



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

**Langzeitverlauf von Patienten mit koronarer Herzerkrankung:  
Vergleich der klinischen Ergebnisse dreier medikamentenfreisetzender  
Stents zehn Jahre nach perkutaner Intervention**

Anna Ruth Maria Thannheimer

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

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Sebastian Kufner
2. Priv.-Doz. Dr. Keti Vitanova

Die Dissertation wurde am 01.02.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.05.2022 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Hintergrund</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Die koronare Herzkrankheit</b>	<b>1</b>
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Pathophysiologie	3
<b>1.2</b>	<b>Therapie der koronaren Herzkrankheit</b>	<b>4</b>
1.2.1	Indikation zur Revaskularisationstherapie	5
1.2.2	Die aortokoronare Bypassoperation	6
1.2.3	Die perkutane Koronarintervention (PCI)	6
1.2.4	Auf dem Weg zum idealen Stent	9
1.2.5	Späte unerwünschte Ereignisse bei DES der ersten Generation	10
1.2.6	Stents der ISAR TEST 4-Studie	13
1.2.7	Innovationen im Feld der interventionellen Kardiologie	14
<b>1.3</b>	<b>Studienlage und Langzeitbeobachtungen nach Implantation von medikamentenfreisetzenden Stents</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>Methodik</b>	<b>19</b>
<b>3.1</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>19</b>
<b>3.2</b>	<b>Studienpopulation</b>	<b>19</b>
<b>3.3</b>	<b>Randomisierung und Studienprotokoll</b>	<b>19</b>
<b>3.4</b>	<b>Endpunkte und studienrelevante Definitionen</b>	<b>20</b>
<b>3.5</b>	<b>Patientennachsorge</b>	<b>23</b>
<b>3.6</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>25</b>
<b>4.1</b>	<b>Basalcharakteristika der Studienpopulation</b>	<b>25</b>
<b>4.2</b>	<b>Ergebnisse des Follow Ups</b>	<b>27</b>
<b>4.3</b>	<b>Primärer Endpunkt: Tod jeglicher Art, Myokardinfarkt und Zielläsions-Revaskularisation</b>	<b>28</b>
<b>4.4</b>	<b>Sekundärer Endpunkt: Definitive/wahrscheinliche Stent-Thrombose</b>	<b>32</b>
<b>4.5</b>	<b>Landmark-Analyse zwischen fünf und zehn Jahren</b>	<b>34</b>
<b>4.6</b>	<b>Analyse der Subgruppen für den primären Endpunkt</b>	<b>36</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>38</b>

<b>6</b>	<b>Ausblick</b>	<b>44</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>45</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b>	<b>47</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>48</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung</b>	<b>56</b>
<b>11</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>57</b>

Zur besseren Lesbarkeit wird im Text auf die gleichzeitige Nennung weiblicher und männlicher Wortformen verzichtet. Angesprochen sind grundsätzlich beide Geschlechter.

## Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
ant.	anterior
BMS	bare metal stent, Stent ohne Medikamentenbeschichtung
BP	biodegradable polymer, bioresorbierbares Polymer
BRS	bioresorbierbarer Scaffold
CE	Conformité Européenne
CK	Kreatinkinase
CK-MB	muscle-brain type Kreatinkinase
DAPT	dual antiplatelet therapy, duale antithrombozytäre Therapie
DES	drug eluting stent, medikamentenfreisetzender Stent
EF	ejection fraction, Auswurfraction
EKG	Elektrokardiogramm
IDDM	insulin dependent diabetes mellitus, insulinpflichtiger Diabetes mellitus
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
MACE	major cardiac adverse event, unerwünschtes kardiales Ereignis
NSTEMI	non-ST-segment elevation myocardial infarction, Myokardinfarkt ohne Anhebung der ST-Strecke
PCI	percutaneous coronary intervention, perkutane Koronarintervention
PP	permanent polymer, permanentes Polymer
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty, perkutane transluminale Koronarangioplastie
R.	Ramus
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction, Myokardinfarkt mit Anhebung der ST-Strecke
TLR	target lesion revascularization, Zielläsion-Revaskularisation

# 1 Hintergrund

*“To become a fully accomplished interventional cardiologist you need to see one, do one, teach one, have one done, and do your mother”*

Das soll einmal Richard Myler gesagt haben, der 1978 die erste koronare Angioplastie in den Vereinigten Staaten durchführte (Meier, 2017). Der Satz vermittelt einen Eindruck von der Entstehungsgeschichte der interventionellen Kardiologie, die vom Erfindergeist und dem persönlichen Engagement vieler Einzelner geprägt war. Die erste Katheterisierung des menschlichen Herzens führte beispielsweise der junge Assistenzarzt Werner Forssmann 1929 mithilfe eines urologischen Katheters an sich selbst durch (Forssmann, 1929). Die erste koronare Angioplastie wiederum wurde von Andreas Grüntzig und seinen Kollegen 1977 nach Experimenten am heimischen Küchentisch durchgeführt (Byrne et al., 2017). In den vergangenen Jahrzehnten wurde umfangreich an der Entwicklung der optimalen Technik geforscht, von den klassischen Metallstents über die Beschichtung mit antiproliferativen Substanzen bis hin zum ersten komplett bioresorbierbaren sogenannten Scaffold. Heute ist die perkutane Koronarintervention eine etablierte Methode zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit. Dem Deutschen Herzbericht zufolge wurden 2017 allein in Deutschland 14 458 Fälle kassenärztlich abgerechnet (Fleck et al., 2019).

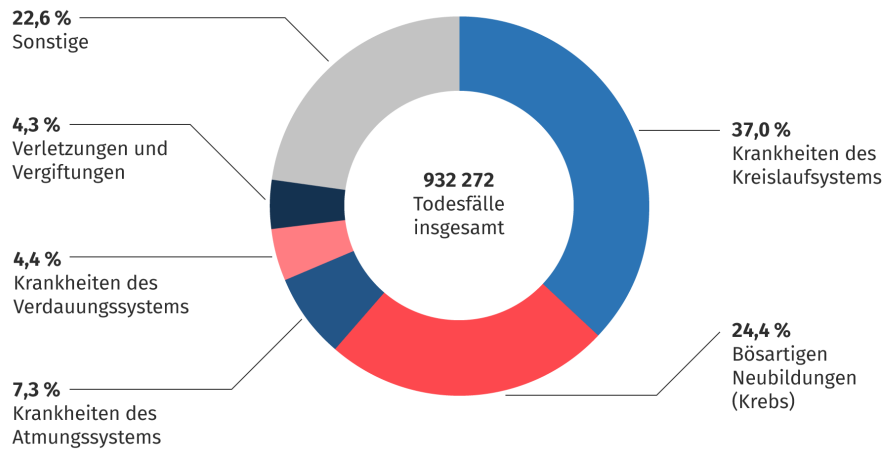
## 1.1 Die koronare Herzkrankheit

### 1.1.1 Epidemiologie

Krankheiten des Kreislaufsystems stehen seit Jahren an erster Stelle der Todesursachenstatistik in Deutschland (Abb. 1), auch im Jahr 2017 starben die meisten Menschen hierzulande an chronisch ischämischer Herzkrankheit gefolgt vom akuten Myokardinfarkt (Statistisches Bundesamt, 2019). Dasselbe Bild zeigt sich auch weltweit, 2016 starben geschätzt 17,9 Millionen Menschen an den Folgen einer Herz-Kreislaufferkrankung und damit mehr als aus jedem anderen Grund (World Health Organization, 2017).

Die altersadjustierte Sterblichkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen sank in den letzten Jahren deutlich, zwischen 2005 und 2015 um 15,6 %.

### Todesursachen nach Krankheitsarten 2017 in %



© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019

Abbildung 1 Todesursachen nach Krankheitsarten in Deutschland 2017 (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019)

Gleichzeitig jedoch stieg die absolute Zahl der Todesfälle um 12,5 % aufgrund von Bevölkerungswachstum und einer alternden Gesellschaft, insbesondere in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen (GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators, 2016; Joseph et al., 2017). Genaue Angaben zur Morbidität können in Deutschland aufgrund eines fehlenden zentralen Registers nicht gemacht werden, einen Hinweis kann jedoch die stationäre Hospitalisierungsrate geben. 2017 wurden aufgrund von ischämischen Herzkrankheiten 647.893 Patienten stationär aufgenommen, davon waren zwei Drittel Männer und ein Drittel Frauen (Friede et al., 2019). Laut einer Schätzung des European Heart Network verursachen kardiovaskuläre Erkrankungen in der Europäischen Union jährliche Kosten von 210 Milliarden Euro, rund 28 % davon werden durch ischämischen Herzkrankheiten bedingt (Wilkins et al., 2017). In dieser Rechnung wurden nicht nur die direkten Kosten der Therapie berücksichtigt, sondern auch Einbußen durch morbiditäts- und mortalitätsbedingten Ausfall und Kosten informeller Pflege. Die Implementierung von Präventionsansätzen und kostengünstigen Therapiemöglichkeiten, die das Überleben verbessern, hat insofern einen großen Effekt.

### 1.1.2 Pathophysiologie

Die koronare Herzkrankheit (KHK) stellt innerhalb der ischämischen Herzerkrankungen die größte Untergruppe dar. Aus der Behinderung des Blutflusses in einer Koronararterie resultiert eine Ischämie oder Hypoxie im zugeordneten myokardialen Versorgungsgebiet und ein reversibles Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf der Kardiomyozyten. Diese Episoden können entweder spontan auftreten oder durch emotionalen Stress oder körperliche Belastung induziert werden. Die dabei auftretenden thorakalen Schmerzen, die auch in andere Körperregionen ausstrahlen können, werden als Angina pectoris beschrieben und sind das Kardinalsymptom der KHK. Pathophysiologisch können mehrere Mechanismen einzeln oder in Kombination zugrunde liegen (Montalescot et al., 2013):

- atherosklerotische Plaques in den epikardialen Gefäßen (Mehrzahl der Fälle) mit konsekutiver Stenosierung
- fokale oder diffuse Spasmen von gesunden oder atherosklerotisch veränderten Gefäßen
- mikrovaskuläre Dysfunktion
- linksventrikuläre Dysfunktion infolge einer Myokardnekrose oder einer ischämischen Kardiomyopathie

Die Erkrankung verläuft chronisch progredient, es kann jahrelange stabile Phasen geben. Der Zustand kann jedoch jederzeit unterbrochen werden, wenn es aufgrund einer Plaqueruptur oder Erosion zu einem akuten atherothrombotischen Ereignis kommt. Der klinischen Manifestation entsprechend lassen sich das chronische und das akute Koronarsyndrom unterscheiden. Zu letzterem werden die instabile Angina pectoris, der ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und der Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) gezählt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019; Knuuti et al., 2019).

Außerdem wird die KHK je nach der Anzahl der betroffenen Hauptgefäße in eine Ein-, Zwei- oder Dreifäßerkrankung eingeteilt. Die drei großen epikardialen Arterien sind der Ramus interventricularis anterior (RIVA) und der Ramus circumflexus (RCX) der linken Koronararterie, sowie die rechte Koronararterie (RCA) (vgl. Abb. 2).

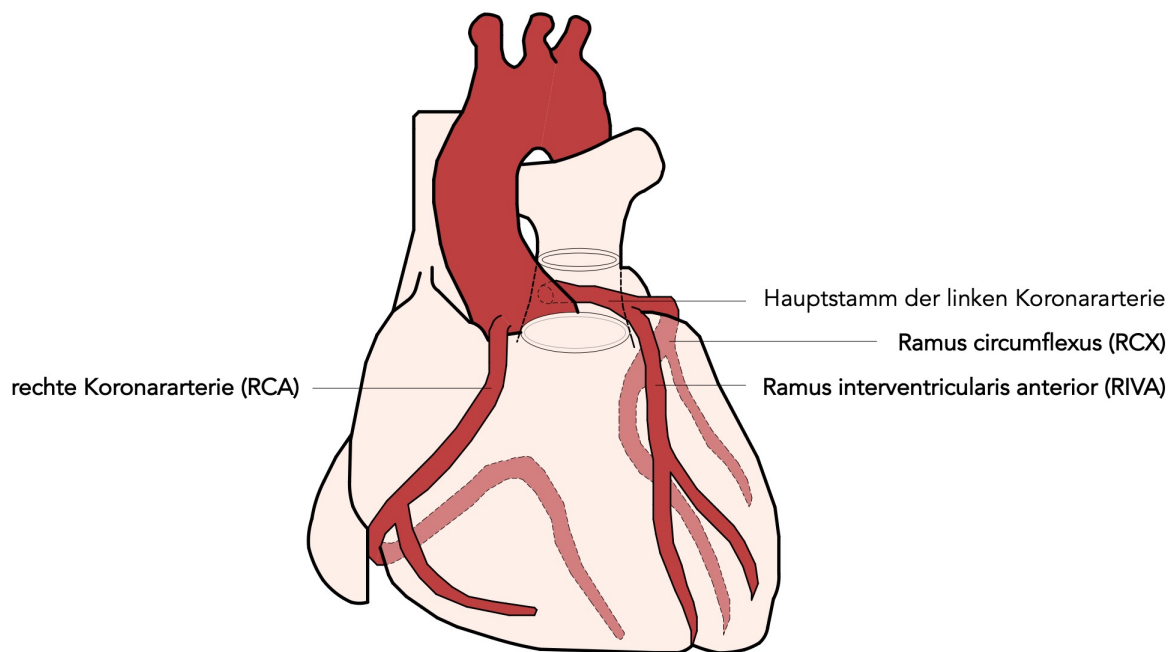


Abbildung 2 Schemazeichnung der wichtigsten Koronargefäße

## 1.2 Therapie der koronaren Herzkrankheit

Die Therapie ist je nach Manifestationsart der koronaren Herzkrankheit, den vorliegenden Komorbiditäten, Risikofaktoren und der Versorgungssituation unterschiedlich. Präventive Maßnahmen, wie Lebensstiländerung, Abbau kardiovaskulärer Risikofaktoren und die medikamentöse Therapie, zielen auf die Reduktion von Symptomen und das Verhindern von kardiovaskulären Komplikationen ab (Knuuti et al., 2019). Auf diese Therapieansätze soll im Folgenden allerdings nicht eingegangen werden, sondern auf die Möglichkeiten der myokardialen Revaskularisation sowohl für das chronische als auch das akute Koronarsyndrom. Diese kommen zum Einsatz, wenn die Symptomatik der KHK konservativ nicht ausreichend beherrschbar ist.

Prinzipiell ist das Ziel jeder Revaskularisation die Verbesserung der Durchblutung des Myokards. Dazu wird die koronare Engstelle entweder mechanisch beseitigt oder umgangen. Die beiden konkurrierenden Therapieansätze sind die aortokoronare Bypassoperation und die perkutane Koronarintervention (PCI). Zu beachten ist, dass beide Therapien nur auf eine Symptomverbesserung abzielen und das Fortschreiten der KHK dadurch nicht verhindert wird.



### 1.2.1 Indikation zur Revaskularisationstherapie

Es gibt unterschiedliche Szenarien, in denen bei stabiler KHK laut den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) eine elektive myokardiale Revaskularisation in Betracht gezogen werden sollte. Eine symptomatische Indikation liegt vor, wenn trotz optimaler medikamentöser Therapie bei einer hämodynamisch signifikanten Stenose weiterhin limitierende pektanginöse oder äquivalente Beschwerden auftreten. Bei einer prognostischen Indikation wird die Lebenserwartung durch die Revaskularisation verbessert. Sie besteht bei den folgenden angiografischen Konstellationen

1. linke Hauptstammstenose  $> 50 \%$
2. proximale Stenose des R. interventricularis anterior  $> 50 \%$
3. Zwei- oder Dreigegefäßerkrankung mit  $> 50 \%$  Durchmesserstenose und reduzierter linksventrikulärer Funktion ( $EF \leq 35 \%$ )
4. Stenose  $> 50 \%$  im letzten verbliebenen offenen Koronargefäß
5. durch funktionelle Testung detektiertes großes ischämisches Areal oder abnorme invasive fraktionierte Fluss-Reserve (FFR)  $< 0,75$

In den Szenarien 1.-4. und bei symptomatischer Indikation (s.o.) muss das Kriterium einer hämodynamisch signifikanten Stenose erfüllt sein. Diese ist definiert durch entweder eine dokumentierte Ischämie im Versorgungsgebiet oder eine FFR von  $\leq 0,80$  bzw. iFR („instantaneous wave-free ratio“) von  $\leq 0,89$  oder eine Stenose  $> 90 \%$  in einem Hauptgefäß (Neumann et al., 2019).

Die FFR und die iFR sind Indizes zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz einer Stenose. Sie beschreiben annäherungsweise den intrakoronaren Druckverlust aufgrund der Engstelle (Götberg et al., 2017).

Anders verhält es sich beim akuten Koronarsyndrom. Hier wird nach dem Vorliegen von ST-Streckenveränderungen im Elektrokardiogramm entschieden, wie weiter vorgegangen wird. Bei einem ST-Hebungsinfarkt (STEMI) sollte schnellstmöglich eine Reperfusion des Myokards ermöglicht werden, die perkutane Koronarintervention ist die Therapie der Wahl (Ibanez et al., 2017). Bei einem akuten Koronarsyndrom ohne anhaltende ST-Streckenhebung (NSTEMI-ACS) wird dem individuellen Risikoprofil entsprechend entschieden, ob und wann eine invasive Koronarangiografie durchgeführt wird. Eine Revaskularisation ist dann indiziert, wenn die gleichen Kriterien wie für die stabile KHK (s.o.) erfüllt werden (Roffi et al., 2016).

Welche Strategie zur Revaskularisation gewählt wird, ist immer eine Einzelfallentscheidung. Das oberste Ziel sollte die komplette Revaskularisation sein, da sie essenziell ist für den langfristigen Therapieerfolg. Komplexe Fälle sollten

interdisziplinär in einem Heart Team diskutiert werden, bestehend aus interventionellen Kardiologen, Herzchirurgen und anderen beteiligten Fachdisziplinen (Neumann et al., 2019).

### **1.2.2 Die aortokoronare Bypassoperation**

Seit den 1960er Jahren ist die aortokoronare Bypassoperation eine etablierte Methode zur Revaskularisation bei koronarer Herzkrankheit (Head et al., 2013). Auch heute noch ist sie in bestimmten Situationen die Therapie der Wahl, beispielsweise bei stabiler KHK in Patienten mit Diabetes mellitus oder bei komplexer Mehrgefäß-KHK. Das Prinzip besteht in der Umgehung der Stenose im betroffenen epikardialen Gefäß. Mittels eines arteriellen oder venösen Graftgefäßes wird eine Anastomose zwischen der Aorta und dem distal der Stenose gelegenen Gefäßabschnitt gebildet. In den meisten Fällen sind die Offenheitsraten für arterielle Grafts höher als für venöse Grafts, weshalb sie bevorzugt verwendet werden sollten (Neumann et al., 2019; Sabik et al., 2005). Die letzten Jahre haben viele Innovationen in der Koronararterienchirurgie mit sich gebracht. So werden heute auch Operationen minimalinvasiv oder ohne Herz-Lungen-Maschine (sog. off-pump-surgery) durchgeführt. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit der traditionellen Methode, die die Stilllegung des Herzens mit kardioplegischer Lösung beinhaltet. Trotz den Fortschritten in der chirurgischen Therapie lag die perioperative 30-Tage-Mortalität in der CORONARY-Studie bei 2,5 % (Lamy et al., 2012).

### **1.2.3 Die perkutane Koronarintervention (PCI)**

Die angiografische Darstellung der Koronarien wurde bereits ab der Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts zu diagnostischen Zwecken vorgenommen. Mit der Durchführung der ersten perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) am Menschen durch Grüntzig 1977 begann der Zeitalter der interventionellen Kardiologie (Nabel et al., 2012). Wie in der oberen Hälfte der Abbildung 3 schematisch veranschaulicht, dehnte Grüntzig dabei eine proximale Stenose im Ramus interventricularis anterior mithilfe eines aufblasbaren Ballonkatheters auf (Grüntzig, 1978). Bemerkenswerterweise war eben jene Läsion bei der letzten Koronarangiografie 2014 immer noch durchgängig (Meier, 2017).

