

Fakultät für Medizin der Technischen Universität München,  
Medizinische Klinik I, Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Deutsches  
Herzzentrum München

**Langzeitwirksamkeit und -sicherheit neuer medikamen-  
tenbeschichteter Stents mit permanenter Polymer-  
oder polymerfreier Beschichtung bei der  
interventionellen Behandlung von Patienten mit  
koronarer Herzerkrankung**

**Jonas Sorges**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Univer-  
sität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Me-  
dizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Adnan Kastrati
2. Prof. Dr. Dr. Stefan Engelhardt

Die Dissertation wurde am 23.08.2018 bei der Technischen Universität Mün-  
chen eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.07.2019 angenom-  
men.

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	2
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1. Hintergrund .....	6
1.1 Geschichte der interventionellen Kardiologie .....	6
1.2 Neue Drug-Eluting Stents .....	8
1.2.1 Aufbau eines neuen DES .....	10
1.2.2 Sirolimus-/Probuocol-freisetzender Stent ohne Polymerbeschichtung (Dual-DES).....	13
1.2.3 Zotarolimus-freisetzender Stent ( <i>Endeavor<sup>TM</sup> Resolute</i> ) mit Polymerbeschichtung (ZES).....	14
1.3 Bisherige Ergebnisse der ISAR-TEST 5 Studie .....	15
2. Zielsetzung der Arbeit.....	17
3. Material und Methodik .....	18
3.1 Studienprotokoll .....	18
3.1.1 Studiendesign.....	18
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	19
3.1.3 Verfahren vor Studieneinschluss.....	20
3.1.4 Randomisierung der Patienten .....	20
3.1.5 Stents der Studie .....	21
3.1.6 Prä-, peri- und postinterventionelle Therapie .....	21
3.2 Nachsorge .....	22
3.2.1 Laborkontrolle.....	22
3.2.2 Klinisches Monitoring.....	22
3.3 Endpunkte der Studie.....	23
3.4 Definitionen .....	24
3.5 Analyse der Statistik.....	35
4. Ergebnisse .....	37
4.1 Patienten- und Läsionscharakteristika .....	38
4.2 Klinische Ergebnisse nach fünf Jahren .....	40
4.3 Patientenorientierte Ergebnisse nach fünf Jahren .....	47
5. Diskussion .....	50
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	50
5.2 Diskussion der Methodik .....	51
5.3 Diskussion der Ergebnisse.....	52
5.4 Ausblick.....	53
6. Zusammenfassung .....	55

7. Literaturverzeichnis.....	56
8. Abbildungsverzeichnis .....	63
9. Tabellenverzeichnis .....	66
10. Danksagung.....	67

# Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
AP	Angina pectoris
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARC	Academic Research Consortium
BMS	Bare-Metal Stent
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CI	Konfidenzintervall
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase-Isoenzym vom Muscle-Brain Typ
CoCr	Kobalt-Chrom
DES	Drug-Eluting Stents
DHM	Deutsches Herzzentrum München
DM	Diabetes mellitus
Dual-DES	Sirolimus-/Probucol-freisetzender Stent ohne Polymerbeschichtung
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
HR	Hazard ratio
IAP	instabile Angina pectoris
INR	International Normalized Ratio
ISAR Stent Projekt	Individualizable Drug-Eluting Stent System to Abrogate Restenosis

ISAR-TEST	Intracoronary Stenting and Angiographic Results
ISARResearch	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen
KG	Körpergewicht
MACE	major adverse cardiac events
MI	Myokardinfarkt
mTOR	mammalian target of Rapamycin
NSTEMI	akuter Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
PVP	Polyvinylpyrrolidon
STEMI	akuter ST-Streckenhebungsinfarkt
TIA	transiente ischämische Attacke
TIMI	thrombolysis in myocardial infarction
TLR	target lesion revascularization/Revaskularisierung der Zielläsion
TVR	target vessel revascularization/Revaskularisierung des Zielgefäßes
ZES	Zotarolimus-freisetzender Stent ( <i>Endeavor<sup>TM</sup> Resolute</i> ) mit Polymerbeschichtung
βhCG	Beta-humanes Choriongonadotropin

# 1. Hintergrund

## 1.1 Geschichte der interventionellen Kardiologie

Die interventionelle Kardiologie gilt als ein noch junges Fach in der Medizin. Zwar wurde bereits 1929 der erste Kathetereingriff durch Forssman durchgeführt, jedoch keineswegs um den akuten Myokardinfarkt (MI) oder eine (in-) stabile Angina pectoris (AP) zu therapieren (Braunwald, 2003). Erst im Jahre 1977 gelang es Grüntzig mit Hilfe eines Ballonkatheters eine Koronarstenose bei einem Patienten erfolgreich zu dilatieren (S. B. King, 1998). Der Grundstein der interventionellen Kardiologie war gelegt. Die Ballondilatation (perkutane transluminale Koronarangioplastie; PTCA) von stenosierten Koronargefäßen etablierte sich als erfolgreiche Therapieoption, jedoch traten gehäuft Komplikationen während der Intervention und im Verlauf erneute Verschlüsse der bereits dilatierten Koronararterien auf (Versaci et al., 1997).

Um diesen Problemen entgegenzuwirken, schaffte es Sigwart et al. im Jahr 1987 erstmals einen koronare Gefäßstütze (Stent) mit Hilfe eines Herzkatheters erfolgreich in ein Herzkranzgefäß einzusetzen (Sigwart, Puel, Mirkovitch, Joffre, & Kappenberger, 1987). Doch dies sollte erst der Beginn einer weltweit erfolgreichen Behandlungsmethode sein. Nach der Präsentation der ersten Stents (**Abbildung 1**) konnte im Laufe der Jahre eine deutliche Risikoreduktion verschiedener Komplikationen sowie die bessere Wirksamkeit im Vergleich zur PTCA bestätigt werden (Erbel et al., 1998; Erbel, Konorza, Haude, Dagres, & Baumgart, 2002; Fischman et al., 1994; Haude et al., 2000; Patrick W. Serruys et al., 1994; Wong et al., 1995).

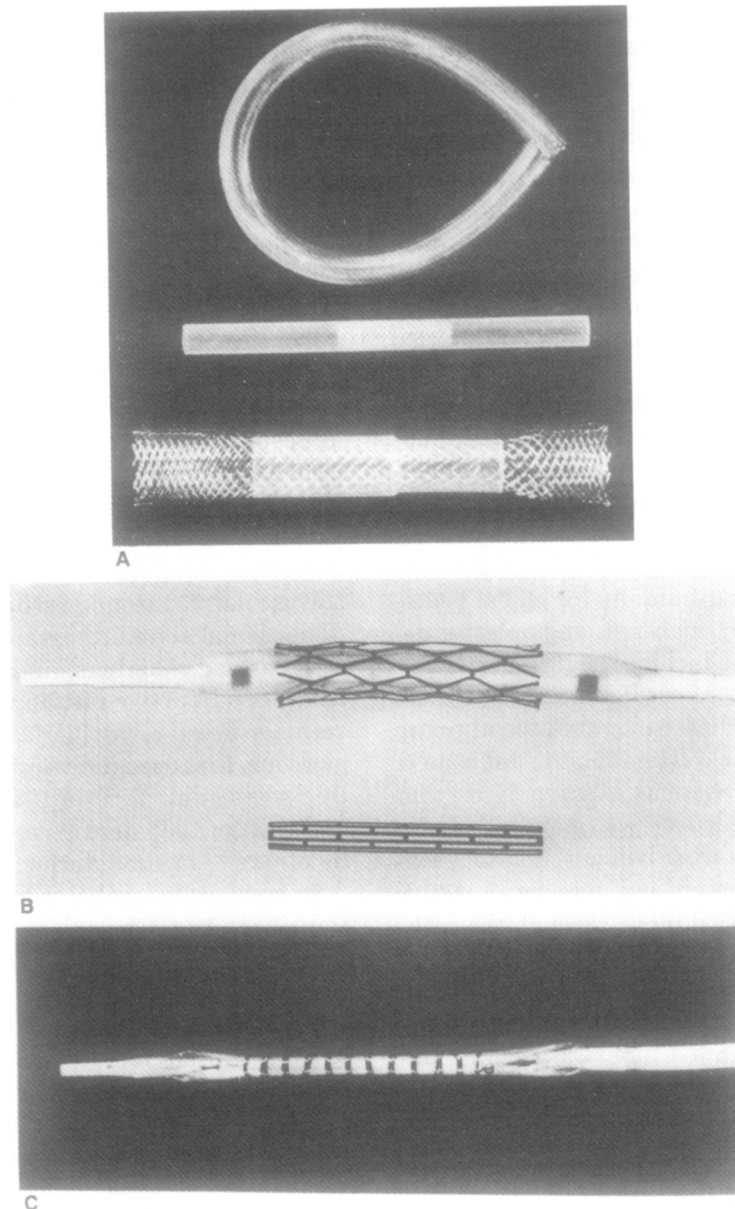


Abbildung 1: Übersicht verschiedener Stenttypen: A: Sigwart Wallstent; B: Palmaz-Schatz Stent; C: Gianturco-Roubin Flex-Stent

(Adapted from „A View of Vascular Stents“ by R. A. Schatz, 1989, *Circulation Vol 79, No 2, S. 446*. Figure 1, Copyright 1989 by American Heart Association) (Schatz, 1989)

Leider musste man schon bald feststellen, dass auch der Stent ähnliche Risiken barg. Hierbei spielte vor allem die Restenoserate der vorerst eingesetzten Bare-Metal Stents (BMS) eine entscheidende Rolle. Die Restenose in einem intervenierten Zielgefäß wird dabei durch mehrere Faktoren begünstigt: zum Einen durch den Stent, die Größe der Läsion und die Intervention selbst, zum anderen aber auch durch die entstehende Hyperplasie der Gefäßintima (Bauters et al., 1998; Elezi et al., 1998; Kastrati et al., 2001; Kastrati et al., 1997).

Mit der Entwicklung antiproliferativ- und antiinflammatorisch wirksamer Medikamente, wie beispielsweise Paclitaxel oder Sirolimus, wurde der nächste Grundstein für ein neues Stentdesign gelegt (Heldman et al., 2001; Suzuki et al., 2001). Um der frühen Intimahyperplasie entgegenzuwirken, wurden diese Medikamente auf einen Stent aufgetragen, der frühe Drug-Eluting Stent war geboren. Schon 2003 erkannte die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) den ersten Drug-Eluting Stent (DES) (*Cypher*<sup>TM</sup>, Cordis Corporation, USA) an und im Jahre 2004 folgte bereits der zweite DES (*TAXUS*<sup>TM</sup>, Boston Scientific, USA) (Venkatraman & Boey, 2007). Die ersten Ergebnisse klinischer Studien begeisterten die Fachwelt (Grube et al., 2003; Morice et al., 2002; Sousa et al., 2001). Allerdings musste einige Jahre später ein weiteres Mal zurückgerudert werden. Zwar verbesserte sich im Vergleich zum BMS die Prognose für eine frühe Restenose enorm, jedoch stieg das Risiko eines späten Stentverschlusses an (Camenzind, Steg, & Wijns, 2007; McFadden et al., 2004; Stone et al., 2007). Wieder einmal benötigte die Welt einen neuen Lösungsansatz.

Da diese Arbeit sich mit dem Vergleich neuer DES befasst, wird in den folgenden Abschnitten genauer darauf eingegangen.

## 1.2 Neue Drug-Eluting Stents

Es gibt, wie bereits in **Abschnitt 1.1** angesprochen, verschiedene Stenttypen, begonnen mit dem BMS, gefolgt von verschiedenen DES bis hin zum bioresorbierbaren Stent (**Abbildung 2**).



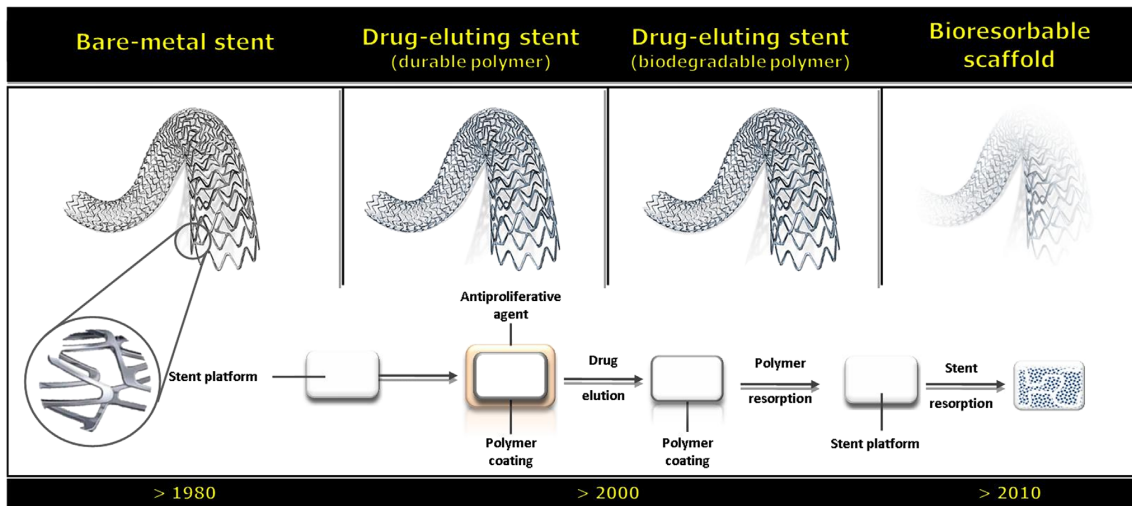


Abbildung 2: Stententwicklung seit 1980

(Adapted from „Novel drug-eluting stents for coronary revascularization” by B. D. Gogas et al., 2014, *Trends in Cardiovascular Medicine* 24, S. 306. Figure 1, Copyright 2014 by Elsevier Inc.) (Gogas, McDaniel, Samady, & King, 2014)

Neue medikamentenbeschichtete DES werden regelmäßig international vorgestellt. Einen Überblick über derzeit verwendete DES zeigt **Abbildung 3**. Das Ziel aller dieser Stents ist es, die Bioverfügbarkeit zu verbessern und somit die Komplikationsrate von Restenosen und später Stentthrombosen zu senken. Gleichzeitig soll jedoch die Sicherheit der frühen DES gewährleistet werden. Vor allem die Langzeitprognose spielt hier eine entscheidende Rolle.

	Taxus	Cypher	BioMatrix Nobori	Endeavor	Yukon PC	Xience Promus	Resolute	Synergy	Orsiro	DESyne	Combo	Mistent	Ultimaster
Material der Plattform	RS	RS	RS	CoCr	RS	CoCr PtCr	CoCr	PtCr	CoCr	CoCr	RS	CoCr	CoCr
Stentstreben-Dicke (µm)	132	140	120	91	87	81	91	74	60	81	100	64	80
Polymer	Dauerhaft	Dauerhaft	Biodegradierbar	Dauerhaft	Biodegradierbar	Dauerhaft	Dauerhaft	Biodegradierbar	Biodegradierbar	Biodegradierbar	Biodegradierbar	Biodegradierbar	Biodegradierbar
Polymer-Material	SIBS	PEVA/PBMA	PDLLA	MPC/LMA/HPMA/3-MPMA	PDLLA	PBMA/PHMA/PVP/PVA	PBMA/PHMA/PVP/PVA	PLGA	PLLA	PLLA	PDLLA/PLGA	PLGA	PDLLA-PCL
Beschichtung	Zirkumferenziell	Zirkumferenziell	Abluminal	Zirkumferenziell	Zirkumferenziell	Zirkumferenziell	Zirkumferenziell II	Abluminal	Zirkumferenziell	Zirkumferenziell	Abluminal	Zirkumferenziell	Abluminal
Polymer-Dicke (µm)	22	13	10	6	5	8	6	4	7	<3	5	10	15
Zusätzliche Beschichtung	-	-	-	-	-	-	-	-	Silicon-Carbon	-	Anti-CD34 Antikörper	-	-
Antiproliferative Substanz	Pacitaxel	Sirolimus	Biolimus	Zotarolimus	Sirolimus	Everolimus	Zotarolimus	Everolimus	Sirolimus	Novolimus	Sirolimus	Sirolimus	Sirolimus

Abbildung 3: Stentübersicht

(Adapted from „Status der koronaren Stententwicklung” by T. Pilgrim and S. Windecker, 2014, *Der Kardiologe* 2014, 2, S. 170. Abb. 1, Copyright 2014 by Springer-Verlag Berlin Heidelberg) (Pilgrim & Windecker, 2014)

### 1.2.1 Aufbau eines neuen DES

Die Grundlage für einen DES ist die Stentplattform. Diese besteht in der Regel aus rostfreiem Stahl oder verschiedenen Legierungen wie z.B. Kobalt-Chrom (CoCr). Präferiert werden derzeit Legierungen, da sie im Vergleich zu rostfreiem Stahl eine gute Radiärkraft trotz dünner Stentstrebendicke aufweisen (Pilgrim & Windecker, 2014).

Auf diese Stentbasis wird ein Medikament aufgetragen. Dies ist vorwiegend ein antiproliferativ und antiinflammatorisch wirkendes Medikamente der mTOR-Inhibitor Gruppe (Sirolimus, Zotarolimus, Everolimus, Biolimus) oder alternativ ein Taxan (Paclitaxel).

1975 wurde erstmals über den mTOR-Inhibitor Rapamycin (**Abbildung 4**) als antibiotische Substanz berichtet (Rapamycin wird als Synonym für Sirolimus verwendet.) (Sehgal, Baker, & Vézina, 1975). mTOR steht hierbei für *mammalian target of Rapamycin* und ist eine Serin-/Threonin-Kinase, die in der Angiogenese, Zellproliferation und im Zellzyklus eine entscheidende Rolle für den Übergang der G1-Phase in die S-Phase spielt (Freissmuth, Offermanns, & Böhm, 2012). Die Inhibitoren binden hierzu an FK506-binding protein-12 (FKBP-12) und blockieren somit mTOR. Durch die Inhibition von mTOR greift man in eine komplexe Signalkaskade ein, welche vor allem die Interleukin-2-Freisetzung hemmt und somit eine Lymphozytenproliferation unterdrückt (Trevor, Katzung, & Masters, 2009).

