1 | 11,3 | 3,0 ^a | 16,6 | 4,1 ^a | 18,9 | 6,8 ^a |
| TVR (%) | – | – | 12,0 | 4,7 ^a | 19,2 | 6,4 ^a | 19,4 | 9,1 ^a |
| TVF (%) | 14,5 | 11,9 | 14,4 | 7,6 ^a | 21,0 | 8,6 ^a | 22,0 | 16,0 |
| Tod (%) | 1,0 | 1,0 | 1,1 | 1,4 | 0,6 | 0,9 | 0,9 | 0,0 |
| Infarkt (%) | 1,0 | 1,2 | 3,7 | 3,5 | 3,2 | 2,8 | 1,3 | 1,4 |
| MACE 9 Monate (%) | 13,3 | 10,3 | 15,0 | 8,5 ^a | 18,9 | 7,1 ^a | 22,5 | 16,4 |
| Primärer Endpunkt erreicht? | Nein (TVF) | | Ja (TVR) | | Ja (TVF) | | Ja (TVR) | |

Erklärung der Abkürzungen siehe Text; ^a p < 0,05 im Vergleich zur Kontrollgruppe

■ Welche primäre Endpunkte zum Wirkungsnachweis von Drug-eluting Stents?

Nicht-klinische Endpunkte – Quantitative Koronaranalyse (QCA) und IVUS

Bei der quantitativen Analyse der Koronarangiogramme (QCA) werden i. d. Regel folgende Parameter gemessen: der Referenzgefäßdurchmesser (RVD in mm), die Stenosen- bzw. Läsionslänge (LL in mm), der Schweregrad der Stenose als prozentuale Diameterstenose (DS in %), der minimale Lumen-durchmesser (MLD in mm), die „binäre“ Restenose rate (RR in %), der late lumen loss (LLL in mm) und der late lumen loss index (LLLI in %). Wegen der potenziell unterschiedlichen Effekte der Substanzen innerhalb des Stents und an den Stenträndern sollten die angiographischen Parameter DS, MLD, RR, LLL und LLLI jeweils getrennt für den Stentbereich (z. B. in-Stent Restenose) und für das gesamte analysierte Segment (z. B. in-Segment Restenose)

angegeben werden. Heute ist es allgemein üblich, den Stentbereich und zusätzlich die Ränder in einer Länge von ± 5 mm (Peristentbereich) zu analysieren. In manchen Studien wurde allerdings nicht exakt zwischen dem Stentbereich und dem Peristentbereich unterschieden. Die Abkürzung „ISR“ ist daher oft verwirrend, da sie in einigen Studien für die „in-Stent Restenose“, in anderen für die „in-Segment Restenose“ verwendet wurde.

Die *Restenoserate* (RR) basiert auf der willkürlich festgesetzten Grenze einer $\geq 50\%$ Diameterstenose und wird daher mit „ja“ oder „nein“ angegeben („binäre“ oder „dichotome“ Restenoserate). Auch bei Angaben der RR ist auf eine Trennung zwischen in-Stent-RR und in-Segment RR zu achten: so beträgt z. B. die in-Stent RR für den Cypher-Stent in SIRIUS 3,2%, die für die Patienten wichtigere in-Segment RR jedoch 8,9% [44]. Bei Diabetikern war dieser Unterschied in SIRIUS noch bedeutender: in-Stent RR = 8,3%, in-Segment RR = 17,6% [47]. Auch in TAXUS-IV war die in-Segment RR mit 7,9% höher

als die in-Stent RR von 5,5% [41]. In den Tabellen 3 und 4 beziehen sich die Angaben für die RR nur auf die in-Segment RR (soweit separat publiziert).

Die Restenoserate ist ein rein angiographischer Parameter – Rückschlüsse auf die *klinische* Bedeutung der Restenose sind nicht oder nur bedingt möglich: so könnte z.B. paradoxerweise eine Restenoserate von 70% klinisch günstiger sein als eine Restenoserate von 40%, wenn z.B. erstere mit einer DS von 90% und letztere mit einer DS von 55% einhergeht. Aus diesem Grunde wurde der z.T. aber auch verwirrende Begriff der „klinischen Restenoserate“ eingeführt, der in der Regel Ausdruck einer klinisch indizierten („clinically driven“) TLR bzw. TVR (s. u.) ist.

Der *late lumen loss* ist insbesondere in Zusammenhang mit den Drug-eluting Stents in den Mittelpunkt quantitativer Analysen gerückt – da er innerhalb des Stents (zu vernachlässigendes recoil) als Maß für die neointimale Proliferation – und somit indirekt als „IVUS-ähnlicher“ Parameter angesehen werden kann. Ein niedriger in-Stent late lumen loss (LLL) zum Zeitpunkt der angiographischen Verlaufskontrolle reflektiert dabei eine geringe intimale Hyperplasie innerhalb des Stents. Allerdings ist nicht klar, welcher LLL das Optimum darstellt. Ein gewisses Maß an LLL bzw. Gewebeproliferation ist sicher erwünscht, um die Stentstreben zu überdecken. Eine vergleichende Wertung verschiedener Studien allein auf der Basis dieses Parameters – gemäß dem Motto „je weniger LLL, desto besser“ – ist unzureichend. Ein negativer LLL könnte sogar zu einer Malapposition der Stentstreben führen (s. u.).

IVUS (Intrakoronarer Ultraschall, ICUS) wird in Studien meist mit einem automatischen Rückzug von 0,5 mm/s durchgeführt, um das Koronarlumens, den Stent und die Plaquelast bzw. Intimahyperplasie zu vermessen. In TAXUS-II war der primäre Endpunkt die aus der Intimahyperplasie resultierende prozentuale Obstruktion des Koronarlumens (Tab. 1 und 3).

Klinische Endpunkte – MACE, TVR und TVF

Der klassische klinische Verlaufparameter ist MACE (major adverse cardiac events), der eine Summe aus zahlreichen klinischen Einzelparametern darstellt: die „harten“ Endpunkte sind Tod (koronar, kardial, jegliche Ursache) oder Myokardinfarkt (mit oder ohne Q-Zacke bzw. STEMI oder NSTEMI).

Im Gegensatz zu MACE erfordern die Parameter TLR (target lesion revascularization) und TVR (target vessel revascularization) eine erneute Herzkatheteruntersuchung. Wegen der Problematik des Peristentbereiches (s. o.) ist es wichtig, zusätzlich zur TLR immer auch den Parameter TVR zu nennen, da die

ser unabhängig von evtl. Definitionen des Stentrandes ist. Dementsprechend wurden in den Tabellen 3 und 4 beide Parameter (TLR und TVR) aufgeführt. Zum besseren Verständnis ist es sinnvoll, in den Publikationen die Art der TLR bzw. TVR (Re-PCI der Zielläsion bzw. des Zielgefäßes oder Bypass-OP) differenziert darzustellen.

Der Begriff TVF (target vessel failure) beinhaltet die Summe aus harten und zielgefäßbezogenen Parametern, wie z.B. Tod, zielgefäßbezogenes Infarkt-areal, Stentthrombose (auch wenn kein erneuter Herzkatheter durchgeführt wurde!), TLR und TVR (non-TLR TVR). Daher ist jede TVR auch gleichzeitig ein TVF – aber nicht jedes TVF ist eine TVR. Vorteil von TVF ist, dass er auch die koronaren Ereignisse von nicht nachangiographierten und nicht revascularisierten Patienten erfasst (z.B. erneute Angina pectoris mit konservativer Therapie), die den Parametern RR und TVR entgehen.

