

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

Medikamente freisetzende Koronarstents (DES) und Medikamente freisetzende Ballonkatheter (DEB): Aktualisierung des Positionspapiers der DGK

Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie
M. Borggrefe, M. Böhm, J. Brachmann, H.-R. Figulla, G. Hasenfuß, A. Osterspey, K. Rybak, U. Sechtem, S. Silber
außerdem H. M. Hoffmeister, E. Fleck

Prof. Dr. med. Sigmund Silber (✉)
F.A.C.C., F.E.S.C.
Kardiologische Praxis und Praxisklinik
Akademische Lehrpraxis der Ludwig-Maximilians-Universität
Am Isarkanal 36
81379 München
Tel: +49-89/742-151 30
E-Mail: sigmund@silber.com

Prof. Dr. med. Martin Borggrefe, Mannheim

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Hans Martin Hoffmeister, Solingen

Prof. Dr. med. Rainer Dietz, Berlin

Prof. Dr. med. Georg Ertl, Würzburg

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Gerd Heusch, Essen

A Einleitung

Medikamente freisetzende Koronarstents (Drug-eluting Stents, DES) sind eine medizinische Innovation, da sie aufgrund ihrer signifikanten Reduktion notwendiger erneuter Folgeeingriffe und somit durch Verminderung der erforderlichen Krankenhausaufenthalte die Lebensqualität der Patienten verbessern. Aber nicht alle DES sind gleichermaßen effektiv und sicher, für DES gibt es keinen „Klasseneffekt“. Eine CE-Zulassung allein bedeutet weder Wirksamkeit noch Sicherheit. Aufgrund dieser Ausgangssituation hat die DGK im August 2007 erstmals ein Positionspapier zur Frage der Wirksamkeit und Sicherheit sowie zur unterschiedlichen Evidenz für die Effektivität der einzelnen DES veröffentlicht [1]. Das Positionspapier umfasste eine evidenzbasierte Analyse von 71 randomisierten Studien an 28 984 Patienten. Zwischenzeitlich sind 23 weitere randomisierte Studien hinzugekommen (Tabelle 1). Einige DES sind nicht mehr erhältlich und 3 weitere DES sind neu CE-zertifiziert worden (Endeavor Resolute, BioMatrix und Nobori), sodass nach einem Jahr eine Aktualisierung des Positionspapiers notwendig erscheint. Ziel dieses Updates ist es, den aktuellen Stand des Wissens über die DES zu ergänzen. Ferner wurde eine erste Analyse von Medikamenten freisetzenden Ballonkathetern (DEB) vorgenommen.

B Methodik

1. Studienauswahl

Die vorliegende Aktualisierung ist im Zusammenhang mit dem Positionspapier von 2007 zu sehen. Es werden hier nur die neu hinzugekommenen Studien aufgeführt. Wie im ursprünglichen Positionspapier

Tabelle 1 Im DES-Positionspapier 2007 analysierte randomisierte Studien und Aufschlüsselung der zwischenzeitlich veröffentlichten, zusätzlichen 23 randomisierten Studien an 7837 Patienten: 20 Studien an 7598 Patienten mit Medikamenten freisetzenden Koronarstents (DES) und 3 Studien an 239 Patienten mit Medikamenten freisetzenden Ballonkathetern (DEB). Somit basieren die aktuellen Empfehlungen des DGK auf 94 randomisierten Studien an 36821 Patienten

	Positionspapier 2007	Vorliegende Aktualisierung	Gesamt
Gesamtanzahl der Patienten	28984	7837	36821
Gesamtanzahl der randomisierten Studien	71	23	94
Studien bei überwiegend stabiler KHK mit de-novo-Stenosen	54 (36 BMS vs DES, 18 DES vs DES)	15 (5 BMS vs DES, 10 DES vs DES)	69
Studien bei Bifurkationsstenosen	3	3	6
Studien bei (BMS) In-Stent-Restenosen	4	4 (1 DES, 3 DEB)	8
Studien bei STEMI	10	1	11

beschränkt sich die vorliegende Analyse vorwiegend auf die randomisierten, kontrollierten Studien. Die Literatursuche erfolgte über Medline. Ferner wurden Hot-Line-Vorträge im Rahmen der großen kardiologischen Kongresse (bis einschließlich EuroPCR, Barcelona, Mai 2008) mit einbezogen.

2. Beurteilung der Evidenz

Die unterschiedlichen methodischen Ansätze zur Beurteilung der Evidenz aus randomisierten Studien (entweder die Evidenzgrade A, B, C oder der „Evidence-Based-Medicine Score“) wurden im Positionspapier 2007 ausführlich erklärt und diskutiert [1–3]. Im Wesentlichen haben wir besonderen Wert auf randomisierte Studien mit einem primären klinischen Endpunkt gelegt, da nur diese eine ausreichende statistische Aussagekraft („Power“) für den Beweis einer klinischen Wirksamkeit aufweisen. In randomisierten Studien ist es üblich, die „Power“ (und somit die erforderliche Patientenzahl) für den primären Endpunkt zu berechnen. Ist der gewählte primäre Endpunkt ein Surrogatparameter (z. B. angiographische Messwerte oder IVUS-Parameter), so sind Rückschlüsse auf den klinischen Verlauf statistisch ungenügend („underpowered“, auch wenn sich eine Signifikanz ($p < 0,05$) errechnen lässt).

Hieraus ergeben sich folgende Evidenzgrade für die Empfehlung eines DES:

Hohe Evidenz für einen DES:

Mindestens eine randomisierte Studie mit einem primären klinischen Endpunkt, der erreicht wurde.

Mittlere Evidenz für einen DES:

Mindestens eine randomisierte Studie mit einem primären Surrogatendpunkt, der erreicht wurde.

Weitere Voraussetzungen für die Empfehlung eines DES (oder DEB) sind seine CE-Zulassung und seine kommerzielle Verfügbarkeit in Deutschland. DES (oder DEB) mit randomisierten Studien, die ihren primären Endpunkt (klinisch oder Surrogat) nicht erreichten, werden – unabhängig vom Vorliegen einer CE-Zulassung – nicht empfohlen; auch reichen Register allein (ohne Vorliegen randomisierter Studien) für eine Empfehlung nicht aus.

3. Parameter der Wirksamkeit und Sicherheit

Die breite Palette der Parameter für Wirksamkeit und Sicherheit (die zum Teil auch ineinander greifen können) wurde ausführlich im Positionspapier 2007 dargestellt [1]. Als wichtigster klinischer Parameter der Wirksamkeit wurde die „Target Vessel Revascularization“ (TVR) angesehen, da sie die tatsächliche klinisch indizierte Notwendigkeit einer erneuten Revascularisation (Re-PCI oder Bypassoperation) wiedergibt – und zwar in Bezug auf das gesamte behandelte Gefäßgebiet und nicht nur auf die behandelte Stenose. Als wichtigster Surrogatparameter ist der angiographisch bestimmte In-Stent Late Loss zu werten, da er gut reproduzierbar und unabhängig vom Gefäßdurchmesser ein Maß für die Intimahyperplasie darstellt. Der Stellenwert des Late Loss wird kontrovers diskutiert [4, 5]. Außerdem bildet der Late Loss nur einen „Schnappschuss“ ab (meist nach 6–9 Monaten), der keine Rückschlüsse auf die Langzeitwirkung erlaubt [6, 7]. Eine spätere Nachbeobachtung des Late Loss würde eine oder mehrere erneute Herzkatheteruntersuchungen und somit erneute Genehmigungen durch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) erforderlich machen. Die kürzlich postulierte Korrelation zwischen Late Loss und TVR [8] kann vorgetäuscht sein, da in vielen randomisierten Studien mit primärem klinischen Endpunkt eine erneute PCI (TVR) allein durch das angiographische Bild bei der per Protokoll routinemäßigen Nachangiographie ausgelöst sein kann, auch bei fehlender Angina pectoris oder keinem objektiven Ischämienachweis. Diese Patienten wären ohne routinemäßige Nachangiographie nicht erneut dilatiert worden. Daher sollte eine „ideale“ randomisierte Studie mit primärem klinischen Endpunkt am besten keine routinemäßige Nachangiographie beinhalten – oder die Nachangiographie (bei allen oder bei einem Teil der Patienten) darf erst 4 Wochen nach der definitiven Beurteilung des primären klinischen Endpunktes erfolgen (wie z. B. in der COSTAR-II- [9, 10] oder in der RESOLUTE-III-Studie [11]).

Die in der vorliegenden Analyse wichtigsten Parameter für die Beurteilung der Sicherheit sind Gesamtmortalität, Myokardinfarkt und Stentthrombose. Eine Definition dieser Parameter und ihre ausführliche Diskussion wurde bereits im Positionspapier 2007 dargestellt [1].

C Ergebnisse

Insgesamt wurden 23 zusätzliche randomisierte Studien an 7837 Patienten analysiert (Tab. 1). Hiervon waren 20 Wirksamkeitsstudien; 3 Studien dienten dem Vergleich verschiedener Implantationsstrategien bei Bifurkationsstenosen. Unverändert liegen randomisierte aussagekräftige Sicherheitsstudien, d.h. mit einem Sicherheitsparameter als primärem Endpunkt, bislang nicht vor. Aus diesem Grunde wird auch in der vorliegenden Analyse zur Beurteilung der Sicherheit auf Meta-Analysen zurückgegriffen.

1. Wirksamkeit

a Überwiegend stabile KHK – De-novo-Stenosen in Nativgefäßen

DES im Vergleich zu unbeschichteten Stents:

In Tab. 2 sind die 5 zusätzlichen randomisierten Studien (1143 Patienten) aufgeführt, in denen ein DES im Vergleich zu einem unbeschichteten Stent („Bare Metal Stent“, BMS) – meist von gleicher Bauart – hinsichtlich der Wirksamkeit untersucht wurde: CHREDIT [12], DESSERT [13], EUROSTAR-II [14], PAINT [15] und RIGA-LM [16].

Vergleich zweier oder mehrerer DES untereinander:

In Tab. 3 sind die 10 zusätzlichen randomisierten Studien (4762 Patienten) aufgeführt, in denen ein DES im Vergleich zu einem oder mehreren anderen DES hinsichtlich der Wirksamkeit untersucht wurde: ABSOLUTE [17], CHINA-2 [18], ENDEAVOR-IV [19], GENESIS [20], ISAR-TEST-3 [21], LABEM [22], NOBORI-I Phase-2 [23], PISA-LAD [24], RAPPAC [25] und ZOMAXX-II [26].

