Der Kardiologe 2007 · 1:84–111
DOI 10.1007/s12181-007-0012-6
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Published by Springer Medizin Verlag – all rights reserved 2007

S. Silber · M. Borggrefe · M. Böhm · H.M. Hoffmeister · R. Dietz · G. Ertl · G. Heusch

Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamente freisetzenden Koronarstents (DES)

Eine evidenzbasierte Analyse von 71 randomisierten Studien mit 28.984 Patienten

Positionspapier

Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung

Bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie:
M. Borggrefe, M. Böhm, J. Brachmann, H.R. Figulla, G. Hasenfuß, A. Osterspey, K. Rybak, U. Sechtem, S. Silber
außerdem H.M. Hoffmeister, E. Fleck

Korrespondierender Autor:
Prof. Dr. med. Sigmund Silber, F.A.C.C., F.E.S.C., Kardiologische Praxis und Praxisklinik, Akademische Lehrpraxis der Ludwig-Maximilians-Universität, Am Isarkanal 36, 81379 München, sigmund@silber.com

A. Einleitung

Die perkutane Koronarintervention (PTCA, PCI) ist die häufigste Art der myokardialen Revaskularisation in den USA [1], Europa [2, 3] und in Deutschland [4, 5]. Die Einführung der Stentimplantation Ende der 80er-Jahre führte zu einer erheblichen Zunahme der Sicherheit der Ballondehnung mit verbessertem klinischem Verlauf [6, 7, 8]. Dementsprechend hat die Stentimplantation in den PCI-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) sowohl für native Koronararterien als auch für venöse Bypassgefäße den höchsten Empfehlungs- und Evidenzgradgrad (I A) erhalten [9].

In den Anfangszeiten der Stentimplantation ließ die hohe Rate an akuten und subakuten Stentthrombosen von ca. 25% [10] Zweifel am Nutzen der Stentimplantation aufkommen, sodass Stents damals nur bei Dissektionen mit drohendem Gefäßverschluss eingesetzt wurden. Erst die Einführung der dualen Thrombozytenaggregationshemmung durch kombinierte Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) und einem Thienopyridinderivat (Tiklopidin oder Clopidogrel) konnte die Rate an frühen Stentthrombosen in einen klinisch akzeptablen Bereich von ca. 1% senken [11, 12, 13].

Die aus Edelstahl gefertigten Koronarstents sind Fremdkörper und induzieren dementsprechend eine Gewebsreaktion im Sinn einer Intimahyperplasie als Folge von Migration und Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen. Diese ist oft überschießend und führt zu einer letztendlich iatrogenen Krankheit: der meist innerhalb von ca. 6 Monaten auftretenden In-Stent-Restenose. Da diese stentinduzierte Restenose oft auch die Stentenden mit einbezieht, spricht man gelegentlich statt von der In-Stent-Restenose auch von der „Stentstenose". Sämtliche interventionellen (Laser, Atherektomie, Rotablation, Cutting Balloon) und pharmakologischen Ansätze, die Neointimaproliferation mit der daraus resultierenden Rate an In-Stent-Restenosen von ca. 30% zu senken, blieben erfolglos [14, 15, 16]. Erst die intrakoronare Brachytherapie konnte aufgrund ihrer starken antiproliferativen Wirkung die Rate an In-Stent-Restenosen klinisch relevant reduzieren [17, 18]. Die intrakoronare Brachytherapie war aber auch die erste Koronarintervention, die erkennen ließ, dass die an sich gewünschte antiproliferative Wirkung nicht nur das überschießende Zellwachstum glatter Muskelzellen verhindert, sondern auch die Endothelialisierung der Stents verzögert, was ein erhöhtes Risiko einer späten Gefäßthrombose mit sich brachte [17, 19, 20]. Vor ca. 5 Jahren ersetzten dann die Medikamente freisetzenden Stents (Drug-eluting-Stents, DES) die Brachytherapie. Aufgrund der Freisetzung antiproliferativer Substanzen wie Sirolimus (Rapamycin) oder Paclitaxel konnten in Analogie zur Brachytherapie die Rate an In-Stent-Restenosen klinisch relevant gesenkt und somit erneute Revaskularisationsmaßnahmen verhindert werden. Erste Berichte über das Auftreten von späten und sehr späten Stentthrombosen nach DES [21, 22, 23, 24, 25] führten dazu, dass man auch hier in Analogie zur Brachytherapie schon im Jahr 2005 eine verlängerte zusätzliche Clopidogrelgabe in die Leitlinien aufnahm [9]. Mittlerweile wurden weltweit über 7 Mio. DES implantiert. In Deutschland kommen heute auf eine koronare Bypassoperation ca. 3,5 Koronarinterventionen [5]. Bei einer Stentrate von über 80% [4] finden bei knapp der Hälfte der Stentimplantationen DES ihre Verwendung [26].

Tab. 1 Traditionelle Klassifizierung der Evidenzgrade

Evidenzgrad A	Daten aus mehreren ausreichend großen, randomisierten Studien oder Metaanalysen
Evidenzgrad B	Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien
Evidenzgrad C	Konsensusmeinung von Experten

Entsprechend den Empfehlungen der American Heart Association (AHA), des American College of Cardiology (ACC), der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) sind die Evidenzgrade weitgehend übereinstimmend festgelegt, aber eine einheitliche Definition einer „ausreichend großen" Studie liegt nicht vor. Ferner geht die Art des primären Endpunkts randomisierter Studien (klinischer oder Surrogatendpunkt) in diese Klassifizierung nicht ein.

Tab. 2 Charakteristische Parameter zur Beurteilung der Qualität einer randomisierten Studie nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EBM; [30])

Primärer klinischer Endpunkt	Ja=3 Nein=0
Doppelblind (einschließlich Ärzte)	Ja=1 Nein=0
Beobachtungsintervall für den primären Endpunkt ≥6 Monate	Ja=1 Nein=0
Multicenter (mindestens 3 Zentren)	Ja=1 Nein=0
Externes und vom Steering Committee unabhängiges Clinical Event Committee/DSMB (Datensicherheit Monitoring Board)	Ja=1 Nein=0
Primärer Endpunkt erreicht	Ja=1 Nein=0
Power von ≥80% für den primären Endpunkt erreicht	Ja=1 Nein=0
Anteil der nachbeobachteten Patienten für klinischen primären Endpunkt ≥95% und für angiographischen primären Endpunkt ≥80%	Ja=1 Nein=0
Maximal möglicher EBM-Score	**10**

Ziel des vorliegenden Positionspapiers ist es, einen Überblick über die aktuelle Studienlage zu den DES zu geben. Weiterhin soll die aus den Studien erarbeitete Evidenz zur Auswahl und zum Einsatz von DES kritisch gewertet werden. Schließlich wird die aktuelle Datenlage hinsichtlich der Dauer einer zusätzlich zu ASS notwendigen Clopidogrelgabe zusammengefasst. Dieses Positionspapier ist eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK), die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergibt und allen Ärzten und ihren Patienten die Entscheidungsfindung erleichtern soll. In Positionspapieren wird der Stellenwert eines diagnostischen und/oder therapeutischen Verfahrens beurteilt, und es werden Empfehlungen für die tägliche Praxis abgegeben. Es werden bisher publizierte, relevante Studien herangezogen, gelöste Fragen beantwortet und ungelöste aufgezeigt. Es wird eine Empfehlung abgegeben, für welche Patienten ein neu vorgestelltes diagnostisches und/oder therapeutisches Verfahren infrage kommt. Ein Positionspapier ersetzt nicht die ärztliche Evaluation des individuellen Patienten und die Anpassung der Diagnostik und Therapie an dessen spezifische Situation.

B. Methodik

Studienauswahl

Die vorliegende Analyse beschränkte sich vorwiegend auf die randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Medikamente freisetzenden Stents (DES). Medikamente freisetzende Ballonkatheter [27] wurden nicht berücksichtigt. Die Literatursuche erfolgte über Medline (Suchbegriffe: Drug-eluting-Stents, Restenose, Stentthrombose) für den Zeitraum der vergangenen 5 Jahre mit Aufarbeitung der Literatur durch die Autoren. Ferner wurden orale Präsentationen im Rahmen der großen kardiologischen Kongresse (bis einschließlich Juli 2007) mit einbezogen.

Beurteilung der Evidenz

Entsprechend den internationalen Regeln bei der Erstellung von Leitlinien wird von den US-amerikanischen Gesellschaften ACC/AHA [28], der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC [9]) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK [29]) die Evidenz von Studien weitgehend übereinstimmend in Evidenzgrad A, B und C klassifiziert (**Tab. 1**).

Im besonderen Fall der PCI ergibt sich aber die Problematik, dass schon 2 randomisierte Studien ausreichen würden, um den Evidenzgrad A zu erhalten, zumal weder die ACC/AHA noch die ESC oder DGK den Begriff „ausreichend groß" eindeutig definiert haben. Eine einzige kleine randomisierte Studie mit z. B. 20 Patienten und einem Surrogatendpunkt würde schon zum Evidenzgrad B führen. Zwei Metaanalysen (oft weitgehend dieselben Studien beinhaltend) resultieren ebenfalls im Evidenzgrad A. Da im Fall der PCI mit ihrer fast unübersehbaren Zahl randomisierter Studien die meisten Koronarinterventionen den Evidenzgrad A erreichen würden, hat man in den ESC-PCI-Leitlinien besonderen Wert auf einen primären klinischen Endpunkt gelegt, da nur dieser eine ausreichende statistische Aussagekraft („Power") garantiert, um belastbare Rückschlüsse auf den klinischen Verlauf zuzulassen [9]. In einem weiterentwickelten System zur Beurteilung der Evidenz randomisierter Studien wurden noch zusätzliche Parameter hinzugezogen, die ebenfalls nicht in den klassischen Evidenzgraden (A, B, C) berücksichtigt sind (**Tab. 2**; [30]).

Die Aussagekraft der Ergebnisse klinischer Studien wird v. a. durch 2 Parameter charakterisiert: Signifikanz und Power. Die Power ist eine Planungsgröße zur Berechnung der erforderlichen Patientenanzahl und gibt an, wie gut eine Studie in der Lage ist, einen a priori definierten Unterschied z. B. zweier Stents zu entdecken [31]. Studien mit ungenügender Power

Der Kardiologe 2007 · 1:84–111 DOI 10.1007/s12181-007-0012-6
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag – all rights reserved 2007

S. Silber · M. Borggrefe · M. Böhm · H.M. Hoffmeister · R. Dietz · G. Ertl · G. Heusch

Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamente freisetzenden Koronarstents (DES). Eine evidenzbasierte Analyse von 71 randomisierten Studien mit 28.984 Patienten

Zusammenfassung

Hintergrund. Die perkutane Koronarintervention (PTCA, PCI) ist die häufigste Art der myokardialen Revaskularisation. Da die routinemäßige Stentimplantation den klinischen Verlauf verbessert, ist sie heute Standard. Die aus Edelstahl gefertigten Koronarstents induzieren eine Gewebsreaktion im Sinn einer Intimahyperplasie. Diese ist oft überschießend und führt zu einer letztendlich iatrogenen Krankheit: der In-Stent-Restenose. Medikamente freisetzende Koronarstents (Drug-eluting-Stents, DES) reduzieren aufgrund ihrer Abgabe antiproliferativer Substanzen die Häufigkeit von In-Stent-Restenosen in einem klinisch relevanten Ausmaß und verhindern somit erneute Revaskularisationsmaßnahmen. Ziel des vorliegenden Positionspapieres ist es, einen Überblick über die aktuelle Studienlage zur Wirksamkeit und Sicherheit der DES zu geben.

Methodik. In die Analyse wurden alle verfügbaren randomisierten, kontrollierten klinischen Studien einbezogen und hierbei besonderer Wert auf einen primären klinischen Endpunkt gelegt, da nur dieser eine ausreichende statistische Aussagekraft („Power") garantiert, um belastbare Rückschlüsse auf den klinischen Verlauf zuzulassen. Ferner wurden die randomisierten Studien nach weiteren Evidenzkriterien beurteilt, z. B. ob das gewählte Beobachtungsintervall für den primären Endpunkt adäquat gewählt wurde, eine – nach Möglichkeit doppelblinde – Multicenterstudie vorlag, ob der Anteil der nachbeobachteten Patienten ausreichte und ob externe, unabhängige Beurteilungsgremien involviert waren.

Ergebnis. Zehn Medikamente wurden klinisch in randomisierten DES-Studien geprüft: Actinomycin-D, Biolimus A9, Dexamethason, 17-β-Estradiol, Everolimus, Paclitaxel, QuaDDS (7-Hexanoyltaxol), Sirolimus (Rapamycin), Tacrolimus und Zotarolimus (ABT 578). Von den insgesamt 71 randomisierten DES-Studien waren 68 Wirksamkeitsstudien, 3 Studien dienten dem Vergleich verschiedener Implantationsstrategien. Aussagekräftige Sicherheitsstudien zu den DES liegen bislang nicht vor.

Wirksamkeit. Von den 68 randomisierten Studien an 28.394 Patienten hatten 24 einen primären klinischen Endpunkt, 11 davon hatten ihn zum Zeitpunkt von 6–9 Monaten erreicht. Bei Patienten mit stabiler KHK wurden De-novo-Stenosen in koronaren Nativgefäßen in 54 Studien an 24.207 Patienten untersucht, hiervon hatten 17 einen primären klinischen Endpunkt, den 7 Studien erreichten. In-Stent-Restenosen wurden in 4 Studien an 1230 Patienten untersucht, 2 Studien hatten einen primären klinischen Endpunkt, den diese beiden Studien erreichten. Für Patienten mit ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt (STEMI) liegen 10 Studien an 2957 Patienten vor, 5 Studien hatten einen primären klinischen Endpunkt, den 2 Studien erreichten. Nur für die 3 am häufigsten verwendeten DES (Cypher, Taxus und Endeavor) liegen Langzeitergebnisse über 3–5 Jahre vor, die eine unvermindert anhaltende Wirksamkeit dieser 3 DES bei De-Novo-Koronarstenosen in Nativgefäßen belegten. Zum heutigen Zeitpunkt sind 19 DES CE-zertifiziert: Für den Cypher-Stent liegen 35 randomisierte Studien vor, davon 10 mit einem klinischen primären Endpunkt, für den Taxus-Stent 25 randomisierte Studien, davon 11 mit einem klinischen primären Endpunkt, und für den Endeavor-Stent 2 randomisierte Studien, davon 1 mit einem klinischen primären Endpunkt. Für den Xience V/Promus- und den Yukon-Stent liegen randomisierte Äquivalenzstudien mit einem primären Surrogatendpunkt vor. Für die übrigen CE-zertifizierten DES, die derzeit kommerziell erhältlich sind, gibt es bislang keine bzw. keine adäquaten randomisierten Studien. Aufgrund der aktuellen Studienlage kann man von den derzeit kommerziell erhältlichen DES folgende empfehlen: hohe Evidenz für Cypher (Sirolimus), Taxus (Paclitaxel), Endeavor (Zotarolimus) und mittlere Evidenz für Xience V/Promus (Everolimus) und Yukon (Sirolimus).

Sicherheit. Die gering erhöhte Rate an späten Stentthrombosen für Cypher und Taxus (ca. 1 Promille pro Jahr) bei den Standardindikationen wird durch die aufgrund von verminderten Restenosen verhinderten Herzinfarkte ausgeglichen, sodass die zunächst vermutete erhöhte Mortalität nicht nachgewiesen werden konnte. Aufgrund ihres antiproliferativen Wirkungsprinzips heilen DES langsamer ein als unbeschichtete Stents und benötigen daher eine längere als die sonst übliche 4-wöchige doppelte Thrombozytenaggregationshemmung. Für die optimale Dauer der notwendigerweise verlängerten dualen Plättchenhemmung (ASS und Clopidogrel) gibt es keine randomisierten Studien.

Schlussfolgerung. Die zu ASS zusätzliche Clopidogrelgabe sollte bei allen Patienten für mindestens 6 Monate fortgesetzt werden und kann dann individuell unter Abwägung des Risikos einer Stentthrombose und des Blutungsrisikos für 1 Jahr oder länger fortgeführt werden. DES sollten bevorzugt bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Restenose implantiert werden, also bei stabiler KHK mit zu einer Symptomatik/Myokardischämie führenden De-novo-Koronarstenose mit einem Gefäßdurchmesser ≤3,0 mm und/oder einer Stenosenlänge ≥15 mm, nach erfolgreicher Wiedereröffnung eines chronisch verschlossenen Koronargefäßes und bei In-Stent-Restenose eines unbeschichteten Koronarstents. DES sollten zurückhaltend bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Stentthrombose eingesetzt werden, also bei deutlich eingeschränkter LV-Funktion, Niereninsuffizienz oder bei diffuser KHK mit Mehrgefäß-PCI. DES sollten eher nicht verwendet werden, wenn die Möglichkeit einer bzw. Compliance zur verlängerten Clopidogrelgabe nicht gegeben oder nicht eruierbar ist, also bei hinsichtlich zu erwartender Compliance schwierig zu erhebender Anamnese, multimorbiden Patienten mit hoher Tablettenanzahl, bei einer demnächst geplanten Operation, bei erhöhtem Blutungsrisiko, bekannter Clopidogrelallergie und bei strikter Indikation zur Dauerantikoagulation.

Schlüsselwörter

Medikamente freisetzende Koronarstents · DES · Perkutane Koronarintervention · Stentimplantation · Evidenzbasierte Analyse · Clopidogrel

Tab. 3 Randomisierte DES-Wirksamkeitsstudien im Vergleich zu einem unbeschichteten Stent bei Patienten mit überwiegend stabiler KHK und De-novo-Koronarstenosen

Studie	Design	Stentplattform	Wirksubstanz/ Träger	Primärer Endpunkt	Parameter des primären Endpunkts	Zeitpunkt des primären Endpunkts	Patienten Anzahl Kontrolle/DES	Mittlerer Gefäßdurchmesser Kontrolle/DES (mm)	Mittlere Stenosenlänge Kontrolle/DES (mm)	In-Stent-Late-Loss Kontrolle/DES (mm)	In-Segment-Restenose Kontrolle/DES (%)	TVR Kontrolle/DES (%)	Ergebnis des primären Endpunktes Kontrolle/DES	Primärer Endpunkt erreicht	Externes, unabhängiges DSMB/ CEC	EBM-Score
ACTION	Überlegen	Multi-Link Tetra	Actinomycin D/ Polymer	Surrogat	% DS	6 Mo	118/ 120; 119	2,8/ 2,8; 2,9	11,3, 11,6; 10,7	0,76/ 1,01; 0,93	14/ 27; 28	11,6*/ 30,8; 38,7	37/ 41; 41	Nein	Ja	4
AP-PLAUSE	k/A	Arthos Pico	Paclitaxel/ Polymer	Klinisch	MACE	1 Mo	10/ 20	2,98/ 2,81	14,3/ 9,6*	1,10/ 0,47*	40,0/ 10,0	40,0/ 10,5 [a]	0/ 0	Entfällt, da in beiden Gruppen 0	Nein	4
ASPECT	Überlegen	Supra G	Paclitaxel/ Kein Polymer	Surrogat	% DS	4–6 Mo	59/ 58; 60	2,88/ 2,93; 2,94	10,5/ 11,2; 10,9	1,04/ 0,57; 0,29*	27/ 12; 4*	3,4/ 3,4; 3,4[a]	39/ 23; 14*	Ja	Ja	6
BASKET	Kosteneffektivität	Kontrollstent: Vision DES: Cypher/Taxus	Sirolimus, Paclitaxel/ Polymer	Klinisch	Kosteneffektivität als MACE	6 Mo	281/ 264; 281	k/A	32/ 36; 33	k/A	k/A	7,8/ 4,6 (3,0; 6,0)	12,1/ 7,2*	Ja	Nein	7
C-SIRIUS	Überlegen	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polymer	Surrogat	In-Stent-MLD	8 Mo	50/ 50	2,62/ 2,65	12,6/ 14,5	1,02/ 0,12*	52,3/ 2,3*	18,0/ 4,0*[a]	1,49/ 2,46*	Ja	Ja	7
Cypher/ BeStent	Überlegen	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polymer	Surrogat	In-Segment-Restenose	6 Mo	250/ 250	2,7/ 2,7	12,2/ 13,0	0,94/ 0,14*	25,5/ 8,3*	18,8/ 7,2*	25,5/ 8,3*	Ja	Nein	4
Cypher/ Vision	Überlegen	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polymer	Surrogat	In-Segment-LL	9 Mo	52/ 52	2,9/ 3,0	14,5/ 14,7	0,68/ 0,10*	23/ 10	23/ 13	0,58/ 0,18*	Ja	Nein	4
DECODE	Überlegen	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polymer	Surrogat	In-Stent-LL	6 Mo	29/ 54	2,51/ 2,51	15,03/ 15,06	1,10/ 0,23*	52,4/ 9,0* (In-Stent)	27,6/ 9,3[a]	1,10/ 0,23*	Ja	k/A	5
DELIVER-I	Überlegen	Multilink Penta/ Achieve	Paclitaxel/ Kein Polymer	Klinisch	TVF	9 Mo	519/ 522	2,77/ 2,85	11,1/ 11,7	0,98/ 0,81*	22,4/ 16,7	11,3/ 8,1[a]	14,5/ 11,9	Nein	Nein	6

Tab. 3 Randomisierte DES-Wirksamkeitsstudien im Vergleich zu einem unbeschichteten Stent bei Patienten mit überwiegend stabiler KHK und De-novo-Koronarstenosen Forts.

Studie	Design	Stentplattform	Wirksubstanz/ Träger	Primärer Endpunkt	Parameter des primären Endpunkts	Zeitpunkt des primären Endpunkts	Patienten Anzahl Kontrolle/DES	Mittlerer Gefäßdurchmesser Kontrolle/DES (mm)	Mittlere Stenosenlänge Kontrolle/DES (mm)	In-Stent-Late-Loss Kontrolle/DES (mm)	In-Segment-Restenose Kontrolle/DES (%)	TVR Kontrolle/DES (%)	Ergebnis des primären Endpunktes Kontrolle/DES	Primärer Endpunkt erreicht	Externes, unabhängiges DSMB/CEC	EBM-Score
DEXA	Unklar	BiodivYsio	Dexamethason/ Phosphorylcholin (PC)	Klinisch	MACE	1 und 12 Mo	25/ 67	3,15/ 3.08	16,6/ 16,8	1,34/ 0,77*	42,9/ 11,9*	28,0/ 9,0* [a]	28.0/ 10,4* (12 Mo)	Entfällt	Nein	2
DIABETES	Überlegen	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polymer	Surrogat	In-Segment-LL	9 Mo	80/ 80	2,35/ 2,33	15,3/ 14,6	0,61/ 0,10*	33,7/ 7,8*	31,3/ 7,3* [a]	0,47/ 0,06*	Ja	Ja	7
EAGLE	Unklar	Nexus-II, Axxion	Paclitaxel/ Glykocalix	Klinisch	MACE	1 Mo	43/ 86	2,79/ 2,76	10,9 14,4	0,57/ 0,63	22,9/ 23,1	11,6/ 10,5[a] (nach 6 Mo)	0/ 0	Entfällt, da in beiden Gruppen 0	Ja	6
ELUTES	Überlegen	V-Flex Plus	Paclitaxel/ Kein Polymer	Surrogat	% DS	6 Mo	38/ 37; 39; 39; 37	2,99/ 3,03; 2,90; 2,93; 2,95	10,8/ 11,3; 10,6; 10,2; 11,1	0,73/ 0,71; 0,47; 0,47; 0,11*	20,6/ 20,6; 14,3; 13,5; 3,2 (in Stent)	15,7/ 5,4; 5,1; 10,2; 5,4[a] (12 Mo)	33,9; 32,8; 27,5; 23,3; 14,2*	Ja	Ja	5
ENDEAVOR-II	Überlegen	Driver/ Endeavor	Zotarolimus/ Phosphorylcholin	Klinisch	TVF	9 Mo	599/ 598	2,76/ 2,74	14,4/ 14,1	1,03/ 0,61*	35,0/ 13.2*	12,5/ 5,6*	15,1/ 7.9*	Ja	Ja	10
E-SIRIUS	Überlegen	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polymer	Surrogat	In-Stent-MLD	8 Mo	177/ 175	2,51/ 2,60	15,1/ 14,9	1,05/ 0,20*	42,3/ 5,9*	20,9/ 4,0* [a]	1,33/ 2,22*	Ja	Ja	7
ESTRADIOL	Überlegen	BiodivYsio	17-β-Estradiol/ Phosphorylcholin (PC)	Surrogat	Angiographische RR	6 Mo	54/ 54	2,93/ 3,04	11,9/ 12,9	0,96/ 0,90	31/ 23	22/ 17[a]	31/ 23	Nein	Ja	4
ETHOS-I	Unklar	R-Stent	17-β-Estradiol/ Polymer	Surrogat	IVUS Volumenobstruktion (%)	6 Mo	32/ 32 (SR); 31 (FR)	2,92/ 2,83 (SR); 2,94 (FR)	13,58/ 12,96 (SR); 13,86 (FR)	0,86/ 0,82 (SR); 0,86 (FR)	12,9/ 13,3 (SR); 14,3 (FR)	9,4/ 12,5 (SR); 10,3 (FR)	31/ 31 (SR); 33 (FR)	Nein	k/A	4

Tab. 3 Randomisierte DES-Wirksamkeitsstudien im Vergleich zu einem unbeschichteten Stent bei Patienten mit überwiegend stabiler KHK und De-novo-Koronarstenosen Forts.

