

¹Kardiologische Praxis und Praxisklinik, Akademische Lehrpraxis der Ludwig-Maximilians-Universität München,
²Abteilung III, Medizinische Klinik, Universitätsklinik Tübingen.

Drug-eluting Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus

Eine kritische Analyse der aktuellen Datenlage aus randomisierten Studien

Sigmund Silber¹, Christian Herdeg²

Schlüsselwörter:

Diabetes mellitus · Koronare Herzkrankheit · PCI · Medikamente freisetzen Stents

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziel: Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und Diabetes mellitus stellen eine besondere Risikogruppe dar, da aufgrund spezifischer Merkmale der arteriosklerotischen Erkrankung beim Diabetiker und typischer Komorbiditäten nicht nur ein schlechteres Akutergebnis, sondern aufgrund einer deutlich höheren Restenoserate im Vergleich zu Nichtdiabetikern auch ein signifikant schlechteres Langzeitergebnis zu erwarten ist. Mit der Einführung wirksamer Medikamente freisetzender Stents (Drug-eluting Stents [DES]), welche unstrittig die Restenoserate im Vergleich zu den unbeschichteten Stents (BMS) signifikant senken und daher rasch in die klinische Routine Einzug hielten, war auch die große Hoffnung verbunden, den diabetischen Patienten erstmals eine nachhaltige interventionelle Lösung anbieten zu können. In der vorliegenden Arbeit werden die aktuellen Daten aus den randomisierten Studien und Metaanalysen übersichtlich dargestellt.

Methodik: Unter den insgesamt 86 randomisierten DES-Studien an 34 677 Patienten fand sich keine einzige mit Diabetes mellitus als Einschlusskriterium und einem adäquaten primären klinischen Endpunkt. Den hohen Standard für den Vergleich von BMS versus DES anhand eines adäquaten primären klinischen Endpunkts erfüllten für Patienten mit überwiegend stabiler KHK und De-novo-Stenosen lediglich fünf Studien: SIRIUS (Cypher-Stent), TAXUS-IV, -V, -VI (Taxus-Stent) und ENDEAVOR II (Endeavor-Stent). Patienten mit Diabetes mellitus stellten in diesen Studien lediglich kleinere Untergruppen dar. In drei Studien mit einem primären Surrogatendpunkt war Diabetes mellitus ein Einschlusskriterium (DIABETES, SCORPIUS und ISAR-DIABETES, insgesamt 610 Patienten). Zur besseren Vergleichbarkeit der einzelnen Studien bzw. Untergruppenanalysen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit diente der Parameter TLR („target lesion revascularization“).

Ergebnisse: Die TLR wurde in den Untergruppen von Patienten mit Diabetes mellitus zum Zeitpunkt des primären Endpunkts (nach 9 Monaten) im Vergleich zum BMS gesenkt (* $p < 0,05$): Cypher-Stent (279 Patienten): 22,3% versus 6,9%*; Taxus-Stent (318 Patienten): 16,0% versus 5,2%*; Endeavor-Stent (239 Patienten): 15,2% versus 7,5%. Lediglich für den Cypher- und den Taxus-Stent liegen 5-Jahres-Daten vor mit 33,1% versus 13,7%* und 26,9% versus 13,4%*. Die Studien mit einem primären Surrogatendpunkt und Diabetes mellitus als Einschlusskriterium zeigten im Vergleich zum BMS eine jeweils signifikante Reduktion der TLR nach 9 Monaten von 31,3% versus 7,3%* bzw. nach 8 Monaten von 25,0% versus 5,3%*. Die TLR zwischen Taxus (12,0%) und Cypher (6,4%) war nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Metaanalysen an 627 Cypher-Patienten und 814 Taxus-Patienten bestätigten dies mit einer TLR nach 1 Jahr von 24,8% versus 7,9%* bzw. 20,5% versus 8,0%*.

Schlussfolgerung: Von den bislang 22 CE-zertifizierten DES liegen Langzeitdaten zur Wirksamkeit über 5 Jahre bei Patienten mit Diabetes mellitus lediglich für den Cypher- und den Taxus-Stent vor. Im Vergleich zu den BMS profitieren Patienten mit Diabetes mellitus und in der Regel kleinen Gefäßen bzw. langen Stenosen von DES mit nachgewiesener Wirksamkeit. Die gelegentlich postulierten klinischen Unterschiede zwischen den Cypher- und Taxus-Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus konnten nicht überzeugend dargestellt werden – hierzu wären größere klinische Studien mit einem primären klinischen Endpunkt erforderlich. Ob sich die perkutane koronare Intervention (PCI) mit wirksamen DES bei diabetischen Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung und/oder ungeschützten Hauptstammstenosen zu einer wissenschaftlich fundierten, evidenzbasierten Alternative zur Bypassoperation entwickeln wird, muss vom Ergebnis derzeit laufender randomisierter Studien, wie z.B. SYNTAX, COMBAT und FREEDOM, abhängig gemacht werden.

Herz 2008;33:196–205

DOI 10.1007/
s00059-008-3121-5

Drug-Eluting Stents for Diabetic Patients. A Critical Appraisal of the Currently Available Data from Randomized Trials

Abstract

Background and Purpose: Patients with coronary artery disease (CAD) and diabetes mellitus represent a peculiar high-risk population because of their specific characteristics of atherosclerotic disease. In conjunction with the diabetes-related comorbidities, percutaneous coronary intervention (PCI) often leads not only to a worse acute result but – also as compared to nondiabetics – to significantly worse long-term results due to the higher restenosis rates. The rapid introduction of effective drug-eluting stents (DES), which undoubtedly reduce the restenosis rates as compared with bare-metal stents (BMS), brought great hope of providing diabetic patients better and longer-lasting interventional solutions. This overview compiles the currently available data from randomized trials and meta-analyses.

Methods: Altogether, 86 randomized DES studies were identified in 34,677 patients. None of these with an adequate primary clinical endpoint had diabetes as an inclusion criterion. The high standard of an adequate primary clinical endpoint for comparing BMS versus DES in patients with predominantly stable CAD and de novo lesions was met by only five pivotal trials: SIRIUS (Cypher stent), TAXUS-IV, -V, -VI (Taxus stent) and ENDEAVOR II (Endeavor stent). Patients with diabetes were represented in these trials only in smaller subgroups. Three studies with a primary surrogate endpoint had diabetes as an inclusion criterion (DIABETES, SCORPIUS and ISAR-DIABETES, totaling 610 patients). The efficacy parameter TLR (target lesion revascularization) was chosen to compare these studies and the subgroup analyses.