Was ist das Therapieziel von Drug-eluting Stents?

Primäres Ziel des Einsatzes von Drug-eluting Stents ist es, den klinischen Verlauf der Patienten zu verbessern – ohne das Risiko einer Gefährdung einzugehen. Dies gelingt zwar indirekt über eine Senkung der Restenoserate bzw. des late lumen loss – eine Umkehrung der Logik ist jedoch nicht zulässig: Wie aus den Studien ASPECT, ELUTES und DELIVER-I hervorgeht, können Paclitaxel-freisetzende Stents ohne Polymer durchaus angiographische Parameter wie LLL signifikant verbessern (Tab. 3 und 4) – ohne aber den klinischen Verlauf positiv zu beeinflussen [48]. Prägnant kann man feststellen, dass es nicht unser primäres Ziel ist, Koronarmessungen zu verbessern, sondern klinische Ereignisse zu reduzieren oder zu verhindern.

Die Problematik von sekundären Endpunkten und Untergruppenanalysen

Die Aussagekraft einer klinischen kontrollierten Studie (gemessen an der „power“ und dem „Alpha-Fehler“) hängt von der Patientenzahl ab, die je nach Wahl des primären Endpunkts und der zu erwartenden Wirkung berechnet wird. Dies erklärt, weshalb für Studien mit angiographischen primären Endpunkten z.T. deutlich geringere Patientenzahlen erforderlich sind als für Studien mit klinischen primären Endpunkten (Tab. 3 und 4). Die Aussagen der sekundären Endpunkte und der Untergruppenanalysen sind i. d. Regel – trotz statistisch signifikanter Wirkung – „underpowered“ und dienen bei kritischer Analyse daher lediglich der Hypothesengenerierung für eventuelle Folgestudien. Die verminderte „power“ von Untergruppenanalysen wird auch nicht

erhöht, wenn die Untergruppenanalyse im Studienprotokoll präspezifiziert war. Die Medizin kennt zahlreiche Beispiele für „underpowered“ Rückschlüsse aus sekundären Endpunkten bzw. Untergruppenanalysen, die dann einer prospektiven Prüfung anhand adäquater Patientenzahlen nicht mehr Stand gehalten haben.

■ Welche Substanzen, welche Drug-eluting Stents können empfohlen werden?

Trotz initial ermutigender experimenteller Ergebnisse wurde die Weiterentwicklung einiger Substanzen wieder verlassen, da die klinische Wirkung zu schwach war (z. B. Dexamethason in der STRIDE-Studie [49] oder der Metalloproteinase-Inhibitor Batimastat BB-94 in der BRILLIANT-1-Studie [50]). Aus diesem Grunde wurden einige geplante, randomisierte Folgestudien gestoppt bzw. abgebrochen, wie z. B. EMPEROR für Dexamethason und BRILLIANT-II für Batimastat. Auch die Anti-Sense-Technologie [10, 11] ist klinisch noch nicht ausgereift (AVAIL-Studie). Dagegen ist in die Reihe der vielversprechenden Substanzen das ABT-578 neu hinzugekommen (Sirolimus-Derivat Methyl-Rapamycin), ENDEAVOR-I [51]. Die Ergebnisse der kontrollierten ENDEAVOR-II-Studie (ca. 1200 Patienten mit primärem klinischen Endpunkt) bleiben abzuwarten. Neue Substanzen, wie z. B. Biolimus A9 auf Biosensors' Challenge-Stent werden erprobt, SPIRIT wird Everolimus auf dem Vision-Stent evaluieren.

Zur evidenz-basierten Verbesserung des klinischen Verlaufs können aufgrund der aktuellen Datenlage zum heutigen Zeitpunkt lediglich zwei DES empfohlen werden: der Sirolimus freisetzende Cypher-Stent und der auf dem Express-Stent basierende, Paclitaxel freisetzende Taxus-Stent [52, 53]. Die pharmakologischen und experimentellen Grundlagen für Sirolimus (Rapamycin) und Paclitaxel sind an anderen Stellen ausführlich besprochen [1, 3, 53–57].

Indikationen zum Einsatz von Drug-eluting-Stents

Angst vor juristischen Konsequenzen sollte nicht der Grund sein, DES einzusetzen [58]. Es gibt grundsätzlich zwei unterschiedliche Ansätze, Indikationen für den Einsatz von Innovationen in der Medizin festzulegen: entweder hält man sich strikt an die Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien der jeweiligen Studien, oder es werden Indikationsgebiete aufgrund komplexer Kosten-Nutzenanalysen herausgearbeitet:

In den Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) für perkutane Koronarinterventionen (PCI) wurden für die Evidenzgrade A und B nur solche randomisierte Studien herangezogen,

Tab. 5 Empfehlungen zum Einsatz von Drug-eluting-Stents entsprechend den ESC-Richtlinien [59]. Es gibt drei positive, kontrollierte, randomisierte, adäquat „gepowerte“ Studien mit einem primären klinischen Endpunkt nach einem geeigneten Zeitintervall. Die Haupteinschlusskriterien für SIRIUS, TAXUS-IV und TAXUS-VI waren ähnlich: stabile oder instabile Angina pectoris und/oder dokumentierte Myokardischämie. Der Stenosegrad in nativen Koronargefäßen lag zwischen 50 und $\leq 99\%$. Bezüglich der vorgegebenen Referenzdurchmesser und Stenosenlängen siehe Tabelle 4. Hauptausschlusskriterien waren akuter Myokardinfarkt oder z. n. Myokardinfarkt mit noch erhöhter CK/CK-MB, Bifurkationsstenosen, Ostiumstenosen, ungeschützte Hauptstammstenosen, sichtbare Thromben, starke Schlingelung oder Verkalkung des Zielgefäßes

| Drug-eluting-Stent | Indikation | Empfehlungsgrad | Studien für Grad B |
|--------------------|---|-----------------|--------------------|
| Cypher-Stent | De-novo Stenosen in nativen Koronargefäßen entsprechend den Einschlusskriterien | I B | SIRIUS |
| Taxus-Stent | De-novo Stenosen in nativen Koronargefäßen entsprechend den Einschlusskriterien | I B | TAXUS-IV |
| Taxus-Stent | Lange de-novo Stenosen in nativen Koronargefäßen entsprechend den Einschlusskriterien | I B | TAXUS-VI |

die einen primären klinischen Endpunkt nach einem geeigneten Zeitintervall anhand einer adäquat „gepowerten“ Patientenzahl geprüft haben [59]. Diese hohe Hürde sollte auch eine Motivation darstellen, in Zukunft mehr Studien mit klinischen primären Endpunkten durchzuführen. Entsprechend der Europäischen Definition, die auch im Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zum Einsatz von DES übernommen wurde [30], beträgt der Empfehlungsgrad sowohl für den Cypher-Stent als auch für den Taxus-Stent „I B“ (Tab. 5). Diese Empfehlungen gelten nur für die Einschluss- und Ausschlusskriterien von SIRIUS, TAXUS-IV bzw. TAXUS-VI (Tab. 5).

