

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

Ein randomisierter Vergleich von zwei verschiedenen
medikamentenbeschichteten Stents hinsichtlich der Verwendung eines
Langzeitpolymers bzw. polymerfreien Prinzips

Sabine Franziska Grill

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

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

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.- Prof. Dr. A. Kastrati
2. Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 4.09.2012 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.09.2013 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS:

I. HINTERGRUND	6
1. KORONARINTERVENTION UND DIE SPÄTFOLGE RESTENOSE.....	6
2. MEDIKAMENTENBESCHICHTETE STENTS.....	8
II. ZIELSETZUNG DER ARBEIT	16
III. METHODIK	17
1. STUDIENPOPULATION.....	17
2. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	17
2.1 <i>Einschlusskriterien</i>	17
2.2 <i>Ausschlusskriterien</i>	17
3. STUDIENDESIGN.....	18
3.1 <i>Sirolimus beschichteter Stent (Cypher)</i>	18
3.2 <i>Zotarolimus beschichteter Stent (Endeavor)</i>	19
3.3 <i>Dual DES Stent</i>	20
4. THERAPIE.....	23
4.1 <i>Prä- und postinterventionelle pharmakologische Therapie</i>	23
4.2 <i>Koronarintervention</i>	23
5. PATIENTENNACHSORGE.....	24
6. STUDIENENDPUNKTE UND DEFINITIONEN.....	25
6.1 <i>Endpunkte</i>	25
6.2 <i>Definitionen</i>	25
6.3 <i>Quantitative Koronarangiographie (QCA)</i>	33
7. STATISTISCHE ANALYSE:.....	37
IV. ERGEBNISSE	39
1. BASALCHARAKTERISTIKA UND DAR AUS RESULTIERENDE ERGEBNISSE.....	39
2. SUBGRUPPENANALYSE.....	43
V. DISKUSSION	46
1. DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	46
2. LIMITATIONEN UND SCHLUSSFOLGERUNGEN DER STUDIE.....	50
VI. ZUSAMMENFASSUNG	51
VII. LITERATURVERZEICHNIS	52
VIII. DANKSAGUNG	62
IX. LEBENS LAUF	63

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1:	ZELLZYKLUSINHIBITION	9
ABBILDUNG 2:	DARSTELLUNG DER REINTERVENTIONEN IM BEZUG AUF DEN NUTZEN EINER MEDIKAMENTENBESCHICHTUNG	10
ABBILDUNG 3:	METAANALYSE VON UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSEN BEI KORONARINTERVENTIONEN MIT SIROLIMUS-BESCHICHTETEN STENTS BZW. UNBESCHICHTETEN STENTS	11
ABBILDUNG 4:	KONZEPT EINER STENTPLATTFORM MT MIKROPOREN	14
ABBILDUNG 5:	RAPAMYCIN LÖSUNGSPROFIL IM DES STENT	21
ABBILDUNG 6:	SCHEMATISCHER ÜBERBLICK DER ISAR DUAL DES HERSTELLUNG	22
ABBILDUNG 7:	IN-STENT RESTENOSEN	32
ABBILDUNG 8:	QCA DARSTELLUNG VOR EINER STENTIMPLANTATION	35
ABBILDUNG 9:	QCA DARSTELLUNG NACH EINER STENTIMPLANTATION	36
ABBILDUNG 10:	STUDIENDESIGN	39
ABBILDUNG 11:	SCHEMATISCHER VERGLEICH VON RESTENOSEQUANTITÄTEN	45

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1:	BASALCHARAKTERISTIKA	40
TABELLE 2:	LÄSIONS- UND PROZEDURELLE CHARAKTERISTIKA	42
TABELLE 3:	ERGEBNISSE DER ANGIOGRAPHISCHEN NACHUNTERSUCHUNGEN	43
TABELLE 4:	UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE NACH STENTIMPLANTATION IN 1 JAHR	45

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN:

AP	Angina Pectoris
BMS	Bare Metal Stent (dt: unbeschichteter Stent)
CAAS	Civil Aviation Administration System
CCS	Canadian Cardiovascular Society
DES	Drug Eluting Stent (dt: Medikamentenbeschichteter Stent)
Dual DES	Rapamycin und Probuocol beschichteter Stent
h	Stunde
ISAR	Intracoronary Stenting and Angiographic Results
ISR	In-Stent Restenose
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Left anterior descendens artery
LCA	Left coronary artery
LCX	Left circumflex artery
MI	Myokardinfarkt
MLD	Lumendurchmesser
mm	Millimeter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl
NYHA	New York Heart Association
PBMA	Polybutylmethylacrylat
PCI	Perkutane Koronarintervention
PDGF	Platelet derived growth factor
PEVA	Polyethylenecovinylacetat
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie

QCA	Quantitative Koronarangiographie
RCA	Right coronary artery
RD	Referenzdurchmesser
SES	Sirolimus beschichteter Stent
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TVR	Target Vessel Revascularization (dt: Revaskularisation der Zielläsion)
ZES	Zotarolimus beschichteter Stent

I. HINTERGRUND

1. Koronarintervention und die Spätfolge Restenose

Mit Einführung der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) durch Andreas Grüntzig im Jahre 1977, wurde neben der Pharmakotherapie sowie der chirurgischen Therapie die PTCA als dritte Säule zur Behandlung der Koronaren Herzkrankheit aufgenommen. In Ergänzung führte Ulrich Sigwart 1987 den Koronarstent zur Therapie eines akuten Verschlusses sowie von Restenosen ein. Gerade diese Methoden etablierten sich innerhalb der letzten Jahre und ihre Anwendung verzeichnete von Anfang an einen stetigen Anstieg. Besonders deutlich wurde diese Entwicklung durch die Auswertungen der erfassten Leistungszahlen in den deutschen Herzkatheterlaboren. Hierbei stellten die Patienten mit einer KHK die größte Gruppe invasiv untersuchter Patienten. Dennoch liegt die Zahl der Reinterventionen weiterhin auf hohem Niveau. Zum Einen trägt hier die noch weit verbreitete Anwendung einer PTCA auf das Indikationsspektrum von Hochrisikopatienten mit hoher Komorbidität und komplexer Koronarmorphologie bzw. Mehrgefäßerkrankungen einen nicht unerheblichen Anteil zu der hohen Reinterventionsrate der Koronarintervention bei. Zum Anderen, und dies bildet wohl den Hauptlimitationsfaktor, konnte bislang auch die Weiterentwicklung der Bare Metal Stents zu Medikamentenbeschichteten Stents bis hin zu biodegradablen Stents noch keine perfekten Ergebnisse bezüglich Restenosen erzielen. Dementsprechend, in Abhängigkeit von der medikamentösen Vorbehandlung, Gefäßgröße, Lage und Art der Läsion, stellt die Restenose in der interventionellen Kardiologie noch immer eine wesentliche methodologische Limitation dar (Scott 2006; Serruys, Kutryk et al. 2006).

Der Begriff einer koronaren Restenose definiert sich im Allgemeinen als erneute Lumeneinengung eines Koronararterien-Segments nach einer zuvor erfolgreich durchgeführten perkutanen koronaren Intervention (PCI). Wie bereits ausgeführt, stellt die spezielle Form der In-Stent-Restenosen (ISR) die primäre Kehrseite koronaren Stentings dar. Bedingt wird dieser limitierende Faktor durch artherosklerotische Veränderungen der Intima als Antwort auf eine zuvor durchgeführte Angioplastie. Demzufolge liegt die Pathophysiologie einer Restenose in geringerem Ausmaß bei arteriellem Remodeling, doch primär in der

I. HINTERGRUND

Neointimaformation begründet (Scott 2006). Letzt genannte Komponente resultiert aus dem komplexen Zusammenspiel zellulärer und molekularer Triggermechanismen, deren Wirken anhand der vom Pathologen Russel Ross formulierten "response-to-injury" Hypothese erklärt werden kann (Ross and Glomset 1973; Ross 1990). In dieser Hypothese geht Ross davon aus, dass die Gefäßwandläsion eine spezielle Form der protektiven, entzündlich-fibroproliferativen Antwort auf verschiedene Arten der Arterienwandschädigung ist. In Abhängigkeit von der Art und Dauer der Schädigung wird aus dem protektiven Mechanismus ein Krankheitsprozess. Dahingehend lässt sich die Entwicklung einer Restenose in vier Phasen einteilen, wobei die erste sowie letzte Phase im Kontext einer In-Stent Restenose wohl von nicht allzu großer Bedeutung ist.

Eine durch PTCA hervorgerufene Gefäßverletzung führt initial unmittelbar in dem Bereich der Dilatation zu einer Überdehnung des Koronargefäßes. Aufgrund seiner gefäßelastischen Beschaffenheit schließen sich nur kurze Zeit nach der Deflation des Ballons Rückstellbewegungen, sogenanntes „elastic recoil“, an und münden als Resultat in einem akuten Lumenverlust. Diese Form des arteriellen Remodeling kommt bei simultaner Stentimplantation im Sinne einer mechanischen Stabilisation, nur in geringem Ausmaß zum Tragen (Libby, Schwartz et al. 1992).

Im Zuge der interventionell bedingten Gefäßwandschädigung kommt es weiterhin zu einer lokalen Thrombusbildung und somit zur Einleitung in die zweite Phase der Entwicklung. Letztere entsteht auf dem Boden freigelegter endothelialer bzw. subendothelialer Matrix als ideale thrombogene Oberfläche, da die geschädigten Endothelzellen nur noch insuffizient Schutz mittels antithrombotischer Faktoren gewährleisten können. Aufgrund des nun bestehenden Kontaktes mit dem offenen Blutstrom führt dieses Ereignis innerhalb von Sekunden über eben beschriebene Agonisten zur Thrombozytenaktivierung. Nach Anlagerung an die auf der Gefäßwand befindlichen Adhäsionsmoleküle, findet eine Degranulierung ihrerseits statt und endet in einer Freisetzung prothrombotischer Faktoren. Zusätzlich konnte ein migratorischer in Kombination mit einem proliferativen Effekt auf glatte Gefäßmuskelzellen nachgewiesen werden. Damit leistet der Thrombus einen wichtigen Beitrag zur Fortführung in die dritte Phase (Chamley-Campbell and Campbell 1981; Scott 2006).

In Ergänzung zur proliferationsfördernden Wirkung der Thrombozyten kommt es aufgrund des entzündlich veränderten Gewebsumlieues alsbald zu einer Aktivierung der bereits ins Gewebe migrierten Leukozyten, woraufhin diese unter anderem mit der Expression verschiedener, für die Synthese von Zytokinen sowie Wachstumsfaktoren verantwortlichen Gene reagieren. Konsekutiv auf die Freisetzung dieser Zytokine und Wachstumsfaktoren beginnen zusätzlich glatte Muskelzellen sowie (Myo)fibroblasten der arteriellen Media und Intima zu proliferieren.

Diese Mechanismen bilden die Grundlage und somit Triggerfaktoren für die entscheidende Phase in der Entwicklung von Restenosen: der Neointimaformation. Primärer Fokus liegt an dieser Stelle in der Migration und Proliferation glatter Muskelzellen einschließlich der Synthese extrazellulärer Matrix. Unter dem Einfluss des platelet derived growth factor (PDGF) und anderen Zytokinen wechseln die glatten Gefäßmuskelzellen ihren Phänotyp von einem quieszenten Typ mit niedriger Proliferationsrate zu einem invasiven Phänotyp, welcher fortan sowohl zur Synthese extrazellulärer Matrix als auch zur Migration in Richtung Gefäßlumen befähigt ist (Chamley-Campbell and Campbell 1981).

In den Anfängen der klinischen Stentforschung wurde der Fokus unter anderem auf die Implantation von unbeschichteten Koronarstents der ersten Generation (medizinischer Edelstahl) gelegt, welche bisweilen jedoch Restenoseraten von 22-32% erwarten liessen (Scott 2006).

2. Medikamentenbeschichtete Stents

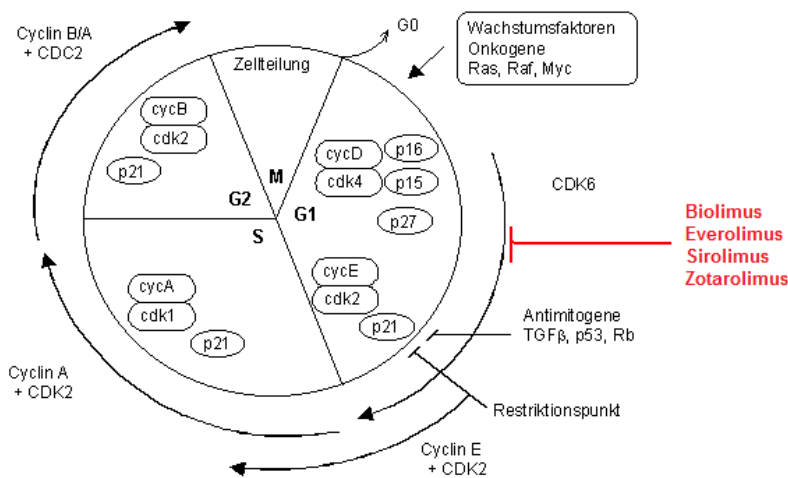
Zur Behebung dieser Problematik fokussierte die Forschung eine Entwicklung von medikamentenbeschichteten Stents, deren Wirkprinzip auf der fraktionierten Freisetzung von immunsuppressiven sowie antiproliferativen Medikamenten wie Sirolimus oder Paclitaxel beruhte (Wessely, Schömig et al. 2006). Der Wirkmechanismus von eben genanntem Paclitaxel basiert auf einer Störung der strukturellen Reorganisation von intrazellulären Mikrotubuli, indem deren Depolymerisation verhindert und in der Folge eine Aggregation freier Tubulineinheiten gefördert wird. Hieraus resultiert im Weiteren die Akkumulation von extrem stabilen, in ihrer Funktion gestörten Mikrotubuli, wonach die entscheidende

I. HINTERGRUND

Mitosephase aufgrund einer unzureichenden Ausbildung des Spindelapparates nicht passiert werden kann (Schiff and Horwitz 1980).

Das aus Streptomyces gewonnene Makrolidantibiotikum Sirolimus zog aufgrund seiner antiinflammatorischen sowie antiproliferativen Wirkung, ebenfalls im Sinne einer frühen Beeinträchtigung des Zellzyklus, schnell das Interesse der Stentforschung auf sich. Dieses makrozyklische Immunsuppressivum verfügt in seiner Struktur über eine Bindungsregion, genannt FKBP12, welche in der Lage ist, anhand einer Komplexbildung mit der Phosphoinositid – 3- Kinase mTOR (mammalian target of rapamycin) in Kontakt zu treten und somit eine Inhibierung Besagter zu bewirken (Dobesh, Stacy et al. 2004). Als Resultat hieraus unterbleibt eine Downregulation des CDK- Inhibitorproteins p27, dessen Konzentrationsanstieg innerhalb der Zelle zu einer Inhibition des Komplexes Zyklin E mit CDK 2 führt. Letztere sorgen im ungestörten Zellzyklus anhand einer Hyperphosphorylierung von Retinoblastoma (Rb) und in der Folge einer Transkription von S – Phase spezifischen Genen für ein Überschreiten von der G1 zur S Phase (Rassow 2006). Resultierender Zellzyklusarrest wird in der Stentforschung primär als Ansatzpunkt zur Prävention von Restenosen, als Ausdruck neointimaler Hyperplasie auf dem Boden einer Proliferationshemmung von sowohl glatten Muskelzellen als auch Immunzellen verwendet (Schwartz, Huber et al. 1992; McKeage, Murdoch et al. 2003; Schwartz, Chronos et al. 2004).