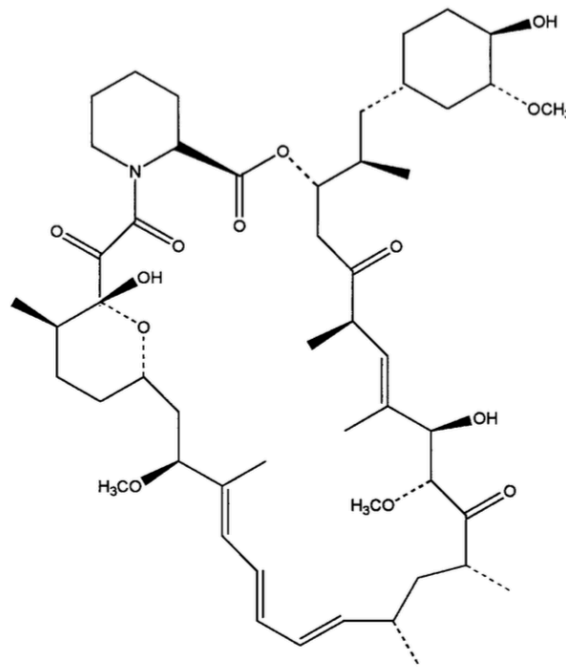


Abbildung 4: Strukturformel von Sirolimus/Rapamycin

(Adapted from „Solubilization of rapamycin“ by P. Simamora et al., 2001, *International Journal of Pharmaceutics* 213 (2001), S. 25–29, Fig. 1, Copyright 2001 by Elsevier Science B.V.) (Simamora, Alvarez, & Yalkowsky, 2001)

Im Gegensatz dazu steht Paclitaxel, ein Taxan. Taxane sind Spindelgifte, die den Zellzyklus in der Metaphase stoppen, in dem sie  $\beta$ -Tubulin binden und somit die Depolymerisation verhindern (Freissmuth et al., 2012; Trevor et al., 2009). Sie hemmen also ebenfalls die Zellproliferation.

Um eine effektive Freisetzungskinetik der Medikamente zu generieren, setzt man zudem eine Polymerbeschichtung ein. Polymere sind Makromoleküle, die aus vielen kleinen Monomeren repetitiv zusammengesetzt werden (Ehrenstein, 1978). Diese synthetisch hergestellten Polymere bestehen meist aus Monomeren wie Estern, Orthoestern, Polyphosphazene, Säureanhydride oder Urethane (Commandeur, VAN BEUSEKOM, & VAN DER GIESSEN, 2006). Die Freisetzung des Medikaments wird hierbei entweder durch Diffusion durch Poren im Polymer, Quellung mit nachfolgender Diffusion, Erosion oder Zerfall des Polymers herbeigeführt (Commandeur et al., 2006).

Nachdem das Medikament seine Wirkung entfaltet hat und abgegeben wurde, bleibt jedoch ein permanentes Polymer weiterhin auf der Stentoberfläche vorhanden. Dieses hat dauerhaft direkten Kontakt zur Gefäßwand (Kastrati, 2008). Hierdurch entsteht eine Hypersensitivitätsreaktion gegen das Polymer, was zur

Hyperproliferation der Intima führt (Lüscher et al., 2007). Eine Neointima entsteht, welche das Gefäßlumen immer weiter einengt. Da die Hypersensibilitätsreaktion jedoch Jahre dauert, kommt es erst zu späten Stentverschlüssen (**Abbildung 5**) (Nebeker et al., 2006; Niccoli, Montone, Ferrante, & Crea, 2010). Eine der ersten Fallvorstellung einer solchen Hypersensitivitätsreaktion beim Menschen wurde 2004 durch Virmani et al. vorgestellt (Virmani et al., 2004). Zuvor wurde bereits in Tierversuchen nachgewiesen, dass sowohl biologisch abbaubare als auch nicht biologisch abbaubare Polymere zu solchen Reaktionen neigen (Nebeker et al., 2006; van der Giessen et al., 1996). Neue Polymere müssen somit eine bessere Bioverträglichkeit erlangen, um dadurch die Überempfindlichkeitsreaktion zu minimieren (Sousa et al., 2001; Virmani et al., 2004).

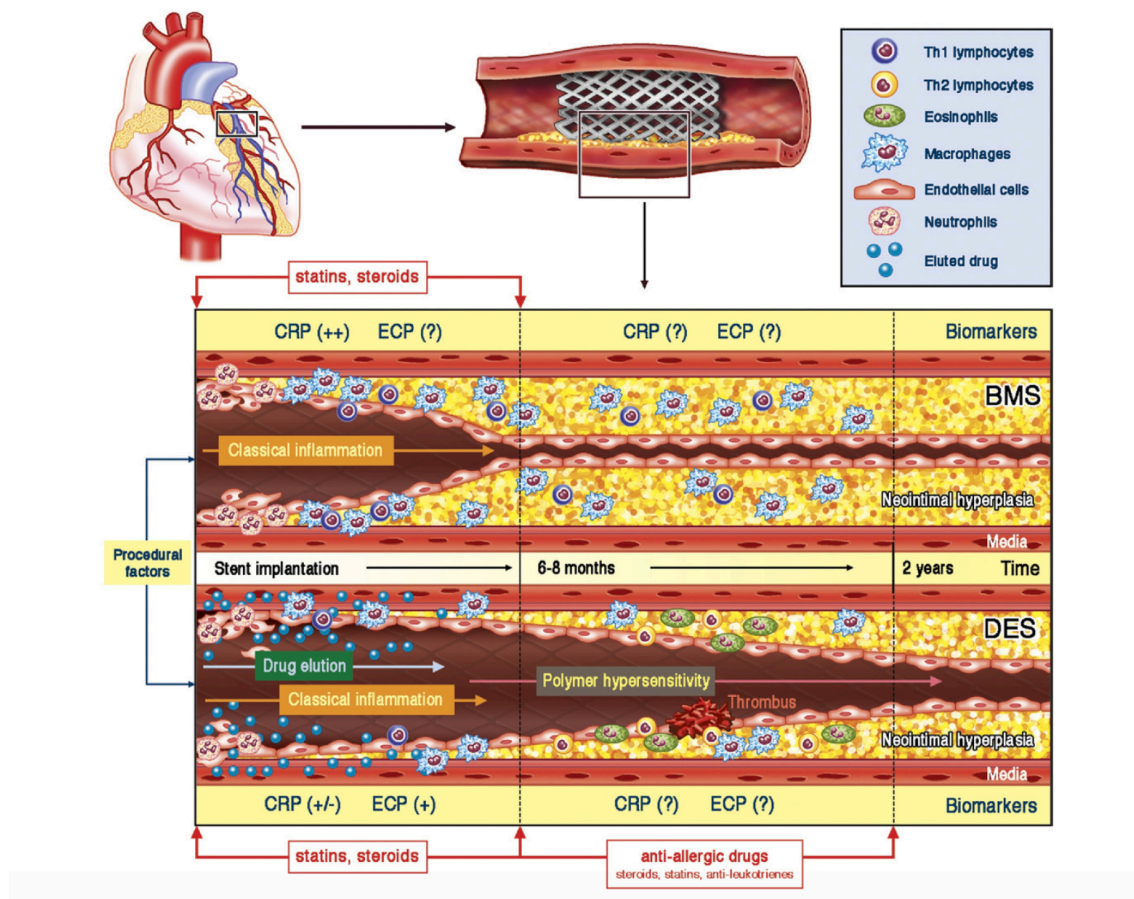


Abbildung 5: Vergleich der Restenosen zwischen BMS und DES im Verlauf der Zeit

(Adapted from „The Evolving Role of Inflammatory Biomarkers in Risk Assessment After Stent Implantation” by G. Niccoli et al., 2010, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 56, No. 22, S. 1783-1793, Fig. 2, Copyright 2010 by the American College of Cardiology Foundation) (Niccoli et al., 2010)

### 1.2.2 Sirolimus-/Probucol-freisetzender Stent ohne Polymerbeschichtung (Dual-DES)

Ein möglicher Lösungsansatz für die angesprochene Hypersensitivitätsreaktion stellt der vom Münchener *ISAR Stent Projekt (Individualizable Drug-Eluting Stent System to Abrogate Restenosis)* produzierte polymerfreie Stent dar. Diesem entfällt dank seiner mikroporösen metallischen Stentplattform (Yukon, Translumina, Hechingen, Deutschland) die Polymerbeschichtung. Die Plattform selbst bestimmt hier die Freisetzungskinetik der eingesetzten Medikamente (Sirolimus, Probucol). Sie besteht aus einem 316L Edelstahl-Rückgrat, welches dank Sandbestrahlung eine mikroporöse Struktur erlangt (**Abbildung 6**) (Wessely et al., 2005).

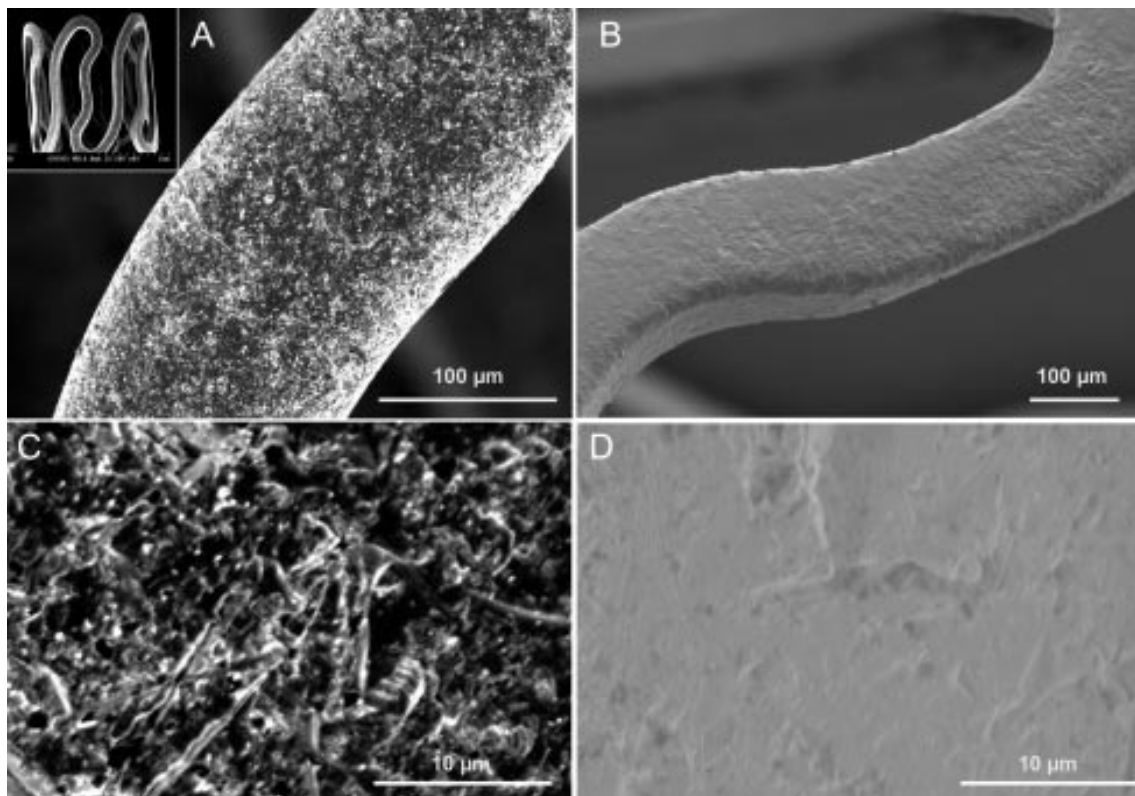


Abbildung 6: Aufbau des Yukon Stentgerüsts (ISAR Stent Projekt, Dual-DES) A: 400-fache Vergrößerung des noch unbeschichteten Yukon-Stentgerüsts B: Yukon-Stent in 200-facher Vergrößerung nach Medikamentenbeschichtung C: unbeschichteter Yukon-Stent in 1000-facher Vergrößerung D: medikamentenbeschichteter Yukon-Stent in 1000-facher Vergrößerung (Adapted from „Inhibition of Neointima Formation by a Novel Drug-Eluting Stent System That Allows for Dose-Adjustable, Multiple, and On-Site Stent Coating” by R. Wessely et al., 2005, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, Vol. 25, S. 748-753., Fig. 2, Copyright 2005 by American Heart Association, Inc.) (Wessely et al., 2005)

Die Wirksamkeit der mikroporösen Stents hinsichtlich der Medikamentenfreisetzung konnte bereits in mehreren Studien mit Rapamycin-beschichteten Stents

bestätigt werden (Byrne, Mehilli, et al., 2009; L. King et al., 2012; Massberg et al., 2011; Steigerwald et al., 2009; Wessely et al., 2005). Im Vergleich zum mikroporösen nicht beschichteten BMS sank die Restenoserate des Dual-DES ebenfalls deutlich (Hausleiter et al., 2005). Außerdem konnte gezeigt werden, dass die raue, mikroporöse Stentplattform die Rate später Gefäßverengungen nicht erhöht (Dibra et al., 2005).

Die für die Beschichtung verwendeten Medikamente des polymerfreien Stents sind Sirolimus (Rapamycin) und Probucol. Die Wirkung und der Einsatz von Sirolimus in DES wurde bereits in **Abschnitt 1.2.1** dargestellt. Das zusätzlich eingesetzte Probucol ist ein ursprünglich als Lipidsenker entwickeltes Medikament, welches zudem einen positiven Effekt auf arteriosklerotische Gefäßveränderungen hat (Tagawa et al., 2004; Yamashita & Matsuzawa, 2009). Zudem konnte in eine Metanalyse gezeigt werden, dass Probucol das Risiko einer Restenose bis zu 50% reduzieren kann (Liu et al., 2015). Man nimmt an, dass dieser Effekt des Probucols auf der Hemmung des von Makrophagen sekretierte Interleukin-1 beruht. (Ku, Doherty, Schmidt, Jackson, & Dinerstein, 1990) Die genutzten Medikamente (Sirolimus, Probucol, Verhältnis 1:1 – 0.7%:0.7%) werden zusätzlich mit biokompatiblen Schellack-Harz (0.07%) überzogen (Steigerwald et al., 2009). Erfolge dieser Kombination sind beispielsweise schon im ISAR-TEST 2 zu sehen (Byrne, Mehilli, et al., 2009).

### 1.2.3 Zotarolimus-freisetzender Stent (*Endeavor<sup>TM</sup> Resolute*) mit Polymerbeschichtung (ZES)

Im Gegensatz zum komplett polymerfreien Dual-DES stellt ZES der Firma Medtronic (Santa Rosa, USA) einen neuen DES dar, der weiterhin auf ein Polymer setzt. Der ZES ist bereits die weiterentwickelte Generation des Endeavor Stents. Hier bildet weiterhin eine CoCr-Legierung das Stentgerüst (siehe **Abschnitt 1.2.1** und **Abbildung 3**), die mit Zotarolimus beschichtet wird. Der Unterschied zur ersten Generation befindet sich im benutzten Polymer. Das neue Polymer zeigt eine gute Bioverträglichkeit und heißt aus diesem Grund *Bio-Linx<sup>TM</sup>* (Hezi-Yamit et al., 2009). Aufgebaut ist dieses aus mehreren verschiedenen Polymerschichten (Bridges & Cutlip, 2009; Udipi et al., 2007):

1. ein C19-Polymer, das hydrophil ist

2. ein Polyvinylpyrrolidon (PVP), das wasserlöslich ist
3. ein C10-Polymer, das hydrophobe Eigenschaften besitzt

All diese Komponenten bewirken eine spezifische Medikamentenfreisetzungskinetik von Zotarolimus (**Abbildung 7**) (Udipi et al., 2008). Hierbei spielen das C19-Polymer für die schnelle Medikamentenfreisetzung, das C10-Polymer für die späte Medikamentenfreisetzung und das PVP sowohl für die unverzügliche, als auch für die verzögerte Zotarolimus-Freisetzung eine Rolle (Bridges & Cutlip, 2009; Udipi et al., 2007). Auch in klinischen Studien konnte sich der ZES bereits etablieren und im Vergleich mit dem Everolimus-freisetzenden Stent *Xience™ V* eine Nicht-Unterlegenheit nachgewiesen werden (Iqbal et al., 2015; Patrick W Serruys et al., 2010).

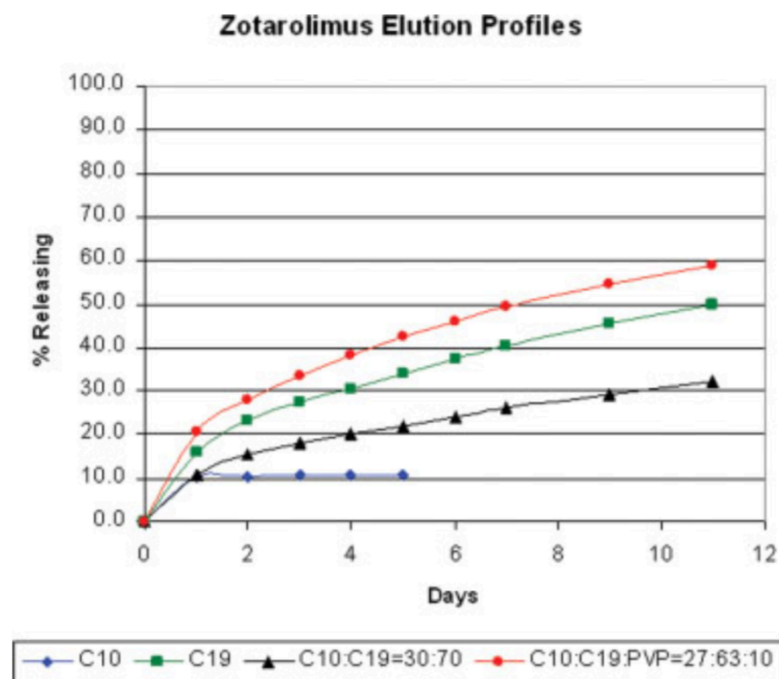


Abbildung 7: Freisetzungsprofil von Zotarolimus aus C10, C19, sowie C10:C19 (Verhältnis 30:70) und C10:C19:PVP (Verhältnis 27:63:10) Polymeren in den ersten 11 Tagen (Adapted from „Development of a novel biocompatible polymer system for extended drug release in a next-generation drug-eluting stent“ by K. Udipi et al., 2008, Journal of Biomedical Materials Research Part A, Vol. 85A, Issue 4, S. 1064-1070, Fig. 7, Copyright 2007 by Wiley Periodicals, Inc.) (Udipi et al., 2008)

### 1.3 Bisherige Ergebnisse der ISAR-TEST 5 Studie

Die Ein- und Zwei-Jahres Ergebnisse der ISAR-TEST 5 Studie (*Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucol-*

*Eluting Versus Zotarolimus-Eluting Stents Trial*) sind bereits in 2011 und 2012 international veröffentlicht worden (L. King et al., 2012; Massberg et al., 2011). Diese zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich des primären Endpunkts (kardialer Tod, Revaskularisierung der Zielläsion oder MI in Bezug zum Zielgefäß) (**Abbildung 8**) nach einem (Massberg et al., 2011) sowie nach zwei Jahren (L. King et al., 2012). Es konnte zudem signifikant belegt werden, dass der neue polymerfreie Dual-DES dem bereits etabliertem ZES nicht unterlegen ist (Massberg et al., 2011). Auch die Restenoserate zeigte keine signifikanten Unterschiede über 12 bzw. 48 Monate (L. King et al., 2012; Massberg et al., 2011).

