

B. Levenson

Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, bearbeitet von Benny Levenson, Berlin, im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie (R. Dietz, M. Gottwik, B. Levenson, T. Meinertz, A. Osterspey, R. Strasser, U. Tebbe, K. Werdan; außerdem: G. Arnold, D. Behrenbeck, E. Fleck, H.J. Trappe)

Positionspapier zum Einsatz von beschichteten Stents (DES) bei perkutanen Koronarinterventionen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Einleitung

Die Einführung der Perkutanen Transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) durch Andreas Grüntzig 1977 (24) eröffnete der Therapie der koronaren Herzerkrankung neue Wege. Dabei blieb das Problem der Restenose mit 22–57% (je nach Patientenkollektiv und anatomischer Morphologie) ungelöst (13, 14, 59).

Durch den zusätzlichen Einsatz von Stents seit den späten 80er-Jahren (63) konnten die Ergebnisse der interventionellen Koronarinterventionen verbessert und v. a. kurzfristig gesichert werden. Verbessertes Stentdesign, optimierte Implantationstechnik, das zunehmende Wissen über den Mechanismus der Restenoseentstehung und Weiterentwicklungen in der flankierenden Pharmakotherapie führten zu einer weiteren Verbesserung der Akutergebnisse und Senkung der Restenoseraten (2, 7, 17, 29, 30, 35, 43, 56, 60, 61). Koronarinterventionen stellen heute in vielen Fällen eine gleichwertige oder sogar überlegene Therapie im Vergleich zur Bypassoperation dar (4, 5, 25, 27, 50, 70, 73).

Trotz des wissenschaftlichen Fortschrittes und des Einsatzes verschiedenster alternativer Verfahren (z. B. Rotablation, Cutting-Balloon, Laser, Brachytherapie) bleibt die Gefahr einer Restenose nach perkutanen Koronarinterventionen (PCI) bestehen, besonders

bei kleinen Gefäßen, längeren Läsionen, Bifurkationsstenosen, Hauptstammstenosen, degenerativ veränderten Venenbypasses und bei Läsionen aller Art bei Diabetikern, aber auch in bereits gestenteten Segmenten selbst (31, 32, 48, 49, 71, 72, 74). Die hohe Rate von erneuten Einengungen stellt nicht nur eine Belastung für die Patienten dar, sondern in gleichem Maß auch für das Gesundheitswesen (27, 46, 69).

Durch den Einsatz von beschichteten Stents scheinen nun aber Chancen für deutlich verbesserte Langzeitergebnisse in Sicht, auch dies eine Folge des verbesserten Verständnisses der Restenoseentwicklung (3, 16, 33, 36, 38, 52, 53).

Die Entwicklung der „drug-eluting stents“ (DES) sind eine wissenschaftliche und technologische Herausforderung, handelt es sich hierbei doch um eine Kombination von Stentplattform (mechanische Stabilisierung des behandelten Segments), Medikamententräger (sicheres Einbringen der antiproliferativen Substanz an den Zielort) und Pharmakokinetik (gesteuerte Abgabe der antiproliferativen Substanz über einen definierten Zeitraum).

DES vermögen nach den vorliegenden Studiendaten die Therapieergebnisse der koronaren Herzerkrankung in bislang nicht gekanntem Ausmaß zu verbessern. Gleichzeitig erscheinen Empfehlungen über ihren gezielten und somit auch aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten sinnvollen Einsatz notwendig.

Aktuelle Datenlage

Derzeit sind ca. ein Dutzend unterschiedliche Stentbeschichtungen in der tierexperimentellen oder klinischen Erprobung. Randomisierte Studien mit nennenswerten Patientenzahlen existieren nur für Sirolimus (Rapamycin)- oder Paclitaxel-beschichtete Stents

Dr. Benny Levenson (✉)
Kardiologische Gemeinschaftspraxis
Pestalozzistraße 38
10627 Berlin, Germany

(9, 12, 19, 28, 40–42, 45, 47, 57, 64, 65), es wurden fast durchwegs de novo-Stenosen behandelt. Dabei sind die Ergebnisse bei Läsionen mit geringem Rezidivrisiko (Gefäße > 3 mm, Läsionen ≤ 12 mm) bezüglich der MACE-Raten und der TLR (target lesion revascularisation, d. h. z. B. positiver Stresstest, ischämisches Ruhe-EKG im Zielareal, Symptome, QCA ≥ 70% binäre Instent-Stenose) nach 1 Jahr relativ vergleichbar und gut (RAVEL, TAXUS I), wobei sich beim „late lumen loss“ bereits deutliche Vorteile für den Sirolimus-Stent zeigen.