Abbildung 1: Zellzyklusinhibition

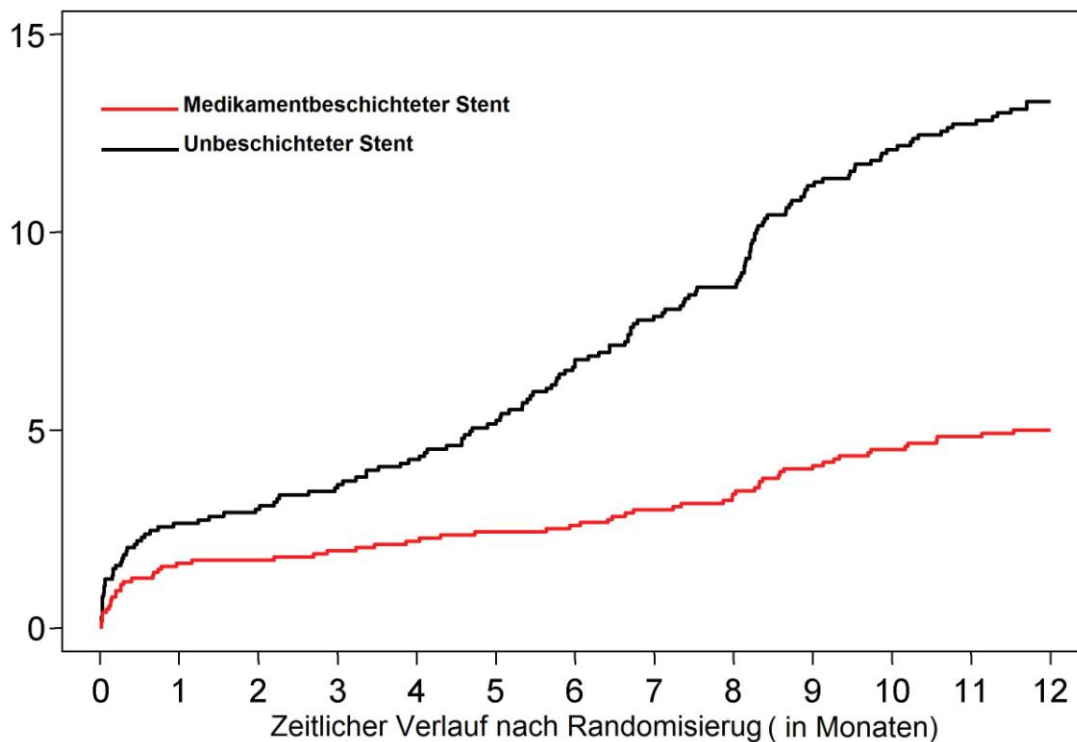


Inhibitionsmechanismus von Sirolimus und Zotarolimus am Übergang von G1 zur S Phase.

Als Folge einer Behandlung mit medikamentenbeschichteten Stents kam es fortan zu einer erheblichen Verbesserung klinischer Resultate im Anschluss an eine perkutane Koronarintervention, da der Bedarf weiterer Interventionen im Gegensatz zu der Implantation von Bare Metal Stents auf näherungsweise 50 – 70% reduziert wurde (Stettler, Wandel et al. 2007; Kastrati, Dibra et al. 2007).

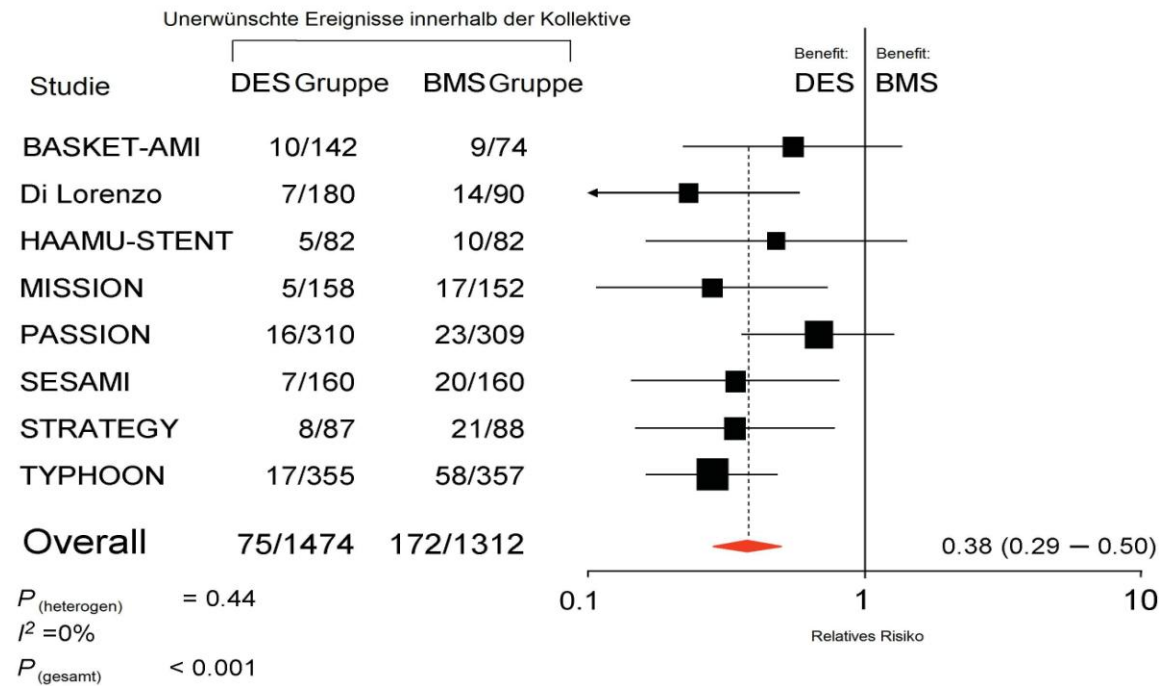
Abbildung 2: Darstellung des Reinterventionsrisikos im Bezug auf den Nutzen einer Medikamentenbeschichtung

Reinterventionsrisiko (%)



Zeitliche Abhängigkeit der Reinterventionsraten bei beschichteten und unbeschichteten Stents dargestellt anhand von Kaplan Meyer Kurven: wie bereits beschrieben fällt eine deutlich höhere Inzidenz unerwünschter Ereignisse in der Subgruppe der Patienten mit unbeschichteten Stents ins Auge.

Abbildung 3: Metaanalyse von unerwünschten Ereignissen bei Koronarinterventionen mit Sirolimus-beschichteten (SES) bzw. unbeschichteten Stents (BMS)



- BASKET: Eine randomisierte Studie zur zunehmenden Kosteneffektivität im Alltag bezugnehmend auf die Verwendung von Medikamentenbeschichteten Stents und Bare Metal Stents
- CSIRIUS: Eine canadische Studie zur Verwendung von Sirolimus-beschichteten Stents im Rahmen der Behandlung langer de-novo Läsionen in kleinen Koronararterien
- DECODE: Die DECODE Studie: Ergebnisse im Bezug auf Mehrgefäßerkrankungen sowie lange Läsionen bei Diabetikern
- DIABETES: Ein randomisierter Vergleich zur Evaluierung von Gefäßrevaskularisierung mit Sirolimus-beschichteten Stents und einem Standard Stent bei der Behandlung von Diabetikern
- ESIRIUS: Eine randomisierte Doppelblindstudie hinsichtlich der Behandlung langer arteriosklerotischer Läsionen in kleinen Koronararterien
- PACHE: Medikamentenbeschichtete Stents stehen in dieser prospektiven Randomisierungsstudie zum Vergleich mit dünnstrebigen unbeschichteten Stents im Hinblick auf die Reduktion von Restenosen
- PRISON II: Ein randomisierter Vergleich zur Implantation von Bare Metal Stents und Sirolimus-beschichteten Stents bei vollständiger Koronarokklusion
- RAVEL: Sirolimus-beschichtete Stents werden in randomisierter Form mit einem Standard Stent zur Koronarrevaskularisierung verglichen
- SCANSTENT: Effektivitätsabschätzung von Sirolimus-beschichteten Stents im Rahmen der Behandlung komplexer Läsionen
- SCORPIUS: Eine deutsche Multicenterstudie zur Behandlungsbeurteilung von de-novo Stenosen bei Diabetikern mit dem Sirolimus-beschichteten Stent Cypher
- SESAMI: Randomisierter Vergleich von Sirolimus beschichteten Stents und unbeschichteten Stents zur Intervention eines akuten Myokardinfarktes
- SIRIUS: Die Behandlung von nativen Koronarstenosen mit Sirolimus-beschichteten Stents sowie Standard Stents
- STRATEGY: Behandlung eines akuten Myokardinfarktes mit einer singulären Hochdosistherapie von Tirofiban in Kombination mit einem Sirolimus Stent steht zum Vergleich mit Abiximab in Verbindung mit einem unbeschichteten Stent
- TYPHOON: Eine Studie zur Effektivitätsschätzung des Sirolimus-beschichteten sowie unbeschichteten Stents bezüglich der Intervention eines akuten Myokardinfarktes

I. HINTERGRUND

Bis zu diesem Zeitpunkt waren jedoch sämtliche von der United States Food and Drug Administration anerkannten medikamentenbeschichteten Stents auf die Inkorporierung eines langlebigen Polymers als Kontrollsystem in ihr Grundgerüst angewiesen, damit eine Freisetungsverzögerung der aktiven Komponente von der Stentplattform in Richtung Gefäßwand gewährleistet wurde. Denn gerade dieser Mechanismus war bislang als Grundlage zur Verstärkung der antirestenotischen Wirksamkeit angedacht. Diese Hypothese erklärt sich aus dem, an vorangegangener Stelle bereits beschriebenen Proliferationsverhalten glatter Muskelzellen, welches unmittelbar als Reaktion auf die induzierte Gefäßverletzung in Aktion tritt und im Weiteren für eine Zeitspanne von mindestens zwei Wochen anhält (Tanner, Yang et al. 1998). Demzufolge musste eine Wirkstoffabgabe mindestens für besagtes Intervall gewährleistet werden. Ohne die zusätzliche Verwendung eines Permanentpolymers war bislang jedoch keine adäquate Wirkstoffabgabe, sei es als Folge einer subtherapeutischen Medikamentendosis oder insuffizienten Wirkdauer aufgrund einer zu schnellen Freisetzung, möglich gewesen. Allerdings kam nun vermehrt der besorgniserregende Gedanke auf, wonach die weitere Anwesenheit dieses Permanentpolymers nach Vollendung seiner funktionellen Rolle hinsichtlich koronaren Stentings mit einer schädigenden Wirkung im Koronarmilieu assoziiert sein sollte (Luscher, Steffel et al. 2007; Kastrati 2008). In diesem Zusammenhang wurde die Vermutung nahegelegt, dass gerade dieser Restbestand des Polymers, der sich weiterhin in koronarer Umgebung befand und somit eine schnelle Reendothelialisierung der Stentmaschen verhinderte, eine fortwährende aktive Immunantwort auf die Gefäßwand begünstigte und so gesehen sowohl einen potentiellen Herd für thrombotisch bedingte Stentverschlüsse, als auch einen beträchtlichen Stimulus für neointimale Hyperplasie darstellte (Guagliumi, Virmani et al. 2003; Joner, Finn et al. 2006; Finn, Nakazawa et al. 2007). Hieraus resultierend kam es bereits zu einer Überarbeitung der Leitlinienempfehlungen bezüglich der Dauer antithrombozytärer Therapie, die sich jedoch konsequent auf die verlängerte Behandlung mit aggressiver Zweifachtherapie von Thienopyridinen, in einem signifikanten Anstieg der Blutungskomplikationen sowie Morbidität der Patienten bemerkbar machte (Schneider, Berk et al. 1993; Silber, Albertsson et al. 2005).

Aus dieser Problematik heraus konzentrierte man sich fortan auf eine Änderung der qualitativen Beschaffenheit von Polymeren. In der Hoffnung den inflammatorischen

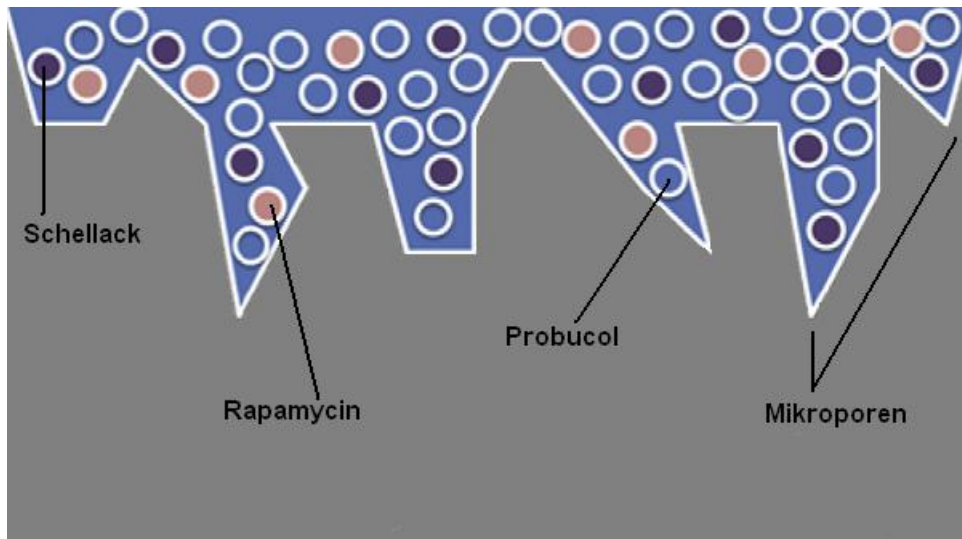
I. HINTERGRUND

Dauerreiz seitens des polymeren Restbestandes reduzieren zu können, wurden biodegradable Polymere hergestellt. In diesem Sinne fanden die Anziehungskräfte gegensätzlich geladener natürlicher Polymere zur Erschaffung eines suffizienten Stoffgemisches Nutzen. Als Vertreter dieses neuen Ansatzes wäre die Kombination aus der positiv geladenen Gelantinelösung mit negativ geladenem Chondroitinsulfat, welches mit Glutaraldehyd quervernetzt wurde, zu nennen. Leider musste auf dem Boden zahlreicher Studien festgestellt werden, dass die präexistenten Komplikationen nicht in gewünschtem Maße reduziert werden konnten und sich die Qualität der Verzögerungskomponente hinsichtlich der Wirkstofffreisetzung derzeit noch nicht wesentlich verbessert hatte (Acharya and Park 2006).

Nachdem das Konzept biodegradabler Polymere nicht sofort zum Durchbruch geführt hatte, wird auch in Zukunft noch ein großer Teil der Forschung in der Weiterentwicklung dieses Konzeptes liegen. Zusätzlich sollte aber noch eine ganz andere Richtung zur Verbesserung der Freisetzungskinetik sowie Neointimaproliferation eingelenkt werden, wonach die Verwendung eines Polymers vollständig verlassen werden soll.

In zahlreichen Studien fokussierte das ISAR (Intracoronary Stenting and Angiographic Results) Zentrum eine Stent Innovation, die es ermöglichen sollte, auch ohne die Verwendung eines dauerhaften Polymers eine dem Paclitaxel beschichteten Stent (Taxus) äquivalente Wirkung im Hinblick auf seine antirestenotische Leistungsfähigkeit zu erzielen. Diese Entdeckung beruhte auf dem Prinzip von Mikroporen, die eingearbeitet in das Metallgerüst des Stents, erwiesenermaßen, zu einer Verstärkung der Freisetzungskinetik von aktiven Komponenten führten (Hausleiter, Kastrati et al. 2005; Wessely, Hausleiter et al. 2005; Mehilli, Kastrati et al. 2006).

Abbildung 4: Konzept einer Stentplattform mit Mikroporen



Schematischer Aufbau der Dual DES Plattform bestehend aus Mikroporen, kombiniert mit einem Wirkstoffgemisch aus Probucol, Rapamycin sowie dem natürlichen Granulat Schellack.

Nichtsdestotrotz war diese Plattform nicht imstande, sich auch hinsichtlich des Permanentpolymer basierenden Sirolimus beschichteten Stents (Cypher) durchzusetzen, welcher derzeit unumstritten als Goldstandard im Sinne seiner antirestenotischen Wirksamkeit gesehen wird (Mehilli, Byrne et al. 2008). Eine Möglichkeit die antirestenotische Wirkung polymerfreier Stents zu verbessern, läge in der Verwendung eines zweiten aktiven Wirkstoffes, welcher primär eine Verlangsamung der Freisetzungskinetik bedingt und zusätzlich ein anderes Element in der Antwortkaskade hinsichtlich der Entstehung restenotischer Läsionen anvisiert. Leider stellte sich die Zweifachbeschichtung mit Östrogen und Rapamycin im Bezug auf eine verstärkte Wirksamkeit bereits als nicht erfolgreich heraus (Adriaenssens, Mehilli et al. 2007). Ein weiterer Ansatzpunkt wurde danach in dem lipophilen Antioxidans Probucol gesehen, welches sowohl im Tiermodell, als auch in klinischen Studien schon Effektivität hinsichtlich der Reduktion überschüssigen Zellwachstums der Neointima erwiesen hatte (Ferns, Forster et al. 1992; Schneider, Berk et al. 1993; Tardif, Cote et al. 1997; Tardif, Gregoire et al. 2003).

