

¹Abteilung Kardiologie, Universitätsspital Basel, Schweiz.

Erhöhtes Risiko für Stentthrombosen bei DES?

Christoph Kaiser, Matthias Pfisterer¹

Schlüsselwörter:

Koronare Herzkrankheit · Koronarangioplastie · Medikamentenbeschichteter Stent · Stentthrombose

Herz 2007;32:296–300

DOI 10.1007/s00059-007-3001-4

Zusammenfassung

Im Vergleich zu unbeschichteten Stents („bare-metal stents“ [BMS]) verhindern medikamentenbeschichtete Stents („drug-eluting stents“ [DES]) mit großer Effektivität die Entstehung von Restenosen und damit die Notwendigkeit von Wiedereingriffen am behandelten Gefäß. Die Langzeitmortalität wird durch DES im Vergleich zu BMS weder im positiven noch im negativen Sinne beeinflusst. Späte Stentthrombosen nach Implantation von DES sind selten, aber dennoch

häufiger als nach Implantation von BMS. Die einzige heute zur Verfügung stehende Maßnahme, das Auftreten später Stentthrombosen einzudämmen, ist die Verlängerung der dualen plättchenhemmenden Therapie über 12 Monate. In Zukunft müssen einerseits Patientensubgruppen identifiziert und andererseits verbesserte Stents mit geringerem Risiko zur Entwicklung einer späten Stentthrombose entwickelt werden.

Increased Rate of Stent Thrombosis with DES?

Key Words:

Coronary artery disease · Percutaneous coronary intervention · Drug-eluting stent · Stent thrombosis

Abstract

The success story of drug-eluting stents (DES) with which the “last” problem of coronary stenting seemed to be solved and which led to an unprecedented enthusiasm with which cardiologists embraced this new treatment modality of coronary artery disease was recently challenged by the detection of late stent thromboses leading to myocardial infarction and death many months or even years after stent implantation. The *B*asel *S*tent *K*osten *E*ffektivitäts *T*rial (BASKET) and especially the observational BASKET-Late Thrombotic Events (BASKET-LATE) follow-up study demonstrated that late clinical events related to late DES thrombosis is a real and worrisome complication of DES. In the meantime, these findings have been confirmed by large registry data and meta-analyses of late follow-

ups of prospective trials. This has led to vivid discussions and an urgently organized Food and Drug Administration (FDA) panel meeting which cautioned the use of DES particularly in “off-label” use but warned also to put the risks of late events after DES implantation in relation to the early important benefit of these stents indicating that there is no hint for an excess mortality with DES. The FDA suggested that 12 months of dual antiplatelet therapy should be given to all patients treated with DES as long as they are not at increased risk of bleeding. Further studies are needed to identify patients at risk for late stent thrombosis and patient subgroups with a particularly high benefit after implantation of DES. In addition, new second-generation DES with a decreased risk for late stent thrombosis have to be developed.

Einleitung

Die Koronarangioplastie (PTCA) mit nachfolgender Stentimplantation gilt heute als Therapie der Wahl zur Behandlung hochgradiger Stenosen der Koronararterien bei Patienten mit chronischer koronarer Herzkrankheit sowie zur Wiedereröffnung akut verschlossener Koronargefäße bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt [1]. War die alleinige Ballondilatation noch durch Restenoseraten von annähernd 50% in ihrer Effektivität stark limitiert, konnte das Auftreten von Restenosen durch Implantation von Stents auf < 20% aller Fälle gesenkt werden [1, 2]. Das Auftreten einer Restenose bedeutet für den Patienten erneute Interventionen oder gar die Notwendigkeit einer Bypassoperation und ist im Vergleich zu Pati-