Diese guten Daten sind allerdings zunächst mit Vorsicht zu bewerten, da einerseits bekannt ist, dass Stents grundsätzlich zu einer späteren Restenoseentwicklung führen (6, 59), andererseits die Rezidivraten in anderen Studien an idealen Gefäßen auch niedrig waren, wenn auch erheblich weniger ausgeprägt (30, 35).

■ Datenlage zur Beschichtung mit Rapamycin

In randomisierten Studien zu beschichteten Stents wurden bislang im Vergleich zu anderen Beschichtungen mit Abstand die meisten Patienten in den Studien mit dem Sirolimus-Stent eingeschlossen. Die Wirksamkeit von Rapamycin auf die Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen ist länger bekannt (36).

Die Veröffentlichung der 2-Jahresdaten für RAVEL (41), der 1-Jahresdaten für SIRIUS (28), der 9-Monatsdaten für E-Sirius (58) sowie für C-Sirius (57) bestätigt auch im Langzeitverlauf die niedrigen Restenose- und MACE-Raten und das, obwohl in den 3 zuletzt genannten Studien eine höhere Zahl von kleineren Gefäßen (≤ 2,75 mm), längeren Läsionen (E-SIRIUS 14,9 mm) und Diabetikern (SIRIUS 24,6%, C-SIRIUS 24%) vertreten war.

Die TLR lag bei 2,5% (RAVEL), 4,9% (SIRIUS), 4,1% (E-SIRIUS) bzw. 4% (C-SIRIUS). In den jeweiligen Kontrollgruppen lagen die TLR-Raten bei 13,6, 20, 21,7 bzw. 18%. Die MACE-Raten waren in den Sirolimus-Gruppen in diesen Studien in den Follow-up-Zeiträumen 10, 8,3, 8 und 4%, diejenigen der Kontrollgruppen 19,5, 22,3, 22,6 und 18% (siehe auch Tabelle).

In der diabetischen Subgruppe der SIRIUS-Studie lag die TLR-Rate im mit Sirolimus-Stent versorgten Arm bei 8,4%, in der Kontrollgruppe bei 26,4% (1, 34).

Neben der Gruppe der diabetischen Patienten war der Benefit durch den DES aber auch in allen anderen Subgruppen der SIRIUS-Studie im hochsignifikanten Bereich, darunter v. a. bei überlappender Stentimplantation (5,7 vs. 23,2%), LAD-Läsion (6 vs.

23%) (42), Läsionen > 13,5 mm (6 vs. 21,9%) sowie Gefäßen < 2,75 mm (6,6 vs. 22,3%).

Durch eine verbesserte Vorgehensweise bei der Implantation (Abdecken der Plaqueränder mit dem Sirolimus-Stent) ist es in der (europäischen) E-SIRIUS-Studie auch möglich gewesen, die Rate der In-Segment-Rezidive auf 2% zu senken.

Neben den genannten randomisierten Studien sind mehrere große Sirolimus-Stent-Register etabliert worden wie das RESEARCH-Register in Rotterdam, das die mit einem Sirolimus-Stent bei Instent-Restenose versorgten Patienten aus dem Erasmus-Center Rotterdam nachverfolgt (55), sowie in Deutschland das CYPHER-Register, in das bislang über 2000 Patienten aus fast 90 Zentren eingeschlossen wurden (26). Daneben gibt es noch Beobachtungen in einer Untergruppe des europäischen SHAKESPEARE-Registers (20).

■ Datenlage zur Beschichtung mit Paclitaxel und anderen Substanzen

Während Ergebnisse aus anderen Studien mit Sirolimus-Stents ebenfalls in die gleiche Richtung der randomisierten Studien weisen (10, 11, 55, 66, 67), sind die MACE- und TLR-Raten in den Paclitaxel-Studien divergent.

