

# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

1. Medizinische Klinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ. – Prof. Dr. A. Schömig)

## **Angiographischer Vergleich von medikamenten- beschichteten Koronarstents mit biodegradabilem Polymer und permanentem Polymer**

Sebastian Hans-Friedrich Kleiner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der  
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. J. Mehilli
2. Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 21.06.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 18.09.2013 angenommen.

*Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Hintergrund</b> .....	<b>9</b>
1.1	Stellenwert der interventionellen Kardiologie .....	9
1.2	Vor - und Nachteile der Methoden der interventionellen Kardiologie .....	11
1.3	Charakteristika medikamentenbeschichteter Koronarstents (DES).....	14
1.3.1	Allgemeiner Aufbau von DES .....	14
1.3.2	Erste DES und deren Weiterentwicklung.....	24
1.4	Neue Stenttechnologien .....	28
1.4.1	Gründe für die Entwicklung neuer Stenttechnologien .....	28
1.4.2	DES mit erhöhter Biokompatibilität .....	31
1.4.3	DES mit biodegradabilem Polymer.....	31
1.5	Angiographische Charakteristika der Restenosen .....	34
1.5.1	Restenosenmorphologie .....	34
1.5.2	Surrogatmarker für den klinischen Erfolg von DES.....	36
1.5.3	Angiographische Restenosencharakteristika von DES im Vergleich zu BMS ..	38
1.6	ISAR Test-4.....	39
<b>2</b>	<b>Zielsetzung</b> .....	<b>41</b>
<b>3</b>	<b>Methoden</b> .....	<b>42</b>
3.1	Studienpopulation, Studienprotokoll, verwendete Materialien .....	42
3.2	Datenverarbeitung, Endpunkte .....	44
3.3	Definitionen .....	45
3.4	Statistische Auswertung .....	45
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>47</b>
4.1	Basalcharakteristika der Studienpopulation und der Gefäßläsionen zum Zeitpunkt der Follow-Up-Angiographie .....	47
4.2	Angiographisches Outcome und Morphologie der Restenosen .....	51
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>57</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>61</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>63</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>73</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>74</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACS	Acute coronary syndrome (Deutsch: Akutes Koronarsyndrom)
AHA	American Heart Association
AMI	Acute myocardial infarction (Deutsch: Akuter Myokardinfarkt)
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
BMS	Bare-metal Stent (Deutsch: unbeschichtete Gefäßstütze)
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CI	Confidence interval (Deutsch: Konfidenzintervall)
DAPT	Dual antiplatelet therapy (Deutsch: Duale antithrombozytäre Therapie)
DES	Drug-eluting Stent (Deutsch: medikamentenbeschichtete Gefäßstütze)
DES BP	Drug-eluting Stent mit biodegradablen Polymer
DES PP	Drug-eluting Stent mit permanentem Polymer
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	(US) Food and Drug Administration
ISAR-TEST-4	Intracoronary <b>St</b> enting and <b>Ang</b> iographic <b>R</b> esults: <b>T</b> est <b>E</b> fficacy of 3 Limus-Eluting <b>St</b> ents
IVUS	Intravascular ultrasound (Deutsch: Intravaskulärer Ultraschall)
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAD	Left anterior descending coronary artery (Deutsch: Ramus inter - ventricularis anterior)
LLL	Late luminal loss (Deutsch: später Lumenverlust)
LST	Late stent thrombosis (Deutsch: späte Stentthrombose)
MI	Myokardial infarction (Deutsch: Myokardinfarkt)
MACE	Major Adverse Cardiac Events

MLD	Minimal luminal diameter (Deutsch: minimaler Lumendurchmesser)
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction (Deutsch: Nicht-ST-Strecken - hebungsinfarkt)
OCT	Optical coherence tomography (Deutsch: optische Kohärenz - tomographie)
PES	Paclitaxel-eluting stent (Deutsch: Paclitaxel freisetzender Stent)
PBMA	Poly-n-Butyl-Methacrylat
PEVA	Polyethylen-Co-Vinyl-Acetat
PCI	Percutaneous coronary intervention (Deutsch: perkutane Koronar - intervention)
PLA	Poly-L-lactic acid (Deutsch: Polymilchsäure)
PTCA	Percutaneous transcatheter coronary angioplasty (Deutsch: perkutane transluminale Koronarangioplastie)
QCA	Quantitative coronary angiography (Deutsch: quantitative Koronar - angiographie)
RCA	right coronary artery (Deutsch: rechte Koronararterie)
SD	Standard deviation (Deutsch: Standardabweichung)
SES	Sirolimus-eluting stent (Deutsch: Sirolimus freisetzender Stent)
SIBS	Polystyren-b-Isobutylen-b-Styren
STEMI	ST-elevation myocardial infarction (Deutsch: ST-Streckenhebungsinfarkt)
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
TLR	Target lesion revascularisation (Deutsch: Zielläsionenrevaskularisation)
TVR	Target vessel revascularisation (Deutsch: Zielgefäßrevaskularisation)

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1.</b> <i>Wallstent der Firma Medivent (Medivent, SA, Schneider Europe AG) (vgl. Tofield, 2010 ).....</i>	11
<b>Abbildung 2.</b> <i>Übersicht über mögliche Folgen nach Implantation eines BMS (vgl. Garg, 2010). .....</i>	14
<b>Abbildung 3.</b> <i>Allgemeiner Aufbau eines DES am Beispiel des XIENCE V - Stents der Firma Abbott Vascular (Santa Clara, California).....</i>	15
<b>Abbildung 4.</b> <i>Grundstruktur von Stents aus Z-förmigen Ringstrukturen (vgl. Stoeckel, 2002).....</i>	16
<b>Abbildung 5.</b> <i>Stent mit Closed-Cell-Design und flexiblen V-förmigen Verbindungen (vgl. Stoeckel, 2002).....</i>	17
<b>Abbildung 6.</b> <i>Stent mit Open-Cell-Design (vgl. Stoeckel, 2002).....</i>	17
<b>Abbildung 7.</b> <i>Zusammensetzung von 316L rostfreiem Edelstahl am Beispiel des Stents Taxus Liberté®, der Firma Boston Scientific (Natick, MA).....</i>	18
<b>Abbildung 8.</b> <i>Zusammensetzung von Kobalt-Chrom am Beispiel des Stents Promus®, der Firma Boston Scientific (Natick, MA). .....</i>	18
<b>Abbildung 9.</b> <i>Zusammensetzung von Platin-Chrom am Beispiel des ION® Stent-Systems, der Firma Boston Scientific (Natick, MA). .....</i>	19
<b>Abbildung 10.</b> <i>Übersicht über die Struktur der bei der Oberflächenbeschichtung von DES verwendeten Medikamente (vgl. Kukreja, 2008). .....</i>	20
<b>Abbildung 11.</b> <i>Wirkung von Sirolimus bzw. seinen Analoga und Paclitaxel auf den Zellzyklus (vgl. Kukreja, 2008).....</i>	21
<b>Abbildung 12.</b> <i>A Schematische Darstellung des Querschnitts und der Seitenansicht einer Strebe des Cypher-Stents, B Freisetzungprofil des Cypher-Stents in vitro (Acharya and Park, 2006).....</i>	23
<b>Abbildung 13.</b> <i>A Schematische Darstellung des Querschnitts und der Seitenansicht einer Strebe des Taxus-Stents, B Freisetzung von Paclitaxel mit schnellem, mittlerem und langsamen Freisetzungprofil (Acharya and Park, 2006). .....</i>	24
<b>Abbildung 14.</b> <i>Sirolimus - beschichteter Cypher®-Stent der Firma Cordis (Cordis, Warren, New Jersey). .....</i>	25
<b>Abbildung 15.</b> <i>Paclitaxel - beschichteter Stent (TAXUS Express®) der Firma Boston Scientific (Boston Scientific, Natick, Massachusetts).....</i>	26

<b>Abbildung 16.</b> <i>Histopathologische Schnittbilder in HE-Färbung von Patienten mit DES und BMS zu verschiedenen Zeitpunkten nach Implantation eines Cypher-Stents, Taxus-Stents und eines BMS.</i> .....	30
<b>Abbildung 17.</b> <i>Unbeschichtete und mit Rapamycin beschichtete Oberfläche eines mikroporösen Stents (Wessely et al., 2005).</i> .....	33
<b>Abbildung 18.</b> <i>Klassifikationssystem der In-Stent-Restenosen (Mehran et al., 1999).</i> .....	35
<b>Abbildung 19.</b> <i>Schematische Darstellung des Klassifikationssystems für In-Stent-Restenosen (Mehran et al., 1999).</i> .....	36
<b>Abbildung 20.</b> <i>Quantitative angiographische Auswertung (Popma et al., 2004).</i> ....	37
<b>Abbildung 21.</b> <i>Ereignisfreies Überleben für den primären Endpunkt aus Tod kardialer Ursache, zielgefäßbezogenem MI oder Zielgefäßrevaskularisation (Byrne et al., 2009).</i> .....	40
<b>Abbildung 22.</b> <i>Patientenkollektiv der Studie.</i> .....	48
<b>Abbildung 23.</b> <i>Kumulative Verteilung (Cumulative rate) des späten Lumenverlustes (Late lumen loss) innerhalb des Stents zum Zeitpunkt der Follow-Up-Angiographie für DES mit biodegradablen (BP-DES) und permanentem (PP-DES) Polymer.</i> .....	53
<b>Abbildung 24.</b> <i>Angiographische binäre Restenoserate für DES mit biodegradablen (BP DES) und permanentem Polymer (PP DES).</i> .....	54

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.</b> <i>Anzahl und Quote an implantierten Stents in der BRD (Zahl der Fälle – behandelte Patienten) von 2000 – 2008 (Anzahl der DES ist in der Gesamtzahl der Stents enthalten) (vgl. van Buuren, 2010).....</i>	10
<b>Tabelle 2.</b> <i>Übersicht über Eigenschaften der ersten DES (modifiziert nach Garg, 2010) .....</i>	27
<b>Tabelle 3.</b> <i>Basalcharakteristika des Patientenkollektivs.....</i>	49
<b>Tabelle 4.</b> <i>Angiographische und prozedurale Charakteristika.....</i>	50
<b>Tabelle 5.</b> <i>Quantitative angiographische Ergebnisse.....</i>	52
<b>Tabelle 6.</b> <i>Verteilung unterschiedlicher angiographischer Restenosemuster.....</i>	56



# 1 Hintergrund

---

## 1.1 Stellenwert der interventionellen Kardiologie

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) ist in der Bevölkerung von westlichen Industrienationen eine der häufigsten Erkrankungen und stellt in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) mit einem Anteil von 20% die häufigste Todesursache dar (Herold, 2011). Im Jahre 2011 wurden etwa 172000 Todesfälle durch die Folgen der KHK verursacht (Statistisches Bundesamt, 2012). Die Lebenszeitprävalenz im Laufe des Lebens eine KHK zu entwickeln beträgt in der BRD für Männer 30% und für Frauen 15%, mit einer Zunahme der Inzidenz im höheren Lebensalter (Herold, 2011). Die direkten Gesundheitskosten für die KHK beliefen sich nach Angaben des Robert-Koch-Institutes im Jahre 2006 auf 1,1 Mrd. Euro (Robert-Koch-Institut, 2010). Aus diesen Zahlen wird verständlich, dass der Therapie der KHK ein enormes medizinisches und volkswirtschaftliches Interesse zukommt.

Zur Revaskularisationstherapie der KHK haben sich in den letzten Jahren die Verfahren der interventionellen Kardiologie, insbesondere die PTCA (*Percutaneous transluminal coronary angioplasty*, perkutane transluminale Koronarangioplastie) mit Implantation von unbeschichteten Koronarstents (*Bare-metal Stent*, BMS) oder medikamenten-beschichteten Koronarstents (*Drug-eluting Stents*, DES) als Alternative zur Bypass-Operation durchgesetzt (Kukreja et al., 2008).

Die Entwicklung und den heutigen Stellenwert der interventionellen Kardiologie verdeutlichen folgende Daten aus dem 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der BRD: In der BRD ist die Zahl der jährlichen Koronarinterventionen zwischen 1984 und 2008 von 2809 Interventionen auf 303.832 gestiegen. 2008 wurden insgesamt 271.329 Stents implantiert, wovon 96.402 medikamentenbeschichtete Stents waren, was einem Anteil von 35,53% an der Gesamtzahl der implantierten Stents entspricht (Buuren, 2010) (s. Tab. 1). Vor allem Stents mit Medikamentenbeschichtung haben in den letzten Jahren in der BRD erheblich an Bedeutung gewonnen, was durch die Tatsache ersichtlich wird, dass noch im Jahr 2002 der Anteil der medikamentenbeschichteten Stents bei nur knapp 2% lag (Buuren, 2010). In anderen Ländern wie beispielsweise den Vereinigten Staaten von Amerika ist der Anteil von medikamentenbeschichteten Stents an der

Gesamtzahl der verwendeten Stents derzeit mit etwa 75% deutlich höher als in der BRD (Maluenda et al., 2009).

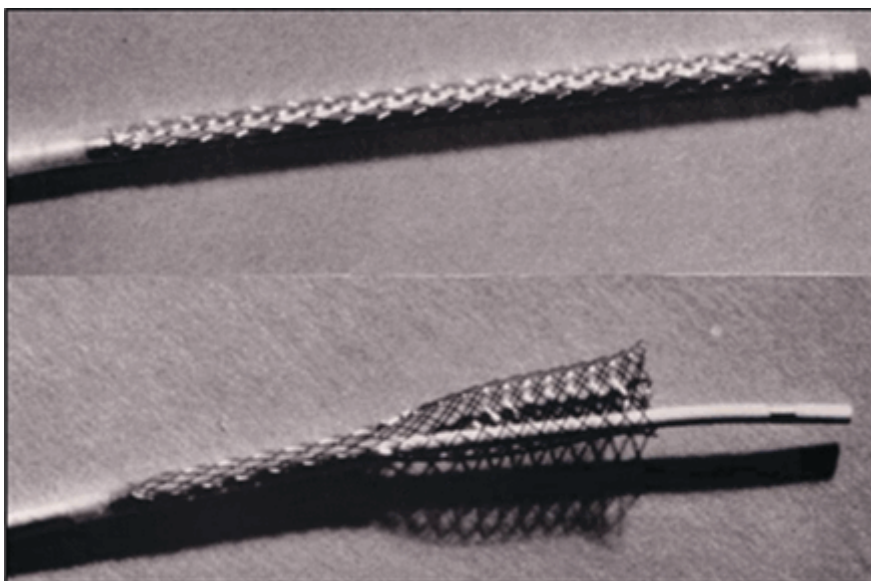
Jahr	Anzahl an PCIs	Anzahl implantierte Stents	Quote (%) Stent/PCI	Anzahl an DES	Quote (%) DES/Gesamtstents
2000	180.336	123.265	68,35	-	-
2001	195.280	148.157	75,87	-	-
2002	208.178	163.507	78,54	2888	1,77
2003	221.687	177.183	79,86	9156	5,17
2004	248.909	200.239	80,45	27.404	13,69
2005	269.503	231.590	85,93	64.619	27,90
2006	290.761	248.917	85,61	85.367	34,30
2007	298.726	261.835	87,65	82.068	31,34
2008	303.832	271.329	89,30	96.402	35,53

**Tabelle 1.** Anzahl und Quote an implantierten Stents in der BRD (Zahl der Fälle – behandelte Patienten) von 2000 – 2008 (Anzahl der DES ist in der Gesamtzahl der Stents enthalten) (vgl. van Buuren, 2010).

## 1.2 Vor - und Nachteile der Methoden der interventionellen Kardiologie

Die PTCA, also die Dilatation von Koronarstenosen mittels Ballonkatheter, wurde erstmals im Jahre 1977 von Andreas Gruntzig im Universitätsspital in Zürich durchgeführt (Gruntzig, 1978) und stellt die Geburtsstunde der interventionellen Kardiologie dar. Der Erfolg der PTCA wird neben sehr hohen Restenosenraten von 30 – 60 % innerhalb von sechs Monaten vor allem durch die potentielle Gefahr von akuten Gefäßverschlüssen durch ein elastisches Recoil oder eine Gefäßwanddissektion nach der Intervention limitiert (Fischman et al., 1994, Serruys et al., 1994, Holmes et al., 1984, Sigwart et al., 1988). Als „elastisches Recoil“ wird das Kontrahieren und damit der rasche Lumenverlust des Gefäßes bezeichnet, welches aufgrund der elastischen Rückstellkräfte des Gefäßes innerhalb der ersten Stunden nach der Angioplastie auftreten kann (Schwartz et al., 1995). Die kombinierte Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt und notfallmäßiger Bypass-Operation bei elektiver PTCA beträgt 5 – 10% (Roubin et al., 1992).

Die Lösung für das Problem des akuten Gefäßverschlusses nach PTCA stellte die Einführung von ersten unbeschichteten Gefäßstützen (BMS) dar. Im Jahre 1986 wurde von Sigwart et al. der erste unbeschichtete, selbst expandierende Metallstent implantiert (Sigwart et al., 1987), der unter dem Namen „Wallstent“ bekannt wurde (Tofield, 2010) (s. Abb. 1).



**Abbildung 1.** Wallstent der Firma Medivent (Medivent, SA, Schneider Europe AG) (vgl. Tofield, 2010).

Die STRESS-Studie zeigt, dass die Rate an *Major Cardiac Events* (MACE = Tod, Myokardinfarkt, notfallmäßige Bypass-Operation, erneute Angioplastie), die in den ersten 14 Tage nach der Intervention auftreten und meist auf akute Gefäßverschlüsse zurückzuführen sind durch den Einsatz von BMS im Vergleich zur PTCA deutlich reduziert werden konnte (5,9 % vs. 7,9%) (Fischman et al., 1994).

Zwar kann durch die Verwendung von BMS das Problem des akuten Gefäßverschlusses nach PTCA gelöst werden, allerdings zeigt sich bei 25 - 30% der Gefäßläsionen innerhalb von 6 Monaten nach Intervention eine erneute Stenosenbildung (Gordon et al., 1993). Ursächlich ist histopathologisch eine durch die Implantation des Metallgerüsts des Stents hervorgerufene Verletzung des Gefäßendothels, welche zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und Aktivierung und Migration von glatten Muskelzellen führt. In der Folge führt eine überschießende Bildung von narbigem Bindegewebe (neointimale Proliferation und Hyperplasie) zur Entstehung einer Restenose (Kukreja et al., 2008) (s. Abb. 2.).

Die hohen Restenosenraten unter dem Einsatz von BMS führten zur Entwicklung von medikamentenbeschichteten Koronarstents. Deren Einführung im Jahre 2002/2003 stellt bei der Behandlung der koronaren Herzerkrankung eine bahnbrechende Entwicklung dar (Mehilli et al., 2008, Sousa et al., 2003). Durch die medikamentöse Suppression der neointimalen Proliferation kann durch DES im Vergleich zu BMS die Notwendigkeit einer erneuten Koronarintervention um etwa 50 – 70% reduziert werden (Stettler et al., 2007). Die herzkathetergestützte Dilatation stenosierter Koronargefäße mit Implantation eines DES stellt deshalb heutzutage bei der Revaskularisationstherapie der koronaren Herzerkrankung (KHK) als Alternative zur Bypass-Operation den Goldstandard dar. Sie wird sowohl zur Therapie der stabilen KHK als auch beim akuten Koronarsyndrom (*Acute coronary syndrome, ACS*), also dem ST-Hebungsinfarkt (*ST-elevation myocardial infarction, STEMI*), dem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (*Non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI*) als auch der instabilen Angina Pectoris eingesetzt (Wijns, 2010).

Nach der Implantation eines Stents besteht durch die Exposition des thrombogenen Metallgerüsts sowie durch die Verletzung des Gefäßendothels der thrombogenen Subintima und arteriosklerotischen Plaquetteilen ein stark erhöhtes Risiko für die Entstehung einer akuten oder subakuten Stentthrombose (innerhalb von 30 Tagen nach Implantation) (Kukreja et al., 2008) (s. Abb. 2). Daher ist nach Implantation eines DES eine duale antithrombozytäre Therapie (*Dual antiplatelet therapy, DAPT*),

bestehend aus der lebenslangen Einnahme von ASS 100mg und einem Thienopyridin (Clopidogrel oder Prasugrel) für 6 – 12 Monate obligat (Schömig et al., 1996, Leon et al., 1998, Wijns, 2010). Durch die DAPT kann das Risiko für die Entstehung einer akuten oder subakuten Stentthrombose von bis zu 24% auf 1 - 1,5% reduziert werden (Camenzind et al., 2007).