enten ohne Restenose mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet [3, 4]. Nachdem mittels systemischer Verabreichung von Medikamenten das Problem nicht gelöst werden konnte, gelang es mittels intrakoronarer Bestrahlung (Brachytherapie) erstmals, die Rate von In-Stent-Restenosen signifikant zu senken. Als nächster Schritt wurden polymerbeschichtete Stents entwickelt, welche nach Implantation in der Polymerschicht gebundene und antiproliferativ wirkende Medikamente freisetzen („drug-eluting stents“ [DES]). Diese Medikamente, beispielsweise Sirolimus oder Paclitaxel, hemmen in der Gefäßwand die Hyperplasie der glatten Muskelzellen und so die Entwicklung einer Restenose. Erste Studien zeigten, dass durch diese neue Technologie

die Restenoserate von > 20% auf < 10% gesenkt werden kann, und führten dadurch innerhalb weniger Jahre zu einem dramatischen Anstieg des DES-Anteils auf > 80% aller implantierten Stents in den USA sowie in Westeuropa [5–13].

Die Kehrseite: Stentthrombosen

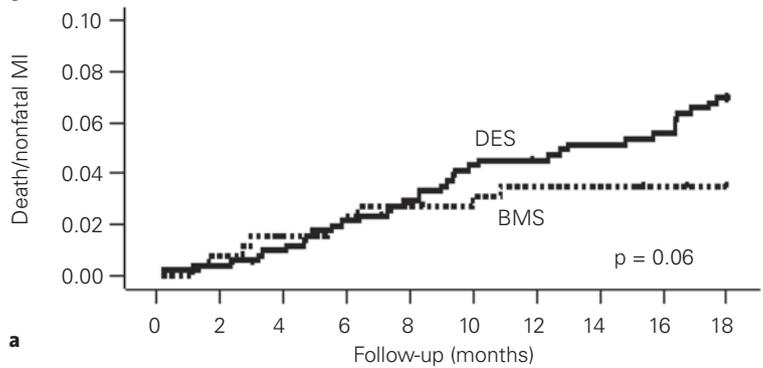
Die Stentthrombose galt bereits in den Anfängen der Stentära als gefürchtete Komplikation mit einer hohen Mortalität und führte beinahe zum Scheitern dieser Technologie. Durch die Einführung neuerer Thrombozytenhemmer, der Tienopyridine, konnte jedoch die Inzidenz der Stentthrombosen bald auf < 1% gesenkt werden [14]. Bei unbeschichteten Stents („bare-metal stents“ [BMS]) treten Stentthrombosen meist in den ersten Tagen nach Implantation auf, späte Stentthrombosen („late stent thrombosis“ [LAST]) nach 4–8 Wochen sind extrem selten [15]. Eine Häufung von LAST wurde erstmals im Zusammenhang mit der Brachytherapie berichtet, wobei hier die verzögerte Reendothelialisierung der Stentstreben als Ursache postuliert wurde [16, 17]. Noch während der ersten Euphorie bezüglich der hervorragenden Effektivität der DES gab es bereits kritische Stimmen, welche, meist basierend auf Autopsiestudien, über Fälle von LAST nach DES-Implantation berichteten [18, 19].