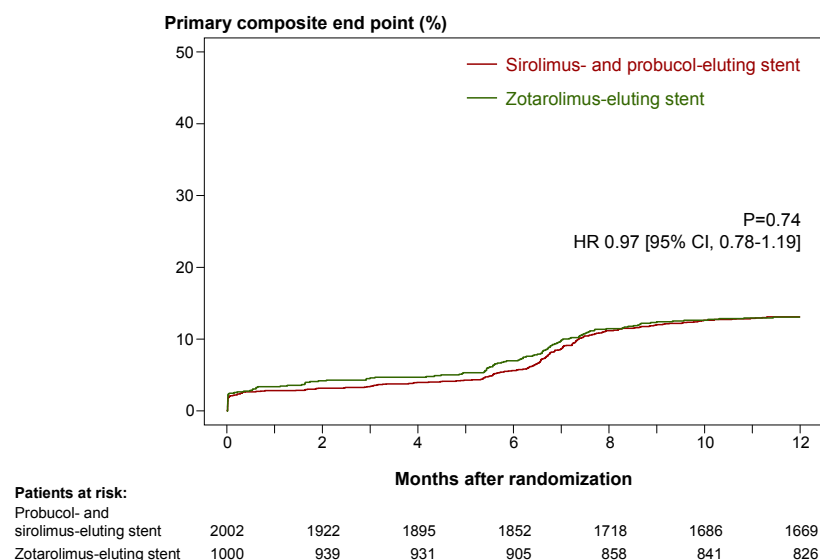


Abbildung 8: Primärer Endpunkt (kardialer Tod, Revaskularisierung der Zielläsion oder Myokardinfarkt in Bezug zum Zielgefäß) der ISAR-TEST 5 Studie hinsichtlich 12 Monate

(Adapted from „Polymer-Free Sirolimus- and Probuco-Eluting Versus New Generation Zotarolimus-Eluting Stents in Coronary Artery Disease : The Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probuco-Eluting Versus Zotarolimus-Eluting Stents (ISAR-TEST 5) Trial ” by S. Massberg et al., 2011, *Circulation*, Vol. 124, S. 624-632, Fig. 2 A, Copyright 2011 by American Heart Association) (Massberg et al., 2011)



## 2. Zielsetzung der Arbeit

Ziel der prospektiv, randomisierten ISAR-TEST 5 Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit des polymerfreien Dual-DES mit der des etablierten, polymerbasierenden ZES bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung über fünf Jahre zu vergleichen.

## 3. Material und Methodik

Da das klinische 5 Jahres Follow-Up der ISAR-TEST 5 Studie auf den bereits veröffentlichten Ergebnissen der ISAR-TEST 5 Studienreihe aufbaut, orientiert sich der Abschnitt 3. „Material und Methodik“ (sowie dessen Unterpunkte) an den bereits vorhandenen Studienprotokollen der ISAR-TEST 5 Studienreihe sowie den bereits bisher veröffentlichten Ergebnissen und ist nach diesen modifiziert (Jochheim, 2013; L. King et al., 2012; Sebastian Kufner et al., 2016; Massberg et al., 2011).

### 3.1 Studienprotokoll

Der Einschluss von Patienten in die ISAR-TEST 5 Studie erfolgte von Februar 2008 bis August 2009. Zugelassen wurden erwachsene Patienten (>18 Jahre) mit ischämiebedingten Symptomen (induzierbar oder spontan auftretend) oder Anzeichen für einen MI bei Vorhandensein einer Koronarstenose >50% (de-novo-Stenose eines nativen Herzkranzgefäßes). Die Voraussetzung für eine Zulassung basierte auf der unterzeichneten Einverständniserklärung des Patienten in schriftlicher Form. Die Ethikkommissionen der involvierten Studienzentren (Deutsches Herzzentrum München [DHM] und 1. Medizinische Klinik des Klinikums rechts der Isar, München) kontrollierten vorab die Studie und gestatteten diese. In die Erhebung der Studiendaten sowie die Verlaufsüberwachung wurde das ISARResearch Center (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen) des DHM unter der Leitung von Prof. Dr. med. A. Kastrati GCP-konform (*Good Clinical Practice*) mit einbezogen.

#### 3.1.1 Studiendesign

Bei der ISAR-TEST 5 Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte Studie, die die Nicht-Unterlegenheit des Dual-DES verglichen mit dem ZES nach 12 Monaten aufzeigen soll. Darauf aufbauend wird ein klinisches Langzeit-Follow-Up nach 24 und 60 Monaten durchgeführt.

### 3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien beinhalten:

1. erwachsene Patienten (>18 Jahre) mit Ischämie bedingten Symptomen (induzierbar oder spontan auftretend) oder Anzeichen für einen MI, bei Vorhandensein einer Koronarstenose >50% (de-novo-Stenose eines nativen Herzkranzgefäßes)
2. unterzeichnete Einverständniserklärung zur Studienteilnahme des Patienten bzw. des gesetzlichen festgelegten Betreuers in schriftlicher Form
3. negativer Schwangerschaftstest bei Frauen in gebärfähigem Alter

Die Ausschlusskriterien beinhalten:

1. Zielläsion befindet sich im linken Koronarhauptstamm
2. Zielläsion befindet sich in einem Bypass
3. Auftreten einer In-Stent Restenose
4. Auftreten eines kardiogenen Schocks
5. Auftreten bösartiger Erkrankungen oder sonstiger schwerwiegender Komorbiditäten (wie beispielsweise schwere Nieren-, Pankreas- oder Lebererkrankungen), die zu einer Lebenserwartung <12 Monaten oder mit einer zu erwartenden Non-Compliance des Studienprotokolls einhergehen
6. Bereits festgestellte Allergien gegen Studienmedikamente (dazu gehören: Sirolimus, Clopidogrel, Zotarolimus, Probucol, Kobalt-Chrom oder Edelstahl)
7. Unfähigkeit, Clopidogrel für ein halbes Jahr (6 Monate) einzunehmen
8. Schwangere Frauen (derzeitig schwanger oder mit Verdacht auf oder im Verlauf geplanter Schwangerschaft) bzw. aktuell positiver  $\beta$ hCG-Test (Beta-Humanes Choriongonadotropin)
9. Bereits zuvor in der Studie eingeschlossen gewesen
10. Unfähigkeit, das komplette Studienprotokoll einzuhalten

### 3.1.3 Verfahren vor Studieneinschluss

Konnten die Einschlusskriterien der Studie eingehalten und keine, der aufgeführten Ausschlusskriterium erfüllt werden, galten diese Patienten als potentielle Studienteilnehmer. Vor jeder studienspezifischen Behandlung wurden die Studienteilnehmer bzw. deren gesetzlich zugeteilter Betreuer durch einen Principal Investigator der Studie oder ggf. seinen Vertreter über den Benefit, die möglichen Risiken und den genauen Studienverlauf aufgeklärt und dies schriftlich in Form einer Einverständniserklärung festgehalten.

Nicht nötig vor Studieneinschluss war es, eine PTCA durchzuführen oder angiographisches Vorwissen über die anatomische Koronarstruktur des Patienten zu erhalten.

Zu den erforderlichen klinischen Untersuchungen vor Randomisierung gehörten eine ausführliche Anamnese, das Schreiben eines 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG), eine körperliche Untersuchung (mit einbezogen das Messen von Blutdruck, Puls, Körpergewicht und -größe), sowie die Abnahme eines Labors (beinhaltend: Blutbild, Hämatokrit, Hämoglobin, Anzahl von Leukozyten und Thrombozyten, Serumkreatinin, International Normalized Ratio (INR), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Troponin T, Kreatinkinase (CK) und Kreatinkinase-Isoenzym vom Muscle-Brain Typ (CK-MB).

Zudem wurde eine orale Gabe von 600mg Clopidogrel als Loading-Dose präinterventionell verabreicht (mindestens 2h vor Intervention). Die weiteren Gaben von „Nicht-Studien“-Medikamenten (z.B. Betablocker, Kalziumantagonisten, etc.) oblag der Entscheidung des Arztes. Außerdem wurden eine Herzkatheteruntersuchung sowie eine Angiographie des linken Ventrikels aus diagnostischen Zwecken nach den etablierten Standards veranlasst.

### 3.1.4 Randomisierung der Patienten

Da es sich bei der Intervention eines Koronargefäßes oft um ein akutes Geschehen handelt, wurden die Patienten sofort nach Indikationsstellung randomisiert. Hierzu wurden in allen teilnehmenden Zentren Briefe gezogen, welche die Behandlungsart und eine, durch den Computer erstellte Randomisierungsnummer beinhalteten. Insgesamt wurden alle Patienten im Verhältnis von 2:1 zur

Dual-DES Gruppe oder zur ZES Gruppe zugeteilt. Die Randomisierung aller Patienten, die den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, erfolgte in Reihenfolge des Qualifikationszeitpunktes. Die Randomisierung eines Patienten galt als Startpunkt der Studienteilnahme, ab welchem der Patient offiziell als Studienteilnehmer feststand und somit Teil der intention-to-treat Analyse wurde.

### 3.1.5 Stents der Studie

Es war erlaubt, den Stent der zugeordneten Gruppe (Dual-DES oder ZES) in mehr als einer Läsion oder mehrfach in einer Läsion zu platzieren, wenn dies aus medizinischer Sicht notwendig war (z.B. bei multiplen Läsionen, langstreckigen Läsionen).

Die eingesetzten Stents (Dual-DES oder ZES) wurden bereits ausführlich in **Abschnitt 1.2.2** und **Abschnitt 1.2.3** beschrieben.

### 3.1.6 Prä-, peri- und postinterventionelle Therapie

Direkt nach der Randomisierung, also noch kurz vor der Intervention wurden dem Studienteilnehmer 500mg Acetylsalicylsäure intravenös verabreicht. Diese Maßnahme konnte unterbleiben, wenn der Teilnehmer bereits in den letzten vergangenen 12 Stunden ein ausreichend dosierte Acetylsalicylsäure-Medikation zu sich genommen hatte. Heparin wurde zudem entweder intravenös oder intraarteriell appliziert (140 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht [KG], minus die bereits zuvor erhaltene Menge, wenn dies der Fall war). Alternativ zu Heparin kam Bivalirudin (0.75mg pro kg KG per Bolus präinterventionell, darauffolgend 1.75mg pro Kilogramm KG pro Stunde per Infusion periinterventionell) als Medikament in Frage. Eine Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitor-Gabe konnte durchgeführt werden, wenn der Arzt es für angemessen hielt.

Postinterventionell wurden pro Tag 200mg Acetylsalicylsäure sowie 150mg Clopidogrel für insgesamt drei Tage verschrieben. Ab dem vierten Tag an erfolgte für nicht weniger als ein halbes Jahr (6 Monate) eine Gabe von 75mg Clopidogrel pro Tag. Medikamente, die der Patient zusätzlich benötigt (Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE-)Hemmer, Betablocker, Calciumantagonisten,

Statine, usw.) wurden, wenn therapeutisch von Nöten, zur Studienmedikation hinzugefügt.

## 3.2 Nachsorge

### 3.2.1 Laborkontrolle

Am ersten Tag nach der Randomisierung wurden den Studienteilnehmern acht stündlich, ab dem darauffolgenden Tag je einmalig Blut abgenommen und folgende Laborwerte kontrolliert:

Herzenzyme (Troponin T, CK, CK-MB), Blutbild (Hämatokrit, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten)

Des Weiteren wurde täglich ein EKG angefertigt.

Alle Daten wurden dokumentiert und als Fallberichte gespeichert.

### 3.2.2 Klinisches Monitoring

Die Hauptaufgabe des 5-Jahres-Follow-Up lag im klinischen Monitoring der 3002 ursprünglich eingeschlossenen Patienten. Das klinische Monitoring belief sich auf insgesamt 60 Monate ab dem Zeitpunkt der Randomisierung. Zwischenevaluationen waren zu mehreren Zeitpunkten vorgesehen. Begonnen mit dem Klinikaufenthalt nach der Intervention (siehe **Abschnitt 3.2.1**), gefolgt von einem telefonischen oder klinischen Follow-Up nach einem Monat, einer erneuten Hospitalisation und Durchführung einer Kontroll-PTCA nach 6-8 Monaten, und schließlich einer erneuten Evaluation per Telefongespräch oder Klinikvorstellung nach 12, 24 und 60 Monaten, konnten die Studienteilnehmer dauerhaft in Bezug auf die Komplikationen Tod, erneuter MI und Revaskularisierung der Zielläsion (erneute PTCA oder Bypass-OP) kontrolliert werden (**Abbildung 9**).

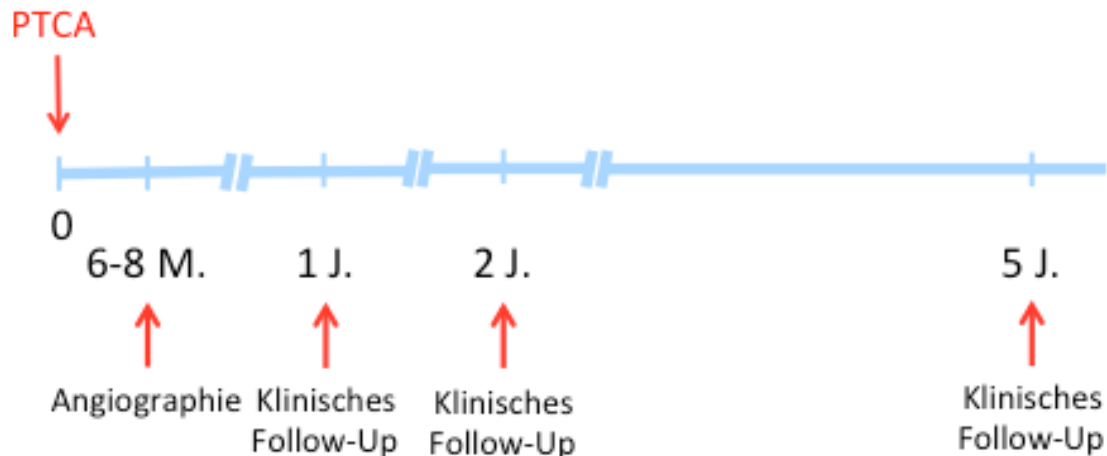


Abbildung 9: Klinisches Monitoring im Verlauf

Konnte kein Kontakt mit dem Patient über eine längere Zeit hergestellt werden, so wurde der hinterlegte, über die Studie informierte Hausarzt kontaktiert. Traten Komplikationen auf, so wurden diese notiert und elektronisch gesichert. Des Weiteren wurden bei einer kardiologischen- oder im Zusammenhang stehenden ambulanten/stationären Therapie die Befunde des behandelnden Arztes angefordert, überprüft und dokumentiert. Es gab hinzukommend die Möglichkeit den Studienteilnehmern per Post einen Fragebogen zuzuschicken, welcher ausgefüllt zurückgeschickt werden konnte. Die vom Patienten eingetragenen Daten wurden hierzu wiederum elektronisch in eine Datenbank übertragen, gesichert und externe Befunde angefordert.

Alle bis zum Endzeitpunkt der Studie vorliegenden Angiographien von Studienpatienten werden einer Analyse unterzogen und ohne Kenntnis über die Studiengruppe des Patienten ausgewertet. Hierzu wurde der „In-Stent“-Bereich, sowie der „In-Segment“-Bereich (5mm proximal/distal vom Stentbereich) beurteilt.

### 3.3 Endpunkte der Studie

Alle primären und sekundären Endpunkte wurden gemäß der Definition des *Academic Research Consortium* (ARC) angepasst.(Cutlip et al., 2007)

Folgende primären Endpunkte wurden als gemeinsamer gerätorientierter, primärer Endpunkt für den Zeitraum nach 60 Monaten zusammengefasst und definiert:

1. Kardialer Tod
2. MI in Bezug zum Zielgefäß
3. Revaskularisierung der Zielläsion (TLR)

Die patientenorientierten, sekundären Endpunkte nach 60 Monaten lauteten wie folgt:

1. Tod jeglicher Ursache
2. Jeglicher MI
3. Jegliche Revaskularisierung
4. Revaskularisierung des Zielgefäßes (TVR)
5. Inzidenz möglicher/wahrscheinlicher/gesicherter Stentthrombosen (nach der Definition des ARC (Cutlip et al., 2007))

### 3.4 Definitionen

Kardialer Tod:

Der Tod aufgrund folgender Ursachen gehört gemäß Definition zum kardialen Tod:

1. Akuter myokardialer Infarkt
2. Ruptur der Herzwand oder Perikardtamponade
3. Überleitungsstörung oder Arrhythmie
4. Gesicherter Schlaganfall bis zu 30 Tage nach der Intervention oder der alleinige Verdacht auf einen Schlaganfall, falls dieser mit der Intervention in Verbindung gebracht werden kann



5. Tod durch eine interventionelle Komplikationen (inkl. Blutung, Transfusionsreaktion, Gefäßeingriffe oder herzchirurgische Bypass-Operation)

6. Kardiale Ursache ist für den Tod des Patienten nicht auszuschließen

Nicht-kardialer Tod:

Nicht-kardialer Tod ist wie folgt definiert:

Jeglicher Tod nicht kardialer Ursache, den die Definition kardialer Tod nicht beinhaltet (siehe Definition kardialer Tod).

