

I. MEDIZINISCHE KLINIK UND POLIKLINIK
DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN
KLINIKUM RECHTS DER ISAR
(DIREKTOR: UNIV. – PROF. DR. A. SCHÖMIG)

**Verbessert das Hinzufügen von Estradiol an den Rapamycin-
freisetzenden-Stent seine Wirksamkeit?**

Christine Cousin

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.Univ.-Prof. Dr. J. Mehilli

2.Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Diese Dissertation wurde am 27.09.2012 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.06.2013 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	3
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	5
TABELLENVERZEICHNIS.....	6
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1 EINLEITUNG	9
1.1 Medikamentenbeschichtete Stents	9
1.2 Polymer und verspätete Restenose nach DES-Implantation	11
1.3 Alternative zum permanenten Polymer: Dual-Drug polymerfreie Beschichtung	12
1.4 Funktion des Endothels und Wirkung des Estradiols auf die Gefäßwand	15
2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	18
3 CHARAKTERISTIKA DER STUDIE.....	19
3.1 Studiendesign	19
3.2 Studienpopulation	19
3.3 Studienprotokoll	20
3.3.1 Randomisierung.....	21
3.3.2 Beschreibung der Intervention und der ergänzenden pharmakologischen Therapie.....	21
3.3.3 Messung der pharmakologischen Kinetik von Rapamycin in ERES und in RES	22
3.4 Datenmanagement	23
3.5 Angiographische Beurteilung	24
3.6 Definitionen	26
3.7 Studienendpunkte	29
3.8 Patientennachsorge	29
3.8.1 Patientennachsorge im Krankenhaus	30
3.8.2 Patientennachsorge nach Entlassung.....	30
3.9 Statistische Methoden.....	31
4 ERGEBNISSE	32

4.1	Demographische Daten und Verfahrensergebnisse.....	32
4.2	Angiographisches Outcome nach sechs Monaten	36
4.3	Klinisches Outcome nach einem Jahr	39
5	DISKUSSION	42
6	ZUSAMMENFASSUNG	46
7	LITERATURVERZEICHNIS	48

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Aufbau eines medikamentenbeschichteten Stents	10
Abbildung 2: Mikroporöse Stentoberfläche	12
Abbildung 3: Entwicklung des LLL in der In-Stent-Zone nach Implantation von DES mit/ohne permanenten Polymer	13
Abbildung 4: Angiographische Restenosen nach Implantation von DES mit/ohne permanenten Polymer	14
Abbildung 5: Kinetische Freisetzung des Rapamycins bei ERES und RES.....	23
Abbildung 6: Studienablaufdiagramm	33
Abbildung 7: Schematische Darstellung des In-Stent und In-Segment.....	36
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilungskurven der zum Zeitpunkt des sechs- monatigen Follow-up-Angiogramms gemessenen In-Stent- Late-Lumen-Loss in der ERES- und der RES-Gruppe	38
Abbildung 9: Inzidenz der angiographischen Restenosen zum Zeitpunkt des Sechsmonats-Follow-up.	39
Abbildung 10: Wahrscheinlichkeit ohne kardial ischämisches Ereignis zu überleben in %.....	40
Abbildung 11: Inzidenz der klinischen Restenosen (Zielläsionrevaskularisation)	41

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Ausschlusskriterien der Studie	20
Tabelle 2: TIMI-(Thrombolysis In Myocardial Infarction)-Klassifikation.....	25
Tabelle 3: Klassifikation der Koronarstenosen nach angiologischen Kriterien (ACC und AHA)	27
Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Patienten	34
Tabelle 5: Angiographische und prozedurale Daten	35
Tabelle 6: Quantitative Ergebnisse der angiographischen Kontrolluntersuchung nach sechs Monaten	37
Tabelle 7: Ereignisse im ersten Follow-up-Jahr	40

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AP	Angina Pectoris
ARC	Academic Research Consortium
Atm	Atmosphäre
BMS	Bare metal Stent(s)
CK	Creatin-Kinase
CK-MB	Creatin-Kinase MB Isoenzyme
DES	Drug-eluting Stent(s)
dl	Deziliter
DS	Durchmesser der Stenose
EASTER	Estrogen And Stents To Eleminate Restenosis trial
EKG	Elektrokardiogramm
ERES	Estradiol-plus-rapamycin-eluting stent(s)
i.E.	Internationale Einheit
ISAR-PEACE	Intracoronary Stenting and Angiographic Restenosis: Promote Endothelial Cells with Estradiol trial
IVUS	Intravascular ultrasound
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAD	Left anterior descending artery (Ramus interventricularis anterior)
LCA	Left coronary artery (arteria coronaria sinistra)
LCX	Left circumflex artery (Ramus circumflexus)
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LLL	Late-Lumen-Loss
LV	Left ventricle
mg	Milligramm
mL	Milliliter
MLD	Minimaler Lumendurchmesser
mm	Millimeter
mV	Millivolt

ng	Nanogramm
nm	Nanometer
PBS	Phosphatsalzlösung
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
RAO	Rechte vordere Schrägposition
RCA	Right coronary artery (arteria coronaria dextra)
RD	Referenzdurchmesser
RES	Rapamycin eluting stent(s)
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TLR	Target lesion revascularization
uv	ultraviolet
Z.n.	Zustand nach

1 EINLEITUNG

Im Jahr 2005 lag die geschätzte Anzahl der durchgeführten perkutanen transluminalen koronaren Angioplastien (PTCA) in den USA bei 1,3 Millionen (Rosamond et al. 2008). Die wichtigste Innovation in der interventionellen Kardiologie war die Entwicklung der Koronarstents, die bei rund 80 % der PTCA implantiert werden (Lane 1999).

Durch das Einführen von Bare metal Stents (BMS) wurden das frühe Gefäß-Recoil (elastische Rückstellkräfte) und das frühe Gefäß-Remodelling (lumenreduzierender Gefäßumbau) so gut wie komplett aufgehoben, so dass die neointimale Hyperplasie den vorwiegenden Restenosemechanismus nach Stentimplantation darstellt (Hoffmann et al. 1996).

Als Ansatz zur Reduktion von Restenosen nach BMS-Implantation wurde daher die lokale Anwendung von anti-proliferativen und anti-entzündlichen Wirkstoffen identifiziert. Das Wissen um den pathophysiologischen Mechanismus von Restenosen bildete folglich die Basis für die Entwicklung von medikamentenbeschichteten Stents (Drug-eluting Stents, DES).

1.1 Medikamentenbeschichtete Stents

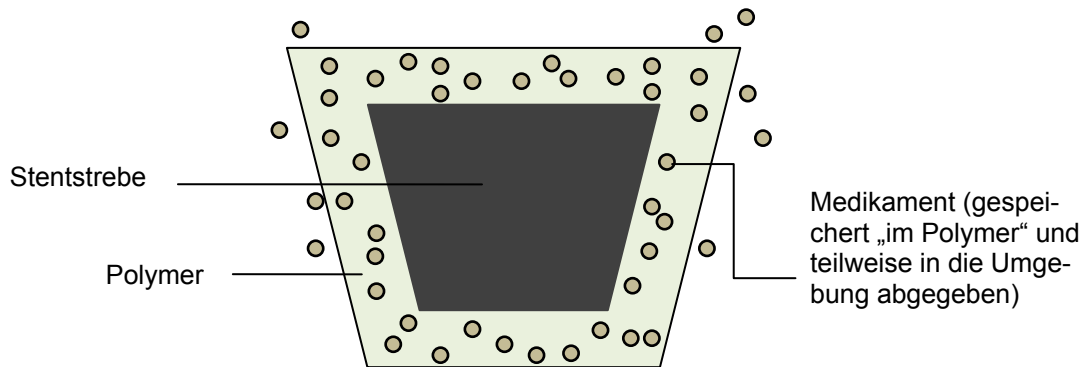
Um diesen Ansatz praktisch umzusetzen, galt es eine Stentplattform zu entwickeln, die eine kontrollierte und lokale Freisetzung des anti-proliferativen und anti-entzündlichen Wirkstoffes ermöglicht.

Der medikamentenbeschichtete Stent besteht aus drei Bausteinen (Topol 2008, S. 256), die in Abbildung 1 schematisch dargestellt sind:

- das Stentgerüst zur Stabilisierung des Gefäßes
- die pharmakologische Substanz (Rapamycin oder Paclitaxel) zur Reduktion der Neointima
- das Polymer, ausgelegt zur langsamen und kontrollierten Abgabe des Pharmakons, so dass die gewünschte Konzentration über einem längeren

Zeitraum erhalten bleibt. Auch nachdem das Medikament ausgewaschen ist, bleibt das Polymer am Stent behaftet.

Abbildung 1: Aufbau eines medikamentenbeschichteten Stents



Quelle: Topol 2008, S. 256

Die kontrollierte Kinetik der Medikamenten-Abgabe hat sich als eine entscheidende Komponente für die Wirksamkeit der beschichteten Stents erwiesen (Kataoka et al. 2002; Park et al. 2003; Gershlick et al. 2004). Die Stentbeschichtung besteht neben der pharmakologischen Substanz aus einem nicht-abbaubaren (permanenten) Polymer, das das Beladen des Medikamentes und die Freisetzung des aktiven Wirkstoffes ermöglicht. Das Polymer hat sich hierfür als wirksames Mittel herausgestellt, weil es ein gutes Gleichgewicht bezüglich lipophilen (um das Medikament zu binden) und hydrophilen (bessere Bioverträglichkeit) Eigenschaften aufweist (Byrne et al. 2009a).

Die Anlaufstudien in den 1990er-Jahren zur Beurteilung dieses Verfahrens brachten zunächst keinen durchgreifenden Erfolg. Dies änderte sich mit der Einführung des Sirolimus (Rapamycin)-beschichteten Stents (Cypher) und des Paclitaxel-beschichteten Stents (Taxus). Der Durchbruch erfolgte in den Jahren 2002 bis 2004 nach der Veröffentlichung der randomisierten, doppel-blind durchgeführten Studien RAVEL (Morice et al. 2002), SIRIUS (Moses et al. 2003) und TAXUS IV (Stone et al. 2004). Sie zeigten signifikante Ergebnisse hinsichtlich eines Rückgangs der Anzahl der Reinterventionen.

1.2 Polymer und verspätete Restenose nach DES-Implantation

Bereits in früheren Studien wurde festgestellt, dass falls eine Stentrestenose nach der Implantation eines BMS auftreten würde, sie bereits 6-9 Monate nach der Intervention nachweisbar wäre. Angiographische Ergebnisse festigten diese Beobachtung, indem sie zeigten, dass das Maximum der Neointimahyperplasie und Obstruktion ungefähr im sechsten Monat liegt (Kastrati et al. 1993) und danach das Volumen der Neointima stabil bleibt oder sogar abnimmt. Dieser Umstand beruht am ehesten auf einer abgeschlossenen Gefäßheilung in Verbindung mit einem positiven Remodeling. Infolgedessen kommt es zu einer Stabilisierung des Volumens des stenosierenden Plaques oder sogar zu einer bescheidenen Zunahme des Lumen-Diameters (Kimura et al. 2002).

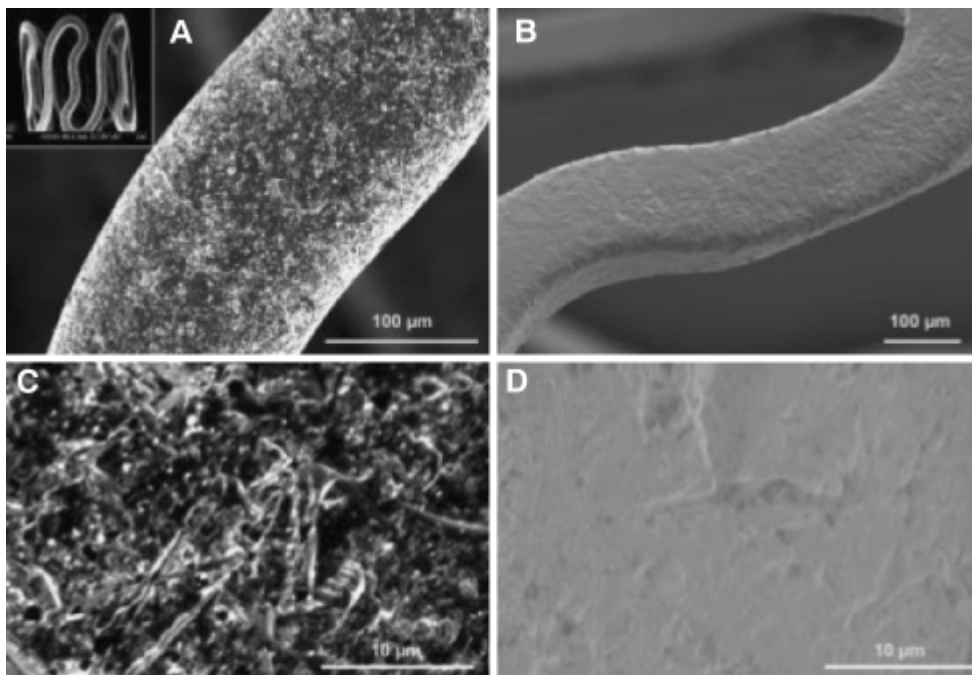
Dieser zeitliche Ablauf der Neointimabildung nach DES-Implantation konnte jedoch nicht bestätigt werden. Bereits in ersten Tiermodellen wurde von einem Late-catch-up-Phänomen, einem verspäteten und anhaltenden Wachstum der Neointima, berichtet (Farb et al. 2001; Heldman et al. 2001; Carter et al. 2004). In einzelnen klinischen Reports wurde dieses Phänomen ebenfalls dokumentiert und das Auftreten von Restenosen bis zu 20 Monate nach der Implantation eines permanenten Polymer-DES beschrieben (Virmani et al. 2002; Wessely et al. 2005a). Histologisch wiesen die späten Restenosen eine anhaltende Fibrinablagerung mit einer chronischen Entzündungsreaktion sowie eine verspätete Reendothelialisation und Gefäßheilung auf (Virmani et al. 2004). Durch die verzögerte Reendothelialisation kommt es zu einer Aktivierung von Fibrin und Thrombozyten, welche die Chemokin-Kaskade auslöst. Diese ist wiederum ein wesentlicher Prozess bei der Bildung der Neointima. Für diese lokale Reaktion mit dem einhergehenden Late-catch-up-Phänomen musste also die neu eingeführte Stent-Beschichtung verantwortlich sein. Die hypersensitive Reaktion (proinflammatorisch und prothrombotisch) wurde überwiegend dem permanentem Polymer anstatt dem Pharmakum zugewiesen (Virmani et al. 2004; Lüscher et al. 2007; Kastrati 2008).