Alternativ hat in Großbritannien das NHS NICE Institut aufgrund ihrer Kosten-Nutzenanalyse empfohlen, die Cypher- und Taxus-Stents bei Patienten mit symptomatischer KHK einzusetzen, wenn die Zielgefäßgröße unter 3 mm und/oder die Läsionslänge über 15 mm beträgt [60]. Entsprechend diesen Richtlinien sollten DES bei Patienten mit einem Herzinfarkt innerhalb der vorausgegangenen 24 Stunden oder sichtbaren Thromben im Zielgefäß nicht eingesetzt werden.

DES auch in kleine Gefäße?

Kleine Gefäße haben eine besonders hohe Restenoserate [61]. Die Wirkung des Cypher-Stents in SIRIUS und die des Taxus-Stents in TAXUS-IV nach Unter-

Tab. 6 Wirkung von Drug-eluting Stents (DES) in Abhängigkeit von der mittleren Größe des Referenzgefäßes

| | SIRIUS | | | TAXUS-IV | | |
|--------------------|-------------------|--------------------|------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| | Klein ~ 2,3 mm | Mittel ~ 2,8 mm | Groß ~ 3,3 mm | Klein ~ 2,2 mm | Mittel ~ 2,7 mm | Groß ~ 3,3 mm |
| Restenoserate (RR) | | | | | | |
| Kontrolle (%) | 42,9 | 36,5 | 30,2 | 38,5 | 26,5 | 15,7 |
| DES (%) | 18,6 ^a | 6,3 ^a | 1,9 ^a | 10,2 ^a | 6,5 ^a | 7,1 |
| TLR | | | | | | |
| Kontrolle (%) | 20,6 | 18,3 | 12,0 | 15,6 | 10,3 | 7,5 |
| DES (%) | 7,3 ^a | 3,2 ^a | 1,8 ^a | 3,3 ^a | 3,1 ^a | 2,7 ^a |

Abkürzungen siehe Text; ^a p < 0,05 im Vergleich zur Kontrollgruppe

Tab. 7 Wirkung von Drug-eluting Stents (DES) in Abhängigkeit von der Lokalisation der Analyse, d.h. im proximalen oder distalen Läsionssegment bzw. innerhalb des Cypher-(SIRIUS) oder Taxus-(TAXUS-IV) Stents

| | SIRIUS | | | TAXUS-IV | | |
|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Proximal | In-Stent | Distal | Proximal | In-Stent | Distal |
| Restenoserate (RR) | | | | | | |
| Kontrolle (%) | 8,1 | 35,4 | 7,2 | 3,4 | 24,4 | 1,9 |
| DES (%) | 5,8 | 3,2 ^a | 2,0 ^a | 2,7 | 5,5 ^a | 0,7 |
| LLL | | | | | | |
| Kontrolle (%) | 0,33 | 1,0 | 0,24 | 0,27 | 0,92 | 0,17 |
| DES (%) | 0,17 ^a | 0,17 ^a | 0,04 ^a | 0,15 ^a | 0,39 ^a | 0,05 ^a |

^a p < 0,05 im Vergleich zur Kontrollgruppe

teilung in drei Terzilen der Gefäßgröße ist in Tabelle 6 dargestellt.

In TAXUS-VI, der ersten prospektiven, randomisierten Studie mit langen Stenosen als Einschlusskriterium (Tab. 1, 4 und 5) hat der Taxus-Stent die TLR in kleinen Gefäßen (<2,5 mm) von 29,7 auf 5,0% reduziert [42]. In der randomisierten SES-SMART-Studie [62] (Referenzdurchmesser <2,75 mm) konnte der Cypher-Stent die Restenoserate von 53,1 auf 9,8% bei einer mittleren Reduktion des late lumen loss von 0,69 auf 0,16 mm signifikant vermindern. Eine Untergruppenanalyse des RESEARCH-Registers mit Einsatz des 2,25-mm Cypher-Stents (mittlerer Referenzgefäßdurchmesser = 1,88 mm) ergab einen mittleren late loss von 0,07 mm und eine Restenoserate von 10,7% [63]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch im SVELTE-Register für eine mittlere Gefäßgröße von 2,36 mm mit einer in-lesion Restenoserate von 6,3% [64].

Gibt es einen „Randeffekt“?

Ein Medikamente freisetzender Stent kann grundsätzlich nur da wirken, wo er implantiert ist. Daher wird sich auch mit diesen Stents niemals eine maximale Wirksamkeit proximal und distal des Stents erzielen lassen: nach Vorstellung der Ergebnisse der SIRIUS-Studie wurde wegen des „Problems am proximalen Stentende“ (Tab. 7) der Begriff des „Rand-

effektes“ – in Anlehnung an den „edge effect“ der intrakoronaren Brachytherapie verwendet [65, 66]. Streng genommen war dies aber von vornherein nicht richtig, denn in der Brachytherapie versteht man unter „edge effect“ eine Randstenose, die höhergradiger war als die der Kontrollgruppe [67]. In SIRIUS war am proximalen Ende die Restenoserate aber nicht höher als in der Kontrollgruppe, sie war nur nicht signifikant niedriger [68] (Tab. 7). Somit war die Diskussion über einen „edge effect“ des Cypher-Stents von vorn herein ein Missverständnis. Wie aus Tabelle 7 ersichtlich, zeigt auch der Taxus-Stent am proximalen Stentende hinsichtlich der Restenoserate keinen signifikanten Unterschied – bei allerdings besseren Daten für den Kontrollstent. Der empfindlichere Parameter LLL wurde von beiden Stents auch am proximalen Stentende signifikant reduziert (Tab. 7). In E-SIRIUS hat der Cypher-Stent auch am proximalen Stentende zu einer signifikanten Reduktion der Restenose von 8,8 auf 2,1% geführt [36]. Dies wurde z.T. mit einem im Vergleich zur Stenosenlänge längeren gestenteten Segment in Verbindung gebracht: So lag das Verhältnis gesamte gestentete Länge/Stenosenlänge in E-SIRIUS mit 1,7 etwas höher als in SIRIUS mit 1,55. In TAXUS-IV konnte allerdings bei einem Verhältnis von 1,6 das gleiche Phänomen beobachtet werden (Tab. 7). Möglicherweise ist die in SIRIUS und TAXUS-IV beobachtete fehlende Wirkung der Drug-eluting-Stents

Tab. 8 Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus und Wirkung von Drug-eluting Stents (DES) in Abhängigkeit von der antidiabetischen Therapie

| | SIRIUS | | TAXUS-IV | |
|------------------------|-----------|-------------------|-----------|------------------|
| | Kontrolle | DES | Kontrolle | DES |
| Anteil Diabetiker (%) | 28,0 | 25,0 | 25,0 | 23,4 |
| – orale Antidiabetika | 19,6 | 17,9 | 16,7 | 15,7 |
| – insulinpflichtig (%) | 8,4 | 7,1 | 8,3 | 7,7 |
| Restenoserate (%) | | | | |
| Alle Diabetiker | 50,5 | 17,6 ^a | 34,5 | 6,4 ^a |
| Orale Antidiabetika | 50,7 | 12,3 ^a | 29,7 | 5,8 ^a |
| Insulinpflichtig | 50,0 | 35,0 | 42,9 | 7,7 ^a |
| TLR (%) | | | | |
| Alle Diabetiker | 22,9 | 7,2 ^a | 16,0 | 5,2 ^a |
| Orale Antidiabetika | 23,8 | 4,4 ^a | 17,4 | 4,8 ^a |
| Insulinpflichtig | 20,8 | 13,9 | 13,0 | 5,9 |

^a p < 0,05 im Vergleich zur Kontrollgruppe

auf die Restenoserate am proximalen Stentende auf die in den USA übliche Technik der Stentimplantation mit Nachdilatation des proximalen Stentendes mit dem Stentballon zurückzuführen [69]. Dies erklärt wohl auch die im Vergleich zu SIRIUS niedrigeren binären Restenoseraten an den Stentenden in E-SIRIUS und C-SIRIUS mit 2,1% am proximalen und 1,5% am distalen Stentrand bei 3,1% im Stent. Auch in ASPECT und RAVEL waren keine „Randeffekte“ beobachtet worden [70, 71].