Results: In the subgroup analyses for diabetic patients in the pivotal trials, TLR was reduced at the time of the primary endpoint after 9 months as compared with BMS as follows (* $p < 0.05$): Cypher stent (279 patients): 22.3% versus 6.9%*; Taxus stent (318 patients): 16.0% versus 5.2%*; Endeavor stent (239 patients): 15.2% versus 7.5%. 5-year follow-up data are available only for the Cypher and Taxus stents with 33.1% versus 13.7%* and 26.9% versus 13.4%*. As compared with BMS, the three above-mentioned studies with a primary surrogate endpoint and diabetes as an inclusion criterion showed a significant reduction of TLR after 9 months of 31.3% versus 7.3%* and after 8 months of 25.0% versus 5.3%*, respectively. The TLR between Taxus (12.0%) and Cypher (6.4%), however, was not statistically different. Meta-analyses of 627 Cypher patients and 814 Taxus patients corroborated these findings with 1-year TLR of 24.8% versus 7.9%* and 20.5% versus 8.0%*.

Conclusion: Of the 22 DES having received a CE certificate, long-term data over 5 years for patients with diabetes are available only for the Cypher and the Taxus stents. Compared with BMS, patients with diabetes and their characteristically small vessels and long lesions predominantly benefit from effective DES. The sometimes postulated differences between Cypher and Taxus in diabetic patients could not be convincingly demonstrated; larger randomized trials with a primary clinical endpoint are required for this. PCI cannot be considered a scientifically sound and evidence-based alternative to bypass surgery in diabetic patients with multivessel disease and/or unprotected left main stenosis until we have the results of the SYNTAX, COMBAT and FREEDOM trials.

Key Words:

Diabetes mellitus · Coronary artery disease · PCI · Drug-eluting stents

Einleitung

Etwa 5% der Bevölkerung in Deutschland leiden an Diabetes mellitus. Nach Erhebungen des Deutschen Diabetes-Zentrums könnte sich die tatsächliche Zahl an Diabetikern in Deutschland auf ca. 10%, also auf ca. 8 Mio. belaufen. Wenn man nun noch bedenkt, dass die Zeit zwischen dem Beginn des Diabetes und der Diagnosestellung durchschnittlich 5–8 Jahre beträgt, eine Zeit, in der oft schon Organschäden als Langzeitfolge auftreten können, so wird die Dimension des medizinischen und auch ökonomischen Problems unmittelbar bewusst (Statistisches Bundesamt, <http://www.destatis.de>) [1].

Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und Diabetes mellitus stellen eine besondere Risikogruppe dar, da aufgrund spezifischer Merkmale der arteriosklerotischen Erkrankung beim Diabetiker und typischer Komorbiditäten eine Vielzahl von kli-

nischen und angiographischen Risikomerkmale zu beachten ist. Wird bei diabetischen Patienten eine perkutane koronare Intervention (PCI) durchgeführt, so steht die interventionelle Kardiologie vor einer großen Herausforderung, da statistisch bei Diabetikern nicht nur ein schlechteres Akutergebnis, sondern aufgrund der charakteristischen Stoffwechselsituation auch eine deutlich höhere Restenoserate und damit auch ein signifikant schlechteres Langzeitergebnis im Vergleich zu Nichtdiabetikern zu erwarten sind. Hierfür sind Faktoren wie Hyperinsulinämie und Hyperglykämie mit ihrer Anreicherung von Endprodukten der Glykosylierung ursächlich verantwortlich, die über die gesteigerte Neointimabildung beim Diabetiker zur akzelerierten Restenose führen. Die spezifischen Stoffwechselcharakteristika beim Diabetiker (wie z.B. auch eine gesteigerte Inflammation und veränderte Hämosta-

se) bewirken insgesamt ein hochkomplexes Wechselspiel aus gegenseitiger Aktivierung und Beeinflussung, das noch lange nicht in allen Einzelheiten verstanden wird [2, 3]. Als besonders nachteilig in Bezug auf Tod, Myokardinfarkt und Revaskularisierung erweist sich hier die Untergruppe der Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus (IDDM).

Mit der Einführung wirksamer Medikamente freisetzender Stents (Drug-eluting Stents [DES]), welche unstrittig die Restenoserate im Vergleich zu den unbeschichteten Stents (BMS) signifikant senken und daher rasch in die klinische Routine Einzug hielten, war auch die große Hoffnung verbunden, den diabetischen Patienten erstmals eine nachhaltige interventionelle Lösung anbieten zu können.

Heute werden DES in nicht unbeträchtlichem Ausmaße bei Patienten mit Diabetes mellitus und koronarer Mehrgefäßerkrankung eingesetzt – umso mehr, als im Januar 2008 der Taxis-Liberté-Stent als Erster die CE-Zulassung für Patienten mit Diabetes mellitus erhalten hat. Ziel der vorliegenden Übersichtsarbeit ist es, die – wenn auch limitierten – Daten aus den randomisierten Studien und Metaanalysen übersichtlich darzustellen, um eine Orientierungshilfe zu geben.

Methodik

Analysiert wurden alle vollständig publizierten (MEDLINE-Suche) bzw. auf den großen kardiologischen Kongressen (ACC/AHA, ESC, PCR, TCT, DGK) vorgestellten randomisierten klinischen DES-Studien. Unter den insgesamt 86 randomisierten DES-Studien an 34 677 Patienten fand sich keine einzige mit Diabetes mellitus als Einschlusskriterium und einem adäquaten primären klinischen Endpunkt. Patienten mit Diabetes mellitus stellten in diesen Studien lediglich kleinere Untergruppen dar. In drei Studien mit einem primären Surrogatendpunkt war Diabetes mellitus ein Einschlusskriterium (insgesamt 610 Patienten). Da sowohl die Untergruppenanalysen der Studien mit primärem klinischen Endpunkt als auch die klinischen Aussagen der Studien mit einem Surrogatendpunkt für „harte“ Rückschlüsse zum klinischen Verlauf – trotz einer „signifikanten Wirkung“ – eine zu geringe „Power“ aufweisen [4], wurde in dieser Arbeit auf die Darstellung der Daten zu MACE („major adverse cardiac events“) verzichtet. Abgesehen von der ungenügenden statistischen Aussagekraft der MACE-Daten aus Untergruppenanalysen oder sekundären Endpunkten kommt noch erschwerend hinzu, dass die Definition von „MACE“ in den einzelnen Studien uneinheitlich war und daher die Ergebnisse nicht unmittelbar vergleichbar sind. Als Parameter der Wirksamkeit von DES bei Patienten mit Diabe-

tes mellitus wurde daher in dieser Arbeit die erneute Revaskularisation des Stenosegebiets (TLR [„target lesion revascularization“]) herangezogen. In den meisten Studien war die TLR einheitlich als Re-PCI der Zielstenose einschließlich ihrer Randbezirke (± 5 mm) definiert und schloss auch eine eventuelle Bypassoperation des Zielgefäßes mit ein.