Sowohl aktivierte Thrombozyten, neutrophile Granulozyten als auch geschädigtes Endothel produzieren in der Folge einer PTCA- induzierten Gefäßverletzung reaktive Sauerstoffspezies, welche nach Auslösung einer Kettenreaktion bis hin zu einer

I. HINTERGRUND

endothelialen Dysfunktion und LDL Oxidation führen, wobei sich letzt genannte wiederum als Trigger für eine Makrophagenaktivierung herausstellt. Die Verkettung dieser Ereignisse resultiert schließlich in der Freisetzung von Wachstumsfaktoren, welche sich durch ihren positiven, gewebeproliferativen Effekt auszeichnen, als auch in einer kollagenbedingten Vasokonstriktion, bedingt durch eine reaktive Matrixsynthese. Diesen Schlüsselpunkten wird in ihrem Beitrag zur Restenoseentwicklung durch die vielfältigen Wirkmechanismen von Probucol entgegengehalten. Nämliche setzen sich aus einer Vermeidung endothelialer Dysfunktion sowie LDL Oxidation zusammen, was sich in der Folge in einer Einschränkung der neointimalen Formation sowie des vaskulären Remodelingprozesses widerspiegelt. Desweiteren reduziert Probucol die Interleukin 1 Sekretion und führt im Endeffekt zu einer Mäßigung der Synthese extrazellulärer Matrix (Parthasarathy, Young et al. 1986; Steinberg 1986; Ku, Doherty et al. 1988; Kuzuya, Naito et al. 1991; Schneider, Berk et al. 1993).

Bislang war aber noch keine erfolgreiche Integration in ein DES Modell erfolgt.

Die neueste Entwicklung des ISAR Zentrums setzt genau an diesem Punkt an. Die Erzeugung eines Stents, dessen aktive Wirkstoffe eine Zweiervbindung aus Rapamycin und Probucol, unter dem Verzicht eines Polymers, auf ein Mikroporen enthaltendes Stentgehäuse aus 316L medizinischem Edelstahl appliziert werden (Dual DES). Zur Prüfung seiner antirestenotischen Effektivität suchte man den Vergleich mit dem Permanentpolymer basierenden Sirolimus beschichteten Stent (Cypher; SES) sowie erstmals in der Geschichte der ISAR Testung mit dem ebenfalls Polymergestützten Zotarolimus beschichteten Stent (Endeavor, ZES).

II. ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Ziel dieser Studie bestand folglich darin, eine neue Stentvariante zu entwickeln, welche auf der einen Seite anhand des Verzichts eines Permanentpolymers in der Lage ist, die weit diskutierte Problematik zu umgehen, jedoch unter Zuhilfenahme des sich bereits etablierten Stentssystems mit integrierten Mikroporen sowie einer zweiten aktiven Komponente, eine ausreichend antirestenotische Wirkung erreichen kann. Hierbei galt es vor allem herauszufinden, ob es möglich ist, anhand der Verwendung des zweiten Wirkstoffes Probucol eine Reduktion der Freisetzungskinetik von Rapamycin zu erreichen. Insgesamt erhoffte man sich eine, dem als Goldstandard geltenden Sirolimus beschichteten Stent (Cypher) äquivalente Wirkung vor allem im Hinblick auf seine antirestenotische Wirksamkeit erzielen zu können. Zur Steigerung der Aussagefähigkeit von ISAR Test 2 wurde weiterhin der Vergleich mit dem Zotarolimus beschichteten Stent (Endeavor) erhoben.

III. METHODIK

1. Studienpopulation

Für diese Studie wurden Patienten randomisiert, die sich im Zeitraum von März 2006 bis Juli 2007 in einem der zwei teilnehmenden Zentren, Deutsches Herzzentrum sowie I.Medizinische Klinik des Klinikums Rechts der Isar mit akuten Symptomen einer Ischämie oder dem Nachweis einer myokardialen Ischämie vorgestellt haben.

2. Ein- und Ausschlusskriterien

2.1 Einschlusskriterien

- Mindestalter von 18 Jahren
- Schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie
- Auftreten akuter Ischämiesymptome
- Nachweis einer myokardialen Ischämie als koronarangiographisch darstellbare $\geq 50\%$ Stenose in nativen Koronargefäßen

2.2. Ausschlusskriterien

- Zielläsion im linken Hauptstamm
- Interventionsbedürftige Stenose im Bypass Transplantat
- In-Stent Restenosen
- Kardiogener Schock
- Malignitäten
- Schwere Komorbiditäten, wonach die weitere Lebenserwartung auf unter ein Jahr reduziert wäre (beispielsweise schwere Leber-, Nieren- und Pankreaserkrankungen)
- Bekannte Allergien auf die Studienmedikation, wie folgt: Aspirin, Clopidogrel, Zotarolimus, Rapamycin, rostfreien Stahl und Cobaltlegierung
- Derzeitig bestehende Schwangerschaft

- Bereits vorausgegangene Teilnahme an dieser Studie

Die Studie wurde entsprechend den Bestimmungen der Declaration of Helsinki und International Conference on Harmonization Good Clinical Practices durchgeführt und von den Ethikkommissionen aller beteiligten Studienzentren bewilligt.

3. Studiendesign

In jedem teilnehmenden Zentrum wurden die Patienten nach der Entscheidung zur Intervention doppelblind und randomisiert der jeweiligen Studiengruppe zugeordnet, wodurch drei gleich proportionierte Gruppen geschaffen werden konnten, deren zugeordnete Patienten alle der Studie zugrunde liegenden Bedingungen erfüllten. Via Zufallsprinzip wurde jeder dieser Gruppen für die folgende perkutane Intervention, ein bestimmter medikamentenbeschichteter Stent zugewiesen, wobei alle gleichsam primär auf der Wirkung von Rapamycin basieren. Jeweiliger Wirkmechanismus setzt, wie bereits beschrieben, an der Blockierung neointimalen Wachstums anhand einer Störung der Zellzyklusprogression an, welche durch eine Rapamycin spezifische Inaktivierung des Mammalian target of Rapamycin (mTOR) umgesetzt wird. Innerhalb der weiteren Zusammensetzung kann hingegen eine Differenzierung vorgenommen werden.

3.1 Sirolimus beschichteter Stent (Cypher)

Der Sirolimus beschichtete Stent zeichnet sich durch ein Grundgerüst aus 316L medizinischem Edelstahl aus, dessen Legierung aus einer Verbindung von Chrom, Nickel sowie Molybdän besteht. Eine typische Eigenschaft dieser Konstruktion liegt in seiner hohen Korrosionsbeständigkeit, vor allem im Milieu chlorhaltiger Medien (Hara, Nakamura et al. 2006). Auf die Oberfläche dieses Stahlgerüsts wird ferner ein Reservoirpolymer (67%) aus Polyethylenecovinylacetat (PEVA) sowie Polybutylmethacrylat (PBMA) in Verbindung mit Sirolimus (33%) appliziert. In Ergänzung folgt dieser basalen Ebene noch eine Ummantelung mit einer weiteren Schicht PBMA, sodass der Sirolimus beschichtete Stent zu einer diffusionskontrollierten Reservoirvorrichtung wird (Acharya and Park 2006). Auf der Grundlage des Polymers kann die Freisetzung von 95 % des Sirolimusgehaltes auf ein Zeitintervall von sechs Wochen vergrößert werden, was als bedeutender Vorteil in der Prävention von Restenosen angesehen werden kann (Kandzari, Leon et al.

2006). Eine initiale Stoßentladung sollte für den Zeitraum unmittelbar nach der Stentimplantation zwar eine ausreichende Konzentration an Sirolimus bereitstellen, um einer neointimalen Hyperplasie entgegenzuwirken, jedoch muss auf der anderen Seite bedacht werden, dass eine zu hohe Dosis innerhalb der ersten Tage durchaus in der Lage ist, erhebliche Nebenwirkungen herbeizuführen. Nach Erreichen eines Gleichgewichtszustandes verbleibt die Wirkstofffreisetzungsrates vorerst auf einem konstanten Niveau. Im Laufe der folgenden drei Wochen wurde ein Großteil der Sirolimus Dosis bereits abgegeben, sodass sich die Konzentration der basalen Wirkebene des Stents einem Minimum nähert und sich im Anschluss eine quantitative Abnahme der Freisetzungsquote ergibt (Acharya and Park 2006).

3.2 Zotarolimus beschichteter Stent (Endeavor)

Das Konzept des Zotarolimus beschichteten Stents (ZES; Endeavor) beruht auf einem Cobalt Chrom legierten Stahlgerüst mit einer Drahtdicke von 91µm, welche die nötige Flexibilität bietet, um sich auch dem Verlauf extrem gewundener Gefäße adäquat anzupassen. In Ergänzung wird dieser unbeschichtete Stent mit dem aktiven Wirkstoff Zotarolimus (ehemals ABT-578) sowie dem synthetisch hergestellten Reservoirpolymer Phosphorylcholin umhüllt, welches sich wiederum aus einer Verbindung von Metacryloylphosphorylcholin und Laurylmethacrylat zusammensetzt. Gerade die Verwendung dieses Polymers soll eine verbesserte vaskuläre Biokompatibilität aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zur Außenmembran menschlicher Zellen gewährleisten, woraus wiederum eine signifikant reduzierte Thrombozytenadhäsion resultiert und sich somit die Dauer einer antithrombozytären Therapie möglicherweise auf ein Minimum beschränken lässt (Whelan, van der Giessen et al. 2000). Zotarolimus, als aktive Komponente in diesem Verbund, wird als semisynthetisches Derivat von Rapamycin hergestellt, deren einziger struktureller Unterschied in der Anwesenheit einer tetrapoden Gruppe in Position 42 liegt und gleichsam Rapamycin ebenfalls anhand einer Inhibition von mTOR fungiert (Morice, Serruys et al. 2002; Kandzari, Leon et al. 2006). Folglich werden ihm sowohl antiproliferative als auch antientzündliche Eigenschaften zugesprochen, welche man sich bereits früher in der Therapie rheumatoider Arthritis zu Nutzen gemacht hatte (Buellesfeld and Grube 2004). Weiterhin zeigt die Freisetzungseigenschaft des Zotarolimus beschichteten Stents eine relativ schnelle Wirkstoffabgabe von 95% innerhalb der ersten zwei Wochen. Ein Tatbestand, der

primär in der Verwendung des Phosphorylpolymer begründet liegt. Zum einen leitet sich hieraus zwar eine in geringem Maße inferiore Wirksamkeit gegenüber dem Sirolimus beschichteten Stent ab, jedoch kommt es auf der anderen Seite zu einer Reduktion systemischer Nebenwirkungen (Morice, Serruys et al. 2002; Kandzari, Leon et al. 2006).

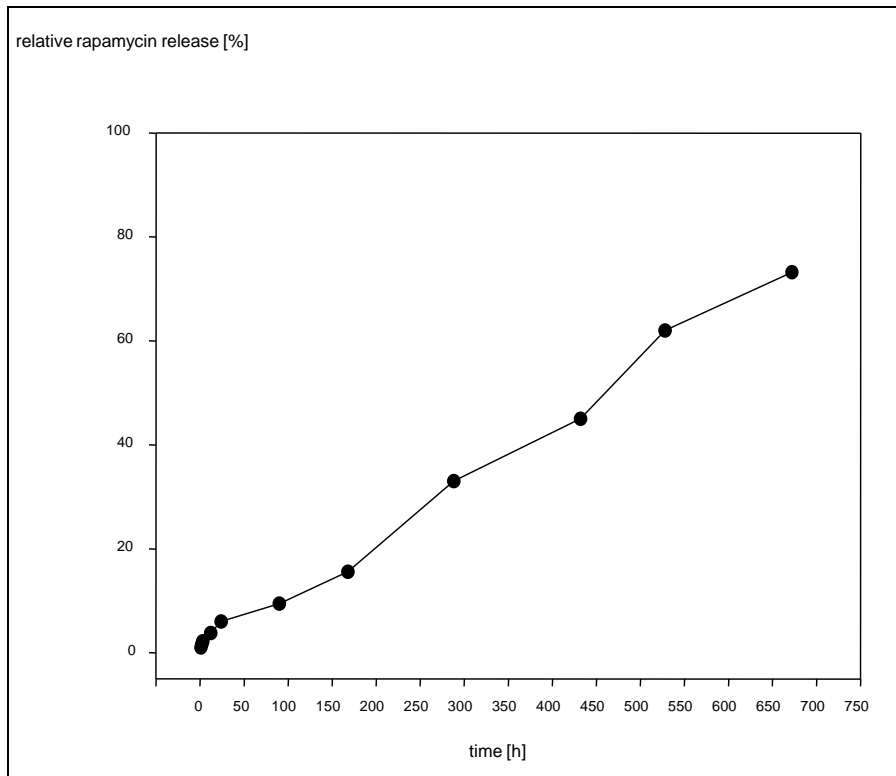
3.3 Dual DES Stent

Die Variante des Dual DES Stents besteht wiederum aus einem Rückgrat aus 316L medizinischem Edelstahl. Eine Materialbeschaffenheit, die sich vor allem durch eine besonders hohe Korrosionsbeständigkeit im Milieu chlorhaltiger Medien auszeichnet (Hausleiter, Kastrati et al. 2005; Hara, Nakamura et al. 2006). Weiterhin verfügt sein dünnrahtiges (87µm) Maschengewebe über eine aufgeraute Oberfläche mit eingearbeiteten Mikroporen. Grundlegend erlaubt dieses Novum in Form der Mikroporen (laut Perthometer $1,96 \pm 0,21 \mu\text{m}$) sowohl die Speicherung einer größeren Wirkstoffmenge, als auch eine Freisetzungverzögerung der aktiven Komponente, ohne hierbei auf den Einsatz eines Polymers zurückgreifen zu müssen. Dabei muss erwähnt werden, dass die Behandlung der Stentoberfläche zur Herstellung besagter Mikroporen nicht zu einer Veränderung der Materialbeschaffenheit führt (Hausleiter, Kastrati et al. 2005).

Im Sinne eines vielseitigen Ansatzes zur Prävention einer Restenose fiel die Wahl der aktiven Komponenten in diesem Fall auf Probucol (0,7%) und wiederum Rapamycin (0,7%), welche, vermengt mit dem natürlichen Granulat Schellack, auf die Oberfläche des Stents appliziert wurden. Hierbei galt es herauszufinden, ob die Verwendung einer zweiten aktiven Komponente in Verbindung mit der Materialbeschaffenheit von Mikroporen ausreichte, um in Zukunft auf die Verwendung eines Polymers verzichten zu können.

Nachfolgende Abbildung veranschaulicht die Auswaschungscharakteristik von Rapamycin speziell für diese Verbindung.

Abbildung 5: Rapamycin Lösungsprofil im DES Stent



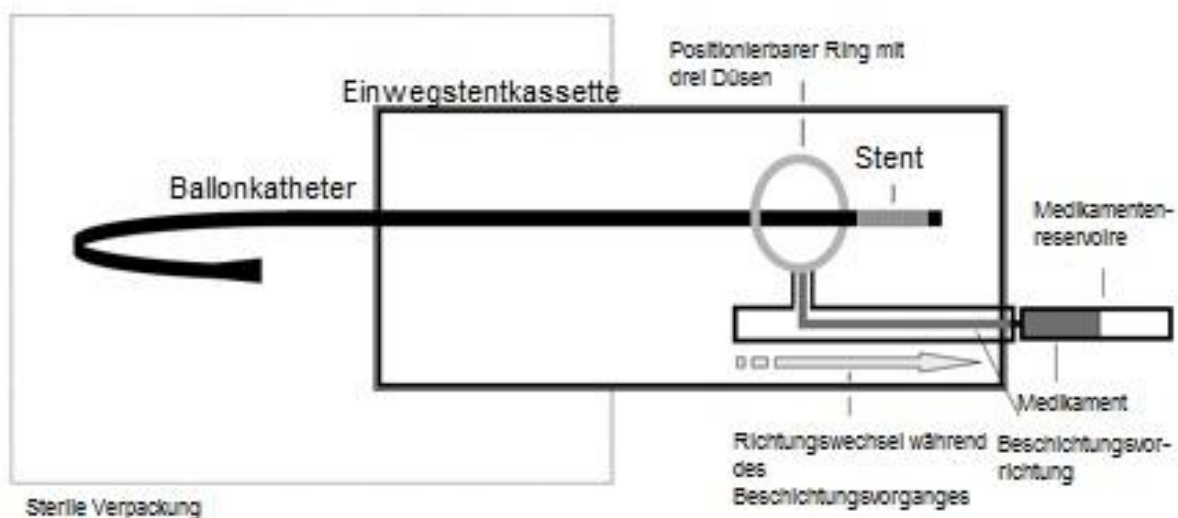
Dual DES= Rapamycin und Probucol beschichteter Stent

Anhand dieses schematischen Umrisses ließ sich zeigen, dass die initiale Freisetzungseigenschaft von Rapamycin extrem reduziert werden konnte. Erst nach einem Zeitintervall von sechs Tagen konnte ein starker, beinahe linearer Anstieg in der Graphik verzeichnet werden, woraus sich in der Realität eine verstärkte Wirkstofffreisetzung ableiten lassen musste. Als Schlussfolgerung hieraus, kann der zweiten aktiven Komponente Probucol durchaus ein additiver Effekt hinsichtlich einer Steigerung der Rapamycin Freisetzungverzögerung eingeräumt werden.

