

Deutsches Herzzentrum München
Technische Universität München
(Direktor: Prof. Dr. Heribert Schunkert)

Klinische Langzeituntersuchung von medikamenten- freisetzende Koronarstents mit permanenter oder biodegradabler Polymerbeschichtung

Marco Michael Valeskini

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Adnan Kastrati
2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 31.08.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 02.05.2018 angenommen.

Inhalt

1.	Hintergrund	9
1.1	Grundstein der interventionellen Kardiologie	9
1.2	Grundlegender Aufbau medikamentenbeschichteter Stents	13
1.2.1	Stentplattform	13
1.2.2	Antiproliferatives Agens	17
1.2.3	Polymer.....	19
1.3	Entwicklung der Stenttechnologie	23
1.3.1	Drug eluting stents der 1. Generation.....	23
1.3.2	Drug eluting stents der 2. Generation.....	24
1.3.3	Neue Stenttechnologien.....	28
1.3.4	DES mit permanenter versus biodegradabler Polymer-beschichtung	31
2.	Zielsetzung der Arbeit.....	34
3.	Methodik	34
3.1	Studienprotokoll.....	34
3.1.1	Untersuchte Stentsysteme	34
3.1.4	Endpunkte, Datenerhebung, Datenverarbeitung.....	37
3.1.5	Definitionen.....	38
3.2	Statistische Auswertungen	48
4.	Ergebnisse.....	49
3.3	Basalcharakteristika	49
3.4	Yukon Choice Pc versus XIENCE: Klinisches Follow-up: Fünf Jahre	52
3.5	CYPHER versus XIENCE: Klinisches Follow-up: Fünf Jahre.....	61
5.	Diskussion	63
6.	Zusammenfassung.....	66
7.	Literaturverzeichnis	67
8.	Danksagung	77
9.	Lebenslauf.....	78

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACD	Arteria coronaria dextra
ARC	Academic Research Consortium
BMS	Bare metal stent (Deutsch: Stent ohne Medikamentenbeschichtung)
BP DES	Biodegradable polymer drug eluting stent (Deutsch: medikamentenbeschichteter Stent mit biodegradablen Polymer)
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Creatinkinase (Deutsch: Kreatinkinase)
CK-MB	Creatinkinase-MB (Deutsch: Kreatinkinase-MB)
CoCr	Cobaltchrom (Deutsch: Kobaltchrom)
DES	Drug eluting stent (Deutsch: Medikament freisetzender Stent)
EES	Everolimus eluting stent (Deutsch: Everolimus freisetzender Stent)
EKG	Elektrokardiogramm
EPC	Endothelial progenitor capture
FKBP12	FK506 binding protein 12 (Deutsch: FK506 bindendes Protein 12)
Hb	Hämoglobin
Hct	Hämatocrit (Deutsch: Hämatokrit)
HPMA	Hydroxypropyl-methacrylate
JAC	Juxtaposed Abluminal Coating
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Left anterior descending coronary artery (entspricht Ramus interventricularis anterior)
LCX	Left circumflex coronary artery (entspricht Ramus circumflexus)
RIVA	Ramus interventricularis anterior

LD	Low dose (Deutsch: niedrig dosiert)
LMA	Lauryl-methacrylate
MLD	Minimal luminal diameter (Deutsch: minimaler Lumendurchmesser)
MPC	Methacryloyloxyethyl-phosphorylcholine
3-MPMA	3-trimethoxysilylpropyl-methacrylate
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction (Deutsch: nicht ST-Hebungsmyokardinfarkt)
OCT	Optical coherence tomography (Deutsch: optische Kohärenz Tomographie)
PBMA	Poly-n-butyl-methacrylate
PCI	Percutaneous coronary intervention (Deutsch: perkutane Koronarintervention)
PDLA	Poly-D-lactid-acid
PDLLA	Poly-D-L-lactid-acid
PES	Paclitaxel eluting stent (Deutsch: Paclitaxel freisetzender Stent)
PEVA	Poly-ethylene-co-vinyl-acetate
PF	Polymerfree (Deutsch: polymerfrei)
PHMA	Polyhexyl-methacrylate
PLGA	Poly-lactid co-glycolic-acid
PLA	Poly-lactid acid
PLLA	Poly-L-lactid-acid
PP DES	Permanent polymer drug eluting stent (Deutsch: medikamentenbeschichteter Stent mit permanenten Polymer)
PTCA	Percutaneous transluminal coronary angioplasty (Deutsch: perkutane transluminale Koronarangioplastie)
PVA	Polyvinyl acetate

PVDF-HFP	Copolymer of vinylidene fluoride und hexafluoropropylene
PVP	Polyvinylpyrrolidinone
QCA	Quantitative coronary angiography (Deutsch: quantitative Koronarangiographie)
RCA	Right coronary artery (entspricht: Arteria coronaria dextra)
RCX	Ramus circumflexus
SES	Sirolimus eluting stent (Deutsch: Sirolimus freisetzender Stent)
SD	Standard dose (Deutsch: Standarddosis)
SIBS	Poly-styrene-b-isobutylene-b-styrene
WHO	World Health Organization (Deutsch: Weltgesundheitsorganisation)
STEMI	ST-elevation myocardial infarction (Deutsch: ST-Hebungsmyokardinfarkt)
ZES	Zotarolimus eluting stent (Deutsch: Zotarolimus freisetzender Stent)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Von der Firma Medivent entwickelter "Wallstent" (vgl. Tofield 2010).....	10
Abbildung 2 Grundlegender Aufbau des metallischen Grundgerüstes (vgl. Stoeckel, Bonsignore et al. 2002).....	14
Abbildung 3 Verbindungselemente zwischen Z-Ringstrukturen (vgl. Stoeckel, Bonsignore et al. 2002).	15
Abbildung 4 AVE S7 Stent: „Open-Cell-Design" mit periodischen „peak to peak non flex" Verbindungen (vgl. Stoeckel, Bonsignore et al. 2002).....	16
Abbildung 5 Übersicht über die wichtigsten antiproliferativen Substanzen und deren chemischen Struktur (vgl. Kukreja, Onuma et al. 2008)	17
Abbildung 6 Wirkungsweise der antiproliferativen Substanzen durch Beeinflussung des Zellzyklus (vgl. Stefanini, Homes et al. 2013)	18
Abbildung 7 Vergleich der Häufigkeiten von Stentthrombosen in den einzelnen Gruppen über einen Beobachtungszeitraum von 1-3 Jahren (vgl. Tada et al. 2013).....	21
Abbildung 8 Landmarkenanalyse der Inzidenzen von Stentthrombosen in den drei Gruppen (vgl. Tada et al. 2013)	21
Abbildung 9 A und B: Unterschiedliche Konfigurationen des metallischen Grundgerüstes. C und D: Animation der Freisetzungskinetik von Paclitaxel, blau sind Bereiche geringer Paclitaxel- konzentration, rot sind Bereiche hoher Paclitaxelkonzentration. A,C = Taxus Express DES. B,D = Taxus Libertè DES (vgl. Garg and Serruys 2010).....	24
Abbildung 10 Unterschiedliche Arten und Funktionsweisen gegenwärtiger Polymere (vgl. Stefanini, Taniwaki et al. 2014)	29
Abbildung 11 Aufbau häufig verwendeter Stents und deren Charakteristika (vgl. Stefanini, Taniwaki et al. 2014)	31
Abbildung 12 ISAR Test 4 Studienplan	37
Abbildung 13 Analyse des primären Endpunktes. Yukon Choice Pc versus Xience versus Cypher DES: Klinisches Follow-up: Fünf Jahre	56
Abbildung 14 Landmarkenanalyse des primären Endpunktes. Yukon Choice Pc versus Xience versus Cypher DES: Klinisches Follow-up 0-1 Jahre und 1-5 Jahre	57

Abbildung 15 Analyse der „definite“ und „probable“ Stentthrombosen Yukon Choice Pc vs. Xience vs. Cypher DES: Klinisches Follow-up: Fünf Jahre	58
Abbildung 16 Landmarkenanalyse der „definite“ und „probable“ Stentthrombosen: Yukon Choice Pc vs. Xience vs. Cypher DES: Klinisches Follow-up 0-1 Jahre und 1-5 Jahre.....	59
Abbildung 17 Subgruppenanalyse Yukon Choice Pc versus Xience DES.....	59
Abbildung 18 Analyse des kombinierten Endpunktes aus Herztod und Myokardinfarkt. Yukon Choice Pc vs. Xience vs. Cypher DES mit einem klinischen Follow-up Intervall von fünf Jahren.....	60
Abbildung 19 Häufigkeit von Zielläsion-Revaskularisationen. Yukon Choice Pc vs. Xience vs. Cypher DES mit einem klinischen Follow-up Intervall von fünf Jahren.....	61
Abbildung 20 Subgruppenanalyse Cypher versus Xience DES.....	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Drug eluting stents der 1. und 2. Generation (vgl. Garg, Serruys et al. Coronary stents:current status, 2010; Garg, Serruys et al. Coronary stents:looking forward, 2010; Stefanini and Holmes, 2013; Kukreja, Onuma et al. 2008).....	26
Tabelle 2 Weiterentwicklungen der DES (vgl. Garg, Serruys et al. Coronary stents:current status, 2010; Garg, Serruys et al. Coronary stents:looking forward, 2010; Stefanini and Holmes, 2013; Kukreja, Onuma et al. 2008).	28
Tabelle 3 Unvollständige Liste verfügbarer DES mit biodegradablen Polymer (vgl. Garg, Serruys et al. Coronary stents:current status, 2010; Garg, Serruys et al. Coronary stents:looking forward, 2010; Stefanini and Holmes, 2013; Kukreja, Onuma et al. 2008; Stefanini, Taniwaki et al. 2014).	31
Tabelle 4 Ausgangscharakteristika der eingeschlossenen Studienpopulation.	51
Tabelle 5 Yukon Choice PC versus Xience and Xience versus Cypher DES: Klinische Ergebnisse des 5-Jahres Follow-up.	54
Tabelle 6 Yukon Choice PC versus Xience and Xience versus Cypher DES: Landmarkenanalyse der klinischen Ergebnisse ein bis fünf Jahre	55

1. Hintergrund

1.1 Grundstein der interventionellen Kardiologie

Die erste perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty) wurde im Jahr 1977 durch Andreas Grüntzig im Universitätsspital Zürich durchgeführt. Er dehnte mit einem Ballon eine Engstelle in einem Koronargefäß auf (Grüntzig 1978), (Grüntzig, Senning et al. 1979). Dieses Ereignis galt als Geburtsstunde der interventionellen Kardiologie. Bald jedoch erkannte man, dass die alleinige Ballondilatation einer Gefäßstenose mit erheblichen Komplikationen und einer hohen Restenoserate verbunden war (Roubin, Cannon et al. 1992). Die Restenoserate nach alleiniger PTCA betrug ca. 30-60% bis 6 Monate nach der Intervention (Gruentzig, King III et al. 1987), (Holmes, Vlietstra et al. 1984). Um dieser hohen Komplikationsrate entgegen zu wirken, wurden schon bald Metallstents nach der Ballondilatation erfolgreich als Platzhalter im Bereich der aufgedehnten Engstelle des Koronargefäß implantiert (Sigwart, Puel et al. 1987). Zunächst wurden diese nur im Notfall, z.B. bei Auftreten einer akuten Gefäßdissektion, ausgelöst durch die PTCA, eingesetzt (Sigwart, Urban et al. 1988), (Roubin, Cannon et al. 1992). Schon bald wurden Stents auch elektiv bei Koronarinterventionen in das Gefäß eingebracht. Dadurch konnten sowohl die hohe Restenoserate, als auch die hohe Komplikationsrate deutlich gesenkt werden (Fischman, Leon et al. 1994), (Serruys, de Jaegere et al. 1994). Einer der ersten Stents, die bei Koronarinterventionen verwendet wurden, war der von der Firma Medivent (Medivent, SA, Schneider Europe AG) entwickelte, unbeschichtete „Wallstent“.

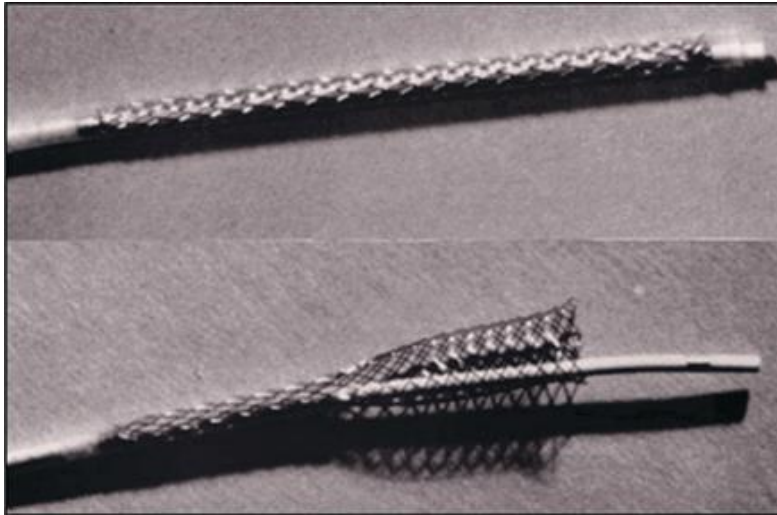


Abbildung 1 Von der Firma Medivent entwickelter "Wallstent"
(vgl. Tofield 2010)

Dieser wurde im Jahre 1986 zum ersten Mal erfolgreich beim Menschen in ein Koronargefäß implantiert. Man erkannte bereits damals, dass Langzeitergebnisse dadurch -im Vergleich zur alleinigen PTCA- deutlich verbessert werden konnten (Sigwart, Puel et al. 1987). Schon bald wurde die Auswahl der verfügbaren Koronarstents um mehrere unterschiedlich aufgebaute „bare metal stents“ erweitert. Dabei ist vor allem der Palmaz-Schatz Stent zu erwähnen (Palmaz 1988). Dieser Stent, der bereits früher an Tiermodellen erprobt worden war, konnte sich schon bald im klinischen Alltag bewähren. (Schatz, Palmaz et al. 1987), (Schatz, Baim et al. 1991). Der Prototyp des Palmaz-Schatz Stents, war ein von Palmaz entwickelter Stent, der im Vergleich zur von Schatz modifizierten Version deutlich rigider war (Schatz, Baim et al. 1991).

Trotz verbesserter Komplikations- und Restenoseraten, verursachten BMS auch einige Schwierigkeiten. Eines der größten Probleme war die Entstehung von Stentthrombosen. Studien zeigten, dass in ca. 4% bis 18% der Fälle innerhalb der ersten zwei Wochen nach Implantation eine akute thrombotische In-stent-Restenose entsteht (Serruys, Strauss et al. 1991), (Savage, Fischman et al. 1994). Die hohe Thrombogenität beruht auf einer durch den Stent verstärkten Aktivierung der Blutgerinnung. Dies beruht zum einen auf dem verwendeten Material, aus dem die Stents bestehen, zum anderen auf Verletzungen des Gefäßendothels, die bei der

Implantation durch das mechanische Dilatieren der Gefäßwand entstehen. Dadurch kommen subendotheliales Gewebe, Media und Plaquematerial in Kontakt mit dem freien Blutstrom und aktivieren dadurch die Gerinnungskaskade (Kukreja, Onuma et al. 2008). Um dieser Gefahr entgegen zu wirken, wurden zunächst verschiedene Protokolle der Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung durchgeführt. In der klinischen Routine zeigte sich die Plättchenhemmung der Antikoagulation überlegen (Schömig, Neumann et al. 1996), (Van Domburg, Foley et al. 1999). Zunächst wurde für die duale Plättchenhemmung eine Kombination aus Ticlopidin und Acetylsalizylsäure verwendet. Clopidogrel zeigte sich aber in Studien dem Ticlopidin überlegen, weshalb die Kombination aus Clopidogrel und Acetylsalizylsäure internationaler Standard wurde (Bertrand, Rupprecht et al. 2000).

Obwohl die Rate an Langezeitrestenosen mit der Einführung der BMS deutlich gesenkt werden konnte, trat dieses Ereignis nach wie vor in 20-30% der Fälle auf und stellte somit weiterhin eine zu verbessernde Problematik dar. Hauptursache dafür war die Bildung einer hyperproliferativen Neointima, die über die Stentstreben wächst und langfristig zu einer erneuten Lumeneinengung innerhalb des Stentbereichs führt. Die Neointima ist vermutlich Folge einer Inflammation der Gefäßwand, die durch mechanische Verletzung bei der Ballondilatation und Einbringen des BMS entsteht (Serruys, de Jaegere et al. 1994), (Fischman, Leon et al. 1994), (Weintraub 2007), (Gordon, Gibson et al. 1993), (Hoffmann, Mintz et al. 1996).

Aus diesen Gründen wurden als weiterer Meilenstein der interventionellen Kardiologie im Jahr 2002/03 medikamentenbeschichtete Stents in den klinischen Alltag eingeführt. DES sind mit einem antiproliferativ wirkenden Medikament beladen. Dieses Medikament wird lokal im Gefäß freigesetzt. Dadurch wird auf zellulärer Ebene die Ausbildung einer hyperproliferativen Neointima reduziert. In Folge dessen konnte die Rate der späten In-stent-Restenosen, gemessen am späten Lumenverlust (late lumen loss) und die damit assoziierte Anzahl an kardialen Ereignissen und Reinterventionen im Vergleich zu den BMS noch weiter gesenkt werden (Morice, Serruys et al. 2002), (Moses, Leon et al. 2003), (Kastrati, Mehilli et al. 2007), (Stone, Moses et al. 2007).

Die antiproliferativen Substanzen verursachten aber auch einige Schwierigkeiten. Eine große Problematik war das hohe Thromboserisiko nach Implantation von DES, wobei beobachtet werden konnte, dass Stentthrombosen im Vergleich zu BMS auch noch zu einem späteren Zeitpunkt vermehrt auftraten. Ursache dafür ist vermutlich die verzögerte Heilung der Gefäßwandverletzungen (Joner, Finn et al. 2006) und das verzögerte Überwachsen der Stentstreben durch Neointima. In der Folge sind die thrombogenen Faktoren länger in Kontakt mit dem freien Blutstrom (Lüscher, Steffel et al. 2007). Als weitere Ursache der verzögerten Gefäßwandregeneration wird ebenfalls eine Hypersensitivität der Gefäßwand gegenüber dem Polymer vermutet, wodurch lokale Entzündungsprozesse zusätzlich stimuliert und aufrechterhalten werden. Die Hypersensitivität und die chronische Inflammation führen langfristig zu einem „Gefäßwandremodelling“. Dieser Prozess beeinflusst wiederum die Blutflusseigenschaften und erhöht damit die Thrombogenität (Camenzind, Steg et al. 2007).

Aus diesen Gründen beobachtet man bei DES im Vergleich zu BMS eine höhere Rate an späten Stentthrombosen (definiert als Stentthrombose, die nach über 30 Tagen nach Implantation auftritt). Diese Stentthrombosen treten v.a. bei nicht konsequenter Einnahme der antithrombozytären Therapie und im Vergleich mit den BMS auch noch zu einem späteren Zeitpunkt auf (McFadden, Stabile et al. 2004), (Schulz, Schuster et al. 2009), (Tada, Byrne et al. 2013). Weiterhin zeigten verschiedene Studien, dass durch die Verwendung von DES die Gesamtmortalität und die Anzahl kardialer Ereignissen nicht positiv beeinflusst werden konnten (Nordmann, Briel et al. 2006), (Kastrati, Mehilli et al. 2007).

Auch trotz einiger Nachteile sind DES in der interventionellen Kardiologie ein wichtiger und oft eingesetzter medizinischer Bestandteil. Deshalb ist es Gegenstand intensiver Forschung und klinischer Erprobung neue DES zu entwickeln, mit denen die Restenosen- und Stentthromboseraten weiter gesenkt werden können.

1.2 Grundlegender Aufbau medikamentenbeschichteter Stents

Grundsätzlich werden zwei verschiedene Arten von Stents unterschieden: Bare metal stents (BMS) und drug eluting stents (DES). Bare metal stents bestehen aus einem metallischen Grundgerüst (Stentplattform). Dieses verbleibt dauerhaft nach Implantation in der Koronararterie und hat die Aufgabe den Stenosebereich offen zu halten. Medikamentenbeschichtete Stents, die erstmals im Jahr 2002/03 eingesetzt wurden, sind aus drei Komponenten aufgebaut: Wie auch bei BMS bildet ein metallisches Gerüst (Stentplattform) die Grundlage des Stents. Zusätzlich ist der DES mit einem antiproliferativ wirkenden Medikament beladen („antiproliferative agent“). Dieses Agens wird auf einer Trägersubstanz („polymer coating“) gebunden. Das Polymer dient zum einen als Speicherort für das Medikament, zum anderen kann durch die Beschaffenheit des Polymers die Freisetzungskinetik der antiproliferativen Substanz beeinflusst werden (Kukreja, Onuma et al. 2008).

1.2.1 Stentplattform

Die Stentplattform bildet das Grundgerüst eines Stents. Sie ist ein röhrenförmig konfiguriertes metallisches Gerüst, das im Bereich der Gefäßstenose endoluminal eingebracht wird und mittels Druck auf die Gefäßwand den verengten Gefäßabschnitt offen halten soll. Die Expansion des Gerüsts kann dabei auf zwei verschiedene Arten geschehen: Erstens durch Insufflation von Luft in einem Ballonkatheter, der sich innerhalb der konzentrischen Plattform befindet und den Stent durch Druck gegen die Gefäßwand presst („ballon-expandable“) und zweitens durch die Verwendung von Grundgerüsten, die außerhalb des Körpers bereits in ihrer endgültigen Größe produziert und durch anschließendes Pressen verkleinert werden. Bei Implantation dehnt sich der Stent im Gefäß von alleine wieder auf die ursprüngliche Größe aus („self-expandable“) (Garg and Serruys 2010), (Stoeckel, Bonsignore et al. 2002).

Auch das Material, aus dem der Stent aufgebaut ist spielt eine wichtige Rolle.

Ein Stent sollte idealerweise resistent gegenüber Korrosion sein und eine hohe Bioverträglichkeit besitzen. Um den Stent durch bildgebende Verfahren sichtbar zu machen, sollte das Grundgerüst röntgendicht und im MRT artefaktfrei sein. Ferner

sollte der Stent eine hohe Radialkraft auf die Gefäßwand ausüben können, ohne dass dabei eine gleichzeitige Verformung des Stents auftritt. Zeitgleich sollte aber trotzdem noch ausreichende Flexibilität vorhanden sein, um den Stent in die Koronararterie endoluminal einbringen zu können. Typische verwendete Materialien sind: Rostfreier Stahl vom Typ 316L, Tantal, Platin-Legierungen, Niob-Legierungen und Kobalt-Chrom-Legierungen (Stoeckel, Bonsignore et al. 2002) (Stefanini, Taniwaki et al. 2014). Studien zeigten, dass Kobalt-Chrom Verbindungen im Vergleich zu rostfreiem Stahl, größere Radialkräfte tolerieren und eine bessere Röntgensichtbarkeit besitzen (Stefanini and Holmes 2013), (Garg and Serruys 2010). Je größer die maximale Radialkraft, desto dünner können die Stentstreben produziert werden. Wissenschaftliche Arbeiten lassen vermuten, dass dünnere Stentstreben eine geringere Gefäßwandverletzung bei der Implantation verursachen und eine geringere Restenoserate (Kastrati, Mehilli et al. 2001) mit geringerer Thrombogenität (Kolandaivelu, Swaminathan et al. 2011) aufweisen.

