

Stents libérant des médicaments: bénédictions ou bombes à retardement?

Thomas F. Lüscher, Jan Steffel

Herz-Kreislauf-Zentrum, Klinik für Kardiologie, Universitätsspital, und Kardiovaskuläre Forschung, Institut für Physiologie, Universität Zürich

Un fait héroïque

Trente ans après l'intervention héroïque d'Andreas Grüntzig à l'Hôpital universitaire de Zurich, le 16 septembre 1977 (fig. 1 [6]), le traitement percutané de la maladie coronarienne a pris une ampleur insoupçonnée [1, 2]. Alors que Grüntzig ne prévoyait d'effectuer la dilatation par ballonnet que chez des patients sélectionnés avec sténose proximale circonscrite, le développement de cette technique a permis d'introduire la dilatation par ballonnet pratiquement dans chaque segment de l'arbre coronarien. Toutefois, malgré le succès initial impressionnant obtenu chez le tout premier patient opéré (Adolf Bachmann, un agent d'assurance qui a eu le courage d'être le premier au monde à se soumettre à cette intervention), des problèmes inattendus se sont déclarés.

Une Némésis médicale

Il devint rapidement évident que des dissections et des sténoses coronariennes pouvaient survenir lors du passage du ballonnet à travers une sténose, même après sa dilatation. Parfois, Grüntzig devait effectuer ultérieurement un pontage en urgence. Même après l'intervention, notamment du

tronc commun de l'artère coronarienne gauche, des décès subits survenaient, en raison d'une thrombose du segment coronarien dilaté.

En outre, il fallut déplorer une nouvelle maladie, apparue suite à ce travail de pionnier: en effet, au début, la sténose réapparissait chez plus de 30% des patients. Elle correspondait à une réaction de la paroi vasculaire à la lésion provoquée avec formation de cicatrice, atrophie et resténose et, par la suite, apparition des symptômes cliniques correspondants. Bien que ce problème ait pu être résolu chez de nombreux patients grâce à une nouvelle dilatation par ballonnet, la resténose limitait le succès de cette méthode prometteuse [3]. Grâce à l'introduction du Bare-Metal-Stent (stent nu) dans les années 80, ce problème fut partiellement résolu, en sus du traitement des dissections. En effet, les resténoses diminuèrent de 20% [4, 5]. Quoi qu'il en soit, certains patients ont présenté parfois – notamment lors de l'introduction de longs stents – des hyperplasies massives de l'intima, difficiles à traiter et exigeant quelquefois un pontage. En outre, l'introduction du stent a fait apparaître un nouveau problème clinique: la thrombose du stent (fig. 2 [6]). Celle-ci apparaissait chez environ 10% des patients – et ce, malgré un traitement par acide acétylsalicylique et antagoniste de la vitamine K comme le Marcoumar®. Il devint rapidement clair qu'il s'agissait d'une activation massive des thrombocytes due à l'introduction d'un corps étranger métallique, et qu'une inhibition des thrombocytes par acide acétylsalicylique et agoniste des récepteurs de l'ADP (la ticlopidine et, plus tard, le clopidogrel) s'avérait une prophylaxie efficace. Ainsi, lors de lésions coronariennes simples, le taux de thromboses de stents a diminué à 1 à 2% [6].

Au tout début des interventions coronariennes, on n'effectuait guère d'interventions aiguës (Grüntzig lui-même faisait état de retenue dans cette indication), d'autant plus qu'elles étaient associées à une inflammation locale massive et par conséquent à une activation des facteurs de la coagulation. Les interventions aiguës ont été rendues possibles seulement après l'introduction de médicaments anticoagulants efficaces, comme les antagonistes de la glycoprotéine-IIb/IIIa en combinaison avec l'héparine – puis, aujourd'hui, grâce à de nouvelles substances comme les antagonistes du facteur X ainsi que les dérivés de l'hirudine. L'intervention percutanée aiguë nécessaire lors d'angor instable et d'infarctus sans élé-