Randomisierte DES-Studien zum Vergleich mit einem BMS und einem primären Sicherheitsendpunkt liegen nicht vor – sie würden wohl auch ca. 10 000 Patienten benötigen. Aus diesem Grunde werden in der vorliegenden Übersichtsarbeit Hinweise zur Sicherheit lediglich indirekt aus Metaanalysen abgeleitet.

Register bieten im Allgemeinen den Vorteil, keine strengen Ein- und Ausschlusskriterien vorzugeben („real world“). Auf die Aufnahme von Registerdaten wurde in der vorliegenden Analyse aus Gründen des Umfangs verzichtet. Register sind im Allgemeinen qualitativ unterschiedlich, da nicht alle eine genügend hohe Nachbeobachtungsrate und ein stringentes, externes und unabhängiges Monitoring aufweisen [4]. Darüber hinaus kann die Problematik der Datenadjustierung der a priori nicht vergleichbaren Gruppen (z.B. BMS vs. DES) erheblich sein und die Ergebnisse entscheidend beeinflussen [5].

Ergebnisse

Randomisierte Studien mit primärem klinischen Endpunkt

BMS versus DES mit primärem klinischen Endpunkt. Den hohen Standard für den Vergleich von BMS versus DES anhand eines adäquaten primären klinischen Endpunkts erfüllten für Patienten mit überwiegend stabiler KHK und De-novo-Stenosen lediglich fünf Studien: SIRIUS [6–9] (Cypher-Stent), TAXUS-IV [10, 11], -V [12], -VI [13] (Taxis-Stent) und ENDEAVOR II [14] (Endeavor-Stent). Die Ergebnisse der zentralen und grundsätzlich vergleichbaren Studien zu diesen drei DES für die Untergruppen der Patienten mit Diabetes mellitus einschließlich der 5-Jahres-Daten von SIRIUS [15] und TAXUS-IV [16] gehen aus Abbildungen 1 und 2 hervor.

Betrachtet man die IDDM-Patienten getrennt von den Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM, Abbildung 2), so fallen die niedrigen TLR-Raten für den Taxis-Stent auf, was aber aufgrund der niedrigen Fallzahlen auch rein statistisch bedingt sein kann. Die in Abbildung 2 angegebene 9-Monats-TLR von 13,2% für den Cypher-Stent wurde in der klinischen Praxis bei 115 IDDM-Patienten bestätigt (9-Monats-TLR = 13,3%) [17]. Nach 36 Monaten betrug die TLR-Rate für den Taxis-Stent in der TAXUS-IV-Studie bei den 102

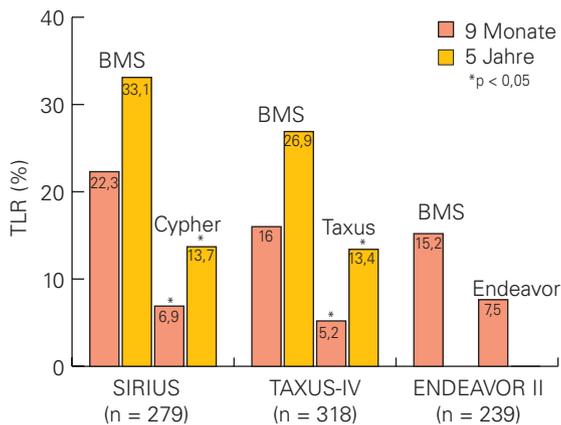


Abbildung 1. TLR-Raten aus den Untergruppen der Patienten mit Diabetes mellitus in den zentralen BMS- versus DES-Vergleichsstudien mit primärem klinischen Endpunkt (*p < 0,05 für BMS vs. DES). Das Signifikanzniveau von ENDEAVOR II liegt nicht vor.

Figure 1. TLR rates for the diabetic subgroups of the BMS versus DES comparative pivotal trials with a primary clinical endpoint (*p < 0.05 for BMS vs. DES). The level of significance from ENDEAVOR II was not available.

NIDDM-Patienten 11,2% und bei den 50 IDDM-Patienten 6,3% [18].

DES versus DES mit primärem klinischen Endpunkt. Die COSTAR-II-Studie [19, 20] verglich den Paclitaxel freisetzenden Taxus-Stent mit dem Paclitaxel freisetzenden Costar-Stent und die ENDEAVOR-IV-Studie [21] den Paclitaxel freisetzenden Taxus-Stent mit dem Zotarolimus freisetzenden Endeavor-Stent (Abbildung 3). Bei der Interpretation dieser Studienergebnisse ist zu beachten, dass bei COSTAR II keine Angiographie vor dem klinischen Endpunkt durchgeführt wurde und die Reangiographie bei ENDEAVOR IV nur etwa 20% betrug. Dieses Vorgehen ist methodisch vorbildlich, da so der Einfluss des „okulostenotischen Reflexes“ bei der Indikation zur erneuten Revaskularisation weitgehend vermieden werden kann.

Randomisierte Studien mit primärem Surrogatendpunkt

In drei randomisierten DES-Studien mit einem primären Surrogatendpunkt war Diabetes mellitus ein Einschlusskriterium: DIABETES [22], SCORPIUS [23] und ISAR-DIABETES [24] (Tabelle 1). Da in diese drei Studien ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus aufgenommen wurden, ist in Tabelle 1 auch der „Evidence-based Medicine Score“ für randomisierte Studien (EBM-Score [4]) aufgeführt.

DIABETES [22] und SCORPIUS [23] waren BMS-versus-DES-Überlegenheitsstudien, ISAR-

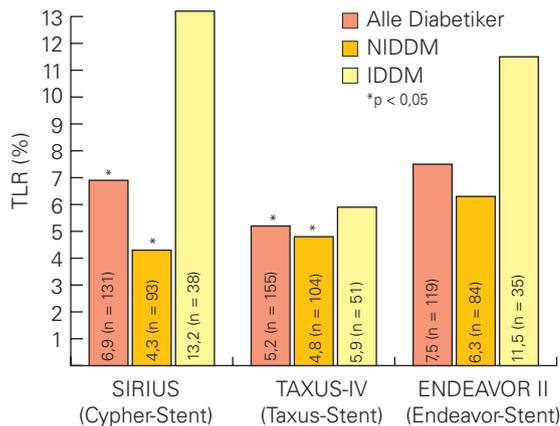


Abbildung 2. TLR-Raten nach 9 Monaten aus den DES-Untergruppen der Patienten mit Diabetes mellitus in den zentralen BMS- versus DES-Vergleichsstudien mit primärem klinischen Endpunkt, unterteilt nach Patienten mit (IDDM) und ohne (NIDDM) Insulingabe (*p < 0,05 für BMS vs. DES). Die fehlende Signifikanz für alle drei DES bei Patienten mit IDDM mag mit den niedrigen Patientenzahlen zusammenhängen.