Studie	Design	Stentplattform	Wirksubstanz/ Träger	Primärer Endpunkt	Parameter des primären Endpunkts	Zeitpunkt des primären Endpunkts	Patienten Anzahl Kontrolle/DES	Mittlerer Gefäßdurchmesser Kontrolle/DES (mm)	Mittlere Stenosenlänge Kontrolle/DES (mm)	In-Stent-Late-Loss Kontrolle/DES (mm)	In-Segment-Restenose Kontrolle/DES (%)	TVR Kontrolle/DES (%)	Ergebnis des primären Endpunktes Kontrolle/DES	Primärer Endpunkt erreicht	Externes, unabhängiges DSMB/ CEC	EBM-Score
FUTURE-I	Überlegen	S-Stent/ Champion/ Challenge	Everolimus/ PLA	Klinisch	MACE	1 Mo	15/ 27	2,96/ 3,10	8,32/ 9,17	0,85/ 0,11*	9,1/ 4,0	7,1/ 3,8 [a]	0/ 0	Entfällt, da in beiden Gruppen 0	Ja	6
FUTURE-II	Überlegen	S-Stent/ Champion/ Challenge	Everolimus /PLA	Surrogat	LL	6 Mo	43/ 21	2,97/ 2,91	11,62/ 11,07	0,85/ 0,12*	30,6/ 4,8*	15,0/ 4,8[a]	0,85/ 0,12*	Ja	Nein	4
JUPITER-II	Überlegen	Tecnic/ Carbostent/ Janus	Tacrolimus/ Kein Polymer	Surrogat	In-Segment-LL	6 Mo	191/ 189	2,72/ 2,78	k/A	0,66/ 0,65	19,0/ 12,4	17,0/ 12,9 (12 Mo)	0,48/ 0,42	Nein	Ja	4
PATENCY	Überlegen	Logic	Paclitaxel/ Kein Polymer	Surrogat	% DS und LL	9 Mo	26/ 24	(2,7–4,0)	<25	k/A	35/ 38	k/A	k/A	Nein	Nein	3
PRISON II	Überlegen	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polymer	Surrogat	In-Segment-RR	6 Mo	100/ 100	2,60/ 2,53	16,3/ 16,0	1,09/ 0,05*	54/ 15* (incl. Reocclusion)	22/ 8*	41/ 11*	Ja	Ja	5
RAVEL	Überlegen	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polymer	Surrogat	In-Stent-LL	6 Mo	118/ 120	2,64/ 2,60	9,61/ 9,56	0,8/ –0,01*	26,6/ 0*	22,9/ 0*[a]	0,8/ –0,01*	Ja	Ja	7
RRISC	Überlegen	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polymer	Surrogat	In-Stent-LL (Bypass)	6 Mo	37/ 38	3,34/ 3,28	16,2/ 18,6	0,79/ 0,38*	32,6/ 13,6*	27/ 5,3*	0,79/ 0,38*	Ja	Ja	6
SCAND-STENT	Überlegen	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polymer	Surrogat	MLD	6 Mo	159/ 163	2,87/ 2,86	17,2/ 18,8	1,01/ 0,02*	31,9/ 2,0*	29,3/ 2,5*[a]	1,65/ 2,48*	Ja	Ja	6
SCORE	Überlegen	QueST, auch andere BMS	QuaDDS/ Polymer	Klinisch	TVR	6 Mo	140/ 126	3,00/ 2,91	12,0/ 11,7	1,08/ 0,34*	32,7/ 7,4*	12,9/ 11,9	12,9/ 11,9	Nein	Ja	7
SCORPIUS	Unklar	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polymer	Surrogat	In-Segment-LL	8 Mo	102/ 98	k/A	k/A	0,74/ 0,18* (In-Segment)	42,1/ 8,8*	21,1/ 5,3*[a]	0,74/ 0,18*	Ja	k/A	4

Tab. 3 Randomisierte DES-Wirksamkeitsstudien im Vergleich zu einem unbeschichteten Stent bei Patienten mit überwiegend stabiler KHK und De-novo-Koronarstenosen Forts.

Studie	Design	Stentplattform	Wirksubstanz/ Träger	Primärer Endpunkt	Parameter des primären Endpunkts	Zeitpunkt des primären Endpunkts	Patienten Anzahl Kontrolle/DES	Mittlerer Gefäßdurchmesser Kontrolle/DES (mm)	Mittlere Stenosenlänge Kontrolle/DES (mm)	In-Stent-Late-Loss Kontrolle/DES (mm)	In-Segment-Restenose Kontrolle/DES (%)	TVR Kontrolle/DES (%)	Ergebnis des primären Endpunktes Kontrolle/DES	Primärer Endpunkt erreicht	Externes, unabhängiges DSMB/CEC	EBM-Score
SES-SMART	Überlegen	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polymer	Surrogat	In-Segment-RR	8 Mo	128/ 129	2,17/ 2,22	10,7/ 13,0	0,9/ 0,16*	53,1/ 9,8*	21,1/ 7*[a]	53,1/ 9,8*	Ja	Ja	6
SIRIUS	Überlegen	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polymer	Klinisch	TVF	9 Mo	525/ 533	2,81/ 2,78	14,4/ 14,4	1,0/ 0,17*	36,3/ 8,9*	19,2/ 6,4*	21,0/ 8,6*	Ja	Ja	10
SPIRIT-I	Überlegen	ML Vision/ Xience V/ Promus	Everolimus/ Polymer	Surrogat	In-Stent-LL	6 Mo	29/ 27	2,71/ 2,61	10,9/ 10,1	0,87/ 0,10*	33,3/ 4,3*	21,5/ 3,8*	0,87/ 0,10*	Ja	Nein	4
STEALTH-I	Überlegen	S-Stent/ BioMatrix	Biolimus A9/ PLA Polymer	Surrogat	In-Lesion-LL	6 Mo	40/ 80	2,97/ 2,95	13,8/ 15,4	0,74/ 0,26*	7,7/ 3,9	0/ 1,3	0,40/ 0,14*	Ja	Nein	6
TAXUS-I	Überlegen	NIRx Conformer/ Taxus	Paclitaxel/ Translute	Klinisch	MACE	1 Mo	30/ 31	2,94/ 2,99	11,9/ 10,7	0,71/ 0,36* (6 Mo)	10/ 0 (6 Mo)	10/ 3 (12 Mo)	0/ 0	Entfällt, da in beiden Gruppen 0	Ja	8
TAXUS-II	Überlegen	NIRx Conformer/ Taxus	Paclitaxel/ Translute	Surrogat	IVUS Volumenobstruktion (%)	6 Mo	136/ 131 (SR); 134/ 135 (MR)	2,8/ 2,8 (SR); 2,7/ 2,7 (MR)	10,5/ 10,6 (SR); 10,7/ 10,2 (MR)	0,79/ 0,31* (SR); 0,77/ 0,30* (MR)	20,1/ 5,5* (SR); 23,8/ 8,6* (MR)	14,3/ 7,7 (SR); 17,7/ 6,2* (MR)	23,2/ 7,8* (SR); 20,5/ 7,8* (MR)	Ja	Ja	7
TAXUS-IV	Überlegen	Express/ Taxus	Paclitaxel/ Translute	Klinisch	TVR	9 Mo	652/ 662	2,75/ 2,75	13,4/ 13,4	0,92/ 0,39*	26,6/ 7,9*	12,0/ 4,7*	12,0/ 4,7*	Ja	Ja	10
TAXUS-V	Überlegen	Express/ Taxus	Paclitaxel/ Translute	Klinisch	TVR	9 Mo	579/ 577	2,69/ 2,68	17,2/ 17,3	0,90/ 0,49*	33,9/ 18,9*	17,3/ 12,1*	17,3/ 12,1*	Ja	Ja	9
TAXUS-VI	Überlegen	Express/ Taxus	Paclitaxel/ Translute	Klinisch	TVR	9 Mo	227/ 219	2,77/ 2,81	20,3/ 20,9	0,99/ 0,39*	35,7/ 12,4*	19,4/ 9,1*	19,4/ 9,1*	Ja	Ja	10

Die meisten Studien waren als Überlegenheitsstudien („superiority design") angelegt. Von den insgesamt 36 dieser Studien an 12.382 Patienten hatten 13 einen primären klinischen Endpunkt, den 6 dieser Studien erreichten. In ACTION und ASPECT wurden 2 Dosierungen, in ELUTES 4 Dosierungen und in TAXUS-II und ETHOS-I 2 Freisetzungskinetiken verglichen (SR „slow release", MR „moderate release", FR „fast release"). In BASKET wurden alle Patienten konsekutiv eingeschlossen; sie war eine Kosten-Effektivitäts-Studie, sodass ihre Power weder für Wirksamkeit noch für Sicherheit ausgelegt war. DECODE, DIABETES und SCORPIUS waren die einzigen DES- vs. BMS-Studien, in der Diabetes mellitus ein Einschlusskriterium war. In ENDEAVOR-II und TAXUS-IV wurde per Protokoll nur die Hälfte der Patienten nachangiographiert. PRISON-II war die einzige Studie, in der Patienten mit chronischem Koronarverschluss (CTO) untersucht wurden. SCANDSTENT war für komplexe Stenosen und SES-SMART für kleine Gefäße konzipiert. In TAXUS-VI waren lange Stenosen ein Einschlusskriterium. In FUTURE-I, FUTURE-II und STEALTH-I wurden bioresorbierbare Polymere verwendet. In RRISC wurden venöse Bypassgefässe untersucht.

[a] Angegeben ist der Wert für die TLR, da TVR nicht publiziert.

*$p<0,05$.

EBM-Score=Studienbewertung anhand von Kriterien der evidenzbasierten Medizin (**Tab. 2**).

sind zu klein, um einen relevanten Unterschied festzustellen. Im Allgemeinen wird eine Power von mindestens 80% gefordert (**Tab. 2**), d. h., die Wahrscheinlichkeit, dass nach einem zuvor definierten Kriterium ein guter Stent als „gut" erkannt wird, ist über 80%. Die Signifikanz des Ergebnisses gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit das beobachtete Ergebnis rein zufällig hätte sein können. Im Allgemeinen wird eine „Irrtumswahrscheinlichkeit" von unter 5% ($p<0{,}05$) als „signifikant" angesehen [31].

Die aufgrund der Powerkalkulation für eine bestimmte Studie mit definierter Fragestellung erforderliche Patientenanzahl wird ausschließlich für den primären Endpunkt berechnet [31, 32]. Studien mit primärem klinischem Endpunkt (z. B. ischämiegesteuerter Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation des Zielgefäßes) erfordern meist höhere Patientenzahlen als Studien mit einem Surrogatparameter als primärem Endpunkt (meist angiographische Parameter, z. B. „Late Lumen Loss"). Da die Powerkalkulation und somit die Anzahl der erforderlichen Patienten ausschließlich von der Wahl des primären Endpunktes abhängt, wurde in dem vorliegenden Positionspapier auf die Analyse von Untergruppen weitgehend verzichtet, da diese – wie auch die Ergebnisse der sekundären Endpunkte – meist die notwendige Power nicht mehr aufweisen [33, 34]. Ferner wurden die randomisierten Studien danach beurteilt, ob das gewählte Beobachtungsintervall für den primären Endpunkt adäquat gewählt war, eine – nach Möglichkeit doppelblinde – Multicenterstudie vorlag und ob das Clinical Event Committee (CEC) bzw. Data Safety Monitoring Board (DSMB) extern und unabhängig vom Steering Committee war (**Tab. 2**). Schließlich wurde auch der Anteil der nachbeobachteten Patienten in Abhängigkeit vom gewählten primären Endpunkt bewertet (**Tab. 2**).

Metaanalysen sind definitionsgemäß Post-hoc-Analysen von „gepoolten" Daten mit den sich hieraus ergebenden methodischen Problemen wie Studienauswahl, Studienheterogenität und fehlender Robustheit [35]. Metaanalysen von randomisierten Studien vermengen oft zahlreiche kleine Studien mit ungenügender Power, die zum Teil noch in Abstractform vorliegen [36]. Da das Zusammenwerfen vieler kleiner Studien mit unterschiedlichen Ein- bzw. Ausschlusskriterien und unterschiedlichen Definitionen problematisch ist, verwundert es nicht, dass Metaanalysen oft irreführend sein können [37, 38, 39]. Die Medizingeschichte ist voll von kleineren Studien, deren Hypothesen dann in größeren Studien widerlegt wurden [37]. Daher sollten Metaanalysen nur zur Generierung von Hypothesen herangezogen werden, die dann in prospektiven, kontrollierten Studien bestätigt oder abgelehnt werden müssen. Da alle vorliegenden DES-Studien nur zum Nachweis der Wirksamkeit und nicht der Sicherheit geplant waren, wurde in diesem Positionspapier zur Beurteilung der Sicherheit notgedrungen auf größere Metaanalysen zurückgegriffen.

Die wissenschaftliche Evidenz aus Registern ist im Allgemeinen geringer [40]: Register haben (von wenigen Ausnahmen abgesehen, wie z. B. ARTS-II [41] oder ATLAS [42]) keine a-priori-Kontrollgruppe und weisen somit keine Powerkalkulation bzw. keine initiale Berechnung von Patientenzahlen und somit keine Endpunkte im eigentlichen Sinn auf [30]. Der Vorteil von Registern liegt in den größeren Patientenzahlen und der Aufnahme vieler oder aller Patienten, die in den randomisierten Studien oft ausgeschlossen wurden („real world"; [43, 44, 45]).

Parameter der Wirksamkeit

Zur Studiencharakterisierung wurden tabellarisch nur die essenziellen Parameter aufgeführt, wie die Definition des primären Endpunktes (klinisch oder Surrogat) und zentrale angiographische Ausgangscharakteristika (Größe des Referenzgefäßes und Stenosenlänge). Die relevanten *angiographischen* Ergebnisparameter sind „Late (Lumen) Loss" im Stent und die binäre Restenoserate im gesamten analysierten Segment. Der In-Stent-Late-Loss (Differenz zwischen minimalem Gefäßdurchmesser im Stent unmittelbar nach der Intervention minus minimalem Gefäßdurchmesser im Stent bei der Kontrollangiographie, angegeben in mm) ist ein indirektes Maß für die Stärke der Hemmung der Neointimaproliferation. Die binäre Restenoserate (RR=prozentualer Anteil der Patienten mit ≥50%iger Restenose) im gesamten analysierten Segment (Stent±5 mm) erfasst zusätzlich auch die Randeffekte an den Stentenden. Da die Angabe eines „Late (Lumen) Loss" im gesamten analysierten Segment nicht so eindeutig interpretierbar ist und die binäre Restenoserate im Stent allzu positive Ergebnisse vortäuscht, wurde auf eine Nennung dieser Zahlen verzichtet. Ebenso wurden die Ergebnisse der „Diameter Stenosen" (DS) und die detaillierten Angaben der „Minimal Lumen Diameter" (MLD) sowie der „Late Loss Index" nicht aufgeführt, da sie keine relevante Zusatzinformationen beinhalten.

Als zentraler *klinischer* Parameter wurde die „Target Vessel Revascularization" (TVR) gewählt, da die „Target Lesion Revascularization" (TLR) – aus der Sicht des tatsächlichen klinischen Verlaufes – einen zu niedrigen, also beschönten Wert darstellt. Nur wenn die TVR nicht angegeben wurde, sind die Zahlen für die TLR (mit besonderer Kennzeichnung) genannt. Der Parameter „Target Vessel Failure" (TVF), der auch die koronaren Ereignisse ohne Herzkatheter mit einbezieht, wurde in vielen Studien nicht berichtet und ist daher in den Tabellen nicht bzw. nur bei primärem Endpunkt enthalten.

Vorteil des angiographischen Parameters „Late Loss" ist seine Reproduzierbarkeit und Unabhängigkeit vom Gefäßdurchmesser. Die Messergebnisse unterliegen aber den Details der jeweiligen verwendeten Computerprogramme und schwanken somit von Labor zu Labor. Der entscheidende Nachteil des Parameters „Late Loss" ist, dass zu seiner Bestimmung eine erneute Herzkatheteruntersuchung erforderlich ist, d. h. die Anwendung ionisierender Strahlung aus wissenschaftlichen Gründen, die vom Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) genehmigt werden muss. Somit stellt der Parameter „Late Loss" in der Regel lediglich einen „Schnappschuss" nach 6–9 Monaten dar, der keine Rückschlüsse auf die Langzeitwirkung erlaubt.

Vorteil des *klinischen* Parameters TVR ist, dass er die tatsächlich klinisch notwendige erneute Revaskularisation (Re-PCI oder Bypassoperation) wiedergibt – und zwar in Bezug auf das gesamte behandelte Gefäßgebiet. Allerdings muss aus TVR

Tab. 4 Randomisierte DES-Wirksamkeitsstudien im Vergleich zu einem anderen DES bei Patienten mit überwiegend stabiler KHK und De-novo-Koronarstenosen

Studie	Design	DES-1	DES-2	Primärer Endpunkt	Parameter des primären Endpunkts	Zeitpunkt des primären Endpunkts	Patienten Anzahl DES-1/DES-2	Mittlerer Gefäßdurchmesser DES-1/DES-2 (mm)	Mittlere Stenosenlänge DES-1/DES-2 (mm)	In-Stent-Late-Loss DES-1/DES-2 (mm)	In-Segment-Restenose DES-1/DES-2 (%)	TVR DES-1/DES-2 (%)	Ergebnis des primären Endpunkts DES-1/DES-2	Primärer Endpunkt erreicht	Externes, unabhängiges DSMB/CEC	EBM-Score
China	k/A	Cypher	Taxus	Klinisch	MACE	1 Jahr	246/203	k/A	k/A	k/A	k/A	6,2/8,6	8,4/11,2	k/A	k/A	5
CORPAL	k/A	Cypher	Taxus	k/A	k/A	(6 Mo)	261/254	k/A	k/A	0,30/0,59*	12,4/18,9	4,0/5,0[a]	k/A	Entfällt	Nein	1
CORPAL-Bif-2	k/A	Cypher	Taxus	Surrogat	(RR und TLR)	12 Mo	103/102	3,0; 2,42/3,0; 2,36[b]	19; 7/20; 7[b]	0,31*;0,20/0,60; 0,36[b]	9*/29	4*/13[a] (24 Mo)	Entfällt	Entfällt	Nein	1
COSTAR-II	Nicht unterlegen	Taxus	CoStar	Klinisch	MACE	8 Mo	686/989	2,75/2,77	15,1/15,4	0,24/0,62*	6,7/16,9*	4,3/8,1*	6,9/11,0*	Nein	Ja	7
ENDEAVOR-III	Nicht unterlegen	Cypher	Endeavor	Surrogat	In-Segment-LL	8 Mo	113/323	2,79/2,75	15/15	0,15/0,60*	4,3/11,7*	8,8/12,3	0,13/0,34*	Nein	Ja	4
ISAR-DIABETES	Nicht unterlegen	Cypher	Taxus	Surrogat	In-Segment-LL	(ca. 6 Mo)	125/125	2,70/2,75	13,8/12,4	0,19/0,46*	6,9/16,5*	6,4/12[a]	0,43/0,67*	(Ja)	Nein	4
ISAR-PEACE	Überlegen	Yukon/Sirolimus	Yukon/Sirolimus+Estradiol	Surrogat	In-Stent-LL	6–8 Mo	250/252	2,78/2,77	12,6/13,5	0,51/0,52	16,9/17,6	13,2/14,3[a]	0,51/0,52	Nein	Nein	2
ISAR-SMART-3	Nicht unterlegen	Cypher	Taxus	Surrogat	In-Stent-LL	(ca. 6 Mo)	180/180	2,44/2,40	12,9/11,7	0,25/0,56*	11,4/19,0*	6,6/14,7*[a]	0,25/0,56*	(Ja)	Nein	3
ISAR-TEST	Nicht unterlegen	Yukon/Sirolimus	Taxus	Surrogat	In-Stent-LL	9 Mo	225/225	2,72/2,73	12,6/12,9	0,48/0,48	14,2/15,5	9,3/9,3[a]	0,48/0,48	Ja	k/A	4
LONG DES-II	Überlegen	Cypher	Taxus	Surrogat	In-Segment RR	6 Mo	250/250	2,84/2,82	33,9/34,5	0,09/0,45*	3,3/14,6*	3,2/7,6* (9 Mo)	3,3/14,6*	Ja	Ja	4
NOBORI I	Nicht unterlegen	S-Stent/Nobori (Biolimus A9)	Taxus	Surrogat	In-Stent-LL	9 Mo	85/35	2,7/2,7	11,4/11,0	0,15/0,32*	0/0	1,2/5,8	0,15/0,32*	Ja	Ja	6
REALITY	Überlegen	Cypher	Taxus	Surrogat	In-Segment RR	8 Mo	684/669	2,4/2,4	17,0/17,3	0,09/0,31*	9,6/11,1	8,0/7,9	9,6/11,1	Nein	Ja	4

Tab. 4 Randomisierte DES-Wirksamkeitsstudien im Vergleich zu einem anderen DES bei Patienten mit überwiegend stabiler KHK und De-novo-Koronarstenosen Forts.

Studie	Design	DES-1	DES-2	Primärer Endpunkt	Parameter des primären Endpunkts	Zeitpunkt des primären Endpunkts	Patienten Anzahl DES-1/DES-2	Mittlerer Gefäßdurchmesser DES-1/DES-2 (mm)	Mittlere Stenosenlänge DES-1/DES-2 (mm)	In-Stent-Late-Loss DES-1/DES-2 (mm)	In-Segment-Restenose DES-1/DES-2 (%)	TVR DES-1/DES-2 (%)	Ergebnis des primären Endpunkts DES-1/DES-2	Primärer Endpunkt erreicht	Externes, unabhängiges DSMB/CEC	EBM-Score
SIRTAX	Überlegen	Cypher	Taxus	Klinisch	MACE	9 Mo	503/509	2,82/2,82	11,8/12,4	0,12/0,25*	6,6/11,7*	6,0/9,2	6,2/10,8*	Ja	Nein	6
SORT OUT II	k/A	Cypher	Taxus	Klinisch	MACE	9 Mo	1065/1033	3/3	18/18	Entfällt	Entfällt	5,1/5,8	7,8/8,6	k/A	Ja	7
SPIRIT-II	Nicht unterlegen	Xience-V/Promus	Taxus	Surrogat	In-Stent-LL	6 Mo	223/77	2,70/2,82	13,0/13,2	0,11/0,36*	3,4/5,8	1,8/2,6[a]	0,11/0,36*	Ja	Ja	6
SPIRIT-III	Nicht unterlegen	Xience-V/Promus	Taxus	Surrogat	In-Segment-LL	8 Mo	Klinisch: 669/333 angio: 376/188	2,77/2,76	14,7/14,7	0,16/0,31*	7,0/11,2	5,3/6,5	0,14/0,28* (TVF 7,2/9,0*)	Ja	Ja	5
TAXI	k/A	Cypher	Taxus	k/A	k/A	(ca. 7 Mo)	102/100	3,2/3,2	k/A	k/A	3/6	3/1[a]	Entfällt	Entfällt	Entfällt	2
ZOMAXX-I	Nicht unterlegen	ZoMaxx (Zotarolimus)	Taxus	Surrogat	In-Segment-LL	9 Mo	199/197	2,79/2,81	14,9/14,6	0,67/0,45*	16,5/6,9*	8,5/6,6	0,43/0,25*	Nein	Ja	4

Die meisten Studien waren als Äquivalenzstudien bzw. Nichtunterlegenheitsstudien („noninferiority design") geplant. Von den insgesamt 18 dieser Studien an 11.825 Patienten hatten 4 einen primären klinischen Endpunkt, den nur 1 dieser Studien erreichte. In CORPAL wurden Patienten mit komplexen Stenosen und in CORPAL-Bif-2 Patienten mit Bifurkationsstenosen untersucht. Unklar bleibt, ob die Patienten in CORPAL-Bif-2 eine Untergruppe der CORPAL-Studie darstellen. In COSTAR-II erfolgte die Nachangiographie erst nach Beurteilung des primären klinischen Endpunktes. In ISAR-SMART-3 waren kleine Gefäße ein Einschlusskriterium. SORT-OUT II schloss alle Patienten konsekutiv ein. In ISAR-DIABETES war Diabetes mellitus ein Einschlusskriterium. In NOBORI-I wurde ein bioresorbierbares Polymer verwendet.

[a]Angegeben ist der Wert für die TLR, da TVR nicht publiziert. [b]Die Datenpaare für den jeweiligen Stent beziehen sich jeweils auf das Hauptgefäß und das Seitengefäß der Bifurkationsstenosen.

*$p<0,05$.

EBM-Score=Studienbewertung anhand von Kriterien der evidenzbasierten Medizin (**Tab. 2**).

Tab. 5 Randomisierte DES-Wirksamkeitsstudien im Vergleich zu einer anderen Therapieform bei Patienten mit überwiegend stabiler KHK und einer In-Stent-Restenose nach einem unbeschichteten Stent

Studie	Design	Vergleich Kontrolle/DES	Primärer Endpunkt	Parameter des primären Endpunkts	Zeitpunkt des primären Endpunkts	Patienten Anzahl	Mittlerer Gefäßdurchmesser Kontrolle/DES (mm)	Mittlere Stenosenlänge Kontrolle/DES (mm)	In-Stent-Late-Loss Kontrolle/DES (mm)	In-Segment-Restenose Kontrolle/DES (%)	TVR Kontrolle/DES (%)	Ergebnis des primären Endpunkts Kontrolle/DES	Primärer Endpunkt erreicht	Externes, unabhängiges DSMB/CEC	EBM-Score
ISAR-DESIRE	Überlegen	Ballon/DES (Cypher und Taxus zusammen)	Surrogat	In-Segment RR	6 Mo	100/100; 100	2,57/2,6; 2,6	12,3/12,4; 11,5	–/0,10; 0,26*	44,6*/14,3; 21,7	33,0*/8,0; 19,0	44,6*/14,3; 21,7	Ja	Nein	4
RIBS-II	Überlegen	Ballon/Cypher	Surrogat	In-Segment RR	9 Mo	74/76	2,68/2,66	15,7/16,9	0,69/0,11*	39/11*	13,5/3,9*	39/11*	Ja	Nein	5
SISR	Überlegen	Brachy/Cypher	Klinisch	TVF	9 Mo	125/259	2,62/2,64	16,8/17,2	0,33/0,27	29,5/19,8	21,6/10,8*	21,6/12,4*	Ja	Ja	9
TAXUS-V ISR	Überlegen	Brachy/Taxus	Klinisch	TVR (ischämiegesteuert)	9 Mo	201/195	2,61/2,68	15,0/15,9	–/0,25	31,2 14,5*	17,5/10,5*	17,5/10,5*	Ja	Ja	9

Bei 2 Studien diente die einfache Ballonangioplastie als Kontrollgruppe und bei den beiden anderen die intrakoronare Brachytherapie. Alle Studien waren als Überlegenheitsstudie („superiority design") geplant. Von diesen 4 Studien an 1230 Patienten hatten 2 einen primären klinischen Endpunkt, den diese beide Studien erreichten.
*$p<0,05$.
EBM-Score=Studienbewertung anhand von Kriterien der evidenzbasierten Medizin (**Tab. 2**).

klar hervorgehen, ob die erneute Revaskularisation aufgrund einer In-Stent-Restenose oder aufgrund einer Stentthrombose erforderlich war. Im Idealfall sollte nur eine erneute Herzkatheteruntersuchung erfolgen, wenn sie klinisch eindeutig indiziert ist, also bei wieder aufgetretener Angina pectoris und/oder objektivem Ischämienachweis. In Studien mit einem primären klinischen Endpunkt und routinemäßiger Nachangiographie ist es aber oft schwierig, zwischen klinisch wirklich indizierter TVR und dem „okulostenotischen Reflex" zu unterscheiden, insbesondere wenn die Studie nicht doppelblind durchgeführt wurde. Falls bei einem klinischen primären Endpunkt eine routinemäßige Nachangiographie im Protokoll vorgesehen ist, sollte sie erst nach der Beurteilung des klinischen Verlaufs erfolgen, um die TVR nicht durch den „okulostenotischen Reflex" zu verfälschen [46]. Vorteil des Parameters TVR ist, dass eine routinemäßige Nachangiographie entfallen kann und somit eine Genehmigung durch das BfS nicht erforderlich ist. Ein weiterer Vorteil von TVR gegenüber „Late Loss" ist, dass er über viele Jahre der Nachbeobachtung bestimmt werden kann. „Nachteil" der Wahl des klinischen primären Endpunktes TVR ist, dass zum Erreichen einer adäquaten Power höhere Patientenzahlen benötigt werden als beim angiographischen Surrogatendpunkt „Late Loss".