Neben dem Expansionsmechanismus und dem verwendeten Material können Stentplattformen auch durch ihre zugrundeliegende Geometrie unterschieden werden. Es gibt eine Vielzahl von verschiedenen geometrischen Anordnungen, jedoch haben sich im Alltag nur einige wenige durchgesetzt. Am häufigsten ist der Stent aus fortlaufenden, expandierbaren Z-förmigen metallischen Ringstrukturen aufgebaut (genannt Stentstrebe, englisch „strut“). Diese Ringstrukturen werden über Verbindungselemente miteinander verbunden (Stoeckel, Bonsignore et al. 2002) .

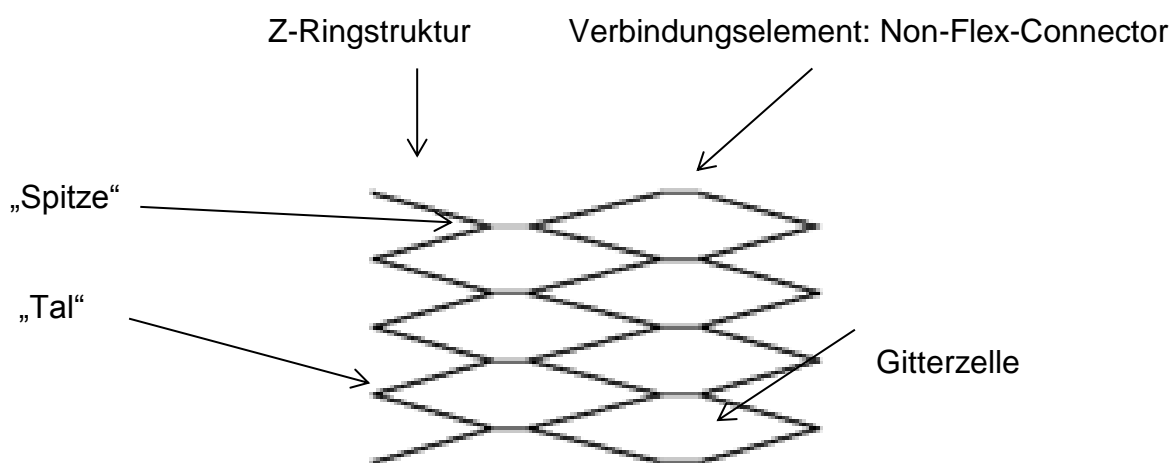


Abbildung 2 Grundlegender Aufbau des metallischen Grundgerüsts (vgl. Stoeckel, Bonsignore et al. 2002).

Hierbei unterscheidet man das „*Closed-Cell-Design*“ vom „*Open-Cell-Design*“. Beim *Closed-Cell-Design* sind alle Punkte zweier benachbarter Z-Ringe miteinander verbunden, üblicherweise in „Spitze zu Spitze Anordnung“. Dadurch entstehen abgeschlossene „Gitterzellen“. Diese Konstruktion verleiht dem Stent auf Kosten der Flexibilität eine besonders große Radialkraft. Durch die Umformung der initial geraden Verbindungselemente („Non-Flex-Connectors“) in gebogene Konnektoren („Flex-Connectors“) lässt sich die Verformbarkeit der Stents verbessern. Diese „gebogenen Konnektoren“ haben typischerweise eine U-, V-, S- oder N-Form.

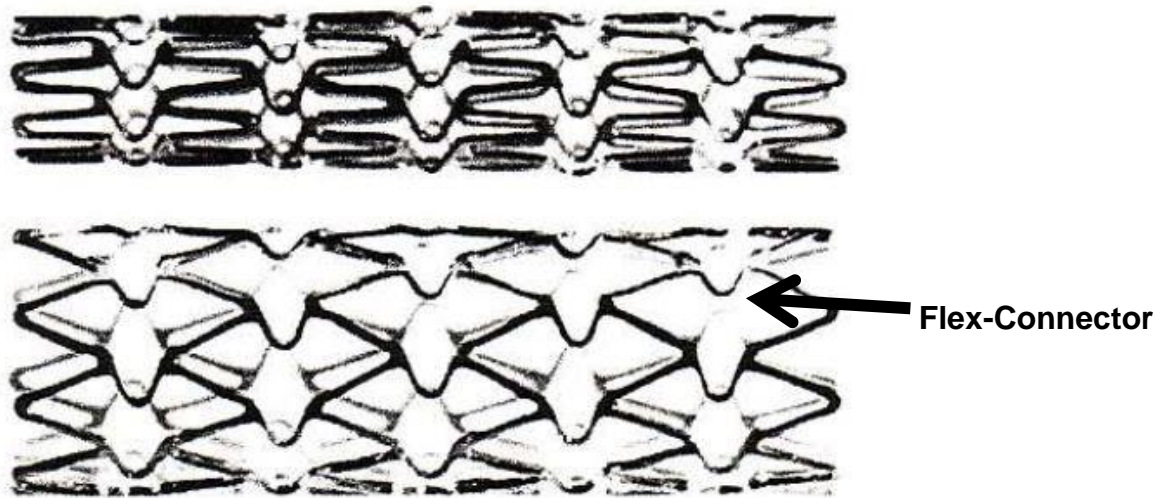
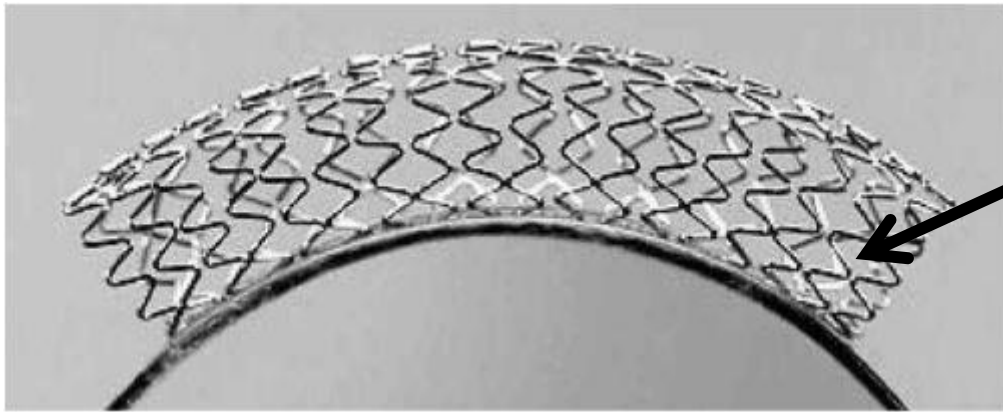


Abbildung 3 Verbindungselemente zwischen Z-Ringstrukturen (vgl. Stoeckel, Bonsignore et al. 2002).

Beim „*Open-Cell-Design*“ sind die Verbindungselemente periodisch im Stent eingebaut, d.h. es gibt Flexionspunkte zweier benachbarter Ringe, die nicht miteinander verbunden sind. Klassischerweise verlaufen die Brückenelemente von der „Spitze zu Spitze“, von der „Spitze zum Tal“ oder von der „Mittelstrebe zur Mittelstrebe“. Dies führt beim Stent zu einer besonders großen longitudinalen Flexibilität, jedoch auch zu einer reduzierten maximalen Radialkraft (Stoeckel, Bonsignore et al. 2002).



„Open-
Cell-
Design“

Abbildung 4 AVE S7 Stent: „Open-Cell-Design“ mit periodischen „peak to peak non flex“ Verbindungen (vgl. *Stoeckel, Bonsignore et al. 2002*).

1.2.2 Antiproliferatives Agens

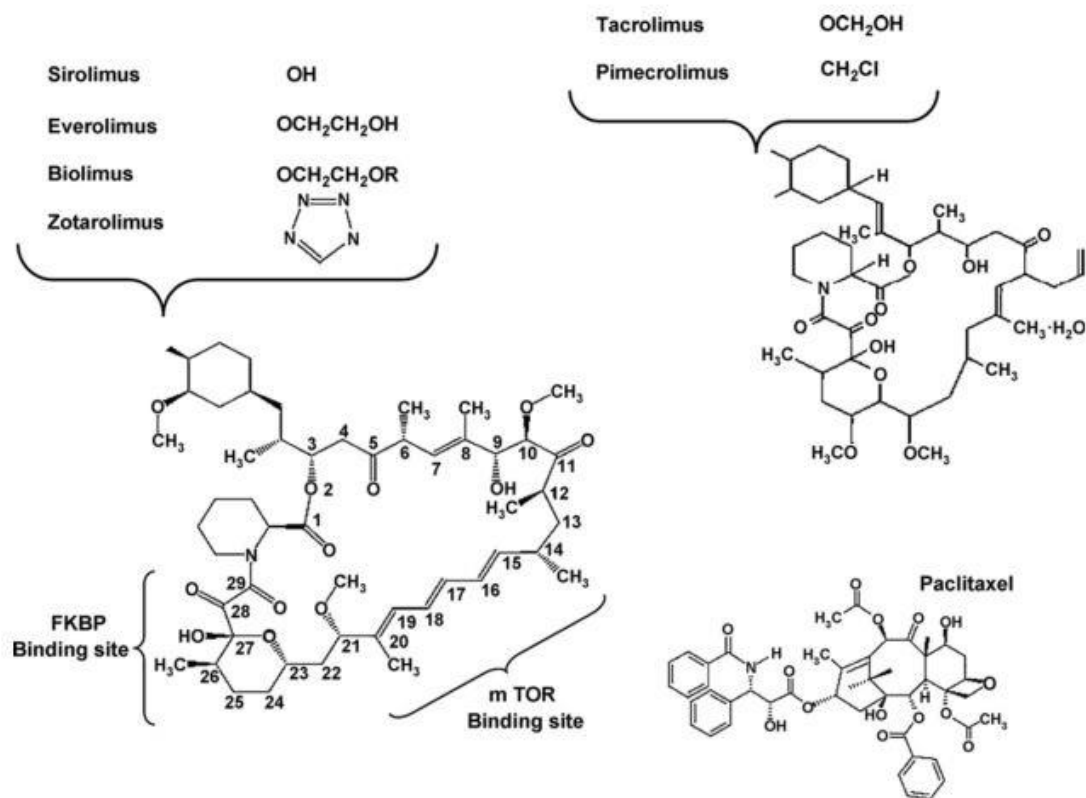


Abbildung 5 Übersicht über die wichtigsten antiproliferativen Substanzen und derer chemischen Struktur (vgl. Kukreja, Onuma et al. 2008)

Im Gegensatz zu BMS sind DES zusätzlich mit einem antiproliferativ wirkenden Medikamente beschichtet. Der erste DES, der im Jahr 2002 auf dem Markt kam, war mit Sirolimus (Rapamycin) beschichtet, einem zytostatisch wirkendes Immunsuppressivum, das die Ausbildung einer hyperproliferativen Neointima hemmt und damit das Risiko einer Restenose reduziert. Seitdem sind zahlreiche weitere Stents entwickelt worden, die meist Derivate von Sirolimus, Tacrolimus, Pimecrolimus oder Paclitaxel enthalten. Sirolimusderivate, die in der Stenttechnologie Verwendung finden sind Everolimus, Biolimus A9 und Zotarolimus. Sirolimus und Paclitaxel waren die ersten verwendeten antiproliferativen Medikamente (Kukreja, Onuma et al. 2008). Studien zeigten, dass Limus-Derivate im Vergleich zu Paclitaxel effektiver sind (Schömig, Dibra et al. 2007).

Bei Sirolimus und seinen Derivaten handelt es sich um lipophile Moleküle, die an das FK506-binding protein 12 (FKBP12) binden. Der so entstehende Komplex inhibiert

das Protein mTOR (mammalian target of rapamycin). Dadurch kommt es zu einer Arretierung des

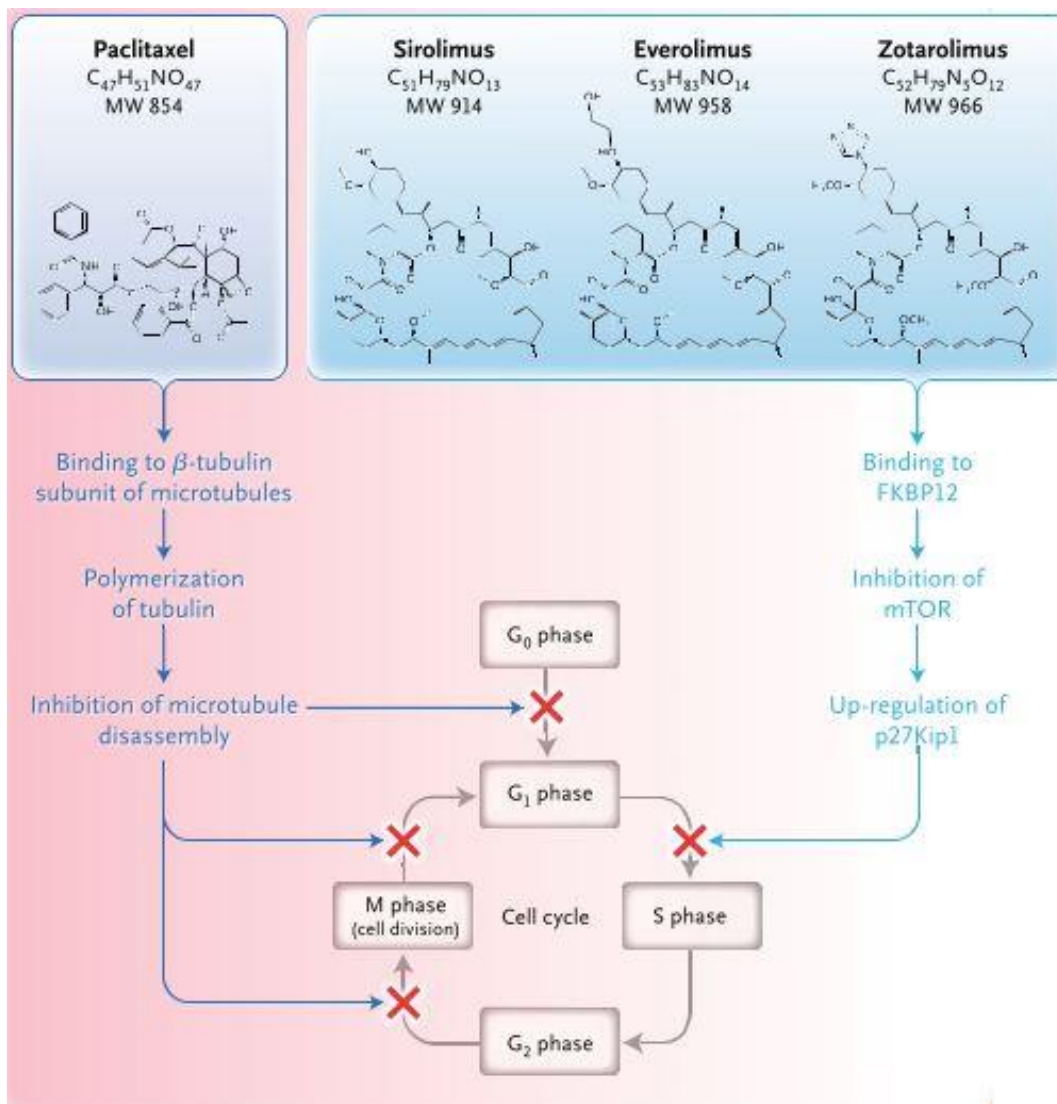


Abbildung 6 Wirkungsweise der antiproliferativen Substanzen durch Beeinflussung des Zellzyklus (vgl. Stefanini, Homes et al. 2013)

Zellzyklus, wodurch der Übergang von der G₁-Phase in die S-Phase blockiert wird. Als Folge wird die Migration und Proliferation von *smooth muscle cells*, die bei der Entstehung einer Restenose maßgeblich beteiligt sind, gehemmt (Kukreja, Onuma et al. 2008), (Stefanini and Holmes 2013). Paclitaxel gehört zur Gruppe der Zytostatika, genauer zu den Taxanen. Es bindet an das β -Tubulin, einem Bestandteil der Mikrotubuli. Dadurch wird die Depolymerisation der Mikrotubuli und somit der Mitosevorgang, sowie die Migration von Zellen gehemmt. Wie bei den Rapamycin-Derivaten kommt es zu einer Arretierung des Zellzyklus, wodurch der Übergang von

der G0-Phase in die G1-Phase blockiert wird. Die Folgen entsprechen denen von Sirolimus (Kukreja, Onuma et al. 2008).

Derzeit werden auch andere Ansätze zur Senkung der Restenoserate und Thrombogenität untersucht. So werden neben Kombinationen aus Heparin und einem Zytostatikum auch Antikörper wie z.B. Anti-CD-34- und Anti-VEGF-Antikörper getestet (Kukreja, Onuma et al. 2008).

Heute sind mehr als 90% der implantierten Stents mit einem Limus-Derivat beschichtet.

1.2.3 Polymer

DES sind zusätzlich mit einer **Trägersubstanz** beschichtet. Typischerweise wird dafür ein Makromolekül (Polymer) verwendet. Das Polymer erfüllt zwei Aufgaben: Zum einen dient es als Speicherort für das antiproliferativ wirkende Agens, zum anderen kann durch die Auswahl und Beschaffenheit des Polymers die Freisetzungskinetik des geladenen Medikaments beeinflusst werden. Bisherige, typische verwendete Polymere sind: SIBS (poly-styrene-b-isobutylene-b-styrene), PEVA (poly-ethylene-co-vinyl acetate), PBMA (poly-n-butyl methacrylate), PVDF-HFP (copolymer of vinylidene fluoride und hexafluoropropylene), MPC (methacryloyloxyethyl phosphorylcholine), LMA (lauryl methacrylate), HPMA (hydroxypropyl methacrylate), 3-MPMA (3-trimethoxysilylpropyl methacrylate), PHMA (polyhexyl methacrylate), PVP (polyvinylpyrrolidinone) und PVA (polyvinyl acetate) (Stefanini and Holmes 2013). Sämtliche aufgeführten Polymere haben die Eigenschaft, nach Freisetzung des Medikaments als funktionsloser Stentbestandteil in der Arterie dauerhaft zu verbleiben.

Die Einheilung medikamentenbeschichteter Stents hängt maßgeblich von den mittel bis langfristig in situ verbleibenden Stentkomponenten ab. Vor allem scheinen Polymerbeschichtungen, die auch nach Freigabe des Medikaments auf der Stentoberfläche verbleiben (permanente Polymere) einen Auslöser für chronische Entzündungsreaktionen, verzögerte Einheilung und Restenosebildung zu sein (Byrne, Iijima et al. 2009). Neue Polymere mit verbesserter Biokompatibilität sowie Stents mit bioabsorbierbaren Polymerbeschichtungen scheinen das langfristige

Einheilungsverhalten zu verbessern. In mehreren klinischen Studien zeigen neuartige Polymerbeschichtungen vielversprechende Ergebnisse, vor allem durch eine Reduktion später unerwünschter Ereignisse wie der späten Stentthrombose (Palmerini, Biondi-Zoccai et al. 2012, Stefanini, Byrne et al. 2012).

Wenn es nach der Implantation medikamentenbeschichteter Stents zu neointimalem Wachstum kommt, ist das restenotische Gewebe durch eine zellarme Matrix, Entzündungszellen und vereinzelt glatten Muskelzellen gekennzeichnet. Im Vergleich zu Restenosen unbeschichteter Stents ist diese Zellarmut ein eindruckliches Ergebnis der hohen antiproliferativen und antimigratorischen Effektivität der Medikamentenbeschichtung.

Studien zeigten jedoch, dass das Polymer eine chronische Inflammation der Gefäßwand nach Stentimplantation mit aufrechterhält. Diese Entzündungsreaktion und vermutlich noch weitere Faktoren, wie z.B. eine durch das Polymer bedingte Hypersensitivitätsreaktion und die durch das antiproliferativ wirkende Medikament bedingte verzögerte Bildung einer Neointima, sind vermutlich wichtige Faktoren bei der Entstehung von späten Stentthrombosen (Räber, Wohlwend et al. 2011), (Nakazawa, Otsuka et al. 2011).

Diese Vermutung wird auch durch eine große randomisierte Studie aus dem Jahr 2013 bestätigt. Dabei wurden insgesamt 18334 eingeschlossene Patienten in drei verschiedene Gruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt einen herkömmlichen BMS (7410 Patienten), eine zweite Gruppe einen Erst-Generations DES (3831 Patienten) und die dritte Gruppe einen Zweit-Generations DES (7093 Patienten). Der Beobachtungszeitraum betrug drei Jahre. Primärer Endpunkt waren die Inzidenzraten von Stentthrombosen in den einzelnen Gruppen. Die Kaplan-Meier Kurven von Abbildung 7 und Abbildung 8 lassen zwei wichtige Punkte vermuten: Das Risiko einer Stentthrombose ist in allen Gruppen in den ersten Monaten nach Stentimplantation am höchsten und bei den Erst-Generations DES im Vergleich zu den BMS nach einem Beobachtungszeitraum drei Jahren signifikant höher. Die Landmarkenanalyse lässt zudem vermuten, dass dieser Effekt vor allem nach dem ersten Jahr und in der Zeit danach eine wichtige Rolle spielt (Tada, Byrne et al. 2013).

