



Die aktuelle Stentdebatte in der interventionellen Kardiologie – zwischen Skylla und Charybdis?

Christoph Kaiser^a, Peter Rickenbacher^b

^a Abteilung für Kardiologie, Universitätsspital Basel, ^b Kardiologie, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz

Quintessenz

- Im Vergleich zu unbeschichteten Stents (bare metal stents, BMS) verhindern mit Medikamenten beschichtete Stents (drug-eluting stents, DES) mit grosser Effektivität die Entstehung von Restenosen und damit die Notwendigkeit von Wiedereingriffen am behandelten Gefäss.
- Die Langzeitmortalität wird durch DES im Vergleich zu BMS weder im positiven noch im negativen Sinne beeinflusst.
- Späte Stentthrombosen nach der Implantation von DES sind selten, aber dennoch häufiger als nach der Implantation von BMS.
- Die einzige heute zur Verfügung stehende Massnahme, um das Auftreten später Stentthrombosen einzudämmen, ist die Verlängerung der dualen antiaggregatorischen Therapie über zwölf Monate (bei erhöhtem Blutungsrisiko über mindestens drei bis sechs Monate).
- Bei oral antikoagulierten Patienten bzw. bei geplanten operativen Eingriffen innerhalb der nächsten zwölf Monate nach der Implantation sollte primär die Implantation eines BMS evaluiert werden.
- In Zukunft müssen einerseits durch weitere Studien Patientensubgruppen identifiziert werden, die besonders von DES profitieren können und andererseits verbesserte Stents mit geringerem Risiko zur Entwicklung einer späten Stentthrombose entwickelt werden.

Summary

The current stent debate in interventional cardiology – between Scylla and Charybdis?

- *The success story of drug-eluting stents (DES), with their significant reduction in restenoses and target-vessel revascularisation, was recently called in question by the detection of late stent thromboses causing myocardial infarction and death many months or even years after stent implantation.*
- *The BAsel Stent Kosten-Effektivitäts Trial (BASKET) and especially the observational BASKET-Late Thrombotic Events (BASKET-LATE) follow-up study demonstrated that late clinical events related to late DES thrombosis are a real and worrying complication of DES. These results have now been confirmed by a large body of registry data and meta-analyses of late follow-ups to prospective trials.*
- *In the context of these recent findings the Food and Drug Administration (FDA) has suggested that all patients treated with DES should receive twelve months' dual antiplatelet therapy as long as there is no increased bleeding risk (three to six months in patients with increased bleeding risk).*
- *Implantation of bare metal stents (BMS) should be seriously considered, however, in patients on oral anticoagulation or undergoing elective surgery within twelve months of stenting.*
- *Further studies are needed to identify patients at risk for late stent thrombosis and patient subgroups deriving particular benefit from implantation of DES. In addition, new second generation DES which lower the risk of late stent thrombosis need to be developed.*

Einleitung

Seit der Einführung der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) durch den Schweizer Andreas Roland Grüntzig im Jahr 1977 hat die Technik der perkutanen koronaren Intervention (PCI) die Behandlung der koronaren Herzkrankheit revolutioniert. Trotz kontinuierlicher technischer Fortschritte blieb die Restenose die Achillesferse der PCI. Als Mechanismen einer Restenose wurden der elastische «recoil», das negative Remodelling der Gefässwand und die neointimale Hyperplasie identifiziert. Obwohl mit der Einführung koronarer Stents (bare metal stents, BMS) durch die Hemmung der ersten beiden der obigen Mechanismen die klinischen und angiographischen Restenoseraten im Vergleich zur alleinigen Ballonangioplastie reduziert werden konnten, traten nach der PCI bei 15 bis 20% der «idealen» und bei bis zu 30 bis 60% der komplexen Koronarläsionen weiterhin In-stent-Restenosen auf. Diese erwiesen sich als schwierig zu behandeln und zeigten eine hohe Rezidivrate.

