

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen

Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern

(Direktor: Univ. – Prof. Dr. Heribert Schunkert)

## **Inzidenz und Prädiktoren der Stentthrombose in Bare-Metal-Stents und Drug-Eluting-Stents**

Iva Šimunović

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

Vorsitzender:

Univ. – Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ. – Prof. Dr. Adnan Kastrati

2. Apl. – Prof. Dr. Tareq Ibrahim

Diese Dissertation wurde am 15.07.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und  
durch die Fakultät für Medizin am 02.04.2014 angenommen.



## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis .....	5
Tabellenverzeichnis .....	6
Abkürzungsverzeichnis .....	7
1 Einleitung .....	9
1.1 Die koronare Herzkrankheit .....	9
1.2 Interventionelle Therapie der koronaren Herzkrankheit .....	10
1.2.1 Perkutane transluminale Koronarangioplastie .....	10
1.2.2 Bare-Metal-Stents .....	11
1.2.3 Drug-Eluting-Stents .....	13
1.2.3.1 Aufbau der Drug-Eluting-Stents .....	13
1.2.3.2 Drug-Eluting-Stents der 1. Generation .....	15
1.2.3.3 Defizite der Drug-Eluting-Stents der 1. Generation .....	16
1.2.3.4 Drug-Eluting-Stents der 2. Generation .....	17
1.3 Stentthrombose .....	19
1.3.1 Klinische Definitionen der Stentthrombose .....	19
1.3.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren der Stentthrombose .....	21
1.3.3 Therapie der Stentthrombose .....	26
2 Zielsetzung der Studie .....	26
3 Methoden .....	27
3.1 Studiendesign .....	27
3.2 Patientenkollektiv .....	27
3.3 Koronare Stentimplantation und begleitende Therapie .....	27
3.4 Klinische Überwachung und Therapie nach der Stentimplantation .....	28

3.5 Datenerhebung	29
3.6 Definitionen	30
3.7 Studienendpunkte	32
3.8 Statistische Auswertung	32
4 Ergebnisse	33
4.1 Klinische, Prozedurale und Läsionscharakteristika der Patienten	34
4.2 Inzidenz und Prädiktoren der allgemeinen Stentthrombose	37
4.3 Inzidenz und Prädiktoren der sehr späten Stentthrombose	40
5 Diskussion	43
6 Zusammenfassung	51
7 Literaturverzeichnis	52
8 Danksagung	63

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prinzip der PTCA .....	10
Abbildung 2: Prinzip der Stentimplantation .....	12
Abbildung 3: Design des Drug-Eluting-Stents .....	13
Abbildung 4: Wirkung der Drug-Eluting-Stents auf die Gefäßwand nach der Stentimplantation ...	17
Abbildung 5: Frühe Stentthrombose im Ramus interventricularis anterior – RIVA (engl: Left anterior descending- LAD) .....	20
Abbildung 6: Darstellung des Gefäßlumens nach der Wiederöffnung der LAD nach der frühen Stentthrombose .....	21
Abbildung 7: Vergleich der Reendothelialisierung zwischen DES und BMS .....	22
Abbildung 8: Allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung einer Stentthrombose nach Implantation der BMS oder DES .....	24
Abbildung 9: Beispiel eines Autopsiefalls aus dem Deutschen Herzzentrum München .....	25
Abbildung 10: Studiendiagramm .....	34
Abbildung 11: Kumulative Inzidenz der Stentthrombose bei BMS, G1 DES und G2 DES im Zeitraum von drei Jahren nach der Stentimplantation .....	38
Abbildung 12: Prädiktoren der Stentthrombose im Zeitraum von 3 Jahren nach Stentimplantation .. .....	39
Abbildung 13: Inzidenz der sehr späten Stentthrombose bei BMS, G1 DES und G2 DES: „Landmark“ Analyse .....	40
Abbildung 14: Prädiktoren der sehr späten Stentthrombose .....	42

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Charakteristika der DES der 1. und 2. Generation .....	18
Tabelle 2: TIMI-(Thrombolysis In Myocardial Infarction)-Klassifikation .....	30
Tabelle 3: Stenosegradierung modifiziert nach AHA/ACC .....	31
Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Patienten .....	35
Tabelle 5: Läsionscharakteristika und prozedurale Daten .....	36

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ARC	Academic Research Council
ASS	Acetyl-Salicyl-Säure
BMS	„Bare metal stent“, unbeschichteter Metallstent
CK	Creatin-Kinase
CK-MB	Creatin-Kinase-MB
DES	„Drug eluting stent“, Medikamente freisetzender Stent
DTAH	Duale Thrombozytenaggregationshemmung
EES	„Everolimus eluting stent“, Everolimus-beschichteter Stent
EKG	Elektro-Kardiogramm
EPC	„Endothelial progenitor cells“, endothelialen Vorläuferzellen
IQR	„Interquartile range“, der Interquartil-Bereich
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	„Left anterior descending artery“, auch RIVA genannt
LCX	„Left circumflex artery“, auch RCX genannt
LM	„Left main artery“, die linke Koronararterie
LVEF	„Left ventricular ejection fraction“, linksventrikuläre Auswurffraktion
NSTEMI	„Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction“, Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
OCT	„Optical coherence tomography“, Optische Kohärenztomographie
OR	„Odds Ratio“
PCI	„Percutaneous coronary intervention“, perkutane Koronarintervention

PES	„Paclitaxel eluting stent“, Paclitaxel-beschichteter Stent
PBMA	Polybutylmethacrylate
PEVA	Polyethylen-Vinylacetat
PLA	„Poly-L-lactic acid“, Polymilchsäure
PLGA	Poly-lactid-co-Glycolid
PTCA	„Percutaneous coronary angioplasty“ Perkutane transluminale koronare Angioplastie
QCA	„Quantitative Coronary Angiography“
RCA	„Right coronary artery“, die rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis dexter (auch LAD genannt)
SIBS	Stryrene-isobutylene-stryrene
SES	„Sirolimus eluting stent“, Sirolimus-beschichteter Stent
STEMI	„ST segment elevation myocardial infarction“, ST-Hebungs-Myokardinfarkt
ZES	„Zotarolimus eluting stent“, Zotarolimus-beschichteter Stent
ST	„Stentthrombosis“, Stentthrombose
TF	„Tissue-Faktor“, Gewebefaktor
TIMI	„Thrombolysis In Myocardial Infarction“
TLR	„Target lesion revascularisation“, Revaskularisation der Zielläsion
TVR	„Target vessel revascularisation“, Revaskularisation des Zielgefäßes
µm	Mikrometer



# 1 Einleitung

## 1.1 Die koronare Herzkrankheit

Herz- und Kreislauferkrankungen sind mit über 4.3 Millionen Todesfällen jedes Jahr die führenden Todesursache in Europa. Fast die Hälfte dieser Todesfälle (1.92 Millionen) werden durch die koronare Herzkrankheit (KHK) verursacht (Rayner et al. 2009). Auch im Jahre 2011 waren Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit 40.2% aller Sterbefälle (342 233 Personen) die häufigste Todesursache in Deutschland (Statistisches Bundesamt 2012).

Die KHK ist eine durch die Atherosklerose verursachte Erkrankung der epikardialen Koronararterien. Als Atherosklerose bezeichnet man Veränderungen der Arterienwand mit herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, welche eine lokale Entzündungsreaktion auslösen und somit die Ausbildung eines Atheroms fördern. Bei den oben beschriebenen atherosklerotischen Veränderungen mit Plaqueablagerungen kommt es zur Lumenverengung (Stenose) der Koronararterien. Zu klinischen Symptomen kommt es erst bei einer mindestens 50%-igen Stenosierung des Gefäßes auf Grund der Plaquebildung oder nach Entstehung eines koronaren Thrombus. Die klinischen Manifestationen der KHK sind Angina Pectoris, akutes Koronarsyndrom (Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris) sowie plötzlicher Herztod (Worthley et al. 2001).

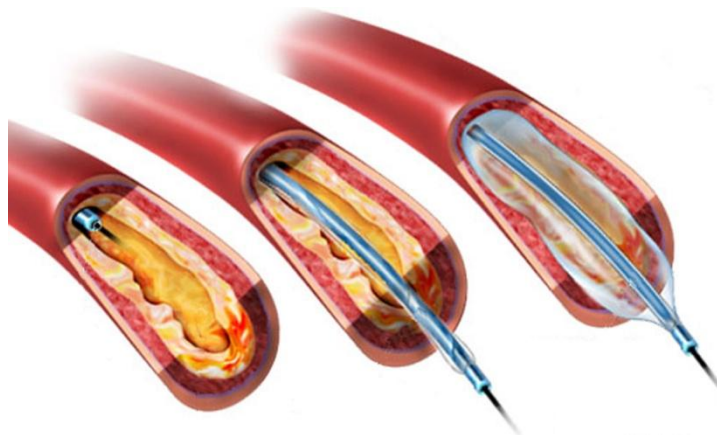
Die Therapie der KHK umfasst sowohl medikamentöse als auch interventionelle und operative Maßnahmen. Die medikamentöse Therapie basiert auf der symptomatischen Behandlung und dient der sekundären Prophylaxe der KHK, womit das Fortschreiten der Krankheit verlangsamt wird. Die heutige Standardtherapie der KHK umfasst Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor Blocker sowie Nitrate. Des Weiteren behandelt man die KHK mit Thrombozytenaggregationshemmern/Antikoagulantien und Statinen. Bei der fortgeschrittenen KHK wendet man die Methode der Revaskularisation an. Darunter fallen Bypass-Operationen und interventionelle Therapien der KHK. Die interventionelle Therapie der KHK umfasst die perkutane transluminale Koronarangioplastie mit oder ohne Stentimplantation.

## 1.2 Interventionelle Therapie der koronaren Herzkrankheit

### 1.2.1 Perkutane transluminale Koronarangioplastie

Die Entwicklung der interventionellen Kardiologie beginnt mit der ersten perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (engl. percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA), die in Zürich im Jahre 1977 zum ersten Mal von Andreas Grüntzig durchgeführt wurde (Gruntzig 1978). Mit dieser Methode werden stenosierte oder verschlossene Koronararterien im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung aufgedehnt. Über die Arteria femoralis oder Arteria radialis wird unter Röntgenkontrolle ein Führungskatheter in das Ostium der linken oder rechten Koronararterie eingeführt und die Koronararterien werden mittels Kontrastmittel dargestellt. Nachdem der Stenose- oder Verschlussort diagnostiziert ist, wird der Führungsdraht durch den Führungskatheter über die Stenose geschoben. Danach wird ein Ballonkatheter, an dessen distalem Ende sich ein Ballon befindet, durch den Führungsdraht eingeführt. Dieser Ballon wird im Bereich der Stenose mit mehrfachem atmosphärischen Druck expandiert. Dadurch werden die betreffenden arteriosklerotischen Plaques komprimiert und an die Gefäßwand gedrückt. In Folge dessen wird ein ungestörter Blutfluss wieder ermöglicht (Abbildung 1).

**Abbildung 1: Prinzip der PTCA**



Quelle: ([www.kardionet.com](http://www.kardionet.com))

Die PTCA ist durch zwei folgende wichtige Punkte limitiert:

Nach der Dilatation der Koronararterie mit einem Ballonkatheter kann es durch elastische Rückstellkräfte des aufgedehnten Gefäßes (sog. „akutes Recoil“) oder durch Gefäßwanddissektion innerhalb der ersten Stunden nach dem Eingriff zum akuten Gefäßverschluss kommen (Gruntzig et al. 1979), (Serruys et al. 1994), welcher eine notfallmäßige Revaskularisation zur Folge hat (Roubin et al. 1992).

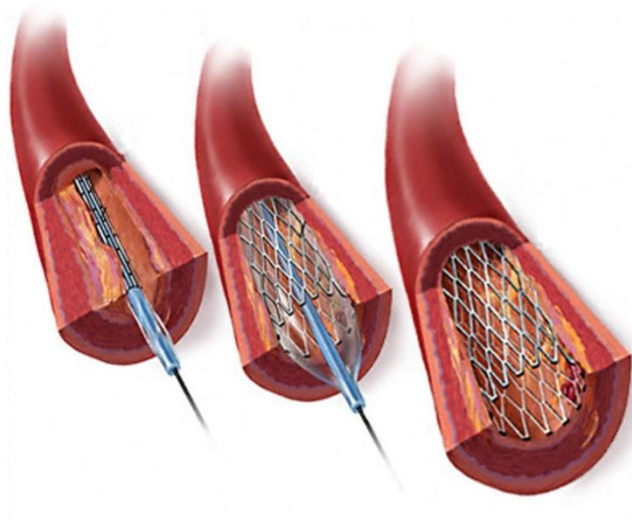
Der Heilungsprozess der Gefäßwand nach der PTCA stellt ein weiteres Problem innerhalb der nächsten sechs Monate dar. Dieser Prozess entspricht einer physiologischen Wundheilung, welche in mehreren Phasen abläuft (Forrester et al. 1991). Dabei kommt es durch eine lokale Entzündungsreaktion zur Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen mit anschließender Kollagenbildung, welches als konstriktives Remodelling der Gefäßwand bezeichnet wird. Dies führt zur Wiederverengung des dilatierten Gefäßabschnitts bei 30-60% der Patienten und erfordert eine erneute Intervention des Zielgefäßes (Holmes et al. 1984), (Serruys et al. 1994).

### **1.2.2 Bare-Metal-Stents**

Die mit der PTCA verbundenen Probleme führten zur Entwicklung von ersten unbeschichteten Gefäßendoprothesen (engl. bare metal stents, BMS), welche als Gerüst zur mechanischen Stabilisierung und Kompression von Dissektionsmembranen der gedehnten Gefäßwand und zur Reduktion der elastischen Rückstellkraft nach der PTCA dienen (de Feyter et al. 1994).

Im Jahre 1986 wurde durch Ulrich Sigwart der erste unbeschichtete, selbst-expandierende Stent in Menschen implantiert (Sigwart et al. 1987). Heute kommen überwiegend Stents zur Anwendung, die mit einem Ballon eingebracht und mit Druck entfaltet werden (Abbildung 2).

## Abbildung 2: Prinzip der Stentimplantation



Quelle: ([www.kardionet.com](http://www.kardionet.com))

Obwohl die BMS die akute elastische Rückstellkraft und das konstriktive Remodelling nach der PTCA verhindern und damit die mechanische Stabilisierung der Gefäßwand ermöglichen, kommt es bei der Gefäßheilung nach der Stentimplantation, bei welcher die Tunica media verletzt wird, ebenso zur Proliferation von glatten Muskelzellen sowie ihrer Migration aus der verletzten Media in die innerste Gefäßschicht, die Intima, wo sie um die liegenden Stentstreben die extrazelluläre Matrix bilden. Dies alles führt zu einer Verdickung der Intima (sog. Intimahyperplasie oder „Neointima“) und letztendlich zu einer Restenose, das heißt der Wiederverengung des vormals dilatierten Gefäßabschnitts. Die Symptome einer Restenose bei BMS treten zwischen 6 und 12 Monaten nach der Stentimplantation auf. Die Restenose äußert sich einerseits als stabile Angina pectoris und andererseits als akutes Koronarsyndrom, welches circa ein Drittel der Fälle darstellt (Chen et al. 2006).

Die ersten Studien, welche eine Verwendung von BMS an einer größeren Anzahl von Patienten bewerteten, sind die randomisierten BENESTENT- und STRESS-Studien, die eine 20-30%-ige Reduktion der klinischen und angiographischen Restenoseraten bei BMS gegenüber der PTCA zeigten (Serruys et al. 1994), (Fischman et al. 1994). Kastrati et al. zeigten, dass die Restenoseraten bei BMS zwischen 16% und bis sogar 59% variieren. Das höchste Risiko eines Rezidivs besteht bei Patienten mit Diabetes mellitus, bei Läsionen mit multiplen Stents und bei einem minimalen Lumendurchmesser nach der Stentimplantation unter 3mm (Kastrati et al. 1997).

### 1.2.3 Drug-Eluting-Stents

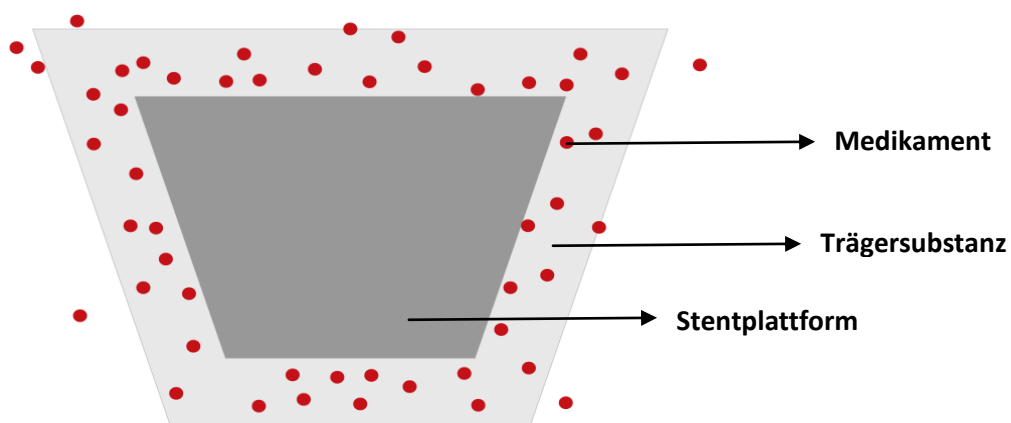
Medikamenten beschichtete Stents (engl.: drug eluting stents, DES) wurden entwickelt um lokal ein antiproliferatives Medikament abzugeben, welches die Neointimabildung nach einer BMS Implantation verhindert und sekundär zur Senkung der Restenoseraten führt.