1.3 Alternative zum permanenten Polymer: Dual-Drug polymerfreie Beschichtung

Um die mit der Nutzung der Polymere verbundenen Nachteile zu überwinden, wurde in der Folge untersucht, ob eine direkte Beschichtung auf einer speziellen Stentoberfläche den Einsatz von Polymeren verzichtbar machen würde.

Hierfür muss der Stent eine speziell bearbeitete, mikroporöse Oberfläche aufweisen, damit Substanzen wie zum Beispiel Medikamente gebunden und anschließend langsam abgegeben werden können.

Abbildung 2: Mikroporöse Stentoberfläche

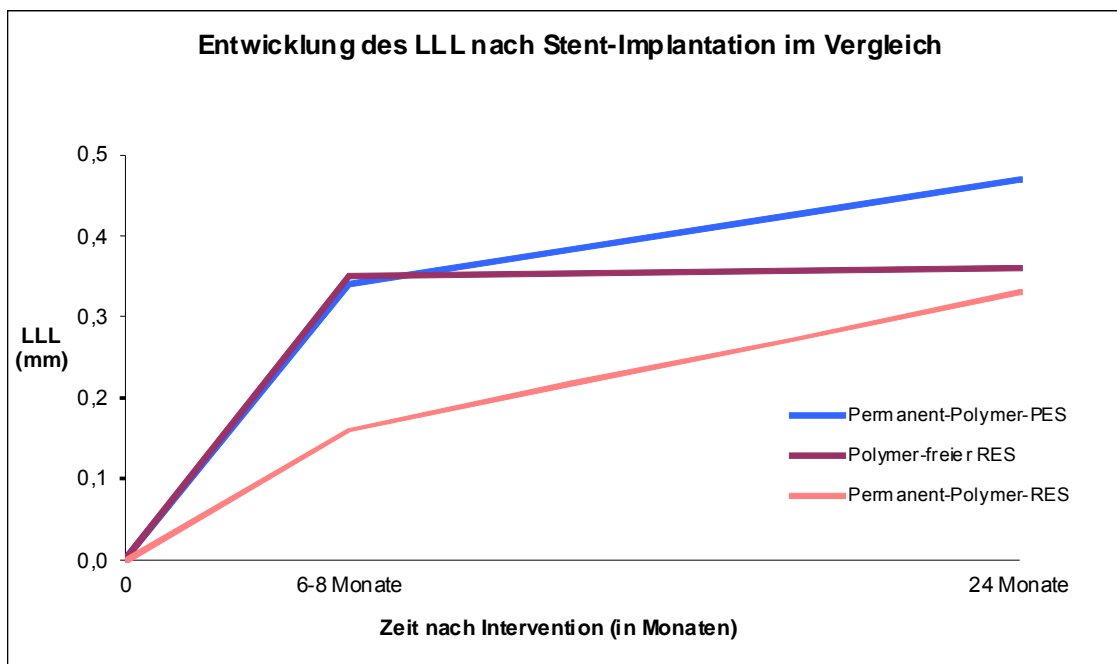


- A: unbeschichteter, mikroporöser Stent unter einer Vergrößerung von 400 x, illustrierend die raue Oberfläche
- B: ausgedehnter mikroporöser Stent mit einer 0,5 % Rapamycin-Lösung-Beschichtung
- C: Oberfläche eines nicht beschichteten Stents unter einer Vergrößerung von 1000 x
- D: Oberfläche eines mit Rapamycin beschichteten Stents unter einer Vergrößerung von 1000 x

Quelle: Wessely et al. 2005b

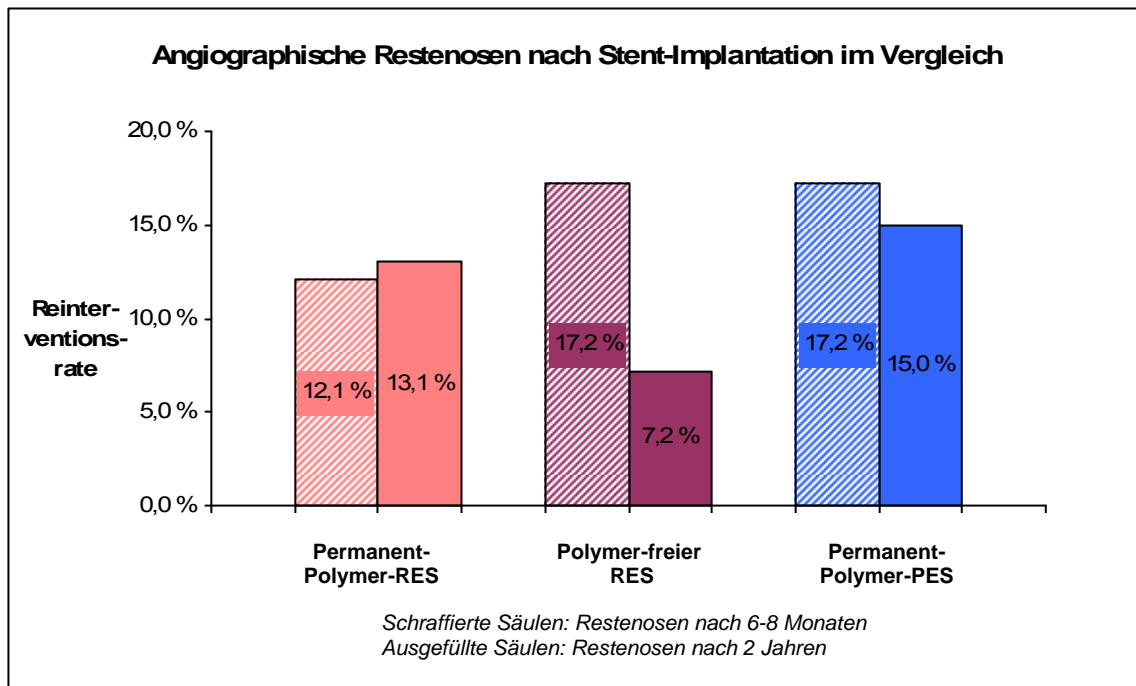
Die Stentoberfläche unterstützt somit die Abgabe des Medikamentes und fördert zudem die Endothelialisation ohne dabei die Hyperplasie zu potenzieren (Palmaz et al. 1999). Abbildung 2 zeigt die mikroporöse Stentoberfläche vor und nach der Medikamentenbeschichtung. Dieses Stentdesign wurde in der ISAR-TEST-Studie verwendet, und es wurde damit nachgewiesen, dass die polymerfreien DES in ihrer Wirkung bezüglich des Antirestenose-Effekts einem polymergestützten DES nicht unterlegen sind (Mehilli et al. 2006). Durch das Einsetzen dieser neuen Stent-Modelle konnte das Late-catch-up-Phänomen vermieden werden. Byrne zeigte (Byrne et al. 2009b), dass die Zunahme des „verspäteten“ (im Zeitraum von 6-24 Monate nach Intervention) Lumenverlusts (Late-Lumen-Loss, LLL) in den polymerfreien Stents so gut wie nicht mehr zu beobachten war (siehe Abbildung 3). Damit einhergehend zeigte sich in der Gruppe der polymerfreien Stents eine signifikante Abnahme der späten Restenosen (siehe Abbildung 4).

Abbildung 3: Entwicklung des LLL in der In-Stent-Zone nach Implantation von DES mit/ohne permanenten Polymer



Quelle: Byrne et al. 2009b

Abbildung 4: Angiographische Restenosen nach Implantation von DES mit/ohne permanenten Polymer



Quelle: Byrne et al. 2009b

Anhand dieser Daten konnte gezeigt werden, dass die Abwesenheit des permanenten Polymers eine kurzfristige aber auch mittelfristige Verbesserung des antirestenotischen Effektes im Sinne einer Reduktion des späten Lumenverlusts von medikamentenbeschichteten Stents mit sich bringt. Dieses Ergebnis konnte in der Folge allerdings nicht uneingeschränkt bestätigt werden. Gegenüber dem nicht beschichteten Stent (Hausleiter et al. 2005) und dem Taxus-Stent (Permanent-Polymer-Paclitaxel-beschichteter Stent; Mehilli et al. 2006) konnte zwar eine überlegende und eine gleichwertige Effektivität der polymerfreien Rapamycin-Stents bewiesen werden. Jedoch gilt dies nicht im Vergleich zum Cypher-Stent (Permanent-Polymer-Rapamycin-beschichteter Stent; Mehilli et al. 2008). Der Cypher-Stent wird als Goldstandard zur Behandlung einer koronaren Herzerkrankung gesehen, da bezüglich der antirestenotischen Wirksamkeit sowie der molekularen und zellulären Eigenschaften das Rapamycin dem Paclitaxel überlegen ist (Levin et al. 2004; Finn et al. 2005; Wessely et al. 2006).

Die Überlegenheit des Cypher-Stents ist der Medikamentenkinetik zuzuschreiben, die vom Polymer kontrolliert wird. Zwei Drittel des Rapamycins auf den polymerfreien

Stents wird innerhalb der ersten Woche nach Implantation abgegeben, der Rest in den anschließenden zwei Wochen ausgewaschen (Steigerwald et al. 2009). Durch diese schnelle Medikamentenabgabe kann die antirestenotische Wirksamkeit des Rapamycins nicht vollkommen ausgeschöpft werden (Mehilli et al. 2008). Die Medikamenten-Abgabe im Cypher-Stent ist hingegen deutlich langsamer. Innerhalb von 30 Tagen nach der Stentimplantation werden ca. 80 % des Rapamycins abgegeben (Rodriguez-Granillo 2011).

Auf der Suche nach neuen Beschichtungsstrategien wurde beobachtet, dass durch das Hinzufügen von lipophilen Substanzen wie zum Beispiel Probucol die Abgabe von Sirolimus von den polymerfreien beschichteten Stents deutlich verzögert werden kann (Byrne et al. 2009c). Um den antistenotischen Effekt der polymerfreien Stents zu verbessern, wurde eine zweite aktive Substanz zur Hemmung der Neointimabildung der Beschichtung hinzugefügt (dual beschichteter polymerfreier Stent). Probucol ist ein lipophiles Antioxidans, das in mehreren Studien bewiesen hat, dass es die Bildung der Neointima vermindert und die Endothelialisation fördert. Probucol greift andere Elemente der Entzündungskaskade als zum Beispiel Rapamycin an, indem es vor allem die LDL-Oxidation hemmt (Ferns 1992; Tardif et al. 1997; Tardif et al. 2003). In der ISAR-TEST-2-Studie wurde gezeigt, dass ein dual beschichteter Stent mit Probucol und Rapamycin im Vergleich zu Permanent-Polymerbeschichteten Stents (Cypher und Endeavor) mit einem höheren antirestenotischen Effekt verbunden ist. Dies ist nicht mit seiner antientzündlichen Wirkung, sondern am ehesten mit seiner lipophilen Eigenschaft zu erklären, weil die Lipophilie die Abgabe des Rapamycins verlangsamt (Byrne et al. 2009c).

1.4 Funktion des Endothels und Wirkung des Estradiols auf die Gefäßwand

In der Vergangenheit wurde das Endothel als innerste Innenauskleidung der Gefäße ohne spezifische Funktionen gesehen. Erst in den letzten Jahrzehnten wurde seine unerlässliche Rolle in der Regulation des Gefäßtonus erkannt (Furchgott und Zawadzki 1980). Aber auch seine hemmenden Eigenschaften auf die Plättchenaggregation, der Monozytenadhesion und der Proliferation der glatten Muskelzellen ist von Bedeutung für die Homöostase in den Gefäßen und im Blutkreislauf (Rubanyi

1993). Das Endothel synthetisiert und sezerniert unterschiedliche Produkte. Eines davon ist das vasodilatierende Stickstoffmonoxid (NO). Dieses Molekül ist ein wirksamer Inhibitor der Thrombozytenfunktion, indem es die Adhäsion von Thrombozyten an Endothelzellen, die Aggregation sowie die Produktsynthese der Thrombozyten hemmt (Erdmann 2009, S. 49). Außerdem wird die Monozytenadhäsion sowie die glatte Muskelzellmigration und Proliferation über NO gehemmt (Sarkar et al. 1996).

Eine PTCA aber auch eine Stent-Implantation verursachen einen Endothelschaden und damit eine konsequente Endotheldysfunktion. Die so hervorgerufene Dysregulation spielt eine Rolle bei der Restenose nach PTCA und Stenting (Meurice et al. 1996). Da bereits erwiesen wurde, dass 17- β -Estradiol die endotheliale Genesung beschleunigt, wurde seine Wirkung nach lokaler Gabe während einer PTCA untersucht (Chandrasekar und Tanguay 2000). In einem Tierversuch erhielten elf jugendliche Schweine (drei unreife Weibchen und acht kastrierte Männchen) eine PTCA unter jeweils unterschiedlichen Bedingungen. Einer Gruppe wurde 17- β -Estradiol während der Untersuchung in das behandelte Gefäß injiziert und der anderen ein Placebo-Medikament. Nach vier Wochen war das Ergebnis in der Immunhistochemie der behandelten Gefäße eindeutig: eine weiterentwickelte Reendothelialisation und eine effizientere Expression der Endothel-Stickstoffmonoxid-Synthase in der 17- β -Estradiol-Gruppe. Umgekehrt korreliert war die Neointimabildung, die in dieser Gruppe signifikant geringer war.

2003 entdeckte Gerald, dass die Wirkung des 17- β -Estradiols über zwei unterschiedliche Rezeptoren erfolgt. Die betroffenen α - und β -Estradiol-Rezeptoren, welche an der Gefäßwand und an den glatten Muskelzellen exprimiert werden, sind in die Regulierung des Gefäßaufbaus und deren Funktionen involviert. Sie werden beide durch das 17- β -Estradiol stimuliert. Über den β -Rezeptor kommt es zu einer Aktivierung der bekannten Heilungsprozesse im Sinne einer Reendothelialisation. Der α -Rezeptor hingegen hemmt die Migration und die Proliferation der glatten Muskelzellen (Gerald et al. 2003). Daher ist stark anzunehmen, dass das 17- β -Estradiol eine hemmende Wirkung auf die Bildung der Restenosen (neointimale Hyperplasie) nach Stentimplantation erzeugen könnte. Im Rahmen eines Tierversuches wurde die lokale 17- β -Estradiolwirkung nach Stentimplantation untersucht. Eine Gruppe jugendli-

cher Schweine erhielt während der Intervention eine lokale Gabe von 17- β -Estradiol (hoch oder niedrig dosiert), während die anderen Teilnehmer eine Placeboinjektion (Kontroll-Gruppe) in das gestente Gefäß bekamen (Chandrasekar et al. 2005). Nach 28 Tagen war das Ergebnis im Angiogramm eindeutig zu Gunsten der mit 17- β -Estradiol behandelten Gruppe. Der Prozentsatz der morphologischen Stenose und die neointimale Dicke deuteten auf einen positiven Effekt des Hormons auf die Hyperplasie. Aber auch die anti-inflammatorische Wirkung wurde in der Immunhistochemie beobachtet. Ein einziger Bolus des 17- β -Estradiols im gestenteten Gefäß führte zu einer bedeutsamen Reduktion der Makrophageninfiltration, vor allem im Bereich der Stentstrebe. Interessanterweise nahm der günstige Effekt des 17- β -Estradiols in Abhängigkeit der Verletzung des Gefäßes zu. Bis zu 40 % Reduktion der Hyperplasie im Vergleich zur Placebo-Gruppe konnten festgestellt werden. Auch die erste Studie zur Beurteilung von estrogenbeschichteten Stents im Tiermodell waren erfolgreich und zeigten in der Histologie 30 Tage nach Stentimplantation eine komplette Endothelregeneration und eine Reduktion der Hyperplasie um bis zu 40 % im Vergleich zur Kontroll-Gruppe (Gishel et al. 2002).