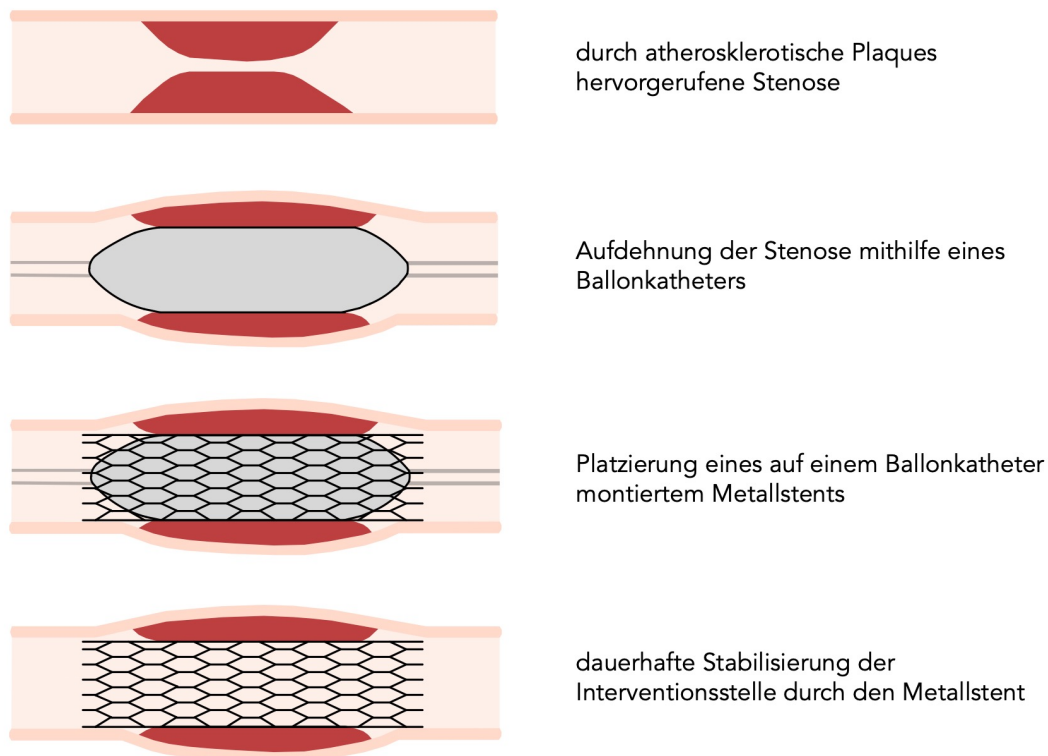


Abbildung 3 Schematische Darstellung der perkutanen Ballonangioplastie mit gegebenenfalls anschließender Implantation eines Stents

Die Technologie der sogenannten Ballonangioplastie wurde in den darauffolgenden Jahren weiter verbessert. Es kam jedoch weiterhin zu Komplikationen wie akutem Gefäßverschluss und Restenose im betroffenen Segment, häufig bedingt durch die Dissektion der Intima (Byrne et al., 2017). Die Restenoserate lag in den Achtzigerjahren abhängig von den zugrunde gelegten Kriterien zwischen 12 und 48 % (Serruys et al., 1988), was die Zurückhaltung in der Anwendung dieser Technik begründete.

Im nächsten Schritt wurde daher der erste Koronarstent entwickelt, der nach der Ballonangioplastie als mechanische Stütze aus Metall im Gefäß verbleibt (vgl. Abb. 3). Palmaz und Schatz führten 1986 die ersten Versuche in den Koronarien von Hunden durch und erzielten vielversprechende Ergebnisse. Der sogenannte Palmaz-Schatz-Stent bestand aus Edelstahl und war damit der erste bare metal stent (BMS) (Schatz et al., 1987). Die erste Implantation in einer menschlichen Koronarie realisierten Puel und Sigwart noch im gleichen Jahr (Sigwart et al., 1987). In der Benestent-Studie mit 520 eingeschlossenen Patienten konnte für den primären klinischen Endpunkt (aus Tod, zerebrovaskulärem Ereignis, Myokardinfarkt, Bypass-Operation oder Zielläsions-Intervention) ein signifikanter Vorteil des Stentings gegenüber der alleinigen Ballonangioplastie gezeigt werden. Die Restenoserate lag bei 22 % im Vergleich zu 32 % in der PTCA-Gruppe ( $p = 0,02$ ). Als neues Problem traten jedoch Stent-Thrombosen

bei 3,5 % der gestenteten Patienten auf. Zudem ereigneten sich signifikant mehr Blutungs- und Gefäßkomplikationen und die Patienten blieben nach dem Stenting deutlich länger im Krankenhaus (Serruys et al., 1994). Das Blutungsrisiko wurde durch die Etablierung der dualen Plättchenhemmung (DAPT) als Sekundärprophylaxe gesenkt, nachdem Schömig und Kollegen einen Vorteil gegenüber der Antikoagulation nachweisen konnten. Auch die Rate für Stent-Thrombosen war in der DAPT-Gruppe signifikant niedriger als bei den antikoagulierten Patienten (Schomig et al., 1996).

Um dem Problem der Restenose zu begegnen, wurden medikamentenfreisetzende Stents (drug eluting stents, DES) entworfen. Die überschießende Reendothelialisierung (neointimale Hyperplasie) als Verursacher der Restenose wird durch die Beschichtung des Stents mit einer antiproliferativen Substanz gestoppt. Morice und Kollegen veröffentlichten 2002 die erste randomisierte kontrollierte Studie zu Sirolimus-beschichteten Stents (Morice et al., 2002). Keiner der mit dem neuen Stent behandelten Patienten hatte nach sechs Monaten eine Restenose ( $\geq 50$  % Stenosegrad) erlitten, im Gegensatz dazu waren es 26,6 % für den bare metal stent ( $p < 0,001$ ).

Das Stentdesign wurde seit den Neunzigerjahren schrittweise verbessert, was im Folgenden weiter ausgeführt werden soll. Die Weiterentwicklungen in Therapie und Diagnostik führten zur weltweiten Verbreitung dieser Koronarstents, die heute in über 90 % der Koronarinterventionen eingesetzt werden (Lapp, 2019).

### 1.2.4 Auf dem Weg zum idealen Stent

Generell bestehen medikamentenfreisetzende Stents aus drei Komponenten:

- einer Stentplattform aus Metall, die als mechanische Gefäßstütze dient und dem elastischen Recoil der Arterie entgegenwirkt;
- einer antiproliferativen Substanz, die die neointimale Hyperplasie verhindert und
- einem Polymer, das für die Speicherung und Gewährleistung einer optimalen Freisetzungskinetik des Medikaments sorgt.

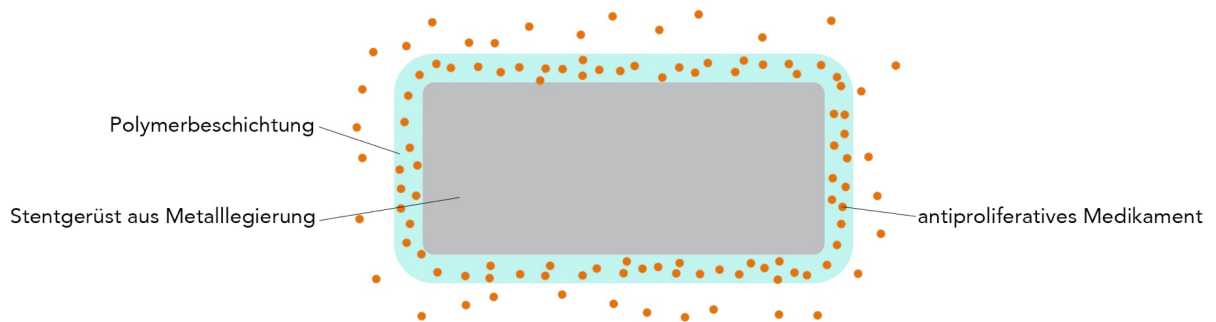


Abbildung 4 Aufbau eines medikamentenfreisetzenden Stents

Im Bezug auf das Metallgerüst (auch Backbone genannt) gilt es unterschiedliche Aspekte zu beachten. Einerseits sollte das Metall ausreichend Stabilität und Radialkraft aufweisen, um die Stenose offenzuhalten. Andererseits weiß man seit der ISAR-STEREO-Studie, dass das klinische Ergebnis besser ist, je dünner die einzelnen Streben des Metallgerüsts sind (Kastrati et al., 2001). Auch aktuellere Daten zu medikamentenfreisetzenden Stents unterstützen diese These (Iantorno et al., 2018). Natürlich muss auch ein gewisses Maß an Flexibilität gewährleistet sein, um zur Stenose gelangen zu können. Zudem sollte das Material biokompatibel, korrosionsbeständig und röntgendicht sein, um nur einige weitere Eigenschaften zu nennen (Mani et al., 2007). Während die ersten Stents aus Edelstahl angefertigt wurden, nutzen moderne Stenttechnologien der zweiten Generation Legierungen aus Kobalt- oder Platinchrom. Diese Materialien vereinen dünnere Strebendicken mit optimalen mechanischen Eigenschaften. Im Gegensatz zu den ersten medikamentenfreisetzenden Stents Cypher und Taxus, deren Streben 140 bzw. 132  $\mu\text{m}$  maßen, sind die Streben (engl. Struts) neuerer DES konsekutiv dünner geworden (Piccolo et al., 2017).

Unter den zunächst verwendeten antiproliferativen Substanzen haben sich die sogenannten Limus-Derivate durchgesetzt. Der Mitosehemmer Paclitaxel findet heute nur noch bei medikamentenbeschichteten Ballons Anwendung, da bei Paclitaxel-

freisetzenden Stents im Vergleich zu Sirolimus-freisetzenden Stents häufiger Stent-Thrombosen und Zielläsions-Revaskularisationen auftraten (Schömig et al., 2007). Auch die Limus-Derivate führen zu einem Zellzyklusarrest, indem sie an den mammalian target of rapamycin (mTOR) binden. Vertreter dieser Gruppe sind beispielsweise Sirolimus, Everolimus, Biolimus und Zotarolimus, die sich hinsichtlich ihrer Lipophilität unterscheiden (Byrne et al., 2017). Eine Beschichtung mit Heparin hatte keinen Einfluss auf das Auftreten von Restenose und das klinische Ergebnis, weshalb diese Technik wieder verlassen wurde (Wöhrle et al., 2001).

Zuletzt sorgt ein Polymer für die Stabilisierung des Medikaments auf der Stentoberfläche und eine optimale, kontrollierte Freisetzung über mehrere Wochen. Diese ist essentiell für die Hemmung der neointimalen Hyperplasie, wie die PISCES-Studie gezeigt hat (Serruys et al., 2005). Anforderungen an das Polymer beziehen sich auf die Biokompatibilität, biologische und mechanische Stabilität des Materials. Außerdem sollte das Polymer nicht mit dem Medikament interagieren und die Substanz gleichmäßig absondern (Rizas et al., 2016). Zu bedenken ist auch, wo auf der Stentoberfläche die Polymer-Medikamenten-Beschichtung aufgetragen wird: luminal, abluminal oder auf dem gesamten Umfang des Struts. Eine abluminale Beschichtung verhindert einerseits die neointimale Hyperplasie und behindert andererseits nicht die Endothelialisierung des Stents (Shen et al., 2012), weshalb viele neuere Stents diese Technik nutzen.

### **1.2.5 Späte unerwünschte Ereignisse bei DES der ersten Generation**

Nachdem 2002 die ersten beiden medikamentenfreisetzenden Stents zugelassen wurden, sammelten sich Fallberichte über späte Stent-Thrombosen (später als 30 Tage nach der Intervention) bei Patienten an, die zuvor einen Sirolimus-freisetzenden Stent mit permanenter Polymerbeschichtung, den Cypher-Stent, erhalten hatten (Virmani et al., 2004). Eine Stent-Thrombose führt in den meisten Fällen konsekutiv zu einem Myokardinfarkt und ist damit lebensbedrohlich.

Um den Auslöser zu identifizieren, wurden in einer Studie 23 Patienten mit Cypher-Stent autopsiert (Joner et al., 2006). Von diesen Patienten hatten 14 eine späte Stent-Thrombose erlitten, während in der entsprechenden Vergleichsgruppe mit bare metal stent (BMS) nur zwei solcher Fälle aufgetreten waren ( $p=0,0001$ ). Mehrere Mechanismen wurden für das schlechtere Abschneiden des DES gegenüber dem BMS diskutiert. Die verzögerte Heilung im gestenteten Segment stellt den Hauptfaktor dar, aber auch eine Hypersensitivitätsreaktion der Gefäßwand, sowie prozedurale Faktoren bei der Positionierung des Stents spielen eine Rolle. Die infolgedessen entstehende

Neoatherosklerose bezeichnet erneute atherosklerotische Läsionen in der den Stent überziehenden Neointima (Otsuka et al., 2015). Auch in größeren Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass dieser Prozess früher und häufiger bei medikamentenfreisetzenden Stents auftritt (Joner et al., 2018; Nakazawa et al., 2011b).

Man verdächtigte das permanente Polymer auf dem Cypher-Stent, die Hypersensitivitätsreaktion hervorzurufen, da sich das für den DES verwendete Metall nicht von dem des BMS unterschied, bei dem keine Entzündungsreaktion nachgewiesen werden konnte. Die antiproliferative Substanz Sirolimus hätte die Inflammation eher unterdrückt. (Byrne et al., 2009a; van der Giessen et al., 1996; Virmani et al., 2004)

In logischer Konsequenz entwarf man medikamentenfreisetzende Stents gänzlich ohne Polymerbeschichtung und sogenannte bioresorbierbare Beschichtungen, die sich auflösen, nachdem das Medikament abgegeben wurde. Die heute verwendeten bioresorbierbaren Polymere unterscheiden sich in ihrer chemischen Struktur und der Dauer bis zur kompletten Eliminierung (Rizas et al., 2016). Auch bei den permanenten Polymerbeschichtungen hat sich über die Jahre eine Entwicklung hin zu mehr Biokompatibilität vollzogen. Ob sich im Langzeitverlauf einen Vorteil der bioresorbierbaren Beschichtungen gegenüber den neuen biokompatibleren permanenten Beschichtungen zeigt, bleibt bis dato offen. Einige Studien mit einem Follow Up bis fünf Jahre nach der Indexintervention weisen auf eine Gleichwertigkeit beider Technologien hin (El-Hayek et al., 2017).

Die Abbildung auf der folgenden Seite gibt einen Überblick über die Eigenschaften einiger moderner DES mit CE-Kennzeichnung. Generell werden die medikamentenfreisetzenden Stents grob in Generationen eingeteilt, es existiert allerdings keine einheitliche Regelung. Als Hauptvertreter der ersten Generation medikamentenfreisetzender Stents werden im Allgemeinen die DES Cypher und Taxus angesehen. Die Produktion des Cypher-Stents wurde 2011 eingestellt, Stents der Taxus-Familie sind weiterhin erhältlich, allerdings nicht mehr gebräuchlich, sodass beide DES in der Abbildung nicht dargestellt werden.

Die neuen medikamentenfreisetzenden Stents mit biokompatibleren Polymeren, Sirolimus-Analoga als antiproliferativem Agens und dünneren Streben (50-100  $\mu\text{m}$ ) zählen zur sogenannten zweiten Generation (Neumann et al., 2019). Besonders hervorzuheben ist in dieser Generation der Everolimus-freisetzende Stent mit permanenter Polymerbeschichtung, der Xience-Stent, für den die beste Evidenz vorliegt.










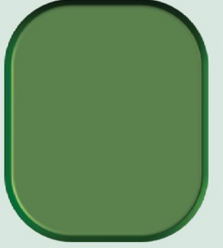
	Durable polymer-coated stent		Biodegradable polymer-coated stent				Polymer-free drug-eluting stent		Bioresorbable drug-eluting stent	
<b>Manufacturer</b>	Abbott/Boston	Medtronic	Biotronic	Terumo	Translumina	Boston	Biosensors	B. Braun	Biosensors	Abbott
<b>Name</b>	Xience/Promus	Resolute	Orsiro	Ultimaster	Yukon Choice PC	Synergy	BioMatrix	Coroflex ISAR	BioFreedom	ABSORB
<b>Material and drug</b>	CoCr/PtCr-EES	CoNi-ZES	CoCr-SES	CoCr-sES	316L-SES	PtCr-EES	316L-BES	316L-SES/probucol	316L-BES	PLLA-EES
<b>Shape</b>										
<b>Strut thickness</b>	81 µm	91 µm	60 µm	80 µm	87 µm	74 µm	120 µm	65 µm	112 µm	150 µm
<b>Coating</b>	Circumferential		Abluminal				Circumferential		Circumferential	

Abbildung 5 Überblick über die Eigenschaften ausgewählter moderner DES und Scaffolds mit CE-Kennzeichnung

(Reprint by permission of Elsevier) (Byrne et al., 2017)



### 1.2.6 Stents der ISAR TEST 4-Studie

In der ISAR TEST 4-Studie, auf deren Ergebnissen diese Arbeit basiert, wurden drei medikamentenfreisetzende Stents verglichen, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll. Der DES Yukon Choice PC (Translumina GmbH, Hechingen, Germany and Dehradun, India) hat einen Backbone aus 316L rostfreiem Edelstahl mit einer Strebendicke von 87  $\mu\text{m}$ . Die Beschichtung setzt sich aus einem bioresorbierbaren Polymer (PLA, poly lactid acid), der antiproliferativen Substanz Sirolimus und einem in der Medikamentenherstellung gebräuchlichen Schellack zusammen (Byrne et al., 2009c). Der DES Xience (Abbott Vascular, Abbott Park, IL, USA) ist ein medikamentenfreisetzender Stent mit einer permanenten Polymerbeschichtung. Das verwendete Fluoropolymer weist eine besonders hohe Biokompatibilität auf. Hier besteht das Gerüst aus einer Kobaltchrom-Legierung mit einer Strebendicke von 81  $\mu\text{m}$ , als antiproliferative Substanz dient das Sirolimus-Derivat Everolimus. Auch der Cypher-Stent (Cordis, Miami Lakes, FL, USA) ist ein DES mit permanenter Polymerbeschichtung und setzt Sirolimus als antiproliferative Substanz frei. Das aus Edelstahl bestehende Gerüst dieses medikamentenfreisetzenden Stents hat 140  $\mu\text{m}$  dicke Streben (Garg et al., 2010).

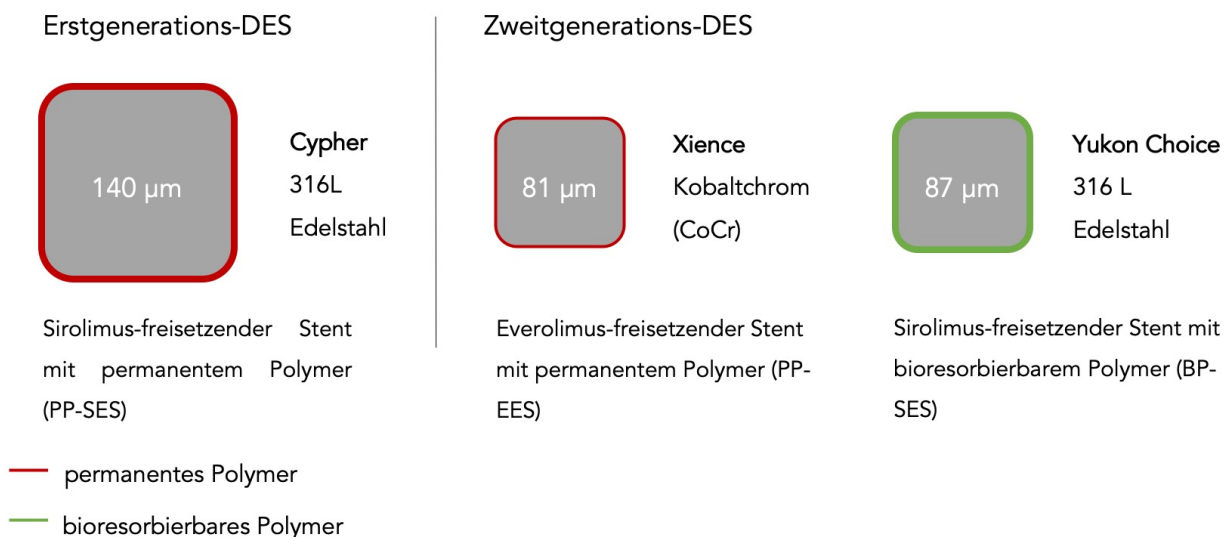


Abbildung 6 Haupteigenschaften der drei Studienstents

Der Cypher-Stent gehört damit, wie bereits weiter oben erwähnt, zur ersten Generation von medikamentenfreisetzenden Stents (sog. first-generation DES), während der Yukon Choice PC- und der Xience-Stent zur zweiten Generation zählen (sog. new-generation DES).