Tabelle 2 Neuere randomisierte, kontrollierte Studien, in denen die Wirksamkeit eines DES im Vergleich zu einem unbeschichteten Kontrollstent an Patienten mit überwiegend stabiler KHK und de-novo-Koronarstenosen geprüft wurde. Dementsprechend waren die Studien grundsätzlich als Überlegenheits-Studien („Superiority Design“) angelegt. Von diesen Studien hatten die meisten keinen primären klinischen Endpunkt. In CHREDIT war eine Mehrgefäßerkrankung mit erforderlicher Mehrgefäß-PCI Einschlusskriterium (RR=relative Risikoreduktion durch ausschließlichen Einsatz des DES). In DESSERT wurden nur Patienten mit Diabetes mellitus aufgenommen (s. auch Tab. 7). PAINT verglich 2 verschiedene DES zum baugleichen BMS. In RIGA wurden Patienten mit ungeschützter Hauptstammstenose (LM=left main) untersucht. Diese Tabelle ergänzt die Tab. 3 des Positionspapiers 2007

Studie	Design	Stent-plattform	Wirksubstanz/Träger	Primärer Endpunkt	Parameter des primären Endpunkts	Zeitpunkt des primären Endpunkts	Patientenanzahl Kontrolle/DES	Mittlerer Gefäßdurchmesser Kontrolle/DES [mm]	Mittlere Stenosenlänge Kontrolle/DES [mm]	In-Stent Late loss Kontrolle/DES [mm]	In-Segment-Restenose Kontrolle/DES [%]	TVR Kontrolle/DES [%]	Ergebnis des primären Endpunkts Kontrolle/DES	Primärer Endpunkt erreicht
CHREDIT	unklar	Taxus vs Driver +Taxus	Paclitaxel/Translute	klinisch	Kosten-effektivität als MACE	1 und 2 Jahre	134/133	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	RR: 1 Jahr: 0,32* 2 Jahre: 0,37*	k.A.
DESSERT	überlegen	Bx-Velocity/Cypher	Sirolimus/Polymer	Surrogat	In-Stent-LL	8 Mo	75/75	2,67/2,65	15,1/14,7	0,96/0,14*	47,7/6,0*	30/7,4* (12 Mo)	0,96/0,14*	ja
EUROSTAR-II	überlegen	Unistar/CoStar	Paclitaxel/PLGA	Surrogat	In-Segment-RR	8 Mo	151/152	2,73/2,74	15,2/15,1	0,81/0,41*	30,3/17,6*	29,1/17,8*	30,3/17,6*	ja
PAINT	überlegen	Matrix	2 DES: Paclitaxel; Supralimus-Sirolimus	Surrogat	In-Stent-LL	9 Mo	99/113; 108	2,70/2,71; 2,72	12,4/12,7; 12,2	0,9/0,54*; 0,32*	25,5/8,7*; 4,2*	12,7/4,5*; 4,6*	0,9/0,54*; 0,32*	ja
RIGA-LM	überlegen	Express/Taxus	Paclitaxel/Translute	Surrogat	IVUS-Volumen-obstruktion [%]	6 Mo	50/53	3,13/3,38	11,5/11,6	0,60/0,22*	22/6*	16,0/2,0* ^a	25,2/16,6*	k.A.

^a angegeben ist der Wert für die TLR, da TVR nicht publiziert

*p < 0,05

Tabelle 3 Neuere randomisierte, kontrollierte Studien, in denen die Wirksamkeit eines DES im Vergleich zu einem oder mehreren anderen DES an Patienten mit überwiegend stabiler KHK und de-Novo-Koronarstenosen geprüft wurde. Dementsprechend waren die meisten Studien als Äquivalenzstudien bzw. Nichtunterlegenheitsstudien („Noninferiority Design“) geplant. ABSOLUTE, GENESIS und ISAR-TEST-3 verglichen 3 DES untereinander. Lediglich ENDEAVOR-IV und ZOMAXX-II waren als Studien mit einem primären klinischen Endpunkt und dementsprechend hohen Patientenzahlen konzipiert. Da der CoStar-Stent noch während der laufenden Studie vom Markt genommen wurde, konnten in ABSOLUTE nur 359 der ursprünglich geplanten 1500 Patienten eingeschlossen werden. GENESIS wurde in Anbetracht der hier aufgeführten Zwischenauswertung noch vor Erreichen der geplanten Aufnahme von 375 Patienten abgebrochen. Auch ZOMAXX-II wurde (nicht aus Sicherheitsgründen) noch vor der geplanten Aufnahme von 1670 Patienten vorzeitig beendet. Im Unterschied zur Phase 1 der NOBORI-I- Studie, die den Vergleich zum Taxus-Express²-Stent untersuchte (siehe Positionspapier 2007), prüfte die hier aufgeführte Phase 2 der NOBORI-I-Studie die Äquivalenz zum Taxus-Liberté-Stent. Diese Tabelle ergänzt die Tab. 4 des Positionspapiers 2007

Studie	Design	DES-1	DES-2	Primärer Endpunkt	Parameter des primären Endpunkts	Zeitpunkt des primären Endpunkts	Patientenzahl DES-1/DES-2	Mittlerer Gefäßdurchmesser DES-1/DES-2 [mm]	Mittlere Stenosenlänge DES-1/DES-2 [mm]	In-Stent-Loss DES-1/DES-2 [%]	In-Segment-Restenose DES-1/DES-2 [%]	TVR DES-1/DES-2 [%]	Ergebnis des primären Endpunkts DES-1/DES-2	Primärer Endpunkt erreicht
ABSOLUTE	k.A.	3 DES: Cypher/Taxus/CoStar		Klinisch	TLR	6 Mo	120/119/120	2,74/2,67/2,62	26,9/29,1/28,4 (Stentlängen)	k.A.	k.A.	5,0/5,9/14,2 ^a	5,0/5,9/14,2 ^a	entfällt
CHINA-2	k.A.	Cypher	Taxus	k.A.	k.A.	(6–8 Mo)	210/206	3,15/3,18	18,7/19,3	0,09/0,13	7,1/9,6	4,5/5,6	entfällt	entfällt
ENDEAVOR-IV	nicht unterlegen	Taxus	Endeavor	Klinisch	TVF	9 Mo	775/773	2,70/2,73	13,8/13,4	0,42/0,67*	10,4/15,3	4,9/5,4	7,2/6,6	ja
GENESIS	nicht unterlegen	3 DES: CoStar (Paclitaxel)/ Symbio (Pimecrolimus + Paclitaxel)/ Corio (Pimecrolimus)		Surrogat	In-Stent-LL	6 Mo	49/97/100	2,8/2,9/2,8	14,4/13,8/14,9	0,58/0,96/1,4	7,1/24,2/51,6	2,0/14,4/35,0	0,58/0,96/1,4	nein
ISAR-TEST-3	nicht unterlegen	3 DES (alle Sirolimus): BioPoly-DES/Cypher/PolyFree-DES		Surrogat	In-Stent-LL	6–8 Mo	202/202/201	2,74/2,75/2,75	13,9/14,6/14,3	0,17/0,23/0,47*	9,0/10,8/16,9	5,9/7,9/12,9 ^a	0,17/0,23/0,47*	(ja)
LABEM	k.A.	Cypher	Taxus	Surrogat	IVUS-Neointimahyperplasy [mm ³]	6 Mo	37/33	3,25/3,32	15,5/16,2	0,21/0,42	5,4/9,1	1,0/2,0	4,1/17,4*	entfällt
NOBORI-I Phase 2	nicht unterlegen	S-Stent/ Nobori (Biolimus A9)	Taxus-Liberté	Surrogat	In-Stent-LL	9 Mo	153/90	2,7/2,7	10,6/10,8	0,11/0,32*	0,7/6,2*	3,3/7,7	0,11/0,32*	ja
PISA-LAD	überlegen	Cypher	Taxus	Surrogat	IVUS-Neointimahyperplasy [%]	9 Mo	42/43	2,8/2,9	21,2/20,1	0,16/0,32*	2,4/9,3	2,4/2,3 ^a	7,4/15,4*	ja
RAPPAC	k.A.	Arthos-Paclitaxel	Arthos-Sirolimus	Surrogat	In-Stent-LL	6–8 Mo	45/46	2,73/2,70	12,5/14,1	0,96/0,33*	39,0/12,2	26,7/8,7 ^a *	0,96/0,33*	entfällt
ZOMAXX-II	nicht unterlegen	ZoMaxx (Zotarolimus)	Taxus	Klinisch	TVR	9 Mo	557/542	2,73/2,74	14,8/14,3	0,52/0,41*	7,8/7,9	6,8/4,2	6,8/4,2	nein

^a angegeben ist der Wert für die TLR, da TVR nicht publiziert
* p < 0,05

b Überwiegend stabile KHK – In-Stent-Restenosen in Nativgefäßen

Vier randomisierte Studien prüften den Stellenwert einer lokalen Medikamentenapplikation zur Behandlung von In-Stent-Restenosen unbeschichteter Stents – entweder im Vergleich zur Brachytherapie oder zu einer einfachen Ballonangioplastie bzw. einer Stent-in-Stent-Implantation mit einem DES: In BRADES

[27] war der DES der intrakoronaren Brachytherapie hinsichtlich des IVUS-Surrogatparameters überlegen (Tab. 4). Somit untermauert BRADES die beiden anderen DES-vs.-Brachytherapie-Studien SISR [28] und TAXUS-V ISR [29, 30].

In 3 randomisierten Studien bei 239 Patienten mit In-Stent-Restenosen unbeschichteter Stents wurde ein Paclitaxel freisetzender Ballonkatheter eingesetzt. Es zeigte sich seine Überlegenheit hinsichtlich des

Tabelle 4 Neuere randomisierte Studien zur Anwendung von DES bei In-Stent-Restenose (ISR) bzw. Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI). In BRADES war der Cypher-Stent bei Patienten mit ISR eines unbeschichteten Stents der Brachytherapie überlegen. In DEDICATION war die DES-Gruppe (47% Cypher, 40% Taxus und 13% Endeavor) der BMS-Kontrollgruppe überlegen. Diese Tabelle ergänzt die Tab. 5 (ISR) und 6 (STEMI) des Positionspapiers 2007

Studie	Design	Kontrolle/DES	Primärer Endpunkt	Parameter des primären Endpunkts	Zeitpunkt des primären Endpunkts	Patientenanzahl Kontrolle/DES	Mittlerer Gefäßdurchmesser Kontrolle/DES [mm]	Mittlere Stenosenlänge Kontrolle/DES [mm]	In-Stent-Late-Loss Kontrolle/DES [mm]	In-Segment-Restenose Kontrolle/DES [%]	TVR Kontrolle/DES [%]	Ergebnis des primären Endpunkts	Primärer Endpunkt erreicht
BRADES (bei ISR)	überlegen	Brachy/Cypher	Surrogat	IVUS (Querschnittsfläche in mm ²)	6 Mo	47/44	2,76/2,84	18,0/23,1	0,36/0,14*	25,0/2,0*	25,0/4,1*	0,68/0,13*	ja
DEDICATION DES (bei STEMI)	überlegen	BMS/DES	Surrogat	In-Stent-LL	8 Mo	313/313	3,13/3,11	21,0/22,2 ^b	0,69/0,09*	17,9/6,7*	13,1/5,1 ^{*a}	0,69/0,09*	ja

^a angegeben ist der Wert für die TLR, da TVR nicht publiziert; ^b angegeben ist die Stentlänge, da Stenosenlänge nicht publiziert
* p < 0,05