Allerdings belegen Studien, dass DES trotz DAPT möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für eine späte Stentthrombose (nach über 30 Tagen nach Implantation) assoziiert sind (McFadden et al., 2004, Iakovou et al., 2005, Daemen et al., 2007, Lee et al., 2006) sowie mit einer verzögerten Restenosenbildung, dem sogenannten „Catch-Up“-Phänomen (Re-Stenosenbildung nach über 90 Tagen nach Implantation eines DES) einhergehen (Wessely et al., 2005). Als Ursache für diese Probleme wird das Polymer der DES angesehen, das nach Freisetzung des Medikaments auf der Stentoberfläche im Gefäß verbleibt und durch eine lokale Hypersensitivitätsreaktion proinflammatorisches und thrombogenes Potential besitzt (Camenzind et al., 2007, Joner et al., 2006, Virmani et al., 2004, Nebeker et al., 2006, Virmani et al., 2002).

Einen möglichen Lösungsansatz für diese Probleme stellt die Entwicklung von DES mit biodegradablen Polymeren dar. Durch den Abbau des Polymers nach der Freisetzung des Medikamentes nach einigen Monaten kann der dauerhafte Entzündungsreiz im Gefäß reduziert werden und dadurch möglicherweise das klinische Outcome verbessert werden.

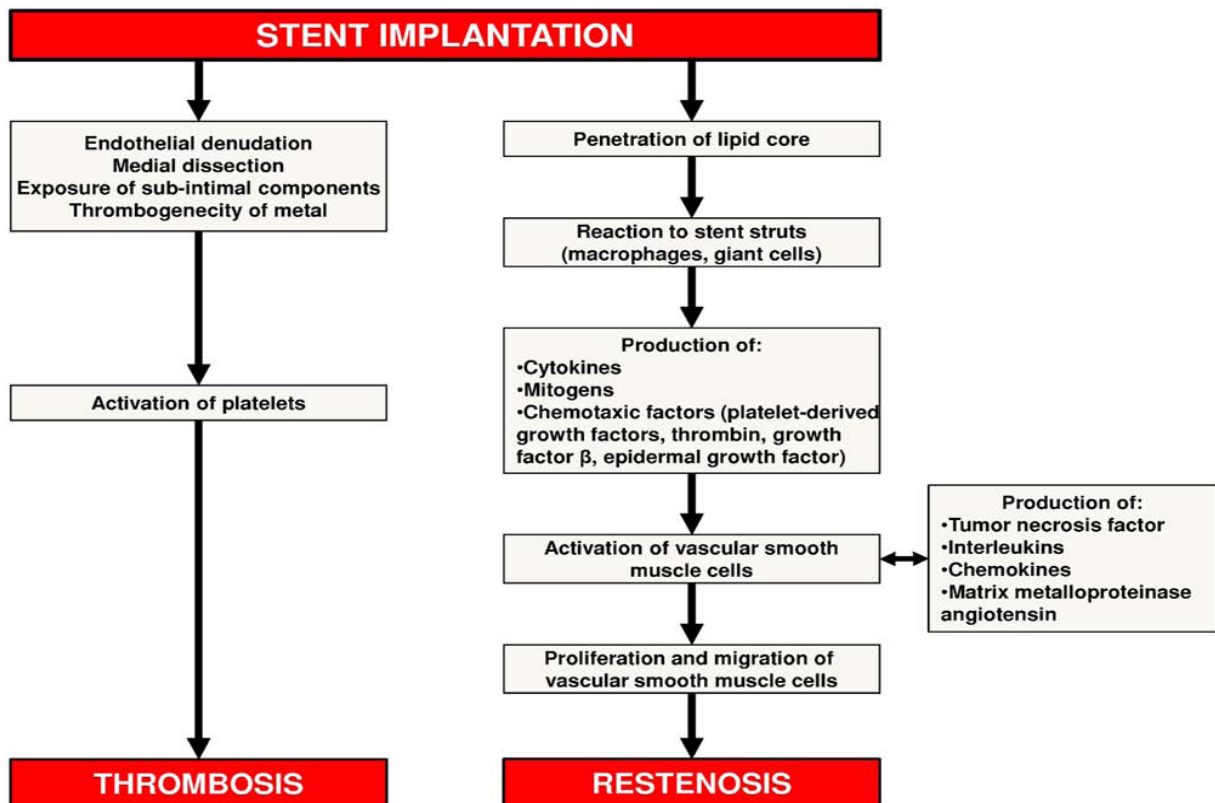


Abbildung 2. Übersicht über mögliche Folgen nach Implantation eines BMS (vgl. Garg, 2010).

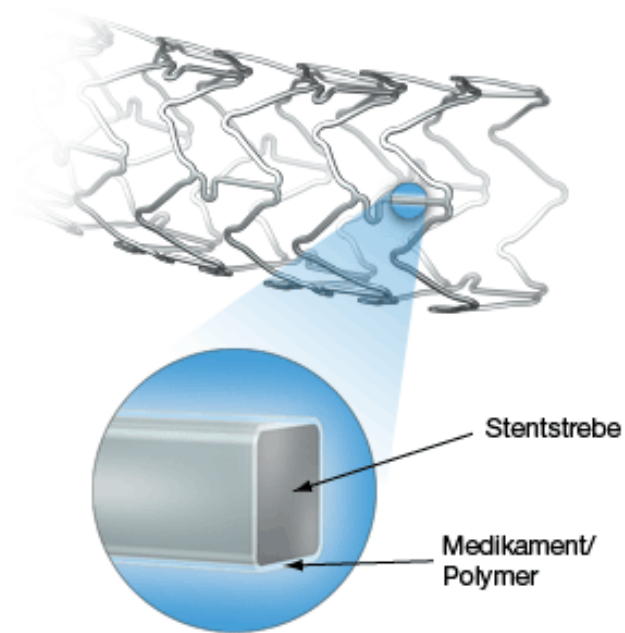
## 1.3 Charakteristika medikamentenbeschichteter Koronarstents (DES)

### 1.3.1 Allgemeiner Aufbau von DES

Seit der Einführung der ersten DES 2002/03 kam es zu einer immensen technologischen Weiterentwicklung der ersten Modelle. Mittlerweile ist eine große Anzahl verschiedenster DES-Modelle für den Einsatz in der interventionellen Kardiologie zugelassen.

Die meisten DES sind vom Prinzip her gleichartig aufgebaut und bestehen aus folgenden drei Komponenten (s. Abb. 3):

1. ein metallisches Grundgerüst, die sogenannte *Stentplattform*;
2. das *Medikament*, mit dem der Stent beschichtet ist;
3. eine *Trägersubstanz* für das Medikament (meist ein Polymer), welche die Freisetzung des Medikaments kontrolliert (Kukreja et al., 2008).



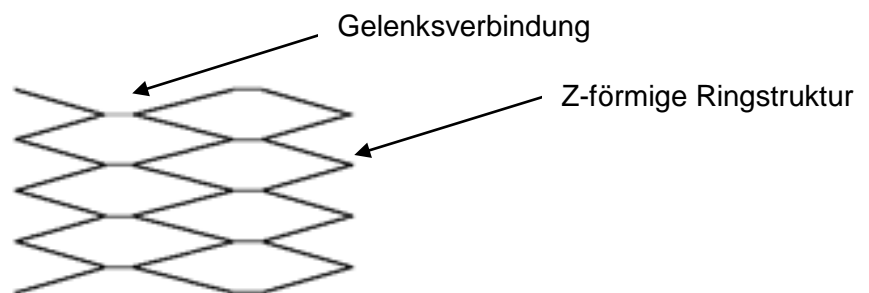
**Abbildung 3.** Allgemeiner Aufbau eines DES am Beispiel des XIENCE V - Stents der Firma Abbott Vascular (Santa Clara, California).

### 1.3.1.1 Stentplattform

Die Stentplattform ist ein röhrenförmiges metallisches Drahtgitter, das über einen Katheter in die stenosierte Koronararterie implantiert wird. Dieses Grundgerüst hat die Funktion, die Gefäßwand mechanisch abzustützen und damit die Durchgängigkeit des Gefäßes im Bereich der Stenose sowohl kurz – als auch langfristig zu gewährleisten.

Man unterscheidet Stentplattformen, die mittels eines speziellen Ballonkatheters endoluminal dilatiert werden und nach Desufflation und Entfernung des Ballons ihre Form beibehalten („*ballon-expandable*“) von Stentplattformen, die über ein sich selbst - expandierendes System ins Gefäß eingebracht werden („*self-expandable*“) (Stoeckel, 2002).

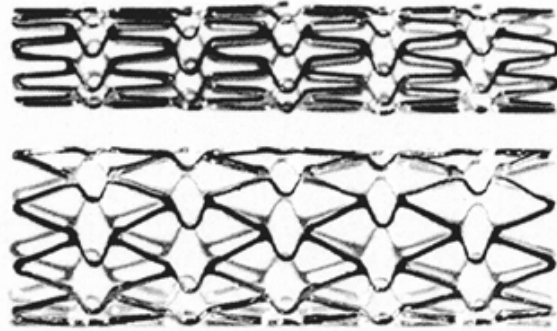
Ferner werden die Stentplattformen auch hinsichtlich ihres geometrischen Aufbaus unterschieden. Es existiert eine unüberschaubare Anzahl verschiedener geometrischer Varianten. Der Großteil der kommerziell verfügbaren Stents besteht aus fortlaufenden Z-förmigen Ringstrukturen, die untereinander über kleine „Brücken“ oder Gelenke verbunden sind (Stoeckel, 2002) (s. Abb. 4).



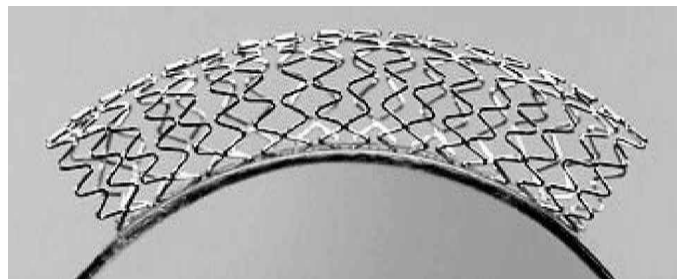
**Abbildung 4.** Grundstruktur von Stents aus Z-förmigen Ringstrukturen (vgl. Stoeckel, 2002).

Eine weitere Unterteilung erfolgt durch die Anordnung der Verbindungen der Ringstrukturen und den daraus resultierenden „Gitterzellen“. Eine gängige Klassifikation ist hierbei die Unterscheidung von Stents mit sogenanntem *Closed-Cell-Design* und solchen mit *Open-Cell-Design*. Beim *Closed-Cell-Design* sind die einzelnen Z-förmigen Ringstrukturen an jedem Flexionspunkt mit dem Flexionspunkt der benachbarten Ringstruktur üblicherweise Spitze zu Spitze miteinander verbunden (s. Abb. 5.). Dieses Design ist sehr stabil, allerdings wenig flexibel. Eine Möglichkeit die Flexibilität zu erhöhen besteht darin, die Ringstrukturen untereinander durch flexible U-, V-, S- oder N-förmige Verbindungen zu konnektieren (s. Abb. 5) (Stoeckel, 2002). Beim *Open-Cell-Design* sind die einzelnen Z-förmigen Ringstrukturen dagegen nicht an jedem Flexionspunkt untereinander verbunden. Dieses Design bietet eine hohe longitudinale Flexibilität, was jedoch zu einer Reduktion der Radialkraft führt (s. Abb. 6)(Stoeckel, 2002).





**Abbildung 5.** Stent mit Closed-Cell-Design und flexiblen V-förmigen Verbindungen (vgl. Stoeckel, 2002).



**Abbildung 6.** Stent mit Open-Cell-Design (vgl. Stoeckel, 2002).

Die Anforderungen an die Metalle des Stentgrundgerüsts sind sehr hoch. Das Stentgrundgerüst benötigt eine ausreichend hohe Radialkraft und sollte gleichzeitig möglichst flexibel sein und zudem aus möglichst dünnen Stentstreben bestehen. Desweiteren müssen die verwendeten Materialien korrosionsbeständig und biokompatibel sein und sollten zusätzlich möglichst röntgendicht sein.

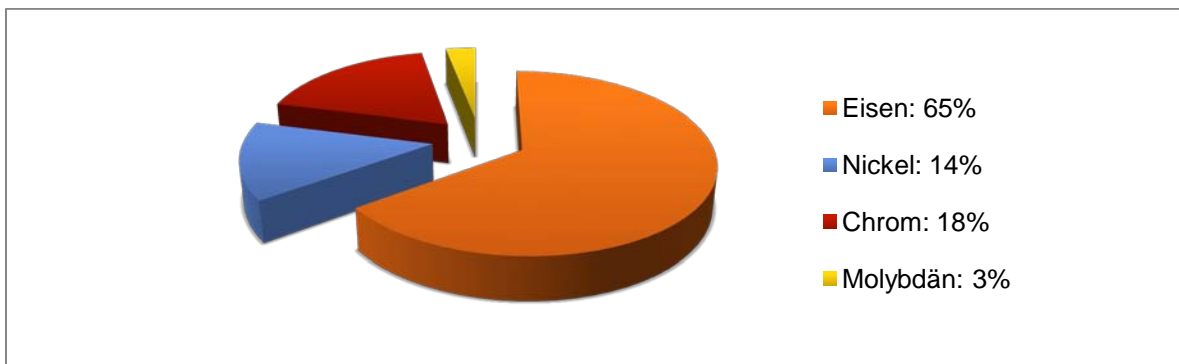
Folgende Metalle erfüllen diese Kriterien und werden daher für den Aufbau der Stentplattform eingesetzt:

Seit Beginn der Entwicklung von DES wird 316L rostfreies Edelstahl bei der Konstruktion von Stents verwendet (s. Abb. 7). Edelstahl weist eine ausreichend hohe Radialkraft auf und ist röntgensichtbar, eine Eigenschaft, die für die genaue Lokalisierung des Stents bei der röntgengestützten Implantation in die Koronargefäße wichtig ist (Kukreja et al., 2008). Daneben ist 316L rostfreies

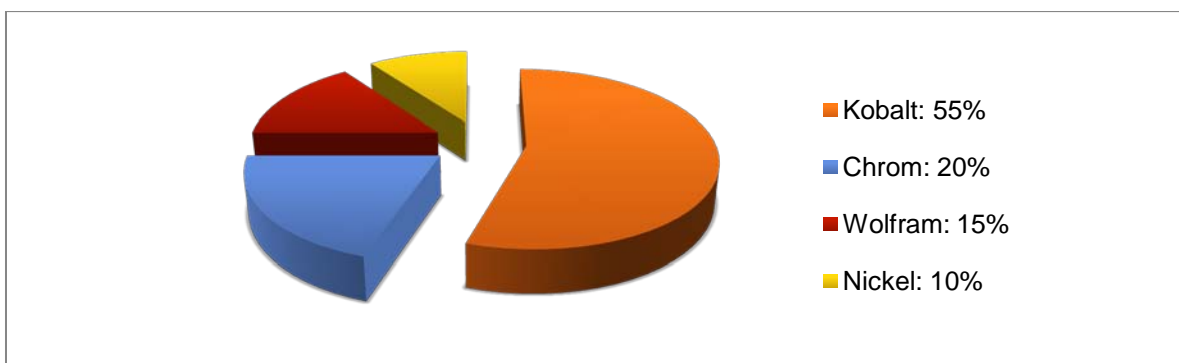
Edelstahl korrosionsbeständig und relativ leicht verformbar, wodurch es zum Standardmaterial für „*ballon-expandable*“ Stents wurde (Stoeckel, 2002).

Eine neuere Entwicklung sind Stentplattformen aus Kobalt-Chrom (s. Abb. 8). Dieses Material hat eine höhere Radialkraft und ist stärker röntgensichtbar als Edelstahl. Die höhere radiale Festigkeit ermöglicht die Verwendung dünnerer Stentstreben, wodurch die Restenosenrate reduziert werden kann (Kastrati et al., 2001, Pache et al., 2003).

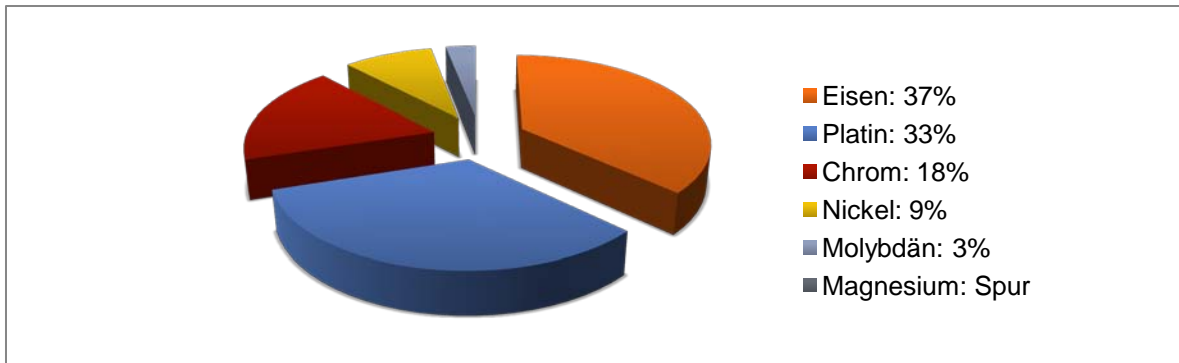
Daneben kommen seit dem Jahre 2009 Stentplattformen aus Platin-Chrom zum Einsatz (s. Abb. 9). Dieses Material ist durch seine doppelt so hohe Dichte und damit durch verstärkte Röntgensichtbarkeit sowie durch eine erhöhte Radialkraft den anderen Materialien 316L rostfreiem Edelstahl und Kobaltchrom überlegen (Garg and Serruys, 2010).



**Abbildung 7.** Zusammensetzung von 316L rostfreiem Edelstahl am Beispiel des Stents *Taxus Liberté®*, der Firma Boston Scientific (Natick, MA).



**Abbildung 8.** Zusammensetzung von Kobalt-Chrom am Beispiel des Stents *Promus®*, der Firma Boston Scientific (Natick, MA).



**Abbildung 9.** Zusammensetzung von Platin-Chrom am Beispiel des ION® Stent-Systems, der Firma Boston Scientific (Natick, MA).

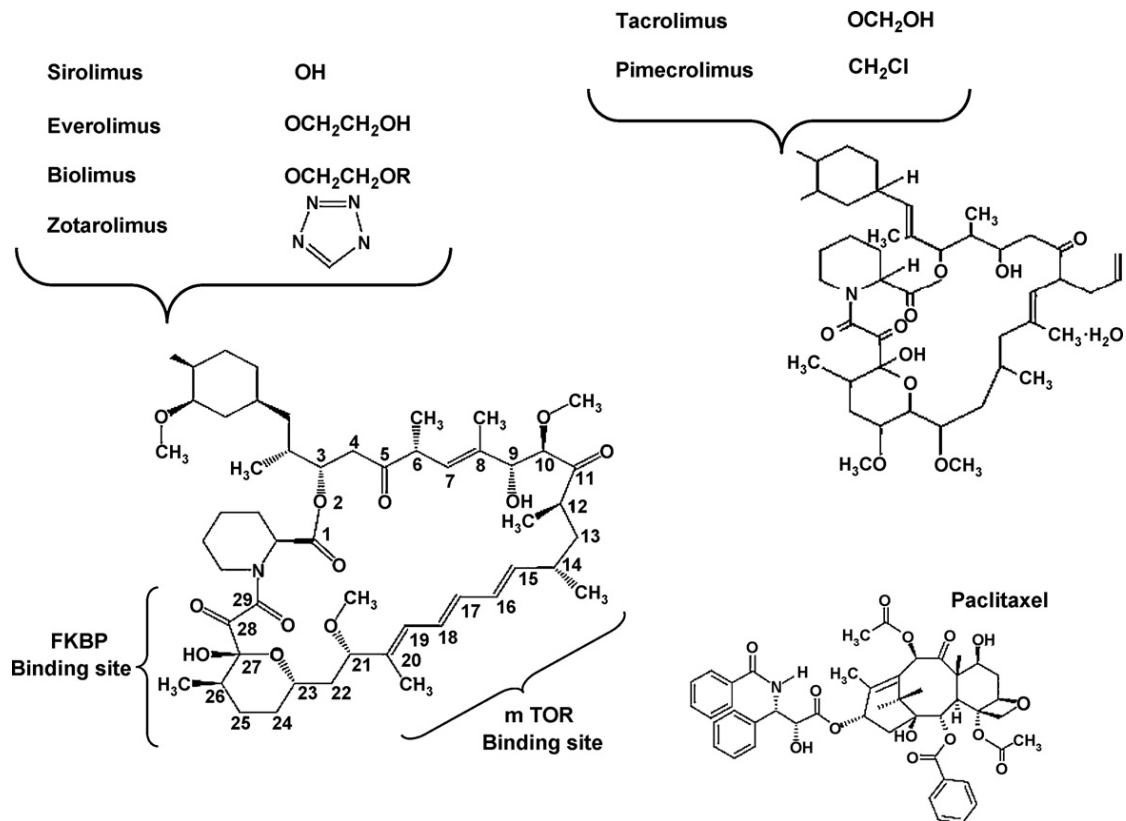
### 1.3.1.2 Medikamentenbeschichtungen

Die charakteristische Komponente von DES ist die Medikamentenbeschichtung, die über die Hemmung der neointimalen Proliferation eine Senkung der Restenoserate im Vergleich zu BMS erzielt. Durch Freisetzung des Medikamentes von der Stentoberfläche wird eine hohe lokale Konzentration direkt an der Gefäßwand erzielt und die systemische Wirkung dadurch reduziert. Systemische Nebenwirkungen der Medikamente sind vernachlässigbar (Liistro, 2003, Kufner et al., 2009, McLean and Eiger, 2002).