Die lokale 17- β -Estradiol-Gabe sowie das Einsetzen von estrogenbeschichteten Stents in Tiermodellen versprach neue Ansätze zur Verbesserung der Langzeitergebnisse in der interventionellen Kardiologie. 17- β -Estradiol hat zusätzlich zu seiner restenoseverhindernden Wirkung das Potenzial, die Endothelialisation zu fördern. Zudem ist zu erwarten, dass es mit seinen lipophilen Eigenschaften einen positiven Effekt auf die Medikamentenabgabe hat.

2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Die vorliegende Studie soll bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung überprüfen, ob die Implantation eines Estradiol-Rapamycin-Eluting-Stents einen klinischen Vorteil im Vergleich zu einer Implantation eines Rapamycin-Eluting-Stent erbringt.

3 CHARAKTERISTIKA DER STUDIE

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multizentrische, prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie, die zum Ziel hat, die Wirksamkeit eines polymerfreien, estradiol-plus-rapamycin-eluting Stents (ERES) und eines polymerfreien, rapamycin-eluting Stents (RES) bei Patienten mit einer KHK zu vergleichen.

3.2 Studienpopulation

In der Zeit zwischen 2005 und 2007 wurden insgesamt 502 volljährige Patienten mit symptomatischer koronarer Herzerkrankung in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten unterzogen sich aufgrund einer signifikanten Koronarstenose in einem Nativgefäß einer elektiven perkutanen Koronarangioplastie. Die Indikationen zur Intervention waren im Fall dieser Population eine stabile Angina Pectoris, eine instabile Angina Pectoris oder ein positives Ergometrieergebnis. Vor dem Studieneinschluss wurden, gemäß der klinischen Routinearbeit, folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Medikamentenanamnese und Erhebung des körperlichen Untersuchungsstatus (inklusive Herzfrequenz und Blutdruck)
- 12-Kanal-EKG
- Laboruntersuchungen: Hb, Hkt, Thrombozytenzahl, aPTT, Prothrombinzeit, oder INR, CK, CK-MB, Troponin T oder I

Mindestens zwei Stunden vor der PTCA wurde den Patienten eine orale Sättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel verabreicht. Weitere Medikamente wie Nitrate und Betarezeptorenblocker wurden nach Entscheidung durch den behandelnden Arzt verabreicht.

An der Studie beteiligten sich die Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen am Deutschen Herzzentrum München und die I. Medizinische Klinik des Klinikums

Rechts der Isar der Technischen Universität München. Alle Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme der Studie ab. Die Ausschlusskriterien der Studie sind in der folgenden Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Ausschlusskriterien der Studie

Ausschlusskriterien der Studie
• Akuter ST-Hebungsinfarkt
• Kardiogener Schock
• Koronarläsion im Hauptstamm
• Zielläsion im Bypass
• In-Stent Restenose
• Maligne Erkrankung
• Lebenserwartung unterhalb von 12 Monaten geschätzt
• Komorbide Erkrankung (schwerwiegende Leber-, Nieren- oder Pankreas- erkrankung)
• Kontraindikation zur Gabe von Aspirin, Heparin, Thienopyridine, Rapamycin oder Estradiol
• Bekannte allergische Reaktion auf Aspirin, Heparin, Thienopyridine, Rapamycin, Estradiol oder Edelstahl
• Bekannte oder vermutete Schwangerschaft (positiver Schwangerschaftstest)
• Fehlende Einwilligung

3.3 Studienprotokoll

Das Studienprotokoll, welches die Bedingungen für die Teilnahme an der Studie, die Randomisierung, den Studienablauf mit Datenerfassung und -erhaltung und die Stu-

dienauswertung erfasste, wurde von der Ethikkommission der teilnehmenden Zentren anerkannt.

3.3.1 Randomisierung

Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten und bei denen die Entscheidung eine koronare Herzkatheter-Untersuchung durchzuführen bereits getroffen war, wurden anhand der Einwilligungsunterlagen aufgeklärt und in die Studie aufgenommen. Die Randomisierung verlief doppelblind und noch bevor der Führungsdraht die Ziel-läsion erreichte. Dazu wurden undurchsichtige, identische und verschlossene Briefumschläge benutzt, die eine computergestützte Randomisierungssequenz enthielten. Die Patienten wurden entweder der Gruppe der ERES oder der Gruppe der RES zugewiesen. Eine Schichtung der Population wurde nicht erstellt. Die Entblindung des Behandlungscode erfolgte erst nach Analyse des ersten Endpunktes.

3.3.2 Beschreibung der Intervention und der ergänzenden pharmakologischen Therapie

Mindestens zwei Stunden vor der Intervention erhielten alle Patienten 600 mg Clopidogrel. Zusätzlich wurden den Teilnehmern kurz vor Beginn der PTCA 500 mg Acetylsalicylsäure und 15.000 i.E. Heparin intravenös injiziert. Bei einer Intervention, die eine Dauer von einer Stunde überschritt, wurde dem Patienten bei jeder zusätzlichen angebrochenen Stunde ein Bolus von 5.000 i.E. Heparin verabreicht.

An allen Patienten wurde die standardisierte Stentimplantationstechnik (Herzkatheteruntersuchung, Ballonangioplastie und Stentimplantation) angewandt. Üblicherweise wird zur Durchführung der PTCA die A. femoralis mit Hilfe der Punktionstechnik nach Seldinger punktiert. Durch diese Punktionstelle wird zunächst retrograd ein Führungskatheter bis zum rechten oder dem linken Koronarostium eingeführt. Über dem Katheter wird der Führungsdraht für den folgenden Ballonkatheter, über die Stenose bis zur Peripherie des Gefäßes, verankert. Nach einer- oder mehrmaliger Vordehnung der Stenose mit dem Ballonkatheter, erfolgt die Stentimplantation eines ERES oder eines RES. Um die exakte Position der Stents zu beurteilen, kamen nach Möglichkeit Ballonkatheter mit radiologisch sichtbaren Enden zur Anwendung. Das

Ergebnis und die Stentposition ließen sich durch den Interventionisten anhand des Angiogramms visuell bewerten. Eine intravasale Ultraschalluntersuchung wurde nicht durchgeführt. Die arterielle Schleuse wurde ab einem Wert unter 60 Sekunden der partiellen Thromboplastinzeit gezogen, die Punktionstelle daraufhin manuell komprimiert und ein Druckverband für mindestens 6-12 Stunden an diese Stelle angebracht.

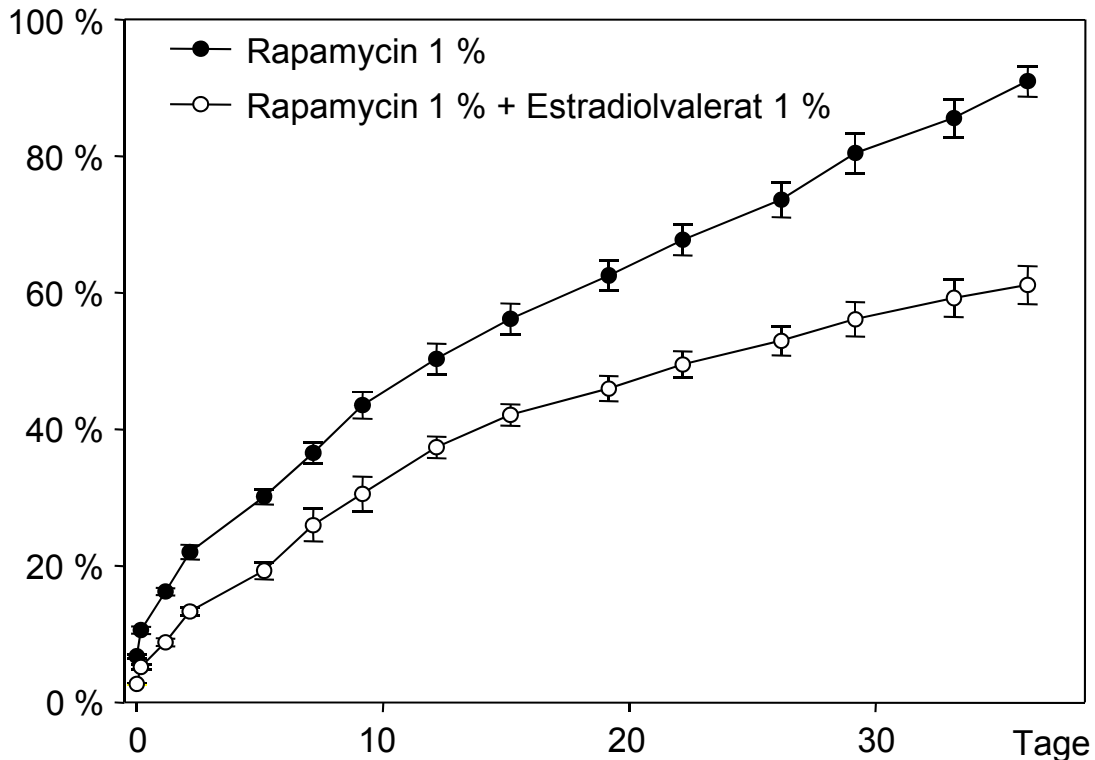
Die Stentplattformen beider Stents waren identisch und sind bereits in früheren Arbeiten beschrieben (Hausleiter et al. 2005). Die auf den Stents vorhandene Konzentration von Rapamycin war jeweils einprozentig und wurde beim ERES um eine einprozentige Konzentration von Estradiol ergänzt.

3.3.3 Messung der pharmakologischen Kinetik von Rapamycin in ERES und in RES

Durch jeweiliges Einsetzen der beiden Stentmodelle in ein ex-vivo Milieu ließ sich die jeweilige pharmakologische Kinetik von Rapamycin bestimmen. Sie wurden um das intravasale menschliche Milieu nachzuahmen in einem mit Schraubverschluss versehenen Reagenzröhrchen bei einer Temperatur von 37 Grad Celsius in einer 1 ml Phosphatsalzlösung (phosphate buffered saline; PBS) ausgebrütet, und zu bestimmten Zeitpunkten einer UV-Spektrophotometrieanalyse ausgesetzt. Diese Messungen erfolgten anhand des SAFIRE multiplate reader (Tecan Trading AG, Switzerland) und der XFLUOR4BETA-Software (Version E 4.22d). Mit Hilfe der Absorptionspikes bei einer Wellenlänge von 280 nm (A 280) für Rapamycin in PBS, wurde eine Eichkurve erstellt. Sie diente als Basis zur Berechnung der jeweiligen Konzentrationen und somit der gesamten Rapamycin-Menge, die in einer Probe beinhaltet war. Die Beeinflussbarkeit von Estradiolvalerat ließ sich bei der Absorptionsmessung bei einer Wellenlänge von 280 nm ausschließen. Bei einem Vergleich zweier Stammlösungen, die jeweils Rapamycin (allein) und eine Mischung von Rapamycin und Estradiolvalerat (1 %; 1 %) beinhalteten, zeigte eine A 280 Messung die gleichen Werte an. Estradiolvalerat hat bei 280 nm im Vergleich zu Rapamycin eine irrelevante Absorptionsstärke, die die oben genannten Messvergleiche erklärt. Abbildung 5 zeigt eine merklich langsamere Abgabe von Rapamycin bei den ERES: nach einem

Monat lag die kumulierte Abgabe von Rapamycin bei 95 % bei den RES und bei 60 % bei den ERES.

Abbildung 5: Kinetische Freisetzung des Rapamycins bei ERES und RES



Die kinetische Freisetzung des Rapamycins bei ERES und RES im Zeitverlauf ist als kumulative Abgabe in % der Gesamtmenge des auf die Stents aufgetragenen Rapamycins dargestellt. (\pm Standardabweichung)

3.4 Datenmanagement

Spezialisiertes Personal des ISAR-Centers (München, Deutschland) erfasste die relevanten Daten, die bei der Aufnahme der Patienten in die Studie, dem Krankenhausaufenthalt und bei den jeweiligen Follow-ups anfielen. Die Baseline, die post-interventionellen und die Follow-up-Cineangiograms wurden ebenfalls dem ISAR-Center zur Bewertung zugesandt. Die Messung ermittelten erfahrene Mitarbeiter des Quantitativ Angiographic Core Laboratory (ISAR-Center), denen die Einteilung der jeweiligen Patienten zu den Gruppen unbekannt war. Alle Informationen wurden in eine Datenbank eingegeben und jeweils anhand von dokumentierten Quellen verifiziert. Beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen im Follow-up erfolgte eine Be-

nachrichtigung des verblindeten Event Committees. Es beurteilte das Ereignis und bestimmte die dadurch notwendige Therapie.

3.5 Angiographische Beurteilung

Zur qualitativen angiographischen Evaluierung der Stentimplantation wurde die Schwere der jeweiligen Stenosen gemäß der Einteilung des American College of Cardiology und der American Heart Association (ACC/AHA) bewertet. Diese Klassifizierung teilt die Stenosen in vier verschiedenen Typen ein: A, B 1, B 2 und C. Typ B 2 und C werden als komplexe Läsionen bezeichnet. Zur Einteilung werden die Länge, die Morphologie, die Kalzifikation, die Biegung, die Torquierung und die Lage der Stenose sowie die Gewundenheit des betroffenen Segments, die Hauptstamm-beteiligung, das Vorhandensein von Thromben oder ein totaler Verschluss in Betracht gezogen (Ellis et al. 1990; Kastrati et al. 1999; zur genauen Definition siehe Kapitel 3.6).