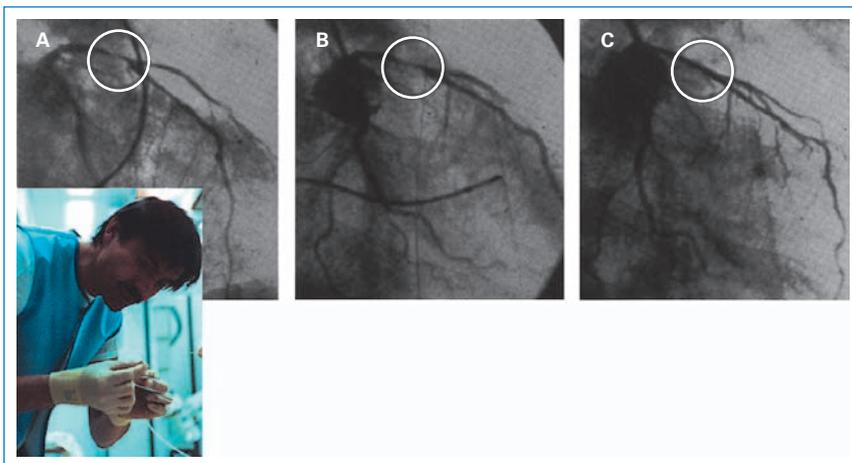


Figure 1

La première angioplastie coronarienne transluminale percutanée (PTCA) par Andreas Grüntzig à l'Hôpital universitaire de Zurich.

Andreas Grüntzig a effectué, le 16 septembre 1977, la première PTCA. L'angiographie corona-

rienne montre une sténose importante du rameau interventriculaire antérieur (RIVA):

A avant, B juste après et C 1 mois après la PTCA.

(Modifié d'après Douglas JS, et al. In: Hurst JW. The Heart. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1990.)

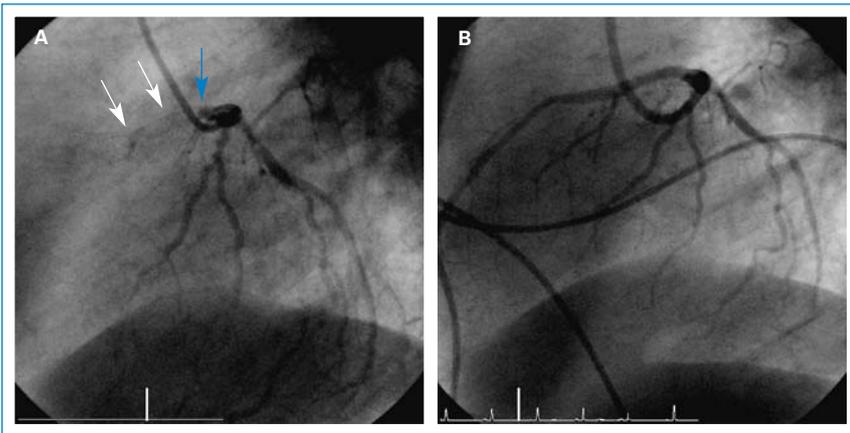


Figure 2

Stent pour thrombose aiguë: Angiographie lors d'une pose de stent pour thrombose aiguë. Un Caucasien de 58 ans s'est présenté avec un infarctus aigu du myocarde, avec élévation du segment ST (STEMI). La cause en était une oblitération aiguë du RIVA, traité par stent. Juste après cette intervention, il s'est plaint à nouveau de douleurs thoraciques massives, l'ECG montrant à nouveau une élévation du segment ST. L'angiographie (A) a montré une thrombose aiguë, le flux de produit de contraste s'interrompt brusquement à l'extrémité (flèche bleue) du stent (flèches blanches). Une nouvelle PTCA immédiate de la lésion a été effectuée; enfin, un bon résultat a été obtenu avec rétablissement du flux sanguin (B).

vation du segment ST (NSTEMI) ou d'infarctus avec élévation du segment ST (STEMI) fait partie aujourd'hui des interventions essentielles sur les coronaires. Effectivement, plusieurs études multicentriques ont montré qu'il est possible de réduire nettement la mortalité, le taux de réinfarctus et la survenue d'AVC après un infarctus et ce, mieux qu'avec une thrombolyse [8]. Aujourd'hui, dans les grands centres, les interventions aiguës correspondent pratiquement à la moitié de toutes les interventions par cathétérisme.