Parameter der Sicherheit

Als klassische Parameter für die Sicherheit einer Innovation in der interventionellen Kardiologie gelten Tod (jeglicher Ursache, kardiovaskulär bedingter Tod), Myokardinfarkt (STEMI, NSTEMI), instabile Angina Pectoris und Stentthrombose. Die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation (Re-PCI, Bypassoperation) kann sich sowohl aus Gründen der Wirksamkeit (Restenose) als auch aus Gründen der Sicherheit (Stentthrombose, Myokardinfarkt) ergeben, sodass in die TVR auch Sicherheitsaspekte einfließen. Oft werden einige dieser Parameter zusammengefasst und als MACE („major adverse cardiac events") oder MACCE (einschließlich zerebrovaskulärer Ereignisse) angegeben. Da somit MACE bzw. MACCE sowohl Parameter der Wirksamkeit (TVR) als auch der Sicherheit (Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose) beinhalten, ist ihre Interpretation schwierig und eine Dif-

Tab. 6 Randomisierte DES-Wirksamkeitsstudien im Vergleich zu einem unbeschichteten Stent oder zu einem anderen DES bei Patienten mit ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt (STEMI)

Studie	Design	Stent-1/ Stent-2	Primärer Endpunkt	Parameter des primären Endpunkts	Zeitpunkt des primären Endpunkts	Patienten Anzahl Stent-1/ Stent-2	Mittlerer Gefäßdurchmesser Stent-1/ Stent-2 (mm)	Mittlere Stenosenlänge Stent-1/ Stent-2 (mm)	In-Stent-Late-Loss Stent-1/ Stent-2 (mm)	In-Segment-Restenose Stent-1/ Stent-2 (%)	TVR Stent-1/ Stent-2 (%)	Ergebnis des primären Endpunkts Stent-1/ Stent-2	Primärer Endpunkt erreicht	Externes, unabhängiges DSMB/ CEC	EBM-Score
AVELLINO	k/A	BMS/ Taxus; Cypher	Klinisch	Tod+Re-MI+TVR	6 Mo	60/ 60; 60	k/A	k/A	k/A	k/A	15,6/ 1,5*; 0*	23,6/ 8,1*; 6,4*	k/A	Nein	4
DEXAMET	Überlegen	BiodivY-sio/ Dexamet	Surrogat	In-Segment-LL	6 Mo	60/ 60	2,98/ 2,98	9,36/ 10,11	k/A	33,3/ 16,7	33,3/ 20,0	1,07/ 0,55*	Ja	Nein	5
HAAMU	k/A	BMS/ Taxus	Surrogat	„Angiographische Parameter“	9 Mo	82/ 82	3,4/ 3,4	k/A	0,73/ 0,26*	k/A	11/ 3,7	In-Stent MLD 2,0/ 2,5*	Ja	k/A	4
MISSION	k/A	BMS/ Cypher	Surrogat	In-Segment-LL	9 Mo	158/ 158	(2,75–3,75)	k/A	k/A	k/A	13,3/ 5,1* (1 Jahr)	0,68/ 0,12*	Ja	k/A	4
PASSION	Überlegen	BMS/ Taxus	Klinisch	MACE	1 Jahr	309/ 310	3,20/ 3,13	(10–19,0/ 10–19,0)	k/A	k/A	7,8/ 5,3[a]	12,8/ 8,8	Nein	Nein	6
PROSIT	Überlegen	Cypher/ Taxus	Surrogat	In-Segment LL	6 Mo	116/ 115	2,90/ 2,94	21,7/ 21,5	0,16/ 0,43*	6,3/ 15,4*	2,6/ 7,8[a]	0,05/ 0,33*	Ja	Nein	3
SESAMI	Überlegen	BMS/ Cypher	Surrogat	Angiographische RR	1 Jahr	160/ 160	3,02/ 3,14*[b]	19,4/ 16,9*[b]	0,85/ 0,18*	21,3/ 9,3*	13,1/ 5,0*	21,3/ 9,3*	Ja	Nein	3
SEVILLA	Überlegen	BMS/ Cypher	Klinisch	MACE	1 Jahr	60/ 60	3,21/ 3,17[b]	30,8/ 28,4[b]	k/A	k/A	5,7/ 0,0	11,1/ 6,7	Nein	Nein	6
STRATEGY	Überlegen	BMS/ Cypher	Klinisch und Surrogat	MACE und binäre RR	8 Mo	88/ 87	2,33/ 2,27	13,1/ 13,0	0,6/ –0,22*	36/ 11*	20/ 7*	50/ 19*	Ja	(Ja)	4
TYPHOON	Überlegen	BMS/ Cypher	Klinisch	TVF	1 Jahr	357/ 355	2,84/ 2,78	20,3/ 22,1[b]	0,83/ 0,14*	20,3/ 7,1*	13,4/ 5,6*	14,3/ 7,3*	Ja	Ja	9

Die meisten Studien waren als Überlegenheitsstudie („superiority design“) geplant. In STRATEGY wurde gleichzeitig auch Tirofiban vs. Abciximab randomisiert. Von diesen 10 Studien an 2957 Patienten hatten 5 einen primären klinischen Endpunkt, den 2 dieser Studien erreichten. Möglicherweise hatte die routinemäßige Kontrollangiographie einen Einfluss auf das Ergebnis, denn diese war in TYPHOON und MISSION vorgeschrieben, in PASSION und SEVILLA dagegen nicht. Die DEXAMET-Studie schloss STEMI und NSTEMI ein.

[a]Angegeben ist der Wert für die TLR, da TVR nicht publiziert. [b]Angegeben sind Stentdurchmesser bzw. Stentlänge, da Gefäßdurchmesser bzw. Stenosenlänge nicht publiziert.

*$p<0,05$.

EBM-Score=Studienbewertung anhand von Kriterien der evidenzbasierten Medizin (**Tab. 2**).

ferenzierung zwischen Wirksamkeit und Sicherheit nicht möglich. Aus diesem Grund wurde MACE auch nicht in den Tabellen aufgeführt.

Folgende 10 Medikamente wurden in randomisierten DES-Studien geprüft: Actinomycin-D, Biolimus A9, Dexamethason, 17-β-Estradiol, Everolimus, Paclitaxel, QuaDDS (7-Hexanoyltaxol), Sirolimus (Rapamycin), Tacrolimus und Zotarolimus (ABT 578). Da die gleichen Substanzen von verschiedenen Stentfabrikaten und oft mit unterschiedlichen Freisetzungskinetiken abgegeben wurden und heute in Europa Paclitaxel oder Sirolimus freisetzende Koronarstents von verschiedenen Herstellern kommerziell erhältlich sind, wurden statt der üblichen Bezeichnungen „PES" (Paclitaxel-Eluting-Stent) oder „SES" (Sirolimus-Eluting-Stent) die Markennamen der jeweiligen Produkte genannt und aus Gründen der Übersichtlichkeit auf den Zusatz® oder™ verzichtet.

C. Ergebnisse

Insgesamt wurden 71 randomisierte DES-Studien analysiert. Hiervon waren 68 Wirksamkeitsstudien, 3 Studien dienten dem Vergleich verschiedener Implantationsstrategien. Aussagekräftige Sicherheitsstudien zu den DES liegen bislang nicht vor.

1. WIRKSAMKEIT

a. Wirksamkeit zur Zeit des primären Endpunktes (6–9 Monate)

Insgesamt wurden 28.394 Patienten in 68 randomisierten Studien untersucht; 24 dieser Studien hatten einen primären klinischen Endpunkt und 11 davon hatten ihn erreicht, d. h., die klinische Wirkung wurde in 11 von 68 Studien meist zum Zeitpunkt von 6–9 Monaten nach der Implantation nachgewiesen.

In den folgenden 4 Tabellen sind diese randomisierten Studien übersichtlich dargestellt.

Stabile KHK – De-novo-Stenosen in Nativgefäßen.

DES im Vergleich zu unbeschichteten Stents als Kontrollgruppe

In **Tab. 3** sind die 36 randomisierten Studien aufgeführt, in denen ein DES im Vergleich zu einem unbeschichteten Stent („bare metal stent", BMS) – meist von gleicher Bauart – hinsichtlich der Wirksamkeit untersucht wurde:

ACTION [47], APPLAUSE [48], ASPECT [49], BASKET [50], C-SIRIUS [51], Cypher/BeStent [52], Cypher/Vision [53], DECODE [54], DELIVER-I [55], DEXA [56], DIABETES [57], EAGLE [58], ELUTES [59], ENDEAVOR-II [60], E-SIRIUS [61], ESTRADIOL [62], ETHOS-I [63], FUTURE-I [64], FUTURE-II [65], JUPITER-II [66], PATENCY [67], PRISON-II [68], RAVEL [69], RRISC [70], SCANDSTENT [71], SCORE [72], SCORPIUS [73], SES-SMART [74], SIRIUS [75], SPIRIT-I [76], STEALTH-I [77], TAXUS-I [78], TAXUS-II [79], TAXUS-IV [80], TAXUS-V [81], TAXUS-VI [82].

Vergleich zweier DES untereinander

In **Tab. 4** sind die 18 randomisierten Studien aufgeführt, in denen ein DES im Vergleich zu einem anderen DES hinsichtlich der Wirksamkeit untersucht wurde.

Cypher vs. Taxus

China [83], CORPAL [84], CORPAL-Bif-2 [85], ISAR-DIABETES [87], ISAR-SMART-3 [88], LONG-DES-II [89], REALITY [90], SIRTAX [91], SORT OUT-II [92], TAXI [93].

Andere DES im Vergleich

COSTAR-II [94], ENDEAVOR-III [86], ISAR-PEACE [95], ISAR-TEST [96], NOBORI-I [97], SPIRIT-II +III [98, 99], ZOMAXX-I [100].

Tab. 7 Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation des Zielgefäßes (Target Vessel Revascularization, TVR) über 4 Jahre

Cypher-Stent		Taxus-Stent	
Unbeschichteter Kontrollstent gleicher Bauart (BMS)	Cypher-DES	Unbeschichteter Kontrollstent gleicher Bauart (BMS)	Taxus-DES
27,5%	12,1%*	24,7%	17,2%*

Die Daten zum Cypher-Stent reflektieren die Metaanalyse von 1748 Patienten der RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS und C-SIRIUS Studien, die Daten zum Taxus-Stent basieren auf den 3513 Patienten der TAXUS-I-, -II-, -IV-, -V- und -VI-Studien (**Tab. 3**). Die Wirksamkeit beider DES hielt unvermindert an (*p< 0,05 für DES vs. BMS), ein Wirkungsverlust („late catch-up") wurde nicht beobachtet.

Stabile KHK– In-Stent-Restenosen in Nativgefäßen. Vier größere randomisierte Studien prüften den Stellenwert eines DES zur Behandlung von In-Stent-Restenosen unbeschichteter Stents – entweder im Vergleich zur einfachen Ballonangioplastie oder zur Brachytherapie: In ISAR-DESIRE [36] war die Power für den Vergleich eines DES (Summe aus Cypher und Taxus) zur einfachen Ballonangioplastie berechnet, in RIBS-II [101] wurde ausschließlich der Cypher-Stent geprüft. In beiden Studien war der DES der einfachen Ballonangioplastie überlegen (**Tab. 5**). Die Überlegenheit von DES im Vergleich zur Brachytherapie haben – neben einer kleineren Studie [102] – v. a. die SISR-Studie [103] für den Cypher-Stent und die TAXUS-V-ISR-Studie [104] für den Taxus-Stent dokumentiert (**Tab. 5**). Eine Metaanalyse dieser 4 Studien mit insgesamt 1230 Patienten berechnete eine signifikante Reduktion der TLR von 21% (Kontrollgruppen) auf 9,5% (DES; [105]). Kleinere Studien [106] und mehrere Register bestätigten die Wirksamkeit der Cypher- [107, 108, 109] und Taxus-Stents [110, 111] in der Behandlung von In-Stent-Restenosen unbeschichteter Stents. Hierbei ist auf eine großzügige Abdeckung des unbeschichteten Stents mit dem DES zu achten [112].

Über die Pathophysiologie einer In-Stent-Restenose nach DES ist noch wenig bekannt: Neben einer – wie bei den BMS – nachweisbaren, überschießenden Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen wurden auch Infiltrate von Makrophagen, T-Lymphozyten und organisiertes Fibrin sowie echofreie Strukturen („schwarze Löcher") beschrieben [113, 114, 115]. Die Therapie einer In-Stent-Restenose nach DES mittels erneuter Implantation eines gleichen oder anderen DES ist vielversprechend [116], als Alternative wurde hierzu auch die Brachytherapie vorgeschlagen [117]. Insgesamt ist die Datenlage aber noch ungenügend, um evidenzbasierte Empfehlungen auszusprechen [118].

Akuter Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI). Die **Tab. 6** listet die 10 randomisierten Studien, in denen DES

Tab. 8 CE-zertifizierte DES und ihre Charakteristika

Stentsystem	Firma	Stentplattform	Trägerbeschichtung	Wirksubstanz	Anzahl der randomisierten Studien	Adäquater klinischer Endpunkt
Apollo	InTek	Jupiter	Biostabiles Polymer (Polysulfon)	Paclitaxel	–	–
Axxion	Biosensors/Occam/Krauth	Nexus II	Glycocalix, kein Polymer	Paclitaxel	1	–
Coroflex Please	B Braun	Coroflex	Polysulfon-Polymer	Paclitaxel	–	–
CoStar	Conor/Biotronik/Cordis (J&J)	Unistar	PLGA [Poly(lactid-co-glycolid)]	Paclitaxel	2	1
Cypher/ Cypher Select / Cypher Select Plus	Cordis (J&J)	Bx-Velocity/ Select	– Grundierung: Parylen C – Basecoat: Gemisch aus PBMA (Poly-n-butyl-Methacrylat) und PEVA (Poly-ethylenvinylacetat) – Topcoat: PBMA	Sirolimus	35	10
Dexamet/Dextra	Abbott/Biocompatibles	BiodivYsio	Phosphorylcholin (PC)	Dexamethason	2	1
Endeavor/ Endeavor Sprint	Medtronic	Driver (Cobalt-Chrom)	2-Methacryloyloxyethyl-Phosphorylcholin	Zotarolimus (ABT 578)	2	1
Euca TAX	Eucatech	ST Flex	Basecoat: Glycocalix Bioabbaubares Polymer	Paclitaxel	–	–
Firebird	Microport	Mustang (Cobalt-Legierung)	Bioabbaubares Polymer	Sirolimus	1	–
Infinnium	SMT (Sahajanand Medical Technologies)	Millenium	Abbaubares Polymer: Topcoat plus 3 Schichten	Paclitaxel	–	–
Janus	Sorin	Tecnic	Carbofilm	Tacrolimus	1	–
Logic PTx	Cook	V Flex Plus	Keine	Paclitaxel	1	–
Luc-Chopin	Balton	Chopin	Bioabbaubares Polymer	Paclitaxel	–	–
Omega	Globamed	Omega	Glykoproteine und Glykolipide (kein Polymer)	Paclitaxel	–	–
Pico Elite	amg International	ArthosPico (Cobalt-Chrom)	Biostabiles Polymer	Paclitaxel	1	–
Xience V/ Promus	Abbott/ Boston Scientific	Multi-Link Vision (Cobalt-Chrom)	PVDF-HFP (Poly-Vinyliden-Fluorid-Hexafluoro-Propylen)	Everolimus	3	–
Taxcor	EuroCOR Life Sciences	Genius Megaflex	Basecoat: DLC Biopolymer Hyper	Paclitaxel	–	–
Taxus Express^2/ Taxus Liberté	Boston Scientific	Express^2/ Liberté	Translute: SIBS [Poly (Styren-b-Isobutylen-b-Styren)]	Paclitaxel	25	11
Yukon Choice	Translumina	Yukon/ Yukon Choice	Keine (mikroporös)	Wird aufgesprüht, z. B. Sirolimus oder Trapidil/Estradiol	2	–

Von den genannten Stents werden der Dexamethason freisetzende und der Paclitaxel freisetzende Logic-PTX-Stent derzeit nicht vertrieben. Der CoStar-Stent wurde erst kürzlich aufgrund der COSTAR-II-Studie [94] vom Markt genommen (**Tab. 4**). Angegeben ist die Anzahl der vorhandenen randomisierten kontrollierten Wirksamkeitsstudien für den jeweiligen Stent sowie hiervon die Anzahl der randomisierten kontrollierten Studien mit adäquatem primärem klinischem Endpunkt (s. auch **Tab. 3, 4, 5, 6**). Bezüglich der rechtlichen Problematik des Yukon-DES s. Text. Die CE-Zulassung der beiden Biolimus A9 freisetzenden S-Stents (BioMatrix, STEALTH-I, **Tab. 3**, und Nobori, NOBORI-I, **Tab. 4**) wird in Kürze erwartet.

bei Patienten mit akutem ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) geprüft wurden.

Unbeschichtete Stents als Kontrollgruppe

AVELLINO [119], DEXAMET [120], HAAMU [121], MISSION [122], PASSION [123], SESAMI [124], SEVILLA [125], STRATEGY [126], TYPHOON [127].

Vergleich zweier DES untereinander

PROSIT [128].

b. Wirksamkeit im Langzeitverlauf

Wie aus dem Beispiel der ASPECT-Studie (Paclitaxel freisetzender DES ohne Polymer, **Tab. 3**) hervorgeht, lässt eine signifikante Suppression der Intimahyperplasie nach 6 Monaten keine Rück-

Tab. 9 Evidenzbasierte Empfehlungen zur Wahl eines DES für De-novo-Stenosen in nativen Koronargefäßen bei Patienten mit stabiler KHK

Stent	Wirksubstanz	Studie
Hohe Evidenz, da klinische Wirksamkeit auch in randomisierten Studien mit primärem *klinischem Endpunkt* dokumentiert wurde:		
Cypher (Cordis/J&J)	Sirolimus	SIRIUS
Taxus (Boston Scientific)	Paclitaxel	TAXUS-IV, TAXUS-V, (TAXUS-VI)
Endeavor (Medtronic)	Zotarolimus	ENDEAVOR-II
Mittlere Evidenz, da Wirksamkeit nur in randomisierten Studien mit primärem *Surrogatendpunkt* dokumentiert wurde:		
Xience V/Promus (Abbott/Boston Scientific)	Everolimus	SPIRIT-I, -II, -III
Yukon (Translumina)	Sirolimus	ISAR-Test

Lediglich für den Cypher-, Taxus- und Endeavor-Stent liegen randomisierte Studien mit einem primären klinischen Endpunkt vor (in TAXUS-VI wurde die nicht kommerziell erhältliche „Moderate-release-Form" geprüft). Bezüglich der für diese 3 Stents vorliegenden randomisierten Studien mit einem Surrogatendpunkt s. **Tab. 3 und 4**. Für die Xience V/Promus- und Yukon-Stents gibt es keine randomisierte Studien mit primärem klinischem Endpunkt (**Tab. 3, 4**).

schlüsse auf eine anhaltende Wirksamkeit nach 2 Jahren zu [129]. Auch in der RRISC-Studie waren die für den Cypher-Stent nach 6 Monaten signifikanten Vorteile (**Tab. 3**) nach 3 Jahren nicht mehr nachweisbar ([130]; s. venöse Bypassgefäße).

Für die beiden am häufigsten verwendeten DES (Cypher und Taxus) liegen jetzt Langzeitergebnisse zur TVR (Target Vessel Revascularization) über 3–5 Jahre vor [131]. Die **Tab. 7** zeigt die aus den randomisierten Doppelblindstudien nachgewiesene, unvermindert anhaltende Wirksamkeit dieser beiden DES.

Die Langzeitdaten zur Wirksamkeit des Endeavor-Stents sind noch nicht vollständig publiziert. Für die ENDEAVOR-II-Studie (1197 Patienten, **Tab. 3**) wurde nach 3 Jahren eine im Vergleich zum BMS anhaltend signifikante Reduktion des Target Vessel Failures (TVF) von 21,4 auf 12,8% berichtet, die TVR für den Endeavor-Stent wurde mit 10,2% und für die BMS-Kontrollgruppe mit 19,5% angegeben [132].

c. Evidenzbasierte Bewertung der Wirksamkeit

Die ACTION-Studie mit dem Actinomycin-D freisetzenden DES führte zu einem gegenteiligen Effekt mit vermehrtem Zellwachstum und somit zu einer im Vergleich zum BMS signifikant erhöhten Revaskularisationsrate (**Tab. 3**). Die SCORE-Studie zeigte für den QuaDDS-Stent zwar den gewünschten wachstumshemmenden Effekt (**Tab. 3**), sie musste jedoch wegen der hohen Rate an Stentthrombosen (0,7% BMS, 10,3% DES nach 1 Jahr) und der Todesfälle (keiner in der BMS-Gruppe, 5 in der DES-Gruppe) vorzeitig abgebrochen werden. Beide Stents kamen erst gar nicht auf den Markt. Die initial vielversprechende Wirkung der lokalen Freisetzung von 17-β-Estradiol [133] hat sich in randomisierten Studien weder als Einzelsubstanz (ETHOS-I [62, 63], **Tab. 3**) noch in Kombination mit Sirolimus (ISAR-PEACE [95], **Tab. 4**) bestätigt.

Während in den USA die FDA bislang lediglich den Cypher- und den Taxus-Stent zugelassen hat, sind bei uns derzeit 19 DES CE-zertifiziert (**Tab. 8**).

In Anbetracht der aktuellen Diskussion zu den DES sind nur solche DES näher in Betracht gezogen worden, die in einer prospektiven, kontrollierten randomisierten Studie ihre Wirksamkeit dokumentiert haben. Diese Studien werden meist als Überlegenheitsstudien („superiority design") konzipiert, d. h., die Hypothese ist, dass DES-X wirksamer ist als ein BMS (vorzugsweise von derselben Bauart) oder dass DES-Y wirksamer ist als ein anderer, gut geprüfter Standard DES-X. Alternativ kann man zum Vergleich zweier DES auch Äquivalenzstudien (Nichtunterlegenheitsstudien, „noninferiority design") heranziehen, wenn das „Delta" – also der gerade noch akzeptable Unterschied – nicht zu großzügig festgelegt wurde, um von vornherein ein positives Studienergebnis zu garantieren.

Unter besonderer Berücksichtigung der Wahl des primären Endpunktes kann man die derzeit kommerziell erhältlichen DES nach den genannten Evidenzkriterien zur Behandlung von De-novo-Stenosen in nativen Koronargefäßen bei Patienten mit stabiler KHK in folgende Kategorien einteilen (**Tab. 9**):

Obwohl es für den CoStar-Stent aus kleinen Registern (COSTAR-I, EUROSTAR-I [134]) initiale Hinweise für seine Wirksamkeit gab, wurde er aufgrund der Ergebnisse der randomisierten COSTAR-II-Studie ([46, 94]; **Tab. 4**) vom Markt genommen, noch bevor die Ergebnisse der randomisierten EUROSTAR-II-Studie (CoStar vs. BMS, 303 Patienten) vorlagen. Für den Apollo-, den Coroflex Please- (PECOPS; [135]), den Euca TAX-, den Firebird- [83], den Infinnium- (bioresorbierbares Polymer; [136]), den Pico-Elite- (APPLAUSE [48], **Tab. 3**), den Taxcor-Stent [137] sowie die Omega- und Luc-Chopin-Stents (**Tab. 8**) sind ebenfalls noch randomisierte Studien mit adäquater Power erforderlich. Bezüglich des Axxion- und des Janus-Stents s. **Tab. 3 und 8**. Beim Yukon-Stent ist wegen der anwenderseitigen, individuellen Herstellung des Stents nicht gewährleistet, dass der implantierte DES dem Studienstent entspricht. Ferner sind im Zusammenhang mit dieser „Selbstherstellung des Produktes" haftungsrechtliche Fragen zu bedenken, da der Yukon-DES streng genommen keine CE-Zulassung hat und der Anwender als „Hersteller" fungiert [138].