Die Koronarperfusion wurde nach der Stentimplantation und im Follow-up gemäß der internationalen TIMI-(Thrombolysis-In-Myocardial-Infarction)-Klassifikation beurteilt. Anhand von Kontrastmittelinjektion erfolgte die Beurteilung des antegraden Durchflusses distal vom Verschluss (Chesebro et al. 1987). Die Einteilung ist in der folgenden Tabelle 2 dargestellt. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei einem TIMI Grad 0 keine Perfusion nach der Stenose zu erkennen ist, bei TIMI Grad 1 jedoch eine leichte Penetration des Kontrastmittels zu sehen ist, wobei das proximale Ende des Gefäßes nicht erreicht wird. TIMI Grad 2 und 3 weisen eine gute Perfusion auf, allerdings ist bei TIMI Grad 2 eine verlangsamte Clearance nachweisbar.

Tabelle 2: TIMI-(Thrombolysis In Myocardial Infarction)-Klassifikation

Gradeinteilung	Flussverhalten	Beschreibung
Grad 0	Keine Perfusion	Kein antegrader Fluss distal eines Verschlusses
Grad 1	Penetration ohne Perfusion	Kontrastmittel passiert die Stenose, kann aber nicht das gesamte Gefäßbett distal der Stenose während einer Filmsequenz ausfüllen
Grad 2	Partielle Perfusion	Kontrastmittel passiert die Stenose und füllt das gesamte Gefäßbett distal der Stenose aus, jedoch ist der Fluss und/oder die Clearance des Kontrastmittels distal der Stenose deutlich langsamer als in einem nicht stenosierten Gefäß
Grad 3	Komplette Perfusion	Anterograder Fluss in das Gefäßbett ist distal der Stenose genauso schnell wie proximal der Stenose; Kontrastmittel-Clearance entspricht einem nicht-stenosierten Gefäß

Die digitalen Koronarangiogramme wurden über ein spezialisiertes Computersystem (CMS, Medis Medical Imaging Systems; Nueneen, Niederlande) quantitativ beurteilt, und die Auswertung wurde durch qualifiziertes Personal durchgeführt, welches nicht in den Ablauf der Intervention involviert war. Die Aufzeichnungen erfolgten in einheitlichen Projektionsebenen jeweils vor, unmittelbar nach der Intervention und zum Zeitpunkt des Follow-ups. Als Maß der Kalibrierung diente die Katheterspitze des Führungsdrahtes. Die aus den Messungen resultierenden Parameter waren:

- der minimale Lumendurchmesser (Minimal Lumen Diameter, MLD)
- der Referenzdurchmesser (Reference Diameter, RD)
- der Durchmesser der Stenose [$DS=(1- MLD/RD) \times 100$]
- der Durchmesser des maximal dilatierten Ballons während der Stentimplantation
- die Länge der Stenose (Strecke zwischen dem distalen und dem proximalen Ende der Stenose)

Die aus diesen Werten errechneten relevanten Daten dienten zur Beurteilung des Stentimplantationserfolgs. Der akute Lumengewinn ergab sich aus der Differenz des MLD am Ende und des MLD vor der Intervention. Der hervorgegangene Lumen-

verlust zum Zeitpunkt des Follow-ups ist die Differenz des MLD nach der PTCA und dem am Stichtag gemessenen MLD. Der Index für den Lumenverlust war der Vergleich zwischen dem späten Lumenverlust und dem akuten Lumengewinn.

Die links-ventrikuläre Funktion wurde qualitativ mit Hilfe einer biplanen Angiographie untersucht. Um die möglicherweise vorhandenen Wandbewegungsstörungen (Hypokinesie, Akinesie, Dyskinesie, Aneurysma oder Asynchronie) präzise zu dokumentieren, ist der Ventrikel (gemäß dem Coronary Artery Disease Reporting System der AHA) in sieben Wandareale unterteilt. Eine eingeschränkte Ventrikelfunktion setzt dabei eine Hypokinesie in mindestens zwei Wandarealen voraus.

Die quantitative Erfassung der Ventrikelfunktion verlief in der 30-Grad-RAO-Projektionsebene (right anterior oblique, rechte vordere Schrägposition). Dabei wird anhand der diastolischen und der systolischen Aufnahmen die Ejektionsfraktion des Ventrikels gemessen.

3.6 Definitionen

Die Stenosen wurden nach den Kriterien des American College of Cardiology und der American Heart Association (*ACC-/AHA-Klassifikation*) kategorisiert (Ryan et al. 1993; Akhtar et al. 1994). Der Interventionist traf durch die visuelle Beurteilung der standardisierten Projektionsaufnahmen die Entscheidung, zu welchem Typ die jeweiligen Läsionen gehörten. Eine *chronische Okklusion* war eine seit über 30 Tagen bestehende Stenose. Die Klassifikation zeigt die folgende Tabelle 3.

Tabelle 3: Klassifikation der Koronarstenosen nach angiologischen Kriterien (ACC und AHA)

Stenose-Typ	Erfolgsrate/Risiko PCTA	Beschaffenheit der Stenose
Typ A	Hohe Erfolgsrate (> 85 %)/geringes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • kurz (< 10 mm) • konzentrisch, leicht zu erreichen • nicht gebogenes Koronarsegment (< 45 Grad) • weiche Konturen • wenig oder keine Kalkablagerungen • nicht total verschlossen • Lokalisation nicht am Ostium • keine Beteiligung vom Hauptstamm • kein Thrombus
Typ B (Typ B1: ein Kriterium trifft zu; Typ B2: mehr als ein Kriterium trifft zu)	Mittlere Erfolgsrate (60-85 %)/mittleres Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • tubulär (10-20 mm) • exzentrisch • moderat verwundenes proximales Segment • moderat gebogenes Segment ($45 < x < 90$ Grad) • ungleichmäßige Kontur • mittlere bis hochgradige Kalkablagerungen • totaler Verschluss (< 3 Monate) • Lokalisation am Ostium • Lokalisation an Gefäßbifurkation (doppelter Führungsdraht zur PTCA nötig) • einige Thrombosen
Typ C	Geringe Erfolgsrate (< 60 %)/hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • diffus (> 2 cm) • extrem verwundenes proximales Segment • extrem gebogenes Segment (> 90 Grad) • totaler Verschluss (> 3 Monate) • größere Seitenäste können während der PTCA nicht geschützt werden • degenerierter Venen-Bypass mit bröckeligen Stenosen

Eine *arterielle Hypertonie* wurde ab einem Blutdruck von 140 mmHg systolisch und/oder 90 mmHg diastolisch diagnostiziert. Die Einnahme von antihypertensiver Medikation war ebenfalls ein Kriterium zur Diagnose einer aktuellen arteriellen Hypertonie (Wolf-Maier et al. 2003). Aus den hausärztlichen Angaben oder der momentanen Medikation (Insulininjektionen oder orale Antidiabetika) ließ sich ein vorhandener *Diabetes mellitus* des Teilnehmers feststellen. Bei einer gemessenen Blutzuckerkonzentration über 140 mg/dl im nüchternen Zustand (Nahrungskarenz in den letzten acht Stunden) wurde, falls die zweite Untersuchung den Befund bestätigte, gleichfalls ein Diabetes mellitus diagnostiziert. Ein *Raucher* hatte mindestens in den letzten sechs Monaten vor der Intervention Nikotin konsumiert. Eine *Hypercholesterinämie* wurde ab einer Cholesterinkonzentration von 240 mg/dl im Plasma definiert.

Zu unterscheiden sind die stabile und die instabile Angina-Pectoris. Eine *stabile Angina Pectoris* ist ein reversibler meist stress- oder belastungsinduzierter Schmerz in der Brust mit Ausstrahlung in den linken Arm. Eine *instabile Angina Pectoris* ist jede neu auftretende Angina Pectoris, die durch Schmerzen bereits in Ruhe und in der Nacht oder mit zunehmender Symptomatik (Crescendo Angina) sowie abnehmenden Intervallen zwischen den einzelnen Angina-Pectoris-Anfällen bei zunehmender Intensität der Schmerzen gekennzeichnet ist. Eine Abnahme des Nitroeffektes sowie ein Therapierefraktärität deuten ebenfalls auf eine instabile Angina Pectoris hin.

Ein *Myokardinfarkt* wurde bei Erfüllung von mindestens zwei der folgenden Kriterien diagnostiziert: eine längere klinische Episode von Brustschmerzen (typische AP-Beschwerden), eine oder mehrere neu aufgetretene Q-Zacken im EKG, der Anstieg der Creatinkinase oder der MB-Isoenzyme um mindestens das zweifache im Labor.

Eine nach Intervention verbleibende Stenose von weniger als 30 % oder ein TIMI-Fluss Grad 2 oder Grad 3 definierten eine *erfolgreiche Stentimplantation*.

Als eine *Zielläsionsrevaskularisation* wird eine perkutane Intervention oder eine Bypass-Operation bezeichnet, die aufgrund einer angiographisch sichtbaren Stenose mit Symptomen oder Anzeichen einer myokardialen Ischämie, an der zuvor mit PTCA behandelten Zielläsion durchgeführt wird.

Eine *Stentthrombose* liegt nach den Dublin-ARC-(Academic Research Consortium)-Kriterien als eine durch Angiographie oder einen Autopsiebefund festgestellte Präsenz von Thrombosen im Stentbereich vor. *Stentthrombosen* werden als eine okkludierende Läsion, assoziiert mit einem TIMI-Fluss von 0 oder 1, einem angiographisch sichtbaren Thrombus oder als akutes Koronarsyndrom definiert.

Eine *Restenose* (binary angiographic restenosis) wurde bei Patienten, die im Angiogramm zum Zeitpunkt des Follow-ups eine Lumeneinengung von 50 % oder mehr im Bereich der Zielläsion aufwiesen, festgestellt.

Die Bewertung der *linksventrikulären Funktion* erfolgte anhand des Lävokardiogramms, wobei eine eingeschränkte Funktion ab einer Ejektionsfraktion von weniger als 55 % oder einer Hypokinesie oder Akinesie in mindestens zwei der sieben Wandareale vorlag.

Die *unerwünschten Ereignisse* umfassten Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt und Zielläsionrevaskularisation.

3.7 Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war der In-stent-Late-Lumen-Loss zum Zeitpunkt des Follow-ups. Die sekundären Endpunkte der Studie stellten eine Restenose (Stenosendurchmesser von mindestens 50 % in einer In-Stent-Analyse gemessen) im Angiogramm zum Zeitpunkt des Follow-ups, die Notwendigkeit einer Rekoronarangiographie bei einer symptomatischen Restenose oder bei Ischämiezeichen, die kombinierte Inzidenz von Tod und Myokardinfarkt und letztendlich die Inzidenz von Stentthrombosen in den zwölf ersten Follow-up-Monaten dar.

3.8 Patientennachsorge

Alle erhobenen Daten, die bei den Nachsorgeuntersuchungen anfielen, wurden in einer Datenbank dokumentiert.

3.8.1 Patientennachsorge im Krankenhaus

Zur Nachkontrolle der Patienten erfolgte in den ersten 24 Stunden nach der Intervention alle 8 Stunden eine Blutabnahme, ab dem zweiten post-interventionellen Tag bis zur Entlassung genügte eine tägliche Abnahme. Im Serum wurden die kardialen Marker (CK, MB-Isoenzyme der CK und Troponin T), das Hämoglobin, der Hämatokritwert, die Thrombozyten- sowie die Leukozytenzahl bestimmt. Ein Elektrokardiogramm wurde unmittelbar nach der PTCA und 24 Stunden nach der Intervention abgeleitet. Später reichte eine tägliche Kontrolle bis zur Entlassung. Am ersten postinterventionellen Tag wurde eine Duplexsonographie an der Punktionsstelle (Leiste) durchgeführt, und im weiteren Verlauf die Leiste täglich durch eine klinische Untersuchung vom Stationsarzt kontrolliert, um eine lokale vaskuläre Komplikation auszuschließen.

3.8.2 Patientennachsorge nach Entlassung

Die klinischen Follow-ups nach der Krankenhausentlassung wurden im Studienprotokoll am ersten und am zwölften Monat nach der Intervention angesetzt. Diese Kontakte mit den Patienten verliefen telefonisch über das Call-Center. Die Erhebung umfasste die folgenden Daten: Gesundheitszustand (Schwerpunkt auf kardiale Symptome: Angina-Beschwerden, Dyspnoe), aufgetretene Komplikationen, Erleiden eines Myokardinfarktes, Krankenhausaufenthalt/e wegen einer kardialen Symptomatik und Tod. Bei Angabe von Beschwerden wurde dem Patienten empfohlen, sich sofort in der Ambulanz vorzustellen und sich einer kompletten klinischen und elektrographischen Untersuchung inklusive Blutabnahme und Bestimmung der kardialen Enzymmarker (Kreatinkinase, MB-Isoenzym der Kreatinkinase und Troponin T) zu unterziehen.

Zwischen dem sechsten und achten Monat wurden die Patienten gebeten, sich zur Kontrollkoronarangiographie vorzustellen. Bei zuvor aufgetretenen typischen AP-Beschwerden wurde diese Intervention vorgezogen.

3.9 Statistische Methoden

Die Studienhypothese ging davon aus, dass die angiographischen Ergebnisse der implantierten ERES im Vergleich zu den implantierten RES bezüglich des späten Lumenverlusts überlegen sind. Aus den bisherigen Erfahrungen ließ sich schließen, dass nach einer RES-Implantation ein später Lumenverlust zum Zeitpunkt des ersten Endpunktes (sechs Monate nach Intervention) von 0,48 mm zu erreichen wäre. Bei einer gewählten Power (Teststärke) von 80 % und einem doppelseitigen Alpha-Fehler von 0,05 wäre eine Anzahl von 190 Patienten in jeder Gruppe notwendig, um einen signifikanten Unterschied von 0,16 mm zu Gunsten der Gruppe der ERES zu beweisen. Damit im Falle des Fehlens von Follow-up-Angiogrammen die Möglichkeit bestand, zusätzliche Daten zur Verfügung zu haben, wurden insgesamt 502 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Die Studiengruppen wurden erst nach Abschluss der statistischen Analysen entblindet, wobei bei keinem Patienten eine klinisch notwendige vorzeitige Entblindung vorgenommen werden musste.

Die Durchführung aller Analysen erfolgte auf einer Intention-to-Treat-Basis. Bei Patienten mit einer Mehrfachläsion-Intervention wurde nur die erste behandelte Läsion randomisiert und in die Studie eingeschlossen. Die Analyse der Daten umfasst die Mittelwerte, Standardabweichungen, Varianz sowie den Median mit 25- und 75-Perzentilen und sind in absoluten Zahlen oder Prozentwerten angegeben. Die Unterschiede in den Gruppen wurden mit dem 2-seitigen Chi-Quadrat Test oder dem exakten Test nach Fischer für die kategorischen Daten berechnet. Für den Vergleich der kontinuierlichen Daten kam der Student-t-Test zur Anwendung. Die Überlebensanalyse erfolgte nach der Kaplan-Meier-Methode. Die Signifikanz der Abweichungen in den Überlebensparametern wurde mit dem Log-Rank-Test geprüft.