Eine weitere Innovation der ISAR DES Plattform im Bezug auf bisherige Stententwicklungen stellt seine individuelle Produzierbarkeit im Herzkatheterlabor dar. In ökonomischem Sinn ein äußerst lukrativer Vorteil, wenn man all die in Länge, Durchmesser und Medikamenten variierenden Stents im Bezug auf ihre zeitlich begrenzte Haltbarkeit hin betrachtet (Hausleiter, Kastrati et al. 2005).

Die ISAR DES Plattform selbst besteht aus zwei Komponenten, einem mobilen Beschichtungsgerät sowie einer Einweg-Stentkassette zur Fixierung eines Mikroporen enthaltenden Stents aus 316L medizinischem Edelstahl. Zur eigentlichen Herstellung des Dual DES wird die Stentkassette mit dem bereits fixierten Stent an die Beschichtungsvorrichtung und dem damit verbundenem Medikamentenreservoir, zusammengesetzt aus Rapamycin, Probucol und dem natürlichen Granulat Schellack, geschlossen. Je nach Ermessen des behandelnden Operateurs muss eine erwünschte Stentlänge verzeichnet werden, sodass im Anschluss der Beschichtungsprozess beginnen kann. Hierzu wird das Wirkstoffgemisch in einen an der Vorrichtung befindlichen, individuell positionierbaren Ring befördert, welcher anhand von drei integrierten Düsen für eine dosisadaptierte Medikamentbeschichtung sorgt. Nachdem zum Trocknen der Stentoberfläche auch die Ethanolkomponente entfernt wurde, kann der Stent im Anschluss an dieses Verfahren unverzüglich im Katheterlabor verwendet werden.

Abbildung 6: Schematischer Überblick der ISAR Dual DES Herstellung



Zur individualisierten, einseitigen Stentbeschichtung; hierzu wird eine sterile Stentkassette, welche unter anderem der Fixation des mikroporösen Stents dient, unter sterilen Bedingungen mit einer Beschichtungsvorrichtung und ihrem Medikamentenreservoir verbunden.

4. Therapie

4.1 Prä- und postinterventionelle pharmakologische Therapie

Alle eingeschlossenen Patienten dieser Studie erhielten unverzüglich vor Beginn der Intervention eine Vorbehandlung mit 500mg Aspirin intravenös oder oral, sofern nicht bereits innerhalb der vorausgegangenen zwölf Stunden geschehen, sowie eine zusätzliche intraarterielle bzw. intravenöse Injektion Heparin, bis zu einer Höchstdosis von 140U/Kg Körpergewicht. Je nach Ermessen des verantwortlichen Interventionalisten konnten weiterhin Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitoren verabreicht werden.

Die im Anschluss an die Intervention verabreichte Studienmedikation setzte sich aus einer auf unbestimmte Zeit einzunehmende Menge von 200mg Aspirin pro Tag, begleitet von 150mg Clopidogrel für die folgenden drei Tage (oder gemäß individueller Verordnung) übergehend in 75mg pro Tag für mindestens sechs weitere Monate, zusammen. Weitere kardiale Medikation oblag der Entscheidung des behandelnden Arztes.

4.2 Koronarintervention

Gemäß der mittels Randomisierung erfolgten Gruppenzuteilung erhielt jeder Patient einen der drei medikamentbeschichteten Stents, wobei auch bei multifokalen Läsionen stets die gleiche Stentsorte verwendet werden musste. Der Gebrauch von mehr als einem Stent innerhalb einer Läsion war erlaubt.

5. Patientennachsorge

Entsprechend dem Studienprotokoll wurden vor der Koronarintervention, direkt im Anschluss an die Intervention sowie innerhalb der ersten 24 Stunden in achtstündigen Intervallen (d.h. nach 8, 16 und 24 Stunden) Blutproben entnommen, deren Zeitfenster sich ab dem zweiten postinterventionellen Tag auf eine tägliche Abnahme vergrößerte. Dies geschah zur Bestimmung der kardialen Marker Kreatinkinase (CK), dessen herzspezifische Isoform Kreatinkinase MB (CK-MB) sowie dem kardialen Enzymmarker Troponin T. Weiterhin wurde die Hämoglobinkonzentration in Verbindung mit der aktuellen Thrombozytenzahl erfasst. Bis zur Entlassung fand zusätzlich eine tägliche Aufzeichnung eines Elektrokardiogramms statt.

Nach Entfernung des Druckverbandes wurde die Punktionsstelle in der Leiste klinisch kontrolliert. Bei auffälligem Befund erfolgte eine Duplexsonographie zum Ausschluss vaskulärer Komplikationen.

Innerhalb einer Zeitspanne von 30 Tagen sowie 1 Jahr nach Koronarintervention wurden alle Patienten entweder im Rahmen eines ambulanten Arztbesuches oder von Mitarbeitern des ISAR Team telefonisch kontaktiert und nach ihrem Befinden befragt. Bei Patienten mit kardialen Komplikationen erfolgte eine komplette klinische, elektrokardiographische und laborchemische Untersuchung. Zu Kontrollzwecken bezüglich der Entwicklung von Restenosen setzte man darüber hinaus eine weitere Koronarangiographie nach einem Zeitraum von sechs bis acht Monaten an.

Die hieraus gewonnenen Informationen wurden sachgemäß durch Mitarbeiter des klinischen Datenverarbeitungszentrums in eine speziell darauf ausgerichtete Datenbank als elektronische „Case Report Forms“ eingegeben und durch ein ebenfalls verblindetes Gremium beurteilt.

6. Studienendpunkte und Definitionen

6.1 Endpunkte

Der primäre Endpunkt war definiert als Inzidenz einer binären angiographischen Restenose innerhalb des intrasegmentalen Bereiches zum Zeitpunkt der 6-8 Monats Verlaufsangiographie, welche ebenfalls mittels QCA vermessen wurde.

Sekundäre Endpunkte waren hingegen festgelegt als dringliche Zielgefäßrevaskularisierung (TVR target vessel revascularisation mittels PCI oder Bypass-OP), worunter jegliche Prozeduren zur Revaskularisierung einschließlich der Zielläsion einbezogen wurden, sei es infolge objektiver Zeichen einer Ischämie oder bedingt durch klinisches Auffälligwerden auf dem Boden einer Lumeneinengung; weiterhin als kombiniertes Auftreten von Tod oder Myokardinfarkt sowie das Auftreten eines luminalen Verschlusses innerhalb des Stentbereiches und letztlich die Inzidenz einer Stentthrombose.

6.2 Definitionen

Zur Charakterisierung unserer Studienpopulation fanden folgende Definitionen Verwendung:

1. Hypercholesterinämie

Kann als Plasmacholesterinkonzentration über 240mg/dl bei Nüchternheit angesetzt werden (*mindestens 14 Stunden nach der letzten Mahlzeit*).

2. Aktiver Raucher

Gemäß der WHO Kriterien gilt:

- als Nichtraucher eine Person, welche seit mindestens 10 Jahren nicht (mehr) regelmäßig Zigaretten konsumiert hat
- als Ex-Raucher, falls mindestens 6 Monate vor Studieneinschluss bereits eine vollständige Nikotinkarenz erreicht wurde
- als aktiver Raucher, wenn innerhalb der letzten 6 Monate Zigaretten geraucht wurden

3. **Diabetes mellitus**

Sammelbegriff für verschiedene heterogene Störungen des Stoffwechsels, deren Leitbefund eine Hyperglykämie des Blutes darstellen. Als Ursache wird entweder ein Insulinmangel, eine Insulinresistenz oder eine Kombination hieraus konstatiert.

Diabetes mellitus liegt vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist (Glukose jeweils gemessen im Blutplasma, venös):

- Nüchternblutzucker ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl)
- Blutzucker $\geq 11,2$ mmol/l (200 mg/dl) zwei Stunden nach der Gabe von 75 g Glukose, das ist der orale Glukose-Toleranztest (oGTT)
- Blutzucker $\geq 11,2$ mmol/l (200 mg/dl) und sonstige Anzeichen für Diabetes, wie beispielsweise starker Durst (Polydipsie) und häufiges Wasserlassen (Polyurie) oder unerklärlicher Gewichtsverlust.

Nach den Kriterien von ISAR TEST 2, umfasste die Risikogruppe der Diabetiker alle Patienten, bei denen Diabetes mellitus vordiagnostiziert war, eine aktuelle Insulintherapie oder orale Antidiabetiker Medikation vorlag sowie Patienten, deren Nüchternblutglukosewerte mindestens zweimal innerhalb des Krankenhausaufenthaltes über 140 mg /dl erhöht waren.

Arterielle Hypertonie

Nach Definition der WHO gilt ein systolischer Blutdruck höher als 140 mmHg oder ein diastolischer Blutdruck größer als 90 mmHg gemessen an mindestens zwei verschiedenen Zeitpunkten als Hypertonie. Nicht in diese Definition eingeschlossen sind vorübergehende Blutdruckerhöhungen durch Erkrankung, Medikamente oder Schwangerschaft.

Einteilung der Hypertonie nach Kriterien der WHO:

Hypertonie	Systolischer RR	Diastolischer RR
Normal	120-129	80-84
Hochnormal	130-139	85-89
Grad I (leicht)	140-159	90-99
Grad II (mittel)	160-179	100-109
Grad III (schwer)	>180	>110

Weiterhin lässt sich die arterielle Hypertonie je nach Organschädigung von Gefäßen, Augen, Herz, Nieren etc. nach den Empfehlungen der WHO in 3 Grade einteilen:

- Grad I: Hypertonie ohne Endorganschäden
- Grad II: Hypertonie mit Endorganschäden
- Grad III: Hypertonie mit manifesten kardiovaskulären Folgeerkrankungen

4. Myokardinfarkt

Die Diagnose eines Myokardinfarktes erforderte das Auftreten von pathologischen Q-Wellen (Dauer $\geq 30\text{ms}$; Tiefe $\geq 0,1\text{mV}$) in zwei oder mehr zusammengehörigen Extremitäten bzw. Brustwandableitungen oder dem Anstieg der Kreatinkinase bzw. seiner herzspezifischen Isoform auf mindestens das dreifache Niveau des oberen Normbereiches in nicht weniger als zwei Blutproben.

5. Stentthrombosen

Stentthrombosen wurden entsprechend der Kriterien des Academic Research Consortium beschrieben. Hierbei können (angiographisch oder autoptisch) gesicherte, wahrscheinliche und mögliche Stentthrombosen differenziert werden. Nach dem Zeitpunkt des Auftretens erfolgt eine Einteilung in akut (innerhalb 24 h nach Implantation), subakut (1–30 Tage), spät (31 Tage bis 1 Jahr) und sehr spät (später als 1 Jahr).

6. NYHA Klassifikation

Bei Klinikaufnahme wurde für die Patienten des Studienkollektivs jeweils Anamnese vor allem auch im Hinblick auf eine etwaige Herzinsuffizienz erhoben und je nach Symptomausprägung bzw. Vorbefunden den entsprechenden Stadien der NYHA Klassifikation zugeordnet.

Einteilung der Herzinsuffizienz oder koronarer Herzkrankheit

<i>Stadium</i>	<i>Beschreibung</i>
I	Herzkrankheit ohne Beschwerden bei normaler körperlicher Belastung
II	Belastungsinsuffizienz, Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	Beginnende Ruheinsuffizienz, Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung, in Ruhe meist beschwerdefrei
IV	Manifeste Ruheinsuffizienz, Beschwerden in Ruhe

7. Killip- Klassifikation

Zudem folgte eine körperliche Untersuchung, um die Patienten in Ergänzung gemäß ihrem klinischem Befund der Herzinsuffizienz dem entsprechenden Stadium der Killip Klassifikation zuteilen zu können.

Zeichen einer Herzinsuffizienz nach Infarkt:

Stadium	Beschreibung
I	keine Zeichen einer Herzinsuffizienz
II	Lungenstauung: Rasselgeräusche in der unteren Hälfte der Lunge; S3 Galopp
III	manifestes Lungenödem: Rasselgeräusche in unterer und oberer Hälfte der Lunge
IV	kardiogener Schock

8. CCS – Klassifikation der belastungsabhängigen Angina pectoris

Um auch bestehende Angina Pectoris Beschwerden adäquat erfassen zu können, musste bei der Anamnese speziell auf besagte Symptomatik eingegangen werden, damit auch eine stadiengerechte Einteilung gemäß der CCS Klassifikation festgehalten werden konnte.

Stadium	Beschreibung
I	Keine Angina bei normaler Belastung, Angina bei sehr hoher oder andauernder Anstrengung
II	Geringe Einschränkung bei normalen Tätigkeiten
III	Deutliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit
IV	Angina bei jeder Belastung oder in Ruhe

9. TIMI (Thrombolysis in Myokardial Infarction) – Fluss- Klassifikation

Zur Quantifizierung der Reperfusionstherapie wurde während einer Koronarangiographie der Fluss in dem entsprechenden Koronargefäß mittels Kontrastmittelinjektion und gemäß der TIMI Fluss Klassifikation zugeordnet.

Grad 0: Keine Perfusion

Kein antegrader Kontrastmittelfluss distal der Stenose.

Grad 1: Penetration des Kontrastmittels ohne Perfusion

Das Kontrastmittel penetriert die Stenose, wird jedoch distal nicht weiterverteilt und füllt damit das Koronargefäß nicht aus.

Grad 2: Partielle Perfusion

Das Kontrastmittel passiert die Stenose und füllt das dahinter liegende Koronargefäß aus, wird aber langsamer verteilt bzw. ausgewaschen, als proximal der Stenose und in den anderen Koronararterien.

Grad 3: Komplette Perfusion

Der antegrade Fluss und die Clearance des Kontrastmittels sind im betroffenen Gefäß gleich schnell wie proximal der Stenose und in nicht betroffenen Koronararterien.

10. Komplexe Läsionen

Im Zuge der morphologischen Beurteilung von Stenosen, wurden jeweilige Läsionen bestimmten Typen zugeordnet, um eine allgemeine Vergleichbarkeit zu erreichen.