In den nachfolgenden Grafiken und Tabellen sind die DES jeweils wie folgt abgekürzt:

- BP-SES: Sirolimus freisetzender Stent mit bioresorbierbarem Polymer (Yukon Choice PC)
- PP-EES: Everolimus freisetzender Stent mit permanentem Polymer (Xience)
- PP-SES: Sirolimus freisetzender Stent mit permanentem Polymer (Cypher)

### **1.2.7 Innovationen im Feld der interventionellen Kardiologie**

Der oben beschriebene Aufbau eines medikamentenfreisetzenden Stents gilt für den Großteil der zugelassenen Produkte, allerdings wandelt sich das Feld der Stenttechnologien weiter. Wie bereits angesprochen werden inzwischen beispielsweise polymerfreie DES vertrieben, auf denen das Medikament mithilfe einer veränderten Oberflächenstruktur fixiert ist. In der ISAR-TEST-5-Studie erreichten ein solcher polymerfreier, mit Sirolimus und Probucol beschichteter Stent im Vergleich mit einem konventionellen Zotarolimus-freisetzenden Stent nach fünf Jahren gleichwertige Ergebnisse (Kufner et al., 2016b). Eine weitere Entwicklung der letzten Jahre sind die sogenannten bioresorbierbaren Scaffolds (BRS), die dem gestenteten Gefäß nur so lange als mechanische Stütze dienen, bis das Gerüst vom Körper komplett verstoffwechselt wurde. Infolge verbleibt kein Fremdkörper in der Arterie, was unter anderem eine physiologische Vasomotorik und die Möglichkeit zur Anastomosierung im Rahmen einer Bypassoperation wiederherstellen würde. Die Hoffnungen, die man auf diese neue Technologie gesetzt hatte, wurden jedoch enttäuscht. Ein Vorteil von BRS gegenüber Everolimus-freisetzenden metallischen Stents konnte nicht nachgewiesen werden. Im Gegenteil häuften sich Sicherheitsbedenken, in einer ersten großen Metaanalyse aus dem Jahr 2016 zeigte sich, dass bei mit BRS behandelten Patienten doppelt so oft Stent-Thrombosen auftraten und das angiografische Outcome schlechter war (Cassese et al., 2016). Die für die Zulassung in den USA zuständige Behörde, die U.S. Food & Drug Administration (FDA), gab sodann eine Warnung aus (Maisel, 2017). Der Hersteller stoppte daraufhin 2017 den weltweiten Verkauf des BRS Absorb. Weitere BRS-Technologien sind Gegenstand der Forschung, aktuell ist der klinische Einsatz auf diese gut kontrollierten Studien beschränkt (Neumann et al., 2019).

### 1.3 Studienlage und Langzeitbeobachtungen nach Implantation von medikamentenfreisetzenden Stents

Insgesamt haben die Weiterentwicklungen in der Stent-Technologien zur besseren Effektivität und Sicherheit dieser Methode geführt. In einem systematischen Review zu Koronarstents aus dem Jahr 2015 wurden die Ergebnisse von 158 Studien aus den Jahren 2003 bis 2014 zusammengefasst (Byrne et al., 2015). Das klinische Ergebnis der 108 839 eingeschlossenen Patienten nach durchschnittlich 9-12 Monaten wurde für die einzelnen Generationen getrennt analysiert und ist in Abbildung 7 grafisch dargestellt.

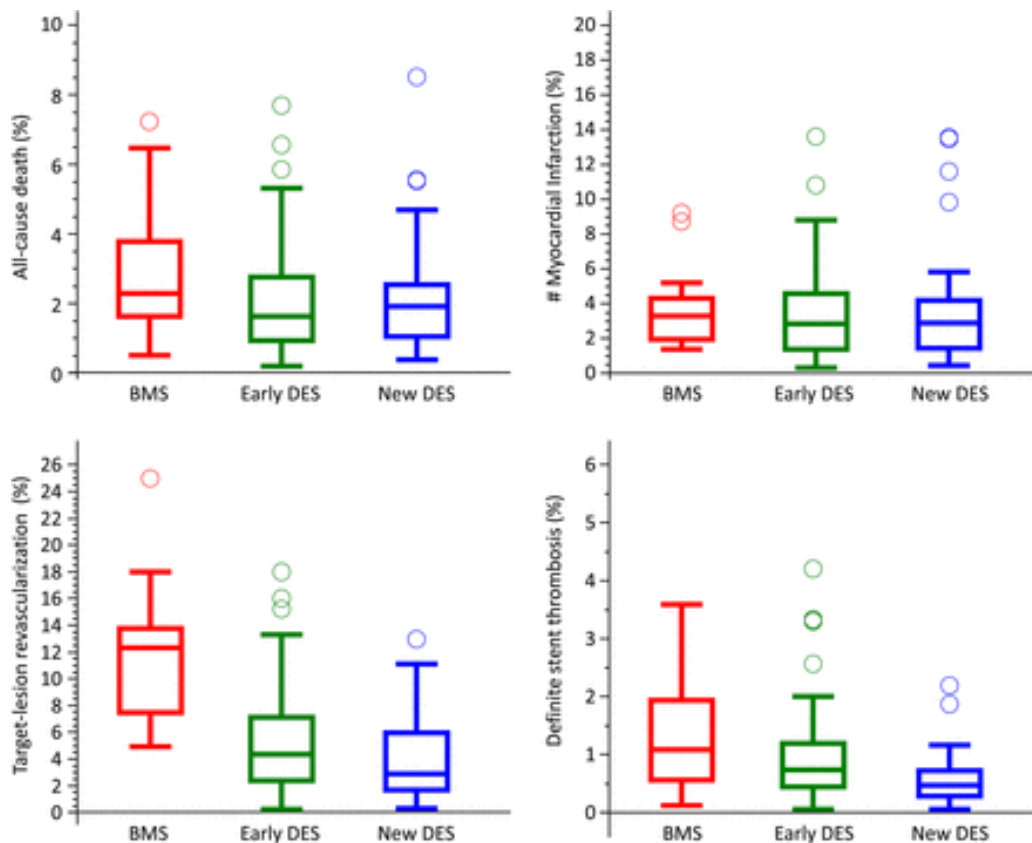


Abbildung 7 Klinische Ergebnisse der verschiedene Stentgenerationen 9-12 Monate nach der Intervention, Darstellung des Medians mit Interquartilsabstand pro 100 Personenjahre (Reprint by permission of Oxford University Press) (Byrne et al., 2015)

Insbesondere die Zahl der Patienten, bei denen eine Zielläsions-Revaskularisation nötig wird, ist mit der Zeit kontinuierlich gesunken, von 12,32 % für BMS, zu 4,34 % für die DES der ersten Generation zu 2,91 % für DES der zweiten Generation. Auch die höhere Rate für späte Stent-Thrombosen für Erstgenerations-DES konnte bei den Zweitgenerations-DES reduziert werden. In einer Analyse mit 18 334 eingeschlossenen Patienten waren die Raten für definitive Stent-Thrombose nach drei Jahren wie folgt: 1,5

% für BMS, 2,2 % für DES der ersten Generation ( $p > 0,001$  vs. BMS) und 1,0% für DES der zweiten Generation ( $p = 0,30$  vs. BMS) (Tada et al., 2013).

Für viele Indikationen hat die perkutane Intervention inzwischen die Bypassoperation als Standardtherapie abgelöst. So hat sich das Verhältnis von Intervention zu Bypass von 2,91:1 im Jahr 2000 auf 10,43:1 im Jahr 2017 verschoben (Fleck et al., 2019). In den nächsten Jahren wird die Zahl der Patienten, die einen Stent in einem Koronargefäß tragen, weiter ansteigen. Es ist deshalb von besonderer Relevanz Informationen über den Langzeitverlauf dieser Patienten zu erhalten, um eventuelle späte Komplikationen zu erfassen und eine optimale Nachsorge durchführen zu können. Zudem können aus den nachträglichen Beobachtungen Schlüsse für die Entwicklung besserer Stenttechnologien gezogen werden. In den meisten Studien werden die Patienten nur für einen kurzen Zeitraum nach der Intervention beobachtet. Erst in den letzten Jahren rücken post-hoc-Analysen, die das klinische Ergebnis nach fünf oder zehn Jahren beleuchten, mehr in den Fokus der Forschung.

Innerhalb der Gruppe der Stents mit permanenter Polymerbeschichtung gibt es eine Vielzahl an Studien, die den Langzeitverlauf der ersten und zweiten Generation vergleichen. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2015 wurden die Daten aus 51 Studien mit insgesamt 52 158 eingeschlossenen Patienten betrachtet. Bei einer medianen Follow-Up-Dauer von 3,8 Jahren zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie in Studien mit kürzerer Beobachtungsdauer. Gegenüber den BMS zeigte sich bei allen medikamentenfreisetzenden Stents eine signifikante Reduktion der Zielgefäß-Revaskularisationen. Deutlich ist auch die Verbesserung der Effektivität und Sicherheit bei den Stents der zweiten Generation im Vergleich zur ersten Generation. Marktführer unter den Zweitgenerations-DES ist der Everolimus-freisetzende Stent mit permanenter Fluoropolymerbeschichtung und Kobaltchrom-Backbone, der Xience. In vielen Studien fungiert er als sogenannter Benchmarkstent und weist insgesamt die beste Evidenzlage auf (Palmerini et al., 2015).

Es gibt nur wenige Studien über eine Dauer von fünf Jahren, die Stents mit bioresorbierbarer und permanenter Polymerbeschichtung vergleichen. In LEADERS (Serruys et al., 2013) und SORT OUT V (Jakobsen et al., 2017) wurden der Cypher, ein DES der ersten Generation, jeweils mit Zweitgenerations-DES mit bioresorbierbarer Beschichtung verglichen. Während bei SORT OUT V kein signifikanter Unterschied auftrat, zeigte sich bei LEADERS eine signifikante Reduktion der sehr späten Stent-Thrombosen für den Stent mit bioresorbierbarer Beschichtung.

In COMPARE II (Vlachojannis et al., 2017), NEXT (Natsuaki et al., 2018), BIOSCIENCE (Pilgrim et al., 2018) und CENTURY II (Wijns et al., 2018) wurden Stents der zweiten Generation Systemen mit bioresorbierbarem Polymer im Langzeitverlauf gegenübergestellt. In allen diesen Studien konnte eine Nicht-Unterlegenheit der Systeme mit bioresorbierbarem Polymer verglichen mit dem Benchmarkstent Xience bewiesen werden.

Die Zahl der Studien über einen längeren Zeitraum als fünf Jahre ist beschränkt. Bis zum heutigen Zeitpunkt beschäftigen sich die Untersuchungen ausschließlich mit Stents, die eine permanente Polymerbeschichtung tragen und der ersten Generation von Stentsystemen angehören. In SIRTAX (Yamaji et al., 2016), SORT OUT II (Galloe et al., 2017) und SORT OUT III (Pareek et al., 2019) wurden jeweils zwei Stents der ersten Generation mit unterschiedlicher Medikamentenbeschichtung verglichen. In allen diesen Studien erzielten die Vergleichsgruppen nach zehn Jahren ähnliche Ergebnisse.

Vor dem Follow up zur ISAR TEST 4-Studie gab es keine Langzeitergebnisse zu Stents mit unterschiedlicher Polymerbeschichtung nach zehn Jahren. Insbesondere lag kein Vergleich zwischen dem weltweit am häufigsten verwendeten Benchmarkstent Xience und einem Stent mit bioresorbierbarer Polymerbeschichtung vor.

## **2 Zielsetzung der Arbeit**

Die ISAR TEST 4-Studie ist eine randomisierte kontrollierte Studie, die an zwei Zentren in München durchgeführt wurde. Ziel der 2007 initiierten Studie war der Nicht-Unterlegenheitsnachweis (sog. non-inferiority trial) eines Stents mit bioresorbierbarem Polymer gegenüber Stents mit permanentem Polymer nach einem Jahr. Dazu wurden die Patienten im Verhältnis 2:1:1 in drei Therapiearme randomisiert und erhielten entweder einen Sirolimus-freisetzenden Stent mit bioresorbierbarem Polymer (BP-SES), einen Everolimus-freisetzenden Stent mit permanentem Polymer (PP-EES) oder einen Sirolimus-freisetzenden Stent mit permanentem Polymer (PP-SES).

Es ist zu erwarten, dass der Einfluss des Polymers auf die Sicherheit und Effektivität erst im Langzeitverlauf sichtbar wird. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir daher die klinischen Ergebnisse von Patienten mit koronarer Herzerkrankung zehn Jahre nach interventioneller Behandlung mittels BP-SES, PP-EES und PP-SES.

### **3 Methodik**

Die vorliegende Dissertation beruht auf der Post-Hoc-Analyse der ISAR TEST 4-Studie nach zehn Jahren (Kufner et al., 2019). Das Akronym ISAR TEST steht für Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents. Nachfolgend wird zunächst das Protokoll der ursprünglichen Studie dargestellt (Byrne et al., 2009c). Anschließend werden der Studienaufbau und das Analyseverfahren für das aktuelle Follow Up nach zehn Jahren erläutert.

#### **3.1 Studiendesign**

Die ISAR TEST 4-Studie war eine prospektive, randomisierte, aktiv kontrollierte open-label-Studie. Die durchführenden Zentren waren das Deutsche Herzzentrum München und die 1. Medizinische Klinik des Klinikums Rechts der Isar, beides Kliniken der Technischen Universität München. Das Studienprotokoll wurde von den zuständigen Ethikkomitees der beiden teilnehmenden Kliniken gebilligt.

#### **3.2 Studienpopulation**

Zwischen September 2007 und August 2008 wurden Patienten über 18 Jahren mit typischen ischämischen Symptomen oder nachgewiesener myokardialer Ischämie mit einer de novo-Stenose von über 50 % des ursprünglichen Gefäßlumens eingeschlossen, vorausgesetzt es handelte sich um ein natives Gefäß. Vor der Intervention wurde das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme an der Studie von den Teilnehmern bzw. deren gesetzlichen Vertretern eingeholt.

Ausschlusskriterien waren eine Läsion im linken Hauptstamm oder ein kardiogener Schock, sowie das Vorliegen von malignen Tumorerkrankungen oder Komorbiditäten mit einer Lebenserwartung von weniger als zwölf Monaten oder einer zu erwartenden Non-Compliance gegenüber dem Studienprotokoll. Eine geplante, vermutete oder vorliegende Schwangerschaft führten ebenso zum Ausschluss wie eine bekannte Allergie gegen die Studienmedikation (Everolimus und Sirolimus).

#### **3.3 Randomisierung und Studienprotokoll**

Nach erfolgter Einverständniserklärung und der Entscheidung zur perkutanen Koronarintervention wurden die Patienten in drei Behandlungsarme randomisiert. Dies erfolgte durch das Ziehen eines verschlossenen blickdichten Briefumschlags, der eine computergenerierte Zahl enthielt. Die Allokation erfolgte im Verhältnis 2:1:1, wobei einer Hälfte der Patienten ein BP-SES, einem Viertel ein PP-EES und einem weiteren Viertel ein PP-SES implantiert wurde. (vgl. Abb. 8).

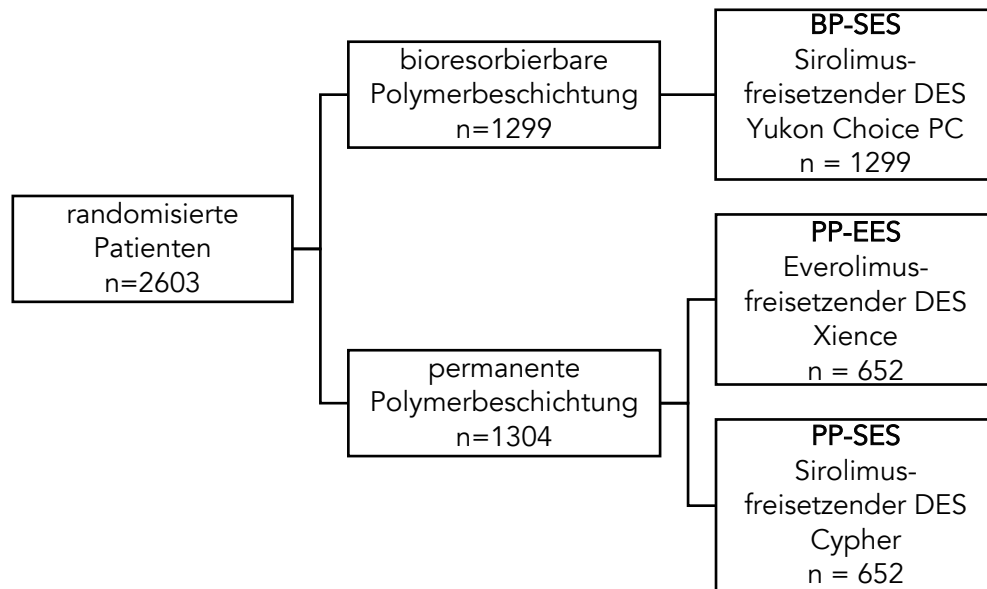


Abbildung 8 Design der ISAR TEST 4-Studie (Byrne et al., 2009a)

Alle Patienten erhielten vor der Intervention eine orale Dosis von 600 mg Clopidogrel, während der Prozedur wurde intravenös Aspirin, Heparin oder Bilvalrudin verabreicht.

Falls mehrere Läsionen interveniert werden sollten, musste immer der gleiche Stent verwendet werden, pro Läsion war mehr als ein Stent erlaubt.

Postinterventionell wurde alle Patienten lebenslang 200 mg Aspirin, sowie in den ersten drei Tagen 150 mg Clopidogrel und danach für sechs Monate 75 mg Clopidogrel verschrieben. Die Patienten wurden für mindestens 48 Stunden nach der Intervention stationär überwacht, eine Kontrolle der sog. kardialen Marker (CK, CK-MB, Troponin I oder T) erfolgte in den ersten 24 Stunden alle 8 Stunden durch eine Blutentnahme. Ein Elektrokardiogramm wurde täglich bis zur Entlassung durchgeführt. Alle Patienten wurden einen Monat und ein Jahr nach der Intervention entweder telefonisch kontaktiert oder für einen Ambulanzbesuch einbestellt. Eine wiederholte Kontrollangiografie der Koronarien wurde für sechs bis acht Monate nach der Intervention angesetzt.

### 3.4 Endpunkte und studienrelevante Definitionen

Primärer Endpunkt:

- unerwünschtes kardiales Ereignis (sog. major adverse cardiac event, MACE), definiert als kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, myokardialem Infarkt und Zielläsions-Revaskularisation

Sekundärer Endpunkt:

- definitive oder wahrscheinliche Stent-Thrombose



Im ursprünglichen Protokoll der ISAR TEST 4-Studie wurden nur Todesfälle mit kardialer Ursache für den primären Endpunkt berücksichtigt. Dazu zählte jeder Tod, der infolge

- eines akuten Myokardinfarktes,
- einer kardialen Perforation oder Perikardtamponade,
- einer Arrhythmie oder Reizleitungsstörung,
- eines Schlaganfalls innerhalb von 30 Tagen postinterventionell oder vermutlich im Zusammenhang mit der Intervention,
- oder einer Komplikation der Intervention (Blutung, Gefäßverletzung, Transfusionsreaktion, Bypass-Operation) aufgetreten war.

Zudem wurde jeder Todesfall, bei dem eine kardiale Ursache nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, ebenfalls als kardialer Tod gewertet. In der aktuellen Analyse hingegen wurde die Gesamtmortalität betrachtet. Diese Darstellung wird vom Academic Research Consortium 2 (Garcia-Garcia et al., 2018) empfohlen, da so systematische Fehler und Verzerrungen am ehesten umgangen werden können.

## **Studienrelevante Definitionen**

### *Tod jeglicher Ursache*

Jeder Tod unabhängig davon, ob eine kardiovaskuläre, nicht-kardiovaskuläre oder keine Todesursache gefunden werden kann.

### *Myokardialer Infarkt*

Für Patienten, die sich mit stabiler Angina pectoris oder einem Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI) und normalen oder fallenden CK-MB/CK-Werten vorstellten, wurde der prozedurassoziierte Myokardinfarkt (MI) wie folgt definiert:

- ein Anstieg der CK-MB (oder CK) über das Dreifache des oberen Referenzwertes und mindestens um 50 % der präinterventionellen Werten **oder**
- die Entwicklung von Veränderungen im Elektrokardiogramm, die auf einen Myokardinfarkt hindeuteten, und ein Anstieg der CK-MB (CK) über den oberen Referenzwert bei zwei Messungen.

Für Patienten, die sich mit einem NSTEMI und bereits präinterventionell erhöhten CK-MB/CK-Werten vorstellten, wurden die folgenden Konstellationen als prozedurassoziiertes MI eingeordnet:

- wiederholte Brustschmerzen, die länger als 30 Minuten andauerten, in Verbindung mit entweder

- EKG-Veränderungen, die auf einen zweiten Myokardinfarkt hindeuteten, **oder**
- ein Anstieg der CK-MB (CK) um mindestens 50 % über den Ausgangswert 8-12 Stunden nach der Intervention.

Als Bypass-assoziiertes MI wurde ein Anstieg der CK-MB auf über das Zehnfache des oberen Referenzwertes und mindestens um 50 % des präoperativen Wertes oder ein Anstieg der CK-MB auf über das Fünffache des oberen Referenzwertes und um mindestens 50 % des präoperativen Wertes zeitgleich zum Auftreten neuer abnormer Q-Wellen im EKG definiert. Der spontane Myokardinfarkt schloss jeden Anstieg der CK-MB mit oder ohne neue abnorme Q-Wellen im EKG ein.

#### *Zielläsions-Revaskularisation*

Die Zielläsion wurde definiert als die Läsion, die in der Indexintervention behandelt wurde, sowie der Bereich fünf Millimeter proximal und distal des Stents/Scaffolds. Die Zielläsions-Revaskularisation bezeichnete eine wiederholte perkutane transluminale koronare Angioplastie der besagten Läsion oder eine koronare Bypass-Operation im Bereich des Zielgefäßes (gesamtes Hauptgefäß mit allen abzweigenden Gefäßen) aufgrund einer Restenose oder einer anderen das Gefäß betreffenden Komplikation.