Vergleich zwischen Cypher und Taxus. Die meisten Studien, die dieser Fragestellung nachgingen, hatten für den Nachweis eines klinisch relevanten Unterschiedes keine genügende Power [139]. Auch fehlte bei dieser Fragestellung, bei der eine doppelblinde Durchführung nicht möglich ist, in den meisten Studien ein unabhängiges, externes Data Safety und Monitoring Board bzw. Clinical Event Committee (**Tab. 4**). Die beiden größ-

Tab. 10 Randomisierte Studien zum Vergleich zweier Implantationstechniken bei Bifurkationsstenosen

Studie	Design	Primärer Endpunkt	Parameter des primären Endpunkts	Zeitpunkt des primären Endpunkts	Patienten Anzahl HG+SG/ HG allein	Mittlerer Gefäßdurchmesser HG+SG/ HG allein (mm)	Mittlere Stenosenlänge HG+SG/ HG allein (mm)	In-Stent-Late-Loss HG+SG/ HG allein (mm)	In-Segment-Restenose HG+SG/ HG allein (%)	TVR HG+SG/ HG allein (%)	Ergebnis des primären Endpunkts HG+SG/ HG allein (%)	Primärer Endpunkt erreicht	Externes, unabhängiges DSMB/ CEC	EBM-Score
SIRIUS-Bif	Pilotstudie	Surrogat	In-Segment RR	6 Mo	63/ 23	2,6/ 2,6[a]	10,8/ 12,2	0,28; 0,50/ 0,14; 0,37	5,7; 21,8/ 4,8; 14,2	19,0/ 13,6[b]	5,7; 21,8/ 4,8; 14,2	Entfällt	Nein	4
CORPAL-Bif-1	Pilotstudie	k/A	k/A	6 Mo	44/ 47	2,9; 2,5/ 3,0; 2,5	25/ 26[d]	0,36; 0,42/ 0,25; 0,17	10; 15/ 2; 5	5/ 2[c]	Entfällt	Entfällt	Nein	2
NORDIC-Bif	Überlegen	Klinisch	MACE	6 Mo	206/ 207	3,3; 2,6/ 3,3; 2,6	17,5; 6,4/ 18,0; 6,0	0,10; 0,20/ 0,02; 0,04	Kombiniert: 5,1/ 5,3	1,9/ 1,9	3,4/ 2,9	Nein	Ja	7

Die DES (Cypher-Stent, 590 Patienten) wurden entweder routinemäßig sowohl in das Hauptgefäß (HG) als auch in das Seitengefäß (SG) eingesetzt oder nur in das HG mit zusätzlicher Dehnung (ohne geplante Stentimplantation) des SG. Für die angiographischen Daten ergeben sich somit 4 Zahlen, jeweils das Datenpaar für das HG und das SG in der HG+SG-Gruppe und das Datenpaar für das HG und das SG in der HG-Gruppe.
[a]Die Zahlenangaben für Gefäßdurchmesser und Stenosenlänge beziehen sich auf die Stenosen im HG. [b]Angegeben ist der Wert für die TVF, da TVR nicht publiziert. [c]Angegeben ist der Wert für die TLR, da TVR nicht publiziert.
[d]Angegeben ist die Stentlänge im HG, da Stenosenlänge nicht publiziert.
EBM-Score=Studienbewertung anhand von Kriterien der evidenzbasierten Medizin (**Tab. 2**).

ten der randomisierten Vergleichsstudien, REALITY und SORT-OUT-II, hatten ein unabhängiges externes Expertengremium – und in beiden Studien war bei den insgesamt 3451 Patienten kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Cypher und Taxus nachweisbar (**Tab. 4**). Auch in kleineren (ORCHID [140]) und größeren Registern (STENT [141], 9129 Patienten, DEScover [142], 6906 Patienten, REWARDS [143], 3400 Patienten) konnte bei offener Anwendung unter Alltagsbedingungen kein klinischer Unterschied zwischen Cypher und Taxus beobachtet werden [144, 145]. In sehr kleinen Gefäßen (2,25–2,4 mm) kann sich der unterschiedliche „Late Loss" auch klinisch bemerkbar machen [88, 146, 147, 148].

Spezielle Gefäßinterventionen.
Bifurkationsstenosen

Die PCI von Bifurkationsstenosen ist eine technische Herausforderung mit einer Vielzahl unterschiedlicher Strategien [149, 150, 151, 152]. Die alleinige Ballondehnung oder Implantation von BMS führte zu einer hohen Restenose- bzw. Verschlussrate [153, 154]. DES bieten auch bei Bifurkationsstenosen gegenüber den BMS zahlreiche Vorteile [71, 155, 156]. Die zentrale Frage, ob nur das Hauptgefäß oder auch das Seitengefäß routinemäßig gestentet werden soll [157], wurde für den Cypher-Stent in 3 randomisierten Studien (SIRIUS-Bif [158], CORPAL-Bif [159] und NORDIC-Bif [160], **Tab. 10**) untersucht. Hierbei zeigten alle 3 Studien einen übereinstimmenden Trend, dass das routinemäßige Stenten des Seitengefäßes keine Vorteile bietet. Die „einfache Stentstrategie" (DES nur im Hauptgefäß geplant) benötigt geringere Kontrastmittelmengen, führt zu niedrigeren Durchleuchtungszeiten und zu einem niedrigeren prozedurbedingten Anstieg kardialer Enzyme [160]. Ob es zwischen den einzelnen DES bei Bifurkationsstenosen Unterschiede im klinischen Verlauf gibt, kann aufgrund der mangelnden Datenlage derzeit nicht beantwortet werden [85, 161].

Ungeschützte Hauptstammstenosen

Die PCI von ungeschützten, d. h. nicht zumindest partiell durch einen funktionierenden Bypass versorgten Hauptstammstenosen, beinhaltet definitionsgemäß ein hohes Risiko. Für die Cypher- und Taxus-

Stents gibt es hierzu aus Registerdaten einzelner Arbeitsgruppen erste, ermutigende Ergebnisse im Vergleich zu den BMS [162] und zur Bypassoperation [163, 164, 165]. Ergebnisse randomisierter Studien zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von DES im Vergleich zur Bypassoperation liegen noch nicht vor. Derzeit wird diese Fragestellung im Wesentlichen von 3 laufenden Studien untersucht: In der FREEDOM-Studie (Beginn April 2004, Überlegenheitsstudie) sollen 2400 Patienten mit Mehrgefäßerkrankung und Diabetes mellitus entweder zur PCI mit dem Cypher-Stent oder zur Bypassoperation randomisiert werden, in der COMBAT-Studie 1776 Patienten mit Hauptstammstenose oder 3-Gefäß-Erkrankung entweder zur PCI mit Cypher-Stents oder zur Bypassoperation. In der SYNTAX-Studie (Beginn März 2005, Äquivalenzstudie) wurden 1800 Patienten mit Hauptstammstenose (39%) oder koronarer Mehrgefäßerkrankung (61%) randomisiert entweder einer Bypassoperation oder einer PCI mit Taxus-Stents zugeführt; die Ergebnisse werden zum ESC 2008 erwartet. Generell ist die Behandlung von Patienten mit Stenose des ungeschützten Hauptstammes die Domäne der Bypasschirurgie. In Einzelfällen kann die PCI bei günstigen anatomischen und funktionellen Gegebenheiten und/oder hohem Operationsrisiko vertretbar sein.

Wiedereröffnung eines chronischen Koronarverschlusses

Nach erfolgreicher Wiedereröffnung eines chronischen Koronargefäßverschlusses („chronic total occlusion", CTO) ist die Wiederverschlussrate nach alleiniger Ballonangioplastie oder nach BMS besonders hoch. Zum Einsatz des Cypher-Stents bei CTO ist die PRISON-II-Studie ([68]; **Tab. 3**) hilfreich, obschon eine Studie mit primärem klinischem Endpunkt vorteilhafter gewesen wäre (auch PRISON-III wird einen Surrogatendpunkt haben [166]). Das Ergebnis von PRISON-II wird durch SICTO [167] und andere nicht randomisierte Studien untermauert [168, 169]. Der Taxus-Stent war in PACTO (48 Patienten, gepaarter Vergleich zu BMS) ebenfalls wirksam: So konnte der primäre Endpunkt (MACE nach 1 Jahr) von 47,9 auf 12,5% signifikant gesenkt werden, die angiographische Reokklusionsrate lag für den BMS nach 6 Monaten bei 23,4%, für den Taxus-Stent bei 2,1% [170].

Venöse Bypassgefäße

Patienten mit venösen Bypassgefäßen repräsentieren etwa 10% der Indikationen zur PCI [171]. Die PCI von venösen Bypassgefäßen war aber in den großen randomisierten Studien ein Ausschlusskriterium. Mehrere kleinere Registerstudien ergaben – bis auf eine [172] – ermutigende Hinweise zum Einsatz von DES bei dieser Indikation [173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180]. Eine Metaanalyse von 536 Patienten ergab für die DES-Gruppe (Cypher und Taxus zusammen) im Beobachtungszeitraum von 6–12 Monaten eine Reduktion der Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation von 26,2% (BMS) auf 8,9% (DES, p=0,05; [175]). Die RRISC-Studie [70] war die erste randomisierte DES- vs. BMS-Studie mit initial positiven Ergebnissen (**Tab. 3**). Umso überraschender waren die Nachbeobachtungsdaten: Nach 3 Jahren war die Mortalität in der Cypher-Gruppe mit 29% signifikant höher als die in der BMS-Gruppe mit 0% [130]. Darüber hinaus war bei den Überlebenden nach 3 Jahren der initiale Vorteil einer Reduktion der erneuten Revaskularisation (5 vs. 27%, **Tab. 3**) nicht mehr nachweisbar (34 vs. 38%; [130]). In diesem Zusammenhang wurde eine besonders in venösen Bypassgefäßen erhöhte lokale Aktivierung des „tissue factors" durch Sirolimus diskutiert [181, 182, 183]. Da die oben genannten Registerstudien – bei allerdings kürzeren Nachbeobachtungszeiten – keine erhöhte Mortalität mit Cypher oder Taxus erkennen ließen, sind größere randomisierte Multicenterstudien mit längeren Nachbeobachtungszeiten erforderlich, um diese Indikation abzuklären. Mit der Implantation von DES in arterielle Bypassgefäße liegen nur vereinzelte Erfahrungen vor [184].

2. SICHERHEIT

a. Grundlagen zur Beurteilung der Sicherheit von DES

Im Fall der Koronarstents steht das Auftreten von Stentthrombosen im Vordergrund. Stentthrombosen führen aufgrund ihres plötzlichen Koronargefäßverschlusses meist zu einem akuten Herzinfarkt mit einer hohen Mortalität von ca. 30–45% [185, 186, 187]. Für das Auftreten von Stentthrombosen kommen neben verbliebenen Peristentstenosen oder Stentfrakturen zahlreiche andere Ursachen in Betracht ([146, 186, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214]; **Tab. 11**).

Tab. 11 Allgemeine Risikofaktoren für eine Stentthrombose nach Implantation unbeschichteter oder Medikamente freisetzender Koronarstents

Angiographische bzw. prozedurale Risikofaktoren für eine Stentthrombose
Kleine Gefäße
Lange Stents, multiple Stents
Multiple Läsionen, Mehrgefäßerkrankung, Mehrgefäß-PCI
Ostiale und Bifurkationsstenosen
Ungenügende Aufdehnung der Koronararterie, inkomplette Stententfaltung
Verbliebenes Restdissekat
Persistierender langsamer Blutfluss
Vorausgegangene intrakoronare Brachytherapie
Patientenbezogene Risikofaktoren für eine Stentthrombose
Akutes Koronarsyndrom
Diabetes mellitus
Vorausgegangener Myokardinfarkt
Erniedrigte linksventrikuläre Auswurffraktion
Niereninsuffizienz
Vorzeitiges Absetzen der (dualen) Thrombozytenaggregationshemmung
ASS- und/oder Clopidogrel-"Resistenz"

Die Bedeutung des Patientenalters als Risikofaktor für eine Stentthrombose sowie die Bedeutung einer Stentüberlappung wird unterschiedlich beurteilt [186, 195, 208, 215, 216, 217, 218]. Bei den DES kommen zusätzlich noch die verzögerte Endothelialisierung [219, 220, 221, 222, 223], eine endotheliale Dysfunktion [224, 225, 226, 227, 228] und eine mögliche Beeinträchtigung der Kollateraldurchblutung [229] hinzu. Im Rahmen einer chronischen Entzündungsreaktion bzw. Hypersensitivität auf das Medikament oder Polymer steht bei Sirolimus freisetzenden Stents überwiegend eine entzündliche Reaktion mit eosinophilen Granulozyten und bei Paclitaxel freisetzenden Stents überwiegend eine Fibrinauflagerung im Vordergrund [22, 219, 230].

Tab. 12 Unterschiedliche Definitionen der Stentthrombose: Je nach Studienprotokoll wurden in den randomisierten Wirksamkeitsstudien die Patienten uneinheitlich beurteilt

	Cypher	Taxus	Endeavor
ACS mit angiographisch dokumentierter Stentthrombose	Ja	Ja	Ja
Q-Zackeninfarkt im Versorgungsbereich des Zielgefäßes	Ja	Ja	Ja
NQMI im Versorgungsbereich des Zielgefäßes	Nein	Ja	Ja
Unklarer plötzlicher Herztod ≤30 Tage	Ja	Ja	Ja
Jeglicher Herztod ≤30 Tage	Nein	Nein	Ja

Malapposition: Eine ungenügende Anlegung des Stents an die Koronarwand kann entweder schon unmittelbar nach der Implantation vorhanden sein oder sich erst nach Monaten oder Jahren entwickeln (erworbene, späte Malapposition). Eine unmittelbar nach der Implantation verbliebene Malapposition kann sich im Lauf der Zeit entweder „auflösen" oder auch persistieren. Die akute, d. h. bei der Implantation vorhandene inkomplette Apposition kann zwar durch höhere Implantationsdrücke, evtl. auch mit größeren „noncompliant" Ballonkathetern weitgehend vermieden werden, korreliert aber nicht mit dem Auftreten einer Stentthrombose oder Restenose [203]. Daher ist die routinemäßige Kontrolle der DES-Implantation durch IVUS nicht unbedingt erforderlich [231].

Die aufgrund eines positiven Remodelings erworbene, späte Malapposition [194, 203] findet sich häufig bei späten Stentthrombosen nach DES und kann Folge eines verzögerten Heilungsprozesses (chronische Entzündung, s. oben) sein [194, 203, 231]: Sie wurde in 5,1% der Patienten mit DES beschrieben, bei 20% dieser Patienten trat eine späte Stentthrombose auf [203]. Aufgrund der kleinen Fallzahlen solcher IVUS-Studien müssen mehr Daten zur Beurteilung der klinischen Konsequenzen des positiven Remodelings einschließlich des Auftretens von Koronaraneurysmen nach DES abgewartet werden [203, 232, 233]. Möglicherweise führt die lokale Applikation antiproliferativer Substanzen in vulnerablen Plaques zu anderen Langzeitwirkungen, einschließlich größerer erworbener Malappositionen, als bei stabilen Plaques [130, 234]. Die in diesem Zusammenhang stehende Erforschung des neuen iatrogenen Krankheitsbildes der „In-Stent-Atherosklerose", d. h. der Entwicklung einer progressiven Atherosklerose mit Makrophageninfiltration und zentralen Nekrosen innerhalb der Neointima nach DES, steht erst am Anfang [235].

Die Definition der Stentthrombose ist sowohl hinsichtlich ihres zeitlichen Auftretens als auch ihres Nachweises in den einzelnen Studien uneinheitlich, sodass z. B. ein Patient mit Stentthrombose in einer Cypher-Studie anders klassifiziert würde, wenn er sich in einer Taxus- oder Endeavor-Studie befände (**Tab. 12**).

Kürzlich hat ein Expertengremium (Academic Research Consortium, ARC [236]) einheitliche Kriterien zum Vergleich der Studien untereinander und für die a-priori-Definition zukünftiger Studien definiert. Zur Versachlichung der aktuellen Diskussion über die Sicherheit von DES ist es wichtig, diese einheitlichen Definitionen zu verwenden (**Tab. 13**).

b. Evidenzbasierte Bewertung der Sicherheit von DES

Nach der Implantation eines BMS wird das Risiko einer Stentthrombose, die meist innerhalb der ersten 4 Wochen auftritt, im Allgemeinen mit ca. 1% (0,5–1,5%) angegeben [237]. Über die Prävalenz von späten bzw. sehr späten Stentthrombosen nach BMS ist nur wenig bekannt, da sich die meisten systematischen Nachbeobachtungen auf einen kürzeren Zeitraum erstreckten. Aus einigen Registern weiß man jedoch, dass auch bei BMS späte [238, 239] und sehr späte [240, 241] Stentthrombosen auftreten können. Nach den ersten Fallberichten über späte und sehr späte Stentthrombosen nach DES [21, 22, 23, 24] meldete die BASKET-LATE-Studie eine doppelt so hohe Rate an Stentthrombosen (einschließlich Tod und Myokardinfarkt) für die DES im Vergleich zum BMS (2,6 vs. 1,3%; [242]). Bei Gesamtbetrachtung unter Miteinbeziehung der ersten 4 Wochen war aber kein Unterschied hinsichtlich Tod und Myokardinfarkt zwischen BMS und DES mehr nachweisbar [242]. Möglicherweise besteht ein allgemeiner Trend, dass Stentthrombosen nach DES in der Frühphase etwas seltener und in der Spätphase etwas häufiger als nach BMS auftreten [243, 244]. Obwohl BASKET ursprünglich als Kosten-Effektivitäts-Studie konzipiert und daher für eine Aussage zu seltenen Komplikationen statistisch ungeeignet war, gab sie ein Signal, dass das nach 6 Monaten routinemäßige Absetzen von Clopidogrel bei allen Patienten, einschließlich Patienten mit komplexen Bifurkationsstenosen und Eröffnung chronischer Verschlüsse bei einer durchschnittlichen gestenteten Länge von 30 mm, davon einem Drittel mit kleinen Gefäßen (<2,5 mm), zu Komplikationen führen kann.

Die in den randomisierten DES-Studien eingeschlossenen Patientenzahlen waren – wenn überhaupt – nur auf den Nachweis der Wirksamkeit der DES ausgerichtet (**Tab. 3, 4, 5, 6**). Da Ereignisse wie Tod, Myokardinfarkte oder Stentthrombosen viel seltener auftreten als Restenosen, sind alle die in den **Tab. 3, 4, 5, 6** gelisteten Studien nicht geeignet, um Komplikationen wissenschaftlich fundiert zu erkennen [32]. Um solche Ereignisse statistisch korrekt zu erfassen, wären Studien mit ca. 10.000 Patienten über einen längeren Zeitraum erforderlich. Die PROTECT-Studie [132] ist die erste Stentstudie, die das Auftreten einer späten Stentthrombose (ARC-Kriterien) als primären Endpunkt festgelegt hat. Geplant ist die Randomisierung von 8800 Patienten zu Cypher- oder Endeavor-Stents [132].

Da bislang robuste Studien mit ausreichender Power und primärem Sicherheitsendpunkt zur Frage der DES-Sicherheit nicht vorliegen, muss man notgedrungen auf Metaanalysen der randomisierten Wirksamkeitsstudien zurückgreifen:

Metaanalysen der randomisierten Wirksamkeitsstudien zur Beurteilung der Sicherheit von DES. Zur Beurteilung von evtl. spät auftretenden Komplikationen nach DES liegen vollständig publizierte Daten nur für den Cypher- und den Taxus-Stent vor (**Tab. 14**). Für den Endeavor-Stent wurde bei kombinierter Be-

trachtung von ENDEAVOR I, II und III (1316 Patienten) für den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren eine Stentthromboserate von 0,3% (per Protokoll) berichtet [132], späte oder sehr späte Stentthrombosen seien im Zeitraum von 1 Monat bis 3 Jahren per Protokoll nicht aufgetreten. Bei ARC-Definition lag die Rate an Stentthrombosen bei 1,0% [132]. Im Vergleich zum unbeschichteten Driver-Stent lag im gleichen Zeitraum die Rate an Tod/Q-Zackeninfarkt für den Endeavor-Stent im Trend sogar niedriger als für den BMS (3,4 vs. 5,4%) [132]. Die anderen Stents (**Tab. 8**) sind zu kurz auf dem Markt, um ausreichende Daten zur Sicherheit vorweisen zu können.

Sicherheit des Cypher-Stents in den randomisierten Wirksamkeitsstudien. In einer Metaanalyse der 4 Doppelblindstudien RAVEL, SIRIUS, C-SIRIUS. E-SIRIUS zeigte sich nach 4 Jahren kein signifikanter Unterschied zwischen BMS und Cypher hinsichtlich Tod (5,4 vs. 6,7%) und Myokardinfarkt (6,2 vs. 6,4%, **Tab. 14**; [245]). In dieser und 2 weiteren Metaanalysen derselben Patienten war die Rate der Stentthrombosen, definiert nach dem ursprünglichen Studienprotokoll, im Trend erhöht (0,6% BMS vs. 1,2% Cypher; [131, 185, 245]). Die Zahlen für die Stentthrombosen nach den ARC-Kriterien gehen ebenfalls aus **Tab. 14** hervor [185, 245]. Eine weitergehende Metaanalyse von 14 randomisierten BMS- vs. Cypher-Studien, die Patienten mit stabiler KHK und akutem Koronarsyndrom zusammenfassten, ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Tod, Tod und Myokardinfarkt sowie – laut jeweiligem Studienprotokoll definierten – Stentthrombosen (**Tab. 14**; [246]).

Betrachtet man diese 14 Studien hinsichtlich des Auftretens von Stentthrombosen erst ab dem Zeitpunkt von 1 Jahr nach der Implantation, so war die Rate sehr später Stentthrombosen für den Cypher-Stent mit 0,6% signifikant höher als für den BMS mit 0,05%; bei korrekter Einnahme von Clopidogrel gemäß Studienprotokoll blieb der Trend erhalten (0,8 vs. 0,3%; [246]). Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch in einer anderen Metaanalyse bei ausschließlicher Betrachtung des Zeitraums ab dem 1. Jahr nach Stentimplantation mit signifikanter Zunahme der Rate an Stentthrombosen von 0 auf 0,6% bei nicht signifikanten Ergebnissen für Tod (4,6% BMS vs. 5,5% Cypher) und Myokardinfarkt (BMS 2,2% vs. 2,8% Cypher; [131]).

Insgesamt ergibt sich hieraus für den Cypher-Stent im Vergleich zum BMS ein Trend für die Zunahme an Stentthrombosen über 4 Jahre von 0,6% (BMS) auf 1,2% (Cypher), also eine Differenz von im Mittel ca. 0,15%/Jahr, aber ohne sich signifikant auf die Mortalität oder Infarktrate auszuwirken [131]. Die Summe aus Tod jeglicher Ursache und Q-Zackeninfarkt ergab für den BMS 6,6% und für den Cypher-Stent 8,8% ([131]; **Tab. 14**). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer anderen Metaanalyse [248].

Werden aber im Gegensatz zur oben genannten Metaanalyse [131] nicht die von der Fa. Cordis, Johnson & Johnson (Miami Lakes FL, 33014, USA) zur Verfügung gestellten Daten eines jeden einzelnen Patienten („patient-level data"), sondern die in „peer-reviewed journals" publizierten Daten zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beobachtung (SIRIUS, E-SIRIUS und C-SIRIUS=3 Jahre; RAVEL=4 Jahre) nach dem „Intention-to-treat-Prinzip" analysiert, so ergibt sich ein anderes Bild ([247]; **Tab. 14**): Die Summe aus Tod jeglicher Ursache und Q-Zackeninfarkt war für den Cypher-Stent mit 6,26% im Vergleich zum BMS mit 3,91% signifikant erhöht, möglicherweise in Zusammenhang mit nichtkardialen Todesursachen [249].

Sicherheit des Taxus-Stents in den randomisierten Wirksamkeitsstudien. In einer Metaanalyse der 5 Doppelblindstudien TAXUS-I, -II, -IV (jeweils 4 Jahre), TAXUS-V (2 Jahre), und zusätzlich TAXUS-VI (3 Jahre) zeigten die Langzeitdaten keinen signifikanten Unterschied zwischen BMS und dem Taxus-Stent hinsichtlich Tod jeglicher Ursache (6,6 vs. 6,1%) und Myokardinfarkt (6,3 vs. 7,0%, **Tab. 14**; [131]). Der Trend zu – nach jeweiligem Studienprotokoll definierten – niedrigeren Stentthrombosen für den BMS im Vergleich zum Taxus-Stent (0,9 vs. 1,3%) war nicht signifikant [131], auch wenn TAXUS-VI von der Analyse ausgeschlossen wurde [185]. Die Zahlen für die Stentthrombosen nach den ARC-Kriterien gehen ebenfalls aus **Tab. 14** hervor [185].

Bei ausschließlicher Betrachtung des Zeitraums ab dem 1. Jahr nach Stentimplantation zeigte sich aber eine signifikante Zunahme der Rate an Stentthrombosen von 0,2% (BMS) auf 0,7% (Ta-

Tab. 13 Neue, international vereinheitlichte Definitionen einer Stentthrombose (ST) nach den ARC- (Academic Research Consortium) Kriterien [236], unterteilt nach zeitlichem Auftreten und der Wahrscheinlichkeit der Diagnose

Zeitliches Auftreten der Stentthrombose (ST) nach Stentimplantation	
Frühe ST	0–30 Tage
Akute ST	0–24 h
Subakute ST	> 24h–30 Tage
Späte ST	>30 Tage–1 Jahr
Sehr späte ST	>1 Jahr
Wahrscheinlichkeit einer Stentthrombose (ST)	
Definitive ST	Angiographisch gesichert: – TIMI-Fluss 0 mit Verschluss im Stentsegment oder – TIMI-Fluss 1–3 im Stentbereich, beginnend mit Anhalt für einen Thrombus *und* klinischen/EKG/enzymatischen Zeichen eines akuten Koronarsyndroms
	Pathologisch gesichert: Nachweis eines Thrombus durch Thrombektomie oder bei der Autopsie
Wahrscheinliche ST	Jeglicher unerklärter Tod <30 Tage nach Stentimplantation
	Herzinfarkt im Versorgungsbereich der gestenteten Koronararterie ohne andere erkennbare Ursache
Mögliche ST	Unerklärter Tod ≥30 Tage nach Stentimplantation

Tab. 14 Sicherheit des Cypher- und Taxus-Stents

Metaanalyse	Stent	Patienten	Nachbeobachtung	ST per Protokoll BMS/DES	ST nach ARC BMS/DES	MI BMS/DES	Tod BMS/DES	Tod und Q-MI BMS/DES
Spaulding et al. [245]	Cypher	1748	4 Jahre	0,6/1,2	0,8/1,8/3,3/ 1,2/1,5/3,6	6,2/6,4 Q-MI 1,3/2,1	5,4/6,7	6,7/8,8
Kastrati et al. [246]	Cypher	4958	12–60 Monate	1,3/1,4	–	–	5,9/5,9	10,2/9,7
Mauri et al. [185]	Cypher	1748	4 Jahre	0,6/1,2	0,8/1,7/3,3/ 1,2/1,5/3,6	–	–	–
Mauri et al. [185]	Taxus	2797	4 Jahre	0,8/1,3	1,1/1,4/3,5/ 1,3/1,8/3,2	–	–	–
Stone et al. [131]	Cypher	1748	4 Jahre	0,6/1,2	–	6,2/6,4 Q-MI 1,3/2,1	5,3/6,7	6,6/8,8
Stone et al. [131]	Taxus	3513	2–4 Jahre	0,9/1,3	–	6,3/7,0 Q-MI 1,1/1,4	6,6/6,1	7,7/7,5
Camenzind et al. [247]	Cypher	1748	3–4 Jahre	–	–	Q-MI 0,57/1,59	3,33/4,67	3,91/6,26*
Camenzind et al. [247]	Taxus	3364	1–4 Jahre	–	–	Q-MI 0,83/1,13	2,01/2,15	2,84/3,28

Die aufgeführten Daten stammen aus den Metaanalysen der randomisierten Wirksamkeitsstudien im Vergleich zur Kontrollgruppe der unbeschichteten Stents (BMS). ST Stentthromboserate, entweder wie im ursprünglichen jeweiligen Studienprotokoll definiert oder entsprechend der neuen ARC-Definition (**Tab. 13**): die erste Zahl=definitv, die zweite Zahl definitiv+wahrscheinlich, die dritte Zahl: definitv+wahrscheinlich+möglich. MI Myokardinfarkt, Tod=alle Todesursachen. Alle Angaben zu ST, MI und Tod in Prozent.
*p<0,05.

xus) bei nicht signifikanten Ergebnissen für Tod (4,9% BMS vs. 4,6% Taxus) und Myokardinfarkt (BMS 1,8% vs. 2,8% Taxus; [131]).