Wirken DES auch bei Diabetes mellitus?

Diabetes mellitus ist wesentlicher Risikofaktor für eine Restenose nach Stentimplantation [72]. Bei Gesamtbetrachtung aller mit Diabetes mellitus eingeschlossenen Patienten konnte die TVR sowohl in SIRIUS (von 25,0 auf 10,3%) als auch in TAXUS-IV (von 17,2 auf 7,7%) signifikant gesenkt werden. Die weitere Subgruppenanalyse bei Patienten mit oralen

Antidiabetika bzw. Insulin geht aus Tabelle 8 hervor. Die unterschiedlichen Ergebnisse für Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus (Tab. 8) können möglicherweise auf die kleinen Fallzahlen zurückgeführt werden und benötigen weitere Klärung (FREEDOM-Studie). Allerdings bleibt auch bei Verwendung von Drug-eluting Stents das Problem der Progression von Koronarstenosen bestehen, die 57% der erneuten Koronarinterventionen bei Diabetikern zu Grunde lag [73].

Direktstenting mit Drug-eluting-Stents?

Direktstenting (d.h. ohne Vordehnung) ist beliebt, da es prozedurale Kosten und Zeit einsparen kann. Die Hoffnung, dass diese Technik auch die Restenoserate senkt, hat sich allerdings nicht bestätigt [74]. Daten zum Direktstenting liegen sowohl für den Taxus- als auch für den Cypher-Stent vor: in Taxus-II wurden insgesamt 49 der 536 Patienten ohne Vordehnung gestentet (9,1%) [75], in E-Sirius waren es 92 der 352 (26,1%) Patienten [76]. In beiden Studien war das Direktstenting der Vordehnung nicht unterlegen (Tab. 9), so dass sich evtl. Befürchtungen, das Direktstenting könnte die Medikamentenbeschichtung beschädigen und die Wirksamkeit beeinträchtigen, sowohl für den Taxus- als auch für den Cypher-Stent nicht bewahrheitet haben. Für beide Stents war sogar ein Trend zu besseren Ergebnissen der Direktstenting-Gruppen erkennbar (0% Restenose für Taxus-Direktstenting und 2,4% Restenose für Cypher-Direktstenting, Tab. 9). Dieser Trend könnte aber am ehesten methodisch bedingt sein: in beiden Studien war das Direktstenting nicht randomisiert oder wenigstens stratifiziert, so dass die Operateure möglicherweise „einfachere“ Stenosen (insbesondere nichtkalzifizierte Stenosen) für das Direktstenting auswählten. Die guten Ergebnisse für das Direktstenting mit dem Cypher-Stent wurden erst kürzlich in der nicht randomisierten DIRECT-Studie bestätigt [77].

Tab. 9 Wirkung von Drug-eluting Stents (DES) in Abhängigkeit von der Technik der Stentimplantation in E-SIRIUS (Cypher-Stent, Sirolimus) und in TAXUS-II (Taxus-Stent, Paclitaxel)

| | E-SIRIUS | | | | TAXUS-II | | | |
|----------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|------------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | Direktstenting | | Nach Vordehnung | | Direktstenting | | Nach Vordehnung | |
| | Kontrolle | DES | Kontrolle | DES | Kontrolle | DES | Kontrolle | DES |
| Patientenzahl | n = 47 (26%) | n = 45 (25,7%) | n = 130 | n = 130 | n = 26 (9,6%) | n = 23 (8,6%) | n = 242 | n = 234 |
| Restenose (%) | 37,5 | 2,4 ^a | 44 | 7,2 ^a | 29,9 | 0 ^a | 17,9 | 1,3 ^a |
| Late lumen loss (mm) | 0,80 | 0,14 ^a | 0,81 | 0,21 ^a | 0,80 | 0,33 ^a | 0,77 | 0,28 ^a |

^a p < 0,05 im Vergleich zur Kontrollgruppe

Restenosen nach Drug-eluting Stents

Der ursprünglich durch RAVEL ausgelöste Traum von „Null Restenose“ wurde zwischenzeitlich von der Realität eingeholt [78]: der harte Parameter TVF liegt jetzt bei „Standard“-Stenosen im oberen einstelligen Bereich, und beträgt für lange Stenosen 16% (Tab. 4). Übereinstimmend mit früheren Berichten [79] waren die in-Stent Restenosen in SIRIUS und TAXUS-IV in den Drug-eluting Stentgruppen mit 87% bzw. 63% überwiegend fokal. 7 bis 13% der in-Stent Läsionen waren Gefäßverschlüsse, der Rest diffuse in-Stent Restenosen. Unter Alltagsbedingungen scheinen sich ähnliche Zahlen herauszukristallisieren [80, 81]. Eine häufige Ursache von Restenosen nach Cypher-Stentimplantation ist eine umschriebene Diskontinuität der Stentabdeckung mit entsprechenden pharmakologischen Konsequenzen [82, 83].

Die geeignete Therapie von Restenosen nach Drug-eluting Stents ist derzeit noch unklar: Bei den fokalen Restenosen dürfte zunächst eine einfache Ballondehnung genügen. Ob die diffusen Restenosen bzw. Verschlüsse besser auf die Implantation eines weiteren Drug-eluting Stents oder auf eine intrakoronare Brachytherapie ansprechen, bleibt offen. Die ersten Ergebnisse für eine Behandlung der Cypher in-Stentrestenose mit einem weiteren Cypher-Stent sind bei einer Re-Restenoserate von 43% ernüchternd [84].

Stentthrombosen

Stentthrombosen sind in den Studien bei unterschiedlich langer Gabe von Clopidogrel (2 Monate bei E-SIRIUS, 3 Monate in SIRIUS und 6 Monate in den TAXUS-Studien) nicht als relevantes Problem in Erscheinung getreten: so lag die Rate an Stentthrombosen in DELIVER-I nach einem Jahr in beiden Gruppen bei 0,4%, in SIRIUS innerhalb von 9 Monaten bei 0,4% in der Drug-eluting Stent-Gruppe und bei 0,8% in Kontrollgruppe. In E-SIRIUS traten die beiden subakuten Stentthrombosen (1,1%) mit konsekutivem Infarkt in der Sirolimusgruppe auf, in der Kontrollgruppe kam es in keinem Fall zu einer subakuten oder späten Stentthrombose. In TAXUS-IV kam es innerhalb der 9 Monate zu 0,6% Stentthrombosen in der DES-Gruppe und in 0,8% der Kontrollgruppe. Ob diese guten Ergebnisse auf Alltagsbedingungen übertragbar sind, muss in Registern beobachtet werden, da das Einheilen eines Drug-eluting Stents bis zu 2 Jahren dauern kann und die tierexperimentellen Daten – wenn überhaupt – nur eingeschränkt auf den Menschen übertragbar sind [85]. In Analogie zur Vermeidung später Stentthrombosen nach Brachytherapie [67, 86] kommt der strikten verlängerten (mindestens 6 Monate) Einhaltung der

doppelten Plättchenhemmung (ASS + Clopidogrel) eine entscheidende Bedeutung zu [87].

