

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

1. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar

Langzeitverlauf nach Implantation von zwei verschiedenen medikamenten- beschichteten Stentplattformen basiert auf bioresorbierbarem und permanentem Polymer: Drei-Jahres-Ergebnisse der randomisierten ISAR-TEST 4 Studie

Hussein Traboulsi

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. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 18.07.2013 bei der Technischen Universität München
Eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.06.2014 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis.....	9
1. Einleitung.....	10
1.1. Hintergrund.....	10
1.2. Die Percutane Koronarintervention (PCI).....	11
2. Stents.....	14
2.1 Stentsarten.....	14
2.2 Stents Komplikationen	14
2.2.1 Chronische Inflammation.....	14
2.2.2 Späte Restenose	15
2.2.3 Späte Stentthrombosen.....	15
2.3 Mediakmentenbeschichtete Stents (DES).....	16
2.3.1 Die Stentmasche.....	16
2.3.2 Das Medikament.....	16
2.3.2.1 Identifizierung des effektivsten Medikament.....	18
2.3.3 Das Polymer.....	19
2.3.3.1 Probleme mit permanenten Polymer.....	19
2.3.3.2 Polymer Entwicklung.....	20
2.3.3.3 Bessere Langzeitergebnisse der Polymers der zweiten Generation.....	20

3. Ziel der Studie	21
4. Studienverlauf	21
5. Studienbevölkerung	22
6. Materialien	23
6.1. Studienstents.....	23
6.1.1 CYPHER-Stent.....	23
6.1.2. YUKON-Stent (Stent der Zweite Generation).....	25
6.1.3. Xience-Stent.....	26
7. Methoden	28
7.1. Nachbeobachtung und Analyse.....	29
7.2. Angiographische Überwachung	29
7.3. Statistische Analyse.....	30
8. Ergebnisse	31
8.1. Landmark-Analyse.....	31
8.2. Angiographische Überwachung.....	37
8.2.1 Angiographische Ergebnisse nach 6-8 Monaten.....	37
8.2.2 Angiographische Ergebnisse nach 2 Jahren.....	38
8.3. Patienten-orientierte Ergebnisse: Drei Jahre klinische Nachbeobachtung.....	39
8.3.1 Bioresorbierbaren Polymer verglichen mit permanenten Polymer DES: Drei Jahre klinische Nachbeobachtung.....	42
8.3.2 Everolimus-beschichtete gegenüber Sirolimus-beschichtete Stents: Drei-jährige klinische Nachbeobachtung.....	43

9. Diskussion.....	58
9.1 Bioresorbierbares Polymer im Vergleich zu permanenten Polymer Medikamentenbeschichtete-Stents.....	58
9.2 Everolimus-beschichtete gegenüber Sirolimus-beschichtete Stents.....	59
9.3 Stärken und Schwächen der ISAR-TEST 4.....	60
9.4 Fazit.....	61
10. Zusammenfassung.....	62
10.1 Hintergrund.....	62
10.2 Ziele.....	62
10.3 Methodik.....	62
10.4 Ergebnisse.....	63
10.5 Fazit.....	63
11. Literaturverzeichnis.....	64
12. Danksagung.....	80

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Acute Coronary Syndrome (Deutsch: Akutes Koronarsyndrom)
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AP	Angina Pectoris
BMS	Bare Metal Stent (Deutsch: unbeschichteter Stent)
B-DES	Medikamentenbeschichteter Stent basierend auf Bioresorbierbares Polymer
CI	Confidence Interval (Deutsch: Konfidenzintervall)
CoCr	Kobalt-Chrom
DES	Drug eluting stent (Deutsch: Medikamentenbeschichteter Stent)
EES	Everolimus eluting stent (Deutsch: Everolimus beschichteter Stent)
EF	Ejektionsfraktion
HI	Herzinsuffizienz
ISAR-TEST-4	Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents
ISR	In-Stent-Restenose
MI	Myokardinfarkt
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin

PCI	Percutaneous Coronary Intervention (Deutsch: Perkutane Koronarintervention)
P-DES	Medikamentenbeschichteter Stent mit permanentem Polymer
PES	Paclitaxel eluting stent (Deutsch: Paclitaxel beschichteter Stent)
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (Deutsch: Perkutane Transluminale Koronarangioplastie)
QCA	Quantitative Coronary Angiography (Deutsch: Quantitative Koronarangiographie)
RR	Relatives Risiko
SCM	Stent Coating Maschine
SES	Sirolimus eluting stent (Deutsch: Sirolimus beschichteter Stent)
TLR	Target lesion revascularisation (Deutsch: Zielläsionrevaskularisation)
TVR	Target vessel revascularisation (Deutsch: Zielgefäßrevaskularisation)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Stentimplantation.....	10
Abbildung 2. Mechanismen der koronaren Restenose.....	13
Abbildung 3. Restenose bei Bare Metal Stents (a), Thrombose bei Drug- Eluting-Stents (b)	15
Abbildung 4. Wirkmechanismus von Sirolimus.....	17
Abbildung 5. Klinische Studienverlauf.....	21
Abbildung 6. Studienbevölkerung.....	22
Abbildung 7. Schematischer Aufbau eines Cypher-Sirolimus Stents.....	23
Abbildung 8. Sirolimus-Freisetzungskinetik des Cypher-Stents.....	24
Abbildung 9. YUKON Stent.....	25
Abbildung 10. OCT Darstellung eines Competitor DES und Yukon DES nach 3 Monate.....	25
Abbildung 11. Stent Coating Maschine and Coating Solution.....	26

Abbildung 12. Everolimus Strukturformel.....	27
Abbildung 13. Vergleich der Ergebnisse zwischen der B-DES und P-DES im Langzeitverlauf (A,B,C,D).....	46- 49
Abbildung 14. Vergleich der Inzidenz am primären Endpunkt bei der Behandelten Patienten mit B-DES versus P-DES der Prespezifizierten Subgruppen.....	50
Abbildung 15. Vergleich der Ergebnisse zwischen Everolimus- und Sirolimus-beschichteten Stents (A,B,C,D).....	53- 56
Abbildung 16. Vergleich der Inzidenz am primären Endpunkt bei der behandelten Patienten mit Everolimus-DES versus Sirolimus- DES bei prespezifizierten Subgruppen.....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. B-DES versus P-DES: Basale Charakteristika der Patienten und Läsionen.....	32
Tabelle 2. Everolimus-beschichtete Versus Sirolimus-beschichtete Stents: Basale Charakteristika der Patienten und Läsionen.....	34
Tabelle 3. Landmark Analyse: Klinische Ergebnisse zwischen 1 und 3 Jahre.....	36
Tabelle 4. B-DES versus P-DES: Angiographische Charakteristika der Läsionen beim Follow-Up.....	40
Tabelle 5. Everolimus-beschichtete versus Sirolimus-beschichtete Stents: Angiographische Charakteristika der Läsionen beim Follow-Up.....	41
Tabelle 6. B-DES versus P-DES: Klinische Ergebnisse nach 1 Jahr und 3 Jahre..	44
Tabelle 7. Everolimus-beschichtete versus Sirolimus-beschichtete Stents: Klinische Ergebnisse nach 1 Jahr und nach 3 Jahre.....	51

1.EINLEITUNG

1.1 Hintergrund

Neben den konservativen Therapie mit Medikamenten und die Chirurgische Therapie (Bypass-OP) stellt heutzutage die Interventionelle Therapie eine bevorzugte Behandlungsmöglichkeit um eine Revaskularisation der HerzkrgefäÙe bei KHK Patienten dar [Van de Werf et al., 2003]. Das Ziel der Revaskularisation ist die Wiederherstellung der Myokardialen Perfusion und damit Perfussionsschaden am Herzmuskulatur wie Herzinfarkt zu verhindern.

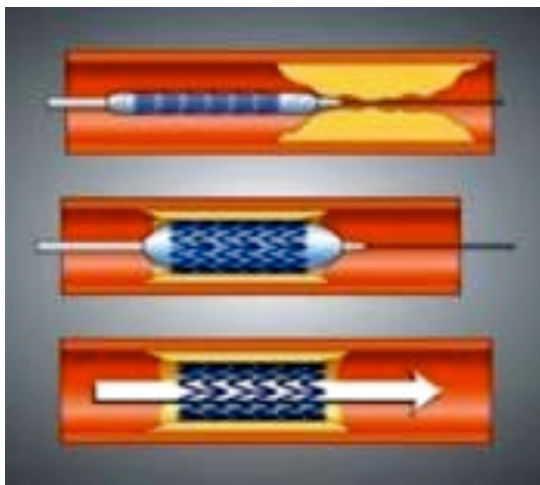


Abbildung 1: Stentimplantation

Eine Revaskularisation wäre notwendig bei Patienten mit Stabile Angina Pectoris bei Hauptstammstenose, Koronargefäßstenosen ab 50 %, Koronarer 1-, 2- oder 3-GefäÙerkrankung, bei Ischämie Nachweis bzw. bei ischämischer Kardiomyopathien und manifester Herzinsuffizienz (HI), ischämische Herzrythmusstörungen und bei bestimmte Herzoperationen [Dietz R. et al., 2003, Gruntzig A., 1978, Wright R.S. et al., 2011].

1.2 Die Perkutane Koronarintervention (PCI)

Die Indikation für ein PCI ist vorallem bei Patienten mit Stabilen Angina Pectoris mit Risikofaktoren und Beschwerden trotz adäquater Medikamentöse Therapie, bei Akuten Koronarsyndrom (ACS) mit ST- Hebung oder Ohne ST-Hebung mit bestimmten Zeichen wie tief negative T-Welle, ST- Senkungen über 2mm, Herzrythmusstörungen oder Akuten Herzinsuffizienz [Bonzel T. et al., 2008, Serruys P.W. et al., 2009, Keeley E.C. et al., 2006, Weaver W.D. et al., 1997, Yusuf S. et al., 1996, Schuhlen H. et al., 1998].

Im Jahr 1977 wurde die Perkutane transluminale Koronarangioplastie durch Andreas Gruntzig mit hilfe eines Kathetergeführten Ballons und dehnung der verengten Gefäßabschnitte durchgeführt [Fischman D.L. et al., 1994, Serruys P.W. et al., 1994, Gruntzig A. et al., 1979]. Zurzeit wird in 80-90 % der Interventionen Stents eingesetzt und gilt damit als die häufigste durchgeführte Art der Revaskularisation verengter Koronargefäße in Deutschland und Europa [Degertekin M. et al., 2003, Van Buuren F. et al., 2006].

Auch eine direkte Stentimplantation kann vorallem bei engen Stenosen mit gleich guten Ergebnisse durchgeführt werden [Bonzel T. et al., 2008, Boy O. et al., 2003].

Die Entwicklung von mechanischen Gefäßstützen sogenannte Stents stellte weiterhin eine essentielle Therapiemöglichkeit um post-interventionelle Restenosen und weitere Komplikationen und letztendlich zur Stabilisierung der aufgedehnten Engstellen dar [De Jaegere P. et al., 1998, Detre K. et al., 1988, Dorros G. et al., 1983, Weaver W.D. et al., 2000, Serruys P.W., 1994, Erbel R. et al., 1998].

Beachtet werden muss, dass Stentimplantationen mit Langzeitprobleme behaftet sind. So können sich Rezidivstenosen der Zielgefäße entsehen, was angiografisch bis zu 50 % der behandelten Patienten beobachtet wurde und bei 10-30% der

Patienten eine Reintervention notwendig war [Bauters C. et al., 1998, Kastrati A. et al., 1997, Nakagawa Y. et al., 1996]. Um Rezidivstenosen im Stentbereich, In-Stent-Rezidiv (ISR) zu reduzieren, wurde die duale Thrombozytenaggregationshemmung eingeführt, was die Rate an Stentsverschlüssen bis auf ca. 1% verringern konnte.

Dennoch wurde weiterhin abhängig von Risikofaktoren und der Läsionseigenschaften eine hohe Restenoserate beobachtet [Adamian M. et al., 2001, Löwe H.C. et al., 2002, Mehran R. et al., 1999].

Diese Rate an Rezidivstenose wird durch Neointimabildung erklärt. Die Neointimabildung entsteht nach arteriellen Verletzungen bzw. nach einer mechanischen Belastung Z.B. Im Rahmen einer interventionellen Behandlung, die zu Entzündungsreaktionen und zur Produktion von verschiedenen Wachstumsfaktoren und Zytokinen führen. Solche Wachstumsfaktoren führen wiederum zur Aktivierung verschiedener Zellzyklen, Vermehrung und Migration der Glatten Muskulatur und zur Produktion von extrazellulärer Matrix. All diese Umbauvorgänge der Gefäßwand tragen zum arteriellen Remodelling, Neointimahyperplasie und elastische Wiederverengung und letztendlich zur Stenose bei [Koyama H. et al., 1998, Schwartz R.S. et al., 1992, Glagov S. et al., 1987, Mintz G.S. et al., 2001, Block P.C. et al., 1990, Vink A. et al., 2002, Hoffmann R. et al., 1996, Koronowski R. et al., 1997, Bennett M.R. et al., 2003, Pasterkamp G. et al., 1997, Mintz G.S. et al., 1996].

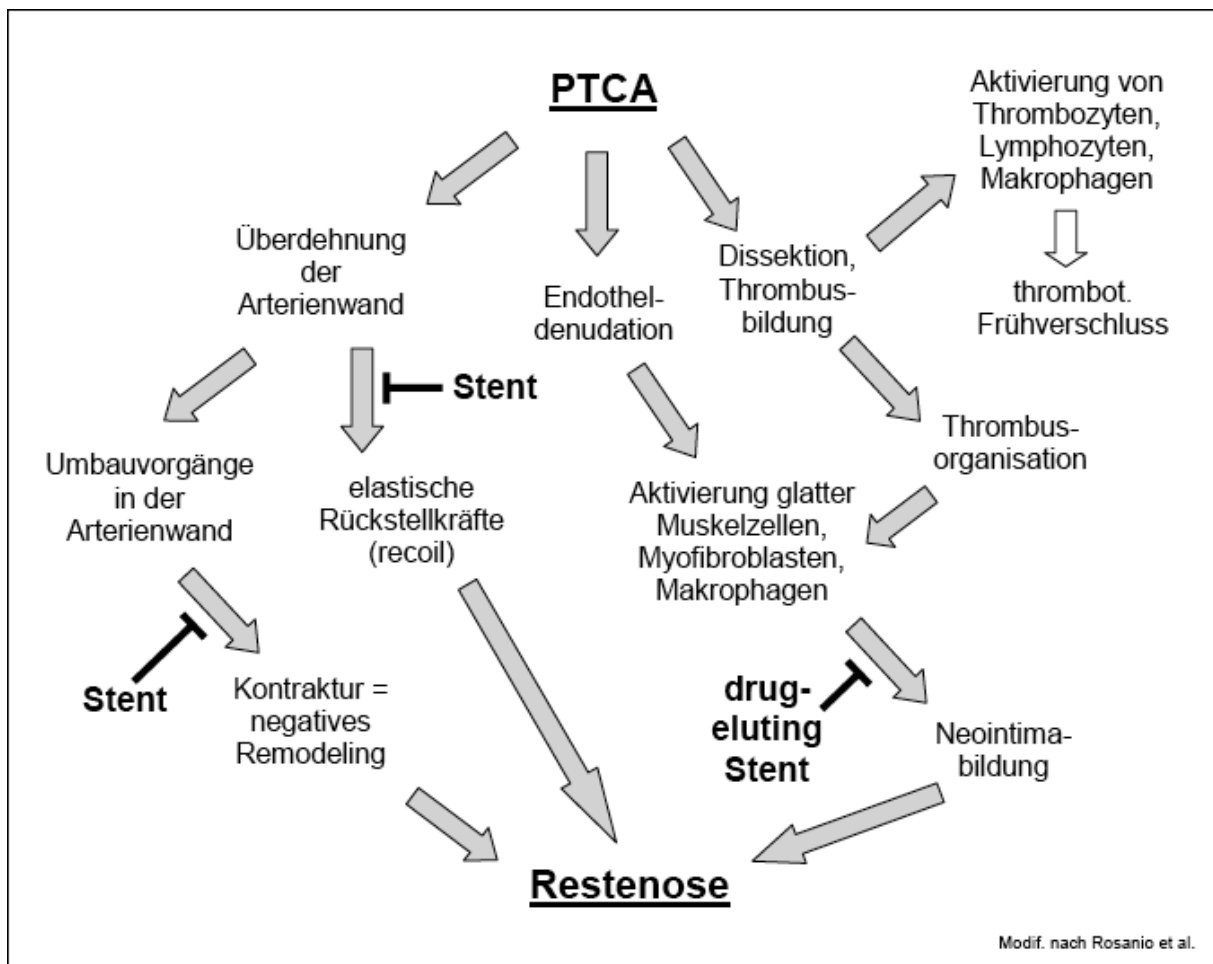


Abbildung 2: Mechanismen der Koronaren Restenose

Um die Restenoserate weiterhin bestmöglich minimieren zu können, wird heute in der Kardiologie intensiv an koronare Stents geforscht und vor allem im Bereich der medikamentenbeschichtete Stents.

