


Drug-Eluting-Stents: Segen oder Zeitbombe?

Thomas F. Lüscher, Jan Steffel

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


Die heroische Tat

30 Jahre nach dem heroischen Eingriff von Andreas Grüntzig am Universitätsspital Zürich am 16. September 1977 (Abb. 1 ) hat sich die perkutane Therapie der koronaren Herzkrankheit in ungeahnter Masse entwickelt [1, 2]. Während Grüntzig noch die Ballonerweiterung für ausgewählte Patienten mit proximalen und umschriebenen Koronarstenosen vorsah, hat die Entwicklung der Technik zunehmend erlaubt, Dilatationsballons in praktisch jedes Segment des Koronarbaumes einzuführen und ihrem Zweck entsprechend zu verwenden. Allerdings kam es trotz des initial beeindruckenden Erfolgs beim ersten Patienten (Adolf Bachmann, ein Versicherungsagent, der den Mut hatte, den Eingriff als weltweit erster über sich ergehen zu lassen) zu unerwarteten Problemen.

Medical Nemesis

Schon bald wurde klar, dass beim Passieren des Ballons durch eine Stenose, ja selbst nach einer erfolgreichen Ballonerweiterung, Dissektionen und Koronarverschlüsse auftreten können. Nicht selten musste Grüntzig daher Patienten akut einer Bypass-Operation unterziehen lassen. Auch

nach dem Eingriff kam es, vor allem nach Ballonerweiterungen des Hauptstammes der linken Herzkranzarterie, zu plötzlichen Todesfällen auf Grund einer Thrombosierung des dilatierten Koronarsegmentes.

Darüber hinaus wurde eine neue Erkrankung durch die Pioniertat geschaffen: Die Restenose trat anfänglich bei über 30 Prozent der Patienten auf und entsprach einer «Response to Injury» der Gefässwand – einer Reaktion der Gefässwand auf die erfolgte Verletzung – mit Narbenbildung, Schrumpfung und Wiedereinengung sowie in der Folge entsprechenden klinischen Symptomen. Obwohl sich bei vielen Patienten das Problem mit einer erneuten Ballondilatation lösen liess, beschränkte die Restenose doch den Erfolg dieser vielversprechenden Methode [3]. Mit der Einführung der Bare-Metal-Stents in den 80er Jahren liess sich neben der Behandlung von Dissektionen auch dieses Problem teilweise lösen. In der Tat nahmen die Restenosen auf etwa 20 Prozent ab [4, 5]. Allerdings traten bei einigen Patienten, vor allem bei der Verwendung langer Stents, zum Teil massive Intimahyperplasien auf, die schwer zu behandeln waren und nicht selten eine Bypass-Operation erforderlich machten. Zudem entstand mit der Einführung des Stents wiederum ein neues klinisches Problem: die Stent-Thrombose (Abb. 2 ) [6]. Diese trat anfänglich bei nahezu zehn Prozent der Patienten auf – und dies trotz Behandlung mit Acetylsalicylsäure sowie Vitamin-K-Antagonisten wie Marcoumar®. Rasch wurde aber klar, dass es sich um eine durch den metallenen Fremdkörper hervorgerufene massive Thrombozytenaktivierung handelte, und sich eine kombinierte Thrombozytenhemmung mit Acetylsalicylsäure und einem ADP-Rezeptor-Antagonisten (Ticlopidin sowie später Clopidogrel) als wirksame Prophylaxe erwies. Damit konnte bei einfachen Koronarläsionen die Stentthromboserate auf ein bis zwei Prozent herabgesetzt werden [6]. Akutinterventionen wurden in der Frühzeit der Koronarintervention kaum durchgeführt (Grüntzig selbst hielt sich bei dieser Indikation zurück), nicht zuletzt deshalb, weil diese Situationen mit einem lokal massiv inflammatorischen Geschehen und einer dementsprechenden Gerinnungsaktivierung einhergehen. Möglich wurden akute Eingriffe erst durch die Einführung wirksamer gerinnungshemmender Medikamente wie den Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten in Kombination mit Heparin – bzw. heute mit neuen Substanzen wie den Faktor-X-Antagonisten und Hirudin-