Figure 2. TLR rates after 9 months for the DES diabetic subgroups of the BMS versus DES comparative pivotal trials with a primary clinical endpoint (*p < 0.05 for BMS vs. DES). The lack of significance in the insulin-dependent patients (IDDM) may be due to the low patient numbers. NIDDM: non-insulin-dependent diabetes mellitus.

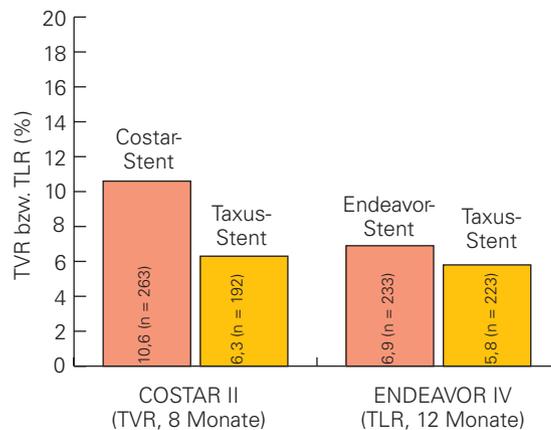


Abbildung 3. Revaskularisationsraten bei Patienten mit Diabetes mellitus aus den Untergruppen der DES- versus DES-Vergleichsstudien mit primärem klinischen Endpunkt. In der COSTAR-II-Studie wurde statt der TLR die TVR angegeben. In beiden Studien waren die verschiedenen Revaskularisationsraten sowohl zwischen dem Taxus- und dem Costar-Stent als auch zwischen dem Taxus- und dem Endeavor-Stent nicht signifikant unterschiedlich.

Figure 3. Revascularization rates for the diabetic subgroups of the DES versus DES comparative trials with a primary clinical endpoint. In the COSTAR II trial, TVR rather than TLR was presented. In both trials, the various revascularization rates between the Taxus and the Costar stents as well as between the Taxus and the Endeavor stents were not statistically different.

Tabelle 1. Vergleich der drei randomisierten Studien mit Diabetes mellitus als Einschlusskriterium und einem primären Surrogatendpunkt. EBM-Score: Evidence-based Medicine Score für randomisierte Studien [4] (höchster erreichbarer Score = 10). BMS: unbeschichteter Stent; DES: Medikamente freisetzender Stent; TLR: „target lesion revascularization“.

Table 1. Comparison of the three randomized studies with diabetes mellitus as inclusion criterion. EBM-Score: Evidence-based Medicine Score for randomized studies [4] (highest achievable score = 10). BMS: bare-metal stent; DES: drug-eluting stent; TLR: target lesion revascularization.

Studie	DIABETES	SCORPIUS	ISAR-DIABETES
Studiendesign	Überlegenheit BMS vs. Cypher	Überlegenheit BMS vs. Cypher	Nichtunterlegenheit Taxus vs. Cypher
Patienten (n)	160	200	250
Mittlerer Gefäßdurchmesser (mm)	2,35/2,33	2,66/2,54	2,70/2,75
Mittlere Stenosenlänge (mm)	15,3/14,6	11,5/11,2	13,8/12,4
Zentren (n)	4	16	2
Primärer Endpunkt	In-Segment-Late Loss 9 Monate	In-Segment-Late Loss 8 Monate	In-Segment-Late Loss 6 Monate
TLR (%)	31,3/7,3*	25,0/5,3*	12,0/6,4
EBM-Score	7	5	4

*p < 0,05 für BMS vs. DES

DIABETES [24] war als DES-versus-DES-Äquivalenzstudie („Nichtunterlegenheit“) geplant. Der Cypher-Stent reduzierte im Vergleich zum BMS die TLR-Raten signifikant (Tabelle 1). Die TLR zwischen Taxus und Cypher war aber nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 1) – im Gegensatz zur Untergruppenanalyse von SIRTAX mit einer TLR nach 2 Jahren in der Cypher-Gruppe (108 Patienten) von 7,4% im Vergleich zur Taxus-Gruppe (93 Patienten) von 17,2% [25]. Andererseits zeigte die Untergruppenanalyse der randomisierten REALITY-Studie [26] an 466 Patienten mit Diabetes mellitus hinsichtlich der TLR nach 9 Monaten einen Trend zugunsten von Taxus, der mit

5,2% versus 8,1% (Cypher) das Signifikanzniveau nicht erreichte [27].

Für die SES-SMART-Studie [28] (mit primärem Surrogatendpunkt der In-Segment-Restenoserate bei kleinen Gefäßen) liegt eine Untergruppenanalyse der Patienten mit Diabetes mellitus vor (BMS-Gruppe = 45 Patienten, Cypher-Gruppe = 29 Patienten): Hierbei erreichte der Trend für die TLR (31% vs. 17%) keine statistische Signifikanz.

Metaanalysen aus randomisierten klinischen Studien

Wirksamkeit. Um Daten an höheren Patientenzahlen zu erhalten, wurden die Ergebnisse aus SIRIUS und TAXUS-IV mit Ergebnissen weiterer Studien in Metaanalysen gepoolt. Die in Abbildung 4 dargestellte Cypher-Metaanalyse umfasst die RAVEL-, SIRIUS-, E- und C-SIRIUS-, DIABETES- [29] und DECODE-Studien für die 12-Monats-Daten an 627 Patienten [30]. Die Taxus-Metaanalyse erfolgte aus den TAXUS-II-, -IV-, -V- und -VI-Studien an 814 Patienten [31] und in einer späteren Analyse der 4-Jahres-Daten unter Hinzunahme von TAXUS-I an 827 Patienten [32]. Die Untergruppenanalyse aus den Untergruppen mit IDDM erfolgte an 152 Patienten der Cypher-Studien und an 256 Patienten der Taxus-Studien [31, 33].