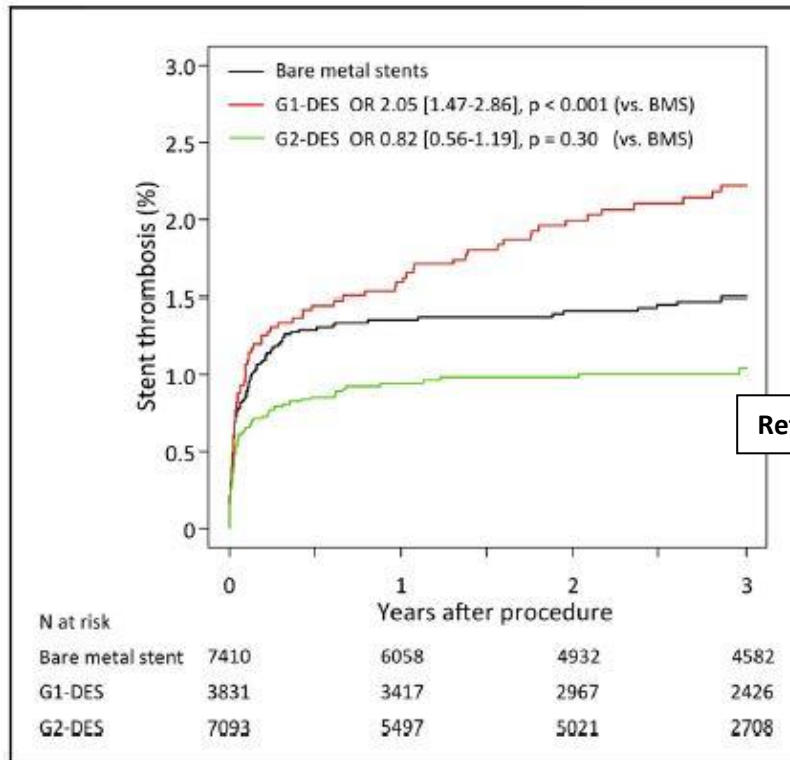


Abbildung 7 Vergleich der Häufigkeiten von Stentthrombosen in den einzelnen Gruppen über einen Beobachtungszeitraum von 1-3 Jahren (vgl. Tada et al. 2013)

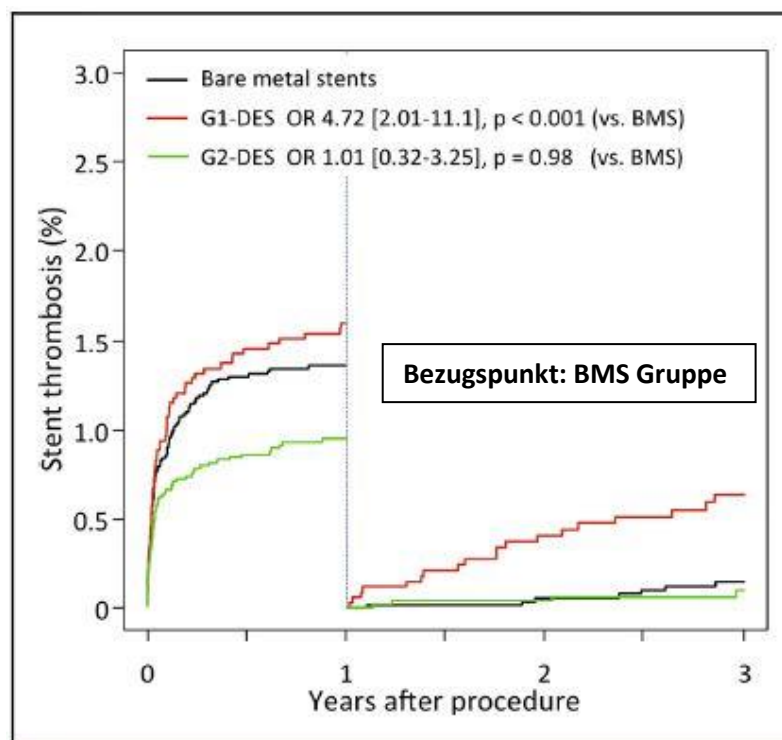


Abbildung 8 Landmarkenanalyse der Inzidenzen von Stentthrombosen in den drei Gruppen (vgl. Tada et al. 2013)

DES zeichnen sich durch eine im Vergleich zu BMS deutlich höhere antirestenotische Effektivität aus. Dies geschieht jedoch auf Kosten einer verzögerten Heilung innerhalb des behandelten arteriellen Gefäßabschnitts (Joner, Finn et al. 2006, Finn, Nakazawa et al. 2007, Byrne, Joner et al. 2009, Kufner, Byrne et al. 2014). Die Einheilung von DES hängt maßgeblich von den mittel- bis langfristig in situ verbleibenden Stentkomponenten ab. Vor allem scheinen Polymerbeschichtungen, die auch nach Freigabe des Medikaments auf der Stentoberfläche verbleiben (permanente Polymere), ein Auslöser für chronische Entzündungsreaktionen, verzögerte Einheilung und Restenosebildung zu sein (Byrne, Iijima et al. 2009).

Verzögerte arterielle Heilung ist ein pathophysiologischer Prozess, der durch eine anhaltende Fibrinablagerung, Infiltration von Entzündungszellen, verzögerter Re-Endothelialisierung und persistierender Thrombozytenaktivierung charakterisiert ist (Joner, Finn et al. 2006, Finn, Nakazawa et al. 2007, Byrne, Joner et al. 2009). Klinisch scheinen hieraus eine erhöhte Rate unerwünschter Ereignisse, wie späte Restenose und späte Stentthrombose, zu resultieren (Cook, Ladich et al. 2009, Cassese, Tada et al. 2012). Vor diesem Hintergrund stellen biodegradierbare Polymere eine attraktive Alternative dar (Byrne and Kastrati 2012). Nach vollständiger Polymerbiodegradation sollen sie einen unverzögerten Einheilungsprozess ermöglichen und die Rate an späten unerwünschten Ereignissen reduzieren. DES mit biodegradablen Polymeren erzielten bereits in intravaskulären Bildgebungsstudien (Barlis, Regar et al. 2010, Tada, Byrne et al. 2013), sowie Studien mit angiographischer und klinischer Langzeitbeobachtung vielversprechende Ergebnisse (Kufner, Massberg et al. 2011, Kufner, Byrne et al. 2014).

Aus diesen Gründen ist es Gegenstand intensiver Forschung Polymere zu entwickeln, die sich nach der Freisetzung des Medikaments auflösen (biodegradable DES). Dies würde es ermöglichen, theoretisch die Vorteile der BMS im Langzeitverlauf und die der DES in der akut und frühen Phase in einem Stent zu vereinigen.

1.3 Entwicklung der Stenttechnologie

1.3.1 Drug eluting stents der 1. Generation

Bereits Ende der 1990er Jahre zeigten erste wissenschaftliche Studien, dass Sirolimus (Rapamycin) auf zellulärer Ebene durch Hemmung der Zellproliferation erfolgreich der Bildung einer hyperproliferativen Neointima entgegen wirkt (Poon, Marx et al. 1996), (Marx and Marks 2001). Schließlich wurden im Dezember 1999 die ersten mit Sirolimus beladenen Stents von J. Eduardo Sousa in Sao Paulo beim Menschen erfolgreich getestet. Es zeigte sich dabei eine signifikant reduzierte Ausbildung einer Neointima bis zu 1 Jahr nach der Implantation (Sousa, Costa et al. 2001), (Sousa, Costa et al. 2001). 2002/03 kam schließlich der erste zugelassene und kommerziell erhältliche mit Sirolimus beladene Cypher Stent (SES) (Cordis, Warren, New Jersey) auf den amerikanischen Markt. Erste große Studien zeigten die deutliche Überlegenheit des Cypher Stents gegenüber den herkömmlichen BMS im mittelfristigen bis langfristigen Verlauf. In angiographischen Kontrollen konnte eine signifikante Verbesserung in Bezug auf den späten Instent-Lumenverlust, die Instent-Restenoserate und die Anzahl notwendiger Zielgefäß-Revaskularisationen festgestellt werden (Morice, Serruys et al. 2002), (Morice, Serruys et al. 2007), (Moses, Leon et al. 2003), (Weisz, Leon et al. 2009), (Pache, Dibra et al. 2005). Ein weiterer Stent, der etwa zeitgleich entwickelt und ca. 1 Jahr später zugelassen wurde, ist der mit Paclitaxel beladene TAXUS PES Express Stent (Boston Scientific, Natick, Massachusetts). Auch dieser Stent wurde in zahlreichen Studien mit herkömmlichen BMS verglichen. Dabei zeigte der TAXUS Express Stent ebenfalls einen signifikant reduzierten angiographischen späten Lumenverlust, sowie eine signifikante Reduktion der Anzahl an binären Restenosen und Zielgefäß-Revaskularisationen, verglichen mit den BMS (Grube, Silber et al. 2003), (Di Lorenzo, De Luca et al. 2009), (Silber, Colombo et al. 2009), (Stone, Moses et al. 2007). Eine Weiterentwicklung des TAXUS Express Stents ist der TAXUS PES Liberté Stent. Die verwendeten Materialien sind bei beiden Stents identisch, jedoch ist die geometrische Anordnung der Stentstreben und die Dicke der Streben beim Liberté im Vergleich zum Express verändert. Dies soll eine gleichmäßigere Freisetzung des Medikaments bewirken (Turco, Ormiston et al. 2007).

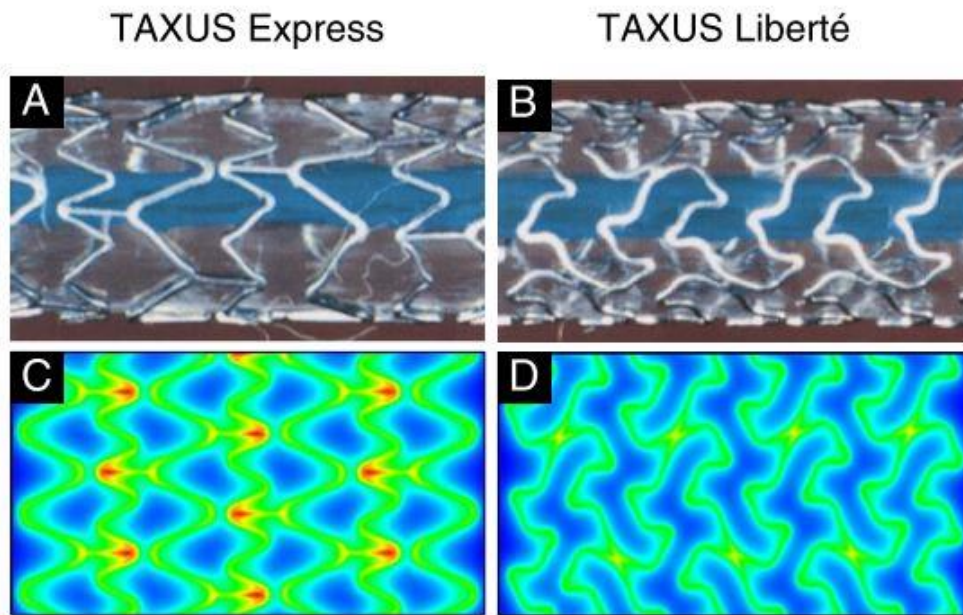


Abbildung 9 A und B: Unterschiedliche Konfigurationen des metallischen Grundgerüsts. **C und D:** Animation der Freisetzungskinetik von Paclitaxel, blau sind Bereiche geringer Paclitaxelkonzentration, rot sind Bereiche hoher Paclitaxelkonzentration. **A,C** = Taxus Express DES. **B,D** = Taxus Liberté DES (vgl. Garg and Serruys 2010).

Zahlreiche Studien zeigten eine Überlegenheit des TAXUS Liberté Stent gegenüber seiner Vorgängerversion (Turco, Ormiston et al. 2008, Turco, Ormiston et al. 2009). Bei der Gegenüberstellung des TAXUS Stents mit dem CYPHER Stent wurde im Langzeitverlauf kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des späten Lumenverlustes festgestellt (Räber, Wohlwend et al. 2011). Eine Metaanalyse zeigte hingegen eine signifikante Reduktion von Zielgefäßrevaskularisationen und Stentthrombosen beim CYPHER Stent gegenüber dem TAXUS Stent, wobei es keinen signifikanten Unterschied bei der Häufigkeit von Tod und Myokardinfarkt nach einem Zeitintervall von 2 Jahren gab (Schömig, Dibra et al. 2007).

1.3.2 Drug eluting stents der 2. Generation

Die nächste Entwicklungsstufe der interventionellen Kardiologie stellen die DES der 2. Generation dar. Die bisher aufgeführten Stents werden als DES der 1. Generation zusammengefasst. Diese besitzen als Grundgerüst 316 L rostfreien Stahl. Das

Grundgerüst der 2. Generations DES besteht hingegen aus Kobalt-Chrom Verbindungen (CoCr). Dieses Metall hat im Vergleich zu rostfreiem Stahl den Vorteil, dass es eine höhere Radialkraft entwickeln kann und gleichzeitig eine bessere Röntgendichte besitzt (Kastrati, Mehilli et al. 2001), (Ürgen Pache, Kastrati et al. 2003), (Kereiakes, Cox et al. 2003). Ein weiterer Unterschied besteht bei der Auswahl der Polymere. Die Polymere neuerer Stenttechnologien gelten im Vergleich zu früheren Stents als biokompatibeler (Garg and Serruys 2010). Ziel dieser Neuentwicklungen ist es, eine möglichst gering ausgeprägte chronische Gefäßwandentzündung zu erzeugen und damit die Restenoseraten weiter zu verbessern.

Der Endeavor Zotarolimus eluting stent (ZES) (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) ist mit einem dünnen Polymer beladen, welches Phosphorylcholin enthält. Phosphorylcholin ist auch Bestandteil der natürlichen Gefäßwand. Das Grundgerüst besteht aus Kobalt-Chrom. Auch dieser Stent konnte sich im Vergleich mit BMS hinsichtlich angiographischer und klinischer Restenosenraten durchsetzen (Fajadet, Wijns et al. 2006). Bei Betrachtung des Reendothelialisierungsverhaltens zeigt sich die Tendenz einer Überlegenheit des Endeavor Stents gegenüber der 1. Generation der DES (Joner, Nakazawa et al. 2008). Auch andere Studien konnten mit Hilfe der Angioskopie und des OCTs (Optische Kohärenz Tomographie) dieses Ergebnis zeigen. Die Ausbildung einer Neointima ähnelte dabei den BMS. (Awata, Nanto et al. 2008), (Kim, Jang et al. 2009), (Kim, Seo et al. 2009).

Ein weiterer, oft verwendeter Stent ist der Xience V everolimus-eluting stent (Abbott Vascular, Santa Clara, California). Die Firma Boston Scientific hat einen Stent mit dem gleichen Aufbau mit dem Namen Promus auf den Markt gebracht. Das biokompatible Polymer ist nicht erodierend. Das Grundgerüst besteht aus Kobalt-Chrom. Das Lieferabkommen des Promus Stents endete 2012. Der Promus Everolimus eluting stent (EES) wurde anschließend durch den Promus Element Stent ersetzt. Dieser unterscheidet sich von Ersteren durch ein metallisches Grundgerüst aus Platin-Chrom.

Stenttyp	Medikament (Konzentration [$\mu\text{g}/\text{cm}^3$])	Freisetzungskinetik	Polymer	Plattform	Dicke der Streben (μm)
CYPHER	Sirolimus 140	80% \leq 30 Tage	Permanentes PEVA und PBMA	Rostfreier Stahl	140
TAXUS EXPRESS	Paclitaxel 100	10% \leq 10 Tage. 90% unbestimmter Zeit	Permanentes SIBS	Rostfreier Stahl	132
TAXUS LIBERTÉ	Paclitaxel 100	10% innerhalb der ersten 10 Tage. 90% unbestimmter Zeit	Permanentes SIBS	Rostfreier Stahl	97
Endeavor	Zotarolimus 160	80% innerhalb der ersten 10 Tage	Permanentes MPC, LMA, HPMA, 3-MPMA	Kobalt- Chrom	91
Xience	Everolimus 100	80% innerhalb der ersten 30 Tage	Permanentes PBMA und PVDF- HFP	Kobalt- Chrom	81
Promus	Everolimus 100	80% innerhalb der ersten 30 Tage	Permanentes PBMA und PVDF- HFP	Kobalt- Chrom	81

HPMA hydroxypropyl methacrylate, **LMA** lauryl methacrylate, **MPC** methacryloyloxyethyl phosphorylcholine, **3-MPMA** 3-(trimethoxysilyl)propyl methacrylate, **PBMA** poly(n-butyl methacrylate), **PEVA** poly(ethylene-co-vinyl acetate), **PHMA** poly(hexyl methacrylate), **PVA** polyvinyl acetate, **PVDF-HFP** copolymer of vinylidene fluoride and hexafluoropropylene, **PVP** polyvinylpyrrolidinone, and **SIBS** poly(styrene-b-isobutylene-b-styrene)

Tabelle 1 Drug eluting stents der 1. und 2. Generation (vgl. Garg, Serruys et al. Coronary stents:current status, 2010; Garg, Serruys et al. Coronary stents:looking forward, 2010; Stefanini and Holmes, 2013; Kukreja, Onuma et al. 2008).

Um das Risiko für Stentthrombosen und spät auftretende Restenosen noch weiter zu senken, rückte die Entwicklung neuer Polymere zunehmend in den Fokus. Grund dafür waren verschiedene Studien, die einen Zusammenhang zwischen der verzögerten Gefäßwandheilung durch chronische Entzündungsprozesse und Entstehung von Stentthrombosen und Restenosen zeigten (Wilson, Nakazawa et al. 2009), (Finn, Kolodgie et al. 2005), (Finn, Nakazawa et al. 2007), (Joner, Nakazawa et al. 2008). Ein Ansatzpunkt stellte dabei die Entwicklung von biodegradablen Polymeren dar. Biodegradabel bedeutet, dass sich das Polymer nach Freisetzung des antiproliferativen Medikaments vollständig auflöst. Dadurch wird ein entscheidender Stimulus zur Aufrechterhaltung der chronischen

Gefäßwandinflammation entfernt und folglich die mit der Entzündung assoziierten Langzeitrisiken reduziert. In der Theorie werden dadurch die Vorteile der DES mit denen der BMS vereint. Weitere Ansatzpunkte sind die Entwicklung von vollständig polymerfreien DES, BMS die mit anderen neuartigen Überzügen versehen sind, Stents, die sich nach einer gewissen Zeit vollständig im Gefäße auflösen (scaffolds) und Weiterentwicklungen von besonders bioverträglichen Polymeren, sowie neuen antiproliferativen Substanzen (Garg and Serruys 2010). Mittlerweile ist eine sehr große Anzahl verschiedener Produkte auf dem Markt erhältlich. Manche der Neuentwicklungen sind bereits zugelassen, andere befinden sich derzeit im Zulassungsverfahren. Es läuft eine Vielzahl von Studien, die die verschiedenen Technologien untersuchen und miteinander vergleichen. Im Folgenden werden exemplarisch einzelne der neuartigen Stents näher aufgeführt.

Der **Endeavor Resolute ZES** (Medtronic, Santa Rosa, California) ist eine Weiterentwicklung des Endeavor Stents. Das metallische Grundgerüst besteht aus Kobalt-Chrom. Das Biolinx-Polymer ist aus drei verschiedenen, besonders biokompatiblen Materialien aufgebaut. Jeder Polymerbestandteil erfüllt dabei eine bestimmte Aufgabe. Der hydrophobe C10 Polymeranteil soll die Freisetzung von Zotarolimus kontrollieren, der hydrophile C19 Anteil ist besonders biokompatibel und der Polyvinyl-pyrrolidon Anteil ermöglicht eine erste rasche Freisetzung des Medikaments nach Stentimplantation (Garg and Serruys 2010).

Der **Elixir DESyne Stent** (ElixirMedical, Sunnyvale, California) ist mit dem neu entwickelten Novolimus beladen. Grundgerüst bildet eine metallische Plattform aus Kobalt-Chrom. Das dauerhafte Polymer aus poly(n-butyl methacrylate) ist mit Novolimus, einem Derivat von Rapamycin beladen. Entscheidender Unterschied zu Stents der 1. und 2. Generation ist die geringere benötigte Dosis an Novolimus und damit auch ein dünnerer Polymerüberzug (Garg and Serruys 2010).

Die Firma Boston Scientific hat eine neue Stentplattform namens „**Element**“ bestehend aus einer Platin-Chrom Legierung entwickelt. Element bildet das Grundgerüst für den Promus Element Everolimus Stent (Boston Scientific) und TAXUS Element Paclitaxel Stent (Boston Scientific) (Garg and Serruys 2010). Wie bereits weiter oben beschrieben, bieten Platin-Chrom Grundgerüste im Vergleich zu Grundgerüste aus Kobalt-Chrom und oder rostfreiem Stahl einige Vorteile, wie höhere maximale Radialkraft und bessere Darstellbarkeit in bildgebenden

Verfahren (Garg and Serruys 2010). Bei größerer Radialkraft können Stentstreben dünner produziert werden, was wiederum einen günstigen Effekt auf die Restenoserate hat (Kastrati, Mehilli et al. 2001), (Ürger Pache, Kastrati et al. 2003).

Stenttyp	Medikament	Freisetzungskinetik	Polymer	Plattform	Dicke der Streben/ des Polymers (µm)
Endeavor Resolute	Zotarolimus 10 µg/mm	80% innerhalb der ersten 60 Tage	Durable PBMA, PHMA, PVP, PVA	Kobalt-Chrom	91/4.1
Elixir DESyne	Novolimus 5 µg/mm	80% innerhalb der ersten 12 Wochen	Durable PBMA	Kobalt-Chrom	80<3
Promus Element	Everolimus 1 µg/mm ²	87% innerhalb der ersten 90 Tage	Durable PBMA and PVDF-HFP	Platin-Chrom	81/6
TAXUS Element	Paclitaxel 1 µg/mm ²	< 10% innerhalb der ersten 90 Tage		Platin-Chrom	81/15

HPMA hydroxypropyl methacrylate, **LMA** lauryl methacrylate, **MPC** methacryloyloxyethyl phosphorylcholine, **3-MPMA** 3-(trimethoxysilyl)propyl methacrylate, **PBMA** poly(n-butyl methacrylate), **PEVA** poly(ethylene-co-vinyl acetate), **PHMA** poly(hexyl methacrylate), **PVA** polyvinyl acetate, **PVDF-HFP** copolymer of vinylidene fluoride and hexafluoropropylene, **PVP** polyvinylpyrrolidinone, and **SIBS** poly(styrene-b-isobutylene-b-styrene)

Tabelle 2 Weiterentwicklungen der DES (vgl. Garg, Serruys et al. Coronary stents:current status, 2010; Garg, Serruys et al. Coronary stents:looking forward, 2010; Stefanini and Holmes, 2013; Kukreja, Onuma et al. 2008).

1.3.3 Neue Stenttechnologien

1.3.3.1 DES mit biodegradablen Polymer

Ein wichtiger Ansatzpunkt ist die Entwicklung von Stents mit biodegradablen Polymeren. Mittlerweile existiert eine Vielzahl solcher Stents auf dem Markt. Einige von diesen sind bereits zugelassen, andere befinden sich aktuell in Zulassungsverfahren. Die Polymere haben die Aufgabe das antiproliferative Agens zu speichern und nach Implantation im Gefäß kontrolliert frei zusetzen. Im Anschluss sollen die Bestandteile der Polymere in kleinere Monomere zerfallen und das

Polymer sich somit auflösen. In der Theorie wird somit ein wichtiger Trigger der chronischen Gefäßwandentzündung vermieden. Es gibt aber auch Hinweise, dass auch der Abbau des Polymers neue Probleme verursacht. So kommt es während des Abbauvorgangs auch zu einer Entzündung mit zeitweise saurem Milieu in der Gefäßwand (Garg and Serruys 2010). Ebenfalls gibt es die Vermutung, dass die entstehenden Monomere eine chronische Immunreaktion auslösen können (De Jong, Bergsma et al. 2005). Deshalb sind Studien nötig, die diese neuen Stents im kurz-, mittel-, und langfristigen Intervall hinsichtlich Sicherheit und Effektivität untersuchen. Tabelle 3 gibt einen unvollständigen Überblick über die aktuell verfügbaren DES mit biodegradabilem Polymer.