Vor diesem Hintergrund wurden polymerbeschichtete Stents (sog. drug-eluting stents, DES) entwickelt, die nach der Implantation in der Polymerschicht gebundene zytostatische Substanzen zur Hemmung der Proliferation der glatten Muskelzellen in der Gefässwand und damit zur Verhinderung einer neointimalen Hyperplasie abgeben. Tatsächlich zeigten mehrere randomisierte Studien, dass mit DES (sirolimus- oder paclitaxelbeschichtet) im Vergleich zu BMS bei Patienten mit nichtkomplexen Koronarläsionen die Restenoserate signifikant auf unter 10% gesenkt werden konnte, was sich entsprechend positiv auf die Zahl notwendiger Reinterventionen auswirkte. Die neue Technologie wurde von den meisten interventionellen Kardiologen enthusiastisch aufgenommen und führte innert weniger Jahre in den USA und vielen europäischen Ländern zu einem nahezu universellen, systematischen Einsatz von DES auch bei Patienten mit höherem Risiko und komplexen Koronarläsionen (sog. «off-label»-Gebrauch), dies trotz deutlich höheren Kosten von DES und einem fehlenden Nutzen in bezug auf Mortalität und nichttödliche Myokardinfarkte im Vergleich zu BMS in klinischen Studien.

Die bereits im Jahr 2003 erfolgten Hinweise auf späte Stentthrombosen nach einer DES-Implantation fanden damals noch wenig Beachtung. Erst die Präsentation der Resultate der BASKET-LATE-Studie [1], der ersten prospektiven Untersuchung, die eine Häufung von späten Stentthrombosen und entsprechenden klinischen Ereignissen mit DES im Vergleich zu BMS zeigen konnte, hat zu einer hitzigen fachlichen Debatte zur Sicherheit der DES geführt. Innert kurzer Zeit wurde eine Vielzahl zum Teil widersprüchlicher Metaanalysen, Subgruppenanalysen, Registerdaten und Pressemitteilungen publiziert, begleitet von einem breiten Medienecho, was zu einer grossen Verunsicherung bei Ärzten und Patienten geführt hat.

In den folgenden Abschnitten sollen deshalb die klinische Bedeutung von Restenosen nach PCI, deren Reduktion ja der hauptsächliche Nutzen von DES darstellt, zusammengefasst und die Evidenz bezüglich unerwünschter Wirkungen von DES sowie deren Mechanismen dargelegt werden. Basierend auf dem aktuellen Erkenntnisstand werden zum Schluss praktische Empfehlungen zur Information und Behandlung von Patienten mit BMS und DES gegeben.

Klinische Bedeutung von Restenosen nach der PCI

Keine prospektive Studie hat bisher einen Zusammenhang zwischen einer Restenose und «harten» klinischen Endpunkten zeigen können. Vergleiche zwischen PTCA und BMS oder Bypasschirurgie, zwischen BMS und Bypasschirurgie sowie zwischen BMS und DES ergaben keine Reduktion von Myokardinfarkten und Tod als Folge der Abnahme von Restenosen. Dies ist nicht weiter erstaunlich, da im Gegensatz zu De-novo-Läsionen, wo eine Plaqueruptur und eine lokale Thrombusbildung zu einem akuten Koronarsyndrom und zum Tod führen können, bei einer Restenose typischerweise eine progressive Verminderung des Koronarlumens durch eine neointimale Hyperplasie und durch Remodelling im Vordergrund steht. Diese Restenosen werden nicht selten nur angiographisch, das heisst ohne entsprechende Symptome oder eine Dokumentation einer Ischämie nachgewiesen, können aber zu (nicht immer indizierten) Reinterventionen mit entsprechender Komplikationsrate Anlass geben. Alternativ manifestieren sich Restenosen über ein graduelles Wiederauftreten einer Angina pectoris oder über eine stumme Ischämie und gehen mit einer verminderten Leistungstoleranz und einer tieferen Lebensqualität einher.

Retrospektive Analysen deuten allerdings darauf hin, dass sich In-stent-Restenosen nach der BMS bei einem Drittel der Patienten auch als akutes Koronarsyndrom präsentieren können. Die Kosten der Behandlung von Restenosen sind hoch.

DES und späte Stentthrombosen

Eine Stentthrombose galt bereits in den Anfängen der Stent-Ära als gefürchtete Komplikation mit hoher Mortalität. Nach der Implantation von BMS werden Stentthrombosen meist in den ersten Tagen bis Wochen nach dem Eingriff beobachtet, späte Ereignisse sind extrem selten [2]. Durch die Einführung neuer Thrombozytenaggregationshemmer, der Thienopyridine, konnte die Inzidenz auf unter 1% gesenkt werden.