Revaskularisierung der Zielläsion (Target Lesion Revascularization [TLR]):

Die Revaskularisierung der Zielläsion definiert sich als einen an der Zielläsion erneut durchgeführten Eingriff (oder eine Bypass-OP), der aufgrund einer Ischämie durchgeführt worden ist. Der Stenosedurchmesser muss hierbei mindestens  $\geq 50\%$  des Gesamtdurchmessers betragen und im Bereich der Zielläsion liegen (bis 5mm proximal/distal). Des Weiteren muss eine klinische Symptomatik sowie Ischämiezeichen in einem EKG des Patienten vorliegen, welche auf die Stenose der Zielläsion zurückgeführt werden kann. Ist der Durchmesser  $< 50\%$  des in-segment-Bereiches, so gilt diese Stenose nur dann als TLR, wenn eine klare, neuaufgetretene ischämische Veränderungen im EKG oder eine besonders schwere, neuaufgetretene Symptomatik vorlag, welche ebenfalls auf die Stenose der Zielläsion zurückgeführt werden kann. Ein Stenosegrad  $\geq 70\%$  im in-segment-Bereich der Zielläsion gilt bereits ohne Symptomatik als TLR.

Revaskularisierung des Zielgefäßes (Target Vessel Revascularization [TVR]):

Die Revaskularisierung des Zielgefäßes definiert sich als einen am Zielgefäß erneut durchgeführten Eingriff (oder eine Bypass-OP), der aufgrund einer Ischämie durchgeführt worden ist. Zum Terminus „Zielgefäß“ gehören die Zielläsion plus alle weiteren Stenosen und interventionsbedürftigen Läsionen in anderen Bereichen und Abzweigungen des dazugehörigen Koronargefäßes.

### Stentthrombose:

Definiert wurde die Stentthrombose nach der Klassifikation des ARC (Cutlip et al., 2007):

Gesicherte Stentthrombose: Angiographisch durch die TIMI (*thrombolysis-in-myocardial-infarction*) Klassifikation (Hamm et al., 2008) gesicherte Stentthrombose sowie mindestens eines der folgenden Kriterien innerhalb 48 Stunden:

- Neue, akut aufgetretene ischämische Symptome in Ruhe
- Neue, ischämiebedingte EKG-Veränderungen, die auf eine akute Ischämie hinweisen
- Typischer Anstieg kardialer Laborparameter (Troponin T, CK, CK-MB) als Hinweis für einen akuten MI

**Oder** pathologisch durch eine Autopsie oder Gewebeuntersuchung nach Thrombektomie nachgewiesene Stentthrombose

Wahrscheinliche Stentthrombose: Jeglicher unerwarteter Tod 30 Tage nachdem die Intervention durchgeführt wurde

**Oder** MI bezogene akute Ischämie im Versorgungsgebiet des implantierten Stents ohne angiographischen Nachweis einer Stentthrombose oder einem anderen offensichtlichen Grund für die Symptome

Mögliche Stentthrombose: Jeder unerwarteter Tod >30 Tage nach

### Intervention

Zeitliche Einteilung der Stentthrombose:

Frühe Stentthrombose*:	0-30 Tage nach der Intervention aufgetretene Stentthrombose
Späte Stentthrombose:	>30 Tage bis ein Jahr nach der Intervention aufgetretene Stentthrombose
Sehr späte Stentthrombose:	>ein Jahr nach der Intervention aufgetretene Stentthrombose

\*frühe Stentthrombosen können weiter in akute (innerhalb von 24 Stunden nach Intervention) und subakute Stentthrombosen (ein bis 14 Tage nach Intervention) unterteilt werden.

Angina pectoris (AP)-Klassifikation (nach der *Canadian Cardiovascular Society (CCS)*)(Campeau, 1976):

- Grad I: Physische Aktivität verursacht keine AP-Beschwerden (z.B. Spaziergehen, Treppensteigen), jedoch AP-Beschwerden bei schwerer körperlicher Arbeit oder großer, lang andauernder Anstrengung bei der Arbeit oder in der Freizeit
- Grad II: Leichte Einschränkung bei physischer Aktivität (dazu gehören z.B.: schnelles Treppensteigen, bergauf Gehen, postprandiale Aktivität, Aktivität bei Kälte, Wind, unter emotionalem Stress oder kurz nach dem Aufwachen, >2 Blocks Gehstrecke oder >1 Stockwerk Treppensteigen ohne Pause in Normalgeschwindigkeit)
- Grad III: Sichtbare Einschränkungen bei physischer Aktivität (dazu gehören z.B.: 1-2 Blocks Gehstrecke oder bis zu ein Stockwerk Treppensteigen ohne Pause in Normalgeschwindigkeit)
- Grad IV: AP-Beschwerden bereits in Ruhe vorhanden; Einschränkung bei jeglicher körperlichen Aktivität

Instabile Angina Pectoris (IAP) bei Studieneinschluss (Braunwald, 1989):

Von den genannten Kriterien muss 1. UND eines der darauf genannten (2., 3., 4. ODER 5.) erfüllt sein:

1. in der Anamnese beschriebene thorakale Schmerzen mit ansteigender Intensität, verlängerten (von mehr als 20 Minuten) oder wiederkehrenden Episoden oder erstmals aufgetretenen Beschwerden in den letzten 48 Stunden UND
2. ST-Streckensenkungen (neu diagnostiziert)  $\geq 0.1\text{mV}$   
ODER
3. Transiente ST-Streckenhebung (weniger als 20 Minuten)  $\geq 0.1\text{mV}$   
ODER
4. Schenkelblock (neu oder vermutlich neu aufgetreten) ODER
5. Anstieg kardialer Marker über die Normwertgrenze (Troponin T größer als  $0.03\mu\text{g/L}$ )

Akuter Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) bei Studieneinschluss (Thygesen et al., 2012):

Von den genannten Kriterien müssen 1. UND 2. UND eines der darauf genannten (3. ODER 4.) erfüllt sein:

1. Typischer Brustschmerz ( $\geq 20$  Minuten andauernd) vor Aufnahme UND
2. Keine neu aufgetretenen oder vermutlich neu aufgetretenen ST-Streckenhebungen von  $\geq 0.1\text{mV}$  in mehr als 2 Extremitäten- oder  $\geq 0.2\text{mV}$  in mehr als 2 Brustwandableitungen UND
3. Anstieg kardialer Marker über die Normwertgrenze (Troponin T  $> 0.03\mu\text{g/L}$ ) ODER

4. Neu diagnostizierte Q-Wellen ( $>0.03s$  Dauer,  $>0.1mV$ ) in  $\geq 2$  konkordanten Brustwandableitungen

Akuter ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) bei Studieneinschluss (Thygesen et al., 2012):

Von den genannten Kriterien musste 1. UND eines der darauf genannten (2. ODER 3.) erfüllt sein:

1. Typischer Brustschmerz ( $\geq 20$  Minuten andauernd) vor Aufnahme UND
2. Neu aufgetretene oder vermutlich neu aufgetretene ST-Streckenhebungen von  $\geq 0.1mV$  in  $\geq 2$  Extremitäten- oder  $\geq 0.2mV$  in  $\geq 2$  Brustwandableitungen ODER
3. Neu oder vermutlich neu aufgetretener Linksschenkelblock

Älterer MI vor Studieneinschluss (Thygesen et al., 2012):

Ein älterer MI besteht dann, wenn einer der nachstehenden Punkte auftritt:

1. Klarer Nachweis eines MI, durch ärztliche Unterlagen bestätigt ODER
2. Auftreten von Q-Wellen ( $>0,04s$  Dauer,  $\geq 2$  konkordanten Brustwandableitungen) ODER
3. In der Anamnese klar dargestellter plötzlicher Ischämieschmerz, der in der Vergangenheit eine Hospitalisierung ( $\geq$  einer Woche) bedingte, bei welcher dem Patienten eindeutig darauf hingewiesen wurde, einen Herzinfarkt zu haben.

Akutes Koronarsyndrom (Hamm, 2004):

Das akute Koronarsyndrom ist definiert als jegliche IAP, jeglicher NSTEMI oder jeglicher vor Kurzem aufgetretener STEMI.

### Mehrfäßkrankung:

Mehrfäßkrankung ist definiert als Anwesenheit von angiographisch nachgewiesenen Stenosen (mit mehr als 50% Lumenverlust) in mehr als 2 Hauptkronararterien.

### Verfahrensbezogener MI (bis zu 24h nach Intervention):

Patienten ohne NSTEMI oder Patienten mit NSTEMI und normwertigen oder fallenden CK-MB- (oder CK-) Laborwerten müssen Kriterium 1. ODER beide danach genannten Kriterien 2. UND 3. aufweisen:

1. CK-MB- (oder CK-) Laborwert ist um das Dreifache des Normwertes erhöht. (Überschreitet der Laborwert bereits den Normwert präinterventionell um das dreifache, so gilt ein nochmaliger Anstieg um 50% vom vorherigen Laborwert) ODER
2. Neu aufgetretene Veränderungen im EKG, welche mit einem Herzinfarkt einhergehen. Dazu gehören:
  1. Eine ST-Streckenhebungen von mindestens 0.1mV in zwei oder mehreren Extremitätenableitungen oder mindestens 0.2mV (Abstand von 0.08s zum J-Punkt) in zwei oder mehreren übereinstimmenden Brustwandableitungen (bei einem alleinigen Hinterwandinfarkt werden ST-Streckensenkungen (Ableitungen V1-V3) äquivalent zu ST-Streckenhebungen gewertet) ODER
  2. Neu entwickelte, nicht der Norm entsprechende Q-Welle (von einer Dauer von mehr als 0.04s) in zwei oder mehreren Extremitäten- oder Brustwandableitungen (steigt bei einem alleinigen Hinterwandinfarkt die Amplitude der R-Zacke in den

Ableitungen V1-V3 wird diese einer Q-Welle gleichgesetzt)

UND

3. CK-MB- (oder CK-) Laborwert ist höher als der obere Normgrenzwert nach zweimalig durchgeführten Laborwertmessungen

NSTEMI-Patienten mit einem präinterventionell noch nicht erhöhtem CK-MB- (oder CK-) Wert im Labor müssen Kriterium 1. UND 2. ODER die darauf genannten Kriterien 3. UND 4. erfüllen:

1. Typische Brustschmerz mit einer Länge von 30 Minuten (oder länger), die immer wieder eintreten UND
2. Veränderungen im EKG, welche auf einen erneuten MI hinweisen:
  1. Eine ST-Streckenhebungen von mindestens 0.1mV in zwei oder mehreren Extremitätenableitungen oder mindestens 0.2mV (Abstand von 0.08s zum J-Punkt) in zwei oder mehreren übereinstimmenden Brustwandableitungen (bei einem alleinigen Hinterwandinfarkt werden ST-Streckensenkungen (Ableitungen V1-V3) äquivalent zu ST-Streckenhebungen gewertet)

ODER

3. 8-12h nach Intervention ist der CK-MB- (oder CK-) Laborwert um mehr als die Hälfte zum Wert der Vormessung angestiegen UND
4. Neu entwickelte, nicht der Norm entsprechende Q-Welle (von einer Dauer von mehr als 0.04s) in zwei oder mehreren Extremitäten- oder Brustwandableitungen. (Steigt bei einem alleinigen Hinterwandinfarkt die Amplitude der R-Zacke in den Ableitungen V1-V3 wird diese einer Q-Welle gleichgesetzt.)

Bypass bezogener MI (bis zu 24h nach Intervention):

Patienten müssen Kriterien 1. UND 2. ODER die darauf folgenden Kriterien 3., 4. UND 5. erfüllen:

1. CK-MB- (oder CK-)Laborwert ist um das Zehnfache des Grenzwertes erhöht UND
2. Überschreitet der Laborwert bereits den Normwert vor der Bypass-Operation, so gilt eine erneuter Anstieg um die Hälfte oder mehr des präoperativen Laborwerts ODER
3. CK-MB- (oder CK-)Laborwert ist um das Fünffache des oberen Grenzwertes erhöht UND
4. Überschreitet der Laborwert bereits den Normwert vor der Bypass-Operation, so gilt eine erneuter Anstieg um die Hälfte oder mehr des präoperativen Laborwerts UND
5. Neu entwickelte, nicht der Norm entsprechende Q-Welle (von einer Dauer von mehr als 0.04s) in zwei oder mehreren Extremitäten- oder Brustwandableitungen

Non-Q-Wellen- und Q-Wellen-MI:

Q-Wellen-MI: Wenn die laborchemischen Kriterien für einen MI erfüllt wurden, und hinzukommend neu aufgetretene Q-Wellen ( $\geq 0.04s$  Dauer) in  $\geq 2$  übereinstimmenden EKG-Ableitungen erkannt werden.

Non-Q-Wellen-MI: Trafen die oben genannten Kriterien nicht zu, so wurde der Infarkt als Nicht-Q-Wellen-MI gewertet.

Dringende Revaskularisation:

Eine dringende Revaskularisation beinhaltet eine Bypass-OP oder PTCA, welche sich aus folgenden Symptomen und Befunden ergibt:

1. IAP (CCS Grad III oder Grad IV)



2. In einem 12-Kanal-EKG neue, dokumentierte Hebung der ST-Strecken um  $\geq 0.5\text{mV}$  oder eine  $\geq 20$  Minuten andauernde Hebung der ST-Strecken im 12-Kanal-EKG während einer ambulanten/stationären Monitorüberwachung
3. Auftreten von Ventrikularrhythmien, akutem Lungenödem oder Schocks (hämodynamisch instabil), welche am wahrscheinlichsten aufgrund einer akuten Ischämie bedingt ist
4. ein Reinfarkt

Schlaganfall (Sacco et al., 2013):

Ein Schlaganfall oder auch Apoplex ist definiert, als ein akutes neurologisches Ereignis, das mindestens 24 Stunden andauert und fokale neurologische Symptome hervorruft, die nicht durch eine andere mögliche Ursache zu erklären sind.

Ursachen eines Schlaganfalls:

- |                          |   |
|--------------------------|---|
| 1. Hämorrhagisch:        | Subdural, subarachnoidal oder intraparenchymatös  |
| 2. Ischämisch            |   |
| 3. unbekannte Ätiologie: | Kein Nachweis einer hämorrhagischen, ischämischen oder anderen Ursache; Fehlen von diagnostischer Bildgebung, Biopsie oder Autopsie |

Transient ischämische Attacke (TIA) (Easton et al., 2009):

Die TIA ist definiert als das Vorhandensein von retinalen oder fokalen neurologischen Symptomen, welche für einen Zeitraum von  $>30$  Sekunden, jedoch kürzer als 24 Stunden auftreten.

Raucher, Nicht-Raucher, Ex-Raucher:

Der Begriff Raucher ist definiert als Nikotinabusus im Zeitraum des letzten halben Jahres (6 Monate)

Der Begriff Ex-Raucher ist definiert als ein seit mindestens einem halben Jahr (6 Monate) nicht mehr praktizierter Nikotinabusus

Der Begriff Nicht-Raucher ist definiert als Ex-Raucher mit letztem Nikotinabusus >10 Jahre, oder niemals konstant durchgeführter Nikotinabusus

Diabetes Mellitus (DM):

Ein DM liegt vor, wenn:

1. der Patient bereits vor Aufnahme mit Insulin bzw. anderen oralen Antidiabetika behandelt wird und eingestellt ist.
2. ein bereits bekannter DM allein mit diätetischer Behandlung therapiert wird.
3. ein pathologischer Glukosetoleranztest (2 Stunden nach Testung Plasmaglukosewert von 200mg/dl oder mehr) bzw. ein Nüchternplasmaglukosewert (von 126mg/dl oder mehr) nachgewesen und dokumentiert wurde.

Hypercholesterinämie:

Die Hypercholesterinämie definiert sich aus mindestens einem der genannten Kriterien:

1. laborchemisch nachgewiesener Cholesterinwert (gesamt) von mehr als 240mg/dl
2. begonnene lipidsenkende medikamentöse Therapie (mit z.B. Statinen)

Positive Familienanamnese:

Eine Positive Familienanamnese hinsichtlich koronarer Herzerkrankungen liegt vor, wenn ein plötzlicher Tod mit nicht bekannter Ätiologie, ein MI oder AP bei einem weiblichen Verwandten ersten Grades unter 65 Jahren oder einem männlichen Verwandten ersten Grades unter 55. Jahren auftritt.

### 3.5 Analyse der Statistik

Das ursprüngliche Ziel des ISAR-TEST 5 war es eine Nicht-Unterlegenheit des polymerfreien Dual-DES gegenüber dem polymerbasierenden ZES nach 12 Monaten zu unterstreichen (Jochheim, 2013; Massberg et al., 2011). Die daraus resultierenden Fallzahlen, die für diese Studie geplant wurden beliefen sich auf insgesamt 3000 Studienteilnehmer. (Grundlage dieser Festlegung: Randomisierungsverhältnis (Dual-DES zu ZES): 2:1; Studien-Power: 80%; Inzidenz primärer Endpunkt in Dual-DES und ZES-Gruppe: 10%; Annahmehbereich auf Nicht-Unterlegenheit: 3%; alpha-Level (einseitig): 0.05.) (Jochheim, 2013; Massberg et al., 2011) Auf dieser Teilnehmerzahl baut nun das 60 Monats-Follow-Up auf.