Malapposition und Aneurysmen

Späte Stentthrombosen könnten durchaus mit einer Malapposition (inkomplettes Anliegen der Stentstreben an der Gefäßwand) in Verbindung gebracht werden. Da in keiner Studie die Malapposition ein primärer Endpunkt war, basieren die Daten auf IVUS-Untergruppenanalysen. Schon in der RAVEL-Studie fiel auf, dass die Häufigkeit einer Malapposition in der Cyphergruppe mit 20% 5-mal höher war als in der Kontrollgruppe (4%). Da leider der IVUS erst bei den Nachkontrollen und nicht schon bei der Stentimplantation durchgeführt wurde, konnte man nicht zwischen einer initialen, persistierenden und einer erworbenen Malapposition unterscheiden. Die Untergruppenanalysen von SIRIUS und TAXUS-IV ergaben nach 9 Monaten im Vergleich zum Zeitpunkt der Stentimplantation die in Tabelle 10 aufgeführten Ergebnisse. Hierbei lag die Rate der späten Malapposition in der Sirolimus-Gruppe in SIRIUS mit 18,8% in der Größenordnung der RAVEL-Studie von 20%. Unabhängig davon scheinen Malappositionen unter Alltagsbedingungen eher selten zu sein und haben sich bislang nicht als klinisches Problem bemerkbar gemacht [88].

Neu aufgetretene Koronaraneurysmen nach Drug-eluting Stents sind sehr selten (0,6% in SIRIUS – 0% in TAXUS-IV) und stellen somit ebenfalls kein klinisches Problem dar [89].

Sind Drug-eluting Stents kostensparend?

Obwohl sowohl die Cypher- als auch die Taxus-Stents schon heute durchaus kosteneffektiv sein können [90, 91], wird sich eine Kostenreduktion im engeren Sinne erst dann überzeugend darstellen las-

Tab. 10 Anteil der Patienten mit IVUS-Diagnose einer Stent-Malapposition in der Untergruppenanalyse von 175 Patienten der SIRIUS-Studie und von 149 Patienten der TAXUS-IV-Studie. Beim Vergleich der IVUS-Daten unmittelbar nach Stentimplantation mit denen der Folgeuntersuchung nach 9 Monaten war eine neu aufgetretene („erworbene“) Malapposition in 9,7% der Patienten nach Cypher-Stentimplantation und in 1,1% der Patienten nach Taxus-Stentimplantation beobachtet worden

| | SIRIUS | | TAXUS-IV | |
|---------------------------------------|-----------|------------------|-----------|-----|
| | Kontrolle | DES | Kontrolle | DES |
| Malapposition bei allen Patienten (%) | 9,2 | 18,8 | 3,0 | 4,0 |
| Erworbene Malapposition (%) | 0 | 9,7 ^a | 2,2 | 1,1 |

^ap < 0,05 im Vergleich zur Kontrollgruppe

sen, wenn koronare Bypassoperationen ersetzt werden [92–95]. Dies gilt insbesondere für chronische Gefäßverschlüsse [96–98], komplexe Bifurkationsstenosen [99], Mehrgefäßerkrankungen mit und ohne Diabetes mellitus [81] und ungeschützte Hauptstammstenosen [100].

Das ARTS-II-Register hat gezeigt, dass die Ergebnisse der Cypher-Stentimplantation mit den Ergeb-

nissen der Bypassoperation aus der ARTS-I-Studie vergleichbar sind [101]. Die Ergebnisse zweier Studien, in denen die Patienten entweder zu einer Bypassoperation oder zu einem Cypher-Stent (FREEDOM-Studie bei Diabetes mellitus) bzw. zu einem Taxus-Stent (SYNTAX-Studie bei Hauptstammstenosen und/oder Mehrgefäßerkrankung) randomisiert werden, gewähren uns weitere Einblicke.

Literatur

- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R (2002) A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 346:1773–1780
- Silber S (2002) Antiproliferativ beschichtete Stents und intrakoronare Brachytherapie: Gemeinsamkeiten und Unterschiede. *Z Kardiol* 91:443–457
- Sousa JE, Serruys PW, Costa MA (2003) New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I. *Circulation* 107:2274–2279
- Sousa JE, Serruys PW, Costa MA (2003) New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part II. *Circulation* 107:2383–2389
- Babapulle MN, Eisenberg MJ (2002) Coated stents for the prevention of restenosis: Part I. *Circulation* 106:2734–2740
- Babapulle MN, Eisenberg MJ (2002) Coated stents for the prevention of restenosis: Part II. *Circulation* 106:2859–2866
- Serruys PW (1995) Long-term effects of angiopeptin treatment in coronary angioplasty: reduction of clinical events but not angiographic restenosis. *Circulation* 92:2759–2760
- Armstrong J, Gunn J, Arnold N, Malik M, Chan KH, Vick T, Stratford P, Cumberland DC, Holt CM (2002) Angiopeptin-eluting stents: observations in human vessels and pig coronary arteries. *J Invasive Cardiol* 14:230–238
- Yamawaki T, Shimokawa H, Kozai T, Miyata K, Higo T, Tanaka E, Egashira K, Shiraishi T, Tamai H, Igaki K, Takeshita A (1998) Intramural delivery of a specific tyrosine kinase inhibitor with biodegradable stent suppresses the restenotic changes of the coronary artery in pigs in vivo. *J Am Coll Cardiol* 32:780–786
- Kipshidze NN, Kim HS, Iversen P, Yazdi HA, Bhargava B, New G, Mehran R, Tio F, Haudenschild C, Dangas G, Stone GW, Iyer S, Roubin GS, Leon MB, Moses JW (2002) Intramural coronary delivery of advanced antisense oligonucleotides reduces neointimal formation in the porcine stent restenosis model. *J Am Coll Cardiol* 39:1686–1691
- Kutryk MJ, Foley DP, van den Brand M, Hamburger JN, van der Giessen WJ, deFeyter PJ, Bruining N, Sabate M, Serruys PW (2002) Local intracoronary administration of antisense oligonucleotide against c-myc for the prevention of in-stent restenosis: results of the randomized investigation by the Thoraxcenter of antisense DNA using local delivery and IVUS after coronary stenting (ITALICS) trial. *J Am Coll Cardiol* 39:281–287
- New G, Moses JW, Roubin GS, Leon MB, Colombo A, Iyer SS, Tio FO, Mehran R, Kipshidze N (2002) Estrogen-eluting, phosphorylcholine-coated stent implantation is associated with reduced neointimal formation but no delay in vascular repair in a porcine coronary model. *Catheter Cardiovasc Interv* 57:266–271
- Huang Y, Salu K, Liu X, Li S, Wang L, Verbeken E, Bosmans J, De Scheerder I (2003) Local stent-mediated methotrexate delivery reduces neointimal hyperplasia in a porcine coronary model. *Am J Cardiol* 92(Suppl 6A):21L
- Abizaid A, Albertal M, Costa MA, Abizaid AS, Staico R, Feres F, Mattos LA, Sousa AG, Moses J, Kipshidze N, Roubin GS, Mehran R, New G, Leon MB, Sousa JE (2004) First human experience with the 17-beta-estradiol-eluting stent: the Estrogen And Stents To Eliminate Restenosis (EASTER) trial. *J Am Coll Cardiol* 43:1118–1121
- Wessely R, Jaschke B, Wegener F, Milz S, Schömig A (2003) Statins are promising compounds for drug coated stents to prevent restenosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 24:(Abstr):426
- Klein N, Mende M, Rother T, Neugebauer A, Pfeiffer D (2003) Tapidil eluting coronary stent: protection from restenosis without cellular toxicity? *Eur Heart J* 24:(Abstr):420
- Kaluza GL, Granada JE, Schulz DG, Raizner AE (2003) Evaluation of vascular effects of simvastatin-eluting stents in porcine coronary arteries at 1 month postimplantation. *Am J Cardiol* 92(Suppl 6A):22L
- Kim W, Jeong MH, Jang YS, Hong YJ, Lee SH, Park OY, Park WS, Kim JH, Kim IS, Choi MJ, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Cho DL, Kang JC (2003) The first clinical experience with a reop-coated coronary stent. *Am J Cardiol* 92(Suppl 6A):182L
- Kim W, Jeong MH, Cha KS, Lee SH, Hong YJ, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Kang JC (2003) Carvedilol-coated coronary stent prevents porcine coronary stent restenosis. *Am J Cardiol* 92(Suppl 6A):181L
- Van Alstine WG, Ragheb AO, Machan LS (2003) One month safety of non-polymeric paclitaxel coated nitinol stents in the porcine Aorta. *Am J Cardiol* 92(Suppl 6A):23L
- Trabattoni D, Antonucci D, Fabbiochi F, Valenti R, Montorsi P, Migliorini A, Lualdi A, Parodi G, Novellini E, Bartorelli AE (2003) First clinical experience with the tacrolimus-eluting janus carbostent in de novo coronary arteries: the jupiter I study. *Am J Cardiol* 92(Suppl 6A):60L
- Finkelstein A, McClean D, Kar S, Takizawa K, Varghese K, Baek N, Park K, Fishbein MC, Makkar R, Litvack F, Eigler NL (2003) Local drug delivery via a coronary stent with programmable release pharmacokinetics. *Circulation* 107:777–784