Typ A Läsionen (Großer Erfolg, niedriges Risiko):

- Diskret (< 10 mm Länge)
- Konzentrisch
- Leicht zugänglich
- Nicht gewinkeltes Gefäß < 45°
- Glatte Kontur
- Wenig bzw. keine Kalzifizierung
- Partieller Verschluss
- Keine Involvierung eines Hauptzweiges
- Abwesenheit von Thromben

Typ B Läsionen (Mäßiger Erfolg, 60-85%, mäßiges Risiko)

- Tubulär (10-20mm Länge)
- Exzentrisch
- Mäßige Windung des proximalen Segments
- Geringfügig gewinkelt, 45-90°
- Irreguläre Konturen
- Mittlere bis starke Kalzifizierung
- Miteinbeziehung des Ostiums
- Vorhandensein einer Bifurkationsstenose

- Anwesenheit einiger Thromben
- Kompletter Verschluss seit weniger als drei Monaten

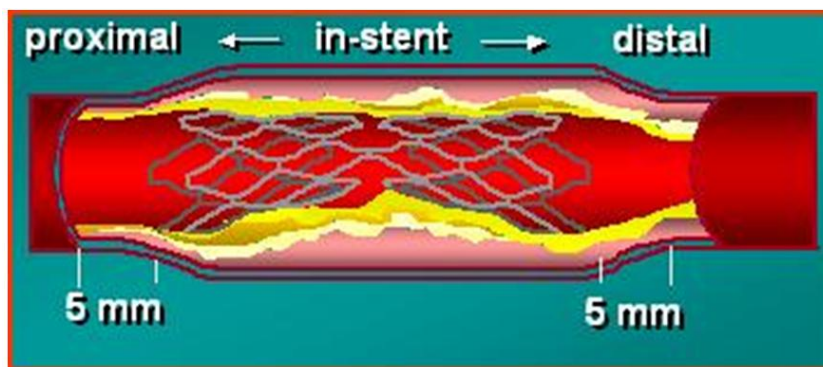
Typ C Läsionen (geringer Erfolg, < 60%; hohes Risiko)

- Diffus (>2cm Länge)
- Exzessive Windung des proximalen Segments
- Extrem gewinkelt, >90°
- Keine Möglichkeit den größten Seitast zu schützen
- Degenerierte Venen grafts mit morschen Läsionen
- Kompletter Verschluss seit mindestens drei Monaten

11. In-Stent –Restenosen

Zur qualitativen Beurteilung der 6-8 Monats Reangiographie von ISAR Test 2 musste zwischen vier verschiedenen Stadien einer In-Stent Restenose differenziert werden:

Abbildung 7: In-Stent Restenose



- Stadium 1: Fokale Stenosen, deren Längenmaß weniger als 10mm beträgt
- Stadium 2: Läsionen mit einer Länge größer als 10 mm, den Stentbereich jedoch nicht überschreitend

- Stadium 3: Stenosen, welche aufgrund ihrer Ausdehnung von über 10mm den Stentbereich zusätzlich überragen
- Stadium 4: Vollständiger Stentverschluss

6.3 Quantitative Koronarangiographie (QCA)

Sämtliche QCA Messungen wurden an kameragestützten Angiogrammen nach intrakoronarer Verabreichung von Nitroglyzerin durchgeführt. Sowohl die Ausgangskoronarangiographie, als auch weitere Koronarangiographien zu Verlaufskontrollen wurden digital in einem speziellen Labor für Quantitative Koronarangiographie (Deutsches Herzzentrum, München) von zwei erfahrenen Mitarbeitern, wissentlich ebenfalls von jeglichen Studienzuteilungen ausgeschlossen waren, dokumentiert.

Die quantitative Koronarangiographie liefert eine objektivierete und reproduzierbare Darstellung der anatomischen Koronarverhältnisse und des Gefäßverlaufs. Anhand dieser Technik bietet sich somit die Möglichkeit, sowohl interobserver als auch intraobserver Meßfehler während der Koronarangiographie auszugleichen. Die visuelle Interpretation eines Angiogramms, besonders bei grenzwertigen Stenosen zwischen 50% - 60%, kann im Vergleich zur quantitativen Vermessung erheblich variieren.

Die Methode der QCA basiert zum einen auf der Dichtemessung und der Erfassung der Grenze zwischen Lumen und Endothel in frontaler und lateraler Projektionsebene und der anschließenden Umrechnung mit Hilfe einer Bezugsgröße in absolute Werte, welche wiederum einen Vergleich der einzelnen Stenosen in ihrem Verlauf erlauben. Zum anderen ermöglicht der Kontrastvergleich zwischen einem "normalem Segment" und einem pathologisch veränderten Segment die Quantifizierung des Stenosegrades.

In diesem Sinne erfolgten die Messungen der koronaren Lumen-Dimensionen in dieser Studie anhand eines automatischen Grenzerkennungssystems (CMS version 7.1, Medis Medical Imaging Systems, Leiden, The Netherlands), wobei die Spitze des kontrastmittelgefüllten Katheters (6 French für diagnostische Eingriffe und 7 French für Stentimplantationen) zu Kalibrationszwecken Verwendung fand. Eine erste Auswertung wurde vor der Implantation des Stents durchgeführt, eine zweite unmittelbar nachdem der Stent fest im Gefäß eingebracht worden war. Im Sinne

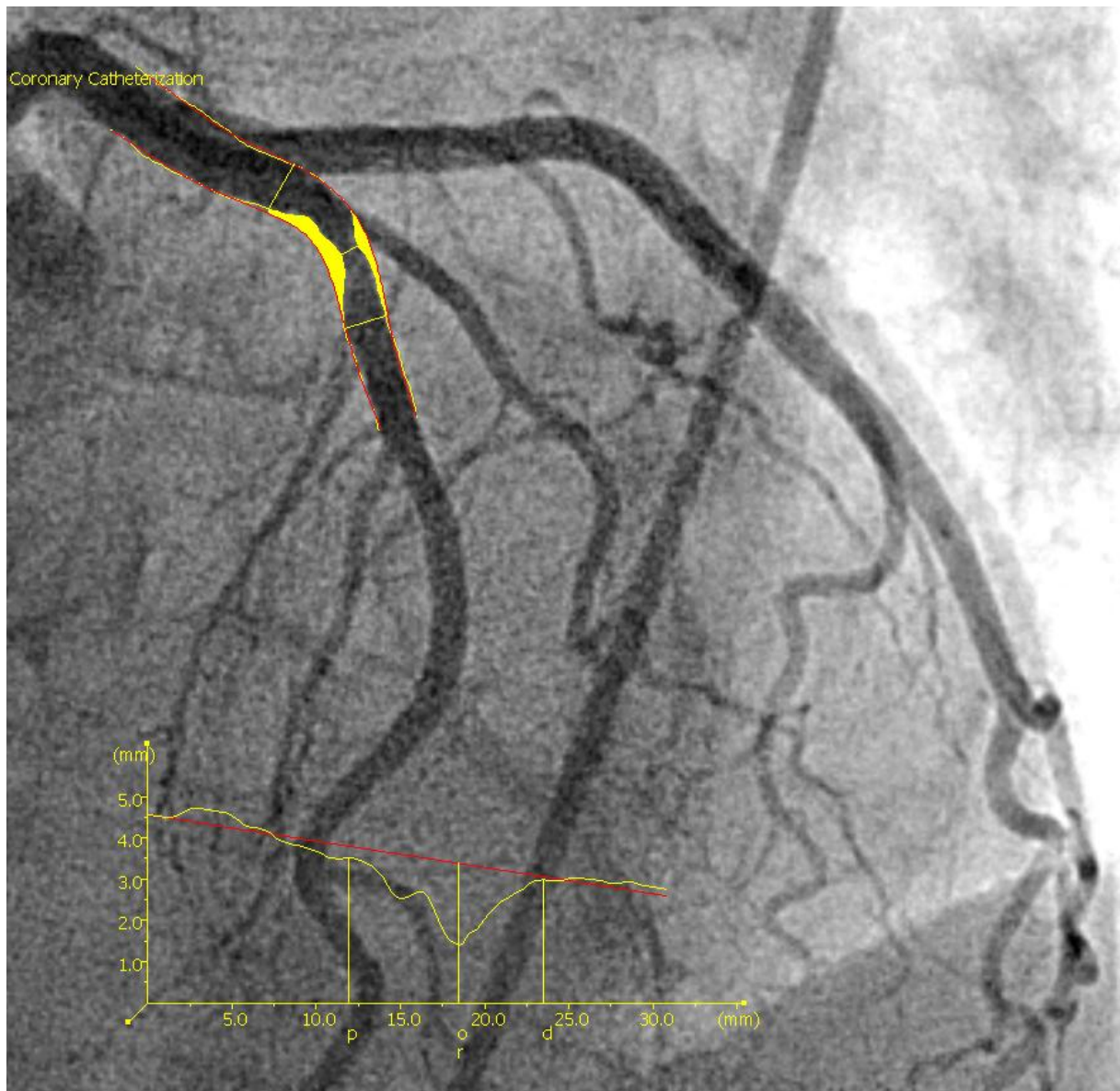
III. METHODIK

einer Verlaufskontrolle setzte man für jeden Patienten fest Reangiographien an, deren Auswertungen wiederum mittels QCA zu beurteilen waren. Sämtliche Messungen setzten sich aus den Werten des minimalen Lumendurchmessers (MLD), des Referenzdurchmessers (RD), sowie dem maximalen Durchmesser des aufgeblasenen Ballons zusammen, wobei die Verwendung gleicher Projektionen während des gesamten Studienverlaufs als Voraussetzung galt. Ein aus der Intervention resultierender Erfolg, welcher sich in einer akuten Lumenzunahme widerspiegelte, wurde anhand der Differenz aus MLD vor und nach der Stentimplantation ermittelt. Ebenso wurde ein späterer Lumenverlust der nach der Implantation bis zum Zeitpunkt des Reangiographietermins stattgefunden hatte aus der Differenz zwischen der MLD unmittelbar nach dem Eingriff und der MLD aus dem Angiogramm, welches zum Reangiographiezeitpunkt angefertigt wurde, berechnet. Die quantitativen Analysen wurden sowohl an „in-stent“, als auch an intrasegmentalen Arealen ausgeführt, wobei stets auch das gestentete Segment sowie die 5 mm Randbereiche proximal und distal des Stents berücksichtigt wurden.

In Ergänzung konnte eine qualitative Bestimmung morphologischer Läsionscharakteristika anhand von Standardkriterien gesichert werden. Hierbei wurde nach drei verschiedenen Läsionstypen Typ A, B und C unterschieden.

Um im Anschluss auch den Erfolg der Reperfusionstherapie quantifizieren und dahingehend eine Aussage über die koronare Flussrate, welche durch intrakoronare Kontrastmittelinjektion sichtbar gemacht werden konnte, treffen zu können, wurden die Kriterien der TIMI (Thrombolysis in Myokardial Infarction) – Fluss- Klassifikation herangezogen.

Abbildung 8: Quantitative Koronarangiographie vor einer Stentimplantation



Die Abbildung illustriert die quantitative Koronarangiographievermessung mittels CMS Medis System.

“r”:
Referenzdurchmesser (RD) veranschaulicht die Gefäßgröße

“o”:
Minimaler Lumendurchmesser (MLD) stellt die Gefäßeinengung dar

“p” und “d”:
Dokumentieren den proximalen und distalen Stenosrand

Abbildung 9: Quantitative Koronarangiographie nach einer Stentimplantation



Die Abbildung illustriert die quantitative Koronarangiographievermessung mittels CMS Medis System.

“r”:
Referenzdurchmesser (RD) veranschaulicht die Gefäßgröße im Rahmen des Stents

“o”:
Minimaler Lumendurchmesser (MLD) zeigt die engste Stelle innerhalb des implantierten Stents

“p” und “d”:
Dokumentieren den proximalen und distalen Rand der engsten Stelle

“s”:
Zeigt die Grenzen des implantierten Stents

Berücksichtigt wird ferner der jeweils 5mm proximal und distal der Stentgrenzen gelegene Gefäßabschnitt.

7. Statistische Analyse:

ISAR (IIntercoronary Stenting and Angiographic Results) –TEST – 2 war eine prospektive, randomisierte Studie zur Gegenüberstellung der antirestenotischen Wirksamkeit von drei verschiedenen limushaltigen Stents.

Um hierfür annähernd eine adäquate Patientenzahl kalkulieren zu können, stützte man sich auf die Ergebnisse vorangegangener Studien (Hausleiter, Kastrati et al. 2005; Kandzari, Leon et al. 2006; Morice, Colombo et al. 2006) und folgte Methoden, die von Lachin für die Verwendung zweier bzw. mehrerer Gruppen beschrieben wurden (Lachin 1977).

Bei einem festgelegten Signifikanzniveau von 5% und einer Power von 80% wurden für jede Gruppe 245 Patienten benötigt, um einen proportionalen Unterschied festmachen zu können. Dabei lag die Varianz der Proportionen bei 0,14% und der Durchschnitt bei 11,7%.

Da bereits erwartet wurde, dass bis zu 20-25% der Patienten nicht zur Verlaufskontrolle erscheinen würden, entschied man sich, die Populationsgröße nach oben auf eine Zahl von 1002 Patienten anzuheben, woraus eine Gruppengröße von 334 Patienten resultierte. Jegliche Analysen zur Berechnung von Studienprobengrößen wurden anhand des nQuery Advisor, Version 4.0 (Statistical Solutions, Cork, Irland) vollzogen.

Bereits vorab wurden zwei Analysen zum Abgleich der Leistung des Dual DES, im Gegenzug zu denen des SES und ZES festgelegt, falls sich bei der primären Analyse ein signifikanter Unterschied ergeben sollte.

Entsprechend der Bonferroni Methode (Wallenstein S, Zucker CL et al. *Circ Res.* 1980) konnte für die multiplen Testungsperioden ein p-Wert von $< 0,025$ als statistisch signifikant festgelegt werden.

Alle Analysen wurden geblendet und basierend auf dem intention to treat-Prinzip durchgeführt. Die Daten für kategorische Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten präsentiert, für konstante Variablen wird der Mittelwert plus/minus Standardabweichung oder der Median (interquartile range) verwendet. Differenzen, die sich zwischen den einzelnen Gruppen ergaben, wurden bei kontinuierlichen

III. METHODIK

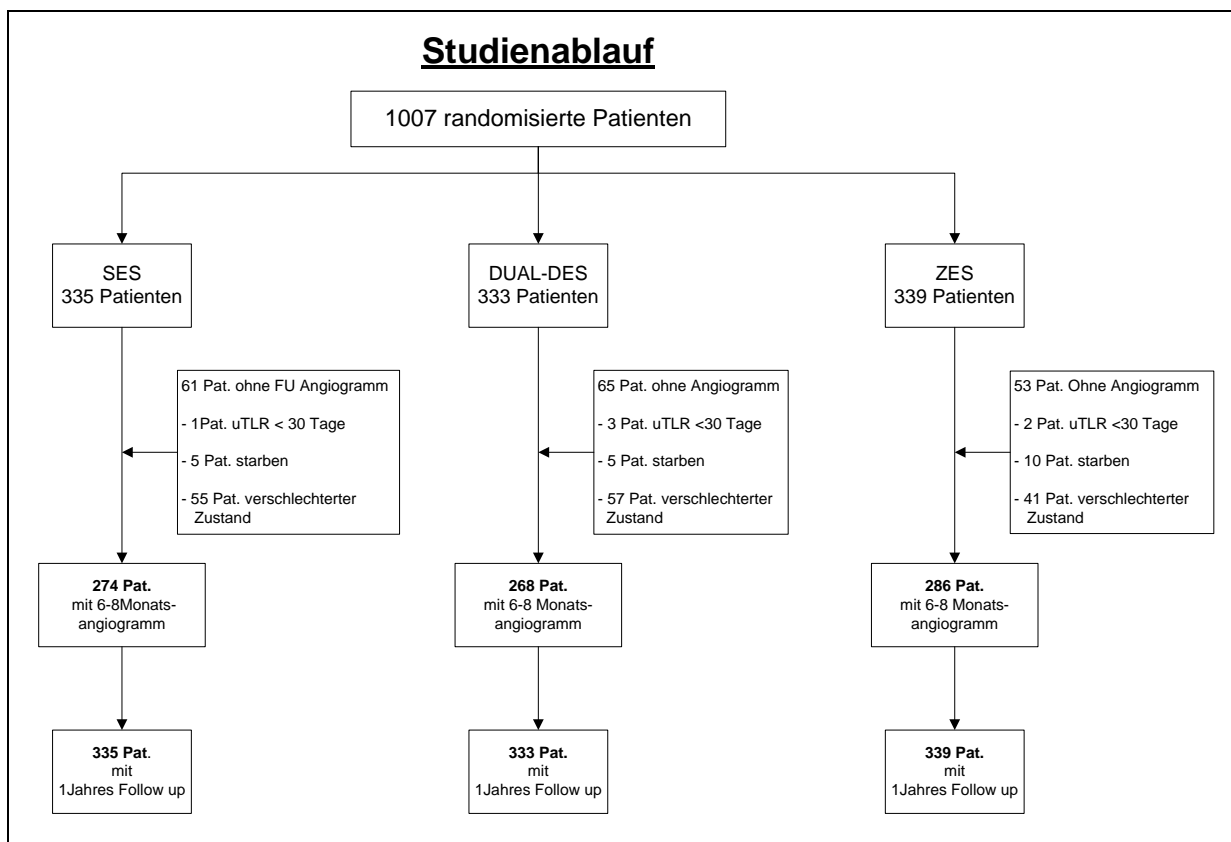
Daten mittels Varianzanalyse, bei kategorischen anhand tabellarischer Analysen auf ihre Signifikanz geprüft. Um weiterhin Ergebnisse zwischen den einzelnen Gruppen vergleichbar zu machen, wurden für kontinuierliche Daten der Student`s t-test eingesetzt sowie für kategorische Daten der Chi-Quadrat- oder der Fisher-Exact-Test, in welchem Zellenwerte kleiner fünf zu erwarten waren. Desweiteren wurden Resultate für ein Überleben ohne Komplikationen mittels Kaplan-Meier Analyse erhoben. Sämtliche Analysen basieren auf den Auswertungen, die mit der statistischen Software S-PLUS, version 4.5 (S-PLIS, Insightful Corp, Seattle, Wa, USA) vorgenommen wurden.