Quantitative (kontinuierliche) Daten werden als Mittelwert ( $\pm$ Standardabweichung) oder Median (25.-75. Perzentile), qualitative (kategorische) Daten werden als Proportionen (in Prozent) oder als Anzahl abgebildet. Zur Überprüfung der Normalverteilung der Daten wird der Kolmogorov-Smirnov-Test eingesetzt. Mit Hilfe des t-Tests, des Wilcoxon-Rangsummentests (für kontinuierliche Daten), des Chi-Quadrat-Tests und des exakten Tests nach Fisher (beide für kategorische Daten, letzterer bei Werten kleiner als 5) können die Unterschiede der Patientengruppendaten signifikant überprüft werden. Um die Läsionsdaten auf ihre Signifikanz zu testen, werden verallgemeinerte Schätzgleichungen (englisch: *generalized estimating equations*) für nicht normalverteilte Daten benutzt. Angewandt wird dies, um Korrelationen innerhalb von Patienten herzustellen, bei denen mehrere Interventionen aufgrund von multiplen Gefäßläsionen durchgeführt wurden (Zeger & Liang, 1986). Mit dem Einsatz der Kaplan-Meier Methode konnten Überlebenskurven erstellt werden. Die Hazard ratios (HR), Konfidenzintervalle (CI) und p-Werte wurden mit Hilfe des proportionalen Hazard Modells nach Cox berechnet. Die Annahmen aus dem proportionalen Hazard Modell wurden durch die Methode von Grambsch und Therneau über-

prüft und bei allen Fällen, in denen das proportionale Hazard Modell nach Cox angewandt wurde, durchgeführt (Grambsch & Therneau, 1994). Die Intention-to-treat-Analyse wurde zudem bei der Auswertung der primären und sekundären Endpunkte veranlasst (Piaggio et al., 2006). Die Analyse der primären Endpunkte wurde auch für die im Voraus festgelegten Untergruppen durchgeführt. Dazu gehören: junge und alte Patienten (jünger und älter als das mittlere Alter), Frauen und Männer, diabetische und nicht-diabetische Patienten, kleine und große Gefäße (kleiner und größer oder gleich des Medianwertes). Interaktionen zwischen diesen Kovariaten und den Behandlungseffekten wurden erneut mit Hilfe des proportionalen Hazard Modell nach Cox beurteilt. Als statistische Software wird Version 4.5 der Software S-PLUS, (S-PLUS, Insightful Corporation, Seattle, WA, USA) für die Berechnungen der Analysen verwendet.

## 4. Ergebnisse

Die Ergebnisse der ISAR-TEST 5 Studie konnten bereits Anfang des Jahres 2016, wie von der TUM Graduate School der Technischen Universität München im Rahmen der Dissertation verlangt, in einem offiziellen Journal mit peer-review Verfahren, dem *JACC: Cardiovascular Interventions* (Volume 9, Issue 8, April 2016, S. 784-792 „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucol-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“ DOI: 10.1016/j.jcin.2016.01.009) vorab veröffentlicht werden. Die hier präsentierten Angaben und Datensätze sind nach S. Kufner, J. Sorges et al. modifiziert und berufen sich auf den oben genannten Journalartikel (Sebastian Kufner et al., 2016). Die Datenakquisition, -analyse, -auswertung sowie -interpretation als auch Mitarbeit am o.g. peer-review Verfahren wurde durch mich, J. Sorges, durchgeführt. Dies verdeutlicht nochmals die Co-Autorenschaft des o.g. Journalartikels.

## 4.1 Patienten- und Läsionscharakteristika

Die erfolgreich in der Studie eingeschlossenen und randomisierten Patienten (n=3002) wurden zufällig in zwei Gruppen eingeteilt, von denen die eine (n=2002) den polymerfreien Dual-DES, die andere (n=1000) den dauerhaft polymerbasierenden ZES erhielt. Wie in **Tabelle 1** und **Tabelle 2** gezeigt, finden sich hier gleichverteilte Gruppen hinsichtlich der Grundeigenschaften sowie der Läsionscharakteristika. Nur bezüglich des minimalen Lumendiameters nach der Intervention ( $P=0.04$ ) sowie der gesamt gestenteten Länge ( $P=0.01$ ) unterscheiden sich die Gruppen signifikant (Sebastian Kufner et al., 2016).

Tabelle 1: Basischarakteristika der Patientengruppen

(modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucol-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, *JACC: Cardiovascular Interventions Vol.9 Issue 8*, S.787, Table 1, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation)

Patientencharakteristika	Sirolimus- und Probucol-freisetzender Stent (n = 2002)	Zotarolimus-freisetzender Stent (n = 1000)	P-Wert
Alter (Jahre)	67.7±11.2	68.1±10.8	0.30
Frauen	470 (23.5)	237 (23.7)	0.89
Diabetes mellitus	575 (28.7)	295 (29.5)	0.66
davon insulinabhängig	197 (9.8)	109 (10.9)	0.37
Hypertension	1336 (66.7)	666 (66.6)	0.94
Hyperlipidämie	1257 (62.8)	650 (65.0)	0.24
Raucher	357 (17.8)	166 (16.6)	0.40
Älterer Myokardinfarkt	586 (29.3)	299 (29.9)	0.72
Älterer Bypass Operation	188 (9.4)	96 (9.6)	0.85
Mehrfgefäßerkrankung	1658 (82.3)	855 (85.5)	0.06
Klinische Manifestation			0.60
Akuter Myokardinfarkt	215 (10.7)	96 (9.6)	
Anstabile AP	596 (29.8)	325 (32.5)	
Stabile AP	1191 (59.5)	579 (57.9)	
Ejektionsfraktion (%)*	52.6±11.9	52.4±11.4	0.74

Daten zeigen Mittelwert±Standardabweichung oder Anzahl (in Prozent %);

\*Daten von 2604 Patienten verfügbar (86.7%)

Tabelle 2: Läsionscharakteristika

(modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucol-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, *JACC: Cardiovascular Interventions Vol.9 Issue 8*, S.787, Table 1, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation)

Läsionscharakteristika	Sirolimus- und Probucol-freisetzender Stent (n = 2912)	Zotarolimus-freisetzender Stent (n = 1479)	P-Wert
Zielgefäß			0.55
LAD	1315 (45.2)	666 (45.0)	
LCx	711 (24.4)	386 (26.1)	
RCA	886 (30.4)	427 (28.9)	
Chronischer Totalverschluss	174 (6.0)	76 (5.1)	0.28
Bifurkation	798 (27.4)	427 (28.9)	0.39
Ostial	583 (20.0)	305 (20.6)	0.66
Komplexe Morphologie (B2/C)	2164 (74.3)	1088 (73.6)	0.63
Läsionslänge (mm)	16.4±9.6	16.9±10.0	0.09
Gefäßgröße (mm)	2.78±0.50	2.80±0.50	0.23
Min. Lumendiameter, prä (mm)	0.91±0.50	0.90±0.50	0.48
Gestentete Länge (mm)	25.9±12.2	26.8±12.4	0.01
% Diameter der Stenose, post	12.1±7.4	11.7±8.2	0.23

Daten zeigen Mittelwert±Standardabweichung oder Anzahl (in Prozent %)

Insgesamt wurden 4391 Läsionen (Dual-DES n=2912; ZES n= 1479) behandelt, wobei hier bei 35.7% der Patienten, die den Dual-DES erhalten haben, mehr als eine Läsion behandelt wurde. Im Vergleich hierzu steht die ZES-Patientengruppe, in der 37.8% mit mehr als einer Läsion therapiert wurden (Dual-DES vs. ZES:  $P = 0.26$ ). Insgesamt konnten von den anfangs 3002 eingeschlossenen Studienpatienten von 306 (entspricht 10.2%) im Langzeit-Follow-Up keine ausreichenden Informationen generiert werden. Die 306 nicht erreichten Patienten teilen sich in 206 Patienten der Dual-DES-Gruppe (10.3%) und 100 Patienten der ZES-Gruppe (10.0%) auf, ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht nicht ( $P = 0.94$ ) (Sebastian Kufner et al., 2016).

## 4.2 Klinische Ergebnisse nach fünf Jahren

Die Ergebnisse der klinischen Studie sind in **Tabelle 3** zu sehen. Hinsichtlich des primären Endpunkts (kardialer Tod, Revaskularisierung der Zielläsion oder MI in Bezug zum Zielgefäß) kann kein Unterschied zwischen dem Dual-DES und dem ZES gefunden werden (23.8% vs. 24.2% beziehungsweise; hazard ratio [HR] = 0.98, 95% CI, 0.84-1.15;  $P = 0.80$ ) (Sebastian Kufner et al., 2016).

Tabelle 3: Klinische Ergebnisse nach 5 Jahren

(modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucoel-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, *JACC: Cardiovascular Interventions Vol.9 Issue 8*, S.787, Table 2, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation)

	Sirolimus- und Probucoel- freisetzender Stent  (n = 2002)	Zotarolimus- freisetzender Stent  (n = 1000)	Hazard Ratio  (95% CI)	P-Wert
<b>Gerätorientierte Ergebnisse</b>				
Kardialer Tod, MI in Bezug zum Zielgefäß oder TLR	455 (23.8)	228 (24.2)	0.98 (0.84-1.15)	0.80
Kardialer Tod, MI in Bezug zum Zielgefäß	221 (11.8)	113 (12.2)	0.96 (0.76-1.28)	0.73
Kardialer Tod	171 (9.3)	85 (9.4)	0.99 (0.76-1.28)	0.93
MI in Bezug zum Zielgefäß	61 (3.3)	38 (4.0)	0.80 (0.53-1.19)	0.27
TLR	279 (14.7)	137 (14.7)	1.00 (0.82-1.23)	0.98
<b>Patientenorientierte Ergebnisse</b>				
Tod jeglicher Ursache, jeglicher MI oder jegliche Revaskularisierung	972 (49.4)	513 (52.3)	0.92 (0.83-1.03)	0.13
Tod jeglicher Ursache oder jeglicher MI	389 (20.0)	216 (22.3)	0.89 (0.75-1.05)	0.16
Tod jeglicher Ursache	328 (17.0)	187 (19.4)	0.86 (0.72-1.03)	0.10
jeglicher MI	84 (4.3)	46 (4.8)	0.91 (0.63-1.30)	0.60
jegliche Revaskularisierung	722 (38.1)	364 (39.0)	0.96 (0.85-1.09)	0.57
TVR	415 (22.0)	205 (22.0)	0.99 (0.84-1.17)	0.90



Daten zeigen die Anzahl (in Prozent %) der Kaplan-Meier Analyse; Hazard Ratio und *P*-Werte wurden mit Hilfe des proportionalen Hazard Modell nach Cox berechnet

TLR= Revaskularisierung der Zielläsion; TVR= Revaskularisierung des Zielgefäßes; MI= Myokardinfarkt; CI= Konfidenzintervall

Die Überlebenskurven bezüglich des Auftretens eines primären Endpunktes finden sich in **Abbildung 10**. Die bezüglich Mehrgefäßerkrankung und gesamtgesteuerter Länge angepassten Ergebnisse sind ebenfalls vergleichbar (HR = 1.01, 95% CI: 0.86-1.19). Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung zeigen jedoch ein zweifach höheres Risiko für kardialen Tod, MI in Bezug zum Zielgefäß oder Revaskularisierung der Zielgefäßläsion (HR = 2.01, 95% CI, 1,55-2.60) (Sebastian Kufner et al., 2016).

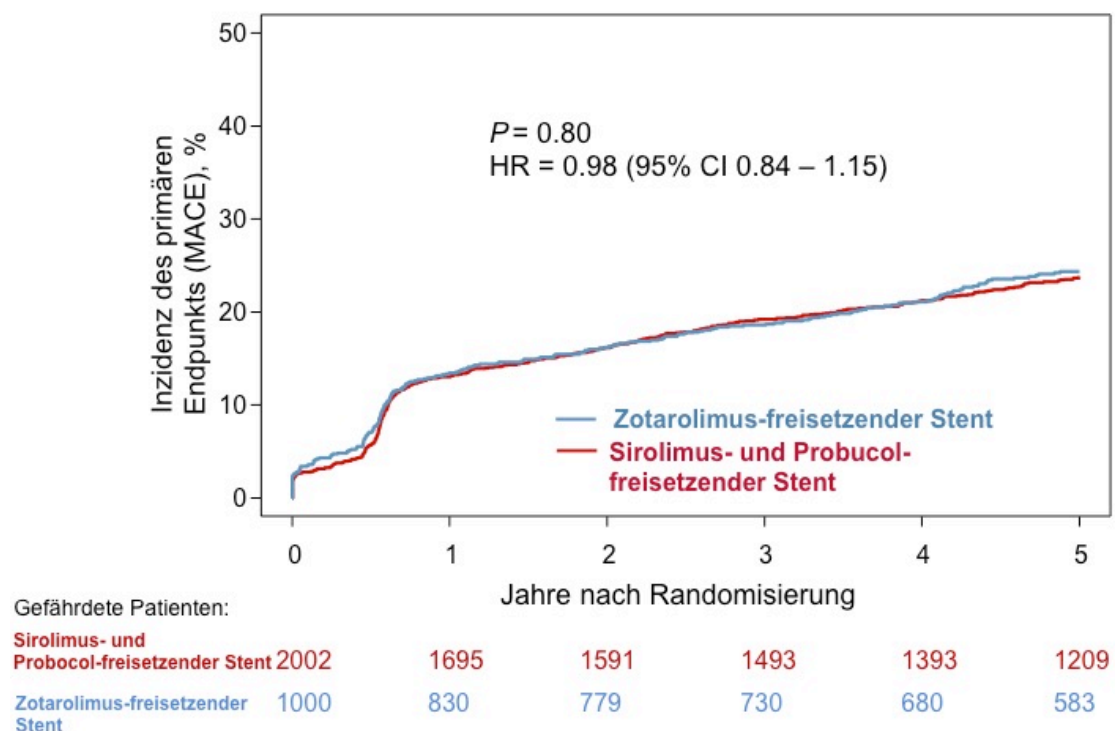
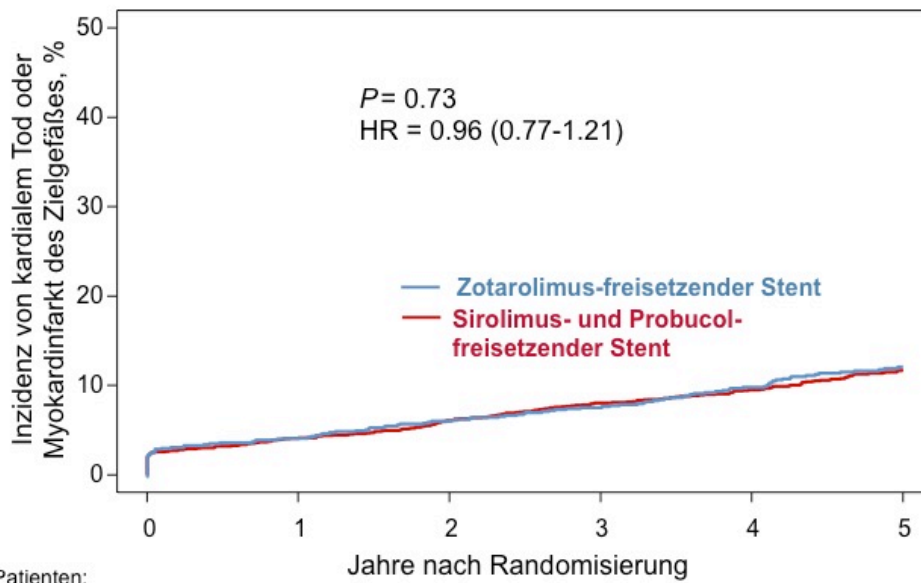


Abbildung 10: Inzidenz des primären Endpunkts (*major adverse cardiac events* [MACE]) (modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucol-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, *JACC: Cardiovascular Interventions* Vol.9 Issue 8, S.788, Figure 1, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation)

Betrachtet man die einzelnen Komponenten des primären Endpunkts, fallen in beiden Gruppen (Dual-DES vs. ZES) auch hier vergleichbare Werte in Bezug auf den kardialen Tod oder MI in Bezug zum Zielgefäß (11.8% vs. 12.2% be-

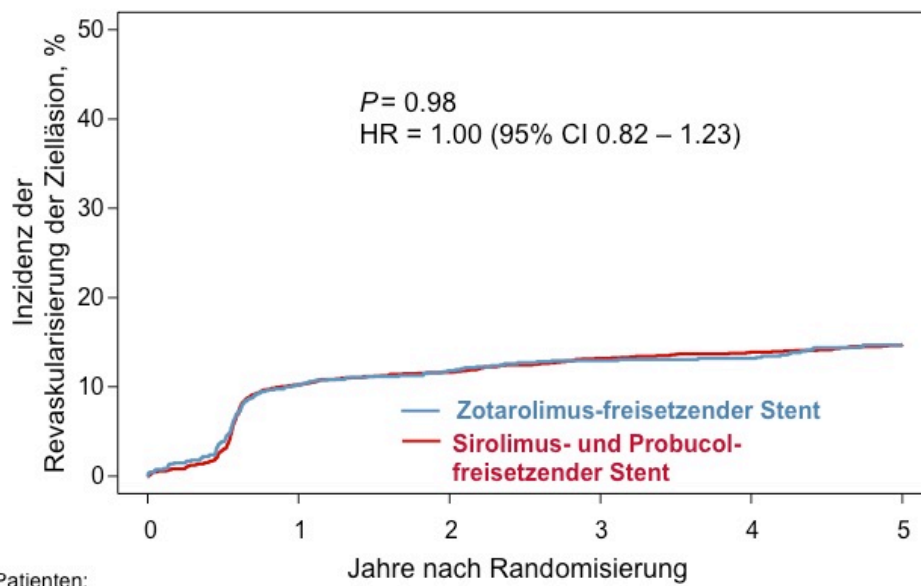
ziehungsweise; HR = 0.96, 95% CI, 0.77-1.21;  $P = 0.73$ , **Abbildung 11**), den kardialen Tod (9.3% vs. 9.4% beziehungsweise; HR = 0.99, 95% CI, 0.76-1.28;  $P = 0.93$ ) und den MI in Bezug zum Zielgefäß (3.3% vs. 4.0% beziehungsweise; HR = 0.80, 95% CI, 0.53-1.19;  $P = 0.27$ ) auf. Die Ergebnisse der Revaskularisierung der Zielläsion sind sogar identisch in beiden Gruppen (Dual-DES vs. ZES; 14.7% vs. 14.7% beziehungsweise; HR = 1.00, 95% CI 0.82-1.23;  $P = 0.98$ , **Abbildung 12**) (Sebastian Kufner et al., 2016).