#### 1.2.3.1 Aufbau der Drug-Eluting-Stents

Die meisten DES sind vom Prinzip her ähnlich aufgebaut und bestehen aus drei Komponenten (Abbildung 3):

1. die Stentplattform
2. das Medikament
3. die Trägersubstanz - zumeist Polymer

Abbildung 3: Design des Drug-Eluting-Stents



Quelle: (Eric J. Topol 2008)

1. Die Stentplattformen sind metallische Drahtgitterrohre, welche sich meistens aus Edelstahl, Kobalt-Chrom- oder Platin-Chrom-Legierungen zusammensetzen und zur Stabilisierung der Gefäßwand dienen.

Die Stentplattformen müssen mehrere wichtige Eigenschaften erfüllen. Dazu zählen eine ausreichend hohe Radialkraft, die eine hohe Stützkraft im Bereich der Stenose ermöglicht, eine möglichst hohe Flexibilität, um den Stent leichter bis zur Stenose einzuführen, Korrosionsbeständigkeit, sowie eine ausreichende Röntgendichte der verwendeten Metalle (Ormiston et al. 2000), (Stoeckel et al. 2002) (Ong and Serruys 2005).

2. Medikamente, welche die Neointimabildung hemmen, müssen einen antiproliferativen und migrationshemmenden Effekt auf glatte Muskelzellen haben. Dazu gehören die Rapamycin Derivate (das Sirolimus und seine Strukturanaloga Everolimus, Biolimus und Zotarolimus) sowie Paclitaxel. Sirolimus hemmt die T-Zellproliferation sowie Proliferation glatter Muskelzellen durch das spezifische Zielprotein („mammalian target of Rapamycin“, mTOR) (Tanner et al. 2000). Paclitaxel bindet an das Beta-Tubulin und stört den Abbau von Mikrotubuli und damit die Teilung und Migration von glatten Muskelzellen (Abal et al. 2003). Da diese Medikamente lipophil sind, benötigt man eine Trägersubstanz, die eine zu rasche Aufnahme in die Zellen verhindert und eine kontrollierte Medikamentenfreisetzung gewährleistet.

3. Die Trägersubstanz dient zur Beladung und zeit- und dosiskontrollierten Medikamentenfreisetzung. Die Trägersubstanzen müssen sterilisierbar sein sowie dehnbar im Rahmen der Stentimplantation, ohne sich vom Stent abzulösen. Des Weiteren sollten sie biologisch inert sein ohne inflammatorische und thrombogene Reaktionen an der Gefäßwand auszulösen (Ong and Serruys 2005). Zum aktuellen Zeitpunkt werden überwiegend Polymere bzw. Copolymere als Trägersubstanzen verwendet.

Die Polymere gehören zur Gruppe der heterogenen Makromoleküle, die aus gleichen oder gleichartigen Einheiten, den sogenannten Monomeren bestehen. Die Copolymere setzen sich aus zwei oder mehr verschiedenartigen Monomereinheiten zusammen. Man unterscheidet permanente Polymere, die im menschlichen Körper nicht abbaubar sind wie z.B. Polyethylen-Vinylacetat - PEVA und poly(n-butyl methacrylate) - PBMA, styrene-isobutylene-styrene- SIBS, Phosphorylcholine und Fluoropolymere sowie bioabbaubare Polymere, die nach der Medikamentenfreisetzung metabolisiert und aus dem Körper ausgeschieden werden. Dazu gehören Polymilchsäure (Poly-L-lactic acid, PLA) und das Copolymer aus Milchsäure und Glykolsäure (Poly-lactid-co-Glycolid, PLGA).

Auch andere Substanzen werden als Trägersubstanzen benutzt, wie z.B. Probuco, welches die Abgabe von Sirolimus verzögert. Probuco ist ein lipophiles Antioxidans, welches auch die

Neointimabildung vermindert und die Endothelialisierung fördert (Tardif et al. 2003), (Byrne et al. 2009).

Durch die Kombination der oben beschriebenen drei Komponenten ergibt sich eine Vielzahl verschiedener Stenttypen mit unterschiedlichen Eigenschaften.

### **1.2.3.2 Drug-Eluting-Stents der 1. Generation**

DES der 1. Generation sind Sirolimus-beschichtete Stents (engl.: sirolimus eluting stent, SES) – Cypher® (Cordis, Johnson & Johnson, Warren, New Jersey) und Paclitaxel-beschichtete Stents (engl.: paclitaxel eluting stent, PES) – Taxus™ (TAXUS Express, Boston Scientific, Natick, Massachusetts). Sie basieren auf der Plattform des Edelstahl-Stents (BMS) und sorgen mit einem dauerhaften Polymer für eine einheitliche Abgabe von Sirolimus oder Paclitaxel über einen Zeitraum von mindestens 30 bis 90 Tagen (Tabelle 1) (Klugherz et al. 2002), (Morice et al. 2002), (Kamath et al. 2006) Sie wurden zur klinischen Anwendung im Jahr 2002 zugelassen.

Mehrere Studien belegten die Überlegenheit der SES gegenüber BMS. Der Einsatz der SES ist mit einer deutlich reduzierten Restenoserate im Vergleich zu BMS verbunden (Pache et al. 2005). Die Daten der randomisierten, doppelblinden SIRIUS Studie zeigten eine Reduktion im kombinierten Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und Revaskularisation des Zielgefäßes ohne Auftreten einer späten Restenose oder einer späten Stentthrombose (Moses et al. 2003).

Die Revaskularisation des Zielgefäßes (engl.: target vessel revascularisation, TVR) wird als eine wiederholte durch Ischämie verursachte Koronarintervention oder Bypass-Operation des Zielgefäßes definiert. Das Zielgefäß ist eine von drei epikardialen Koronararterien oder der Aortokoronare-Bypass, der die Zielläsion enthält. Die Revaskularisation der Zielläsion (engl.: target lesion revascularisation, TLR) bezieht sich auf durch die Ischämie verursachte erneute Koronarintervention oder Bypassoperation der vormals intervenierten Läsion des Gefäßes.

Der Paclitaxel-beschichtete Stent wurde in einer Serie von TAXUS-Studien (TAXUS I-VI) evaluiert. Auch hier konnte man eine deutliche Überlegenheit gegenüber den BMS hinsichtlich der Reduktion der Restenoseraten und einen 60-70%-igen niedrigeren Bedarf der Revaskularisation der Zielläsion (engl. target lesion revascularisation, TLR) sowohl bei unkomplizierten als auch bei komplizierten

Läsionen feststellen (Grube et al. 2003), (Colombo et al. 2003), (Stone et al. 2004), (Stone et al. 2005), (Dawkins et al. 2005).

### **1.2.3.3 Defizite der Drug-Eluting-Stents der 1. Generation**

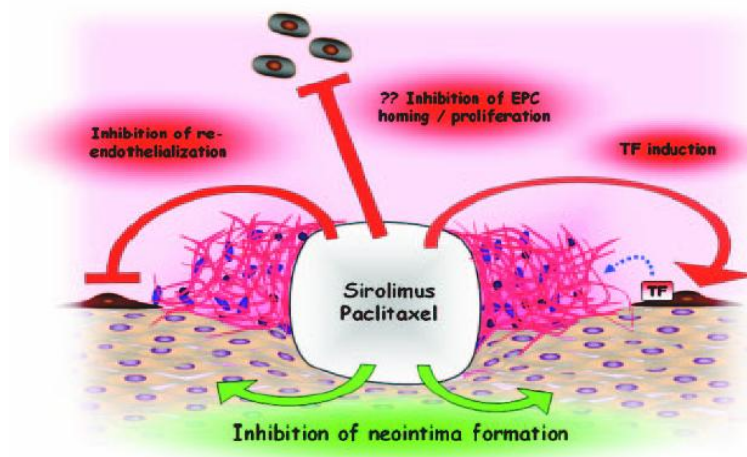
Obwohl sich die Sirolimus- und Paclitaxel-beschichteten Stents als sehr wirksam in der Reduktion der übermäßigen Neointimabildung und damit in der Verhinderung der In-Stent-Restenose erwiesen haben, verursachen sie dennoch durch das freigesetzte Medikament und das Polymer eine verzögerte und gestörte Gefäßheilung des gestenteten Segments.

Das freigesetzte Medikament hemmt wirkungsvoll die glatten Gefäßmuskelzellen, aber greift gleichzeitig die schützende, antithrombogene Endothelschicht an (Abbildung 4) (Wessely et al. 2007),(Luscher et al. 2007). Die negative Wirkung des Polymers ist durch die unspezifischen chronischen Entzündungsreaktionen und/oder in seltenen Fällen durch eine verzögerte Typ IV Überempfindlichkeitsreaktion der Gefäßwand gekennzeichnet. In Folge dessen kommt es zu einer verzögerten und unvollständigen Reendothelialisierung mit einem hohen Anteil der freiliegenden Stentstreben und Fibrinakkumulation um diese herum (Joner et al. 2006). Des Weiteren kann die chronische Gefäßwandentzündung mit einer Zerstörung der Media, Malapposition von Stentstreben und Aneurysmenbildung einhergehen (Virmani et al. 2004).

Die unphysiologische, nicht endothelialisierte Oberfläche des Stents sowie prolongierte Entzündung im Gefäß begünstigen eine Adhäsion von Thrombozyten und stellen bedeutende Faktoren bei der Entstehung einer späten und sehr späten Stentthrombose dar (Virmani et al. 2004), (Joner et al. 2006), (Finn et al. 2007).



**Abbildung 4: Wirkung der Drug-Eluting-Stents auf die Gefäßwand nach der Stentimplantation:**



Sirolimus und Paclitaxel hemmen die Neointima Bildung (grüne Pfeile), aber gleichzeitig verhindern sie die Reendothelialisierung und Proliferation der endothelialen Vorläuferzellen (endothelial progenitor cells (EPC) und sie induzieren den Tissue-Faktor (TF), was zu einer erhöhten Thrombogenität führt (rote Pfeile); (Luscher et al. 2007)

#### **1.2.3.4 Drug-Eluting-Stents der 2. Generation**

Die 2. Generation der DES wurde entwickelt, um die Sicherheit in der Verhinderung der Stentthromboseentstehung gegenüber der DES der 1. Generation zu erhöhen und die Effektivität in der Reduktion der Intimahyperplasie beizubehalten. Zur zweiten Generation der DES zählen unter anderem Zotarolimus-beschichtete Stents (ZES), Everolimus-beschichtete Stents (EES) und Biolimus-A9-beschichtete Stents. Diese wurden in Europa im Jahr 2006 zugelassen. Die ersten DES der 2. Generation sind ZES ENDEAVOR®-Resolute (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) und der EES Xience V® Stent (Abbott Vascular, Santa Clara, California).

Sie haben weitaus dünnere Stentstreben, die aus einer Kobalt-Chrom-Stentplattform hergestellt sind sowie eine dünnere, biokompatiblere oder bioabbaubare Polymerbeschichtung. Sie haben eine niedrigere Konzentration der antiproliferativen Medikamente und zeichnen sich durch eine verbesserte Freisetzungskinetik des Medikamentes aus (Tabelle 1) (Beijk and Piek 2007), (Kukreja et al. 2009).

**Tabelle 1: Charakteristika der DES der 1. und 2. Generation**

Stent	Medikament (Beladung) Freisetzungskinetik	Stentplattform Strebendicke	Polymer Polymerbeschichtungsdicke
Des der 1. Generation			
Cypher®	Sirolimus (150 µg) 80% in 30 Tagen	316L Edelstahl 140 µm	PEVA + PBMA 12.6 µm
Taxus™	Paclitaxel (110 µg) 10% in 30 Tagen	316L Edelstahl Express 132 µm Liberte 97 µm	SIBBS 17.8 µm
Endeavor®	Zotarolimus (180 µg) 94% in 10 Tagen	Kobalt-Chrom Driver 91 µm	Phosphorylcholine 4.8 µm
DES der 2. Generation			
Endeavor®-Resolute	Zotarolimus (180 µg) 85% in 60 Tagen	Kobalt-Chrom Driver 91 µm	Biolinx™-Polymer 5.6 µm
Xience V®	Everolimus (88 µg) 80% in 30 Tagen	Kobalt-Chrom Vision 81 µm	Fluoropolymer 7.8 µm

PEVA+PBMA = Polyethylen-Vinyl Acetat+Poly n-butyl methacrylat; SIBBS = Poly(stiren-b-isobutylen-b-styren)

## 1.3 Stentthrombose

Die koronare Stentthrombose (ST) ist ein thrombotischer Verschluss einer Koronararterie innerhalb eines implantierten Stents. Sie führt zu einer plötzlichen Durchblutungsstörung und stellt daher ein potenziell lebensbedrohliches Ereignis dar. Tritt sie auf, erleiden bis zu 90% der Betroffenen einen Myokardinfarkt und bis zu 40% sterben (Kimura et al. 2010), (Mauri et al. 2007), (Iakovou et al. 2005), (Ong et al. 2005).

Stentthrombosen traten bereits in der Ära der BMS auf. Die ersten kommerziellen BMS hatten eine ST-Rate von 24% und die meisten traten innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Stentimplantation auf (Serruys et al. 1991). Zur Prävention der ST wurden zuerst aggressive Antikoagulationstherapien mit Heparin oder Vitamin-K-Antagonisten in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) eingeführt, womit die ST-Rate auf 3.5% gesenkt wurde (Cohen et al. 1995). Im späteren Verlauf wurde die duale anti-thrombozytäre Therapie mit Aspirin und Thienopyridin (initial Ticlopidin, danach Clopidogrel beziehungsweise Prasugrel) eingesetzt, welches zu einer weiteren Senkung der ST-Rate unter 2% führte (Leon et al. 1998), (Bertrand et al. 2000). Mit der Einführung der DES blieb die ST-Rate ähnlich (Iakovou et al. 2005; Airolidi et al. 2007; de la Torre-Hernandez et al. 2008; van Werkum et al. 2009).

Die Dauer der dualen antithrombozytären Therapie ist unterschiedlich und richtet sich nach der Art des implantierten Stents und der klinischen Präsentation des Patienten. Sie beträgt einen Monat nach der Implantation eines BMS bei stabiler Angina Pectoris, 6 - 12 Monate nach der Implantation eines DES bei allen Patienten sowie 12 Monate bei akutem Koronarsyndrom, unabhängig vom implantierten Stentmodell (Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology. 2010).

### 1.3.1 Klinische Definitionen der Stentthrombose

Klinisch werden ST nach den ARC (Academic Research Council)-Kriterien standardisiert und eingeteilt (Cutlip et al. 2007).

Das Auftreten einer ST wird hierbei zeitlich differenziert:

1. Frühe ST (0 bis 30 Tage nach der Stentimplantation)

2. Späte ST (31 Tage bis zum einem Jahr nach der Stentimplantation)
3. Sehr späte ST (länger als 1 Jahr nach der Stentimplantation)

Außerdem werden die ST nach der Wahrscheinlichkeit eingeteilt:

1. Definitive ST (angiographischer oder autoptischer Nachweis von Thromben mit/ohne Verschluss im Stent, oder +/- 5 mm proximal oder distal vom Stent in Kombination mit klinischen, laborchemischen oder elektrokardiographischen Zeichen einer akuten Ischämie)
2. Wahrscheinliche ST (Nachweis eines Myokardinfarkts im Versorgungsbereich der gestenteten Koronararterie ohne Durchführung einer Koronarangiographie oder jeder ungeklärte Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Stentimplantation)
3. Mögliche ST (jeder ungeklärte Tod nach 30 Tagen nach der Stentimplantation)

**Abbildung 5: Frühe Stentthrombose im Ramus interventricularis anterior - RIVA (engl: Left anterior descending - LAD)**

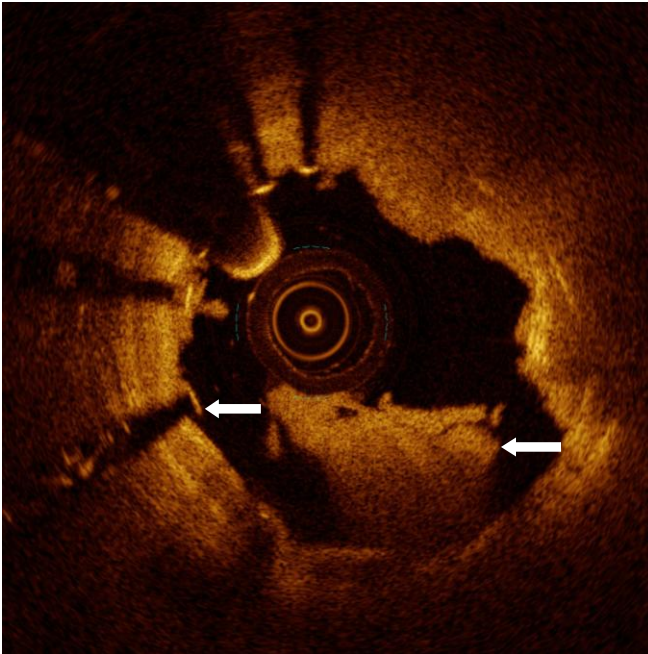


Herzkatheter Untersuchung bei einem 73-jährigen Patienten mit früher Stentthrombose (vier Tage nach der Stentimplantation)

Links: ein mit dem Thrombus vollständig verschlossener Stent ohne Blutfluss distal der LAD

Rechts: Blutfluss im Bereich der LAD nach der Wiedereröffnung des Stents

**Abbildung 6: Darstellung des Gefäßlumens nach der Wiederöffnung der LAD nach der frühen Stentthrombose**



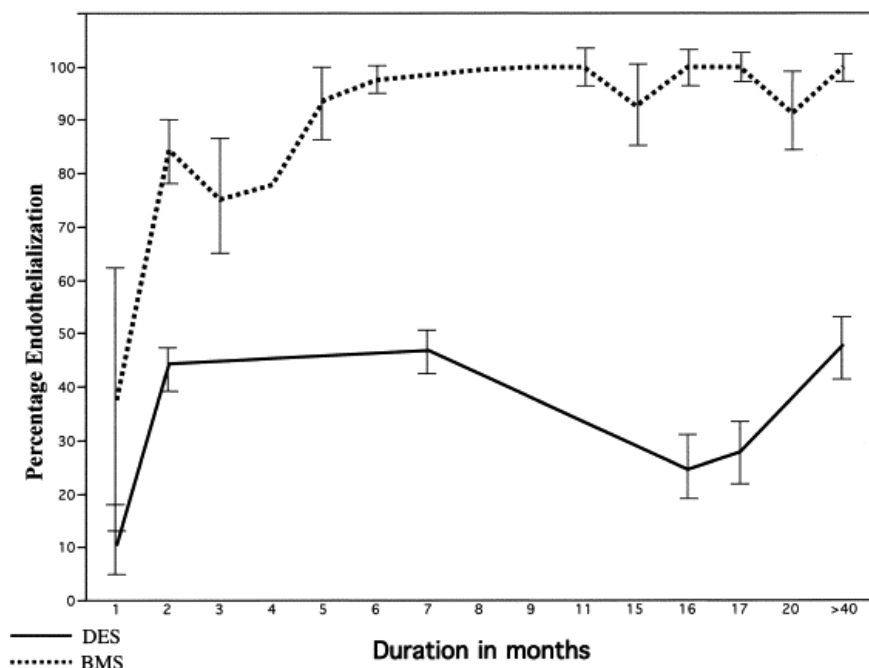
Optische Kohärenztomographie (engl.: optical coherence tomography, OCT) ist ein invasives bildgebendes Verfahren, das auf niedrigkohärentem Licht im nahen Infrarot-Bereich basiert. Sie ermöglicht die Darstellung der Gefäßwand und des Gefäßlumens mit einer Auflösung von 10-40 µm und mit einer Eindringtiefe von 1- 1.5 mm.