IV. ERGEBNISSE

1. Basalcharakteristika und daraus resultierende Ergebnisse

Abbildung 10 spiegelt den Ablaufplan der Studie wider. Insgesamt wurden 1007 Patienten in die Studie eingeschlossen. Hiervon erhielten 335 Patienten einen permanent Polymer SES, 333 Patienten wurden mit der Dual-DES Variante behandelt und 339 Patienten wurde ein permanent Polymer ZES implantiert.

Abbildung 10: Studiendesign



Dual-DES= Rapamycin und Probuocol beschichteter Stent; SES= Sirolimus beschichteter Stent; uTLR= urgent target lesion revascularisation (dringende Zielgefäß Revaskularisierung); ZES= Zotarolimus beschichteter Stent

Klinische Basalcharakteristika, wie in der folgenden Tabelle 1 gezeigt, sind gut auf die einzelnen Gruppen aufgeteilt worden. Eine Behandlung erfolgte in allen 1266 Läsionen bei einem Durchschnitt behandelter Läsionen von 1,3 plus minus 0,5 pro Patient.

Tabelle 1: Basalcharakteristika*

Charakteristika	SES (n = 335)	Dual-DES (n = 333)	ZES (n = 339)
Frauen (%)	76 (22.7)	76 (22.8)	83 (24.5)
Alter (Jahren)	66.6 ± 11.1	67.0 ± 11.2	67.2 ± 10.9
Body mass index (kg/m ²)	27.2 ± 4.4	27.7 ± 4.6	27.4 ± 4.1
Diabetes mellitus (%)	91 (27.2)	96 (28.8)	89 (26.3)
Insulinpflichtig	27	38	20
Tablettenkontrolliert	48	42	46
Hypertoniker (%)	214 (63.9)	229 (64.9)	229 (67.6)
Aktive Raucher (%)	58 (17.3)	66 (19.8)	61 (18.0)
Hypercholesterinämie (%)	231 (69.0)	209 (62.8)	222 (65.5)
<u>Koronare Herzerkrankung:</u>			
Eingefäß (%)	48 (14.3)	64 (19.2)	59 (17.4)
Zweigegefäß (%)	85 (25.4)	86 (25.8)	74 (21.8)
Dreigegefäß (%)	202 (60.3)	183 (55.0)	206 (60.8)
Mehrgefäßerkrankung (%)	287 (85.7)	269 (80.8)	280 (82.6)
<u>Klinische Präsentation:</u>			
Akuter Myokardinfarkt (%)	45 (13.4)	40 (12.0)	49 (14.5)
Instabile Angina pectoris (%)	85 (25.4)	101 (30.3)	101 (29.8)
Stabile Angina pectoris (%)	205 (61.2)	192 (57.7)	189 (55.8)
Z.n. Myokardinfarkt (%)	100 (29.9)	84 (25.2)	88 (26.0)

IV: ERGEBNISSE

Charakteristika	SES (n = 335)	Dual-DES (n = 333)	ZES (n = 339)
Z.n. Aortokoronarer Bypass OP (%)	27 (8.1)	33 (9.9)	29 (8.6)
Linksventrikuläre Auswurffraktion (%)	52.4 ± 12.0	53.0 ± 12.0	54.5 ± 10.4
Behandelte Läsionen (pro Patient)	1.25 ± 0.53	1.28 ± 0.51	1.24 ± 0.45
<u>Zielgefäß:</u>			
Left anterior descending artery (LAD) (%)	204 (48.7)	187 (43.8)	172 (41.0)
Left circumflex artery (LCX) (%)	106 (25.3)	107 (25.1)	128 (30.5)
Right coronary artery (RCA) (%)	109 (26.0)	133 (31.1)	120 (28.6)
Ostiale Läsionen (%)	56 (13.4)	48 (11.2)	55 (13.1)
Bifurkationsläsionen (%)	86 (20.5)	78 (18.3)	94 (22.4)
Kompletter Verschluss (%)	48 (11.5)	50 (11.7)	52 (12.4)
Chronisch (%)	17 (4.1)	24 (5.6)	16 (3.8)
Komplexe Läsionen ^{Typ B2/C} (%)	306 (73.0)	297 (69.6)	315 (75.0)

Innerhalb der Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied; *Plus-minus Angaben entsprechen Mittelwerten ± Standardabweichung; Dual-DES = Rapamycin und Probuocol beschichteter Stent; SES = Sirolimus beschichteter Stent; ZES = Zotarolimus beschichteter Stent

Eine erfolgreiche Stentimplantation konnte bei allen Patienten verzeichnet werden.

Tabelle 2 legt die Behandlungscharakteristika dar.

Tabelle 2: Läsionscharakteristika und Prozedurale Charakteristika*

Charakteristika	SES (n = 419)	Dual-DES (n = 427)	ZES (n = 420)	p-Wert
Läsionslänge (mm)	14.8 ± 8.3	14.0 ± 8.2	14.7 ± 8.0	0.31
Gefäßgröße (mm)	2.75 ± 0.46	2.69 ± 0.52	2.71 ± 0.49	0.18
<u>Minimaler Lumendurchmesser:</u>				
vor der Behandlung (mm)	0.97 ± 0.46	0.93 ± 0.47	1.00 ± 0.49	0.13
<u>Stenosediamenter:</u>				
vor der Behandlung (%)	64.7 ± 15.0	65.4 ± 14.6	63.4 ± 15.9	0.15
Ballon-Gefäß- Ratio	1.10 ± 0.07	1.11 ± 0.07	1.11 ± 0.08	0.07
Max Ballondruck (atm)	14.9 ± 3.0	14.6 ± 2.7	14.5 ± 3.0	0.17
<u>Minimaler Lumendurchmesser</u>				
<u>nach der Behandlung:</u>				
in-stent (mm)	2.55 ± 0.43	2.49 ± 0.48	2.51 ± 0.47	0.14
in-segment (mm)	2.20 ± 0.51	2.18 ± 0.58	2.14 ± 0.54	0.29
<u>Stenosediameter nach der</u>				
<u>Behandlung:</u>				
in-stent (%)	10.8 ± 5.7	11.6 ± 5.0	10.7 ± 7.0	0.07
in-segment (%)	23.5 ± 11.0	23.2 ± 11.8	24.2 ± 11.7	0.35

*Plus-minus Angaben entsprechen Mittelwerten ± Standardabweichung; Dual-DES = Rapamycin und Probucol beschichteter Stent; SES = Sirolimus beschichteter Stent; ZES = Zotarolimus beschichteter Stent

2. Subgruppenanalyse

Bei 828 Patienten (82,2%) konnten die Daten der Verlaufsangiographien verwertet werden, da es hierbei zu keinen signifikanten Unterschieden hinsichtlich der Follow up Rate gekommen war ($p=0,41$). Insgesamt lag der Median des Zeitraumes zur nächsten Verlaufsangiographie bei 197 (185-211) Tagen. Zusätzlich waren für das gesamte Kollektiv klinische Daten aus den Einjahresnachsorgeuntersuchungen vorhanden.

Die exakte Darstellung angiographischer Ergebnisse aus den Verlaufskontrollen ist der nachfolgend aufgeführten Tabelle zu entnehmen. Im Sinne einer zweifachen Restenose, welche primär bereits als Endpunkt dieser Studie beschrieben worden ist, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden ($p=0,003$). Von statistischer Relevanz war die Tatsache, dass innerhalb der Dual - DES Gruppe weniger einfache Restenosen (11%) auftraten, als in der ZES Population (19,3%; $p=0,002$); jedoch gleichbleibend hinsichtlich der SES Gruppe (12%; $p=0,68$).

Tabelle 3 Ergebnisse der angiographischen Nachuntersuchungen*

Charakteristika	SES (n = 419)	Dual-DES (n = 427)	ZES (n = 420)	p-Wert
<u>Minimaler Lumendurchmesser:</u>				
in-stent (mm)	2.32 ± 0.63	2.26 ± 0.64†	1.95 ± 0.72	<0.001
in-segment (mm)	1.99 ± 0.59	1.98 ± 0.59†	1.79 ± 0.66	<0.001
<u>Stenosen:</u>				
in-stent (%)	20.1 ± 16.8	20.0 ± 17.1†	30.0 ± 21.2	<0.001
in-segment (%)	31.8 ± 15.4	30.5 ± 16.6†	35.3 ± 19.4	<0.001

IV: ERGEBNISSE

Charakteristika	SES (n = 419)	Dual-DES (n = 427)	ZES (n = 420)	p-Wert
<u>Später Lumenverlust:</u>				
in-stent (mm)	0.24 ± 0.51	0.23 ± 0.50†	0.58 ± 0.55	<0.001
in-segment (mm)	0.23 ± 0.48	0.20 ± 0.52†	0.35 ± 0.60	<0.001
<u>Binäre Restenose</u>				
in-segment (%)	42 (12.0)	38 (11.0)§	69 (19.3)	0.003

*Plus-minus Angaben entsprechen Mittelwerten ± Standardabweichung; Dual-DES = Rapamycin und Probucol beschichteter Stent; SES = Sirolimus beschichteter Stent; ZES = Zotarolimus beschichteter Stent

Signifikante Unterschiede zwischen SES und Dual DES können nicht festgestellt werden;

† = p-Wert <0.001 zum Vergleich von Dual-DES vs. ZES; § = p-Wert 0.002 zum Vergleich von Dual-DES vs. ZES

Hieraus ersichtlich, zeigte der späte Instent Lumenverlust zwischen den einzelnen Studiengruppen hohe Signifikanz ($p < 0,001$). Die Inzidenz eines späten Lumenverlustes unter der Behandlung mit Dual –DES ($0,23 \pm 0,50$ mm) lag statistisch signifikant niedriger, als diejenige innerhalb des ZES Kollektivs ($0,58 \pm 0,55$ mm; $p < 0,001$), jedoch gleichbleibend auf dem Niveau des SES ($0,24 \pm 0,51$ mm; $p = 0,78$).

Weiterhin unterschieden sich die Gruppen im Auftreten klinisch relevanter Restenosen ($p < 0,001$). Innerhalb des Dual - DES Kollektivs musste in 29 von 427 behandelten Läsionen eine Revaskularisierung des Zielgefäßes durchgeführt werden (6,8%), im Vergleich hierzu lag die Rate innerhalb der ZES Gruppe bei weitem höher, nämlich bei 57 von 420 Patienten (13,6%; $p = 0,001$). Dennoch bestand auch in diesem Fall Ähnlichkeit im Bezug auf die SES Population, in welcher sich 30 von 419 Patienten erneut einer Intervention zu unterziehen hatten (7,2%; $p = 0,83$). Dementgegen traten in puncto Mortalitätsrate, Myokardinfarkt oder Stentthrombosen keinerlei Unterschiede zu Tage, wie auch Tabelle 4 aufzeigt. Im gesamten Spektrum waren 8 Episoden einer Stentthrombose zu verzeichnen, hiervon 3 innerhalb des

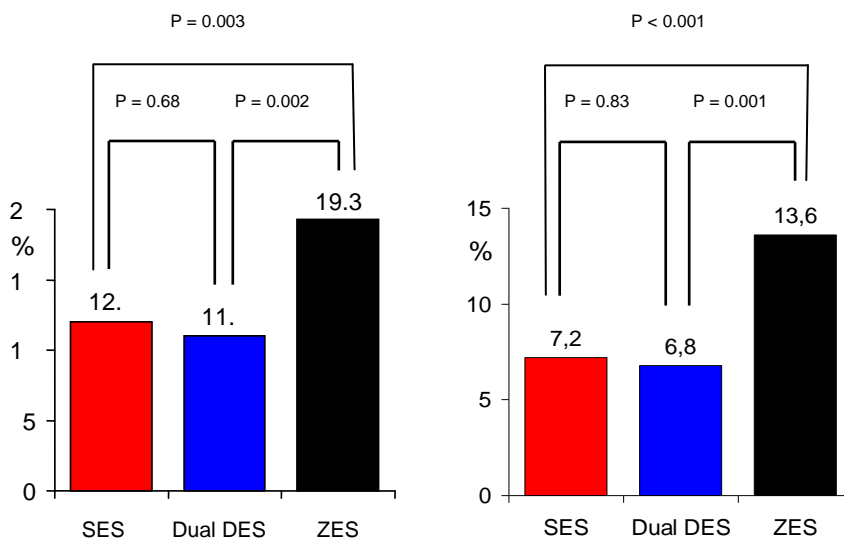
Dual – DES Kollektivs zum Zeitpunkt von 2,5 Stunden, 8 sowie nach 24 Tagen, 8 sowie nach 24 Tagen, weitere 2 Vorfälle nach 10 sowie 14 Tagen innerhalb der ZES Gruppe und schließlich 3 weitere Vorfälle in der Behandlungsgruppe mit SES nach 10, 96 und 173 Tagen.

Tabelle 4 Unerwünschte Ereignisse nach Stentimplantation innerhalb eines Jahres

Charakteristika	SES (n = 335)	Dual-DES (n = 333)	ZES (n = 339)	p-Wert
Tod oder Myokardinfarkt (%)	20 (6.0)	20 (6.0)	21 (6.2)	0.99
Tod (%)	9 (2.7)	8 (2.4)	12 (3.5)	0.66
Myokardinfarkt (%)	12 (3.6)	14 (4.2)	11 (3.2)	0.80
Q Welle	3 (2.5)	4 (2.9)	4 (3.6)	0.83
Stentthrombosen (%)	3 (0.9)	3 (0.9)	2 (0.6)	0.87

Dual-DES =Rapamycin und Probucol beschichteter Stent; SES = Sirolimus beschichteter Stent; ZES = Zotarolimus beschichteter Stent

Abbildung 11: Schematischer Vergleich von Restenosequantitäten



Angiographische Restenosenrate

Klinische Restenoserate

Dual-DES =Rapamycin und Probucol beschichteter Stent; SES = Sirolimus beschichteter Stent; ZES = Zotarolimus beschichteter Stent

V. DISKUSSION

1. Diskussion der Ergebnisse

Unserem Wissen zufolge, gelingt in dieser Studie erstmals eine erfolgreiche Inkorporierung von zwei aktiv medikamentösen Komponenten in das Gerüst eines medikamentenbeschichteten Stents. Die größte Innovation dieses randomisierten klinischen Tests lag im Debut des Rapamycin und Probucol beschichteten Dual – DES, welcher offensichtlich eine so gute antirestenotische Wirkung zeigte, dass er dem bisher als Goldstandard geltenden Sirolimus beschichteten Stent ebenbürtig erscheint und bessere Eigenschaften als der Zotarolimus beschichtete Stent aufweist. Die Entstehung eines Stents von exzellenter Wirksamkeit unter Erschaffung eines Stentgerüsts ohne dabei auf die Verwendung eines Polymers zurückgreifen zu müssen, wie es bislang selbst bei dem Sirolimus beschichteten Stent von Nöten gewesen war, konnte durch die vorliegende repräsentative Studie aufgezeigt werden. Ob jedoch die Nichtanwesenheit dieses langlebigen Polymers im koronaren Milieu auf längere Sicht bezogen, zu signifikanten Unterschieden führen kann, macht weitere Untersuchungen erforderlich. Nichtsdestotrotz lässt die potentiell sicherere Wirkung, im Hinblick auf das verminderte Auftreten später Komplikationen sowie die Vernachlässigung prolongierter Therapie mit Thienopyridinen und damit verbunden auch eine Senkung des begleitenden Blutungsrisikos, diese neue Variante als äußerst attraktiv erscheinen. Obwohl die Studienpopulation durchaus eine beträchtliche Menge an Patienten mit komplexen Läsionen und vielschichtigen Charakteristika beinhaltete, erlaubte sie dennoch eine Behandlungsmethode aufzuzeigen, die auch im klinischen Alltag ohne Probleme lohnenswert umgesetzt werden könnte.