#### *Stent-Thrombose*

Die Stent-Thrombosen wurden gemäß dem Academic Research Consortium (Cutlip et al., 2007) definiert und lassen sich zunächst zeitlich einordnen in akute, subakute, späte und sehr späte Ereignisse.

*akut:* ab dem Verlassen des Herzkatheterlabors bis 24 Stunden nach der Intervention

*subakut:* ab 24 Stunden bis 30 Tage nach der Intervention

*spät:* ab 30 Tagen bis zwölf Monate nach Intervention

*sehr spät:* später als zwölf Monate nach der Intervention

Man unterscheidet die definitive und die wahrscheinliche Stent-Thrombose. Für die aktuelle Analyse wurde die Unterscheidung einer möglichen Stent-Thrombose nicht gemacht.

Eine definitive Stent-Thrombose lag vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde:

- angiografischer Nachweis eines Thrombus im Stent/Scaffold oder fünf Millimeter proximal oder distal des Stents/Scaffolds oder in einem von dem intervenierten Segment abzweigenden Gefäß und Vorliegen von mindestens einem der folgenden Zusatzkriterien:
  - plötzlich einsetzender Beginn von ischämischen Symptomen in Ruhe
  - neu aufgetretene Veränderungen im Elektrokardiogramm, die eine myokardiale Ischämie suggerieren
  - typischer Anstieg und Abfall der kardialen Biomarker
- pathologische Sicherung eines Thrombus im Stent/Scaffold in einer Autopsie
- histologischer oder visueller Aspekt des durch eine Thrombektomie gewonnenen Materials

Als wahrscheinliche Stent-Thrombose wurde jeder myokardiale Infarkt unabhängig vom zeitlichen Bezug zur Indexintervention definiert, für den eine dokumentierte akute Ischämie im Versorgungsgebiet der Indexläsion ursächlich war. Es bedurfte keiner angiografischen Bestätigung des Thrombus im Stent/Scaffold. Zudem konnte kein anderer offensichtlicher Grund für die Ischämie vorliegen.

### **3.5 Patientennachsorge**

Nach der Intervention wurde eine systematische Evaluation der Patienten nach einem und zwölf Monaten durchgeführt. Im Rahmen eines routinemäßigen erweiterten Follow Up fand danach jährlich eine Kontaktaufnahme mit den Patienten statt, welche durch Telefonate oder alternativ Ambulanzbesuche in einer der beiden teilnehmenden Kliniken erfolgte. Die Ergebnisse früherer Erhebungen zu diesen Daten wurden bereits veröffentlicht (Byrne et al., 2011; Kufner et al., 2016a). Die aktuelle Studie bezieht sich auf die Daten, die im Zeitraum zwischen Februar und Juli 2018 vorlagen.

Die Studie wurde im Einklang mit den Prinzipien der Deklaration von Helsinki und der Leitlinie der International Conference on Harmonization zu Good Clinical Practice durchgeführt. Das erweiterte Follow Up war im ursprünglichen Studienprotokoll, dem alle eingeschlossenen Patienten schriftlich zugestimmt hatten, nicht vorgesehen. In Abstimmung mit dem zuständigen Ethikkomitees in den teilnehmenden Kliniken wurde auf eine erneute schriftliche Einverständniserklärung zur aktuellen Analyse verzichtet, da diese Informationen routinemäßig erhoben werden. Die Daten wurden in der Datenbank des ISAResearch Centers des Deutschen Herzzentrums München gespeichert, alle Befunde wurden ebenfalls dort archiviert. Alle Events wurden von Fachkräften, die der

Zuteilung der Patienten in die Behandlungsarme gegenüber verblindet waren, gesichtet und bewertet.

### **3.6 Statistische Auswertung**

Stetige Merkmale werden als Mittel mit Standardabweichung oder als Median mit den dazugehörigen 25.-75. Perzentilen dargestellt. Diskrete Merkmale werden als absolute und relative Zahl (in Prozent) angegeben. Wenn nicht anders angegeben, wurden für Basalcharakteristika, angiografische und prozedurale Daten die stetigen Merkmale mittels der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) bzw. die diskreten Merkmale durch den Chi<sup>2</sup>-Test oder den exakten Test nach Fisher auf signifikante Unterschiede geprüft. Das Überleben wurde entsprechend der Kaplan-Meier-Methoden analysiert und die Hazard Ratios anhand der proportionalen Cox-Regressionsanalyse berechnet. Die Voraussetzungen für die proportionale Cox-Regressionsanalyse wurden zuvor durch die Anwendung der Methode von Grambsch und Therneau geprüft (Grambsch et al., 1994). Für die Analyse von Myokardinfarkt, Zielläsions-Revaskularisation und Stent-Thrombose wurde das konkurrierende Risiko Tod jeglicher Art berücksichtigt. Dem Vergleich von drei Gruppen für den primären Endpunkt wurde Rechnung getragen, indem ein Konfidenzintervall von 0,983 anstelle von 0,95 gewählt wurde. Da die Untersuchung der einzelnen Eventraten und des sekundären Endpunktes nur zur Orientierung diente, wurde hier auf eine Anpassung des Konfidenzintervalls verzichtet. Die Patienten wurden nach Alter und Geschlecht, sowie dem Vorliegen von Diabetes mellitus in Subgruppen eingeteilt und in Hinblick auf das primäre Behandlungsergebnis analysiert. Der Interaktionseffekt zwischen den Behandlungsgruppen und den Subgruppen wurde berechnet, indem ein Interaktionsterm in das proportionale Cox-Regressionsmodell eingefügt wurde. Im Sinne einer „Intention-to-treat-Analyse“ wurde alle randomisierten Patienten ausgewertet. Da kein Wechsel der Patienten zwischen den Behandlungsarmen stattfand, wurde auf eine zusätzliche Untersuchung diesbezüglicher Effekte verzichtet. Für die statistische Auswertung wurde das R 3.5.1 Statistical Package (R Core Team, 2018) der R Foundation for Statistical Computing verwendet. Für die Analyse von konkurrierenden Risiken wurde das cmprsk Package angewandt.

Um dem Vergleich dreier Gruppen gerecht zu werden, wurde für den primären Endpunkt ein angepasster zweiseitiger p-Wert <0,017 eingesetzt. Für alle anderen Auswertungen wurde ein zweiseitiger p-Wert <0,05 als statistisch signifikant angesehen.

## 4 Ergebnisse

In zwei Zentren in München (Deutschland) wurden zwischen September 2007 und August 2008 insgesamt 2603 Patienten eingeschlossen. Davon erhielten 1299 Patienten (50,0 %) einen BP-SES, 652 Patienten (25,0 %) einen PP-EES und 652 Patienten (25,0 %) einen PP-SES.

### 4.1 Basalcharakteristika der Studienpopulation

Die Studienpopulation war bezüglich der Basalcharakteristika und der Morphologie der Läsionen normalverteilt (Tab. 2), es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auffallend ist, dass die eingeschlossenen Patienten ein hohes Alter und im Vergleich zur Normalbevölkerung eine erhöhte Prävalenz von Diabetes mellitus und koronarer Herzkrankheit in mehr als einem Hauptgefäß aufwiesen. Außerdem präsentierten sich circa 40 % der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (NSTEMI, STEMI, n=1060).

	BP-SES	PP-EES	PP-SES	p-Wert
Patienten	(n=1299)	(n=652)	(n=652)	
Alter (in Jahren)	66,7±11,1	66,7±10,3	66,8±11,1	0,96
männliches Geschlecht	978 (75,3)	507 (77,8)	495 (75,8)	0,48
Diabetes mellitus	376 (28,9)	184 (28,2)	193 (29,6)	0,86
IDDM	108 (8,3)	60 (9,2)	62 (9,5)	0,63
arterielle Hypertonie	897 (69,1)	442 (67,8)	439 (67,3)	0,43
Hyperlipidämie	868 (66,8)	423 (64,9)	423 (64,9)	0,58
Raucher	202 (15,6)	101 (15,5)	114 (17,5)	0,50
früherer Myokardinfarkt	372 (28,6)	191 (29,3)	182 (27,9)	0,86
frühere Bypassoperation	129 (9,9)	69 (10,6)	60 (9,2)	0,71
klinische Präsentation				0,37
STEMI	167 (12,9)	70 (10,7)	70 (10,7)	
NSTEMI	374 (28,8)	199 (30,5)	180 (27,6)	
stabile Angina pectoris	758 (58,4)	383 (58,7)	402 (61,7)	
Auswurfraction (EF, %)	53,1±11,9	53,4±11,7	53,8±12,1	0,57
Mehrgefäß-Intervention	375 (28,9)	174 (26,7)	166 (25,6)	0,25
1-Gefäß-KHK	175 (13,5)	95 (14,6)	83 (12,7)	
2-Gefäß-KHK	357 (27,5)	182 (27,9)	189 (29,0)	
3-Gefäß-KHK	767 (60,1)	375 (59,1)	380 (58,3)	

Mehrgefäß-KHK	1124 (86,5)	557 (85,4)	557 (87,3)	0,62
Läsionen	(n=1683)	(n=850)	(n=839)	
Zielgefäßlokalisierung				0,88
R. interventricularis ant.	753 (44,7)	372 (43,8)	376 (44,8)	
R. circumflexus	454 (27,0)	223 (26,2)	230 (27,4)	
rechte Koronararterie	476 (28,3)	255 (30,0)	233 (27,8)	
chronischer Verschluss	89 (5,3)	36 (4,2)	50 (6,0)	0,27
Bifurkationsstenose	421 (25,0)	185 (21,8)	198 (23,6)	0,19
ostiale Stenose	267 (15,9)	158 (18,6)	146 (17,4)	0,21
komplexe Morphologie *	1225 (72,8)	604 (71,1)	614 (73,2)	0,56
Läsionslänge, mm	14,8±8,8	15,2±8,9	14,8±8,2	0,55
Gefäßdurchmesser, mm	2,79±0,52	2,80±0,45	2,80±0,48	0,89
Minimaler Lumendiameter, mm				
vor der Intervention	0,98±0,51	0,99±0,49	0,97±0,51	0,78
nach der Intervention	2,58±0,50	2,59±0,44	2,59±0,45	0,69
Stenosediameter in %				
vor der Intervention	65,0±16,0	64,8±16,0	65,4±16,1	0,79
nach der Intervention	23,2±11,7	23,6±11,4	23,3±10,8	0,76

*Tabelle 1 Basalcharakteristika der randomisierten Patienten, falls nicht anders angegeben als absolute und relative Werte in Prozent (\* Typ B2/C gemäß der modifizierten AHA Klassifikation (Ryan et al., 1993))*

## 4.2 Ergebnisse des Follow Ups

Da die Patienten nach Studieneinschluss regelmäßig kontaktiert wurden, lässt sich die Anzahl derer, die im Laufe der Zeit nicht mehr zu erreichen waren (sog. „lost to follow up“), nachvollziehen (Abb. 9).

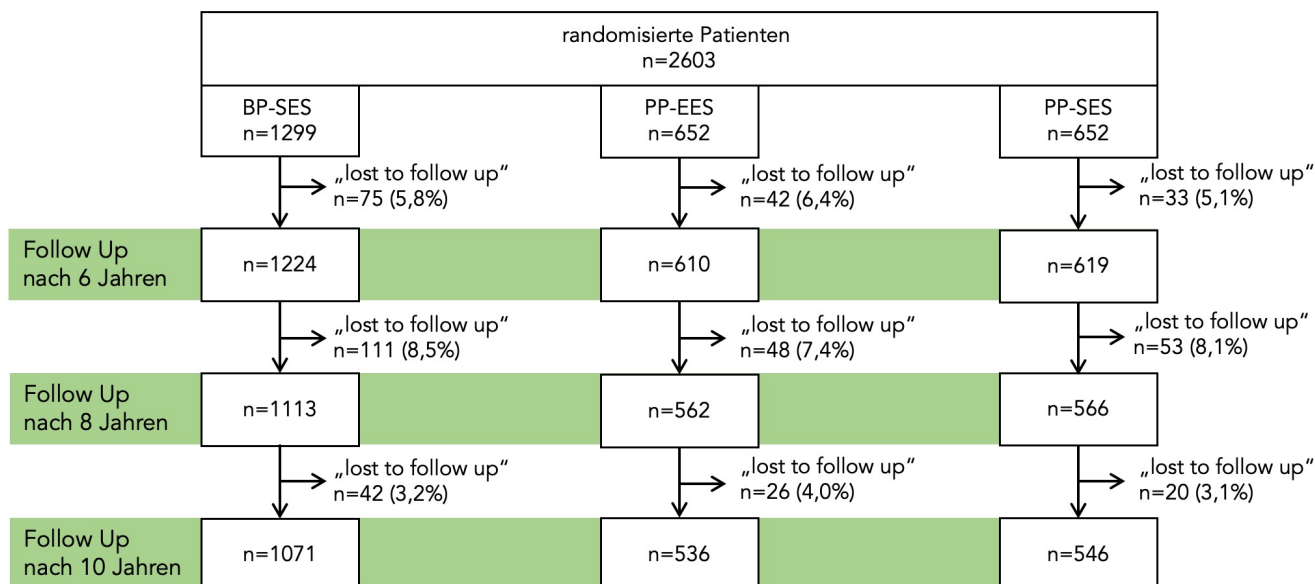


Abbildung 9 Follow Up-Raten der ISAR TEST 4-Studie nach sechs, acht und zehn Jahren

In der aktuellen Abfrage konnten über 82,7 % der randomisierten Patienten Daten erhoben werden, die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 10,6 Jahren (25.–75. Perzentile: 9,4–11,4 Jahre). 450 (17,3 %) der ursprünglich eingeschlossenen Patienten konnten nicht mehr erreicht werden, die Verteilung innerhalb der drei Behandlungsgruppen war nicht signifikant unterschiedlich (BP-SES 228 Patienten (17,6%) versus PP-EES 116 Patienten (17,8%) versus PP-SES 106 Patienten (16,3%),  $p=0,72$ ). Die mediane Nachbeobachtungsdauer lag in dieser Gruppe bei 5,9 Jahren (25.–75. Perzentile: 4,0–7,3 Jahre). Bei 32,8 % der Patienten erfolgte die letzte Kontaktaufnahme durch einen Ambulanzbesuch, bei 67,2 % durch ein Telefonat. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Therapiearmen ( $p=0,26$ ). Zum Zeitpunkt der Erhebung gaben 89,5 % der Patienten an täglich Aspirin einzunehmen, es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Therapiearmen (BP-SES 89,7% vs. PP-EES 88,4% vs. PP-SES 90,0%,  $p=0,59$ ). 10,3 % der Studienpopulation erhielten eine Therapie mit P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren, auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied (BP-SES 9,2% vs. PP-EES 11,9% vs. PP-SES 10,8%,  $p=0,58$ ). Clopidogrel wurde dabei am häufigsten verschrieben, gefolgt von Prasugrel und Ticagrelor (Clopidogrel 8,9%, Prasugrel 0,6%, Ticagrelor 0,9%). Eine duale antithrombozytäre Therapie erfolgte bei 7,8% der eingeschlossenen Patienten.

### 4.3 Primärer Endpunkt: Tod jeglicher Art, Myokardinfarkt und Zielläsions-Revaskularisation

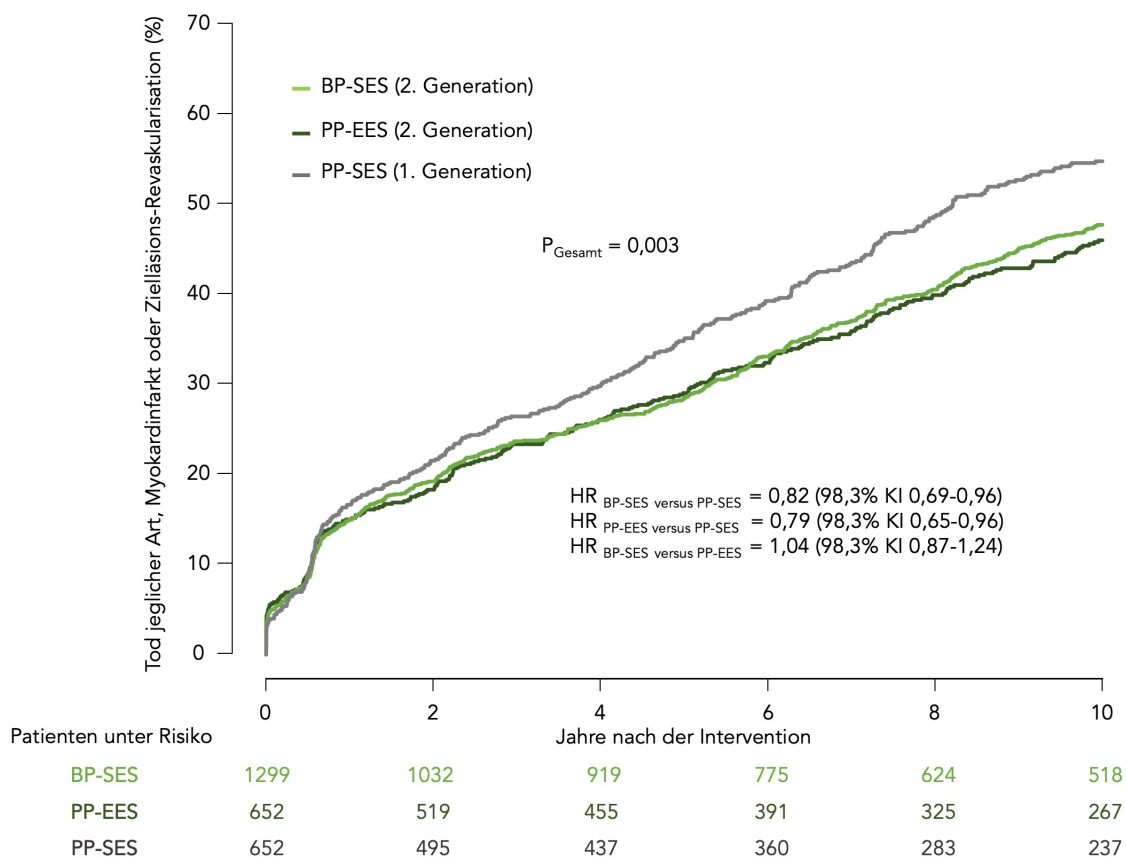


Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten primären Endpunkt aus Tod jeglicher Art, Myokardinfarkt und Zielläsions-Revaskularisation nach zehn Jahren

Nach zehn Jahren war die Inzidenz des kombinierten primären Endpunktes zwischen den drei Behandlungsarmen signifikant unterschiedlich (BP-SES 47,7% vs. PP-EES 46,0% vs. PP-SES 54,9%,  $p=0,003$ ). Beide Stents der zweiten Generation schnitten signifikant besser ab als der Stent der ersten Generation (BP-SES vs. PP-SES: Hazard Ratio 0,82; 98,3% Konfidenzintervall 0,69-0,96; PP-EES vs. PP-SES: Hazard Ratio 0,79; 98,3% Konfidenzintervall 0,65–0,96). Zwischen den beiden DES der zweiten Generation zeigte sich bezogen auf den primären Endpunkt kein signifikanter Unterschied (BP-SES vs. PP-EES: Hazard Ratio 1,04; 98,3% Konfidenzintervall 0,87-1,24).

Abbildung 10 zeigt, dass der Stent der ersten Generation bezogen auf dem kombinierten primären Endpunkt aus Tod jeglicher Art, Myokardinfarkt und Zielläsions-Revaskularisation signifikant schlechter abschnitt als die beiden Zweitgenerations-DES. Zum Zeitpunkt der Erhebung waren 1827 (70,2 %) der ursprünglich eingeschlossenen Patienten am Leben. Wie auch in Abbildung 11 zu sehen, unterschied sich die Mortalität zwischen den Behandlungsarmen deutlich (BP-SES 31,8% vs. PP-EES 30,3% vs. PP-



SES 37,2%,  $p=0,02$ ). Patienten, die den PP-SES erhalten hatten, schnitten signifikant schlechter ab als diejenigen mit einem Stent der zweiten Generation (BP-SES vs. PP-SES: Hazard Ratio 0,82; 95 % Konfidenzintervall 0,70-0,97; PP-EES vs. PP-SES: Hazard Ratio 0,78; 95% Konfidenzintervall 0,64–0,95). Die DES der zweiten Generation erzielten ähnliche Ergebnisse (BP-SES vs. PP-EES: Hazard Ratio 1,05; 95% Konfidenzintervall 0,88–1,26). Numerisch ereigneten sich weniger kardial bedingte Todesfälle bei Patienten mit DES der zweiten Generation, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (BP-SES 19,9% vs. PP-EES 18,2% vs. PP-SES 23,0%,  $p=0,12$ ).