Die Berechnungen erfolgten mit Hilfe der S-Plus 4.5 Statistical Package Software (Insightful Corp, Seattle, Washington), und damit die in der Datenbank erfassten klinischen, angiographischen und prozeduralen Charakteristika analysiert. Statistische Signifikanz wurde bei einem zweigeteiltem $p < 0,05$ angenommen.

4 ERGEBNISSE

4.1 Demographische Daten und Verfahrensergebnisse

In einer einjährigen Einschlussphase wurden insgesamt 502 Patienten für die Studie randomisiert. 252 Patienten erhielten einen ERES und 250 Patienten einen RES. Das Studienablaufdiagramm ist aus Abbildung 6 ersichtlich. Das Follow-up-Angiogramm (Analyse des ersten Endpunktes) konnte lediglich bei 204 Patienten der ERES-Gruppe und bei 201 Patienten der RES durchgeführt werden, was eine Gesamtrate von 80,7 % ergibt. Das klinische Ein-Jahres-Follow-up konnte hingegen bei allen Patienten erhoben werden.

Die Patientencharakteristiken beider Gruppen sind in Tabelle 4 aufgelistet, aus der ersichtlich wird, dass sich die Patienten nicht signifikant in deren klinischen Eigenschaften unterschieden. Das Durchschnittsalter betrug 66 Jahre, bei 30 % der Teilnehmer wurde ein Diabetes mellitus diagnostiziert und 33 % hatten einen vorrausgegangenen Myokardinfarkt. Des Weiteren litten 30 % an einer instabilen Angina Pectoris. Bei den Charakteristiken Hypercholesterinämie und linksventrikuläre Auswurf-fraktion war jedoch mit einem jeweiligen P-Wert von 0,07 und von 0,06 ein Trend, jedoch keine signifikante Ungleichverteilung zu erkennen.

Die angiographischen und prozeduralen Daten der Patienten sind Tabelle 5 zu entnehmen. Erneut zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, insbesondere die Anzahl an chronischen Okklusionen ($p=0,99$) und der während der Intervention aufgebaute maximale Ballondruck ($p=0,89$) waren in beiden Gruppen nahezu gleich. Lediglich bei der Verteilung komplexer Läsionen war ein statistisch jedoch nicht signifikanter Trend zu Ungunsten der RES-Gruppe zu beobachten ($p=0,06$).

Abbildung 6: Studienablaufdiagramm

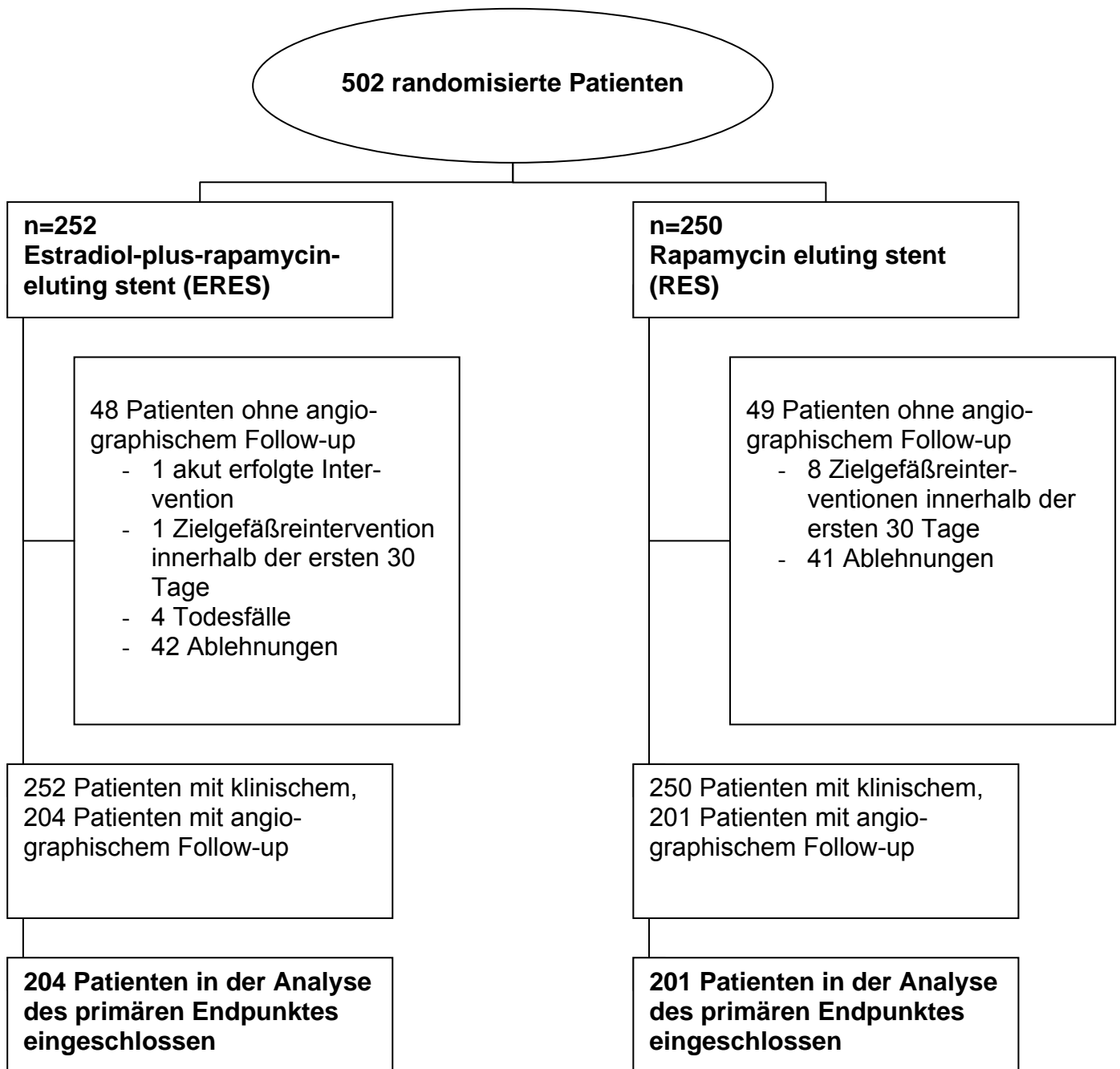


Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Patienten

Charakteristika	ERES (n = 252)	RES (n = 250)	P-Wert
Alter in Jahren	66,3±10,3	67,4±10,5	0,24
Frauen, n (%)	56 (22)	64 (26)	0,37
Diabetes mellitus, n (%)	76 (30)	72 (29)	0,74
Raucher, n (%)	48 (19)	45 (18)	0,76
Arterielle Hypertonie, n (%)	156 (62)	166 (66)	0,29
Hypercholesterinämie, n (%)	154 (61)	172 (69)	0,07
Instabile Angina Pectoris, n (%)	79 (31)	73 (29)	0,60
Nicht ST-Hebungs- myokardinfarkt, n (%)	59 (23)	50 (20)	0,35
Z.n. Myokardinfarkt, n (%)	80 (32)	84 (34)	0,66
Z.n. Bypass-Operation, n (%)	23 (9)	18 (7)	0,43
Linksventrikuläre Auswurf- fraktion, (%)	55,6±10,9	53,5±13,0	0,06
Serum Kreatinin (mg/dl)	1,02±0,55	1,08±0,56	0,20

Alle Daten sind absolute Zahlen, Prozentzahlen in Klammern, Mittelwert ± Standardabweichung.

Tabelle 5: Angiographische und prozedurale Daten

Charakteristika	ERES (n = 252)	RES (n = 250)	P-Wert
Läsionslokalisierung			0,30
- LAD, n (%)	95 (38)	107 (43)	
- LCX, n (%)	75 (30)	60 (24)	
- RCA, n (%)	82 (33)	83 (33)	
Komplexe Läsionen (Typ B2/C), n (%)	175 (69)	192 (77)	0,06
Chronischer Verschluss, n (%)	6 (2)	6 (2)	0,99
Gefäßgröße (mm)	2,77±0,5	2,78±0,50	0,9
Stenosenlänge (mm)	13,5±7,2	12,6±6,2	0,17
Initialer minimaler Lumendurchmesser (mm)	1,08±0,46	1,10±0,50	0,63
Stenosedurchmesser vor Intervention (%)	61,0±14,9	60,3±16,1	0,59
Maximaler Ballondruck (atm)	14,3±2,9	14,3±2,8	0,89
Maximaler Ballondurchmesser (mm)	2,85±0,51	2,90±0,48	0,25
Gestentete Segmentlänge (mm)	21,6±7,9	21,3±8,6	0,69
Lumendurchmesser nach Intervention (mm)	2,53±0,44	2,59±0,43	0,12
Stenosedurchmesser nach Intervention (%)	10,8±5,9	9,9±6,1	0,11

Alle Daten sind absolute Zahlen, Prozentzahlen in Klammern, Mittelwert ± Standardabweichung.

4.2 Angiographisches Outcome nach sechs Monaten

Die Analyse des primären Endpunktes, welches die Beurteilung des späten Lumenverlusts im sechs-monatigen Follow-up-Angiogramm beinhaltet, konnte bei 204 Patienten (81,0 %) der ERES-Gruppe und bei 201 Patienten (80,4 %) in der RES-Gruppe ausgewertet werden. Die Gründe für die inkomplette Auswertung des primären Endpunktes sind im Studienablaufdiagramm (Abbildung 6) aufgelistet. Die Hauptursache für das Fehlen dieser Angiogramme ist die Ablehnung der Patienten, die Kontrolluntersuchung durchführen zu lassen (87,5 % in der ERES-Gruppe und 83,7 % in der RES-Gruppe). In der ERES-Gruppe starben vier Teilnehmer vor dem Termin des Follow-up-Angiogramms und eine Notfallreintervention musste innerhalb der ersten 30 Tage nach der Stentimplantation durchgeführt werden. Insgesamt unterzogen sich acht Patienten der RES-Gruppe einer Notfallintervention, davon die Hälfte noch in den ersten 30 Tagen nach der Stentimplantation, weshalb ihre Angiogramme nicht für den Endpunkt verwendet werden konnten. Die Ergebnisse der angiographischen Kontrolluntersuchung zum Zeitpunkt des Sechsmonats-Follow-ups sind Tabelle 6 zu entnehmen. Der späte Lumenverlust wurde in zwei verschiedenen Abschnitten des gestenteten Gefäßes beurteilt (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7: Schematische Darstellung des In-Stent und In-Segment

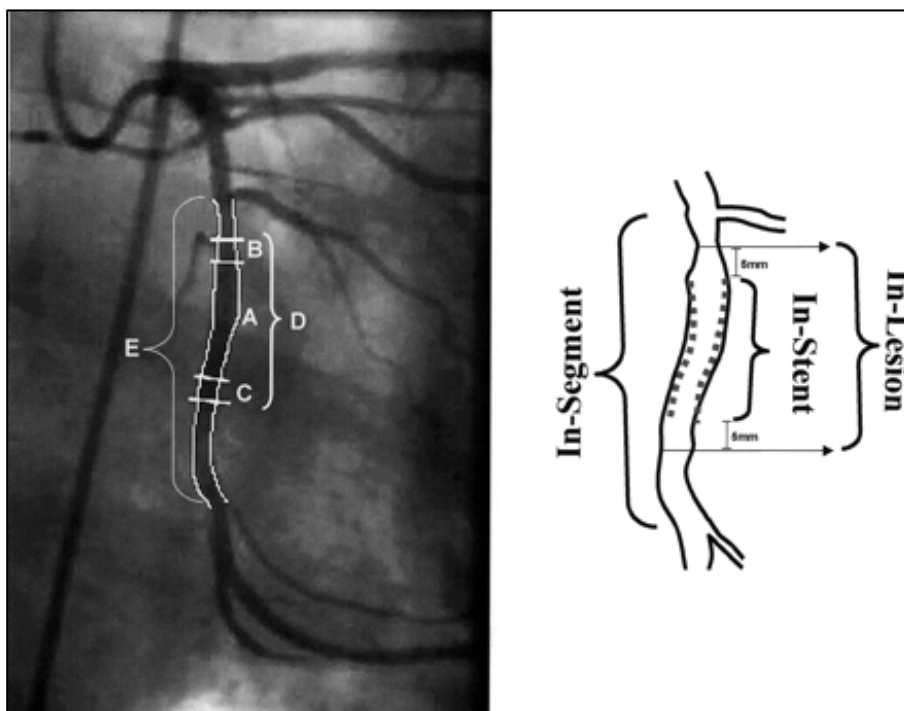


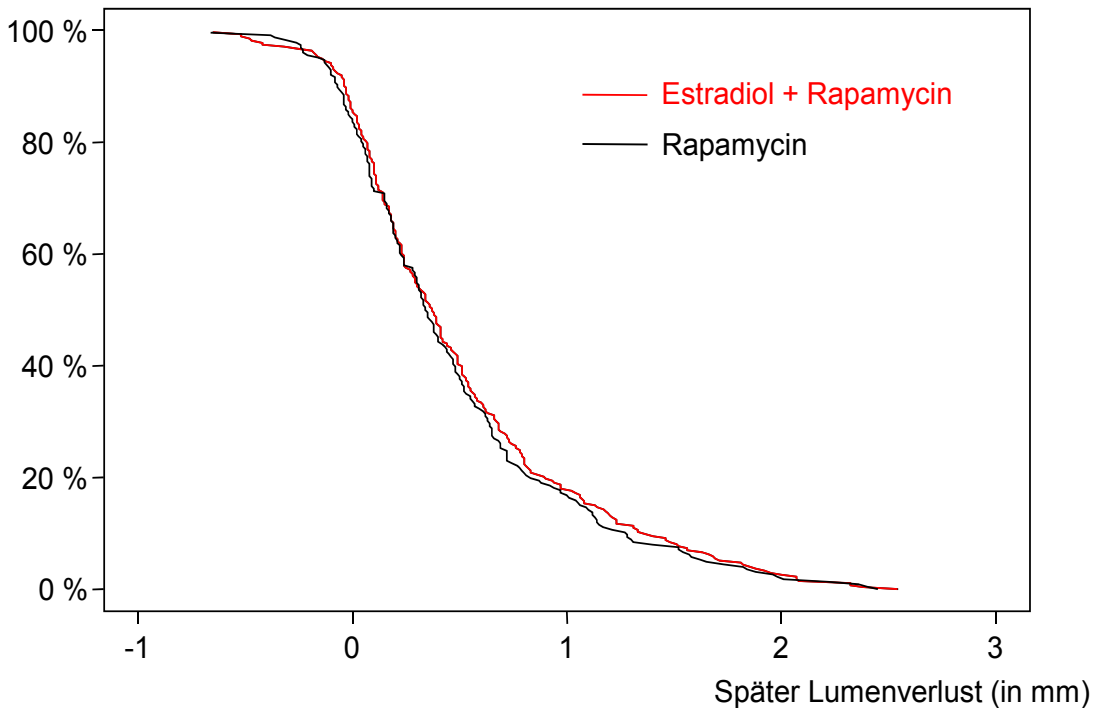
Tabelle 6: Quantitative Ergebnisse der angiographischen Kontrolluntersuchung nach sechs Monaten

Charakteristika	ERES (n = 204)	RES (n = 201)	P-Wert
Später Lumenverlust (mm)			
- im Stent	0,52±0,58	0,51±0,58	0,83
- im Segment	0,38±0,55	0,38±0,53	0,87
Minimaler Lumendurchmesser (mm)			
- im Stent	2,01±0,71	2,10±0,74	0,22
- im Segment	1,82±0,63	1,92±0,68	0,15
Stenosedurchmesser (%)			
- im Stent	28,18±21,20	27,05±21,07	0,59
- im Segment	34,97±18,76	33,50±19,06	0,43

Alle Daten sind absolute Zahlen, Prozentzahlen in Klammern, Mittelwert ± Standardabweichung.