Die ersten Medikamente, die für die Beschichtung der DES eingesetzt wurden, waren Sirolimus, auch bekannt als Rapamycin, und Paclitaxel (s. Abb. 10).

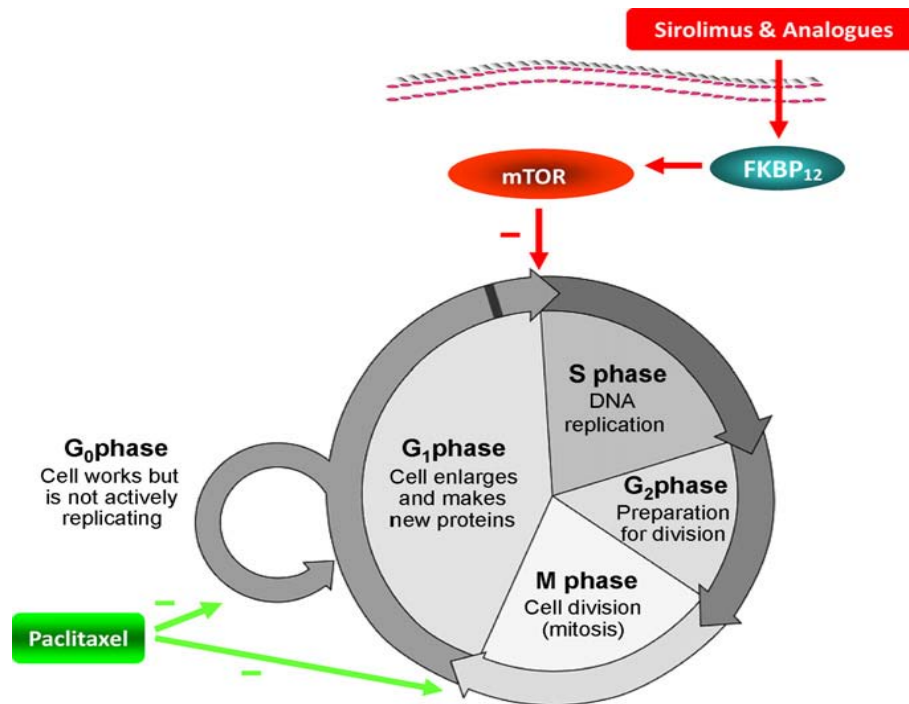
Sirolimus ist ein natürlich vorkommendes Makrolidantibiotikum, das auch als potentes Immunsuppressivum nach Organtransplantation zugelassen ist. Das lipophile Molekül bindet an einen intrazellulären Rezeptor, das FK506-binding-Protein 12 (FKBP12), dieser Komplex wiederum an das mTOR (*mammalian target of rapamycin*) - Protein, das dadurch inhibiert wird. Dies führt zu einer Arretierung des Zellzyklus am Übergang von der G1- zur S-Phase und damit zu einer Hemmung der Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen (Marx and Marks, 2001) (s. Abb. 11). Bei der Beschichtung der DES werden auch Strukturanaloga von Sirolimus, nämlich Everolimus, Biolimus und Zotarolimus (s. Abb. 10) verwendet. Eine neue Entwicklung ist das Analogon Novolimus, das speziell für die Beschichtung von

Stents entwickelt wurde. Bei gleich guter Wirksamkeit ist die Applikation einer niedrigeren Dosis des Medikamentes möglich, wodurch eine höhere klinische Sicherheit gewährleistet wird (Garg and Serruys, 2010).



**Abbildung 10.** Übersicht über die Struktur der bei der Oberflächen - beschichtung von DES verwendeten Medikamente (vgl. Kukreja, 2008).

Bei Paclitaxel handelt es sich um ein Taxan, das die Zellteilung in der G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> - und G<sub>2</sub>/M - Phase des Zellzyklus hemmt, indem es den Abbau der Mikrotubuli stört (Kukreja et al., 2008) (s. Abb. 10 und 11). Paclitaxel wird als antineoplastische Substanz auch bei der Therapie beispielsweise des Ovarial – oder Mammakarzinoms eingesetzt (Regar et al., 2001).



**Abbildung 11.** Wirkung von Sirolimus bzw. seinen Analoga und Paclitaxel auf den Zellzyklus (vgl. Kukreja, 2008).

Neuere Substanzen, die neben der Verwendung als Immunsuppressiva nach Organtransplantation auch für die Beschichtung von DES eingesetzt werden, sind Tacrolimus und sein Analogon Pimecrolimus (s. Abb. 10). Diese Medikamente binden an das Protein FKBP12 und hemmen die Phosphatase Calcineurin. Sie vermindern dadurch die Expression proinflammatorischer Zytokine wie IL-2 und supprimieren die Proliferation von T-Zellen. Der Zellzyklus wird in der Folge in der G<sub>0</sub>-Phase arretiert und die Replikation gehemmt (Kukreja et al., 2008, Halloran, 2004).

### 1.3.1.3 Polymer

Kontrolliert wird die Freisetzung des Medikaments von der Stentoberfläche durch eine Trägersubstanz, das sogenannte Polymer. Ein optimales Polymer setzt das Medikament mit einem Freisetzungsprofil frei, welches die neointimale Proliferation der glatten Muskelzellen ausreichend hemmt, den Prozess der Reendothelialisierung

jedoch möglichst wenig beeinträchtigt (Acharya and Park, 2006). Konventionelle DES sind mit einem permanenten Polymer beschichtet, welches nach Freisetzung des Medikaments, die abhängig von der Freisetzungskinetik in der Regel nach einigen Wochen bis Monaten abgeschlossen ist, zusammen mit dem Stentgerüst im Gefäß verbleibt. Diese Polymere bestehen aus komplexen chemischen Verbindungen wie Polyethylen-Co-Vinyl-Acetat (PEVA), Poly-n-Butyl-Methacrylat (PBMA), Polystyren-b-Isobutylen-b-Styren (SIBS) oder Phosphorylcholin (Garg and Serruys, 2010).

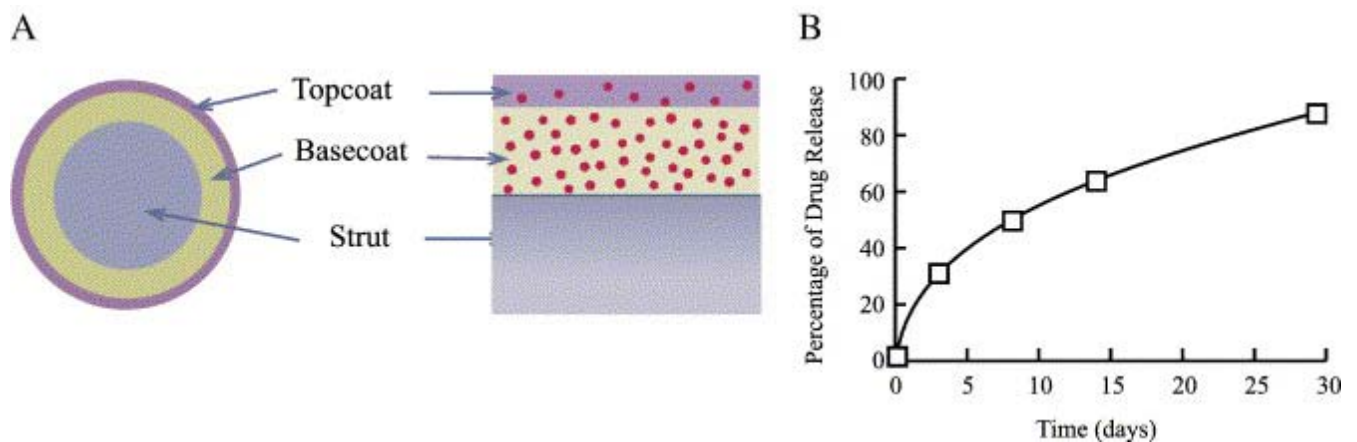
Bei den meisten DES werden Polymere eingesetzt, welche das Medikament durch Diffusion freisetzen. Derartige Beschichtungen sind relativ leicht herzustellen und bieten eine gute Möglichkeit der kontrollierten Medikamentenfreisetzung (Acharya and Park, 2006). Andere seltenere eingesetzte Methoden der kontrollierten Medikamentenfreisetzung erfolgen durch Dissolution, Degradation, Ionenaustausch oder Osmose. Es können zwei Arten der Medikamentenfreisetzung durch Diffusion unterscheiden werden: Entweder wird das Medikament aus einem Reservoir (*Reservoir system*) oder aus einer Matrix (*Matrix system*) freigesetzt.

Bei der Methode mit Reservoir (*Reservoir system*) wird die Stentoberfläche mit einer Schicht, die als Reservoir dient und das Medikament enthält bedeckt (*Basecoat*). Diese wird wiederum mit einer dünnen Schicht eines Polymers bedeckt (*Topcoat*), welche als Membran fungiert und die Kinetik der Medikamentenfreisetzung steuert (Acharya and Park, 2006).

Bei der anderen Methode (*Matrix system*) ist das Medikament in eine Polymermatrix eingebettet. Diese Matrix ist direkt ohne zusätzliche Beschichtung, welche die Freisetzung steuert, auf die Stentoberfläche aufgetragen. Da die Moleküle des Medikamentes, welche weiter von der Oberfläche entfernt sind, einen längeren Diffusionsweg zurücklegen müssen, verringert sich die Freisetzungsrates des Medikamentes mit der Zeit (Acharya and Park, 2006).

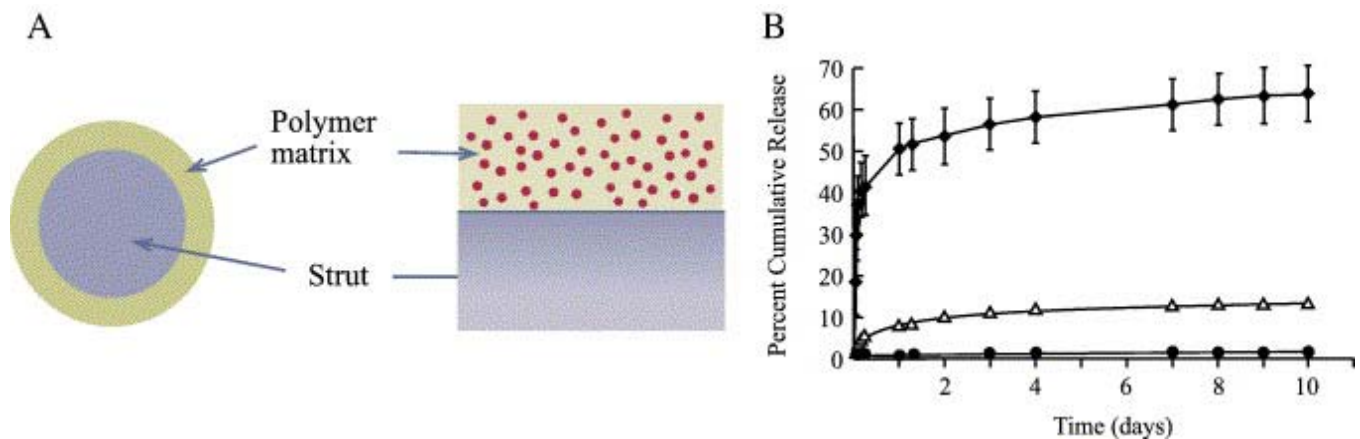
Das Polymer des Cypher-Stents® (Cordis, Warren, New Jersey) ist ein Beispiel für die Freisetzung des Medikamentes durch Diffusion aus einem Reservoir: Als Basecoat wird eine Kombination aus den Polymeren PEVA und PBMA verwendet. Diese als Reservoir dienende Polymermischung wird mit Sirolimus in einem Verhältnis von 67% zu 33% gemischt. Eine dünne Schicht aus PBMA, welche als Membran dient, bedeckt das Basecoat und kontrolliert die Freisetzung von Sirolimus

(s. Abb. 12A) (Acharya and Park, 2006). Nach 28 Tagen sind etwa 80 % des Medikamentes freigesetzt (Garg and Serruys, 2010). Die komplette Medikamentenfreisetzung erfolgt innerhalb von etwa 90 Tagen (Venkatraman and Boey, 2007) (s. Abb. 12B).



**Abbildung 12.** **A** Schematische Darstellung des Querschnitts und der Seitenansicht einer Strebe des Cypher-Stents, **B** Freisetzungsprofil des Cypher-Stents in vitro (Acharya and Park, 2006).

Das Polymer des Taxus-Stent® (Boston Scientific, Natick, Massachusetts) ist dagegen ein Beispiel für die Freisetzung des Medikamentes durch Diffusion aus einer Polymermatrix. Die Matrix enthält eine Mischung aus dem Polymer SIBS und Paclitaxel und setzt dieses direkt ohne weitere Membran von der Stentoberfläche frei (s Abb. 13A) (Acharya and Park, 2006). Abbildung 13B zeigt die Freisetzungsprofile des Taxus-Stents mit gleichen Konzentrationen an Paclitaxel ( $1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) aber unterschiedlichem Zusammensetzungsverhältnis der Matrix aus Polymer und Paclitaxel (65 : 35, 75 : 25, 91,2 : 8,8) (Acharya and Park, 2006).



**Abbildung 13.** A Schematische Darstellung des Querschnitts und der Seitenansicht einer Strobe des Taxus-Stents, B Freisetzung von Paclitaxel mit schnellem, mittlerem und langsamen Freisetzungprofil (Acharya and Park, 2006).

### 1.3.2 Erste DES und deren Weiterentwicklung

Durch die Kombination der drei Komponenten Grundgerüst, Medikament und Polymer ergibt sich eine Vielzahl verschiedener Stenttypen mit unterschiedlichen Eigenschaften.

Der erste in den USA für den routinemäßigen klinischen Einsatz zugelassene und ab 2003 kommerziell erhältliche DES war der mit Sirolimus beschichtete Cypher-Stent® (Cordis, Warren, New Jersey) (Garg and Serruys, 2010) (s. Tab. 2 und Abb. 14). In der RAVEL-Studie wurde erstmals die Überlegenheit des Cypher-Stents gegenüber den BMS belegt: Bei 238 Patienten mit Gefäßläsionen mit relativ niedrigem Risiko (sogenannte *Vanilla lesions*, d.h. kurze Läsionen, die nur ein Koronargefäß betreffen und nicht an Gefäßbifurkationen oder am linken ungeschützten Hauptstamm liegen) zeigte sich im 1-Jahres-Follow-Up nach Implantation des Cypher-Stents eine binäre angiographische Restenoserate (definiert als ein Restenosendurchmesser > 50% des gesamten Lumenquerschnittes) von 0,0% im Vergleich zu 26,6% beim BMS (Morice et al., 2002). Die Überlegenheit des Cypher-Stents gegenüber BMS wurde mittlerweile in einer Vielzahl von Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven und Läsionstypen bestätigt. In einer Metaanalyse von Kastrati et al., die insgesamt



14 Studien mit 4958 Patienten vergleicht, zeigte der Cypher-Stent im Vergleich zum BMS eine vergleichbare klinische Sicherheit bei gleichzeitiger Reduktion der Rate an Reinterventionen am Zielgefäß (Kastrati et al., 2007).



**Abbildung 14.** Sirolimus - beschichteter Cypher<sup>®</sup>-Stent der Firma Cordis (Cordis, Warren, New Jersey).

Ein weiterer DES, der die klinische Zulassung durch die FDA etwa ein Jahr nach dem Cypher-Stent erlangte, ist der mit Paclitaxel beschichtete TAXUS-Stent<sup>®</sup> (TAXUS Express<sup>®</sup>, Boston Scientific, Natick, Massachusetts) (s. Tab 2 und Abb. 15). Dieser DES belegt in einer Vielzahl von Studien und mehreren Metaanalysen gegenüber BMS ebenfalls eine höhere Wirksamkeit und eine mit den BMS vergleichbare Sicherheit (Stettler et al., 2007, Stone et al., 2007). Eine Weiterentwicklung ist der DES TAXUS Liberté<sup>®</sup>, der durch eine geometrische Modifikation im Aufbau eine homogenere Freisetzung von Paclitaxel gewährleisten soll (Turco et al., 2007).



**Abbildung 15.** Paclitaxel - beschichteter Stent (TAXUS Express<sup>®</sup>) der Firma Boston Scientific (Boston Scientific, Natick, Massachusetts).

Der Cypher- sowie der TAXUS-DES stellen die bis heute meist eingesetzten und am besten untersuchten DES Modelle dar. Hinsichtlich des Vergleichs zwischen der Wirksamkeit und Sicherheit von DES, die mit Sirolimus oder Paclitaxel beschichtet sind, liegen Daten vor, welche eine Überlegenheit zugunsten von DES mit Sirolimus zeigen:

Eine Metaanalyse von 16 randomisierten Studien mit insgesamt 8695 Patienten zeigt unter dem Einsatz von DES mit Sirolimus im Vergleich zu Paclitaxel eine signifikante Reduktion des Risikos für eine erneute Zielgefäßrevaskularisation (*Hazard ratio* 0,74; 95% CI 0,63 bis 0,87,  $p < 0,001$ ) sowie für das Auftreten einer Stentthrombose (*Hazard ratio* 0,66; 95% CI 0,46 bis 0,94,  $p = 0,02$ ) und keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko für Tod (*Hazard ratio* 0,92; 95% CI 0,74 bis 1,13,  $p = 0,43$ ) oder MI (*Hazard ratio* 0,84; 95% CI 0,69 bis 1,03,  $p = 0,10$ ) (Schömig et al., 2007).

Eine Übersicht über die Eigenschaften dieser DES (Cypher, TAXUS Express, Taxus Liberté) gibt Tabelle 2.