Tabelle 5 Randomisierte Studien zur Wirksamkeit eines Medikaments freisetzenden Ballonkatheters (Drug-eluting balloon, DEB) bei Patienten mit In-Stent-Restenose eines unbeschichteten Stents. In den beiden PACCOCATH-ISR-Studien diente ein unbeschichteter Ballonkatheter als Kontrolle, so dass diese beiden Studien doppel-blind durchgeführt werden konnten. Alle 3 Studien erreichten jeweils den primären Surrogatendpunkt der angiographischen Überlegenheit im Vergleich zur alleinigen Ballondehnung (PACCOCATH-ISR-I und -II) bzw. der Äquivalenz im Vergleich zum Taxus-Stent (PEPCAD-II-ISR)

Studie	Design	DEB	Wirksubstanz/Träger	Primärer Endpunkt	Parameter des primären Endpunkts	Zeitpunkt des primären Endpunkts	Patientenanzahl Kontrolle/DEB	Mittlerer Gefäßdurchmesser Kontrolle/DEB [mm]	Mittlere Stenosenlänge Kontrolle/DEB [mm]	In-Stent Late Loss Kontrolle/DEB [mm]	In-Segment-Restenose Kontrolle/DEB [%]	TVR Kontrolle/DEB [%]	Ergebnis des primären Endpunktes Kontrolle/DEB	Primärer Endpunkt erreicht
PACCOCATH-ISR-I	überlegen	Paccocath	Paclitaxel/lopromide	Surrogat	In-Segment-LL	6 Mo	26/26	2,95/2,94	18,1/17,9	0,76/0,09*	43/5*	23/0 ^{*a} (2 Jahre)	0,74/0,03*	ja
PACCOCATH-ISR-II	überlegen	Paccocath	Paclitaxel/lopromide	Surrogat	In-Segment-LL	6 Mo	28/28	2,93/2,93	18,9/18,6	0,86/0,19*	58/8*	50/11 ^{*a} (2 Jahre)	0,86/0,18*	ja
PEPCAD-II-ISR	nicht unterlegen, Kontrolle: Taxus	SeQuant Please	Paclitaxel/lopromide	Surrogat	In-Segment-LL	6 Mo	65/66	2,83/2,85	15,4/15,7	0,47/0,19*	20,3/7,0	15,4/6,3 ^a	0,45/0,20*	ja

^a Angegeben ist der Wert für die TLR, da TVR nicht publiziert
* p < 0,05

primären Surrogatendpunktes In-Segment Late Loss: in PACCOCATH-ISR-I [31] und PACCOCATH-II [32] im Vergleich zur einfachen Ballonangioplastie und in PEPCAD-II-ISR [33] im Vergleich zum Taxus-Stent (Tab. 5).

c Akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI)

Neu hinzugekommen ist die DEDICATION-DES-Studie [34], in der Patienten mit STEMI randomisiert entweder einem BMS oder einem DES (47% Cypher, 40% Taxus und 13% Endeavor) zugeordnet wurden. Der Endpunkt des primären Surrogatparameters wurde erreicht (Tab. 4). Somit reiht sich DEDICATION-DES gut in die Gesamtanalyse von DES bei STEMI ein [35].

Spezielle Gefäßinterventionen

Zur PCI von venösen Bypassgefäßen ist die Datenlage für DES im Vergleich zu BMS nach wie vor unklar [36–40].

Bifurkationsstenosen

Die PCI von Bifurkationsstenosen ist unverändert eine technische Herausforderung mit einer Vielzahl unterschiedlicher Strategiemöglichkeiten, z. B. mittels T-Stenting, modifiziertem T-Stenting, V-Stenting, Y-Stenting, „Double-Barrel“, Crush, Reverse Crush oder Culotte-Technik. Das zusätzlich zum Hauptast gleichzeitige Stenting des Seitenastes kann entweder grundsätzlich systematisch (Routine, „Elective“ Stenting) oder nur bei Bedarf (Provisional Side Branch Stenting) erfolgen. Tabelle 6 beschreibt die 3 neuen Studien an 976 Patienten zur PCI-Technik bei Bifurkationsstenosen. Ziel der BBK-Studie [41] war es, die Überlegenheit des systematischen T-Stentings im Vergleich zum T-Stenting bei Bedarf zu dokumentieren. Dies konnte allerdings nicht erreicht werden, da das bedarfsweise T-Stenting zu vergleichbaren angiographischen und klinischen Ergebnissen führte wie das aufwendigere systematische T-Stenting. CACTUS [42] hatte das Ziel, die Überlegenheit des routinemäßigen Crush-Stentings im Vergleich zum bedarfsweisen T-Stenting aufzuzeigen. Das primäre Ziel dieser Studie konnte zwar nicht erreicht werden, bei langen

Seitenaststenosen (über 5 mm) zeigte sich aber ein positiver Trend für das systematische Stenting beider Gefäße. NORDIC-Bif-2 [43] verglich das systematische Stenting beider Bifurkationsgefäße mittels Crush vs. Culotte-Technik. Der primäre klinische Endpunkt war zwischen beiden Techniken nicht unterschiedlich (Tab. 6).

Die Zusammenschau aller 6 bisher erschienenen randomisierten Studien zum Bifurkationsstenting mit DES [SIRIUS-Bif, CORPAL-Bif und NORDIC-Bif-1 (siehe Positionspapier 2007 [1]) sowie BBK, CACTUS und NORDIC-Bif-2 (siehe Tab. 6)] und eines größeren Registers [44] zeigt, dass das Konzept des „Seitenaststentings bei Bedarf“ nach wie vor gilt. Ein routinemäßiges Stenting des Haupt- und Seitengefäßes bietet keine gesicherten Vorteile, es sei denn, dass sich die Stenose eines bedeutenden Seitengefäßes (z. B. $\geq 2,25$ mm) bis weit hinter den Abgang (mehr als 5 mm) erstreckt. Ein Vorteil der einen oder anderen Bifurkationsdoppelstenttechnik konnte nicht bewiesen werden. Zwischen den Cypher- und Taxus-Stents scheint es auch bei Bifurkationsstenosen – unabhängig von der gewählten Stenttechnik – keinen klinischen Unterschied zu geben [45].

Ungeschützte Hauptstammstenosen

Die PCI von ungeschützten Hauptstammstenosen beinhaltet definitionsgemäß ein hohes Interventions-

Tabelle 6 Neuere randomisierte Studien zum Vergleich zweier Implantationstechniken bei Bifurkationsstenosen: Die DES (ausschließlich Cypher-Stents) wurden entweder systematisch sowohl in das Hauptgefäß (HG) als auch in das Seitengefäß (SG) eingesetzt oder nur in das HG mit zusätzlicher Dehnung (ohne geplante Stentimplantation, sog. „Provisional Stenting“) des SG. Für die angiographischen Daten ergeben sich somit 4 Zahlen, jeweils das Datenpaar für das HG und das SG in der HG-plus-SG-Gruppe und das Datenpaar für das HG und das SG in der „nur-HG“- („Provisional“-) Gruppe. In BBK wurde systematisch oder bei Bedarf die T-Stenting-Technik angewandt, in CACTUS stattdessen die Crush-Technik. Im Gegensatz hierzu erfolgte in NORDIC-Bif-2 bei allen Patienten systematisch das Stenting des HG und des SG zum Vergleich der Crush- vs Culotte-Techniken. In der Tabelle entspricht in NORDIC-Bif-2 somit das erste Zahlenpaar der Crush-, das zweite Zahlenpaar der Culotte-Technik. Unklar ist, ob NORDIC-Bif-2 als Überlegenheits- oder Äquivalenzstudie geplant war. Ein klarer Vorteil der einen oder anderen Bifurkationstechnik lässt sich aus diesen Studien nicht ableiten. Nähere Angaben siehe Text. Diese Tabelle ergänzt die Tab. 10 des Positionspapiers 2007

Studie	Design	Primärer Endpunkt	Parameter des primären Endpunkts	Zeitpunkt des primären Endpunkts	Patientenanzahl HG + SG/ HG allein	Mittlerer Gefäßdurchmesser HG + SG/ HG allein [mm]	Mittlere Stenosenlänge HG + SG/ HG allein [mm]	In-Stent-Late-Loss HG + SG/ HG allein [mm]	In-Segment-Restenose HG + SG/ HG allein [%]	TVR HG + SG/ HG allein [%]	Ergebnis des primären Endpunktes HG + SG/ HG allein [%]	Primärer Endpunkt erreicht
BBK	Überlegenheit des systematischen T-Stentings	Surrogat	In-Segment-DS [%] DS des SG	9 Mo	101/101	3,09; 2,38/ 3,08; 2,39	k. A.	k. A.	3,2; 11,5/ 7,3; 7,3	3,0; 7,9/ 6,9; 5,0	23,2/16,8	nein
CACTUS	Überlegenheit der Crush-Technik	Surrogat	In-Segment-RR	6 Mo	177/173	2,85; 2,30/ 2,74*; 2,16*	15,8; 5,9/ 14,7; 5,7	k. A.	4,6; 13,2/ 6,7; 14,7	7,9/7,3	4,6; 13,2/ 6,7; 14,7	nein
NORDIC-Bif-2	k. A. Crush vs Culotte	Klinisch	MACE	6 Mo	209/215	3,1; 2,8/ 3,0; 2,8	k. A.	0,17; 0,21/ 0,12; 0,19	4,7; 9,2/ 2,0; 4,5	k. A.	4,3/3,7	entfällt

* = $p < 0,05$

und Langzeitrisiko. Für die Cypher- und Taxus-Stents gibt es hierzu aus Registerdaten ermutigende [46–53], aber auch kritische [54–57] Ergebnisse, auch im Vergleich zur Bypassoperation. Im kürzlich veröffentlichten MAIN-COMPARE-Register [58] wurden 1102 Patienten nach Stentimplantation (BMS oder DES) 1138 Patienten nach Bypassoperation gegenübergestellt. Hinsichtlich des kombinierten Sicherheitsparameters Tod, Q-Infarkt und Schlaganfall war nach 3 Jahren weder in der Gesamtgruppe (9,2% vs. 9,3%) noch in der Untergruppe mit DES (jeweils 396 Patienten pro Gruppe) mit 11,5% vs. 8% ein signifikanter Unterschied festzustellen. Hinsichtlich der TVR war die Bypassoperation jedoch sowohl der BMS-Implantation (17,5% vs. 1,1%) als auch der DES-Implantation (9,3% vs. 1,6%) signifikant überlegen. Bei allen Limitationen eines Registers mit Adjustierung der unterschiedlichen Ausgangswerte rechtfertigen diese Daten die Durchführung randomisierter Studien zur Behandlung der ungeschützten Hauptstammstenose mit DES im Vergleich zur Bypassoperation [58, 59].