Erste Beobachtungen deuteten darauf hin, dass im Gegensatz dazu Stentthrombosen nach der Implantation von DES auch im Langzeitverlauf auftreten. Das Ziel der bereits erwähnten BASKET-Studie (Basel-Stent-Kosteneffektivitäts-Trial) [3] war es, die Kosteneffektivität von DES im Vergleich zu BMS bei «real world»-Patienten zu definieren.

Während eines Jahres wurden am Universitäts-spital Basel alle 988 Patienten, die mittels PTCA und Stentversorgung behandelt wurden, unabhängig von der klinischen Indikation in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis zwei zu eins randomisiert einer Behandlung mit DES oder BMS zugeführt. Eine duale antiaggregatorische Therapie mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel wurde für sechs Monate empfohlen. Im Gegensatz zu den meisten vorher publizierten Arbeiten wurden bei der BASKET-Studie keine routinemässigen angiographischen Kontrollen durchgeführt und somit nur klinisch relevante Restenosen erfasst. Nach sechs Monaten zeigte sich, dass die Behandlung mit DES trotz einer signifikanten Reduktion von Wiedereingriffen am behandelten Gefäss im Vergleich zur Implantation unbeschichteter Stents nicht kosteneffektiv war.

Alle 746 Patienten ohne kardiale Ereignisse wurden im Anschluss für weitere zwölf Monate beobachtet: Die BASKET Late Thrombotic Event Analysis (BASKET-LATE) [1] ergab für die Monate 7 bis 18 signifikant höhere Raten von kardialen Todesfällen und nichttödlichen Myokardinfarkten in der DES- im Vergleich zur BMS-Gruppe (4,9 vs. 1,3%; $p < 0,05$). Die Notwendigkeit von Wiedereingriffen am Zielgefäss konnte in diesem Zeitraum durch DES nicht mehr signifikant verbessert werden.

Weitere Analysen ergaben einerseits, dass späte Stentthrombosen sowie thromboseassoziierte klinische Ereignisse nach der Implantation von DES im Vergleich zur Versorgung mit BMS doppelt so häufig auftraten (2,6 vs. 1,3%) und andererseits, dass diese thromboseassoziierten klinischen Ereignisse im Gegensatz zu nicht-thromboseassoziierten Komplikationen in 88% der Fälle in Form eines Myokardinfarkts auftraten oder zum Tod führten. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass der kombinierte Endpunkt von Tod und Myokardinfarkt nach

18 Monaten zwischen der DES- und der BMS-Gruppe nicht signifikant verschieden war (8,4 vs. 7,5%).

BASKET ist die bis anhin einzige prospektive randomisierte Studie, die beim Vergleich von BMS und DES eine Häufung von späten Thrombosen nachweisen konnte. Dennoch werden die Ergebnisse durch folgende, erst kürzlich publizierte, «real world»-Register unterstützt: Das schwedische SCAAR-Register [4] zeigte bei über 13000 Patienten nach drei Jahren ebenfalls keine signifikanten Differenz bezüglich Tod oder Myokardinfarkt zwischen DES und BMS. Im Zeitraum nach sechs Monaten war jedoch bei den mit DES behandelten Patienten im Vergleich zur BMS-Gruppe mit 12,7% zusätzlichen jährlichen Ereignissen pro 1000 behandelten Patienten eine signifikant höhere Ereignisrate nachweisbar. Zudem war die Mortalität nach drei Jahren in der DES-Gruppe signifikant höher als bei den mit BMS therapierten Patienten.

In einem grossen Register aus Bern und Rotterdam [5] konnten bei über 8000 mit DES behandelten Patienten späte Thrombosen mit einer konstanten jährlichen Rate von 0,6% bis zu einer Beobachtungszeit von drei Jahren nachgewiesen werden. In zwei grossen Metaanalysen schliesslich, die sämtliche bis dahin publizierten prospektiven randomisierten Studien [6, 7] einschlossen, unterschied sich die Langzeitmortalität von Patienten mit DES nicht markant von jener von Patienten mit BMS, während die Implantation von DES mit einer signifikanten Reduktion von Restenosen verbunden war. Hingegen konnte auch hier im späten Verlauf, das heisst nach einem Jahr, eine markante Häufung von späten Stentthrombosen nach der DES-Implantation nachgewiesen werden.