Datenlage

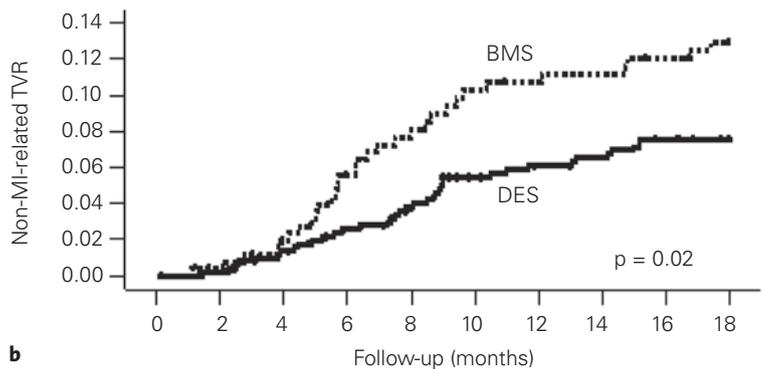
Das Ziel der BASKET-Studie (*B*asel *S*tent *K*osten *E*ffektivitäts *T*rial) [20] war es, die Kosteneffektivität von DES im Vergleich zu BMS bei „real-world“-Patienten zu definieren. Zwischen Mai 2003 und Mai 2004 wurden am Universitätsspital Basel, Schweiz, alle 988 Patienten, welche mittels PTCA und Stentversorgung behandelt wurden, unabhängig von der klinischen Indikation in die Studie eingeschlossen. Die wenigen Ausschlusskriterien waren Patienten mit einem Durchmesser der Zielgefäße ≥ 4 mm, Patienten mit In-Stent-Restenose sowie die Verweigerung der Studienteilnahme. Die Patienten wurden 2 : 1 einer Behandlung mit DES (1 : 1 zu Cypher® [Beschichtung mit Sirolimus] vs. Taxus® [Beschichtung mit Paclitaxel]) oder BMS der dritten Generation (Vision®, Cobalt-Chrom-Stent) zurandomisiert. Die Patienten wurden angewiesen, eine duale plättchenhemmende Therapie mit Acetylsalicylsäure (Aspirin®) und Clopidogrel für 6 Monate beizubehalten und Clopidogrel danach abzusetzen. Nach 6 Monaten zeigte sich, dass die Behandlung mit DES trotz einer signifikanten Reduktion von Wiedereingriffen am behandelten Gefäß („target vessel revascularization“ [TVR]) im Vergleich zu einer Behandlung mit unbeschichteten Stents nicht kosteneffektiv ist (Kosten zur Verhinderung eines klinischen Ereignisses: 18 000 Euro). Die hohen Beschaffungskosten der DES können somit nicht durch die geringeren Kosten aufgrund von weniger kardialen Ereignissen im Verlauf (12,1% [DES] vs. 7,2% [BMS]; $p < 0,02$) kompensiert werden. Subgruppenanalysen ergaben hingegen, dass die Kosteneffektivität für spezifische Hochrisikogruppen, wie ältere Patienten, Patienten mit Dreifäßerkrankungen oder Behandlung mit mehreren oder langen Stents, deutlich günstiger ausfiel. Im Gegensatz zu den bis dato publizierten Studien wurde bei BASKET keine routinemäßige angiographische Kontrolle durchgeführt, und somit wurden nur klinisch relevante Restenosen erfasst [5–13].

Alle 746 Patienten ohne kardiale Ereignisse wurden im Anschluss für weitere 12 Monate beobachtet: Die BASKET-Late-Thrombotic-Event-Analyse (BASKET-LATE) [21] ergab für die Monate 7–18 signifikant höhere Raten von kardialen Todesfällen und

Alle 746 Patienten ohne kardiale Ereignisse wurden im Anschluss für weitere 12 Monate beobachtet: Die BASKET-Late-Thrombotic-Event-Analyse (BASKET-LATE) [21] ergab für die Monate 7–18 signifikant höhere Raten von kardialen Todesfällen und



a



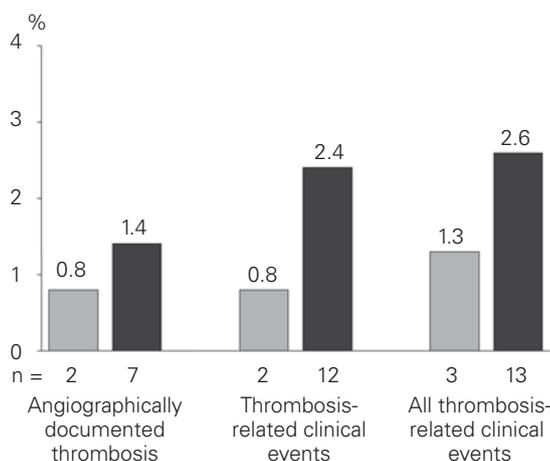
b

Abbildungen 1a und 1b. Häufigkeit von kardialen Tod/nichttödlichem Myokardinfarkt (MI; a) und der Notwendigkeit einer Reintervention im Zielgefäß (TVR; b) aufgrund einer Restenose nach Implantation von DES (durchgezogene Linien) versus BMS (gepunktete Linien). NB: Die Ereignisse in den ersten 30 Tagen nach Implantation sind nicht berücksichtigt, da diese nicht mit der Beschichtung assoziiert sind.