Mittels OCT wurden malapposierte und unbedeckte Stentstreben (linker Pfeil) und verbleibender Thrombus nach der Wiederöffnung des Gefäßes (rechter Pfeil) dargestellt.

### **1.3.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren der Stentthrombose**

Im Rahmen einer Ballondilatation und Stentimplantation tritt durch die mechanischen Kräfte, wie schon früher erwähnt, eine Verletzung des Endothels und der inneren Gefäßschicht auf. Es kommt zur Freilegung thrombogener Oberflächen und zur Freisetzung vom Tissue-Faktor (TF), welche im Kontakt mit zirkulierendem Blut durch Adhäsion von Thrombozyten und über die Aktivierung der plasmatischen Gerinnungskaskade zur Thrombenbildung führen. Die Auskleidung des Stents durch das Endothel spielt eine wichtige Rolle bei der Bildung einer antithrombogenen Oberfläche des Stents. Dieser Prozess wird Reendothelialisierung genannt. In einem Vergleich der Reendothelialisierung nach der Implantation der BMS und DES der 1. Generation wurde eine verzögerte arterielle Heilung mit geringerer Endothelialisierung bei DES der 1. Generation gegenüber der BMS bewiesen ( $55.8 \pm 26.5\%$  vs.  $89.8 \pm 20.9\%$ ,  $p = 0.001$ ). Die komplette Reendothelialisierung trat 6 Monate nach BMS Implantation auf. Dahingegen war die Reendothelialisierung nach der Implantation der DES der 1. Generation nach 40 Monaten unvollständig (Abbildung 7)(Joner et al. 2006).

**Abbildung 7: Vergleich der Reendothelialisierung zwischen DES und BMS**



Liniendiagramm Vergleich des Anteils der Endothelialisierung nach der DES und BMS Implantation als Funktion der Zeit: es wird eine permanent verminderte und unvollständige Reendothelialisierung bei DES im Vergleich zu BMS vermerkt (Joner et al. 2006)

Die meisten Stentthrombosen treten im Verlauf eines Heilungsprozesses nach der Ballondilatation und Stentimplantation auf. Die Entstehung der Stentthrombose ist multifaktoriell und wird durch prothrombotische Faktoren wie persistierendem verlangsamtetem koronarem Blutfluss, eine unvollständige oder nicht funktionelle Endothelschicht und aktivierte Thrombozyten begünstigt.

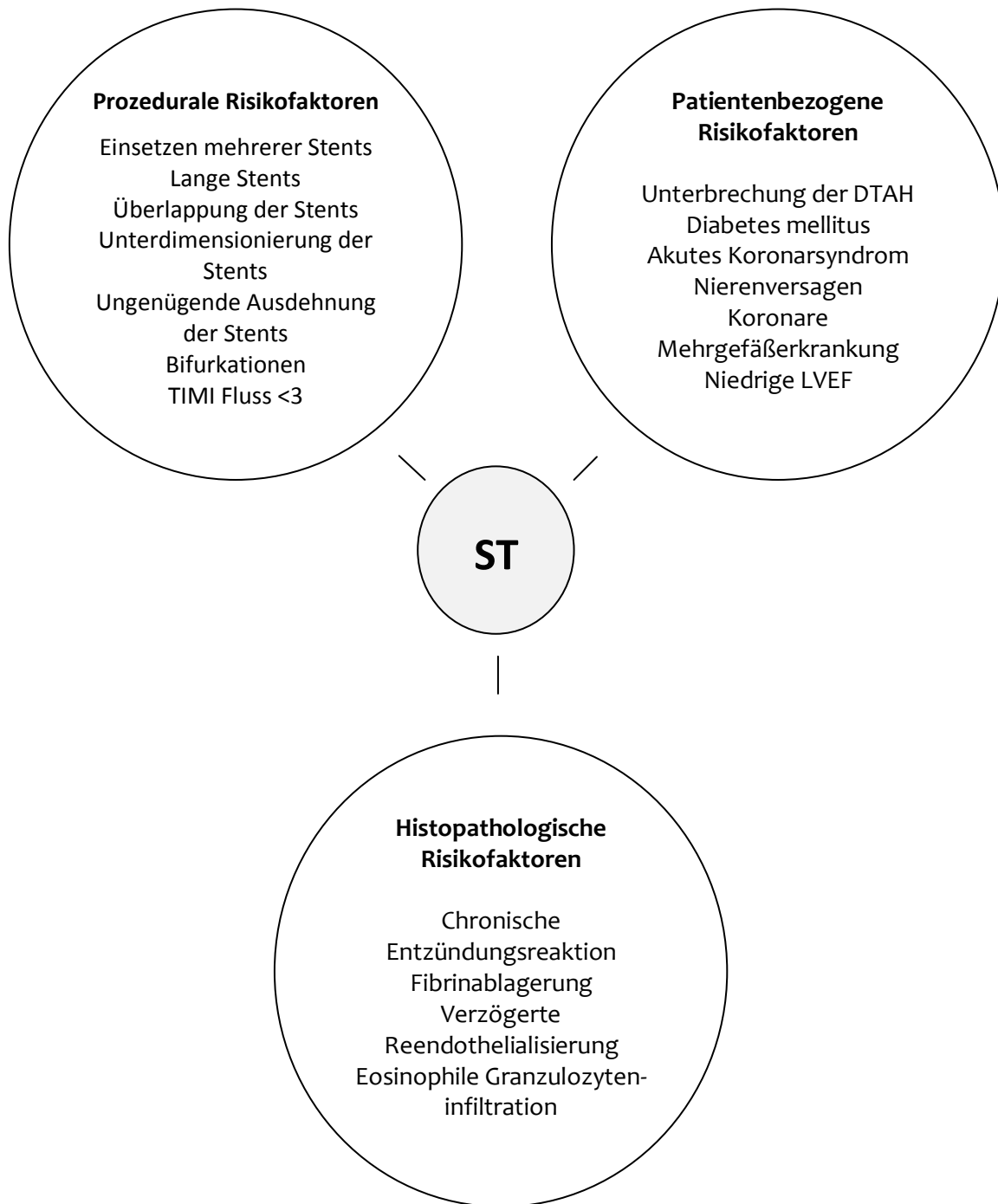
Die ST werden wie folgt unterteilt: frühe, späte und sehr späte ST (siehe Kapitel 1.3.1). Die Auslöser der ST sind gemäß dem zeitlichen Auftreten unterschiedlich und können sich grob in Prozedur-abhängige, Patienten-bezogene und histopathologische Risikofaktoren unterteilen (Siehe Abbildung 8), (Cutlip et al. 2001), (Luscher et al. 2007) (Daemen et al. 2007), (van Werkum et al. 2009), (de la Torre-Hernandez et al. 2008), (Iakovou et al. 2005), (Fujii et al. 2005).

Die frühen ST entstehen meistens im Vorliegen eines lokalen strukturellen Problems wie z.B. Dissektion, Hämatom oder distale Embolisation, welche einen verlangsamteten Blutfluss durch die behandelte Koronararterie verursachen. Die wichtigsten Prädiktoren der frühen ST sind schlechte prozedurale Ergebnisse, wie verbleibende Dissektionen und ungenügende Ausdehnung oder

Unterdimensionierung des implantierten Stents wie z.B. beim Vorhandensein von Kalzium-Plaques, unzureichende Thrombozytenaggregationshemmung und akutes Koronarsyndrom bei der Aufnahme der Patienten (Iakovou et al. 2005) (de la Torre-Hernandez et al. 2008), (van Werkum et al. 2009).

Die Risikofaktoren und Mechanismen der Entstehung der späten und sehr späten Stentthrombose unterscheiden sich von denen der frühen ST. Im Laufe der Zeit fallen die durch den Eingriff verursachten akuten Risikofaktoren und patientenbezogenen Faktoren weg. Im Mittelpunkt steht ein durch das Polymer und/oder Medikament ausgelöster lokaler chronischer Entzündungsprozess mit verspätetem Abheilen der Intima und verzögerter Re-Endothelialisierung, persistierenden Fibrinablagerungen und einen durch die chronische Entzündung verursachten Umbau der Arterienwand mit Ablösung des Stents und einer sogenannten sekundären Malapposition (Joner et al. 2006). Einen weiteren Faktor stellt die Neoatherosklerose dar, die sich als erneute Plaqueansammlung innerhalb der Neointima und oberhalb des Stents manifestiert (Kimura et al. 2010), (Nakazawa et al. 2011).

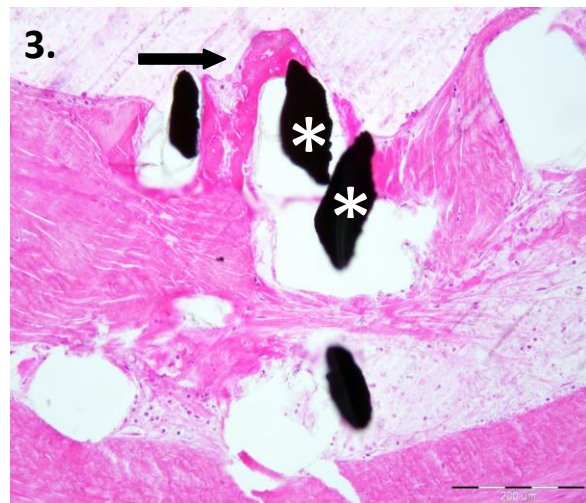
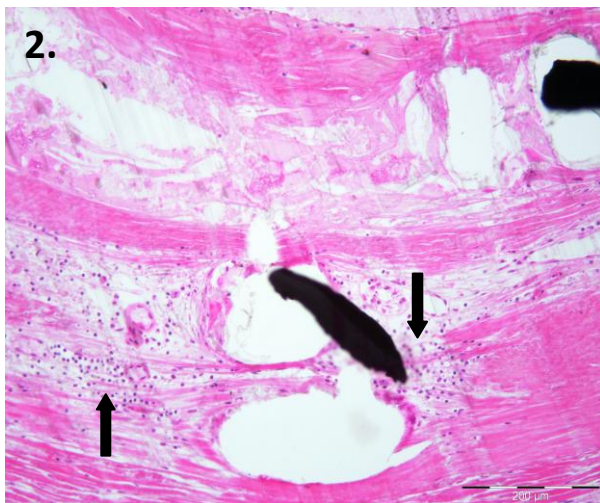
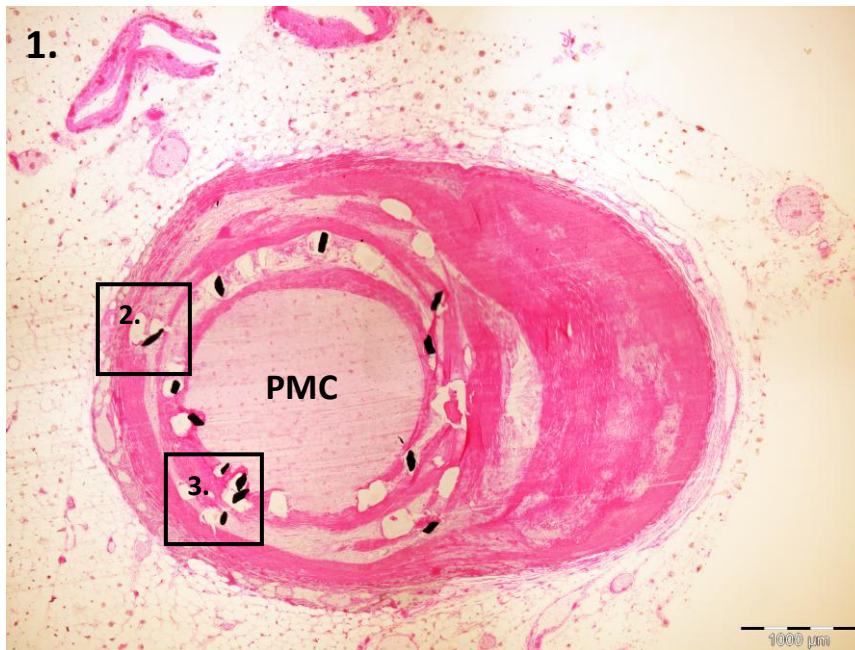
**Abbildung 8: Allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung einer Stentthrombose nach der Implantation der BMS oder DES**



(TIMI Fluss = Thrombolysis In Myocardial Infarction Fluss; DTAH = Duale Thrombozytenaggregationshemmung; LVEF = Linksventrikuläre Auswurffraktion)



Abbildung 9: Beispiel eines Autopsiefalls aus dem Deutschen Herzzentrum München



Im Januar 2009 kam es bei einer 67-jährigen Patientin zu einem Myokardinfarkt mit kardiogenem Schock infolge Stentthrombose mit anschließender Notfall-PTCA der LAD und RCA (nach mehrfachem Stenting 2003, 2004 und 2005) und Todesfolge.

1. Querschnitt durch die LAD (PMC = „Post mortem clot“)
2. Entzündungszellen um die Stentstreben (schwarze Pfeile)
3. Überlappende Stentstreben (\*) mit fehlender Endothelschicht und Fibrin Ablagerungen (schwarzer Pfeil)

### **1.3.3 Therapie der Stentthrombose**

Die Stentthrombose führt aufgrund des plötzlichen Koronargefäßverschlusses meist zu einem akuten Myokardinfarkt (Kimura et al. 2010), (Mauri et al. 2007), (Iakovou et al. 2005), (Ong et al. 2005). Die Therapie der ST besteht in erster Linie darin, das verschlossene Koronargefäß wieder zu öffnen. Die Behandlungsmaßnahme ist in den meisten Fällen eine Notfall-PTCA mit dem Einsatz des Aspirationskatheters. Danach erfolgt die Aspiration der Thromben und die Feststellung der möglichen prozeduralen Ursachen der Entstehung der ST, wie zum Beispiel verbleibende Dissektionen oder unzureichende Stententfaltung, welche mit einer eventuellen Stentimplantation behoben werden können.

## **2 Zielsetzung der Studie**

Die Stentthrombose ist die schwerste Komplikation nach koronarer Stentimplantation. Bislang konnte die Inzidenz der Stentthrombose in Register und randomisierten Studien nicht genau bestimmt werden. Obwohl die Mechanismen und Risikofaktoren der Stenthrombosen in den vorangehenden Studien belegt wurden, sind sie durch eine niedrige Patientenzahl und eine begrenzte Anzahl von Fällen limitiert. Darüberhinaus wurden alle drei Stentgenerationen (BMS, DES der 1. Generation und DES der 2. Generation) in keinen direkten Vergleich gesetzt.

Ziel dieser Studie war es, die Rate an angiographisch gesicherten Stentthrombosen nach den ARC Kriterien (Cutlip et al. 2007) in einem großen Patientenkollektiv mit geringen Ausschlusskriterien, welche die tägliche klinische Praxis repräsentieren, mit einem Follow-up von bis zu drei Jahren zu evaluieren sowie das relative Risiko zwischen Bare-Metal-Stents, Drug-Eluting-Stents der 1. und 2. Generation zu vergleichen. Des Weiteren wurden die unabhängigen Prädiktoren, die die Stentthrombose begünstigen, identifiziert, um zur Entwicklung des Risikostratifizierungsmodells beizutragen und damit die Prognose bei Patienten mit implantierten Stents zu verbessern.

## **3 Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Die vorliegende Studie ist Teil des Registers der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen am Deutschen Herzzentrum München und der I. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München mit allen Patienten, die an koronarer Herzerkrankung litten und zwischen Januar 1998 und Dezember 2011 einer Koronarintervention unterzogen wurden. Nur die Patienten, die eine Stentimplantation erhielten, wurden in diese statistische Analyse aufgenommen.

### **3.2 Patientenkollektiv**

Das Register umfasst 18 334 Patienten mit 28 739 Läsionen, die im Zeitraum zwischen Januar 1998 und Dezember 2011 im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention eine Stentimplantation erhielten. Die klinischen, angiographischen und prozeduralen Charakteristika dieser Patienten wurden in der vorliegenden Analyse betrachtet. Patienten mit chronischer Nierenersatztherapie, früherer Herztransplantation sowie Patienten mit einer Stentthrombose als Indikation für eine perkutane Koronarintervention wurden ausgeschlossen.