Betrachtet man ausschließlich die Daten aus den TAXUS-I-, -II-, -IV- und -V-Studien zum „slow-release“-Taxus-Stent, also der kommerziell erhältlichen Form, dann ergibt sich für die Gesamtgruppe der Diabetiker für den Vergleich BMS versus DES (*p < 0,05) eine TLR nach 5 Jahren von 25,8% versus

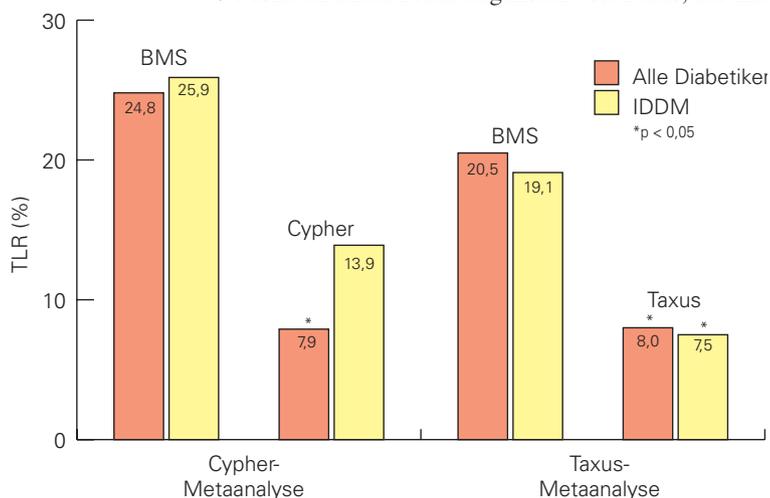


Abbildung 4. TLR-Raten nach 12 Monaten bei Patienten mit Diabetes mellitus aus Metaanalysen (*p < 0,05 für BMS vs. DES).

Figure 4. TLR rates after 12 months for diabetics from meta-analyses (*p < 0.05 for BMS vs. DES).

15,1%*, für die NIDDM-Patienten von 26,5% versus 14,6%* und für die IDDM-Patienten von 24,3% versus 16%* [34]. Die in Abbildung 4 dargestellte TAXUS-Metaanalyse wird durch die Ergebnisse der neuen TAXUS-ATLAS-Metaanalyse [35] bestätigt (TLR 7,4%, n = 413). Inwieweit die bei der Cypher-Metaanalyse relativ hohe TLR-Rate von 13,9% für IDDM-Patienten nach 12 Monaten mit der geringen Patientenzahl (n = 72) zusammenhängt, bleibt unklar.

Aus weiteren zusammenfassenden Daten wurde der Schluss gezogen, dass Cypher und Taxus bei Diabetikern klinisch vergleichbar sind [36–38]. Eine Metaanalyse von acht randomisierten Studien mit einem evidenzbasierten Score > 5 konnte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der TLR zwischen Taxus (8,0%, 404 Patienten) und Cypher (8,9%, 259 Patienten) erkennen, auch nicht in der Metaanalyse von 9 433 Registerpatienten mit Diabetes mellitus (Taxus: 5,8%; Cypher: 7,2%) [39].

In der größten Metaanalyse [40] aus 38 Studien an 3 762 Diabetikern (1 228 BMS, 1 161 Taxus, 1 373 Cypher) wurde dies bestätigt. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die TLR beachtenswert, da über die TAXUS-V- und -VI-Studien in die Taxus-Gruppe viele komplexe Patienten und Läsionen eingingen. Im Vergleich DES versus BMS waren die TLR-Raten nach 4 Jahren für die 365 DES-Patienten im Vergleich zu den 348 BMS-Patienten mehr als halbiert. Eine Metaanalyse der 6- bis 9-Monats-Ergebnisse aus acht randomisierten Studien (RAVEL, „NEW SIRIUS“, SES-SMART, DIABETES, TAXUS-II, -IV, -V, -VI) mit 1 520 Diabetikern kommt zu dem Schluss, dass in der Gesamtanalyse die Cypher- und Taxus-Stents im Vergleich zu den BMS die TLR hochsignifikant senken [41].

Sicherheit. Im Zuge der Stentthrombosedebatte stellte eine Analyse der 428 Diabetiker der SIRIUS-, E- und C-SIRIUS- sowie der RAVEL-Studien die Sicherheit des Cypher-Stents bei Diabetikern in Frage, da nach 4 Jahren die Mortalität in der Cypher-Gruppe mit 12,2% höher lag als in der Kontrollgruppe mit 4,4% [42]. In einer vergleichbaren Untersuchung von 715 Diabetikern aus TAXUS-I, -II („slow release“), -IV, -V ergab sich kein signifikanter Mortalitätsunterschied (Taxus: 9,2%, BMS: 10,7%) [43], ebenso wenig in der 4-Jahres-Nachbeobachtung der 827 in TAXUS-I, -II, -IV, -V und -VI randomisierten Patienten mit Diabetes mellitus (Taxus: 8,4%, BMS: 10,3%) [32]. In einer größeren Analyse zum Cypher-Stent aus 14 Studien mit 1 411 Diabetikern (675 Cypher, 736 BMS) konnte allenfalls noch ein Trend zuungunsten des Cypher im Vergleich zum BMS im Hinblick auf die Mortalität nach 5 Jahren beobachtet werden [44]. Die größte Metaanalyse aus 38 Studien

an 18 023 Patienten zeigte für 3 679 Diabetiker (1 199 BMS, 1 151 Taxus, 1 329 Cypher) im Hinblick auf die Mortalität und für 3 762 Diabetiker (1 228 BMS, 1 161 Taxus, 1 373 Cypher) in Bezug auf Mortalität und Infarkt keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen [40]. Diese Ergebnisse belegen die Sicherheit des Taxus- und des Cypher-Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus. Dies ist von Bedeutung, da gerade Diabetiker, insbesondere nach Mehrgefäßinterventionen, ein erhöhtes Stentthromboserisiko aufweisen [45].

Diskussion

Gibt es unterschiedliche Wirkmechanismen zwischen Paclitaxel und Sirolimus bei Patienten mit Diabetes mellitus?

Die heute am häufigsten verwendeten DES setzen entweder Paclitaxel oder Sirolimus frei. Diese antiproliferativ wirksamen Substanzen bewirken einerseits die erwünschte Proliferationshemmung von glatten Muskelzellen, über die eine klinisch relevante Restenosereduktion erzielt wird, andererseits aber auch eine unerwünschte Hemmung der Endothelzellen, welche eine verzögerte Einheilung und somit ein gesteigertes Risiko für eine späte Stentthrombose nach sich zieht. Ihre Wirkweise wird oft gleichgesetzt, obwohl die Substanzen Paclitaxel und Sirolimus einen völlig unterschiedlichen Wirkmechanismus aufweisen:

Paclitaxel wird aufgrund seines charakteristischen Taxanskeletts den Diterpenoiden zugerechnet. Es wirkt – vereinfacht dargestellt – über die Bildung stabiler und daher funktionsgestörter Mikrotubuli, die letztlich zu einer verminderten Proliferation, Migration und Signaltransduktion führen. Insbesondere wird die korrekte Ausbildung einer Teilungsspindel unterbunden (welche intakte Mikrotubuli erfordert) und dadurch die Zellteilung in der G1-Phase des Zellzyklus gestoppt. Sirolimus (Rapamycin), ein makrozyklisches Lacton, bindet an einen zytosolischen Rezeptor, das „FK506 binding protein“ (FKBP12). FKBP gehört zur Immunophilin-Proteinfamilie. FKBP12-Rapamycin wiederum inhibiert die Kinase mTOR („mammalian target of rapamycin“). Da mTOR ein Schlüsselenzym bei der Regulation des Zellzyklus ist, wird durch eine Hemmung von mTOR der Übergang der Zelle von der G1- in die S-Phase des Zellzyklus gestoppt und damit eine Mitose unterbunden. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass mTOR in zwei Komplexen existiert, dem mTOR/raptor- und mTOR/riCTOR-Komplex, wobei unter normalen Bedingungen Sirolimus über mTOR/raptor eine Reduzierung der Zellteilung und Zellmigration bewirkt. In Zellkultur-experimenten wurde untersucht, ob bei diabetischer

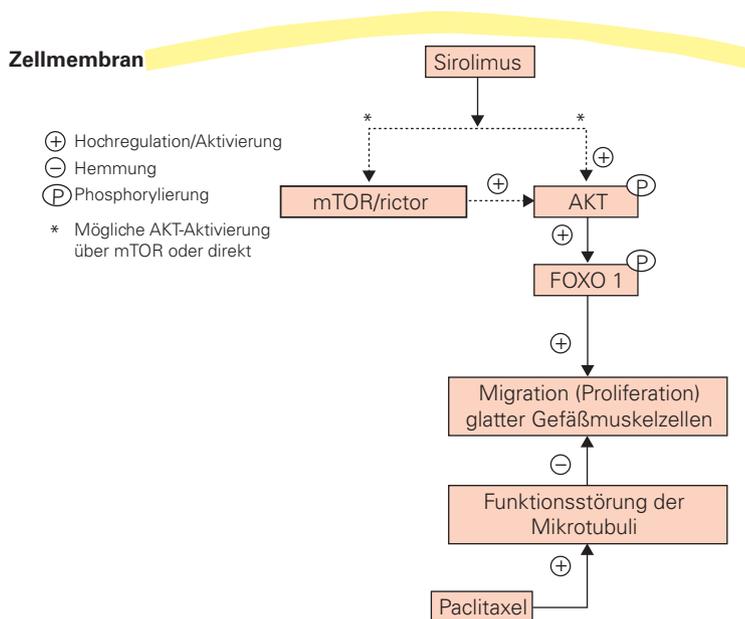


Abbildung 5. Vereinfachte schematische Darstellung der postulierten unterschiedlichen Wirkmechanismen von Sirolimus (Rapamycin) und Paclitaxel im experimentellen Modell einer diabetischen Stoffwechsellege (modifiziert nach [46]). Erklärung der Abkürzungen s. Text.

Figure 5. Simplified schematic representation of postulated different mechanisms of actions of sirolimus (rapamycin) and paclitaxel in an experimental diabetic metabolic model (adopted from [46]). For explanation of the abbreviations, please see text.

Stoffwechsellege eine Änderung in der Wirkweise von Paclitaxel oder Sirolimus auftritt, welche die heterogenen Daten bei diabetischen Patienten besser verstehen ließe [46]. Hierzu wurden glatte Muskelzellen in Zellkulturen hohen Dosen von Glucose ausgesetzt, um eine Insulinresistenz zu imitieren. Dabei zeigte sich, dass bei simulierter Insulinresistenz Sirolimus die Proteinkinase AKT aktiviert. Diese AKT-Aktivierung bewirkt wiederum die Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors FOXO 1, was schlussendlich in der Aufhebung der Migrationshemmung der glatten Muskelzellen resultiert. Die Autoren dieser Untersuchungen spekulieren, dass dies möglicherweise über den alternativen Komplex mTOR/riCTOR in einem Feedbackmechanismus geschieht, obwohl sie keine mTOR-Proteine in der Zellkultur nachweisen konnten. Es ist genauso denkbar, dass Rapamycin auch mTOR-unabhängige Effekte hat, die zu einer direkten oder indirekten AKT-Aktivierung führen (Abbildung 5).

Diese Ergebnisse mögen einen ersten Ansatz zum Verständnis unterschiedlicher Wirkungen von Paclitaxel und Sirolimus beim Diabetiker aufzeigen [46] (Abbildung 5); es muss jedoch betont werden, dass ein derart artifizielles Modell einer Glucoseexposition in einer einzigen Zellart selbstverständlich

eine so komplexe Erkrankung wie Diabetes mellitus nicht ausreichend simulieren kann und deshalb die Ergebnisse nicht überbewertet werden dürfen. Die Untersuchungen belegen jedoch auch, dass noch viel Forschung und ein sehr viel differenzierterer Blick auf die Wirkweise der verschiedenen Substanzen bei DES unabdingbar sind, um nicht durch unerwartete klinische Ergebnisse überrascht zu werden.

DES für alle Patienten mit Diabetes mellitus?

In allgemeiner Übereinstimmung der deutschen, europäischen und US-amerikanischen Leitlinienkommissionen weisen randomisierte Studien den höchsten Evidenzgrad auf. Entsprechend den strengeren Kriterien der Europäischen (ESC [47]) und Deutschen (DGK [48]) Gesellschaften für Kardiologie für klinische Studien zur Beurteilung von DES haben randomisierte Studien mit einem primären klinischen Endpunkt die höchste Evidenz, da ihre Studiengröße („Power“) auf den klinischen Verlauf ausgerichtet ist. Leider gibt es bislang keine einzige randomisierte Studie mit Diabetes mellitus als Einschlusskriterium und einem primären klinischen Endpunkt. Darüber hinaus sind die meisten randomisierten DES-Studien an Niedrigrisikokollektiven durchgeführt worden – Patienten mit Diabetes mellitus stellten lediglich kleine Untergruppen dar. Die drei randomisierten Studien mit Diabetes mellitus als Einschlusskriterium (s.o.) hatten ihre Studiengröße auf einen Surrogatendpunkt ausgerichtet, so dass klinische Aussagen nur einen geringeren Wert besitzen. Surrogatendpunkte können sogar, auch wenn sie theoretisch Sinn machen, was Rückschlüsse auf den klinischen Verlauf betrifft, irreführend sein, wie wir aus den CAST- [49] und ILLUMINATE-Studien [50, 51] gelernt haben. Auch Metaanalysen können nicht selten zu falschen Rückschlüssen führen [52]. Nichtsdestoweniger sind Metaanalysen zur Generierung einer Hypothese hilfreich, sollten aber dann in größeren prospektiven Folgestudien bestätigt werden.