Insgesamt ergibt sich hieraus für den Taxus-Stent im Vergleich zum BMS ein Trend für die Zunahme an Stentthrombosen über 4 Jahre von 0,9% (BMS) auf 1,3% (Taxus), also eine Differenz von im Mittel ca. 0,10%/Jahr, aber ohne sich signifikant auf die Mortalität oder Infarktrate auszuwirken [131]. Die Summe aus Tod jeglicher Ursache und Q-Zackeninfarkt ergab für den BMS 7,7% und für den Taxus-Stent 7,5% ([131]; **Tab. 14**).

Analysiert man diese 5 Doppelblindstudien nicht auf den von der Herstellerfirma Boston Scientific (Natick, MA, 01760-1537, USA) zur Verfügung gestellten Daten eines jeden einzelnen Patienten („patient-level data"), sondern aufgrund der zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beobachtung in „peer-reviewed journals" publizierten Daten für TAXUS-I (4 Jahre), TAXUS-II und -IV (jeweils 3 Jahre), TAXUS-V (1 Jahr), und TAXUS-VI (2 Jahre), dann ergeben sich folgende Zahlen [247]: Die Summe aus Tod jeglicher Ursache und Q-Zackeninfarkt war für den Taxus-Stent mit 3,28% im Vergleich zum BMS mit 2,84% nur im Trend, aber nicht signifikant erhöht (**Tab. 14**; [247]).

Sicherheit von Cypher und Taxus in Vergleichsstudien und in großen Registern. In der SORT-OUT-II-Studie, in der 2098 Patienten entweder zu Cypher- oder zu Taxus-Stents randomisiert wurden, war die Rate an frühen und späten Stentthrombosen nach den neuen ARC-Kriterien zwischen beiden Stents nicht unterschiedlich [250]. Auch in der randomisierten SIRTAX-Studie war nach 3 Jahren kein Unterschied zwischen Cypher und Taxus hinsichtlich Stentthrombosen nachweisbar [244]. Weitere Informationen stammen aus dem Schwedischen SCAAR-Register, in das 6033 Patienten mit DES (72% Taxus, 28% Cypher) und 13.738 mit BMS aufgenommen wurden [251, 252]. Nach 3 Jahren war kein signifikanter Unterschied zwischen DES und BMS hinsichtlich des kombinierten Endpunktes Tod und Myokardinfarkt erkennbar. Während der DES im 1. Halbjahr bessere Ergebnisse zeigte als der BMS, kehrte sich der Trend danach zu Ungunsten des DES um [251]. Das Risiko eines Todes stieg danach in der DES-Gruppe signifikant und kontinuierlich bis zum 1,3-Fachen an [251]. Man muss allerdings in diesem Register berücksichtigen, dass die Patienten in der DES-Gruppe eine höhere Komorbidität an Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz, also alles Risikofaktoren für eine (späte) Stentthrombose, aufwiesen als die in der BMS-Vergleichsgruppe [196, 251]. Im REAL-Register mit 10.629 Patienten war die Rate an angiographischen und wahrscheinlichen Stentthrombosen trotz – im Vergleich zur BMS-Gruppe – signifikant längeren Stenosen und kleineren Gefäßen in der DES-Gruppe nicht unterschiedlich [253]. Die 2-Jahres-Mortalität war mit 7,4% in der BMS-Gruppe im Trend sogar höher als in der DES-Gruppe (Cypher und Taxus) mit 6,8%. Auch die aktuelle Netzwerkanalyse von 38 Studien an 18.023 Patienten ergab über den Zeitraum von 4 Jahren keinen Unterschied zwischen BMS und DES (Cypher und Taxus) hinsichtlich Gesamtmortalität, kardialer Mortalität und Myokardinfarkt [254].

Das „Bern/Rotterdam-Register" analysierte 8146 Patienten, die unter All-

tagsbedingungen entweder Cypher-Stents (3823 Patienten) oder Taxus-Stents (4323 Patienten) erhielten: 59% der Patienten hatten ein akutes Koronarsyndrom, bei 16% der Patienten wurde eine Bifurkationsstenose gestentet, 16% waren Diabetiker. Die Rate an angiographisch dokumentierten späten Stentthrombosen betrug ca. 0,6% pro Jahr (oder genauer 1,3 Stentthrombosen pro 100 Patientenjahre) bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 3 Jahren. Im EVENT-Register zeigte sich bei Patienten mit komplexeren Stenosen ein ähnlicher Trend [255]. Hierbei ist wichtig festzustellen, dass es für diese Registerpatienten keine Kontrollgruppe gab – weder mit BMS noch mit Bypassoperation. Vor der DES-Ära wären viele dieser Patienten operiert worden.

D. Praktische Empfehlungen

1. Dauer der zu ASS zusätzlichen Clopidogrelgabe

Die herausragende Rolle der doppelten Plättchenhemmung, also die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) in Kombination mit einem Thienopyridinderivat (Tiklopidin oder Clopidogrel), nach koronarer Stentimplantation ist unbestritten, da hierdurch eine akute Stentthrombose verhindert werden kann [256]. Da ohnehin aufgrund der KHK eine lebenslange ASS-Gabe erforderlich ist, stellt sich die Frage nach der Dauer der zusätzlichen Thienopyridingabe, zu der heute dem Clopidogrel aufgrund der besseren Verträglichkeit der Vorzug gegeben wird ([256]). Während allgemeine Übereinstimmung besteht, dass nach Implantation eines unbeschichteten Koronarstents das Clopidogrel für 4 Wochen verabreicht werden soll [9], ist die optimale Einnahmedauer von Clopidogrel nach DES unbekannt, weil es keine prospektiven randomisierten Studien zu dieser wichtigen Fragestellung gibt. Empfehlungen zur Dauer der zusätzlichen Clopidogrelgabe nach DES werden dadurch kompliziert, dass einerseits das vorzeitige Absetzen von Clopidogrel mit einem erhöhten Risiko einer Stentthrombose assoziiert ist ([186, 197, 198]), andererseits aber auch unter fortgesetzter dualer Plättchenhemmung späte Stentthrombosen auftreten [257, 258]: So standen im REWARDS-Register (Cypher: n=2185, Taxus: n=1215) und in anderen Analysen zum Zeitpunkt des akuten Stentverschlusses bei späten und sehr späten Stentthrombosen gleich viel oder sogar mehr Patienten unter dualer Plättchenhemmung als unter Monotherapie [130, 143, 190].

In einem Multicenterregister an 3021 Patienten mit 5389 DES-versehenen Stenosen war kein Nutzen einer über 6 Monate hinausgehenden zusätzlichen Clopidogrelgabe erkennbar [190], ebenso ließ die Kaiser-Permanente-Studie an 4195 Patienten mit DES über einen Zeitraum von über 6 Monaten hinaus keinen protektiven Wert der zusätzlichen Clopidogrelgabe erkennen [259]. In BASKET-LATE war bei routinemäßiger Empfehlung von 6 Monaten Clopidogrel nach 18 Monaten kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Tod/Myokardinfarkt zwischen DES und BMS erkennbar [242]. Im Bern/Rotterdam-Register an 8146 Patienten war zwischen den Patienten aus Bern mit routinemäßiger Gabe von Clopidogrel über 6 Monate und Rotterdam mit 12-monatiger Gabe kein Unterschied in den Raten an späten Stentthrombosen feststellbar [195].

Somit lassen die genannten Daten an nahezu 20.000 Patienten keinen sicheren Vorteil für eine Clopidogrelgabe über 6 Monate hinaus erkennen. Unter routinemäßiger Gabe von 12 Monaten Clopidogrel in einem Register an 12.395 Patienten (17.152 Stenosen) war kein Unterschied in den Stentthromboseraten (ARC-Definitionen) zwischen BMS und DES nachweisbar [260]. Die Mortalität war im Trend unter DES mit 4,4% sogar niedriger als unter BMS mit 6,2% – bei noch dazu signifikant höherer Komorbidität in der DES-Gruppe [260].

Tab. 15 Empfehlungen zur Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung nach DES

Clopidogrel für mindestens 6 Monate
Bei allen Patienten
Clopidogrel für 1 Jahr oder länger
Individuell unter Abwägung des Risikos einer Stentthrombose und des Blutungsrisikos

Bei ohnehin lebenslanger Basistherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) soll nach DES die Dauer der zusätzlichen Gabe von Clopidogrel – unabhängig von Firmenempfehlungen – mindestens 6 Monate betragen. Darüber hinaus kann individuell unter Abwägung des Risikos einer Stentthrombose (**Tab. 11**) und des Blutungsrisikos die Empfehlung für eine längere Clopidogreleinnahme ausgesprochen werden. Näheres s. Text.

Da die Reduktion von Spätkomplikationen durch eine längere Einnahme von Clopidogrel nicht nur bei DES, sondern auch nach unbeschichteten Stents zu beobachten war, [198] könnte man dies mit dem Vorteil der dualen Plättchenhemmung für die Grunderkrankung KHK – unabhängig von der Stentimplantation – in Verbindung bringen: So zeigte die Untergruppenanalyse der CHARISMA-Studie bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt eine signifikante Reduktion des primären klinischen Endpunkts [261] – auch ohne Stentimplantation. In diesem Kontext wird in den USA nach DES die zusätzliche Gabe von Clopidogrel für mindestens 12 Monate oder länger empfohlen, insbesondere, wenn das Blutungsrisiko „gering" ist [28, 188].

Solange es zu dieser Fragestellung keine klaren Daten aus randomisierten Studien gibt, gelten grundsätzlich die von den PCI-Leitlinien der ESC gemachten Empfehlungen der dualen Plättchenhemmung von mindestens 6 Monaten – unabhängig von Firmenangaben ([9]; **Tab. 15**). Eine darüber hinausgehende Empfehlung für eine längere Clopidogreleinnahme für 12 Monate kann individuell unter Abwägung des Risikos einer Stentthrombose einerseits (**Tab. 11**) und des Blutungsrisikos andererseits erfolgen und in begründeten Fällen, z. B. bei Zustand nach Brachytherapie oder nach Wiedereröffnung eines chronischen Koronarverschlusses [215] ggf. sogar für einen noch längeren Zeitraum ausgesprochen werden (**Tab. 15**). Diese Empfehlungen zur Dauer der zu ASS zusätzlichen Clopidogrelgabe beziehen sich ausschließlich auf die Implantation von DES – unabhängig von den allgemeinen Empfehlungen für Patienten mit akutem Koronarsyndrom, einschließlich STEMI [9, 262, 263, 264].

Tab. 16 Zugelassene Indikationen für den Cypher- und den Taxus-Stent in den USA und in Deutschland

	CYPHER		TAXUS	
	Deutschland	**USA**	**Deutschland**	**USA**
Stentplattform	Select (plus)	BX Velocity	Früher Express[2], jetzt Liberté	Nur Express[2] (Liberté noch nicht zugelassen)
De-novo-Stenosen in Nativgefäßen	Ja	Ja	Ja	Ja
Gefäßdurchmesser	≥2,25 ≤4,00 mm	≥2,5 ≤3,5 mm	≥2,25 ≤5,00 mm	≥2,5 ≤3,75 mm
Läsionslänge	≤30 mm	≤30 mm	≤32 mm	≤28 mm
Venenbypass	Nein	Nein	Nein	Nein
ISR	Ja	Nein	Ja	Nein
AMI	Nein (beantragt)	Nein	Ja	Nein
CTO	Nein (beabsichtigt)	Nein	Ja	Nein
Besonderheiten	Symptomatisch	Symptomatisch	Symptomatisch oder stumme Ischämie	Symptomatisch

Wie ersichtlich, kann die Empfehlung „kein Off-label-Use" nicht ohne weiteres von den USA auf Deutschland übertragen werden.
ISR In-Stent-Restenose, AMI akuter Myokardinfarkt, CTO „chronic total occlusion", chronischer Gefäßverschluss.

Sogenannte ASS- bzw. Clopidogrelresistenz

Nicht alle Patienten reagieren gleichermaßen auf ASS oder Clopidogrel mit einer adäquaten Thrombozytenaggregationshemmung. Da dies jedoch verschiedene Gründe haben kann, sollte der Begriff „Resistenz" besser nicht verwendet werden [265]. Zur Messung des Ausmaßes einer Thrombozytenaggregationshemmung gibt es zahlreiche unterschiedliche (meist in vitro) Testverfahren mit unterschiedlichen Ergebnissen [265, 266]. So wird eine „ASS-Resistenz" in 3,7–65% der Personen berichtet [265, 267, 268]. Eine systematische Analyse von 42 Studien ergab eine mittlere ASS-Resistenzrate von 26% [269]. Die Korrelation zwischen einer in vitro beobachteten „ASS-Resistenz" und klinischen Ereignissen ist schwach, sodass zum jetzigen Zeitpunkt keine definitiven Aussagen gemacht werden können [265]. Eine stärkere Wirkung von ASS in höheren Dosierungen ist zwar in vitro beobachtet worden [270], ihr klinischer Stellenwert aber fraglich [271] und führt eher zu einem erhöhten Risiko einer gastrointestinalen Blutung [265, 272, 273].

Auch für das Clopidogrel ist eine Variabilität hinsichtlich des Ausmaßes der Thrombozytenaggregationshemmung beschrieben [265, 266]. Eine systematische Analyse von 25 Studien ergab eine mittlere Clopidogrelresistenzrate von 25% [274]. Einerseits wurde auf die Möglichkeit der Überschätzung eines Stentthromboserisikos beim Laborbefund einer „Clopidogrel-Resistenz" hingewiesen [275], andererseits korreliert die Wirkstärke einer initialen Clopidogreldosis mit der klinischen Ereignisrate innerhalb der ersten 30 Tage nach Stentimplantation [276]. Auch wenn Clopidogrel-Nonresponder ein signifikant erhöhtes Risiko einer Stentthrombose aufweisen (8,6 vs. 2,3%), traten – absolut gesehen – fast doppelt so viel Stentthrombosen bei Clopidogrel-Respondern wie bei Clopidogrel-Nonrespondern auf [277]. Im Gegensatz zum ASS wird für das Clopidogrel durchaus die Möglichkeit einer Wirkungssteigerung durch Verdopplung der Erhaltungsdosis (2-mal 75 mg/Tag) diskutiert und empfohlen, obwohl der klinische Nutzen der Dosisverdopplung nicht belegt ist [28, 265, 266, 278, 279, 280]. Ob neuere Thienopyridinderivate dem Clopidogrel überlegen sein werden, bleibt Gegenstand laufender Untersuchungen [281].

So wissenschaftlich bedeutsam die Tests zur Thrombozytenaggregationshemmung auch sind, aufgrund der fehlenden Standardisierung und mangels größerer Studien sind sie heute noch nicht zur praktischen Anwendung außerhalb von Studien zu empfehlen [266, 267, 270, 282, 283]. Unabhängig hiervon können diese Tests ohnehin nicht bei der Entscheidungsfindung, ob ein DES oder ein unbeschichteter Stent implantiert werden soll, helfen.

2. Indikationen zum Einsatz von DES

Für den Einsatz von DES im Rahmen einer PCI bei Patienten mit stabiler KHK gelten die gleichen Voraussetzungen wie für eine PCI mit BMS, also eine allein medikamentös nicht zufriedenstellend behandelbare Angina Pectoris und/oder der objektive Nachweis einer Myokardischämie [9, 284, 285, 286, 287]. Die guten Ergebnisse der COURAGE-Studie [286] für das konservative Vorgehen setzen allerdings eine optimale medikamentöse Therapie aller Patienten mit KHK voraus, die in Deutschland nicht der Realität entspricht [288].

Bei der Herausarbeitung von Indikationen neuer medizinischer Technologien gibt es grundsätzlich verschiedene Ansatzmöglichkeiten:

a) Man beschränkt die Indikationen ausschließlich auf die in den Studien geprüften Ein- und Ausschlusskriterien.
b) Man beschränkt sich ausschließlich auf die zugelassenen Indikationen (kein „Off-label-Use").
c) Man berücksichtigt bei den Indikationen Kosten-Nutzen-Analysen.

Ad a) Nur geprüfte Indikationen. Vorteil dieses Vorgehens ist, dass man die Indikationen wissenschaftlich am besten begründbar darstellen kann. Im Fall der DES hätte dies aber bedeutet, dass man sie gerade den Patienten vorenthielte, bei denen

man den größten Nutzen erwartete, also Patienten mit hohem Restenoserisiko, wie z. B. Patienten mit kleinen Gefäßen, langen Stenosen (einschließlich Diabetes mellitus) oder nach Wiedereröffnung eines chronischen Koronarverschlusses.

Leitlinien von Fachgesellschaften basieren überwiegend auf der wissenschaftlichen Evidenz – unabhängig von den länderspezifischen Zulassungsverfahren oder den länderspezifischen Kosten-Nutzen-Analysen. In den ESC-PCI-Leitlinien haben daher der Cypher- und der Taxus-Stent für die in den randomisierten Studien geprüften Indikationen entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien von SIRIUS und TAXUS-IV jeweils den Empfehlungsgrad „I B" erhalten [9]. Um die ermutigenden Ergebnisse aus Registern zu berücksichtigen, wurden mehrere nicht in randomisierten Studien geprüfte Indikationen mit dem Empfehlungsgrad „II a C" (=Expertenmeinung geringerer Evidenz) versehen.

Ad b) Nur zugelassene Indikationen. Die DES wurden initial für Patienten mit stabiler KHK und relativ einfachen Stenosen in Nativgefäßen getestet und zugelassen. Die Ergebnisse sind nicht ohne weiteres auf Patienten mit akutem Koronarsyndrom und/oder komplexer Stenosemorphologie sowie auf Interventionen in venösen Bypassgefäßen übertragbar.

Aufgrund der oben ausgeführten Problematik später Stentthrombosen wurde in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) kürzlich empfohlen, den Einsatz von DES v. a. auf die zugelassenen Indikationen zu fokussieren, da die – wenn auch nur gering erhöhte Rate an späten Stentthrombosen (0,15%/Jahr für den Cypher-Stent, 0,10%/Jahr für den Taxus-Stent) sich nicht in einer erhöhten Rate an Myokardinfarkten und Todesfällen widerspiegelt [289]. Dieser scheinbare Widerspruch kann dadurch erklärt werden, dass die In-Stent Restenose durchaus keine benigne Erkrankung ist, weil Patienten mit In-Stent-Restenose eine schlechtere Prognose aufweisen [290, 291, 292]: Über ein Drittel der Patienten mit In-Stent-Restenose eines unbeschichteten Stents präsentieren sich mit dem klinischen Bild eines akuten Koronarsyndroms, das eine erneute Hospitalisierung erfordert, 10% sogar als akuter Myokardinfarkt [293, 294, 295]. Somit besteht durchaus die Möglichkeit, dass die bei DES deutlich reduzierte Restenoserate (häufiges Ereignis) die möglichen Komplikationen einer Stentthrombose (seltenes Ereignis) in der Gesamtpopulation ausgleichen kann [296, 297, 298]. Eine aktuelle Metaanalyse an 9791 Patienten ergab im 1. Jahr nach der Stentimplantation für die DES mit 3,3% eine sogar signifikant geringere Herzinfarktrate im Vergleich zu den BMS von 4,2% [299].

Bei den nicht zugelassenen Indikationen („Off-label-Use") reicht dagegen die Datenlage nicht aus [300]. In den USA sind aber 60% der DES-Implantationen „off-label", bei denen die FDA ein möglicherweise erhöhtes Risiko für späte Stentthrombosen und Tod/Myokardinfarkt sieht [300]. Ein „off-label" in den USA [301, 302] bedeutet aber nicht „off-label" in Deutschland, da die Zulassungen unterschiedlichen Inhalts sind (**Tab. 16**).

Ad c) Indikationen aufgrund von Kosten-Nutzen-Analysen. Die Attraktivität einer Kosten-Nutzen-Analyse liegt in der Kombination von evidenzbasierter Medizin und sozioökonomischen Gegebenheiten. Die Kosten-Nutzen-Analysen zu DES aus den USA [303] oder der Schweiz [50] können aber nicht ohne weiteres auf Deutschland übertragen werden: So konnte in Deutschland gezeigt werden, dass der Einsatz von DES zumindest bei Verminderung erneuter Krankenhausaufenthalte kostenneutral erfolgen kann [304]. Da es in Deutschland weder von den Kostenträgern noch vonseiten der Politik eine Festlegung der „QUALY-Grenze" gibt, d. h. die Nennung eines Betrages, den die Gesellschaft für eine verbesserte Lebensqualität bereit ist aufzubringen, macht es Sinn, in Anlehnung an die Kosten-Nutzen-Berechnungen des Britischen NICE/Instituts [305] für eine QUALY-Grenze von 30.000 £ (ca. 45.000 EUR) folgende Empfehlung abzugeben: Einsatz von DES in kleinen Gefäßen (≤3,0 mm Durchmesser) und/oder langen Koronarstenosen (≥15 mm Länge), also vorzugsweise bei Patienten mit hohem Risiko für eine Restenose (kleine Gefäße, lange Stenosen). In Gefäßen ≥3,5 mm Durchmesser haben DES ohnehin keine klinisch relevanten Vorteile [306, 307].

Die Integration der Daten zu Wirksamkeit, Sicherheit und Kosten-Nutzen-Analysen resultiert in den in **Tab. 17** aufgeführten Empfehlungen zum Einsatz von DES.

Da wirksame DES nachweislich die klinische Restenoserate reduzieren, macht es Sinn, sie v. a. bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Restenose einzusetzen. Die bekannten Risikofaktoren für eine In-Stent Restenose sind zum Teil dieselben wie für eine Stentthrombose (**Tab. 11**), also kleine Gefäße bzw. kleines Lumen

Tab. 17 Empfehlungen zum gezielten bzw. zurückhaltenden Einsatz von Medikamente freisetzenden Koronarstents (Drug-eluting-Stents, DES)

1. Einsatz von DES *bevorzugt* bei erhöhtem Risiko einer Restenose
a. Stabile KHK mit zu einer Symptomatik/Myokardischämie führenden De-novo-Koronarstenose mit einem Gefäßdurchmesser ≤3,0 mm und/oder einer Stenosenlänge ≥15 mm
b. Nach erfolgreicher Wiedereröffnung eines chronisch verschlossenen Koronargefäßes
c. In-Stent-Restenose eines unbeschichteten Koronarstents
2. Einsatz von DES *zurückhaltend* bei erhöhtem Risiko einer Stentthrombose, insbesondere bei:
a. Deutlich eingeschränkter LV-Funktion (EF < 30%)
b. Niereninsuffizienz
c. Diffuser KHK mit Mehrgefäß-PCI
3. Eher *keine* DES, wenn die Möglichkeit einer bzw. Compliance zur verlängerten Clopidogrelgabe nicht gegeben oder nicht eruierbar ist
a. Anamnese hinsichtlich zu erwartender Compliance schwierig zu erheben
b. Multimorbide Patienten mit hoher Tablettenanzahl
c. Demnächst geplante Operation
d. Erhöhtes, nicht zu beseitigendes Blutungsrisiko
e. Bekannte ASS-Unverträglichkeit oder Clopidogrelallergie
f. Bei strikter Indikation zur Dauerantikoagulation (in Abhängigkeit vom Einzelfall)

Tab. 18 Strategien zur Vermeidung einer perioperativen Stentthrombose
1. PCI oder OP verschiebbar?
Wenn möglich, Vermeidung einer präoperativen PCI
Wenn PCI, nach Möglichkeit ohne Stentimplantation
Wenn Stentimplantation, Bevorzugung eines unbeschichteten oder EPC-Stents
Wenn möglich, Verschiebung der Operation (6 Wochen nach BMS, ≥6 Monate nach DES)
2. Bei unaufschiebbaren Operationen
Wenn möglich, durchgehende perioperative Fortsetzung der dualen Plättchenhemmung
Alternativ ASS-Monotherapie: das für einige Tage (unter stationären Bedingungen mit PCI-Bereitschaft im Hause) abgesetzte Clopidogrel perioperativ mit einem kurz wirksamen Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten überbrücken. Wiederaufnahme der Clopidogrel-Medikation mittels 600 mg Initialdosis
Zur PCI kurz wirksames Antithrombin bevorzugen (Bivalirudin)
3. Grundsätzlich
Aufklärung und Fortbildung aller beteiligten Ärzte (einschließlich Zahnärzte) und der Patienten („Stentpass“)

nach Stentimplantation, lange Stenosen bzw. lange oder multiple Stents [308, 309, 310].

DES bei Diabetes mellitus

Patienten mit Diabetes mellitus haben einerseits ein erhöhtes Restenoserisiko [309, 310, 311, 312, 313], neigen aber andererseits auch zu vermehrten thrombotischen Ereignissen [314]. Obwohl Patienten mit Diabetes mellitus in allen größeren randomisierten Studien eingeschlossen wurden, besitzt keine dieser Studien eine ausreichende statistische Power, um klinische Vorteile bei Diabetikern überzeugend darzustellen [315]. Hinzu kommt, dass es bislang keine randomisierte DES-Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus und primärem klinischem Endpunkt gibt. Von den 3 randomisierten Studien zum Vergleich BMS vs. DES mit Diabetes mellitus als Einschlusskriterium (**Tab. 3**) ist bislang lediglich eine einzige (DIABETES [57], 80 Patienten, **Tab. 3**) vollständig publiziert. In dieser Studie lag die Gefäßgröße bei 2,3 mm mit einer Stenosenlänge von 15 mm, also kleine Gefäße mit langen Stenosen, bei denen ohnehin (unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus) ein DES sinnvoll war (**Tab. 17**).