Figures 1a and 1b. Comparison of the occurrence of cardiac death/nonfatal myocardial infarction (MI; a) and the need for “restenosis-related” target vessel revascularization (TVR; b) after DES (continuous lines) versus BMS (dotted lines) implantation. Note that in this graph the initial 30-day events which are not related to drug-eluting properties of the stents are disregarded.

Abbildung 2. Angiographisch dokumentierte späte Stentthrombose und thromboseassoziierte klinische Ereignisse im Vergleich von Patienten mit DES (schwarz) versus Patienten mit BMS (grau). NB: konsistente Verteilung bei insgesamt jedoch wenig Ereignissen und statistisch nicht signifikanten Unterschieden (nach [21]).

Figure 2. Late angiographically documented stent thrombosis and thrombosis-related clinical events for DES- (black) versus BMS-treated (gray) patients. Note the overall low rates with formally nonsignificant differences but consistent findings of these events (with permission from [21]).



nichttödlichen Myokardinfarkten in der DES-Gruppe im Vergleich zur BMS-Gruppe (4,9% vs. 1,3%; $p < 0,05$; Abbildung 1). Die Notwendigkeit von Wiederergriffen am Zielgefäß konnte in diesem Zeitraum durch DES nicht mehr signifikant verbessert werden. Weitere Analysen ergaben einerseits, dass LAST sowie thromboseassoziierte klinische Ereignisse im Vergleich zu BMS nach DES doppelt so häufig auftraten (2,6% vs. 1,3%, Abbildung 2), und andererseits, dass sich diese thromboseassoziierten klinischen Ereignisse im Gegensatz zu nicht thromboseassoziierten Ereignissen in 88% als Myokardinfarkt oder Tod manifestierten (88% vs. 27%; $p < 0,0001$). Da die Ereignisse zwischen 15 und 363 Tage nach Absetzen von Clopidogrel auftraten, konnte kein Zusammenhang zwischen der Häufung der Ereignisse und dem Absetzen des Medikaments nachgewiesen werden. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass der kombinierte Endpunkt von Tod und Myokardinfarkt nach 18 Monaten zwischen der DES- und der BMS-Gruppe nicht signifikant verschieden war (8,4% vs. 7,5%). Mit Kosten von > 50 000 Euro zur Verhinderung eines kardialen Ereignisses war die Kosteneffektivität der Behandlung mit DES im Vergleich zu der mit BMS nach 18 Monaten im Vergleich zu der nach 6 Monaten nochmals ungünstiger [22].

BASKET ist die bis dato einzige prospektive, randomisierte Studie mit Vergleich von BMS und DES, welche eine Häufung von LAST nachweisen konnte. Dennoch werden die Ergebnisse durch folgende, erst kürzlich publizierte „real-world“-Register bestätigt: Das schwedische SCAAR-Register [23] zeigte bei über 13 000 zwischen 2003 und 2004 mit Stent behandelten Patienten nach 3 Jahren ebenfalls keine signifikanten Differenzen bezüglich Tod oder Myokardinfarkt zwischen DES und BMS. Im Zeitraum nach 6 Monaten jedoch fand sich bei den mit DES behandelten Patienten im Vergleich zur BMS-Gruppe mit 12,7% zusätzlichen jährlichen Ereignissen pro 1 000

behandelte Patienten eine signifikant höhere Ereignisrate (relatives Risiko 1,20; 95%-Konfidenzintervall [CI] 1,05–1,37). Zudem war die Mortalität nach 3 Jahren bei mit DES behandelten Patienten signifikant höher als in der BMS-Gruppe (relatives Risiko 1,18; 95%-CI 1,04–1,35). In einem großen Register aus Bern und Rotterdam [24] mit Vergleich von über 8 000 mit Cypher® oder Taxus® behandelten Patienten konnten LAST mit einer konstanten jährlichen Rate von 0,6% bis zu einer Beobachtungszeit von 3 Jahren nachgewiesen werden, wobei die Inzidenz nach Implantation von Taxus®-Stents höher war.