### **3.3 Koronare Stentimplantation und begleitende Therapie**

Zwischen Januar 1998 und August 2002 erhielten die Patienten einen reinen Metallstent (BMS).

Danach wurden vorwiegend die DES der ersten Generation implantiert. Die implantierten DES der ersten Generation waren Sirolimus-freisetzende Polymer-Stents (Cypher®-Cordis/Johnson & Johnson, Warren, NJ, USA) und Sirolimus-freisetzende polymerfreie Stents (Yukon - Translumina GmbH, Hechingen, Germany); Paclitaxel-freisetzende Polymer-Stents (Taxus™ - Boston Scientific, Natick, MA, USA) und Zotarolimus-freisetzende Phosphorylcholine-Polymer-Stents (Endeavor® - Medtronic Inc, Santa Rosa, DA, USA).

DES der zweiten Generation wurden seit Januar 2006 implantiert und umfassten Everolimus-freisetzende Polymer-Stents (Xience-V® - Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA), Zotarolimus-

freisetzende BioLynx™-Polymer-Stents (Endeavor® - Resolute, Medtronic Cardiovascular Inc, Santa Rosa, CA, USA), Biolimus A9™-freisetzende biologisch abbaubare Polymer-Stents (Nobori® - Terumo Corporation, Tokyo, Japan), Sirolimus-freisetzende Stents ohne Polymerbeschichtung (Yukon-Translumina GmbH, Hechingen, Germany) und Sirolimus- und Probucol-freisetzende Stents ohne Polymerbeschichtung (Yukon - Translumina GmbH, Hechingen, Germany).

Der Einsatz der BMS und DES erfolgte vorwiegend im Rahmen von randomisierten Studien. Alle Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an den Studien ab. Im Fall von multiplen Läsionen wurde stets der gleiche Stenttyp verwendet.

An allen Patienten wurde die Stentimplantationstechnik (Herzkatheteruntersuchung, Ballonangioplastie und Stentimplantation) nach den geltenden Leitlinien angewandt.

Vor oder während der Intervention wurde allen Patienten eine Clopidogrel „loading“ Dosis von 600 mg oral sowie ASS (160 - 325 mg, oral oder 500 mg i.v.) verabreicht. Es erfolgte die periinterventionelle intravenöse Gabe von unfraktioniertem Heparin. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder bekannter Heparinunverträglichkeit erfolgte die periinterventionelle intravenöse Gabe von Bivalirudin.

### **3.4 Klinische Überwachung und Therapie nach der Stentimplantation**

Nach der Intervention wurden die Patienten mindestens 48 Stunden stationär behandelt. Zur Bestimmung der kardialen Marker (CK, CK-MB und Troponin T oder I) im Serum erfolgte alle acht Stunden innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Intervention und ab dem zweiten Tag bis zur Entlassung einmal täglich eine Blutabnahme. Ein Elektrokardiogramm wurde unmittelbar nach der Intervention und einmal täglich bis zur Entlassung aufgezeichnet.

Die Empfehlung für die duale antithrombozytäre Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS 100 mg pro Tag) und Thienopyridinen, wie z.B. Ticlopidine (500 mg pro Tag), Clopidogrel (75 mg pro Tag) oder Prasugrel (10 mg pro Tag) erfolgte nach den jeweils geltenden Richtlinien (Cardiology 2010).

Allen Patienten wurde nach Bedarf und dem Standard entsprechend eine sekundär prophylaktische Therapie der koronaren Herzkrankheit (z.B. Statine, Betablocker, ACE-Hemmer usw.) verordnet.

### **3.5 Datenerhebung**

Die im Vorfeld definierten Stammdaten, klinische und angiographische Variablen, prozedurale Charakteristika und wichtigen Endpunkte wurden gesammelt. Der aufnehmende Arzt beurteilte und klassifizierte Risikofaktoren und Begleiterkrankungen bei jedem Patienten.

Spezialisiertes Studien-Personal des ISAResearch Centers (München, Deutschland) erfasste die relevanten Daten, die bei der Aufnahme der Patienten, während des Krankenhausaufenthalts und zum Zeitpunkt des Follow-up erhoben wurden.

Alle interventionellen und im Follow-up erfassten Kontrollangiogramme wurden ebenfalls dem ISAResearch Center zur Bewertung zugesandt. Die quantitative Koronaranalyse (QCA) nahmen die Mitarbeiter des QCA-Labors (ISAResearch Center, München, Deutschland) vor. Alle Informationen wurden in eine auf Microsoft Access basierende Datenbank eingegeben.

Die klinischen Follow-ups wurden nach 30 Tagen, ein, zwei und drei Jahren durchgeführt. Die Kontaktaufnahme zu den Patienten verlief über das Büro für die Patientennachsorge und Datenmanagement des Deutschen Herzzentrums München. Die Erhebung umfasste folgende Daten: Gesundheitszustand mit Schwerpunkt auf kardiale Symptome: pektanginöse Beschwerden und Dyspnoe, Myokardinfarkt, Stentthrombose und Tod.

### 3.6 Definitionen

Die Koronarperfusion wurde gemäß der internationalen TIMI-(Thrombolysis-In-Myocardial-Infarction) Klassifikation beurteilt. Anhand von Kontrastmittelinjektionen erfolgte die Beurteilung des anterograden Durchflusses distal des Verschlusses. Die Einteilung ist in der folgenden Tabelle dargestellt. (Chesebro et al. 1987).

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

Grad	Flussverhalten	Beschreibung
0	Keine Perfusion	Kein anterograder Fluss distal des Verschlusses
1	Penetration ohne Perfusion	Kontrastmittel lässt sich distal der Stenose darstellen, füllt jedoch nicht das gesamte Gebiet des Gefäßes aus
2	Partielle Perfusion	Kontrastmittel füllt das gesamte Gefäß distal der Stenose aus, An- und Abstrom sind jedoch verzögert
3	Komplette Perfusion	Anterograder Fluss ist distal der Stenose genau so schnell wie proximal der Stenose

Die erfolgreiche Stentimplantation ist als verbleibende Stenose von weniger als 30% nach der perkutanen Koronarintervention mit TIMI-Flow Grad 3 definiert.

Die angiographische Beurteilung der Stentthrombose erfolgte durch den Nachweis des Thrombus im Stentbereich (oder 5mm distal oder proximal des Stents) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Der okklusive Thrombus wurde als Füllungsdefekt des Kontrastmittels in mehrfachen Projektionen ohne Nachweis von Verkalkungen mit TIMI-Flow-Grad 0 oder 1 definiert.

Das akute Koronarsyndrom wurde als akute myokardiale Ischämie aufgrund klinischer Symptome, EKG Veränderungen und dem Anstieg der kardialen Biomarker definiert und umfasst den akuten ST-Hebungsmyokardinfarkt (STEMI), den Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt (NSTEMI) und instabile Angina pectoris.

Die zugrundeliegenden Stenosen wurden nach den Kriterien des American College of Cardiology und der American Heart Association (ACC-/AHA-Klassifikation) kategorisiert (Tabelle 3) (Ryan et al. 1993), (Akhtar et al. 1994).

**Tabelle 3: Stenosegradierung modifiziert nach ACC-/AHA-Klassifikation**

Stenose-Typ	Erfolgsrate / Risiko PTCA	Beschaffenheit der Stenose
Typ A	Hohe Erfolgsrate (>85%) / geringeres Risiko	kurz (<10 mm) glatt konturiert wenig anguliert (<45°) wenig oder keine Kalkablagerungen
Typ B  (Typ B1 – bei Vorliegen von einem Kriterium;  Typ B2 – bei Vorliegen von mehr als einem Kriterium)	Mittlere Erfolgsrate (60 - 85%) / mittleres Risiko	tubulär (10-20 mm) irregulär konturiert moderat anguliert (>45°, <90°) mittlere bis hochgradige Kalkablagerungen Ostium-, Bifurkationsstenose Sichtbarer Thrombus
Typ C	Geringe Erfolgsrate (<60%) / hohes Risiko	diffus (>2cm) stark anguliert(>90°) totaler Verschluss (>3 Monate) Einbeziehung eines großen Seitastes degenerativ veränderter koronarer Bypass

Der chronische Verschluss wurde als 100 %-ige Stenose ohne anterograden Fluss (TIMI-flow Grad 0) definiert, die mindestens seit drei Monaten besteht.

Die Mehrgefäßerkrankung wurde als angiographische Stenose >50% in zwei oder mehr epikardialen Arterien gekennzeichnet.

Der kardiogene Schock wurde definiert als mindestens 30 Minuten andauernder systolischer Blutdruck unter 90 mmHg oder als Blutdruck, der mit Hilfe unterstützender medizinischer Maßnahmen über 90 mmHg aufrechterhalten wird.

In-Stent-Restenose wird als angiographisch festgestellte Lumeneinengung von 50% oder mehr im Bereich des vormaligen implantierten Stents definiert.

### **3.7 Studienendpunkte**

Der primäre Endpunkt war die angiographisch gesicherte Stentthrombose im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms im Zeitraum bis zu 3 Jahren nach Stentimplantation.

Sekundärer Endpunkt war die sehr späte angiographisch gesicherte Stentthrombose, die frühestens 361 Tage oder später nach der Stentimplantation auftrat.

### **3.8 Statistische Auswertung**

Die kategorialen Daten sind als absolute Zahl und als Prozentangabe (%) angegeben. Die kontinuierlichen Daten wurden als Median und Interquartilbereich (25., 75. Perzentile) oder als Mittelwert mit Standardabweichung festgesetzt.

Die Datenverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov Test geprüft.

Die Unterschiede in den Patientengruppen, bei denen mehrere Läsionen interveniert wurden, wurden mit Hilfe eines „linear mixed regression models“ analysiert, um für intraindividuelle Abhängigkeit mehrfacher Messungen zu adjustieren.

Die Inzidenz der Stentthrombose wurde auf Läsionsebene und auf zwei verschiedene Weisen berechnet:

1. Bei den insgesamt aufgetretenen Stentthrombosen im Zeitraum von 3 Jahren wurde die kumulative Inzidenz mit der Kaplan-Meier Methode errechnet. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Logrank Test evaluiert.
2. Die Inzidenzraten bei der sehr späten Stentthrombose wurden als Zahl der Patientenjahren unter Beobachtung definiert und als Anzahl der Fälle / 1000 Patientenjahren ausgedrückt.



Im Gegensatz zu den Prozentangaben berücksichtigen die Inzidenzraten die Unterschiede in der Follow-up Dauer zwischen den Stentgenerationen.

Mit der multivariaten Regressionsanalyse wurden Prädiktoren der Stentthrombose untersucht. Alle klinischen, angiographischen und prozeduralen Charakteristika mit einem P-Wert  $<0.05$  in der univariaten Analyse wurden in das Modell aufgenommen.

Die angepassten Odds Ratios (OR) mit dem Konfidenzintervall von 95% ergaben sich aus verallgemeinerten Schätzungsgleichungen und wurden für die zusammenfassende Statistik verwendet.

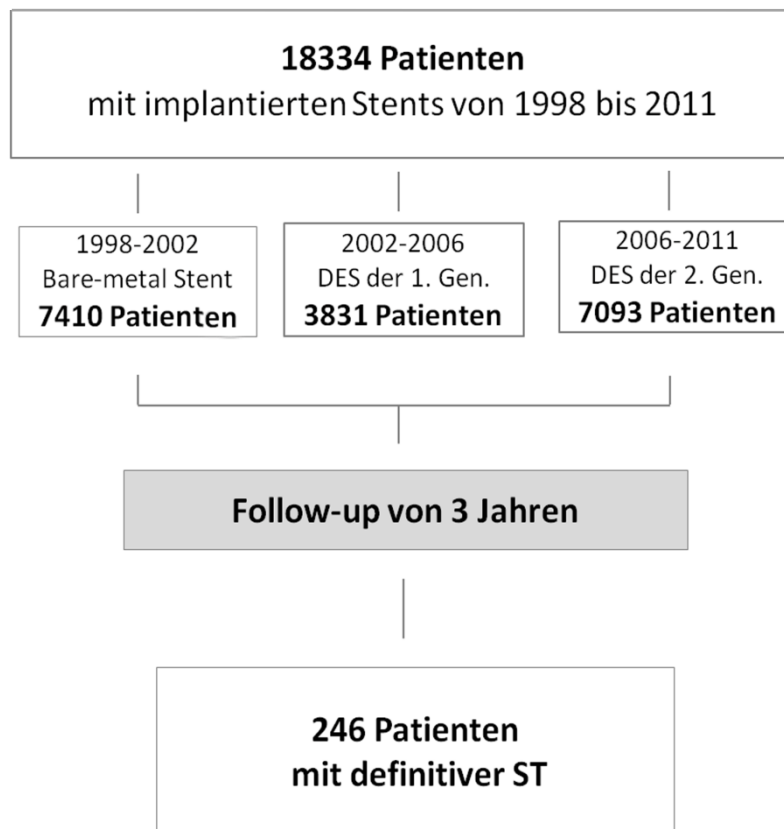
Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Verwendung des Statistik-Softwarepakets R Version 2.15.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). „The R Paket gee“ wurde in der multivariaten Analyse verwendet.

## **4 Ergebnisse**

Bei der vorliegenden Studie wurden die Inzidenzraten der definitiven Stentthrombose zwischen drei verschiedenen Stentgenerationen (BMS, DES der 1. Generation und DES der 2. Generation) beurteilt.

Im Zeitraum von 13 Jahren erhielten 18 334 Patienten mit 28 739 Läsionen folgende Stents: bei 7 410 Patienten (40.4%) wurden in 10 708 Läsionen Bare-metal Stents eingesetzt; 3 831 Patienten (20.9%) erhielten DES der 1. Generation in 5 872 Läsionen und 7 093 Patienten (38.7%) erhielten DES der 2. Generation in 12 159 Läsionen.

**Abbildung 10: Studiendiagramm**



Von insgesamt 18 334 Patienten trat bei 246 Patienten (1.3%) mit 292 Läsionen die definitive Stentthrombose innerhalb von drei Jahren nach der Stentimplantation auf.

#### **4.1 Klinische, prozedurale und Läsionscharakteristika der Patienten**

Klinische Charakteristika der Patienten mit und ohne aufgetretene Stentthrombose sind in der Tabelle 4 aufgelistet. Daraus kann man ersehen, dass sich die Patienten deutlich in ihren klinischen Eigenschaften unterscheiden. In der Patientengruppe mit einer Stentthrombose traten kardiale Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, vorausgegangener Myokardinfarkt, Mehrgefäßerkrankung, eine niedrigere linksventrikuläre Auswurffraktion, akutes Koronarsyndrom (bei der Aufnahme des Patienten) sowie Rauchen häufiger auf als bei Patienten, die keine ST hatten.

**Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Patienten**

	<b>Stentthrombose (n=246)</b>	<b>Keine Stentthrombose (n=18 088)</b>	<b>P-Wert</b>
Alter in Jahren	65.9 ± 12.0	66.9 ± 11.4	0.25
Frauen, n (%)	57 (23.2)	4 678 (25.9)	0.39
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	27.0 ± 4.4	27.2 ± 4.3	0.55
Diabetes mellitus, n (%)	96 (39.0)	4 664 (25.8)	< 0.001
Insulinpflichtig DM, n (%)	35 (14.2)	1 466 (8.1)	0.001
Arterielle Hypertonie, n (%)	132 (53.7)	11 609 (64.2)	0.001
Hypercholesterinämie, n (%)	153 (62.2)	10 986 (60.7)	0.69
Raucher, n (%)	67 (27.2)	3 794 (21.0)	0.02
Z.n. Myokardinfarkt, n (%)	100 (40.7)	4 326 (23.9)	< 0.001
Z.n. Bypass-Operation, n (%)	28 (11.4)	2 102 (11.6)	> 0.99
Mehrfäßkrankung, n (%)	210 (85.4)	13 634 (75.4)	< 0.001
Kardiogener Schock bei Aufnahme, n (%)	17 (6.9)	811 (4.5)	0.09
ST-Hebungs-Myokardinfarkt, n (%)	70 (28.5)	3 846 (21.3)	0.008
Akutes Koronarsyndrom, n (%)	134 (54.5)	8 611 (47.6)	0.03
Linksventrikuläre Auswurfraction, %	48.9 ± 13.6	52.8 ± 13.2	< 0.001

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

Aus der nachfolgenden Tabelle 5 lassen sich weitere Charakteristika der Läsionen und prozeduralen Daten ansehen.