In der kleinen randomisierten LE-MANS-Studie [60] wurden 105 Patienten mit ungeschützten Hauptstammstenosen entweder einer PCI oder einer Bypassoperation zugeführt. Hauptstammstenosen mit einem Referenzdurchmesser von <3,8 mm erhielten DES, bei ≥3,8 mm unbeschichtete Stents. Primärer Endpunkt war eine Änderung der LV-EF von mehr als 5%. Während sich im Laufe eines Jahres die LV-EF nach Bypassoperation nicht änderte (53,7% vs. 54,1%), nahm sie nach PCI signifikant von 53,5% auf 58,0% zu. Nach 2 Jahren waren die MACCE-Raten nicht signifikant unterschiedlich und auch die TVR-Raten vergleichbar. Ergebnisse randomisierter Studien zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von DES im Vergleich zur Bypassoperation mit primärem klinischen Endpunkt liegen noch nicht vor. Hier muss auf die Vorstellung von SYNTAX [61] (Taxus-Stent vs. Bypassoperation bei 1800 Patienten mit Mehrgefäßerkrankung einschließlich 39% ungeschützter Hauptstammstenosen) gewartet werden.

Diabetes mellitus

Bei Patienten mit Diabetes mellitus stellt die PCI eine große Herausforderung dar, da bei Diabetikern nicht nur ein schlechteres Akutergebnis, sondern aufgrund der charakteristischen Stoffwechselsituation auch eine deutlich höhere Restenoserate und damit auch ein signifikant schlechteres Langzeitergebnis im Vergleich zu Nichtdiabetikern zu erwarten ist. Als besonders nachteilig in Bezug auf Tod, Myokardinfarkt und Revaskularisierung erweist sich hier die Untergruppe der Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus (IDDM). Heute werden DES in nicht unbeträchtlichem Ausmaß bei Patienten mit

Tabelle 7 Vergleich der 4 randomisierten Studien mit Diabetes mellitus als Einschlusskriterium. Alle Studien hatten einen primären Surrogat-Endpunkt. Nähere Angaben zu DIABETES, SCORPIUS und ISAR-DIABETES siehe Positionspapier 2007, bzgl. DESSERT siehe auch Tab. 2. Angegeben ist die Target Lesion Revascularization (TLR), da die Target Vessel Revascularization (TVR) in den meisten Studien nicht berichtet wurde

	DESSERT	DIABETES	SCORPIUS	ISAR-DIABETES
Studien-design	Überlegenheit BMS vs Cypher	Überlegenheit BMS vs Cypher	Überlegenheit BMS vs Cypher	Nicht-Überlegenheit Taxus vs Cypher
Patientenanzahl	75/75	80/80	102/98	125/125
Anzahl der Zentren	12	4	16	2
mittlerer Gefäßdurchmesser [mm]	2,67/2,65	2,35/2,33	2,66/2,54	2,75/2,70
mittlere Stenosenlänge [mm]	15,1/14,7	15,3/14,6	11,5/11,2	12,4/13,8
Primärer Endpunkt	In-Stent Late Loss, 8 Monate	In-Segment Late Loss, 9 Monate	In-Segment Late Loss, 8 Monate	In-Segment Late Loss, 6 Monate
Ergebnis des primären Endpunktes [mm]	0,96/0,14*	0,47/0,06*	0,75/0,17*	0,67/0,43*
TLR [%]	30/5,9*	31,3/7,3*	21,1/5,3*	12,0/6,4

*p < 0,05

Diabetes mellitus und koronarer Mehrgefäßerkrankung eingesetzt, umso mehr als im Januar 2008 der Taxus-Liberté-Stent als Erster die CE-Zulassung für Patienten mit Diabetes mellitus erhalten hat.

Randomisierte Studien mit einem primären klinischen Endpunkt und Patienten mit Diabetes mellitus als Einschlusskriterium liegen bislang nicht vor, hier muss auf die Ergebnisse der FREEDOM-Studie gewartet werden [62]. Tabelle 7 vergleicht die bislang publizierten Studien bei Patienten mit Diabetes mellitus als Einschlusskriterium und einem primären Surrogatendpunkt. Alle 4 Studien (DESSERT [13], DIABETES [63], SCORPIUS [64] und ISAR-DIABETES [65]) haben ihren primären Surrogatendpunkt erreicht. Tabelle 8 vergleicht die beiden großen Meta-Analysen für die Cypher- und Taxus-Stents [66]. Für die möglichen Unterschiede beim insulinabhängigen Diabetiker wurden verschiedene pathophysiologische Überlegungen angestellt [67], harte Daten für die klinische Überlegenheit des einen oder anderen DES bei Patienten mit Diabetes mellitus liegen nicht vor [66, 68, 69]. Die Vergleichbarkeit der Cypher- und Taxus-Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus wurde erst kürzlich im STENT-DIABETES-

Tabelle 8 Target Lesion Revascularization- (TLR) Raten nach 12 Monaten bei Patienten mit Diabetes mellitus: Die Cypher-Meta-Analyse umfasst die RAVEL-, SIRIUS-, E- und C-SIRIUS-, DIABETES- und DECODE-Studien an 627 Patienten. Die Taxus-Meta-Analyse erfolgte aus den TAXUS-II-, -IV-, -V- und -VI-Studien an 814 Patienten und in einer späteren Analyse der 4 Jahresdaten unter Hinzunahme von TAXUS-I an 827 Patienten. Die Untergruppenanalyse für Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus (IDDM) erfolgte an 152 Patienten der Cypher-Studien und an 256 Patienten der Taxus-Studien. Nähere Einzelheiten siehe Text

	Cypher-Meta-Analyse		Taxus-Meta-Analyse	
	BMS	Cypher	BMS	Taxus
TLR – alle Diabetiker	24,8%	7,9%*	20,5%	8,0%*
TLR – IDDM	25,9%	13,9%	19,1%	7,5%*

*p < 0,05 für BMS vs. DES

Register [70] mit 1997 Patienten in der Cypher- und 1938 Patienten in der Taxus-Gruppe untermauert: Nach 2 Jahren war die TVR-Rate in der Cypher-Gruppe von 10,6% mit der in der Taxus-Gruppe von 10,7% praktisch identisch. Eine neue Meta-Analyse an über 11 000 Patienten kam zu ähnlichen Ergebnissen für die klinische Gleichwertigkeit von Cypher und Taxus bei Patienten mit Diabetes mellitus [71]. Für die anderen DES reicht die Datenlage bei Patienten mit Diabetes mellitus noch nicht aus.

2. Sicherheit

Die früher kontrovers geführte Diskussion über die Sicherheit der DES wurde im Positionspapier 2007 ausführlich dargestellt und bewertet [1]. Mittlerweile wurde für den Cypher- und Taxus-Stent die Sicherheit durch eine große Meta-Analyse aller verfügbaren randomisierten Studien sowie ergänzend durch Registerdaten weiter untermauert (Tab. 9) [72]: Für diese beiden DES ergab sich hinsichtlich Mortalität und Myokardinfarkt im Vergleich zu den unbeschichteten Stents in den randomisierten Studien ein Trend zur Mortalitätsreduktion, der in den Registern sogar signifikant war (Tab. 9). Ob dies ohne Weiteres auf andere DES übertragbar ist, bleibt offen; zumindest konnte für den Cypher- und den Taxus-Stent eindeutig dokumentiert werden, dass kein erhöhtes Mortalitätsrisiko vorliegt [72]. In diesem Zusammenhang muss daran erinnert werden, dass die In-Stent-Restenose keine benigne Erkrankung ist und in ca. 10% zu einem Myokardinfarkt führen kann [73–76]. Somit wird verständlich, dass eine DES-bedingte Reduktion der In-Stent-Restenose durchaus den Trend zu einer niedrigeren Mortalität erklären kann.

Wie zu erwarten zeigte sich sowohl in den randomisierten Studien als auch in den Registern für die kombinierte Analyse der Cypher- und Taxus-Stents

Tabelle 9 Meta-Analyse von Mortalität, Myokardinfarkt und Target Vessel Revascularization (TVR) für die kombinierten Daten der Cypher- und Taxus-Studien. Die Zahlen beschreiben das relative Risiko nach Implantation eines DES im Vergleich zu einem unbeschichteten Stent (BMS), d.h. eine Zahl unter 1,0 bedeutet einen Vorteil für DES gegenüber BMS. Aus den randomisierten Studien ergibt sich für die DES bezüglich Mortalität (jeglicher Ursache) und Myokardinfarkt ein positiver Trend (nicht signifikante Reduktion um 3% bzw. 6%) und für die TVR ein signifikanter Vorteil von 55%. Aus den Registern konnte für alle 3 klinischen Parameter eine Überlegenheit der DES abgeleitet werden – mit jeweils signifikanter Senkung der Mortalität durch die DES um 20%, der Myokardinfarktrate um 11% und der TVR – auch unter „Real-World“-Bedingungen einschließlich „Off-Label Use“ – um 47%. Die Ergebnisse gelten für einen Beobachtungszeitraum von 3–4 Jahren. Nähere Angaben siehe Text. Diese Tabelle ergänzt die Tab. 14 des Positionspapiers 2007

	Mortalität	Myokardinfarkt	TVR
Randomisierte Studien:	21 Studien 8867 Patienten 0,97	20 Studien 8850 Patienten 0,94	16 Studien 7291 Patienten 0,45*
Register:	28 Studien 161 232 Patienten 0,80*	24 Studien 129 955 Patienten 0,89*	17 Studien 73 819 Patienten 0,53*

*p < 0,05

eine hochsignifikante, nahezu Halbierung der TVR für einen Beobachtungszeitraum von 3–4 Jahren [72] (Tab. 9). Für den Endeavor-Stent ergab eine zusammengefasste Analyse von 1217 Patienten für den Zeitraum von 3 Jahren eine signifikante Reduktion von Herztod und Myokardinfarkt von 6,6% (Driver-Kontrollstent) auf 3,5%; die Gesamtmortalität lag in der Kontrollgruppe bei 4,5% und in der Endeavor-Gruppe bei 3,1% [77].