23. Vogt F, Stein A, Rettemeier G, Krott N, Hoffmann R, Michaeli W, Weber C, Blindt R (2003) A novel biodegradable coronary polymer stent with drug-delivery capacities: paclitaxel-loading inhibits neointimal hyperplasia in a porcine model of coronary restenosis. *EHI* 24:(abstr):426
24. Tsuji T, Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Hata T, Nakamura T, Fujita S, Takeda S, Motohara S, Uehata H (2003) Biodegradable stents as a platform to drug loading. *Int J Cardiovasc Intervent* 5:13–16
25. Grube E, Lansky AJ, Reifart N, Fajadet N, DiSciascio G, DiMario C, Hauptmann K, Colombo A, Bach R, Silber S, for the SCORE investigators, SCORE Six-Month Angiographic Results (2002) Improved restenosis in patients receiving the QUADDS-QP2 drug-eluting stent compared with the control, bare stents. *JACC* 39:59A
26. Kataoka T, Grube E, Honda Y, Morino Y, Hur SH, Bonneau HN, Colombo A, Di Mario C, Guagliumi G, Hauptmann KE, Pitney MR, Lansky AJ, Stertz SH, Yock PG, Fitzgerald PJ (2002) 7-hexanoyltaxol-eluting stent for prevention of neointimal growth: an intravascular ultrasound analysis from the study to Compare REstenosis rate between QueST and QuaDS-QP2 (SCORE). *Circulation* 106:1788–1793
27. Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, Takagi T, Chieffo A, Moshiri S, Montorfano M, Carlino M, Briguori C, Pagnotta P, Albiero R, Corvaja N, Colombo A (2002) First clinical experience with a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system implantation for in-stent restenosis: immediate and long-term clinical and angiographic outcome. *Circulation* 105:1883–1886
28. Silber S, Grube E, Fitzgerald P, The Quanam QUADDS-QP2 Stent (2001) Book chapter. In: Serruys P, Kutryk M (eds) *Handbook of coronary stents*, 4th edition. Martin Dunitz Publishers Ltd, pp 343–347
29. Virmani R, Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, Montorfano M, Farb A, Kolodgie FD, Colombo A (2002) Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans. *Circulation* 106:2649–2651
30. Mudra H, Bode C, Grube E, De Haan F, Levenson B, Schuler G, Silber S (2004) Positionspapier zum Einsatz von Medikamenten freisetzenden Stents bei Patienten mit koronärer Herzerkrankung. *Z Kardiol* 93:416–422
31. Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK, Lee CW, Choi D, Jang Y, Lam R, Weissman NJ, Mintz GS (2003) A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med* 348:1537–1545
32. Gershlick A, De Scheerder I, Chevalier B, Stephens-Lloyd A, Camenzind E, Vrints C, Reifart N, Missault L, Goy JJ, Brinker JA, Raizner AE, Urban P, Heldman AW (2004) Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaluation of paclitaxel Eluting Stent (ELUTES) trial. *Circulation* 109:487–493
33. Heldman AW, Farhat N, Fry E, Cummins F, Roubin G, Mc Garvery J, Raizner AE, Voorhees WD, Fearnot N (2002) Paclitaxel-eluting stent for cyclostatic prevention of restenosis: patency study follow-up. *Am J Cardiol* 90(Suppl 6A):3H
34. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME (2003) TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 107:38–42
35. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, Dudek D, Fort S, Schiele F, Zmudka K, Guagliumi G, Russell ME (2003) Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 108:788–794
36. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, Breithardt G, and E-SIRIUS Investigators, Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries (2003) Double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 362:1093–1099
37. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, Kuntz RE, Popma JJ (2004) The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 43:1110–1115
38. Grube E, Sonoda S, Ikeno F, Honda Y, Kar S, Chan C, Gerckens U, Lansky AJ, Fitzgerald PJ (2004) Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation* 109:2168–2171
39. Grube E, Buellesfeld L, Mueller R, Staberock M, Schmidt T, Selbach G, Gerckens U (2003) Everolimus stent coating: promising procedural and 6-month angiographic and intravascular ultrasound follow-up results of the FUTURE I and II trial. *EHI* 24:267
40. Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, Tsuchiya Y, Midei M, Cox DA, O'Shaughnessy C, Applegate RA, Cannon LA, Mooney M, Farah A, Tannenbaum MA, Yakubov S, Kereiakes DJ, Wong SC, Kaplan B, Cristea E, Stone GW, Leon MB, Knopf WD, O'Neill WW (2004) Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions: angiographic follow-up of the DELIVER clinical trial. *Circulation* 109:1948–1954
41. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME (2004) A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 350:221–231
42. Grube E (2004) TAXUS VI: Presentation of the trial and clinical outcomes. EuroPCR Paris, late breaking trials
43. Dawkins K (2004) TAXUS VI: Angiographic results and QCA analysis. EuroPCR Paris, late breaking trials
44. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE (2003) Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 349:1315–1323
45. Gunn J, Cumberland D (1999) Stent coatings and local drug delivery; state of the art. *Eur Heart J* 20:1693–1700
46. Kastrati A, Schömig A, Dirschinger J, Mehilli J, von Welsch N, Pache J, Schühlen H, Schilling T, Schmitt C, Neumann FJ (2000) Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents: results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease. *Circulation* 101:2478–2483
47. Leon MB, Holmes DR, Simonton C, Moses JW, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Wong SC, Buchbinder M, Chapman G, KR E (2003) The impact of sirolimus-eluting stents in diabetics: results from the SIRIUS trial. *J Am Coll Cardiol* 41(Suppl A):54A