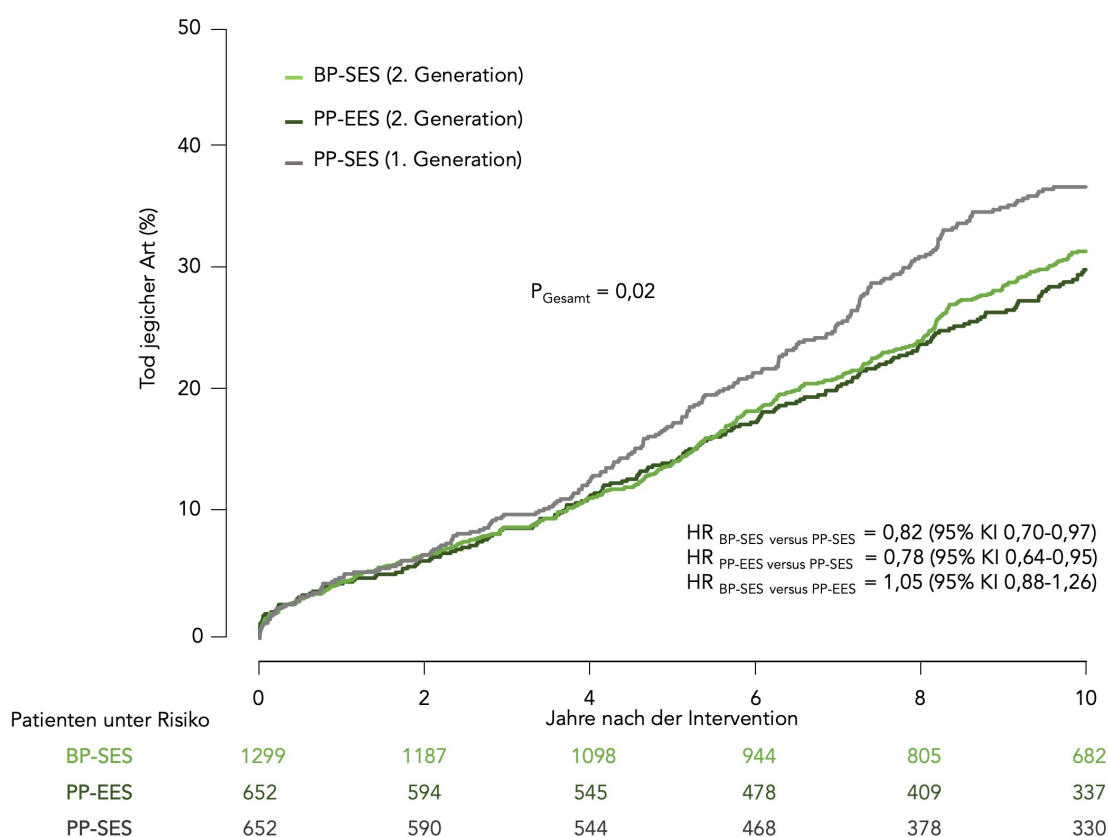


Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurven für Tod jeglicher Art nach zehn Jahren

Die Inzidenz für Myokardinfarkt zum Zeitpunkt des Zehnjahres-Follow Ups war niedrig und vergleichbar zwischen den drei Behandlungsgruppen (BP-SES 7,7% vs. PP-EES 7,9% vs. PP-SES 9,1%,  $p=0,85$ ). Beide Stents der zweiten Generation zeigten weniger Ereignisse verglichen mit dem Stent der ersten Generation, allerdings ohne statistische Relevanz (BP-SES vs. PP-SES: Hazard Ratio 0,90; 95% Konfidenzintervall 0,64–1,28; PP-EES vs. PP-SES: Hazard Ratio 0,92; 95% Konfidenzintervall 0,62–1,38). Der Zweitgenerations-DES mit bioresorbierbarem Polymer erzielte ähnliche Ergebnisse wie

der mit permanentem Polymer (BP-SES vs. PP-EES: Hazard Ratio 0,98; 95% Konfidenzintervall 0,69–1,41).

Bezüglich des antirestenotischen Effekts zeichnete sich ein ähnliches Bild ab (Abb. 12). Eine Zielläsions-Revaskularisation war in allen drei Behandlungsgruppen vergleichbar häufig vonnöten (BP-SES 20,3% vs. PP-EES 18,2% vs. PP-SES 22,5%,  $p=0,15$ ). Beide Stents der zweiten Generation zeigten verglichen mit dem Stent der ersten Generation numerisch weniger Ereignisse, jedoch ohne statistische Signifikanz (BP-SES vs. PP-SES: Hazard Ratio 0,85; 95% Konfidenzintervall 0,69-1,06; PP-EES vs. PP-SES: Hazard Ratio 0,78; 95% Konfidenzintervall 0,60-1,00). Zwischen den beiden Zweitgenerations-DES war der Unterschied in der Ereignishäufigkeit unwesentlich (BP-SES vs. PP-EES: Hazard Ratio 1,10; 95% Konfidenzintervall 0,87-1,38).

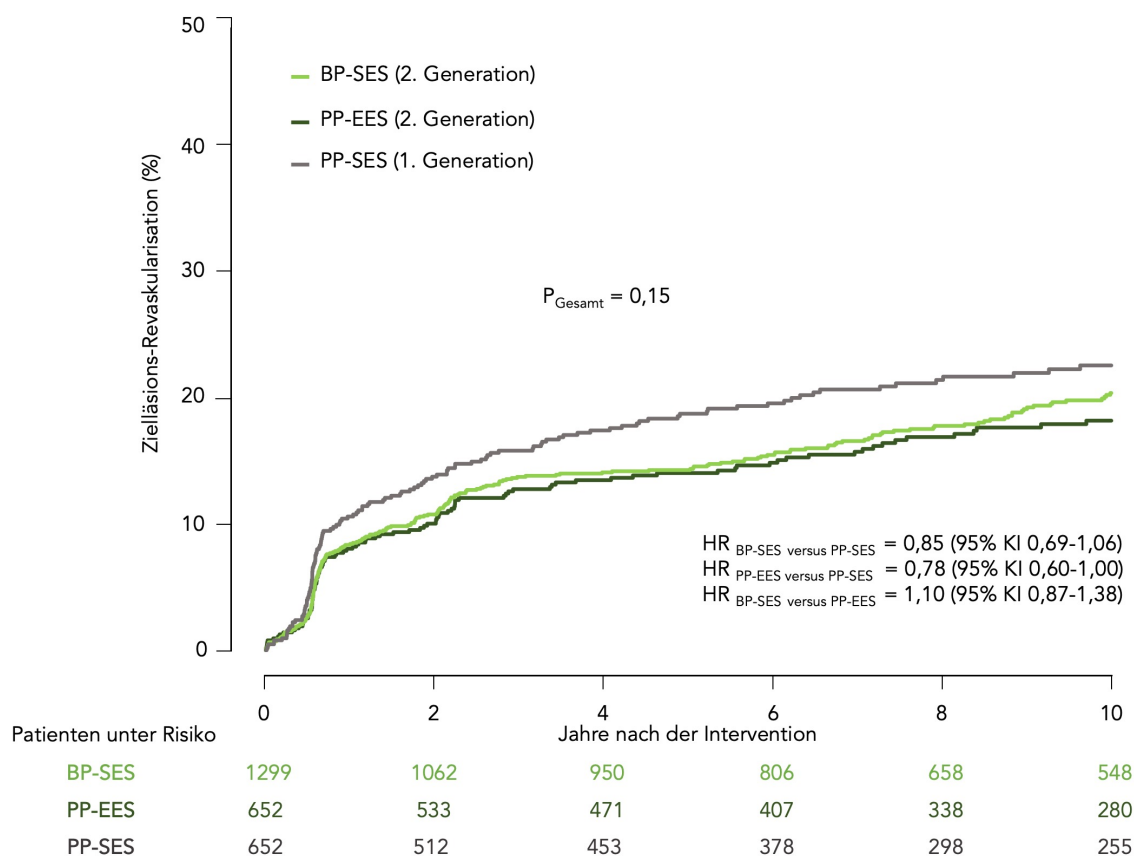


Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurven für Zielläsions-Revaskularisation nach zehn Jahren

Zusammenfassend sind die Ergebnisse für den primären Endpunkt auf der nachfolgenden Seite in Tabelle 2 dargestellt.

	<b>BP-SES (n=1299)</b>	<b>PP-EES (n=652)</b>	<b>PP-SES (n=652)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>BP-SES vs. PP-SES</b>	<b>PP-EES vs. PP-SES</b>	<b>BP-SES vs. PP-EES</b>
Unerwünschtes kardiales Ereignis	575 (47,7)	279 (46,0)	336 (54,9)	0,003	0,82 (0,69-0,96)	0,79 (0,65-0,96)	1,04 (0,87-1,24)
Tod jeglicher Ursache	374 (31,8)	179 (30,3)	223 (37,2)	0,02	0,82 (0,70-0,97)	0,78 (0,64-0,95)	1,05 (0,88-1,26)
Myokardinfarkt	88 (7,7)	45 (7,9)	49 (9,1)	0,85	0,90 (0,64-1,28)	0,92 (0,62-1,38)	0,98 (0,69-1,41)
Zielläsions-Revaskularisation	225 (20,3)	103 (18,2)	129 (22,5)	0,15	0,85 (0,69-1,06)	0,78 (0,60-1,00)	1,10 (0,87-1,38)

*Tabelle 2 Klinische Ergebnisse für den primären Endpunkt nach zehn Jahren als absolute und relative Werte in Prozent, sowie Hazard Ratios nach Cox mit Angabe des 98,3 % Konfidenzintervalls*

#### 4.4 Sekundärer Endpunkt: Definitive/wahrscheinliche Stent-Thrombose

Der sekundäre Endpunkt wurde zur Evaluation der Sicherheit der verwendeten Stentsysteme gewählt. Der kombinierte Endpunkt aus definitiver und wahrscheinlicher Stent-Thrombose war nach zehn Jahren zwischen den drei Therapiearmen vergleichbar (Tab. 3, Abb. 13, BP-SES 1,8% vs. PP-EES 2,5% vs. PP-SES 3,7%,  $p=0,09$ ). Die Ereignishäufigkeit war bei den DES der zweiten Generation niedriger verglichen mit dem DES der ersten Generation, jedoch insgesamt ohne statistische Signifikanz (BP-SES vs. PP-SES: Hazard Ratio 0,50; 95% Konfidenzintervall 0,27-0,93; PP-EES vs. PP-SES: Hazard Ratio 0,70, 95% Konfidenzintervall 0,35-1,39). Die Inzidenz von definitiven und wahrscheinlichen Stent-Thrombosen war bei dem Zweitgenerations-DES mit bioresorbierbarem Polymer und dem mit permanentem Polymer ähnlich (BP-SES vs. PP-EES: Hazard Ratio 0,71; 95% Konfidenzintervall 0,36–1,42).

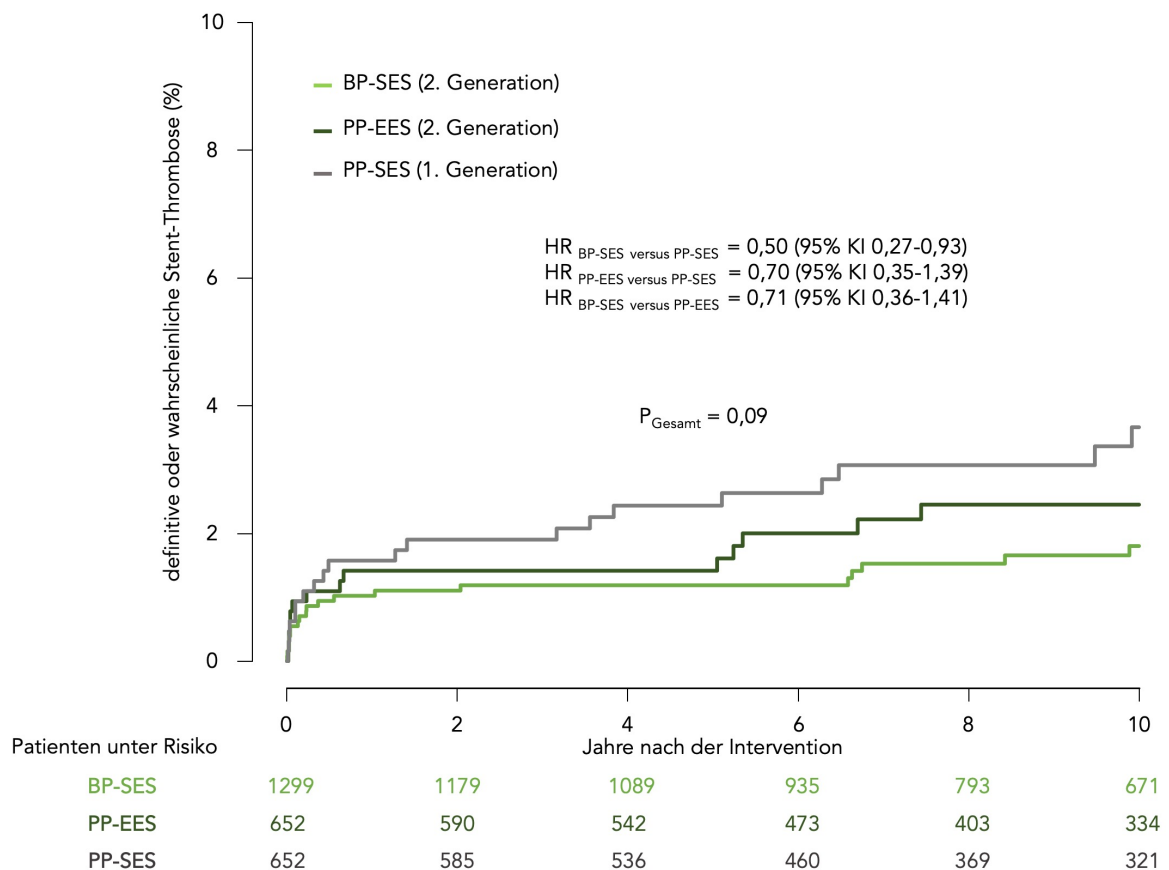


Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurven für definitive oder wahrscheinliche Stent-Thrombose nach zehn Jahren

	<b>BP-SES</b>	<b>PP-EES</b>	<b>PP-SES</b>	<b>p-Wert</b>	<b>BP-SES vs. PP-SES</b>	<b>PP-EES vs. PP-SES</b>	<b>BP-SES vs. PP-EES</b>
Definitive/wahrscheinliche Stent-Thrombose	20 (1,8)	14 (2,5)	20 (3,7)	0,09	0,50 (0,27-0,93)	0,70 (0,35-1,39)	0,71 (0,36-1,41)
Definitive Stent-Thrombose	12 (1,1)	5 (0,8)	14 (2,4)	0,03	0,43 (0,20-0,92)	0,36 (0,13-0,99)	1,20 (0,42-3,42)
Wahrscheinliche Stent-Thrombose	8 (0,7)	9 (1,6)	6 (1,3)	0,23	0,67 (0,23-1,90)	1,52 (0,54-4,26)	0,44 (0,17-1,15)

*Tabelle 3 Klinische Ergebnisse für definitive oder wahrscheinliche Stent-Thrombose nach zehn Jahren als absolute und relative Werte in Prozent, sowie Hazard Ratios nach Cox mit Angabe des 95 % Konfidenzintervalls*

#### 4.5 Landmark-Analyse zwischen fünf und zehn Jahren

Um eventuelle späte Komplikationen besser zu detektieren, wurden sogenannte Landmark-Analysen für den Zeitraum seit dem letzten Follow Up vor fünf Jahren durchgeführt. Für den kombinierten primären Endpunkt (Abb. 14) erzielten der DES mit bioresorbierbarem Polymer und der Stent der ersten Generation mit permanentem Polymer vergleichbare Ergebnisse (BP-SES vs. PP-SES: Hazard Ratio 0,86; 95% Konfidenzintervall 0,68-1,08), während der neuere Stent mit permanentem Polymer signifikant besser abschnitt als der ältere Stent (PP-EES vs. PP-SES: Hazard Ratio 0,74; 95% Konfidenzintervall 0,57-0,98). Zwischen den beiden neueren Stents gab es keinen signifikanten Unterschied im Zeitraum fünf bis zehn Jahre nach Intervention (BP-SES vs. PP-EES: Hazard Ratio 1,16; 95% Konfidenzintervall 0,91-1,47), wenngleich der PP-EES numerisch weniger Ereignisse hatte.

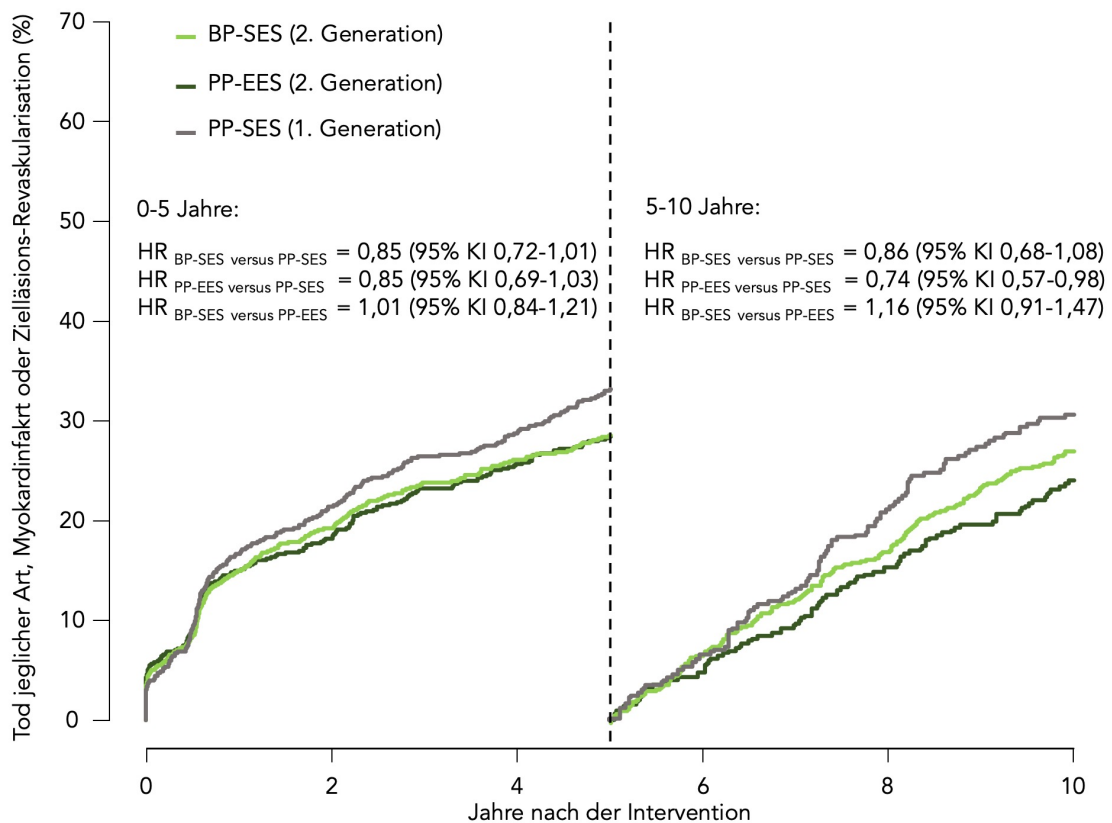


Abbildung 14 Landmark-Analyse für den kombinierten primären Endpunkt aus Tod jeglicher Art, Myokardinfarkt und Zielläsions-Revaskularisation ab dem Zeitpunkt fünf Jahre nach der Intervention

In Abbildung 15 kann man die Mortalitätsunterschiede in den drei Therapiearmen in den letzten fünf Jahren erkennen. Wie für den kombinierten Endpunkt wiesen der DES mit bioresorbierbarem Polymer und der Erstgenerations-DES mit permanentem Polymer

ähnliche Event-Raten auf (BP-SES vs. PP-SES: Hazard Ratio 0,83; 95% Konfidenzintervall 0,66-1,04). Der Zweitgenerations-DES mit permanentem Polymer zeigte eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate als der Stent der ersten Generation (PP-EES vs. PP-SES: Hazard Ratio 0,74; 95% Konfidenzintervall 0,56-0,97). Beide Stents der zweiten Generation erreichten vergleichbare Ergebnisse (BP-SES vs. PP-EES: Hazard Ratio 1,13; 95% Konfidenzintervall 0,87-1,45).