Stentthrombosen

Heute ist es allgemein üblich, die Angaben zu Stentthrombosen entsprechend den ARC-Kriterien zu standardisieren (weitere Einzelheiten und Definitionen siehe Positionspapier 2007 [1]). Entsprechend dieser Kriterien zeigten die als „definitiv“ oder „wahrscheinlich“ klassifizierten Stentthrombosen über einen Zeitraum von 4 Jahren weder für den Cypher- [78] noch den Taxus- [78] oder Endeavor-Stent (3 Jahre [77]) einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Patienten mit BMS (Tab. 10). In SPIRIT-II lag die 2-Jahres-Rate der nach ARC als „definitiv oder wahrscheinlich“ klassifizierten Stentthrombosen für den Xience V-Stent im Trend mit 0,9% niedriger als die für den Taxus-Stent von 1,4% [79]. Ein ähnlicher Trend zeigte sich für den gleichen Zeitraum gemäß der ARC-Kriterien auch in SPIRIT-III mit 1,3% vs. 1,7% (jeweils nicht signifikant) [80]. Somit ist aus den randomisierten Studien nach allgemein anerkannter ARC-Standardisierung der Kriterien für eine Stentthrombose nicht mit einer im Vergleich zu den BMS erhöhten Stentthromboserate (zumindest für den Cypher-, Taxus-, Endeavor-

Tabelle 10 Häufigkeit des Auftretens einer nach den ARC-Kriterien als definitiv oder wahrscheinlich klassifizierten Stentthrombose für den Zeitraum von 4 (Cypher- und Taxus-Stents) bzw. 3 (Endeavor-Stent) Jahren nach der Stentimplantation. Die Daten für den Cypher-Stent stammen aus einer Meta-Analyse der randomisierten RAVEL-, SIRIUS-, E-SIRIUS- und C-SIRIUS-Studien und die für den Taxus-Stent aus einer Meta-Analyse der randomisierten TAXUS-I-, -II-, -IV- und -V-Studien. Die Angaben für den Endeavor-Stent sind einer Meta-Analyse der ENDEAVOR-I, -II-, -II-CA-, -III-, -IV- und E-PK-Studien entnommen. Da die Meta-Analyse des Endeavor-Stents auch einige Register beinhaltet, sind die Zahlen für BMS vs DES nicht direkt vergleichbar. Zwischen den jeweiligen BMS und DES ergaben sich im Laufe der 3–4 Jahre keine signifikanten Unterschiede. Nähere Angaben siehe Text. Diese Tabelle ergänzt die Tab. 14 des Positionspapiers 2007

Cypher-Stent		Taxus-Stent		Endeavor-Stent	
Unbeschichteter Kontrollstent gleicher Bauart (BMS)	Cypher-DES	Unbeschichteter Kontrollstent gleicher Bauart (BMS)	Taxus-DES	Unbeschichteter Kontrollstent gleicher Bauart (BMS)	Endeavor-DES
1,7% (n=870)	1,5% (n=878)	1,4% (n=1397)	1,8% (n=1400)	1,5% (n=596)	0,7% (n=2132)

vor- oder Xience V-/Promus-Stent) zu rechnen. Dies gilt allerdings nur für die in diese randomisierten Studien eingeschlossenen Patienten.

Das unter Alltagsbedingungen durchgeführte Bern/Rotterdam-Register, in das auch multimorbide Patienten mit komplexen Stenosen eingeschlossen wurden, berichtete an 8146 Patienten eine Rate an angiographisch dokumentierten, also definitiven späten und sehr späten Stentthrombosen von 0,6% pro Jahr [81]. Diese Angaben stimmen sehr gut mit einem kürzlich veröffentlichten Register an 5342 konsekutiven Patienten von 1,8%/3 Jahre überein [82], sind aber höher als die an 8402 Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren erst kürzlich berichteten 0,36% pro Jahr für definitive Stentthrombosen [83]. Im Gegensatz zu einem anderen großen Register [84] hatten diese 3 Register allerdings keine Kontrollgruppe. Für diese Patienten mit überwiegend „Off-Label“-Anwendung [85, 86] bestünde wohl die geeignete Kontrollgruppe aus Patienten nach Bypassoperation, denn vor der DES-Ära wären viele dieser Patienten operiert worden. Solche Daten liegen bislang nicht vor, hier müssen wir vor allem auf die Ergebnisse von SYNTAX [61] (Taxus vs. Bypassoperation bei Mehrgefäßerkrankung einschließlich Hauptstammstenose, 1800 Patienten) und FREEDOM [62] (FDA-zugelassene DES vs. Bypassoperation bei Mehrgefäßerkrankung ohne Hauptstammstenose, ca. 2000 Patienten) warten.

D Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung und Indikationen zum Einsatz von DES

Dauer der Clopidogrelgabe nach DES:

Randomisierte Studien zur optimalen Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung nach DES fehlen nach wie vor [87, 88]. Somit gilt die im Positionspapier 2007 ausgesprochene Empfehlung zur Dauer der zu ASS zusätzlichen Clopidogrelgabe unverändert [1]:

- mindestens 6 Monate: alle Patienten
- 1 Jahr oder länger: individuell, unter Abwägung des Risikos einer Stentthrombose und des Blutungsrisikos

Diese DGK-Empfehlung zur Dauer der zu ASS zusätzlichen Clopidogrelgabe nach DES ist *unabhängig* von der klinischen Situation nach akutem Koronarsyndrom (ACS) zu sehen: So wird in den ESC-Leitlinien (unabhängig von einer Stentimplantation) die duale Thrombozytenaggregationshemmung nach einem ACS ohne Streckenhebung (insbesondere NSTEMI) für 12 Monate empfohlen [89] und nach einem Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) seit Neuestem auch für 12 Monate [90].

Die praktisch-klinische Bedeutung des kürzlich berichteten „Rebound-Effekts“ nach Absetzen von Clopidogrel [91] muss noch weiter untersucht werden: Diese retrospektive Analyse von 3137 Patienten nach akutem Koronarsyndrom ist nicht ohne Weiteres auf Patienten nach DES übertragbar, da für die Untergruppe der Patienten nach PCI (nur 1/3 mit DES) keine Aufschlüsselung der Daten entsprechend der Dauer der Clopidogreltherapie vorliegt. Möglicherweise profitieren insbesondere Diabetiker von einer verlängerten Clopidogrelgabe [92].

Die labormäßige Testung eines vermuteten geringen Ansprechens auf ASS und/oder Clopidogrel kann – außerhalb von Studien – noch nicht als klare klinische Entscheidungshilfe empfohlen werden, hier müssten diese Tests noch weiter klinisch geprüft und standardisiert werden [1, 93]. Unabhängig hiervon können diese Tests ohnehin nicht bei der Entscheidungsfindung, ob ein DES oder ein BMS implantiert werden soll, helfen, da das Risiko einer akuten/subakuten Stentthrombose für beide Stenttypen gleichermaßen besteht [94]. Bei Verdacht auf eine ungenügende Clopidogrelwirkung könnte Ticlopidin als eventuelle Alternative versucht werden [95].

Alle bisherigen klinischen Daten zu Clopidogrel wurden für das zugelassene Clopidogrel-Hydrogensulfat (Iscover® oder Plavix®) erhoben. Im Mai diesen Jahres wurde ein anderes Salz, ein Clopidogrel-Besilat, vom BfArM in Deutschland zugelassen [96]. Clopidogrel ist eine inaktive Substanz, deren aktiver Anteil erst durch eine komplexe mehrstufige Metabolisie-

ring gebildet wird. Nur der aktive Metabolit vermittelt die pharmakologische Wirkung, d.h. die Hemmung der Thrombozytenaggregation. Sicherheit und Wirksamkeit einer Clopidogreltherapie hängen damit entscheidend von der Pharmakokinetik und -dynamik des aktiven Metaboliten ab. Ob die für das Clopidogrel-Hydrogensulfat dokumentierte Verhinderung einer akuten Stentthrombose [97] – und somit eines akuten Herzinfarkts – auch auf ein anderes Salz wie z. B. das Clopidogrel-Besilat übertragen werden kann, ist völlig unbekannt. Somit ist aufgrund fehlender kli-

nischer Daten eine Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit des Clopidogrel-Besilats bei Patienten, insbesondere mit KHK bzw. nach Stentimplantation, nicht möglich.

Ob neuere Thienopyridinderivate dem Clopidogrel überlegen sein werden, bleibt Gegenstand laufender Untersuchungen. Prasugrel scheint einerseits antithrombotisch vorhersagbarer und auch zur Vermeidung einer Stentthrombose wirksamer zu sein als Clopidogrel, andererseits ist aber das erhöhte Blutungsrisiko zu beachten [98–100].

Tabelle 11 CE-zertifizierte und derzeit in Deutschland kommerziell erhältliche DES und ihre Charakteristika. Angegeben sind die Anzahl der vorhandenen randomisierten kontrollierten Wirksamkeitsstudien für den jeweiligen Stent sowie hiervon die Anzahl der randomisierten kontrollierten Studien mit adäquatem primären klinischen Endpunkt. Diese Tabelle ersetzt die Tab. 8 des Positionspapiers 2007

Stent System	Firma	Stentplattform	Trägerbeschichtung	Wirksubstanz	Anzahl der randomisierten Studien	Adäquater primärer klinischer Endpunkt
Apollo	InTek	Jupiter	Biostabiles Polymer (Polysulfon)	Paclitaxel	–	–
BioMatrix	Biosensors/Krauth-Invatec	S-Stent	Polylactid (PLA), bioabbaubares Polymer, abluminal	Biolimus A9	1	–
Coroflex Please	B Braun	Coroflex	Polysulfon-Polymer	Paclitaxel	–	–
Cypher/ Cypher Select/ Cypher Select Plus	Cordis (J&J)	Bx-Velocity/Select	Grundierung: Parylen C Basecoat: Gemisch aus PBMA (Poly-n-butyl-Methacrylat) und PEVA (Polyethylenvinylacetat) Topcoat: PBMA	Sirolimus	42	11
Endeavor/ Endeavor Sprint Endeavor Resolute	Medtronic	Driver (Cobalt-Chrom)	2-Methacryloyloxyethyl-Phosphorylcholin Biolinx	Zotarolimus	3	2
Euca TAX	Eucatech	ST Flex	Basecoat: Glycocalix, bioabbaubares Polymer	Paclitaxel	–	–
LUC-Chopin	Balton	Chopin	Bioabbaubares Polymer	Paclitaxel	–	–
Nobori	Terumo	modifizierter S-Stent	Polylactid (PLA), bioabbaubares Polymer, abluminal	Biolimus A9	1 (2 Phasen)	–
Omega	Globamed	Omega	Glykoproteine und Glykolipide (kein Polymer)	Paclitaxel	–	–
Pico Elite	amg International	ArthosPico (Cobalt-Chrom)/Arthos-Inert	Biostabiles Polymer/Bioabbaubares Polymer	Paclitaxel	2	–
Xience V/ Promus	Abbott/ Boston Scientific	Multi-Link Vision (Cobalt-Chrom)	PVDF-HFP (Poly-Vinyliden-Fluorid-Hexafluoro-Propylen)	Everolimus	3	1
Taxcor	Eurocor	Genius Megaflex	Aminoparylen	Paclitaxel	–	–
Taxus Express ² / Taxus Liberté	Boston Scientific	Express ² / Liberté	Translute: SIBS [Poly (Styren-b-Isobutylen-b-Styren)]	Paclitaxel	34	16
Yukon Choice	Translumina	Yukon/ Yukon Choice	Keine (mikroporös)	wird aufgesprüht (Sirolimus)	2	–

Indikationen für DES:

Hinsichtlich der Indikationen zum Einsatz von DES ergeben sich zum Positionspapier 2007 keine Änderungen [1]: DES sollten nach wie vor bevorzugt bei Patienten mit erhöhtem Restenoserisiko eingesetzt werden. Bei Patienten mit geplanten Operationen oder erhöhter Wahrscheinlichkeit einer geringen Compliance zur verlängerten Clopidogreleinnahme, insbesondere aber bei gleichzeitig strikter Indikation zur Dauerantikoagulation sollten DES mit Zurückhaltung bzw. nicht implantiert werden [1].

E Welche DES können evidenzbasiert empfohlen werden?

Tabelle 11 zeigt die aktuell in Deutschland kommerziell erhältlichen, CE-zertifizierten DES und ihre Charakteristika. Für 7 dieser DES liegen bislang keine randomisierten Studien (auch nicht mit einem Surrogatendpunkt) vor. Wie man sieht, ergeben sich große Unterschiede hinsichtlich der Anzahl und Aussagekraft der für die einzelnen DES durchgeführten randomisierten Studien.