TAXUS I und TAXUS II (SR = slow release, MR = moderate release) weisen einen positiven Effekt des Paclitaxel-Stents nach (9, 23).

Die DELIVER-Studie ergab schlechtere Ergebnisse als TAXUS II in der DES-Gruppe und keine Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe (44).

TAXUS III mit einem sehr kleinen Kollektiv von 28 Patienten mit Instent-Restenosen hatte nach einem 1-Jahres-Follow-up mit einer MACE-Rate von 29% und einer TLR-Rate von 21,4% ein negatives, bereits nach 6 Monaten identisch feststehendes Ergebnis (68).

In der abgebrochenen SCORE-Studie waren die Restenoseraten mit 6,4% (Kontrolle 36,9%) zunächst zwar vielversprechend (22), allerdings traten bis zu 18 Monaten nach Implantation subakute Stentthrombosen auf, ein kritisches Ereignis, welches bei den mit Sirolimus durchgeführten Studien lediglich in der SIRIUS-Studie einmal beobachtet wurde.

Weitere, kleine Studien mit Paclitaxel-Beschichtung waren ELUTES und ASPECT. Dabei wurden in der ELUTES-Studie bei 4 verschiedenen Dosierungen (0,2/0,7/1,4/2,7 µg/mm²) ohne Polymer nach 6 Monaten keine Unterschiede in Restenose- und MACE-Raten im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Unter der höchsten Paclitaxel-Dosis sowie in der Kontrollgruppe kam es zu je einer subakuten Stentthrombose (19).

In der ASPECT-Studie waren die Ergebnisse bei zwei Dosierungen (1,3/3,1 µg/mm²) nach 6 Monaten bezüglich der MACE-Raten v.a. durch 3 subakute Stentthrombosen in der Gruppe mit höherer Dosierung und einer in der Niedrigdosisgruppe schlechter als die Kontrollgruppe, bezüglich der TLR gab es keinen Unterschied (45).

Die PRESENT-Studie mit Tacrolimus-Beschichtung wurde wegen hoher TLR-Raten nach 6 Monaten (13,6%) nach 24 Patienten frühzeitig abgebrochen (18).

Bei Tacrolimus und Paclitaxel dürften die Stentoberflächen (z.B. Keramik), Fehlen eines Polymers oder suboptimale Wirkstoffdosen der antiproliferativen Substanzen für die schlechteren Ergebnisse im Vergleich zu Sirolimus verantwortlich sein.

Tacrolimus selbst scheint im Vergleich zu den oben genannten die „bessere“ Substanz zur Proliferationshemmung in der glatten Gefäßmuskulatur zu sein (37).

Ergebnisse weiterer laufender Studien (u. a. TAXUS IV–VII, PISCES-Studie) müssen abgewartet werden, bevor eine endgültige Stellungnahme zu anderen Substanzen als Sirolimus abgegeben werden kann.

Erste, sehr gute Ergebnisse mit einem Everolimus-beschichteten Stent (late lumen loss 0,03 mm nach

6 Monaten) deuten aber bereits darauf hin, dass auch andere, Sirolimus und Tacrolimus verwandte Substanzen die Intimaproliferation wirksam zu hemmen vermögen (21). Auch hier müssen Langzeitergebnisse an größeren Patientenkollektiven abgewartet werden.

Die wichtigsten Studien sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Insgesamt zeigt sich bereits heute, dass mit DES eine deutliche Verbesserung der Langzeitergebnisse nach Koronarinterventionen mit Stentimplantationen zu erreichen ist. Grundvoraussetzung dafür ist und wird bleiben die sorgfältige Auswahl des geeigneten Patienten mit einem relevanten ischämischen Areal und einem geeigneten pathologisch-anatomischen Koronarbefund.