Stenttyp	Medikament (Konzentration [ $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ ])	Freisetzungskinetik 28 Tage	Polymer	Metall der Plattform	Dicke der Streben ( $\mu\text{m}$ )
<b>CYPHER</b>	Sirolimus (140)	80%	Polyethylen Co-vinyl acetat und Poly-n- butyl Methacrylat	Edelstahl	140
<b>TAXUS Express</b>	Paclitaxel (100)	<10%	Poly(styren-b- isobutylen-b-styren)	Edelstahl	132
<b>TAXUS Liberté</b>	Paclitaxel (100)	<10%	Poly(styren-b- isobutylen-b-styren)	Edelstahl	97

**Tabelle 2.** Übersicht über Eigenschaften der ersten DES (modifiziert nach Garg, 2010).

## 1.4 Neue Stenttechnologien

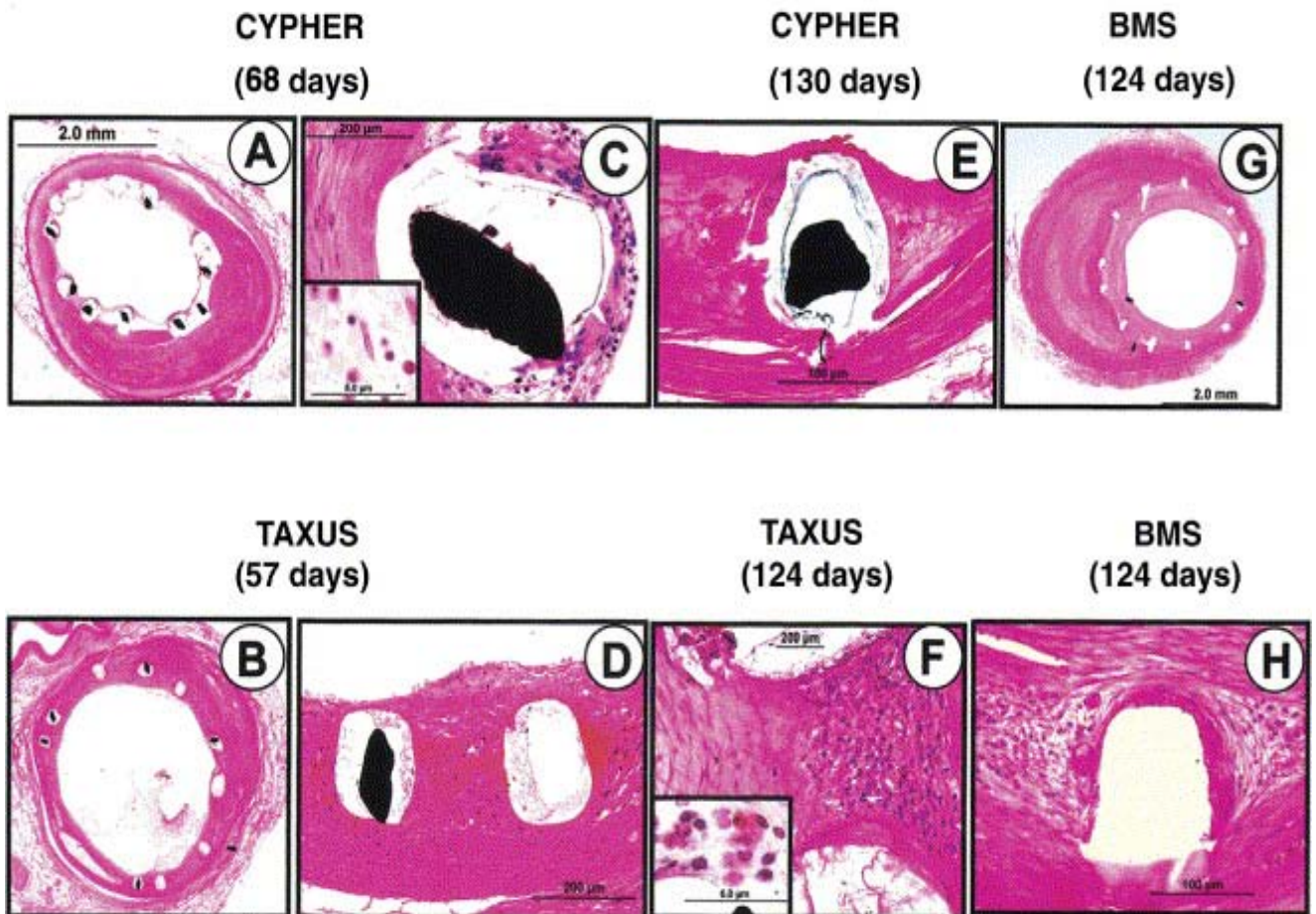
### 1.4.1 Gründe für die Entwicklung neuer Stenttechnologien

Ein Hauptgrund für die Entwicklung neuer Stenttechnologien war die Beobachtung, dass DES mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer späten Stentthrombose (klinische Definition: Thrombose nach > 30 Tagen nach Implantation, *Late stent thrombosis*, LST) insbesondere nach Absetzen der DAPT einhergehen (Mehilli et al., 2008). Die wirkliche Inzidenz einer LST nach Implantation eines DES ist wegen verschiedener Definition der LST (klinisch und angiographisch) unbekannt, wird aber in der Literatur mit Raten zwischen 0,23 % und 0,7% angegeben (Iakovou et al., 2005, Moreno et al., 2005, Ong et al., 2005). Die klinische Prognose einer LST nach DES - Implantation ist mit einer Mortalitätsrate von 45% im Vergleich zu 16,7 - 20,8% nach Implantation eines BMS infaust (Iakovou et al., 2005).

In einer histopathologischen Untersuchung von Patienten, die nach Implantation eines DES an einer LST verstorben waren, wurde gezeigt, dass der Entstehung einer LST eine verzögerte Gefäßwandheilung zugrunde liegt. Dies manifestiert sich an persistierenden Fibrinablagerungen im Bereich der Stentstreben sowie einer unvollständigen Reendothelialisierung des DES nach über 30 Tagen nach Implantation. Dieser thrombogene Stimulus kann vor allem in bestimmten klinischen Risikosituationen wie Stentimplantation an einer Gefäßbifurkation, großer Stentlänge oder vorzeitigem Absetzen der DAPT die Entstehung einer Thrombose begünstigen (Joner et al., 2006). Ursächlich ist die antiproliferative Medikamentenbeschichtung der DES wodurch der normale Heilungsprozess und folglich die Endothelialisierung supprimiert wird. Bei den BMS als Gegenbeispiel ist in der Regel nach etwa vier Wochen die Reendothelialisierung des Stentgrundgerüsts und der thrombogenen Subintima abgeschlossen, so dass sich das Risiko für eine Stentthrombose erheblich reduziert (Camenzind et al., 2007)(s. Abb. 16).

Das Polymer der DES wurde als ein weiterer fördernder Faktor für die Entstehung einer LST identifiziert. Durch die Beobachtung, dass sich auch Monate nach der Implantation eosinophile Zellen in der arteriellen Gefäßwand befinden, wird eine chronische lokale arterielle Hypersensitivitätsreaktion gegen das Polymer vermutet. Diese beeinträchtigt durch den chronischen Entzündungsprozess wiederum die Endothelialisierung und trägt so zur Entstehung einer LST bei (Joner et al., 2006, Finn et al., 2007).

Einen anderen Hauptgrund für die Entwicklung neuer Stenttechnologien stellt die Beobachtung einer sogenannten „Catch-up-Restenose“ unter dem Einsatz von DES dar. Diese bezeichnet ein zeitlich verzögertes Nachlassen der antirestenotischen Wirksamkeit und eine verstärkte Restenosenbildung zwischen 6-8 Monaten und 2 Jahren nach Implantation. Diese Zunahme der Restenosenbildung tritt vor allem bei DES mit permanentem Polymer auf. BMS dagegen weisen die höchsten Restenoseraten 6-8 Monate nach Implantation auf (Byrne et al., 2009). In einer Studie, die den *Late lumen loss (LLL)* zwischen 6-8 Monaten und 2 Jahren von zwei DES mit permanentem Polymer (Rapamycin bzw. Paclitaxel freisetzend) und einem Rapamycin freisetzenden, polymerfreien DES vergleicht, zeigt sich in diesem Zeitintervall bei den beiden DES mit permanentem Polymer ein *LLL* von  $0,17 \pm 0,50\text{mm}$  (Rapamycin-DES) bzw.  $0,13 \pm 0,50\text{mm}$  (Paclitaxel-DES). Der polymerfreie DES weist in diesem Zeitrahmen einen *LLL* von nur  $0,01 \pm 0,42\text{mm}$  auf ( $p < 0,001$ ) (Byrne et al., 2009). Ursächlich für den höheren *LLL* bei den DES mit permanentem Polymer ist wahrscheinlich wie bei der Entstehung der LST die persistierende inflammatorische Reaktion auf das Polymer, welche eine gesteigerte neointimale Proliferation zur Folge hat (Byrne et al., 2009).



**Abbildung 16.** Histopathologische Schnittbilder in HE-Färbung von Patienten mit DES und BMS zu verschiedenen Zeitpunkten nach Implantation. Koronararterien mit Cypher (A) und Taxus (B) DES nach 68 bzw. 57 Tagen nach Implantation. Hochauflösende Bilder zeigen inflammatorisches Infiltrat mit Eosinophilen um die Streben des Cypher-Stents (C) und vorwiegend Fibrin um die Streben des Taxus-Stents (D). Nach 130 bzw. 124 Tagen wird eine fokale Fibrinablagerung und Makrophagen im Bereich des Cypher-Stents (E) beobachtet, während beim Taxus-Stent (F) eine stärkere inflammatorische Reaktion mit Eosinophilen vorherrscht. Zum Vergleich ein BMS nach 124 Tagen (G), (H) (Joner et al., 2006).

### **1.4.2 DES mit erhöhter Biokompatibilität**

Einen Lösungsweg für die chronische Hypersensitivitätsreaktion gegen das nach Freisetzung des Medikamentes im Gefäß verbleibende und funktionslose Polymer stellt die Entwicklung von DES mit erhöhter Biokompatibilität dar. Ein Beispiel ist der ENDEAVOR-DES® (Medtronic, Minneapolis, Minnesota), welcher mit Zotarolimus beschichtet ist. Die Freisetzung dieses Medikamentes wird durch ein spezielles Polymer aus Phosphorylcholin kontrolliert, welches ein natürlich vorkommender Bestandteil von Zellmembranen ist. Dies verursacht eine geringere Inflammation als beispielsweise das Polymer des Cypher-Stents und ermöglicht dadurch eine bessere Endothelialisierung (Garg and Serruys, 2010, Awata et al., 2008). Aufgrund seiner guten Freisetzungskinetik wird dieser DES als Vergleichspartner für klinische Studien eingesetzt. In einer Studie hat sich der ENDEAVOR – Stent als nicht inferior gegenüber dem derzeit führenden Xience - Stent® (Abbott Vascular, Santa Clara, California) hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes aus Tod kardialer Ursache, zielgefäßbezogenem MI oder Zielgefäßrevaskularisation nach einem Jahr erwiesen. Allerdings fehlen bisher noch Vergleichsdaten (Massberg et al., 2011).

### **1.4.3 DES mit biodegradabilem Polymer**

Ein anderen Lösungsweg bieten DES mit biodegradabilem Polymer. Solange das Medikament von der Stentoberfläche freigesetzt wird und das Polymer vorhanden ist, weisen diese Stents die antirestenotischen Eigenschaften eines konventionellen DES auf. Nach Freisetzung des Medikamentes wird das Polymer abgebaut, sodass praktisch ein BMS mit seinen Vorteilen hinsichtlich der Sicherheit im Gefäß zurück bleibt (Garg and Serruys, 2010). Es wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl derartiger DES-Modelle entwickelt, wobei meist die etablierten Stentplattformen und Medikamente mit neuen Polymeren kombiniert wurden.

Als Polymer findet Polymilchsäure (*Poly-L-lactic acid, PLA*) und das Copolymer aus Milchsäure und Glykolsäure (*Poly-lactid-co-Glycolid, PLGA*) Verwendung. Dieses Polymer bzw. Copolymer wird meist auf der abluminalen Seite des Stents aufgetragen und wird in der Regel innerhalb von Wochen bis zu einigen Monaten durch Hydrolyse abgebaut. Die dabei entstehenden Abbauprodukte Milchsäure und

Glykolsäure (Hydroxyessigsäure) sind für den Körper nicht toxisch, da diese selbst auch beim Metabolismus im Körper entstehen (Garg and Serruys, 2010, Hutmacher et al., 2001). Milchsäure wird direkt im Zitratzyklus zu Kohlenstoffdioxid und Wasser verstoffwechselt. Glykolsäure wird zu Glycin metabolisiert und steht dann entweder zur Proteinbiosynthese zur Verfügung oder kann wie Milchsäure im Zitratzyklus abgebaut werden (Hutmacher et al., 2001).

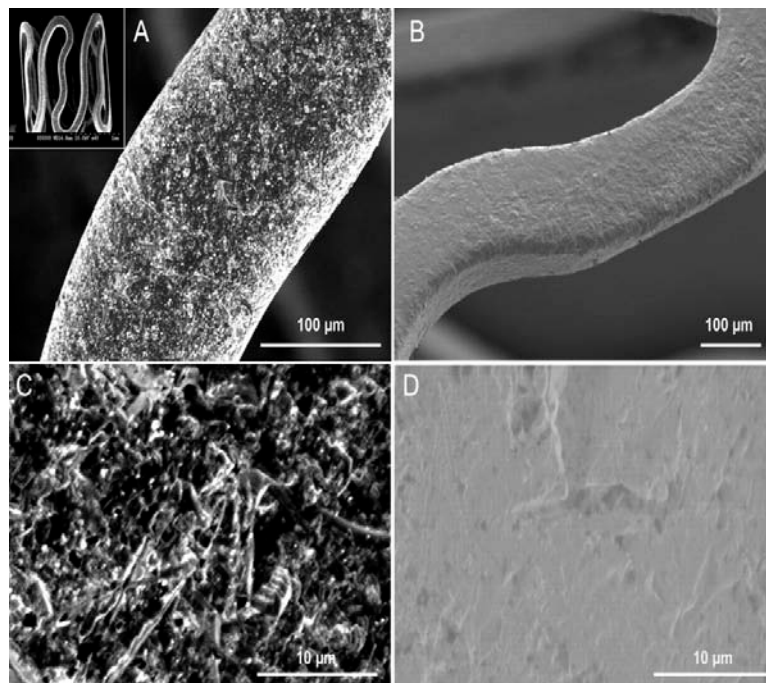
Beispiele für DES mit biodegradabilem Polymer sind der BioMatrix-Stent® (Biosensors, Newport Beach, California) und der Nobori-Stent® (Terumo, Somerset, New Jersey). Bei diesen Stents wurde ein Grundgerüst aus Edelstahl mit Biolimus A9 (15,6 µg/mm) und dem abluminalen biodegradabilem Polymer PLA, welches innerhalb von 9 Monaten komplett resorbiert wird, kombiniert. Beide DES sind bereits für den klinischen Einsatz zugelassen (Garg and Serruys, 2010). In der LEADERS-Studie (LEADERS- *Limus Eluting from A Durable versus ERodable Stent coating*) zeigt sich der Biomatrix-Stent als nicht unterlegen im Vergleich zum Cypher-Stent für einen kombinierten Endpunkt aus Tod kardialer Ursache, MI oder Zielgefäßrevaskularisation innerhalb von 9 Monaten (Biomatrix- vs. Cypher-Stent: primärer Endpunkt 9% vs. 11%, p=0,003; Tod kardialer Ursache 1,6% vs. 2,5%, p=0,22; MI 5,7% vs. 4,6%, p=0,30; Zielgefäßrevaskularisation 4,4% vs. 5,5%, p=0,29)(Windecker et al., 2008). Der Nobori-Stent stellt seine klinische Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zum Taxus-DES in der Studie Nobori-I unter Beweis: Beim 9-Monats-Follow-Up zeigt der Nobori-Stent im Vergleich zum Taxus-Stent eine signifikante Reduktion des Late lumen loss (0,11 +/-0,30 mm vs. 0,32 +/-0,50 mm, p<0,001) und der binären Restenoserate (0,7% vs. 6,32%, p=0,01); das Auftreten von MACE nach 9 Monaten beträgt 4,6% im Vergleich zu 5,6% beim Taxus-Stent (Chevalier et al., 2009).

Ein weiteres Beispiel ist der sogenannte Yukon-DES® (Translumina, Hechingen, Deutschland), welcher im Deutschen Herzzentrum, München entwickelt wurde. Das Grundgerüst dieses DES, welches mit Rapamycin beschichtet wird, besteht aus 316L sandgestrahltem Edelstahl mit 87µm dünnen Stentstreben in *Open-Cell-Design*. Der Yukon-DES kann polymerfrei, mit einem permanentem Polymer oder mit einem biodegradabilem Polymer aus PLA eingesetzt werden (Byrne et al., 2009, Steigerwald



et al., 2009). Dieser Stent eignet sich daher hervorragend als Vergleichsstent für klinische Studien.

Zusätzlich zeichnet sich der YUKON-DES durch seine mikroporöse Oberfläche mit 2 µm tiefen Poren aus, die als Reservoir für das Medikament dienen und daher eine polymerfreie Medikamentenbeschichtung ermöglichen (s. Abb.17) (Hausleiter et al., 2005). Diese spezielle Oberflächenstruktur wurde entwickelt, da Daten zeigen, dass auch die Oberflächenbeschaffenheit des Stentgrundgerüsts einen Einfluss auf die Thrombogenität und neointimale Proliferation hat (Dibra et al., 2005). Die mikroporöse, raue Stentoberfläche des YUKON-DES soll nach beendeter Medikamentenfreisetzung durch verstärkte Adhäsion von Endothelzellen den Prozess der Endothelialisierung beschleunigen und dadurch die Thrombogenität minimieren und die Restenosenrate günstig beeinflussen (Dibra et al., 2005).



**Abbildung 17.** Unbeschichtete und mit Rapamycin beschichtete Oberfläche eines mikroporösen Stents; Bild A: Unbeschichteter mikroporöser Stent unter 400facher Vergrößerung, das kleine Foto links oben zeigt das Open-Cell Design des Stents; Bild B: Mikroporöse Stentoberfläche, die mit einer 0,5% Rapamycinlösung beschichtet ist, 200fache Vergrößerung; Bild C und D: Oberfläche eines unbeschichteten und mit Rapamycin beschichteten mikroporösen Stents bei 1000facher Vergrößerung (Wessely et al., 2005).

## 1.5 Angiographische Charakteristika der Restenosen

### 1.5.1 Restenosenmorphologie

Bei studienbezogenen Rekoronarangiographien, welche im Rahmen des Follow-Ups in der Regel im Abstand von 6 – 8 Monaten nach Implantation des Stents durchgeführt werden, erfolgt neben der quantitativen Messung der Restenose (Quantitative Koronarangiographie, *Quantitative coronary angiography*, QCA) auch die genaue Erfassung der Morphologie der Restenose. Üblicherweise wird für die Einteilung der Restenosenmorphologie das von Mehran et al. etablierte Klassifikationssystem verwendet (s. Abb. 18 und 19) (Mehran et al., 1999):

Dabei werden die Restenosen angiographisch entweder als fokal (Typ I, Läsion  $\leq$  10mm lang) oder diffus (Typ II, III, IV, Läsion  $>$  10mm lang) eingeteilt.

Das fokale Restenosenmuster wird weiter unterteilt: Tritt die Restenose fokal innerhalb des Stents an einer Gelenksverbindung oder einer Lücke des Stentgrundgerüsts auf, handelt es sich um eine Typ IA-Läsion. Restenosen am distalen oder proximalen Rand des Koronarstents (jedoch nicht an beiden) werden als Typ IB (s. Abb. 20B), zentral im Stent lokalisierte Reststenosen werden als Typ IC klassifiziert. Bei Typ ID-Restenosen treten die Läsionen kombiniert, also multifokal auf.

Bei Typ II-Läsionen handelt es sich um diffuse Restenosen innerhalb des Stents, die über 10 mm lang sind, aber die Ränder des Stents nicht überschreiten (s. Abb. 20A). Restenosen vom Typ III sind diffus-proliferativ und überschreiten einen der Stentränder oder auch beide Randbereiche. Wenn die Restenose eine komplette Okklusion mit einem TIMI-Flow von 0 verursacht, werden derartige Läsionen als Restenosen vom Typ IV eingestuft.

Dieses Klassifikationssystem ist von klinischer Bedeutung, da anhand des Restenosenmusters eine prognostische Aussage über das klinische Outcome abgeleitet werden kann. Mehran et al. stellten fest, dass eine höhere Einstufung in das Klassifikationssystem mit einem signifikanten Anstieg der Rate an Zielgefäßrevaskularisationen (perkutan und offen-chirurgisch) innerhalb eines Jahres einhergeht (Typ I 19%, Typ II 35%, Typ III 50%, Typ IV 83%;  $p < 0,0001$ ) (Mehran et al., 1999). Somit ist eine höhere Einstufung in das Klassifikationssystem des Restenosenpatterns mit einem schlechteren klinischen Outcome nach einem Jahr

assoziiert. Zusätzlich sind höhere Einstufungen in das Klassifikationssystem mit einer früheren Entstehung von Restenosen verbunden (Mehran et al., 1999).