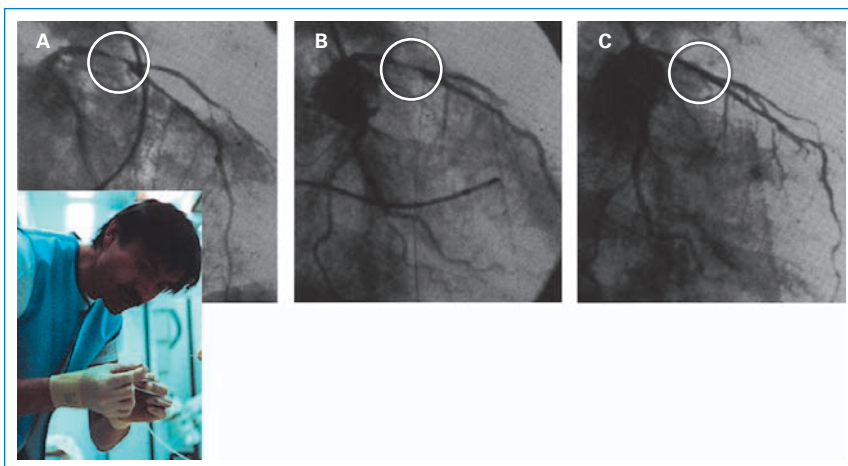


Abbildung 1

Erste perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) durch Andreas Grüntzig am Universitätsspital Zürich.

Andreas Grüntzig führte am 16. September 1977 die erste PTCA durch. In der Koronarangiographie zeigt sich eine hochgradige Stenose des Ramus interventrikularis anterior (RIVA): A vor, B unmittelbar nach und C 1 Monat nach der PTCA.

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

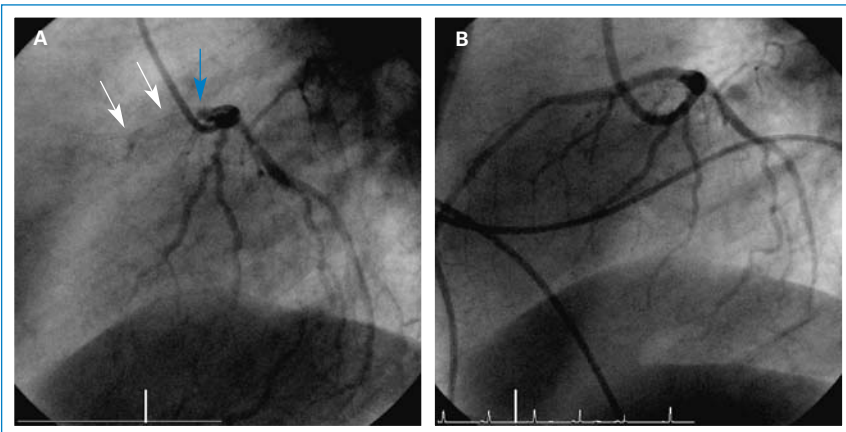


Abbildung 2

Akute Stentthrombose: Angiographische Darstellung einer akuten Stentthrombose. Ein 58-jähriger Kaukasier präsentierte sich mit einem akuten ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI). Als Ursache fand sich ein Verschluss des RIVA, welcher mit einem Stent versorgt wurde. Unmittelbar nach dem Eingriff klagte er erneut über massive Thoraxschmerzen, im EKG fanden sich erneut ST-Strecken-Hebungen. Angiographisch (A) fand sich eine akute Thrombose, der Kontrastmittelfluss bricht abrupt am proximalen Ende (blauer Pfeil) des Stents (weisse Pfeile) ab. Es erfolgte unmittelbar die erneute PTCA der Läsion; im Anschluss zeigt sich ein gutes Ergebnis mit wiederhergestelltem Blutfluss (B).