In Tab. 12 sind die 7 derzeit für Deutschland zu empfehlenden DES aufgeführt: Eine hohe Evidenz liegt für die Cypher-, Taxus-, Endeavor- und Xience V-/Promus-Stents vor, da nur diese 4 Stents ihre klinische Wirksamkeit in randomisierten Studien mit einem primären klinischen Endpunkt und adäquater „Power“ belegt haben.

Die endgültigen Ergebnisse von SPIRIT-III sind zwischenzeitlich publiziert [101]: Diese Studie hatte

Tabelle 12 Evidenzbasierte Empfehlungen zur Wahl eines DES. Lediglich für diese 7 der gegenwärtig 15 in Deutschland erhältlichen DES liegen positive randomisierte Studien mit einem adäquaten klinischen oder Surrogat-Endpunkt vor. Diese Tabelle ersetzt die Tab. 9 des Positionspapiers 2007

Hohe Evidenz: Die klinische Wirksamkeit ist in randomisierten Studien mit primärem klinischen Endpunkt dokumentiert:		
Stent	Wirksubstanz	Studie
Cypher (Cordis/J&J)	Sirolimus	SIRIUS
Taxus (Boston Scientific)	Paclitaxel	TAXUS-IV und -V
Endeavor (Medtronic)	Zotarolimus	ENDEAVOR-II und -IV
Xience V / Promus (Abbott / Boston Scientific)	Everolimus	SPIRIT-III
Mittlere Evidenz: Die Wirksamkeit ist in randomisierten Studien mit primärem Surrogat-Endpunkt dokumentiert:		
BioMatrix (Biosensors)	Biolimus A9	STEALTH-I
Nobori (Terumo)	Biolimus A9	NOBORI-I
Yukon (Translumina)	Sirolimus	ISAR-Test

2 „Coprimary Endpoints“, In-Segment Late Loss und ischämiegesteuerter TVF (Target Vessel Failure, definiert als kombinierter klinischer Endpunkt von TVR, Herztod und Myokardinfarkt). Beide Endpunkte mussten erreicht werden, um die Studie als „positiv“ zu bewerten. Somit war die „Power“ von SPIRIT-III an über 1000 Patienten a priori auch auf den klinischen Endpunkt ausgerichtet, der erreicht wurde [101]. Neu hinzugekommen für die Empfehlung auf dem Niveau der „mittleren Evidenz“ sind die beiden Biolimus A9 freisetzenden Stents: Die NOBORI-I-Phase-2-Studie [23] (Nobori-Stent vs. Taxus-Liberté-Stent) ist der Tab. 3 zu entnehmen. Die NOBORI-I-Phase-1-Studie [102] (Nobori-Stent vs. Taxus-Express²-Stent) ist im Positionspapier 2007 beschrieben, ebenso die STEALTH-I-Studie [103] für den BioMatrix-Stent. Die Ergebnisse der LEADERS-Studie (BioMatrix-Stent vs. Cypher-Stent) an 1708 Patienten mit einem primären klinischen Endpunkt (MACE nach 9 Monaten, definiert als Tod, Myokardinfarkt und TLR) werden erwartet.

■ Fazit

Die aktuelle Datenlage zu den DES umfasst derzeit 91 randomisierte Studien an 36.582 Patienten. Im Laufe des letzten Jahres sind mehrere CE-zertifizierte DES vom Markt genommen worden bzw. praktisch nicht mehr erhältlich. Von den derzeit 15 CE-zertifizierten und in Deutschland erhältlichen DES können lediglich 7 evidenzbasiert empfohlen werden, 4 aufgrund von primären klinischen Endpunktstudien und 3 aufgrund von primären Surrogatendpunktstudien (Tab. 12). Während es für den CE-zertifizierten Paclitaxel freisetzenden Ballonkatheter (DEB) noch keine randomisierten Studien gibt [104], liegen für den (noch) nicht CE-zertifizierten Paclitaxel freisetzenden Ballonkatheter 3 randomisierte Studien an 239 Patienten mit primären Surrogatendpunkten ausschließlich bei Patienten mit BMS-In-Stent-Restenosen vor (Tab. 5). Weitere randomisierte Studien mit DEB und primären klinischen Endpunkten sind erforderlich. Um bei erhaltener antiproliferativer Wirkung die Dauer der notwendigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung zumindest auf das Niveau der unbeschichteten Stents zu reduzieren, sind zukünftige Entwicklungen von DES mit neuen Substanzen, modifizierten Freisetzungskinetiken und einer ausschließlich in die Gefäßwand gerichteten Substanzabgabe aus resorbierbaren Polymeren bzw. sich vollständig auflösenden Koronarstents wünschenswert [105–108].

Autorenerklärung Der Erstautor erklärt, von vielen in dieser Arbeit betroffenen Firmen Honorare für Vorträge, Advisory-Board-Aktivitäten und klinische Studien im Rahmen der Forschungsunterstützung zu erhalten. Firmenanteile, Aktien oder Patente etc. liegen nicht vor, sodass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Silber S, Borggrefe M, Böhm M, Hoffmeister HM, Dietz R, Ertl G, Heusch G (2007) Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten freisetzenden Koronarstents (DES): Eine evidenzbasierte Analyse von 71 randomisierten Studien mit 28.984 Patienten. *Der Kardiologe* 1:84–111
2. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W (2005) Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions: the Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26:804–847
3. Silber S (2006) A new and rapid scoring system to assess the scientific evidence from clinical trials. *J Interv Cardiol* 19:485–492
4. Mauri L, Orav EJ, Candia SC, Cutlip DE, Kuntz RE (2005) Robustness of late lumen loss in discriminating drug-eluting stents across variable observational and randomized trials. *Circulation* 112:2833–2839
5. Biondi-Zoccai G, Agostini P, Sheiban I (2008) Last nail in the coffin of late lumen loss? *EuroInterv* 4:29–32
6. Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK, Lee CW, Choi D, Jang Y, Lam R, Weissman NJ, Mintz GS (2003) A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med* 348:1537–1545
7. Park DW, Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Song JM, Han KH, Kang DH, Cheong SS, Song JK, Kim JJ, Weissman NJ, Park SW, Park SJ (2006) Two-year follow-up of the quantitative angiographic and volumetric intravascular ultrasound analysis after nonpolymeric paclitaxel-eluting stent implantation: late “catch-up” phenomenon from ASPECT Study. *J Am Coll Cardiol* 48:2432–2439
8. Pocock SJ, Lansky AJ, Mehran R, Popma JJ, Fahy MP, Na Y, Dangas G, Moses JW, Pucelikova T, Kandzari DE, Ellis SG, Leon MB, Stone GW (2008) Angiographic surrogate end points in drug-eluting stent trials: a systematic evaluation based on individual patient data from 11 randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 51:23–32
9. Wang TY, Hasselblad V, Peterson JL, Wijns W, Parhizgar A, Kereiakes DJ, Krucoff MW (2007) The Cobalt chromium STent with Antiproliferative for Restenosis II (COSTAR II) trial study design: advancing the active-control evaluation of second-generation drug-eluting stents. *Am Heart J* 153:743–748
10. Krucoff MW, Kereiakes DJ, Petersen JL, Mehran R, Hasselblad V, Lansky AJ, Fitzgerald PJ, Garg J, Turco MA, Simonton CA, 3rd, Verheye S, Dubois CL, Gammon R, Batchelor WB, O’Shaughnessy CD, Hermiller JB, Jr., Schofer J, Buchbinder M, Wijns W (2008) A novel bioresorbable polymer paclitaxel-eluting stent for the treatment of single and multivessel coronary disease: primary results of the COSTAR (Cobalt Chromium Stent With Antiproliferative for Restenosis) II study. *J Am Coll Cardiol* 51:1543–1552
11. Silber S (2008) RESOLUTE – Klinisches Studienprogramm: Der nächste logische Schritt. Symposium: DES-Rückschläge und Fortschritte: 74. Jahrestagung der DGK, Mannheim
12. Mancone M, Sardella G, Conti G, Colantonio R, Bisciglia A, Rotolo F, Mujde D, Lucisano L, Fedele F (2007) A prospective, randomized trial of selective versus routine paclitaxel-eluting stent use in patients with multivessel disease: cost-effectiveness analysis at 12 through 24 months (the CHREDIT trial). TCT, Washington, DC, late breaking trials
13. Maresta A, Varani E, Balducelli M, Varbella F, Lettieri C, Uguccioni L, Sangiorgio P, Zoccai GB (2008) Comparison of effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with diabetes mellitus (from the italian multicenter randomized DESSERT Study). *Am J Cardiol* 101:1560–1566
14. Silber S, Behrens S, Dissmann M, Witzenbichler B, Wiemer M, Hoffman S, Slagboom T, Suryapranata H, Chevalier B (2007) EuroSTAR II: prospective, multi-Center, randomized, Study of the CoStarTM paclitaxel-eluting coronary stent system in patients with de novo lesions of native coronary arteries. TCT, Washington, DC, late breaking trials
15. Lemos PA (2008) Percutaneous Intervention with biodegradable-polymer based paclitaxel-eluting, sirolimus-eluting, or bare stents for the treatment of de novo coronary lesions (PAINT). EuroPCR, Barcelona, late breaking trials
16. Erglis A, Narbutė I, Kumsars I, Jegere S, Mintale I, Zakke I, Strazdins U, Saltups A (2007) A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 50:491–497
17. Chieffo A, Romagnoli E, Ferrari A, Airolidi F, Rogacka R, Magni V, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Latib A, Aranzulla TC, Castelli A, Godino C, Colombo A (2007) Randomized comparison between Sirolimus (Cypher)/Sirolimus-analogous (Xience; Promus) vs Paclitaxel (Taxus vs Costar) eluting stents in coronary lesions: a single center experience (the ABSOLUTE trial). TCT, Washington, DC, late breaking trials
18. Han YL, Wang XZ, Jing QM, Wang SL, Ma YY, Luan B (2006) Comparison of Rapamycin and Paclitaxel eluting stent in patients with multi-vessel coronary disease. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 34:123–126
19. Leon M (2007) ENDEAVOR IV: a randomized comparison of a Zotarolimus-eluting stent and a Paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. TCT, Washington, DC, late breaking trials
20. Verheye S (2008) A randomized, multicenter study of the Pimecrolimus-eluting and Paclitaxel-eluting coronary stent system in patients with de novo lesions of the native coronary arteries (the GENESIS trial). ACC, Chicago, late breaking trials
21. Mehilli J, Byrne RA, Wiecek A, Iijima R, Schulz S, Bruskin O, Pache J, Wessely R, Schömig A, Kastrati A (2008) Randomized trial of three Rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. *Eur Heart J* (im Druck)
22. Cervinka P, Costa MA, Angiolillo DJ, Spacek R, Bystron M, Kvasnak M, Veselka J, Nanda H, Futamatsu H, Futamatsu K (2006) Head-to-head comparison between sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in patients with complex coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *Catheter Cardiovasc Interv* 67:846–851