Patienten mit Diabetes mellitus haben in der Regel im Rahmen ihrer Grunderkrankung kleine Gefäßdurchmesser ($\leq 3,0$ mm) und/oder längere Stenosen (≥ 15 mm; s.a. Tabelle 1). Bei einer solchen Gefäßanatomie sind DES, auch unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus, von besonderem Vorteil [48]. Aus diesem Grunde gab das Leitlinieninstitut in Großbritannien keine generelle Empfehlung für den Einsatz von DES bei Patienten mit Diabetes mellitus, es sei denn, sie weisen kleine Gefäße und/oder lange Stenosen auf [53]. Um eine generelle Empfehlung aussprechen zu können, benötigte man randomisierte Studien an Patienten mit Diabetes

mellitus und hochgradigen kurzen Stenosen in größeren Gefäßen (> 3,0 mm). Solche Studien liegen aber bislang nicht vor [48].

DES oder Bypassoperation bei Diabetes mellitus?

ARTS-II war eine nichtrandomisierte Registerstudie mit dem Cypher-Stent [54]. Als „Vergleichsarm“ diente die Bypassgruppe der randomisierten (BMS vs. Bypassoperation) ARTS-I-Studie. Im Bypassarm der 605 Patienten der ARTS-I-Studie waren 16% Diabetiker, in der ARTS-II-Registerstudie hatten 26% der Patienten einen Diabetes mellitus. Die klinischen 3-Jahres-Ergebnisse der Untergruppenanalyse für Patienten mit Diabetes mellitus [55] sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Interpretation der Ergebnisse wird durch die z.T. signifikant unterschiedlichen Ausgangscharakteristika erschwert (Tabelle 2).

Die bislang vorliegenden Daten reichen nicht aus, um generell die DES bei Patienten mit Diabetes mellitus einer Bypassoperation vorzuziehen [56, 57]. Größere randomisierte Studien zum Vergleich von DES versus Bypassoperation liegen bislang nicht vor. Trotz initialer guter Erfahrungen mit den DES bei ungeschützten Hauptstammstenosen [58] muss auf die Ergebnisse von SYNTAX (Taxus vs. Bypassoperation bei 3 300 Patienten mit Dreifäßerkrankung einschließlich ungeschützter Hauptstammstenose), COMBAT (Cypher vs. Bypassoperation bei 1 776 Patienten mit Hauptstammstenose) und FREEDOM (2 400 Patienten mit Mehrgefäßerkrankung und Diabetes mellitus als Einschlusskriterium) gewartet werden [59].

Schlussfolgerung

Trotz einer Vielzahl von DES-Daten zu Patienten mit Diabetes mellitus fehlen nach wie vor Studien, welche im Vergleich zu BMS oder zur Bypassoperation die hohen Qualitätsstandards der ESC und der DGK erfüllen. Von den bislang 22 CE-zertifizierten DES liegen Langzeitdaten zur Wirksamkeit über 5 Jahre bei Patienten mit Diabetes mellitus lediglich für den Cypher- und den Taxus-Stent vor – wenn auch nur aus Untergruppenanalysen von randomisierten Studien mit primärem klinischen Endpunkt. Im Vergleich zu den BMS scheinen Patienten mit Diabetes mellitus von DES mit nachgewiesener Wirksamkeit zu profitieren, insbesondere bei kleinen Gefäßdurchmessern und/oder langen Stenosen. Um eventuelle Unterschiede zwischen den Taxus- und Cypher-Stents feststellen zu können, sind die verfügbaren Daten von Patienten mit Diabetes mellitus zurzeit statistisch nicht ausreichend. Die anderen kommerziell erhältlichen DES müssen für Pati-

Tabelle 2. Einige Ausgangscharakteristika und 3-Jahres-Ergebnisse zum nichtrandomisierten Vergleich von Cypher-Stent und Bypassoperation bei Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung und Diabetes mellitus. PCI: perkutane koronare Intervention.

Table 2. Some baseline characteristics and 3-year results of the nonrandomized comparison of the Cypher stent versus bypass surgery in patients with coronary multivessel disease and diabetes mellitus. PCI: percutaneous coronary intervention.

	Cypher-Stent (ARTS-II)	Bypassoperation (ARTS-I)
Patienten (n)	159	96
Männlich (%)	76	79
Mittleres Alter (Jahre)	64	63
Stenosenlänge > 20 mm (%)	15	6*
Kalzifizierte Stenosen (%)	33	15*
Typ-C-Stenosen	17	7*
Behandelte Stenosen (n)	3,2	2,8*
Tod (%)	5,0	5,2
Apoplexie (%)	2,5	5,2
Herzinfarkt (%)	1,9	3,1
(Re-)Bypassoperation (%)	3,8	0,0
(Re-)PCI (%)	14,5	4,2*

*p < 0,05

enten mit Diabetes mellitus noch Daten, insbesondere über einen längeren Beobachtungszeitraum, vorweisen. Ob sich die PCI mit wirksamen DES bei diabetischen Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung und/oder ungeschützten Hauptstammstenosen zu einer wissenschaftlich fundierten, evidenzbasierten Alternative zur Bypassoperation entwickeln wird, muss vom Ergebnis derzeit laufender randomisierter Studien, wie z.B. SYNTAX, COMBAT und FREEDOM, abhängig gemacht werden.

Autorenerklärung: Der Erstautor erklärt, von den in dieser Arbeit betroffenen Firmen Honorare für Vorträge, Advisory Board-Aktivitäten und klinische Studien im Rahmen der Forschungsunterstützung zu erhalten. Firmenanteile, Aktien oder Patente etc. liegen nicht vor, so dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570–81.
2. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:528–35.
3. Radke PW, Friese K, Buhr A, et al. Comparison of coronary restenosis rates in matched patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006;98:1218–22.
4. Silber S. A new and rapid scoring system to assess the scientific evidence from clinical trials. *J Interv Cardiol* 2006;19: 485–92.