Gefährdete Patienten:

Sirolimus- und Probucol-freisetzender Stent	2002	1869	1782	1694	1594	1397
Zotarolimus-freisetzender Stent	1000	918	874	831	776	675

Abbildung 11: Inzidenz von kardialem Tod oder Myokardinfarkt des Zielgefäßes (modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucol-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, *JACC: Cardiovascular Interventions* Vol.9 Issue 8, S.788, Figure 1, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation)



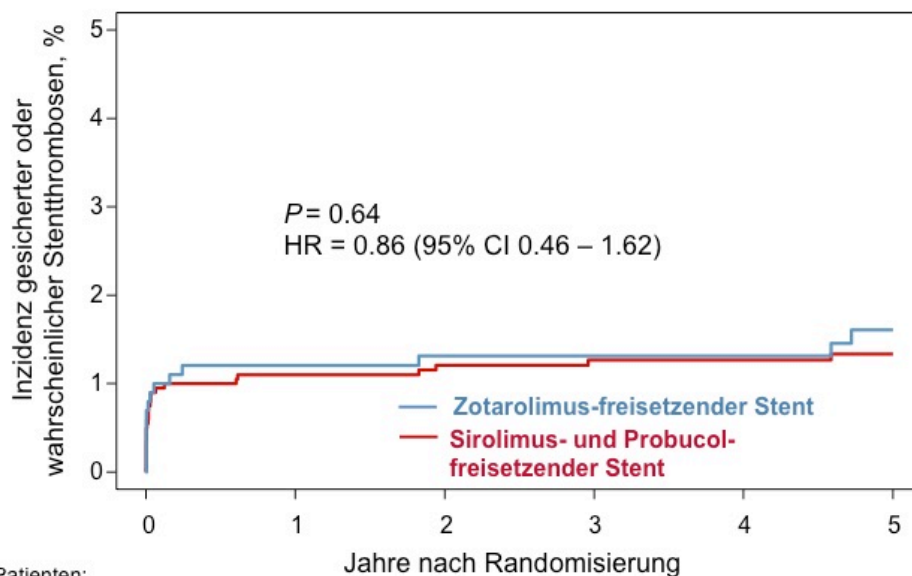
Gefährdete Patienten:

Sirolimus- und Probucol-freisetzender Stent	2002	1721	1618	1520	1418	1234
Zotarolimus-freisetzender Stent	1000	844	794	744	693	596

Abbildung 12: Inzidenz der Revaskularisierung der Zielläsion

(modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucol-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, *JACC: Cardiovascular Interventions* Vol.9 Issue 8, S.788, Figure 1, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation)

Schaut man auf die Endpunkte, die die Sicherheit der Stents miteinbeziehen, so ergeben sich im erneuten Vergleich des Dual-DES mit dem ZES bezüglich einer gesicherten/wahrscheinlichen Stentthrombose wiederum ähnliche Werte (1.3% vs. 1.6% beziehungsweise; HR = 0.86, 95% CI, 0.46-1.62, **Abbildung 13**) (Sebastian Kufner et al., 2016).



Gefährdete Patienten:

<b>Sirolimus- und Probucol-freisetzender Stent</b>	<b>2002</b>	<b>1904</b>	<b>1819</b>	<b>1733</b>	<b>1632</b>	<b>1433</b>
<b>Zotarolimus-freisetzender Stent</b>	<b>1000</b>	<b>939</b>	<b>898</b>	<b>856</b>	<b>797</b>	<b>694</b>

Abbildung 13: Inzidenz gesicherter oder wahrscheinlicher Stentthrombosen

(modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucol-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, *JACC: Cardiovascular Interventions* Vol.9 Issue 8, S.789, Figure 2, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation)

Eine detaillierte Auflistung der Ergebnisse für gesicherte, wahrscheinliche und mögliche Stentthrombose findet sich in **Tabelle 4**.

Tabelle 4: Stentthrombose nach 5 Jahren

(modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucol-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, *JACC: Cardiovascular Interventions Vol.9 Issue 8*, S.789, Table 3, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation) (Sebastian Kufner et al., 2016)

	Sirolimus- und Probucol- freisetzender Stent (n = 2002)	Zotarolimus- freisetzender Stent (n = 1000)	Hazard ratio (95% CI)	P-Wert
<b>Stentthrombose</b>				
Gesichert	13 (0.7)	6 (0.7)	1.07 (0.41-2.82)	0.88
Wahrscheinlich	13 (0.7)	9 (0.9)	0.72 (0.31-1.68)	0.44
Möglich	12 (0.6)	5 (0.5)	1.19 (0.42-3.37)	0.75
Gesichert oder wahr- scheinlich	26 (1.3)	15 (1.6)	0.86 (0.46-1.62)	0.64

Daten zeigen die Anzahl (in Prozent %) der Kaplan-Meier Analyse; HR und P-Werte wurden mit Hilfe des proportionalen Hazard Modell nach Cox berechnet

CI= Konfidenzintervall

Wie in **Abbildung 14** zu sehen, gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Unterschied zwischen dem Therapieeffekt und den einzelnen Patientenuntergruppen wie Alter, Geschlecht, Diabetes oder Gefäßgröße in beiden Stentgruppen.

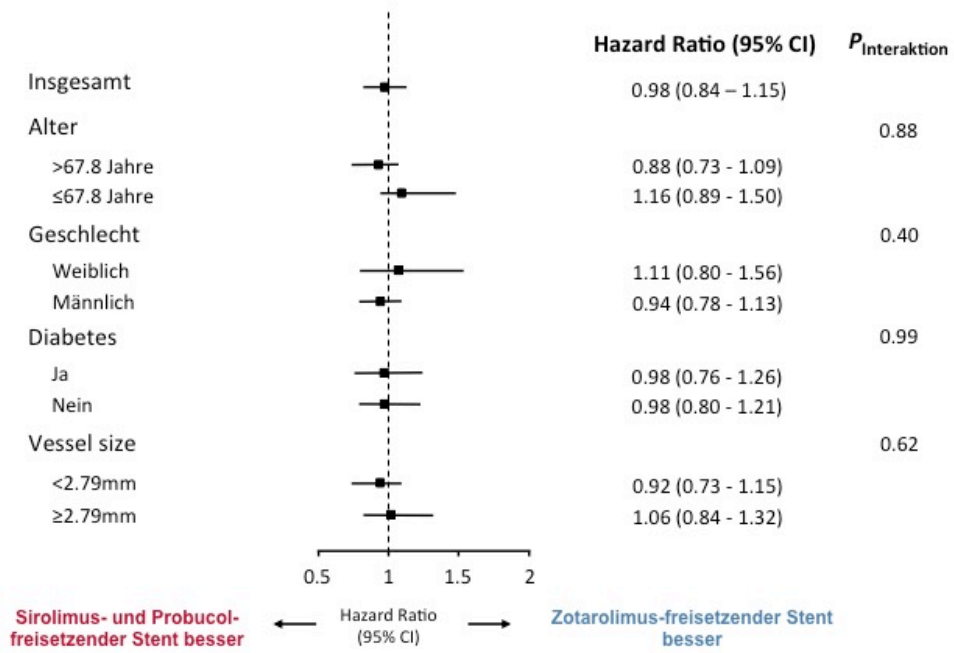


Abbildung 14: Analyse der Patientenuntergruppen

(modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probuco-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, *JACC: Cardiovascular Interventions* Vol.9 Issue 8, S.790, Figure 3, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation)

### 4.3 Patientenorientierte Ergebnisse nach fünf Jahren

Vergleicht man die patientenorientierten Ergebnisse, bezogen auf Tod jeglicher Ursache, jeglicher MI oder jegliche Revaskularisierung, so findet sich kein Unterschied zwischen dem Dual-DES und dem ZES (49.4% vs. 52.3% beziehungsweise; HR = 0.92, 95% CI, 0.83-1.03;  $P = 0.13$ , **Abbildung 15**) (Sebastian Kufner et al., 2016).

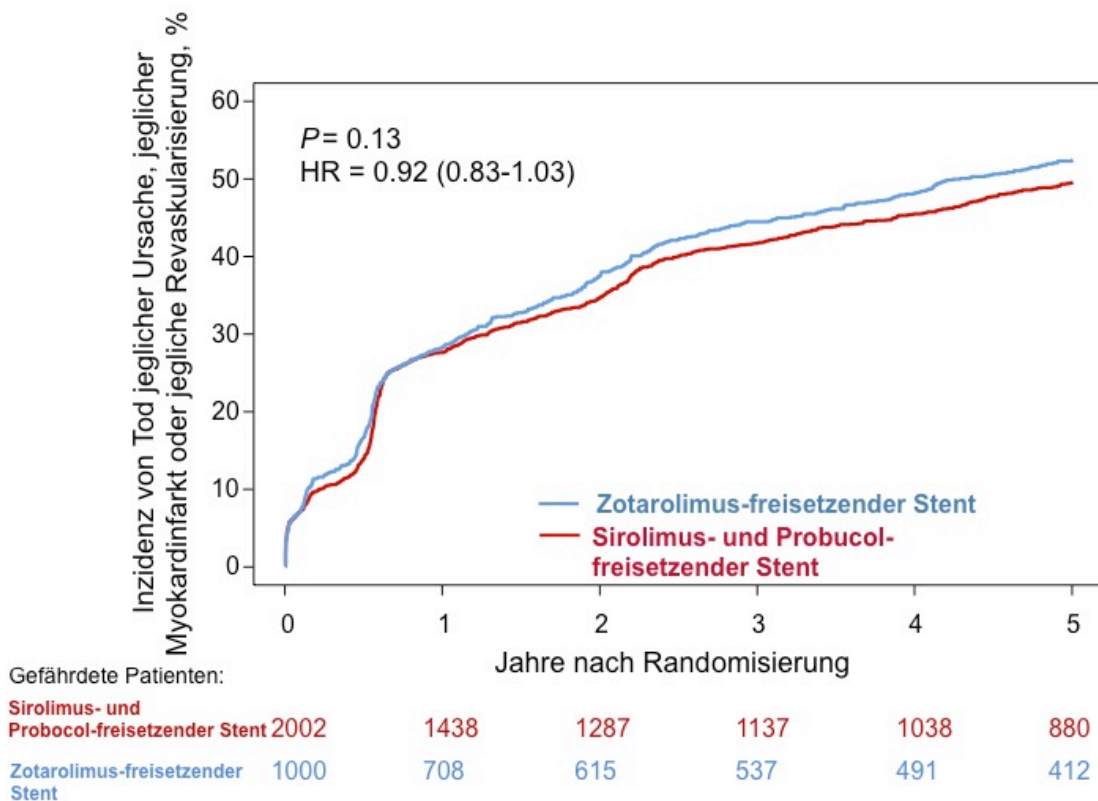
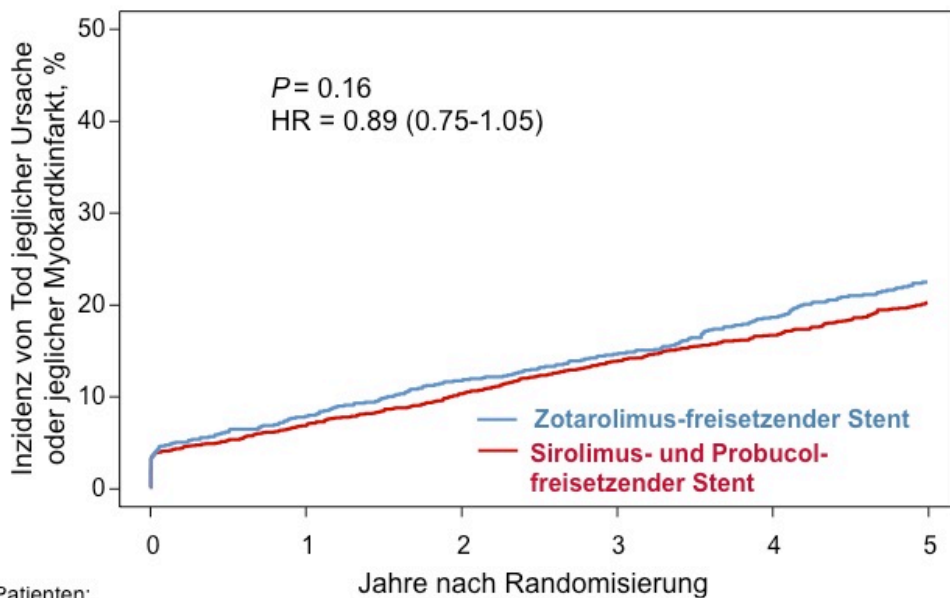


Abbildung 15: Inzidenz von Tod jeglicher Ursache, jeglicher Myokardinfarkt oder jeglicher Revaskularisierung

(modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucol-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, *JACC: Cardiovascular Interventions* Vol.9 Issue 8, S.791, Figure 4, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation) (Sebastian Kufner et al., 2016)

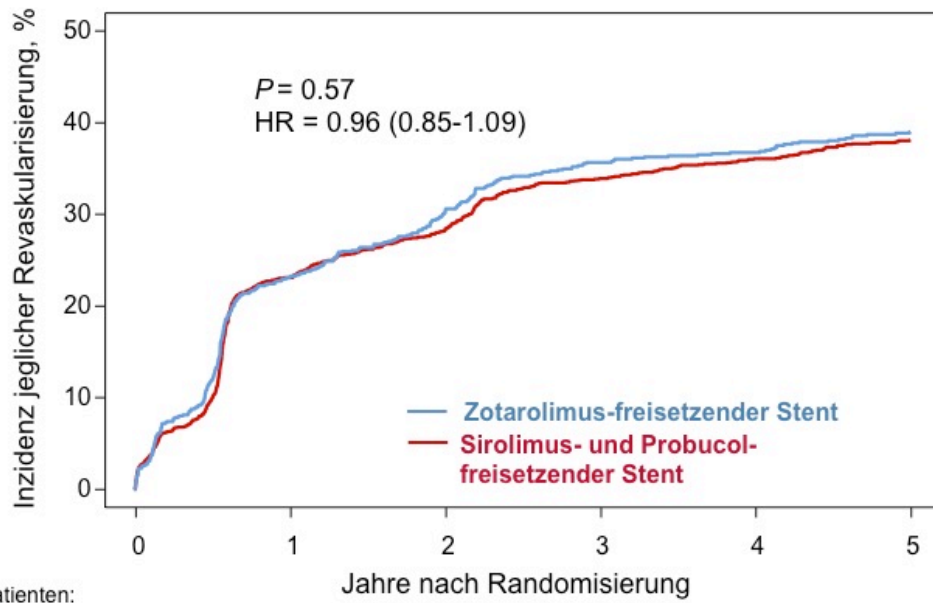
Der Dual-DES, erneut verglichen mit dem ZES, zeigt des Weiteren ähnliche Daten in Bezug auf: Tod jeglicher Ursache oder jeglichen MI (20.0% vs. 22.3% beziehungsweise; HR = 0.89, 95% CI, 0.75-1.05;  $P = 0.16$ , **Abbildung 16**), Tod jeglicher Ursache (17.0% vs. 19.4% beziehungsweise, HR = 0.86, 95% CI, 0.72-1.03;  $P = 0.10$ ), jeglichen MI (4.3% vs. 4.8% beziehungsweise; HR = 0.91, 95% CI, 0.63-1.30;  $P = 0.60$ ), jegliche Revaskularisierung (38.1% vs. 39.0% beziehungsweise; HR = 0.96, 95% CI, 0.85-1.09;  $P = 0.57$ , **Abbildung 17**) und Zielgefäßrevaskularisierung (22.0% vs. 22.0% beziehungsweise, HR = 0.99, 95% CI, 0.84-1.17;  $P = 0.90$ ) (Sebastian Kufner et al., 2016).



Gefährdete Patienten:		0	1	2	3	4	5
Sirolimus- und Probucol-freisetzender Stent	2002	1848	1763	1675	1576	1576	1383
Zotarolimus-freisetzender Stent	1000	913	869	823	768	768	667

**Abbildung 16:** Inzidenz von Tod jeglicher Ursache oder jeglicher Myokardinfarkt (modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucol-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, *JACC: Cardiovascular Interventions* Vol.9 Issue 8, S.791, Figure 4, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation)





Gefährdete Patienten:

	0	1	2	3	4	5
Sirolimus- und Probucol-freisetzender Stent	2002	1476	1320	1166	1065	904
Zotarolimus-freisetzender Stent	1000	722	629	551	504	423

Abbildung 17: Inzidenz jeglicher Revaskularisierung

(modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucol-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, *JACC: Cardiovascular Interventions* Vol.9 Issue 8, S.791, Figure 4, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation)

## 5. Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Basierend auf dem Hintergrund, dass es bei den ersten Drug-Eluting Stents (DES) gehäuft zu späten Restenosen im Stentbereich gekommen war (Camenzind et al., 2007; McFadden et al., 2004; Stone et al., 2007), suchte man nach Konzepten dieser Komplikation entgegenzuwirken. In verschiedenen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass das permanente Polymer eines Stents eine entscheidende Rolle bei der Entstehung später Stentthrombosen spielt (Lüscher et al., 2007; Nebeker et al., 2006; Niccoli et al., 2010; van der Giessen et al., 1996).

Die prospektive, randomisierte ISAR-TEST 5 Studie (*Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucoel-Eluting Versus Zotarolimus-Eluting Stents Trial*) beschreibt eine der ersten Langzeit-Follow-Ups eines polymerfreien Stents (Sirolimus-/Probucoel-freisetzender Stent ohne Polymerbeschichtung [Dual-DES]) im Vergleich zu einem etablierten polymerbasierten Stent (Zotarolimus-freisetzender Stent mit Polymerbeschichtung [*Endeavor<sup>TM</sup> Resolute*; ZES]). Es konnte gezeigt werden, dass der neue Dual-DES gleichwertige Langzeitergebnisse wie die Vergleichsgruppe des bekannten ZES erzielt. Dies bezieht sich sowohl auf den gemeinsamen primären Endpunkt (kardialer Tod, MI in Bezug zum Zielgefäß und Revaskularisierung der Zielläsion), als auch auf die sekundären Endpunkte (Tod jeglicher Ursache, jeglicher MI, jegliche Revaskularisierung und Stentthrombose). Dies bedeute, dass die Wirksamkeit sowie die Sicherheit (v.a. bezüglich der sehr späten Stentthrombosen) des polymerfreien Dual-DES auch in einem Langzeitvergleich über fünf Jahre offiziell gegeben ist. Schaut man sich die einzelnen sicherheitsspezifischen Endpunkte genauer an, so ist zu erkennen, dass die patientenorientierten Ereignisse wie Tod jeglicher Ursache, jegliche Revaskularisierung, jeglicher MI, im Vergleich zu dem geräteorientiertem Ereignis der Stentthrombose überwiegen. Dies wiederum würde für die Sicherheit beider Stents sprechen, da die Stentthromboseraten nach 5 Jahren zwischen 1.3% und 1.6% (Dual-DES und ZES) liegen.

Die Ergebnisse dieses Langzeit-Follow-Up reihen sich somit nahtlos in die bereits veröffentlichten Daten der früheren Evaluationszeitpunkte ein. Eine Gleichwertigkeit beider Stents nach 12 Monaten konnte bereits bewiesen werden (Non-Inferiority-Trial (Massberg et al., 2011)).