In zwei großen Metaanalysen mit Einschluss aller bis dahin publizierten prospektiven, randomisierten Studien [25, 26] mit Vergleich von BMS und DES waren die Langzeitmortalität bei Patienten mit DES versus Patienten mit BMS nicht signifikant unterschiedlich und die Implantation von DES mit einer signifikanten Reduktion der Restenose verbunden. Hingegen konnte auch hier im späten Verlauf, d.h. nach 1 Jahr, eine signifikante Häufung von LAST nach DES-Implantation nachgewiesen werden.

Mechanismen der Stentthrombose und Rolle der plättchenhemmenden Therapie

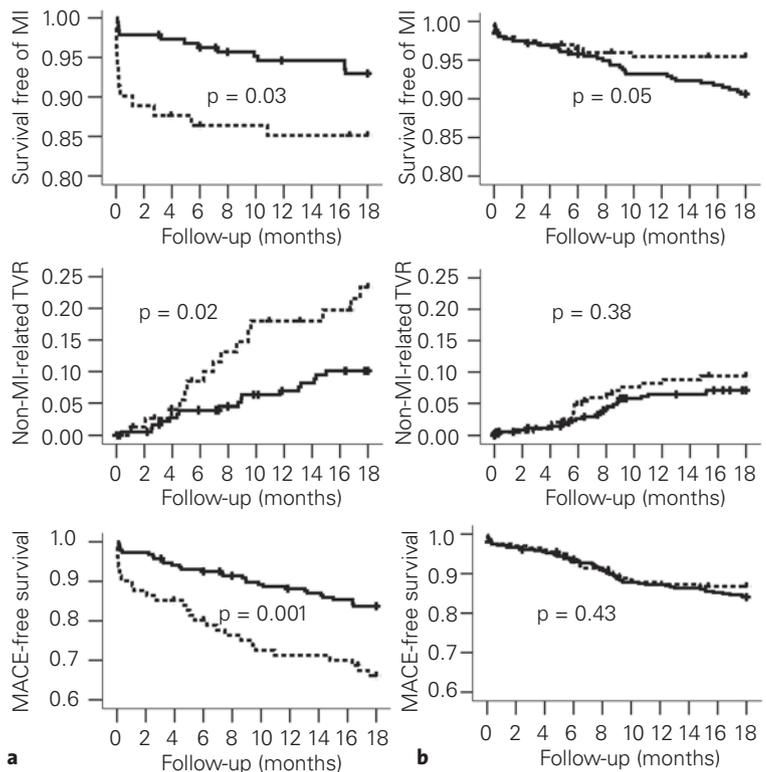
Kürzlich publizierte Autopsiestudien zeigen, dass das verzögerte Einheilen der Stents, d.h. die verzögerte Endothelialisierung, der wichtigste pathophysiologische Faktor der Entstehung einer Stentthrombose ist [27]. Zusätzlich spielen entzündliche Prozesse als Ausdruck einer möglichen Hypersensitivität in Verbindung mit den verwendeten Polymeren [28], aber auch prozedurale Faktoren wie die Unterexpandierung der Stents bei Implantation, Dissektionen, Crush-Techniken oder das Überstenten von Seitengefäßen eine wichtige Rolle [29, 30]. Im Vergleich zu BMS mit > 90% sind im späten Verlauf nur 56% aller DES-Stentstreben voll endothelialisiert [27]. Dies konnte auch durch angioskopische Studien nachgewiesen werden, in denen sich DES im Vergleich zu BMS zwischen 3 und 6 Monaten deutlich häufiger mit inkompletter Endothelialisierung präsentierten [31]. Aufgrund der Datenlage muss davon ausgegangen werden, dass die Endothelialisierung auch nach 6 Monaten nicht komplettiert wird. In der BASKET-LATE-Analyse [21] wurden thromboseassoziierte Ereignisse bis 18 Monate nach DES-Implantation beobachtet, im Bern-Rotterdam-Register zeigte sich über 3 Jahre eine konstante jährliche LAST-Rate von 0,6% bei DES ohne Hinweise auf eine rückläufige Tendenz im späteren Verlauf [24]. 23% aller Ereignisse traten unter einer dualen plättchenhemmenden Therapie, 51% unter Monotherapie und nur 26% ohne plättchenhemmende Therapie auf. Ein kompletter Langzeitschutz einer solchen Kombinati-