Autopsiestudien haben gezeigt, dass die verzögerte Endothelialisierung von DES der wichtigste pathophysiologische Faktor für die Entstehung von Stentthrombosen ist. Zusätzlich spielen entzündliche Prozesse als Ausdruck einer möglichen Hypersensitivität in Verbindung mit den verwendeten Polymeren, aber auch prozedurale Faktoren eine wichtige Rolle. Im Bern-Rotterdam-Register [5] traten 23% aller Ereignisse unter einer dualen antiaggregatorischen Therapie, 51% unter Monotherapie und 26% ohne plättchenhemmende Behandlung auf. Obwohl bei einer antiaggregatorischen Therapie kein kompletter Langzeitschutz zu erwarten ist, sollte diese innerhalb der ersten drei bis sechs Monate auf keinen Fall abgesetzt werden. Ferner gibt es Hinweise darauf, dass eine Verlängerung der Kombinationstherapie auf zwölf Monate zur Reduktion später Stentthrombosen von Nutzen ist [8], der aber natürlich gegen die dadurch entstehenden Kosten und die Gefahr von Blutungskomplikationen abgewogen werden muss.

Zusammenfassung und praktische Empfehlungen

DES reduzieren im Vergleich zu BMS die Restenose- und Reinterventionsrate nach der PCI signifikant. Dieser Vorteil ist abzuwägen gegen die im Vergleich zu BMS höhere – absolut gesehen jedoch noch immer geringe – Anzahl später Stentthrombosen, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert sind. Im Vergleich zu BMS ist die Gesamtmortalität und die Rate nichttödlicher Myokardinfarkte aufgrund der vorliegenden Resultate nach DES im Rahmen der zugelassenen Indikationen jedoch nicht erhöht, und das Thromboserisiko überwiegt den Nutzen hinsichtlich der Zahl erneuter Revaskularisationen gegenüber BMS nicht. Beim «off-label»-Einsatz ist von einer erhöhten Rate von Stentthrombosen und klinischen Ereignissen auszugehen [9].

Zur Klärung offener Fragen sind verschiedene grosse Multizenterstudien geplant, die zum Teil bereits mit der Rekrutierung von Patienten begonnen haben. Neben der Patientenselektion und der Bestimmung der optimalen Dauer der antiaggregatorischen Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel werden auch neue Stentdesigns (z.B. absorbierbare Polymerschicht oder Stents) geprüft. Die Ergebnisse der entsprechenden Studien werden wohl leider erst in einigen Jahren verfügbar sein.

Bis neue Erkenntnisse vorliegen, können die folgenden Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit einer PCI abgegeben werden [10]:

1. Die Entscheidung hinsichtlich der Revaskularisationsstrategie sollte auf der Basis der publizierten Richtlinien individuell und unter Berücksichtigung des Verhältnisses zwischen relativem Nutzen und Risiko gefällt werden. Bei Patienten mit fraglicher Compliance bezüglich der dualen antiaggregatorischen Therapie, mit erhöhtem Blutungsrisiko (z.B. orale Antikoagulation) oder geplanten operativen Eingriffen in den nächsten zwölf Monaten sollte primär eine PTCA oder die Implantation eines BMS evaluiert werden.
2. Bei Patienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko wird nach der Implantation von DES eine zwölfmonatige duale antiaggregatorische Therapie mit Acetylsalicylsäure (Aspirin Cardio®) und Clopidogrel (Plavix®) empfohlen. Bei erhöhtem Risiko sollte diese nach der Implantation eines DES für mindestens drei bis sechs Monate, nach der Implantation von BMS für mindestens einen Monat weitergeführt werden. Eine vor der Spitalentlassung erfolgende sorgfältige Aufklärung der Patienten hinsichtlich der Bedeutung der Einhaltung dieser Therapie sowie der Risiken einer frühzeitigen Beendigung ist von grosser Bedeutung. Die Patienten sollten auch darauf hingewiesen werden, dass sie diese Therapie nicht ohne Rücksprache mit ihrem Kardiologen vorzeitig absetzen sollten.

3. Elektive Eingriffe mit erhöhtem perioperativem Blutungsrisiko sollten bis zum Abschluss der dualen antiaggregatorischen Therapie verschoben werden. Falls für dringliche Eingriffe Clopidogrel abgesetzt werden muss, sollte die Behandlung wenn immer möglich mit Acetylsalicylsäure weitergeführt und Clo-

pidogrel nach dem Eingriff so bald es geht wieder eingesetzt werden. Ärzte, die solche Eingriffe durchführen, sollten über die potentiell katastrophalen Konsequenzen einer Absetzung der dualen Therapie informiert sein und gegebenenfalls mit dem zuständigen Kardiologen Rücksprache nehmen.