**Typ I:** Fokale Restenose,  $\leq 10\text{mm}$  lang

**Typ I A:** fokal im freien Bereich, wie z.B. in einer freien Lücke innerhalb des Stents oder einer Stentgelenksverbindung

**Typ I B:** fokal marginal (am proximalen oder distalen Randbereich des Stents)

**Typ I C:** fokal, zentral im Stenthauptteil

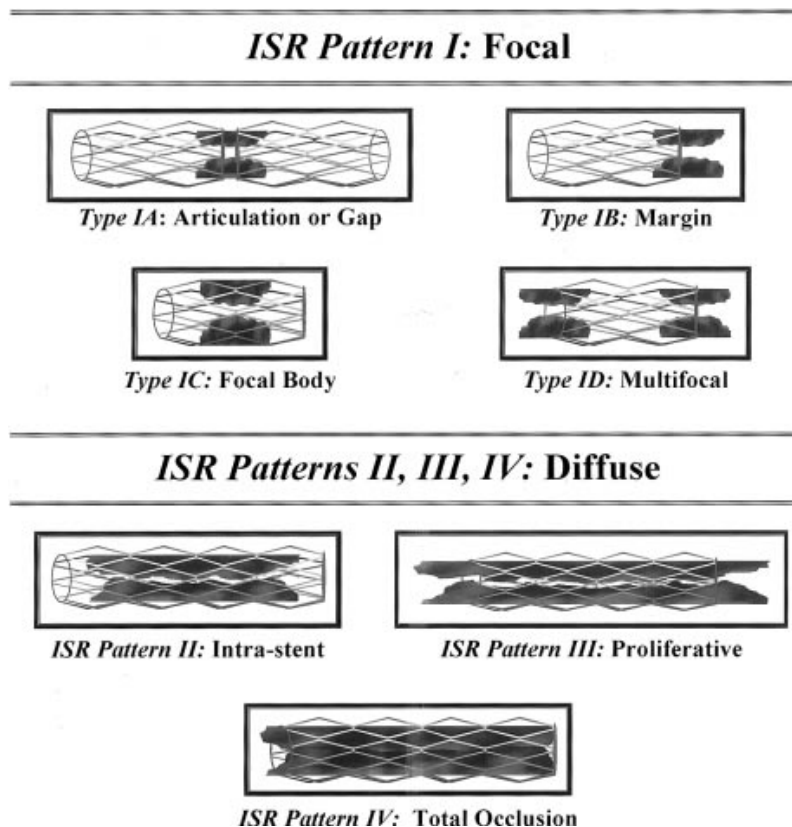
**Typ I D:** multifokal

**Typ II:** diffus, innerhalb des Stents,  $\geq 10\text{mm}$  lang, auf den Stent beschränkt

**Typ III:** diffus, proliferativ,  $\geq 10\text{mm}$  lang, die Stentränder überschreitend

**Typ IV:** diffuse Restenose mit kompletter Okklusion, TIMI-Flow innerhalb der Läsion = 0

**Abbildung 18.** *Klassifikationssystem der In-Stent-Restenosen (Mehran et al., 1999).*



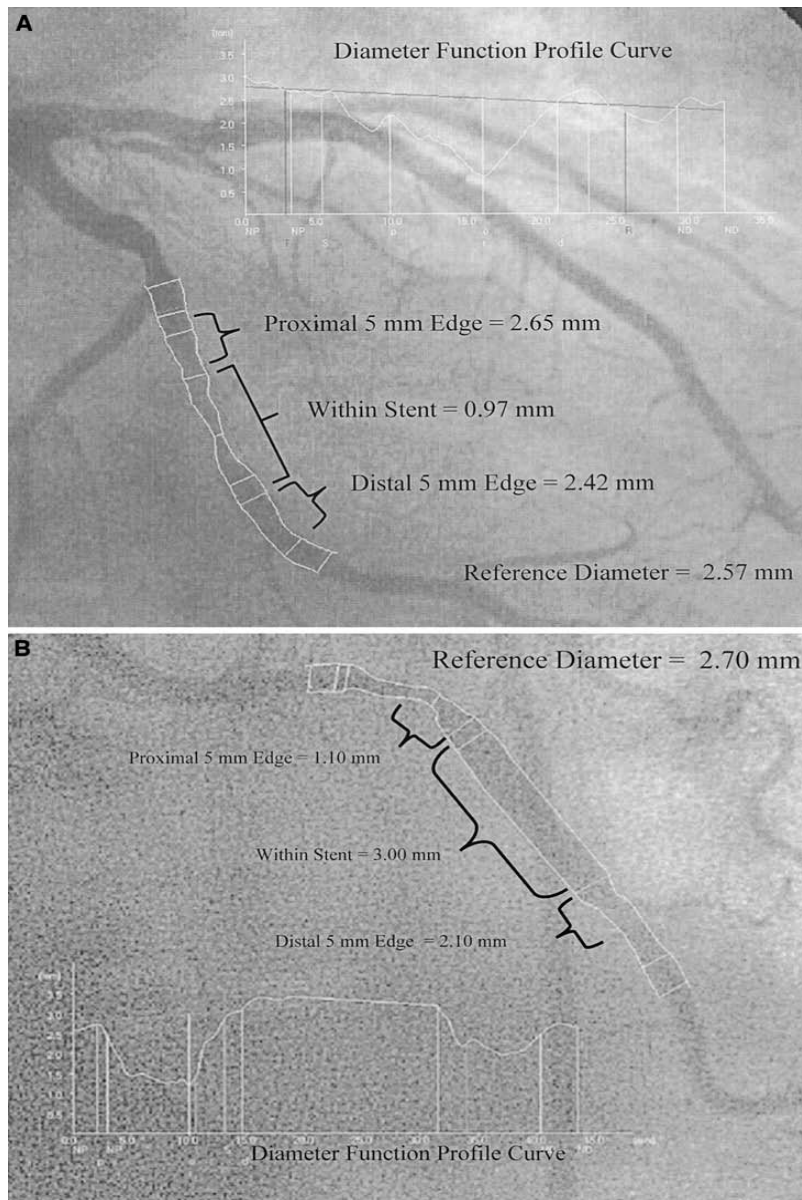
**Abbildung 19.** Schematische Darstellung des Klassifikationssystems für In-Stent-Restenosen (Mehran et al., 1999).

### 1.5.2 Surrogatmarker für den klinischen Erfolg von DES

Der Erfolg eines Stents wird in Studien üblicherweise anhand klinischer Endpunkte wie Tod, Myokardinfarkt und der Rate an Zielgefäßrevaskularisationen (*Target vessel revascularisation*, TVR) bestimmt. Da in der Ära der DES derartige klinische Endpunkte selten geworden sind und daher sehr große Patientenkollektive nötig sind, um signifikante Unterschiede festzustellen, werden entweder kombinierte Endpunkte aus Tod, Myokardinfarkt und Zielgefäßrevaskularisation in Bezug zum Zielgefäß (sogenannte *Major Cardiac Events*, MACE) oder angiographische Surrogatmarker eingesetzt.

Als angiographische Surrogatmarker haben sich die quantitative angiographische Messung des *Late luminal loss* (Differenz zwischen dem geringsten Lumendurchmesser am Ende der Intervention und dem geringsten Lumendurchmesser beim Follow-Up-Angiogramm nach 6 Monaten), des Stenosendurchmessers innerhalb des Stents sowie des gestenteten Segments 5mm proximal und distal der Stentränder und der binären angiographischen Restensoserate (Anteil der Patienten, bei denen in der Follow-Up-Angiographie nach

6 Monaten ein prozentualer Stenosedurchmesser von über 50% mittels QCA ermittelt wird) (s. Abb. 20) etabliert. Diese angiographischen Surrogatmarker korrelieren stark mit der Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer erneuten Zielgefäßrevaskularisation und werden daher in Studien als primäre Endpunkte eingesetzt (Pocock et al., 2008). Möglicherweise kann, wie oben beschrieben, auch die Klassifikation der Restenosenmorphologie als Surrogatparameter für das klinische Outcome herangezogen werden.



**Abbildung 20.** Quantitative angiographische Auswertung; Bild A: Dargestellt ist eine zentral im Stent lokalisierte Restenose vom Typ II mit Abmessung der axialen Stentlänge sowie den Stenträndern 5mm proximal und distal; Bild B: Zeigt eine Restenose vom Typ IB mit durchgängigem Lumen innerhalb des Stents und einer Restenose am proximalen Rand des Stents (Popma et al., 2004).

### 1.5.3 Angiographische Restenosencharakteristika von DES im Vergleich zu BMS

Wie in einigen Studien gezeigt werden konnte, weisen sämtliche BMS-Modelle im Verlauf ein ziemlich konstantes Maß an *Late luminal loss* zwischen 0,80 und 1,05 mm auf. Bei BMS bildet sich durch die neointimale Hyperplasie die Restenose meistens diffus innerhalb des zentralen Anteils des Stents (Hoffmann et al., 1996, Holmes et al., 2000, Baim et al., 2001). Eher selten ist bei BMS ein diffuses Restenoseverhalten innerhalb des Stents zu finden, welches sich auch auf die nicht-gestenteten Ränder erstreckt (Mehran et al., 1999). Eine isoliert am proximalen oder distalen Stenrand auftretende Restenose ist bei BMS sehr selten (Popma et al., 2004).

Die angiographischen Restenosencharakteristika von DES unterscheiden sich davon. Dies zeigt ein von Popma et al. durchgeführter angiographischer Vergleich zwischen einem mit Sirolimus beschichteten DES (SES) mit permanentem Polymer und einem BMS bei Patienten mit nativen Gefäßläsionen 8 Monate nach Implantation: Durch seine antiproliferative Beschichtung zeigt der SES insgesamt eine signifikante Reduktion aller angiographischer Restenoseparameter (Reduktion des *Late lumen loss* im gesamten gestenteten Segment, innerhalb des Stents, 5 mm proximal und distal des Stents und Reduktion der binären angiographischen Restenoserate). Der Großteil der angiographisch gemessenen Restenosen (61,3%) beim SES war im Gegensatz zum BMS fokal an den Stenträndern (marginal, Typ IB) mit Aussparung der axialen Stentregion lokalisiert. Lediglich 16,2% der Stenosen des SES wiesen ein zentrales, diffuses Restenosenmuster (Typ II-IV) auf. Beim BMS wurde dagegen, wie bereits in früheren Studien beschrieben, am häufigsten das zentrale diffuse Restenosemuster festgestellt (57,0%). Zudem waren die Restenosen innerhalb des Stents beim SES insgesamt kürzer als beim BMS (9,1mm vs. 14,8mm)(Popma et al., 2004).

Der wahrscheinlichste Grund für das häufigere Auftreten des fokalen Restenosemusters beim SES ist die bei der Implantation entstehende Verletzung des Gefäßendothels am Stenrand, wo der Stent nicht ausreichend mit Sirolimus beschichtet ist. Die nicht supprimierte neointimale Hyperplasie führt in der Folge in diesem Bereich fokal zur Entstehung einer Restenose (Popma et al., 2004).

Bei DES mit biodegradabilem Polymer stellt sich die Frage, ob diese die angiographischen Restenosencharakteristika von DES mit permanentem Polymer

aufweisen oder sich nach der Biodegradation ihres Polymers angiographisch wie BMS verhalten.

## 1.6 ISAR Test-4

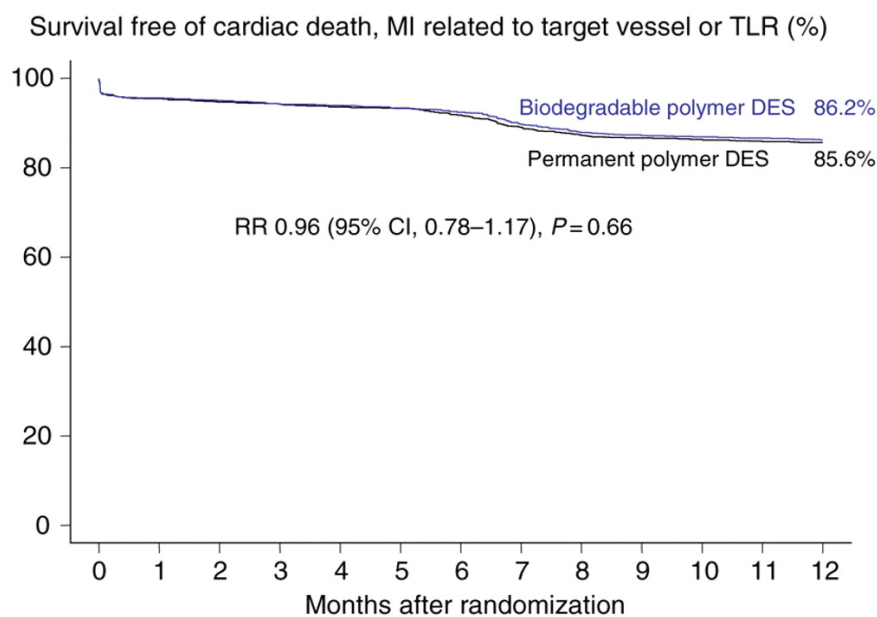
Wie oben dargestellt, sind derzeit viele neue Stenttechnologien Gegenstand intensiver Forschung. Zu der möglicherweise zukunftsweisenden Entwicklung von DES mit biodegradablen Polymeren existiert bisher nur eine überschaubare Anzahl von Studien mit ausreichend großer Fallzahl hinsichtlich des klinischen Outcomes.

Die ISAR-Test 4 Studie (Byrne et al., 2009) vergleicht zwei der etabliertesten DES-Modelle mit permanentem Polymer, nämlich den Cypher-Stent und Xience-Stent, mit einem DES mit biodegradablen Polymer hinsichtlich klinischer Endpunkte.

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, open-label, aktiv-kontrollierte Non-Inferiority-Studie, die multizentrisch durchgeführt wurde. Non-Inferiority-Studien werden in klinischen Studien oft für den Vergleich von zwei therapeutischen Alternativen herangezogen, um zu beweisen, dass die eine Therapiealternative der anderen klinisch nicht relevant unterlegen ist (Kleist, 2006). In dieser Studie wurde einem *All-Comer*-Patientengut mit stabiler koronarer Herzkrankheit oder Symptomen eines akuten Koronarsyndroms ein DES in eine de-novo native Gefäßläsion implantiert. Die Patienten wurden zufällig mit einem DES mit biodegradablen Polymer (Yukon-Stent, Rapamycin-freisetzend, n = 1299) oder mit einem von zwei der führenden und von der FDA zugelassenen DES mit permanentem Polymer (n = 1304; Rapamycin-freisetzender Cypher-Stent, n = 652 oder Everolimus-freisetzender Xience-Stent, n = 652) in einer 2:1:1 Verteilung behandelt. Es wurde im Anschluss ein klinisches Follow-Up von einem Jahr durchgeführt. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus Tod kardialer Ursache, zielgefäßbezogenem Myokardinfarkt (MI) oder zielgefäßbezogener Revaskularisation (TLR).

Der DES mit biodegradabilem Polymer zeigte sich in dieser Studie als nicht unterlegen gegenüber den etablierten DES mit permanentem Polymer hinsichtlich dem primären Endpunkt bestehend aus MACE nach einem Jahr (13,8% versus 14,4%) (s. Abb. 21). Ferner zeigte der DES mit biodegradabilem Polymer im Vergleich zu den DES mit permanentem Polymer ähnliche Raten von Tod kardialer Ursache oder MI (6,3% versus 6,2%), TLR (8,8% versus 9,4%) sowie Stentthrombose (definitive / wahrscheinliche 1,0% versus 1,5%).

Die Isar-Test-4-Studie zeigt also, dass der Rapamycin-freisetzende Stent mit biodegradabilem Polymer den konventionellen DES mit permanentem Polymer bezüglich des primären Endpunktes MACE nach einem Jahr nicht unterlegen ist.



Patients at risk

Biodegradable	1299	1217	1197	1173	1107	1090	1073
Permanent	1304	1214	1193	1161	1088	1069	1057

**Abbildung 21.** Ereignisfreies Überleben für den primären Endpunkt aus Tod kardialer Ursache, zielgefäßbezogenem MI oder Zielgefäßrevaskularisation (Byrne et al., 2009).



## 2 Zielsetzung

---

Die ISAR-Test-4-Studie umfasst eines der größten randomisierten Patientenkollektive für DES mit biodegradablen Polymer. Die Subgruppe des Patientenkollektivs der ISAR-Test-4-Studie mit einem DES mit biodegradablen Polymer, für die angiographische Follow-Up-Daten nach 6 Monaten vorliegen, stellt die größte überhaupt dar.

Der quantitativen angiographischen Messung der Restenosenbildung kommt eine große Bedeutung zu, da diese als Surrogatmarker für die Wirksamkeit eines DES verwendet wird. Die angiographische Charakterisierung einschließlich der Restenosenmorphologie wurde für DES mit biodegradablen Polymer bisher noch nie beschrieben.

Wir führten deshalb die vorliegende Studie mit der Zielsetzung durch, einen DES mit biodegradablen Polymer mit zwei etablierten DES mit permanentem Polymer (Cypher und Xience) hinsichtlich des angiographischen Verhaltens einschließlich der Restenoseneigenschaften 6 Monate nach Implantation zu vergleichen.

## 3 Methoden

---

### 3.1 Studienpopulation, Studienprotokoll, verwendete Materialien

#### Einschlusskriterien:

1. Patienten älter als 18 Jahre mit ischämischen Symptomen oder dem Nachweis einer Myokardischämie (induzierbar oder spontan auftretend) durch eine *de novo* Stenose  $\geq 50\%$  in nativen Koronargefäßen.
2. Schriftliche Einwilligung des Patienten oder des gesetzlichen Vertreters zur Teilnahme an der Studie.
3. Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter.

#### Ausschlusskriterien:

1. Zielläsion im linken Hauptstamm.
2. Lokalisation des Zielgefäßes im Bypass.
3. In-Stent Restenose.
4. Kardiogener Schock.
5. Bösartige Tumorerkrankungen oder andere Komorbiditäten (zum Beispiel ernsthafte Leber- / Nieren- oder Pankreaserkrankungen), die eine Lebenserwartung unter 12 Monaten oder eine Incompliance in Bezug auf das Studienprotokoll erwarten ließen.
6. Patienten mit bekannten Allergien gegen die Studienmedikamente oder -werkstoffe: Clopidogrel, Everolimus, Rapamycin, Edelstahl.
7. Unmöglichkeit der Einnahme von Clopidogrel für mindestens 6 Monate.
8. Patientinnen mit bestehender, möglicher oder geplanter Schwangerschaft sowie mit positivem Schwangerschaftstest.
9. Vorheriger Einschluss in die Studie.
10. Unfähigkeit des Patienten sich an das Studienprotokoll zu halten.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Vorschriften der *Declaration of Helsinki* und der *International Conference on Harmonization Good Clinical Practices* durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission geprüft, die für die teilnehmenden Zentren Deutsches Herzzentrum und 1. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, beide in München, Deutschland, zuständig ist.

In jedem teilnehmenden Zentrum wurde die Randomisierung der Patienten in die einzelnen Behandlungsgruppen durch undurchsichtige, versiegelte Briefumschläge, die einen computergenerierten Code enthielten, durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte unmittelbar nach dem die Entscheidung getroffen worden war, den Patienten mit einer perkutanen koronaren Intervention zu behandeln. Beide Behandlungsgruppen wurden gleichzeitig untersucht; bei Patienten, bei denen Stents in mehrere Gefäßläsionen eingesetzt wurden, musste in alle Läsionen der gleiche Stenttyp, der bei der Randomisierung zugeteilt worden war, verwendet werden. Die Implantation von mehr als einem Stent pro Läsion war ebenfalls erlaubt. Den Patienten wurde zufällig entweder ein medikamentenbeschichteter Stent mit biodegradabilem Polymer (BP DES) oder ein medikamentenbeschichteter Stent mit permanentem Polymer (PP DES) in einer 2:1:1 Verteilung zugewiesen. Bei den DES mit permanentem Polymer wurde entweder der mit Rapamycin beschichtete Cypher-Stent (Cordis, Miami Lakes, FL, USA) oder der mit Everolimus beschichtete Xience-Stent (Abbott Vascular, Abbott Park, IL, USA) verwendet.

Als Stentplattform mit biodegradabilem Polymer wurde der bereits beschriebene mikroporöse YUKON – Stent eingesetzt. Dieser kam vorgefertigt mit einer Mischung aus Rapamycin, einem biodegradabilem Polymer aus PLA, welches innerhalb von 6 – 9 Wochen komplett resorbiert wird (Mehilli et al., 2008) und einem Schellackgranulat (ein biokompatibles Granulat, das weite Verbreitung bei der Beschichtung von medizinischen Produkten findet) zum Einsatz. Das Schellackgranulat führt zu verbesserter Haftung des Medikamentes und des Polymers an der Stentoberfläche und steigert die strukturelle Integrität des Coatings (Byrne et al., 2009).