Empfehlungen zum Einsatz von DES

Aus den derzeit vorliegenden Daten ergibt sich eine einheitlich gute Datenlage für den Sirolimus-Stent, mit Einschränkungen auch für eine Paclitaxel-Beschichtung. Für alle anderen Stentbeschichtungen müssen weitere Studien abgewartet werden. Direkte

Tab. 1

Studie	RAVEL (41)	SIRIUS (28)	E-SIRIUS (58)	C-SIRIUS (57)
Follow-up	2 Jahre	1 Jahr	9 Monate	9 Monate
Substanz	S vs. BS	S vs. BS	S vs. BS	S vs. BS
Patientenzahl (n)	120 vs. 118	533 vs. 525	175 vs. 177	50 vs. 50
D.m. (%)	16 vs. 21	24,6 vs. 28,2	18,9 vs. 27,3	24 vs. 24
Referenzdurchm. (mm)	2,60 vs. 2,64	2,78	2,60	2,5–3,0
Länge d. Läsion (mm)	9,6	14,4	14,9	15–32
Stentlänge (mm)	18	21,5 vs. 21,2	23 vs. 22,3	26,1 vs. 22,7
TLR (%)	2,5 vs. 13,6	4,9 vs. 20	4,0 vs. 21,7	4,0 vs. 18,0
MACE (%)	10,0 vs. 19,5	8,3 vs. 22,3	8,0 vs. 22,6	4,0 vs. 18,0
Studie	TAXUS I (23)	TAXUS II (9)	ELUTES (19)	ASPECT (45)
Follow-up	1 Jahr	1 Jahr	6 Monate	6 Monate
Substanz	P vs. BS	P/SR+P/MR vs. BS	4 P vs. BS	2 P vs. BS
Patientenzahl (n)	31 vs. 30	SR: 131 vs. 136 MR: 131 vs. 135	37/39/39/37 vs. 38	58 bzw. 60 vs. 59
D.m. (%)	23 vs. 13	SR: 10,7 vs. 16,2 MR: 17 vs. 14,2	11	24 bzw. 18 vs. 20
Referenzdurchm. (mm)	3,0–3,5	2,75	2,95	2,84
Länge d. Läsion (mm)	10,7 vs. 11,9	10,5 vs. 10,2	11,1	11,2 bzw. 10,9 vs. 10,5
Stentlänge (mm)	15	15	16	15
TLR (%)	0 vs. 10,0	SR: 4,7 vs. 14,4 MR: 3,8 vs. 14,4	5,4/2,6/2,6/2,7 vs. 7,9	3,4 bzw. 3,4 vs. 3,4
MACE (%)	3 vs. 10,0	SR: 10,9 vs. 21,7 MR: 9,9 vs. 21,7	5/5/3/11 vs. 11	7 bzw. 10 vs. 5

S=Sirolimus; P=Paclitaxel; BS=bare stent; 4 P=vier Dosierungen von Paclitaxel; 2 P=zwei Dosierungen von Paclitaxel; D.m.=Diabetes mellitus; TLR=target lesion revascularization; MACE=major adverse cardiac events; SR=slow release; MR=moderate release

Vergleiche der bisher untersuchten Substanzen sind nicht möglich, da so genannte „head-to-head“-Studien (mit gleichen Patienten-, Läsions- und Gefäßcharakteristika) nicht vorliegen.

Der Nutzen und die Sicherheit von DES insgesamt bei Patienten mit sehr kleinen Gefäßen ($\leq 2,25$ mm), sehr langen Stenosen (> 30 mm), ungeschütztem linkem Hauptstamm, diffusen Instent-Restenosen (der „Achillesferse“ der interventionellen Kardiologie) sowie diffusen Mehrgefäßstenosen und degenerativ veränderten Venenbypasses ist bislang nicht ausreichend durch Daten belegt.

Es erscheint daher zur Zeit eine Implantation des Sirolimus-Stents

sinnvoll bei Patienten mit

- Koronarstenosen zwischen 15 und 30 mm Länge,
- Gefäßdurchmesser zwischen 2,5 und 3,5 mm,
- Stenosen bis 99%,
- Diabetes mellitus,
- Koronarstenosen bis 15 mm Länge und Gefäßdurchmesser zwischen 2,5–3,5 mm (hierbei auch des Paclitaxel-Stents nach TAXUS II, d.h. NIR-Stent®MR);

möglich bei Patienten mit

- Stenosen an LAD, RCx und ostialer RCA bzw. geschütztem linkem Hauptstamm,
- Bifurkationsstenosen,
- Koronarstenosen von > 30 mm Länge und Gefäßdurchmesser zwischen 2,5–3,5mm,
- fokalen Instent-Restenosen,
- rekanalisierten Gefäßverschlüssen;

nicht sinnvoll bei Patienten mit

- ungeschütztem linkem Hauptstamm,
- diffusen Instent-Restenosen,
- degenerierten Venenbypasses.