Insgesamt sollte die Bedeutung der Inzidenz klinischer Komplikationen in der Folge einer DES Implantation nicht unterschätzt werden. Gerade ein später Lumenverschluss, bedingt durch das Auftreten von Stentthrombosen, typischerweise, jedoch nicht ausnahmslos, nach Absetzen der Clopidogrel Komponente aus dem Spektrum der zweifachen antithrombozytären Therapie (Kastrati, Mehilli et al. 2007; Lagerqvist, James et al. 2007; Mauri, Hsieh et al. 2007; Spaulding, Daemen et al. 2007; Stone, Moses et al. 2007), bildete den Fokus beträchtlicher Diskussionen. Dies diente unter anderem als Basis für eine Überarbeitung der Leitlinienempfehlungen im Hinblick auf die Dauer der

Zweifachtherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (Schneider, Berk et al. 1993; Silber, Albertsson et al. 2005). Bislang verbleiben die Konsequenzen einer zunehmenden Dauer an aggressiver antithrombozytärer Therapie auf die Morbidität, was Blutungsvorfälle oder die Vertagung operativer Eingriffe angeht sowie vielleicht auch der Mortalität eines Patienten, weitgehend unbemessen. Ferner liegen Hinweise dafür vor, dass eine Reduktion luminalen Kalibers auch noch nach einem Intervall von sechs bis acht Monaten stattfindet, ein Zeitpunkt, zu dem nach Implantation eines Bare Metal Stents bereits eine vollständige Heilung der Gefäßwand beobachtet werden konnte (Byrne, Iijima et al. 2008).

Diese allseits befürchtete Verkettung von später Stentthrombosen sowie einer postinterventionellen Aushöhlung luminalen Kalibers scheint auf dem Boden einer persistierenden Immunantwort an der koronaren Gefäßwand, als Folge einer DES Implantation, zu entstehen. Aller Voraussicht nach liegt die Hauptschuld in diesem Fall bei dem in der Gefäßwand verbleibenden Restbestand des Permanentpolymers wenngleich seine Funktion bereits beendet ist (Virmani, Liistro et al. 2002; Joner, Finn et al. 2006; Finn, Nakazawa et al. 2007; Byrne, Iijima et al. 2008).

In der Intention, eine Stentplattform zu entwickeln, die sich durch optimale antirestenotische Wirksamkeit auszeichnet, ohne dabei auf die Verwendung eines langlebigen Polymers zurückgreifen zu müssen, wurde das ISAR Stent Entwicklungsprogramm ins Leben gerufen. Ursprünglich konnte bewiesen werden, dass die Verbindung aus Mikroporen eingearbeitet in ein Grundgerüst aus 316L rostfreiem Stahl, eine Steigerung der Aufnahmefähigkeit seiner Medikamentendosis bewirkte. Die hieraus resultierende antirestenotische Effizienz zeigte gegenüber dem Vergleichsmodell, dem dünnrahtigen Bare Metal Stent, deutlich Überlegenheit und hielt gleichzeitig das Niveau des kommerziell verfügbaren permanentpolymerbasierenden Paclitaxel beschichteten Stent (Taxus) (Hausleiter, Kastrati et al. 2005; Wessely, Hausleiter et al. 2005). Nichtsdestotrotz scheiterte der Versuch, aufzuzeigen, dass die neue Innovation auch dem permanentpolymerbasierenden Sirolimus beschichteten Stent gleichkam. Die Überlegenheit dieses besagten Sirolimus beschichteten Stents lag offensichtlich im Gebrauch einer weitaus überlegeneren Vergleichskomponente begründet (Mehilli, Byrne et al. 2008). Weitere Möglichkeiten, um die antirestenotische Leistungsfähigkeit der Versuchsplattform zu steigern, beinhaltete auf der einen Seite die Miteinbeziehung eines selbstabbaubaren, zeitlich begrenzten Polymers, das die

Freisetzung der aktiven Komponente im Stent verzögern sollte, um auf diese Weise die Effizienz zu optimieren (Grube, Sonoda et al. 2004; Mehilli, Byrne et al. 2008). Auf der anderen Seite bestand noch die Option, eine Verbindung durch Inkorporierung eines zweiten aktiven Wirkstoffes herzustellen, der auf einen anderen Bestandteil in der Kaskade zur Entstehung von Restenosen als Folge eines akuten Stent - induzierten Gefäßtraumas gerichtet ist. Als Beispiele können hierbei drei kürzlich getestete Wirkstoffe nämlich Pimecrolimus, Östrogen und Probucol dienen. Auf dem Boden einer Verletzung beginnen Endothelzellen, Adhäsionsmoleküle zu exprimieren, welche fortan Liganden von im Blutstrom zirkulierenden Monozyten binden und somit eine Förderung ihrer Akkumulation und Migration bedingen. Diese Kaskade verursacht weiterhin unmittelbar eine Ausbreitung proinflammatorischer Zytokine und stellt einen Triggerfaktor für die Zellteilung glatter Muskelzellen dar. Auch reaktive Sauerstoffspezies scheinen eine zentrale Rolle in dieser Antwortkaskade zu übernehmen, indem sie zum einen die LDL Oxidation verstärken, die Freisetzung von Stickstoffmonoxid hemmen und sich zum Anderen wesentlich an der Makrophagenaktivierung beteiligen (Scott 2006).

Ein Ansatzpunkt hierfür wäre das lipophile Antioxidans Probucol, welches typischerweise oral verabreicht wird und seine Wirkung sowohl im Tiermodell, als auch in klinischen Studien bereits bei der Inhibierung dieses restenotischen Prozesses im Zuge von Balloninterventionen unter Beweis gestellt hat (Ferns, Forster et al. 1992; Schneider, Berk et al. 1993; Tardif, Cote et al. 1997; Tardif, Gregoire et al. 2003). Spezifische Wirkmechanismen von Probucol, die einen Benefit für die Problematik hinsichtlich dieser Studie mit sich führen, umfassen eine Hemmung der LDL Oxidation, eine Beeinträchtigung der Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle sowie die von Makrophagen stammende Zytokinproduktion, genauso wie sein direkter Effekt, bestehend aus einer Elimination freier Radikale (Parthasarathy, Young et al. 1986; Bridges, Scott et al. 1991; Ferns, Forster et al. 1993).

Bis dato konnten jedoch die beschriebenen Vorteile, die Prävention von Restenosen nach einer Ballon Angioplastik betreffend, noch nicht zuverlässig auf die Ebene koronaren Stentings übertragen werden (Sekiya, Funada et al. 1998; Kim, Cha et al. 2002; Tardif, Gregoire et al. 2003; Nunes, Abizaid et al. 2006).

Vielmehr wurde sogar angenommen, dass gerade im Hinblick auf den antirestenotischen Effekt von Probucol, die Prävention eines konstriktiven

Remodeling Prozesses, in Relation gesehen, eine weitaus bedeutendere Stellung einnimmt, als die Inhibition des neointimalen Wachstums selbst (Cote, Tardif et al. 1999).

Trotz alledem zeigte sich diese Neuerscheinung in Form der Dual DES Plattform in der Ausmaßreduktion späten Lumenverlustes, bisherigen ISAR Stent Varianten gegenüber, deutlich überlegen. Wenngleich die Nachsorgeuntersuchungen dieser Studie keinen intravaskulären Ultraschall beinhalteten, musste in diesem Zusammenhang eine zusätzliche Komponente zur Hemmung neointimaler Hyperplasie eindringlich vermutet werden.

Hierfür könnten zwei mögliche Erklärungen angeführt werden. Einerseits wäre es denkbar, dass gerade eine Wirkstoffabgabe auf dem Boden implantierter Stents zu einer wesentlich höheren Stoffkonzentration auf lokaler Ebene führt und als Folge hieraus mit einer verbesserten Wirksamkeit einhergeht. In der Tat verursachte bislang der relativ enge therapeutische Index von oral verabreichtem Probucol, gezwungenermaßen eine Einschränkung seines klinischen Gebrauches. Möglicherweise kann dieser Umstand auch schlichtweg als Konsequenz langsam akkumulierender lipophiler Medikamente nach längerer oraler Einnahme abgeleitet werden (Reinoehl, Frankovich et al. 1996). Um dieses Problem weitgehend zu beheben, wurde ein gewebspezifisches Stentsystem entwickelt, das eine, von nun an, lokale Wirkstofffreisetzung gewährleistet.

In Ergänzung zu dem direkten Effekt von Probucol hinsichtlich neointimaler Wachstumshemmung wird derzeit der von experimentellen Modellen getragene Hinweis diskutiert, im Anschluss an eine Stentimplantation zusätzlich eine bedeutende Verbesserung der Reendothelialisierung mit sich zu bringen (Tanous, Brasen et al. 2006). Diese Eigenschaft steht wiederum in engem Zusammenhang mit der verminderten neointimalen Hyperplasie.

Wie bereits angekündigt findet sich desweiteren eine alternative Hypothese, welche vielmehr die Anwesenheit von Probucol als Verzögerungsmechanismus bezüglich der Freisetzung von Rapamycin sieht und in diesem Sinne auch die Rolle eines Effektivitätstriggers des Gleichen zu übernehmen scheint.

2. Limitationen und Schlussfolgerungen der Studie

Dennoch muss in der realen Analyse festgestellt werden, dass die Schlussfolgerungen unserer Studie derzeit noch auf unvollständigen Beobachtungen beruhen. Lediglich 82,2% der fest angesetzten Nachsorgeuntersuchungen konnten vorläufig im Hinblick auf den primären Endpunkt in diese Studie einbezogen werden, auch wenn dies eine inhärente Eigenschaft aller DES Versuche darstellt, die einen primären angiographischen Endpunkt verwenden. In dieser Hinsicht muss auch auf die bemerkenswerte Übereinstimmung der Analysenresultate sämtlicher sekundärer Endpunkte, einschließlich der Zielgefäßrevaskularisierung, verwiesen werden. Trotzdem soll an dieser Stelle noch einmal betont werden, dass diese Studie nicht darauf abzielte, Unterschiede seltener klinischer Komplikationen festzustellen; dies muss bei der Auswertung und Interpretation der klinischen Daten bedacht werden. Bis zu diesem Zeitpunkt stehen ausschließlich klinische Überwachungsprotokolle des Einjahres Intervalls zur Verfügung, auch wenn längerfristige Nachsorgeuntersuchungen zur Feststellung später Komplikationen bereits bei jedem Patienten angesetzt sind.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Abschließend kann konstatiert werden, dass diese Studie zur Entwicklung eines innovativen Stentsystems führte, welches auf einer optimalen Vereinigung von zwei aktiven Wirkstoffkomponenten, in diesem Fall Rapamycin sowie Probucol, begründet ist, ohne sich dabei auf die Verwendung eines Trägerpolymers stützen zu müssen und trotzdem mit einer verlängerten Wirkstofffreisetzung sowie zusätzlich einer hohen antirestenotischen Leistungsfähigkeit assoziiert ist.

Desweiteren konnte eine Überlegenheit bezüglich Zotarolimus beschichteten Stents sowie eine vergleichbare Wirkung gegenüber Sirolimus beschichteten Stents festgestellt werden, die im Gegensatz zu der Dual DES Stent Innovation beide noch in gleichem Maße, zur Entfaltung ihrer Wirkung auf die Trägereigenschaften eines permanenten Polymers angewiesen sind. Obwohl die Vermeidung eines dauerhaften Polymers sicherlich beeindruckendes Potential im Bezug auf die Reduktion klinischer Langzeitkomplikationen aufweist, verbleiben sowohl die eventuellen Grenzen der Leistungsfähigkeit sowie der erhoffte klinische Benefit auch weiterhin Thema zukünftiger Forschung.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Acharya G., Park K. (2006). "Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents." Adv Drug Deliv Rev **58**(3): 387-401.

Adriaenssens, T., Mehilli J., Wessely R, Ndrepepa G, Seyfarth M, Wieczorek A, Blaich B, Iijima R, Pache J, Kastrati A, Schömig A. (2007). "Does addition of estradiol improve the efficacy of a rapamycin-eluting stent? Results of the ISAR-PEACE randomized trial." J Am Coll Cardiol **49**(12): 1265-71.

Bornfeldt, K. E., Raines E. W., Nakano T, Graves LM, Krebs EG, Ross R. (1994). "Insulin-like growth factor-I and platelet-derived growth factor-BB induce directed migration of human arterial smooth muscle cells via signaling pathways that are distinct from those of proliferation." J Clin Invest **93**(3): 1266-74.

Bridges, A. B., Scott N. A., Belch J. J. (1991). "Probucol, a superoxide free radical scavenger in vitro." Atherosclerosis **89**(2-3): 263-5.

Buellesfeld, L., Grube E. (2004). "ABT-578-eluting stents. The promising successor of sirolimus- and paclitaxel-eluting stent concepts?" Herz **29**(2): 167-70.

Byrne, R. A., Iijima R., Mehilli J., Schömig A., Kastrati A. (2008). "Catch-up in anti-restenotic efficacy in the drug-eluting stent era. Results of systematic angiographic follow-up at 6-8 months and 2 years after coronary stenting." J Am Coll Cardiol Interv.

Casscells, W. (1992). "Migration of smooth muscle and endothelial cells. Critical events in restenosis." Circulation **86**(3): 723-9.

Chamley-Campbell, J. H., Campbell G. R. (1981). "What controls smooth muscle phenotype?" Atherosclerosis **40**(3-4): 347-57.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Clowes, A. W., Clowes M. M., Fingerle J., Reidy M. A. (1989). "Kinetics of cellular proliferation after arterial injury. V. Role of acute distension in the induction of smooth muscle proliferation." Lab Invest **60**(3): 360-4.

Cote, G., Tardif, J.C., Lespérance J., Lambert J., Bourassa M., Bonan R., Gosselin G., Joyal M., Tanguay J. F., Nattel S., Gallo R., Crépeau J. (1999). "Effects of probucol on vascular remodeling after coronary angioplasty. Multivitamins and Protocol Study Group." Circulation **99**(1): 30-5.

Di Mario, C., Gil R., Camenzind E, Ozaki Y, von Birgelen C, Umans V, de Jaegere P, de Feyter P. J., Roelandt J. R., Serruys P. W. (1995). "Quantitative assessment with intracoronary ultrasound of the mechanisms of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and directional coronary atherectomy." Am J Cardiol **75**(12): 772-7.

Dobesh, P. P., Stacy Z. A., Ansara A. J., Enders J. M. (2004). "Drug-eluting stents: a mechanical and pharmacologic approach to coronary artery disease." Pharmacotherapy **24**(11): 1554-77.

Ferns, G. A., Forster L, Stewart-Lee A., Konneh M., Nourooz-Zadeh J., Anggård E. E. (1992). "Probucol inhibits neointimal thickening and macrophage accumulation after balloon injury in the cholesterol-fed rabbit." Proc Natl Acad Sci U S A **89**(23): 11312-6.

Ferns, G. A., Forster L., Stewart-Lee A., Nourooz-Zadeh J., Anggård E. E. (1993). "Probucol inhibits mononuclear cell adhesion to vascular endothelium in the cholesterol-fed rabbit." Atherosclerosis **100**(2): 171-81.

Ferns, G. A., Raines E. W., Sprugel K. H., Motani A. S., Reidy M. A., Ross R. (1991). "Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF." Science **253**(5024): 1129-32.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Finn, A. V., Nakazawa G., Joner M., Kolodgie F. D., Mont E. K., Gold H. K., Virmani R. (2007). "Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing." Arterioscler Thromb Vasc Biol **27**(7): 1500-10.

Fuster, V., Falk E., Fallon J. T., Badimon L., Chesebro J. H., Badimon J. J. (1995). "The three processes leading to post PTCA restenosis: dependence on the lesion substrate." Thromb Haemost **74**(1): 552-9.

Gibbons, G. H., Dzau V. J. (1994). "The emerging concept of vascular remodeling." N Engl J Med **330**(20): 1431-8.

Grube, E., Sonoda S., Ikeno F., Honda Y., Kar S., Chan C., Gerckens U., Lansky A. J., Fitzgerald P. J. (2004). "Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer." Circulation **109**(18): 2168-71.

Guagliumi, G., Virmani R., Musumeci G., Motta T., Valsecchi O., Bonaldi G., Saino A., Tespili M., Greco N., Farb A. (2003). "Drug-eluting versus bare metal coronary stents: long-term human pathology. Findings from different coronary arteries in the same patient." Ital Heart J **4**(10): 713-20.