Der BP DES war in den Durchmessern 2,0 mm, 2,5 mm, 3,0 mm, 3,5 mm und in den Längen 8 mm, 12 mm, 18 mm, 25 mm verfügbar. Der Cypher-Stent war in den Durchmessern 2,25 mm, 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm und in den Längen 8 mm, 13 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm verfügbar; der Xience-V Stent in den Durchmesser 2,25 mm, 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm und in den Längen 8 mm, 12 mm, 18 mm, 23 mm und 28 mm.

### 3.2 Datenverarbeitung, Endpunkte

Die relevanten Daten wurden gesammelt und von speziell geschulten Mitarbeitern des ISAR-Research Centers in München, Deutschland, in eine Computerdatenbank eingegeben. Alle Ereignisse wurden von einem speziellen Gremium, das bezüglich der Behandlungsgruppen verblindet war, beurteilt und klassifiziert.

Das Ausgangskoronarangiogramm, sowie die Angiogramme nach der Intervention und beim Follow-Up wurden digital aufgezeichnet und von zwei unabhängigen, erfahrenen Mitarbeitern, die nicht mit der Zuteilung zu den Behandlungsgruppen vertraut waren, off-line im Quantitativen Angiographischen Hauptlabor (ISAR-Research Center in München, Deutschland) ausgewertet. Verwendet wurde ein automatisches Randerkennungssystem (CMS Version 7.1, Medis Medical Imaging Systems). Die Messungen wurden an Cineangiogrammen durchgeführt, die nach der intrakoronaren Applikation von Nitroglyzerin aufgezeichnet worden waren. Für die QCA-Messungen der Index-Läsion zum Zeitpunkt der Intervention wurde die Projektion verwendet, die die Stenose in ihrem schwersten Ausmaß zeigt (*single worst view projection*). Dieselbe Projektion wurde für die Messungen nach der Stentimplantation benutzt. Bei den Messungen im Angiogramm des Follow-Ups fand die Projektion Verwendung, die die Stenose in ihrem schwersten Ausmaß zu diesem Zeitpunkt zeigte. Die mit Kontrastmittel gefüllte, sich nicht verjüngende Katheterspitze wurde für die Kalibrierung verwendet. Die quantitative Auswertung erfolgte im Bereich innerhalb des Stents und im gesamten Segment, das den gestenteten Bereich und die beiden Ränder 5 mm proximal und distal des Stents einschließt. Die qualitativen morphologischen Eigenschaften der Läsion wurden nach standardisierten Kriterien beschrieben. Die Morphologie der Restenosen wurde nach den von Mehran et al. modifizierten Kriterien beurteilt (Mehran et al., 1999).

Endpunkte von Interesse in dieser Studie war der späte Lumenverlust innerhalb des Stents (*in-stent late luminal loss*), die binäre angiographische Restenoserate innerhalb des gestenteten Segments und die Morphologie der Restenosen im Follow-Up-Angiogramm nach 6 – 8 Monaten.

### 3.3 Definitionen

**Binäre angiographische Restenoserate:**

Prozentualer Anteil der Patienten, bei denen im Follow-Up-Angiogramm ein prozentualer Stenosendurchmesser  $\geq 50\%$  mittels QCA gemessen wird.

**Später Lumenverlust (*Late lumen loss*):**

Differenz zwischen dem geringsten Lumendurchmesser (MLD) am Ende der Intervention und dem geringsten Lumendurchmesser zum Zeitpunkt des Follow-Up-Angiogramms.

**Bereich innerhalb des gestenteten Segmentes (*In segment area*):**

Bereich, der den Stentbereich und die Ränder 5 mm proximal und distal des Stents einschließt.

### 3.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Daten der Basalcharakteristika werden als Zahlen oder prozentuale Anteile (%) für kategoriale Variablen und Mittelwerte (SD) oder den Median (25. – 75. Perzentilen) für kontinuierliche Variablen dargestellt. Wenn nicht explizit anders beschrieben, wurden Unterschiede zwischen den Gruppen auf Signifikanz mit Hilfe des Student-T-Tests (für kontinuierliche Daten) und des Chi-Quadrat-Tests oder des exakten Fisher-Tests, wobei der erwartete Zellenwert  $< 5$  lag (für kategoriale Variablen), geprüft. Das Überleben wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

Die oben beschriebene Berechnungen wurde für verschiedene Patientensubgruppen definiert durch Alter, Geschlecht, Erkrankung an Diabetes mellitus und Gefäßgröße durchgeführt. Wir prüften, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen Subgruppen vorlag, indem wir einen Interaktionsterm in das lineare Regressionsmodell für den späten Lumenverlust innerhalb des Stents und in das logistische Regressionsmodell für die binäre Restenose eingaben. Für die Auswertung

wurde die statistische Software S-PLUS, Version 4.5 (S-PLUS, Insightful Corp, Seattle, Wa, USA) verwendet.

Die Berechnung der Größe des Patientenkollektivs der ursprünglichen Studie (ISAR-Test-4) legte das klinische Outcome mit der Annahme zugrunde, dass die Inzidenz des primären Endpunktes (ein kombinierter Endpunkt aus Tod kardialer Ursache, zielgefäßbezogenem Myokardinfarkt oder Zielgefäßrevaskularisation) in der Gruppe der Patienten mit medikamentenbeschichtetem Stent mit permanentem Polymer 10% innerhalb eines Jahres nach Randomisierung betrug.

## 4 Ergebnisse

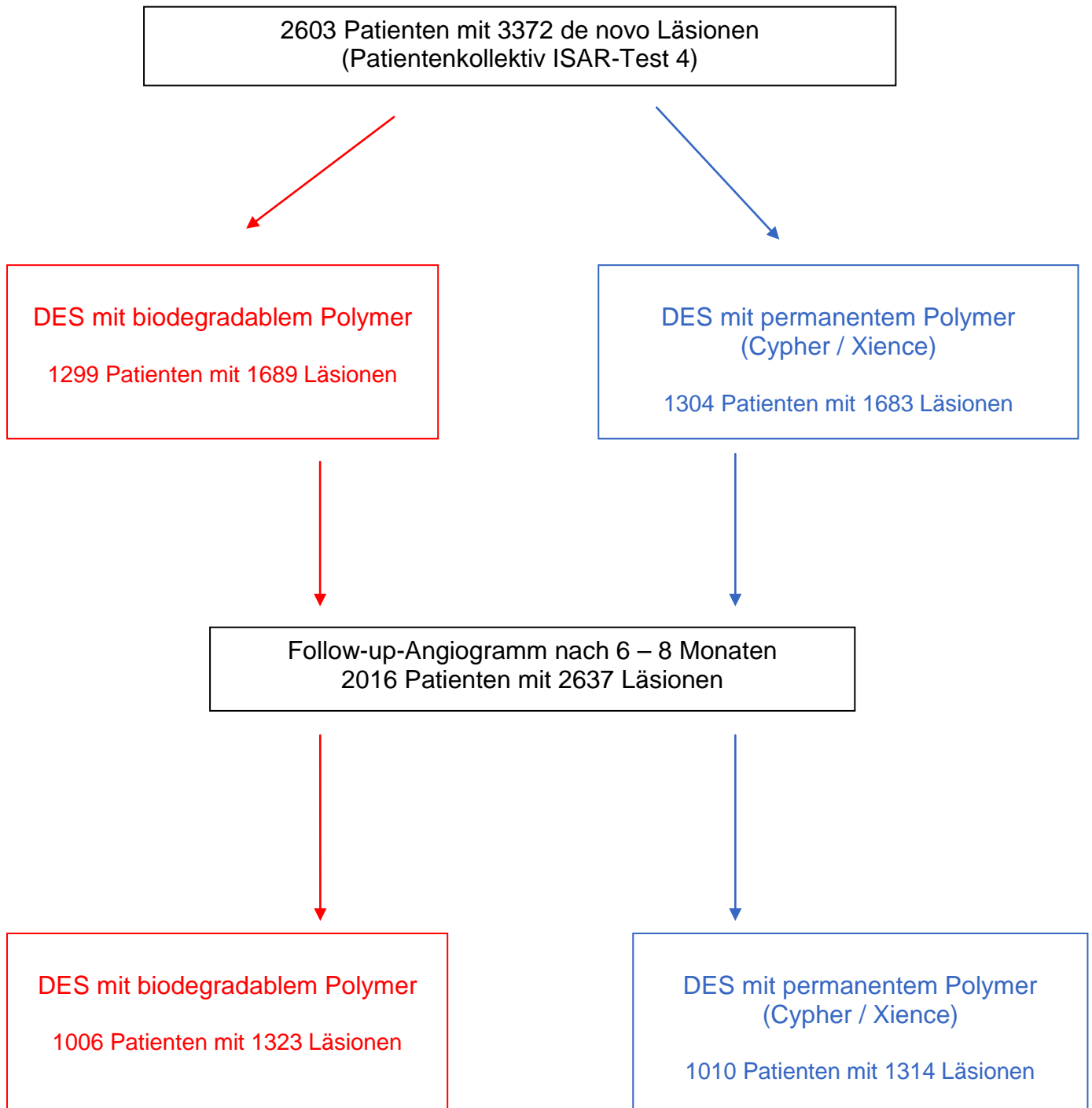
---

### 4.1 Basalcharakteristika der Studienpopulation und der Gefäßläsionen zum Zeitpunkt der Follow-Up-Angiographie

Von den insgesamt 2603 Patienten (insgesamt 3372 Läsionen), die in die ISAR-TEST-4-Studie eingeschlossen worden waren, wurde bei 2016 Patienten (78% der Studienpopulation; insgesamt 2637 Läsionen) eine Follow-Up-Angiographie nach 6 – 8 Monaten nach der ersten Intervention mit Stentimplantation durchgeführt. Dieses Patientenkollektiv bildet die Grundlage der vorliegenden Studie (s. Abb. 22).

Die Basalcharakteristika und die Charakteristika der Intervention von 1006 Patienten (insgesamt 1323 Läsionen), die mit einem BP DES behandelt worden waren und von 1010 Patienten (insgesamt 1314 Läsionen), die mit einem PP DES behandelt worden waren, sind in Tabelle 3 und 4 dargestellt.

In der Gruppe der Patienten, die einen BP DES erhalten hatten, war der Anteil der Patienten, bei denen gleichzeitig an mehreren Gefäßläsionen ein Stent implantiert worden war, signifikant höher, als in der Gruppe der Patienten, die einen PP DES erhalten hatten (entsprechend 30,9% zu 26,1%,  $P=0,02$ ). Da die Länge der Stents bei den einzelnen Stenttypen unterschiedlich war, gab es folglich einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die gesamte gestentete Gefäßstrecke (kürzer in der Gruppe mit BP DES) und die Anzahl an Stents, die pro Läsion implantiert worden war (höher in der Gruppe mit BP DES),  $P<0,01$ . Sonst bestanden keine weiteren Unterschiede zwischen den Gruppen.



**Abbildung 22.** Patientenkollektiv der Studie.



**Tabelle 3.** Basalcharakteristika des Patientenkollektivs.

	DES mit biodegradabilem Polymer <i>n = 1006</i>	DES mit permanentem Polymer <i>n = 1010</i>	p-Wert
Durchschnittsalter	66.1±10.8	66.1±10.4	0.92
Männer	771 (77)	797 (79)	0.22
Diabetes mellitus	284 (28)	270 (27)	0.45
insulinabhängig	80 (8.0)	82 (8.1)	0.89
Hypertonus	704 (70)	687 (68)	0.34
Hyperlipidämie	687 (68)	665 (66)	0.24
Raucher	154 (15.3)	166 (16.4)	0.49
Früherer Myokardinfarkt	284 (28)	278 (28)	0.72
Frühere Bypass-OP	106 (10.5)	92 (9.1)	0.28
Mehrfäßerkrankung	878 (87.3)	877 (86.8)	0.77
Klin. Erscheinungsbild			0.65
akuter MI	110 (10.9)	98 (9.7)	
instab. Angina pectoris	287 (28.5)	289 (28.6)	
stabile Angina pectoris	609 (60.5)	623 (61.7)	
Mehrläsionen - Intervention	311 (31)	264 (26)	0.02
Ejektionsfraktion* (%)	53.8±10.5	54.2±11.5	0.44

Werte sind dargestellt als Mittelwerte ± SD oder Zahlen (prozentualer Anteil);

DES = Drug-eluting Stent; MI = Myokardinfarkt;

\*Werte vorhanden für 1784 Patienten (88.5%)

**Tabelle 4.** Angiographische und prozedurale Charakteristika.

	DES mit biodegradablem Polymer <i>n</i> = 1323*	DES mit permanentem Polymer <i>n</i> = 1314*	p-Wert
Zielgefäß			0.60
Ramus interventr. anterior	584 (44)	583 (44)	
Ramus circumflexus	359 (27)	336 (26)	
Rechte Koronararterie	380 (29)	395 (30)	
Komplette Verschlüsse	134 (10.1)	142 (10.8)	0.57
Bifurkation	327 (25)	302 (23)	0.30
Ostial	213 (16.1)	240 (18.3)	0.14
Komplexe Morphologie (B2/C)	948 (72)	940 (72)	0.95
Länge der Läsion (mm)	14.8±8.5	15.2±8.7	0.19
Durchmesser des Gefäßes (mm)	2.79±0.52	2.80±0.47	0.59
MLD, präinterventionell (mm)	0.99±0.50	0.98±0.50	0.72
% Stenose präinterventionell	64.8±15.5	65.1±15.9	0.58
Stentlänge (mm)	23.5±10.8	25.5±11.5	<0.01
Stents pro Läsion	1.3±0.6	1.2±0.5	<0.01
Ballondurchmesser (mm)	3.10±0.52	3.10±0.49	0.81
Verhältnis Ballon zu Gefäß	1.11±0.09	1.12±0.09	0.37
Ballondruck max. (atm)	15.4±3.1	15.5±3.1	0.73

Werte sind dargestellt als Mittelwerte ± SD oder Zahlen (prozentualer Anteil);

DES = Drug-eluting Stent; MLD = *minimal luminal diameter* (minimaler Lumendurchmesser);

\* Anzahl an Läsionen

## 4.2 Angiographisches Outcome und Morphologie der Restenosen

Der durchschnittliche Zeitraum bis zur erneuten Koronarangiographie differierte nicht zwischen den beiden Gruppen mit BP DES und PP DES (im Durchschnitt 6,7 [6,2 – 7,4] Monate zu 6,7 [6,1 – 7,3] Monate;  $P=0,10$ ).

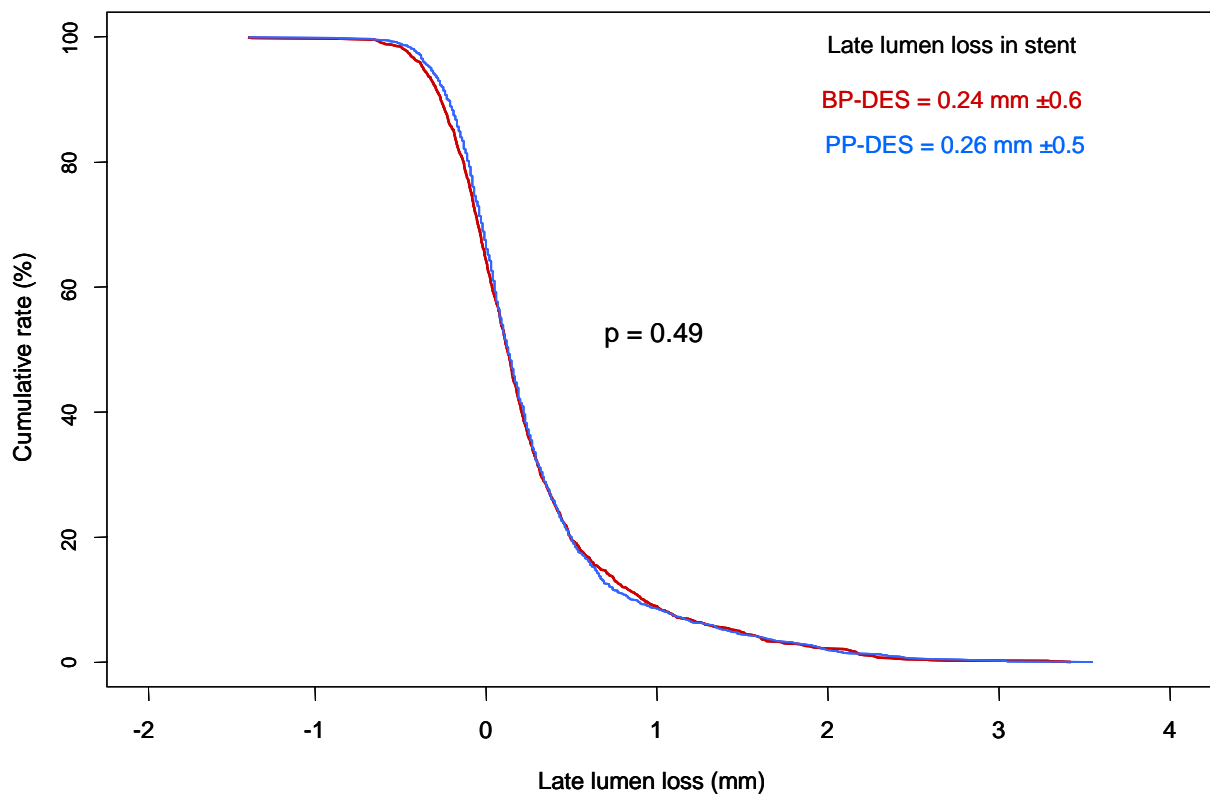
Es ließ sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der QCA-Messungen vor und unmittelbar nach der Intervention mit Stentimplantation (sogenannte *Index-PCI*) und auch nicht zum Zeitpunkt der erneuten Angiographie feststellen (s. Tab. 5).

**Tabelle 5. Quantitative angiographische Ergebnisse.**

	<i>DES mit biodegradablem Polymer n = 1323</i>	<i>DES mit permanentem Polymer n = 1314</i>	p-value
<b>Nach Index-PCI</b>			
MLD, innerhalb des Stents (mm)	2.57±0.49	2.59±0.44	0.24
MLD, innerhalb des Segments (mm)	2.25±0.57	2.25±5.1	0.77
Stenosendurchmesser innerhalb des Stents (%)	11.4±7.3	11.2±5.7	0.36
Stenosendurchmesser innerhalb des Segments (%)	23.1±11.5	23.1±10.8	0.90
<b>Bei Angiographie nach 6-8 Monaten</b>			
MLD innerhalb des Stents (mm)	2.33±0.7	2.34±0.7	0.76
MLD innerhalb des Segments (mm)	2.04±0.7	2.04±0.6	0.84
Stenosendurchmesser innerhalb des Stents (%)	20.9±19.2	20.2±18.2	0.31
Stenosendurchmesser innerhalb des Segments (%)	30.9±17.8	30.6±17.0	0.76
LLL innerhalb des Stents (mm)	0.24±0.6	0.26±0.5	0.49
LLL innerhalb des Segments (mm)	0.21±0.5	0.22±0.5	0.56

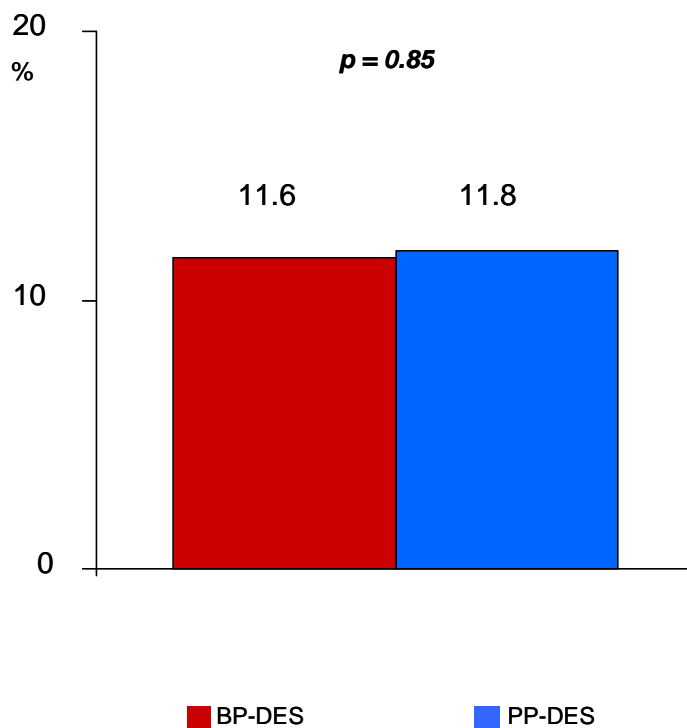
Werte sind dargestellt als Mittelwerte ± SD oder Zahlen (prozentualer Anteil);  
DES = Drug-eluting Stent; MLD = *minimal luminal diameter* (minimaler Lumendurchmesser);  
LLL = *late luminal loss* (später Lumenverlust);

Hinsichtlich des primären Endpunktes zeigte sich ein durchschnittlicher später Lumenverlust innerhalb des Stents (*Late lumen loss in stent*) beim Follow-Up-Angiogramm nach 6 – 8 Monaten in der Gruppe mit einem BP DES von  $0,24 \pm 0,6$  mm und in der Gruppe mit einem PP DES von  $0,26 \pm 0,5$  mm,  $P=0,49$  (s. Abb. 23). Es wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied des späten Lumenverlustes innerhalb des Stents festgestellt bei der Subgruppenanalyse aufgeteilt nach Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus und Gefäßgröße ( $P$ -Wert für einen Zusammenhang  $>0,18$  in allen Fällen).