Alle anderen Informationen stammen aus Untergruppenanalysen der randomisierten Studien und kleineren sowie größeren Registern; die Unterguppenanalysen und die Metaanalysen dieser Untergruppen, die ohnehin eine begrenzte Aussagekraft besitzen, ergeben kein einheitliches Bild [60, 245, 315, 316, 317, 318, 319, 320]. Eventuell diskutierte Unterschiede zwischen Cypher und Taxus bei Patienten mit Diabetes mellitus bedürfen noch weiterer Klärung [245, 318, 321, 322]. Eine zusammenfassende Analyse von über 11.000 Patienten mit Diabetes mellitus ließ zwischen den Cypher- und Taxus-Stents sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch der Sicherheit bei Patienten mit Diabetes mellitus keinen signifikanten Unterschied erkennen [323], ebenso die Netzwerkanalyse von 38 Studien an 18.023 Patienten [254]. Um eine generelle Empfehlung zum Einsatz von DES bei Patienten mit Diabetes mellitus abzugeben, wäre eine separate Analyse von Patienten mit größeren Gefäßen und/oder kurzen Stenosen erforderlich. Diese Daten liegen aber bislang noch nicht vor [315].

Aus diesen Gründen kann eine generelle Empfehlung für DES bei allen Patienten mit Diabetes mellitus nicht ausgesprochen werden. So hat auch weder das NICE-Institut in Großbritannien [305] noch die FDA in den USA [289] eine generelle Empfehlung für DES bei Patienten mit Diabetes mellitus abgegeben. Da Patienten mit Diabetes mellitus häufig kleine Gefäße und/oder lange Stenosen aufweisen, wird man bei diesen anatomischen Gegebenheiten einen DES ohnehin als sinnvoll erachten (**Tab. 17**). In diesem Sinn gelten zunächst für Diabetiker dieselben Indikationen wie für Nichtdiabetiker.

In Anbetracht der 10-Jahres-Ergebnisse von BARI [324] und der 3-Jahres-Ergebnisse von ARTS-II bei Diabetikern ([325]; erneute Revaskularisation in der Cypher-Stent-Gruppe mit 18,3% signifikant höher als nach Bypassoperation mit 4,2%) ist bei Patienten mit Diabetes mellitus, insbesondere mit Mehrgefäßerkrankung (EVA-STENT) bzw. Mehrgefäßrevaskularisation, die koronare Bypassoperation durchaus eine zu erwägende sinnvolle Alternative, bis mehr Daten zum Vergleich von DES und Bypassoperation und längeren Nachbeobachtungszeiträumen bei diesen Patienten vorliegen [326, 327].

DES bei ST-Streckenelevationsmyokardinfarkt (STEMI)

Patienten mit akutem Koronarsyndrom weisen im Vergleich zu Patienten mit stabiler Angina Pectoris erhöhte Werte von Entzündungsparametern auf [328, 329]. Eine Stentimplantation kann die Dauer des vaskulären Entzündungsprozesses verlängern [330]. Nachdem die ersten Ergebnisse mit einem Dexamethason freisetzenden Stent bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris im Vergleich zu Patienten mit stabiler Angina Pectoris ermutigend waren [331, 332, 333], konnten ähnliche Ergebnisse in einer kleinen randomisierten Studie mit Surrogatendpunkt bestätigt werden (**Tab. 6**; [120]). Der praktische Stellenwert des Dexamethason freisetzenden DES beim ST-Streckenelevationsmyokardinfarkt (STEMI) bleibt unter Alltagsbedingungen allerdings umstritten (DESIRE-Register [334]).

Der Einsatz von Cypher und Taxus bei Patienten mit STEMI scheint im Vergleich zu den BMS nicht mit einem erhöhten Stentthromboserisiko einherzugehen (**Tab. 6**), unterstützt durch Untergruppenanalysen (BASKET-AMI [335] und DEDICATION [336]) sowie einer kleineren Studie und einer Metaanalyse [337, 338, 339, 340]. Zumindest bei einer Nachbeobachtung von 1 Jahr scheint ihre Anwendung sicher [338], für den Cypher- [341] und Taxus-Stent [342] wohl auch für 2 Jahre [253]. Bei Patienten mit STEMI sollte das Bifurkationsstenting nach Möglichkeit vermieden werden [340]. Die Ergebnisse der großen HORIZONS-Studie (Beginn März 2005, Überlegenheitsstudie), bei der Patienten mit STEMI entweder dem Taxus-Stent oder dem Express-BMS zugeordnet werden, liegen noch nicht vor.

Im Alltag ist es bei Patienten mit STEMI oft schwierig, die Möglichkeit bzw. Durchführbarkeit einer verlängerten Clopidogrelgabe abzuschätzen. Nachdem in den RESEARCH- und T-SEARCH-Registern bei Patienten mit STEMI nach 3 Jahren kein signifikanter Unterschied mehr zwischen DES und BMS feststellbar war [343], müssen die längeren Beobachtungszeiten der randomisierten Studien abgewartet werden. Bei Patienten mit NSTEMI oder instabiler Angina Pectoris ist die Datenlage noch ungenügend [344, 345].

DES bei Indikation zur chronischen Antikoagulation

Die Leitlinien der ACC/AHA/ESC für Vorhofflimmern [346] empfehlen für die Stentimplantation die Unterbrechung der Vitamin-K-Antagonisten-Gabe mit „Überbrückung" dieser Lücke durch ASS (welches aber wegen KHK ohnehin gegeben werden sollte). Als Dauertherapie werden Clopidogrel (75 mg/Tag) nach DES bei einer INR von 2–3 (ohne weitere ASS-Gabe) empfohlen, allerdings erscheint auch die zusätzliche Gabe von ASS (75–100 mg/Tag) möglich. Für diese Dreierkombination mit erhöhtem Blutungsrisiko liegen aber noch keine ausreichenden Daten vor. Insbesondere bei nur gering erhöhtem $CHADS_2$-Score erscheint es dann sinnvoll, die Ziel-INR auf 2,0 festzulegen [346]. Bei Patienten mit gesicherter Marcumar-Indikation (z. B. Zustand nach Kunstklappenersatz, Zustand nach Lungenembolie etc.) sollte der Einsatz eines DES mit Zurückhaltung vorgenommen bzw. ganz darauf verzichtet werden (**Tab. 17**; [347]). Nach Stentimplantation ist die alleinige Gabe von ASS (ohne Clopidogrel) zusätzlich zu Marcumar unzureichend [348].

Vermeidung einer perioperativen Stentthrombose

Das erhöhte Risiko einer Stentthrombose kurz nach Implantation eines unbeschichteten Stents ist bekannt [347]. Aufgrund der Notwendigkeit einer verlängerten dualen Plättchenhemmung besteht dieses Risiko bei DES noch für einen größeren Zeitraum fort. Da zahlreiche Patienten mit KHK nicht grundsätzlich von einer koronaren Revaskularisation im Rahmen der Vorbereitung extrakardialer Operationen profitieren [349, 350], sollte zunächst geprüft werden, ob auf eine präoperative PCI verzichtet werden kann (**Tab. 18**). Im Fall einer dringlichen PCI sollte, wenn möglich, keine Stentimplantation erfolgen oder ein unbeschichteter Stent bzw. ein endotheliale Progenitorzellen anreichernder Stent bevorzugt werden [351]. Bei Zustand nach bereits vorausgegangener Stentimplantation sollte überdacht werden, ob die geplante Operation nach einem BMS nicht für 6 Wochen und nach einem DES nicht für mindestens 6 Monate nach der Implantation verschoben werden kann.

Bei unaufschiebbaren Operationen stehen zur möglichst weitgehenden Vermeidung einer perioperativen Stentthrombose mehrere Strategien zur Verfügung (**Tab. 18**). Bei Operationen mit der Möglichkeit einer mechanischen Kompression zur Blutstillung, wie z. B. Zahnextraktionen, Kataraktoperationen oder dermatologischen Operationen, sollte die duale Plättchenhemmung nicht unterbrochen werden. Das Vorgehen bei anderen Operationen muss in Abhängigkeit vom Risiko einer Stentthrombose (**Tab. 11**) bzw. dem Blutungsrisiko (Neurochirurgie!) gewählt werden (**Tab. 18**).

Weiter- und Neuentwicklungen

Die derzeit verfügbaren und in großen randomisierten Studien geprüften wirksamen DES sind durch die Notwendigkeit einer verlängerten Clopidogreleinnahme limitiert. Wünschenswert wäre die Entwicklung neuer Medikamente, die selektiv das Wachstum der glatten Muskelzellen hemmen, ohne gleichzeitig die Endothelialisierung zu unterdrücken (indirekt antiproliferativ, z. B. Pimecrolimus?). Möglicherweise können DES entwickelt werden, die einerseits in die Gefäßwand antiproliferative Substanzen abgeben, andererseits zum Gefäßlumen hin mit einer Antikörperschicht versehen sind, die zirkulierende endotheliale Progenitorzellen aktiv anreichert und deren „Homing" fördert [351, 352, 353]. Zur Beurteilung des Ausmaßes der Endothelialisierung scheinen optische Kohärenzverfahren dem angiographischen „Late Loss" und IVUS-Techniken überlegen zu sein [222]. Möglicherweise kann die Gewebeverträglichkeit der Medikamente durch hydrophile Komponenten im Polymer und somit die klinische Wirksamkeit verbessert werden [354]. Wünschenswert ist auch die Neuentwicklung spezieller Stents für Bifurkationsstenosen [355]. Die aufgrund des positiven Remodelings erworbene späte Malapposition könnte zu einer Renaissance selbstexpandierender Stents führen. Ob absorbierbare Polymerbeschichtungen klinische Vorteile bringen, muss näher untersucht werden [94, 356, 357]. Zukunft hat die Entwicklung von DES aus Polymeren oder Magnesium, die im Kardio-MR und Kardio-CT keine Artefakte verursachen und sich vollständig auflösen, sodass diese Stents dann eine evtl. später erforderliche Bypassoperation nicht beeinträchtigen [358, 359, 360, 361, 362].

Fazit

Medikamente freisetzende Koronarstents (Drug-eluting-Stents, DES) sind eine medizinische Innovation, da sie aufgrund ihrer signifikanten Reduktion notwendiger Folgeeingriffe die Lebensqualität der Patienten verbessern. Aber nicht alle DES sind – evidenzbasiert – gleichermaßen effektiv und sicher. Es gibt keinen „Klasseneffekt" für DES. Eine CE-Zulassung bedeutet weder Wirksamkeit noch Sicherheit. Die statistische Power randomisierter DES-Studien war für die Wirksamkeit ausgelegt – für die Sicherheit von DES gibt es bislang keine randomisierten Studien mit einem primären Sicherheitsendpunkt. Von den 19 CE-zertifizierten DES sind lediglich der Cypher-Taxus- und Endeavor-Stent anhand von Studien mit primärem klinischem Endpunkt dokumentiert wirksam – zumindest, wenn sie in De-novo-Stenosen nativer Koronargefäße eingesetzt werden. Ihre Wirksamkeit hält mindestens 3–4 Jahre unverändert an.

Aufgrund ihres antiproliferativen Wirkungsprinzips heilen DES langsamer ein als unbeschichtete Stents und benötigen daher eine längere als die sonst übliche 4-wöchige doppelte Thrombozytenaggregationshemmung. Die gering erhöhte Rate an späten Stentthrombosen (ca. 1 Promille pro Jahr) wird durch die aufgrund von verminderten Restenosen verhinderten Herzinfarkte ausgeglichen, sodass die zunächst vermutete erhöhte

Mortalität für die 3 oben genannten DES nicht nachgewiesen werden konnte. Für die optimale Dauer der notwendigerweise verlängerten dualen Plättchenhemmung gibt es keine randomisierten Studien. Die zu ASS zusätzliche Clopidogrelgabe sollte bei allen Patienten für mindestens 6 Monate fortgesetzt werden und kann dann individuell unter Abwägung des Risikos einer Stentthrombose und des Blutungsrisikos für 1 Jahr oder länger fortgeführt werden. Im klinischen Alltag gibt es häufig Situationen, in denen aus diesem Grund DES eher nicht angewendet werden sollten.
In Zukunft sollten statt vieler kleiner Studien mit Surrogatendpunkten besser weniger, aber größere Studien mit primären klinischen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten durchgeführt werden. Für neue DES würde initial eine nicht randomisierte Studie mit 100 Patienten zur Bestimmung des „Late Loss" ausreichen, der dann – in Abhängigkeit vom Ergebnis – eine größere randomisierte Studie mit primärem klinischem Endpunkt ohne routinemäßige Nachangiographie folgen sollte. Nach der Einführung eines neuen DES sollten alle Patienten in einem obligatorischen Register mit qualitätsgesichertem Monitoring über mindestens 5 Jahre nachbeobachtet werden.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur (Auswahl)

9. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al. (2005) Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. Eur Heart J 26: 804–847
28. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr et al. (2006) ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention-Summary Article A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). J Am Coll Cardiol 47: 216–235
30. Silber S (2006) A new and rapid scoring system to assess the scientific evidence from clinical trials. J Interv Cardiol 19: 485–492
37. LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A et al. (1997) Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. N Engl J Med 337: 536–542
51. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M et al. (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
52. Pache J, Dibra A, Mehilli J et al. (2005) Drug-eluting stents compared with thin-strut bare stents for the reduction of restenosis: a prospective, randomized trial. Eur Heart J 26: 1262–1268
53. Ortolani P, Marzocchi A, Marrozzini C et al. (2007) Randomized comparative trial of a thin-strut bare metal cobalt-chromium stent versus a sirolimus-eluting stent for coronary revascularization. Catheter Cardiovasc Interv 69: 790–798
54. Chan C, Zambahari R, Kaul U et al. (2005) Outcomes in diabetic patients with multivessel disease and long lesions: results from the DECODE STUDY. Am J Cardiol [Suppl 7A]: 31H
55. Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS et al. (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
56. Han SH, Ahn TH, Kang WC et al. (2006) The favorable clinical and angiographic outcomes of a high-dose dexamethasone-eluting stent: randomized controlled prospective study. Am Heart J 152: e881–887
57. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ et al. (2005) 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 112: 2175–2183
58. Ischinger T (2006) EAGLE Study. EuroPCR Paris, late breaking trials
59. Gershlick A, De Scheerder I, Chevalier B et al. (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
60. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ et al. (2006) 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 114: 798–806
61. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH et al. (2003) Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). Lancet 362: 1093–1099
62. Airoldi F, Di Mario C, Ribichini F et al. (2005) 17-beta-estradiol eluting stent versus phosphorylcholine-coated stent for the treatment of native coronary artery disease. Am J Cardiol 96: 664–667
63. Abizaid A, Grube E, Hauptman K (2006) The X-Cell Medical Estradiol Drug Eluting Stent: ETHOS I Results. TCT, 2006: late breaking clinical trials
64. Grube E, Sonoda S, Ikeno F et al. (2004) Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. Circulation 109: 2168–2171
65. Tsuchiya Y, Lansky AJ, Costa RA et al. (2006) Effect of everolimus-eluting stents in different vessel sizes (from the pooled FUTURE I and II trials). Am J Cardiol 98: 464–469
66. Morice M-C, Bestehorn HP, Carrie D et al. (2006) Direct stenting of de novo coronary stenoses with tacrolimus-eluting versus carbon-coated carbostents. The randomized JUPITER II trial. EuroInterv 2: 45–52
67. Heldman AW, Farhat N, Fry E et al. (2002) Paclitaxel-Eluting Stent for Cytostatic Prevention of Restenosis: Patency Study Follow-Up. Am J Cardiol 90 [Suppl 6A]: 3H
68. Suttorp MJ, Laarman GJ, Rahel BM et al. (2006) Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. Circulation 114: 921–928
69. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al. (2002) A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 346: 1773–1780
70. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S et al. (2006) Randomized double-blind comparison of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent implantation in diseased saphenous vein grafts: six-month angiographic, intravascular ultrasound, and clinical follow-up of the RRISC Trial. J Am Coll Cardiol 48: 2423–2431
71. Kelbaek H, Thuesen L, Helqvist S et al. (2006) The Stenting Coronary Arteries in Non-stress/benestent Disease (SCANDSTENT) trial. J Am Coll Cardiol 47: 449–455
72. Grube E, Lansky A, Hauptmann KE et al. (2004) High-dose 7-hexanoyltaxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularization One-year results from the SCORE randomized trial. J Am Coll Cardiol 44: 1368–1372
73. Baumgart D, Klauss V, Baer F et al. (2006) One year results of the SCORPIUS-Trial – a German multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. Am J Cardiol (Supplement TCT) 119 M
74. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E et al. (2004) Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. Jama 292: 2727–2734
75. Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al. (2003) Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med 349: 1315–1323
76. Serruys PW, Ong ATL, Piek JJ et al. (2005) A randomized comparison of a durable polymer everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. EuroInterv 1: 157–164
77. Grube E, Hauptmann K, Buellesfeld L et al. (2005) Six-month results of a randomized study and efficacy of a Biolimus A9™ eluting stent with a biodegradable polymer coating. EuroInterv 1: 53–57
78. Grube E, Silber S, Hauptmann KE et al. (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
79. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A et al. (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
80. Stone GW, Ellis SG, Cox DA et al. (2004) A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 350: 221–231
81. Stone GW, Ellis SG, Cannon L et al. (2005) 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 294: 1215–1223

82. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G et al. (2005) 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 112: 3306–3313
83. Zhang Q, Zhang RY, Zhang JS et al. (2006) One-year clinical outcomes of Chinese sirolimus-eluting stent in the treatment of unselected patients with coronary artery disease. Chin Med J (Engl) 119: 165–168
84. de Lezo JS, Medina A, Pan M et al. (2005) Drug-eluting stent for complex lesions: latest angiographic data from the randomized rapamycin versus paclitaxel CORPAL study. J Am Coll Cardiol 45 [Suppl]: 75A
85. Pan M, Suarez de Lezo J, Medina A et al. (2007) Drug-eluting stents for the treatment of bifurcation lesions: a randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents. Am Heart J 153: 15 e11–17
86. Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ et al. (2006) Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol 48: 2440–2447
87. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J et al. (2005) Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. N Engl J Med 353: 663–670
88. Mehilli J, Dibra A, Kastrati A et al. (2006) Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. Eur Heart J 27: 260–266
89. Kim YH, Park SW, Lee SW et al. (2006) Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease. Circulation 114: 2148–2153
90. Morice MC, Colombo A, Meier B et al. (2006) Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. JAMA 295: 895–904
91. Windecker S, Remondino A, Eberli FR et al. (2005) Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. N Engl J Med 353: 653–662
92. Galløe AM, Thuesen L, Kelbaek H et al. (2006) SORT OUT II: a prospective, multi-center, large-scale randomized trial of Paclitaxel- and Sirolimus-eluting stents in „real-world" lesions: nine-month clinical results. TCT, late breaking trials
93. Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M et al. (2005) A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXi trial. J Am Coll Cardiol 45: 308–311
94. Krucoff M, Wijns W, Petersen JL et al. (2007) Multicenter randomized evaluation of a novel paclitaxel eluting stent with bioresorbable polymer for the rreatment 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
95. Adriaenssens T, Mehilli J, Wessely R et al. (2007) Does addition of estradiol improve the efficacy of a rapamycin-eluting stent? Results of the ISAR-PEACE randomized trial. J Am Coll Cardiol 49: 1265–1271
96. Mehilli J, Kastrati A, Wessely R et al. (2006) Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. Circulation 113: 273–279
97. Chevalier B, Serruys PW, Silber S et al. (2007) Randomized comparison of Nobori, biolimus A9-eluting coronary stent with a Taxus, paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the Nobori 1 trial. EuroInterv 2: 426–434
98. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J et al. (2006) A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent. EuroInterv 2: 286–294
99. Stone G, for the SPIRIT III Investigators (2007) Clinical, angiographic, and IVUS results from the Pivotal U.S. Randomized SPIRIT III Trial of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System ACC New Orleans: late breaking trials
100. Chevalier B (2006) ZOMAXX I: a randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of the ZoMaxx™ Drug-Eluting Coronary Stent System Compared to the TAXUS Express2 Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System in de novo Coronary Artery Lesions. TCT: late breaking trials
101. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R et al. (2006) A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. J Am Coll Cardiol 47: 2152–2160
102. Zavalloni D, Belli G, Rossi ML et al. (2006) Comparison between drug-eluting stents and beta-radiation for the treatment of diffuse in-stent restenosis: clinical and angiographic outcomes. Am Heart J152: 908 e901–907
103. Holmes DR Jr, Teirstein P, Satler L et al. (2006) Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. JAMA 295: 1264–1273
104. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD et al. (2006) Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. JAMA 295: 1253–1263
119. Di Lorenzo E, Varrichio A, Lanzillo T et al. (2005) Paclitaxel and sirolimus stent implantation in patients with acute myocardial infarction. Circulation 112 [Suppl II]: II-478
120. König A, Leibig M, Rieber J et al. (2007) Randomized comparison of dexamethasone-eluting stents with bare metal stent implantation in patients with acute coronary syndrome: serial angiographic and sonographic analysis. Am Heart J 153: 979 e971–978
121. Tierala I, Syvänne M, Kupari M (2006) Comparison of paclitaxel-eluting with bare metal stents in acute myocardial infarction – the HAAMU-STENT-study. TCT: late breaking trials
122. van der Hoeven BL, Liem SS, Jukema JW et al. (2006) The MISSION! Intervention study: prospective randomized trial to evaluate the efficacy and safety of drug-eluting stents versus bare-metal stents for the treatment of acute myocardial infarction. Circulation 114 [Suppl II]: II-548
123. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT et al. (2006) Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 355: 1105–1113
124. Menichelli M, Parma A, Pucci E et al. (2007) Randomized Trial of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). JACC 49: 1924–1930
125. Diaz de la Llera L-S, Ballesteros S, Nevado J et al. (2007) Sirolimus-eluting stents compared with standard stents in the treatment of patients with primary angioplasty. Am Heart J 153: e1–e6
126. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P et al. (2005) Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. JAMA 293: 2109–2117
127. Spaulding C, Henry P, Teiger E et al. (2006) Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. N Engl J Med 355: 1093–1104
128. Lee J-H, Kim HS, Lee S-W et al. (2006) Randomized Trial of Sirolimus- Versus Paclitaxel-Eluting Stents for the Treatment of Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2006 [Suppl]: 184A
129. Park DW, Hong MK, Mintz GS et al. (2006) Two-year follow-up of the quantitative angiographic and volumetric intravascular ultrasound analysis after nonpolymeric paclitaxel-eluting stent implantation: late „catch-up" phenomenon from ASPECT Study. J Am Coll Cardiol 48: 2432–2439
130. Vermeersch P, Agostini P, Verheye S, et al. (2007) Increased late mortality after sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in diseased saphenous vein grafts results from the randomized DELAYED RRISC Trial. JACC 50: 261–267
131. Stone GW, Moses JW, Ellis SG et al. (2007) Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. N Engl J Med 356: 998–1008
185. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM et al. (2007) Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. N Engl J Med 356: 1020–1029
186. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E et al. (2005) Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA 293: 2126–2130
242. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al. (2006) Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. J Am Coll Cardiol 48: 2584–2591
245. Spaulding C, Daemen J, Boersma E et al. (2007) A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. N Engl J Med 356: 989–997
246. Kastrati A, Mehilli J, Pache J et al. (2007) Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. N Engl J Med 356: 1030–1039
247. Camenzind E, Steg PG, Wijns W (2007) Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. Circulation 115: 1440–1455
256. Silber S, Böhm M, Gottwick M et al. (2006) Akutes Herzinfarktrisiko bei mangelnder Clopidogrelgabe nach koronarer Stentimplantation. Dtsch Ärztebl 103: A 2863–A 2868
294. Nayak AK, Kawamura A, Nesto RW et al. (2006) Myocardial infarction as a presentation of clinical in-stent restenosis. Circ J 70: 1026–1029
353. Duckers HJ, Silber S, de Winter H et al. (2007) Circulating endothelial progenitor cells predict angiographic and intravascular ultrasound outcome following percutaneous coronary interventions in the HEALING-II trial: evaluation of an endothelial progenitor cell capturing stent. EuroInterv 3: 67–75

Das komplette Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der elektronischen Version dieses Beitrags unter www.DerKardiologe.springer.de: Kostenfreier Zugang zum Online-Archiv

S. Silber · M. Borggrefe · M. Böhm · H.M. Hoffmeister · R. Dietz · G. Ertl · G. Heusch

Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamente freisetzenden Koronarstents (DES)

Eine evidenzbasierte Analyse von 71 randomisierten Studien mit 28.984 Patienten

Vollständige Literatur

1. Mack MJ, Brown PP, Kugelmass AD et al. (2004) Current status and outcomes of coronary revascularization 1999 to 2002:148,396 surgical and percutaneous procedures. Ann Thorac Surg 77: 761–766; discussion 766–768
2. Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME et al. (2005) Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. Eur Heart J 26: 1169–1179
3. Cook S, Walker A, Hugli O et al. (2007) Percutaneous coronary interventions in Europe: Prevalence, numerical estimates, and projections based on data up to 2004. Clin Res Cardiol 96: 375–382
4. van Buuren F, Horstkotte D (2006) 21. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. Clin Res Cardiol 95: 383–387
5. Bruckenberger E (2006) Herzbericht 2005. Hannover
6. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al. (1994) A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. N Engl J Med 331: 489–495
7. Erbel R, Haude M, Hopp HW et al. (1998) Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. N Engl J Med 339: 1672–1678
8. Weaver WD, Reisman MA, Griffin JJ et al. (2000) Optimum percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with routine stent strategy trial (OPUS-1): a randomised trial. Lancet 355: 2199–2203
9. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al. (2005) Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. Eur Heart J 26: 804–847
10. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ et al. (1991) Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. N Engl J Med 324: 13–17
11. Morice MC, Zemour G, Benveniste E et al. (1995) Intracoronary stenting without coumadin: one month results of a French multicenter study. Cathet Cardiovasc Diagn 35: 1–7
12. Bertrand ME, Legrand V, Boland J et al. (1998) Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. Circulation 98: 1597–1603
13. Hall P, Nakamura S, Maiello L et al. (1996) A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. Circulation 93: 215–222
14. Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT (2006) Coronary-artery stents. N Engl J Med 354: 483–495
15. vom Dahl J, Dietz U, Haager PK et al. (2002) Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). Circulation 105: 583–588
16. Albiero R, Silber S, Di Mario C et al. (2004) Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). J Am Coll Cardiol 43: 943–949
17. Dietz R, Silber S, Baumgart D et al. (2001) Positionspapier zur intrakoronaren Brachytherapie. Z Kardiol 90: 875–880
18. Silber S, Popma JJ, Suntharalingam M et al. (2005) Two-year clinical follow-up of 90Sr/90 Y beta-radiation versus placebo control for the treatment of in-stent restenosis. Am Heart J 149: 689–694
19. Costa MA, Sabate M, van der Giessen WJ et al. (1999) Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. Circulation 100: 789–792
20. Serruys PW, Sianos G, van der Giessen W et al. (2002) Intracoronary beta-radiation to reduce restenosis after balloon angioplasty and stenting; the Beta Radiation In Europe (BRIE) study. Eur Heart J 23: 1351–1359
21. Kerner A, Gruberg L, Kapeliovich M, Grenadier E (2003) Late stent thrombosis after implantation of a sirolimus-eluting stent. Catheter Cardiovasc Interv 60: 505–508
22. Virmani R, Guagliumi G, Farb A et al. (2004) Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? Circulation 109: 701–705
23. McFadden EP, Stabile E, Regar E et al. (2004) Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. Lancet 364: 1519–1521
24. Henderson D, Gunalingam B (2006) Very late stent thrombosis of a sirolimus-eluting stent. Catheter Cardiovasc Interv 68: 406–408
25. Lüscher F, Silber S (2007) Drug-eluting Stents: Durchbruch oder Zeitbombe? Herz 32: 265–267
26. ECVM (2007) Q4 2006 Percutaneous Coronary Interventions Panel Report, March 2007. http://www.cardiovascularnews.com/ecvmcs
27. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W et al. (2006) Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. N Engl J Med 355: 2113–2124
28. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr et al. (2006) ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention-Summary Article A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). J Am Coll Cardiol 47: 216–235
29. Osterspey A (2006) Erstellung von Leitlinien in der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. Clin Res Cardiol 95: 692–695
30. Silber S (2006) A new and rapid scoring system to assess the scientific evidence from clinical trials. J Interv Cardiol 19: 485–492
31. Stanley K (2007) Design of randomized controlled trials. Circulation 115: 1164–1169
32. Schulz KF, Grimes DA (2005) Sample size calculations in randomised trials: mandatory and mystical. Lancet 365: 1348–1353
33. Stanley K (2007) Evaluation of randomized controlled trials. Circulation 115: 1819–1822
34. Hernandez AV, Boersma E, Murray GD et al. (2006) Subgroup analyses in therapeutic cardiovascular clinical trials: are most of them misleading? Am Heart J 151: 257–264