5. Ortolani P, Balducelli M, Marzaroli P, et al. Two-year clinical outcomes with drug-eluting stents for diabetic patients with de novo coronary lesions: results from a real-world multicenter registry. *Circulation* 2008;117:923–30.
6. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, 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.
7. Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIROLImUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004;109:2273–8.
8. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004;109:634–40.
9. Weisz G, Leon MB, Holmes DR Jr, et al. Two-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation: results from the Sirolimus-Eluting Stent in de Novo Native Coronary Lesions (SIRIUS) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1350–5.
10. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221–31.
11. Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, et al. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1172–9.
12. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, 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.
13. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, et al. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005;112:3306–13.
14. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006;114:798–806.
15. Leon M. Long-term clinical benefit of Cypher sirolimus-eluting coronary stents: five-year follow-up of the SIRIUS study. ACC, New Orleans, 2007.
16. Ellis SG. Final 5-year outcomes from the TAXUS IV trial. TCT, Washington, 2007.
17. Kumar R, Lee TT, Jeremias A, et al. Comparison of outcomes using sirolimus-eluting stenting in diabetic versus nondiabetic patients with comparison of insulin versus non-insulin therapy in the diabetic patients. *Am J Cardiol* 2007;100:1187–91.
18. Stone G. 3-year clinical results of the TAXUS IV trial. TCT, Washington, DC, USA, 2004.
19. Krucoff M, Wijns W, Petersen JL, et al. Multicenter randomized evaluation of a novel paclitaxel eluting stent with bioresorbable polymer for the treatment of single and multivessel coronary disease: primary results of the COBALT Chromium STent with Antiproliferative for Restenosis II (COSTAR II) study. EuroPCR Barcelona, late breaking trials, 2007.
20. Kereiakes D, Batchelor WB, Peterson JL, et al. Clinical and angiographic outcomes in diabetic patients following single or multivessel stenting in the COSTAR II randomized trial. EuroPCR Barcelona, late breaking trials, 2007.
21. Leon M. Endeavor IV: a randomized comparison of a zotarolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. TCT, Washington, 2007.
22. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005;112:2175–83.
23. Baumgart D, Klaus V, Baer F, et al. One-year results of the SCORPIUS study: a German multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1627–34.
24. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005;353:663–70.
25. Billinger M, Beutler J, Taghetchian KR, et al. Two-year clinical outcome after implantation of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in diabetic patients. *Eur Heart J* 2008;29:718–25.
26. Morice MC, Colombo A, Meier B, 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.
27. Dawkins K. DES in diabetic patients. CRT, Washington, 2008.
28. Ortolani P, Ardissino D, Cavallini C, et al. Effect of sirolimus-eluting stent in diabetic patients with small coronary arteries (a SES-SMART substudy). *Am J Cardiol* 2005;96:1393–8.
29. Jimenez-Quevedo P, Sabate M, Angiolillo DJ, et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *Eur Heart J* 2007;28:1946–52.
30. Buchbinder M, Schampaert E, Morice M-C. Clinical and angiographic outcomes in diabetic patients: integrated analysis of 6 sirolimus versus bare metal stent trials. TCT, Washington, 2006.
31. Dawkins K, Stone G, Colombo A, et al. Integrated analysis of medically treated diabetic patients in the TAXUS program: benefits across stent platforms, paclitaxel release formulations, and diabetic treatments. *EuroIntervention* 2006;2:61–8.
32. Kirtane AJ, Ellis SG, Dawkins KD, et al. Paclitaxel-eluting coronary stents in patients with diabetes mellitus: pooled analysis from 5 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:708–15.
33. Stone G. Taxus trials metaanalysis. ACC, Orlando, 2005.
34. Ellis SG, Colombo A, Grube E. Long-term safety and clinical efficacy outcomes of the paclitaxel-eluting stent from a patient-level meta-analysis of the TAXUS-SR clinical trials. TCT, Washington, 2007.
35. Ormiston J, Mahmud E, Mandinov L. TAXUS Liberté attenuates the risk of restenosis in diabetics: results from the TAXUS ATLAS program. TCT, Washington, 2007.
36. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al. Sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in the treatment of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006;98:187–92.
37. Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N, et al. The long-term value of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2007;28:26–32.
38. Stettler C, Allemann S, Egger M, et al. Efficacy of drug eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: indirect comparison of controlled trials. *Heart* 2006;92:650–7.

39. Mahmud E, Bromberg-Marin G, Palakodeti V, et al. Clinical efficacy of drug eluting stents in diabetic patients: a meta-analysis. *EuroPCR Barcelona, late breaking trials, 2007.*
40. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-48.
41. Boyden TF, Nallamothu BK, Moscucci M, et al. Meta-analysis of randomized trials of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;99:1399-402.
42. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, et al. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:989-97.
43. Daemen J, Spaulding C, Jacob S. A pooled analysis of data comparing paclitaxel-eluting stents with bare-metal stents. *EuroIntervention* 2007;3:392-9.
44. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:1030-9.
45. Machecourt J, Danchin N, Lablanche JM, et al. Risk factors for stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents in diabetic and nondiabetic patients: the EVA-SENT Matched-Cohort Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:501-8.
46. Patterson C, Mapera S, Li HH, et al. Comparative effects of paclitaxel and rapamycin on smooth muscle migration and survival: role of AKT-dependent signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1473-80.
47. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions: the Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.
48. Silber S, Borggrefe M, Böhm M, et al. Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten freisetzenden Koronarstents (DES): eine evidenzbasierte Analyse von 71 randomisierten Studien mit 28.984 Patienten. *Kardiologie* 2007;1:84-111.
49. Akiyama T, Pawitan Y, Greenberg H, et al. Increased risk of death and cardiac arrest from encainide and flecainide in patients after non-Q-wave acute myocardial infarction in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. CAST Investigators. *Am J Cardiol* 1991;68:1551-5.
50. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-22.
51. Tall AR, Yvan-Charvet L, Wang N. The failure of torcetrapib: was it the molecule or the mechanism? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:257-60.
52. LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, et al. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1997;337:536-42.
53. NICE (National Institute for Clinical Excellence). Coronary artery stents (No 71), (replacing Drug-eluting stents No 4). London: NICE, 2004 (<http://www.nice.org.uk>).
54. Serruys PW, Lemos PA, van Hout BA. Sirolimus eluting stent implantation for patients with multivessel disease: rationale for the Arterial Revascularisation Therapies Study part II (ARTS II). *Heart* 2004;90:995-8.
55. Dawkins K. ARTS-II: three year follow-up diabetic subset analysis. *EuroPCR Barcelona, late breaking trials, 2007.*
56. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, et al. Sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;150:807-13.
57. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88-136.
58. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Moretti C, et al. A collaborative systematic review and meta-analysis on 1278 patients undergoing percutaneous drug-eluting stenting for unprotected left main coronary artery disease. *Am Heart J* 2008;155:274-83.
59. Farkouh ME, Dangas G, Leon MB, et al. Design of the Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) trial. *Am Heart J* 2008;155:215-23.

**Korrespondenz-
anschrift**

Prof. Dr. Sigmund Silber,
FACC, FESC
Kardiologische Praxis
und Praxisklinik
Am Isarkanal 36
81379 München
Telefon (+49/89)
7421513-0, Fax -31
E-Mail:
sigmund@silber.com