**Abbildung 23.** Kumulative Verteilung (Cumulative rate) des späten Lumenverlustes (*Late lumen loss*) innerhalb des Stents zum Zeitpunkt der Follow-Up-Angiographie für DES mit biodegradabilem (BP-DES) und permanentem (PP-DES) Polymer.

Bei der Untersuchung der angiographischen binären Restenosen innerhalb des gestenteten Segmentes ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit BP DES und PP DES [153 Läsionen (11,6%) zu 155 Läsionen (11,8%),  $P=0,85$ ] (s. Abb. 24).



**Abbildung 24.** Angiographische binäre Restenoserate für DES mit biodegradabilem (BP DES) und permanentem Polymer (PP DES).

Das gleiche Ergebnis wurde auch bei der Auswertung der angiographischen binären Restenose innerhalb des gestenteten Segments zwischen den einzelnen Subgruppen unterteilt nach Alter, Diabetes mellitus und Gefäßgröße festgestellt ( $P$ -Wert für einen Zusammenhang  $>0,28$  in allen Fällen).

Es zeigte sich allerdings ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Typ des medikamentenbeschichteten Stents,  $P=0,01$ : weibliche Patienten, die mit einem BP DES behandelt worden waren, entwickelten weniger oft eine Restenose als diejenigen, die mit einem PP DES behandelt worden waren (9,1% zu 15,7%,  $P=0,02$ ). Bei der Untersuchung der Kohorte der männlichen Patienten konnte dagegen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (12,3% zu 10,8%,  $P=0,30$ ).

Bezüglich der Morphologie der Restenosen zeigten sich bei der Follow-Up-Angiographie keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (s. Tab. 6):

Am häufigsten fand sich sowohl bei der Gruppe mit DES BP als auch bei der Gruppe mit DES PP ein fokales Restenosemuster (Typ I),  $P=0,79$  (73,2% bzw. 73,5%). Das diffuse Restenosemuster (Typ II-IV) wurde bei 26,8% der Restenosen der Patienten, die mit einem BP DES und bei 26,5% der Restenosen der Patienten, die mit einem PP DES behandelt worden waren, beobachtet.

**Tabelle 6.** Verteilung unterschiedlicher angiographischer Restenosemuster.

	<i>DES mit biodegradablem Polymer n = 153</i>	<i>DES mit permanentem Polymer n = 155</i>	p-Wert
Morphologie der Restenosen			0.79
Typ I (fokal)			
fokal marginal (IB)	58 (37.9)	64 (41.3)	
fokal im Stenthauptteil (IC)	39 (25.5)	38 (24.5)	
multifokal (ID)	15 (9.8)	12 (7.7)	
Typ II (diffus)	17 (11.1)	19 (12.3)	
Typ III (proliferativ)	13 (8.5)	14 (9.0)	
Typ IV (okklusiv)	11 (7.2)	8 (5.2)	

Werte sind als prozentuale Anteile (%) angegeben.



## 5 Diskussion

---

In der ISAR-TEST-4 Studie konnte gezeigt werden, dass der Rapamycin-freisetzende Stent mit biodegradabilem Polymer im Vergleich zu zwei führenden, von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) geprüften medikamentenbeschichteten Stents mit permanentem Polymer, nämlich dem Rapamycin-freisetzenden Cypher-Stent und dem Everolimus-freisetzenden Xience-V-Stent in Bezug auf einen Misserfolg der Intervention an der Zielläsion nicht unterlegen ist (Byrne et al., 2009). In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Kohorte der Patienten aus der ISAR-TEST-4-Studie, bei denen ein Kontrollangiogramm nach 6 – 8 Monaten durchgeführt wurde (2016 Patienten; 78% der gesamten Studienpopulation von ISAR-TEST-4). Die Hauptidee aus dieser Studie ist, dass der medikamentenbeschichtete Stent mit biodegradabilem Polymer hinsichtlich aller angiographischer Restenosenparameter in einem unselektierten Patientengut mit koronarer Herzerkrankung in nativen Gefäßen vergleichbar ist mit medikamentenbeschichteten Stents mit permanentem Polymer. Desweiteren zeigt die detaillierte Auswertung der Morphologie der Restenosen, dass eine fokale Restenosenbildung bei zwei Dritteln aller restenotischen Läsionen den häufigsten Grund für einen Misserfolg bei der Behandlung von Patienten mit medikamentenbeschichteten Stents sowohl mit biodegradabilem als auch permanentem Polymer darstellt.

Die angiographische Subgruppenanalyse der ISAR-TEST-4-Studie stellt den größten randomisierten angiographischen Vergleich zwischen medikamentenbeschichteten Stents mit biodegradabilem und permanentem Polymer dar.

Im Rahmen der LEADERS-Studie (Windecker et al., 2008) – gepowert für klinische Endpunkte nach einem Jahr - zeigte sich der Biolimus-freisetzende Stent mit biodegradabilem Polymer als vergleichbar zum Rapamycin-freisetzenden Cypher-Stent mit permanentem Polymer in Bezug auf den späten Lumenverlust innerhalb des Stents und die angiographische binäre Restenoserate. Allerdings war der Anteil der Patienten, die an einer Follow-Up-Angiographie teilnahmen mit 20% der Studienpopulation (335 Patienten) ziemlich klein (Schömig et al., 2007).

Die randomisierte ISAR-TEST-3 Studie – gepowert für angiographische Endpunkte – verglich drei verschiedene Stentplattformen: einen Rapamycin-freisetzenden Stent mit biodegradabilem Polymer, den Rapamycin-freisetzenden Cypher-Stent mit permanentem Polymer und einen polymerfreien Rapamycin-freisetzenden Stent.

Obwohl sich 80% der Studienteilnehmer einer erneuten Koronarangiographie unterzogen wird die Aussagekraft der Studie limitiert durch die nur mäßig hohe Zahl von 166 Patienten, die mit einem Stent mit biodegradabilem Polymer behandelt wurden und eine erneute Koronarangiographie erhielten (Mehilli et al., 2008).

Die angiographischen Daten der ISAR-TEST-4-Studie mit der Analyse von 1006 Patienten (1323 Läsionen), die mit einem medikamentenbeschichteten Stent mit biodegradabilem Polymer behandelt wurden, repräsentieren zweifellos die angiographischen Eigenschaften des Rapamycin-freisetzenden Stents mit biodegradabilem Polymer. Der durchschnittliche späte Lumenverlust innerhalb des Stents von 0,24 mm, der bei dem Rapamycin-freisetzenden Stent mit biodegradabilem Polymer in unserer Studie beobachtet wurde ist sehr vergleichbar mit dem Lumenverlust, der bei dem gleichen Stenttyp mit biodegradabilem Polymer in der ISAR-TEST-3-Studie beobachtet wurde (0,17 mm) (Mehilli et al., 2008). Zudem waren auch der in der LEADERS-Studie festgestellte Lumenverlust des Biolimus-freisetzenden Stents mit biodegradabilem Polymer (0,18 mm) (Windecker et al., 2008) sowie der Lumenverlust des Cypher-Stents (zwischen 0,18 mm und 0,26 mm) ähnlich (Byrne et al., 2009, Windecker et al., 2008, Popma et al., 2004, Dibra et al., 2005, Morice et al., 2002). Ein Drittel unserer Studienpatienten leidet an Diabetes mellitus, >80% weisen eine Mehrgefäßerkrankung und eine komplexe Läsionsmorphologie auf, 25% zeigten Bifurkationsläsionen und ein Drittel der Studienpatienten musste an mehreren Gefäßen während der Index-PCI behandelt werden. Diese Tatsache ist von besonderer Bedeutung, da somit die Studienpopulation der ISAR-TEST-4-Studie aus einem breiten Patientenspektrum besteht, welches die typische klinische Situation der teilnehmenden Zentren widerspiegelt.

Die Ergebnisse des 1-Jahres-Follow-Ups der ISAR-Test-4 Studie, die die gleichen Stents anhand klinischer Endpunkte untersucht hat, bestätigen die angiographischen Ergebnisse unserer Studie: Der DES mit biodegradabilem Polymer zeigt sich als nicht unterlegen im Vergleich zu den DES mit permanentem Polymer hinsichtlich eines kombinierten primären klinischen Endpunkts aus Tod kardialer Ursache, Myokardinfarkt und Revaskularisation in Bezug zum Zielgefäß (13,8 vs. 14,4%). Der DES mit biodegradabilem Polymer zeigt im Vergleich zu den DES mit permanentem Polymer ähnliche Raten an Tod kardialer Ursache, zielgefäßbezogenem Myokardinfarkt (6,3 vs. 6,2%, P = 0,94), Zielgefäßrevaskularisation (8,8 vs. 9,4%,

P = 0,58) und Stentthrombosen (definitive / wahrscheinliche 1,0% vs. 1,5%, P = 0,29) (Byrne et al., 2009).

Desweiteren zeigten sich in unserer Studie keine Unterschiede zwischen den DES mit biodegradablen und permanentem Polymer hinsichtlich des durchschnittlichen Stenosendurchmessers und der Rate an binären angiographischen Restenosen. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem implantierten Stenttyp und der binären Restenoserate bei dem Großteil der verschiedenen vorbeschriebenen Subgruppen festgestellt werden. Die niedrigere binäre Restenoserate, die bei weiblichen Patienten mit einem DES mit biodegradablen Polymer beobachtet wurde scheint zufällig zustande gekommen zu sein wenn man die hohe Zahl an Vergleichen in Betracht zieht, die angestellt wurden.

Es existieren bisher wenige Studien, die die Morphologie der Restenosen nach Implantation eines medikamentenbeschichteten Stents charakterisieren (Popma et al., 2004, Dibra et al., 2005). Im Gegensatz zu BMS ist bei medikamentenbeschichteten Stents ein diffuses Restenosemuster nicht sehr oft zu beobachten (Mehran et al., 1999, Popma et al., 2004). Zwischen 60 und 70% der Patienten, die nach Implantation eines Cypher-Stents eine Restenose entwickeln, weisen eine fokale neointimale Hyperplasie auf. Meist befindet sich diese Restenose an einem der Seitenränder des Stents (Popma et al., 2004, Dibra et al., 2005). In unserer Studie war die Morphologie der Restenosen, die nach Implantation eines Limus-freisetzenden Stents mit biodegradablen Polymer festgestellt wurde, identisch zu der Restenosenmorphologie nach Implantation eines Limus-freisetzenden Stents mit permanentem Polymer, wobei annähernd 72% der restenotischen Läsionen ein fokales Muster aufwiesen.

### **Einschränkungen der Studie**

In der Ära der medikamentenbeschichteten Stents könnte ein Follow-Up-Zeitraum von 6 – 8 Monaten nach Stentimplantation nicht lange genug sein, um die Eigenschaften des Grundgerüsts eines medikamentenbeschichteten Stents definitiv beurteilen zu können. Auf bis zu 2 Jahre ausgelegte angiographische Studien sowie große Kohortenstudien mit verlängerten Follow-Up-Intervallen, die medikamentenbeschichtete Stents mit permanentem Polymer untersucht haben (> 4 Jahre), zeigten einen geringen späten Lumenverlust zwischen 6 – 8 Monaten und 2 Jahren und eine fortschreitende Zunahme der Zielgefäßrevaskularisationen in diesem Zeitraum (Byrne et al., 2009, Stone et al., 2009, Räber MT, 2009). Folglich bedarf es für eine vollständige angiographische Beurteilung von medikamentenbeschichteten Stents mit biodegradabilem Polymer einen längerfristigen Follow-Up-Zeitraum.

### **Schlussfolgerung**

Die angiographischen Eigenschaften der Restenosen nach Implantation eines Sirolimus-freisetzenden Stents mit biodegradabilem Polymer sind in einer für den klinischen Alltag repräsentativen Studienpopulation vergleichbar mit jenen nach Implantation von Sirolimus-freisetzenden Stents mit permanentem Polymer.

## 6 Zusammenfassung

---

Permanente Polymere von DES sind mit dem Auftreten einer persistierenden inflammatorischen Reaktion und verzögerter Heilung assoziiert (Joner et al., 2008, Byrne et al., 2009, Finn et al., 2007). Dies kann Stentthrombosen und das sogenannte Catch-up-Phänomen verursachen und dadurch längerfristig die Sicherheit und Wirksamkeit von DES beeinträchtigen (Joner et al., 2006, Byrne et al., 2009, Byrne et al., 2009). Als Catch-up-Phänomen wird das zeitlich verzögerte Nachlassen der antirestenotischen Wirksamkeit und eine Zunahme der Restenosenbildung zwischen 6 – 8 Monaten und 2 Jahren bezeichnet. Diese Eigenschaft wurde vor allem bei DES mit permanentem Polymer beobachtet, während BMS die höchsten Restenosen nach ca. 6 Monaten aufweisen (Byrne et al., 2009). Polymerfreie DES und DES mit biodegradablen Polymer stellen neue Stent-Technologien dar, die darauf abzielen, die Limitierungen von DES mit permanentem Polymer zu minimieren. Kürzlich veröffentlichte Studien haben gezeigt, dass DES auf der Basis eines biodegradablen Polymers im Zeitraum von 1 Jahr eine klinische Wirksamkeit aufweisen, die vergleichbar ist mit der von etablierten DES mit permanentem Polymer (Byrne et al., 2009, Windecker et al., 2008).

Es liegen reichlich Studien vor mit angiographischen Follow-up-Daten zu DES mit permanenten Polymeren. Dagegen existieren zu DES auf der Basis von biodegradablen Polymeren aufgrund ihres jüngeren Entwicklungsalters derzeit noch viel weniger Studienergebnisse. In der vorliegenden Studie lag unser Augenmerk darauf, DES mit biodegradablen Polymer hinsichtlich ihrer angiographischen Restenoseneigenschaften einschließlich der Morphologie zu charakterisieren sowie mit den Eigenschaften von DES mit permanentem Polymer zu vergleichen.

In der ISAR-Test-4-Studie wurde die Nichtunterlegenheit eines Sirolimus-beschichteten Stents mit biodegradablen Polymer im Vergleich zu Sirolimus- / Everolimus-beschichteten Stents (Cypher bzw. Xience V) mit permanentem Polymer hinsichtlich des klinischen Outcomes belegt. In der vorliegenden Studie werden die antirestenotischen Eigenschaften dieser Stents bei demselben Patientenkollektiv der ISAR-Test-4-Studie durch entsprechende angiographische Untersuchungen verglichen.

Patienten mit *de novo* Läsionen in nativen Gefäßen (außer Läsionen im linken Hauptstamm) wurde vor der Intervention zufällig ein DES mit biodegradablen

Polymer oder mit permanentem Polymer zugeteilt. Endpunkte von Interesse in dieser Studie waren der späte Lumenverlust innerhalb des Stents, die binäre Restenoserate innerhalb des gestenteten Segmentes sowie die Morphologie der Restenosen im Follow-up-Angiogramm nach 6 – 8 Monaten.

Von den 2603 Patienten (3372 Läsionen), die an der ISAR-TEST-4-Studie teilgenommen hatten, unterzogen sich 2016 Patienten (2637 Läsionen) einer erneuten koronarangiographischen Untersuchung nach 6 – 8 Monaten nach der Randomisierung: 1006 Patienten (1323 Läsionen), die einen DES mit biodegradabilem Polymer erhalten hatten und 1010 Patienten (1314 Läsionen), die einen DES mit permanentem Polymer erhalten hatten. Es wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen mit einem DES mit biodegradabilem oder permanentem Polymer festgestellt hinsichtlich des verzögerten Lumenverlustes innerhalb des Stents ( $0,24 \pm 0,6$  mm zu  $0,26 \pm 0,5$  mm,  $p=0,49$ ) und der binären Restenoserate innerhalb des gestenteten Segmentes (11,6% [153 Läsionen] zu 11,8% [155 Läsionen],  $p=0,85$ ). Das fokale Restenosemuster wurde bei der Mehrzahl der Patienten sowohl mit einem DES mit biodegradabilem Polymer als auch mit permanentem Polymer beobachtet. Das diffuse Restenosemuster zeigte sich bei 26,8% der Patienten mit einem DES mit biodegradabilem Polymer und bei 26,5% der Patienten mit einem DES mit permanentem Polymer,  $P=0,79$ .

Zusammenfassend sind die angiographischen Charakteristika der Restenosen nach Implantation eines DES mit biodegradabilem Polymer und einem DES mit permanentem Polymer also ähnlich.

## 7 Literaturverzeichnis

---

- 1) Acharya, G. & Park, K. 2006. Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents. *Adv Drug Deliv Rev*, 58, 387-401.
- 2) Awata, M., Nanto, S., Uematsu, M., Morozumi, T., Watanabe, T., Onishi, T., Iida, O., Sera, F., Kotani, J., Hori, M. & Nagata, S. 2008. Angioscopic comparison of neointimal coverage between zotarolimus- and sirolimus-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 52, 789-90.
- 3) Baim, D. S., Cutlip, D. E., Midei, M., Linnemeier, T. J., Schreiber, T., Cox, D., Kereiakes, D., Popma, J. J., Robertson, L., Prince, R., Lansky, A. J., Ho, K. K. & Kuntz, R. E. 2001. Final results of a randomized trial comparing the MULTI-LINK stent with the Palmaz-Schatz stent for narrowings in native coronary arteries. *Am J Cardiol*, 87, 157-62.
- 4) Buuren, V. 2010. 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Der Kardiologe*, 4, 502 - 508.
- 5) Byrne, R. A., Iijima, R., Mehilli, J., Piniček, S., Bruskina, O., Schömig, A. & Kastrati, A. 2009. Durability of antirestenotic efficacy in drug-eluting stents with and without permanent polymer. *JACC Cardiovasc Interv*, 2, 291-9.
- 6) Byrne, R. A., Joner, M. & Kastrati, A. 2009. Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation. *Minerva Cardioangiol*, 57, 567-84.
- 7) Byrne, R. A., Kastrati, A., Kufner, S., Massberg, S., Birkmeier, K. A., Laugwitz, K. L., Schulz, S., Pache, J., Fusaro, M., Seyfarth, M., Schömig, A. & Mehilli, J. 2009. Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial. *Eur Heart J*, 30, 2441-9.
- 8) Byrne, R. A., Kufner, S., Tiroch, K., Massberg, S., Laugwitz, K. L., Birkmeier, A., Schulz, S. & Mehilli, J. 2009. Randomised trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis: 2-year follow-up results. *Heart*, 95, 1489-94.
- 9) Byrne, R. A., Mehilli, J., Iijima, R., Schulz, S., Pache, J., Seyfarth, M., Schömig, A. & Kastrati, A. 2009. A polymer-free dual drug-eluting stent in patients with

- coronary artery disease: a randomized trial vs. polymer-based drug-eluting stents. *Eur Heart J*, 30, 923-31.
- 10) Byrne, R. A., Sarafoff, N., Kastrati, A. & Schömig, A. 2009. Drug-eluting stents in percutaneous coronary intervention: a benefit-risk assessment. *Drug Saf*, 32, 749-70.
  - 11) Camenzind, E., Steg, P. G. & Wijns, W. 2007. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*, 115, 1440-55; discussion 1455.
  - 12) Chevalier, B., Silber, S., Park, S. J., Garcia, E., Schuler, G., Suryapranata, H., Koolen, J., Hauptmann, K. E., Wijns, W., Morice, M. C., Carrie, D., van Es, G. A., Nagai, H., Detiege, D., Paunovic, D. & Serruys, P. W. 2009. Randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberte paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the NOBORI 1 trial--Phase 2. *Circ Cardiovasc Interv*, 2, 188-95.
  - 13) Daemen, J., Wenaweser, P., Tsuchida, K., Abrecht, L., Vaina, S., Morger, C., Kukreja, N., Juni, P., Sianos, G., Hellige, G., van Domburg, R. T., Hess, O. M., Boersma, E., Meier, B., Windecker, S. & Serruys, P. W. 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, 667-78.
  - 14) 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, 663-70.
  - 15) Dibra, A., Kastrati, A., Mehilli, J., Pache, J., von Oepen, R., Dirschinger, J. & Schömig, A. 2005. Influence of stent surface topography on the outcomes of patients undergoing coronary stenting: a randomized double-blind controlled trial. *Catheter Cardiovasc Interv*, 65, 374-80.
  - 16) Finn, A. V., Joner, M., Nakazawa, G., Kolodgie, F., Newell, J., John, M. C., Gold, H. K. & Virmani, R. 2007. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*, 115, 2435-41.