48. Silber S (2003) Paclitaxel-eluting stents: are they all equal? An analysis of six randomized controlled trials in de novo lesions of 3319 patients. *J Interv Cardiol* 16:485–490
49. Liu X, Huang Y, Hanet C, Vandormael M, Legrand V, Dens J, Vandembossche JL, Missault L, Vrints C, De Scheerder I (2003) Study of antirestenosis with the BiodivYsio dexamethasone-eluting stent (STRIDE): a first-in-human multicenter pilot trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 60:172–178
50. De Scheerder I, Chevalier B, for the Brilliant-I Investigators, Experimental and Preliminary Clinical Results with Batimastat (2002) Drug-eluting stents satellite symposium. Atlanta, USA
51. Meredith I, ENDEAVOR-I (2004) EuroPCR Paris, late breaking trials
52. Silber S, Grube E, Marco J, Grollier G, Morice MC, Serruys P, Cobough M, Wijns W (2003) Direct stent implantation using the EXPRESS coronary stent system: results of a multicenter feasibility study. *J Interv Cardiol* 16:491–497
53. Silber S, Grube E (2001) The Boston Scientific Antiproliferative, Paclitaxel Eluting Stents (TAXUS). Book chapter in: handbook of coronary stents, 4th edition. Serruys P, Kutryk M (eds) Martin Dunitz Publishers Ltd 311–319
54. Dambrin C, Klupp J, Birsan T, Luna J, Suzuki T, Lam T, Stahr P, Hausen B, Christians U, Fitzgerald P, Berry G, Morris R (2003) Sirolimus (rapamycin) monotherapy prevents graft vascular disease in nonhuman primate recipients of orthotopic aortic allografts. *Circulation* 107:2369–2374
55. Kolodgie FD, John M, Khurana C, Farb A, Wilson PS, Acampado E, Desai N, Soon-Shiong P, Virmani R (2002) Sustained reduction of in-stent neointimal growth with the use of a novel systemic nanoparticle paclitaxel. *Circulation* 106:1195–1198
56. Marks AR (2003) Sirolimus for the prevention of in-stent restenosis in a coronary artery. *N Engl J Med* 349:1307–1309
57. Sonoda S, Honda Y, Kataoka T, Bonneau HN, Sudhir K, Yock PG, Mintz GS, Fitzgerald PJ (2003) Taxol-based eluting stents from theory to human validation: clinical and intravascular ultrasound observations. *J Invasive Cardiol* 15:109–114
58. Hodgson JM, Bottner RK, Klein LW, Walpole HT Jr, Cohen DJ, Cutlip DE, Fenninger RB, Firth BG, Greenberg D, Kalisky I, Meskan T, Powell W, Stone GW, Zito JP, Clark MA (2004) Drug-eluting stent task force: final report and recommendations of the working committees on cost-effectiveness/economics, access to care, and medicolegal issues. *Catheter Cardiovasc Interv* 62:1–17
59. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici P, Colombo A, Hamm C, Joergensen JE, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone G, Wijns W (2004) European guidelines for Percutaneous Coronary Interventions (PCI). *Eur Heart J* (in press)
60. NICE (National Institute for Clinical Excellence) (2004) Coronary artery stents (No 71), (replacing Drug-eluting stents No 4). <http://www.nice.org.uk>
61. Moreno R, Fernandez C, Alfonso F, Hernandez R, Perez-Vizcayno MJ, Escaned J, Sabate M, Banuelos C, Angiolillo DJ, Azcona L, Macaya C (2004) Coronary stenting versus balloon angioplasty in small vessels. A meta-analysis from 11 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 43:1964–1972
62. Ardissinio D, Cavallini C, Bramucci E, Marzocchi A, Indolfi C, Manari A, Mongiardo R, Violini R (2004) A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent and a standard stent in the prevention of restenosis in small coronary arteries: the SES-SMART trial. Late-Breaking Clinical Trials, presented at the Annual ACC Scientific Session, New Orleans, USA
63. Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F, Hoyer A, Degertekin M, Tanabe K, Lee CH, Cummins P, Smits PC, McFadden E, Sianos G, de Feyter P, van der Giessen WJ, van Domburg RT, Serruys PW (2004) Treatment of very small vessels with 2.25-mm diameter sirolimus-eluting stents (from the RESEARCH registry). *Am J Cardiol* 93:633–636
64. Sousa E, SVELTE (2004) EuroPCR Paris, late breaking trials
65. Lansky AJ, Dangas G, Mehran R, Desai KJ, Mintz GS, Wu H, Fahy M, Stone GW, Waksman R, Leon MB (2002) Quantitative angiographic methods for appropriate end-point analysis, edge-effect evaluation, and prediction of recurrent restenosis after coronary brachytherapy with gamma irradiation. *J Am Coll Cardiol* 39:274–280
66. Urban P, Serruys P, Baumgart D, Colombo A, Silber S, Eeckhout E, Gershlick A, Wegscheider K, Verhees L, Bonan R (2003) A multicentre european registry of intraluminal coronary beta brachytherapy. *Eur Heart J* 24:604–612
67. Silber S (2002) Intrakoronare Strahlentherapie in kontrollierten und offenen Studien mit Afterloading-Systemen und „heißen“ Ballonkathetern. Eine Analyse von 6692 Patienten. *Herz* 27:30–55
68. Leon MB, Popma JJ, Yakubov S, Bachinsky W, Teirstein PS, Fischell TA, Satler L, Reisman M, Moses JW (2003) The effects of sirolimus-eluting stents on in-stent and peri-stent restenosis: an angiographic subanalysis from the SIRIUS trial. *JACC* 41(Suppl A):14A
69. O'Neill W, Popma JJ, Kuntz RE, Snead D (2003) Elimination of margin restenosis with sirolimus-eluting stents. *Am J Cardiol* 92(Suppl 6A):58L
70. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Song JM, Han KH, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Weissman NJ, Farnot NE, Park SW, Park SJ (2003) Paclitaxel coating reduces in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the Asian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial (ASPECT). *Circulation* 107:517–520
71. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Sousa JE, Colombo A, Guagliumi G, Wijns W, Lindeboom WK, Ligthart J, de Feyter PJ, Morice MC (2002) Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (randomized study with the sirolimus-eluting velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions) trial. *Circulation* 106:798–803
72. West NE, Ruygrok PN, Disco CM, Webster MW, Lindeboom WK, O'Neill WW, Mercado NE, Serruys PW (2004) Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients. *Circulation* 109:867–873
73. Loutfi M, Mulvihill NT, Boccalatte M, Farah B, Fajadet J, Marco J (2003) Impact of restenosis and disease progression on clinical outcome after multivessel stenting in diabetic patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 58:451–454