**Tabelle 5: Läsionscharakteristika und prozedurale Daten**

	Stentthrombose (n =292 Läsionen )	Keine Stentthrombose (n=28 447 Läsionen)	P-Wert
Läsionslokalisation			< 0.001
LAD, n (%)	145 (49.7)	12 195 (42.9)	
LCX, n (%)	53 (18.2)	6 421 (22.6)	
RCA, n (%)	70 (24.0)	7 941 (27.9)	
LM, n (%)	8 (2.7)	1 187 (4.2)	
Aortokoronarer Venenbypass, n (%)	16 (5.5)	696 (2.4)	
Komplexe Läsionen (B2/C), n (%)	250 (85.6)	22 312 (78.4)	0.002
Chronischer Verschluss, n (%)	12 (4.1)	1 358 (4.8)	0.48
In-Stent Restenose, n (%)	44 (4.6)	909 (3.2)	< 0.001
Stenttyp			< 0.001*
Bare-metal Stent, n (%)	118 (40.4)	10 590 (37.2)	
Drug-eluting stent, n (%)	174 (59.6)	17 857 (62.8)	
DES der 1. Generation	92 (31.5)	5 780 (20.3)	
DES der 2. Generation	82 (28.1)	12 077 (42.5)	
Gestentete Segmentlänge, mm	27.3 ± 15.2	24.8 ± 15.2	0.001
QCA Parameter			
Läsionslänge, mm	16.2 ± 10.9	15.2 ± 9.1	0.06
Gefäßgröße, mm	2.81 ± 0.55	2.88 ± 0.57	0.03
Minimaler Lumendurchmesser, mm			
Vor der Intervention	0.83 ± 0.56	0.92 ± 0.56	0.03
Nach der Intervention	2.52 ± 0.60	2.70 ± 0.55	< 0.001

	Stentthrombose (n =292 Läsionen )	Keine Stentthrombose (n=28 447 Läsionen)	P-Wert
Stenosier Prozensatz, %			
Vor der Intervention	69.8 ± 19.6	68.1 ± 17.9	0.22
Nach der Intervention	13.1 ± 13.5	10.0 ± 9.3	< 0.001
Maximaler Ballonquerschnitt, mm	3.12 ± 0.59	3.21 ± 0.57	0.007
Ballon/Gefäß Ratio	1.12 ± 0.11	1.12 ± 0.12	0.88
Maximaler Ballondruck, atm	14.1 ± 3.13	14.5 ± 3.10	0.01

(\*Vergleich zwischen BMS und DES der 1. Generation)

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

## 4.2 Inzidenz und Prädiktoren der allgemeinen Stentthrombose

Im Zeitraum von drei Jahren trat die definitive ST in 118 Läsionen (1.5%) bei Bare-metal Stents, 92 Läsionen (2.2%) bei DES der 1. Generation und 82 Läsionen (1.0%) bei DES der 2. Generation auf.

Mit der für die Kovariaten angepassten multivariaten Regressionsanalyse wurde das angepasste Odds Ratio für die definitive ST im Vergleich zu den BMS beurteilt. Das angepasste Odds Ratio für die definitive ST bei DES der 1. Generation im Vergleich zu den BMS betrug 2.05 (95% CI: 1.47 - 2.86),  $p < 0.001$  und bei DES der 2. Generation im Vergleich zu den BMS 0.82 (95% CI: 0.56 - 1.19),  $p = 0.30$  (Abbildung 11).

**Abbildung 11: Kumulative Inzidenz der Stentthrombose bei BMS, G1 DES und G2 DES im Zeitraum von drei Jahren nach der Stentimplantation**

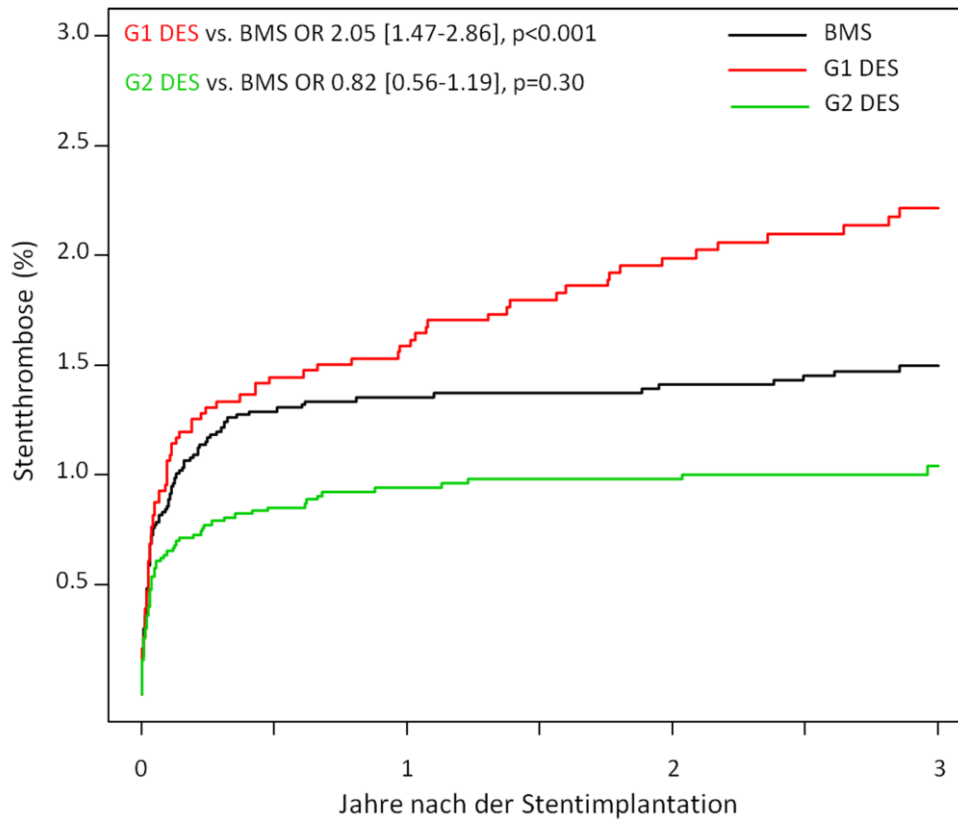
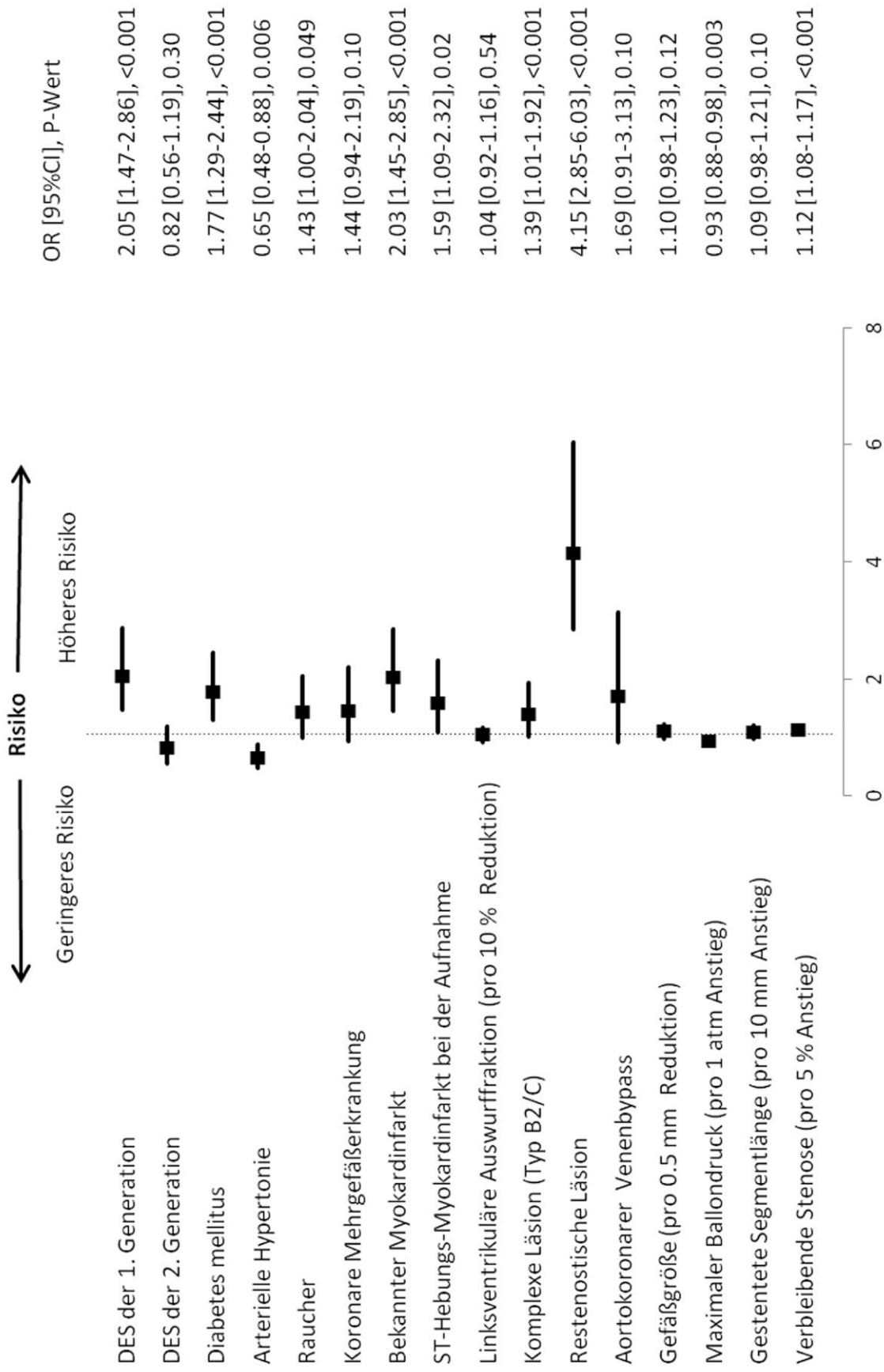


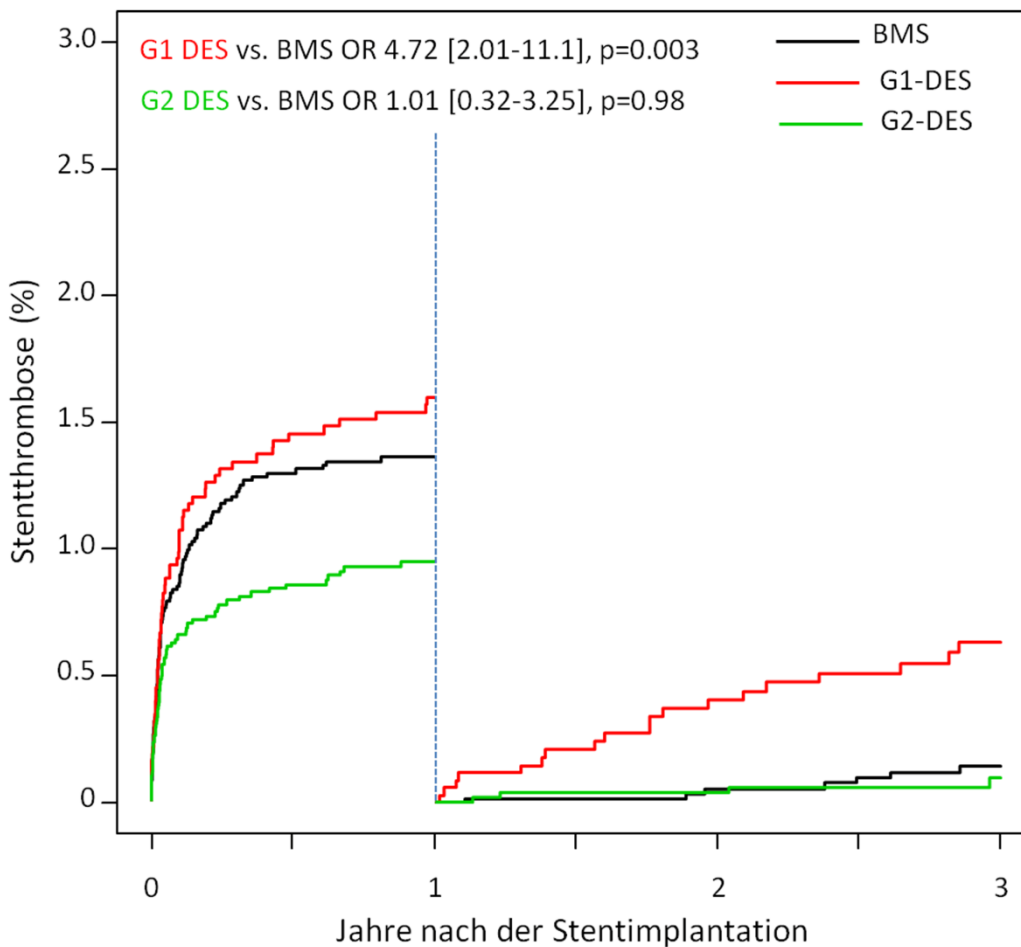
Abbildung 12: Prädiktoren der Stentthrombose im Zeitraum von 3 Jahren



### 4.3 Inzidenz und Prädiktoren der sehr späten Stentthrombose

Mit der Hilfe einer "Landmark" Analyse wurde das Risiko für die sehr späte definitive Stentthrombose innerhalb der Gruppen zwischen dem ersten und dritten Jahr nach der Stentimplantation errechnet. Die Inzidenzrate der sehr späten Stentthrombose betrug 0.5/1000 Patientenjahre bei Bare-Metal-Stents, 3.3/1000 Patientenjahre bei DES der 1. Generation und 0.4/1000 Patientenjahre bei DES der 2. Generation. Das angepasste Odds Ratio für die definitive sehr späte ST bei DES der 1. Generation im Vergleich zu den BMS betrug 4.72 (95% CI: 2.01 - 11.1),  $p < 0.001$  und bei DES der 2. Generation im Vergleich zu den BMS 1.01 (95% CI: 0.32 - 3.25),  $p = 0.98$  (Abbildung 13).

Abbildung 13: Inzidenz der sehr späten ST bei BMS, G1-DES und G2-DES: „Landmark“ Analyse

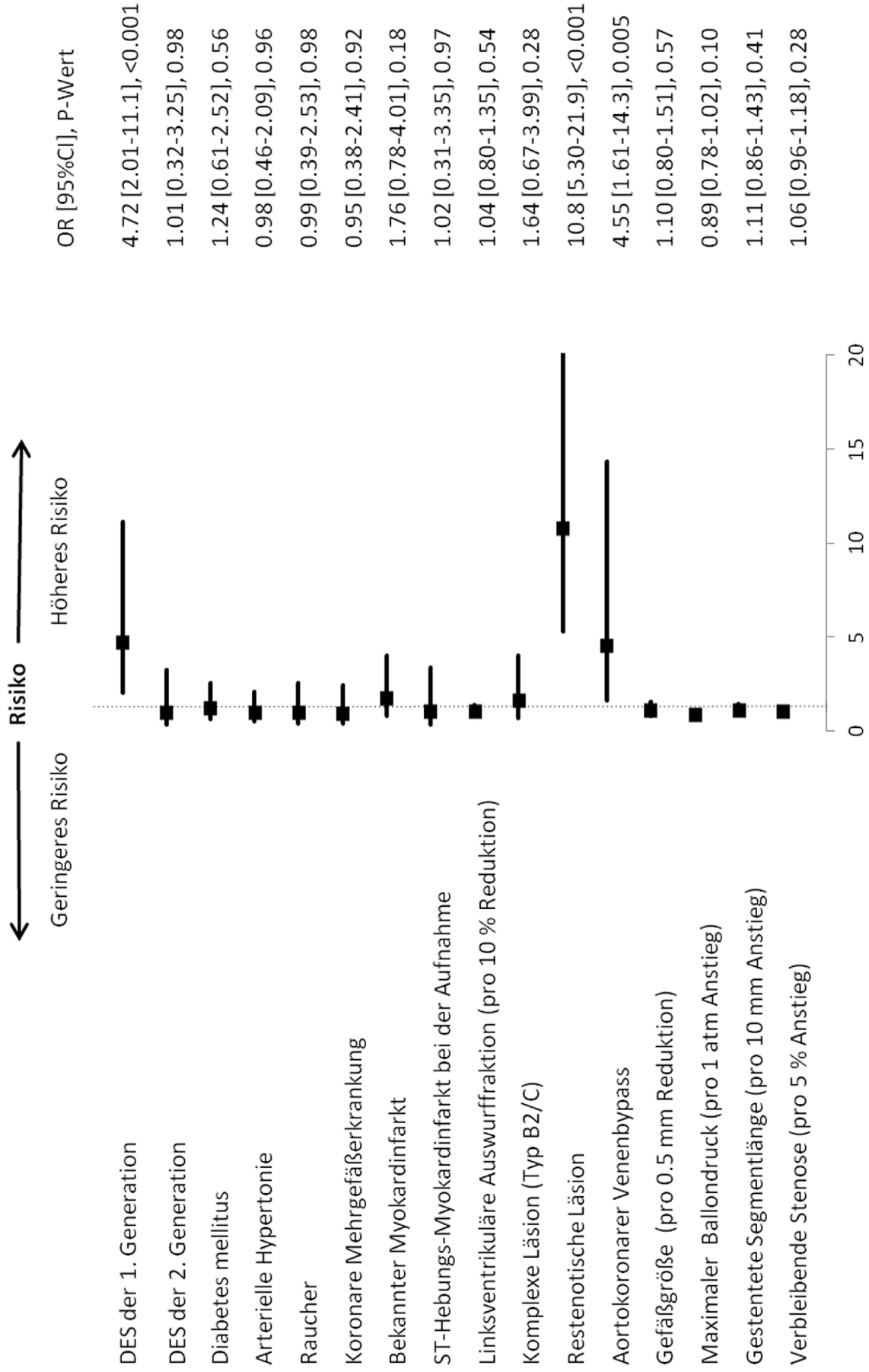




Die multivariate Analyse ergab ein deutlich erhöhtes Risiko der sehr späten ST bei DES der 1. Generation im Vergleich zu BMS (angepasstes OR von 4.72 (95% CI: 2.01 - 11.01),  $p < 0.001$ ). Demgegenüber entsprach das Risiko der sehr späten ST bei DES der 2. Generation dem Risiko der BMS (angepasstes OR von 1.01 (95% CI: 0.32 - 3.25),  $P = 0.98$ ).

Die unabhängigen Prädiktoren, die mit dem erhöhten Risiko der sehr späten ST verbunden sind, sind Stentimplantationen bei der In-Stent-Restenosen und aortokoronaren Venenbypässen (Abbildung 14).

**Abbildung 14: Prädiktoren der sehr späten Stentthrombose**



## 5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die Gesamtrate der definitiven Stentthrombose, die kumulative Inzidenz der sehr späten Stentthrombose und das relative Risiko der Stentthrombose zwischen drei Stentgenerationen (G1 DES und G2 DES vs. BMS) mit einem Follow-up bis zu drei Jahren bei 18 334 konsekutiven Patienten, die sich einer Stentimplantation unterzogen haben, verglichen.