2. STENTS

2.1 Stentsarten

Man unterscheidet zwischen verschiedenen Arten von Stents:

- Unbeschichtete Stents bzw. (BMS-Bare Metal Stents)
- Medikamentenbeschichtete Stents bzw. (DES- Drug Eluting Stents)

2.2 Stents Komplikationen

Obwohl die erste Generation der medikamentenbeschichteten Stents (DES) hoch wirksam bei der Verhinderung koronarer Restenose ist, entstehen zusätzliche Probleme im Bezug auf die verzögerte Heilung der Gefäßwand [Byrne R.A. et al., 2009, Finn A.V. et al., 2007, Byrne R.A. et al., 2009]. Die Motivation hinter der Entwicklung der neueren Stents ist deshalb das Erreichen einer optimalen antirestenotischen Wirksamkeit bei einem Minimum an toxischer Schädigung der Zellen der Arterienwand und das Vorbeugen einer mangelnden Endothelialisierung des Stents und einer sich daraus ergebenden Gefahr von Spätthrombosen (Abb. 3) [Wessely R., 2010, Curfman G.D. et al., 2007, Schömig A. et al., 2007].

2.2.1 Chronische Inflammation

Verschiedene Studien an Tiermodellen haben gezeigt, dass die durch den Eingriff resultierende Verletzung der Gefäßwand starke Entzündungsreaktion löst. Daraufhin zeigt eine mit Stent versorgte menschliche Arterie ähnliche Inflammationen, die insbesondere nach Verletzung der Tunica Media und der Lipidschicht. Solche Inflammationen führen längerfristig zur Restenose der Zielgefäß durch Fibrose und Neointimabildung [Bennett M.R., 2003].

2.2.2 Späte Restenose

Zahlreiche klinische Studien [Hong M.K. et al., 1997, Rubartelli P. et al., 1998, Savage M.P. et al., 1998, Van Belle E. et al., 1997] haben die Überlegenheit der koronaren Stentimplantation gegenüber der alleinigen Angioplastie bewiesen. Dennoch hat diese Methode die Restenoserate nicht ganz verhindern können. Daraufhin um eine bessere Langzeitergebnisse und bessere Biokompatibilität zu erzielen, wurde die Stentbeschichtung entwickelt. Diese Polymerbeschichtung kann mit Medikamenten beladen werden, die antiproliferativ und antientzündlich wirkt.

Viele klinische Studien dieser neuen Technologie zeigen Erfolgsergebnisse. Dennoch zeigen Nachuntersuchungen Risiken dieser Polymerbeschichtung, die nach der Medikamentenfreigabe zu entzündlichen Reaktionen führen können und somit zu einer zeitlich versetzten Restenoseprozesse "Late Catch Phänomen" führen. Nicht zuletzt wurden auch allergische Reaktionen beobachtet, die bereits zu Todesfällen geführt haben [Karoussos I.A. et al., 2002, Azarbal B. et al., 2006, Kounis N.G. et al., 2006].

2.2.3 Späte Stentthrombosen:

verspätete Gefäßheilung und Beschichtung von Stentstreben

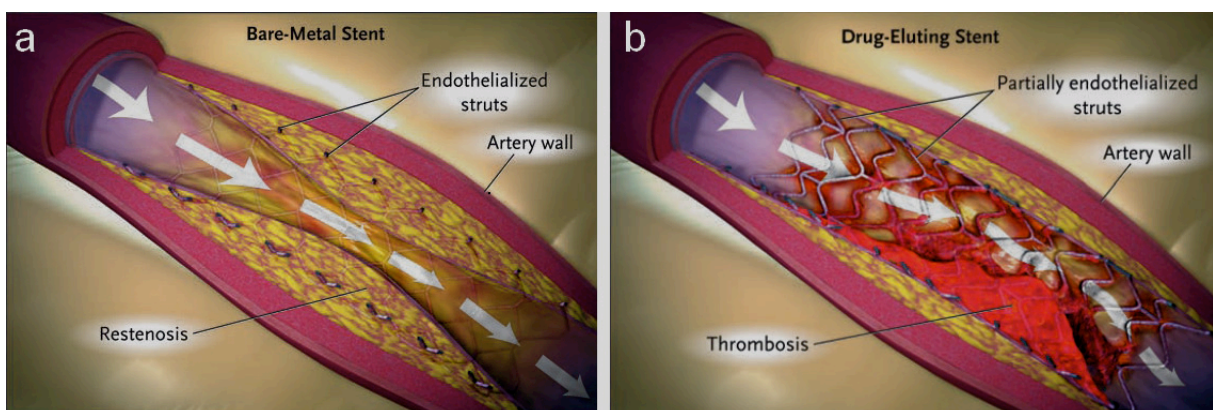


Abbildung 3: Restenose bei Bare Metal Stents (a), Thrombose bei Drug-Eluting-Stents (b) [Curfman G.D. et al., 2007].

2.3 Medikamentenbeschichtete Stents (DES)

Heutzutage werden rund 50% der PCI mit medikamentenbeschichtete Stents der 1. Generation bestehend aus der zusammengesetzten permanenten Polymer und Stentstreben.

Unbeschichtete Stents (BMS) bestehen aus einem Gerüst, das aus einer Metalllegierung hergestellt wird. Diese Metalllegierung besteht häufig aus Edelstahl (z.B. Bx-Velocity-Stent von Cordis, Johnson&Johnson) oder Cobalt-Chrom Legierung (z.B. Driver-Stent von Medtronic). Dabei sind die Stentstreben maschenartig und flexibel geformt.

Medikamentenbeschichtete Stents dagegen bestehen aus einem System mit drei Elementen: - Die Stentmasche

- Das Medikament
- Das Polymer (Coating, Beschichtung)

2.3.1 Die Stentmasche

Die Stentmaschen wurden durch den Einsatz von Lasertechniken immer dünner geworden. Somit spielt das Stentdesign neben der Läsioneigenschaften eine bedeutende Rolle für die Strömungsverhältnisse und die langfristige Stabilität, so zeigen Stents mit dünnen Stentstreben eine geringere Rate an angiographischen und klinischen Restenosen [Rogers C.D., 2005, Rogers C. et al., 1995, Pache J. et al., 2003].

2.3.2 Das Medikament

Das Medikament wirkt einer Hyperplasie der Intima durch einen übermäßigen Wachstum der Gefäßmuskulatur und damit einer Restenose nach einer Stentimplantation entgegen. Hier werden meist Immunsuppressiva (z.B. Sirolimus, Everolimus) oder Zytostatika (z.B. Paclitaxel) angesetzt.

Wirkmechanismus:

Sirolimus inhibiert eine Reihe von Cytokin-vermittelten Signaltransduktionswegen durch Komplexbildung mit dem Protein mTOR (mammalian Target of Rapamycin), dessen Funktion dadurch blockiert wird. Das „mammalian target of rapamycin“ (mTOR) ist ein Schlüsselenzym innerhalb einer der wichtigsten Signaltransduktionskaskaden, dem PI3K/Akt/mTOR-Pathway. Die mTOR Überexpression bzw. Aktivierung dieses Signalwegs geht mit einer vermehrten Neoangiogenese und Tumorzellproliferation einher. Demnach geht dessen Hemmung mit Unterdrückung von Wachstumsfaktoren und zytokingesteuerte T-Zellvermehrung einher [Degertekin M. et al., 2003, Bennett M.R., 2003, Marks A.R., 2003, Morice M.C. et al., 2002].

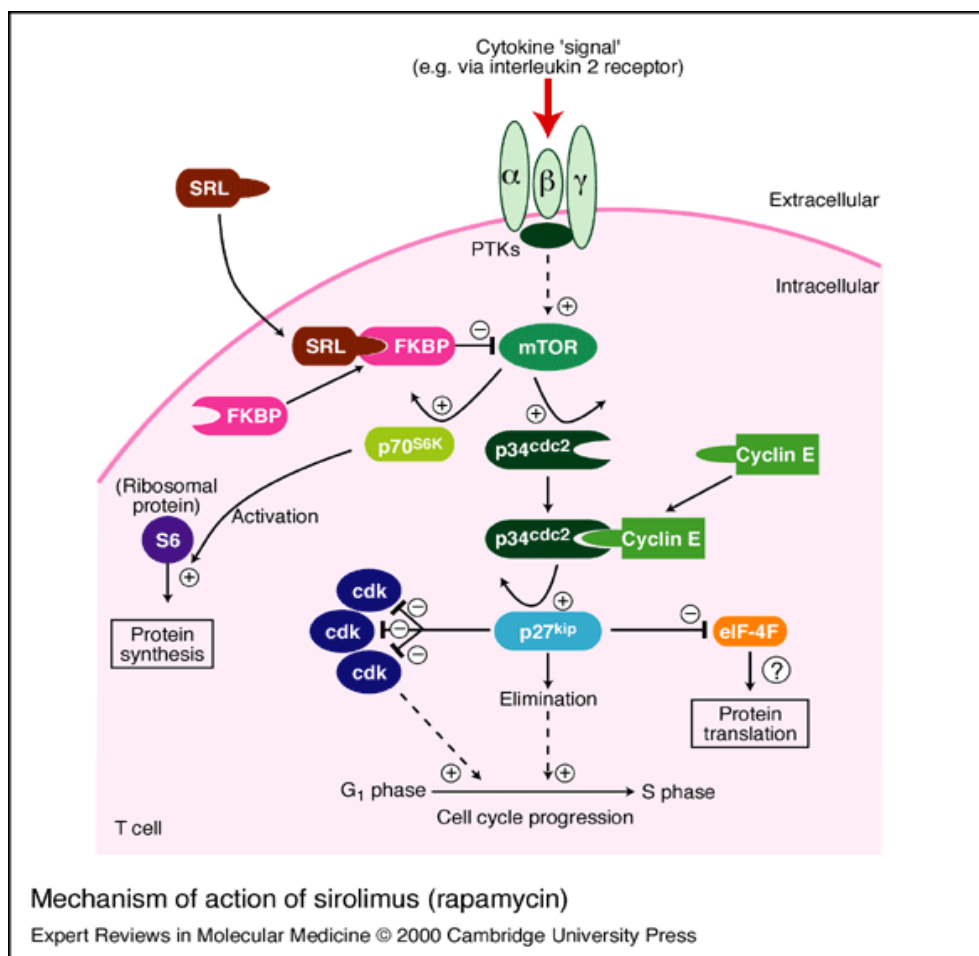


Abbildung 4: Wirkmechanismus von Sirolimus

2.3.2.1 Identifizierung des effektivsten Medikament

In diesem Sinne wurden verschiedene Studien gemacht, die die Effektivität der verwendeten Medikament bei der DES um möglichst langfristige Zielgefäßrevaskularisation zu erreichen. Der Cypher-Stent von Cordis, Johnson&Johnson, USA zählt neben der Taxus-Stent von Boston Scientific, USA zu den ersten erfolgreichen DES auf den Markt [Finn A.V. et al., 2007].

Beide Stents verfügen über eine permanente Polymerbeschichtung, die antiproliferative Wirkstoffe enthält. Während beim Cypher-Stent der Wirkstoff Sirolimus zum Einsatz kommt, wird beim Taxus-Stent Paclitaxel eingesetzt. Vorerst wurden BMS und DES in einer Reihe von randomisierten Studien untereinander verglichen. Demnach zeigte die RAVEL-Studie [Morice M.C. et al., 2002] keine Restenose beim DES, während dieser bei dem BMS 27% trug. Daraufhin zeigte die SIRIUS-Studie [Muni N.I., et al. 2005] bei den DES eine Restenose von 9% und bei den BMS von 36%. Somit haben diese Studien eine signifikante Verringerung der Restenoserate bei DES gegenüber BMS.

Darüber hinaus wurden im Rahmen verschiedener randomisierter Studien Cypher- und Taxus-Stent klinisch untersucht. Dabei scheint der Sirolimusbeschichtete Stent dem Paclitaxelbeschichtete Stent als überlegen zu sein. Cypher (mit Sirolimus) führt zu weniger schweren unerwünschten kardialen Ereignissen, vorallem durch die Verringerung der Restenoserate, während Taxus (mit Paclitaxel) jedoch mehr unter chronischer Spätverschluss und Restenosen auffällt [Windecker S. et al., 2005, Dibra A. et al., 2005, Mehilli J. et al., 2006, Tanabe K. et al., 2003].

2.3.3 Das Polymer

Die Polymerbeschichtung besteht aus verschiedenen Schichten und enthält das Medikament (antiproliferativ und antiinflammatorisch), das über Diffusion in die Gefäßwand abgegeben wird. Damit wird eine bessere Biokompatibilität erreicht, die demzufolge eine niedrigere Rate an Restenosen hat. Demnach konnte in einer Reihe von klinischen Studien eine Reduzierung der In-Stent-Restenose (ISR) auf unter 10% nachgewiesen werden [Mehilli J. et al. 2006, Serruys P.W. et al. 1994, Sigwart U.1995].

2.3.3.1 Probleme mit permanenten Polymer

Es konnte jedoch gezeigt, dass solche Polymerbeschichtung je nach der verwendete Mischung zu entzündlichen Reaktionen und Spätkomplikationen führen können. So können aufgrund der verzögerten Endothelialisierung der DES nach Abgabe der Medikamente, infolge der entzündlichen Reaktionen und Inflammationen Restenosen entstehen, die zu Spätkomplikationen wie Thrombosen, Herzinfarkt oder sogar kardialer Tod führen können [Kounis N.G. et al., 2003, Karoussos I.A. et al., 2002, Azarbal B. et al., 2006, Nebeker J.R. et al., 2006].

Um weiterhin die Rate an Restenosen nach Stentimplantation minimieren zu können, wurden neue Polymers entwickelt, die sogenannte bioresorbierbare Polymers, die biokompatibel sind und nach Medikamentenfreigabe komplett abgebaut und resorbiert werden.

2.3.3.2 Polymer Entwicklung

Bioresorbierbare Polymere DES bieten eine kontrollierte Freisetzung von aktiven Medikamenten aus dem Stentstreben mit einer biokompatiblen Polymerbeschichtung, die nach Abschluss ihrer nützlichen Funktion langsam zu organischen Monomeren abgebaut wird und damit die Risiken im Zusammenhang mit der langfristigen Präsenz des permanenten Polymers in der koronaren Gefäßwand vermieden wird. Bis heute haben zwei groß angelegte Studien bewiesen, dass es keine Unterlegenheit von bioresorbierbaren Polymer DES gegenüber den Standard verwendeten permanenten Polymer DES im ersten Jahr besteht [Windecker S. et al., 2008, Byrne R.A. et al., 2009].

2.3.3.3 Bessere Langzeitergebnisse der Polymers der zweiten Generation (sogenannte bioresorbierbare Polymers)

Verschiedene Studien haben nachgewiesen, dass die sirolimus- bzw. Sirolimusderivate beschichtete Stents bessere Ergebnisse im Bezug auf Restenose und Komplikationen erreicht haben [Dibra A. et al., 2005, Windecker S. et al., 2005]. Der Everolimus-beschichtete Stents (XIENCE V) laut der SPIRIT IV Studie hat sich als überlegen im Vergleich zum Paclitaxel-beschichtete Stents (TAXUS) erwiesen. So war die Ereignisrate nach Implantation von XIENCE-Stents gemessen am primären Endpunkt der Zielläsionrevaskularisation (TLR) signifikant um 38 % niedriger als nach der Behandlung mit dem TAXUS-Stent (4,2 versus 6,8 %) . Ähnlich waren auch die Ergebnisse der COMPARE Studie [Kedhi E. et al., 2010]. Darüber hinaus zeigte die LEADERS-Studie die Überlegenheit der Polymers der

zweite Generation (die sogenannte bioresorbierbare Polymers), die eine frühere Endothelialisierung der DES ermöglichen und dadurch zu weniger Spät komplikationen und vorallem Spätthrombosen führen. Dabei wurde ein Biolimus A9-freisetzender Stent mit einem Polymer entwickelt, welches innerhalb von 6-9 Monaten vollständig abgebaut wird. Ziel dieser Studie war es, diesen Stent mit dem Sirolimus-beschichteten Stents (Cypher; permanentes Polymer) hinsichtlich Sicherheit und Effektivität zu vergleichen. Die Ergebnisse dieser Studie haben gezeigt, dass das Biolimus Stent mit dem bioresorbierbaren Polymer mit einer besseren klinischen Ergebnisse verbunden ist [Windecker S. et al., 2008, Garg S. et al., 2010, Sarno G. et al., 2010].

3. Ziel der Studie

In dieser Studie ISAR-TEST 4 wird bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit primär zwischen Medikamentenbeschichtete Stents (DES) mit permanenten Polymer (Cypher) und bioresorbierbaren Polymer (Yukon) verglichen. Sekundär werden 2 verschiedene DES mit permanenten Polymer untereinander verglichen (Cypher versus Xience).