35. Cleophas TJ, Zwinderman AH (2007) Meta-analysis. Circulation 115: 2870–2875
36. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N et al. (2005) Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. JAMA 293: 165–171
37. LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A et al. (1997) Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. N Engl J Med 337: 536–542
38. McAlister FA, Mohamed R (2007) The evolution of evidence: cautionary notes for the clinician and the meta-analyst. Am Heart J 153: 156–158
39. Moher D, Cook DJ, Eastwood S et al. (1999) Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 354: 1896–1900
40. Vandenbroucke JP (2004) When are observational studies as credible as randomised trials? Lancet 363: 1728–1731
41. Serruys PW, Lemos PA, van Hout BA (2004) Sirolimus eluting stent implantation for patients with multivessel disease: rationale for the Arterial Revascularisation Therapies Study part II (ARTS II). Heart 90: 995–998
42. Turco MA, Ormiston JA, Popma JJ et al. (2007) Polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS Liberte stent in de novo lesions: the pivotal TAXUS ATLAS trial. J Am Coll Cardiol 49: 1676–1683
43. Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G et al. (2006) Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. Circulation 113: 1434–1441
44. Lasala JM, Cox DA, Russel ME (2006) A contemporary approach to drug-eluting stent practice: six-month outcomes for ARRIVE-2, a prospective, Multicenter US Safety Surveillance Registry Evaluating All-Comers Use of the Taxus Express Paclitaxel-eluting Stent System. JACC 47 [Suppl B]: 40B
45. Khattab AA, Hamm CW, Senges J et al. (2007) Incidence and predictors of target vessel revascularization after sirolimus-eluting stent treatment for proximal left anterior descending artery stenoses among 2274 patients fromthe prospectivemulticenter German Cypher Stent Registry. Clin Res Cardiol 96: 279–284
46. Wang TY, Hasselblad V, Peterson JL et al. (2007) The Cobalt chromium STent with Antiproliferative for Restenosis II (COSTAR II) trial study design: advancing the active-control evaluation of second-generation drug-eluting stents. Am Heart J 153: 743–748
47. Serruys PW, Ormiston JA, Sianos G et al. (2004) Actinomycin-eluting stent for coronary revascularization A randomized feasibility and safety study: The ACTION trial. J Am Coll Cardiol 44: 1363–1367
48. Grube E, Mueller R, Lim V et al. (2006) Evaluation of a new polymer-coated paclitaxel-eluting stent for treatment of de novo lesions: six-month clinical and angiographic follow-up results of the APPLAUSE trial. J Invasive Cardiol 18: 194–198
49. Park SJ, Shim WH, Ho DS et al. (2003) A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. N Engl J Med 348: 1537–1545
50. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al. (2005) Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitats Trial (BASKET). Lancet 366: 921–929
51. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M et al. (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
52. Pache J, Dibra A, Mehilli J et al. (2005) Drug-eluting stents compared with thin-strut bare stents for the reduction of restenosis: a prospective, randomized trial. Eur Heart J 26: 1262–1268
53. Ortolani P, Marzocchi A, Marrozzini C et al. (2007) Randomized comparative trial of a thin-strut bare metal cobalt-chromium stent versus a sirolimus-eluting stent for coronary revascularization. Catheter Cardiovasc Interv 69: 790–798
54. Chan C, Zambahari R, Kaul U et al. (2005) Outcomes in diabetic patients with multivessel disease and long lesions: results from the DECODE STUDY. Am J Cardiol [Suppl 7A]: 31H
55. Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS et al. (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
56. Han SH, Ahn TH, Kang WC et al. (2006) The favorable clinical and angiographic outcomes of a high-dose dexamethasone-eluting stent: randomized controlled prospective study. Am Heart J 152: e881–887
57. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ et al. (2005) 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 112: 2175–2183
58. Ischinger T (2006) EAGLE Study. EuroPCR Paris, late breaking trials
59. Gershlick A, De Scheerder I, Chevalier B et al. (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
60. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ et al. (2006) 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 114: 798–806
61. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH et al. (2003) Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). Lancet 362: 1093–1099
62. Airoldi F, Di Mario C, Ribichini F et al. (2005) 17-beta-estradiol eluting stent versus phosphorylcholine-coated stent for the treatment of native coronary artery disease. Am J Cardiol 96: 664–667
63. Abizaid A, Grube E, Hauptman K (2006) The X-Cell Medical Estradiol Drug Eluting Stent: ETHOS I Results. TCT, 2006: late breaking clinical trials
64. Grube E, Sonoda S, Ikeno F et al. (2004) Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. Circulation 109: 2168–2171
65. Tsuchiya Y, Lansky AJ, Costa RA et al. (2006) Effect of everolimus-eluting stents in different vessel sizes (from the pooled FUTURE I and II trials). Am J Cardiol 98: 464–469
66. Morice M-C, Bestehorn HP, Carrie D et al. (2006) Direct stenting of de novo coronary stenoses with tacrolimus-eluting versus carbon-coated carbostents. The randomized JUPITER II trial. EuroInterv 2: 45–52
67. Heldman AW, Farhat N, Fry E et al. (2002) Paclitaxel-Eluting Stent for Cytostatic Prevention of Restenosis: Patency Study Follow-Up. Am J Cardiol 90 [Suppl 6A]: 3H
68. Suttorp MJ, Laarman GJ, Rahel BM et al. (2006) Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. Circulation 114: 921–928
69. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al. (2002) A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 346: 1773–1780
70. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S et al. (2006) Randomized double-blind comparison of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent implantation in diseased saphenous vein grafts: six-month angiographic, intravascular ultrasound, and clinical follow-up of the RRISC Trial. J Am Coll Cardiol 48: 2423–2431
71. Kelbaek H, Thuesen L, Helqvist S et al. (2006) The Stenting Coronary Arteries in Non-stress/benestent Disease (SCANDSTENT) trial. J Am Coll Cardiol 47: 449–455
72. Grube E, Lansky A, Hauptmann KE et al. (2004) High-dose 7-hexanoyltaxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularization One-year results from the SCORE randomized trial. J Am Coll Cardiol 44: 1368–1372
73. Baumgart D, Klauss V, Baer F et al. (2006) One year results of the SCORPIUS-Trial – a German multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. Am J Cardiol (Supplement TCT) 119 M
74. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E et al. (2004) Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. Jama 292: 2727–2734
75. Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al. (2003) Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med 349: 1315–1323
76. Serruys PW, Ong ATL, Piek JJ et al. (2005) A randomized comparison of a durable polymer everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. EuroInterv 1: 157–164
77. Grube E, Hauptmann K, Buellesfeld L et al. (2005) Six-month results of a randomized study and efficacy of a Biolimus A9™ eluting stent with a biodegradable polymer coating. EuroInterv 1: 53–57
78. Grube E, Silber S, Hauptmann KE et al. (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
79. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A et al. (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
80. Stone GW, Ellis SG, Cox DA et al. (2004) A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 350: 221–231
81. Stone GW, Ellis SG, Cannon L et al. (2005) 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 294: 1215–1223

82. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G et al. (2005) 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 112: 3306–3313
83. Zhang Q, Zhang RY, Zhang JS et al. (2006) One-year clinical outcomes of Chinese sirolimus-eluting stent in the treatment of unselected patients with coronary artery disease. Chin Med J (Engl) 119: 165–168
84. de Lezo JS, Medina A, Pan M et al. (2005) Drug-eluting stent for complex lesions: latest angiographic data from the randomized rapamycin versus paclitaxel CORPAL study. J Am Coll Cardiol 45 [Suppl]: 75A
85. Pan M, Suarez de Lezo J, Medina A et al. (2007) Drug-eluting stents for the treatment of bifurcation lesions: a randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents. Am Heart J 153: 15 e11–17
86. Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ et al. (2006) Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol 48: 2440–2447
87. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J et al. (2005) Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. N Engl J Med 353: 663–670
88. Mehilli J, Dibra A, Kastrati A et al. (2006) Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. Eur Heart J 27: 260–266
89. Kim YH, Park SW, Lee SW et al. (2006) Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease. Circulation 114: 2148–2153
90. Morice MC, Colombo A, Meier B et al. (2006) Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. JAMA 295: 895–904
91. Windecker S, Remondino A, Eberli FR et al. (2005) Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. N Engl J Med 353: 653–662
92. Galløe AM, Thuesen L, Kelbaek H et al. (2006) SORT OUT II: a prospective, multi-center, large-scale randomized trial of Paclitaxel- and Sirolimus-eluting stents in „real-world" lesions: nine-month clinical results. TCT, late breaking trials
93. Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M et al. (2005) A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXi trial. J Am Coll Cardiol 45: 308–311
94. Krucoff M, Wijns W, Petersen JL et al. (2007) Multicenter randomized evaluation of a novel paclitaxel eluting stent with bioresorbable polymer for the rreatment 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
95. Adriaenssens T, Mehilli J, Wessely R et al. (2007) Does addition of estradiol improve the efficacy of a rapamycin-eluting stent? Results of the ISAR-PEACE randomized trial. J Am Coll Cardiol 49: 1265–1271
96. Mehilli J, Kastrati A, Wessely R et al. (2006) Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. Circulation 113: 273–279
97. Chevalier B, Serruys PW, Silber S et al. (2007) Randomized comparison of Nobori, biolimus A9-eluting coronary stent with a Taxus, paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the Nobori 1 trial. EuroInterv 2: 426–434
98. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J et al. (2006) A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent. EuroInterv 2: 286–294
99. Stone G, for the SPIRIT III Investigators (2007) Clinical, angiographic, and IVUS results from the Pivotal U.S. Randomized SPIRIT III Trial of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System ACC New Orleans: late breaking trials
100. Chevalier B (2006) ZOMAXX I: a randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of the ZoMaxx™ Drug-Eluting Coronary Stent System Compared to the TAXUS Express2 Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System in de novo Coronary Artery Lesions. TCT: late breaking trials
101. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R et al. (2006) A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. J Am Coll Cardiol 47: 2152–2160
102. Zavalloni D, Belli G, Rossi ML et al. (2006) Comparison between drug-eluting stents and beta-radiation for the treatment of diffuse in-stent restenosis: clinical and angiographic outcomes. Am Heart J152: 908 e901–907
103. Holmes DR Jr, Teirstein P, Satler L et al. (2006) Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. JAMA 295: 1264–1273
104. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD et al. (2006) Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. JAMA 295: 1253–1263
105. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F et al. (2007) Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol 49: 616–623
106. Li JJ, Xu B, Yang YJ et al. (2006) A comparison of angiographic and clinical outcomes after sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis. Chin Med J (Engl) 119: 1059–1064
107. Saia F, Lemos PA, Arampatzis CA et al. (2004) Routine sirolimus eluting stent implantation for unselected in-stent restenosis: insights from the rapamycin eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. Heart 90: 1183–1188
108. Neumann FJ, Desmet W, Grube E et al. (2005) Effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents in the treatment of restenosis after coronary stent placement. Circulation 111: 2107–2111
109. Liistro F, Fineschi M, Angioli P et al. (2006) Effectiveness and safety of sirolimus stent implantation for coronary in-stent restenosis: the TRUE (Tuscany Registry of Sirolimus for Unselected In-Stent Restenosis) Registry. J Am Coll Cardiol 48: 270–275
110. Lim VY, Buellesfeld L, Gerckens U et al. (2006) Use of Taxus polymer-coated paclitaxel-eluting stents for treatment of in-stent restenosis in real world patients: results of clinical and angiographic follow-up at six months in a single-center registry. Catheter Cardiovasc Interv 68: 343–348
111. Tanabe K, Lemos PA, Lee C-H et al. (2003) The impact of sirolimus-eluting stents on the outcome of patients with bifurcation lesions. J Am Coll Cardiol 41 [Suppl A]: 12A
112. Sakurai R, Ako J, Hassan A et al. (2007) Neointimal progression and luminal narrowing in sirolimus-eluting stent treatment for bare metal in-stent restenosis: a quantitative intravascular ultrasound analysis. Am Heart J 154: 361–365
113. Costa MA, Simon DI (2005) Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. Circulation 111: 2257–2273
114. Costa MA, Sabate M, Angiolillo DJ et al. (2006) Intravascular ultrasound characterization of the „black hole" phenomenon after drug-eluting stent implantation. Am J Cardiol 97: 203–206
115. Cosgrave J, Melzi G, Biondi-Zoccai GG et al. (2006) Drug-eluting stent restenosis the pattern predicts the outcome. J Am Coll Cardiol 47: 2399–2404
116. Cosgrave J, Melzi G, Corbett S et al. (2007) Repeated drug-eluting stent implantation for drug-eluting stent restenosis: the same or a different stent. Am Heart J 153: 354–359
117. Torguson R, Sabate M, Deible R et al. (2006) Intravascular brachytherapy versus drug-eluting stents for the treatment of patients with drug-eluting stent restenosis. Am J Cardiol 98: 1340–1344
118. Costa MA (2007) Treatment of drug-eluting stent restenosis. Am Heart J 153: 447–449
119. Di Lorenzo E, Varrichio A, Lanzillo T et al. (2005) Paclitaxel and sirolimus stent implantation in patients with acute myocardial infarction. Circulation 112 [Suppl II]: II-478
120. König A, Leibig M, Rieber J et al. (2007) Randomized comparison of dexamethasone-eluting stents with bare metal stent implantation in patients with acute coronary syndrome: serial angiographic and sonographic analysis. Am Heart J 153: 979 e971–978
121. Tierala I, Syvänne M, Kupari M (2006) Comparison of paclitaxel-eluting with bare metal stents in acute myocardial infarction – the HAAMU-STENT-study. TCT: late breaking trials
122. van der Hoeven BL, Liem SS, Jukema JW et al. (2006) The MISSION! Intervention study: prospective randomized trial to evaluate the efficacy and safety of drug-eluting stents versus bare-metal stents for the treatment of acute myocardial infarction. Circulation 114 [Suppl II]: II-548
123. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT et al. (2006) Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 355: 1105–1113
124. Menichelli M, Parma A, Pucci E et al. (2007) Randomized Trial of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). JACC 49: 1924–1930
125. Diaz de la Llera L-S, Ballesteros S, Nevado J et al. (2007) Sirolimus-eluting stents compared with standard stents in the treatment of patients with primary angioplasty. Am Heart J 153: e1–e6
126. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P et al. (2005) Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. JAMA 293: 2109–2117

127. Spaulding C, Henry P, Teiger E et al. (2006) Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. N Engl J Med 355: 1093–1104
128. Lee J-H, Kim HS, Lee S-W et al. (2006) Randomized Trial of Sirolimus- Versus Paclitaxel-Eluting Stents for the Treatment of Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2006 [Suppl]: 184A
129. Park DW, Hong MK, Mintz GS et al. (2006) Two-year follow-up of the quantitative angiographic and volumetric intravascular ultrasound analysis after nonpolymeric paclitaxel-eluting stent implantation: late „catch-up" phenomenon from ASPECT Study. J Am Coll Cardiol 48: 2432–2439
130. Vermeersch P, Agostini P, Verheye S, et al. (2007) Increased late mortality after sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in diseased saphenous vein grafts results from the randomized DELAYED RRISC Trial. JACC 50: 261–267
131. Stone GW, Moses JW, Ellis SG et al. (2007) Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. N Engl J Med 356: 998–1008
132. Fajadet J (2007) ENDEAVOR: long-term efficacy and safety. EuroPCR Barcelona, late breaking trials
133. Abizaid A, Albertal M, Costa MA et al. (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
134. Dawkins KD, Verheye S, Schühlen H et al. (2007) The European cobalt STent with Antiproliferative for Restenosis trial (EuroSTAR): 12 month results. EuroInterv 3:82–88
135. Unverdorben M, Degenhardt R, Vallbracht C et al. (2006) The paclitaxel-eluting Coroflex Please stent pilot study (PECOPS I): acute and 6-month clinical and angiographic follow-up. Catheter Cardiovasc Interv 67: 703–710
136. Vranckx P, Serruys PW, Gambhir S et al. (2006) Biodegradable-polymer-based, paclitaxel-eluting Infinnium stent: 9 month clinical and angiographic follow-up results from the SIMPLE II prospectice multi-centre registry study. EuroInterv 2: 310–317
137. Singh B (2006) Genius Taxcor Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System: 180 days – registry study. http://www.eurocor.de/products/taxcor/taxcor_registry_study.pdf
138. von Mallek D, Tolle I, Stephan K et al. (2006) Rechtliche Anforderungen für die Beschichtung von Koronarstents mit Arzneistoffen durch den Kardiologen außerhalb klinischer Prüfungen. Informationen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG). Clin Res Cardiol 95: 388–391
139. Buch AN, Waksman R (2007) Cypher versus Taxus: all smoke and no fire: lessons for future comparative drug-eluting stent trials in interventional cardiology. Am J Cardiol 99: 424–427
140. Kumar S, Suresh V, Prendergast BD et al. (2006) Outcome in the real-world of coronary high-risk intervention with drug-eluting stents (ORCHID) – a single-center study comparing Cypher sirolimus-eluting with Taxus paclitaxel-eluting stents. Catheter Cardiovasc Interv 68: 663–668
141. Simonton CA, Brodie B, Cheek HB et al. (2006) STENT: clinical outcomes of drug eluting stents for multivessel procedures in the real world: results from a large prospective multicenter US Registry. TCT
142. Williams DO, Abbott JD, Kip KE (2006) Outcomes of 6906 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of drug-eluting stents: report of the DEScover Registry. Circulation 114: 2154–2162
143. Waksman R (2007) The REWARDS Registry. ACC
144. Cosgrave J, Melzi G, Corbett S et al. (2007) Comparable clinical outcomes with paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in unrestricted contemporary practice. JACC 49: 2320–2328
145. Silber S (2005) Cypher versus taxus: are there differences? J Interv Cardiol 18: 441–446
146. Tanimoto S, Daemen J, Tsuchida K et al. (2007) Two-year clinical outcome after coronary stenting of small vessels using 2.25-mm sirolimus- and paclitaxel-eluting stents: insight into the RESEARCH and T-SEARCH registries. Catheter Cardiovasc Interv 69: 94–103
147. Maeng M, Okkels Jensen L, Rasmussen K et al. (2007) Target lesion revascularisation in patients treated with a sirolimus-eluting or paclitaxel-eluting stent. Heart 93: 694–697
148. Saia F, Piovaccari G, Manari A et al. (2006) Clinical outcomes for sirolimus-eluting stents and polymer-coated paclitaxel-eluting stents in daily practice: results from a large multicenter registry. J Am Coll Cardiol 48: 1312–1318
149. Lefevre T, Louvard Y, Morice MC et al. (2000) Stenting of bifurcation lesions: classification, treatments, and results. Catheter Cardiovasc Interv 49: 274–283
150. Iakovou I, Ge L, Colombo A (2005) Contemporary stent treatment of coronary bifurcations. J Am Coll Cardiol 46: 1446–1455
151. Legrand V, Thomas M, Zelisko M et al. (2007) Percutaneous coronary intervention of bifurcation lesions: state-of-the-art. Insights from the second meeting of the European Bifurcation Club. EuroInterv 3: 44–49
152. Dahm JB, Dorr M, Scholz E et al. (2007) Cutting-balloon angioplasty effectively facilitates the interventional procedure and leads to a low rate of recurrent stenosis in ostial bifurcation coronary lesions: A subgroup analysis of the NICECUT multicenter registry. Int J Cardiol
153. Pinkerton CA, Slack JD, Van Tassel JW, Orr CM (1985) Angioplasty for dilatation of complex coronary artery bifurcation stenoses. Am J Cardiol 55: 1626–1628
154. Al Suwaidi J, Yeh W, Cohen HA et al. (2001) Immediate and one-year outcome in patients with coronary bifurcation lesions in the modern era (NHLBI dynamic registry). Am J Cardiol 87: 1139–1144
155. Applegate RJ, Draughn T, Davis B (2005) Treatment of complex LAD-diagonal bifurcation disease using paclitaxel drug-eluting stents. J Invasive Cardiol 17: 390–392
156. Lee CH, Tan HC, Bee H et al. (2006) Procedural success and 30 day outcomes between CYPHER and TAXUS stent implantation for the treatment of bifurcation lesions – a single-center experience. J Invasive Cardiol 18: 39–42
157. Assali AR, Assa HV, Ben-Dor I et al. (2006) Drug-eluting stents in bifurcation lesions: to stent one branch or both? Catheter Cardiovasc Interv 68: 891–896
158. Colombo A, Moses JW, Morice MC et al. (2004) Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. Circulation 109: 1244–1249
159. Pan M, de Lezo JS, Medina A, Romero M et al. (2004) Rapamycin-eluting stents for the treatment of bifurcated coronary lesions: a randomized comparison of a simple versus complex strategy. Am Heart J 148: 857–864
160. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R et al. (2006) Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. Circulation 114: 1955–1961
161. Hoye A, Van Mieghem CA, Ong AT et al. (2005) Treatment of de novo bifurcation lesions: comparison of Sirolimus- and Paclitaxel-eluting stents. EuroInterv 2005: 24–30
162. Park SJ, Kim YH, Lee BK et al. (2005) Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. J Am Coll Cardiol 45: 351–356
163. Chieffo A, Morici N, Maisano F et al. (2006) Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis: a single-center experience. Circulation 113: 2542–2547
164. Lee MS, Kapoor N, Jamal F et al. (2006) Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 47: 864–870
165. Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C et al. (2006) Comparison between coronary angioplasty and coronary artery bypass surgery for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis (the Bologna Registry). Am J Cardiol 98: 54–59
166. Suttorp MJ, Laarman G (2007) A randomized comparison of sirolimus-eluting stent implantation with zotarolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions: Rationale and design of the PRImary Stenting of Occluded Native coronary arteries III (PRISON III) study. Am Heart J 153 (in press)
167. Lotan C, Almagor Y, Kuiper K et al. (2006) Sirolimus-eluting stent in chronic total occlusion: the SICTO study. J Interv Cardiol 19: 307–312
168. Nakamura S, Muthusamy TS, Bae JH et al. (2005) Impact of sirolimus-eluting stent on the outcome of patients with chronic total occlusions. Am J Cardiol 95: 161–166
169. Ge L, Iakovou I, Cosgrave J et al. (2005) Immediate and mid-term outcomes of sirolimus-eluting stent implantation for chronic total occlusions. Eur Heart J 26: 1056–1062
170. Werner GS, Krack A, Schwarz G et al. (2004) Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. J Am Coll Cardiol 44: 2301–2306
171. Baim DS (2003) Percutaneous treatment of saphenous vein graft disease: the ongoing challenge. J Am Coll Cardiol 42: 1370–1372
172. Chu WW, Rha SW, Kuchulakanti PK et al. (2006) Efficacy of sirolimus-eluting stents compared with bare metal stents for saphenous vein graft intervention. Am J Cardiol 97: 34–37
173. Lee MS, Shah AP, Aragon J et al. (2005) Drug-eluting stenting is superior to bare metal stenting in saphenous vein grafts. Catheter Cardiovasc Interv 66: 507–511
174. Hoye A, Lemos PA, Arampatzis CA et al. (2004) Effectiveness of the sirolimus-eluting stent in the treatment of saphenous vein graft disease. J Invasive Cardiol 16: 230–233