Der späte Lumenverlust im Stent („In-Stent-LLL“) lag bei der ERES-Gruppe im Intervall von 0,52±0,58 mm und in der RES-Gruppe im Intervall von 0,51±0,58 mm. Der Vergleich beider Distributionen ergab einen nicht signifikanten P-Wert von 0,83. Abbildung 8 veranschaulicht die Überlappung der Häufigkeitsverteilungskurven des In-Stent-LLL der zwei Gruppen. Die nahezu identische Distribution der Gruppen wird aus der Grafik ersichtlich.

Abbildung 8: Häufigkeitsverteilungskurven der zum Zeitpunkt des sechsmonatigen Follow-up-Angiogramms gemessenen In-Stent-Late-Lumen-Loss in der ERES- und der RES-Gruppe

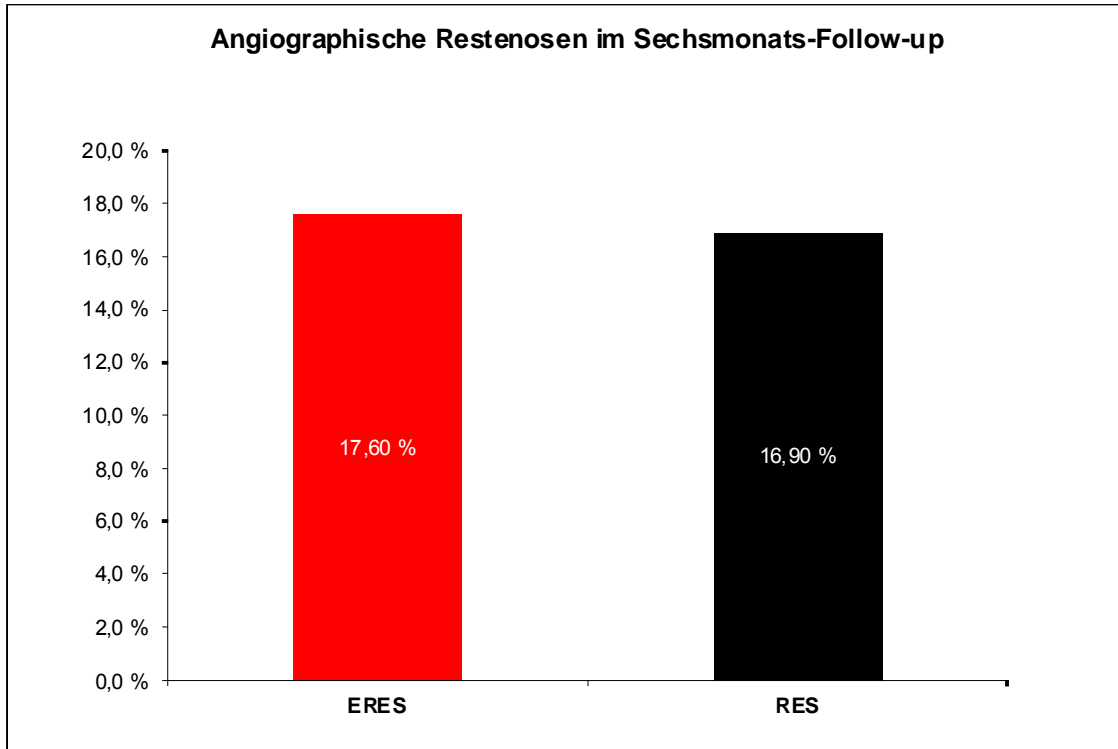


Aus dem Vergleich des späten Lumenverlust im Segment resultierte ebenfalls kein signifikanter P-Wert, der hier bei 0,87 lag. In der ERES-Gruppe konnte ein Lumenverlust im Segment von $0,38 \pm 0,55$ und in der RES-Gruppe $0,38 \pm 0,53$ errechnet werden. Der Vergleich der anderen gemessenen Parameter war ebenfalls ohne signifikante Unterschiede:

- der errechnete P-Wert des minimalen Lumendurchmessers lag im Stent bei 0,22 und im Segment bei 0,15
- der prozentuale Stenosedurchmesser war ebenfalls in beiden Gruppen mit einem P-Wert im Stent von 0,59 und im Segment von 0,43 vergleichbar.

Im Follow-up-Angiogramm konnte mit der Restenose bereits einer der sekundären Endpunkte bewertet werden. In Abbildung 9 ist die Inzidenz der angiographisch diagnostizierten Restenosen dargestellt. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant, da bei einer Anzahl von 44 Restenosen in der ERES-Gruppe und von 42 in der RES-Gruppe, ein P-Wert von 0,85 errechnet wurde.

Abbildung 9: Inzidenz der angiographischen Restenosen zum Zeitpunkt des Sechsmonats-Follow-up.



4.3 Klinisches Outcome nach einem Jahr

Die Analyse der weiteren sekundären Endpunkte konnte ebenfalls keine signifikante Überlegenheit der ERES gegenüber dem RES zeigen. In Tabelle 7 sind die befragten Ereignisse im Ein-Jahres-Follow-up dargestellt. Das Auftreten von Stentthrombosen war in beiden Gruppen nahezu gleich und sehr niedrig gehalten mit jeweils zwei Fällen in der ERES-Gruppe und drei Fälle in der RES-Gruppe; der P-Wert ergab 0,99. Zu einem kombinierten Auftreten von Myokardinfarkt und Tod kam es bei jeweils 20 Patienten in jeder Gruppe und damit zu einem P-Wert von 0,98. Während der einjährigen Beobachtungsphase verstarben elf Patienten an einer anderen Ursache als an einem Myokardinfarkt, fünf Patienten in der ERES-Gruppe und sechs Patienten in der RES-Gruppe (P-Wert=0,75).

Tabelle 7: Ereignisse im ersten Follow-up-Jahr

Charakteristika	ERES (n = 204)	RES (n = 201)	P-Wert
Tod, n (%)	5 (2)	6 (2,4)	0,75
Stentthrombose, n (%)	2 (0,8)	3 (1,2)	0,99
Tod und Myokardinfarkt, n (%)	20 (7,9)	20 (8)	0,98
Zielläsionrevaskularisation, n (%)	36 (14,3)	33 (13,2)	0,72

Kategorische Anzahl und Prozentzahl der Patienten

In Abbildung 10 ist die Wahrscheinlichkeit ohne ischämisches kardiales Ereignis zu überleben dargestellt. Hierbei ist anfänglich ein Trend zu Gunsten der ERES-Guppe zu erkennen. Jedoch gleichen sich die Kurven ab dem achten Monat an, so dass langfristig sich kein Vorteil für eine der Gruppen zeigt.

Abbildung 10: Überlebenswahrscheinlichkeit ohne unerwünschtes kardial-ischämisches Ereignis in %

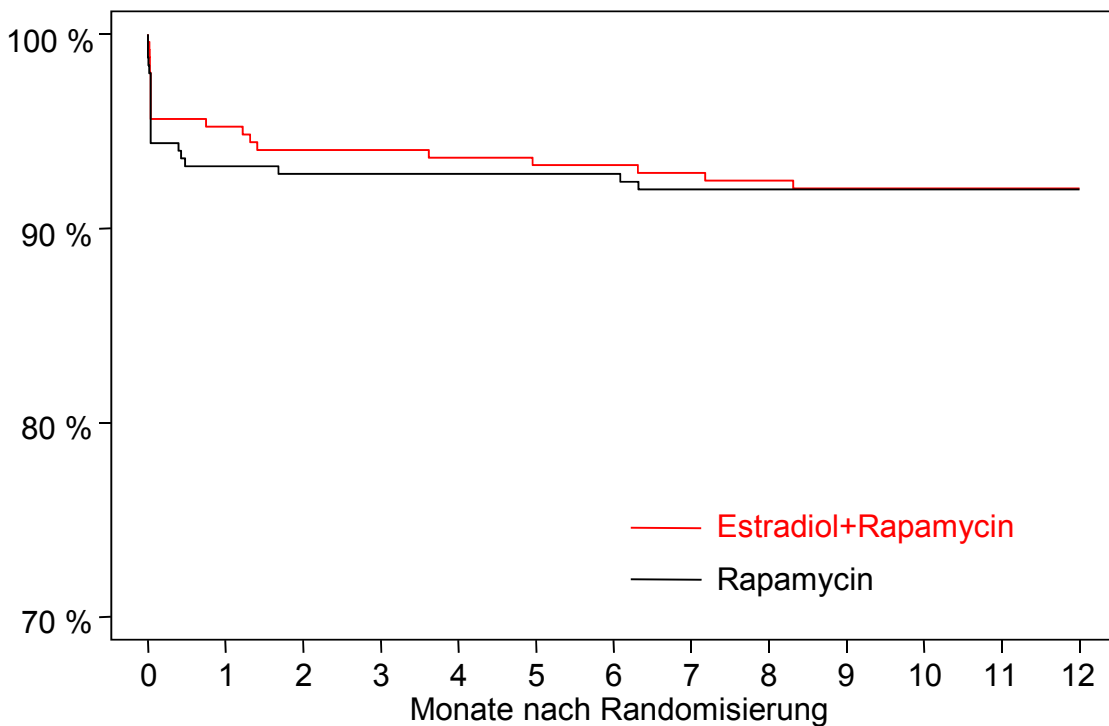
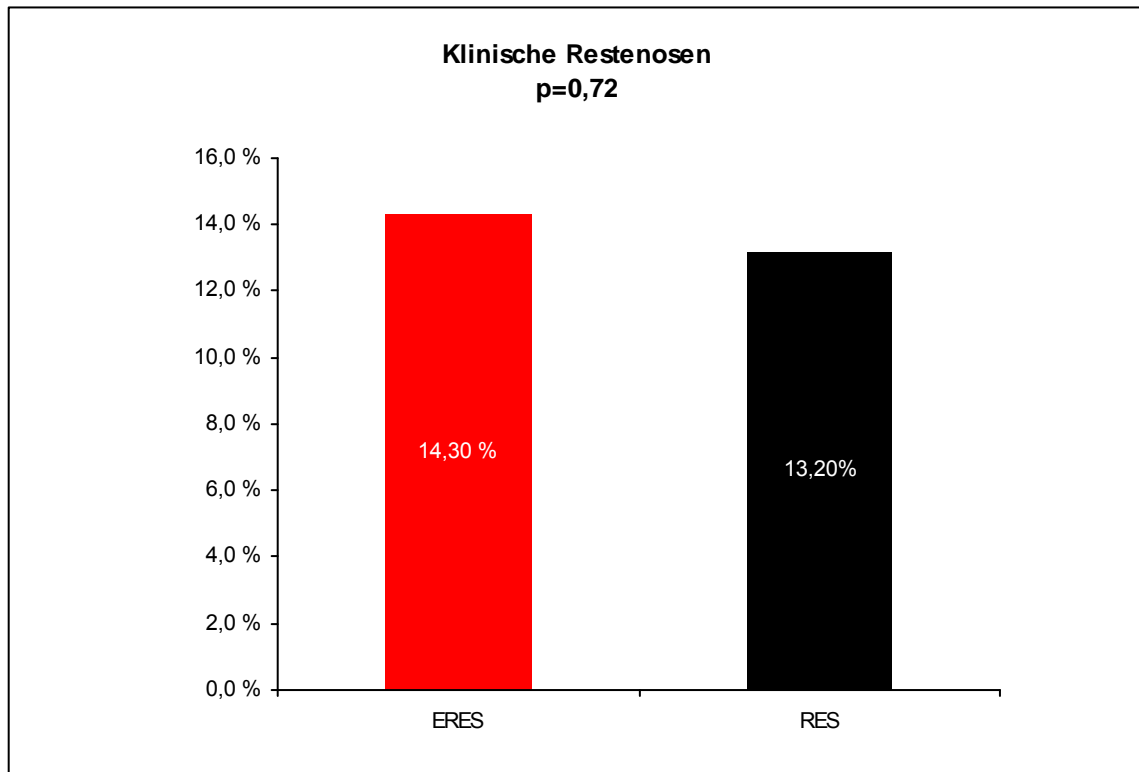


Abbildung 11: Inzidenz der klinischen Restenosen (Zielläsionrevaskularisation)



Der Vergleich der Distributionen der Zielläsionrevaskularisation im Ein-Jahres-Follow-up ergab in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Die Inzidenz der klinischen Restenosen und der damit einhergehenden Revaskularisation ist in Abbildung 11 dargestellt. Die ERES-Gruppe führte zwar mit einer Rate von 14,3 % im Gegensatz zur RES-Gruppe mit einer Rate von 13,2 %, die aber keinen signifikanten P-Wert (0,72) ergaben.

5 DISKUSSION

In der vorgestellten randomisierten Studie wurde die Wirksamkeit zweier polymerfreien DES-Modelle mit identischer Stentplattform verglichen. Die Beschichtung des ersten Stents bestand aus einer Kombination von Estradiol und Rapamycin, die des zweiten nur aus Rapamycin. Zwischen den beiden Gruppen konnten wir keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Restenose und der Stentthrombose nachweisen.