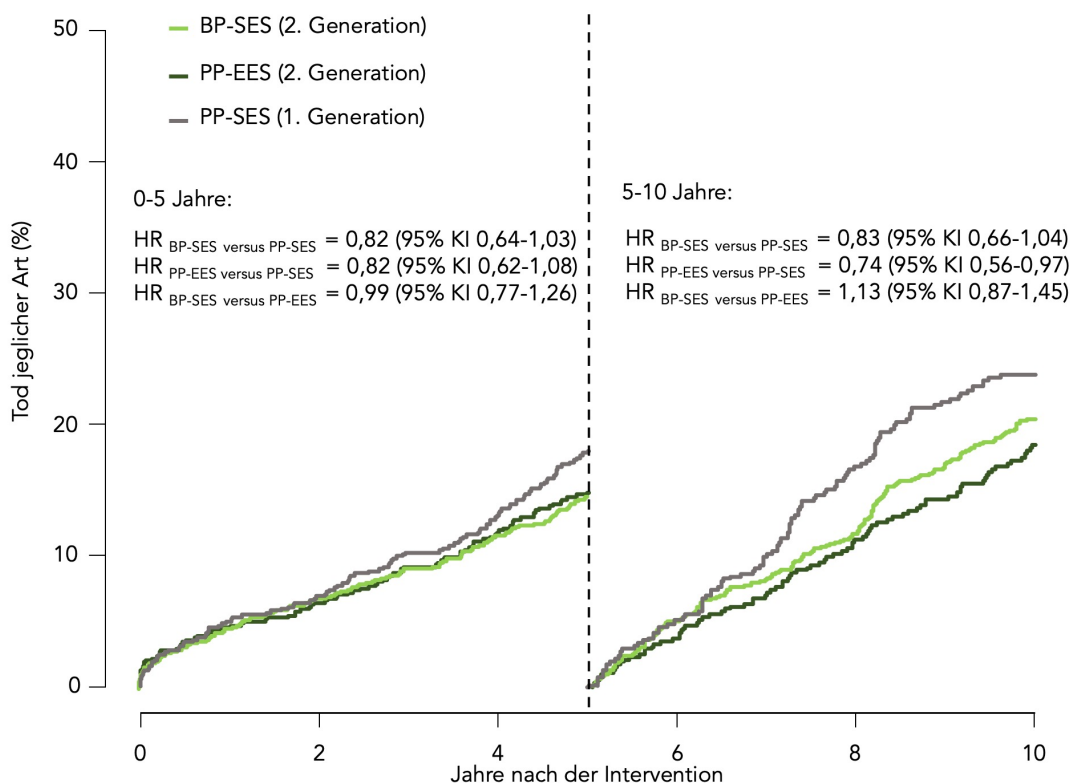


Abbildung 15 Landmark-Analyse für Tod jeglicher Art ab dem Zeitpunkt fünf Jahre nach der Intervention

Im Bezug auf den Sicherheits-Endpunkt aus definitiver und wahrscheinlicher Stent-Thrombose ab dem Zeitpunkt fünf Jahre nach der Indexintervention zeigten alle drei Stents vergleichbare Ergebnisse (Abb. 16). Der Stent mit bioresorbierbarem Stent zeigte ähnliche Ereignisraten wie beide Stents mit permanenten Polymeren (BP-SES vs. PP-SES: Hazard Ratio 0,48; 95% Konfidenzintervall 0,14-1,67; BP-SES vs. PP-EES: Hazard Ratio 0,51; 95% Konfidenzintervall 0,15-1,76). Die beiden Stents mit permanentem Polymer hatten vergleichbare Ergebnisse im Bezug auf Stent-Thrombosen (PP-EES vs. PP-SES: Hazard Ratio 0,95; 95 % Konfidenzintervall 0,28-3,28).

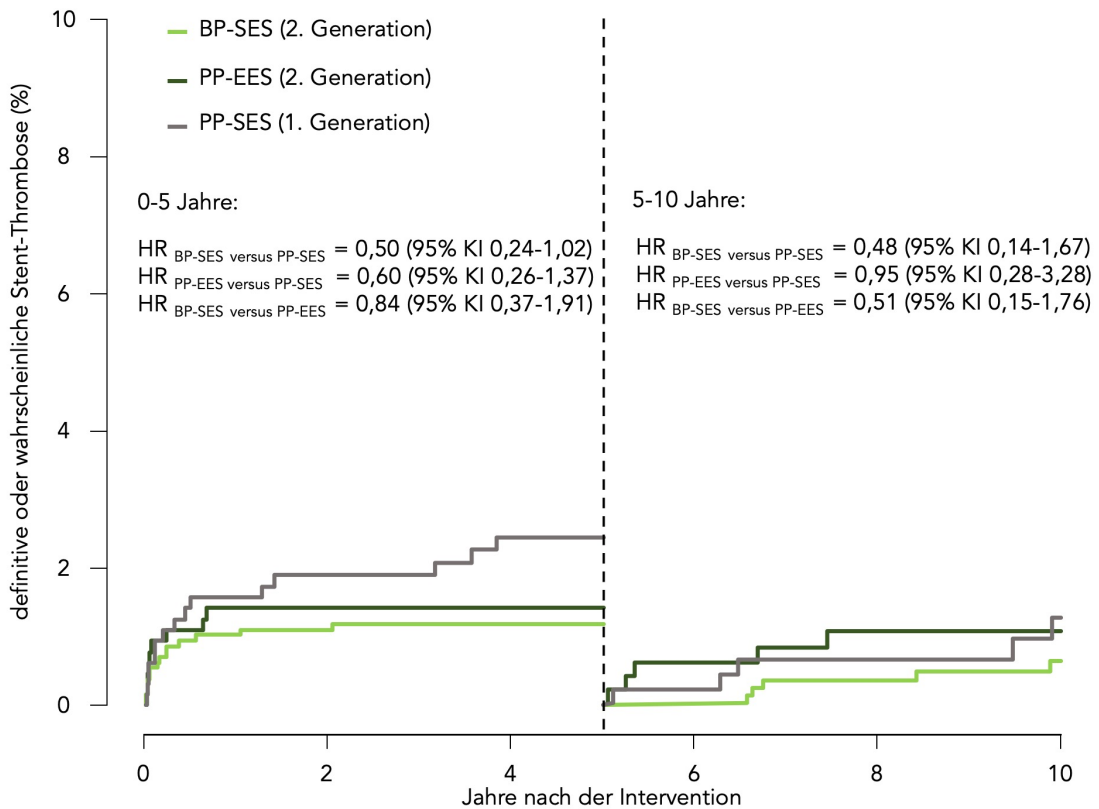


Abbildung 16 Landmark-Analyse für definitive und wahrscheinliche Stent-Thrombose ab dem Zeitpunkt fünf Jahre nach der Intervention

#### 4.6 Analyse der Subgruppen für den primären Endpunkt

Die Inzidenz des primären Endpunktes wurde auch in den im Protokoll festgelegten Subgruppen Alter, Geschlecht und Vorliegen von Diabetes mellitus betrachtet (Abb. 17). Es zeigte sich ein ähnliches Bild wie oben beschrieben, insgesamt gab es keine signifikanten Interaktionseffekte (Alter:  $p_{\text{Interaktion}} = 0,85$ , Geschlecht:  $p_{\text{Interaktion}} = 0,64$ , Diabetesstatus:  $p_{\text{Interaktion}} = 0,75$ ).



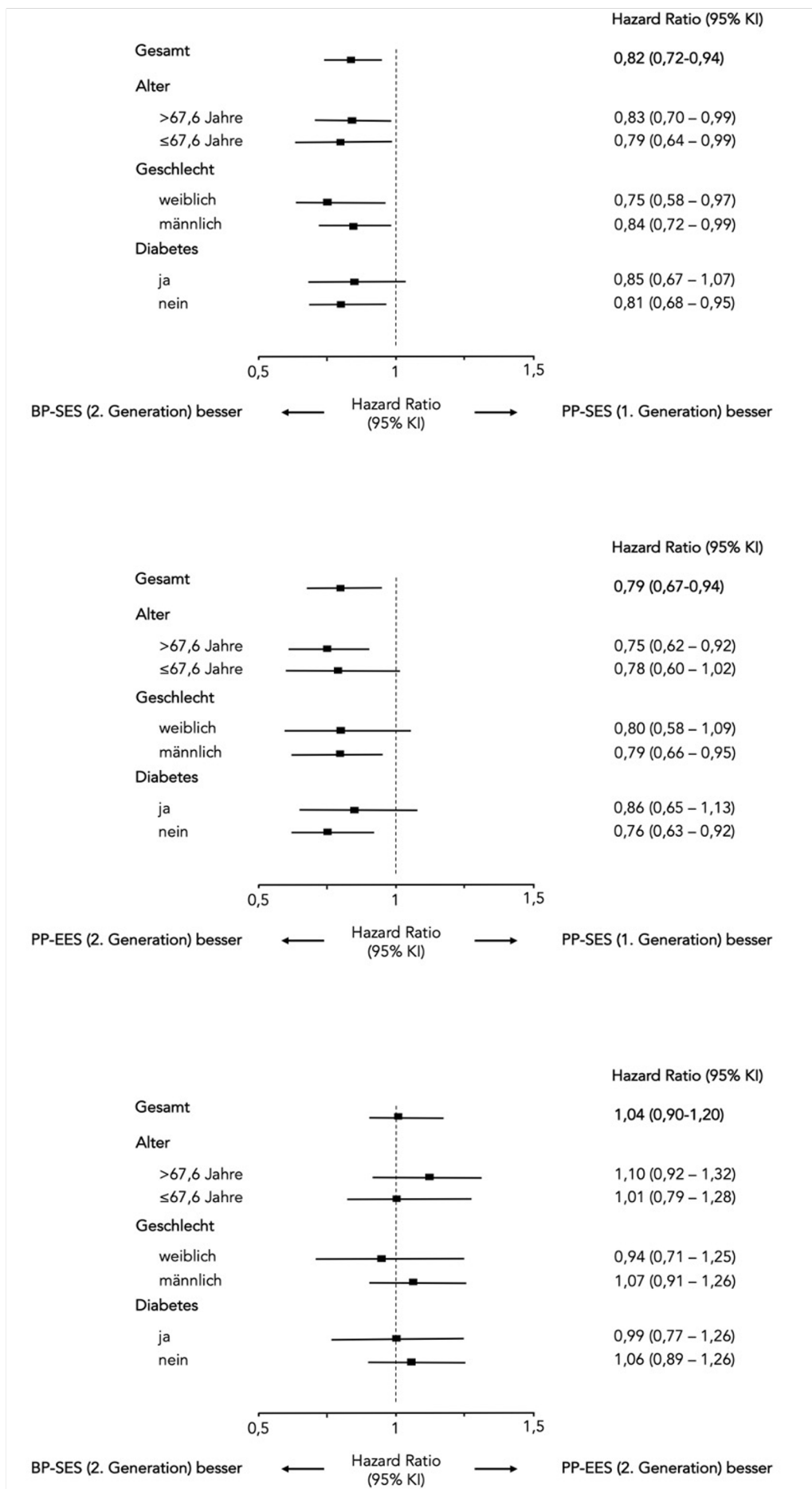


Abbildung 17 Vergleich der Inzidenz des primären Endpunkts in den zuvor definierten Subgruppen

## 5 Diskussion

Die ISAR TEST 4-Studie war die erste randomisierte kontrollierte Studie, für die die klinischen Ergebnisse von Stents mit bioresorbierbarer und permanenter Polymerbeschichtung zehn Jahre nach der Intervention verglichen wurden. Insbesondere konnten erstmals Daten über das Abschneiden des Benchmarkstents Xience im Langzeitverlauf erhoben werden.

Die Hauptaussagen, die sich aus dem 10-Jahres-Follow Up der ISAR TEST 4-Studie ableiten lassen, sind die folgenden:

1. Die Zweitgenerations-DES sind den Erstgenerations-DES im Bezug auf das klinische Outcome überlegen.
2. Das bessere Abschneiden der Zweitgenerations-DES resultiert aus den zunehmenden Raten unerwünschter klinischer Ereignisse bei DES der ersten Generation.
3. Beide Zweitgenerations-DES zeigen vergleichbare Eventraten nach zehn Jahren.

Die medikamentenfreisetzenden Stents der ersten Generation zeigten eine hohe Inzidenz unerwünschter klinischer Ereignisse, was insbesondere auf die stetig ansteigende Rate sehr später Stentthrombosen zurückzuführen war (Galloe et al., 2017; Serruys et al., 2013; Yamaji et al., 2016). Autopsiestudien legten nahe, dass die verzögerte Heilung im gestenteten arteriellen Segment dafür ursächlich sei (Joner et al., 2006; Nakazawa et al., 2011a). Zum gleichen Ergebnis kamen auch Untersuchungen mit intravaskulärer Bildgebung, die aufzeigten, dass späte unerwünschte Ereignisse nach perkutaner Koronarintervention häufig durch die verzögerte Heilung und infolgedessen Neoatherosklerose verursacht werden (Adriaenssens et al., 2017; Otsuka et al., 2015). Man konnte nachweisen, dass das letztere Phänomen früher und häufiger bei medikamentenfreisetzenden Stents auftritt (Joner et al., 2018). Die Pathogenese der verzögerten arteriellen Heilung nach perkutaner Koronarintervention mit medikamentenfreisetzenden Stents ist zweifelsohne multifaktoriell. Dennoch könnte die durch den Stent ausgelöste Entzündungsreaktion und die endotheliale Dysfunktion gefolgt von Neoatherosklerose eine zentrale Rolle spielen (Byrne et al., 2009b; Nakazawa et al., 2011b).

Bei den DES der zweiten Generation wurden Verbesserungen bezüglich der verwendeten Legierungen für das Stentgerüst, der Strebendicke, der antiproliferativen Substanzen, sowie deren Dosierung und Freisetzungskinetik, und Polymere mit besserer Biokompatibilität implementiert. Diese Weiterentwicklungen spiegelten sich in höherer

Sicherheit und Effektivität verglichen mit Erstgenerations-DES wider (Räber et al., 2012; Tada et al., 2013). Es gab vor unserer Studie kaum Informationen über den Zeitpunkt fünf Jahre nach der Intervention hinaus. Diese könnten Aufschluss darüber geben, ob die Implantation von Zweitgenerations-DES zu einer dauerhaften Reduktion unerwünschter klinischer Ereignisse führt.

Unsere Studie konnte zeigen, dass die medikamentenfreisetzenden Stents der zweiten Generation denen der ersten Generation, die Anfang des Jahrtausends die Behandlung der koronaren Herzkrankheit revolutionierten, bezüglich Mortalität, Myokardinfarkt und Zielläsions-Revaskularisation deutlich überlegen sind ( $p=0,003$ ). Das schlechtere Abschneiden ist dem Anstieg der Ereignisraten im Langzeitverlauf, insbesondere der Mortalität, geschuldet. Die Mortalität nach zehn Jahren lag für den BP-SES bei 31,8 %, für den PP-EES bei 30,3 % und für den PP-SES bei 37,2% ( $p=0,02$ ). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch anderen Studien, die Stents der ersten und zweiten Generation miteinander verglichen. In der EXCELLENT-Studie (Park et al., 2018) war die Gesamtmortalität nach drei Jahren für den PP-SES Cypher mit 3,57 % signifikant höher verglichen mit 1,67 % für Everolimus-freisetzende Stents der zweiten Generation ( $p=0,029$ ). Auch in SORT OUT IV (Jensen et al., 2016) konnte man nach fünf Jahren einen signifikanten Anstieg der unerwünschten kardialen Ereignisse für den Stent der ersten Generation beobachten (EES vs. SES: 14,0 % vs. 17,4 %;  $p=0,02$ ). Das war dort aber vor allem durch die höhere Inzidenz von Stent-Thrombosen verursacht worden, welche für den EES bei 0,4 % im Gegensatz zu 2,0 % für den SES lag ( $p=0,0004$ ). In der vorangehenden Erhebung zur ISAR TEST 4-Population (Kufner et al., 2016a) war der Mortalitätsunterschied zwischen den Stents der ersten und zweiten Generation nach fünf Jahren noch nicht so prominent gewesen, hier lag die Gesamtmortalität für den PP-EES bei 14,8 %, verglichen mit 17,9 % für den PP-SES ( $p=0,16$ ) und 14,7 % für den BP-SES ( $p=0,99$ ). Erst im verlängerten Beobachtungszeitraum fünf bis zehn Jahre nach der Intervention entwickelten sich die Sterblichkeitsraten weiter auseinander, sodass ein signifikanter Unterschied festzustellen war.

Die Daten zur Entwicklung der Inzidenzraten später unerwünschter Ereignisse für die Stents der ersten Generation sind widersprüchlich. 2016 wurden in der SIRTAX-Studie erstmals Langzeitdaten über zehn Jahre für Stents der ersten Generation veröffentlicht (Yamaji et al., 2016). Sie konnten ein signifikantes Abflachen der jährlichen Raten für ischämiebedingte Zielläsions-Revaskularisation und sehr späte Stent-Thrombosen im Zeitraum über fünf Jahre nach der Intervention im Gegensatz zu den ersten fünf Jahren beobachten. Währenddessen blieb die jährliche Inzidenz für MACE und Stent-

Thrombosen in der dänischen Registerstudie SORT OUT II im Langzeitverlauf konstant (Galloe et al., 2017).

Wie an den genannten Zahlen zu erkennen ist, war die Mortalitätsrate in der ISAR TEST 4-Studie insgesamt höher als in anderen vergleichbaren Studien. Im Follow Up der Registerstudie SORT OUT II lag die Mortalität nach zehn Jahren bei 26,9 %, in der SIRTAX-Studie bei 24,2 % (Galloe et al., 2017; Yamaji et al., 2016). Zu den Erklärungsansätzen für diese Diskrepanz zählen das hohe mittlere Einschlussalter von knapp 67 Jahren, sowie die erhebliche Prävalenz von Mehrgefäß-KHK und Diabetes mellitus bei den randomisierten Patienten. In einem solchen Patientenkollektiv wäre auch eine hohe Dunkelziffer klinisch inapparenter Ereignisse wie beispielsweise stummer Myokardinfarkte denkbar, was wiederum einen Effekt auf die Gesamtmortalität hat. Circa 40 % der Patienten präsentierten sich ferner mit einem akuten Koronarsyndrom. Es ist zu diskutieren, inwiefern sich die Ergebnisse in diesem Zusammenhang auf die Gesamtheit aller Patienten übertragen lassen.

Es gibt keine klare Erklärung für die Reduktion der Sterblichkeit bei den Zweitgenerations-DES gegenüber dem Erstgenerations-DES. Die numerische Überlegenheit der neueren Stents für Zielgefäß-Revaskularisation und Myokardinfarkt könnten einen Einfluss gehabt haben, auch das um 30 bzw. 50 % niedrigere Risiko für Stent-Thrombosen. Da sich kein klarer Zusammenhang herstellen lässt, bleibt nur die sorgfältige Nachsorge für Patienten, denen ein DES der ersten Generation implantiert wurde.

Früh nach der Einführung von medikamentenfreisetzenden Stents kamen Bedenken auf, da bei den mit einem Cypher behandelten Patienten vermehrt späte Stent-Thrombosen auftraten (Joner et al., 2006). Interessant war für die vorliegende Erhebung deshalb auch die Inzidenz von Stent-Thrombosen im Langzeitverlauf, wenngleich die Studie nicht dafür gepowert war. Nach zehn Jahren zeigte sich eine numerische Überlegenheit der Zweitgenerations-DES über den DES der ersten Generation, Stent-Thrombosen traten für den BP-SES bei 1,8 %, für den PP-EES bei 2,5 % und für den PP-SES bei 3,7 % der Patienten auf ( $p=0,09$ ). Dies entspricht einer Hazard Ratio von 0,5 für den BP-SES bzw. 0,7 für den PP-EES gegenüber dem PP-SES. Bei isolierter Betrachtung war der Unterschied der Hazard Ratios für Stent-Thrombosen zwischen PP-SES und BP-SES besonders deutlich (95 % KI 0,27-0,93). Zu einem ähnlichen Schluss kam auch die LEADERS-Studie aus dem Jahr 2013 (Serruys et al., 2013), obgleich auch sie nicht für die Detektierung von Stent-Thrombosen ausgelegt war. Im Vergleich eines Stents mit bioresorbierbarem Polymer (BP-BES BioMatrix Flex) mit dem Cypher-Stent (PP-SES)

zeigte sich nach fünf Jahren eine signifikante Reduktion der sehr späten Stent-Thrombosen (später als 12 Monate nach der Intervention). Die einzige bisherige Studie, die Stent-Thrombosen als primären Endpunkt festlegte, war die PROTECT-Studie mit mehr als 8700 eingeschlossenen Patienten (Wijns et al., 2014). Hier konnte nach vier Jahren ein signifikanter Vorteil des Zweitgenerations-DES Endeavor über den Erstgenerations-DES Cypher nachgewiesen werden, die Inzidenz von Stent-Thrombosen lag für Ersteren bei 1,6 % verglichen mit 2,6 % beim PP-SES ( $p=0,003$ ). Einschränkend muss festgehalten werden, dass sich die Raten für Stent-Thrombosen beim Cypher-Stent in den einzelnen Studien und damit die Schlussfolgerungen stark unterscheiden. In unserer Erhebung zeigte sich für diesen DES nach zehn Jahren eine niedrige Inzidenz von 2,4 % für definitive Stent-Thrombosen. In der SIRTAX-Studie erlitten im selben Zeitraum 5,6 % der mit dem PP-SES behandelten Patienten eine definitive Stent-Thrombose (Yamaji et al., 2016), in SORT OUT II 5,3 % (Galloe et al., 2017). In der SIRIUS-Studie (Weisz et al., 2009) währenddessen lag die Rate nach fünf Jahren bei nur 1,2 %. Unklar ist, wie es zu diesen Unterschieden kommt, eventuell spielen die Grundmerkmale der eingeschlossenen Patienten, prozedurale Aspekte oder die Methoden für das Follow Up und die Adjustierung eine Rolle.