4. Studienverlauf

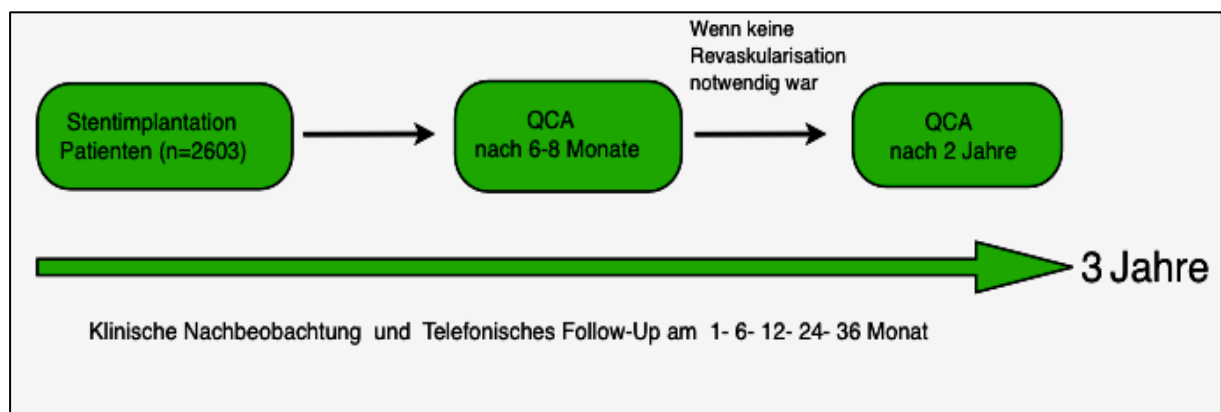


Abbildung 5: Klinische Studienverlauf

5. Studienbevölkerung

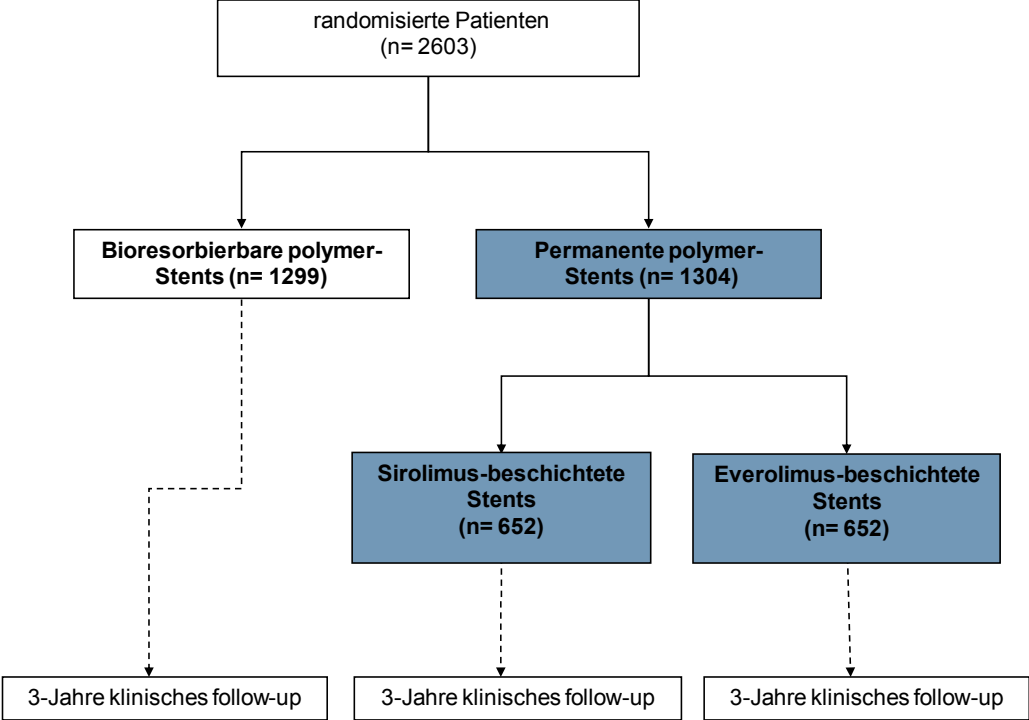


Abbildung 6: Einteilung der Studienbevölkerung

6. MATERIALEN

6.1 Studienstents

6.1.1 CYPHER-Stent

Aufbau:

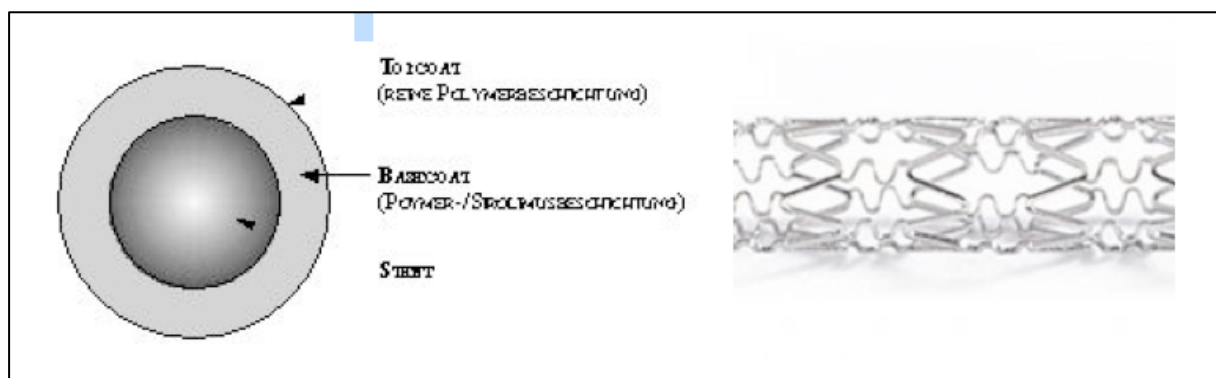


Abbildung 7: Schematischer Aufbau eines Cypher-Stents

Der Cypher-Stent (Cordis Corporation, Miami, Florida) besteht aus dem Stentplattform BX-Velocity Stent aus 316L -Edelstahl, das auf dem Ballon eines Implantationssystems vormontiert ist. Die Polymerbeschichtung (Basecoat) setzt kontinuierlich für eine bestimmte Zeit Sirolimus (Rapamune bzw. Rapamycin) an das umliegende Gewebe frei. Diese schicht ist direkt umgeben von einer weiteren Schicht (Topcoat), die aus reinen Polymer ohne Sirolimus besteht. Der Cypher-Stent ist in den Längen von 8-33 mm und Durchmessern von 2,25-5,00 mm verfügbar. Die Polymerbeschichtung hat ca $180 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Sirolimus, das zu ca. 80% in 30 Tagen und zu 100% innerhalb der ersten 3 Monate abgegeben wird [Kandzari D.E. et al., 2006, Mudra H. et al., 2004].

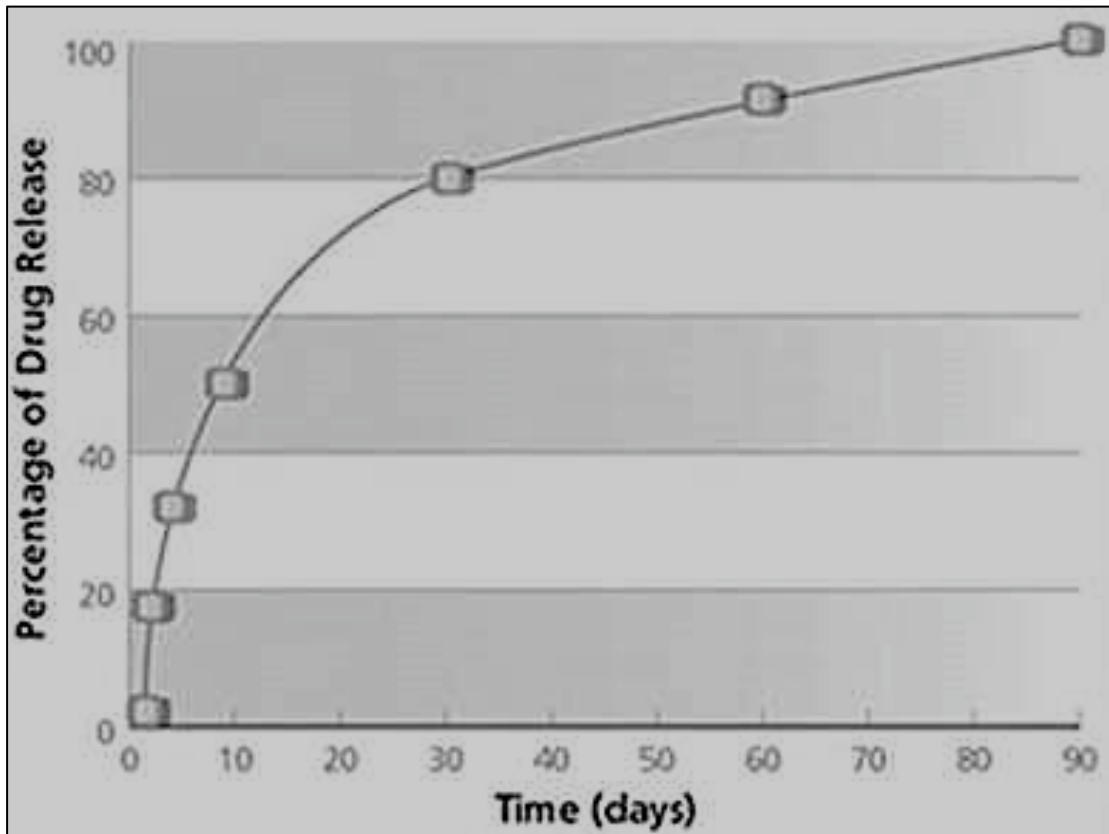


Abbildung 8: Sirolimus-Freisetzungskinetik des Cypher-Stents

6.1.2 YUKON-Stent (Stent der Zweite Generation)

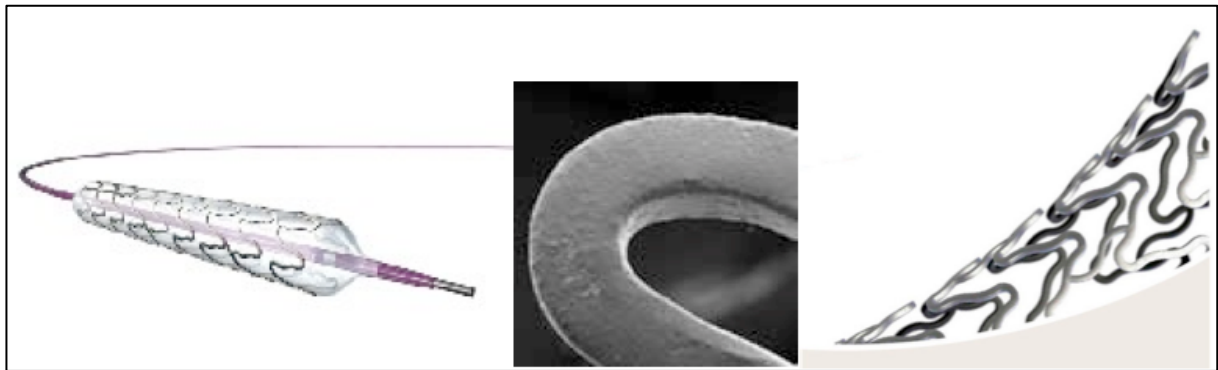


Abbildung 9: YUKON-Stent

Aufbau:

Der YUKON-Stent wird von der Firma Translumina, Hechingen in Deutschland produziert und gehört zu den Sirolimus-beschichtete Stents mit bioresorbierbarem Polymer, damit wird eine schnellere Endothelialisierung erreicht (99,9 % nach 3 Monate).



Abbildung 10: OCT Darstellung eines Competitor DES und YUKON DES nach 3 Monate

Der Stent ist in den Längen von 8-25 mm und Durchmessern von 2,5-3,5 mm verfügbar und besteht aus medizinischem Stainless Steel, 316LVM. Die Oberfläche ist mikroporös mit ca. 1 Mio. Mikroporen pro cm^2 und wird direkt vor der Implantation mittels Stents Coating Maschine, Translumina (SCM) mit Sirolimus beschichtet (Abb.13). Dabei wird Sirolimus zu fast 100 % in den ersten Monat freigesetzt.



Abbildung 11: Stent Coating Maschine and Coating Solution

6.1.3 Xience-Stent

Aufbau:

Der Xience-Stent (Abbott Vascular Abbotte Park, IL, USA) besteht aus dem Stentplattform MULTI-LINK VISION Stent aus 605L-Edelstahl (CoCr), das auf dem Ballon eines Implantationssystems vormontiert ist. Die Polymerbeschichtung (Basecoat) setzt kontinuierlich für eine bestimmte Zeit Everolimus an das umliegende Gewebe frei. Diese Schicht ist direkt umgeben von einer weiteren Schicht (Topcoat), die aus reinen Polymer ohne Everolimus besteht. Der Xience-Stent ist in den Längen von 8-28 mm und Durchmessern von 2,25-4,00 mm verfügbar und damit hat ein dünneres Stentstreben als die erste Generation DES.

Die Polymerbeschichtung hat ca. $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Everolimus.

Everolimus:

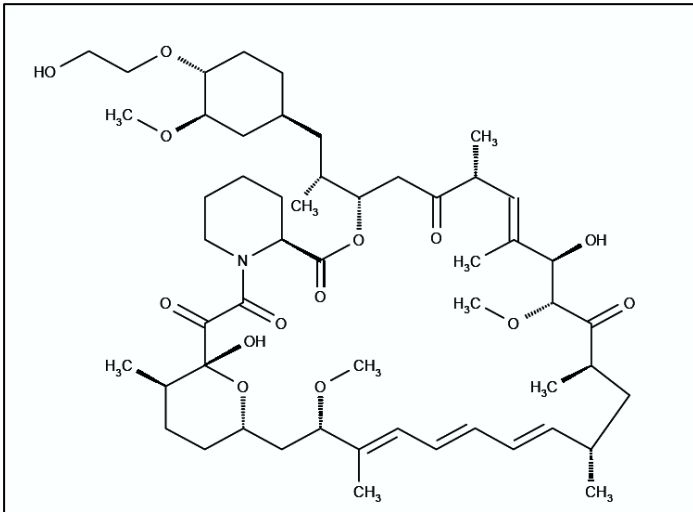


Abbildung 12: Everolimus Strukturformel

Summenformel C₅₃H₈₃NO₁₄

Molare Masse 958,224 g.mol⁻¹

Everolimus ist ein immunsuppressivum mit Makrolidstruktur und ist ein Sirolimus-Derivat. Demnach besitzt denselben Wirkmechanismen wie Sirolimus (s.o.).

Im Hinblick auf die permanenten Polymer DES, stellt der Everolimus-beschichtete Stent (Xience) einen potentiellen Schritt nach vorne in der Stent-Technologie. Dieser Stent hat sich gegenüber den Paclitaxel-beschichteten Stents (Taxus) der ersten Generation in einer Reihe von randomisierten kontrollierten Studien besser bewährt, obwohl Benchmark Evaluationen umfassender Läsion- und Patienten-Subtypen gegenüber dem Standard der ersten Generation der Sirolimus-beschichteten Stents (Cypher) eine wissenschaftliche Lücke bleibt [Smits P.C. et al., 2011, Stone G.W. et al., 2011].

Es wurde versucht im Rahmen der Studie, diese offenen Fragen durch den Vergleich der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von bioresorbierbaren Polymer-Stents mit permanenten Polymer-Stents und von Everolimus-beschichteten-Stents mit Sirolimus-beschichteten Stents bei einer Nachbeobachtung von 3 Jahren inklusive

der Einstellung der intrakoronare Stentimplantation und angiographischen Ergebnisse zu beantworten : Überprüfen der Wirksamkeit von 3 Limus-beschichteten Stents, (ISAR-TEST 4)-Studie.

7. METHODEN

Die ISAR-TEST 4-Studie ist eine von Investigator initiierte, Industrie unabhängige, randomisierte Studie mit breiten Einschlusskriterien. Die primäre Studie ist ein Vergleich zwischen Ergebnissen von Patienten die mit bioresorbierbaren Polymer im Vergleich zu Patienten die mit permanenten Polymer DES behandelt wurden. Im sekundären Studienvergleich werden Ergebnisse von Patienten mit Everolimus-beschichteten und Sirolimus-beschichteten Stents gegenübergestellt. Details zur Studie, sowie Bevölkerung, Methoden, Endpunkten und zur primären Analyse wurden zuvor berichtet [Byrne R.A. et al., 2009].

Die Patienten wurden entweder den bioresorbierbaren Polymer (Sirolimus-beschichtet [Stentstreben wurde von Translumina, Hechingen, Deutschland produziert]) oder den permanenten Polymer DES (entweder Everolimus-beschichtet ; Xience; [Abbott Vascular Abbott Park, IL, USA] oder Sirolimus-beschichtet ; Cypher [Cordis Corporation, Miami Lakes, FL, USA]) in einem 2:1:1 Verhältnis zugeteilt. Eine ausführliche Beschreibung des bioresorbierbaren Polymer-Stentplattform ist bereits berichtet [Byrne R.A. et al. 2009].

Der primäre Endpunkt der ISAR-TEST-4-Studie ist die Kombination aus kardialen Tod, mit der Zielgefäßassozierten Myokardinfarkt (MI) und Zielläsionrevaskularisation (TLR).

7.1 Nachbeobachtung und Analyse

Die Patienten wurden nach 1, 12, 24 und 36 Monaten per Telefonanruf, oder durch ambulante Kontrollen bewertet. Eine Wiederholung der Koronarangiographie wurde nach 6-8 Monaten geplant. Bei den Patienten, die eine angiographische Überwachung zu diesem Zeitpunkt erlebt hatten und keine Zielläsionrevaskularisierung nötig war, wurde eine zweite angiographische Nachbeobachtung nach 2 Jahren geplant.

Alle Ereignisse wurden durch unabhängigen Studienassistenten (event adjudication committee), die bezüglich der Studienstents gebildet waren, ausgewertet und klassifiziert.