Derivaten. Die Akutintervention bei instabiler Angina und Nicht-ST-Hebungs- (Non-STEMI) bzw. ST-Hebungsinfarkten (STEMI) gehört heute zu den wichtigsten Anwendungen bei perkutanen Koronareingriffen [7]. In der Tat konnte in mehreren Multizenter-Studien gezeigt werden, dass sich damit die Mortalität, die Re-Infarktrate wie auch das Auftreten von Hirnschlägen nach Infarkt deutlich und in ausgeprägterem Masse als mit der Thrombolyse vermindern lassen [8]. Heute machen in vielen grossen interventionellen Zentren Akutinterventionen prozentual nahezu die Hälfte aller Kathetereingriffe aus.

Unerwartete Befruchtung

Obschon Grüntzigs Methode sehr mechanistisch entwickelt wurde, hat sie – paradoxerweise gerade wegen der mit dieser Methode verbundenen Probleme – zu einer Stimulation der biologischen Forschung geführt. In der Tat hat die vaskuläre Biologie in den letzten zwei Jahrzehnten, unter anderem auch dank der Entwicklung der interventionellen Kardiologie, unser Verständnis von den zellulären und molekularen Mechanismen der Gefässerkrankungen, inklusive der Restenose, stark erweitert [9]. Rasch wurde klar, dass die Restenose nach Ballonerweiterung mit einer Intimahyperplasie (auf Grund eines Wachstums von Gefässmuskelzellen), aber auch durch eine Schrumpfung (Vernarbung) von Fibroblasten zustande kommt. Die Einführung des Stents verhinderte das «negative Remodelling», d.h. die Schrumpfung des Gefässes auf mechanische Weise, während die Stimulation der Gefässmuskelzellproliferation nicht beeinflusst oder durch die

mechanische Reizung sogar verstärkt wurde. Das Verständnis der Gefässzellproliferation und -migration und ihre Regulation durch verschiedene Mediatoren wie Wachstumsfaktoren und Zytokine sowie ihre Hemmung durch Nitric-Oxide und immunsuppressive Medikamente führten zum Konzept der lokalen Applikation dieser Substanzen am Ort der Stentimplantation. Als erste Substanz wurde Rapamycin, ein Produkt eines isländischen Pilzes, welches bereits in der Transplantationsmedizin grosse Erfolge aufweisen konnte, untersucht. Rapamycin (Sirolimus) hemmt das mammalian target of rapamycin (mTOR) und beeinflusst hierdurch die Expression zahlreicher intrazellulärer Stoffwechselwege, Eiweisse und Gene [10]. Neben seiner immunsuppressiven Wirkung hemmt Rapamycin dadurch auch die Gefässmuskelzellproliferation und -migration [11]. Erste Versuche am Schwein zeigten eine deutliche Hemmung der Intimahyperplasie nach Stentimplantation, und schon die erste «Proof of Concept»-Studie (RAVEL) ergab eine eindruckliche Reduktion der In-Stent-Restenose, welche sich anschliessend in zahlreichen grösseren Untersuchungen bestätigen liess [12, 13]. Die zweite Substanz, Paclitaxel, ein Zellspindelgift, hat ähnliche biologische Wirkungen wie Rapamycin auf die Muskelzellproliferation und -migration. Es bewährte sich ebenfalls als lokal freigesetzte Substanz auf Drug-Eluting-Stents [14]. Obschon gewisse Unterschiede zwischen den ursprünglichen Stenttypen nicht von der Hand zu weisen sind, konnte doch insgesamt mit allen verfügbaren Modellen die Restenoserate auf unter zehn Prozent reduziert werden. Damit wurden die Möglichkeiten der interventionellen Kardiologie enorm erweitert. So ist es nun möglich, bei relativ geringem Restenoserisiko auch Zwei- und Drei-Gefässerkrankungen sowie komplexere Läsionen erfolgreich zu behandeln, was zu einem entsprechenden Abfall der Bypass-Operationen führte.

Unglück oder Segen?