Eine weitere wichtige Erkenntnis aus der ISAR TEST 4-Studie ist die Nicht-Unterlegenheit des Zweitgenerations-DES mit bioresorbierbarem Polymer (BP-SES) im Vergleich zu dem mit permanentem Polymer (PP-EES) auch im Langzeitverlauf. Weder für den primären (Hazard Ratio 1,04; 98,3% KI 0,87-1,24) noch für sekundären Endpunkt (Hazard Ratio 0,71; 95% KI 0,36–1,42) gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Stentsystemen. Dies führt den Trend der Fünfjahresvergleiche von DES mit bioresorbierbarer und permanenter Polymerbeschichtung fort. Im vorangegangenen Follow Up nach fünf Jahren zu ISAR TEST 4 lag die Hazard Ratio für den primären Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und Zielläsions-Revaskularisation bei 1,01 (95% KI 0,84-1,21) und für die definitive/wahrscheinliche Stent-Thrombose bei 0,83 (95% KI 0,37-1,91) (Kufner et al., 2016a). Auch in der NEXT-Studie (Natsuaki et al., 2018) erreichten ein DES mit bioresorbierbarem Polymer und Everolimus-freisetzende Stents der zweiten Generation mit permanentem Polymer vergleichbare Ergebnisse, ebenso in der COMPARE II-Studie (Vlachojannis et al., 2017).

Wie also sind diese Ergebnisse einzuordnen in Hinblick auf die Theorie einer Hypersensitivitätsreaktion aufgrund des Polymers und deren Rolle für das Auftreten später Stent-Thrombosen? Nach dem Lautwerden von Bedenken über die Polymerbeschichtung von medikamentenfreisetzenden Stents der ersten Generation

wurden unterschiedliche Veränderungen an den bestehenden Technologien vorgenommen. Einerseits die Implementierung bioresorbierbarer Polymere, andererseits die Verbesserung der Biokompatibilität der Polymere und die Einführung polymerfreier Stents. Die ähnlichen Ergebnisse lassen sich deshalb in zwei Richtungen interpretieren: entweder ist der Effekt des bioresorbierbaren Polymers nicht klinisch relevant oder die Fortentwicklung des Polymers auf Zweitgeneration-Stents hat zu einer Angleichung des klinischen Outcomes geführt. Gegen den Vorteil von bioresorbierbaren Polymer sprechen die Ergebnisse einer Autopsiestudie aus dem Jahr 2017 (Mori et al., 2017). Die Erfindung von Stents mit bioresorbierbarem Polymer fußt auf der Annahme, dass die Biokompatibilität von bare metal stents (BMS) im Langzeitverlauf am besten sei. Nach dem Verschwinden des Polymers verbleibt in der Koronarie nur noch das Metallgerüst eines BMS. Die Studie brachte diese Theorie ins Wanken, indem Mori und Kollegen die pathologischen Veränderungen von Koronargefäßen beurteilten, die mit dem marktführenden PP-EES Xience, einem BMS aus der gleichen Metalllegierung oder dem PP-SES Cypher behandelt wurden. Die Entzündungsreaktion war für den PP-EES Xience signifikant niedriger als für einen BMS und den Cypher-Stent. Die Autoren diskutieren sogar eine entzündungshemmende Wirkung des verwendeten permanenten Fluoropolymers auf dem PP-EES. Für eine Überlegenheit der bioresorbierbaren Polymerbeschichtung sprechen auf der anderen Seite die Ergebnisse der laufenden BIOFLOW V-Studie (Kandzari et al., 2020). Hier zeigte ein Stent mit bioresorbierbaren Polymerbeschichtung und sogenannten ultradünnen Streben (60 µm) nach drei Jahren signifikant niedrigere Raten für den primären Endpunkt Zielläsions-Versagen (target lesion failure, TLR) verglichen mit dem Xience-Stent.

Um abschließend zwischen diesen beiden Hypothesen zu differenzieren, bedarf es dem Vergleich zweier identischer Stents, die sich nur in der Polymerbeschichtung unterscheiden. In der ISAR TEST 4-Studie war dieser Umstand - bei unter anderem ungleichem Metall, unterschiedlicher Medikamentenbeschichtung und abweichender Strebendicke - nicht gegeben. Die Theorie der Hypersensitivität ist insofern weder widerlegt noch bewiesen.

Abschließend sollen noch einige Limitationen der ISAR TEST 4-Studie aufgezeigt werden. Zunächst handelt es sich bei diesem Zehnjahres-Follow up um eine post hoc Analyse, welche zum Zeitpunkt der Studienplanung nicht vorgesehen war. Insofern sind alle gewonnenen Erkenntnisse mit Vorsicht zu interpretieren und dienen eher der Generierung neuer zu überprüfender Hypothesen. Ein weiterer Schwachpunkt in der

gegenwärtigen Datenerhebung war die Follow Up-Rate von 83 %, bei 17 % der ursprünglich randomisierten Patienten lag die mediane Nachbeobachtungszeit bei nur 5,9 Jahren. Da es in Deutschland kein nationales Todesregister gibt, konnte auch über den Vitalstatus dieser Patienten keine Informationen eingeholt werden. Drittens war die ISAR TEST 4-Studie nicht für direkte Vergleiche unter den einzelnen Stenttechnologien gepowert, da drei Gruppen einander gegenübergestellt wurden. Vom klinischen Outcome auf die Eigenschaften der jeweiligen Stents zu schließen, ist auch insofern problematisch, als dass sich die verglichenen Stents, wie bereits erwähnt, keineswegs nur in der Art der Polymerbeschichtung unterscheiden. Auch das verwendete Metall, die antiproliferative Substanz und die Strebendicke waren jeweils abweichend. In den letzten zehn Jahren haben sich die Stents mit bioresorbierbarem Polymer weiterentwickelt, die heute gebräuchlichen Systeme sind zumeist nicht auf Edelstahlbasis, sondern aus Kobaltchrom konstruiert. Die spezifischen Ergebnisse für diese Technologien müssen in weiteren Studien exploriert werden. Viertens wurde der primäre Endpunkt für die ISAR TEST 4-Studie zwischenzeitlich abgeändert. Ursprünglich war darin nur Tod in Folge einer kardialen Ursache enthalten, für die Zehnjahres-Analyse wurde die Gesamtmortalität beobachtet, was auch den aktualisierten Empfehlungen des Academic Research Consortium entspricht (Garcia-Garcia et al., 2018). Zuletzt bleibt noch anzumerken, dass im Studienprotokoll nach sechs bis acht Monaten für alle Patienten eine Kontrollangiografie vorgesehen war. Der Einfluss dieser Untersuchung auf die Event-Raten sollte beachtet werden, obwohl der Effekt für das Zehnjahres-Follow up gering sein sollte.

### Schlussfolgerung

In unserer Studie erreichten Zweitgenerations-DES mit permanenter und bioresorbierbarer Polymerbeschichtung nach zehn Jahren vergleichbare klinische Ergebnisse. Der DES der ersten Generation schnitt signifikant schlechter ab, es zeigte sich eine höhere Rate unerwünschter kardialer Ereignisse und definitiver Stent-Thrombosen.

## 6 Ausblick

Auch in Zukunft wird das Feld der interventionellen Kardiologie von der Suche nach der optimalen Technik für perkutane Koronarinterventionen geprägt sein. Die Bemühungen gehen dabei in die unterschiedlichsten Richtungen und betreffen alle Komponenten eines medikamentenfreisetzenden Stents. Der bereits angesprochene Verzicht auf eine Polymerbeschichtung ist hier eine Stellschraube. In einer Metaanalyse mit 16 eingeschlossenen randomisiert kontrollierten Studien konnte eine signifikante Reduktion der Mortalität bei polymerfreien DES verglichen mit DES mit permanenter Polymerbeschichtung nachgewiesen werden. Bei den sekundären Endpunkten kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Zielgefäßrevaskularisation oder Stentthrombose jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Verdoia et al., 2020).

Ein anderer Ansatz ist die Abnahme des Strebendurchmesser bis hin zu den sogenannten ultradünnen Streben. Auch hier war in einer Metaanalyse zu 16 Studien mit über 20 000 randomisierten Patienten ein signifikanter Vorteil der DES mit ultradünnen Streben unter 70 µm Durchmesser im Vergleich zu konventionellen Zweitgenerations-DES bezüglich der Effektivität erkennbar (Madhavan et al., 2021). Weitere Ergebnisse zum Langzeitverlauf werden Aufschluss zur Relevanz dieses Parameters geben.

Die ersten zugelassenen bioresorbierbaren Scaffolds konnten die in sie gesetzten Erwartungen nicht erfüllen, verglichen mit Everolimus-freisetzenden metallischen Stents traten bei bioresorbierbaren Scaffolds unter anderen subakute Stent-Thrombosen deutlich häufiger auf (OR 3,11 (95% KI 1,24-7,82),  $p=0,02$ ) (Cassese et al., 2016). Wie bereits beschrieben empfehlen die aktuellen Leitlinien zur myokardialen Revaskularisation daher, den Einsatz von bioresorbierbaren Scaffolds auf klinische Studien zu beschränken (Neumann et al., 2019). Alternativ zu BRS auf Basis von poly lactid acid (PLA) wurden auch Scaffolds auf Magnesium-Basis entwickelt, welche vielversprechende Ergebnisse zeigen. Die BIOSOLVE IV-Studie ist die erste multizentrische Untersuchung zu diesem BRS seit Markteinführung. Im ersten veröffentlichten Follow Up nach zwölf Monaten zeigten sich mit Zweitgenerations-DES vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Effektivität und Sicherheit (Verheye et al., 2021). Ob sich diese Tendenz im Langzeitverlauf bestätigt, bleibt abzuwarten.



## 7 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Seit der Einführung von medikamentenfreisetzenden Stents (DES) in der Kardiologie wurde die Technologie fortwährend weiterentwickelt. Die DES der sogenannten zweiten Generation weisen eine dünnere Strebendicke, Polymerbeschichtungen mit höherer Biokompatibilität und Sirolimusanaloga als antiproliferative Substanz auf. Man erwartet ein verbessertes Langzeitergebnis im Vergleich zur ersten DES-Generation, vor der ISAR TEST 4-Studie gab es dafür jedoch kaum Belege. Insbesondere lagen keine Informationen zum potenziellen Nutzen bioresorbierbarer Polymerbeschichtungen auf Zweitgenerations-DES vor. In dieser Analyse wurden daher die Effektivität und Sicherheit von Sirolimus-freisetzenden Zweitgenerations-DES mit bioresorbierbarer Polymerbeschichtung (BP-SES, Yukon Choice PC), Everolimus-freisetzenden Zweitgenerations-DES mit permanenter Polymerbeschichtung (PP-EES, Xience) und Sirolimus-freisetzenden Erstgenerations-DES mit permanenter Polymerbeschichtung (PP-SES, Cypher) nach zehn Jahren verglichen.

**Methodik:** Insgesamt wurden 2603 Patienten im Verhältnis 2:1:1 in drei Behandlungsarme randomisiert, wobei 1299 Patienten einen BP-SES, 652 Patienten einen PP-EES und 652 Patienten einen PP-SES erhielten. Der kombinierte primäre Endpunkt der Studie waren unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE), definiert durch Myokardinfarkt, Zielläsions-Revaskularisation und Tod jeglicher Art. Der sekundäre Endpunkt beinhaltete definitive oder wahrscheinliche Stent-Thrombosen. Das Follow Up nach zehn Jahren konnte bei 83 % der ursprünglich in die Studie eingeschlossenen Patienten durchgeführt werden.

**Ergebnisse:** Die Zehnjahresinzidenz unerwünschter kardialer Ereignisse (BP-SES 47,7% vs. PP-EES 46,0% vs. PP-SES 54,9%,  $p=0,003$ ) und die Mortalität (BP-SES 31,8% vs. PP-EES 30,3 % vs. PP-SES 37,2%,  $p=0,02$ ) unterschieden sich signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Die Auftretenswahrscheinlichkeit für den sekundären Endpunkt war in den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich (BP-SES 1,8% vs. PP-EES 2,5% vs. PP-SES 3,7%,  $p=0,09$ ), die Differenz bei den definitiven Stent-Thrombosen allein jedoch war signifikant (BP-SES 1,1% vs. PP-EES 0,8% vs. PP-SES 2,4%,  $p=0,03$ ). Zwischen BP-SES und PP-EES konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden.

**Schlussfolgerung:** In unserer Studie erreichten Zweitgenerations-DES mit permanenter und bioresorbierbarer Polymerbeschichtung nach zehn Jahren vergleichbare klinische Ergebnisse. Der DES der ersten Generation schnitt signifikant schlechter ab, es zeigte sich eine höhere Rate unerwünschter kardialer Ereignisse und definitiver Stent-Thrombosen.

## 8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 Todesursachen nach Krankheitsarten in Deutschland 2017 (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019) .....	2
Abbildung 2 Schemazeichnung der wichtigsten Koronargefäße .....	4
Abbildung 3 Schematische Darstellung der perkutanen Ballonangioplastie mit gegebenenfalls anschließender Implantation eines Stents.....	7
Abbildung 4 Aufbau eines medikamentenfreisetzenden Stents .....	9
Abbildung 5 Überblick über die Eigenschaften ausgewählter moderner DES und Scaffolds mit CE-Kennzeichnung .....	12
Abbildung 6 Haupteigenschaften der drei Studienstents .....	13
Abbildung 7 Klinische Ergebnisse der verschiedene Stentgenerationen 9-12 Monate nach der Intervention, Darstellung des Medians mit Interquartilsabstand pro 100 Personenjahre (Reprint by permission of Oxford University Press) (Byrne et al., 2015).....	15
Abbildung 8 Design der ISAR TEST 4-Studie (Byrne et al., 2009a) .....	20
Abbildung 9 Follow Up-Raten der ISAR TEST 4-Studie nach sechs, acht und zehn Jahren.....	27
Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten primären Endpunkt aus Tod jeglicher Art, Myokardinfarkt und Zielläsions-Revaskularisation nach zehn Jahren .....	28
Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurven für Tod jeglicher Art nach zehn Jahren .....	29
Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurven für Zielläsions-Revaskularisation nach zehn Jahren.....	30
Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurven für definitive oder wahrscheinliche Stent- Thrombose nach zehn Jahren .....	32
Abbildung 14 Landmark-Analyse für den kombinierten primären Endpunkt aus Tod jeglicher Art, Myokardinfarkt und Zielläsions-Revaskularisation ab dem Zeitpunkt fünf Jahre nach der Intervention .....	34
Abbildung 15 Landmark-Analyse für Tod jeglicher Art ab dem Zeitpunkt fünf Jahre nach der Intervention.....	35
Abbildung 16 Landmark-Analyse für definitive und wahrscheinliche Stent- Thrombose ab dem Zeitpunkt fünf Jahre nach der Intervention .....	36
Abbildung 17 Vergleich der Inzidenz des primären Endpunkts in den zuvor definierten Subgruppen .....	37
Tabelle 1 Basalcharakteristika der randomisierten Patienten, falls nicht anders angegeben als absolute und relative Werte in Prozent (* Typ B2/C gemäß der modifizierten AHA Klassifikation (Ryan et al., 1993)) .....	26
Tabelle 2 Klinische Ergebnisse für den primären Endpunkt nach zehn Jahren .....	31
Tabelle 3 Klinische Ergebnisse für definitive oder wahrscheinliche Stent-Thrombose nach zehn Jahren als absolute und relative Werte in Prozent, sowie Hazard Ratios nach Cox mit Angabe des 95 % Konfidenzintervalls .....	33

## 9 Literaturverzeichnis

- Adriaenssens, T., Joner, M., Godschalk, T. C., Malik, N., Alfonso, F., Xhepa, E., De Cock, D., Komukai, K., Tada, T., Cuesta, J., Sirbu, V., Feldman, L. J., Neumann, F. J., Goodall, A. H., Heestermans, T., Buyschaert, I., Hlinomaz, O., Belmans, A., Desmet, W., Ten Berg, J. M., Gershlick, A. H., Massberg, S., Kastrati, A., Guagliumi, G. & Byrne, R. A. (2017). Optical Coherence Tomography Findings in Patients With Coronary Stent Thrombosis: A Report of the PRESTIGE Consortium (Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort). *Circulation*, 136(11), 1007-1021. doi:10.1161/circulationaha.117.026788
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2019). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK. 5. Auflage. doi:10.6101/AZQ/000419.
- Byrne, R. A., Iijima, R., Mehilli, J., Pinić, S., Bruskin, O., Schömig, A. & Kastrati, A. (2009a). Durability of Antirestenotic Efficacy in Drug-Eluting Stents With and Without Permanent Polymer. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2(4), 291-299. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcin.2008.11.015
- Byrne, R. A., Joner, M. & Kastrati, A. (2009b). Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation. *Minerva Cardioangiol*, 57(5), 567-584.
- Byrne, R. A., Kastrati, A., Kufner, S., Massberg, S., Birkmeier, K. A., Laugwitz, K. L., Schulz, S., Pache, J., Fusaro, M., Seyfarth, M., Schomig, A. & Mehilli, J. (2009c). Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial. *Eur Heart J*, 30(20), 2441-2449. doi:10.1093/eurheartj/ehp352
- Byrne, R. A., Kastrati, A., Massberg, S., Wiecek, A., Laugwitz, K. L., Hadamitzky, M., Schulz, S., Pache, J., Fusaro, M., Hausleiter, J., Schomig, A. & Mehilli, J. (2011). Biodegradable polymer versus permanent polymer drug-eluting stents and everolimus-versus sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: 3-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 58(13), 1325-1331. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.027
- Byrne, R. A., Serruys, P. W., Baumbach, A., Escaned, J., Fajadet, J., James, S., Joner, M., Oktay, S., Jüni, P., Kastrati, A., Sianos, G., Stefanini, G. G., Wijns, W. & Windecker, S. (2015). Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *European Heart Journal*, 36(38), 2608-2620. doi:10.1093/eurheartj/ehv203
- Byrne, R. A., Stone, G. W., Ormiston, J. & Kastrati, A. (2017). Coronary balloon angioplasty, stents, and scaffolds. *Lancet*, 390(10096), 781-792. doi:10.1016/s0140-6736(17)31927-x
- Cassese, S., Byrne, R. A., Ndrepepa, G., Kufner, S., Wiebe, J., Repp, J., Schunkert, H., Fusaro, M., Kimura, T. & Kastrati, A. (2016). Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 387(10018), 537-544. doi:10.1016/S0140-6736(15)00979-4
- Cutlip, D. E., Windecker, S., Mehran, R., Boam, A., Cohen, D. J., van Es, G. A., Steg, P. G., Morel, M. A., Mauri, L., Vranckx, P., McFadden, E., Lansky, A., Hamon, M., Krucoff, M. W. & Serruys, P. W. (2007). Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*, 115(17), 2344-2351. doi:10.1161/circulationaha.106.685313
- El-Hayek, G., Bangalore, S., Casso Dominguez, A., Devireddy, C., Jaber, W., Kumar, G., Mavromatis, K., Tamis-Holland, J. & Samady, H. (2017). Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Biodegradable Polymer Drug-Eluting Stent to Second-Generation Durable Polymer Drug-Eluting Stents. *JACC Cardiovasc Interv*, 10(5), 462-473. doi:10.1016/j.jcin.2016.12.002
- Fleck, E., Nef, H., Werner, N., Heinemann, M., Cremer, J. & Diegeler, A. (2019). Koronare Herzkrankheit. In *Deutscher Herzbericht 2018*. Frankfurt a. Main: Deutsche Herzstiftung e.V.