7.2 Angiographische Überwachung

Alle quantitative Auswertungen der Prozedur und die Kontrollangiographien wurden digital aufgezeichnet und off-line in das quantitative koronarangiographische Corelaboratorium (QCA) (ISARESEARCH Center, München, Deutschland) mit einem automatisierten System (CMS Version 7.1, Medis Medical Imaging Systems) ausgewertet. Die quantitative Analyse wurde sowohl "In-Stent" als auch "in-segment"-Bereich (einschließlich der Stent-Segment, sowie der beiden 5-mm Stentenden proximal und distal zu den Stents) durchgeführt.

Qualitative morphologische Läsionscharakteristika und Morphologie der Restenose wurden durch Standardkriterien gekennzeichnet. [Ellis S.G. et al., 1990, Mehran R. et al., 2009].

Bei der Analyse der 2-Jahre-angiographischen Ergebnisse wurde zur Berücksichtigung der fehlenden Daten in der zweiten angiographischen Nachbeobachtung im Anschluß an der TLR, zum Zeitpunkt der ersten angiographischen Nachbeobachtung, eine Analyse, wie oben beschrieben [Byrne R.A. et al., 2009] basierend auf die Einbeziehung der angiographischen Nachbeobachtungsdaten zum spätesten möglichen Zeitpunkt für den einzelnen Patienten (ob nach 6-8 Monaten oder nach 2 Jahren) durchgeführt.

7.3 Statistische Analyse

Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert (\pm SD) oder Median [25. bis 75. Perzentile] vorgestellt. Kategorische Variablen sind als Proportionen (%) dargestellt. Soweit nicht anders angegeben, wurden Unterschiede zwischen den Gruppen auf Signifikanz mittels Student t-Test (kontinuierliche Variablen) und Chi-Quadrat-oder Fisher-Exact-Test (kategorische Variablen) überprüft.

Das Überleben wurde nach Kaplan-Meier-Model analysiert und Hazard Ratios wurden mit Cox Proportional-Hazards-Model berechnet. Die Proportional-Hazards-Annahme wurde durch die Methode der Grambsch und Therneau [Grambsch P.M. et al., 1994] geprüft und war in allen Fällen erfüllt, in denen wir die Cox Proportional-Hazards-Modellen verwendet haben. Die Analyse des primären Endpunkts wurde auch für prespezifizierten Subgruppen durchgeführt: nach Alter, Geschlecht, Gefäßgröße, Diabetes als Begleiterkrankung und die Interaktion zwischen Behandlungseffekt und ihrer Kovariaten wurde mit Cox proportional-Hazards-Modellen bewertet.

Alle Analysen waren nach der Intention-to-treat-Analyse mit allen randomisierten Patienten in der Studie, unabhängig von dem Stent, der tatsächlich implantiert wurde. Statistische Software S-PLUS, Version 4.5 (S-PLUS, InsightfulCorp, Seattle, WA, USA) wurde zur Analyse verwendet.

8. ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 2603 Patienten randomisiert, entweder den bioresorbierbaren Polymer (n = 1299) oder den permanenten Polymer (n = 1304) DES (Abbildung 6) zugeteilt. Patienten und Läsionscharakteristika sind gemäß der Randomisierung in bioresorbierbaren Polymer oder permanenten Polymer DES in Tabelle 1 dargestellt.

Patienten, die die Behandlung mit permanenten Polymer DES erhielten, waren randomisiert entweder mit Everolimus-beschichteten (Xience, n = 652) oder Sirolimus-beschichteten Stents behandelt (Cypher, n = 652) (Abbildung 6). Patienten und Läsionscharakteristika sind gemäß der Randomisierung in Everolimus-beschichtete-oder Sirolimus-beschichtete Stents in Tabelle 2 dargestellt.

8.1 Landmark-Analyse

Landmark Analysen nach 1 Jahr sind in der Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 1. Basale Charakteristika der Patienten und Läsionen			
	Bioresorbierbare Polymer- Stents	Permanente Polymer- Stents	P- wert
Patienten	n=1299	n=1304	
Alter – jahre	66.7±10.7	66.8±11.1	0.79
Männer – no. (%)	978 (75.3)	1002 (76.8)	0.35
Diabetes mellitus– no. (%)	376 (29.0)	377 (28.9)	0.99
Insulin-abhängig	108 (8.3)	122 (9.4)	0.35
arterielle Hypertonie– no. (%)	897 (69.1)	881 (67.6)	0.41
Hyperlipidämie – no. (%)	868 (66.8)	846 (64.9)	0.30
aktiv Raucher– no. (%)	202 (15.6)	215 (16.5)	0.52
Stattgehabten Myokardinfarkt – no. (%)	372 (28.6)	373 (28.6)	0.99
Stattgehabten koronaren Bypass- Operation– no. (%)	129 (9.9)	129 (9.9)	0.97
Klinische Präsentation– no. (%)			0.24
Akuter Myokardinfarkt	167 (12.9)	140 (10.7)	
Instabile Angina	374 (28.8)	379 (29.1)	
Stabile Angina	758 (58.4)	785 (60.2)	
LV-Auswurffraktion - %*	53.1±11.9	53.6±11.3	0.34
Multiläsion intervention – no. (%)	375 (28.9)	340 (26.1)	0.11
Mehrfgefäßerkrankung– no. (%)	1124 (86.5)	1126 (86.3)	0.89

Läsionen	n=1683	n=1689	
Gefäßlokalisierung – no (%)			0.93
Ramus interventricularis anterior	753 (44.3)	748 (44.3)	
Ramus circumflexus	454 (27.0)	453 (26.8)	
Rechte koronararterie	476 (28.3)	488 (28.9)	
Chronischer Verschluss– no (%)	86 (5.1)	89 (5.3)	0.80
Bifurkation – no (%)	421 (25.0)	383 (22.7)	0.11
Ostium – no (%)	267 (15.9)	304 (18.0)	0.10
Komplexe Morphologie (B2/C) – no (%)	1225 (72.8)	1218 (72.1)	0.66
Läsionslänge– mm	14.8±8.6	15.0±8.8	0.53
Gefäßgröße– mm	2.79±0.47	2.80±0.52	0.67
Minimale Lumendurchmesser– mm			
Vor Intervention	0.98±0.50	0.98±0.51	0.97
Nach Intervention	2.58±0.44	2.59±0.50	0.40
Stenosegrad – %			
Vor Intervention	65.0±16.0	65.1 ±16.1	0.85
Nach Intervention, in-Stent	11.4±7.4	11.3±6.3	0.73
Nach Intervention, in-Segment	23.2±11.7	23.5±11.1	0.56

*Die verfügbaren Daten sind für 2272 Patienten (87.3%)

Tabelle 2. Everolimus-beschichtete Versus Sirolimus-beschichtete Stents: Basale Charakteristika der Patienten und Läsionen.			
	Everolimus- beschichtete Stents	Sirolimus- beschichtete Stents	P - wert
Patients	n=652	n=652	
Alter – jahre	66.7±10.3	66.8±11.1	0.93
Männer – no. (%)	507 (77.8)	495 (75.9)	0.43
Diabetes mellitus– no. (%)	184 (28.2)	193 (29.6)	0.58
Insulin-abhängig	60 (9.2)	62 (9.5)	0.85
Arterielle Hypertonie – no. (%)	442 (67.8)	439 (67.3)	0.86
Hyperlipidemie – no. (%)	423 (64.9)	423 (64.6)	>0.99
Aktiv Raucher – no. (%)	101 (15.5)	114 (17.5)	0.33
Stattgehabten Myokardinfarkt – no. (%)	191 (29.3)	182 (27.9)	0.58
Stattgehabten koronaren Bypass- Operation– no. (%)	69 (10.6)	60 (9.2)	0.40
Klinische Präsentation – no. (%)			0.49
Akuter Myokardinfarkt	70 (10.7)	70 (10.7)	
Instabile Angina	199 (30.6)	180 (27.6)	
Stabile Angina	383 (58.7)	402 (61.7)	
LV-Auswurffraktion – %*	53.4±11.7	53.8±12.1	0.64
Multiläsion Intervention – no. (%)	174 (26.7)	166 (25.5)	0.61
Mehrf Gefäßerkrankung – no. (%)	557 (85.4)	569 (87.3)	0.33

Läsionen	n=850	n=839	
Gefäßlokalisierung – no (%)			0.59
Ramus interventricularis anterior	372 (43.8)	376 (44.8)	
Ramus circumflexus	223 (26.2)	230 (27.4)	
Rechte Koronararterie	255 (30.0)	233 (27.8)	
Chronischer Verschluss– no (%)	36 (4.2)	50 (6.0)	0.11
Bifurkation – no (%)	185 (21.8)	198 (23.6)	0.37
Ostium – no (%)	158 (18.6)	146 (17.4)	0.53
Komplexe Morphologie (B2/C) – no (%)	604 (71.1)	614 (73.2)	0.33
Läsionslänge – mm	15.2±8.9	14.8±8.2	0.37
Gefäßgröße – mm	2.80±0.45	2.80±0.48	0.82
Minimale Lumendurchmesser – mm			
Vor Intervention	0.99±0.49	0.97±0.51	0.48
Nach Intervention	2.59±0.45	2.59±0.44	0.94
Stenosegrad – %			
vor Intervention	64.8±16.0	65.4±16.1	0.51
nach Intervention, in-Stent	11.8±6.3	10.8±6.2	<0.001
Nach Intervention, in-Segment	23.6±11.4	23.3±10.8	0.64

*Die verfügbaren Daten sind für 1149 Patienten (88,1%).

Tabelle 3. Landmark Analyse: Klinische Ergebnisse zwischen 1 und 3 Jahre*				
B-DES versus P-DES	Bioresorbierbare Polymer-Stents	Permanente Polymer-Stents	Hazard Ratio (95% CI)	P-Wert
Definitive/Wharscheinliche Stentthrombose	2 (0.2)	2 (0.2)	1.00 (0.14-7.13)	>0.99
Kardialer Tod oder Myokardinfarkt	26 (2.4)	32 (2.8)	0.82 (0.49-1.37)	0.44
Zielläsionrevaskularisation	60 (5.7)	56 (5.3)	1.07 (0.74-1.54)	0.72
Primärer Endpunkt†	77 (7.5)	80 (7.8)	0.96 (0.70-1.31)	0.79
Everolimus-beschichtete versus Sirolimus-beschichtete Stents	Everolimus-beschichtete Stents	Sirolimus-beschichtete Stents	Hazard Ratio (95% CI)	P-Wert
Definitive/Wharscheinliche Stentthrombose	0	2 (0.3)	0.00 (0.00-3.47)	0.85
Kardialer Tod oder Myokardinfarkt	14 (2.5)	18 (3.2)	0.79 (0.39-1.59)	0.52
Zielläsionrevaskularisation	27 (5.2)	29 (5.5)	0.91 (0.54-1.55)	0.74
Primärer Endpunkt†	36 (7.0)	44 (8.6)	0.80 (0.52-1.25)	0.33

*Angaben in Zahlen (prozentsatz als Kaplan-Meier Schätzung); † Primärer endpunkt = verbund aus Kardialer Tod, Myokardinfarkt oder Zielläsionrevaskularisation.

B-DES: DES mit bioresorbierbaren Polymer

P-DES: DES mit permanenten Polymer

8.2 Angiographische Überwachung

Angiographische Nachbeobachtungsdaten waren nach 6-8 Monaten für 78% der Patienten, mit keinem Unterschied zwischen den Gruppen, verfügbar. Bei Patienten, die nach 6-8 Monaten einer angiographischen Überwachung unterzogen haben und kein Wiederholen einer Intervention nötig war, wurde eine zusätzliche angiographische Nachbeobachtung nach 2 Jahren geplant. Zu diesem Zeitpunkt stand die Nachbeobachtungs-Angiographie für rund 71% der in Frage kommenden Patienten zur Verfügung, mit keinem Unterschied zwischen den Gruppen.

8.2.1 Angiographische Ergebnisse nach 6-8 Monaten

Die Ergebnisse der angiographischen Nachbeobachtung nach 6-8 Monaten sind in der Tabellen 4 und 5 dargestellt. Nach 6-8 Monaten zeigten Patienten mit bioresorbierbaren Polymeren verglichen mit permanenten Polymeren DES ähnliche Raten von angiographischer Restenose (11.6% versus 11.8%, $P = 0.85$) und Spätelumenverlust (0.24 ± 0.57 mm versus 0.26 ± 0.55 mm $P = 0.49$).

Bei den Patienten, die einer Behandlung mit dauerhaften Polymeren DES zugeteilt waren, gab es einen Trend zu niedrigeren Raten der angiographischen Restenose mit Everolimus-beschichteten gegenüber Sirolimus-beschichteten Stents (10.1% versus 13.4%, $P = 0.07$) und Spätelumenverlust (0.23 ± 0.52 mm versus 0.28 ± 0.57 mm, $P = 0.08$).

8.2.2 Angiographische Ergebnisse nach 2 Jahren

Die Ergebnisse der angiographischen Nachbeobachtung basierend auf der Analyse nach 2 Jahren sind auch in den Tabellen 4 und 5 dargestellt. Nach 2 Jahren binärer angiographischer Restenose waren 15.3% der Patienten mit bioresorbierbaren Polymer DES im Vergleich zu 14.8% mit permanentem Polymer DES (P= 0.76) auffällig.

Bezogen auf die binäre Restenoserate zwischen 6-8 Monaten und 2 Jahren waren die Ergebnisse in den beiden Gruppen vergleichbar: $\Delta 3.9\%$ mit bioresorbierbaren Polymer DES im Vergleich zu $\Delta 3.0\%$ mit permanentem Polymer DES (P= 0,19). Der kombinierte Spätlumenverlust-In-Stent nach 2 Jahren betrug im durchschnitt 0.35 ± 0.64 mm mit bioresorbierbaren Polymer DES im Vergleich zu 0.34 ± 0.62 mm mit permanenten Polymer DES (P= 0.73).

Die Ergebnisse der angiographischen Nachbeobachtung basierend auf der Analyse nach 2 Jahren sind in der Tabelle 4 dargestellt. Nach 2 Jahren tritt die kombinierte binäre angiographische Restenose signifikant weniger häufig bei Patienten auf, die mit Everolimus-beschichteten-Stents behandelt wurden 12.7% verglichen mit 16.9% bei den behandelten Patienten mit Sirolimus-beschichteten Stents (P= 0.03). Bezogen auf die binäre Restenoserate zwischen 6-8 Monaten und 2 Jahren waren die Ergebnisse in den beiden Gruppen vergleichbar: $\Delta 2.6\%$ mit Everolimus-beschichteten Stents im Vergleich zu $\Delta 3.5\%$ mit Sirolimus-beschichteten Stents (P= 0.37). Der kombinierte Spätlumenverlust-In-Stent nach 2 Jahren betrug im durchschnitt $0,32 \pm 0,59$ mm mit Everolimus-beschichteten-Stents im Vergleich zu 0.37 ± 0.64 mm mit Sirolimus-beschichteten Stents (P= 0.23).

8.3 Patienten-orientierte Ergebnisse: Drei Jahre klinische Nachbeobachtung

Nach 3-Jahren gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen bioresorbierbaren Polymer- und permanenten Polymer-DES im Bezug auf alle zum Tode führenden Ursachen (9.3% vs 9.8%; HR 0.95 [0.74-1.23], P = 0.71), Myokardinfarkte (5.3% vs 5.0 %; HR 1.07 [0.76-1.50], P = 0.72), Zielgefäßrevaskularisation (21.3% vs 21.4%; HR 0.99 [0.84-1.18], P = 0.93) und keine Zielgefäßrevaskularisation (19.0% vs 19.2%; HR 0.99 [0.83-1.19]; 0.96).

Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Everolimus-beschichteten gegenüber Sirolimus-beschichteten Stents im Bezug auf alle zum Tode führenden Ursachen (9.3% vs 10.3%; HR 0.90 [0.63-1.29], P = 0.57), Myokardinfarkte (4.7% versus 5.2% ; HR 0.91 [0.56-1.50], P = 0.72), Zielgefäßrevaskularisation (20.3% vs 22.5%; HR 0.87 [0.68-1.11], P = 0.27) und keine Zielgefäßrevaskularisation (17.9% vs 20.5%; HR 0.85 [0.65-1.10]; 0.21).