## 5.2 Diskussion der Methodik

Die in der Studie verwendete Methodik wurde aus den bisher veröffentlichten ISAR-TEST 5-Studien zu großen Teilen übernommen (Jochheim, 2013; L. King et al., 2012; Massberg et al., 2011). Da das primäre Ziel des Studiendesigns in der Prüfung der Nicht-Unterlegenheit des Dual-DES im Vergleich zum ZES nach 12 Monaten bestand, sind alle darauffolgenden Follow-Up-Ergebnisse als Post-Hoc zu interpretieren. Zwar umschließt die Studie 3002 Studienteilnehmer, eines der bisher größten Patientenkollektive einer Langzeituntersuchung einer Einzelstudie eines Stentvergleichs mit diesem polymerfreien Stent, jedoch ist aufgrund der ursprünglichen Zielsetzung zur Untersuchung der Nicht-Unterlegenheit die Power der Studie nicht für den Vergleich von selten auftretenden, späten Komplikationen und Nebenwirkungen konzipiert. Außerdem ist durch den Einschluss des angiographischen Follow-Up im Studienprotokoll mit erhöhten Werten für primäre und sekundäre Endpunkte zu diesem Zeitraum zu rechnen (ganz nach dem Prinzip: *Wer sucht, der findet.*). Diese angiographischen Werte übersteigen erhobene Werte eines normalen klinischen Routine-Follow-Up (Uchida et al., 2010). Allerdings ist nicht zu erwarten, dass sich dies auf die Behandlungseffekte dieser Langzeit-Studie auswirken könnte. Auch konnten die Daten für eine korrekte Medikamenteneinnahme und Compliance nach der Intervention nicht komplett in Erfahrung gebracht werden. Positiv sind die minimalen Ausschlusskriterien der Studie, sowie die breit gefächerten Einschlusskriterien für Studienteilnehmer zu werten, welche die reale Patientenzielgruppe gut widerspiegelt.

### 5.3 Diskussion der Ergebnisse

Das Hauptergebnis der Studie zeigt, dass der Dual-DES im Vergleich zum ZES ähnliche Langzeitergebnisse nach 5 Jahren bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit erzielen konnte.

Vergleicht man nun das ISAR-TEST 5 Ergebnis mit anderen, bereits veröffentlichten Resultaten, so stellt man fest, dass die Hauptaussagen oftmals übereinstimmen.

So zeigen beispielsweise *Stiermaier et al.* in einer deutlich kleineren Stent-Vergleichsstudie (n=240) bei Patienten mit Diabetes mellitus, dass der polymerfreie Sirolimus-freisetzender Stent (*Yukon<sup>TM</sup> Choice*) dem Paclitaxel-freisetzenden Stent (*Taxus<sup>TM</sup> Liberté<sup>TM</sup>*) nach 5 Jahren keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf den primären Endpunkt aufzeigte (Stiermaier et al., 2014). Eine Metanalyse von *Navarese et al.* aus dem Jahr 2014 verdeutlicht ebenfalls, dass die Wirksamkeit und Sicherheit polymerfreier Stents im Vergleich zu dauerhaft polymerbeschichteten Stents gegeben ist. Allerdings könne man den polymerfreien Stents keinen hinzukommenden Benefit garantieren (Navarese et al., 2014). Allerdings wurden hier nur Studienergebnisse nach  $\leq 1$  Jahr Follow-Up verglichen, welche die erst spät auftretenden Stentthrombosen möglicherweise nicht erfassen. Die ISAR-TEST 2-Studie, die ebenfalls einen polymerfreien Sirolimus- und Probucol-freisetzenden Stent mit dem Zotarolimus-freisetzende Stent (*Endeavor<sup>TM</sup> Resolute*) und den Sirolimus-freisetzenden Stent (*Cypher<sup>TM</sup>*) verglich, konnte ebenfalls eine gleichwertige Effektivität aller Stents nach ein und zwei Jahren bestätigen (Byrne et al., 2010). Eine weitere Langzeitstudie, die den Zotarolimus-freisetzende Stent (*Endeavor<sup>TM</sup> Resolute* [ZES]) mit dem Everolimus-freisetzenden Stent (*Xience<sup>TM</sup> V*) vergleicht, konnte ähnliche Ergebnisse des ZES bezüglich spät auftretenden Events nach 5 Jahren generieren (2.8% vs. 1.6% in der vorliegenden ISAR-TEST 5-Studie) (Iqbal et al., 2015).

Zu einem anderen Ergebnis bezüglich später Stentthrombosen kam ein eine Studie in China. Diese erstellte die neue Hypothese, dass der biokompatible Schellack-Harz (*natural resin*) einen möglichen Grund für die weiterhin auftretenden späten Stentthrombosen darstellen könnte (Chen et al., 2013). Wie

*Chen et al.* berichten, konnte einem, dem Dual-DES ähnlichem Stent, nur ohne den Einsatz einer Schellack-Harz-Beschichtung, in China nach 12 Monaten keine Stentthrombose-Ereignisse jeglicher Art nachgewiesen werden (Chen et al., 2013). Jedoch unterlag der dort verwandte polymerfreie Stent dem polymerbasierenden *Excele*<sup>TM</sup>-Stent (Jiwei/Biosensor, Shangdong, China) signifikant bezüglich verschiedener Endpunkte (TVR, TLR, Restenose, Late Loss) (Chen et al., 2013). Ob allerdings die nicht vorhandene biokompatible Schellack-Harz-Beschichtung für dieses Ergebnis verantwortlich ist, oder jedoch das polymerfreie Stentdesign an sich, lässt sich nicht klären. Auch sollte man hier beachten, dass die 5-Jahres-Ergebnisse nicht vorliegen.

Insgesamt kann man feststellen, dass die hier veröffentlichten Ergebnisse der ISAR-TEST 5-Studie mit den international veröffentlichten Ergebnissen anderer Studien bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit von polymerfreien Stents übereinstimmen. Es fehlen jedoch mehrere weitere Langzeitstudien ( $\geq 5$  Jahre) zum Vergleich um eine genauere Aussage über späte Komplikationen (wie z.B. die sehr späte Stentthrombose) zu tätigen.

#### 5.4 Ausblick

Wie die Studienlage zeigt, ist der Weg zu neuen biokompatiblen Polymeren oder ganz polymerfreien Stents ein langer, aber sinnvoller Weg gewesen. So konnte beispielsweise *Stefanini et al.* in einer Studie, die gepoolte Patientendaten aus 3 Studien (ISAR-TEST 3 (Byrne, Kufner, et al., 2009; Mehilli et al., 2008), ISAR-TEST 4 (Byrne, Kastrati, et al., 2009; S Kufner et al., 2014) und LEADERS (Stefanini et al., 2011)) umfasste, zeigen, dass nach einem Follow-Up von 4 Jahren, biokompatible polymerbasierende Stents ein besseres Outcome hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit erbringen konnten als permanent polymerbasierende DES (Stefanini et al., 2012). Ein Vorteil von polymerfreien gegenüber biokompatiblen Stents konnte bisher in den vorliegenden Langzeitstudien über 5 Jahre nicht nachgewiesen werden. Ob dies nun Ursache der unterpowerten Studien ist, lässt sich aufgrund der geringen Studienlage nicht genau klären. Hier sollten in Zukunft weitere, spezifisch auf den Endpunkt „Sicherheit“ ausgelegte Studien, Daten erheben und auswerten.

Auch wenn späte Komplikationsraten – wie die sehr späte Stentthrombose – heutzutage weiterhin auftreten, sind wir mit Sicherheit auf dem richtigen Weg in die Zukunft zu immer sichereren Stents. Man sollte jedoch nie vergessen, dass das Auftreten solcher späten Ereignisse ein multifaktorielles Geschehen ist, welches verschiedene Gründe haben kann. Betrachtet man die Endpunkte der vorliegenden Studie, so scheint es, dass die patientenorientierten Endpunkte den geräteorientierten Endpunkten überlegen sind. Diese Beobachtung entspricht denen der *PROSPECT*-Studie. Diese kommt zu dem Ergebnis, dass drei Jahre nach einer Koronarintervention die neuen unerwünschten kardialen Ereignisse mindestens so wahrscheinlich in einem anderen Koronarsegment aufgrund eines Krankheitsfortschritts, wie in einem bereits intervenierten Koronarsegment aufzufinden sind (Stone et al., 2011). Diesbezüglich sollte vor allem ein Augenmerk auf die Einhaltung klinischer sekundärer Präventionsmaßnahmen bei Patienten, die eine Koronarintervention erhalten haben, gelegt werden (Kumbhani et al., 2015). Denn nur ein Zusammenspiel von Intervention und Prävention wird zu einem erfolgsversprechenden Ergebnis führen.

## 6. Zusammenfassung

Deutsche Zusammenfassung:

In dieser prospektiven, klinischen Studie wurden insgesamt 3002 Patienten mit koronarer Herzerkrankung randomisiert und entweder mit einem Sirolimus- und Probucol-freisetzenden Stent ohne Polymerbeschichtung oder mit einem Zotarolimus-freisetzendem Stent mit Polymerbeschichtung behandelt. Nach einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren ergab sich in dieser Langzeitanalyse bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit ein gleichwertiges und gutes Ergebnis für beide Stentsysteme.

English summary:

In this prospective, clinical study, a total of 3002 patients with coronary heart disease were randomized and either treated with a Sirolimus- and Probucol-eluting stent with no polymer coating or with a Zotarolimus-eluting stent with a polymer coating. In a five-year period of observation, there were equivalent results between both stenting groups in long-term analysis regarding efficacy and safety.

## 7. Literaturverzeichnis

- Bauters, C., Hubert, E., Prat, A., Bougrimi, K., Van Belle, E., McFadden, E. P., . . . Bertrand, M. (1998). Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology*, *31*(6), 1291-1298.
- Braunwald, E. (1989). Unstable angina. A classification. *Circulation*, *80*(2), 410-414.
- Braunwald, E. (2003). Cardiology: the past, the present, and the future. *Journal of the American College of Cardiology*, *42*(12), 2031-2041.
- Bridges, J., & Cutlip, D. (2009). Advances in drug eluting stents—focus on the Endeavor® zotarolimus stent. *Medical devices (Auckland, NZ)*, *2*, 1.
- Byrne, R. A., Kastrati, A., Kufner, S., Massberg, S., Birkmeier, K. A., Laugwitz, K.-L., . . . Seyfarth, M. (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. *European heart journal*, *30*(20), 2441-2449.
- Byrne, R. A., Kastrati, A., Tiroch, K., Schulz, S., Pache, J., Piniček, S., . . . Birkmeier, K. A. (2010). 2-year clinical and angiographic outcomes from a randomized trial of polymer-free dual drug-eluting stents versus polymer-based Cypher and Endeavor, drug-eluting stents. *Journal of the American College of Cardiology*, *55*(23), 2536-2543.
- Byrne, R. A., Kufner, S., Tiroch, K., Massberg, S., Laugwitz, K.-L., Birkmeier, A., . . . Mehilli, J. (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.
- Byrne, R. A., Mehilli, J., Iijima, R., Schulz, S., Pache, J., Seyfarth, M., . . . Kastrati, A. (2009). A polymer-free dual drug-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial vs. polymer-based drug-eluting stents. *European heart journal*.
- Camenzind, E., Steg, P. G., & Wijns, W. (2007). Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*, *115*(11), 1440-1455; discussion 1455. doi:10.1161/circulationaha.106.666800
- Campeau, L. (1976). Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*, *54*(3), 522-523.
- Chen, S. L., Ye, F., Zhang, J. J., Zou, J. J., Qian, X. S., Li, F., . . . Li, X. B. (2013). Real Polymer-Free Sirolimus- and Probucoel-Eluting Versus Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Stents for Obstructive Coronary Artery Disease: DKPLUS-Wave 1, a Multicenter, Randomized, Prospective Trial. *Cardiovascular therapeutics*, *31*(4), 193-200.
- Commandeur, S., VAN BEUSEKOM, H. M., & VAN DER GIESSEN, W. J. (2006). Polymers, Drug Release, and Drug-Eluting Stents. *Journal of interventional cardiology*, *19*(6), 500-506.
- Cutlip, D. E., Windecker, S., Mehran, R., Boam, A., Cohen, D. J., van Es, G.-A., . . . Vranckx, P. (2007). Clinical end points in coronary stent trials. *Circulation*, *115*(17), 2344-2351.



- Dibra, A., Kastrati, A., Mehilli, J., Pache, J., von Oepen, R., Dirschinger, J., & Schömig, A. (2005). Influence of stent surface topography on the outcomes of patients undergoing coronary stenting: A randomized double-blind controlled trial. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, *65*(3), 374-380.
- Easton, J. D., Saver, J. L., Albers, G. W., Alberts, M. J., Chaturvedi, S., Feldmann, E., . . . Kidwell, C. S. (2009). Definition and evaluation of transient ischemic attack. *Stroke*, *40*(6), 2276-2293.
- Ehrenstein, G. W. (1978). *Polymer-Werkstoffe*: Carl Hanser.
- Elezi, S., Kastrati, A., Neumann, F.-J., Hadamitzky, M., Dirschinger, J., & Schömig, A. (1998). Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation*, *98*(18), 1875-1880.
- Erbel, R., Haude, M., Höpp, H. W., Franzen, D., Rupprecht, H. J., Heublein, B., . . . Rutsch, W. (1998). Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. *New England Journal of Medicine*, *339*(23), 1672-1678.
- Erbel, R., Konorza, T., Haude, M., Dages, N., & Baumgart, D. (2002). Rolle der interventionellen Kardiologie in der Therapie der koronaren Herzerkrankung. *Herz*, *27*(6), 471-480.
- Fischman, D. L., Leon, M. B., Baim, D. S., Schatz, R. A., Savage, M. P., Penn, I., . . . Goldberg, S. (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. doi:doi:10.1056/NEJM199408253310802
- Freissmuth, M., Offermanns, S., & Böhm, S. (2012). *Pharmakologie und Toxikologie: von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*: Springer Science & Business Media.
- Gogas, B. D., McDaniel, M., Samady, H., & King, S. B. (2014). Novel drug-eluting stents for coronary revascularization. *Trends in cardiovascular medicine*, *24*(7), 305-313.
- Grambsch, P. M., & Therneau, T. M. (1994). Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*, *81*(3), 515-526.
- Grube, E., Silber, S., Hauptmann, K. E., Mueller, R., Buellesfeld, L., Gerckens, U., & Russell, M. E. (2003). TAXUS I six-and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*, *107*(1), 38-42.
- Hamm, C. W. (2004). Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). *Zeitschrift für Kardiologie*, *93*(1), 72-90.
- Hamm, C. W., Albrecht, A., Bonzel, T., Kelm, M., Lange, H., Schächinger, V., . . . Voelker, W. (2008). Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clinical Research in Cardiology*, *97*(12), 925-925.
- Haude, M., Höpp, H. W., Rupprecht, H. J., Heublein, B., Sigmund, M., vom Dahl, J., . . . group, S.-B. s. (2000). Immediate stent implantation versus conventional techniques for the treatment of abrupt vessel closure or symptomatic dissections after coronary balloon angioplasty. *American heart journal*, *140*(5), A7-A16.
- Hausleiter, J., Kastrati, A., Wessely, R., Dibra, A., Mehilli, J., Schratzenstaller, T., . . . Dirschinger, J. (2005). Prevention of restenosis by a novel drug-eluting stent system with a dose-adjustable, polymer-free, on-site stent coating. *European heart journal*, *26*(15), 1475-1481.

- Heldman, A. W., Cheng, L., Jenkins, G. M., Heller, P. F., Kim, D.-W., Ware, M., . . . Froehlich, J. P. (2001). Paclitaxel Stent Coating Inhibits Neointimal Hyperplasia at 4 Weeks in a Porcine Model of Coronary Restenosis. *Circulation*, *103*(18), 2289-2295. doi:10.1161/01.cir.103.18.2289
- Hezi-Yamit, A., Sullivan, C., Wong, J., David, L., Chen, M., Cheng, P., . . . Udipi, K. (2009). Impact of polymer hydrophilicity on biocompatibility: Implication for DES polymer design. *Journal of biomedical materials research Part A*, *90A*(1), 133-141. doi:10.1002/jbm.a.32057
- Iqbal, J., Serruys, P. W., Silber, S., Kelbaek, H., Richardt, G., Morel, M.-A., . . . Windecker, S. (2015). Comparison of Zotarolimus- and Everolimus-Eluting Coronary Stents: Final 5-Year Report of the RESOLUTE All-Comers Trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, *8*(6), e002230. doi:10.1161/circinterventions.114.002230
- Jochheim, D. (2013). *Prospektiv, randomisierter Vergleich eines polymerfreien Sirolimus und eines polymerbasierenden Zotarolimus-freisetzenden Stent bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung*. München, Technische Universität München, Diss., 2013.
- Kastrati, A. (2008). Drug for a while, polymer for life: Is it a good solution? *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, *71*(3), 340-341.
- Kastrati, A., Mehilli, J., Dirschinger, J., Pache, J., Ulm, K., Schühlen, H., . . . Neumann, F.-J. (2001). Restenosis after coronary placement of various stent types. *The American journal of cardiology*, *87*(1), 34-39.
- Kastrati, A., Schömig, A., Elezi, S., Schühlen, H., Dirschinger, J., Hadamitzky, M., . . . Neumann, F.-J. (1997). Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *Journal of the American College of Cardiology*, *30*(6), 1428-1436.
- King, L., Byrne, R., Cassese, S., Tada, T., Mehilli, J., & Kastrati, A. (2012). TCT-48 Two Year Follow-Up And Sub-group Analysis Of A Polymer-Free Sirolimus-And Probucol-Eluting Stent vs. A New Generation Zotarolimus-Eluting Stent In Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, *60*(17\_S).
- King, S. B. (1998). The development of interventional cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, *31*(4s2), 64B-88B.
- Ku, G., Doherty, N. S., Schmidt, L. F., Jackson, R. L., & Dinerstein, R. J. (1990). Ex vivo lipopolysaccharide-induced interleukin-1 secretion from murine peritoneal macrophages inhibited by probucol, a hypocholesterolemic agent with antioxidant properties. *The FASEB Journal*, *4*(6), 1645-1653.
- Kufner, S., Byrne, R., Valeskini, M., Schulz, S., Ibrahim, T., Hoppmann, P., . . . Kastrati, A. (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: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*.
- Kufner, S., Sorges, J., Mehilli, J., Cassese, S., Repp, J., Wiebe, J., . . . Ibrahim, T. (2016). Randomized trial of polymer-free sirolimus-and probucol-eluting stents versus durable polymer zotarolimus-eluting stents: 5-year results of the ISAR-TEST-5 trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*, *9*(8), 784-792.
- Kumbhani, D. J., Fonarow, G. C., Cannon, C. P., Hernandez, A. F., Peterson, E. D., Peacock, W. F., . . . Schwamm, L. H. (2015). Temporal trends for