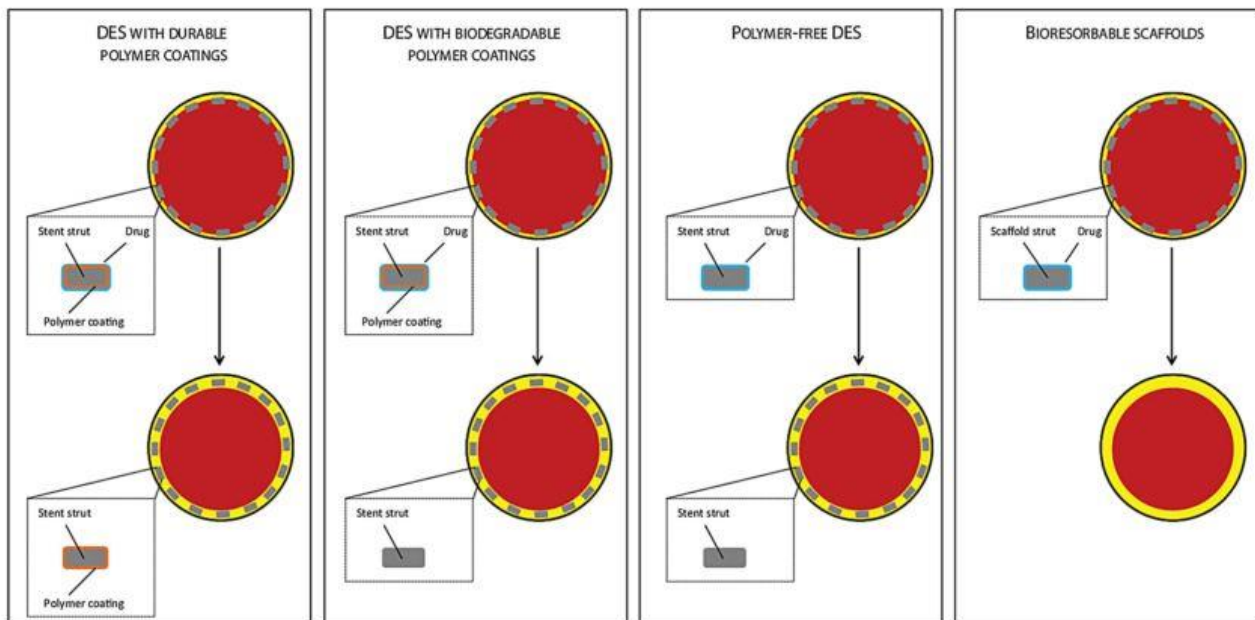


Abbildung 10 Unterschiedliche Arten und Funktionsweisen gegenwärtiger Polymere (vgl. Stefanini, Taniwaki et al. 2014)

Die Polymere sind meistens aus folgenden Molekülen aufgebaut: PLLA (Poly-L-lactid acid), PDLA (Poly-D-lactid acid), PDLLA (Poly-D-L-lactid acid) und PLGA (Poly-lactid co-glycolic acid). Bei PLLA liegen die Monomere nur als L-isomer vor, bei PDLA nur als D-isomer und bei PDLLA liegt eine Mischung aus D und L-isomeren vor. PLGA besteht aus einer Mischung von lactid acid- und glycolic acid Monomeren (Stefanini, Taniwaki et al. 2014). Durch unterschiedliche Zusammensetzungen und Positionen der Polymere (abluminal oder luminal), sowie unterschiedliche antiproliferative Substanzen entsteht eine große Zahl an verschiedenen Stents.

Stenttyp	Medikament	Freisetzungskinetik	Polymer	Plattform	Dicke der Streben/ des Polymers (µm)
Supralimus (Sahajanand Medical)	Sirolimus (125 µg/19 mm)	50%, 9–11 Tage	PLLA PLGA, PLC, PVP	Rostfreier Stahl	80/4–5
Excel stent (JW Medical System)	Sirolimus (195–376 µg)	Nicht bekannt	PLA	Rostfreier Stahl	119/15
NEVO (Cordis)	Sirolimus (166 µg/17 mm)	80%, 30 Tage	PLGA	Kobalt-Chrom	99
BioMatrix (Biosensors)	Biolimus A9 (15.6 µg/mm)	45%, 30 Tage	Abluminal PLA	Rostfreier Stahl	112/10
NOBORI (Terumo)	Biolimus A9 (15.6 µg/mm)	45%, 30 Tage	Abluminal PLA	Rostfreier Stahl	112/10
Axxess (Devax Inc)	Biolimus A9 (22 µg/mm)	45%, 30 Tage	Abluminal PLA	Nitinol	152/15
XTENT (Xtent)	Biolimus A9 (15.6 µg/mm)	45%, 30 Tage	Abluminal PLA	Kobalt-Chrom	Nicht bekannt
SYNERGY (Boston Scientific)	Everolimus (LD 56 g/20 mm) (SD 113 g/20 mm)	50%, 60 Tage	PLGA Rollcoat Abluminal	Platin-Chrom	71/3 (LD) 4 (SD)
Combo (OrbusNeich)	Anti-CD34 Antikörper + Sirolimus (5 µg/mm)	95%, 30 Tage	Abluminal	Rostfreier Stahl	Nicht bekannt
Elixir Myolimus (Elixir Medical)	Myolimus (3 µg/mm)	90%, 90 Tage	Abluminal PLA	Kobalt-Chrom	80/<3
Infinium (Sahajanand)	Paclitaxel (122 µg/19 mm)	50%, 9–11 Tage	PLLA PLGA, PLC PVP	Rostfreier Stahl	80/4–5
JACTAX Liberté (Boston Scientific)	Paclitaxel (9.2 µg/16 mm)	100%, 60 Tage	JAC polymer Abluminal	Rostfreier Stahl	97/<1
Orsiro (Biotronik)	Sirolimus	50%, 30 Tage	PLLA Circumferencial	Kobalt-Chrom	60/7
DESyne BD (Elixir Medical)	Novolimus	90%, 90Tage	PDLLA Circumferencial	Kobalt-Chrom	81/ <3

MiStent (Micell)	Crystalline sirolimus	100%, 60 Tage	PLGA Circumferencial	Kobalt-Chrom	64
Ultimaster (Terumo)	Sirolimus	90%; 90 Tage	PDLLA, PLC	Kobalt-Chrom	80/ 15
Yukon Choice PC (Translumina)	Sirolimus	Nicht bekannt	PDLLA Circumferencial	Rostfreier Stahl	87/5

PLLA (=poly-L-lactic acid); **PLGA** (= 50:50 DL-lactide-co-glycolide); **PLC** (=75/25 poly L-lactide-co-caprolactone); **PVP** (= polyvinyl pyrrolidone); **EPC** (=endothelial progenitor capture); **JAC** (= juxtaposed Abluminal Coating); **LD** (= low dose); **SD** (= standard dose); **PDLLA** (=poly-D-L-lactid acid); **PLA** (= poly-lactid acid)

Tabelle 3 Unvollständige Liste verfügbarer DES mit biodegradablen Polymer (vgl. Garg, Serruys et al. Coronary stents:current status, 2010; Garg, Serruys et al. Coronary stents:looking forward, 2010; Stefanini and Holmes, 2013; Kukreja, Onuma et al. 2008; Stefanini, Taniwaki et al. 2014).

	Taxus	Cypher	BioMatrix Nobori	Endeavor	Yukon PC	Xience Promus	Resolute	Synergy	Orsiro	DESyne	Combo	Mistent	Ultimaster
Platform material	SS	SS	SS	CoCr	SS	CoCr PtCr	CoCr	PtCr	CoCr	CoCr	SS	CoCr	CoCr
Strut thickness (µm)	132	140	120	91	87	81	91	74	60	81	100	64	80
Polymer type	Durable	Durable	Biodegradable	Durable	Biodegradable	Durable	Durable	Biodegradable	Biodegradable	Biodegradable	Biodegradable	Biodegradable	Biodegradable
Polymer material	SIBS	PEVA/PBMA	PDLLA	MPC/LMA/HPMA/3-MIPMA	PDLLA	PBMA/PVDF-HFP	PBMA/PHMA/PVPI/PVA	PLGA	PLLA	PLLA	PDLLA/PLGA	PLGA	PDLLA-PLC
Coating distribution	Circumferential	Circumferential	Abluminal	Circumferential	Circumferential	Circumferential	Circumferential	Abluminal	Circumferential	Circumferential	Abluminal	Circumferential	Abluminal
Polymer thickness (µm)	22	13	10	6	5	8	6	4	7	<3	5	10	15
Additional coating	-	-	-	-	-	-	-	-	Silicon carbide	-	Anti-CD34 Antibodies	-	-
Drug released	Paclitaxel	Sirolimus	Biolimus	Zotarolimus	Sirolimus	Everolimus	Zotarolimus	Everolimus	Sirolimus	Novolimus	Sirolimus	Sirolimus	Sirolimus

Abbildung 11 Aufbau häufig verwendeter Stents und deren Charakteristika (vgl. Stefanini, Taniwaki et al. 2014)

1.3.4 DES mit permanenter versus biodegradabler Polymerbeschichtung

In der **ISAR-Test 3** Studie aus dem Jahr 2008 wurden drei DES verglichen, die alle mit dem gleichem Limus-Derivat beladen waren, sich aber in der Beschaffenheit des Polymers unterschieden. Der erste Stent war mit einem dauerhaften Polymer beladen, der zweite mit einem biodegradablen Polymer und der dritte Stent war polymerfrei. Eingeschlossen wurden Patienten mit de-novo Läsionen. Primärer

Endpunkt war der nach 6-8 Monaten angiographisch gemessene späte In-Stent Lumenverlust. Dabei zeigte sich, dass der biodegradable Polymerstent im Vergleich zum permanenten Polymerstent hinsichtlich seiner antirestenotischen Effektivität nicht unterlegen war. Auch hinsichtlich klinischer Sicherheitskriterien, wie die Inzidenzrate von Tod, Ziel-Gefäß-Revaskularisation und von Myokardinfarkten, zeigte sich der biodegradable Polymerstent dem permanent Polymer DES bei einem ein-Jahres Beobachtungszeitraum nicht unterlegen (Mehilli, Byrne et al. 2008). 2009 wurden die Ergebnisse der **ISAR-TEST 3** Studie nach einem Follow-up Intervall von zwei Jahren veröffentlicht. Dabei ließ sich auch nach zwei Jahren kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Gruppen hinsichtlich der Inzidenzen von Tod, Myokardinfarkten, Ziel-Läsion-Revaskularisation und Stent-Thrombosen beim Vergleich von BP DES mit PP DES erkennen (Byrne, Kufner et al. 2009).

2008 wurde die **LEADERS** Studie veröffentlicht, in der ein mit Biolimus beladener biodegradabler Polymerstent mit einem herkömmlichen mit Sirolimus beladenen permanenten Polymerstent verglichen wurde. Endpunkt dieser Studie war ein kombinierter Endpunkt aus Herztod, Myokardinfarkt und klinisch induzierter Ziel-Gefäß-Revaskularisation. Initialer Beobachtungszeitraum war neun Monate. Die Ergebnisse der Studie zeigten dabei eine klare „nicht Unterlegenheit“ des Biolimus biodegradablen Polymer DES im Vergleich zum dauerhaften Polymer DES. Auch hinsichtlich des angiographisch gesicherten prozentualen Lumenverlustes zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Windecker, Serruys et al. 2008). 2011 wurden die Langzeit vier-Jahres Ergebnisse der LEADERS Studie veröffentlicht. Dabei zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (Stefanini, Kalesan et al. 2011).

2009 wurden die ersten Ergebnisse der **ISAR-TEST 4** Studie veröffentlicht. In dieser prospektiven Studie wurden de-novo Läsionen von Patienten mit stabiler KHK oder de-novo Läsionen von Patienten mit akutem Koronarsyndrom, entweder mit einem biodegradablen Polymerstent (Yukon Choice PC) oder mit einem herkömmlichen permanenten Polymerstent (Cypher oder Xience) versorgt. Primärer Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus den Inzidenzraten von Herztod, Zielgefäß assoziierten Myokardinfarkten und Ziel-Läsion-Revaskularisationen. Nach einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Inzidenzraten des primären Endpunktes in beiden Gruppen, festgestellt werden. Hinsichtlich klinischer Effektivität war der BD DES den PP DES

nicht unterlegen. Auch Analysen der einzelnen Endpunktfaktoren sowie der Inzidenzraten von Stent-Thrombosen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Byrne, Kastrati et al. 2009). Auch nach einem Zeitintervall von drei Jahren ließ sich keine signifikante Unterlegenheit der BP DES feststellen (Byrne, Kastrati et al. 2011).

2011 wurden die Langzeit vier-Jahres Ergebnisse der **LEADERS** Studie veröffentlicht. Dabei zeigte sich, dass sich auch nach vier Jahren die Inzidenzen des kombinierten primären Endpunktes in beiden Gruppen nicht signifikant unterscheiden. Diese Beobachtungen bestätigten auch die 2011 veröffentlichten Daten der **ISAR-TEST 4** Studie mit einem Follow-up Intervall von drei Jahren, die erneut keinen signifikanten Unterschied bei Betrachtung von Sicherheit und Effektivität der untersuchten Stentsysteme zeigten (Byrne, Kastrati et al. 2011).

2. Zielsetzung der Arbeit

Drug eluting stents der neuen Generationen zeichnen sich durch neuartige Polymerbeschichtungen und durch ein verbessertes Stentdesign aus. Der potentielle Vorteil insbesondere biodegradabler Polymerbeschichtungen ist erst spät (Jahre nach Implantation) zu erwarten.

Ziel dieser Arbeit ist es mit Hilfe von Langzeitdaten (Beobachtungszeitraum über fünf Jahre) die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit drei verschiedener medikamentenbeschichteter Stents zu vergleichen: den 1st-Generation sirolimus eluting CYPHER stent mit permanenter Polymerbeschichtung, den 2nd-Generation everolimus eluting XIENCE stent mit permanenter Polymerbeschichtung und einen Stent der neuesten Generation, den sirolimus eluting Yukon Choice PC stent mit biodegradabilem Polymer.

3. Methodik

3.1 Studienprotokoll

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Post-Doc Analyse der prospektiven, open-label, aktiv-kontrollierten ISAR-Test 4 Studie (Byrne, Kastrati et al. 2009), in der die Daten bezüglich Effizienz und Sicherheit verschiedener DES Systeme mit verschiedenen Polymeren, nach einem Follow-up Intervall von fünf Jahren erhoben und untersucht werden.

Im Folgenden wird das Protokoll der ursprünglichen ISAR TEST 4 Studie vorgestellt, da dieses auch als Grundlage für diese Arbeit dient.

3.1.1 Untersuchte Stentsysteme

In der ISAR TEST 4 Reihe werden drei mit einem Limus-Derivat beschichtete Stents verglichen:

- **CYPHER** (Cordis Corporation, Miami Lakes, FL, USA), Medikament: Sirolimus; Polymer: permanentes, nicht biodegradables Polymer (PP DES)
- **XIENCE** (Abbott Vascular, Abbott Park, IL, USA), Medikament: Everolimus; Polymer: permanentes, nicht biodegradables Polymer (PP DES)
- **Yukon Choice PC** (Translumina GmbH, Hechingen, Germany and Dehradun, India), Medikament: Sirolimus; Polymer: biodegradables Polymer (BP DES)

3.1.2 Beteiligte Zentren

An der Studie waren folgende Zentren beteiligt:

- Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Deutschland
- 1. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Deutschland

3.1.3 Studienpopulation (Ein- und Ausschlusskriterien) und Randomisierung

Insgesamt wurden 2603 Patienten in den beiden Zentren randomisiert. Die Patienten zeigten entweder Symptome einer stabilen koronaren Herzkrankheit oder Symptome eines akuten Koronarsyndroms. Nach Indikationsstellung und Einwilligung erfolgte umgehend die Randomisierung in einen der drei Behandlungsarme mit Hilfe von undurchsichtig verschlossenen Briefumschlägen, die einen vom Computer generierten Code enthielten. Etwa zwei Viertel der Patienten erhielten den BP DES Yukon Choice PC (n = 1299), ca. ein Viertel den PP DES XIENCE (n = 652) und ca. ein Viertel den PP DES CYPHER (n = 652). Die Randomisierung erfolgte also nach einem 2:1:1 Schema. Die verschiedenen Stents wurden nur in de-novo native Gefäßläsionen eingebracht. Mussten mehrere Stents bei einem Patienten gleichzeitig eingesetzt werden, mussten alle Stents dem zugeteilten Stent-Typ entsprechen. Das Einbringen von mehreren identischen Stents in eine Läsion war erlaubt.

Einschlusskriterien:

1. Patienten, älter als 18 Jahre mit Vorhandensein von Ischämie-Symptomatik oder Nachweis einer Myokardischämie, verursacht durch eine de-novo Stenose $\geq 50\%$ in nativen Koronargefäßen
2. Schriftliche Einwilligung des Patienten oder des gesetzlichen Vertreters zur Teilnahme an der Studie.
3. Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Ausschlusskriterien:

1. Zielläsion lokalisiert im linken Hauptstamm.
2. Zielläsion lokalisiert in einem Bypass-Gefäß.
3. In-Stent Restenose.
4. Kardiogener Schock.
5. Bösartige Tumorerkrankungen oder andere Komorbiditäten (z.B. schwere Leber-, Nieren-, oder Pankreaserkrankungen), die eine Lebenserwartung unter 12 Monaten oder eine Incompliance in Bezug auf das Studienprotokoll erwarten ließen.
6. Patienten mit bekannten Allergien gegen die Studienmedikamente oder -wirkstoffe: Clopidogrel, Everolimus, Rapamycin, Edelstahl und Kobalt-Chrom.
7. Unfähigkeit zur Einnahme von Clopidogrel für mindestens sechs Monate.
8. Patientinnen mit bestehender, möglicher oder geplanter Schwangerschaft sowie Frauen mit positivem Schwangerschaftstest.
9. Vorheriger Einschluss in diese Studie.
10. Unfähigkeit des Patienten sich an das Studienprotokoll zu halten.

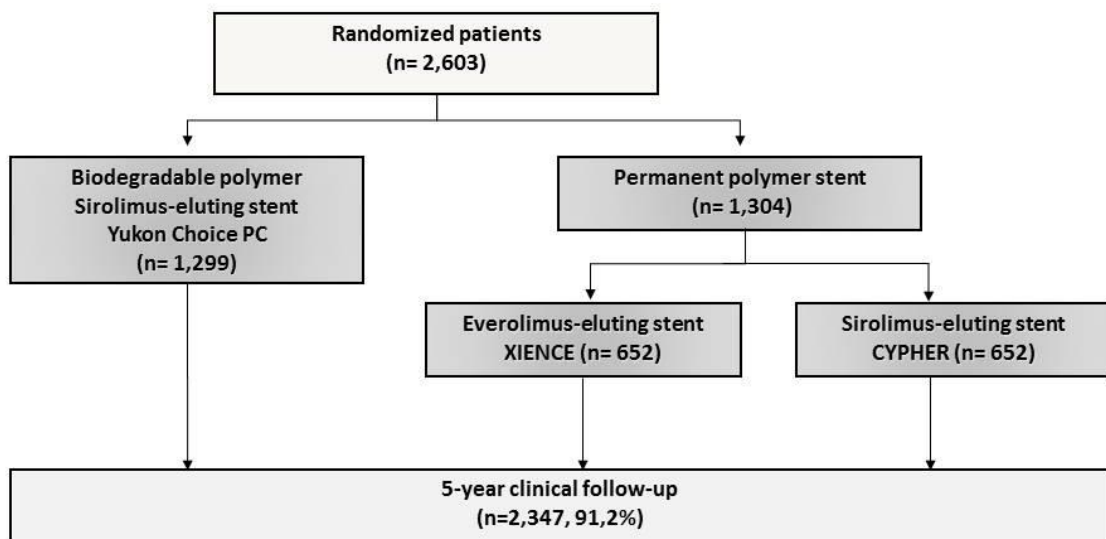


Abbildung 12 ISAR Test 4 Studienplan

3.1.4 Endpunkte, Datenerhebung, Datenverarbeitung

Die relevanten Endpunkte bei dieser Studie waren:

Primärer Endpunkt:

- Kombiniertes Endpunkt aus Herztod, Myokardinfarkt im Zielgefäß und Ziel-Läsion-Revaskularisation.

Sekundäre Endpunkte:

- Inzidenz von Stentthrombosen (definite/ probable/ possible stent thrombosis) mit Unterteilung in frühes, spätes oder sehr spätes Auftreten (early/ late/ very late stent thrombosis). Definiert analog der ARC Kriterien (Cutlip, Windecker et al. 2007)
- Tod jeglicher Ursache

Die eingeschlossenen Studienteilnehmer wurden entweder per Brief kontaktiert oder per Telefon angerufen, um sie zu den relevanten Endpunkten zu befragen. Die Daten wurden in eine digitale Datenplattform eingegeben. Waren Ereignisse aufgetreten,

wurden mit Einverständnis der Patienten die jeweiligen Dokumente (Arztbriefe, Befunde etc.) von den entsprechenden medizinischen Einrichtungen organisiert. Relevante Berichte und Videoaufzeichnungen von Herzkatheteruntersuchungen wurden ebenfalls angefordert. Alle Ereignisse wurden von Fachkräften, die gegenüber den Behandlungsgruppen verblindet waren, entsprechend beurteilt und klassifiziert. Die Angiogramme wurden von zwei unabhängigen, erfahrenen, mit den Behandlungsgruppen nicht vertrauten Mitarbeitern des QCA (Quantitatives Angiographisches Labor) des ISAR-Research Center (Deutsches Herzzentrum München) ausgewertet.

3.1.5 Definitionen

3.1.5.1 Stentthrombosen

Stentthrombosen wurden nach den Academic Research Consortium (ARC) Kriterien klassifiziert (Cutlip, Windecker et al. 2007):

Klassifikation nach zeitlichem Auftreten:

- *Acute**: Während perkutaner Koronarintervention (PCI) oder innerhalb der folgenden 24 Stunden auftretende Stentthrombose
- *Subacute**: Ein bis 30 Tage nach PCI auftretende Stentthrombose
- *Late*†: Ein Monat bis ein Jahr nach PCI auftretende Stentthrombose
- *Very late*†: Über ein Jahr nach PCI † auftretende Stentthrombose

*„*Acute*“ und „*Subacute*“ können zusammengefasst werden als „*Early Stent Thrombosis*“: Null bis 30 Tage nach PCI.

†Beinhalten neben primären auch sekundäre späte Stentthrombosen, bei denen die Thrombosen erst nach einer Ziel-Gefäß-Revaskularisation auftreten.

Klassifikation nach „ Level of Evidence“:

- *Definite*: a) Angiographisch gesicherter, sich organisierender

intrakoronarer Thrombus innerhalb des Stents oder fünf Millimeter proximal oder distal des Stents und Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Akut auftretende Ischämiesymptome in Ruhe
- Akut auftretende EKG Veränderungen, die Hinweise auf eine akute Ischämie zeigen
- Typisches Steigen und Fallen der Herzenzymmarker im Blut

b) Pathologisch gesicherte Stentthrombose, festgestellt bei der Autopsie oder durch Untersuchung des bei der Thrombektomie entnommenen Gewebes.

- *Probable*: Klinischer Verdacht auf eine Stentthrombose nach Einbringung eines intrakoronaren Stents in folgenden Situationen:
 - Unerwarteter Tod innerhalb der ersten 30 Tagen nach Stentimplantation
 - Jeder auftretende Myokardinfarkt ohne angiographische Sicherung einer Stentthrombose mit dokumentierter akuter Ischämie im Gebiet des gesetzten Stents. Unabhängig vom zeitlichen Zusammenhang mit der Index-PCI und ohne gleichzeitigem Vorhandensein einer anderen, offensichtlichen Ursache.

- *Possible*: Alle unerwarteten Todesfälle innerhalb 30 Tage nach Intervention.