Tabelle 4. B-DES versus P-DES: Angiographische Charakteristika der Läsionen beim Follow-up*			
Variable	Bioresorbierbare Polymer-Stents	Permanente Polymer-Stents	P-Wert
Anzahl der untersuchten Läsionen	n=1323	n=1314	
6-8-Monate			
Minimale Lumendurchmesser (in-segment) mm	2.04±0.67	2.04±0.62	0.84
Stenosegrad (in-segment) – %	30.9±17.8	30.7±17.0	0.32
Spätlumenerverlust(in-stent) – mm	0.24±0.57	0.26±0.55	0.49
Binäre Restenose (in-segment) – no (%)	153 (11.6)	155 (11.8)	0.85
2-JahresVerbund			
Minimale Lumendurchmesser (in-segment) mm	2.01±0.72	2.00±0.66	0.70
Stenosegrad (in-segment) – %	31.4±19.9	31.7±19.2	0.76
Spätlumenerverlust (in-stent) – mm	0.35±0.64	0.34±0.62	0.73
Binäre Restenose (in-segment) – no (%)	202 (15.3)	195 (14.8)	0.76
Restenose Morphologie			>0.99
Fokal – no.	138	134	
Diffus intra-Stent – no.	35	33	
Diffus proliferativ – no.	15	16	
Okklusiv – no.*	14	12	

* kein Unterschied zwischen den Gruppen in der Anzahl der Patienten, die eine Revaskularisation unterzogen haben.(P=0.74)

B-DES: DES mit bioresorbierbaren Polymer

P-DES: DES mit permanenten Polymer

Tabelle 5. Everolimus-beschichtete versus Sirolimus-beschichtete Stents: Angiographische Charakteristika der Läsionen beim Follow-Up*			
Variable	Everolimus- beschichtete Stents	Sirolimus- beschichtete Stents	P-Wert
Anzahl der untersuchten Läsionen	n=651	n=663	
6-8-Monate			
Minimale Lumendurchmesser (in-segment) mm	2.07±0.58	2.00±0.65	0.06
Stenosegrad (in-segment) – %	29.2±16.1	32.1±17.7	0.002
Spätlumenerverlust (in-stent) – mm	0.23±0.52	0.28±0.57	0.08
Binäre Restenose (in-segment) – no (%)	66 (10.1)	89 (13.4)	0.07
2-Jahres Verbund			
Minimale Lumendurchmesser (in-segment) mm	2.04±0.63	1.97±0.70	0.05
Stenosegrad (in-segment) – %	30.1±18.3	33.2±19.9	0.004
Spätlumenerverlust (in-stent) – mm	0.32±0.59	0.37±0.64	0.23
Binäre Restenose (in-segment) – no (%)	83 (12.7)	112 (16.9)	0.03
Restenose Morphologie			0.64
Fokal – no.	57	77	
Diffus intra-Stent – no.	16	17	
Diffus proliferativ – no.	6	10	
Okklusiv – no.*	4	8	

* kein Unterschied zwischen den Gruppen in der Anzahl der Patienten, die eine Revaskularisation unterzogen haben (P=0.74)

8.3.1 Bioresorbierbares Polymer- verglichen mit permanenten Polymer-DES: Drei Jahre klinische Nachbeobachtung

Die Ergebnisse der Nachbeobachtung sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Nach 3 Jahren war die Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts aus Kardialen Tod, Zielläsionrevaskularisation und der Zielgefäßassoziierten MI nicht signifikant unterschiedlich zwischen bioresorbierbaren Polymer und permanenten Polymer DES (20.1% versus 20.9% bzw. Hazard Ratio = 0.95, 95% CI, 0.80 -1.13, P = 0.59; Abbildung 13A). Die Vergleichbarkeit zwischen den beiden Therapiemöglichkeiten im Bezug auf den primären Endpunkt wurde in allen vorgegebenen Untergruppen (Abbildung 14) beobachtet.

Hinsichtlich der antirestenotischen Wirksamkeit, waren die Ergebnisse der TLR nach 3 Jahren auch in beiden Gruppen ähnlich (Abbildung 13B). Bezogen auf die Sicherheit war die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse zwischen 1 und 3 Jahren in den Behandlungsgruppen niedrig. Die Kombination aus kardialer Tod / MI im Zusammenhang mit dem Zielgefäß war ähnlich (Abbildung 13C) und die Rate der definitiven / wahrscheinlichen Stentthrombosen war in beiden Gruppen niedrig: 1.2% der mit bioresorbierbaren Polymer DES im Vergleich zu 1.7% mit permanenten Polymer DES (Hazard Ratio = 0.71, 95% CI, 0.37-1.39, P = 0.32; Abbildung 13D). Die vollständigen Ergebnisse der Stentthrombose sind in Tabelle 6 dargestellt.

8.3.2 Everolimus-beschichtete gegenüber Sirolimus-beschichtete Stents: Drei-jährige klinische Nachbeobachtung

Die Ergebnisse der Nachbeobachtung sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Die Inzidenz des primären kombinierten Endpunktes aus kardialen Tod/ MI im Zusammenhang mit dem Zielgefäß war nicht signifikant verschieden zwischen Everolimus-beschichtete und Sirolimus-beschichtete Stents (19,6% versus 22,3% bzw. Hazard Ratio = 0,87, 95% CI, 0,68-1,11; P = 0,26; Abbildung 15A). Die Vergleichbarkeit zwischen den beiden Therapiemöglichkeiten im Bezug auf den primären Endpunkt wurde in allen vorgegebenen Subgruppen (Abbildung 16) beobachtet.

Im Bezug auf die antirestenotische Wirksamkeit, gab es zahlenmäßig geringere TLR nach 3 Jahren mit Everolimus-beschichtete als mit Sirolimus-beschichteten Stents, obwohl dies statistisch nicht signifikant war (Abbildung 15B). Bezogen auf die Sicherheit, war die Kombination aus kardialen Tod / MI im Zusammenhang mit dem Zielgefäß in beiden Gruppen ähnlich (Abbildung 15C). Die Rate der definitiven / wahrscheinlichen Stentthrombosen nach 3 Jahren betrug 1,4% mit Everolimus-beschichtete im Vergleich zu 1,9% mit Sirolimus-beschichtete Stents (relatives Risiko = 0,75, 95% CI, 0,32-1,78, P = 0,51; Abbildung 15D). Die vollständigen Ergebnisse der Stent-Thrombose sind in Tabelle 7 dargestellt.

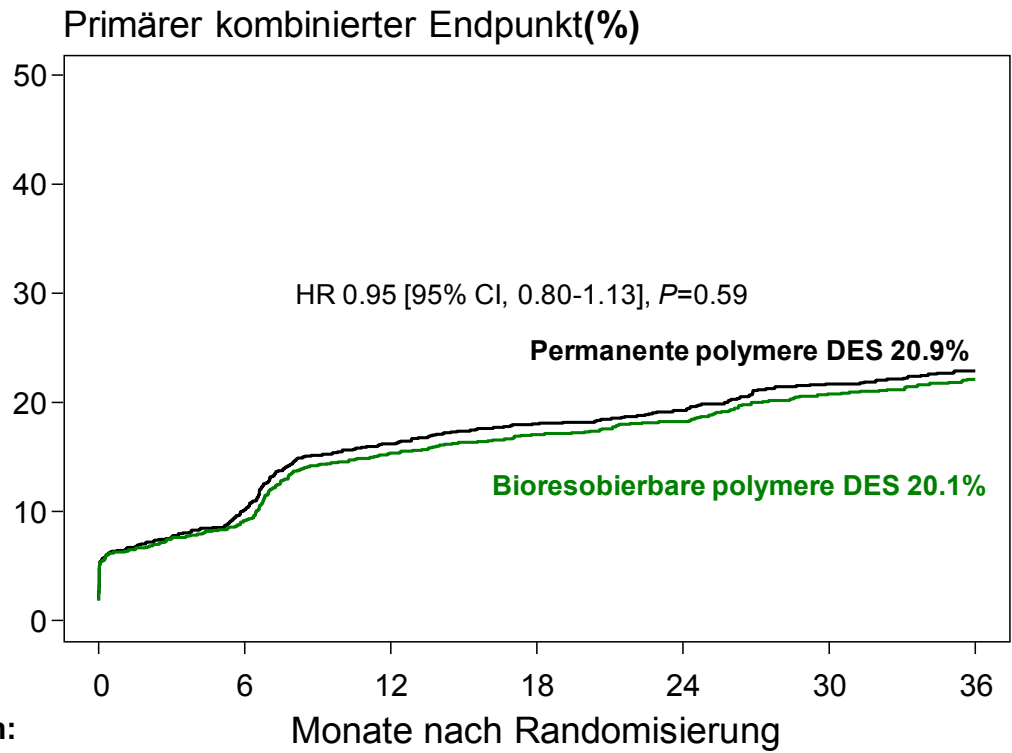
Tabelle 6. Klinische Ergebnisse nach 1 Jahr und 3 Jahre *				
	Bioresorbierbare Polymer- Stents	Permanente Polymer- Stents	Hazard Ratio (95% CI)	P-Wert
Patienten	n=1299	n=1304		
Nach 1 Jahr				
Tod	60 (4.5)	61 (5.0)	0.98 (0.69 – 1.40)	0.90
Kardialer Tod	35 (2.8)	41 (3.2)	0.85 (0.54 – 1.33)	0.48
Myokardinfarkt	53 (4.1)	46 (3.6)	1.16 (0.78 – 1.71)	0.48
Kardialer Tod oder Myokardinfarkt	81 (6.3)	80 (6.2)	1.01 (0.74 – 1.38)	0.94
Zielläsionrevaskularisation	109 (8.8)	116 (9.4)	0.93 (0.72 – 1.21)	0.58
Primärer Endpunkt†	176 (13.8)	183 (14.4)	0.96 (0.78 – 1.17)	0.66
Nach 3 Jahre				
Tod	117 (9.3)	123 (9.8)	0.95 (0.74 – 1.23)	0.71
Kardialer Tod	58 (4.7)	65 (5.2)	0.89 (0.63 – 1.27)	0.53
Myokardinfarkt	59 (4.6)	56 (4.4)	1.06 (0.73 – 1.52)	0.77
Kardialer Tod oder Myokardinfarkt	107 (8.5)	112 (8.9)	0.96 (0.73 – 1.25)	0.75
Zielläsionrevaskularisation	168 (13.9)	172 (14.2)	0.97 (0.78 – 1.20)	0.79
Primärer Endpunkt†	252 (20.1)	263 (20.9)	0.95 (0.80 – 1.13)	0.59

Stent-Thrombosen				
Definitiv				
nach 1 Jahr	8 (0.6)	12 (1.0)	0.67 (0.27 – 1.62)	0.37
nach 3 Jahre	9 (0.7)	13 (1.0)	0.69 (0.30 – 1.62)	0.39
wahrscheinlich				
nach 1 Jahr	5 (0.4)	7 (0.6)	0.71 (0.23 – 2.23)	0.56
nach 3 Jahre	6 (0.5)	8 (0.6)	0.75 (0.26 – 2.16)	0.59
möglich				
nach 1 Jahr	6 (0.5)	7 (0.6)	0.85 (0.29 – 2.53)	0.77
nach 3 Jahre	12 (1.0)	15 (1.2)	0.80 (0.38 – 1.71)	0.57
Definitiv o. Wahrscheinlich				
nach 1 Jahr	13 (1.0)	19 (1.5)	0.68 (0.34 – 1.38)	0.29
nach 3 Jahre	15 (1.2)	21 (1.7)	0.71 (0.37 – 1.39)	0.32

*Angaben in Zahlen (Prozentsatz als Kaplan-Meier-Schätzung); † Primärer Endpunkt = Verbund aus Kardialer Tod, Myokardinfarkt, Zielläsionrevaskularisation.

Abbildung 13

(A)

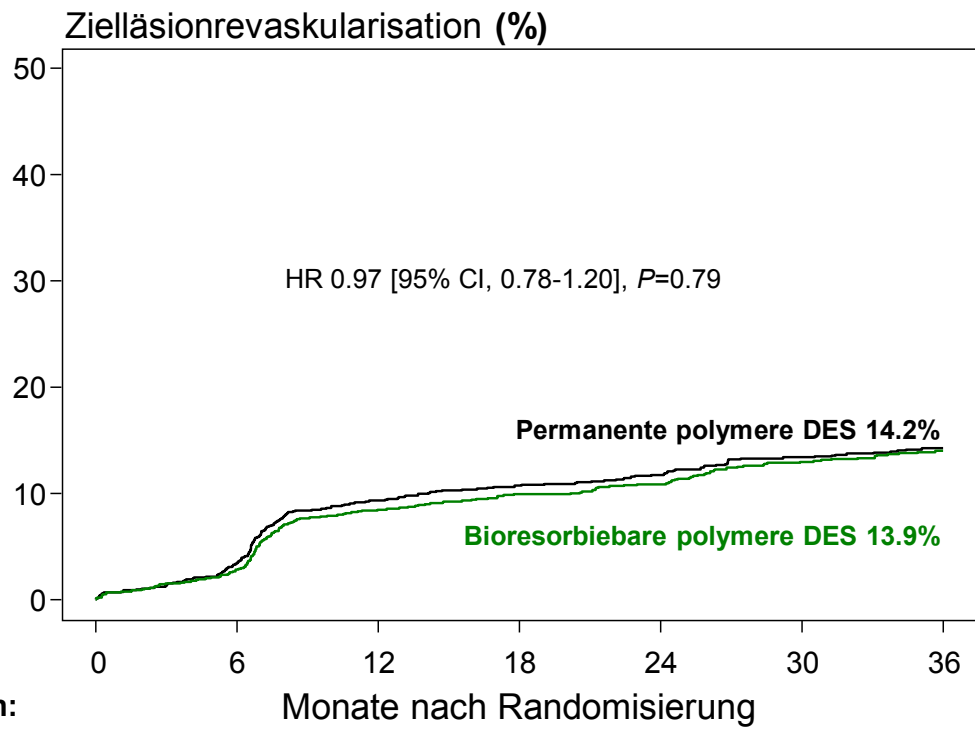


Risikopatienten:

Permanente polymere DES	1304	1168	1077	1039	1001	944	791
Bioresorbierbare polymere DES	1299	1178	1087	1038	1007	951	801

Abbildung 13

(B)

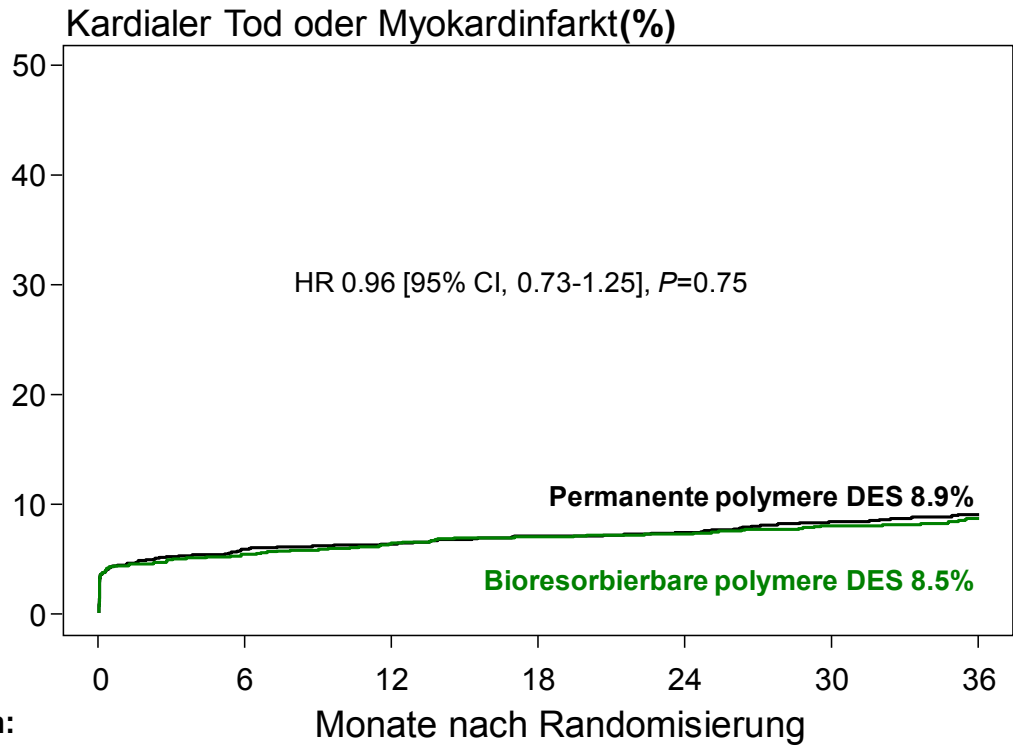


Risikopatienten:

Permanente polymere DES	1304	1200	1108	1069	1028	973	817
Bioresorbierbare polymere DES	1299	1210	1114	1065	1033	977	824

Abbildung 13

(C)

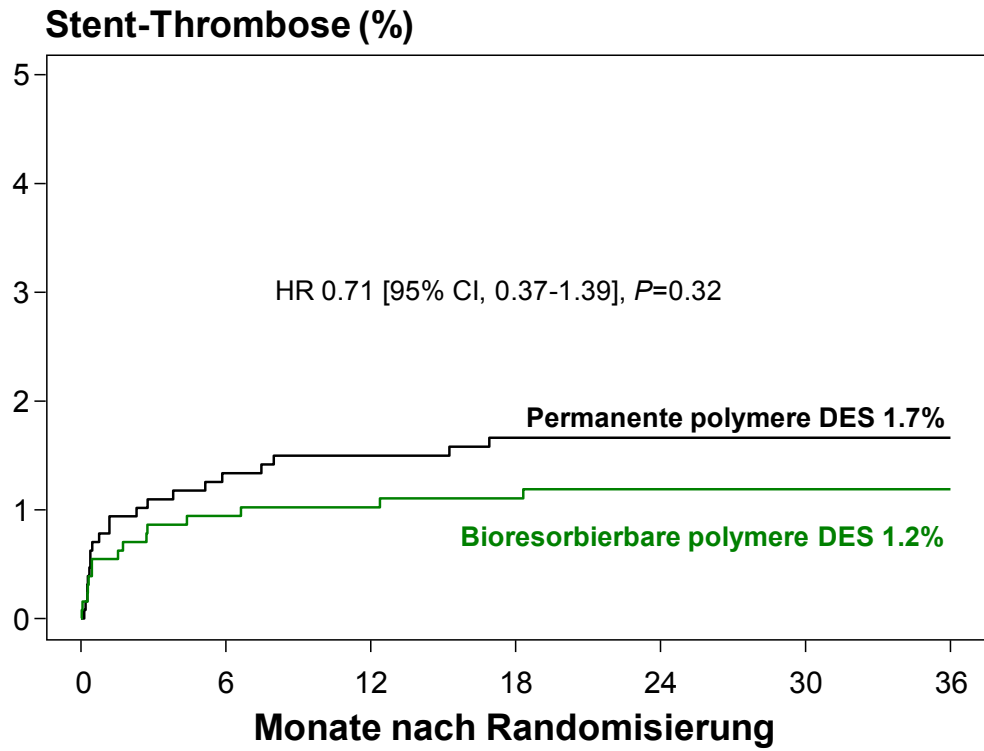


Risikopatienten:

Permanente polymere DES	1304	1200	1178	1152	1125	1083	913
Bioresorbierbare polymere DES	1299	1204	1177	1142	1117	1081	911

Abbildung 13

(D)



Risikopatienten:

Permanente polymere DES	1304	1232	1209	1183	1154	1115	943
Bioresorbierbare polymere DES	1299	1237	1209	1175	1149	1113	938

Abbildung 14:

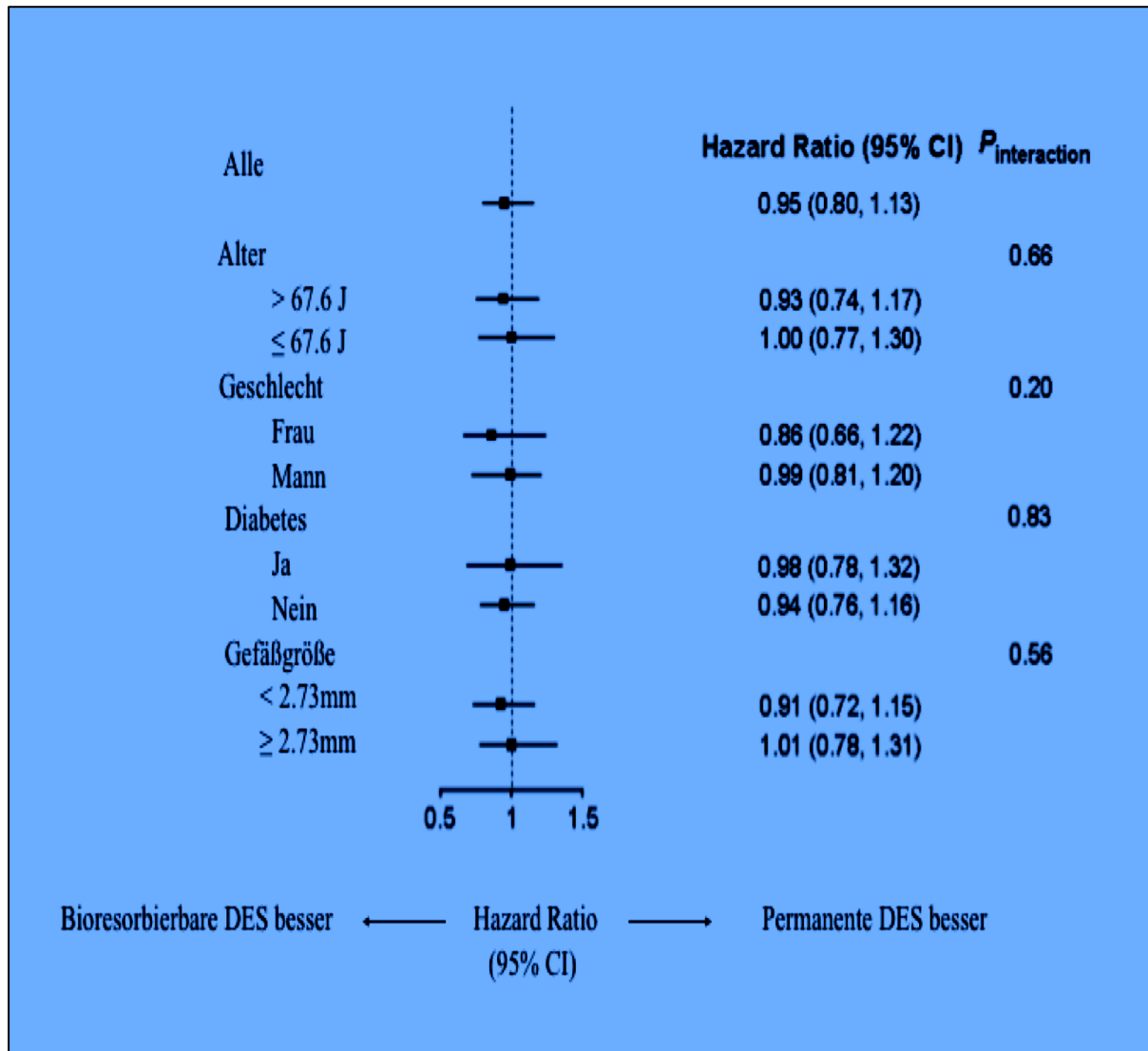


Abbildung 14: Vergleich der Inzidenz am primären Endpunkt bei der behandelten Patienten mit B-DES versus P-DES der prespezifizierten Subgruppen.

Tabelle 7. Everolimus-beschichtete versus Sirolimus-beschichtete Stents:				
Klinische Ergebnisse nach 1 Jahr und nach 3 Jahre*				
	Everolimus- beschichtete Stents	Sirolimus- beschichtete Stents		P-wert
Patienten	n=652	n=652		
nach 1 Jahr				
Tod	29 (4.5)	32 (5.0)	0.90 (0.54 – 1.49)	0.68
Kardialer Tod	20 (3.1)	21 (3.3)	0.85 (0.51 – 1.75)	0.87
Myokardinfarkt	22 (3.4)	24 (3.7)	0.92 (0.51 – 1.64)	0.77
Kardialer Tod oder Myokardinfarkt	41 (6.3)	39 (6.1)	1.05 (0.68 – 1.63)	0.82
Zielläsionrevaskularisation	50 (8.1)	66 (10.7)	0.74 (0.51 – 1.07)	0.11
Primärer endpunkt†	87 (13.6)	96 (15.2)	0.90 (0.67 – 1.20)	0.46
nach 3 Jahre				
Tod	58 (9.3)	65 (10.3)	0.90 (0.63 – 1.29)	0.57
Kardialer Tod	31 (5.0)	34 (5.4)	0.92 (0.56 -1.49)	0.73
Myokardinfarkt	26(4.1)	30 (4.7)	0.87 (0.51 – 1.47)	0.60
Kardialer Tod oder Myokardinfarkt	55 (8.7)	57 (9.0)	0.97 (0.67 – 1.41)	0.88
Zielläsionrevaskularisation	77 (12.8)	95 (15.5)	0.80 (0.59 – 1.08)	0.15
Primärer endpunkt†	123 (19.6)	140 (22.3)	0.87 (0.68 – 1.11)	0.26

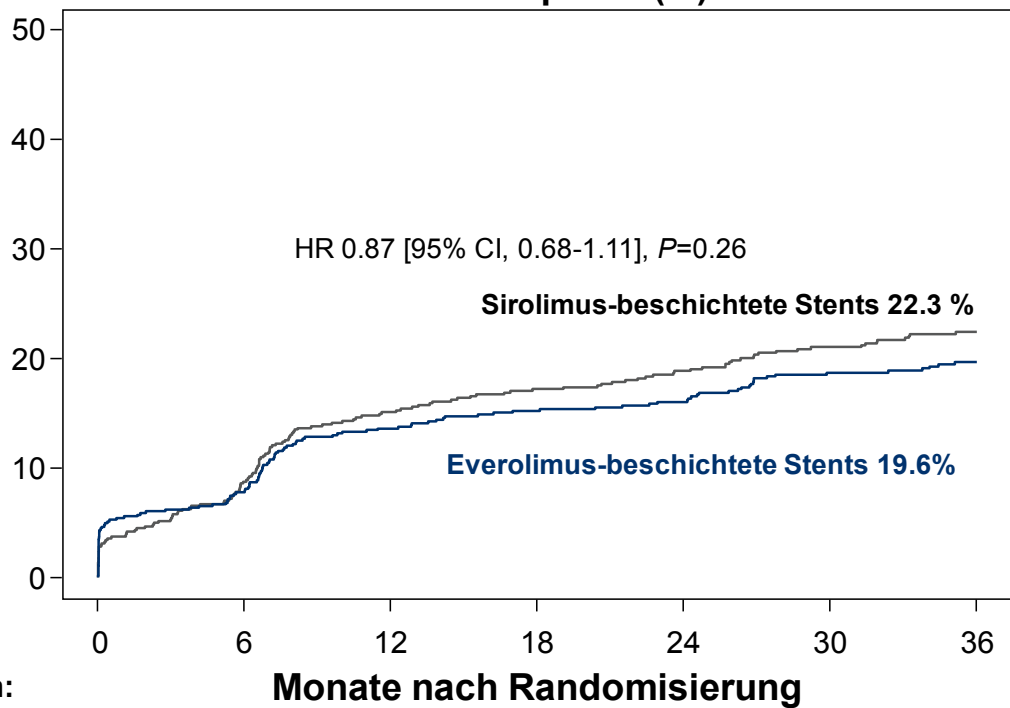
Stent-Thrombosen				
Definitiv				
nach 1 Jahr	4 (0.6)	8 (1.3)	0.50 (0.15 – 1.66)	0.24
nach 3 Jahre	4 (0.6)	9 (1.4)	0.44 (0.14 – 1.44)	0.16
Wahrscheinlich				
nach 1 Jahr	5 (0.8)	2 (0.3)	2.50 (0.49 – 12.90)	0.25
nach 3 Jahre	5 (0.8)	3 (0.5)	1.67 (0.40 – 6.99)	0.48
Möglich				
nach 1 Jahr	3 (0.5)	4 (0.6)	0.74 (0.17 – 3.32)	0.70
nach 3 Jahre	5 (0.8)	10 (1.7)	0.50 (0.17 – 1.47)	0.20
Definitiv o. Wahrscheinlich				
nach 1 Jahr	9 (1.4)	10 (1.6)	0.90 (0.37 – 2.21)	0.82
nach 3 Jahre	9 (1.4)	12 (1.9)	0.75 (0.32 – 1.78)	0.51

*Angaben in Zahlen (Prozentsatz als Kaplan-Meier-Schätzung); † Primärer Endpunkt = Verbund aus Kardialer Tod, Myokardinfarkt, Zielläsionrevaskularisation

Abbildung 15

(A)

Primärer Kombiniertes Endpunkt (%)

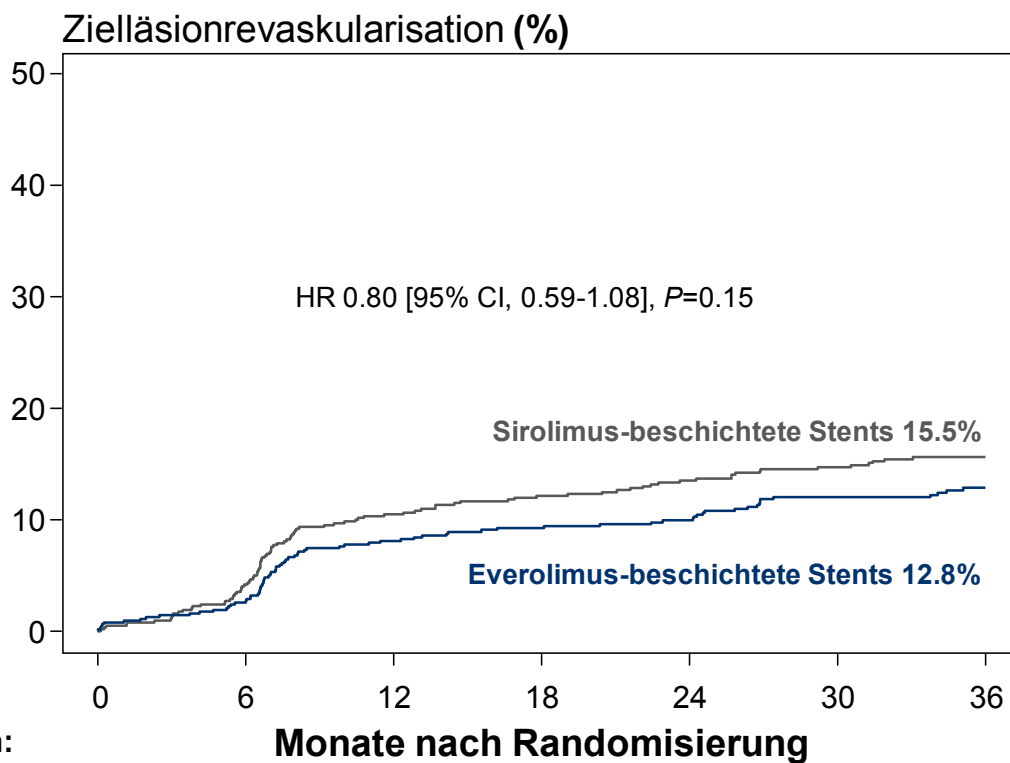


Risikopatienten:

	0	6	12	18	24	30	36
Sirolimus-beschichtete stent	652	581	532	510	492	470	422
Everolimus-beschichtete stent	652	587	545	529	509	474	369

Abbildung 15

(B)

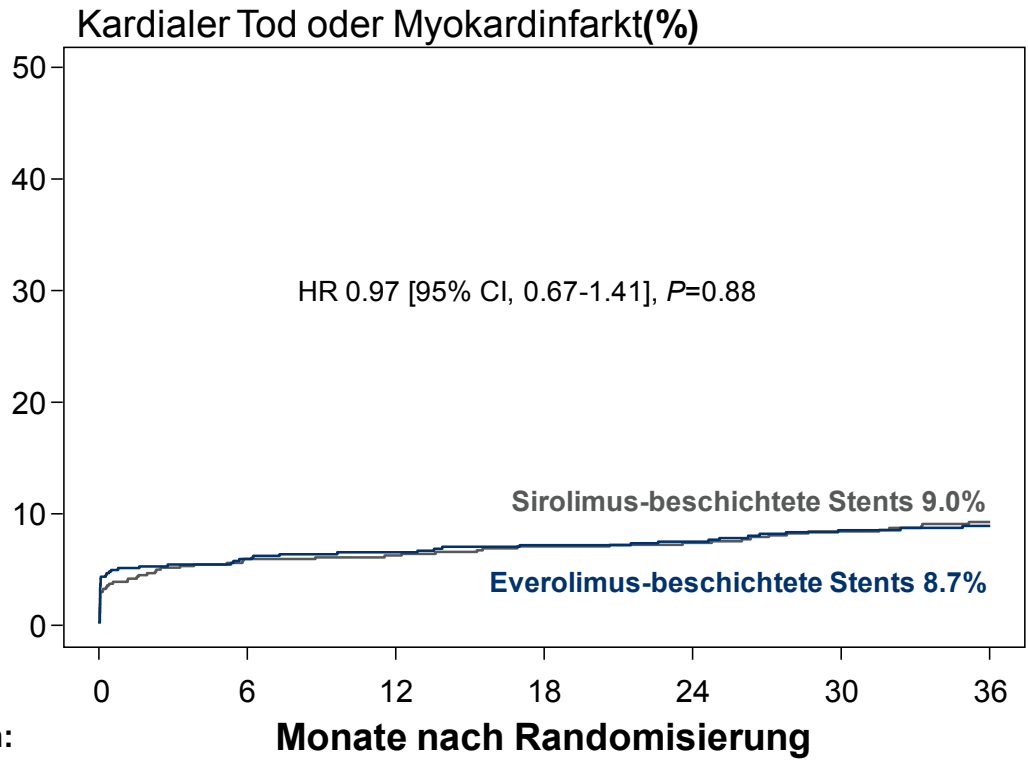


Risikopatienten:

Sirolimus- beschichtete stent	652	597	547	526	507	485	436
Everolimus- beschichtete stent	652	603	561	543	521	488	381

Abbildung 15

(C)