- secondary prevention measures among patients hospitalized with coronary artery disease. *The American journal of medicine*, 128(4), 426. e421-426. e429.
- Liu, J., Li, M., Lu, H., Qiao, W., Xi, D., Luo, T., . . . Guo, Z. (2015). Effects of Probucol on Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis.
- Lüscher, T. F., Steffel, J., Eberli, F. R., Joner, M., Nakazawa, G., Tanner, F. C., & Virmani, R. (2007). Drug-Eluting Stent and Coronary Thrombosis: Biological Mechanisms and Clinical Implications. *Circulation*, 115(8), 1051-1058. doi:10.1161/circulationaha.106.675934
- Massberg, S., Byrne, R. A., Kastrati, A., Schulz, S., Pache, J., Hausleiter, J., . . . Schömig, A. (2011). Polymer-Free Sirolimus-and Probucol-Eluting Versus New Generation Zotarolimus-Eluting Stents in Coronary Artery Disease The Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus-and Probucol-Eluting Versus Zotarolimus-Eluting Stents (ISAR-TEST 5) Trial. *Circulation*, 124(5), 624-632.
- McFadden, E. P., Stabile, E., Regar, E., Cheneau, E., Ong, A. T., Kinnaird, T., . . . Kent, K. M. (2004). Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *The Lancet*, 364(9444), 1519-1521.
- Mehilli, J., Byrne, R. A., Wiecek, A., Iijima, R., Schulz, S., Bruskin, O., . . . Kastrati, A. (2008). Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. *European heart journal*, 29(16), 1975-1982.
- Morice, M.-C., Serruys, P. W., Sousa, J. E., Fajadet, J., Ban Hayashi, E., Perin, M., . . . Guagliumi, G. (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.
- Navarese, E. P., Kowalewski, M., Cortese, B., Kandzari, D., Dias, S., Wojakowski, W., . . . Torguson, R. (2014). Short and long-term safety and efficacy of polymer-free vs. durable polymer drug-eluting stents. A comprehensive meta-analysis of randomized trials including 6178 patients. *Atherosclerosis*, 233(1), 224-231.
- Nebeker, J. R., Virmani, R., Bennett, C. L., Hoffman, J. M., Samore, M. H., Alvarez, J., . . . Whisenant, B. K. (2006). Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(1), 175-181.
- Niccoli, G., Montone, R. A., Ferrante, G., & Crea, F. (2010). The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(22), 1783-1793.
- Piaggio, G., Elbourne, D. R., Altman, D. G., Pocock, S. J., Evans, S. J., & Group, C. (2006). Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Jama*, 295(10), 1152-1160.
- Pilgrim, T., & Windecker, S. (2014). Status der koronaren Stententwicklung. *Der Kardiologe*, 8(2), 168-178.
- Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Culebras, A., Elkind, M. S., . . . Hoh, B. L. (2013). An updated definition of stroke for the 21st century. *Stroke*, 44(7), 2064-2089.
- Schatz, R. A. (1989). A view of vascular stents. *Circulation*, 79(2), 445-457.

- Sehgal, S., Baker, H., & Vézina, C. (1975). Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *The Journal of antibiotics*, 28(10), 727-732.
- Serruys, P. W., de Jaegere, P., Kiemeneij, F., Macaya, C., Rutsch, W., Heyndrickx, G., . . . Morel, M.-a. (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. doi:doi:10.1056/NEJM199408253310801
- Serruys, P. W., Silber, S., Garg, S., van Geuns, R. J., Richardt, G., Buszman, P. E., . . . Linke, A. (2010). Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *New England Journal of Medicine*, 363(2), 136-146.
- Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffre, F., & Kappenberger, L. (1987). Intravascular stents to prevent occlusion and re-stenosis after transluminal angioplasty. *New England Journal of Medicine*, 316(12), 701-706.
- Simamora, P., Alvarez, J. M., & Yalkowsky, S. H. (2001). Solubilization of rapamycin. *International journal of pharmaceuticals*, 213(1), 25-29.
- Sousa, J. E., Costa, M. A., Abizaid, A., Abizaid, A. S., Feres, F., Pinto, I. M. F., . . . Serruys, P. W. (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. doi:10.1161/01.cir.103.2.192
- Stefanini, G. G., Byrne, R. A., Serruys, P. W., de Waha, A., Meier, B., Massberg, S., . . . Kastrati, A. (2012). Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *European heart journal*, ehs086.
- Stefanini, G. G., Kalesan, B., Serruys, P. W., Heg, D., Buszman, P., Linke, A., . . . Wijns, W. (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.
- Steigerwald, K., Merl, S., Kastrati, A., Wiecek, A., Vorpahl, M., Mannhold, R., . . . Schömig, A. (2009). The pre-clinical assessment of rapamycin-eluting, durable polymer-free stent coating concepts. *Biomaterials*, 30(4), 632-637.
- Stiermaier, T., Heinz, A., Schloma, D., Kleinertz, K., Dänschel, W., Erbs, S., . . . Schuler, G. (2014). Five-year clinical follow-up of a randomized comparison of a polymer-free sirolimus-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent in patients with diabetes mellitus (LIPSIA Yukon trial). *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 83(3), 418-424.
- Stone, G. W., Maehara, A., Lansky, A. J., de Bruyne, B., Cristea, E., Mintz, G. S., . . . Marso, S. P. (2011). A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*, 364(3), 226-235.

- Stone, G. W., Moses, J. W., Ellis, S. G., Schofer, J., Dawkins, K. D., Morice, M.-C., . . . Kirtane, A. J. (2007). Safety and efficacy of sirolimus-and paclitaxel-eluting coronary stents. *New England Journal of Medicine*, *356*(10), 998-1008.
- Suzuki, T., Kopia, G., Hayashi, S.-i., Bailey, L. R., Llanos, G., Wilensky, R., . . . Carter, A. J. (2001). Stent-Based Delivery of Sirolimus Reduces Neointimal Formation in a Porcine Coronary Model. *Circulation*, *104*(10), 1188-1193. doi:10.1161/hc3601.093987
- Tagawa, T., Urabe, Y., Kimura, Y., Suzuki, S., Ono, H., & Takeda, K. (2004). Long-term treatment with probucol improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Hypertension Research*, *27*(5), 311-318.
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simoons, M. L., Chaitman, B. R., & White, H. D. (2012). Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, CIR. 0b013e31826e31058.
- Trevor, A. J., Katzung, B. G., & Masters, S. B. (2009). *Basic & clinical pharmacology*: McGraw-Hill Medical.
- Uchida, T., Popma, J., Stone, G. W., Ellis, S. G., Turco, M. A., Ormiston, J. A., . . . Yokoi, H. (2010). The clinical impact of routine angiographic follow-up in randomized trials of drug-eluting stents: a critical assessment of "oculostenotic" reintervention in patients with intermediate lesions. *JACC: Cardiovascular Interventions*, *3*(4), 403-411.
- Udipi, K., Chen, M., Cheng, P., Jiang, K., Judd, D., Caceres, A., . . . Wilcox, J. N. (2008). Development of a novel biocompatible polymer system for extended drug release in a next-generation drug-eluting stent. *Journal of biomedical materials research Part A*, *85*(4), 1064-1071.
- Udipi, K., Melder, R. J., Chen, M., Cheng, P., Hezi-Yamit, A., Sullivan, C., . . . Wilcox, J. (2007). The next generation Endeavor Resolute Stent: role of the BioLinx Polymer System. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, *3*(1), 137-139.
- van der Giessen, W. J., Lincoff, A. M., Schwartz, R. S., van Beusekom, H. M. M., Serruys, P. W., Holmes, D. R., . . . Topol, E. J. (1996). Marked Inflammatory Sequelae to Implantation of Biodegradable and Nonbiodegradable Polymers in Porcine Coronary Arteries. *Circulation*, *94*(7), 1690-1697. doi:10.1161/01.cir.94.7.1690
- Venkatraman, S., & Boey, F. (2007). Release profiles in drug-eluting stents: issues and uncertainties. *Journal of Controlled Release*, *120*(3), 149-160.
- Versaci, F., Gaspardone, A., Tomai, F., Crea, F., Chiariello, L., & Giofrè, P. A. (1997). A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *New England Journal of Medicine*, *336*(12), 817-822.
- Virmani, R., Guagliumi, G., Farb, A., Musumeci, G., Grieco, N., Motta, T., . . . Kolodgie, F. D. (2004). Localized Hypersensitivity and Late Coronary Thrombosis Secondary to a Sirolimus-Eluting Stent: Should We Be Cautious? *Circulation*, *109*(6), 701-705. doi:10.1161/01.cir.0000116202.41966.d4
- Wessely, R., Hausleiter, J., Michaelis, C., Jaschke, B., Vogeser, M., Milz, S., . . . Stöver, M. (2005). Inhibition of neointima formation by a novel drug-eluting stent system that allows for dose-adjustable, multiple, and on-site

- stent coating. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 25(4), 748-753.
- Wong, S. C., Baim, D. S., Schatz, R. A., Teirstein, P. S., King, S. B., Curry, R. C., . . . Overlie, P. (1995). Immediate results and late outcomes after stent implantation in saphenous vein graft lesions: the multicenter US Palmaz-Schatz stent experience. *Journal of the American College of Cardiology*, 26(3), 704-712.
- Yamashita, S., & Matsuzawa, Y. (2009). Where are we with probucol: a new life for an old drug? *Atherosclerosis*, 207(1), 16-23.
- Zeger, S. L., & Liang, K.-Y. (1986). Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics*, 121-130.

## 8. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Übersicht verschiedener Stenttypen: A: Sigwart Wallstent; B: Palmaz-Schatz Stent; C: Gianturco-Roubin Flex-Stent (Adapted from „A View of Vascular Stents” by R. A. Schatz, 1989, *Circulation Vol 79, No 2*, S. 446. Figure 1, Copyright 1989 by American Heart Association) (Schatz, 1989)..... 7
- Abbildung 2: Stententwicklung seit 1980 (Adapted from „Novel drug-eluting stents for coronary revascularization” by B. D. Gogas et al., 2014, *Trends in Cardiovascular Medicine 24*, S. 306. Figure 1, Copyright 2014 by Elsevier Inc.) (Gogas, McDaniel, Samady, & King, 2014) ..... 9
- Abbildung 3: Stentübersicht (Adapted from „Status der koronaren Stententwicklung” by T. Pilgrim and S. Windecker, 2014, *Der Kardiologe 2014, 2*, S. 170. Abb. 1, Copyright 2014 by Springer-Verlag Berlin Heidelberg) (Pilgrim & Windecker, 2014) ..... 9
- Abbildung 4: Strukturformel von Sirolimus/Rapamycin (Adapted from „Solubilization of rapamycin” by P. Simamora et al., 2001, *International Journal of Pharmaceutics 213 (2001)*, S. 25–29, Fig. 1, Copyright 2001 by Elsevier Science B.V.) (Simamora, Alvarez, & Yalkowsky, 2001) ..... 11
- Abbildung 5: Vergleich der Restenosen zwischen BMS und DES im Verlauf der Zeit (Adapted from „The Evolving Role of Inflammatory Biomarkers in Risk Assessment After Stent Implantation” by G. Niccoli et al., 2010, *Journal of the American College of Cardiology, Vol. 56, No. 22*, S. 1783-1793, Fig. 2, Copyright 2010 by the American College of Cardiology Foundation) (Niccoli et al., 2010) ..... 12
- Abbildung 6: Aufbau des Yukon Stentgerüsts (ISAR Stent Projekt, Dual-DES) A: 400-fache Vergrößerung des noch unbeschichteten Yukon-Stentgerüsts B: Yukon-Stent in 200-facher Vergrößerung nach Medikamentenbeschichtung C: unbeschichteter Yukon-Stent in 1000-facher Vergrößerung D: medikamentenbeschichteter Yukon-Stent in 1000-facher Vergrößerung (Adapted from „Inhibition of Neointima Formation by a Novel Drug-Eluting Stent System That Allows for Dose-Adjustable, Multiple, and On-Site Stent Coating” by R. Wessely et al., 2005, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, Vol. 25*, S. 748-753., Fig. 2, Copyright 2005 by American Heart Association, Inc.) (Wessely et al., 2005)..... 13
- Abbildung 7: Freisetzungsprofil von Zotarolimus aus C10, C19, sowie C10:C19 (Verhältnis 30:70) und C10:C19:PVP (Verhältnis 27:63:10) Polymeren in den ersten 11 Tagen (Adapted from „Development of a novel biocompatible polymer system for extended drug release in a next-generation drug-eluting stent” by K. Udipi et al., 2008, *Journal of*

Biomedical Materials Research Part A, Vol. 85A, Issue 4, S. 1064-1070, Fig. 7, Copyright 2007 by Wiley Periodicals, Inc.) (Udipi et al., 2008).....	15
Abbildung 8: Primärer Endpunkt (kardialer Tod, Revaskularisierung der Zielläsion oder Myokardinfarkt in Bezug zum Zielgefäß) der ISAR-TEST 5 Studie hinsichtlich 12 Monate (Adapted from „Polymer-Free Sirolimus- and Probucoel-Eluting Versus New Generation Zotarolimus-Eluting Stents in Coronary Artery Disease : The Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucoel-Eluting Versus Zotarolimus-Eluting Stents (ISAR-TEST 5) Trial ” by S. Massberg et al., 2011, <i>Circulation</i> , Vol. 124, S. 624-632, Fig. 2 A, Copyright 2011 by American Heart Association) (Massberg et al., 2011) .....	16
Abbildung 9: Klinisches Monitoring im Verlauf .....	23
Abbildung 10: Inzidenz des primären Endpunkts ( <i>major adverse cardiac events</i> [MACE]) (modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucoel-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, <i>JACC: Cardiovascular Interventions Vol.9 Issue 8</i> , S.788, Figure 1, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation) .....	41
Abbildung 11: Inzidenz von kardialem Tod oder Myokardinfarkt des Zielgefäßes (modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucoel-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, <i>JACC: Cardiovascular Interventions Vol.9 Issue 8</i> , S.788, Figure 1, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation) .....	43
Abbildung 12: Inzidenz der Revaskularisierung der Zielläsion (modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucoel-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, <i>JACC: Cardiovascular Interventions Vol.9 Issue 8</i> , S.788, Figure 1, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation).....	44
Abbildung 13: Inzidenz gesicherter oder wahrscheinlicher Stentthrombosen (modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucoel-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, <i>JACC: Cardiovascular Interventions Vol.9 Issue 8</i> , S.789, Figure 2, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation) .....	44
Abbildung 14: Analyse der Patientenuntergruppen (modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucoel-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, <i>JACC: Cardiovascular Interventions Vol.9 Issue 8</i> , S.790, Figure 3, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation).....	46



- Abbildung 15: Inzidenz von Tod jeglicher Ursache, jeglicher Myokardinfarkt oder jeglicher Revaskularisierung (modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucol-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, *JACC: Cardiovascular Interventions Vol.9 Issue 8*, S.791, Figure 4, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation) (Sebastian Kufner et al., 2016) ..... 47
- Abbildung 16: Inzidenz von Tod jeglicher Ursache oder jeglicher Myokardinfarkt (modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucol-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, *JACC: Cardiovascular Interventions Vol.9 Issue 8*, S.791, Figure 4, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation) ..... 48
- Abbildung 17: Inzidenz jeglicher Revaskularisierung (modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucol-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, *JACC: Cardiovascular Interventions Vol.9 Issue 8*, S.791, Figure 4, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation)..... 49

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Basischarakteristika der Patientengruppen (modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucol-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, <i>JACC: Cardiovascular Interventions Vol.9 Issue 8</i> , S.787, Table 1, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation).....	38
Tabelle 2: Läsionscharakteristika (modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucol-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, <i>JACC: Cardiovascular Interventions Vol.9 Issue 8</i> , S.787, Table 1, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation).....	39
Tabelle 3: Klinische Ergebnisse nach 5 Jahren (modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucol-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, <i>JACC: Cardiovascular Interventions Vol.9 Issue 8</i> , S.787, Table 2, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation) .	40
Tabelle 4: Stentthrombose nach 5 Jahren (modifiziert nach „Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucol-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents“, by S. Kufner, J. Sorges et al. 2016, <i>JACC: Cardiovascular Interventions Vol.9 Issue 8</i> , S.789, Table 3, Copyright 2016 by The American College Of Cardiology Foundation) (Sebastian Kufner et al., 2016) .....	45

## 10. Danksagung

Zuallererst möchte ich mich beim Deutschen Herzzentrum in München, insbesondere Prof. Dr. Heribert Schunkert, für die Möglichkeit bedanken, diese Dissertation an Ihrem Haus anfangen und nun abschließen zu können.

Ein großes Lob und herzlichen Dank geht an meinen Betreuer Prof. Dr. Adnan Kastrati für die Unterstützung und die unkomplizierte Zusammenarbeit, sowie die Möglichkeit als Co-Autor verschiedener Studien teilzuhaben.

Besonders hervorheben möchte ich meinen Mentor PD Dr. Sebastian Kufner, der für mich jederzeit Mentor und Ansprechpartner im Rahmen meiner Doktorarbeit gewesen und viel mehr im Verlauf ein Freund geworden ist.

Ein Dank gebührt auch meinen Eltern und meinem Bruder, die mir überhaupt erst die Chance ermöglicht haben, bis hierhin zu kommen und mir immer als Ratgeber und Unterstützer beiseite stehen.

Tatkräftig unterstützt wurde ich ebenso vom gesamten ISAR-Research-Team, welches ein weiteres großes Lob verdient.

Zu guter Letzt danke ich meiner Freundin Alexandra, die das Ganze zusammen mit mir durchgestanden und mir immer den Rücken frei gehalten hat.