Individuelle Umstände des Patienten können ein Abweichen von dieser Einteilung erforderlich machen.

Es ist wünschenswert, dass sämtliche Implantationen eines DES an das bei der IKKF (Institut für klinisch-kardiovaskuläre Forschung, München) eingerichtete, schon erwähnte CYPHER-Register gemeldet werden, in dem zukünftig *alle* beschichteten Stents erfasst werden sollten.

Kosteneffektivität und ökonomische Aspekte

Unbeschichtete Stents guter Qualität kosten in Deutschland ca. € 500,-. Beschichtete Stents kosten drei- bis fünf-mal mehr.

In den USA auf der Basis der SIRIUS-Studie angestellte Kostenberechnungen (unter ähnlichen Kostenrelationen) ergaben nach 1 Jahr incl. Kranken-

hausaufenthalten mit ggf. erneuter Intervention, Behandlung auf der Intensivstation, Hausarztbetreuung und nicht-invasiven ambulanten Kontrolluntersuchungen nahezu gleiche Kosten der Sirolimus-Implantation im Vergleich zum Einsatz eines konventionellen Stents.

Besonders ausgeprägt ist die Kosteneffektivität bei Diabetikern mit Gefäßen $\leq 3,0$ mm und Nicht-Diabetikern mit Gefäßen $\leq 2,5$ mm. Eine Kosteneffektivität der Therapie mit DES ist erreicht, wenn die Rate der TLR bei vergleichbaren Patienten-Populationen über 12% lag (8).

In ähnlicher Größenordnung dürften die Effekte in Deutschland liegen.

Bislang war im Vergleich der Erfolgsraten von Bypass-Operationen zu interventionellen Koronarinterventionen die Mortalität über 3–5 Jahre gleich, die Reinterventionsraten waren bei den interventionell behandelten Patienten aber höher (25, 70). Besonders wichtig sind daher Daten über Patienten mit degenerativ veränderten Bypasses, Mehrgefäßerkrankung oder diffuser koronarer Herzerkrankung, bei denen der Einsatz von DES zukünftig die Langzeitergebnisse zugunsten der Koronarintervention verschieben könnte, sowohl im Hinblick auf die Qualität der Patientenversorgung als auch die Kosteneffektivität. Entsprechende Studien (FREEDOM: Beschichtete Stents vs. Bypassoperation bei Patienten mit Diabetes mellitus und Mehrgefäßerkrankung, bzw. ARTS II (62)) soll diese Fragen beantworten.

In den USA gibt es bereits eine gesonderte DRG für beschichtete Stents, obwohl diese erst jetzt in die reguläre Patientenversorgung eingeführt werden (15). Die deutschen Verhältnisse sind bei Weitem noch nicht so geklärt, weder im stationären noch im vertragsärztlichen Bereich. Beide Versorgungssektoren unterliegen derzeit erheblichen Umwälzungen (DRG im stationären, neuer EBM im vertragsärztlichen Bereich, Integrierte Versorgung, DMP).

Ausblick

Beschichtete Stents haben das Potential, die Versorgung von Patienten mit koronarer Herzerkrankung wesentlich zu verbessern. Für einige Fragestellungen gibt es heute bereits eine ausreichend gute Datenlage, für andere steht diese noch aus. Bei der Vielzahl der laufenden Studien dürften Antworten bald vorliegen.

Es ist zu erwarten, dass spätestens dann der berechnete Anspruch von Patienten auf eine wissenschaftlich fundierte und qualitativ hochstehende Therapie mit der Versorgungsrealität in Deutschland kollidieren wird.

Das vorliegende Positionspapier gibt den aktuellen Stand der Entwicklung wieder. Da aber nichts so vergänglich ist wie die Gegenwart, ist aufgrund der

verschiedenen genannten Aspekte eine Aktualisierung innerhalb von 12 Monaten sinnvoll und erforderlich.