Die wichtigsten Ergebnisse waren:

1. Die Gesamtrate der definitiven Stentthrombose betrug **1.3%**.
2. Die perkutane Koronarintervention mit DES der 1. Generation im Vergleich zu BMS hatte ein erhöhtes Risiko der definitiven Stentthrombose (**OR 2.05**; CI 1.47 - 2.86,  $p < 0.001$ ).
3. Die Intervention mit DES der 2. Generation gegenüber dem BMS war mit einem statistisch nicht signifikant niedrigeren Risiko der definitiven Stentthrombose verbunden (**OR 0.82**; CI 0.56 - 1.19,  $p = 0.30$ ).
4. Die unabhängigen Prädiktoren der Stentthrombose waren: *Diabetes mellitus, Rauchen, vorausgegangener Myokardinfarkt, ST-Hebungs-Myokardinfarkt bei der Aufnahme der Patienten, komplexe Morphologie der behandelten Läsionen, In-Stent-Restenose und verbleibende Stenose nach der Stentimplantation.*
5. Im Vergleich zu BMS zeigten DES der 1. Generation ein erhöhtes Risiko der sehr späten Stentthrombose, welches bei der Anwendung der DES der 2. Generation nicht der Fall war.

Ad 1) und Ad 2) Die ersten randomisierten Zulassungsstudien von DES (RAVEL, SIRIUS, C-SIRIUS und E-SIRIUS), in welchen Sirolimus-freisetzende DES (Cypher™, Cordis, Johnson and Johnson Company, Inc.) hinsichtlich ihrer Sicherheit und Effektivität bewertet wurden, ergaben eine ST Rate von bis zu 0.4% für SES und keinen signifikanten Unterschied zwischen BMS und SES hinsichtlich Tod und Myokardinfarkt (Morice et al. 2002), (Moses et al. 2003), (Schampaert et al. 2004), (Schofer et al. 2003). Bei einer Serie von TAXUS (I, II, IV, V, VI) Studien, in welchen die Sicherheit und Effektivität von Paclitaxel-freisetzenden DES untersucht wurden, betrug die höchste ST Rate 0.6%. Hier ergab sich auch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Tod und Myokardinfarkt zwischen PES und BMS (Grube et al. 2003), (Colombo et al. 2003), (Stone et al. 2004), (Stone et al. 2005), (Dawkins et al. 2005). Die erste Studie, die die Sicherheit der DES der 1. Generation im Jahr 2006 in Frage gestellt hat, war die BASKET-LATE Studie. In dieser Studie wurden die 746 konsekutiven Patienten, die einen

DES oder BMS erhielten und für sechs Monate mit einer dualen antithrombozytären Therapie behandelt wurden, für weitere 12 Monate nachbeobachtet. Hier ergab sich für den Zeitraum von 7 bis 18 Monaten nach der Stentimplantation eine signifikant höhere Rate des kombinierten Endpunkts aus Herztod und Myokardinfarkt bei DES im Vergleich zu BMS (4.9% vs. 1.3%,  $p < 0.05$ ) und eine doppelt so hohe Rate an Stentthrombose für die DES im Vergleich zu BMS (2.6% vs. 1.3%) (Pfisterer et al. 2006). Auf Grund der zu kleinen Patientenzahl wurde die statistische Aussagekraft dieser Studie, um die Stentthromboseraten zu bestimmen und zu vergleichen, nicht erreicht. Kastrati et al. berichteten in einer Metaanalyse von 14 randomisierten BMS vs. SES Studien, welche die Patienten mit stabiler KHK und akutem Koronarsyndrom umfassten, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtrisikos für Tod und des kombinierten Risikos für Tod und Myokardinfarkt sowie laut jeweiligem Studienprotokoll definierten Stentthromboseraten bis zu einem Jahr nach der Stentimplantation gab. Nach einem Jahr nach der Stentimplantation war die Rate sehr später Stentthrombose für den SES im Vergleich zu BMS signifikant höher als bei BMS (0.6% vs 0.05%,  $P = 0.02$ ). Die Meta-Analyse von Stettler et al., in welcher SES, PES und BMS verglichen wurden, zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko der späten Stentthrombose bei PES gegenüber SES und BMS (Stettler et al. 2007).

Für die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien, Metaanalysen und Register gibt es folgende Gründe: in randomisierten Zulassungsstudien wurden die DES hauptsächlich in den zuvor unbehandelten Läsionen der nativen Koronararterien eingesetzt. Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurden ausgeschlossen. Auf Grund der relativ kleinen Patientenzahlen ist die statistische Aussage dieser Studien zur Feststellung der Stentthromboseraten stark limitiert. Ein weiteres Problem stellt ihr kurzer Beobachtungszeitraum dar. Um die statistische Aussagekraft der randomisierten Studien zu erhöhen, wurden Metaanalysen durchgeführt. Unterschiede zwischen klinischen Definitionen der Stentthrombose bei verschiedenen Studienprotokollen erschweren die genaue Bestimmung der Stentthromboseraten und ihren Vergleich zwischen verschiedenen Stentarten. Die Register beinhalten demgegenüber die vielfältige Patientenpopulation mit komplexen Erkrankungen und Läsionen, weshalb hier die höhere Stentthromboserate zu erwarten ist.

Die gesamte dreijährige Stentthromboserate in dieser Studie beträgt 1.3% und es wird eine wesentlich höhere Stentthromboserate bei DES der 1. Generation im Vergleich zu BMS (2.2% vs. 1.5%) verzeichnet. Es ist bekannt, dass 70 bis 75% der DES bei zulassungsüberschreitenden

Indikationen (sog. „off-label use“) implantiert werden. (Win et al. 2007), (Farb and Boam 2007). Darunter fallen Patienten mit komplexen Läsionen und akutem Koronarsyndrom bei der Aufnahme. Die Stentthromboserate bei akutem Myokardinfarkt nach DES Implantation ist deutlich höher als nach DES Implantation in stabilen Läsionen und beträgt 3.5% (Spaulding et al. 2006). Bei Anwesenheit der multiplen Risikofaktoren wird sie erheblich, bis über 12% erhöht (Baran et al. 2008). Dieses Register beinhaltet eine große Zahl der konsekutiven Patienten mit geringen Ausschlusskriterien. Hierbei werden unter anderen die Patienten mit komplexen Krankheitsbildern wie Mehrgefäßerkrankungen, akute Myokardinfarkte sowie die Patienten mit komplexen Läsionen wie aortokoronare Venenbypässe, Bifurkationen und chronische Totalverschlüsse behandelt. Auserdem erfolgte die Beurteilung der Stentthrombose gemäß den ARC Kriterien, so dass die Raten zwischen den Stentgenerationen vergleichbar sind. Die große Patientenzahl und unbeschränkte Anwendung von DES in dieser Studie ermöglicht die Übertragung dieser Ergebnisse auf die tägliche Praxis der perkutanen koronaren Interventionen.

Ad 3) Die randomisierten SPIRIT II, III, IV Studien und COMPARE „all-comers“ Studie verglichen Everolimus-freisetzende DES (XIENCE V®, Abbott Vascular, Santa Clara, California) mit Paclitaxel-freisetzenden DES (Taxus™, Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts), wobei die niedrigeren ST-Raten bei EES gegenüber PES vermerkt wurden. Die gepoolte Analyse von diesen vier Studien mit insgesamt 6 789 einbezogenen Patienten bestätigte die überlegene Sicherheit der DES der 2. Generation gegenüber den DES der 1. Generation. Hier ergaben sich sowohl niedrigere Stentthromboseraten bei EES im Vergleich zu PES (0.7% vs. 2.3%,  $p = 0.0001$ ) als auch ein geringerer kombinierter Endpunkt aus Tod und Myokardinfarkt bei EES (EES: 4.0% vs. PES: 6.6%,  $p = 0.0001$ ) in einem Zeitraum von zwei Jahren nach der Stentimplantation (Kedhi et al. 2012). Die Daten dieser Studie zeigen eine numerisch niedrigere Inzidenz der Stentthrombose bei DES der 2. Generation im Vergleich zu BMS, besonders im ersten Jahr des Follow-up. Die mögliche Erklärung dafür liegt in durch das Polymer bedingten Reduktion der Thrombogenität bei DES gegenüber BMS in der frühen Phase nach der Stentimplantation, wobei hauptsächlich die thrombogene Oberfläche und Korrosion der reinen Metallstents durch die biokompatible Polymere bei DES reduziert werden kann (Kolandaivelu et al. 2011). Obwohl dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist, stimmt er mit der Observation von Palmerini et al. überein. Diese Meta-Analyse der 49 randomisierten Studien, welche verschiedene DES oder DES mit BMS vergleicht, weist darauf hin, dass die Patienten,

welche einen Everolimus-beschichteten Stent erhielten, ein niedrigeres Risiko der Stentthrombose gegenüber den Patienten haben, die einen anderen DES und BMS erhielten (Palmerini et al. 2012).

Die bis jetzt bekannten und erforschten Faktoren, die auf eine verbesserte Sicherheit der DES der 2. Generation hinweisen, sind Fortschritte im Stentdesign wie (1) dünnere Stentplattformen, (2) biokompatiblere oder bioabbaubare Polymere sowie (3) eine niedrigere Konzentration und verbesserte Freisetzungskinetik des antiproliferativen Medikaments. Allerdings ist der exakte individuelle Beitrag dieser Komponenten schwer zu unterscheiden.

Zu 1.: Simon et al. zeigten in einer wegweisenden Studie anhand von einem Modell, welches Strömungsverhalten von arteriellem Blut simulierte, dass das Ausmaß der Endothelialisierung von der Objektstärke abhängt. Nach 24 Stunden wurde bewiesen, dass die endothelialen Verwachsungen und die maximale Migrationslaufstrecke der endothelialen Zellen über die Objektstärke  $\geq 75 \mu\text{m}$  deutlich zurückgeht und bei einer Objektstärke von  $250 \mu\text{m}$  nicht vorhanden ist (Simon et al. 2000). Auf präklinischer Ebene wurden die zeitlichen und funktionellen vaskulären Vorgänge nach Implantationen verschiedener DES im Vergleich zu BMS am Kaninchenmodell untersucht. Es zeigte sich dabei eine größere relative Endothelialisierung und Funktionalität des neu entstandenen Endothels bei DES mit geringer Streben/Polymerstärke EES ( $89 \mu\text{m}$ ) und ZES ( $96 \mu\text{m}$ ) gegenüber DES mit höherer Streben/Polymerstärke PES ( $113 \mu\text{m}$ ) und SES ( $153 \mu\text{m}$ ) (Joner et al. 2008). Diese Daten entsprechen den Daten vorhergehender klinischer Studien, wobei die verminderte Gefäßverletzung und Restenoserraten mit dünneren Stentstreben der implantierten Stents in Zusammenhang stehen (Kastrati et al. 2001) (Pache et al. 2003).

Zu 2.: Die biokompatiblen und bioabbaubaren Polymerbeschichtungen wie Fluoropolymer im Everolimus-beschichteten Stent, BioLinx™ Polymer im Zotarolimus-beschichteten Stent oder Poly-L-Laktid (PLA) im Biolimus A9™ - beschichteten Stent können zur niedrigeren Thrombogenität der DES der 2. Generation beigetragen haben. In einem präklinischen Vergleich, in welchem eine Koronarstentimplantation der bioabbaubaren auf PLA basierenden SES gegenüber kommerziellen auf PEVA/PBMA basierenden Cypher™ SES am Schweinmodell durchgeführt wurden, zeigte sich eine fortgeschrittene Gefäßheilung mit niedrigeren Entzündungszeichen bei PLA SES, welches sich auch bei überlappenden Stents bestätigte (Koppara et al. 2012). In einer aus drei randomisierten klinischen Studien gepoolten Analyse (ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4 und LEADERS Studie) wurden DES mit bioabbaubaren Polymeren mit SES Plattformen, die auf permanenten Polymeren basieren,

verglichen. Diese Analyse hat eine verbesserte Wirksamkeit und Sicherheit bei DES mit bioabbaubaren Polymeren gegenüber SES mit permanenten Polymeren bei einem Follow-up von vier Jahren gezeigt. Das Risiko der Revaskularisation der Zielläsion war signifikant niedriger bei Patienten, die mit den DES mit bioabbaubaren Polymeren behandelt wurden als bei Patienten mit SES mit permanenten Polymeren (HR 0.82, 95% CI 0.68 - 0.98; P = 0.03). Außerdem war das Risiko der Entstehung einer Stentthrombose niedriger bei DES mit bioabbaubaren Polymeren (HR 0.56, 95% CI 0.73 – 0.95; P = 0.03) (Stefanini et al. 2012).

Zu 3.: Medikamentendosis und Freisetzungskinetik des antiproliferativen Medikaments können die endotheliale Proliferation und Migration beeinflussen. Die pharmakokinetischen Eigenschaften für Sirolimus im Crossflex Stent (Cordis, Johnson & Johnson, Warren, New Jersey) und Everolimus im Xience V<sup>®</sup> Stent (Abbott Vascular, Santa Clara, California) zeigen, dass 68.4% des Sirolimus und 79.5% des Everolimus innerhalb von 28 Tagen freigesetzt wird (Klugherz et al. 2002), (Serruys et al. 2006). Ausserdem werden 95% des Zotarolimus im Endeavor Drug-eluting Stent (Medtronic Vascular, Santa Rosa, CA) innerhalb von 14 Tagen freigesetzt (Kandzari and Leon 2006). Dem gegenüber setzt sich nur 10% des Paclitaxel im Taxus<sup>™</sup> Stent (TAXUS Express, Boston Scientific, Natick, Massachusetts) in 28 Tagen frei, wobei die langanhaltende Wirkung dieses zytotoxischen Medikaments die endotheliale Proliferation und Migration hemmt, sowie die Apoptose der endothelialen Zellen induziert. In Folge dessen wird eine verminderte Reendothelialisierung mit verzögerter Gefäßheilung verursacht (Kamath et al. 2006), (Wessely et al. 2007). Einen weiteren Faktor, der die Freisetzungskinetik beeinflusst, stellt die Penetration der Stentstreben in den darunterliegenden Plaque dar. Hierdurch wird der Kontakt der Stentstreben mit dem Endothel verhindert und die Wirkung des antiproliferativen lipophylen Medikaments prolongiert, welches die physiologische Gefäßheilung verzögert und vermindert (Finn et al. 2007).

Ad 4) Wie schon in früheren Studien berichtet, können Diabetes mellitus, vorausgegangener Myokardinfarkt, ST-Hebungs Myokardinfarkt, komplexe Läsionen sowie eine verbleibende Stenose nach der Stentimplantation in Zusammenhang mit der Inzidenz der Stentthrombose gebracht werden (Kimura et al. 2010), (de la Torre-Hernandez et al. 2008). Diabetes mellitus ist trotz vermehrter Neointimabildung ein unabhängiger Risikofaktor der ST auf Grund der erhöhten Thrombozytenaktivierung und endothelialen Dysfunktion (Wenaweser et al. 2008). Lokale Entzündung, Prolaps des Plaques durch die Stentstreben oder seine Auflösung unter dem Stent mit folgender Stentmalapposition können die Stentthrombose bei akutem Myokardinfarkt

prädisponieren (Cook and Windecker 2009), (Zhang et al. 2008). Die Behandlung der In-Stent-Restenose mit einer erneuten Stentimplantation wird als ein wichtiger Prädiktor der gesamten, sowie sehr späten Stentthrombose angesehen. Die Anwendung von DES bei der Behandlung der In-Stent-Restenosen zeigte eine überlegene Wirksamkeit gegenüber der Ballonangioplastie in der Prävention von Restenosen (14.3% vs. 44.6%,  $P < 0.01$ ) (Kastrati et al. 2005). Jedoch konnte man anhand des damaligen Studiendesigns die langfristige Sicherheit dieser Behandlungsmethoden nicht bewerten. Die neu entstandenen Technologien, wie medikamentenbeschichtete Ballonkatheter und bioabbaubare Stents, könnten eine erfolgsversprechende Alternative sein (Byrne et al. 2013), (Serruys et al. 2009).

Ad 5) Die verzögerte arterielle Gefäßheilung wurde als führender Risikofaktor der Entstehung der sehr späten ST angenommen. Allerdings zeigte eine OCT Serienanalyse, dass die Anzahl der unbedeckten Stentstreben mit zusätzlicher Vermehrung der Neointimadicke zwischen sechs und zwölf Monaten nach der Stentimplantation abnimmt (von 10.4% auf 5.7%) (Kato et al. 2009). Trotz dieser Beobachtungen besteht ein minimaler und konstanter Anstieg der Stentthromboserate (0.3% – 0.6% pro Jahr) in einem Zeitraum von bis zu sechs Jahren (de la Torre-Hernandez et al. 2008), (Kimura et al. 2009). Die OCT ermöglicht eine präzise morphologische Beurteilung der Bedeckung von Stentstreben, die als ein Zeichen der Stenteinheilung und als ein wichtiger Prädiktor der Stentthrombose angesehen wird (Lowe et al. 2011), (Joner et al. 2006). Dennoch ermöglicht sie nicht die Bewertung der Reifung bzw. der Funktionalität des neu entstandenen neointimalen Gewebes zu bewerten. In autoptischen Studien wurde gezeigt, dass die Funktionalität des neointimalen Gewebes die späte und sehr späte Stentthrombose beeinflusst (Joner et al. 2006). Das Endothel spielt eine wichtige Rolle in der Hämostase der Thrombozytenaggregation. Die durch die Stentimplantation verursachten Endothelschäden und Endotheldysfunktion wirken prothrombogen und begünstigen die Entstehung einer Stentthrombose. Anhand einer neuen Graustufenanalyse der OCT Bilder sechs Monate nach der Stentimplantation, ergab sich nur ein 28%-iger Anteil des reifen neointimalen Gewebes bei einer 72%-iger Bedeckung von Stentstreben (Malle et al. 2013). Das unreife neointimale Gewebe ist durch die Abwesenheit von Endothel oder durch dysfunktionelles Endothel, Ansammlungen von Entzündungszellen und Fibrinablagerungen charakterisiert (Finn et al. 2007). Jedoch können diese Bestandteile des neointimalen Gewebes aufgrund der noch zu geringen Auflösung der OCT als solche nicht identifiziert werden, so dass die Bedeckung der Stentstreben nicht zwingend mit der Funktionalität einhergeht. Mit Hilfe der Graustufenmessung und



verbesserter Auflösung der OCT kann die Stenteinheilung und somit das Stentthromboserisiko genauer bestimmt werden.