Effets inattendus

Bien que la méthode de Grüntzig ait été développée de manière très mécaniste, elle a paradoxalement – et justement en raison des problèmes associés à cette méthode – entraîné une stimulation des recherches en biologie. Effectivement, au cours de ces deux dernières décennies, la biologie vasculaire a fait de grands progrès, entre autres grâce au développement de la cardiologie interventionnelle, qui a permis de comprendre des mécanismes cellulaires moléculaires, dont la resténose [9]. Il est vite devenu évident qu'après une dilatation par ballonnet, une resténose est due à une hyperplasie de l'intima (due à une croissance des cellules musculaires), mais aussi en raison d'une cicatrisation due aux fibroblastes. L'introduction du stent a résolu le problème du «remodelling négatif», c'est-à-dire de l'atrophie vasculaire mécanique alors que la stimulation de la prolifération des cellules musculaires n'est pas influencée, ou qu'elle est même renforcée par l'irritation musculaire. La compréhension de la

prolifération des vaisseaux cellulaires et de leur régulation par différents médiateurs tels que facteurs de croissance et cytokines, et de leur inhibition par l'oxyde nitrique et des médicaments immunosuppresseurs, a entraîné le concept d'application locale de ces substances au site d'implantation du stent. La première substance examinée a été la rapamycine, produite par un champignon islandais, qui a déjà montré de grands succès dans la médecine des transplantations. La rapamycine (sirolimus) inhibe la «mammalian target of rapamycin» (mTOR) et influence l'expression de nombreuses voies métaboliques, protéines et gènes intracellulaires [10]. À part son efficacité immunosuppressive, la rapamycine inhibe aussi la prolifération et la migration des cellules musculaires [11]. Une tentative effectuée chez le porc a montré une nette inhibition de l'hyperplasie de l'intima après implantation du stent et, déjà, la première étude «Proof of Concept» (RAVEL) a confirmé une réduction impressionnante de la resténose In-Stent, qui a ensuite été validée lors de vastes études [12, 13]. La seconde substance, le paclitaxel, issu d'un venin de fuseaux d'araignées, déploie des effets biologiques similaires à la rapamycine sur la prolifération et la migration des cellules musculaires. Il a aussi fait ses preuves en tant que substance libérée localement à partir de stents à élution [14]. Bien que certaines différences indéniables existent entre les types de stents originaux, tous les modèles disponibles ont pu réduire le taux de resténose à moins de 10%. Ceci a largement étendu les possibilités de la cardiologie interventionnelle. Ainsi, il est désormais possible de traiter, lors de risque relativement faible de resténose, même des maladies vasculaires bi- ou tritronculaires, comme des lésions plus complexes, ce qui entraîne une réduction correspondante des opérations de pontage.

Malheur ou bénédiction?

Mais un problème n'a pu être résolu: aussi bien la rapamycine que le paclitaxel inhibent non seulement la prolifération et la migration des cellules musculaires, mais aussi celle des cellules endothéliales qui, après l'intégration du stent, recouvrent le «squelette» des vaisseaux [15, 16]. Des études expérimentales montrent que la ré-endothélialisation qui suit l'implantation de stents à élution est nettement plus faible qu'avec les stents nus. (fig. 2) [6, 17]. En outre, nous avons pu démontrer que la rapamycine comme le paclitaxel induisent l'expression d'un facteur tissulaire – une enzyme-clé dans l'activation de la coagulation – dans les cellules endothéliales, qui pourrait ainsi avoir un effet prothrombotique (fig. 3 et 4) [18, 19].

L'expérience clinique a finalement montré que les stents à élution peuvent même être suivis de sténoses aiguës un à deux ans après implantation

du stent, notamment après l'interruption de la double coagulation par le clopidogrel [6, 20]. Au cours des premiers mois suivant l'implantation, le risque n'est réduit que d'environ 2 à 3% par rapport aux stents nus. De vastes études ont montré par la suite que la thrombose de stents, après implantation d'un stent à élution, est d'environ