Hara, H., Nakamura M., Palmaz J. C., Schwartz R. S. (2006). "Role of stent design and coatings on restenosis and thrombosis." Adv Drug Deliv Rev **58**(3): 377-86.

Hausleiter, J., Kastrati A., Wessely R., Dibra A., Mehilli J., Schratzenstaller T., Graf I., Renke-Gluszko M., Behnisch B., Dirschinger J., Wintermantel E., Schömig A. (2005). "Prevention of restenosis by a novel drug-eluting stent system with a dose-adjustable, polymer-free, on-site stent coating." Eur Heart J **26**(15): 1475-81.

Hoffmann, R., Mintz G. S., Dussaillant G. R., Popma J. J., Pichard A. D., Satler L. F., Kent K. M., Griffin J., Leon M. B. (1996). "Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study." Circulation **94**(6): 1247-54.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Joner, M., Finn A. V., Farb A., Mont E. K., Kolodgie F. D., Ladich E., Kutys R., Skorija K., Gold H. K., Virmani R. (2006). "Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk." J Am Coll Cardiol **48**(1): 193-202.

Kandzari, D. E., Leon M. B., Popma J. J., Fitzgerald P. J., O'Shaughnessy C., Ball M. W., Turco M., Applegate R. J., Gurbel P. A., Midei M. G., Badre S. S., Mauri L., Thompson K. P., LeNarz L. A., Kuntz R. E. (2006). "Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial." J Am Coll Cardiol **48**(12): 2440-7.

Kastrati, A. (2008). "Drug for a while, polymer for life: Is it a good solution?" Catheter Cardiovasc Interv **71**(3): 340-1.

Kastrati, A., Mehilli J., Pache J., Kaiser C., Valgimigli M., Kelbaek H., Menichelli M., Sabaté M., Suttorp M. J., Baumgart D., Seyfarth M., Pfisterer M. E., Schömig A. (2007). "Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents." N Engl J Med **356**(10): 1030-9.

Kim, M. H., Cha K. S., Han J. Y., Kim H. J., Kim J. S. (2002). "Effect of antioxidant probucol for preventing stent restenosis." Catheter Cardiovasc Interv **57**(4): 424-8.

Ku, G., Doherty N. S., Wolos J. A., Jackson R. L. (1988). "Inhibition by probucol of interleukin 1 secretion and its implication in atherosclerosis." Am J Cardiol **62**(3): 77B-81B.

I

Kuzuya, M., Naito M., Funaki C., Hayashi T., Asai K., Kuzuya F. (1991). "Probucool prevents oxidative injury to endothelial cells." J Lipid Res **32**(2): 197-204.

Lachin, J. M. (1977). "Sample size determinants for r X c comparative trials." Biometrics **33**(2): 315-24.

Lagerqvist, B., James S. K., Stenestrand U., Lindbäck J., Nilsson T., Wallentin L., SCAAR Study Group. (2007). "Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden." N Engl J Med **356**(10): 1009-19.

Libby, P., Schwartz D., Brogi E., Tanaka H., Clinton S. K. (1992). "A cascade model for restenosis. A special case of atherosclerosis progression." Circulation **86**(6 Suppl): III47-52.

Luscher, T. F., Steffel J., Eberli F. R., Joner M., Nakazawa G., Tanner F. C., Virmani R. (2007). "Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications." Circulation **115**(8): 1051-8.

Mauri, L., Hsieh W. H., Massaro Joseph M., Ph.D., Kalon K. L., Ho, M. D., D'Agostino R., Ph.D., Donald E. Cutlip, M. D. (2007). "Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents." N Engl J Med **356**(10): 1020-9.

McKeage, K., Murdoch D., Goa K. L. (2003). "The sirolimus-eluting stent: a review of its use in the treatment of coronary artery disease." Am J Cardiovasc Drugs **3**(3): 211-30.

Mehilli, J., Byrne R. A., Wieczorek A., Iijima R., Schulz S., Bruskin O., Pache J., Wessely R., Schömig A., Kastrati A. (2008). "Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis." Eur Heart J **29**(16): 1975-82.

Mehilli, J., Kastrati A., Wessely R., Dibra A., Hausleiter J., Jaschke B., Dirschinger J., Schömig A. (2006). "Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss." Circulation **113**(2): 273-9.

Mehran, R., Dangas G., Abizaid A. S., Mintz G. S., Lansky A. J., Satler L. F., Pichard A. D., Kent K. M., Stone G. W., Leon M. B. (1999). "Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome." Circulation **100**(18): 1872-8.

Mintz, G. S., Popma J. J., Pichard A. D., Kent K. M., Satler L. F., Wong C., Hong M. K., Kovach J. A., Leon M. B. (1996). "Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study." Circulation **94**(1): 35-43.

Morice, M. C., Colombo A., Meier B., Serruys P., Tamburino C., Guagliumi G., Sousa E., Stoll H. P.; REALITY Trial Investigators. (2006). "Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial." Jama **295**(8): 895-904.

Morice, M. C., Serruys P. W., Sousa J. E., Fajadet J., Ban Hayashi E., Perin M., Colombo A., Schuler G., Barragan P., Guagliumi G., Molnàr F., Falotico R.; RAVEL Study Group (2002). "A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization." N Engl J Med **346**(23): 1773-80.

Nobuyoshi, M., Kimura T., Nosaka H., Mioka S., Ueno K., Yokoi H., Hamasaki N., Horiuchi H., Ohishi H. (1988). "Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients." J Am Coll Cardiol **12**(3): 616-23.

Nunes, G. L., Abizaid A. C., Theodoro M. P., Brito F. S. Jr, Caixeta A., da Silva L. F., Mazzotti N. G., Belló-Klein A., Clausell N. (2006). "Role of probucol in inhibiting intimal hyperplasia after coronary stent implantation: a randomized study." Am Heart J **152**(5): 914 e1-7.

Parthasarathy, S., Young S. G., Witztum J. L., Pittman R. C., Steinberg D. (1986). "Probucol inhibits oxidative modification of low density lipoprotein." J Clin Invest **77**(2): 641-4.

Rassow, H., Netzker, Deutzmann (2006). Biochemie, Thieme.

Reinoehl, J., Frankovich D., Machado C., Kawasaki R., Baga J. J., Pires L. A., Steinman R. T., Fromm B. S., Lehmann M. H. (1996). "Probucol-associated tachyarrhythmic events and QT prolongation: importance of gender." Am Heart J **131**(6): 1184-91.

Riessen, R., Isner J. M., Blessing E., Loushin C., Nikol S., Wight T. N. (1994). "Regional differences in the distribution of the proteoglycans biglycan and decorin in the extracellular matrix of atherosclerotic and restenotic human coronary arteries." Am J Pathol **144**(5): 962-74.

Ross, R. (1990). "Mechanisms of atherosclerosis--a review." Adv Nephrol Necker Hosp **19**: 79-86.

Ross, R., Glomset J. A. (1973). "Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis." Science **180**(93): 1332-9.

Schiff, P. B., Horwitz S. B. (1980). "Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells." Proc Natl Acad Sci U S A **77**(3): 1561-5.

Schneider, J. E., Berk B. C., Gravanis M. B., Santoian E. C., Cipolla G. D., Tarazona N., Lassegue B., King SB 3rd. (1993). "Probucol decreases neointimal formation in a swine model of coronary artery balloon injury. A possible role for antioxidants in restenosis." Circulation **88**(2): 628-37.

Schwartz, R. S., Chronos N.A., Virmani R. (2004). "Preclinical restenosis models and drug-eluting stents: still important, still much to learn." J Am Coll Cardiol **44**(7): 1373-85.

Schwartz, R. S., Huber K. C., Murphy J. G., Edwards W. D., Camrud A. R., Vlietstra R. E., Holmes D. R. (1992). "Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model." J Am Coll Cardiol **19**(2): 267-74.

Scott, N. A. (2006). "Restenosis following implantation of bare metal coronary stents: pathophysiology and pathways involved in the vascular response to injury." Adv Drug Deliv Rev **58**(3): 358-76.

Scott, N. A., Cipolla G. D., Ross C. E., Dunn B., Martin F. H., Simonet L., Wilcox J. N. (1996). "Identification of a potential role for the adventitia in vascular lesion formation after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries." Circulation **93**(12): 2178-87.

Sekiya, M., Funada J., Watanabe K., Miyagawa M., Akutsu H. (1998). "Effects of probucol and cilostazol alone and in combination on frequency of poststenting restenosis." Am J Cardiol **82**(2): 144-7.

Serruys, P. W., Kutryk M. J., Ong A. T. L. (2006). "Coronary-artery stents." N Engl J Med **354**(5): 483-95.

Shi, Y., O'Brien E. J., Fard A., Mannion J. D., Wang D., Zalewski A. (1996). "Adventitial myofibroblasts contribute to neointimal formation in injured porcine coronary arteries." Circulation **94**(7): 1655-64.

Shi, Y., Pieniek M., Fard A., O'Brien J., Mannion J. D., Zalewski A. (1996). "Adventitial remodeling after coronary arterial injury." Circulation **93**(2): 340-8.

Silber, S., Albertsson P., Avilés F. F., Camici P. G., Colombo A., Hamm C., Jørgensen E., Marco J., Nordrehaug J. E., Ruzylo W., Urban P., Stone G. W., Wijns W. (2005). "Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology." Eur Heart J **26**(8): 804-47.

Spaulding, C., Daemen J., Boersma E., Cutlip D. E., Serruys P. W. (2007). "A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents." N Engl J Med **356**(10): 989-97.

Steinberg, D. (1986). "Studies on the mechanism of action of probucol." Am J Cardiol **57**(16): 16H-21H.

Stettler, C., Wandel S., Allemann S., Kastrati A., Morice M. C., Schömig A., Pfisterer M. E., Stone G. W., Leon M. B., de Lezo J. S., Goy J. J., Park S. J., Sabaté 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., Jüni P.. (2007). "Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis." Lancet **370**(9591): 937-48.

Stone, G. W., Moses J. W., Moses J. W., Ellis S. G., Schofer J., Dawkins K. D., Morice M.-C., Colombo A., Schampaert E., Grube E., Kirtane A. J, Cutlip D. E. Fahy M., Pocock S. J., Mehran R., Leon M. B. (2007). "Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents." N Engl J Med **356**(10): 998-1008.

Tanner, F. C., Yang Z. Y., Duckers E., Gordon D., Nabel G. J., Nabel E. G. (1998). "Expression of cyclin-dependent kinase inhibitors in vascular disease." Circ Res **82**(3): 396-403.

Tanous, D., Brasen J. H., Choy K., Wu B. J., Kathir K., Lau A., Celermajer D. S., Stocker R. (2006). "Probucol inhibits in-stent thrombosis and neointimal hyperplasia by promoting re-endothelialization." Atherosclerosis **189**(2): 342-9.

Tardif, J. C., Cote G., Lespérance J., Bourassa M., Lambert J., Doucet S., Bilodeau L., Nattel S., de Guise P. (1997). "Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Multivitamins and Probucol Study Group." N Engl J Med **337**(6): 365-72.

Tardif, J. C., Gregoire J., Schwartz L., Title L., Laramée L., Reeves F., Lespérance J., Bourassa M. G., L'Allier P. L., Glass M., Lambert J., Guertin M. C.; Canadian Antioxidant Restenosis Trial (CART-1) Investigators (2003). "Effects of AGI-1067 and probucol after percutaneous coronary interventions." Circulation **107**(4): 552-8.

Virmani, R., Liistro F., Stankovic G., Di Mario C., Montorfano M., Farb A., Kolodgie F. D., Colombo A. (2002). "Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans." Circulation **106**(21): 2649-51.

Welsch (2006). Histologie, Urban und Fischer.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Wessely, R., Hausleiter J., Michaelis C., Jaschke B., Vogeser M., Milz S., Behnisch B., Schratzenstaller T., Renke-Gluszko M., Stöver M., Wintermantel E., Kastrati A., Schömig A. (2005). "Inhibition of neointima formation by a novel drug-eluting stent system that allows for dose-adjustable, multiple, and on-site stent coating." Arterioscler Thromb Vasc Biol **25**(4): 748-53.

Wessely, R., Schomig A., Kastrati A. (2006). "Sirolimus and Paclitaxel on polymer-based drug-eluting stents: similar but different." J Am Coll Cardiol **47**(4): 708-14.

Whelan, D. M., van der Giessen W. J., Krabbendam S. C., van Vliet E. A., Verdouw P. D., Serruys P. W., van Beusekom H. M. (2000). "Biocompatibility of phosphorylcholine coated stents in normal porcine coronary arteries." Heart **83**(3): 338-45.

VIII. DANKSAGUNG

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

Bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Adnan Kastrati sowie meiner persönlichen Betreuerin Frau Professor Julinda Mehilli möchte ich mich für die Unterstützung in der statistischen Auswertung, die intensive und überaus freundliche Betreuung sowie ihrer Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit ganz besonders bedanken.

Allen Mitarbeitern des QCA Labors, insbesondere Frau Susanne Piniek, Herrn Dr. med. Robert Byrne, Frau Silvia Hurt und Frau Dr. med. Olga Bruskina gilt mein herzlichster Dank für die optimale Betreuung. Sie vermittelt mir ausführlich die Grundlagen der Quantitativen Koronarangiographie und das Verständnis klinischer Studien.

IX. LEBENS LAUF

Angaben zur Person:

Name: Sabine Grill (geb. Ranftl)

Schulbildung:

09/1992 - 07/1996 Grundschule Starnberg
09/1996 - 07/2002 Gymnasium Starnberg
08/2002 - 07/2003 Eagle Valley High School,
 Colorado USA
09/2003 - 06/2005 Gymnasium Starnberg
 Staatlich anerkanntes Gymnasium,
 abgeschlossen mit der allgemeinen
 Hochschulreife - Abitur

Studium:

10/2005 - 08/2007 Studium der Humanmedizin
 Vorklinischer Studienabschnitt
 Ludwig-Maximilians Universität München
08/2007 Ärztliche Vorprüfung / Physikum
10/2007 - 8/2010 Studium der Humanmedizin
 Klinischer Studienabschnitt
 Technische Universität München
08/2010 – 08/2011 Praktisches Jahr
 Technische Universität München
08/2011- 04/2012 Lernsemester

04/2012 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 Abschluss des Studiums der Humanmedizin
07/2012 - derzeit Assistenzärztin im Bereich Gynäkologie und
 Geburtshilfe Universitätsklinikum München Rechts
 der Isar

Abschlüsse:

07/2001 High School Diplom

IX. LEBENSLAUF

06/2005	Allgemeine Hochschulreife - Abitur
09/2007	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung – Physikum
04/2012	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung – Hammerexamen

Publikationen:

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

Kufner S, Massberg S, Dommasch M, Byrne RA, Tiroch K, **Ranftl S**, Fusaro M, Schömig A, Kastrati A, Mehilli J; for the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial Investigators.

Catheterization Cardiovascular Interventions 2011 Aug 1;78(2):161-166. doi: 10.1002/ccd.22823. Epub 2011 Mar 11.

Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study.

Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K, Pinieck S, Schulz S, Kufner S, Massberg S, Laugwitz KL, Schömig A, Kastrati A; ISAR-DESIRE 2 Investigators.

Collaborators (24)

Schömig A, Kastrati A, Mehilli J, Hall D, Ndrepepa G, Goedel-Meinen L, Mehilli J, Birkmeier KA, Dirlwanger M, Gliessl B, Holle H, Kufner S, Hösl K, Rifatov N, Maimor-Rodrigues F, Sargon N, Schulz S, Bergbauer A, Bruskina O, Byrne RA, Hurt S, Iijima R, Pinieck S, Ranftl S.

Journal of the American College of Cardiology: 2010 Jun 15;55(24):2710-6. Epub 2010 Mar 11.

Clinical and angiographic outcomes one year after everolimus- and sirolimus-eluting stent implantation: Randomized comparison in setting of ISAR-TEST-4 Trial

Julinda Mehilli, MD; Robert A. Byrne, MB MRCPI; Stefanie Schulz, MD; Steffen Massberg, MD; Klaus Tiroch, MD; Sebastian Kufner, MD; Kathrin A. Birkmeier, MD; **Sabine Ranftl**, Karl-Ludwig Laugwitz, MD; Jürgen Pache,, MD; Melchior Seyfahrt, MD; Albert Schömig, MD; Adnan Kastrati, MD; for the intracoronary stenting and angiographic results: Test efficacy of 3 limus.eluting stents (ISAR-TEST-4) Investigators.