Literatur

- Ako J, Morino Y, Sonoda S et al (2003) Effects of sirolimus-eluting stents in diabetic patients volumetric intravascular ultrasound analysis from the SIRIUS trial. *J Am Coll Cardiol* 41:73A
- Al Suwaidi J, Garratt KN, Berger PB et al (2000) Immediate and one-year outcome of intracoronary stent implantation in small coronary arteries with 2.5-mm stents. *Am Heart J* 140:898–905
- Bennett MR, O'Sullivan M (2001) Mechanisms of angioplasty and stent restenosis: implications for design of rational therapy. *Pharmacol Ther* 91: 149–166
- Briguori C, Sarais C, Pagnotta P et al (2002) In-stent restenosis in small coronary arteries: impact of strut thickness. *J Am Coll Cardiol* 40:403–409
- CABRI trial participants (1995) First year results of CABRI (Coronary Angioplasty vs Bypass Revascularization Investigation). *Lancet* 346:1179–1184
- Canos DA, Mintz GS, Shah VM et al (2003) Late in-stent restenosis occurring after 12 months is common and the predictors are similar to early in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 41:19A–20A
- Casscells W (1992) Migration of smooth muscle cells and endothelial cells: critical events in restenosis. *Circulation* 86:723–729
- Cohen DJ, Bakhai A, Shi C et al (2003) Cost-effectiveness of sirolimus drug-eluting stents for the treatment of complex coronary stenoses: results from the randomized SIRIUS trial. *J Am Coll Cardiol* 41:32A
- Colombo A for the TAXUS II study group (2003) 12-month clinical follow-up of the TAXUS II paclitaxel-eluting stent study. Late breaking clinical trials in interventional cardiology II. *Am Coll Cardiol* 52nd Ann Sci Sess; 03/03, Chicago
- Colombo A, Louvard Y, Raghu C et al (2003) Sirolimus-eluting stents in bifurcation lesions: six-months angiographic results according to the implantation technique. *J Am Coll Cardiol* 41:53A
- Costa MA, Moses JW, Leon MB et al (2003) Sirolimus-eluting stent for the treatment of bypass graft disease: the initial US experience. *J Am Coll Cardiol* 41:13A
- Degertekin M, Serruys PW, Foley DP et al (2002) Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation (First in Man clinical trial). *Circulation* 106: 1610–1613
- Detre KM, Holmes DR, Holubkow R et al (1990) Incidence and consequences of periprocedural occlusion: the 1985–1986 National Heart, Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 82:739–750
- Ellis SG, Roubin GS, King SB III et al (1988) Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. *Circulation* 77:372–379
- Federal Register, part II, Department of Health and Human Services 42 CFR part 405 et al Medicare program (2002) Changes to the hospital inpatient prospective payment systems and fiscal year 2003 rates; final rule 67:50003–50005
- Ferns GA, Raines EW, Sprugel KH et al (1991) Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. *Science* 253:1129–1132
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al for the Stent Restenosis Study Group (STRESS) (1994) A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 331:496–501
- Gerckens U, Buellesfeld L, Horstkotte D et al (2003) Evaluation of a tacrolimus-eluting coronary stent with nanoporous ceramic coating in treatment of native coronary artery lesions: phase I and II of the PRESENT study. *J Am Coll Cardiol* 41:7A
- Gershlick AH, De Scheerder I, Chevalier B (2001) Local drug delivery to inhibit coronary artery restenosis. Data from the ELUTES (Evaluation of paclitaxel Eluting Stent) clinical trial. *Circulation* 104:II-416
- Gitt AK, Seabra-Gomes R, Bassand JP et al for SHAKESPEARE Registry (2003) Verwendung der Drug-eluting Stents seit Zulassung in Europa: Ergebnisse des Internationalen SHAKESPEARE Registers. *ZfK* 92(Suppl 1):I/1
- Grube E, Buellesfeld L, Mueller R et al (2003) First human experience using a new everolimus stent coating: procedural and six-months follow-up results of the FUTURE trial. *J Am Coll Cardiol* 41:6A
- Grube E, Lansky AJ, Reifart N et al (2002) SCORE 6 months angiographic results: improved restenosis in patients receiving the QUADDS-QP2 drug-eluting stent compared with the control bare stents. *J Am Coll Cardiol* 39:59A
- Grube E, Silber S, Hauptmann KE et al (2003) TAXUS I: six- and twelve-months results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 107:38–42
- Grüntzig A (1978) Transluminal dilatation of coronary artery stenoses. *Lancet* 1:263
- Hamm CW, Reimers J, Ischinger T et al (1994) A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease (GABI). *N Engl J Med* 331:1037–1043
- Hamm CW, Senges J für das Cypher-Stent-Register (2003) Erste Ergebnisse des deutschen Drug-eluting Stent Registers. *ZfK* 92(Suppl 1):I/1
- Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ et al (1998) Long-term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary artery bypass grafting. *Lancet* 352:1419–1425
- Holmes DR, Leon MB, Moses JW et al (2003) One-year follow-up of the SIRIUS study: a randomized study with the sirolimus-eluting Bx Velocity stent in the treatment of patients with de-novo native coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 41:32A
- Ip J, Fuster V, Israel D et al (1991) The role of platelets, thrombin and hyperplasia in restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 17:77B–88B