3.1.5.2 Tod

Es werden unterschieden: Tod jeglicher Ursache mit Aufteilung in Herztod (Cardiac Death) und Nicht-Herztod (Non Cardiac Death)

Cardiac Death:

Cardiac Death ist definiert als Tod, der durch eines der folgenden kardialen Ursachen ausgelöst wird:

- Akuter Myokardinfarkt
- Myokardperforation, Perikardtamponade
- Herzrhythmusstörung, Herzinsuffizienz
- Schlaganfall innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention oder Schlaganfall, der vermutlich in Zusammenhang mit der Intervention steht.
- Tod als Folge einer Komplikation der Intervention, inklusive Blutungen, Gefäßruptur, Transfusionsreaktion und Bypass-Operation
- Jeder Todesfall, bei dem ein Herztod nicht ausgeschlossen werden kann.

Non Cardiac Death:

Tod, der nicht den Definitionskriterien für Cardiac Death entspricht.

3.1.5.3 Akutes Koronarsyndrom

Das Akute Koronarsyndrom umfasst die Krankheitsbilder instabile Angina pectoris, Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt (NSTEMI) und frischer, aber nicht akuter ST-Hebungsmyokardinfarkt (STEMI).

Instabile Angina pectoris:

Eine instabile Angina pectoris liegt vor, wenn folgende Punkte erfüllt sind: Kriterium 1 plus einem Kriterium aus den Punkten 2.- 5..

1. Thoraxschmerzen innerhalb der letzten 48 Stunden mit entweder steigender Intensität, oder mit langer Dauer (> 20 Minuten), oder mit wiederkehrenden Episoden, die in Ruhe, bei minimaler Anstrengung, oder neu aufgetreten sind.
2. Neu aufgetretene ST-Senkung im EKG mit mindestens 0,1 mV Amplitude.

3. Transiente ST-Hebung im EKG (< 20 Minuten) mit mindestens 0,1 mV Amplitude.
4. Neu oder vermutlich neu aufgetretener Schenkelblock.
5. Erhöhte Herzenzymmarker über die Normgrenze im Blut (Troponin-T > 0.03 µg/L).

Akuter Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt (NSTEMI):

Ein NSTEMI liegt vor, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: Punkte 1 und 2 plus ein Kriterium aus 3. und 4..

1. Typischer Brustschmerz (≥ 20 Minuten) bei Aufnahme.
2. Fehlen von neuen oder vermutlich neuen ST-Hebungen im EKG (≥ 0,1 mV in ≥ 2 Extremitätenableitungen oder ≥ 0,2 mV in zwei zusammenhängenden präkardialen Brustwandableitungen).
3. Erhöhte Herzenzyme: CK-MB oder CK höher als das doppelte des oberen Normwertes bei der initialen Messung und acht Stunden nach Aufnahme.
4. Sich neu entwickelnde signifikante Q-Wellen (> 0,04 Sek.) in ≥ zwei zusammenhängende EKG Ableitungen unabhängig vom Zeitpunkt der Präsentation.

Akuter ST-Hebungsmyokardinfarkt (STEMI):

Liegt vor, wenn das Kriterien 1. zusammen mit 2. oder 3. vorliegt, während auf die Normalisierung der Herzenzymmarker gewartet wird.

1. Typische Thoraxschmerzen (Dauer ≥ 20 Minuten) vor Aufnahme ins Krankenhaus.
2. Neu, oder wahrscheinlich neu aufgetretene ST-Hebungen im EKG ≥ 0,1 mV in ≥ 2 Extremitätenableitungen oder ≥ 0,2 mV in ≥ 2 zusammenhängenden Brustwandableitungen.
3. Neu, oder wahrscheinlich neu aufgetretener Linksschenkelblock.

Früherer Myokardinfarkt (Prior Myocardial Infarction):

Liegt vor wenn eines der folgenden Kriterien vorliegt:

1. Die Patientenakte belegt eindeutig, dass der Patient einen früheren Herzinfarkt hatte.
2. Q-Wellen ($\geq 0,04$ Sekunden) sind in zwei zusammenhängenden Ableitungen zu erkennen.
3. In der medizinischen Vorgeschichte des Patienten ist zu eruieren, dass dieser, nachdem er typische Thoraxschmerzen hatte, für mindestens eine Woche hospitalisiert wurde und ihm dort eindeutig erklärt wurde, dass er einen Herzinfarkt erlitten hatte.

Vor kurzem, aber nicht akut stattgefundenener Myokardinfarkt

Patient stellt sich innerhalb von 3-30 Tage nach Auftreten des ischämietypischen Schmerzereignisses zum ersten Mal in der Klinik vor.

Mit der Prozedur assoziiert auftretender Myokardinfarkt (Auftreten des Myokardinfarktes innerhalb von 24 Stunden nach PCI)

Patienten ohne NSTEMI (CK-MB oder CK $<$ ULN) müssen folgende Kriterien erfüllen:
Kriterium 1 und 2 oder 3 und 4.

1. Jegliche Erhöhung der CK-MB (oder CK) \geq ULN.
2. Erhöhung der Konzentration der CK-MB (oder CK) um mindestens 50% über der üblichen Konzentration vor der PCI.
3. Neu aufgetretene, für Myokardinfarkt typische EKG-Veränderungen:
 - 3.1 Neue oder wiederkehrende ST-Hebungen $\geq 0,2$ mV (0,08 Sek. nach dem J-Punkt) in ≥ 2 zusammenhängenden, präkardialen Brustwandableitungen oder in $\geq 0,1$ mV in ≥ 2 angrenzenden Extremitätenableitungen

3.2 Auftreten neuer pathologischer Q-Wellen (Dauer $\geq 0,04$ Sek. in zwei zusammenhängenden Brustwandableitungen oder Extremitätenableitungen) (R-Erhöhungen in V1-V3 werden wie pathologische Q-Wellen gewertet, wenn der Myokardinfarkt ein Posteriorinfarkt ist)

4. Die Konzentration der CK-MB oder CK ist höher als die obere Normwertgrenze, gemessen an zwei verschiedenen Messzeitpunkten

Mit der Prozedur assoziiert auftretender Re-Myokardinfarkt (Auftreten des Re-Myokardinfarktes innerhalb von 24 Stunden nach PCI)

Patient mit NSTEMI, bei dem die Konzentration der CK-MB (oder CK) abfallend oder normal ist. Folgende Kriterien müssen erfüllt sein: 1. und 2. oder 3. und 4..

1. Jegliche CK-MB (oder CK) ≥ 3 ULN (= upper limit of normal).
2. Erhöhung der Konzentration der CK-MB (oder CK) um mindestens 50% über der üblichen Konzentration vor der PCI.
3. Neu aufgetretene, für Myokardinfarkt typische EKG-Veränderungen:

3.1 Neue oder wiederkehrende ST-Hebungen $\geq 0,2$ mV (0,08 Sek. nach dem J-Punkt) in ≥ 2 zusammenhängenden präkardialen Brustwandableitungen oder in $\geq 0,1$ mV in ≥ 2 angrenzenden Extremitätenableitungen.

3.2 Auftreten neuer, pathologischer Q-Wellen (Dauer $\geq 0,04$ Sek. in 2 zusammenhängenden Brustwandableitungen oder Extremitätenableitungen) (R-Erhöhungen in V1-V3 werden wie pathologische Q-Wellen gewertet, wenn vermutet wird, dass der wiederauftretende Myokardinfarkt ein Posteriorinfarkt ist).

4. Die Konzentration der CK-MB oder CK ist höher als die obere Normwertgrenze, gemessen an 2 verschiedenen Messzeitpunkten

Mit der Prozedur assoziiert auftretender Re-Myokardinfarkt (Auftreten des Re-Myokardinfarktes innerhalb von 24 Stunden nach PCI)

Patient mit NSTEMI, bei dem die Konzentration der CK-MB (oder CK) vor Beginn der PCI den Maximalwert noch nicht erreicht hat. Folgende Kriterien müssen erfüllt sein:

1. und 2. oder 3. und 4..

1. Rekurrenter Brustschmerz ≥ 30 Min.
2. Neue für Myokardinfarkt typische EKG Veränderungen.
 - 2.1 Neue oder wiederkehrende ST-Hebungen $\geq 0,2$ mV (0,08 Sek. nach dem J-Punkt) in ≥ 2 zusammenhängenden, präkardialen Brustwandableitungen, oder in $\geq 0,1$ mV in ≥ 2 angrenzenden Extremitätenableitungen. (ST-Senkungen in V1-V3 werden wie ST-Hebungen interpretiert, wenn der Myokardinfarkt ein Posteriorinfarkt ist).
3. Die Konzentration der CK-MB (oder CK) ist acht bis zwölf Stunden nach der PCI um mindestens 50% höher, als der vorherige gemessene Wert.
4. Auftreten neuer, pathologischer Q-Wellen (Dauer $\geq 0,04$ Sek. zwei zusammenhängenden Brustwandableitungen oder Extremitätenableitungen) (R-Erhöhungen in V1-V3 werden wie pathologische Q-Wellen gewertet, wenn der Myokardinfarkt ein Posteriorinfarkt ist).

Mit einer Bypass-Operation assoziiert auftretender Myokardinfarkt (Auftreten des Myokardinfarktes innerhalb von 24 Stunden nach der Bypass-Operation)

Folgende Kriterien müssen erfüllt sein: 1. und 2. oder 3. und 4. und 5..

1. Jegliche Erhöhung der CK-MB (CK) $\geq 10x$ ULN.
2. Erhöhung der Konzentration der CK-MB (oder CK) um mindestens 50% über der üblichen Konzentration vor der Bypass-Operation.
3. Jegliche Erhöhung der CK-MB (CK) $\geq 5x$ ULN.
4. Erhöhung der Konzentration der CK-MB (oder CK) um mindestens 50% über der üblichen Konzentration vor der Bypass-Operation.

5. Auftreten neuer, pathologischer Q-Wellen (Dauer $\geq 0,04$ Sek. in zwei zusammenhängende Brustwandableitungen oder Extremitätenableitungen).

Q-Wellen vs. nicht Q-Wellen Myokardinfarkt:

Ein Q-Wellen Myokardinfarkt liegt vor, wenn die Kriterien der Herzenzyme erfüllt sind und neue pathologische Q-Wellen ($\geq 0,04$ Sek.) in ≥ 2 zusammenhängenden EKG-Ableitungen aufgetreten sind. Wenn diese Kriterien nicht erfüllt sind, liegt ein Nicht-Q-Wellen Infarkt vor.

3.1.5.4 Stabile Angina pectoris

Die Einteilung der stabilen Angina pectoris erfolgt nach den CCS Kriterien (Canadian Cardiovascular Society):

- I. Leichte körperliche Anstrengung (wie z.B. Gehen oder Treppensteigen) verursachen keine Angina pectoris Symptomatik. Symptomatik tritt aber bei anstrengender, schneller oder langdauernder Belastung bei der Arbeit oder Freizeit auf.
- II. Geringfügige Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten. Angina tritt auf bei schnellem Gehen und Treppensteigen, Bergaufgehen, Gehen und Treppensteigen nach dem Essen, in der Kälte, bei emotionalem Stress oder in den ersten Stunden nach dem Erwachen. Ebenso liegt CCS II vor, wenn die Symptomatik beim Gehen in der Ebene ($>$ zwei Querstraßen) oder Treppensteigen ($>$ ein Stockwerk) mit normaler Geschwindigkeit und unter normalen Bedingungen, auftritt.
- III. Merkliche Einschränkung normaler, gewöhnlicher körperlicher Aktivität. Angina tritt bereits beim Gehen in der Ebene von ein bis zwei Querstraßen und beim Treppensteigen von einem Stockwerk auf.
- IV. Jegliche körperliche Belastung löst pektanginöse Beschwerden aus. Symptome auch in Ruhe vorhanden.

3.1.5.5 Ziel-Läsion-Revaskularisation

Die Ziel-Läsion-Revaskularisation ist definiert als perkutane Koronarintervention der Ziel-Läsion oder Bypass-Versorgung des Ziel-Gefäßes aufgrund von Ischämiesymptomen.

1. Diameter Stenose $\geq 50\%$ („im Segment“ nach QCA Analyse) angiographisch festgestellt. Der Patient hat zusätzlich eine der Ziel-Läsion entsprechende auffällige Untersuchung, Ischämiesymptome oder EKG Veränderungen in Ruhe.
2. Diameter Stenose $\leq 50\%$ angiographisch festgestellt. Der Patient hat zusätzlich eine dem Ziel-Gefäß entsprechende merklich auffällige Untersuchung, Ischämiesymptome oder EKG Veränderungen in Ruhe.
3. Diameter Stenose $\geq 70\%$ angiographisch gesichert ohne dokumentierte klinische oder funktionelle Hinweise auf eine Ischämie.

Ziel-Gefäß-Revaskularisation

Die Ziel-Läsion-Revaskularisation ist definiert als perkutane Koronarintervention der Ziel-Läsion oder Bypass-Versorgung des Ziel-Gefäßes aufgrund von Ischämiesymptomen. Der Begriff Ziel-Gefäß umfasst die Ziel-Läsion und jede weitere Läsion, welche sich im epikardialen Hauptgefäß oder davon abzweigenden Gefäßen befindet, in denen sich auch die Ziel-Läsion befindet.

3.1.5.6 Sonstiges

Mehrfäßerkrankung (Multivessel Disease):

Die Mehrgefäßerkrankung ist definiert als angiographisches Vorhandensein von signifikanten Läsionen ($> 50\%$ Lumenverlust) in \geq zwei epikardialen Haupt-Koronargefäßen.

Nikotinkonsum (Smoking Status):

Smoker: Patient hat innerhalb der letzten sechs Monate geraucht.

Nonsmoker: Patient hat noch nie eine Zigarette geraucht oder auch nach

WHO auch Ex- Raucher, der seit 10 Jahren keine Zigarette mehr geraucht hat.

Former smoker: Patient, der mindestens sechs Monate vor der Index-PCI aufgehört hat zu rauchen.

Quitter: Patient, der nach der Index-PCI aufgehört hat zu rauchen.

Persistent smoker: Patient, der sowohl vor als auch nach der Index-PCI geraucht hat und nicht aufhört zu rauchen.

Current smoker: Patient, der zum Follow-up Zeitpunkt Raucher ist.

Diabetes mellitus:

Auf Basis der WHO Definition liegt ein Diabetes mellitus vor wenn:

1. Der Patient Insulin oder andere orale blutzuckersenkende Medikamente bei Aufnahme ins Krankenhaus einnimmt.
2. Der Patient die Diagnose Diabetes mellitus erhielt und aktuell nur eine Diät als Therapie durchführt.
3. Eine abnormale Nüchternblutzuckerkonzentration oder ein pathologischer Glucosetoleranztest dokumentiert wurde.

Hypercholesterinämie:

Eine Hypercholesterinämie liegt vor wenn der Patient:

1. Ein Gesamtcholesterin von > 240 mg/dl hatte/ hat
2. Cholesterinsenkende Medikamente einnahm/ einnimmt.

Binäre Restenoserate (Binary Restenosis Rate):

Die Anzahl in Prozent aller Patienten mit einer Diameter Stenose von ≥ 50 % im Follow-up, festgestellt vom QCA.

Später Lumenverlust (Late Lumen Loss):

Die Differenz zwischen dem minimalen Lumen Diameter (MLD) post-interventionell und dem beim Follow-up festgestellten MLD.

Im Segmentgebiet (In Segment Area):

Entspricht dem Stentbereich und jeweils dem Gefäßabschnitt fünf Millimeter proximal und distal des Stents.

3.2 Statistische Auswertungen

Metrische Daten werden als Mittelwert (\pm SD) oder Median (25.-75. Perzentile) präsentiert. Kategorische Daten werden in Form von Grafen und Verhältnissen (%) dargestellt. Sofern nicht anders angegeben, wurden die Gruppen der metrischen Daten mit dem Tukey-Mehrfachvergleichstest (Tukey's multiple comparison test) und die Gruppen der kategorischen Daten mit dem Chi²-Test oder Fisher-Test (Fischer's exact test) auf Signifikanz überprüft. Das Überleben wurde mit der Kaplan-Meier Methode analysiert und Hazard Ratios wurden mit Hilfe von Cox-Proportionalitäts-Hazard-Methoden berechnet. Die Proportionalitäts-Hazard-Annahmen wurden mit Hilfe der Techniken von Grambsch und Therneau (Grambsch and Therneau 1994) in allen Fällen, in denen Cox-Proportionalitäts-Hazard-Methoden angewendet wurden, überprüft. Die Analyse des primären Endpunktes wurde auch für die im Voraus festgelegten Untergruppen durchgeführt und die Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Kovariablen wurde mit Cox-Proportionalitäts-Hazard-Modellen bewertet. Alle Analysen wurden im Sinne „Intention to treat“ durchgeführt, wobei alle randomisierten Patienten eingeschlossen wurden, unabhängig ob diese eine Behandlung aktuell erhielten. Für die Berechnungen wurde die Statistik-Software S-Plus, Version 4.5 (S-PLUS; Insightful Corp., Seattle, WA, USA) verwendet.

4. Ergebnisse

3.3 Basalcharakteristika

In den drei randomisierten Stent-Gruppen (Yukon Choice PC, Xience und Cypher) bestand eine gleichmäßige Verteilung der Basalcharakteristika bezüglich Patienteneigenschaften, sowie der verschiedenen Gefäßläsionen. Die fünf-Jahres-Ergebnisse waren bei allen bis auf 229 Probanden (8,8%) erhoben worden.

	Yukon Choice PC	P- Value	Xience	P- Value	Cypher
Patienten	n=1299		n=652		n=652
Alter – Jahre	66.7±11.1	0.99	66.7±10.3	0.99	66.8±11.1
Männliches Geschlecht – no. (%)	978 (75.3)	0.20	507 (77.8)	0.43	495 (75.8)
Diabetes mellitus– no. (%)	376 (28.9)	0.70	184 (28.2)	0.58	193 (29.6)
Insulin-abhängig – no. (%)	108 (8.3)	0.55	60 (9.2)	0.85	62 (9.5)
Arterielle Hypertonie – no. (%)	897 (69.1)	0.55	442 (67.8)	0.86	439 (67.3)
Hyperlipidämie – no. (%)	868 (66.8)	0.43	423 (64.9)	>0.99	423 (64.9)
Gegenwärtige Raucher– no. (%)	202 (15.6)	0.91	101 (15.5)	0.33	114 (17.5)
Früherer Myokardinfarkt ("Prior myocardial infarction")– no. (%)	372 (28.6)	0.85	191 (29.3)	0.58	182 (27.9)
Frühere koronare Bypass- Operation ("Prior coronary artery bypass grafting") – no. (%)	129 (9.9)	0.66	69 (10.6)	0.40	60 (9.2)
Klinische Präsentation – no. (%)					
STEMI*	167 (12.9)	0.16	70 (10.7)	0.99	70 (10.7)
NSTEMI [‡] - akutes Koronarsyndrom	374 (28.8)	0.42	199 (30.5)	0.25	180 (27.6)
Stabile Angina	758 (58.4)	0.85	383 (58.7)	0.28	402 (61.7)

Ejektions-Fraktion – %	53.1±11.9	0.87	53.4±11.7	0.88	53.8±12.1
Mehrläsionsintervention ("Multilesion intervention") – no. (%)	375 (28.9)	0.80	174 (26.7)	0.61	166(25.6)
1 Gefäß-Erkrankung – no. (%)	175 (13.5)	0.55	95 (14.6)	0.33	83 (12.7)
2 Gefäß-Erkrankung – no. (%)	357 (27.5)	0.84	182 (27.9)	0.67	189 (29.0)
3 Gefäß-Erkrankung – no. (%)	767(60.1)	0.62	375 (59.1)	0.78	380 (58.3)
Mehrgefäß- Erkrankung ("Multivessel disease") – no. (%)	1124 (86.5)	0.55	557 (85.4)	0.33	557 (87.3)
Läsionen	n=1683		n=850		n=839
Ziel-Gefäß Lokalisationen ("Target-vessel location") – no (%)					
LAD = Left anterior descending artery (RIVA)	753 (44.7)	0.36 0.79 0.19	372 (43.8) 223 (26.2) 255 (30.0)	0.57 0.86 0.48	376 (44.8) 230 (27.4) 233 (27.8)
LCX = Left circumflex artery (RCX)	454 (27.0)				
RCA = Right coronary artery (ACD)	476 (28.3)				
Chronischer vollständiger Verschluss ("Chronic total occlusion") – no (%)	89 (5.3)	0.31	36 (4.2)	0.16	50 (6.0)
Bifurkation – no (%)	421 (25.0)	0.06	185 (21.8)	0.36	198 (23.6)
Ostial – no (%)	267 (15.9)	0.09	158 (18.6)	0.48	146 (17.4)
Komplexe Morphologie (B2/C) – no (%)	1225 (72.8)	0.36	604 (71.1)	0.36	614 (73.2)
Läsionlänge – mm	14.8±8.8	0.56	15.2±8.9	0.65	14.8±8.2
Gefäßgröße – mm	2.79±0.52	0.88	2.80±0.45	0.97	2.80±0.48
Minimaler Lumendurchmesser					

(„Minimum lumen diameter“) – mm					
Vor der Prozedur	0.98±0.51	0.93	0.99±0.49	0.77	0.97±0.51
Nach der Prozedur	2.58±0.50	0.74	2.59±0.44	0.99	2.59±0.45
Prozent der Stenose („Percent stenosis“) – %					
Vor der Prozedur	65.0±16.0	0.97	64.8±16.0	0.79	65.4±16.1
Nach der Prozedur „in-stent“	11.4±7.4	0.27	11.8±6.3	0.004	10.8±6.2
Nach der Prozedur „in-segment“	23.2±11.7	0.75	23.6±11.4	0.89	23.3±10.8

Tabelle 4 Ausgangscharakteristika der eingeschlossenen Studienpopulation.

*STEMI = ST-Hebungs-Myokardinfarkt; †NSTEMI-Akutes Koronarsyndrom = Nicht ST-Hebungs-Akutes Koronarsyndrom.

3.4 Yukon Choice Pc versus XIENCE: Klinisches Follow-up: Fünf Jahre

Die Ergebnisse des fünf Jahres Follow-up sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Ergebnisse der Landmarkenanalysen im Follow-up Intervall ein bis fünf Jahre sind in Tabelle 6 aufgeführt.