onstherapie erscheint somit zumindest fragwürdig. Innerhalb der ersten 3–6 Monate nach Implantation sollte jedoch die Kombinationstherapie auf keinen Fall abgesetzt werden, da dies bewiesenermaßen katastrophale Auswirkungen haben kann [32]. Ein Register des Dukes Research Center mit Vergleich von DES und BMS zeigt einen möglichen Nutzen bezüglich Verhinderung von LAST durch die Verlängerung der Kombinationstherapie mit Thrombozytenhemmern bis 12 Monate [33]. Dies muss jedoch gegen die dadurch entstehenden Kosten und die Gefahr von Blutungskomplikationen abgewogen werden.

Konsequenzen und Lösungsansätze

Trotz bewiesener Effektivität der DES bezüglich Reduktion der Restenose bei unveränderter Mortalität kam es aufgrund der neuesten Studienergebnisse mit Nachweis von LAST zu einem Einbruch des Gebrauchs von DES mit einem Rückgang der Penetration von > 90% auf 75% zu Beginn des Jahres 2007 in den USA und in einigen Ländern Westeuropas auf aktuell < 20%. Im Dezember 2006 führte die Food and Drug Administration (FDA) eine Expertenhearing zum Thema DES durch. Bezüglich Indikationen und des weiteren Vorgehens kam die FDA zu folgenden Schlüssen: 1. Beide zugelassenen DES zeigen im Vergleich zu BMS eine leicht erhöhte LAST-Rate nach 1 Jahr. 2. Das erhöhte Risiko für das Auftreten einer LAST birgt kein höheres Risiko bezüglich kardialer Mortalität oder Reinfarkt (Patientenanzahl in den vergleichenden Studien zu klein, LAST-Risiko durch starke Verminderung des Risikos bezüglich restenose-assoziiertes Ereignisse balanciert). 3. Im Vergleich zu BMS ist die Gesamtmortalität nach DES nicht erhöht. 4. Im Rahmen der zugelassenen Indikationen wiegen die Befürchtungen bezüglich des Auftretens von LAST nach DES nicht schwerer als der bewiesene Nutzen im Vergleich zu BMS [34]. Als Reaktion auf das erhöhte Thromboserisiko hat die FDA ihre Empfehlung für die Dauer der dualen plättchenhemmenden Therapie nach DES bei Patienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko auf 12 Monate ausgeweitet.

In Anbetracht der Gefahr des Auftretens von LAST sowie in Anbetracht der Tatsache, dass 70–75% aller Patienten problemlos mit einem BMS behandelt werden können, scheint es wichtig, diejenigen Patienten, welche einem hohen Thromboserisiko ausgesetzt sind, besser zu identifizieren. In der BASKET-LATE-Analyse [21] war der Einsatz von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten als Marker für das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms respektive eines suboptimalen Ergebnisses nach Stentimplantation, im Bern-Rotterdam-Register [24] das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms der wichtigste Prädiktor für die Entwicklung einer LAST nach DES.



Abbildungen 3a und 3b. Ereignisfreies Überleben hinsichtlich Gesamtheit an kardialen Ereignissen, Tod/Myokardinfarkt und Notwendigkeit einer Reintervention im Zielgefäß für Patientensubgruppen mit Intervention in kleinen Gefäßen oder Bypassgrafts (a) respektive in großen Nativgefäßen (b) nach Implantation von DES (durchgezogene Linien) versus BMS (gepunktete Linien; nach [35]).

Figures 3a and 3b. Survival free of major adverse cardiac events, death/infarction and target vessel revascularization in subgroups of patients with small vessel or bypass graft stenting (a) or large native vessel stenting (b) after DES (continuous lines) versus BMS (dotted lines) implantation (with permission from [35]).