30. Kiemeneij F, Serruys PW, Macaya C et al (2001) Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: 5-year clinical follow-up of BENESTENT-I trial *J Am Coll Cardiol* 37:1598-1600
31. Köster R, Hamm CW, Seabra-Gomes R et al (1999) Laser angioplasty of restenosed coronary stents. Results of a multicenter surveillance trial (LARS). *J Am Coll Cardiol* 34:25-32
32. Kuntz RE (1999) Importance of considering atherosclerosis progression when choosing a coronary revascularization strategy: the Diabetes-Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Dilemma. *Circulation* 99:847-851
33. Lafont A, Libby P (1998) The smooth muscle cell: sinner or saint in restenosis and the acute coronary syndromes? *J Am Coll Cardiol* 32:283-285
34. Leon MB, Holmes DR, Simonton C et al (2003) The impact of sirolimus-eluting stents in diabetics: results from the SIRIUS trial. *J Am Coll Cardiol* 41:54A
35. Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P et al (1996) Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: 1 year clinical follow-up of BENESTENT Trial. *J Am Coll Cardiol* 27:255-261
36. Marx SO, Jayaraman T, Go LO, Marks AR (1995) Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 76:412-417
37. Matter CM, Kurz DJ, Wendt S (2002) Tacrolimus (FK506), but not Sirolimus (Rapamycin) targets human vascular smooth muscle cells (VSMC), but spares endothelial cells (EC)-implications for drug-eluting stents. *Circulation* 106:II-356-357
38. Mehran R, Mintz GS, Popma JJ et al (1996) Mechanisms and results of balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 78:618-622
39. Meier B (1988) Restenosis after coronary angioplasty: review of the literature. *Eur Heart J (Suppl C)*:9:1-6
40. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al (2002) A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. The RAVEL trial. *N Engl J Med* 346:1773-1780
41. Morice MC, Serruys PW, Constantini C et al (2003) Two-year follow-up of the RAVEL study: a randomized study with the sirolimus-eluting Bx Velocity stent in the treatment of patients with de-novo native coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 41:32A
42. Moses JW, Kereiakes D, Williams DO et al (2003) Should sirolimus-eluting stents be the new standard for left anterior descending therapy? A SIRIUS substudy. *J Am Coll Cardiol* 41:73A
43. Moussa I, Di Mario C, Di Francesco L et al (1996) Subacute stent thrombosis and the anticoagulation controversy: changes in drug therapy, operator technique, and the impact of intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 78:13-17
44. O'Neill WW, Midei MG, Cox DA (2003) The DELIVER trial: a randomized comparison of paclitaxel-coated versus metallic stents for treatment of coronary lesions. Late breaking clinical trials in interventional cardiology II. *Am Coll Cardiol* 52nd Ann Sci Sess; 03/03, Chicago
45. 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
46. Reeder GS, Krishan I, Nobrega FT et al (1984) Is percutaneous transluminal coronary angioplasty less expensive than bypass surgery? *N Engl J Med* 311:1157-1162
47. Regar E, Serruys PW, Bode C et al (2002) Angiographic findings of the multicenter randomized study with sirolimus-eluting Bx Velocity balloon-expandable stent (RAVEL). *Circulation* 106:1949-1956
48. Reifart N, Vandormael M, Krajcar M et al (1997) Randomized comparison of angioplasty of complex coronary lesions at a single-center. Excimer laser, rotational atherectomy, and balloon angioplasty comparison (ER-BAC) study. *Circulation* 96:91-98
49. Reilly JP, Grise MA, Mehran R et al (2001) SCRIPPS II: a pilot trial of localized radiation therapy (brachytherapy) to inhibit restenosis after stenting. *Circulation* 104:II-546
50. RITA Trial Participants (1993) Coronary angioplasty vs coronary artery bypass surgery: the randomized intervention treatment of angina (RITA) trial. *Lancet* 341:573-580
51. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J et al (2001) Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting vs coronary bypass surgery in patients with multiple-vessel disease (ERACI II): 30 days and one-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 37:51-58
52. Ross R, Masuda J, Raines EW (1990) Cellular interactions, growth factors, and smooth muscle proliferation in atherogenesis. *Ann NY Acad Sci* 598:102-112
53. Ross R (1999) Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115-126
54. Roubin GS, King III SB, Douglas JS Jr (1987) Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Emory University Hospital experience. *Am J Cardiol* 60:39B-43B
55. Saia F, Lemos PA, Degertekin M et al (2003) Sirolimus-eluting stents for treatment of in-stent restenosis in the real world: preliminary results from the rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol* 41:53A
56. Savage MP, Douglas JS, Fischman DL et al (1997) for the saphenous vein de novo trial (SAVED) Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 337:740-747
57. Schampaert E, Reeves F, Traboulsi MD et al for C-SIRIUS The Canadian multicenter, randomized, double-blind study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: C-SIRIUS (2003). Late breaking clinical trials III. *Am Coll Cardiol* 52nd Ann Sci Sess; 04/03, Chicago
58. Schofer, Schlüter M et al for the E-SIRIUS investigators (2003) E-SIRIUS: 8-month efficacy results. Symposium "Enter the drug-eluting stent revolution II: a clinical appraisal." 03/03 Chicago
59. Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ et al (1988) Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. *Circulation* 77:361-371
60. Serruys PW, de Jaegere PPT et al for the BENESTENT Study Group (1994) A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 331:489-495
61. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H et al (1998) Randomized comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT II). *Lancet* 352:673-681
62. Serruys PW (2002) ARTS I-the rapamycin eluting stent; ARTS II-the rosy prophecy. *Eur Heart J* 23:757-759
63. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V et al (1987) Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 316:701-706

64. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A et al (2001) Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 103:192–195
65. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A et al (2001) Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 104:2007–2011
66. Spanos V, Stankovic G, Airolidi F et al (2003) Use of the sirolimus drug-eluting stent for the real world coronary lesions. The Milan experience: results of the first 400 lesions. *J Am Coll Cardiol* 41:13A
67. Tanabe K, Lemos PA, Lee C et al (2003) The impact of sirolimus-eluting stents on the outcome of patients with bifurcation lesions. *J Am Coll Cardiol* 41:12A
68. Tanabe K, Serruys PW, Grube E et al (2003) TAXUS III trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 107:559–564
69. The BARI Investigators (1997) Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. The bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 96:1761–1769
70. The writing group for the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) investigators (1997) 5-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease. A multicenter randomized trial. *JAMA* 277:715–721
71. Teirstein PS, Massullo V, Jani S et al (2000) Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiotherapy. Results of a randomized clinical trial (SCRIPPS). *Circulation* 101:360–365
72. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA et al for the CAVEAT Study Group (1993) A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 329:221–227
73. Van Belle E, Périé M, Braune D et al (2002) Effects of coronary stenting on vessel patency and long-term clinical outcome after percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 40:410–417
74. Waksman R, White L, Chan RC et al (200) Intracoronary γ -radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis: Washington radiation for in-stent restenosis trial (WRIST). *Circulation* 101:2165–2171