Ein Problem liess sich allerdings nicht einfach lösen: Sowohl Rapamycin wie auch Paclitaxel hemmen nicht nur die Gefässmuskelzellproliferation und -migration, sondern auch diejenige von Endothelzellen, welche nach dem Einwachsen des Stents die Stützen der Gefässe wieder abdecken [15, 16]. Experimentelle Studien zeigten, dass die Reendothelialisierung nach Implantation von Drug-Eluting-Stents deutlich geringer ist als mit den sogenannten Bare-Metal-Stents (Abb. 2) [6, 17]. Zudem konnten wir zeigen, dass sowohl Rapamycin als auch Paclitaxel die Expression von Tissue Factor, einem Schlüsselenzym in der Gerinnungsaktivierung, in Endothelzellen induziert und somit potentiell eine prothrombotische Wirkung haben könnte (Abb. 3 und 4 [6]) [18, 19].

Die klinische Erfahrung hat schliesslich gezeigt, dass mit Drug-Eluting-Stents selbst ein bis zwei Jahre nach Stentimplantation akute Verschlüsse auftreten können, insbesondere nach Absetzen der doppelten Plättchenhemmung mit Clopidogrel [6, 20]. In den ersten Monaten nach der Implantation liegt das Risiko mit etwa zwei

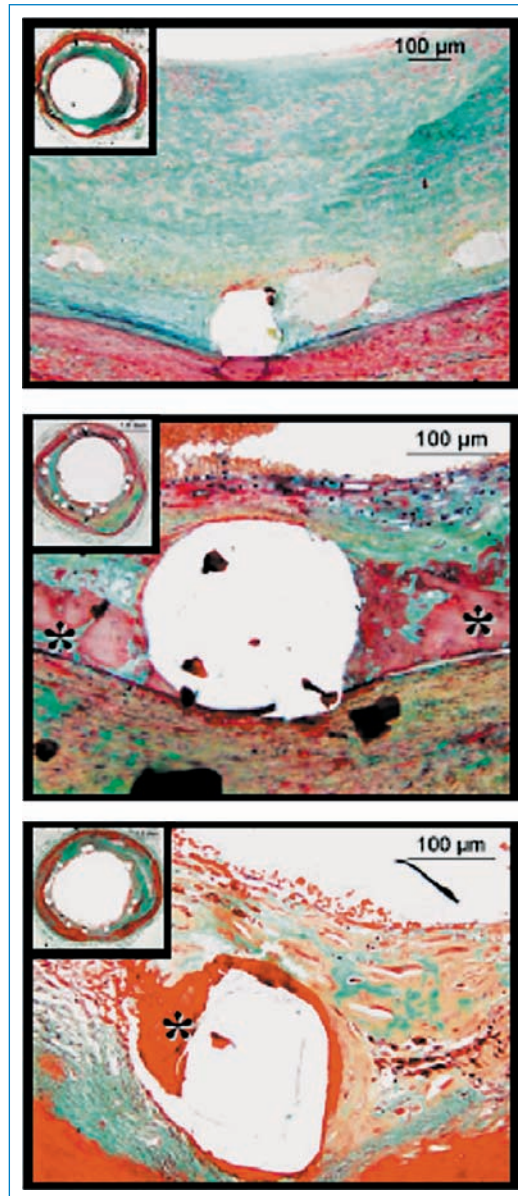


Abbildung 3

Ex-vivo-Analyse nach Stentimplantation: Post mortem histologische Querschnitte durch humane Koronargefässe acht Monate nach Implantation eines unbeschichteten Stents (oben), eines Paclitaxel- (Mitte) sowie eines Rapamycin-beschichteten Stents (unten). Es zeigt sich nach Implantation des unbeschichteten Stents eine eindeutig grössere Restenose (türkisgrün); gleichzeitig wird jedoch auch deutlich, dass in beiden beschichteten Stents die Re-Endothelialisierung des Stentgerüsts weniger ausgeprägt ist, was die Thrombogenität dieser Stents (im Vergleich zu den unbeschichteten Stents) erhöht. (Modifiziert nach: Lüscher, et al.: Drug-eluting stents and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2007;115(8):1051–8.)