Das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms war jedoch in den ersten publizierten Studien ein Ausschlusskriterium, was die teilweise niedrigeren Raten an LAST in diesen Studien zu erklären vermag. In einer retrospektiven Subgruppenanalyse der BASKET-Studie konnten Patienten mit Stentimplantation in großen Nativgefäßen (≥ 3 mm Durchmesser; zwei Drittel der Gesamtpopulation) als Hochrisikogruppe für die Entwicklung einer LAST nach DES eruiert werden [35]. Im Gegensatz hierzu zeigten Patienten mit Stentimplantation in kleinen Gefäßen oder Bypassgrafts einen großen Nutzen bezüglich Reintervention, Tod und Myokardinfarkt durch den Einsatz von DES (Abbildung 3). Solche Daten und insbesondere die Entwicklung neuerer DES mit geringerer LAST-Rate könnten uns in Zukunft helfen, für jeden Patienten die optimale „Stentlösung“ zu finden und somit größtmögliche Effektivität mit möglichst geringem Risiko bezüglich LAST und Blutungskomplikationen unter dualer plättchenhemmender Therapie zu verbinden.

**Korrespondenz-
anschrift**

PD Dr. Christoph Kaiser
Oberarzt Kardiologie
Universitätsspital
Petersgraben 4
4031 Basel
Schweiz
Telefon (+41/61) 265-5225,
Fax -4598
E-Mail: ckaiser@uhbs.ch

Interessenkonflikt: Es besteht kein Interessenkonflikt. Die Autoren versichern, dass sie keine finanziellen oder persönlichen Beziehungen zu Dritten haben, deren Interessen das Manuskript positiv oder negativ beeinflusst haben könnten.

Literatur

- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489–95.
- Fishman DJ, Leon BM, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angiography in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496–501.
- Schühlen H, Kastrati A, Mehilli J, et al. Restenosis detected by routine angiographic follow-up and late mortality after coronary stent placement. *Am Heart J* 2004;147:317–22.
- Chen MS, John JM, Chew DP, et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006;151:1260–4.
- Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, et al. A hierarchical bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004;364:583–91.
- Colombo A, Drzewiecki J, Bannin A, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108:788–94.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221–31.
- Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1215–23.
- Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, et al. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005;112:3306–13.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. Randomized study with the sirolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773–80.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315–23.
- Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362:1093–9.
- Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1110–5.
- Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin after coronary stenting: the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624–9.
- Wenaweser P, Rey C, Eberli FR, et al. Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. *Eur Heart J* 2005;26:1180–7.
- Maehara A, Mintz GS, Weissman NJ, et al. Late thrombosis after gamma brachytherapy. *Cathet Cardiovasc Interv* 2003;58:455–8.
- Teirstein P, Reilly JP. Late stent thrombosis in brachytherapy: the role of long-term antiplatelet therapy. *J Invasive Cardiol* 2002;14:109–14.
- McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;365:1519–21.
- Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent. Should we be cautious? *Circulation* 2004;109:701–5.
- Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised BASEL Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet* 2005;366:921–9.
- Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2584–91.
- Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser P, et al. Long-term cost-effectiveness of drug-eluting stents versus bare-metal stents in a real world setting: 18 months results of the BASEL Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Eur Heart J* 2006;27:Suppl:abstract.
- Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, et al. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356:1009–19.
- Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667–78.
- Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:1030–9.
- Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *Engl J Med* 2007;356:959–1008.
- Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193–202.
- Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research and Adverse Drug Events and Reports (RA-DAR) project. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:175–81.
- Moussa I, Di Mario C, Reimers B, et al. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and outcome. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:6–12.
- Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:995–8.
- Kotani J, Awata M, Nanto S, et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2108–11.
- Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:734–9.
- Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159–68.
- Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux – the FDA perspective. *N Engl J Med* 2007;356:984–7.
- Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, Pfisterer M. Targeted stent use in clinical practice based on evidence from the BASEL Stent Cost Effectiveness Trial (BASKET). *Eur Heart J* 2007;28:719–25.