Wie bereits in der Einleitung erläutert, wurde das Endothelium für seine Bedeutung in der Heilung der Gefäßwand nach Traumata durch Ballonangioplastie oder durch Stenting anerkannt. Das Endothelium hat eine inhibitorische Wirkung auf die Plättchenaggregation, auf die Monozytenadhäsion und auf die Proliferation der glatten Muskelzellen. Studien der Pathologie bewiesen, dass eine DES-Implantation zu einer verzögerten Endothelialisation führt (Joner et al. 2006). Nach einer DES-Implantation wurde die verzögerte Reendothelialisation als Risikofaktor/pre-disponierender Faktor für eine späte Stentthrombose (DD-Restenose) angesehen. Daher entstand der strategische Ansatz, der Stentthrombose und der Stentrestenose durch eine Verbesserung der Gefäßheilung vorzubeugen und damit das klinische Outcome zu verbessern (Lijnen und Collen 1997; Vanhouette und Mombouli 1996).

In den letzten Dekaden haben viele experimentelle Studien die vasoprotektive Wirkung von Estradiol hervorgehoben, die über eine große Anzahl von Mechanismen auf molekularer und zellulärer Ebene stattfindet. Estradiol hemmt die Proliferation und Migration der glatten Muskelzellen und beschleunigt die Reendothelialisation (Brouchet et al. 2001; Dai-Do et al. 1996; White et al. 1995). Es liegen ebenfalls Daten aus verschiedenen kleineren retrospektiven Studien vor, welche auf einen günstigen Effekt der Estrogen-Substitutionstherapie nach perkutaner koronarer Intervention bei post-menopausalen Frauen hinweisen (Kahn et al. 2000; O'Brien et al. 1996). In Anbetracht der Tatsache, dass eine systemische Estradioltherapie bei Frauen das Mamma- und Ovarial-Karzinomrisiko potenziert und bei Männern Feminisierungsscheinungen herbeiführt, haben sich die wissenschaftlichen Bemühungen auf die

lokale Zufuhr des Estradiols fokussiert. Ein zusätzlicher Vorteil der lokalen Estradiolgabe besteht darin, dass nur die kleinste effektive Dosierung zum Erzielen einer suffizienten pharmakologischen Konzentration an der Gefäßwand benötigt wird, um die Neointimaenstehung zu unterdrücken (Schömig et al. 2005). Ergebnisse neuester Studien mit Tierversuchen zeigten, dass die lokale Gabe von Estradiol als Injektion über einen Katheter oder als Stentbeschichtung die Neointimaprolieration hemmt und die endotheliale Wiederherstellung und Verkleidung verbessern konnte (New et al. 2002; Chandrasekar et al. 2000; 2001; 2005). Diese viel versprechenden Ergebnisse ergaben den Grundstein für die Anwendung dieser Technik beim Menschen. Die „Estrogen And Stents To Eliminate Restenosis“ (EASTER)-Studie stellte die erste menschliche Studie mit 17- β -Estradiol-Eluting-Stents dar (Abizaid 2004). Die Studie schloss 30 Patienten ein, die zur Therapie einer neu aufgetretenen koronaren Läsion einen 17- β -Estradiol-BiodivYsio-(Biocompatibles Ltd., London, UK)-Stent implantiert bekamen. In der Kontrollangiographie nach sechs Monaten wiesen zwei Patienten eine mehr als 50 % große Restenose auf. Randstenosen wurde nicht beobachtet. Die intravaskuläre Ultraschall-Untersuchung im Sechsmonats-Follow-up zeigte eine geringere Dicke der Intimahyperplasie und damit einen kleineren späten Lumenverlust (Abizaid et al. 2004). Ermutigt von den anfänglich positiven Ergebnissen führte die gleiche Arbeitsgruppe eine neue randomisierte Studie durch. Sie schloss 95 Patienten mit einer neu aufgetretenen Koronarläsion ein, die in drei verschiedene Gruppen eingeteilt wurden. Der ersten wurde ein Bare metal Stent, der zweiten ein Fast-release-estradiol-eluting-Stent und der dritten ein Moderate-release-estradiol-eluting-Stent implantiert (Abizaid et al. 2007). Die Studie ergab beim Sechsmonats-Follow-up jedoch keinen signifikanten Vorteil für die Patienten, die mit einem Estradiol-eluting-Stent behandelt worden waren. Die intravaskuläre Ultraschallmessung beim Sechsmonats-Follow-up zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen. Dabei wurde auf das Volumen der neointimalen Hyperplasie, voluminöse Plaquesauflagerungen und In-Stent-Volumen-Verengung hin untersucht (Abizaid et al. 2007). Eine spätere randomisierte Studie umfasste 108 Patienten, die eine neu aufgetretene Koronarläsion aufwiesen. Die Ergebnisse bezüglich der Angiographie und des klinischen Outcomes deuteten auf keine Überlegenheit der 17- β -Estradiol-beschichteten Stents gegenüber den

Phosphorylcholin-beschichteten Stents hin (Airoldi et al. 2005). In einer kürzlich erschienenen Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie wurde 299 Patienten beim Stenting, lokal in die Koronararterie eine Infusion zugeführt. Den Patienten wurde entweder ein Placebo oder Estradiol in das Gefäß injiziert. Diese Studie demonstrierte die Sicherheit der angewandten Methode und belegte, dass die Gruppe mit der Estradiol-Infusion im Zeitraum von sechs Monaten nach dem Eingriff eine geringere Anzahl von notfallmäßigen Reinterventionen vorwies. Jedoch konnte keine signifikante Abnahme des angiographischen späten Lumenverlusts beim Sechsmonats-Follow-up bewiesen werden (Tanguay et al. 2006).

Die hier vorliegende Studie repräsentiert den größten klinischen Versuch mit 17- β -Estradiol-Eluting-Stents zur Beurteilung der Prävention von Restenosen. Zugleich stellt sie den ersten Versuch dar, die Kombination von Estradiol und Rapamycin mit der technologischen Ausstattung der DES zu beurteilen. Das klinische Outcome ein Jahr nach Eingriff festigte die früheren Ergebnisse hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit der polymerfreien Rapamycin-Drug-Eluting-Stent-Plattformen (Mehilli et al. 2006; Hausleiter et al. 2005; Wessely et al. 2005b). Allerdings konnte die Studie nicht den Beweis erbringen, dass eine zusätzliche Estradiolbeschichtung einen hemmenden Effekt auf die neointimale Proliferation hat. Es ist höchst unwahrscheinlich, dass die durch Estradiol bewirkte Verlangsamung der kinetischen Rapamycinfreisetzung die Ursache für das Fehlen von positiven Effekten ist. Es wird angenommen, dass eine verlangsamte Rapamycinabgabe den inhibitorischen Effekt auf die Neointimabildung verstärkt.

Die divergierenden Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit der Estradiol-beschichteten Stents der Studien mit Tiermodellen und der neusten klinischen Studien sind schwer nachzuvollziehen. Jedoch existieren mehrere Ansätze, den Misserfolg der Estradiolbeschichtung in Anbetracht des angiographischen und klinischen Outcomes zu erklären. Erstens kann die zusätzliche inhibitorische Wirkung vom lokal abgesetzten Estradiol auf die Proliferation der glatten Muskelzellen nur schwer gemessen werden, da bereits eine sehr starke Inhibition durch Rapamycin stattfindet. Obwohl die reendothelialisationsfördernden Eigenschaften von Estradiol bereits bewiesen wurden (New et al. 2002; Chandrasekar et al. 2000; 2001; 2005), sind sie anschei-

nend nicht ausreichend, um der inhibitorische Wirkung von Rapamycin am Reendothelialisationsprozess entgegenzuwirken. Zweitens ist die unterstützende Wirkung von Estradiol auf den Reendothelialisationsvorgang wahrscheinlich von seiner Konzentration an der verletzten Gefäßwand abhängig. Die ideale lokale Dosis bei Menschen ist bis jetzt nicht bekannt (Chandrasekar et al. 2005). Schließlich lässt sich dennoch nicht ausschließen, dass ein späteres als ein Ein-Jahres-Follow-up erforderlich wäre, um die von Estradiol bewirkten Vorteile hinsichtlich der Prävention von späten Stentthrombosen nach Absetzen der Thienopyridin-Therapie zu erfassen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die vorgestellte Studie erwiesen hat, dass das Hinzufügen von Estradiol an einem Polymer-freien Rapamycin-Eluting-Stent keinen ersichtlichen günstigen Effekt im ersten Follow-up-Jahr nach der Intervention zeigte.

6 ZUSAMMENFASSUNG

HINTERGRUND: Die verzögerte Reendothelialisation schränkt den langfristigen therapeutischen Effekt der heutigen DES ein. In Tiermodellen wurde erwiesen, dass Estradiol die Reendothelialisation der Stentstrebe beschleunigt. Jedoch ist noch nicht erforscht, ob die Kombination dieses Hormons mit dem Immunsuppressivum Rapamycin eine Verbesserung der Stenttechnologie erbringen könnte.

ZIELSETZUNG: Diese Studie strebt an, die Wirksamkeit eines Rapamycin-plus-17- β -Estradiol-beschichteten Stent mit einem Rapamycin-beschichteten Stent bei Patienten mit einer KHK zu vergleichen.

METHODIK: In dieser randomisierten Studie wurden insgesamt 502 Patienten mit einer neu aufgetretenen Läsion in einem Koronargefäß eingeschlossen. Sie wurden zwei verschiedenen Gruppen zugewiesen, in denen sie entweder einen polymerfreien Estradiol-plus-Rapamycin-Stent (ERES, n=252) oder einen polymerfreien Rapamycin-Stent (RES, n=250) bekamen. Der primäre Endpunkt war der im Stent gemessene späte Lumenverlust im Follow-up-Angiogramm sechs Monate nach der Intervention. Die sekundären Endpunkte sind Restenosen, Zielläsionsrevaskularisationen, kombinierte Inzidenz von Tod und Myokardinfarkt und Inzidenz von Stentthrombosen im Ein-Jahres-Follow-up nach Randomisierung gewesen. Diese Studie war ausgelegt, die Überlegenheit der ERES im Vergleich zu den RES bezüglich des späten Lumenverlusts zu prüfen.

ERGEBNISSE: Der späte Lumenverlust ($0,52 \pm 0,58$ mm vs. $0,51 \pm 0,58$ mm., $p=0,83$), die Restenose-Inzidenz (17,6 % vs. 16,9 %, $p=0,85$), die Inzidenz der Zielläsionsrevaskularisationen (14,3 % vs. 13,2 %, $p=0,72$), die kombinierte Inzidenz von Tod und Myokardinfarkt (7,9 % vs. 8,0 %, $p=0,89$) und die Inzidenz der Stentthrombosen (0,8 % vs. 1,2 %, $p=0,99$) waren zwischen der ERES-Gruppe und der RES-Gruppe vergleichbar.

SCHLUSSFOLGERUNG: Das Beifügen von Estradiol an einem polymerfreien Rapamycin-beschichteten Stent bringt im ersten Jahr nach Randomisierung keinen ersichtlichen Vorteil.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Abizaid, A.; Albertal, M.; Coasta, M. A. (2004): First human experience with the 17-beta-estradiol-eluting stent: The estrogen and stents to eliminate restenosis (EASTER) trial. In: *Journal of the American College of Cardiology* 43 (6), S. 1118–1121.
- Abizaid, A.; Chaves, A. J.; Leon, M. B.; Hauptmann, K.; Mehran, R.; Lansky, A. J. et al. (2007): Randomized, double-blind, multicenter study of the polymer-based 17-beta estradiol-eluting stent for treatment of native coronary artery lesions: six-month results of the ETHOS I trial. In: *Catheter Cardiovasc Interv* 70 (5), S. 654–660.
- Airoldi, F.; Di Mario, C.; Ribichini, F.; Presbitero, P.; Sganzerla, P.; Ferrero, V. et al. (2005): 17-beta-estradiol eluting stent versus phosphorylcholine-coated stent for the treatment of native coronary artery disease. In: *Am J Cardiol* 96 (5), S. 664–667.
- Akhtar, M.; Williams, S. V.; Achord, J. L.; Reynolds, W. A.; Fisch, C.; Friesinger, G. C. 2nd et al. (1994): Clinical competence in invasive cardiac electrophysiological studies. A statement for physicians from the ACP/ACC/AHA Task Force on Clinical Privileges in Cardiology. In: *Circulation* 89 (4), S. 1917–1920.
- Brouchet, L.; Krust, A.; Dupont, S.; Chambon, P.; Bayard, F.; Arnal, J. F. (2001): Estradiol Accelerates Reendothelialization in Mouse Carotid Artery Through Estrogen Receptor- α but Not Estrogen Receptor- β . In: *Circulation* 103 (3), S. 423–428.
- Byrne, R. A.; Joner M.; Kastrati A. (2009a): Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation. In: *Minerva Cardioangiologica* (57(5)), S. 567–584.
- Byrne, Robert A.; Iijima, Raisuke; Mehilli, Julinda; Piniack, Susanne; Bruskina, Olga; Schömig, Albert; Kastrati, Adnan (2009b): Durability of Antirestenotic Efficacy in Drug-Eluting Stents With and Without Permanent Polymer. In: *JACC: Cardiovascular Interventions* 2 (4), S. 291–299.
- Byrne, Robert A.; Mehilli, Julinda; Iijima, Raisuke; Schulz, Stefanie; Pache, Jürgen; Seyfarth, Melchior et al. (2009c): A polymer-free dual drug-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial vs. polymer-based drug-eluting stents. In: *European Heart Journal* 30 (8), S. 923–931.
- Carter, Andrew J.; Aggarwal, Meenakshi; Kopia, Gregory A.; Tio, Fermin; Tsao, Philip S.; Kolata, Ron et al. (2004): Long-term effects of polymer-based, slow-release, sirolimus-eluting stents in a porcine coronary model. In: *Cardiovascular Research* 63 (4), S. 617–624.
- Chandrasekar, Baskaran; Tanguay, Jean-François (2000): Local delivery of 17-beta-estradiol decreases neointimal hyperplasia after coronary angioplasty in a por-

- cine model. In: *Journal of the American College of Cardiology* 36 (6), S. 1972–1978.
- Chandrasekar, B. Nattel S. Tanguay JF (2001): Coronary artery endothelial protection after local delivery of 17 β -estradiol during balloon angioplasty in a porcine model: a potential new pharmacologic approach to improve endothelial function. In: *Journal of the American College of Cardiology* (38) 5, S. 1570–1576.
- Chandrasekar, Baskaran; Sirios, Martin G.; Geoffroy, Pascale; Lauzier, Dominique; Nattel, Stanley; Tanguay, Jean-François (2005): Local delivery of 17- β -estradiol improves reendothelialization and decreases inflammation after coronary stenting in a porcine model. In: *Thromb Haemost.* 94 (5), S. 1042–1047.
- Chesebro, J. H.; Knatterud, G.; Roberts, R.; Borer, J.; Cohen, L. S.; Dalen, J. et al. (1987): Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. In: *Circulation* 76 (1), S. 142–154.
- Dai-Do, D.; Espinosa, E.; Liu, G.; Rabelink, T. J.; Julmy, F.; Yang, Z.; Mahler, F.; Lüscher, T. F. (1996): 17 beta-estradiol inhibits proliferation and migration of human vascular smooth muscle cells: similar effects in cells from postmenopausal females and in males. In: *Cardiovasc. Res.* (32) 5, S. 980–985.
- Ellis, S. G.; Vandormael, M. G.; Cowley, M. J.; DiSciascio, G.; Deligonul, U.; Topol, E. J.; Bulle, T. M. (1990): Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. In: *Circulation* (82) 4, S. 1193–1202.
- Erdmann, Erland (2009): *Klinische Kardiologie. Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. 7., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Farb, Andrew; Heller, Phillip F.; Shroff, Sweta; Cheng, Linda; Kolodgie, Frank D.; Carter, Andrew J. et al. (2001): Pathological Analysis of Local Delivery of Paclitaxel Via a Polymer-Coated Stent. In: *Circulation* 104 (4), S. 473–479.
- Ferns, G. A.; Forster, L. Stewart-Lee A.; Konneh, M.; Nourozz-Zadeh, J.; Anggard EE (1992): Probucol inhibits neointimal thickening and macrophage accumulation after balloon injury in the cholesterol-fed rabbit. In: *Proc Natl Acad Sci* (89), S. 11312–11316.
- Finn, Alope V.; Kolodgie, Frank D.; Harnek, Jan; Guerrero, L. J.; Acampado, Eduardo; Tefera, Kirubel et al. (2005): Differential Response of Delayed Healing and Persistent Inflammation at Sites of Overlapping Sirolimus- or Paclitaxel-Eluting Stents. In: *Circulation* 112 (2), S. 270–278.
- Furchgott, R. F.; Zawadzki, J. V. (1980): The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. In: *Nature* 288, S. 373–376.