	Yukon Choice PC	Hazard Ratio (95% CI) Yukon Choice PC vs. Xience	P- Value	Xience	Hazard Ratio (95% CI) Xience vs. Cypher	P- Value	Cypher
Patienten	1299			652			652
Gesamttodesfälle	182 (14.7)	0.99 (0.77 – 1.27)	0.95	92 (14.8)	1.22 (0.92 – 1.61)	0.16	111 (17.9)
Herztod	64 (5.2)	0.97 (0.64 – 1.48)	0.89	33 (5.2)	1.22 (0.77 – 1.93)	0.40	40 (6.5)
Myokardinfarkt	70 (5.5)	1.10 (0.72 – 1.67)	0.67	32 (5.0)	0.89 (0.70 – 1.81)	0.62	36 (5.8)
Ziel-Gefäß- Myokardinfarkt	59 (4.6)	1.14 (0.72 – 1.81)	0.58	26 (4.1)	1.23 (0.73 – 2.07)	0.43	32 (5.1)
Herztod oder Ziel- Gefäß- Myokardinfarkt	113(8.9)	0.99 (0.72 – 1.37)	0.97	57 (8.9)	1.15 (0.80 – 1.63)	0.46	65 (10.4)
Ziel-Läsion- Revaskularisation	170 (13.9)	1.11 (0.85 – 1.45)	0.46	77 (12.6)	1.29 (0.95 – 1.73)	0.10	97 (15.9)
Tod, Myokardinfarkt oder Ziel-Läsion- Revaskularisation	362 (28.6)	1.01 (0.84 – 1.21)	0.93	180 (28.4)	1.18 (0.97 – 1.44)	0.10	208 (33.1)

Herztod, Ziel-Gefäß- Revaskularisation oder Ziel-Läsion- Revaskularisation	258 (20.5)	1.04 (0.84 – 1.29)	0.71	124 (19.5)	1.21 (0.95 – 1.53)	0.12	147 (23.5)
Stentthrombose							
- definitiv (“definite”)	9 (0.7)	1.13 (0.35 – 3.66)	0.84	4 (0.6)	2.76 (0.88 – 8.66)	0.08	11 (1.8)
- wahrscheinlich (“probable”)	6 (0.5)	0.60 (0.18 – 1.97)	0.40	5 (0.8)	0.80 (0.22 – 2.99)	0.74	4 (0.7)
- möglich (“possible”)	14 (1.0)	1.40 (0.51 – 3.90)	0.52	5 (0.8)	2.82 (1.02 – 7.84)	0.05	14 (2.4)
- definitiv oder wahrscheinlich	15 (1.2)	0.83 (0.37 – 1.91)	0.67	9 (1.4)	1.67 (0.73 – 3.82)	0.22	15 (2.4)
Frühe Stentthrombose “Early Stent thrombosis”							
- definitiv (“definite”)	5 (0.4)	1.25 (0.24 – 6.44)	0.79	2 (0.3)	1.50 (0.25 – 8.90)	0.66	3 (0.5)
- wahrscheinlich (“probable”)	2 (0.2)	0.25 (0.05 – 1.37)	0.11	4 (0.6)	0.25 (0.03 – 2.23)	0.21	1 (0.1)
- definitiv oder wahrscheinlich	7 (0.5)	0.58 (0.20 – 1.74)	0.33	6 (0.9)	0.66 (0.19 – 2.40)	0.53	4 (0.6)
Späte Stentthrombose “Late Stent thrombosis”							
- definitiv (“definite”)	8 (0.6)	1.00 (0.30 – 3.33)	0.99	4 (0.6)	2.00 (0.60 – 6.65)	0.26	8 (1.3)
- wahrscheinlich (“probable”)	5 (0.4)	0.50 (0.14 – 1.73)	0.27	5 (0.8)	0.40 (0.08 – 2.06)	0.27	2 (0.3)
- definitiv oder wahrscheinlich	13 (1.0)	0.72 (0.31 – 1.69)	0.50	9 (1.4)	1.11 (0.45 – 2.74)	0.82	10 (1.6)
Sehr späte Stentthrombose “Very Late Stent thrombosis”							
- definitiv (“definite”)	1 (0.1)	n.a.	0.75	0 (0.0)	n.a.	0.25	3 (0.5)

- wahrscheinlich ("probable")	1 (0.1)	n.a.	0.75	0 (0.0)	n.a.	0.49	2 (0.3)
- definitiv oder wahrscheinlich	2 (0.2)	n.a.	0.89	0 (0.0)	n.a.	0.06	5 (0.9)

Tabelle 5 Yukon Choice PC versus Xience and Xience versus Cypher DES: Klinische Ergebnisse des 5-Jahres Follow-up.

*Daten als Zahl angegeben (Prozentsatz der Kaplan-Meier Berechnung); Hazard ratios (95% CI) abgeleitet von Cox Proportional Hazard Modelle (nicht adjustiert); P-Werte von log-rank-Tests

	Yukon Choice PC	Hazard Ratio (95% CI) Yukon Choice PC vs. Xience	P- Value	Xience	Hazard Ratio (95% CI) Xience vs. Cypher	P- Value	Cypher
Patienten	1299			652			652
Gesamttodesfälle	122 (10.5)	0.97 (0.72 – 1.32)	0.86	63(10.8)	1.27 (0.91 – 1.77)	0.16	79 (13.6)
Herztod	29 (2.5)	1.12 (0.58 – 2.15)	0.74	13 (2.2)	1.48 (0.73 – 2.99)	0.28	19 (3.3)
Myokardinfarkt	15 (1.3)	1.25 (0.49 – 3.23)	0.64	6 (1.1)	1.52 (0.54 – 4.26)	0.43	9 (1.6)
Ziel-Gefäß- Myokardinfarkt	6 (0.5)	0.75 (0.21 – 2.67)	0.66	4 (0.7)	2.02 (0.61 – 6.71)	0.25	8 (1.4)
Herztod oder Ziel- Gefäß- Myokardinfarkt	32 (2.9)	0.99 (0.72 – 1.37)	0.99	16 (2.8)	1.64 (0.88 – 3.07)	0.12	26 (4.7)
Ziel-Läsion- Revaskularisation	65 (6.0)	1.21 (0.78 – 1.90)	0.40	27 (5.0)	1.23 (0.74 – 2.05)	0.43	32 (6.1)
Tod, Myokardinfarkt oder Ziel-Läsion- Revaskularisation	168 (16.0)	1.02 (0.79 – 1.33)	0.87	83 (15.8)	1.27 (0.95 – 1.70)	0.11	180 (19.7)

Herztod, Ziel-Gefäß- Revaskularisation oder Ziel-Läsion- Revaskularisation	86 (8.1)	1.17 (0.80 – 1.72)	0.42	37 (6.9)	1.44 (0.94 – 2.19)	0.09	51 (10)
Stentthrombose							
- definitiv (“definite”)	1 (0.8)		0.75	0 (0.0)		0.25	3 (0.5)
- wahrscheinlich (“probable”)	1 (0.7)		0.75	0 (0.0)		0.49	2 (0.3)
- definitiv oder wahrscheinlich	8 (0.7)	2.01 (0.43 – 9.46)	0.38	3 (0.3)	5.05 (1.11 – 23.05)	0.04	10 (1.8)
- definitiv	2 (0.2)		0.89	0 (0.0)		0.06	5 (0.9)

Tabelle 6 Yukon Choice PC versus Xience and Xience versus Cypher DES: Landmarkenanalyse der klinischen Ergebnisse ein bis fünf Jahre

*Daten als Zahl angegeben (Prozentsatz der Kaplan-Meier Berechnung); Hazard Ratios (95% CI) abgeleitet von Cox Proportional Hazard Modelle (nicht adjustiert); P-Werte von log-rank-Tests

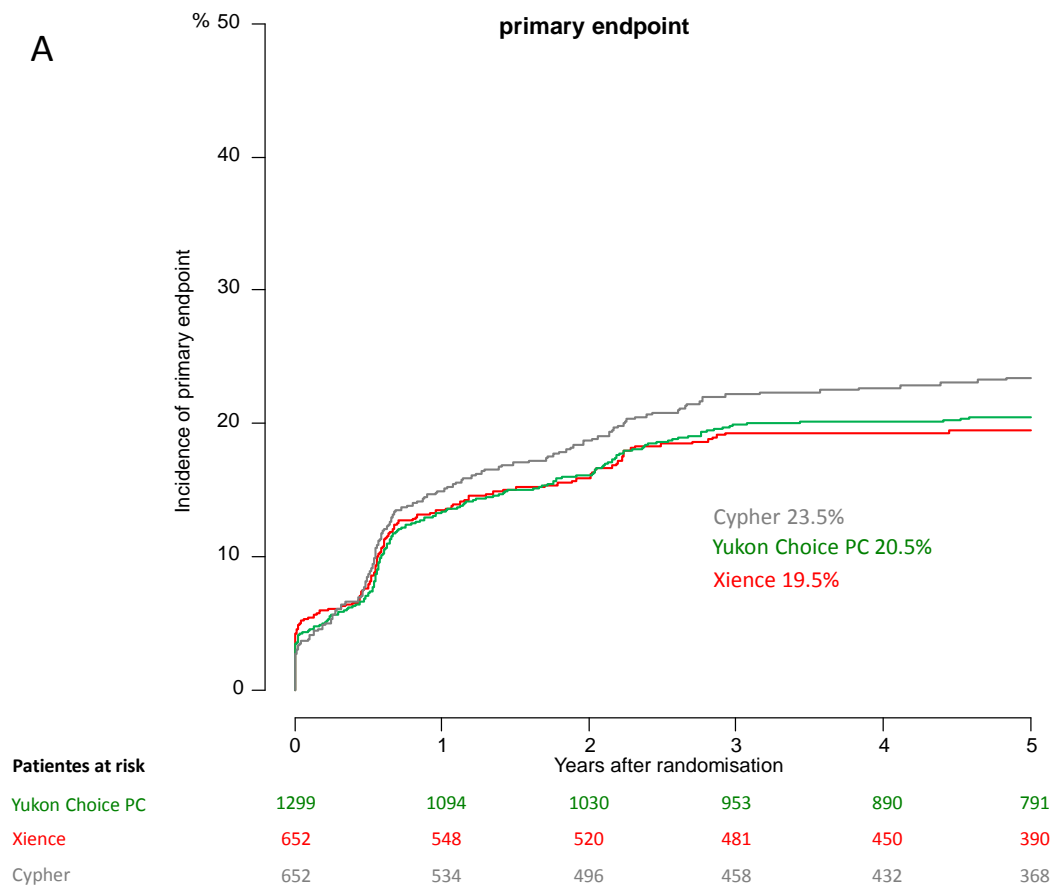


Abbildung 13 Analyse des primären Endpunktes. Yukon Choice Pc versus Xience versus Cypher DES: Klinisches Follow-up: Fünf Jahre

Abbildung 13 zeigt, dass nach fünf Jahren kein signifikanter Unterschied zwischen den Inzidenzraten des primären Endpunktes im Vergleich der beiden Gruppen Yukon Choice PC und Xience DES zu erkennen war (20,5% vs. 19,5%, Hazard Ratio [HR]=1,04, 95% Konfidenzintervall: 0,84-1,29); p=0,71).

Auch im Intervall ein bis fünf Jahre (Abbildung 14) waren die Inzidenzraten des primären Endpunktes in beiden Gruppen vergleichbar niedrig: 8,1% beim Yukon Choice PC Stent vs. 6,9% beim Xience Stent (HR=1,17, 95% Konfidenzintervall: 0,80-1,72; p=0,42).

Abbildung 17 zeigt, dass auch in der Subgruppenanalyse (im Voraus festgelegte spezifizierte Subgruppen waren: Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Gefäßgröße

und Myokardinfarkt bei Aufnahme) im Vergleich der beiden Stents, bezogen auf die Inzidenz des primären Endpunktes, kein signifikanter Unterschied vorlag.

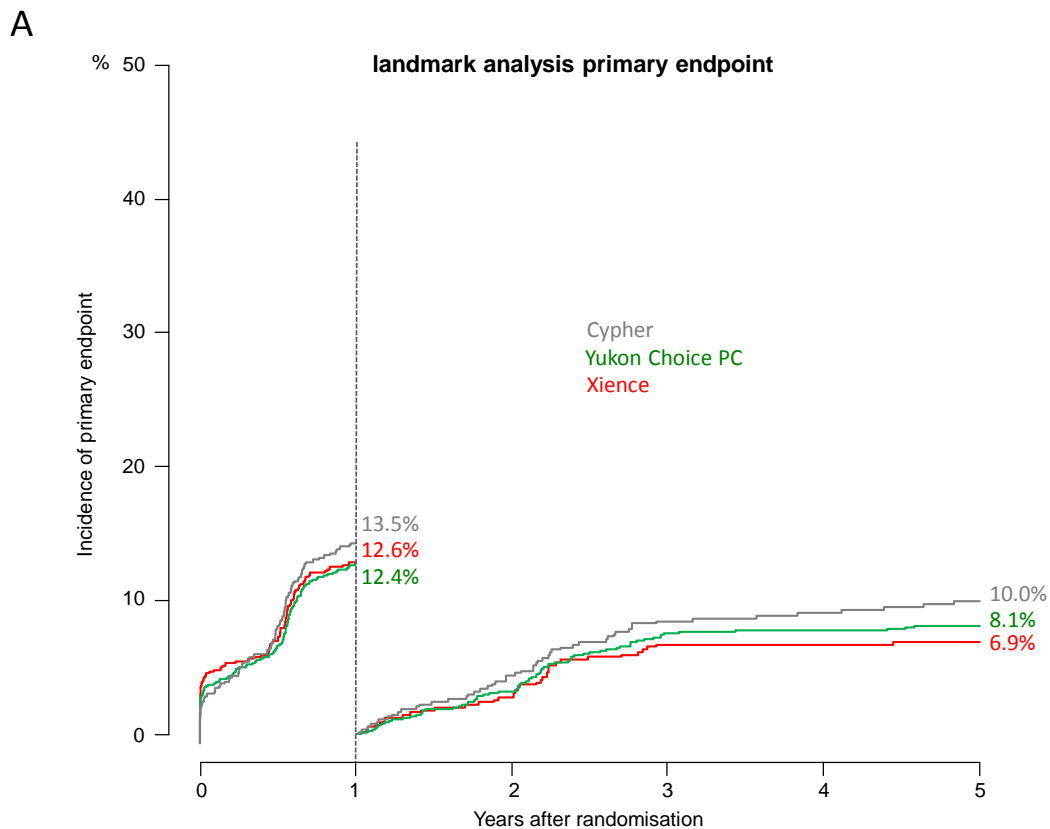


Abbildung 14 Landmarkanalyse des primären Endpunktes. Yukon Choice Pc versus Xience versus Cypher DES: Klinisches Follow-up 0-1 Jahre und 1-5 Jahre

Betrachtet man die Sicherheit der Stents (Abbildung 15, Tabelle 5), so kann man erkennen, dass die Häufigkeiten der “definite” und “probable” Stentthrombosen in beiden Gruppen ähnlich niedrig sind: 1,2% beim Yukon Choice PC gegenüber 1,4% beim Xience DES (HR=0,83; 95% Konfidenzintervall: 0.37-1.91; p=0.67). Die Gesamtergebnisse der Stentthrombosen sind berichtet in Tabelle 5 dargestellt. Auch im Follow-up Intervall ein bis fünf Jahre (Abbildung 16, Tabelle 6) waren die Inzidenzen der “definite” und “probable” Stentthrombosen in beiden Gruppen vergleichbar niedrig: 0,2% beim Yukon Choice Pc und keine Stentthrombosen beim Xience DES.

In der Kombination Herztod und Ziel-Gefäß-Myokardinfarkt waren sowohl nach fünf Jahren, als auch im vierjährigen Intervall, die Ergebnisse in beiden Gruppen ähnlich (Abbildung 18, Tabelle 5 und 6).

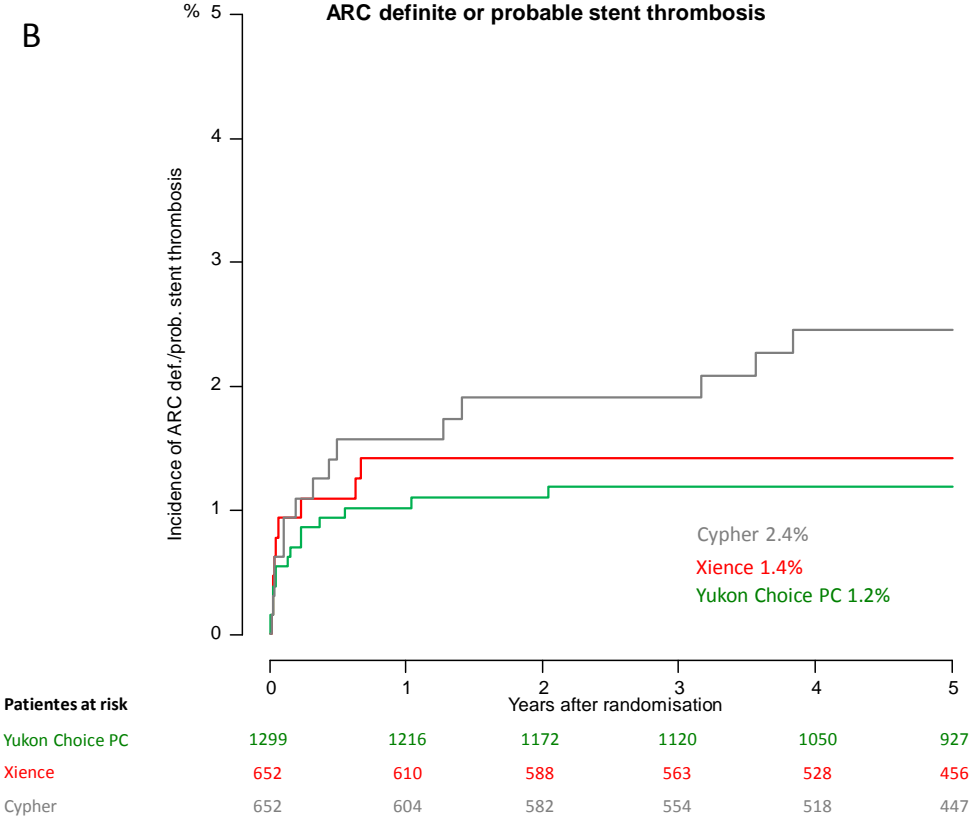


Abbildung 15 Analyse der „definite“ und „probable“ Stentthrombosen Yukon Choice Pc vs. Xience vs. Cypher DES: Klinisches Follow-up: Fünf Jahre

B

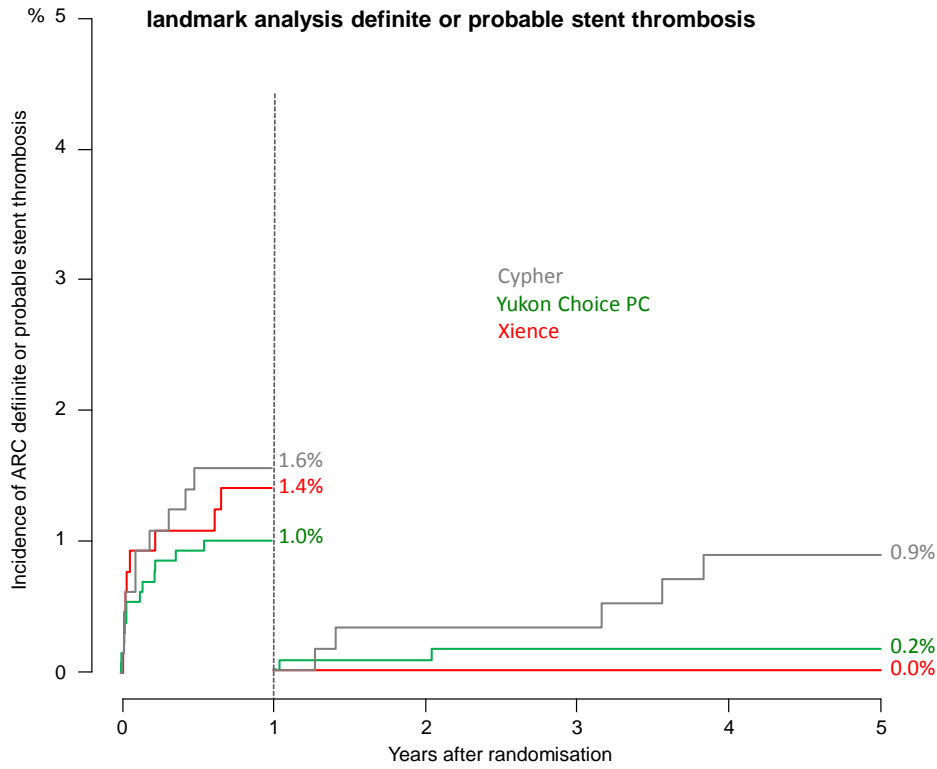


Abbildung 16 Landmarkanalyse der „definite“ und „probable“ Stentthrombosen: Yukon Choice Pc vs. Xience vs. Cypher DES: Klinisches Follow-up 0-1 Jahre und 1-5 Jahre

A

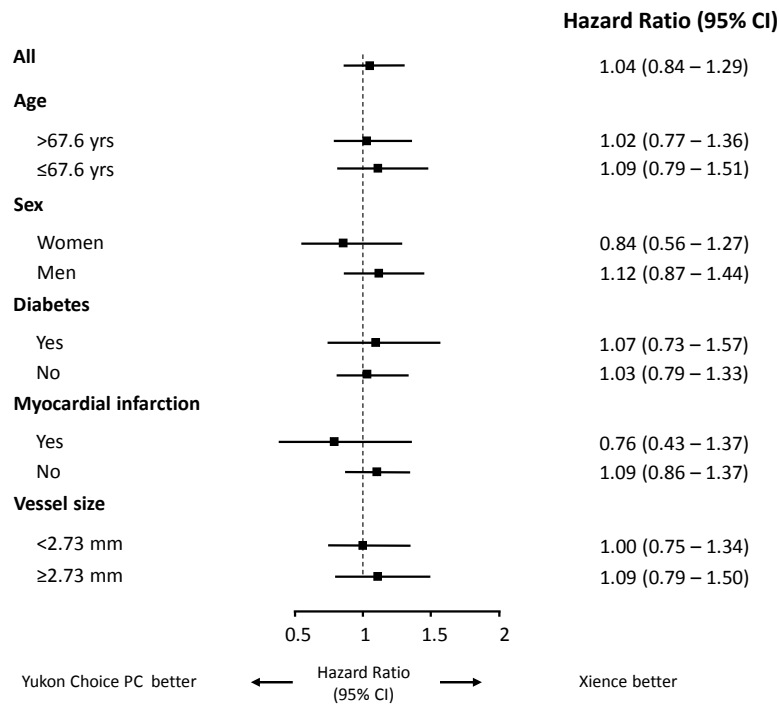


Abbildung 17 Subgruppenanalyse Yukon Choice Pc versus Xience DES

Bei Betrachtung der Ergebnisse bezüglich der antirestenotischen Effektivität zeigten sich in beiden Intervallzeiten ähnliche Häufigkeiten von Ziel-Läsion-Revaskularisationen (TLR) (Abbildung 19, Tabelle 5 und 6).