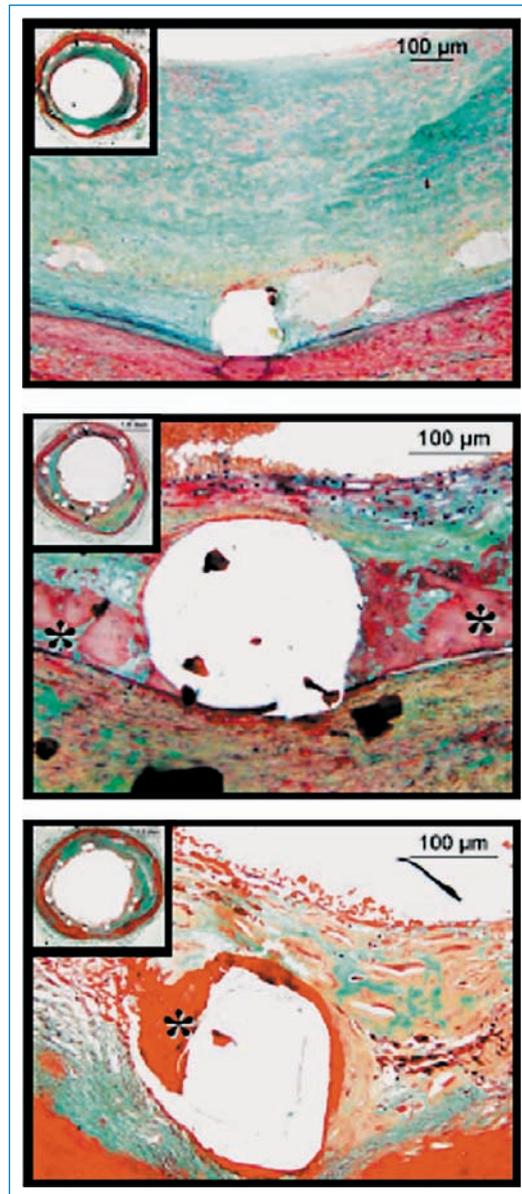


Figure 3
Analyse ex-vivo après implantation du stent: Sections histologiques post-mortem à travers des vaisseaux coronariens humains huit mois après implantation d'un stent standard (en haut), d'un stent recouvert de paclitaxel (milieu) et d'un stent recouvert de rapamycine (en bas). On voit, après l'implantation du stent standard, une resténose plus importante (en vert turquoise); en même temps, il est clair que les deux stents recouverts ont entraîné une moindre ré-endothélisation du stent, ce qui augmente la thrombogénicité de ce stent (par rapport aux stents recouverts). (Modifié d'après: Lüscher, et al.: Drug-eluting stents and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2007;115(8):1051–8.)

0,6% par an, ce qui est au-dessus des valeurs des stents nus [21]. La forte morbidité et la mortalité d'une thrombose par stent ont entraîné des discussions houleuses, même dans la presse. En septembre 2006, la Société Européenne de cardiologie réunie à Barcelone a présenté les résultats de méta-analyses de deux groupes de chercheurs suisses de Genève et de Bâle, qui laissent supposer que la mortalité comme le taux d'infarctus et, peut-être, l'apparition de maladies cancéreuses, pourraient être plus élevés après implantation d'un stent à élution qu'après implantation d'un stent nu classique [22, 23]. La Food and Drug Administration a convoqué un comité spécial recommandant l'utilisation limitée de stents à élution ainsi qu'un traitement par inhibition de l'agrégation de thrombocytes pendant douze mois au moins par aspirine et clopidogrel [24]. Plusieurs publications parues dans le *New England Journal of Medicine* en février 2007 ont ajouté à la confusion, en suggérant dans des méta-analyses ou des registres une augmentation du taux d'infarctus du myocarde ou des décès par les stents à élution, alors que tel n'était pas le cas avec d'autres stents [25–29]. De nombreuses méta-analyses ont suivi, qui n'ont montré aucun accroissement de la mortalité ni aucune tendance à l'augmentation des infarctus sur la base de thrombose dues aux stents. Le registre canadien publié en octobre 2007 a même montré une réduction significative de la mortalité après l'implantation d'un stent à élution [30].

«Confused at a higher level?»

Dans l'ensemble, on peut interpréter les données ainsi: les stents à élution déploient probablement un effet favorable à long terme – surtout dans les petits vaisseaux épicaudiques et dans les lésions allongées, notamment chez les diabétiques et les patients avec insuffisance rénale – et ils abaissent peut-être même la mortalité. On peut expliquer ceci par le fait que la resténose ne représente pas qu'une maladie insignifiante, mais qu'elle peut entraîner des occlusions et des infarctus notamment chez le diabétique; en outre, d'éventuelles opérations qui suivent des revascularisations sont associées à une mortalité opératoire de 2 à 3%. Le taux de thrombose sous stents pourrait être légèrement plus élevé, ce que démontrent aussi bien des données épidémiologiques que biologiques ainsi que des autopsies. Toutefois, cet effet négatif est plus que compensé dans l'ensemble par l'effet à long terme.