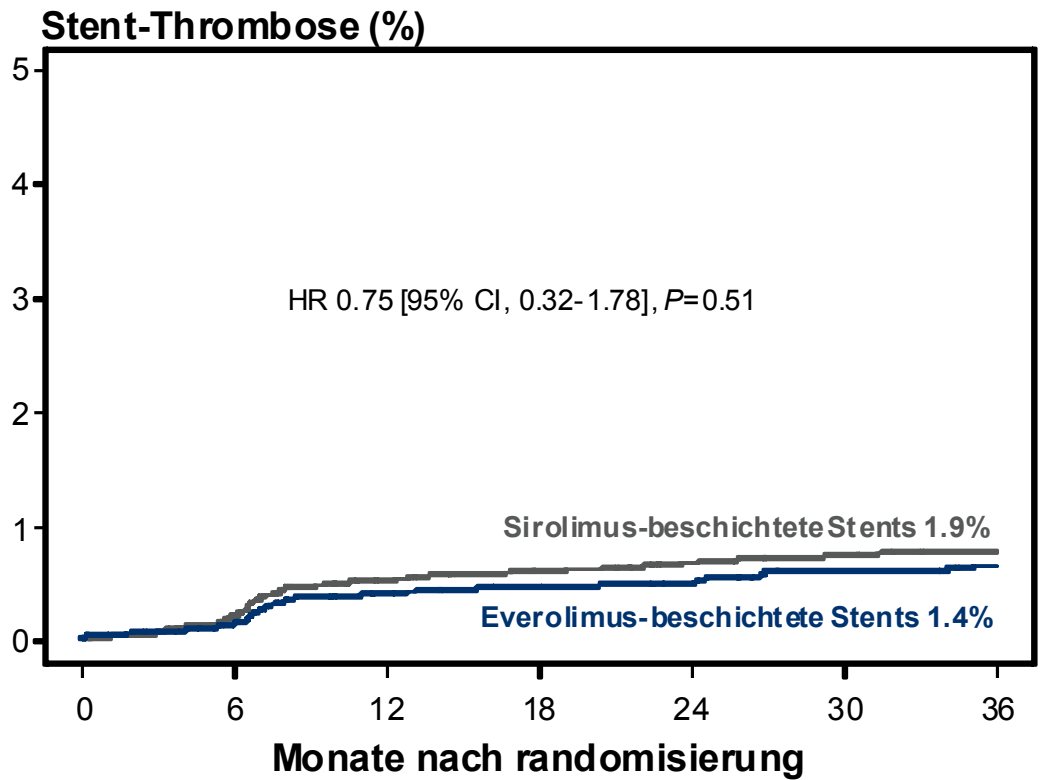


Risikopatienten:

Sirolimus- beschichtete Stents	652	600	587	573	563	548	497
Everolimus- beschichtete Stents	652	600	591	579	562	535	416

Abbildung 15

(D)



Risikopatienten:

	0	6	12	18	24	30	36
Sirolimus- beschichtete Stents	652	615	602	589	578	563	513
Everolimus- beschichtete Stents	652	617	607	594	576	552	430

Abbildung 16

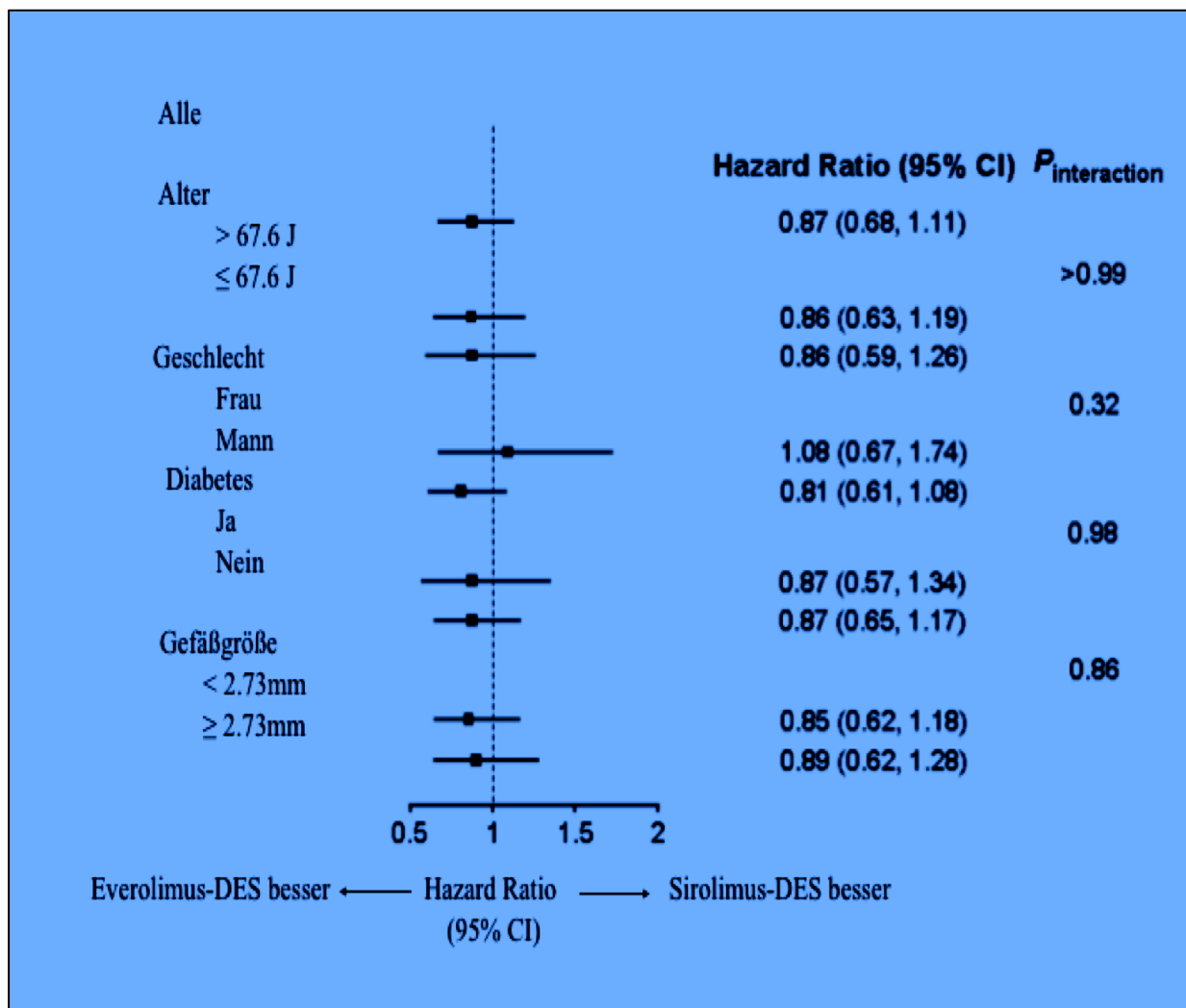


Abbildung 16: Vergleich der Inzidenz am primären Endpunkt bei der behandelten Patienten mit Everolimus-DES versus Sirolimus-DES der prespezifizierten Subgruppen

9. DISKUSSION

Das aktuelle Manuskript der 3-Jahres-Ergebnisse einer großen randomisierten Studie mit breiten Einschlusskriterien vergleicht Ergebnisse von Patienten mit bioresorbierbaren Polymer gegenüber Patienten mit permanenten Polymer DES und Patienten mit Everolimus-beschichteten gegenüber Sirolimus-beschichteten Stents . Die wichtigsten Ergebnisse sind: (i) bioresorbierbare Polymer und permanente Polymer DES sind mit ähnlichen klinischen Ergebnissen nach 3 Jahren verbunden ; (ii) bei Patienten mit permanenten Polymer DES, sind Everolimus-beschichtete Stents mit ähnlichen klinischen Ergebnissen im Vergleich zu Sirolimus-beschichtete Stents verbunden; (iii) In den 3 Jahren sind klinische Ereignisse mit geringer Häufigkeit weiterhin aufgetreten. Die Häufigkeit von Stent-Thrombosen war aber in allen Behandlungsgruppen gering.

9.1 Bioresorbierbares Polymer im Vergleich zu permanenten Polymer DES

Die vorliegende Studie ist die größte abgeschlossene randomisierte Studie, durchgeführt an Patienten mit bioresorbierbaren Polymer DES. Hauptergebnis war, dass im Bezug auf die klinischen Ereignisse kein signifikanter Unterschied bei den Ergebnissen zwischen Patienten die mit bioresorbierbaren Polymer oder permanenten Polymer DES behandelt wurden besteht. Bemerkenswert ist, dass obwohl eine zahlenmäßig geringere definitive / wahrscheinliche Stentthrombose mit bioresorbierbaren Polymer DES beobachtet wurde, war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant und der Risikoreduktion umschließenden Konfidenzintervalle sind breit und überlappend, was die insgesamt niedrige Inzidenz von Ereignissen widerspiegelt.

Dies ist ein Dauerthema bei Studien mit neuer DES-Technologie welche die Planung von Studien zur Erkennung des Sicherheitsnutzens vergleichbarer Stents weitgehend unmöglich macht. Mit der Zeit können jedoch insgesamt langfristige Daten von abgeschlossenen oder noch laufenden Studien über bioresorbierbares Polymer einiges dazu beitragen diese Frage aufzuklären.

9.2 Everolimus-beschichtete gegenüber Sirolimus-beschichtete Stents

Es besteht immer mehr Interesse am Vergleich zwischen den Everolimus-beschichteten (Xience) und Sirolimus-beschichteten (Cypher) Stents. Obwohl die Everolimus-beschichteten Stents sich besser bewiesen haben als die Paclitaxel-beschichteten (Taxus)-Stents der ersten Generation [Smits P.C. et al., 2011, Stone G.W. et al., 2011] , ist es allgemein anerkannt, dass dieser Stent ein schwacher Komparator ist [Byrne R.A. et al., 2009]. In der Tat ist in der Einstellung einer randomisierten Studie die Benchmark Evaluation gegenüber dem Sirolimus-beschichteten (Cypher) Stent unerlässlich, bevor die Rolle von Everolimus-beschichtete Stents in der heutigen Praxis vollständig definiert werden kann.

Das wichtigste Ergebnis der ISAR-TEST 4-Studie in diesem Zusammenhang war, dass in einem breitem Patientenkollektiv nach 3 Jahren, Everolimus-beschichtete Stents und Sirolimus-beschichtete Stents mit ähnlichen klinischen Ergebnissen verbunden sind. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit einer kürzlich veröffentlichten 2-Jahre-vergleichenden Analyse der beiden Stents in großen Gefäßen [Kaiser C. et al., 2011] und auch mit den 9-Monate-Ergebnissen von einer zweiten randomisierten Studie [Jensen L. et al., 2010]. Hinzu kommt, dass obwohl kein signifikanter Unterschied zwischen den 2 Stent-Plattformen im Bezug auf die

Sicherheit besteht, die zahlenmäßig niedrigere beobachteten Raten von Stentthrombosen beim Einsatz von Everolimus-beschichteten Stents ein roter Faden in klinischen Studien mit diesen Stents zu sein scheint. Darüber hinaus ist die beobachtete bemerkenswerte niedrige Inzidenz von gesicherten Stentthrombose von 0.6% mit dem Everolimus-beschichteten Stent nach 3 Jahren in der vorliegenden Studie mit anderen Studien übereinstimmend [Smits P.C. et al., 2011, Stone G.W. et al., 2011]. Schließlich zeigte sich im Bezug auf die antirestenotische Leistung, obwohl kein statistisch signifikanter Unterschied in der klinischen Wirksamkeit bestand, ein Trend zugunste der Everolimus-beschichteten Stents, sowohl bezüglich der angiographischen als auch der klinischen Ergebnisse.

9.3 Stärken und Schwächen der ISAR-TEST 4

Im Bezug auf die Stärken, zeichnet sich die vorliegende Studie durch seine breiten Einschlusskriterien aus. Darüber hinaus war die Komplexität der Patienten und Läsionen, im Hinblick auf die Routinemäßigen klinischen Praktiken an den beteiligten Institutionen in welchen die überwiegende Mehrheit (>90%) der Patienten der Teilnahme an einer randomisierten Studie zustimmen hoch. Folglich sind die Ergebnisse wahrscheinlich verallgemeinerbar. Schließlich erlaubt die Verfügbarkeit der Ergebnisse über 3 Jahre die Einschätzung von relativ spät auftretenden Nebenwirkungen im Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit.

Hinsichtlich der Einschränkungen, war das primäre Design der ISAR-TEST 4 Studie ein nicht-Unterlegener Vergleich zwischen bioresorbierbaren und permanenten Polymer DES über 12 Monate. Zusätzliche Vergleiche über 3 Jahre sollten als post hoc betrachtet werden. Darüber hinaus wurde, obwohl der Vergleich zwischen

Everolimus-beschichteten und Sirolimus-beschichteten Stents vorgegeben wurde, die Studie nicht speziell auf diesen Vergleich ausgelegt. Zusätzlich sollte der Einfluss der angiographischen Nachbeobachtung auf die einzelnen Komponenten des primären Endpunkts in Betracht gezogen werden. Schließlich, obwohl beide Behandlungsgruppen die gleiche Empfehlung für die Dauer der Behandlung nach Stentimplantation erhielten, waren die Daten im Bezug auf die tatsächliche Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie nicht verfügbar.

9.4 FAZIT

Angewendet in einer nicht selektierten Kollektiv von Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit oder akutem Koronarsyndrom zeigen die B-DES und P-DES ähnliche klinische Ergebnisse nach 3 Jahren. Darüber hinaus sind Everolimus-beschichtete und Sirolimus-beschichtete Stents bei Patienten mit permanentem Polymer DES, mit vergleichbaren Ergebnissen im gleichen Zeitraum verbunden.

10. Zusammenfassung

10.1 Hintergrund

Medikamentenbeschichtete Stents (DES) mit bioresorbierbaren Polymeren bieten Potenzial für bessere Spätergebnisse im Vergleich zu denen mit permanenten Polymeren. Darüber hinaus besteht ein zunehmendes Interesse am Vergleich zwischen Everolimus-beschichteten Stents (Xience) und Sirolimus-beschichteten Stents (Cypher).

10.2 Ziele

Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von bioresorbierbaren Polymeren mit permanenten Polymeren an Medikamentenbeschichtete Stents und von Everolimus-beschichtete mit Sirolimus-beschichtete Stents über 3 Jahre.

10.3 Methodik

ISAR-TEST 4 ist eine randomisierte 3-jährige klinische Studie mit breiten Einschlusskriterien an 2603 Patienten in 2 münchener Kliniken, Deutschland. Die Patienten wurden randomisiert, entweder mit bioresorbierbaren Polymeren Stents (n = 1299) oder mit permanenten Polymeren-Stents (n = 1304) behandelt. Patienten mit permanenten Polymeren-Stents wurden wiederum zufällig entweder den Everolimus-beschichteten Stents (n = 652) oder den Sirolimus-beschichteten Stents zugeordnet (n = 652). Der primäre Endpunkt war die Kombination aus kardialer Tod, MI und Zieläsionrevaskularisation nach 3 Jahren.

10.4 Ergebnisse

Die Ergebnisse bezogen auf die klinischen Ereignisse fassen den 3-jährigen Verlauf in allen Gruppen zusammen. Insgesamt gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den bioresorbierbaren Polymer und den permanenten Polymer DES bezüglich des primären Endpunktes (20.1% versus 20.9%, Hazard Ratio = 0.95, 95% CI, 0.80-1.13; P = 0.59). Die Rate der definitiven / wahrscheinlichen Stentthrombosen waren ebenfalls in beiden Gruppen ähnlich. (1.2% versus 1.7%; HR = 0.71, CI, 0.37-1.39, P = 0.32).

Bei Patienten, die mit permanenten Polymer-Stents behandelt wurden, waren Everolimus-beschichtete Stents vergleichbar mit Sirolimus-beschichtete Stents hinsichtlich des primären Endpunktes (19.6% vs 22.2%, HR, 0.87; CI, 0.68-1.11, P = 0.26), sowie hinsichtlich der definitiven / wahrscheinlichen Stentthrombose (1.4% vs 1.9%, HR, 0.75; CI, 0.32-1.78, P = 0.51).

10.5 Fazit

Angewendet in einer nicht selektierten Kollektiv von Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit oder akutem Koronarsyndrom, zeigen die bioresorbierbaren Polymer-DES und die permanenten Polymer-DES ähnliche klinische Ergebnisse nach 3 Jahren. Darüber hinaus sind Everolimus-beschichtete Stents vergleichbar mit Sirolimus-beschichtete Stents im Bezug auf die gesamte klinische Wirksamkeit und Sicherheit.