74. Serruys PW, S IJ, Hout B, Vermeersch P, Bramucci E, Legrand V, Pieper M, Antoniucci D, Gomes RS, Macaya C, Boekstegers P, Lindeboom W (2003) Direct stenting with the Bx VELOCITY balloon-expandable stent mounted on the Raptor rapid exchange delivery system versus predilatation in a European randomized Trial: the VELVET trial. *Int J Cardiovasc Intervent* 5:17–26
75. Silber S, Hamburger J, Grube E, Pfisterer M, Belardi J, Webb J, Zmudka K, Nienaber C, Hauptmann K, Rutsch W, Dawkins K, Drzewiecki J, Koglin J, Colombo A (2004) Direct stenting with TAXUS stents seems to be as safe and effective as with predilatation: a post hoc analysis of TAXUS II. *Herz* 29:171–180
76. Schofer J (2003) Sirolimus-eluting stent in long lesions: direct stenting versus predilatation (E-SIRIUS). *Hotline II, Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), Wien*
77. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Cohen SA, Kuntz R (2004) Matched comparison of direct stenting to predilatation with the sirolimus-eluting bx velocity stent. *J Am Coll Cardiol* 43(Suppl A):97A
78. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoyer A, Degertekin M, Tanabe K, Daemen J, Liu TK, McFadden E, Sianos G, Hofma SH, Smits PC, van der Giessen WJ, de Feyter PJ (2004) Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the „real world“: the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 109:190–195
79. Colombo A, Orlic D, Stankovic G, Corvaja N, Spanos V, Montorfano M, Liistro F, Carlino M, Airolidi F, Chieffo A, Di Mario C (2003) Preliminary observations regarding angiographic pattern of restenosis after rapamycin-eluting stent implantation. *Circulation* 107:2178–2180
80. Loutfi M, Sauguet A, Silveira J, Farah B, Fajadet J, Marco J (2003) Drug-eluting stent failure: a challenging new therapeutic problem. *Am J Cardiol* 92(Suppl 6A):56L
81. Orlic D, Bonizzoni E, Stankovic G, Airolidi F, Chieffo A, Corvaja N, Sangiorgi G, Ferraro M, Briguori C, Montorfano M, Carlino M, Colombo A (2004) Treatment of multivessel coronary artery disease with sirolimus-eluting stent implantation: immediate and mid-term results. *J Am Coll Cardiol* 43:1154–1160
82. Lemos PA, Saia F, Lighthart JM, Arampatzis CA, Sianos G, Tanabe K, Hoyer A, Degertekin M, Daemen J, McFadden E, Hofma S, Smits PC, de Feyter P, van der Giessen WJ, van Domburg RT, Serruys PW (2003) Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. *Circulation* 108:257–260
83. Hwang CW, Wu D, Edelman ER (2003) Impact of transport and drug properties on the local pharmacology of drug-eluting stents. *Int J Cardiovasc Intervent* 5:7–12
84. Lemos PA, Van Mieghem CA, Arampatzis CA, Hoyer A, Ong AT, McFadden E, Sianos G, Van der Giessen WJ, De Feyter PJ, Van Domburg RT, Serruys PW (2004) Post-sirolimus-eluting stent restenosis treated with repeat percutaneous intervention. *Late Angiographic and Clinical Outcomes. Circulation* 109:2500–2502
85. Virmani R, Kolodgie FD, Farb A, Lafort A (2003) Drug eluting stents: are human and animal studies comparable? *Heart* 89:133–138
86. Dietz R, Silber S, Baumgart D, Hehrlein C, Tebbe U (2001) Positionspapier zur intrakoronaren Brachytherapie. *Z Kardiol* 90:875–880
87. Pascieri V, Granatelli A, Pristipino C, Pelliccia F, Pironi B, Richichi G (2003) High-Risk of thrombosis of cypher stent in patients not taking ticlopidine or clopidogrel. *Am J Cardiol* 92(Suppl 6A):91L
88. Degertekin M, Regar E, Tanabe K, Lemos P, Lee CH, Smits P, de Feyter P, Bruining N, Sousa E, Abizaid A, Lighthart J, Serruys PW (2003) Evaluation of coronary remodeling after sirolimus-eluting stent implantation by serial three-dimensional intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 91:1046–1050
89. Leon MB, Moses JW, Weisz G, Teirstein PS, Fitzgerald PJ, Holmes DR, Popma JJ (2003) The frequency and consequences of angiographic aneurysms after sirolimus-eluting stents: results from SIRIUS. *J Am Coll Cardiol* 41(Suppl A):13A
90. Lemos PA, Serruys PW, Sousa JE (2003) Drug-eluting stents: cost versus clinical benefit. *Circulation* 107:3003–3007
91. O'Neill WW, Leon MB (2003) Drug-eluting stents: costs versus clinical benefit. *Circulation* 107:3008–3011
92. Griffiths H, Bakhai A, West D, de Souza A, Clague JR, Davies SW, Brookes CI, Bishop AJ, Pepper J, Di Mario C (2003) Stents without restenosis: enough to replace bypass surgery? *Am J Cardiol* 92(Suppl 6A):59L
93. Poyen V, Silvestri M, Labrunie P, Valaix B (2003) Indications of coronary angioplasty and stenting in 2003: what is left to surgery? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 44:307–312
94. Ferreira AC, Peter AA, Salerno TA, Bolooki H, de Marchena E (2003) Clinical impact of drug-eluting stents in changing referral practices for coronary surgical revascularization in a tertiary care center. *Ann Thorac Surg* 75:485–489
95. Fattori R, Piva T (2003) Drug-eluting stents in vascular intervention. *Lancet* 361:247–249
96. Werner GS, Schwarz G, Emig U, Betge S, Krack A, Figulla H (2004) Paclitaxel-freisetzende Stents zur Verhinderung von Restenose und Reokklusion nach Rekanalisation chronischer Koronarverschlüsse (PACTO-Studie) 93(Suppl 3):III-187(Abstr)
97. Lotan C, Almagor Y (2004) SICTO. EuroPCR Paris, late breaking trials
98. Hoyer A, Tanabe K, Lemos P, Aoki J, Saia F, Arampatzis CA, Degertekin M, Hofma S, Sianos G, McFadden EP, van der Giessen W, Smits PC, de Feyter P, van Domburg R, Serruys P (2004) Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 43:1954–1958
99. Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR Jr, Spanos V, Louvard Y, Desmedt B, Di Mario C, Leon MB (2004) Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 109:1244–1249
100. Arampatzis CA, Lemos PA, Tanabe K, Hoyer A, Degertekin M, Saia F, Lee CH, Rüter A, McFadden E, Sianos G, Smits PC, van der Giessen WJ, de Feyter P, van Domburg R, Serruys PW (2003) Effectiveness of sirolimus-eluting stent for treatment of left main coronary artery disease. *Am J Cardiol* 92:327–329
101. Serruys P (2004) ARTS II – First clinical results. EuroPCR Paris, late breaking trials