Finalement, même la recherche tire parti de ces problèmes. Les stents à élution actuellement disponibles ne sont pas encore optimaux [31] (fig. 4). Il faudrait trouver une substance inhibant aussi bien la migration et la prolifération des cellules musculaires, qui soit anti-inflammatoire, déploie des propriétés antithrombotiques et sti-

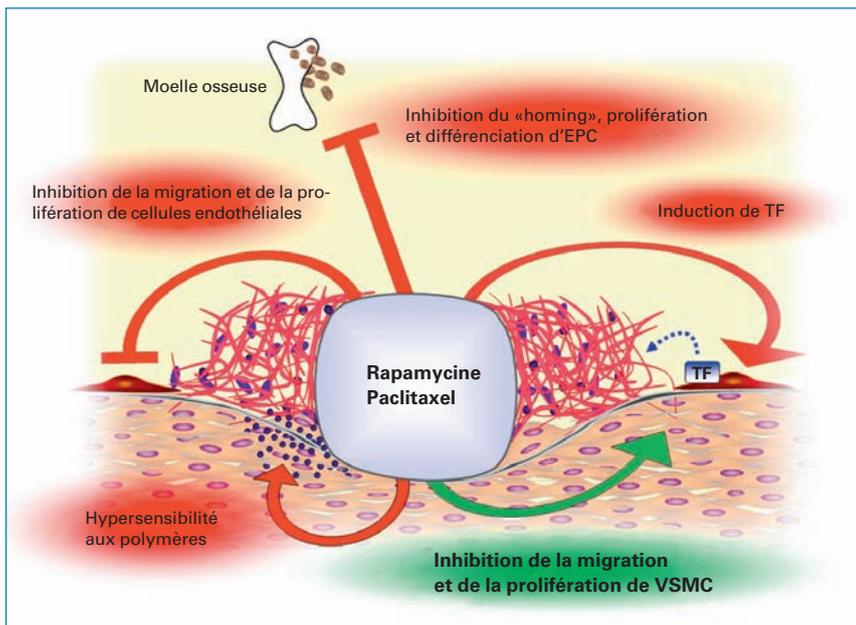


Figure 4

Effets biologiques des stents libérant des médicaments dans la circulation coronarienne:

Vue d'ensemble de l'effet de stents recouverts sur la paroi vasculaire. Le sirolimus/paclitaxel inhibe aussi bien la migration que la prolifération des cellules musculaires lisses et réduit ainsi la resténose. D'autre part, ces substances inhibent également le «homing», la prolifération ainsi que la différenciation des cellules précurseurs endothéliales; par ailleurs, elles inhibent la migration et la prolifération des cellules endothéliales limitrophes et induisent l'expression de facteurs tissulaires qui accroissent potentiellement, dans l'ensemble, la thrombogénicité du stent. D'autre part, le polymère comme la structure du stent peuvent entraîner une réaction d'hypersensibilité dans la paroi vasculaire.

TF – Facteur tissulaire (facteur tissulaire III); EPC – cellules progénitrices endothéliales; VSMC – Vascular smooth muscle cells (cellules musculaires lisses vasculaires).

(Modifié d'après: Steffel & Tanner: Biological Effects of Drug-Eluting Stents in the Coronary Circulation. Herz 2007;32:268–73.)

Références recommandées

- Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979;301(2):61–8.
- Horlitz M, Sigwart U, Niebauer J. Fighting restenosis after coronary angioplasty: contemporary and future treatment options. *Int J Cardiol.* 2002;83(3):199–205.
- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:489–95.
- Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, et al. Drug-eluting stents and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2007;115(8):1051–8.
- Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Otervanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1999;341(19):1413–9.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346(23):1773–80.
- Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(1):193–202.
- Steffel J, Latini RA, Akhmedov A, Zimmermann D, Zimmerling P, Luscher TF, et al. Rapamycin, but not FK-506, increases endothelial tissue factor expression: implications for drug-eluting stent design. *Circulation.* 2005;112(13):2002–11.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2005;293(17):2126–30.
- Steffel J, Eberli FR, Luscher TF, Tanner FC. Drug eluting stents – What needs to be improved? *Annals of Medicine* 2007: in press.

mule la régénération des cellules endothéliales, soit localement, soit par la stimulation des cellules endothéliales progénitrices. Pour l'instant, ce profil n'est pas encore obtenu avec une seule substance, bien que certaines molécules couvrent une partie de ces propriétés. Il est donc possible que le problème ne puisse être résolu que par l'intervention de plusieurs substances, par exemple une substance initiale qui inhibe l'hyperplasie de l'intima et qui, si possible, possède des effets anti-inflammatoires et antithrombotiques, puis une seconde substance qui favorise ensuite la réendothélisation [31].