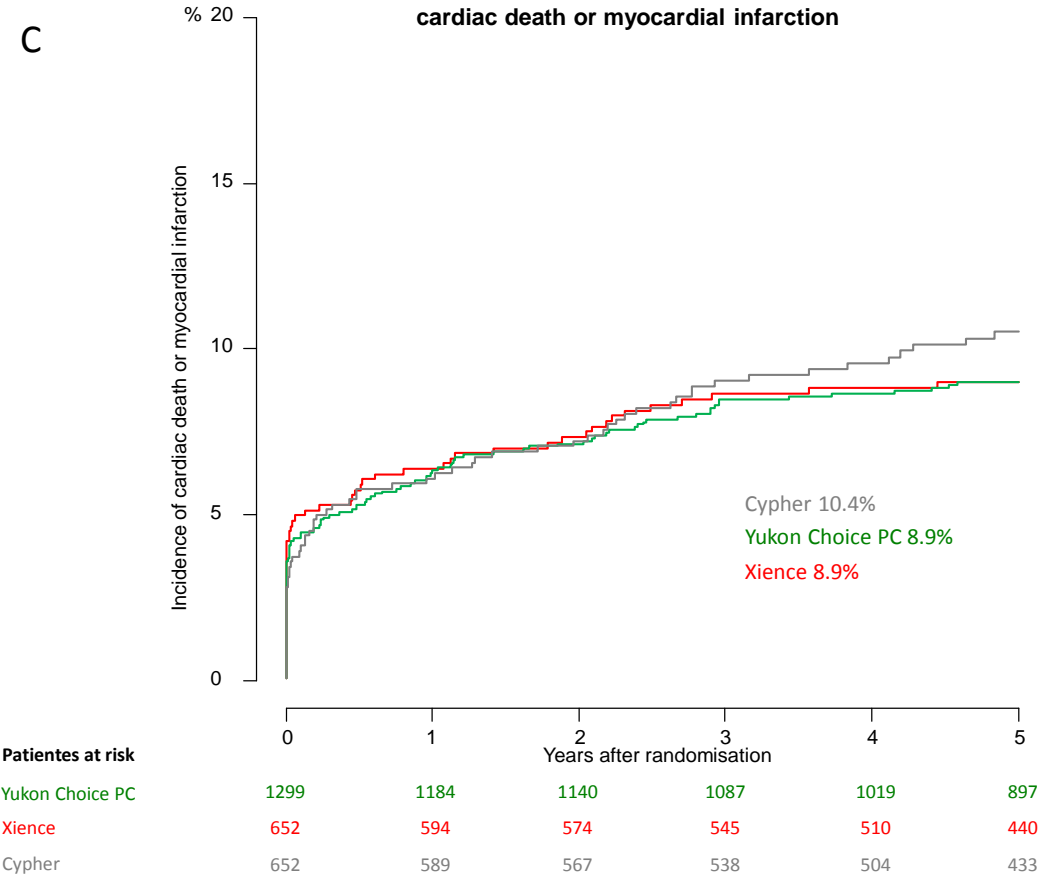


Abbildung 18 Analyse des kombinierten Endpunktes aus Herztod und Myokardinfarkt. Yukon Choice Pc vs. Xience vs. Cypher DES mit einem klinischen Follow-up Intervall von fünf Jahren

3.5 CYPHER versus XIENCE: Klinisches Follow-up: Fünf Jahre

Nach fünf Jahren (Abbildung 13) zeigte die Analyse der Inzidenzraten des primären Endpunktes im Vergleich Cypher DES mit Xience DES keinen signifikanten Unterschied: (23.5% gegenüber 19.5%; HR=1.21, 95% Konfidenzintervall: 0.95-1.53; p=0.12). Die Inzidenz des primären Endpunktes war im Intervall ein bis fünf Jahre (Abbildung 14) in der Cypher Gruppe im Vergleich zur Xience Gruppe zahlenmäßig höher (10% versus 6,9%; HR=1.44, 95% Konfidenzintervall: 0.94-2.19; p=0.09).

Die Subgruppenanalyse (im Voraus festgelegte spezifizierte Subgruppen waren: Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Gefäßgröße und Myokardinfarkt bei Aufnahme) ergab im Vergleich der beiden Stents keine signifikanten Unterschiede bezüglich Häufigkeiten des primären Endpunkt (Abbildung 20).

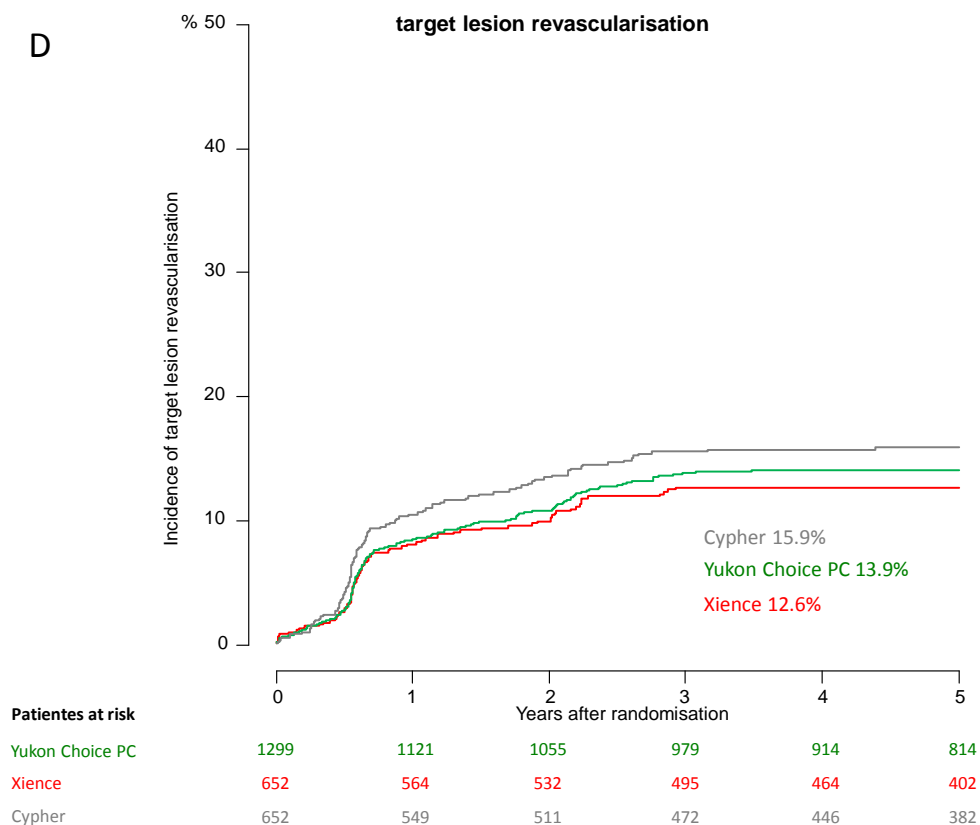


Abbildung 19 Häufigkeit von Zielläsion-Revaskularisationen. Yukon Choice Pc vs. Xience vs. Cypher DES mit einem klinischen Follow-up Intervall von fünf Jahren.

Betrachtet man die Sicherheit der Stents (Abbildung 15, Tabelle 5), zeigte sich, dass die Inzidenzen der “definite” und “probable” Stentthrombosen in der Cypher Gruppe (2,4%) im Vergleich zur Xience Gruppe (1,4%) zahlenmäßig höher waren (HR=1.67, 95% Konfidenzintervall:0.73-3.82; p=0.22).

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch bei Betrachtung des Zeitraums ein bis fünf Jahre. Die Inzidenzen der “definite” und “probable” Stentthrombosen (Abbildung 16, Tabelle 6) waren auch in der Cypher Gruppe (5 Ereignisse, 0,9%) im Vergleich zur Xience Gruppe (kein Ereignis) zahlenmäßig höher (p=0.06). Die Inzidenzen der Kombination aus Herztod und Ziel-Gefäß Myokardinfarkt (Abbildung 18, Tabelle 5) waren in beiden Gruppen nach fünf Jahren vergleichbar. Bei Betrachtung des Intervalls jedoch in der Cypher Gruppe im Vergleich zur Xience Gruppe zahlenmäßig höher (Tabelle 6).

Bei Beurteilung der antirestenotischen Effektivität erkennt man, dass Ziel-Läsion-Revaskularisationen nach fünf Jahren in der Cypher Gruppe häufiger notwendig waren, als in der Xience Gruppe (Abbildung 19, Tabelle 5), obwohl sich dieser Unterschied im Intervall ein bis fünf Jahre nicht zeigte (Tabelle 6).

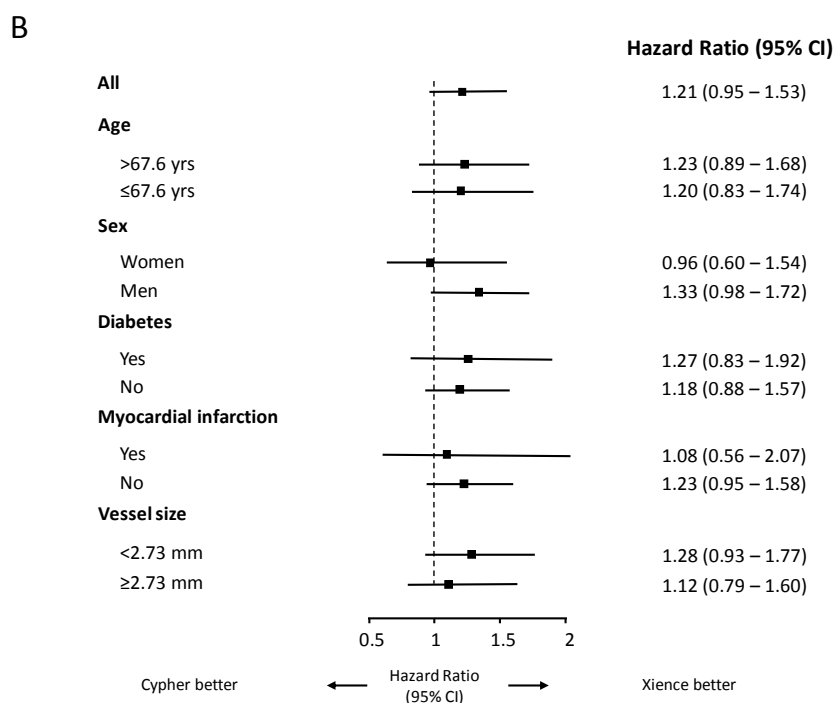


Abbildung 20 Subgruppenanalyse Cypher versus Xience DES.

5. Diskussion

Diese Analyse liefert erstmals Langzeitdaten über den Vergleich des biodegradablen Polymer Stent Yukon Choice PC mit dem permanenten Polymer Stents Xience und Cypher. Die wichtigsten Ergebnisse sind:

1. Sowohl der Yukon Choice PC Stent als auch der Xience Stent zeigen nach fünf Jahren ähnliche klinische Resultate hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit, mit niedrigen Raten an durch Stents induzierten Komplikationen zwischen dem ersten und fünften Jahr. Darüber hinaus ist zu erkennen, dass die Inzidenzen von Stentthrombosen in beiden Gruppen ähnlich niedrig sind, obwohl die Studie nicht die Power hat, Unterschiede in der Häufigkeit dieses Endpunktes zu zeigen.

2. Auch der Vergleich zwischen dem Cypher Stent und dem Xience Stent zeigt nach fünf Jahren ähnliche klinische Ergebnisse. Obwohl statistisch nicht signifikant, erkennt man aber, dass die Inzidenz von Stentthrombosen in der Cypher Gruppe im Vergleich zur Xience Gruppe zahlenmäßig höher ist, insbesondere im Zeitraum zwischen dem ersten und fünften Jahr.

Stents mit biodegradabilem Polymer sind intuitiv attraktive Technologien, welche die Vorteile von polymer beschichteten DES in der initialen Phase nach Stentimplantation – Kontrolle der Kinetik der Medikamentenfreisetzung (Mehilli, Byrne et al. 2008) und vermutlich verringerte akute Thrombogenität (Kolandaivelu, Swaminathan et al. 2011) - und die Vorteile der BMS im Langzeitverlauf, vereinigen. Im Vergleich mit DES früherer Generationen zeigen kontrollierte Studien generell ähnliche Daten bis ein Jahr nach Stentimplantation (Byrne, Kastrati et al. 2009), (Windecker, Serruys et al. 2008), (Smits, Hofma et al. 2013), (Natsuaki, Kozuma et al. 2013), (Christiansen, Jensen et al. 2013).

Die Demonstration einer mit den herkömmlichen DES vergleichbaren Effektivität, ist ein wichtiger erster Schritt der Beweiskette. Der nächste Schritt ist die Evaluation möglicher Vorteile im Langzeitverlauf (> 12 Monate) nach Stentimplantation.

In der ISAR Test 4 Studie mit einem Follow-Up Intervall von drei Jahren zeigte der Vergleich von BDES mit PP DES ähnliche Langzeitergebnisse (Byrne, Kastrati et al. 2011). Schließlich konnte auch in den fünf-Jahres Ergebnissen der LEADERS

Studie gezeigt werden, dass BPDES im Vergleich zum Cypher Stent im Langzeitverlauf eine ähnliche Effektivität haben. Darüber hinaus zeigte sich in der LEADERS Studie bei den BPDES eine tendenziell geringere Rate an Stentthrombosen (Serruys, Farooq et al. 2013). Dies wird auch durch gepoolte Langzeitdaten aus drei randomisierten Studien, die eine signifikant niedrigere Rate an Stentthrombosen bei den BPDES im Vergleich zum Cypher Stent zeigen, bekräftigt. Die Daten zeigen eine signifikante und wahrscheinlich klinisch relevante 78% Reduktion der Thromboserate zwischen dem ersten und vierten Jahr nach Stentimplantation (Stefanini, Byrne et al. 2012).

Eine Einschränkung der verfügbaren Langzeitdaten ist, dass die biodegradablen DES mit dem Erstgenerationsstent Cypher verglichen werden (Serruys, Farooq et al. 2013), (Stefanini, Byrne et al. 2012). Großangelegte Register zeigen jedoch, dass Stents neuerer Generationen, wie z.B. der Xience Stent, im Vergleich zu Stents früherer Generationen effektiver und sicherer sind (Tada, Byrne et al. 2013), (Cassese, Byrne et al. 2014). Ferner belegen auch Metaanalysen, dass der Xience Stent im Vergleich zum Cypher Stent zu einem besseren klinischen Ergebnis führt (de Waha, Cassese et al. 2012). Diese Feststellungen werden durch Daten von präklinischen Untersuchungen bekräftigt, die zeigen, dass der Xience Stent zu einer besseren Gefäßheilung führt (Joner, Nakazawa et al. 2008), (Natsuaki, Kozuma et al. 2014). In Anbetracht dessen, wurde bei der Analyse der Daten dieser Studie der Fokus primär auf den Vergleich von Yukon Coice PC mit Xience gelegt. Trotzdem sind die fünf-Jahres Vergleichsdaten von Xience mit Cypher von wissenschaftlichem Interesse, auch wenn der Cypher Stent in der klinischen Routine keine große Rolle mehr spielt.

Eines der Hauptergebnisse dieser Arbeit ist, dass die Anzahl der Events sowohl beim Yukon Choice PC DES, als auch beim Xience DES nach fünf Jahre vergleichbar niedrig ist. Die niedrige Ereignisrate, die bei biodegradablen DES nach fünf Jahren beobachtet wurde, wird auch durch ähnliche Resultate anderer Studien bestätigt (Serruys, Farooq et al. 2013), (Stefanini, Byrne et al. 2012). Diese Resultate sollten durch Langzeitdaten randomisierter Studien bestätigt werden, wie die vor kurzem berichteten Resultate der Untersuchung des primären Outcomes (Smits, Hofma et al. 2013), (Natsuaki, Kozuma et al. 2013), (Christiansen, Jensen et al. 2013). In der Tat zeigen die vor kurzem veröffentlichten Ergebnisse der NEXT-Studie, ähnliche

Resultate bei einem Zeitintervall von zwei Jahren beim Vergleich neuerer biodegradabler Stents mit dem Xience Stent (Natsuaki, Kozuma et al. 2014). Weiterhin zeigt diese Arbeit als erste groß angelegte fünf-Jahres Langzeitstudie, dass die Inzidenz von Ereignissen, welche mit dem Xience DES assoziiert auftreten, niedrig ist. Diese Daten bestätigen die Effektivität und Sicherheit des Xience Stents im kurzen, mittleren und langen Intervall. Aus diesem Grund empfiehlt es sich die Effektivität und Sicherheit neuer Stenttechnologien mit dem Profil des Xience Stent zu messen.

Die Beobachtung einer höheren Inzidenz des primären Endpunktes in der Cypher Gruppe (obwohl nicht signifikant) löst Besorgnis über eine verzögerte Gefäßheilung und damit einer höheren späten Rate an „Adverse events“ aus. Obwohl diese Studie sicherlich nicht die „Power“ besitzt, signifikante Unterschiede zwischen den Inzidenzraten von Stentthrombosen zu zeigen, ist die höhere Anzahl von Stentthrombosen zwischen dem ersten und vierten Jahr auffallend und mit Ergebnissen anderer Studien übereinstimmend (Serruys, Farooq et al. 2013).

Limitationen:

Zunächst ist zu erwähnen, dass die initiale ISAR Test 4 Studie als „non-inferiority“ Studie durchgeführt wurde. Es wurden dabei der biodegradable Yukon Choice PC mit nicht abbaubaren DES verglichen. Der initiale Beobachtungszeitraum betrug 12 Monate. Dementsprechend sind alle weiteren Studien als „Post-hoc“ Analysen zu betrachten. Weiterhin gilt es zu erwähnen, dass die aktuelle Studie nicht für einen direkten Vergleich zwischen Yukon Choice PC und Xience DES einerseits und zwischen Xience und Cypher DES andererseits gepowert ist. Ebenfalls muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden, dass Unterschiede zwischen den Stents nicht nur durch die unterschiedlichen Polymere begründet sein können, sondern auch die unterschiedlichen Grundgerüste und antiproliferativen Substanzen einen möglichen Einfluss auf die Ergebnisse haben können. Auch hat die Studie nicht die „Power“ Unterschiede hinsichtlich Stentthrombosen zu detektieren.

6. Zusammenfassung

Der Yukon Choice PC DES mit biodegradablen Polymer und der Xience DES mit permanenten Polymer zeigen nach einem Langzeitintervall von 5 Jahren ein vergleichbares klinisches Ergebnis. Der Cypher DES mit permanentem Polymer war zahlenmäßig mit einer im Vergleich zu den anderen beiden Stents höheren Rate an unerwünschten Ereignissen assoziiert.

7. Literaturverzeichnis

- Awata, M., S. Nanto, M. Uematsu, T. Morozumi, T. Watanabe, T. Onishi, O. Iida, F. Sera, J.-i. Kotani and M. Hori (2008). "Angioscopic comparison of neointimal coverage between zotarolimus- and sirolimus-eluting stents." *Journal of the American College of Cardiology* 52(9): 789-790.
- Barlis, P., E. Regar, P. W. Serruys, K. Dimopoulos, W. J. van der Giessen, R. J. van Geuns, G. Ferrante, S. Wandel, S. Windecker, G. A. van Es, P. Eerdmans, P. Juni and C. di Mario (2010). "An optical coherence tomography study of a biodegradable vs. durable polymer-coated limus-eluting stent: a LEADERS trial sub-study." *Eur Heart J* 31(2): 165-176.
- Bertrand, M. E., H.-J. Rupprecht, P. Urban, A. H. Gershlick and C. Investigators (2000). "Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS)." *Circulation* 102(6): 624-629.
- Byrne, R. A., R. Iijima, J. Mehilli, S. Piniček, O. Bruskina, A. Schomig and A. Kastrati (2009). "Durability of antirestenotic efficacy in drug-eluting stents with and without permanent polymer." *JACC Cardiovasc Interv* 2(4): 291-299.
- Byrne, R. A., M. Joner and A. Kastrati (2009). "Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation." *Minerva Cardioangiol* 57(5): 567-584.
- Byrne, R. A. and A. Kastrati (2012). "No country for old stents? Improving long-term patient outcomes with biodegradable polymer drug-eluting stents." *Expert Rev Cardiovasc Ther* 10(4): 429-432.
- Byrne, R. A., A. Kastrati, S. Kufner, S. Massberg, K. A. Birkmeier, K. L. Laugwitz, S. Schulz, J. Pache, M. Fusaro, M. Seyfarth, A. Schomig, J. Mehilli, S. Intracoronary and I. Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (2009). "Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial." *Eur Heart J* 30(20): 2441-2449.
- Byrne, R. A., A. Kastrati, S. Massberg, A. Wiecek, K. L. Laugwitz, M. Hadamitzky, S. Schulz, J. Pache, M. Fusaro, J. Hausleiter, A. Schomig, J. Mehilli and I.-T. Investigators (2011). "Biodegradable polymer versus permanent polymer drug-eluting stents and everolimus- versus sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: 3-year outcomes from a randomized clinical trial." *J Am Coll Cardiol* 58(13): 1325-1331.
- Byrne, R. A., S. Kufner, K. Tiroch, S. Massberg, K.-L. Laugwitz, A. Birkmeier, S. Schulz and J. Mehilli (2009). "Randomised trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis: 2-year follow-up results." *Heart* 95(18): 1489-1494.
- Camenzind, E., P. G. Steg and W. Wijns (2007). "A cause for concern." *Circulation* 115(11): 1440-1455.
- Cassese, S., R. A. Byrne, T. Tada, S. Piniček, M. Joner, T. Ibrahim, L. A. King, M. Fusaro, K. L. Laugwitz and A. Kastrati (2014). "Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography." *Heart* 100(2): 153-159.
- Cassese, S., T. Tada and A. Kastrati (2012). "Lost contact with vessel wall, signed contract with stent thrombosis?" *Eur Heart J* 33(11): 1305-1308.

Christiansen, E. H., L. O. Jensen, P. Thayssen, H. H. Tilsted, L. R. Krusell, K. N. Hansen, A. Kaltoft, M. Maeng, S. D. Kristensen, H. E. Botker, C. J. Terkelsen, A. B. Villadsen, J. Ravkilde, J. Aaroe, M. Madsen, L. Thuesen, J. F. Lassen and V. i. Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome (2013). "Biolimus-eluting biodegradable polymer-coated stent versus durable polymer-coated sirolimus-eluting stent in unselected patients receiving percutaneous coronary intervention (SORT OUT V): a randomised non-inferiority trial." *Lancet* 381(9867): 661-669.

Cook, S., E. Ladich, G. Nakazawa, P. Eshtehardi, M. Neidhart, R. Vogel, M. Togni, P. Wenaweser, M. Billinger, C. Seiler, S. Gay, B. Meier, W. J. Pichler, P. Juni, R. Virmani and S. Windecker (2009). "Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis." *Circulation* 120(5): 391-399.

Cutlip, D. E., S. Windecker, R. Mehran, A. Boam, D. J. Cohen, G. A. van Es, P. G. Steg, M. A. Morel, L. Mauri, P. Vranckx, E. McFadden, A. Lansky, M. Hamon, M. W. Krucoff, P. W. Serruys and C. Academic Research (2007). "Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions." *Circulation* 115(17): 2344-2351.

De Jong, W. H., J. E. Bergsma, J. E. Robinson and R. R. Bos (2005). "Tissue response to partially in vitro predegraded poly-L-lactide implants." *Biomaterials* 26(14): 1781-1791.

de Waha, A., S. Cassese, D. W. Park, F. Burzotta, R. A. Byrne, T. Tada, L. A. King, S. J. Park, A. Schomig and A. Kastrati (2012). "Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents: an updated meta-analysis of randomized trials." *Clin Res Cardiol* 101(6): 461-467.

Di Lorenzo, E., G. De Luca, R. Sauro, A. Varricchio, M. Capasso, T. Lanzillo, F. Manganelli, C. Mariello, F. Siano and M. R. Pagliuca (2009). "The PASEO (paclitaxel or sirolimus-eluting stent versus bare metal stent in primary angioplasty) randomized trial." *JACC: Cardiovascular Interventions* 2(6): 515-523.

Fajadet, J., W. Wijns, G.-J. Laarman, K.-H. Kuck, J. Ormiston, T. Münzel, J. J. Popma, P. J. Fitzgerald, R. Bonan and R. E. Kuntz (2006). "Randomized, double-blind, multicenter study of the endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions clinical and angiographic results of the endeavor II trial." *Circulation* 114(8): 798-806.

Finn, A. V., F. D. Kolodgie, J. Harnek, L. Guerrero, E. Acampado, K. Tefera, K. Skorija, D. K. Weber, H. K. Gold and R. Virmani (2005). "Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus-or paclitaxel-eluting stents." *Circulation* 112(2): 270-278.