- 17) Finn, A. V., Nakazawa, G., Joner, M., Kolodgie, F. D., Mont, E. K., Gold, H. K. & Virmani, R. 2007. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27, 1500-10.
- 18) Fischman, D. L., Leon, M. B., Baim, D. S., Schatz, R. A., Savage, M. P., Penn, I., Detre, K., Veltri, L., Ricci, D., Nobuyoshi, M. & et al. 1994. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, 331, 496-501.
- 19) Garg, S. & Serruys, P. W. 2010. Coronary stents: current status. *J Am Coll Cardiol*, 56, S1-42.
- 20) Garg, S. & Serruys, P. W. 2010. Coronary stents: looking forward. *J Am Coll Cardiol*, 56, S43-78.
- 21) Gordon, P. C., Gibson, C. M., Cohen, D. J., Carrozza, J. P., Kuntz, R. E. & Baim, D. S. 1993. Mechanisms of restenosis and redilation within coronary stents--quantitative angiographic assessment. *J Am Coll Cardiol*, 21, 1166-74.
- 22) Gruntzig, A. 1978. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*, 1, 263.
- 23) Halloran, P. F. 2004. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*, 351, 2715-29.
- 24) Hausleiter, J., Kastrati, A., Wessely, R., Dibra, A., Mehilli, J., Schratzenstaller, T., Graf, I., Renke-Gluszko, M., Behnisch, B., Dirschinger, J., Wintermantel, E. & Schomig, A. 2005. Prevention of restenosis by a novel drug-eluting stent system with a dose-adjustable, polymer-free, on-site stent coating. *Eur Heart J*, 26, 1475-81.
- 25) Herold, G. Koronare Herzkrankheit. In: „Innere Medizin 2011“, Herold, G., Köln, 231-242.
- 26) Hoffmann, R., Mintz, G. S., Dussailant, G. R., Popma, J. J., Pichard, A. D., Satler, L. F., Kent, K. M., Griffin, J. & Leon, M. B. 1996. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*, 94, 1247-54.
- 27) Holmes, D. R., Jr., Lansky, A., Kuntz, R., Bell, M. R., Buchbinder, M., Fortuna, R., O'Shaughnessy, C. D. & Popma, J. 2000. The PARAGON stent study: a randomized trial of a new martensitic nitinol stent versus the Palmaz-Schatz

- stent for treatment of complex native coronary arterial lesions. *Am J Cardiol*, 86, 1073-9.
- 28) Holmes, D. R., Jr., Vlietstra, R. E., Smith, H. C., Vetrovec, G. W., Kent, K. M., Cowley, M. J., Faxon, D. P., Gruentzig, A. R., Kelsey, S. F., Detre, K. M. & et al. 1984. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol*, 53, 77C-81C.
- 29) Hutmacher, D. W., Goh, J. C. & Teoh, S. H. 2001. An introduction to biodegradable materials for tissue engineering applications. *Ann Acad Med Singapore*, 30, 183-91.
- 30) Iakovou, I., Schmidt, T., Bonizzoni, E., Ge, L., Sangiorgi, G. M., Stankovic, G., Airolidi, F., Chieffo, A., Montorfano, M., Carlino, M., Michev, I., Corvaja, N., Briguori, C., Gerckens, U., Grube, E. & Colombo, A. 2005. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 293, 2126-30.
- 31) Joner, M., Finn, A. V., Farb, A., Mont, E. K., Kolodgie, F. D., Ladich, E., Kutys, R., Skorija, K., Gold, H. K. & Virmani, R. 2006. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*, 48, 193-202.
- 32) Joner, M., Nakazawa, G., Finn, A. V., Quee, S. C., Coleman, L., Acampado, E., Wilson, P. S., Skorija, K., Cheng, Q., Xu, X., Gold, H. K., Kolodgie, F. D. & Virmani, R. 2008. Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 52, 333-42.
- 33) Kastrati, A., Mehilli, J., Dirschinger, J., Dotzer, F., Schuhlen, H., Neumann, F. J., Fleckenstein, M., Pfafferott, C., Seyfarth, M. & Schömig, A. 2001. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation*, 103, 2816-21.
- 34) Kastrati, A., Mehilli, J., Pache, J., Kaiser, C., Valgimigli, M., Kelbaek, H., Menichelli, M., Sabate, M., Suttorp, M. J., Baumgart, D., Seyfarth, M., Pfisterer, M. E. & Schömig, A. 2007. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*, 356, 1030-9.
- 35) Kleist, P. (2006). "10 Anforderungen an therapeutische Äquivalenzstudien". ([http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf\\_d/2006/2006-37/2006-37-119.PDF](http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf_d/2006/2006-37/2006-37-119.PDF))  
Stand: 20.01.2012

- 36) Kufner, S., Hausleiter, J., Ndrepepa, G., Schulz, S., Bruskina, O., Byrne, R. A., Fusaro, M., Kastrati, A., Schomig, A. & Mehilli, J. 2009. Long-term risk of adverse outcomes and new malignancies in patients treated with oral sirolimus for prevention of restenosis. *JACC Cardiovasc Interv*, 2, 1142-8.
- 37) Kukreja, N., Onuma, Y., Daemen, J. & Serruys, P. W. 2008. The future of drug-eluting stents. *Pharmacol Res*, 57, 171-80.
- 38) Lee, C. H., Lim, J., Low, A., Tan, H. C. & Lim, Y. T. 2006. Late angiographic stent thrombosis of polymer based paclitaxel eluting stent. *Heart*, 92, 551-3.
- 39) Leon, M. B., Baim, D. S., Popma, J. J., Gordon, P. C., Cutlip, D. E., Ho, K. K., Giambartolomei, A., Diver, D. J., Lasorda, D. M., Williams, D. O., Pocock, S. J. & Kuntz, R. E. 1998. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, 339, 1665-71.
- 40) Liistro, F. Bolognese, L. 2003. Drug-eluting stents. *Heart Drug* 3, 203 - 213.
- 41) Maluenda, G., Lemesle, G. & Waksman, R. 2009. A critical appraisal of the safety and efficacy of drug-eluting stents. *Clin Pharmacol Ther*, 85, 474-80.
- 42) Marx, S. O. & Marks, A. R. 2001. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation*, 104, 852-5.
- 43) Massberg, S., Byrne, R. A., Kastrati, A., Schulz, S., Pache, J., Hausleiter, J., Ibrahim, T., Fusaro, M., Ott, I., Schomig, A., Laugwitz, K. L. & Mehilli, J. 2011. Polymer-free sirolimus- and probucol-eluting versus new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probuco-Eluting versus Zotarolimus-eluting Stents (ISAR-TEST 5) trial. *Circulation*, 124, 624-32.
- 44) McFadden, E. P., Stabile, E., Regar, E., Cheneau, E., Ong, A. T., Kinnaird, T., Suddath, W. O., Weissman, N. J., Torguson, R., Kent, K. M., Pichard, A. D., Satler, L. F., Waksman, R. & Serruys, P. W. 2004. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*, 364, 1519-21.
- 45) McLean, D. R. & Eiger, N. L. 2002. Stent design: implications for restenosis. *Rev Cardiovasc Med*, 3 Suppl 5, S16-22.
- 46) Mehilli, J., Byrne, R. A., Wiecezorek, A., Iijima, R., Schulz, S., Bruskina, 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*, 29, 1975-82.
- 47) Mehran, R., Dangas, G., Abizaid, A. S., Mintz, G. S., Lansky, A. J., Satler, L. F., Pichard, A. D., Kent, K. M., Stone, G. W. & Leon, M. B. 1999. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*, 100, 1872-8.
- 48) Moreno, R., Fernandez, C., Hernandez, R., Alfonso, F., Angiolillo, D. J., Sabate, M., Escaned, J., Banuelos, C., Fernandez-Ortiz, A. & Macaya, C. 2005. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*, 45, 954-9.
- 49) Morice, M. C., Serruys, P. W., Sousa, J. E., Fajadet, J., Ban Hayashi, E., Perin, M., Colombo, A., Schuler, G., Barragan, P., Guagliumi, G., Molnar, F. & Falotico, R. 2002. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 346, 1773-80.
- 50) Nebeker, J. R., Virmani, R., Bennett, C. L., Hoffman, J. M., Samore, M. H., Alvarez, J., Davidson, C. J., McKoy, J. M., Raisch, D. W., Whisenant, B. K., Yarnold, P. R., Belknap, S. M., West, D. P., Gage, J. E., Morse, R. E., Gligoric, G., Davidson, L. & Feldman, M. D. 2006. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol*, 47, 175-81.
- 51) Ong, A. T., McFadden, E. P., Regar, E., de Jaegere, P. P., van Domburg, R. T. & Serruys, P. W. 2005. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 45, 2088-92.
- 52) Pache, J., Kastrati, A., Mehilli, J., Schühlen, H., Dotzer, F., Hausleiter, J., Fleckenstein, M., Neumann, F. J., Sattelberger, U., Schmitt, C., Müller, M., Dirschinger, J. & Schömig, A. 2003. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STereo-2) trial. *J Am Coll Cardiol*, 41, 1283-8.
- 53) Pocock, S. J., Lansky, A. J., Mehran, R., Popma, J. J., Fahy, M. P., Na, Y., Dangas, G., Moses, J. W., Pucelikova, T., Kandzari, D. E., Ellis, S. G., Leon, M. B. & Stone, G. W. 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.

- 54) Popma, J. J., Leon, M. B., Moses, J. W., Holmes, D. R., Jr., Cox, N., Fitzpatrick, M., Douglas, J., Lambert, C., Mooney, M., Yakubov, S. & Kuntz, R. E. 2004. Quantitative assessment of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in native coronary arteries. *Circulation*, 110, 3773-80.
- 55) Räber MT, S. W., M.Wigger, L.Wohlwend 2009. SIRTAX-LATE: Five-year clinical and angiographic follow-up from a prospective randomized trial of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents. *TCT*.
- 56) Regar, E., Sianos, G. & Serruys, P. W. 2001. Stent development and local drug delivery. *Br Med Bull*, 59, 227-48.
- 57) Robert-Koch-Institut (2010). Themenheft 48 "Krankheitskosten", ([http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Themenhefte/Krankheitskosten\\_inhalt.html](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Themenhefte/Krankheitskosten_inhalt.html)) Stand 20.01.2012.
- 58) Roubin, G. S., Cannon, A. D., Agrawal, S. K., Macander, P. J., Dean, L. S., Baxley, W. A. & Breland, J. 1992. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*, 85, 916-27.
- 59) Schömig, A., Dibra, A., Windecker, S., Mehilli, J., Suarez de Lezo, J., Kaiser, C., Park, S. J., Goy, J. J., Lee, J. H., Di Lorenzo, E., Wu, J., Juni, P., Pfisterer, M. E., Meier, B. & Kastrati, A. 2007. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 50, 1373-80.
- 60) Schömig, A., Neumann, F. J., Kastrati, A., Schuhlen, H., Blasini, R., Hadamitzky, M., Walter, H., Zitzmann-Roth, E. M., Richardt, G., Alt, E., Schmitt, C. & Ulm, K. 1996. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 334, 1084-9.
- 61) Schwartz, S. M., deBlois, D. & O'Brien, E. R. 1995. The intima. Soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res*, 77, 445-65.
- 62) Serruys, P. W., de Jaegere, P., Kiemeneij, F., Macaya, C., Rutsch, W., Heyndrickx, G., Emanuelsson, H., Marco, J., Legrand, V., Materne, P. & et al. 1994. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*, 331, 489-95.

- 63) Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffre, F. & Kappenberger, L. 1987. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*, 316, 701-6.
- 64) Sigwart, U., Urban, P., Golf, S., Kaufmann, U., Imbert, C., Fischer, A. & Kappenberger, L. 1988. Emergency stenting for acute occlusion after coronary balloon angioplasty. *Circulation*, 78, 1121-7.
- 65) Sousa, J. E., Serruys, P. W. & Costa, M. A. 2003. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I. *Circulation*, 107, 2274-9.
- 66) Statistisches Bundesamt (2012). "Geburten und Sterbefälle" . (<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigati on/Statistiken/Bevoelkerung/GeburtenSterbefaelle/Tabellen.psml>.) Stand: 20.1.2012 2012].
- 67) Steigerwald, K., Merl, S., Kastrati, A., Wieczorek, A., Vorpahl, M., Mannhold, R., Vogeser, M., Hausleiter, J., Joner, M., Schomig, A. & Wessely, R. 2009. The pre-clinical assessment of rapamycin-eluting, durable polymer-free stent coating concepts. *Biomaterials*, 30, 632-7.
- 68) Stettler, C., Wandel, S., Allemann, S., Kastrati, A., Morice, M. C., Schomig, A., Pfisterer, M. E., Stone, G. W., Leon, M. B., de Lezo, J. S., Goy, J. J., Park, S. J., Sabate, M., Suttorp, M. J., Kelbaek, H., Spaulding, C., Menichelli, M., Vermeersch, P., Dirksen, M. T., Cervinka, P., Petronio, A. S., Nordmann, A. J., Diem, P., Meier, B., Zwahlen, M., Reichenbach, S., Trelle, S., Windecker, S. & Juni, P. 2007. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*, 370, 937-48.
- 69) Stoeckel, D., Bonsignore, C., Duda, S. 2002. A survey of stent designs. *Min Invas Ther & Allied Technol.*, 11 (4), 137 - 147.
- 70) Stone, G. W., Midei, M., Newman, W., Sanz, M., Hermiller, J. B., Williams, J., Farhat, N., Caputo, R., Xenopoulos, N., Applegate, R., Gordon, P., White, R. M., Sudhir, K., Cutlip, D. E. & Petersen, J. L. 2009. Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial. *Circulation*, 119, 680-6.
- 71) Stone, G. W., Moses, J. W., Ellis, S. G., Schofer, J., Dawkins, K. D., Morice, M. C., Colombo, A., Schampaert, E., Grube, E., Kirtane, A. J., Cutlip, D. E., Fahy,

- M., Pocock, S. J., Mehran, R. & Leon, M. B. 2007. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*, 356, 998-1008.
- 72) Tofield, A. 2010. Part 2 in the history of percutaneous coronary interventions: Ulrich Sigwart's essential contribution to intracoronary stenting, Professor and Chairman of Cardiology, University Hospital, Geneva, Switzerland 2002 - 2006. *European Heart Journal*, 31, 383-389.
- 73) Turco, M. A., Ormiston, J. A., Popma, J. J., Mandinov, L., O'Shaughnessy, C. D., Mann, T., McGarry, T. F., Wu, C. J., Chan, C., Webster, M. W., Hall, J. J., Mishkel, G. J., Cannon, L. A., Baim, D. S. & Koglin, J. 2007. Polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS Liberté stent in de novo lesions: the pivotal TAXUS ATLAS trial. *J Am Coll Cardiol*, 49, 1676-83.
- 74) Venkatraman, S. & Boey, F. 2007. Release profiles in drug-eluting stents: issues and uncertainties. *J Control Release*, 120, 149-60.
- 75) Virmani, R., Guagliumi, G., Farb, A., Musumeci, G., Grieco, N., Motta, T., Mihalcsik, L., Tsepili, M., Valsecchi, O. & Kolodgie, F. D. 2004. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation*, 109, 701-5.
- 76) Virmani, R., Liistro, F., Stankovic, G., Di Mario, C., Montorfano, M., Farb, A., Kolodgie, F. D. & Colombo, A. 2002. Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans. *Circulation*, 106, 2649-51.
- 77) Wessely, R., Hausleiter, J., Michaelis, C., Jaschke, B., Vogeser, M., Milz, S., Behnisch, B., Schratzenstaller, T., Renke-Gluszko, M., Stover, M., Wintermantel, E., Kastrati, A. & Schomig, A. 2005. Inhibition of neointima formation by a novel drug-eluting stent system that allows for dose-adjustable, multiple, and on-site stent coating. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25, 748-53.
- 78) Wessely, R., Kastrati, A. & Schomig, A. 2005. Late restenosis in patients receiving a polymer-coated sirolimus-eluting stent. *Ann Intern Med*, 143, 392-4.
- 79) Wijns, K. 2010. ESC Guidelines on myocardial revascularisation. *European Heart Journal* 31, 2051-2555
- 80) Windecker, S., Serruys, P. W., Wandel, S., Buszman, P., Trznadel, S., Linke, A., Lenk, K., Ischinger, T., Klauss, V., Eberli, F., Corti, R., Wijns, W., Morice, M.

C., di Mario, C., Davies, S., van Geuns, R. J., Eerdmans, P., van Es, G. A., Meier, B. & Juni, P. 2008. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 372, 1163-73.

**Teile des Inhaltes meiner Promotionsarbeit wurden veröffentlicht in:**

*„Angiographic outcomes with biodegradable polymer and permanent polymer drug-eluting stents.“*

Kufner S, Massberg S, Dommasch M, Byrne RA, Tiroch K, Ranftl S, Fusaro M, Schömig A, Kastrati A, Mehilli J; Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents Trial Investigators.

Catheter Cardiovasc Interv. 2011 Aug 1;78(2):161-6.



## 8 Danksagung

---

Für die freundliche Bereitstellung dieser Arbeit danke ich dem Direktor der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des Deutschen Herzzentrums München und der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, Herrn Professor Dr. Albert Schömig.

Bei Herrn Professor Dr. Adnan Kastrati möchte ich mich für die Unterstützung in der statistischen Auswertung und bei Frau Professor Dr. Julinda Mehilli möchte ich mich für die Korrektur der Arbeit herzlich bedanken.

Bei meiner persönlichen Betreuerin, Frau Professor Dr. Julinda Mehilli und meinem persönlichen Betreuer, Herrn Dr. Sebastian Kufner möchte ich mich für die intensive Betreuung während dieser Zeit und für Ihre Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit ganz besonders herzlich bedanken.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des ISAResearch-Teams, im Besonderen Frau Hösl, Frau Holle und Frau Rifatov, die mir stets zur Seite standen, danke ich ganz herzlich für ihre freundliche und sehr hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

## 9 Lebenslauf

---

### Angaben zur Person

Name: Sebastian Kleiner  
Geburtstag: 29.11.1984  
Geburtsort: München, Deutschland  
Familienstand: Ledig  
Nationalität: Deutsch  
Eltern: Christine Kleiner, medizinisch-technische Assistentin  
Wilhelm Kleiner, Ingenieur, Betriebswirt  
Geschwister: Stephanie Kleiner, Studentin der BWL an der TU München

### Schulbildung

1991-1995 Grundschule an der Eversbuschstrasse, München  
1995-2004 Karlsgymnasium München  
2001/2002 Bob Jones Academy in Greenville, South Carolina, USA  
2004 Abschluss mit der Allgemeinen Hochschulreife  
(neusprachlicher Zweig)

### Berufsausbildung / Zivildienst

2004-2005 Zivildienst im Krankenhaus Barmherzige Brüder, München  
2005-2012 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität  
München  
2005-2007 Vorklinischer Abschnitt  
2007 Erste Ärztliche Prüfung / Physikum  
2007-2010 Klinischer Abschnitt  
2010/2011 Praktisches Jahr  
2012 Abschluss des Studiums der Humanmedizin durch die Zweite  
Ärztliche Prüfung