Allerdings sind weitere Mechanismen in die Entstehung der sehr späten ST involviert. Cook et al. berichteten über häufigere Stentmalappositionen bei Patienten mit sehr späten ST im Vergleich zu Kontrollprobanden (Cook et al. 2007). Des Weiteren zeigte eine histopathologische Analyse der aspirierten Thromben bei Patienten mit sehr späten ST eine hohe Infiltration an eosinophilen Granulozyten, was darauf hinweist, dass eine lokale Entzündung und Überempfindlichkeitsreaktion wichtige Faktoren der sehr späten ST sind (Cook et al. 2009).

Einen weiteren Faktor der sehr späten ST stellt die In-Stent-Neoatherosklerose dar, die sich als erneute Plaqueansammlung innerhalb der Neointima und oberhalb des Stents manifestiert. Die Ruptur des neoatherosklerotischen Plaques kann eine Stentthrombose auslösen. Die histopathologische Analyse der 406 koronaren Läsionen bei implantierten DES (n = 209) und BMS (n = 197) zeigte, dass die Neoatherosklerose sowohl bei DES als auch bei BMS auftritt, aber jeweils mit verschiedenen Charakteristika. Die Neoatherosklerose bei DES tritt statistisch häufiger und früher auf (vier Monate nach der Stentimplantation). Dem gegenüber ist sie bei BMS seltener und beginnt zumeist später. Der schnellere Zeitverlauf der Neoatherosklerose bei DES der 1. Generation gegenüber BMS könnte das erhöhte Risiko der späten und sehr späten ST im Vergleich zu BMS erklären (Nakazawa et al. 2011).

Die Prädiktoren der späten ST in dieser Studie waren restenotische Läsionen und aortokoronare Venenbypässe. Obwohl die Restenose als ein stabiler Prozess angesehen wird, manifestiert sie sich in einem Drittel der Fälle als akutes Koronarsyndrom (Chen et al. 2006). Eine OCT Analyse von restenotischen Läsionen nach DES Implantation bei 50 konsekutiven Patienten mit dem medianen Beobachtungszeitraum von 32 Monaten zeigte, dass neoatherosklerotische Veränderungen bei 90% aller restenotischen Läsionen in verschiedenem Ausmaß zu finden sind (Kang et al. 2011). Die atherosklerotischen Läsionen bei aortokoronaren Venenbypässen entwickeln sich schneller als bei nativen Koronararterien und zeichnen sich durch diffuse Plaques mit großen nekrotischen Kernen und unreifer fibröser Kappe aus (Peykar et al. 2004). Die Behandlung dieser Läsionen mit Stents resultiert mit Penetration der Stentstreben in die darunterliegenden nekrotischen Kerne, welches bei DES zur Retention des antiproliferativen Medikaments, verzögerter Gefäßheilung,

beschleunigter In-Stent-Neoatherosklerose und schließlich zur Stentthrombose führen kann (Zou et al. 1998), (Yazdani et al. 2012).

Bemerkenswert ist es , dass Diabetes mellitus kein Prädiktor der sehr späten ST war. Dieses Ergebnis stimmt mit den Ergebnissen der ESTROFA und RESTART Register überein (de la Torre-Hernandez et al. 2008), (Kimura et al. 2010). Es ist möglich, dass durch die fibrotische Reifung der verdickten Neointima nach der DES Implantation bei Patienten mit Diabetes mellitus der Kontakt zwischen prothrombotischen Bestandteilen des Plaques und des Blutes verhindert wird (Kimura et al. 2010).

Die jetzige Studie weist auf die verbesserte langfristige Sicherheit der DES der 2. Generation gegenüber der DES der 1. Generation hin. Des Weiteren verweist sie darauf, dass die rechtzeitige und exakte Meldung der Ereignisse nach der Einführung neuer Verfahrenstechniken die Wahrnehmung ihrer Defizite ermöglicht und damit ihre Weiterentwicklung auslöst.

Diese Studie hat wichtige Limitierungen:

1. Es ist keine randomisierte Studie und die Auswahl der implantierten und verwendeten Stents basierte auf der zeitspezifischen Verfügbarkeit der Stents.
2. Die Dauer und Compliance der dualen antithrombozytären Therapie wurde nicht ausgewertet, weil es schwierig ist, in einem so langen Zeitraum eine zuverlässige Schätzung durchzuführen. Es ist möglich, dass nicht nur die verbesserte Stenttechnologie, sondern auch die Veränderungen in der dualen antithrombozytären Therapie zu einer niedrigeren Rate der Stentthrombose bei den DES der 2. Generation führten.
3. In diese Studie wurden nur die Patienten mit definitiver Stentthrombose eingeschlossen. Da die verstorbenen Patienten und die Patienten mit den klinisch stummen Stentverschlüssen in diese Analyse nicht einbezogen wurden, könnte dies zur Unterschätzung der tatsächlichen Rate der Stentthrombose führen. Allerdings liegt der Schwerpunkt dieser Studie nicht nur auf der absoluten Inzidenz der Stentthrombose bei den Patienten, sondern auch auf dem Vergleich des relativen Risikos zwischen den verschiedenen Stentgenerationen.
4. Die Verbesserungen der interventionellen und peri-prozeduralen Behandlungsstrategien, wie häufigere Postdilatation, Thrombusaspiration und neue Antigerinnungsmittel können zu verbesserten Ergebnissen bei DES der 2. Generation gegenüber BMS und DES der 1. Generation beigetragen haben.

## 6 Zusammenfassung

Durch die Einführung der Drug-eluting Stents konnte die hohe Restenoserate der Bare-Metal-Stents (BMS) erfolgreich reduziert werden. Allerdings zeigte sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten der späten Stentthrombose nach Einsatz von Drug-Eluting-Stents (DES).

Obwohl sich mehrere Studien und Register mit der Stentthromboserate verschiedener Stentarten beschäftigten, besteht bislang kein Konsensus hinsichtlich der tatsächlichen Stentthromboserate dieser Stentarten in einer breiten Patientenpopulation mit Langzeit-Follow up.

In diese Studie wurden insgesamt 18 334 konsekutive Patienten, die im Rahmen einer Koronarintervention zwischen 1998 und 2011 einen Stent erhielten, eingeschlossen.

Die definitive Stentthrombose trat bei 246 Patienten in 292 Läsionen auf. Die kumulative Inzidenz der definitiven Stentthrombose war 1.5% in der BMS, 2.2% in der DES der 1. Generation und 1.0% in der DES der 2. Generation Patientengruppe. Es ergab sich ein signifikant erhöhtes Risiko der gesamten sowie der sehr späten Stentthrombose bei DES der 1. Generation im Vergleich zu BMS. DES der 2. Generation zeigten im Vergleich zu BMS ein statistisch ähnliches Risiko. Die unabhängigen Prädiktoren der Stentthrombose waren: Diabetes mellitus, vorausgegangener Myokardinfarkt, akuter ST-Hebungsmyokardinfarkt bei der Aufnahme der Patienten, komplexe Morphologie der behandelten Läsionen, In-Stent-Restenose sowie eine verbleibende Stenose nach der Stentimplantation.

Diese Studie hat die langfristige Sicherheit der G2 DES im Vergleich zu BMS und gegenüber der G1 DES bestätigt.

## 7 Literaturverzeichnis

- Abal, M., Andreu, J. M. and Barasoain, I. (2003). "Taxanes: microtubule and centrosome targets, and cell cycle dependent mechanisms of action." Curr Cancer Drug Targets **3**(3): 193-203.
- Airoldi, F., Colombo, A., Morici, N., Latib, A., Cosgrave, J., Buellesfeld, L., Bonizzoni, E., Carlino, M., Gerckens, U., Godino, C., Melzi, G., Michev, I., Montorfano, M., Sangiorgi, G. M., Qasim, A., Chieffo, A., Briguori, C. and Grube, E. (2007). "Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment." Circulation **116**(7): 745-754.
- Akhtar, M., Williams, S. V., Achord, J. L., Reynolds, W. A., Fisch, C., Friesinger, G. C., 2nd, Klocke, F. J., Ryan, T. J. and Schlant, R. C. (1994). "Clinical competence in invasive cardiac electrophysiological studies. A statement for physicians from the ACP/ACC/AHA Task Force on Clinical Privileges in Cardiology." Circulation **89**(4): 1917-1920.
- Baran, K. W., Lasala, J. M., Cox, D. A., Song, A., Deshpande, M. C., Jacoski, M. V., Mascioli, S. R. and Investigators, Arrive (2008). "A clinical risk score for prediction of stent thrombosis." Am J Cardiol **102**(5): 541-545.
- Beijk, M. A. and Piek, J. J. (2007). "XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system: a novel second generation drug-eluting stent." Expert Rev Med Devices **4**(1): 11-21.
- Bertrand, M. E., Rupprecht, H. J., Urban, P., Gershlick, A. H. and Investigators, Classics (2000). "Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS)." Circulation **102**(6): 624-629.
- Byrne, R. A., Mehilli, J., Iijima, R., Schulz, S., Pache, J., Seyfarth, M., Schomig, A. and Kastrati, A. (2009). "A polymer-free dual drug-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial vs. polymer-based drug-eluting stents." Eur Heart J **30**(8): 923-931.
- Byrne, R. A., Neumann, F. J., Mehilli, J., Piniček, S., Wolff, B., Tiroch, K., Schulz, S., Fusaro, M., Ott, I., Ibrahim, T., Hausleiter, J., Valina, C., Pache, J., Laugwitz, K. L., Massberg, S., Kastrati, A. and investigators, Isar-Desire (2013). "Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial." Lancet **381**(9865): 461-467.

- Chen, M. S., John, J. M., Chew, D. P., Lee, D. S., Ellis, S. G. and Bhatt, D. L. (2006). "Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity." Am Heart J **151**(6): 1260-1264.
- Cohen, D. J., Krumholz, H. M., Sukin, C. A., Ho, K. K., Siegrist, R. B., Cleman, M., Heuser, R. R., Brinker, J. A., Moses, J. W., Savage, M. P. and et al. (1995). "In-hospital and one-year economic outcomes after coronary stenting or balloon angioplasty. Results from a randomized clinical trial. Stent Restenosis Study Investigators." Circulation **92**(9): 2480-2487.
- Colombo, A., Drzewiecki, J., Banning, A., Grube, E., Hauptmann, K., Silber, S., Dudek, D., Fort, S., Schiele, F., Zmudka, K., Guagliumi, G., Russell, M. E. and Group, Taxus II Study (2003). "Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions." Circulation **108**(7): 788-794.
- Cook, S., Ladich, E., Nakazawa, G., Eshtehardi, P., Neidhart, M., Vogel, R., Togni, M., Wenaweser, P., Billinger, M., Seiler, C., Gay, S., Meier, B., Pichler, W. J., Juni, P., Virmani, R. and Windecker, S. (2009). "Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis." Circulation **120**(5): 391-399.
- Cook, S., Wenaweser, P., Togni, M., Billinger, M., Morger, C., Seiler, C., Vogel, R., Hess, O., Meier, B. and Windecker, S. (2007). "Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation." Circulation **115**(18): 2426-2434.
- Cook, S. and Windecker, S. (2009). "Early stent thrombosis: past, present, and future." Circulation **119**(5): 657-659.
- Cutlip, D. E., Windecker, S., Mehran, R., Boam, A., Cohen, D. J., van Es, G. A., Steg, P. G., Morel, M. A., Mauri, L., Vranckx, P., McFadden, E., Lansky, A., Hamon, M., Krucoff, M. W., Serruys, P. W. and Academic Research, Consortium (2007). "Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions." Circulation **115**(17): 2344-2351.
- Daemen, J., Wenaweser, P., Tsuchida, K., Abrecht, L., Vaina, S., Morger, C., Kukreja, N., Juni, P., Sianos, G., Hellige, G., van Domburg, R. T., Hess, O. M., Boersma, E., Meier, B., Windecker, S. and Serruys, P. W. (2007). "Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study." Lancet **369**(9562): 667-678.
- Dawkins, K. D., Grube, E., Guagliumi, G., Banning, A. P., Zmudka, K., Colombo, A., Thuesen, L., Hauptman, K., Marco, J., Wijns, W., Popma, J. J., Koglin, J., Russell, M. E. and Investigators, Taxus VI (2005). "Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for

the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice." Circulation **112**(21): 3306-3313.

de Feyter, P. J., de Jaegere, P. P. and Serruys, P. W. (1994). "Incidence, predictors, and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty." Am Heart J **127**(3): 643-651.

de la Torre-Hernandez, J. M., Alfonso, F., Hernandez, F., Elizaga, J., Sanmartin, M., Pinar, E., Lozano, I., Vazquez, J. M., Botas, J., Perez de Prado, A., Hernandez, J. M., Sanchis, J., Nodar, J. M., Gomez-Jaume, A., Larman, M., Diarte, J. A., Rodriguez-Collado, J., Rumoroso, J. R., Lopez-Minguez, J. R., Mauri, J. and Group, Estrofa Study (2008). "Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpanol sobre TROmbosis de stents FArmacoactivos)." J Am Coll Cardiol **51**(10): 986-990.

European Society of Cardiology. (2010). "ESC Guidelines for myocardial revascularization." Available from: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/percutaneous-coronary-interventions.aspx>. Accessed: 15.03. 2013.

Farb, A. and Boam, A. B. (2007). "Stent thrombosis redux--the FDA perspective." N Engl J Med **356**(10): 984-987.

Finn, A. V., Nakazawa, G., Joner, M., Kolodgie, F. D., Mont, E. K., Gold, H. K. and Virmani, R. (2007). "Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing." Arterioscler Thromb Vasc Biol **27**(7): 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. and et al. (1994). "A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators." N Engl J Med **331**(8): 496-501.

Forrester, J. S., Fishbein, M., Helfant, R. and Fagin, J. (1991). "A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies." J Am Coll Cardiol **17**(3): 758-769.

Fujii, K., Carlier, S. G., Mintz, G. S., Yang, Y. M., Moussa, I., Weisz, G., Dangas, G., Mehran, R., Lansky, A. J., Kreps, E. M., Collins, M., Stone, G. W., Moses, J. W. and Leon, M. B. (2005). "Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study." J Am Coll Cardiol **45**(7): 995-998.

- Grube, E., Silber, S., Hauptmann, K. E., Mueller, R., Buellesfeld, L., Gerckens, U. and Russell, M. E. (2003). "TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions." Circulation **107**(1): 38-42.
- Gruntzig, A. (1978). "Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis." Lancet **1**(8058): 263.
- Gruntzig, A. R., Senning, A. and Siegenthaler, W. E. (1979). "Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty." N Engl J Med **301**(2): 61-68.
- Holmes, D. R., Jr., Vlietstra, R. E., Smith, H. C., Vetrovec, G. W., Kent, K. M., Cowley, M. J., Faxon, D. P., Gruentzig, A. R., Kelsey, S. F., Detre, K. M. and et al. (1984). "Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute." Am J Cardiol **53**(12): 77C-81C.
- Iakovou, I., Schmidt, T., Bonizzoni, E., Ge, L., Sangiorgi, G. M., Stankovic, G., Airoldi, F., Chieffo, A., Montorfano, M., Carlino, M., Michev, I., Corvaja, N., Briguori, C., Gerckens, U., Grube, E. and Colombo, A. (2005). "Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents." JAMA **293**(17): 2126-2130.
- Joner, M., Finn, A. V., Farb, A., Mont, E. K., Kolodgie, F. D., Ladich, E., Kutys, R., Skorija, K., Gold, H. K. and Virmani, R. (2006). "Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk." J Am Coll Cardiol **48**(1): 193-202.
- Joner, M., Nakazawa, G., Finn, A. V., Quee, S. C., Coleman, L., Acampado, E., Wilson, P. S., Skorija, K., Cheng, Q., Xu, X., Gold, H. K., Kolodgie, F. D. and Virmani, R. (2008). "Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents." J Am Coll Cardiol **52**(5): 333-342.
- Kamath, K. R., Barry, J. J. and Miller, K. M. (2006). "The Taxus drug-eluting stent: a new paradigm in controlled drug delivery." Adv Drug Deliv Rev **58**(3): 412-436.
- Kandzari, D. E. and Leon, M. B. (2006). "Overview of pharmacology and clinical trials program with the zotarolimus-eluting endeavor stent." J Interv Cardiol **19**(5): 405-413.
- Kang, S. J., Mintz, G. S., Akasaka, T., Park, D. W., Lee, J. Y., Kim, W. J., Lee, S. W., Kim, Y. H., Whan Lee, C., Park, S. W. and Park, S. J. (2011). "Optical coherence tomographic analysis of in-stent neoatherosclerosis after drug-eluting stent implantation." Circulation **123**(25): 2954-2963.