bis drei Prozent nur geringgradig über den bisherigen Bare-Metal-Stents. Grosse Register konnten in der Folge zeigen, dass das Auftreten von Stentthrombosen nach Implantation eines Drug-Eluting-Stents etwa 0,6 Prozent pro Jahr beträgt, was über den Werten der Bare-Metal-Stents liegt [21]. Die hohe Morbidität und Mortalität der Stentthrombose haben zu einer hektischen Diskussion dieses Problems auch in der Presse geführt. Im September 2006 wurden an der Tagung der European Society of Cardiology in Barcelona von zwei Schweizer Forschergruppen aus Genf und Basel Metaanalysen präsentiert, welche vermuten liessen, dass die Mortalität wie auch die Herzinfarktrate und möglicherweise das Auftreten von Krebserkrankungen nach Implantation eines Drug-Eluting-Stents höher liegen könnte als bei den klassischen Bare-Metal-Stents [22, 23]. Die Food and Drug Administration berief darauf ein spezielles Panel ein, welches den beschränkteren Einsatz von Drug-Eluting-Stents sowie eine mindestens zwölfmonatige, doppelte Thrombozytenhemmung mit Aspirin und Clopidogrel empfahl [24]. Mehrere Publikationen im «New England Journal of Medicine» im Februar 2007 führten die Verwirrung auf einer höheren Stufe weiter, indem einige Metaanalysen bzw. Register eine erhöhte Herzinfarkt- und Todesrate mit Drug-Eluting-Stents nahelegten, während dies in anderen nicht nachweisbar war [25–29]. Zahlreiche weitere Metaanalysen folgten, die keine erhöhte Mortalität ergaben und auch nur einen Trend für erhöhte Infarkte auf Grund von Stentthrombosen. Das zuletzt im Oktober 2007 erschienene kanadische Register zeigte sogar eine signifikant reduzierte Mortalität nach Implantation eines Drug-Eluting-Stents [30].

«Confused at a higher level?»

Insgesamt lässt sich die Datenlage so interpretieren, dass Drug-Eluting-Stents wahrscheinlich – vor allem in kleineren, epikardialen Gefässen und in langen Läsionen, insbesondere bei Diabetikern und Patienten mit Niereninsuffizienz – einen günstigen Langzeiteffekt aufweisen und möglicherweise sogar die Mortalität senken. Dies ist dadurch zu erklären, dass die Restenose nicht einfach eine harmlose Erkrankung darstellt, sondern vor allem beim Diabetiker zu Verschlüssen und Infarkten führen kann; darüber hinaus sind allfällige Operationen, die im Rahmen von anschließenden Revaskularisationen folgen, mit einer Operationsmortalität von zwei bis drei Prozent assoziiert. Die Stentthromboserate dürfte bei Drug-Eluting-Stents leicht höher liegen, worauf sowohl epidemiologische als auch biologische und autopsische Untersuchungen hinwiesen. Allerdings wird dieser negative Effekt durch eine bessere Langzeitwirkung insgesamt höchstwahrscheinlich mehr als aufgehoben.