175. Wöhrle J, Nusser T, Kestler HA et al. (2007) Comparison of the slow-release polymerbased paclitaxel-eluting Taxus-Express stent with the bare-metal Express stent for saphenous vein graft interventions. Clin Res Cardiol 96: 70–76
176. Rocca HP, Kaiser C, Pfisterer M (2007) Targeted stent use in clinical practice based on evidence from the BAsel Stent Cost Effectiveness Trial (BASKET). Eur Heart J 28: 719–725
177. Ge L, Iakovou I, Sangiorgi GM et al. (2005) Treatment of saphenous vein graft lesions with drug-eluting stents: immediate and midterm outcome. J Am Coll Cardiol 45: 989–994
178. Price MJ, Sawhney N, Kao JA et al. (2005) Clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for de novo saphenous vein graft lesions. Catheter Cardiovasc Interv 65: 208–211
179. Tsuchida K, Ong AT, Aoki J et al. (2005) Immediate and one-year outcome of percutaneous intervention of saphenous vein graft disease with paclitaxel-eluting stents. Am J Cardiol 96: 395–398
180. Chu WW, Kuchulakanti PK, Wang B et al. (2006) Efficacy of sirolimus-eluting stents as compared to paclitaxel-eluting stents for saphenous vein graft intervention. J Interv Cardiol 19: 121–125
181. Steffel J, Latini RA, Akhmedov A et al. (2005) Rapamycin, but not FK-506, increases endothelial tissue factor expression: implications for drug-eluting stent design. Circulation 112: 2002–2011
182. Salloum J, Tharpe C, Vaughan D, Zhao DX (2005) Release and elimination of soluble vasoactive factors during percutaneous coronary intervention of saphenous vein grafts: analysis using the PercuSurge GuardWire distal protection device. J Invasive Cardiol 17: 575–579
183. Ellis SG (2007) „Crying Fire in a Theater" or a „Confirmatory Sighting"? JACC 50: 268–269
184. Buch AN, Xue Z, Gevorkian N et al. (2006) Comparison of outcomes between bare metal stents and drug-eluting stents for percutaneous revascularization of internal mammary grafts. Am J Cardiol 98: 722–724
185. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM et al. (2007) Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. N Engl J Med 356: 1020–1029
186. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E et al. (2005) Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA 293: 2126–2130
187. Ong AT, Hoye A, Aoki J et al. (2005) Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. J Am Coll Cardiol 45: 947–953
188. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr et al. (2007) Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. J Am Coll Cardiol 49: 734–739
189. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK et al. (2001) Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. Circulation 103: 1967–1971
190. Chieffo A, Colombo A (2006) Influence of Prolonged Dual Anti-platelet Use on Late Stent Thrombosis in a Large Real-World Registry: The Milan/Siegburg/Naples Experience TCT late breaking trials
191. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS et al. (2005) Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. J Am Coll Cardiol 45: 995–998
192. Uren NG, Schwarzacher SP, Metz JA et al. (2002) Predictors and outcomes of stent thrombosis: an intravascular ultrasound registry. Eur Heart J 23: 124–132
193. Cheneau E, Leborgne L, Mintz GS et al. (2003) Predictors of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study. Circulation 108: 43–47
194. Cook S, Wenaweser P, Togni M et al. (2007) Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. Circulation 115: 2426–2434
195. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K et al. (2007) Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. Lancet 369: 667–678
196. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R et al. (2006) Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. Circulation 113: 1108–1113
197. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C et al. (2006) Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. Circulation 113: 2803–2809
198. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF et al. (2007) Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. JAMA 297: 159–168
199. Ellis SG, Colombo A, Grube E et al. (2007) Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting stent: a TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years. J Am Coll Cardiol 49: 1043–1051
200. Artang R, Dieter RS (2007) Analysis of 36 reported cases of late thrombosis in drug-eluting stents placed in coronary arteries. Am J Cardiol 99: 1039–1043
201. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ (2006) Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. Eur Heart J 27: 647–654
202. Wenaweser P, Dorffler-Melly J, Imboden K et al. (2005) Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. J Am Coll Cardiol 45: 1748–1752
203. Siqueira DA, Abizaid AA, Costa JD et al. (2007) Late incomplete apposition after drug-eluting stent implantation: incidence and potential for adverse clinical outcomes. Eur Heart J 28: 1304–1309
204. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J et al. (2002) Predictive factors for early cardiac events and angiographic restenosis after coronary stent placement in small coronary arteries. J Am Coll Cardiol 40: 882–889
205. Lee MS, Jurewitz D, Aragon J et al. (2007) Stent fracture associated with drug-eluting stents: clinical characteristics and implications. Catheter Cardiovasc Interv 69: 387–394
206. Lee CW, Suh J, Lee SW et al. (2007) Factors predictive of cardiac events and restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in small coronary arteries. Catheter Cardiovasc Interv 69: 821–825
207. Moussa I, Di Mario C, Reimers B et al. (1997) Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. J Am Coll Cardiol 29: 6–12
208. Schühlen H, Kastrati A, Dirschinger J et al. (1998) Intracoronary stenting and risk for major adverse cardiac events during the first month. Circulation 98: 104–111
209. Park DW, Park SW, Park KH et al. (2006) Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. Am J Cardiol 98: 352–356
210. Silva JA, Ramee SR, White CJ et al. (1999) Primary stenting in acute myocardial infarction: influence of diabetes mellitus in angiographic results and clinical outcome. Am Heart J 138: 446–455
211. Orford JL, Lennon R, Melby S et al. (2002) Frequency and correlates of coronary stent thrombosis in the modern era: analysis of a single center registry. J Am Coll Cardiol 40: 1567–1572
212. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR et al. (2007) Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. Circulation 115: 1051–1058
213. Ramcharitar S, Gaster AL, Serruys P (2007) Drug-eluting stents, restenosis and revascularization. Herz 32: 287–295
214. Lemos PA, Saia F, Ligthart JM et al. (2003) Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. Circulation 108: 257–260
215. Dobies D, Lasala JM, Cox D et al. (2007) Predictors of Stent Thrombosis in Real-World Use of the TAXUS Express2 Paclitaxel-eluting Stent: Insights from the ARRIVE Registry to 2 Years. EuroPCR Barcelona, late breaking trials
216. Kereiakes DJ, Wang H, Popma JJ et al. (2006) Periprocedural and late consequences of overlapping Cypher sirolimus-eluting stents: pooled analysis of five clinical trials. J Am Coll Cardiol 48: 21–31
217. Chu WW, Kuchulakanti PK, Torguson R et al. (2006) Impact of overlapping drug-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Catheter Cardiovasc Interv 67: 595–599
218. Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J et al. (2005) Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. Circulation 112: 270–278
219. Joner M, Finn AV, Farb A et al. (2006) Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. J Am Coll Cardiol 48: 193–202
220. Kotani J, Awata M, Nanto S et al. (2006) Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. J Am Coll Cardiol 47: 2108–2111
221. Takano M, Ohba T, Inami S et al. (2006) Angioscopic differences in neointimal coverage and in persistence of thrombus between sirolimus-eluting stents and bare metal stents after a 6-month implantation. Eur Heart J 27: 2189–2195
222. Matsumoto D, Shite J, Shinke T et al. (2007) Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: evaluated by optical coherence tomography. Eur Heart J 28: 961–967
223. van Beusekom HM, Saia F, Zindler JD et al. (2007) Drug-eluting stents show delayed healing: paclitaxel more pronounced than sirolimus. Eur Heart J 28: 974–979

224. Lerman A, Eeckhout E (2006) Coronary endothelial dysfunction following sirolimus-eluting stent placement: should we worry about it? Eur Heart J 27: 125–126
225. Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM et al. (2006) Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. Eur Heart J 27: 166–170
226. Togni M, Windecker S, Cocchia R et al. (2005) Sirolimus-eluting stents associated with paradoxic coronary vasoconstriction. J Am Coll Cardiol 46: 231–236
227. Serry R, Penny WF (2005) Endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent placement. J Am Coll Cardiol 46: 237–238
228. Steffel J, Tanner FC (2007) Biological effects of drug-eluting stents in the coronary circulation. Herz 32: 268–273
229. Meier P, Zbinden R, Togni M et al. (2007) Coronary collateral function long after drug-eluting stent implantation. J Am Coll Cardiol 49: 15–20
230. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL et al. (2006) Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. J Am Coll Cardiol 47: 175–181
231. Windecker S (2007) Stent malapposition: insights and dynamics over time. EuroPCR Barcelona
232. Weissman NJ, Ellis SG, Grube E et al. (2007) Effect of the polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS Express stent on vascular tissue responses: a volumetric intravascular ultrasound integrated analysis from the TAXUS IV, V, and VI trials. Eur Heart J 28: 1574–1582
233. Aziz S, Morris JL, Perry RA (2007) Late stent thrombosis associated with coronary aneurysm formation after sirolimus-eluting stent implantation. J Invasive Cardiol 19: E96–98
234. Hong MK, Mintz GS, Lee CW et al. (2006) Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. Circulation 113: 414–419
235. Virmani R (2007) Could DES promote formation of vulnerable plaques? 4th Symposium on the Burden of Atherothrombotic Disease: Diagnosis and Therapy
236. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R et al. (2007) Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation 115: 2344–2351
237. Kereiakes DJ, Choo JK, Young JJ, Broderick TM (2004) Thrombosis and drug-eluting stents: a critical appraisal. Rev Cardiovasc Med 5: 9–15
238. Heller LI, Shemwell KC, Hug K (2001) Late stent thrombosis in the absence of prior intracoronary brachytherapy. Catheter Cardiovasc Interv 53: 23–28
239. Wang F, Stouffer GA, Waxman S, Uretsky BF (2002) Late coronary stent thrombosis: early vs. late stent thrombosis in the stent era. Catheter Cardiovasc Interv 55: 142–147
240. Wenaweser P, Rey C, Eberli FR et al. (2005) Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. Eur Heart J 26: 1180–1187
241. Saito T, Asajima H (2007) Recurrent very late stent thrombosis after bare-metal stent implantation. Cathet Cardiovasc Interv 70: 52–54
242. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al. (2006) Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. J Am Coll Cardiol 48: 2584–2591
243. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Bhatt DL (2005) What is the risk of stent thrombosis associated with the use of paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention? A meta-analysis. J Am Coll Cardiol 45: 941–946
244. Wenaweser P, Morger C, Cook S et al. (2007) Late and very late stent thrombosis in patients with drug-eluting stents. J Am Coll Cardiol 47 [Suppl B] (abstr) 4B
245. Spaulding C, Daemen J, Boersma E et al. (2007) A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. N Engl J Med 356: 989–997
246. Kastrati A, Mehilli J, Pache J et al. (2007) Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. N Engl J Med 356: 1030–1039
247. Camenzind E, Steg PG, Wijns W (2007) Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. Circulation 115: 1440–1455
248. Holmes DR, Jr., Moses JW, Schofer J et al. (2006) Cause of death with bare metal and sirolimus-eluting stents. Eur Heart J 27: 2815–2822
249. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC (2006) Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. Eur Heart J 27: 2784–2814
250. Galløe AM, Thuesen L, Kelbaek H et al. (2007) Stent thrombosis in SORT OUT II. EuroPCR Barcelona, late breaking trials
251. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U et al. (2007) Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. N Engl J Med 356: 1009–1019
252. Carlsson J, von Wagenheim B, Linder R et al. (2007) Is late stent thrombosis in drug-eluting stents a real clinical issue? A single-center experience and review of the literature. Clin Res Cardiol 96: 86–93
253. Marzocchi A, Saia F, Piovaccari G et al. (2007) Long-term safety and efficacy of drug-eluting stents two-year results of the REAL (REgistro AngiopLastiche dell'Emilia Romagna) Multicenter Registry. Circulation 115: 3181–3188
254. Stettler C, Windecker S, Meier B (2007) Collaborative Network Meta-Analysis. Persönliche Mitteilung (Publikation in Vorbereitung)
255. Win HK, Caldera AE, Maresh K et al. (2007) Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. JAMA 297: 2001–2009
256. Silber S, Böhm M, Gottwick M et al. (2006) Akutes Herzinfarktrisiko bei mangelnder Clopidogrelgabe nach koronarer Stentimplantation. Dtsch Ärztebl 103: A 2863–A 2868
257. Finn AV, Joner M, Nakazawa G et al. (2007) Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. Circulation 115: 2435–2441
258. Park DW, Park SW, Lee SW et al. (2007) Frequency of coronary arterial late angiographic stent thrombosis (LAST) in the first six months: outcomes with drug-eluting stents versus bare metal stents. Am J Cardiol 99: 774–778
259. Magid D, Brindis R, Go AS (2006) Longitudinal Outcomes Following Drug Eluting Stent Implantation. Kaiser Permanente of Colorado, Kaiser Permanente of Northern California, 2006; FDA Advisory Committee Meeting, December 8, 2006: http://ckp.kp.org/newsroom/national/archive/nat_061212_fdastenthearing.html
260. Maeng M, Jensen LO, Kaltoft A et al. (2007) Stent thrombosis after implantation of drug-eluting or bare metal coronary stents in Western Denmark. ACC, Late Breaking Clinical Trials
261. Bhatt DL, Flather M, Hacke W et al. (2007) Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral disease in the CHARISMA Trial. JACC 49: 1982–1988
262. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 345: 494–502
263. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. (2005) Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 352: 1179–1189
264. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. (2005) Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial (COMMIT/CCS-2). Lancet 366: 1607–1621
265. Maree AO, Fitzgerald DJ (2007) Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. Circulation 115: 2196–2207
266. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E et al. (2007) Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. JACC 49: 1505–1516
267. Buch AN, Singh S, Roy P et al. (2007) Measuring aspirin resistance, clopidogrel responsiveness, and postprocedural markers of myonecrosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 99: 1518–1522
268. Chen WH, Lee PY, Ng W et al. (2004) Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. J Am Coll Cardiol 43: 1122–1126
269. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC et al. (2007) Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. Am Heart J 153: 175–181
270. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J et al. (2007) Evaluation of dose-related effects of Aspirin on Platelet Function Results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) Study. Circulation 115: 3156–3164
271. The Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 324: 71–86
272. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA et al. (2003) Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation 108: 1682–1687
273. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR (2007) Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. JAMA 297: 2018–2024

274. Snoep JD, Hovens MMC, Eikenboom CJ et al. (2007) Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. Am Heart J 154: 221–231
275. Samara WM, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA (2005) The difference between clopidogrel responsiveness and posttreatment platelet reactivity. Thromb Res 115: 89–94
276. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP et al. (2006) Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. JACC 48: 1742–1750
277. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A et al. (2007) Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. JACC 49: 2312–2317
278. Bliden KP, DiChiara J, Tantry US et al. (2007) Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? JACC 49: 657–666
279. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B et al. (2007) Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. Circulation 115: 708–716
280. Hodgson JM, Stone GW, Lincoff AM et al. (2007) Late stent thrombosis: considerations and practical advice for the use of drug-eluting stents: a report from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Drug-eluting Stent Task Force. Catheter Cardiovasc Interv 69: 327–333
281. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ et al. (2005) Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. Circulation 111: 3366–3373
282. Templin C, Schaefer A, Stumme B et al. (2006) Combined aspirin and clopidogrel resistance associated with recurrent coronary stent thrombosis. Clin Res Cardiol 95: 122–126
283. Lordkipanidze M, Pharand C, Schampaert E et al. (2007) A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. Eur Heart J 28: 1702–1708
284. Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al. (2006) Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 27: 1341–1381
285. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD et al. (2003) Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation 107: 2900–2907
286. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. (2007) Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med
287. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D et al. (2007) Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. JAMA 297: 1985–1991
288. Bischoff B, Silber S, Richartz BM et al. (2006) Inadequate medical treatment of patients with coronary artery disease by primary care physicians in Germany. Clin Res Cardiol 95: 405–412
289. Laskey WK, Yancy CW, Maisel WH (2007) Thrombosis in coronary drug-eluting stents: report from the meeting of the Circulatory System Medical Devices Advisory Panel of the Food and Drug Administration Center for Devices and Radiologic Health, December 7–8, 2006. Circulation 115: 2352–2357
290. Schühlen H, Kastrati A, Mehilli J et al. (2004) Restenosis detected by routine angiographic follow-up and late mortality after coronary stent placement. Am Heart J 147: 317–322
291. Van Belle E, Ketelers R, Bauters C et al. (2001) Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up: a key determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. Circulation 103: 1218–1224
292. Assali AR, Moustapha A, Sdringola S et al. (2006) Acute coronary syndrome may occur with in-stent restenosis and is associated with adverse outcomes (the PRESTO trial). Am J Cardiol 98: 729–733
293. Walters DL, Harding SA, Walsh CR et al. (2002) Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis. Am J Cardiol 89: 491–494
294. Nayak AK, Kawamura A, Nesto RW et al. (2006) Myocardial infarction as a presentation of clinical in-stent restenosis. Circ J 70: 1026–1029
295. Chen MS, John JM, Chew DP et al. (2006) Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. Am Heart J 151: 1260–1264
296. Stone GW, Ellis SG, Colombo A et al. (2007) Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. Circulation 115: 2842–2847
297. Kastrati A, Schömig A (2007) Drug-eluting stents: is their future as bright as their past? JACC 50: 146–148
298. Holmes D, Kereiakes D, Laskey W et al. (2007) Thrombosis and drug-eluting stents: an objective appraisal. JACC 50: 109–118
299. Moreno R, Fernandez C, Calvo L et al. (2007) Meta-analysis comparing the effect of drug-eluting versus bare metal stents on risk of acute myocardial infarction during follow-up. Am J Cardiol 99: 621–625
300. Farb A, Boam AB (2007) Stent thrombosis redux – the FDA perspective. N Engl J Med 356: 984–987
301. Beohar N, Davidson CJ, Kip KE et al. (2007) Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. JAMA 297: 1992–2000
302. Kaul S, Shah PK, Diamond GA (2007) As Time goes by: current status and future directions in the controversy of stenting. JACC 50: 128–137
303. Cohen DJ, Bakhai A, Shi C et al. (2004) Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses: results from the Sirolimus-Eluting Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions (SIRIUS) trial. Circulation 110: 508–514
304. Willich S, Brüggenjürgen B, McBride D et al. (2005) Medikament-freisetzende versus konventionelle Stents: GERSHWIN-Studie (German Stent Health Outcome and Economics Within Normal Practice) zur Vermeidung von Koronar-Restenosen. Dtsch Ärztebl 102: A3180–3185
305. NICE (National Institute for Clinical Excellence) (2004) Coronary artery stents (No 71), (replacing Drug-eluting stents No 4). http://www.nice.org.uk
306. Steinberg DH, Mishra S, Javaid A et al. (2007) Comparison of effectiveness of bare metal stents versus drug-eluting stents in large (>or =3.5 mm) coronary arteries. Am J Cardiol 99: 599–602
307. Quizhpe AR, Feres F, de Ribamar Costa J et al. (2007) Drug-eluting stents vs bare metal stents for the treatment of large coronary vessels. Am Heart J 154: 373–378
308. Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N et al. (1999) Stented segment length as an independent predictor of restenosis. J Am Coll Cardiol 34: 651–659
309. Hoffmann R, Mintz GS (2000) Coronary in-stent restenosis – predictors, treatment and prevention. Eur Heart J 21: 1739–1749
310. Kastrati A, Schömig A, Elezi S et al. (1997) Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. J Am Coll Cardiol 30: 1428–1436
311. Radke PW, Friese K, Buhr A et al. (2006) Comparison of coronary restenosis rates in matched patients with versus without diabetes mellitus. Am J Cardiol 98: 1218–1222
312. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ (1996) Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. J Am Coll Cardiol 27: 528–535
313. Carrozza JP Jr, Kuntz RE, Fishman RF, Baim DS (1993) Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. Ann Intern Med 118: 344–349
314. Ryden L, Standl E, Bartnik M et al. (2007) 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 28: 88–136
315. Boyden TF, Nallamothu BK, Moscucci M et al. (2007) Meta-analysis of randomized trials of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 99: 1399–1402
316. Moussa I, Leon MB, Baim DS et al. (2004) 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 109: 2273–2278
317. Dawkins K, Stone G, Colombo A et al. (2006) Integrated analysis of medically treated diabetic patients in the TAXUS program: benefits across stent platforms, paclitaxel release formulations, and diabetic treatments. EuroInterv 2: 61–68
318. Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N et al. (2007) The long-term value of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. Eur Heart J 28: 26–32
319. Hermiller JB, Raizner A, Cannon L et al. (2005) Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. J Am Coll Cardiol 45: 1172–1179
320. Yang TH, Park SW, Hong MK et al. (2005) Impact of diabetes mellitus on angiographic and clinical outcomes in the drug-eluting stents era. Am J Cardiol 96: 1389–1392
321. Patterson C, Mapera S, Li HH et al. (2006) Comparative effects of paclitaxel and rapamycin on smooth muscle migration and survival: role of AKT-dependent signaling. Arterioscler Thromb Vasc Biol 26: 1473–1480

322. Stettler C, Allemann S, Egger M et al. (2006) Efficacy of drug eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: indirect comparison of controlled trials. Heart 92: 650–657
323. Mahmud E, Bromberg-Marin G, Palakodeti V et al. (2007) Clinical efficacy of drug eluting stents in diabetic patients: a meta-analysis. EuroPCR Barcelona, late breaking trials
324. BARI Investigators (2007) The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. J Am Coll Cardiol 49: 1600–1606
325. Dawkins K (2007) ARTS-II: Three year follow-up diabetic subset analysis. EuroPCR Barcelona, late breaking trials
326. Briguori C, Condorelli G, Airoldi F et al. (2007) Comparison of coronary drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 99: 779–784
327. Elsässer A, Mollmann H, Nef HM, Hamm CW (2006) How to revascularize patients with diabetes mellitus: bypass or stents and drugs? Clin Res Cardiol 95: 195–203
328. Hoffmeister HM, Ehlers R, Buttcher E et al. (2002) Comparison of C-reactive protein and terminal complement complex in patients with unstable angina pectoris versus stable angina pectoris. Am J Cardiol 89: 909–912
329. Yamashita H, Shimada K, Seki E et al. (2003) Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. Am J Cardiol 91: 133–136
330. Welt FG, Rogers C (2002) Inflammation and restenosis in the stent era. Arterioscler Thromb Vasc Biol 22: 1769–1776
331. Lincoff AM, Furst JG, Ellis SG et al. (1997) Sustained local delivery of dexamethasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restenosis in the porcine coronary injury model. J Am Coll Cardiol 29: 808–816
332. Liu X, Huang Y, Hanet C et al. (2003) Study of antirestenosis with the BiodivYsio dexamethasone-eluting stent (STRIDE): a first-in-human multicenter pilot trial. Catheter Cardiovasc Interv 60: 172–178
333. Hoffmann R, Langenberg R, Radke P et al. (2004) Evaluation of a high-dose dexamethasone-eluting stent. Am J Cardiol 94: 193–195
334. Ribichini F, Tomai F, Paloscia L et al. (2007) Steroid-eluting stents in patients with acute coronary syndrome: the dexamethasone eluting stent Italian registry. Heart 93: 598–600
335. Pittl U, Kaiser C, Brunner-La Rocca HP et al. (2006) Safety and efficacy of drug eluting stents versus bare metal stents in primary angioplasty of patients with acute ST-elevation myocardial infarction – a prospective randomized study. Eur Heart J 27 [Suppl 1]: 650
336. Thuesen L (2007) Randomized Comparison of the Effect of Distal Protection and Drug-Eluting Stent Versus Bare Metal Stent Implantation During Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction (DEDICATION). ACC New Orleans, 2007: late breaking trials
337. Pasceri V, Patti G, Speciale G et al. (2007) Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction. Am Heart J 153: 749–754
338. Anderson HV, Smalling R, Henry TD (2007) Drug-eluting stents for acute myocardial infarction. JACC 49: 1931–1933
339. Newell MC, Henry CR, Sigakis CJ et al. (2006) Comparison of safety and efficacy of sirolimus-eluting stents versus bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 97: 1299–1302
340. Hofma SH, Ong AT, Aoki J et al. (2005) One year clinical follow up of paclitaxel eluting stents for acute myocardial infarction compared with sirolimus eluting stents. Heart 91: 1176–1180
341. Valgimigli M, Campo G, Arcozzi C et al. (2007) Two-year clinical follow-up after sirolimus-eluting versus bare-metal stent implantation assisted by systematic glycoprotein IIb/IIIa inhibitor infusion in patients with myocardial infarction. JACC 50: 138–145
342. Mangieri E, Tanzilli G, Greco C et al. (2007) Clinical results of two year dual antiplatelet therapy after primary percutaneous coronary intervention with paclitaxel-eluting stents: a single centre study. EuroInterv 3
343. Daemen J, Tanimoto S, Garcia-Garcia HM et al. (2007) Comparison of three-year clinical outcome of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents versus bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the RESEARCH and T-SEARCH Registries). Am J Cardiol 99: 1027–1032
344. Weisz G, Moses JW, Teirstein PS et al. (2007) Safety of sirolimus-eluting stenting and its effect on restenosis in patients with unstable angina pectoris (a SIRIUS substudy). Am J Cardiol 99: 1044–1050
345. Moses JW, Mehran R, Nikolsky E et al. (2005) Outcomes with the paclitaxel-eluting stent in patients with acute coronary syndromes: analysis from the TAXUS-IV trial. J Am Coll Cardiol 45: 1165–1171
346. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. (2006) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Europace 8: 651–745
347. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB (2007) Perioperative management of patients with coronary stents. JACC 49: 2145–2150
348. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A et al. (2007) Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. Eur Heart J 28: 726–732
349. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE et al. (2004) Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. N Engl J Med 351: 2795–2804
350. Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R et al. (2007) A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. J Am Coll Cardiol 49: 1763–1769
351. Silber S (2006) Capturing circulating endothelial progenitor cells: a new concept tested in the HEALING studies. Minerva Cardioangiol 54: 1–3
352. Aoki J, Serruys PW, van Beusekom H et al. (2005) Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. J Am Coll Cardiol 45: 1574–1579
353. Duckers HJ, Silber S, de Winter H et al. (2007) Circulating endothelial progenitor cells predict angiographic and intravascular ultrasound outcome following percutaneous coronary interventions in the HEALING-II trial: evaluation of an endothelial progenitor cell capturing stent. EuroInterv 3: 67–75
354. Meredith IT, Worthley S, Whitbourn R et al. (2007) The next-generation Endeavor™ Resolute™ stent: 4-month clinical and angiographic results from the Endeavor™ Resolute™ first-in-man trial. EuroInterv 3: 50–53
355. Grube E, Buellesfeld L, Neumann FJ et al. (2007) Six-month clinical and angiographic results of a dedicated drug-eluting stent for the treatment of coronary bifurcation narrowings. Am J Cardiol 99: 1691–1697
356. Santoso T, Wong A, Koh TH (2006) MEDISTRA: first in man registry with a bioabsorbable polymer based sirolimus eluting stent: six month angiographic & 12 month clinical results. TCT – late breaking trials
357. Ge J, Qian J, Wang X et al. (2007) Effectiveness and safety of the sirolimus-eluting stents coated with bioabsorbable polymer coating in human coronary arteries. Catheter Cardiovasc Interv 69: 198–202
358. Peuster M, Wohlsein P, Brugmann M et al. (2001) A novel approach to temporary stenting: degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal: results 6–18 months after implantation into New Zealand white rabbits. Heart 86: 563–569
359. Tamai H, Igaki K, Kyo E et al. (2000) Initial and 6-month results of biodegradable poly-l-lactic acid coronary stents in humans. Circulation 102: 399–404
360. Ormiston JA, Webster MW, Armstrong G (2007) First-in-human implantation of a fully bioabsorbable drug-eluting stent: the BVS poly-L-lactic acid everolimus-eluting coronary stent. Catheter Cardiovasc Interv 69: 128–131
361. Serruys P, Ormiston J (2007) The ABSORB Trial: six month angiographic and IVUS results from the first-in-man evaluation of a fully bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent. ACC, Late Breaking Clinical Trials
362. Erbel R, Di Mario C, Bonnier H et al. (2007) Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial (PROGRESS-AMS). Lancet 369: 1869–1875