Literaturverzeichnis

Adamian M., Colombo A., Briguori C., Nishida T., Marsico F., Di Mario C., Albiero R., Moussa I., Moses J.W. Cutting balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a matched comparison with rotational atherectomy, additional stent implantation and balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 38 (2001) 672-679

Ärztezeitung (2009), SPIRIT IV–Everolimus Koronarstent
(http://www.aerztezeitung.de/medizin/fachbereiche/innere_medizin/article/578945/everolimus-koronarstent-erweist-vergleich-ueberlegen.html#hintergrund)

Stand: 03.12.2009

Ärztezeitung (2005), Motor der Stent-Forschung brummt gewaltig.
(<http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/herzkreislauf/herzinfarkt/article/354418/motor-stent-forschung-brummt-gewaltig.html>)

Stand: 06.05.2005

Azarbal B., Currier J.W. Allergic reactions after the implantation of drug-eluting stents: is it the pill or the polymer? *J Am Coll Cardiol.* 47 (2006) 182-183

Bauters C., Hubet E., Prat A., Bougrimi K., Van Belle E., McFadden E.P., Amouyel P., Lablanche J.M. And Bertrand M. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 31 (1998) 1291-1298

Bennett M.R. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart*. 89 (2003) 218-224

Block P.C. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty--anatomic and pathophysiological mechanisms. Strategies for prevention. *Circulation* 81 (1990) IV2-4

Bonzel T., Erbel R., Hamm C.W., Levenson B., Neumann F.J., Rupprecht H.J., Zahn [Percutaneous coronary interventions (PCI)]. *Clin Res Cardiol*. 97 (2008) 513-547

Boy O., Behrenbeck D. And G. B. (2003). Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA).BQS Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung GmbH. www.bqs-online.de
BQS Qualitätsreport 150-165

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. . 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 (2009) 2441-2449

Byrne R.A., Iijima R., Mehilli J., Piniček S., Bruskina O., Schömig A., Kastrati A.. Durability of antirestenotic efficacy in drug-eluting stents with and without permanent polymer. *J Am Coll Cardiol. Cardiovasc Interv* 2 (2009) 291-299

Byrne R.A., Joner M., Kastrati A. Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation. *Minerva Cardioangiol* 57 (2009) 567-584

Byrne R.A., Sarafoff N., Kastrati A., Schomig A. Drug-eluting stents in percutaneous coronary intervention: a benefit-risk assessment. *Drug Saf* 32 (2009) 749-770

Carter A. J.. (2002) . Sirolimus eluting stents: preclinical insights and mechanism of action. (<http://www.tctmd.com>)

Curfman G D, Morrissey S, Jarcho J A and Drazen J M. Drug-eluting coronary stents- promise and uncertainty. *N Engl J Med.* 356 (2007) 1059-1060

Degertekin M., Regar E., Tanabe K., Smits P.C., van der Giessen W.J., Carlier S.G., de Feyter P., Vos J., Foley D.P., Ligthart J.M., Popma J.J., Serruys P.W. Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience. *J Am Coll Cardiol.* 41 (2003) 184-189

De Jaegere P., Serruys P.W., Bertrand M., Wiegand V., Kober G., Marquis J.F., Valeix B., Uebis R., Piessens J. Wiktor. Stent implantation in patients with restenosis following balloon angioplasty of a native coronary artery. *Am J Cardiol.* 69 (1998) 598-602

Detre K., Holubkov R., Kelsey S., Cowley M., Kent K., Williams D., Myler R., Faxon D., Holmes D. Jr., Bourassa M. et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. The National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *N Engl J Med* 318 (1988) 265-270

Dibra A., Kastrati A., Mehilli J., Pache J., Schühlen H., von Beckerath N., Ulm K., Wessely R., Dirschinger J., Schömig A.; ISAR-DIABETES Study Investigators. Paclitaxel-Eluting or Sirolimus-Eluting Stents to Prevent Restenosis in Diabetic Patients. *N Engl J Med* 353 (2005) 663-670

Dietz R., Rauch B. [Guidelines for diagnosis and treatment of chronic coronary heart disease. Issued by the executive committee of the German Society of Cardiology-Heart Circulation Research in cooperation with the German Society for Prevention and Rehabilitation of Cardiac Diseases and the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery]. *Z Kardiol* 92 (2003) 501-521

Dorros G., Cowley M.G, Simpson J., Bentivoglio L.G., Block P.C., Bourassa M., Detre K., Gosselin A.J., Gruntzig A.R., Kelsey S.F., Kent K.M., Mock M.B., Mullin S.M., Myler R.K., Passamani E.R., Stertzer S.H., Williams D.O. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. Report of complications from the National Heart, Lung and Blood Institute PTCA Registry. *Circulation* 67 (1983) 723-730

Ellis S.G., Vandormael M.G., Cowley M.J., DiSciascio G., Deligonul U., Topol E.J., Bulle T.M.. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation* 82 (1990) 1193-1202

Erbel R., Haude M., Höpp H.W., Franzen D., Rupprecht H.J., Heublein B., Fischer K., de Jaegere P., Serruys P., Rutsch W., Probst P. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. *N Engl J Med.* 339 (1998) 1672-1678

Finn A.V., Nakazawa G., Joner M., Kolodgie F.D., Mont E.K., Gold H.K., Virmani R.. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27 (2007) 1500-1510

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.. 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 (1994) 496-501

Garg S., Sarno G., Serruys P.W., de Vries T., Buszman P., Linke A., Ischinger T., Klauss V., Eberli F., Corti R., Wijns W., Morice M.C., Di Mario C., van Geuns R.J., Eerdmans P., van Es G.A., Meier B., Jüni P., Windecker S. The twelve-month outcomes of a biolimus eluting stent with a biodegradable polymer compared with a sirolimus eluting stent with a durable polymer. *EuroIntervention.* 6 (2010) 233-239

Glagov S., Weisenberg E., Zarins C.K., Stankunavicius R., Kolettis G.J. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316 (1987) 1371-1375

Grambsch P.M., Therneau T.M. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 81 (1994) 515-526

Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1 (1978) 263-263

Gruntzig A., Senning A., Siegenthaler W.E. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 301 (1979) 61-68

Hoffmann R., Mintz G.S., Popma J.J., Satler L.F, Pichard A.D., Kent K.M., Walsh C., Mackell P., Leon M.B. Chronic arterial responses to stent implantation: a serial intravascular ultrasoundanalysis of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 28 (1996) 1134-1139

Hong M.K., Park S.W., Kim J.J., Lee C.W., Park S.J. Comparison of six-month results of coronary stenting versus balloon angioplasty alone in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 79 (1997) 1524-1527

Jensen L. (2010) Everolimus-Eluting and Sirolimus-Eluting Stents in Patients with Coronary Artery Disease: The SORT OUT IV Trial.

(<http://www.tctmd.com/txshow.aspx?tid=1016262&id=101444&trid=1016256>)

Stand: 09.2010

Kaiser C., Galatius S., Erne P., Eberli F., Alber H., Rickli H., Pedrazzini G., Hornig B., Bertel O., Bonetti P., De Servi S., Brunner-La Rocca HP., Ricard I., Pfisterer M. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 363 (2010) 2310-2319

Kandzari D.E., Leon M.B.. Overview of pharmacology and clinical trials program with the zotarolimus-eluting endeavor stent. *J Interv Cardiol* 19 (2006) 405-413

Karoussos I.A., Wieneke H., Sawitowski T., Wnendt S., Fischer A., Dirsch O., Dahmen U., Erbel R.. Inorganic materials as drug delivery systems in coronary artery stenting. *Mat.-wiss. u. Werkstofftechnik* 33 (2002) 738-746

Kastrati A., Schömig A., Elezi S., Dirschinger J., schuhlen H., Hadamitzky M., Wehinger A., Hausleiter J., Walter H. And Neumann F.J. Predictive factors of restenosis after coronary Stent Placement. *J Am Coll Cardiol.* 30 (1997) 1428-1436

Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, van Mieghem C, Goedhart D, Smits PC. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 375 (2010) 201-209

Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 367 (2006) 579-588

Kornowski R., Mintz G.S., Kent K.M., Pichard A.D., Satler L.F., Bucher T.A., Hong M.K., Popma JJ, Leon MB. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 95 (1997) 1366-1369

Kounis N.G., Kounis G.N., Kouni S.N., Soufras G.D., Niarchos C., Mazarakis A. Allergic reactions following implantation of drug-eluting stents: a manifestation of Kounis syndrome? *J Am Coll Cardiol.* 48 (2006) 592-593

Koyama H., Reidy M.A. Expression of extracellular matrix proteins accompanies lesion growth in a model of intimal reinjury. *Circ Res.* 82 (1998) 988-995

Löwe H.C., Oesterle S.N., Khachigian L.M. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol.* 39 (2002) 183-193

Marks A.R. Sirolimus for the prevention of in-stent restenosis in a coronary artery. *N Engl J Med.* 349 (2003) 1307-1309

Mehilli J., Kastrati A., Wessely R., Dibra A., Hausleiter J., Jaschke B., Dirschinger J., Schömig A. Intracoronary Stenting and Angiographic Restenosis--Test Equivalence Between 2 Drug-Eluting Stents (ISAR-TEST) Trial Investigators. Randomized trial of a non polymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation* 113 (2006) 273-279

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.. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 100 (1999) 1872-1878

Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D., Kent K.M., Satler L.F., Wong C., Hong M.K., Kovach J.A., Leon M.B. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 94 (1996) 35-43

Mintz G.S., Weissman N.J., Fitzgerald P.J. Intravascular ultrasound assessment of the mechanisms and results of brachytherapy. *Circulation* 104 (2001) 1872-1878

Morice M.C., Serruys P.W., Barragan P., Guagliumi G., Molnar F., Falotico R.
A randomized comparison of a Sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularisation. *N Engl J Med.* 346 (2002) 1773-1780

Motz W., Dorr R. ESC/EASD joint guidelines on diabetes and cardiovascular diseases. *Herz* 34 (2009) 21-29

Mudra H., Bode C., Grube E., De Haan F., Levenson B., Schuler G., Silber S.
Position paper on the use of drug eluting stents in coronary heart disease.
Z Kardiol 93 (2004) 416-422

Muni N.I., Califf R.M., Foy J.R., Boam A.B., Zuckerman B.D. and Kuntz R.E. Coronary drug-eluting stentdevelopment: issues in trial design. *Am Heart J.* 149 (2005) 415-433

Muzaffer D., Serruys P.W., Folley D.P., Tanabe K., Regar E., Vos J., Smiths P.C., van der Giessen W.J., van den Brand M., de Feyter P., Popma J.J. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up.

Circulation 106 (2002) 1610-1613

Nakagawa Y., Iwasaki Y., Kimura T., Tamura T., Yokoi H., Hamasaki N., Nosaka H., Nobuyoshi M. Serial angiographic follow-up after successful direct angioplasty for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 78 (1996) 980-984

Bundesärztekammer (2006), Chronische KHK

(http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/nvl_khk/nvl_khk_download/pdf/download_nvlkhk_gesamt.pdf). Stand: 11.2006

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 MD. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents. a review of the available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. J Am Coll Cardiol 47 (2006) 175-181

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.

Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. J Am Coll Cardiol. 41(2003) 1283-1288

Pasterkamp G., Hillen B., Borst C. Arterial remodelling by atherosclerosis.

Semin Interv Cardiol. 2 (1997) 147-152

Poon M., Marx S.O., Gallo R., Badimon J.J., Taubman M.B., Marks A.R.. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. J Clin Invest 98 (1996) 2277-2283

Rogers C.D. Drug-eluting stents: clinical perspectives on drug and design differences.

Rev Cardiovasc Med. 6 (2005) Suppl 1:S3-12

Rogers C., Edelman E.R. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. Circulation 91 (1995) 2995-3001

Rubartelli P., Niccoli L., Verna E., Giachero C., Zimarino M., Fontanelli A., Vassanelli C., Campolo L., Martuscelli E., Tommasini G. Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusions: results from the GISSOC trial , J Am Coll Cardiol. 32 (1998) 90-96

Sarno G., Garg S., Onuma Y., Buszman P., Linke A., Ischinger T., Klauss V., Eberli F., Corti R., Wijns W., Morice M.C., di Mario C., van Geuns R.J., Eerdmans P., Garcia-Garcia H.M., van Es G.A., Goedhart D., de Vries T., Jüni P., Meier B., Windecker S., Serruys P. The impact of body mass index on the one year outcomes of patients treated by percutaneous coronary intervention with Biolimus- and Sirolimus-eluting stents (from the LEADERS Trial). Am J Cardiol. 105 (2010) 475-479

Savage M.P., Fischman D.L. Rake R., Leon M.B., Schatz R.A., Penn I., Nobuyoshi M, Moses J., Hirshfeld J., Heuser R., Baim D., Cleman M., Brinker J., Gebhardt S., Goldberg S. Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary arteries. Stent Restenosis Study (STRESS) Investigators. J Am Coll Cardiol. 31 (1998) 307-311

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. and Kastrati A. 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 (2007) 1373-1380

Schuhlen H., Kastrati A., Dirschinger J., Hausleiter J., Elezi S., Wehinger A., Pache J., Hadamitzky M., Schomig A. Intracoronary stenting and risk for major adverse cardiac events during the first month. Circulation 98 (1998) 104-111

Schwartz R.S., Holmes D.R.Jr., Tropol E.J. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanism. J Am Coll Cardiol. 20 (1992) 1284-1293

Serruys P.W., de Jaegere P., Kiemeneij F., Macaya C., Rutsch W., Heyndrickx G., Emanuelsson H., Marco J., Legrand V., Materne P. et al., A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. N Engl J Med. 331 (1994) 489-495

Serruys P.W., Kutryk M.J., Ong A.T. Coronary-artery stents. N Engl J Med 354 (2006) 483-495

Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P., Colombo A., Holmes D.R., Mack M.J., Ståhle E., Feldman T.E., Van den Brand M., Bass E.J., Van Dyck N., Leadley K., Dawkins K.D., Mohr F.W.. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 360 (2009) 961-972

Sigwart U. Coronary Stents. *Z Kardiol*, 84 (1995) Suppl 2

Smits P.C., Kedhi E., Roayaards K.J., Joesoef K.S., Wassing J., Rademaker-Havinga T.A., McFadden E.. 2-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial of Everolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice The COMPARE (Comparison of the everolimus eluting XIENCE-V stent with the paclitaxel eluting TAXUS LIBERTE stent in all-comers: a randomized open label trial) Trial. *J Am Coll Cardiol* 58 (2011) 11-18

Stone G.W., Rizvi A., Sudhir K., Newman W., Applegate R.J., Cannon L.A., Maddux J.T., Cutlip D.E., Simonton C.A., Sood P., Kereiakes D.J.. Randomized Comparison of Everolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents 2-Year Follow-Up From the SPIRIT (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) IV Trial. *J Am Coll Cardiol* 58 (2011) 19-25

Tanabe K., Serruys P.W., Grube E., Smits P.C., Selbach G., van der Giessen W.J., Staberock M., de Feyter P., Muller R., Regar E., Degertekin M., Ligthart J.M., Disco C., Backx B and Russell M.E. TAXUS III Trial: in-stentrestenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation.

Circulation 107 (2003) 559-564

Van Belle E., Bauters C., Hubert E., Bodart J.C., Abolmaali K., Meurice T., McFadden E.P., Lablanche J.M., Bertrand M.E. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 96 (1997) 1454-1460

Van Buuren F., Horstkotte D. 21st report about the statistics of the heart catheterization laboratory in the German Federal Republic. *Clin Res Cardiol.* 95 (2006) 383-387

Van de Werf F., Ardissino, D., Betriu, A., Cokkinos, D.V., Falk, E., Fox, K.A., Julian, D., Lengyel. M., Neumann, F.J., Ruzyllo, W., Thygesen, C., Underwood, S.R., Vahanian, A., Verheugt, F.W. And Wijns, W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of Acute myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 24 (2003) 28-66

Vink A., de Kleijn D.P., Borst C., Pasterkamp G. Remodelling of the arterial wall: a determinant of luminal stenosis and a factor with prognostic significance. *Ned Tijdschr Geneesk.* 146 (2002) 1264-1270

Weaver W.D., Reisman M.A., Griffin J.J., Buller C.E., Leimgruber P.P., Henry T., D'Haem C., Clark V.L., Martin J.S., Cohen D.J., Neil N., Every N.R. Optimum percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with routine stent strategy trial (OPUS-1): a randomised trial. *Lancet* 355 (2000) 2199-2203

Weaver W.D., Simes R.J., Betriu A., Grines C.L., Zijlstra F., Garcia E., Grinfeld L., Gibbons R.J., Ribeiro E.E., Dewood M.A., Ribichini F. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 278 (1997) 2093-2098

Wessely R. New drug-eluting stent concepts. *Nat Rev Cardiol* 7 (2010) 194-203

Windecker S., Remondino A., Eberli F.R., Jüni P., Räber L., Wenaweser P., Togni M., Billinger M., Tüller D., Seiler C., Roffi M., Corti R., Sütsch G., Maier W., Lüscher T., Hess O.M., Egger M., Meier B. Sirolimus-Eluting and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization. *N Engl J Med* 353 (2005) 653-662

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 RJ, Eerdmans P, Van Es G.A., Meier B., Jüni P. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 372 (2008) 1163-1173

Wright R.S., Anderson J.L., Adams C.D., Bridges C.R., Casey D.E. Jr, Ettinger S.M., Fesmire F.M., Ganiats T.G., Jneid H., Lincoff A.M., Peterson E.D., Philippides G.J., Theroux P., Wenger N.K., Zidar J.P., Jacobs A.K.. ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 123 (2011) 2022

Yusuf S., Anand S., Avezum A. Jr., Flather M., Coutinho M. Treatment for acute myocardial infarction. Overview of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 17 (1996) Suppl F 16-29

Teile des Inhalts meiner Promotionsarbeit wurden veröffentlicht in:

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. Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISARTEST-4) Investigators. 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 (2009) 2441-2449

Danksagung:

Beginnen möchte ich mit den Personen, denen meine Dissertation gewidmet ist, mit meiner Familie, Ohne die grenzenlose und uneingeschränkte Unterstützung meiner Eltern könnte ich nicht in der Position sein in der jetzt glücklicherweise bin. Sie waren immer für mich da und haben meine innere Ausgeglichenheit und Stärke aufgebaut und gefestigt, die ich während des Medizinstudiums, während meiner Dissertation und in vielen Lebenssituationen dringend gebraucht habe.

Frau Prof. Dr. Julinda Mehilli möchte ich für die freundliche Überlassung des hochinteressanten Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes herzlich danken. Ich verdanke ihr darüber hinaus jede erdenkliche, hilfreiche Unterstützung und viele anregende Diskussionen.

Bei Herrn Professor Dr. Adnan Kastrati möchte ich mich für die Unterstützung in der statistischen Auswertung herzlich bedanken.

Bei meinem persönlichen Betreuerinnen, Frau Prof. Dr. Julinda Mehilli und Frau Dr. Stefanie Schulz 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 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.

Dem Pflegepersonal und den Ärztinnen und Ärzten im Herzkatheterlabor und auf den Stationen danke ich für die freundliche und kooperative Zusammenarbeit.

Ein ganz besonderer Dank geht auch an meine Freunde, die mir dabei unterstützt haben.