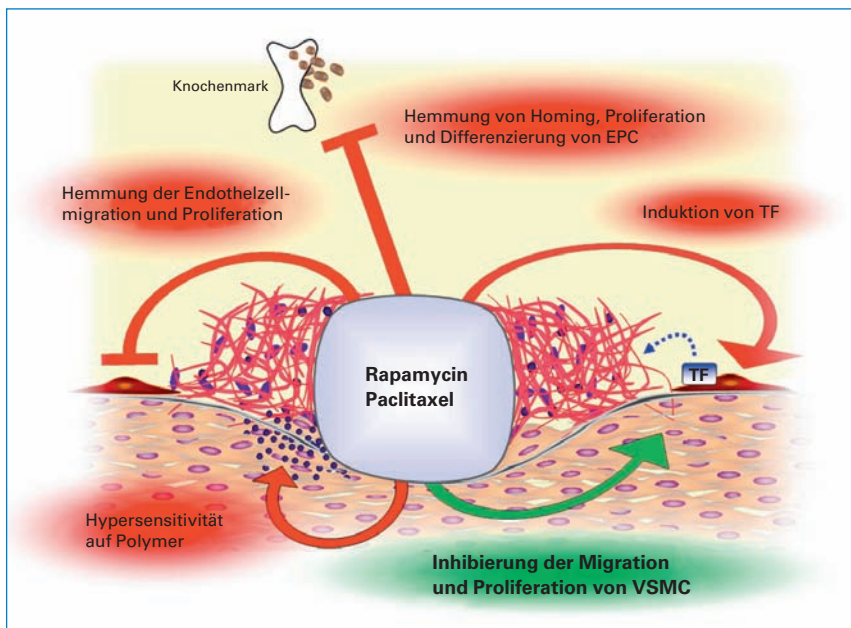


Abbildung 4

Biologische Effekte von Drug-Eluting-Stents in der koronaren Zirkulation: Überblick über den Effekt von beschichteten Stents auf die Gefässwand. Sirolimus/Paclitaxel inhibiert sowohl die Migration als auch die Proliferation glatter Gefässmuskelzellen und reduziert somit die Restenose. Auf der anderen Seite inhibieren diese Präparate jedoch auch das «Homing», die Proliferation sowie die Differenzierung endothelialer Vorläuferzellen; darüber hinaus hemmen sie die Migration und Proliferation von angrenzenden Endothelzellen und induzieren die Expression von Tissue Factor, welches gesamthaft potentiell die Thrombogenität des Stents erhöht. Im weiteren kann sowohl der Polymer als auch das Stentgerüst selbst eine Hypersensitivitätsreaktion in der Gefässwand auslösen. TF – Tissue Factor (Gewebefaktor III); EPC – Endotheliale Progenitorzellen; VSMC – Vascular smooth muscle cells (glatte Gefässmuskelzellen).

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

Empfohlene Literatur

- 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-elut-

ing stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346(23):1773–80.

Zuletzt aber lernt auch die Forschung aus diesen Problemen. Die gegenwärtig verfügbaren Drug-Eluting-Stents sind noch nicht optimal (Abb. 4) [31]. Gefunden werden müsste eine Substanz, welche sowohl die Gefässmuskelzellmigration und -proliferation hemmt, anti-inflammatorisch wirkt, anti-thrombotische Eigenschaften aufweist und die Endothelzellregeneration, entweder lokal oder durch Stimulation von endothelialen Progenitorzellen, fördert. Dieses Profil ist im Moment noch mit keiner Substanz erreichbar, obschon einige neuere Moleküle einen Teil dieser Eigenschaften abdecken. Möglicherweise ist daher das Problem nur durch Einsatz mehrerer Substanzen zu lösen, beispielsweise einer ersten Substanz, welche die Intimahyperplasie hemmt und möglichst auch anti-inflammatorisch und antithrombotisch wirkt, sowie einer zweiten Substanz, die schliesslich die Reendothelialisierung fördert [31].

Es ist wohl wie bei Sisyphus: Am Ziel ist er nie, er kann den Stein nur nach jedem Scheitern etwas höher schieben. Die interventionelle Kardiologie zeigt uns, dass man aus Rückschlägen lernen kann und dass mit jedem Scheitern, durch das gewonnene Verständnis der molekularen und zellulären Mechanismen des Problems, sich ein neuer Erfolg einstellt. Am Ziel sind wir nie; eine Heilung der Koronaren Herzkrankheit steht ausserhalb unserer Möglichkeiten – doch ihre Behandlung gelingt uns immer besser.

Korrespondenz:

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

- Jones 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, 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.
- Steffel J, Eberli FR, Lüscher TF, Tanner FC. Drug eluting stents – What needs to be improved? *Annals of Medicine* 2007: in press.

Die vollständige und nummerierte Literaturliste können Sie unter www.medicalforum.ch abrufen.

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, 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.
- 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