Literatur

- 1 Pfisterer M, Brunner-LaRocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2584–91.
- 2 Wenaweser P, Rey C, Eberli FR, Togni M, Tuller D, et al. Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. *Eur Heart J.* 2005;26:1180–7.
- 3 Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised BAsel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet.* 2005;366:921–9.
- 4 Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med.* 2007;356:1009–19.
- 5 Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet.* 2007;369:667–78.
- 6 Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med.* 2007;356:1030–9.
- 7 Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med.* 2007;356:959–1008.
- 8 Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA.* 2007;297:159–68.
- 9 Farb A, Boam AB: Stent Thrombosis Redux – The FDA Perspective. *N Engl J Med.* 2007;356:984–7.
- 10 Hodgson J, Stone GW, Lincoff AM, Klein L, Walpole H, et al. Late stent thrombosis: Considerations and practical advice for the use of drug-eluting stents. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2007;69:327–33.

Ein Verzeichnis mit weiterführender Literatur finden Sie in der Onlineausgabe dieses Artikels unter www.medicalforum.ch.

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med. Peter Rickenbacher
 Kardiologie
 Medizinische Universitätsklinik
 Kantonsspital
 CH-4101 Bruderholz
peter.rickenbacher@ksbh.ch

Die aktuelle Stentdebatte in der interventionellen Kardiologie – zwischen Skylla und Charybdis?

Christoph Kaiser^a, Peter Rickenbacher^b

^aAbteilung für Kardiologie, Universitätsspital Basel, ^bKardiologie, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz

Literatur

- The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2005;26:804–47.
- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, et al. A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994;331:489–95.
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP et al. A randomized comparison of coronary stent and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban HE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773–80.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O' Shaughnessy C et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350:221–31.
- Babpulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004;364:583-91.
- Katritsis DG, Karvouni E, Ioannidis JP. Meta-analysis comparing drug-eluting stents with bare metal stents. *Am J Cardiol*. 2005;95:640–3.
- FDA advises physicians of adverse events associated with Cordis Cypher coronary stents. US Food and Drug Administration Public health Web Notification. October 29 2003;T03–71.
- Pfisterer M, Brunner-LaRocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2584–91.
- Weintraub WS, Ghazzal ZM, Douglas JS, Liberman HA, Morris DC et al. Long-term clinical follow-up in patients with angiographic restudy after successful angioplasty. *Circulation* 1993;87:831-40.
- Al Suwaidi J, Holmes DR, Salam AM, Lennon R, Berger PB. Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: Meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J*. 2004;147:815–22.
- Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King SB, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing angioplasty with bypass surgery. *Lancet*. 1995;346:1184–9.
- Mercado N, Wijns W, Serruys PW, Sigwart U, Flather MD, et al. One year outcome of coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with multiple stenting for multi-system disease: a metaanalysis of individual patient data from randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovascular Surg*. 2005;130:512–20.
- Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006;151:1260-4.
- Wenaweser P, Rey C, Eberli FR, Togni M, Tuller D, et al. Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. *Eur Heart J*. 2005;26:1180–7.
- McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong ATL, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004;364:1519–21.
- Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent. Should we be cautious? *Circulation* 2004;109:701-705.
- Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet*. 2005;366:921–9.
- Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2007;356:1009–19.
- Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369:667–78.
- Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1030–9.
- Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007;356:959–1008.

- Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:193–202.
- Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffmann JM, Samore MH, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research and Adverse Drug Events and Reports (RA-DAR) project. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:175–81.
- Moussa I, Di Mario C, Reimers B, Akiyama T, Tobis J, Colombo A. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and outcome. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:6–12.
- Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Yang YM, Moussa I et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 995-8.
- Kotani J, Awata M, Nanto S, Kematsu M, Oshima F et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2108-11.
- Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2007;115:1051–8.
- Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *J Am Coll Cardiol.* 2007;13:49:734-9.
- Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA.* 2007;297:159–68.
- Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux – the FDA perspective. *N Engl J Med.* 2007;356:984–7.
- Hodgson J, Stone GW, Lincoff AM, Klein L, Walpole H, et al. Late stent thrombosis: Considerations and practical advice for the use of drug-eluting stents. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2007;69:327–33.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Peter Rickenbacher
Kardiologie
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz
peter.rickenbacher@ksbh.ch