- Geraldes, Pedro; Sirois, Martin G.; Tanguay, Jean-François (2003): Specific Contribution of Estrogen Receptors on Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways and Vascular Cell Activation. In: *Circ Res* 93 (5), S. 399–405.
- Gershlick, Anthony; Scheerder, Ivan de; Chevalier, Bernard; Stephens-Lloyd, Amanda; Camenzind, Edoardo; Vrints, Christian et al. (2004): Inhibition of Restenosis With a Paclitaxel-Eluting, Polymer-Free Coronary Stent. In: *Circulation* 109 (4), S. 487–493.
- Gishel, New; Moses, Jeffrey W.; Roubin, Gary S.; Leon, Martin B.; Colombo, Antonio; Iyer, Sriram S. et al. (2002): Estrogen-eluting, phosphorylcholine-coated stent implantation is associated with reduced neointimal formation but no delay in vascular repair in a porcine coronary model. In: *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 57 (2), S. 266–271.
- Hausleiter, Jorg; Kastrati, Adnan; Wessely, Rainer; Dibra, Alban; Mehilli, Julinda; Schratzenstaller, Thomas et al. (2005): Prevention of restenosis by a novel drug-eluting stent system with a dose-adjustable, polymer-free, on-site stent coating. In: *Eur Heart J* 26 (15), S. 1475–1481.
- Heldman, Alan W.; Cheng, Linda; Jenkins, G. Mark; Heller, Phillip F.; Kim, Dong-Woon; Ware, Melvin et al. (2001): Paclitaxel Stent Coating Inhibits Neointimal Hyperplasia at 4 Weeks in a Porcine Model of Coronary Restenosis. In: *Circulation* 103 (18), S. 2289–2295.
- Hoffmann, Rainer; Mintz, Gary S.; Dussailant, Gaston R.; Popma, Jeffrey J.; Pichard, Augusto D.; Satler, Lowell F. et al. (1996): Patterns and Mechanisms of In-Stent Restenosis: A Serial Intravascular Ultrasound Study. In: *Circulation* 94 (6), S. 1247–1254.
- Joner, M.; Finn, A.; Farb, A.; Mont, E.; Kolodgie, F.; Ladich, E. et al. (2006): Pathology of Drug-Eluting Stents in Humans: Delayed Healing and Late Thrombotic Risk. In: *Journal of the American College of Cardiology* 48 (1), S. 193–202.
- Kahn, M. A.; Liu, M. W.; Singh D.; Pal, A.; Chio, F. L.; Lawson, D.; Dean, L. S. (2000): Long-term (three years) effect of estrogen replacement therapy on major adverse cardiac events in postmenopausal women after intracoronary stenting. In: *Am J Cardiol* 86 (3), S. 330–333.
- Kastrati, A. (2008): Drug for a while, polymer for life: is it a good slution? In: *Catheter Cardiovasc Interv.* (71), S. 340–341.
- Kastrati, A.; Schömig, A.; Dietz, R.; Neumann, F. J.; Richardt, G. (1993): Time course of restenosis during the first year after emergency coronary stenting. In: *Circulation* 87, S. 1498–1505.
- Kastrati, Adnan; Schömig, Albert; Elezi, Shpend; Dirschinger, Josef; Mehilli, Julinda; Schühlen, Helmut et al. (1999): Prognostic Value of the Modified American College of Cardiology/American Heart Association Stenosis Morphology Classification for Long-Term Angiographic and Clinical Outcome After Coronary Stent Placement. In: *Circulation* 100 (12), S. 1285–1290.

- Kataoka, Toru; Grube, Eberhard; Honda, Yasuhiro; Morino, Yoshihiro; Hur, Seung-Ho; Bonneau, Heidi N. et al. (2002): 7-Hexanoyltaxol–Eluting Stent for Prevention of Neointimal Growth. In: *Circulation* 106 (14), S. 1788–1793.
- Kimura, Takeshi; Abe, Kenichi; Shizuta, Satoshi; Odashiro, Keita; Yoshida, Yoshinori; Sakai, Koyu et al. (2002): Long-Term Clinical and Angiographic Follow-Up After Coronary Stent Placement in Native Coronary Arteries. In: *Circulation* 105 (25), S. 2986–2991.
- Lane, D. M. (1999): Dramatic increase in the use of coronary stents. In: *Am J Cardiol* 84 (9), S. 1141.
- Levin, Andrew D.; Vukmirovic, Neda; Hwang, Chao-Wei; Edelman, Elazer R. (2004): Specific binding to intracellular proteins determines arterial transport properties for rapamycin and paclitaxel. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (25), S. 9463–9467.
- Lijnen, H. R.; Collen, D. (1997): Endothelium in hemostasis and thrombosis. In: *Progress in cardiovascular Diseases* 39 (4), S. 343–350.
- Lüscher, Thomas F.; Steffel, Jan; Eberli, Franz R.; Joner, Michael; Nakazawa, Gaku; Tanner, Felix C.; Virmani, Renu (2007): Drug-Eluting Stent and Coronary Thrombosis. In: *Circulation* 115 (8), S. 1051–1058.
- Mehilli, Julinda; Byrne, Robert A.; Wiecek, Anna; Iijima, Raisuke; Schulz, Stefanie; Bruskin, Olga et al. (2008): Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. In: *European Heart Journal* 29 (16), S. 1975–1982.
- Mehilli, Julinda; Kastrati, Adnan; Wessely, Rainer; Dibra, Alban; Hausleiter, Jorg; Jaschke, Birgit et al. (2006): Randomized Trial of a Nonpolymer-Based Rapamycin-Eluting Stent Versus a Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stent for the Reduction of Late Lumen Loss. In: *Circulation* 113 (2), S. 273–279.
- Meurice, T.; Vallet, B.; Bauters, C.; Dupuis, B.; Lablanche, J. M.; Bertrand, M. E. (1996): Role of endothelial cells in restenosis after coronary angioplasty. In: *Fundam Clin Pharmacol* 10, S. 234–242.
- Morice, Marie-Claude; Serruys, Patrick W.; Sousa, J. Eduardo; Fajadet, Jean; Ban Hayashi, Ernesto; Perin, Marco et al. (2002): A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. In: *N Engl J Med* 346 (23), S. 1773–1780.
- Moses, Jeffrey W.; Leon, Martin B.; Popma, Jeffrey J.; Fitzgerald, Peter J.; Holmes, David R.; O'Shaughnessy, Charles et al. (2003): Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. In: *N Engl J Med* 349 (14), S. 1315–1323.
- New, G.; Moses, J. W.; Roubin, G. S. (2002): Estrogen-eluting, phosphorylcholine-coated stent implantation is associated with reduced neointimal formation but no delay in vascular repair in a porcine coronary model. In: *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 57 (2), S. 266–271.
- O'Brien JE; Peterson ED; Keeler GP; Berdan LG; Ohman EM; Faxon DP; Jacobs AK; Topol EJ; Califf RM (1996): Relation between estrogen replacement therapy

- and restenosis after percutaneous coronary interventions. In: *Journal of the American College of Cardiology*. (28) 5, S. 1111–1118.
- Palmaz, J.; Benson, A.; Sprague, E (1999): Influence of surface topography on endothelialization of intravascular metallic material. In: *J. Vasc Interv Radiol* 10, S. 439–444.
- Park, Seung-Jung; Shim, Won Heum; Ho, David S.; Raizner, Albert E.; Park, Seong-Wook; Hong, Myeong-Ki et al. (2003): A Paclitaxel-Eluting Stent for the Prevention of Coronary Restenosis. *New England Journal of Medicine*. In: *N Engl J Med* 348 (16), S. 1537–1545.
- Rodriguez-Granillo, Agustina (2011): Advantages and disadvantages of biodegradable platforms in drug eluting stents. In: *WJC* 3 (3), S. 84.
- Rosamond, W.; Flegal, K.; Furie, K.; Go, A.; Greenlund, K.; Haase, N. et al. (2008): Heart Disease and Stroke Statistics--2008 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. In: *Circulation* 117 (4), S. e25.
- Rubanyi, G. M. (1993): The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. In: *J Cardiovasc Pharmacol* 22 (Suppl 4), S. S1-14.
- Ryan, T. J.; Bauman, W. B.; Kennedy, J. W.; Kereiakes, D. J.; King, S. B. d.; McCallister, B. D. et al. (1993): Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). In: *Circulation* 88 (6), S. 2987–3007.
- Sarkar, R.; Meinberg, E. G.; Stanley, J. C.; Gordon, D.; Webb, R. C. (1996): Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells. In: *Circ Res* 78, S. 225–230.
- Schömig, Albert; Kastrati, Adnan; Wessely, Rainer (2005): Prevention of Restenosis by Systemic Drug Therapy: Back to the Future? In: *Circulation* 112 (18), S. 2759–2761.
- Steigerwald, Kristin; Merl, Sabine; Kastrati, Adnan; Wieczorek, Anna; Vorpahl, Marc; Mannhold, Raimund et al. (2009): The pre-clinical assessment of rapamycin-eluting, durable polymer-free stent coating concepts. In: *Biomaterials* 30 (4), S. 632–637.
- Stone, Gregg W.; Ellis, Stephen G.; Cox, David A.; Hermiller, James; O'Shaughnessy, Charles; Mann, James Tift et al. (2004): A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. In: *New England Journal of Medicine* 350 (3), S. 221–231.
- Tanguay, J.-F; Labinaz, M.; Dzavik V.; Colizza, F. (2006): Local delivery of 17-beta-estradiol: 6-month results of the ESTRACURE trial. Paper presented at: World Congress of Cardiology. Barcelona, Spain, 05.09.2006.
- Tardif, Jean-Claude; Côté, Gilles; Lespérance, Jacques; Bourassa, Martial; Lambert, Jean; Doucet, Serge et al. (1997): Probucol and Multivitamins in the Preven-

- tion of Restenosis after Coronary Angioplasty. *New England Journal of Medicine*. In: *N Engl J Med* 337 (6), S. 365–372.
- Tardif, Jean-Claude; Grégoire, Jean; Schwartz, Leonard; Title, Lawrence; Laramée, Louise; Reeves, François et al. (2003): Effects of AGI-1067 and Probucol After Percutaneous Coronary Interventions. In: *Circulation* 107 (4), S. 552–558.
- Topol, Eric J. (Hg.) (2008): Textbook of interventional cardiology. 5. Aufl. University of Michigan: Saunders/Elsevier.
- Vanhoutte PM, Mombouli J. V. (1996): Vascular endothelium: vasoactive mediators. In: *Progress in Cardiovascular Diseases* (39) 3, S. 229–238.
- Virmani, Renu; Guagliumi, Giulio; Farb, Andrew; Musumeci, Giuseppe; Grieco, Niccolò; Motta, Teresio et al. (2004): Localized Hypersensitivity and Late Coronary Thrombosis Secondary to a Sirolimus-Eluting Stent: Should We Be Cautious? In: *Circulation* 109 (6), S. 701–705.
- Virmani, Renu; Liistro, Francesco; Stankovic, Goran; Di Mario, Carlo; Montorfano, Matteo; Farb, Andrew et al. (2002): Mechanism of Late In-Stent Restenosis After Implantation of a Paclitaxel Derivate–Eluting Polymer Stent System in Humans. In: *Circulation* 106 (21), S. 2649–2651.
- Wessely, R.; Kastrati, A.; Schömig, A. (2005a): Late restenosis in patients receiving a polymer-coated sirolimus-eluting stent. In: *Ann Intern Med* 143 (5), S. 392–394.
- Wessely, Rainer; Hausleiter, Jorg; Michaelis, Cornelia; Jaschke, Birgit; Vogeser, Michael; Milz, Stefan et al. (2005b): Inhibition of Neointima Formation by a Novel Drug-Eluting Stent System That Allows for Dose-Adjustable, Multiple, and On-Site Stent Coating. In: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 25 (4), S. 748–753.
- Wessely, Rainer; Schömig, Albert; Kastrati, Adnan (2006): Sirolimus and Paclitaxel on Polymer-Based Drug-Eluting Stents: Similar But Different. In: *Journal of the American College of Cardiology* 47 (4), S. 708–714.
- White, Margueritte Mabry; Zamudio, Stacy; Stevens, Troy; Tyler, Robert; Lindenfeld, Joann; Leslie, Kimberly; Moore, Lorna G. (1995): Estrogen, Progesterone, and Vascular Reactivity: Potential Cellular Mechanisms. In: *Endocr Rev* (16) 6, S. 739–751.
- Wolf-Maier, Katharina; Cooper, Richard S.; Banegas, José R.; Giampaoli, Simona; Hense, Hans-Werner; Joffres, Michel et al. (2003): Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. In: *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 289 (18), S. 2363–2369.