- Kastrati, A., Mehilli, J., Dirschinger, J., Dotzer, F., Schuhlen, H., Neumann, F. J., Fleckenstein, M., Pfafferott, C., Seyfarth, M. and Schomig, A. (2001). "Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial." Circulation **103**(23): 2816-2821.
- Kastrati, A., Mehilli, J., von Beckerath, N., Dibra, A., Hausleiter, J., Pache, J., Schuhlen, H., Schmitt, C., Dirschinger, J., Schomig, A. and Investigators, Isar-Desire Study (2005). "Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial." JAMA **293**(2): 165-171.
- Kastrati, A., Schomig, A., Elezi, S., Schuhlen, H., Dirschinger, J., Hadamitzky, M., Wehinger, A., Hausleiter, J., Walter, H. and Neumann, F. J. (1997). "Predictive factors of restenosis after coronary stent placement." J Am Coll Cardiol **30**(6): 1428-1436.
- Katoh, H., Shite, J., Shinke, T., Matsumoto, D., Tanino, Y., Ogasawara, D., Sawada, T., Miyoshi, N., Kawamori, H., Yoshino, N. and Hirata, K. (2009). "Delayed neointimalization on sirolimus-eluting stents: 6-month and 12-month follow up by optical coherence tomography." Circ J **73**(6): 1033-1037.
- Kedhi, E., Stone, G. W., Kereiakes, D. J., Serruys, P. W., Parise, H., Fahy, M., Simonton, C. A., Sudhir, K., Sood, P. and Smits, P. C. (2012). "Stent thrombosis: insights on outcomes, predictors and impact of dual antiplatelet therapy interruption from the SPIRIT II, SPIRIT III, SPIRIT IV and COMPARE trials." EuroIntervention **8**(5): 599-606.
- Kimura, T., Morimoto, T., Kozuma, K., Honda, Y., Kume, T., Aizawa, T., Mitsudo, K., Miyazaki, S., Yamaguchi, T., Hiyoshi, E., Nishimura, E., Isshiki, T. and Investigators, Restart (2010). "Comparisons of baseline demographics, clinical presentation, and long-term outcome among patients with early, late, and very late stent thrombosis of sirolimus-eluting stents: Observations from the Registry of Stent Thrombosis for Review and Reevaluation (RESTART)." Circulation **122**(1): 52-61.
- Kimura, T., Morimoto, T., Nakagawa, Y., Tamura, T., Kadota, K., Yasumoto, H., Nishikawa, H., Hiasa, Y., Muramatsu, T., Meguro, T., Inoue, N., Honda, H., Hayashi, Y., Miyazaki, S., Oshima, S., Honda, T., Shiode, N., Namura, M., Sone, T., Nobuyoshi, M., Kita, T., Mitsudo, K. and j-Cypher Registry, Investigators (2009). "Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation." Circulation **119**(7): 987-995.
- Klugherz, B. D., Llanos, G., Lieuallen, W., Kopia, G. A., Papandreou, G., Narayan, P., Sasseen, B., Adelman, S. J., Falotico, R. and Wilensky, R. L. (2002). "Twenty-eight-day efficacy and pharmacokinetics of the sirolimus-eluting stent." Coron Artery Dis **13**(3): 183-188.



- Kolandaivelu, K., Swaminathan, R., Gibson, W. J., Kolachalama, V. B., Nguyen-Ehrenreich, K. L., Giddings, V. L., Coleman, L., Wong, G. K. and Edelman, E. R. (2011). "Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings." Circulation **123**(13): 1400-1409.
- Koppara, T., Joner, M., Bayer, G., Steigerwald, K., Diener, T. and Wittchow, E. (2012). "Histopathological comparison of biodegradable polymer and permanent polymer based sirolimus eluting stents in a porcine model of coronary stent implantation." Thromb Haemost **107**(6): 1161-1171.
- Kukreja, N., Onuma, Y. and Serruys, P. W. (2009). "Xience V everolimus-eluting coronary stent." Expert Rev Med Devices **6**(3): 219-229.
- Leon, M. B., Baim, D. S., Popma, J. J., Gordon, P. C., Cutlip, D. E., Ho, K. K., Giambartolomei, A., Diver, D. J., Lasorda, D. M., Williams, D. O., Pocock, S. J. and Kuntz, R. E. (1998). "A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators." N Engl J Med **339**(23): 1665-1671.
- Lowe, H. C., Narula, J., Fujimoto, J. G. and Jang, I. K. (2011). "Intracoronary optical diagnostics current status, limitations, and potential." JACC Cardiovasc Interv **4**(12): 1257-1270.
- Luscher, T. F., Steffel, J., Eberli, F. R., Joner, M., Nakazawa, G., Tanner, F. C. and Virmani, R. (2007). "Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications." Circulation **115**(8): 1051-1058.
- Malle, C., Tada, T., Steigerwald, K., Ughi, G. J., Schuster, T., Nakano, M., Massberg, S., Jehle, J., Guagliumi, G., Kastrati, A., Virmani, R., Byrne, R. A. and Joner, M. (2013). "Tissue Characterization After Drug-Eluting Stent Implantation Using Optical Coherence Tomography." Arterioscler Thromb Vasc Biol.
- Mauri, L., Hsieh, W. H., Massaro, J. M., Ho, K. K., D'Agostino, R. and Cutlip, D. E. (2007). "Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents." N Engl J Med **356**(10): 1020-1029.
- Morice, M. C., Serruys, P. W., Sousa, J. E., Fajadet, J., Ban Hayashi, E., Perin, M., Colombo, A., Schuler, G., Barragan, P., Guagliumi, G., Molnar, F., Falotico, R. and Lesions, Ravel Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery (2002). "A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization." N Engl J Med **346**(23): 1773-1780.

- Moses, J. W., Leon, M. B., Popma, J. J., Fitzgerald, P. J., Holmes, D. R., O'Shaughnessy, C., Caputo, R. P., Kereiakes, D. J., Williams, D. O., Teirstein, P. S., Jaeger, J. L., Kuntz, R. E. and Investigators, Sirius (2003). "Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery." N Engl J Med **349**(14): 1315-1323.
- Nakazawa, G., Otsuka, F., Nakano, M., Vorpahl, M., Yazdani, S. K., Ladich, E., Kolodgie, F. D., Finn, A. V. and Virmani, R. (2011). "The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents." J Am Coll Cardiol **57**(11): 1314-1322.
- Ong, A. T., McFadden, E. P., Regar, E., de Jaegere, P. P., van Domburg, R. T. and Serruys, P. W. (2005). "Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents." J Am Coll Cardiol **45**(12): 2088-2092.
- Ong, A. T. and Serruys, P. W. (2005). "Technology Insight: an overview of research in drug-eluting stents." Nat Clin Pract Cardiovasc Med **2**(12): 647-658.
- Ormiston, J. A., Dixon, S. R., Webster, M. W., Ruygrok, P. N., Stewart, J. T., Minchington, I. and West, T. (2000). "Stent longitudinal flexibility: a comparison of 13 stent designs before and after balloon expansion." Catheter Cardiovasc Interv **50**(1): 120-124.
- Pache, J., Dibra, A., Mehilli, J., Dirschinger, J., Schomig, A. and Kastrati, A. (2005). "Drug-eluting stents compared with thin-strut bare stents for the reduction of restenosis: a prospective, randomized trial." Eur Heart J **26**(13): 1262-1268.
- 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. and Schomig, A. (2003). "Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STereo-2) trial." J Am Coll Cardiol **41**(8): 1283-1288.
- Palmerini, T., Biondi-Zoccai, G., Della Riva, D., Stettler, C., Sangiorgi, D., D'Ascenzo, F., Kimura, T., Briguori, C., Sabate, M., Kim, H. S., De Waha, A., Kedhi, E., Smits, P. C., Kaiser, C., Sardella, G., Marullo, A., Kirtane, A. J., Leon, M. B. and Stone, G. W. (2012). "Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis." Lancet **379**(9824): 1393-1402.
- Peykar, S., Angiolillo, D. J., Bass, T. A. and Costa, M. A. (2004). "Saphenous vein graft disease." Minerva Cardioangiol **52**(5): 379-390.
- Pfisterer, M., Brunner-La Rocca, H. P., Buser, P. T., Rickenbacher, P., Hunziker, P., Mueller, C., Jeger, R., Bader, F., Osswald, S., Kaiser, C. and Investigators, Basket-Late (2006). "Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an

observational study of drug-eluting versus bare-metal stents." J Am Coll Cardiol **48**(12): 2584-2591.

Rayner, M., Allender, S., Scarborough, P. and British Heart Foundation Health Promotion Research, Group (2009). "Cardiovascular disease in Europe." Eur J Cardiovasc Prev Rehabil **16 Suppl 2**: S43-47.

Roubin, G. S., Cannon, A. D., Agrawal, S. K., Macander, P. J., Dean, L. S., Baxley, W. A. and Breland, J. (1992). "Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty." Circulation **85**(3): 916-927.

Ryan, T. J., Bauman, W. B., Kennedy, J. W., Kereiakes, D. J., King, S. B., 3rd, McCallister, B. D., Smith, S. C., Jr. and Ulliyot, D. J. (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)." Circulation **88**(6): 2987-3007.

Schampaert, E., Cohen, E. A., Schluter, M., Reeves, F., Traboulsi, M., Title, L. M., Kuntz, R. E., Popma, J. J. and Investigators, C. Sirius (2004). "The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS)." J Am Coll Cardiol **43**(6): 1110-1115.

Schofer, J., Schluter, M., Gershlick, A. H., Wijns, W., Garcia, E., Schampaert, E., Breithardt, G. and Investigators, E. Sirius (2003). "Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS)." Lancet **362**(9390): 1093-1099.

Serruys, P. W., de Jaegere, P., Kiemeneij, F., Macaya, C., Rutsch, W., Heyndrickx, G., Emanuelsson, H., Marco, J., Legrand, V., Materne, P. and et al. (1994). "A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group." N Engl J Med **331**(8): 489-495.

Serruys, P. W., Ormiston, J. A., Onuma, Y., Regar, E., Gonzalo, N., Garcia-Garcia, H. M., Nieman, K., Bruining, N., Dorange, C., Miquel-Hebert, K., Veldhof, S., Webster, M., Thuesen, L. and Dudek, D. (2009). "A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods." Lancet **373**(9667): 897-910.

Serruys, P. W., Ruygrok, P., Neuzner, J., Piek, J. J., Seth, A., Schofer, J. J., Richardt, G., Wiemer, M., Carrie, D., Thuesen, L., Boone, E., Miquel-Herbert, K. and Daemen, J. (2006). "A randomised

comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent:the SPIRIT II trial." EuroIntervention **2**(3): 286-294.

Serruys, P. W., Strauss, B. H., Beatt, K. J., Bertrand, M. E., Puel, J., Rickards, A. F., Meier, B., Goy, J. J., Vogt, P., Kappenberger, L. and et al. (1991). "Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent." N Engl J Med **324**(1): 13-17.

Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffre, F. and Kappenberger, L. (1987). "Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty." N Engl J Med **316**(12): 701-706.

Simon, C., Palmaz, J. C. and Sprague, E. A. (2000). "Influence of topography on endothelialization of stents: clues for new designs." J Long Term Eff Med Implants **10**(1-2): 143-151.

Spaulding, C., Henry, P., Teiger, E., Beatt, K., Bramucci, E., Carrie, D., Slama, M. S., Merkely, B., Erglis, A., Margheri, M., Varenne, O., Cebrian, A., Stoll, H. P., Snead, D. B., Bode, C. and Investigators, Typhoon (2006). "Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction." N Engl J Med **355**(11): 1093-1104.

Statistisches Bundesamt. (2012). "Todesfälle 2011 leicht rückläufig – häufigste Todesursache Herz-/Kreislaufkrankungen" Available from: [https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2012/12/PD12\\_425\\_232pdf.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2012/12/PD12_425_232pdf.pdf?__blob=publicationFile). Accessed: 05.03.2013.

Stefanini, G. G., Byrne, R. A., Serruys, P. W., de Waha, A., Meier, B., Massberg, S., Juni, P., Schomig, A., Windecker, S. and Kastrati, A. (2012). "Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials." Eur Heart J **33**(10): 1214-1222.

Stettler, C., Wandel, S., Allemann, S., Kastrati, A., Morice, M. C., Schomig, A., Pfisterer, M. E., Stone, G. W., Leon, M. B., de Lezo, J. S., Goy, J. J., Park, S. J., Sabate, M., Suttorp, M. J., Kelbaek, H., Spaulding, C., Menichelli, M., Vermeersch, P., Dirksen, M. T., Cervinka, P., Petronio, A. S., Nordmann, A. J., Diem, P., Meier, B., Zwahlen, M., Reichenbach, S., Trelle, S., Windecker, S. and Juni, P. (2007). "Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis." Lancet **370**(9591): 937-948.

Stoeckel, D., Bonsignore, C. and Duda, S. (2002). "A survey of stent designs." Minim Invasive Ther Allied Technol **11**(4): 137-147.

- Stone, G. W., Ellis, S. G., Cannon, L., Mann, J. T., Greenberg, J. D., Spriggs, D., O'Shaughnessy, C. D., DeMaio, S., Hall, P., Popma, J. J., Koglin, J., Russell, M. E. and Investigators, Taxus V. (2005). "Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial." JAMA **294**(10): 1215-1223.
- Stone, G. W., Ellis, S. G., Cox, D. A., Hermiller, J., O'Shaughnessy, C., Mann, J. T., Turco, M., Caputo, R., Bergin, P., Greenberg, J., Popma, J. J., Russell, M. E. and Investigators, Taxus-IV (2004). "A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease." N Engl J Med **350**(3): 221-231.
- Tanner, F. C., Boehm, M., Akyurek, L. M., San, H., Yang, Z. Y., Tashiro, J., Nabel, G. J. and Nabel, E. G. (2000). "Differential effects of the cyclin-dependent kinase inhibitors p27(Kip1), p21(Cip1), and p16(Ink4) on vascular smooth muscle cell proliferation." Circulation **101**(17): 2022-2025.
- Tardif, J. C., Gregoire, J., Schwartz, L., Title, L., Laramée, L., Reeves, F., Lesperance, J., Bourassa, M. G., L'Allier, P. L., Glass, M., Lambert, J., Guertin, M. C. and Canadian Antioxidant Restenosis Trial, Investigators (2003). "Effects of AGI-1067 and probucol after percutaneous coronary interventions." Circulation **107**(4): 552-558.
- Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology, the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions, Kolh, P., Wijns, W., Danchin, N., Di Mario, C., Falk, V., Folliguet, T., Garg, S., Huber, K., James, S., Knuuti, J., Lopez-Sendon, J., Marco, J., Menicanti, L., Ostojic, M., Piepoli, M. F., Pirlet, C., Pomar, J. L., Reifart, N., Ribichini, F. L., Schalij, M. J., Sergeant, P., Serruys, P. W., Silber, S., Sousa Uva, M. and Taggart, D. (2010). "Guidelines on myocardial revascularization." Eur J Cardiothorac Surg **38 Suppl**: S1-S52.
- van Werkum, J. W., Heestermans, A. A., Zomer, A. C., Kelder, J. C., Suttorp, M. J., Rensing, B. J., Koolen, J. J., Brueren, B. R., Dambrink, J. H., Hautvast, R. W., Verheugt, F. W. and ten Berg, J. M. (2009). "Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry." J Am Coll Cardiol **53**(16): 1399-1409.
- Virmani, R., Kolodgie, F. D. and Farb, A. (2004). "Drug-eluting stents: are they really safe?" Am Heart Hosp J **2**(2): 85-88.
- Wenaweser, P., Daemen, J., Zwahlen, M., van Domburg, R., Juni, P., Vaina, S., Hellige, G., Tsuchida, K., Morger, C., Boersma, E., Kukreja, N., Meier, B., Serruys, P. W. and Windecker, S. (2008). "Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study." J Am Coll Cardiol **52**(14): 1134-1140.

- Wessely, R., Blaich, B., Belaiba, R. S., Merl, S., Gorlach, A., Kastrati, A. and Schomig, A. (2007). "Comparative characterization of cellular and molecular anti-restenotic profiles of paclitaxel and sirolimus. Implications for local drug delivery." Thromb Haemost **97**(6): 1003-1012.
- Win, H. K., Caldera, A. E., Maresh, K., Lopez, J., Rihal, C. S., Parikh, M. A., Granada, J. F., Marulkar, S., Nassif, D., Cohen, D. J., Kleiman, N. S. and Investigators, Event Registry (2007). "Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents." JAMA **297**(18): 2001-2009.
- Worthley, S. G., Osende, J. I., Helft, G., Badimon, J. J. and Fuster, V. (2001). "Coronary artery disease: pathogenesis and acute coronary syndromes." Mt Sinai J Med **68**(3): 167-181.
- Yazdani, S. K., Farb, A., Nakano, M., Vorpahl, M., Ladich, E., Finn, A. V., Kolodgie, F. D. and Virmani, R. (2012). "Pathology of drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein bypass graft lesions." JACC Cardiovasc Interv **5**(6): 666-674.
- Zhang, R. Y., Du, R., Zhu, Z. B., Zhang, Q., Hu, J., Lu, A. K., Zhang, J. S. and Shen, W. F. (2008). "Acute coronary syndrome is an independent risk factor for late incomplete stent apposition after sirolimus-eluting stent implantation." Chin Med J (Engl) **121**(24): 2504-2508.
- Zou, Y., Dietrich, H., Hu, Y., Metzler, B., Wick, G. and Xu, Q. (1998). "Mouse model of venous bypass graft arteriosclerosis." Am J Pathol **153**(4): 1301-1310.

## **8 Danksagung**

Ich danke allen, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Adnan Kastrati, der mir das Thema für meine Doktorarbeit überließ, mir bei der statistischen Auswertung half und Korrektur las. Insbesondere danke ich ihm dafür, dass er mir die Möglichkeit bot, die Grundlagen der klinischen Studien kennen- und verstehen zu lernen, und damit mein Interesse für diese zu wecken.

Ebenso danke ich Herrn PD Dr. med. Michael Joner für seine intensive Betreuung und Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit. Er stand mir nicht nur mit seinem Wissen und seiner Erfahrung, sondern auch mit viel Geduld zur Seite.

Zum Schluss danke ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre uneingeschränkte Unterstützung, besonders meiner Tante Ljiljana Pavlović und Frau Jasna Žuvić.