Finn, A. V., G. Nakazawa, M. Joner, F. D. Kolodgie, E. K. Mont, H. K. Gold and R. Virmani (2007). "Vascular responses to drug eluting stents importance of delayed healing." *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 27(7): 1500-1510.

Finn, A. V., G. Nakazawa, M. Joner, F. D. Kolodgie, E. K. Mont, H. K. Gold and R. Virmani (2007). "Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27(7): 1500-1510.

Fischman, D. L., M. B. Leon, D. S. Baim, R. A. Schatz, M. P. Savage, I. Penn, K. Detre, L. Veltri, D. Ricci and M. Nobuyoshi (1994). "A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease." *New England Journal of Medicine* 331(8): 496-501.

Garg, S. and P. W. Serruys (2010). "Coronary stents: current status." *Journal of the American College of Cardiology* 56(10s1): S1-S42.

Garg, S. and P. W. Serruys (2010). "Coronary stents: looking forward." *Journal of the American College of Cardiology* 56(10s1): S43-S78.

Gordon, P. C., C. M. Gibson, D. J. Cohen, J. P. Carrozza, R. E. Kuntz and D. S. Baim (1993). "Mechanisms of restenosis and redilation within coronary stents—quantitative angiographic assessment." *Journal of the American College of Cardiology* 21(5): 1166-1174.

Grambsch, P. M. and T. M. Therneau (1994). "Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals." *Biometrika* 81(3): 515-526.

Grube, E., S. Silber, K. E. Hauptmann, R. Mueller, L. Buellesfeld, U. Gerckens and M. E. Russell (2003). "TAXUS I six-and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions." *Circulation* 107(1): 38-42.

Gruentzig, A. R., S. B. King III, M. Schlumpf and W. Siegenthaler (1987). "Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty." *New England Journal of Medicine* 316(18): 1127-1132.

Grüntzig, A. (1978). "Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis." *The Lancet* 311(8058): 263.

Grüntzig, A. R., Å. Senning and W. E. Siegenthaler (1979). "Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty." *New England Journal of Medicine* 301(2): 61-68.

Hoffmann, R., G. S. Mintz, G. R. Dussailant, J. J. Popma, A. D. Pichard, L. F. Satler, K. M. Kent, J. Griffin and M. B. Leon (1996). "Patterns and mechanisms of in-stent restenosis a serial intravascular ultrasound study." *Circulation* 94(6): 1247-1254.

Holmes, D. R., R. E. Vlietstra, H. C. Smith, G. W. Vetrovec, K. M. Kent, M. J. Cowley, D. P. Faxon, A. R. Gruentzig, S. F. Kelsey and K. M. Detre (1984). "Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute." *The American journal of cardiology* 53(12): C77-C81.

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

Joner, M., G. Nakazawa, A. V. Finn, S. C. Quee, L. Coleman, E. Acampado, P. S. Wilson, K. Skorija, Q. Cheng, X. Xu, H. K. Gold, F. D. Kolodgie and R. Virmani (2008). "Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents." *J Am Coll Cardiol* 52(5): 333-342.

Kastrati, A., J. Mehilli, J. Dirschinger, F. Dotzer, H. Schühlen, F.-J. Neumann, M. Fleckenstein, C. Pfaffertott, M. Seyfarth and A. Schömig (2001). "Intracoronary stenting and angiographic results strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial." *Circulation* 103(23): 2816-2821.

Kastrati, A., J. Mehilli, J. Pache, C. Kaiser, M. Valgimigli, H. Kelbæk, M. Menichelli, M. Sabaté, M. J. Suttorp and D. Baumgart (2007). "Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents." *New England Journal of Medicine* 356(10): 1030-1039.

Kereiakes, D. J., D. A. Cox, J. B. Hermiller, M. G. Midei, W. B. Bachinsky, E. D. Nukta, M. B. Leon, S. Fink, L. Marin and A. J. Lansky (2003). "Usefulness of a cobalt chromium coronary stent alloy." *The American journal of cardiology* 92(4): 463-466.

Kim, J.-S., I.-K. Jang, C. Fan, T. H. Kim, J.-S. Kim, S. M. Park, E.-Y. Choi, S. H. Lee, Y.-G. Ko and D. Choi (2009). "Evaluation in 3 months duration of neointimal coverage after zotarolimus-eluting stent implantation by optical coherence tomography: the ENDEAVOR OCT trial." *JACC: Cardiovascular Interventions* 2(12): 1240-1247.

Kim, J. W., H. S. Seo, J. H. Park, J. O. Na, C. U. Choi, H. E. Lim, E. J. Kim, S.-W. Rha, C. G. Park and D. J. Oh (2009). "A prospective, randomized, 6-month comparison of the coronary vasomotor response associated with a zotarolimus-versus a sirolimus-eluting stent: differential recovery of coronary endothelial dysfunction." *Journal of the American College of Cardiology* 53(18): 1653-1659.

Kolandaivelu, K., R. Swaminathan, W. J. Gibson, V. B. Kolachalama, K. L. Nguyen-Ehrenreich, V. L. Giddings, L. Coleman, G. K. Wong and E. R. Edelman (2011). "Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings." *Circulation* 123(13): 1400-1409.

Kufner, S., R. Byrne, M. Joner and A. Kastrati (2014). "In-Stent-Neoatherosklerose nach perkutaner Koronarintervention." *CardioVasc* 14(2): 46-50.

Kufner, S., R. A. Byrne, M. Valeskini, S. Schulz, T. Ibrahim, P. Hoppmann, S. Schneider, K. L. Laugwitz, H. Schunkert and A. Kastrati (2014). "Five-year outcomes from a trial of three limus-eluting stents with different polymer coatings in patients with coronary artery disease: final results from the ISAR-TEST 4 randomised trial." *EuroIntervention*.

Kufner, S., S. Massberg, M. Dommasch, R. A. Byrne, K. Tiroch, S. Ranftl, M. Fusaro, A. Schomig, A. Kastrati, J. Mehilli, S. Intracoronary and I. Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents Trial (2011). "Angiographic outcomes with biodegradable polymer and permanent polymer drug-eluting stents." *Catheter Cardiovasc Interv* 78(2): 161-166.

Kukreja, N., Y. Onuma, J. Daemen and P. W. Serruys (2008). "The future of drug-eluting stents." *Pharmacol Res* 57(3): 171-180.

Lüscher, T. F., J. Steffel, F. R. Eberli, M. Joner, G. Nakazawa, F. C. Tanner and R. Virmani (2007). "Drug-eluting stent and coronary thrombosis biological mechanisms and clinical implications." *Circulation* 115(8): 1051-1058.

Marx, S. O. and A. R. Marks (2001). "Bench to bedside the development of rapamycin and its application to stent restenosis." *Circulation* 104(8): 852-855.

McFadden, E. P., E. Stabile, E. Regar, E. Cheneau, A. T. Ong, T. Kinnaird, W. O. Suddath, N. J. Weissman, R. Torguson and K. M. Kent (2004). "Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy." *The Lancet* 364(9444): 1519-1521.

Mehilli, J., R. A. Byrne, A. Wiecek, R. Iijima, S. Schulz, O. Bruskin, J. Pache, R. Wessely, A. Schomig, A. Kastrati, S. Intracoronary and S. Angiographic Restenosis Investigators--Test Efficacy of Rapamycin-eluting Stents with Different Polymer Coating (2008). "Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis." *Eur Heart J* 29(16): 1975-1982.

Morice, M.-C., P. W. Serruys, P. Barragan, C. Bode, G.-A. Van Es, H.-P. Stoll, D. Snead, L. Mauri, D. E. Cutlip and E. Sousa (2007). "Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-year results of the RAVEL trial." *Journal of the American college of cardiology* 50(14): 1299-1304.

Morice, M.-C., P. W. Serruys, J. E. Sousa, J. Fajadet, E. Ban Hayashi, M. Perin, A. Colombo, G. Schuler, P. Barragan and G. Guagliumi (2002). "A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization." *New England Journal of Medicine* 346(23): 1773-1780.

Moses, J. W., M. B. Leon, J. J. Popma, P. J. Fitzgerald, D. R. Holmes, C. O'Shaughnessy, R. P. Caputo, D. J. Kereiakes, D. O. Williams and P. S. Teirstein (2003). "Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery." *New England Journal of Medicine* 349(14): 1315-1323.

Nakazawa, G., F. Otsuka, M. Nakano, M. Vorpahl, S. K. Yazdani, E. Ladich, F. D. Kolodgie, A. V. Finn and R. Virmani (2011). "The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents." *J Am Coll Cardiol* 57(11): 1314-1322.

Natsuaki, M., K. Kozuma, T. Morimoto, K. Kadota, T. Muramatsu, Y. Nakagawa, T. Akasaka, K. Igarashi, K. Tanabe, Y. Morino, T. Ishikawa, H. Nishikawa, M. Awata, M. Abe, H. Okada, Y. Takatsu, N. Ogata, K. Kimura, K. Urasawa, Y. Tarutani, N. Shiode, T. Kimura and N. Investigators (2013). "Biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent: a randomized, controlled, noninferiority trial." *J Am Coll Cardiol* 62(3): 181-190.

Natsuaki, M., K. Kozuma, T. Morimoto, H. Shiomi and T. Kimura (2014). "Two-year outcome of a randomized trial comparing second-generation drug-eluting stents using biodegradable or durable polymer." *JAMA* 311(20): 2125-2127.

Nordmann, A. J., M. Briel and H. C. Bucher (2006). "Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis." *European heart journal* 27(23): 2784-2814.

Pache, J., A. Dibra, J. Mehilli, J. Dirschinger, A. Schömig and A. Kastrati (2005). "Drug-eluting stents compared with thin-strut bare stents for the reduction of restenosis: a prospective, randomized trial." *European heart journal* 26(13): 1262-1268.

Pache, J., A. Kastrati, J. Mehilli, H. Schühlen, F. Dotzer, J. Örg Hausleiter, M. Fleckenstein, F.-J. Neumann, U. Sattelberger and C. Schmitt (2003). "Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STereo-2) trial." *Journal of the American College of Cardiology* 41(8): 1283-1288.

Palmaz, J. C. (1988). "Balloon-expandable intravascular stent." *American Journal of Roentgenology* 150(6): 1263-1269.

Palmerini, T., G. Biondi-Zoccai, D. Della Riva, C. Stettler, D. Sangiorgi, F. D'Ascenzo, T. Kimura, C. Briguori, M. Sabate, H. S. Kim, A. De Waha, E. Kedhi, P. C. Smits, C. Kaiser, G. Sardella, A. Marullo, A. J. Kirtane, M. B. Leon and G. W. Stone (2012). "Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis." *Lancet* 379(9824): 1393-1402.

Poon, M., S. O. Marx, R. Gallo, J. J. Badimon, M. B. Taubman and A. R. Marks (1996). "Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration." *Journal of Clinical Investigation* 98(10): 2277.

Räber, L., L. Wohlwend, M. Wigger, M. Togni, S. Wandel, P. Wenaweser, S. Cook, A. Moschovitis, R. Vogel and B. Kalesan (2011). "Five-Year Clinical and Angiographic Outcomes of a Randomized Comparison of Sirolimus-Eluting and Paclitaxel-Eluting Stents Results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE Trial." *Circulation* 123(24): 2819-2828.

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

Savage, M. P., D. L. Fischman, R. A. Schatz, P. S. Teirstein, M. B. Leon, D. Baim, S. G. Ellis, E. J. Topol, J. W. Hirshfeld and M. W. Cleman (1994). "Long-term angiographic and clinical outcome after implantation of a balloon-expandable stent in the native coronary circulation." *Journal of the American College of Cardiology* 24(5): 1207-1212.

Schatz, R., D. Baim, M. Leon, S. Ellis, S. Goldberg, J. Hirshfeld, M. Cleman, H. Cabin, C. Walker and J. Stagg (1991). "Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study." *Circulation* 83(1): 148-161.

Schatz, R. A., J. Palmaz, F. Tio, F. Garcia, O. Garcia and S. Reuter (1987). "Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog." *Circulation* 76(2): 450-457.

Schömig, A., A. Dibra, S. Windecker, J. Mehilli, J. S. de Lezo, C. Kaiser, S.-J. Park, J.-J. Goy, J.-H. Lee and E. Di Lorenzo (2007). "A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease." *Journal of the American College of Cardiology* 50(14): 1373-1380.

Schömig, A., F.-J. Neumann, A. Kastrati, H. Schühlen, R. Blasini, M. Hadamitzky, H. Walter, E.-M. Zitzmann-Roth, G. Richardt and E. Alt (1996). "A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents." *New England Journal of Medicine* 334(17): 1084-1089.

Schulz, S., T. Schuster, J. Mehilli, R. A. Byrne, J. Ellert, S. Massberg, J. Goedel, O. Bruskina, K. Ulm and A. Schömig (2009). "Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period." *European heart journal* 30(22): 2714-2721.

Serruys, P. W., P. de Jaegere, F. Kiemeneij, C. Macaya, W. Rutsch, G. Heyndrickx, H. Emanuelsson, J. Marco, V. Legrand and P. Materne (1994). "A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease." *New England Journal of Medicine* 331(8): 489-495.

Serruys, P. W., V. Farooq, B. Kalesan, T. de Vries, P. Buszman, A. Linke, T. Ischinger, V. Klauss, F. Eberli and W. Wijns (2013). "Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based sirolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) randomized, noninferiority trial." *JACC: Cardiovascular Interventions* 6(8): 777-789.

Serruys, P. W., V. Farooq, B. Kalesan, T. de Vries, P. Buszman, A. Linke, T. Ischinger, V. Klauss, F. Eberli, W. Wijns, M. C. Morice, C. Di Mario, R. Corti, D. Antoni, H. Y. Sohn, P. Eerdmans, T. Rademaker-Havinga, G. A. van Es, B. Meier, P. Juni and S. Windecker (2013). "Improved safety and

reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) randomized, noninferiority trial." *JACC Cardiovasc Interv* 6(8): 777-789.

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

Sigwart, U., J. Puel, V. Mirkovitch, F. Joffre and L. Kappenberg (1987). "Intravascular stents to prevent occlusion and re-stenosis after transluminal angioplasty." *New England Journal of Medicine* 316(12): 701-706.

Sigwart, U., P. Urban, S. Golf, U. Kaufmann, C. Imbert, A. Fischer and L. Kappenberg (1988). "Emergency stenting for acute occlusion after coronary balloon angioplasty." *Circulation* 78(5): 1121-1127.

Silber, S., A. Colombo, A. P. Banning, K. Hauptmann, J. Drzewiecki, E. Grube, D. Dudek and D. S. Baim (2009). "Final 5-Year Results of the TAXUS II Trial A Randomized Study to Assess the Effectiveness of Slow-and Moderate-Release Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stents for De Novo Coronary Artery Lesions." *Circulation* 120(15): 1498-1504.

Smits, P. C., S. Hofma, M. Togni, N. Vazquez, M. Valdes, V. Voudris, T. Slagboom, J. J. Goy, A. Vuillomenet, A. Serra, R. T. Nouche, P. den Heijer and M. van der Ent (2013). "Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent (COMPARE II): a randomised, controlled, non-inferiority trial." *Lancet* 381(9867): 651-660.

Sousa, J. E., M. A. Costa, A. Abizaid, A. S. Abizaid, F. Feres, I. M. Pinto, A. C. Seixas, R. Staico, L. A. Mattos, A. G. Sousa, R. Falotico, J. Jaeger, J. J. Popma and P. W. Serruys (2001). "Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study." *Circulation* 103(2): 192-195.

Sousa, J. E., M. A. Costa, A. C. Abizaid, B. J. Rensing, A. S. Abizaid, L. F. Tanajura, K. Kozuma, G. Van Langenhove, A. G. Sousa and R. Falotico (2001). "Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up." *Circulation* 104(17): 2007-2011.

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

Stefanini, G. G. and D. R. Holmes, Jr. (2013). "Drug-eluting coronary-artery stents." *N Engl J Med* 368(3): 254-265.

Stefanini, G. G., B. Kalesan, P. W. Serruys, D. Heg, P. Buszman, A. Linke, T. Ischinger, V. Klauss, F. Eberli and W. Wijns (2011). "Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial." *The Lancet* 378(9807): 1940-1948.

Stefanini, G. G., M. Taniwaki and S. Windecker (2014). "Coronary stents: novel developments." *Heart* 100(13): 1051-1061.

Stoeckel, D., C. Bonsignore and S. Duda (2002). "A survey of stent designs." *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies* 11(4): 137-147.

Stone, G. W., J. W. Moses, S. G. Ellis, J. Schofer, K. D. Dawkins, M.-C. Morice, A. Colombo, E. Schampaert, E. Grube and A. J. Kirtane (2007). "Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents." *New England Journal of Medicine* 356(10): 998-1008.

Tada, T., R. A. Byrne, T. Schuster, R. Cuni, H. Kitabata, K. Tiroch, A. Dirninger, F. Gratzke, K. Kaspar, G. Zenker, M. Joner, A. Schomig and A. Kastrati (2013). "Early vascular healing with rapid breakdown biodegradable polymer sirolimus-eluting versus durable polymer everolimus-eluting stents assessed by optical coherence tomography." *Cardiovasc Revasc Med* 14(2):84-89

Tada, T., R. A. Byrne, I. Simunovic, L. A. King, S. Cassese, M. Joner, M. Fusaro, S. Schneider, S. Schulz, T. Ibrahim, I. Ott, S. Massberg, K. L. Laugwitz and A. Kastrati (2013). "Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients." *JACC Cardiovasc Interv* 6(12): 1267-1274.

Turco, M.A., John A. Ormiston, Jack J. Hall, Tift Mann, Louis, A. Cannon, Mark W. I. Webster, Gregory J. Mishkel, Charles D., Shaughnessy, Thomas F. McGarry, Paul L. Underwood, Keith D., Dawkins, Donald S. Baim, Washington Adventist Hospital, Takoma Park, MD, Mercy Hospital, Auckland, New Zealand, St. Vincent's Hospital, Indianapolis, IN, Wake, Heart Center, Raleigh, NC, Northern Michigan Regional Hospital, Petoskey, MI, Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand, St. Elyria Memorial Hospital, Elyria, OH, Oklahoma Heart Hospital, Oklahoma City, OK, Corporation, Natick, MA (2009) TCT 380: TAXUS ATLAS Small Vessel and TAXUS ATLAS Long Lesion trials: Long-term benefit of TAXUS Liberté versus TAXUS Express in small vessels and long lesions." *AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY*, 104(6): 141D

Turco, M. A., J. A. Ormiston, J. J. Popma, J. J. Hall, T. Mann, L. A. Cannon, M. W. Webster, G. J. Mishkel, C. D. O'Shaughnessy and T. F. McGarry (2008). "Reduced risk of restenosis in small vessels and reduced risk of myocardial infarction in long lesions with the new thin-strut TAXUS Liberté stent: 1-year results from the TAXUS ATLAS program." *JACC: Cardiovascular Interventions* 1(6): 699-709.

Turco, M. A., J. A. Ormiston, J. J. Popma, L. Mandinovic, C. D. O'Shaughnessy, T. Mann, T. F. McGarry, C.-J. Wu, C. Chan and M. W. Webster (2007). "Polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS Liberté stent in de novo lesions: the pivotal TAXUS ATLAS trial." *Journal of the American College of Cardiology* 49(16): 1676-1683.

Van Domburg, R., D. Foley, P. De Jaegere, P. De Feyter, M. Van den Brand, W. Van der Giessen, J. Hamburger and P. Serruys (1999). "Long term outcome after coronary stent implantation: a 10 year single centre experience of 1000 patients." *Heart* 82(suppl 2): II27-II34.

Weintraub, W. S. (2007). "The pathophysiology and burden of restenosis." *The American journal of cardiology* 100(5): S3-S9.

Weisz, G., M. B. Leon, D. R. Holmes, D. J. Kereiakes, J. J. Popma, P. S. Teirstein, S. A. Cohen, H. Wang, D. E. Cutlip and J. W. Moses (2009). "Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation:

results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) trial." *Journal of the American College of Cardiology* 53(17): 1488-1497.

Wilson, G. J., G. Nakazawa, R. S. Schwartz, B. Huibregtse, B. Poff, T. J. Herbst, D. S. Baim and R. Virmani (2009). "Comparison of inflammatory response after implantation of sirolimus-and paclitaxel-eluting stents in porcine coronary arteries." *Circulation* 120(2): 141-149.

Windecker, S., P. W. Serruys, S. Wandel, P. Buszman, S. Trznadel, A. Linke, K. Lenk, T. Ischinger, V. Klauss, F. Eberli, R. Corti, W. Wijns, M. C. Morice, C. di Mario, S. Davies, R. J. van Geuns, P. Eerdmans, G. A. van Es, B. Meier and P. Juni (2008). "Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial." *Lancet* 372(9644): 1163-1173.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden veröffentlicht in:

Five-year outcomes from a trial of three limus-eluting stents with different polymer coatings in patients with coronary artery disease: final results from the ISAR-TEST 4 randomised trial.

Sebastian Kufner, MD; Robert A. Byrne, MB, BCh, PhD; Marco Valeskini; Stefanie Schulz, MD; Tareq Ibrahim, MD; Petra Hoppmann, MD; Simon Schneider, MD; Karl-Ludwig Laugwitz, MD; Heribert Schunkert, MD; Adnan Kastratim MD; for the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST 4) Investigators

EuroIntervention 2016;11:1372-1379, published in Volume 11 Number 12, March 2016

8. Danksagung

Für die freundliche Bereitstellung dieser Arbeit danke ich Herrn Professor Dr. Kastrati, Leiter der ISAR Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie am Deutsches Herzzentrum München. Weiterhin danke ich Herrn Professor Dr. med. Heribert Schunkert, dem Direktor der Klinik für Herz- und Kreislaufkrankungen des Deutschen Herzzentrums München, für die Möglichkeit an seiner Klinik meine Dissertationsarbeit durchführen zu können.

Bei meinem persönlichen Betreuer, Herr Dr. med. Sebastian Kufner möchte ich mich für die intensive Betreuung während dieser Zeit und für Ihre Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit ganz besonders herzlich bedanken.

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

9. Lebenslauf

Valeskini Marco

Geburtsdatum: 29.01.1988
Geburtsort: München
Nationalität: Deutsch
Religionszugehörigkeit: römisch - katholisch
Familienstand: ledig

Letzte ausgeübte Tätigkeiten:

10/2016 – aktuell **Assistenzarzt der II MED am Zentralklinikum Augsburg**

07/2015 - 09/2016 **Assistenzarzt der Medizinischen Klinik III Klinikum Großhadern, Hämatologie/Onkologie**

Ausbildung:

04/2011 - 05/2015 **Ludwig-Maximilians Universität München**
Studium der Humanmedizin-Klinischer Abschnitt
Zweites Staatsexamen (schriftlicher Teil) 04/2014: Note 2 (88%)
Drittes Staatsexamen (mündlicher Teil) 05/2015: Note 1

04/2009 - 04/2011 **Eberhard-Karls Universität Tübingen**
Studium der Humanmedizin-Vorklinischer Abschnitt
Erstes Staatsexamen 03/2011: Note 1,5

09/2007 - 03/2009 **Ausbildung zum Rettungsassistenten/Rettungssanitäter**
Rettungsdienstschule München/Aicher Ambulanz Union
Abschlussnote: 1,3

09/1998 - 06/2007 **Gymnasium Pullach**