Il en va comme le mythe de Sisyphe: il n'arrive jamais à son but, il ne peut que soulever à nouveau sa pierre et remonter un peu plus loin après chaque échec. La cardiologie interventionnelle nous montre que l'on peut apprendre des échecs, et que chaque revers, grâce à la compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires du problème, entraîne de nouveaux succès. Nous n'atteignons jamais notre but; la guérison des maladies coronariennes est une vue de l'esprit – mais il est possible de s'en approcher toujours plus.

Correspondance:
Prof. Thomas F. Lüscher
Vorsteher Departement
Innere Medizin
Direktor Klinik für Kardiologie
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
cardiotff@gmx.ch

Vous pouvez consulter la liste complète et numérotée des références sous www.medicalforum.ch.

Drug-Eluting-Stents: Segen oder Zeitbombe?

Thomas F. Lüscher und Jan Steffel

Herz-Kreislauf-Zentrum, Klinik für Kardiologie und Kardiovaskuläre Forschung, Institut für Physiologie, Universitätsspital und Universität Zürich

Literatur

- 1 Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1(8058):263.
- 2 Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301(2):61–8.
- 3 Horlitz M, Sigwart U, Niebauer J. Fighting restenosis after coronary angioplasty: contemporary and future treatment options. *Int J Cardiol* 2002;83(3):199–205.
- 4 Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331(8):489–95.
- 5 Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331(8):496–501.
- 6 Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007;115(8):1051–8.
- 7 Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;343(6):385–91.
- 8 Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341(19):1413–9.
- 9 Weintraub WS. The pathophysiology and burden of restenosis. *Am J Cardiol* 2007;100(5A):3K–9K.
- 10 Marx SO, Jayaraman T, Go LO, Marks AR. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995;76(3):412–7.
- 11 Poon M, Marx SO, Gallo R, Badimon JJ, Taubman MB, Marks AR. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest* 1996;98(10):2277–83.
- 12 Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346(23):1773–80.
- 13 Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O’Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349(14):1315–23.
- 14 Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O’Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350(3):221–31.
- 15 Matter CM, Rozenberg I, Jaschko A, Greutert H, Kurz DJ, Wnendt S, et al. Effects of tacrolimus or sirolimus on proliferation of vascular smooth muscle and endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;48(6):286–92.
- 16 Parry TJ, Brosius R, Thyagarajan R, Carter D, Argentieri D, Falotico R, et al. Drug-eluting stents: sirolimus and paclitaxel differentially affect cultured cells and injured arteries. *Eur J Pharmacol* 2005;524(1-3):19–29.
- 17 Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(1):193–202.
- 18 Steffel J, Latini RA, Akhmedov A, Zimmermann D, Zimmerling P, Luscher TF, et al. Rapamycin, but not FK-506, increases endothelial tissue factor expression: implications for drug-eluting stent design. *Circulation* 2005;112(13):2002–11.
- 19 Stahl BE, Camici GG, Steffel J, Akhmedov A, Shojati K, Graber M, et al. Paclitaxel enhances thrombin-induced endothelial tissue factor expression via c-Jun terminal NH2 kinase activation. *Circ Res* 2006;99(2):149–55.
- 20 Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama* 2005;293(17):2126–30.
- 21 Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369(9562):667–78.
- 22 Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007;115(11):1440–55; discussion 1455.
- 23 Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006;27(23):2784–814.
- 24 Update to FDA Statement on Coronary Drug-Eluting Stents - Accessed February 10th, 2007. <http://www.fda.gov/cdrh/news/010407.html>.
- 25 Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356(10):989–97.
- 26 Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007;356(10):998–1008.
- 27 Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D’Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356(10):1020–9.
- 28 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(10):1009–19.

- 29 Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. N Engl J Med 2007;356(10):1030-9.
- 30 Tu JV, Bowen J, Chiu M, Ko DT, Austin PC, He Y, et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. N Engl J Med 2007;357(14):1393-402.
- 31 Steffel J, Eberli FR, Lüscher TF, Tanner FC. Drug eluting stents - What needs to be improved? Annals of Medicine 2007:in press.

Korrespondenz:
Prof. Dr. Thomas F. Lüscher
Vorsteher Departement Innere Medizin
Direktor Klinik für Kardiologie
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
cardiotfl@gmx.ch