23. Chevalier B, Silber S, Park SJ, Garcia E, Schuler G, Suryapranata H, Koolen J, Hauptmann KE, Wijns W, Morice M-C, Carrie D, van Es GA, Nagai H, Detiege D, Paunovic D, Serruys P (2007) A randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberté Paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: The NOBORI I trial – Phase 2. TCT, Washington, DC, late breaking trials
24. Petronio AS, De Carlo M, Branchitta G, Papini B, Ciabatti N, Gistri R, Cortese B, Gherarducci G, Barsotti A (2007) Randomized comparison of sirolimus and paclitaxel drug-eluting stents for long lesions in the left anterior descending artery: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 49:539–546
25. Wessely R, Kastrati A, Mehili J, Dibra A, Pache J, Schömig A (2007) Randomized trial of rapamycin- and paclitaxel-eluting stents with identical biodegradable polymeric coating and design. *Eur Heart J* 28:2720–2725
26. Gray W, Yeung A (2008) A randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of the ZoMaxxTM drug-eluting coronary stent system compared to the Taxus Express²TM Paclitaxel-eluting coronary stent system in de novo coronary artery lesions (the ZOMAXX II trial). EuroPCR, Barcelona, late breaking trials
27. Schiele F, König A, Rieber J, Leibig M, Sohn HY, Theisen K, Klauss V, Horstkotte D, Wiemer M (2007) Intravascular ultrasound assessment of sirolimus-eluting stent implantation versus beta-irradiation for the treatment of in-stent restenosis. Results of the randomized BRADES trial. ESC Annual Meeting, Vienna
28. Holmes DR, Jr, Teirstein P, Satler L, Sketch M, O'Malley J, Popma JJ, Kuntz RE, Fitzgerald PJ, Wang H, Caramanica E, Cohen SA (2006) Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *JAMA* 295:1264–1273
29. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, Satler L, McGarry T, Turco MA, Kereiakes DJ, Kelley L, Popma JJ, Russell ME (2006) Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA* 295:1253–1263
30. Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, Kent K, McGarry T, Turco MA, Kereiakes DJ, Popma JJ, Friedman M, Koglin J, Stone GW (2008) Two-year clinical outcomes after paclitaxel-eluting stent or brachytherapy treatment for bare metal stent restenosis: the TAXUS V ISR trial. *Eur Heart J* 29:1625–1634
31. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Böhm M, Speck U (2006) Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 355:2113–2124
32. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Böhm M, Speck U (2008) Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol (im Druck)*
33. Unverdorben M (2008) The Paclitaxel-eluting PTCA-balloon catheter in coronary artery disease (PEPCAD II-ISR). ACC, Chicago, late breaking trials
34. Kelbaek H, Thuesen L, Helqvist S, Klovgaard L, Krusell LR, Saunamäki K, Jorgensen E, Engstrom T, Hansen HH, Kalsoft A, Clemmensen P, Terkelsen CJ, Christiansen EH, Botker HE, Ravkilde J, Andersen B, Thuesen HH, Lassen JF (2007) A comparison of drug-eluting (medicine-coated) and bare metal (without medicine) stents in acute myocardial infarction (the DEDICATION study). TCT, Washington, DC, late breaking trials
35. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tierala I, Mehili J, Seyfarth M, Varenne O, Dirksen MT, Percoco G, Varricchio A, Pittl U, Syvanne M, Suttorp MJ, Violini R, Schömig A (2007) Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 28:2706–2713
36. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S, Van den Heuvel P, Convens C, Bruining N, Van den Branden F, Van Langenhove G (2006) Randomized double-blind comparison of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent implantation in diseased saphenous vein grafts: six-month angiographic, intravascular ultrasound, and clinical follow-up of the RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol* 48:2423–2431
37. Vermeersch P, Agostini P, Verheye S, Van den Heuvel P, Convens C, Van den Branden F, Van Langenhove G (2007) Increased late mortality after sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in diseased saphenous vein grafts results from the randomized delayed risc trial. *J Am Coll Cardiol* 50:261–267
38. Gioia G, Benassi A, Mohendra R, Chowdhury K, Masood I, Matthai W (2008) Lack of clinical long-term benefit with the use of a drug eluting stent compared to use of a bare metal stent in saphenous vein grafts. *Catheter Cardiovasc Interv* 72: 13–20
39. Applegate RJ, Sacrinty M, Kutcher M, Santos R, Gandhi S, Little W (2008) Late outcomes of drug-eluting versus bare metal stents in saphenous vein grafts: Propensity score analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 72:7–12
40. Hillegass WB (2008) DES in saphenous bypass grafts: A treatment in vain? *Catheter Cardiovasc Interv* 72:21–22
41. Ferenc M, Büttner HJ, Bestehorn HP, Gick M, Comberg T, Werner K, Allgier J, Minners J, Kienzle RP, Neumann FJ (2007) Bifurcations Bad Krozingen: Systematic versus provisional T-stenting in the treatment of de novo coronary bifurcation lesions using sirolimus-eluting stents. TCT, Washington, DC, late breaking trials
42. Colombo A (2008) Coronary bifurcation application of the crush technique using Sirolimus-eluting stents: 6-month clinical and angiographic results (the CACTUS study). EuroPCR, Barcelona, late breaking trials
43. Gunnes P, Niemela K, Kervinen K, Erglis A, Kumsars I, Lassen JF, Mäng M, Jensen JS, Galløe A, Steigen T, Ravkilde J, Makikallio T, Ylitalo K, Narbutė I, Christiansen E, Krusell L, Stavnes S, Abildgaard U, Hansen PR, Mannsverk J, Trovik T, Thayssen P, Helqvist S, Vikman S, Wiseth R, Aarøe J, Thuesen L (2008) Eight months angiographic follow-up in patients randomized to crush or culotte stenting of coronary artery bifurcation lesions: The nordic bifurcation stent technique study. ACC, Chicago, late breaking trials
44. Tsuchida K, Colombo A, Lefevre T, Oldroyd KG, Guetta V, Guagliumi G, von Scheidt W, Ruzyllo W, Hamm CW, Bressers M, Stoll HP, Wittebols K, Donohoe DJ, Serruys PW (2007) The clinical outcome of percutaneous treatment of bifurcation lesions in multivessel coronary artery disease with the sirolimus-eluting stent: insights from the Arterial Revascularization Therapies Study part II (ARTS II). *Eur Heart J* 28: 433–442

45. Latib A, Cosgrave J, Godino C, Qasim A, Corbett SJ, Tavano D, Morici N, Cristell N, Chieffo A, Carlino M, Montorfano M, Airolidi F, Colombo A (2008) Sirolimus-eluting and Paclitaxel-eluting stents for the treatment of coronary bifurcations. *Am Heart J (im Druck)*
46. Chieffo A, Morici N, Maisano F, Bonizzoni E, Cosgrave J, Montorfano M, Airolidi F, Carlino M, Michev I, Melzi G, Sangiorgi G, Alfieri O, Colombo A (2006) Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation vs bypass surgery for unprotected left main stenosis: a single-center experience. *Circulation* 113:2542–2547
47. Lee MS, Kapoor N, Jamal F, Czer L, Aragon J, Forrester J, Kar S, Dohad S, Kass R, Eigler N, Trento A, Shah PK, Makkar RR (2006) Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 47: 864–870
48. Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C, Ortolani P, Saia F, Savini C, Bacchi-Reggiani L, Gianstefani S, Virzi S, Manara F, Kiros Weldeab M, Marinelli G, Di Bartolomeo R, Branzi A (2006) Comparison between coronary angioplasty and coronary artery bypass surgery for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis (the Bologna Registry). *Am J Cardiol* 98:54–59
49. Park DW, Yun SC, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Choo SJ, Song H, Chung CH, Lee JW, Park SW, Park SJ (2008) Long-term mortality after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation vs coronary artery bypass surgery for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Circulation* 117:2079–2086
50. Meliga E, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, Chieffo A, Biondi-Zoccai G, Maree AO, Cook S, Reardon L, Moretti C, De Servi S, Palacios IF, Windecker S, Colombo A, van Domburg R, Sheiban I, Serruys PW (2008) Longest available clinical outcomes after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: the DELFT (Drug Eluting stent for LeFT main) Registry. *J Am Coll Cardiol* 51:2212–2219
51. Chieffo A, Park SJ, Meliga E, Sheiban I, Lee MS, Latib A, Kim YH, Valgimigli M, Sillano D, Magni V, Zoccai GB, Montorfano M, Airolidi F, Rogacka R, Carlino M, Michev I, Lee CW, Hong MK, Park SW, Moretti C, Bonizzoni E, Sangiorgi GM, Tobis J, Serruys PW, Colombo A (2008) Late and very late stent thrombosis following drug-eluting stent implantation in unprotected left main coronary artery: a multicenter registry. *Eur Heart J (im Druck)*
52. Gao RL, Xu B, Chen JL, Yang YJ, Qiao SB, Li JJ, Qin XW, Yao M, Liu HB, Wu YJ, Yuan JQ, Chen J (2008) Immediate and long-term outcomes of drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: comparison with bare-metal stent implantation. *Am Heart J* 155:553–561
53. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Moretti C, Meliga E, Agostoni P, Valgimigli M, Migliorini A, Antoniucci D, Carrie D, Sangiorgi G, Chieffo A, Colombo A, Price MJ, Teirstein PS, Christiansen EH, Abbate A, Testa L, Gunn JP, Burzotta F, Laudito A, Trevisi GP, Sheiban I (2008) A collaborative systematic review and meta-analysis on 1278 patients undergoing percutaneous drug-eluting stenting for unprotected left main coronary artery disease. *Am Heart J* 155:274–283
54. Palmerini T, Barlocco F, Santarelli A, Bacchi-Reggiani L, Savini C, Baldini E, Alessi L, Ruffini M, Di Credico G, Piovaccari G, Di Bartolomeo R, Marzocchi A, Branzi A, De Servi S (2007) A comparison between coronary artery bypass grafting surgery and drug eluting stent for the treatment of unprotected left main coronary artery disease in elderly patients (aged 75 years). *Eur Heart J* 28:2714–2719
55. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Jones RH (2008) Drug-eluting stents vs coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 358:331–341
56. Kim YH, Dangas GD, Solinas E, Aoki J, Parise H, Kimura M, Franklin-Bond T, Dasgupta NK, Kirtane AJ, Moussa I, Lansky AJ, Collins M, Stone GW, Leon MB, Moses JW, Mehran R (2008) Effectiveness of drug-eluting stent implantation for patients with unprotected left main coronary artery stenosis. *Am J Cardiol* 101:801–806
57. Colombo A (2008) Stenting unprotected left main: the outcome is not always favorable. *Catheter Cardiovasc Interv* 71:539–540
58. Seung KB, Park DW, Kim YH, Lee SW, Lee CW, Hong MK, Park SW, Yun SC, Gwon HC, Jeong MH, Jang Y, Kim HS, Kim PJ, Seong IW, Park HS, Ahn T, Chae IH, Takh SJ, Chung WS, Park SJ (2008) Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 358:1781–1792
59. Wood FO, Saylor EK, Schneider JE, Jobe RL, Mann JT 3rd (2008) Unprotected left main disease managed with drug-eluting stents: long-term outcome of 100 patients with increased surgical risk. *Catheter Cardiovasc Interv* 71:533–538
60. Buszman PE, Kiesz SR, Bochenek A, Peszek-Przybyla E, Szkrobka I, Debinski M, Bialkowska B, Dudek D, Gruszka A, Zurakowski A, Milewski K, Wilczynski M, Rzeszutko L, Buszman P, Szymuszal J, Martin JL, Tendera M (2008) Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol* 51: 538–545
61. Ong AT, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Holmes DR, 2006 Jr, Mack MJ, van den Brand M, Morel MA, van Es GA, Kleijne J, Koglin J, Russell ME (2006) The SYNERGY between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J* 151:1194–1204
62. Farkouh ME, Dangas G, Leon MB, Smith C, Nesto R, Buse JB, Cohen DJ, Mahoney E, Sleeper L, King S, 3rd, Domanski M, McKinlay S, Fuster V (2008) Design of the future revascularization evaluation in patients with diabetes mellitus: optimal management of multivessel disease (FREEDOM) trial. *Am Heart J* 155:215–223
63. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Alfonso E, Hernandez-Antolin R, Goicolea J, Banuelos C, Escaned J, Moreno R, Fernandez C, Fernandez-Aviles F, Macaya C (2005) Randomized comparison of sirolimus-eluting stent vs standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 112:2175–2183
64. Baumgart D, Klaus V, Baer F, Hartmann F, Drexler H, Motz W, Klues H, Hofmann S, Volker W, Pfannebecker T, Stoll HP, Nickenig G (2007) One-year results of the SCORPIUS study: a German multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 50:1627–1634

65. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schühlen H, von Beckerath N, Ulm K, Wessely R, Dirschinger J, Schömig A (2005) Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 353:663–670
66. Silber S, Herdeg C (2008) Drug-eluting Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus: Eine kritische Analyse der aktuellen Datenlage aus randomisierten Studien. *Herz* 33:196–205
67. Patterson C, Mapera S, Li HH, Madamanchi N, Hilliard E, Lineberger R, Herrmann R, Charles P (2006) Comparative effects of paclitaxel and rapamycin on smooth muscle migration and survival: role of AKT-dependent signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:1473–1480
68. Buch AN, Javadi A, Steinberg DH, Roy P, Pinto Slottow TL, Xue Z, Smith K, Suddath WO, Satler LF, Kent KM, Pichard AD, Waksman R (2008) Outcomes after Sirolimus- and Paclitaxel-eluting stent implantation in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 101: 1253–1258
69. Roy P, Bonello L, de Labriolle A, Okabe T, Pinto Slottow TL, Steinberg DH, Torguson R, Smith K, Xue Z, Satler LF, Kent KM, Suddath WO, Pichard AD, Waksman R (2008) Two-year outcome of patients treated with Sirolimus- vs Paclitaxel-eluting stents in an unselected population with coronary artery disease (from the REWARDS registry). *Am J Cardiol* 102: 292–297
70. Stuckey T, Brodie B, Simontong C, Cheek B, Hermiller J, Metzger C, Krainin F, Foster M, Bradshaw B, Nussbaum M, Humphrey A, Laurent S (2008) Late clinical outcomes of paclitaxel and sirolimus-eluting coronary stents in diabetic patients without stemi: results from the stent group. EuroPCR, Barcelona, late breaking trials
71. Mahmud E, Bromberg-Marin G, Palakodeti V, Ang L, Creanga D, Demaria AN (2008) Clinical efficacy of drug-eluting stents in diabetic patients: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 51:2385–2395
72. Kirtane AJ, Stone G (2008) Comprehensive meta-analysis of DES vs BMS randomized trials and registries. ACC, Chicago
73. Walters DL, Harding SA, Walsh CR, Wong P, Pomerantsev E, Jang IK (2002) Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 89: 491–494
74. Nayak AK, Kawamura A, Nesto RW, Davis G, Jarbeau J, Pyne CT, Gossman DE, Piemonte TC, Riskalla N, Chauhan MS (2006) Myocardial infarction as a presentation of clinical in-stent restenosis. *Circ J* 70:1026–1029
75. Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL (2006) Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 151:1260–1264
76. Stone GW, Ellis SG, Colombo A, Dawkins KD, Grube E, Cutlip DE, Friedman M, Baim DS, Koglin J (2007) Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation* 115:2842–2847
77. Mauri L (2008) ENDEAVOR pooled safety analysis in 1217 patients to 3 years. ACC, Chicago
78. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE (2007) Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 356:1020–1029
79. Serruys P (2008) SPIRIT II – A clinical evaluation of the XIENCE™ V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions. Clinical, Angiographic and IVUS 2 year results ACC, Chicago, late breaking trials
80. Stone G (2008) SPIRIT III – A prospective, randomized trial comparing an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: 2-year clinical follow-up. EuroPCR, Barcelona, late breaking trials
81. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Juni P, Sianos G, Hellige G, van Domburg RT, Hess OM, Boersma E, Meier B, Windecker S, Serruys PW (2007) Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 369:667–678
82. Mishkel GJ, Moore AL, Markwell S, Shelton ME (2008) Correlates of late and very late thrombosis of drug eluting stents. *Am Heart J* 156:141–147
83. Pinto Slottow TL, Steinberg DH, Roy PK, Buch AN, Okabe T, Xue Z, Kane-shige K, Torguson R, Lindsay J, Pichard AD, Satler LF, Suddath WO, Kent KM, Waksman R (2008) Observations and outcomes of definite and probable drug-eluting stent thrombosis seen at a single hospital in a four-year period. *Am J Cardiol* 102:298–303
84. Yan BP, Duffy SJ, Clark DJ, Lefkovits J, Warren R, Gurvitch R, Lew R, Sebastian M, Brennan A, Andrianopoulos N, Reid CM, Ajani AE (2008) Rates of stent thrombosis in bare-metal versus drug-eluting stents (from a large Australian multicenter registry). *Am J Cardiol* 101:1716–1722
85. Beohar N, Davidson CJ, Kip KE, Goodreau L, Vlachos HA, Meyers SN, Benzuly KH, Flaherty JD, Ricciardi MJ, Bennett CL, Williams DO (2007) Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA* 297: 1992–2000
86. Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, Williams DO, Vlachos HA, Wilensky RL, Tanguay JF, Holper EM, Abbott JD, Lee JS, Smith C, Anderson WD, Kelsey SE, Kip KE (2008) A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. *N Engl J Med* 358:342–352
87. Rinaldi MJ, Kirtane AJ, Piana RN, Caputo RP, Gordon PC, Lopez JJ, Daurman HL, Ryan TJ, Jr, Kiernan FJ, Cutlip DE, Ho KK, Gibson CM, Murphy SA, Cohen DJ (2008) Clinical, procedural, and pharmacologic correlates of acute and subacute stent thrombosis: results of a multicenter case-control study with 145 thrombosis events. *Am Heart J* 155:654–660
88. Stone G, Ellis SG, Colombo A, Grube E, Dawkins KD, Friedman M, Baim DS (2008) Effect of prolonged thienopyridine use after drug-eluting stent implantation (from the taxus landmark trials data). *Am J Cardiol* (im Druck)
89. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W (2007) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 28:1598–1660
90. Van de Werf F: New ESC Guidelines (2008) Acute coronary syndromes with persistent ST-segment elevation (STEMI). ESC Jahrestagung, München
91. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, Jesse RA, Rumsfeld JS (2008) Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 299:532–539

92. Brar SS, Kim J, Brar SK, Zidegan R, Ree M, Liu IL, Mansukhani P, Aharonian V, Hyett R, Shen AY (2008) Long-term outcomes by clopidogrel duration and stent type in a diabetic population with de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 51: 2220–2227
93. Geisler T, Gawaz M (2008) Resistenz gegenüber Plättchenfunktionshemmern: ein reales klinisches Problem. *Herz* 33:260–268
94. Silber S, Hoffmeister HM, Bode C (2008) Optimale Thrombozytenaggregationshemmung nach koronarer Stentimplantation: Aktueller Stand. *Herz* 33:244–253
95. Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, Percoco G, Catozzi L, Frangione A, Federici F, Ferrari F, Tebaldi M, Lucarelli S, Parrinello G, Ferrari R (2007) Poor responsiveness to clopidogrel: drug-specific or class-effect mechanism? Evidence from a clopidogrel-to-ticlopidine crossover study. *J Am Coll Cardiol* 50:1132–1137
96. Schweizerhall: Clopidogrel in Deutschland (2008) Sofortige Vollziehung der Zulassung gerichtlich angeordnet. <http://www.schweizerhall.com> und <http://www.cimex.ch>, 29. Juli
97. Silber S, Böhm M, Gottwick M, Borggrefe M, Dietz R (2006) Akutes Herzinfarkttrisiko bei mangelnder Clopidogrelgabe nach koronarer Stentimplantation. *Dtsch Arztebl* 103:A2863–A2868
98. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM (2007) Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357:2001–2015
99. Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Antman EM (2008) A perspective on the efficacy and safety of intensive antiplatelet therapy in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38. *Am J Cardiol* 101:1367–1370
100. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, Van de Werf F, Downey WE, Scirica BM, Murphy SA, Antman EM (2008) Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 371:1353–1363
101. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, Farhat N, Mahaffey KW, Cutlip DE, Fitzgerald PJ, Sood P, Su X, Lansky AJ (2008) Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 299: 1903–1913
102. Chevalier B, Serruys PW, Silber S, Garcia E, Suryapranata H, Hauptmann K, Wijns W, Schuler G, Fath-Ordoubadi F, Worthley S, Thuesen L, Meredith I, Bressers M, Nagai H, Pounov D (2007) Randomized comparison of Nobori, biolimus A9-eluting coronary stent with a Taxus, paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the Nobori I trial. *EuroInterv* 2:426–434
103. Grube E, Hauptmann K, Buellesfeld L, Lim V, Abizaid A (2005) Six-month results of a randomized study and efficacy of a Biolimus A9TM eluting stent with a biodegradable polymer coating. *EuroInterv* 1:53–57
104. Fanggiday JC, Stella PR, Guyomi SH, Doevendans PA (2008) Safety and efficacy of drug-eluting balloons in percutaneous treatment of bifurcation lesions: the DEBIUT (drug-eluting balloon in bifurcation Utrecht) registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 71: 629–635
105. Joner M, Nakazawa G, Finn AV, Quee SC, Coleman L, Acampado E, Wilson PS, Skorija K, Cheng Q, Xu X, Gold HK, Kolodgie FD, Virmani R (2008) Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 52:333–342
106. Jabara R, Chronos N, Robinson K (2008) Novel bioabsorbable salicylate-based polymer as a drug-eluting stent coating. *Catheter Cardiovasc Interv* 72:186–194
107. Erbel R, Di Mario C, Bonnier H, de Bruyne B, Eberli FR, Erne P, Haude M, Heublein B, Horrigan MC, Ilesley C, Böse D, Koolen J, Lüscher F, Weissman N, Waksman R (2007) Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial (PROGRESS-AMS). *Lancet* 369:1869–1875
108. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, McGreevy R, Veldhof S (2008) A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet* 371:899–907