- Forssmann, W. (1929). Die Sondierung des Rechten Herzens. *Klinische Wochenschrift*, 8(45), pp 2085–2087. doi:<https://doi.org/10.1007/BF01875120>
- Friede, T., Zapf, A. & Roeder, N. (2019). Morbidität und Mortalität der Herzkrankheiten im Überblick. In *Deutscher Herzbericht 2018*. Frankfurt a. Main: Deutsche Herzstiftung e.V.
- Galloe, A. M., Kelbaek, H., Thuesen, L., Hansen, H. S., Ravkilde, J., Hansen, P. R., Christiansen, E. H., Abildgaard, U., Stephansen, G., Lassen, J. F., Engstrom, T., Jensen, J. S., Jeppesen, J. L. & Bligaard, N. (2017). 10-Year Clinical Outcome After Randomization to Treatment by Sirolimus- or Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *J Am Coll Cardiol*, 69(6), 616-624. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.055
- Garcia-Garcia, H. M., McFadden, E. P., Farb, A., Mehran, R., Stone, G. W., Spertus, J., Onuma, Y., Morel, M. A., van Es, G. A., Zuckerman, B., Fearon, W. F., Taggart, D., Kappetein, A. P., Krucoff, M. W., Vranckx, P., Windecker, S., Cutlip, D. & Serruys, P. W. (2018). Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation*, 137(24), 2635-2650. doi:10.1161/circulationaha.117.029289
- Garg, S. & Serruys, P. W. (2010). Coronary stents: current status. *J Am Coll Cardiol*, 56(10 Suppl), S1-42. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.007
- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1459-1544. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)
- Götberg, M., Cook, C. M., Sen, S., Nijjer, S., Escaned, J. & Davies, J. E. (2017). The Evolving Future of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(11), 1379-1402. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.770>
- Grambsch, P. M. & Therneau, T. M. (1994). Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*, 81(3), 515-526. doi:10.1093/biomet/81.3.515
- Grüntzig, A. (1978). Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*, 1(8058), 263. doi:10.1016/s0140-6736(78)90500-7
- Head, S. J., Kieser, T. M., Falk, V., Huysmans, H. A. & Kappetein, A. P. (2013). Coronary artery bypass grafting: Part 1—the evolution over the first 50 years. *European Heart Journal*, 34(37), 2862-2872. doi:10.1093/eurheartj/eh330
- Iantorno, M., Lipinski, M. J., Garcia-Garcia, H. M., Forrester, B. J., Rogers, T., Gajanana, D., Buchanan, K. D., Torguson, R., Weintraub, W. S. & Waksman, R. (2018). Meta-Analysis of the Impact of Strut Thickness on Outcomes in Patients With Drug-Eluting Stents in a Coronary Artery. *The American Journal of Cardiology*, 122(10), 1652-1660. doi:<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.07.040>
- Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A. L. P., Crea, F., Goudevinos, J. A., Halvorsen, S., Hindricks, G., Kastrati, A., Lenzen, M. J., Prescott, E., Roffi, M., Valgimigli, M., Varenhorst, C., Vranckx, P., Widimský, P. & Group, E. S. D. (2017). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 39(2), 119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
- Jakobsen, L., Christiansen, E. H., Maeng, M., Hansen, K. N., Kristensen, S. D., Botker, H. E., Terkelsen, C. J., Jensen, S. E., Raungaard, B., Madsen, M., Lassen, J. F. & Jensen, L. O. (2017). Final five-year outcomes after implantation of biodegradable polymer-coated biolimus-eluting stents versus durable polymer-coated sirolimus-eluting stents. *EuroIntervention*, 13(11), 1336-1344. doi:10.4244/eij-d-17-00434
- Jensen, L. O., Thayssen, P., Christiansen, E. H., Maeng, M., Ravkilde, J., Hansen, K. N., Hansen, H. S., Krusell, L., Kaltoft, A., Tilsted, H. H., Berencsi, K., Junker, A. & Lassen, J. F. (2016). Safety and Efficacy of Everolimus- Versus Sirolimus-Eluting Stents: 5-Year Results From SORT OUT IV. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(7), 751-762. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.051>
- Joner, M., Finn, A. V., Farb, A., Mont, E. K., Kolodgie, F. D., Ladich, E., Kutys, R., Skorija, K., Gold, H. K. & Virmani, R. (2006). Pathology of Drug-Eluting Stents in Humans: Delayed

- Healing and Late Thrombotic Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(1), 193-202. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.042
- Joner, M., Koppa, T., Byrne, R. A., Castellanos, M. I., Lewerich, J., Novotny, J., Guagliumi, G., Xhepa, E., Adriaenssens, T., Godschalk, T. C., Malik, N., Alfonso, F., Tada, T., Neumann, F. J., Desmet, W., Ten Berg, J. M., Gershlick, A. H., Feldman, L. J., Massberg, S. & Kastrati, A. (2018). Neoatherosclerosis in Patients With Coronary Stent Thrombosis: Findings From Optical Coherence Tomography Imaging (A Report of the PRESTIGE Consortium). *JACC Cardiovasc Interv*, 11(14), 1340-1350. doi:10.1016/j.jcin.2018.02.029
- Joseph, P., Leong, D., McKee, M., Anand, S. S., Schwalm, J.-D., Teo, K., Mente, A. & Yusuf, S. (2017). Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1. *Circulation Research*, 121(6), 677-694. doi:doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.308903
- Kandzari, D. E., Koolen, J. J., Doros, G., Garcia-Garcia, H. M., Bennett, J., Roguin, A., Gharib, E. G., Cutlip, D. E. & Waksman, R. (2020). Ultrathin Bioresorbable-Polymer Sirolimus-Eluting Stents Versus Thin Durable-Polymer Everolimus-Eluting Stents for Coronary Revascularization: 3-Year Outcomes From the Randomized BIOFLOW V Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 13(11), 1343-1353. doi:10.1016/j.jcin.2020.02.019
- Kastrati, A., Mehilli, J., Dirschinger, J., Dotzer, F., Schühlen, H., Neumann, F.-J., Fleckenstein, M., Pfafferoth, C., Seyfarth, M. & Schömig, A. (2001). Intracoronary Stenting and Angiographic Results. *Circulation*, 103(23), 2816-2821. doi:doi:10.1161/01.CIR.103.23.2816
- Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R. F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B. J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., Mahfoud, F., Masip, J., Muneretto, C., Valgimigli, M., Achenbach, S., Bax, J. J. & Group, E. S. D. (2019). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
- Kufner, S., Byrne, R. A., Valeskini, M., Schulz, S., Ibrahim, T., Hoppmann, P., Schneider, S., Laugwitz, K. L., Schunkert, H. & Kastrati, A. (2016a). 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*, 11(12), 1372-1379. doi:10.4244/eijy14m11\_02
- Kufner, S., Joner, M., Thannheimer, A., Hoppmann, P., Ibrahim, T., Mayer, K., Cassese, S., Laugwitz, K. L., Schunkert, H., Kastrati, A., Byrne, R. A. & Isar Test 4 Investigators. (2019). Ten-Year Clinical Outcomes From a Trial of Three Limus-Eluting Stents With Different Polymer Coatings in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*, 139(3), 325-333. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038065
- Kufner, S., Sorges, J., Mehilli, J., Cassese, S., Repp, J., Wiebe, J., Lohaus, R., Lahmann, A., Rheude, T., Ibrahim, T., Massberg, S., Laugwitz, K. L., Kastrati, A., Byrne, R. A. & Investigators, I.-T.-. (2016b). 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. doi:10.1016/j.jcin.2016.01.009
- Lamy, A., Devereaux, P. J., Prabhakaran, D., Taggart, D. P., Hu, S., Paolasso, E., Straka, Z., Piegas, L. S., Akar, A. R., Jain, A. R., Noiseux, N., Padmanabhan, C., Bahamondes, J.-C., Novick, R. J., Vajjyanath, P., Reddy, S., Tao, L., Olavegogeochea, P. A., Airan, B., Sulling, T.-A., Whitlock, R. P., Ou, Y., Ng, J., Chrolavicius, S. & Yusuf, S. (2012). Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting at 30 Days. *New England Journal of Medicine*, 366(16), 1489-1497. doi:10.1056/NEJMoa1200388
- Lapp, H. (2019). *Das Herzkatheterbuch* (5. Auflage.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Madhavan, M. V., Howard, J. P., Naqvi, A., Ben-Yehuda, O., Redfors, B., Prasad, M., Shahim, B., Leon, M. B., Bangalore, S., Stone, G. W. & Ahmad, Y. (2021). Long-term follow-up after ultrathin vs. conventional 2nd-generation drug-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal*, 42(27), 2643-2654. doi:10.1093/eurheartj/ehab280

- Maisel, W. (2017). *FDA Investigating Increased Rate of Major Adverse Cardiac Events Observed in Patients Receiving Abbott Vascular's Absorb GT1 Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) - Letter to Health Care Providers*. Abgerufen am 19.04.2020 von <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/fda-investigating-increased-rate-major-adverse-cardiac-events-observed-patients-receiving-abbott>
- Mani, G., Feldman, M. D., Patel, D. & Agrawal, C. M. (2007). Coronary stents: A materials perspective. *Biomaterials*, 28(9), 1689-1710. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.11.042>
- Meier, B. (2017). His master's art, Andreas Gruntzig's approach to performing and teaching coronary angioplasty. *EuroIntervention*, 13(1), 15-27. doi:10.4244/eijv13i1a2
- Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., Budaj, A., Bugiardini, R., Crea, F., Cuisset, T., Di Mario, C., Ferreira, J. R., Gersh, B. J., Gitt, A. K., Hulot, J. S., Marx, N., Opie, L. H., Pfisterer, M., Prescott, E., Ruschitzka, F., Sabate, M., Senior, R., Taggart, D. P., van der Wall, E. E., Vrints, C. J., Zamorano, J. L., Achenbach, S., Baumgartner, H., Bax, J. J., Bueno, H., Dean, V., Deaton, C., Erol, C., Fagard, R., Ferrari, R., Hasdai, D., Hoes, A. W., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., Lancellotti, P., Linhart, A., Nihoyannopoulos, P., Piepoli, M. F., Ponikowski, P., Sirnes, P. A., Tamargo, J. L., Tendera, M., Torbicki, A., Wijns, W., Windecker, S., Knuuti, J., Valgimigli, M., Bueno, H., Claeys, M. J., Donner-Banzhoff, N., Erol, C., Frank, H., Funck-Brentano, C., Gaemperli, O., Gonzalez-Juanatey, J. R., Hämilos, M., Hasdai, D., Husted, S., James, S. K., Kervinen, K., Kolh, P., Kristensen, S. D., Lancellotti, P., Maggioni, A. P., Piepoli, M. F., Pries, A. R., Romeo, F., Ryden, L., Simoons, M. L., Sirnes, P. A., Steg, P. G., Timmis, A., Wijns, W., Windecker, S., Yildirim, A. & Zamorano, J. L. (2013). 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 34(38), 2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehs296
- Mori, H., Atmakuri, D. R., Torii, S., Braumann, R., Smith, S., Jinnouchi, H., Gupta, A., Harari, E., Shkullaku, M., Kutys, R., Fowler, D., Romero, M., Virmani, R. & Finn, A. V. (2017). Very Late Pathological Responses to Cobalt-Chromium Everolimus-Eluting, Stainless Steel Sirolimus-Eluting, and Cobalt-Chromium Bare Metal Stents in Humans. *Journal of the American Heart Association*, 6(11), e007244. doi:doi:10.1161/JAHA.117.007244
- Morice, M. C., Serruys, P. W., Sousa, J. E., Fajadet, J., Ban Hayashi, E., Perin, M., Colombo, A., Schuler, G., Barragan, P., Guagliumi, G., Molnar, F. & Falotico, R. (2002). A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 346(23), 1773-1780. doi:10.1056/NEJMoa012843
- Nabel, E. G. & Braunwald, E. (2012). A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 366(1), 54-63. doi:10.1056/NEJMra1112570
- Nakazawa, G., Finn, A. V., Vorpahl, M., Ladich, E. R., Kolodgie, F. D. & Virmani, R. (2011a). Coronary responses and differential mechanisms of late stent thrombosis attributed to first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 57(4), 390-398. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.066
- Nakazawa, G., Otsuka, F., Nakano, M., Vorpahl, M., Yazdani, S. K., Ladich, E., Kolodgie, F. D., Finn, A. V. & Virmani, R. (2011b). The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 57(11), 1314-1322. doi:10.1016/j.jacc.2011.01.011
- Natsuaki, M., Kozuma, K., Morimoto, T., Kadota, K., Muramatsu, T., Nakagawa, Y., Akasaka, T., Hanaoka, K. I., Tanabe, K., Morino, Y., Nishikawa, H. & Kimura, T. (2018). Five-year outcome of a randomised trial comparing second-generation drug-eluting stents using either biodegradable polymer or durable polymer: the NOBORI biolimus-eluting versus XIENCE/PROMUS everolimus-eluting stent trial (NEXT). *EuroIntervention*, 14(7), 815-818. doi:10.4244/eij-d-17-01050
- Neumann, F. J., Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., Alfonso, F., Banning, A. P., Benedetto, U., Byrne, R. A., Collet, J. P., Falk, V., Head, S. J., Juni, P., Kastrati, A., Koller, A., Kristensen, S. D., Niebauer, J., Richter, D. J., Seferovic, P. M., Sibbing, D., Stefanini, G. G., Windecker, S., Yadav, R. & Zembala, M. O. (2019). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*, 14(14), 1435-1534. doi:10.4244/eijy19m01\_01

- Otsuka, F., Byrne, R. A., Yahagi, K., Mori, H., Ladich, E., Fowler, D. R., Kutys, R., Xhepa, E., Kastrati, A., Virmani, R. & Joner, M. (2015). Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *Eur Heart J*, 36(32), 2147-2159. doi:10.1093/eurheartj/ehv205
- Palmerini, T., Benedetto, U., Biondi-Zoccai, G., Della Riva, D., Bacchi-Reggiani, L., Smits, P. C., Vlachojannis, G. J., Jensen, L. O., Christiansen, E. H., Berencsi, K., Valgimigli, M., Orlandi, C., Petrou, M., Rapezzi, C. & Stone, G. W. (2015). Long-Term Safety of Drug-Eluting and Bare-Metal Stents: Evidence From a Comprehensive Network Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(23), 2496-2507. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.017
- Pareek, M., Madsen, M., Warnakula Olesen, K. K., Okkels Jensen, L., Hoj Christiansen, E., Dalby Kristensen, S., Flensted Lassen, J., Thuesen, L., Botker, H. E. & Maeng, M. (2019). 10-year outcomes from a randomized comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents: the SORT OUT III study. *EuroIntervention*. doi:10.4244/eij-d-19-00503
- Park, K. W., Rhee, T.-M., Kang, H.-J., Koo, B.-K., Gwon, H.-C., Yoon, J.-H., Lim, D.-S., Chae, I.-H., Han, K.-R., Ahn, T., Jeong, M.-H., Jeon, D.-W., Jang, Y.-S. & Kim, H.-S. (2018). Randomized Prospective Comparison of Everolimus-Eluting vs. Sirolimus-Eluting Stents in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention — 3-Year Clinical Outcomes of the EXCELLENT Randomized Trial —. *Circulation Journal*, 82(6), 1566-1574. doi:10.1253/circj.CJ-17-0677
- Piccolo, R. & Pilgrim, T. (2017). The Impact of Thin-Strut, Biodegradable Polymer Stent Designs. *Cardiac Interventions Today*, 11(1).
- Pilgrim, T., Piccolo, R., Heg, D., Roffi, M., Tüller, D., Müller, O., Moarof, I., Siontis, G. C. M., Cook, S., Weilenmann, D., Kaiser, C., Cuculi, F., Hunziker, L., Eberli, F. R., Jüni, P. & Windecker, S. (2018). Ultrathin-strut, biodegradable-polymer, sirolimus-eluting stents versus thin-strut, durable-polymer, everolimus-eluting stents for percutaneous coronary revascularisation: 5-year outcomes of the BIOSCIENCE randomised trial. *The Lancet*, 392(10149), 737-746. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31715-X
- R Core Team. (2018). R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from URL <http://www.R-project.org/>
- Räber, L., Magro, M., Stefanini, G. G., Kalesan, B., van Domburg, R. T., Onuma, Y., Wenaweser, P., Daemen, J., Meier, B., Jüni, P., Serruys, P. W. & Windecker, S. (2012). Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation*, 125(9), 1110-1121. doi:10.1161/circulationaha.111.058560
- Rizas, K. D. & Mehilli, J. (2016). Stent Polymers. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 9(6), e002943. doi:doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002943
- Roffi, M., Patrono, C., Collet, J.-P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F., Bax, J. J., Borger, M. A., Brotons, C., Chew, D. P., Gencer, B., Hasenfuss, G., Kjeldsen, K., Lancellotti, P., Landmesser, U., Mehilli, J., Mukherjee, D., Storey, R. F., Windecker, S. & Group, E. S. D. (2016). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 37(3), 267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320
- Ryan, T. J., Bauman, W. B., Kennedy, J. W., Kereiakes, D. J., King, S. B., McCallister, B. D., Smith, S. C. & Ulllyot, D. J. (1993). Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*, 88(6), 2987-3007. doi:doi:10.1161/01.CIR.88.6.2987
- Sabik, J. F., Lytle, B. W., Blackstone, E. H., Houghtaling, P. L. & Cosgrove, D. M. (2005). Comparison of Saphenous Vein and Internal Thoracic Artery Graft Patency by Coronary System. *The Annals of Thoracic Surgery*, 79(2), 544-551. doi:https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.07.047



- Schatz, R. A., Palmaz, J. C., Tio, F. O., Garcia, F., Garcia, O. & Reuter, S. R. (1987). Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog. *Circulation*, 76(2), 450-457. doi:doi:10.1161/01.CIR.76.2.450
- Schömig, A., Dibra, A., Windecker, S., Mehilli, J., Suárez de Lezo, J., Kaiser, C., Park, S.-J., Goy, J.-J., Lee, J.-H., Di Lorenzo, E., Wu, J., Jüni, P., Pfisterer, M. E., Meier, B. & Kastrati, A. (2007). A Meta-Analysis of 16 Randomized Trials of Sirolimus-Eluting Stents Versus Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(14), 1373-1380. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.06.047
- Schomig, A., Neumann, F. J., Kastrati, A., Schühlen, H., Blasini, R., Hadamitzky, M., Walter, H., Zitzmann-Roth, E. M., Richardt, G., Alt, E., Schmitt, C. & Ulm, K. (1996). A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 334(17), 1084-1089. doi:10.1056/nejm199604253341702
- Serruys, P. W., de Jaegere, P., Kiemeneij, F., Macaya, C., Rutsch, W., Heyndrickx, G., Emanuelsson, H., Marco, J., Legrand, V., Materne, P. & et al. (1994). A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*, 331(8), 489-495. doi:10.1056/nejm199408253310801
- Serruys, P. W., Farooq, V., Kalesan, B., de Vries, T., Buszman, P., Linke, A., Ischinger, T., Klauss, V., Eberli, F., Wijns, W., Morice, M. C., Di Mario, C., Corti, R., Antoni, D., Sohn, H. Y., Eerdmans, P., Rademaker-Havinga, T., van Es, G. A., Meier, B., Juni, P. & Windecker, S. (2013). Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) randomized, noninferiority trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 6(8), 777-789. doi:10.1016/j.jcin.2013.04.011
- Serruys, P. W., Luijckte, H. E., Beatt, K. J., Geuskens, R., de Feyter, P. J., van den Brand, M., Reiber, J. H., ten Katen, H. J., van Es, G. A. & Hugenholtz, P. G. (1988). Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation*, 77(2), 361-371. doi:doi:10.1161/01.CIR.77.2.361
- Serruys, P. W., Sianos, G., Abizaid, A., Aoki, J., den Heijer, P., Bonnier, H., Smits, P., McClean, D., Verheye, S., Belardi, J., Condado, J., Pieper, M., Gambone, L., Bressers, M., Symons, J., Sousa, E. & Litvack, F. (2005). The Effect of Variable Dose and Release Kinetics on Neointimal Hyperplasia Using a Novel Paclitaxel-Eluting Stent Platform: The Paclitaxel In-Stent Controlled Elution Study (PISCES). *Journal of the American College of Cardiology*, 46(2), 253-260. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.069
- Shen, L., Wu, Y., Zhang, F., Wu, L., Dong, C., Gao, Y., Sun, A., Zou, Y., Qian, J., Sun, J., Zhong, W. & Ge, J. (2012). Assessment of an asymmetrical coating stent with sirolimus released from abluminal matrix in porcine model. *Clinical Research in Cardiology*, 101(11), 917-927. doi:10.1007/s00392-012-0476-7
- Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffre, F. & Kappenberg, L. (1987). Intravascular Stents to Prevent Occlusion and Re-Stenosis after Transluminal Angioplasty. *New England Journal of Medicine*, 316(12), 701-706. doi:10.1056/nejm198703193161201
- Sterbefälle für die 10/20/50 häufigsten Todesursachen (Primärquelle: Statistisches Bundesamt, Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Abgerufen am 03.11.2019 von [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)
- Todesursachen nach Krankheitsarten 2017. Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019. Abgerufen am 03.11.2019 von [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html)
- Tada, T., Byrne, R. A., Simunovic, I., King, L. A., Cassese, S., Joner, M., Fusaro, M., Schneider, S., Schulz, S., Ibrahim, T., Ott, I., Massberg, S., Laugwitz, K.-L. & Kastrati, A. (2013). Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC. Cardiovascular interventions*, 6(12), 1267-1274. doi:10.1016/j.jcin.2013.06.015

- van der Giessen, W. J., Lincoff, A. M., Schwartz, R. S., van Beusekom, H. M., Serruys, P. W., Holmes, D. R., Jr., Ellis, S. G. & 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
- Verdoia, M., Kedhi, E., Suryapranata, H., Galasso, G., Dudek, D. & De Luca, G. (2020). Polymer-Free vs. Polymer-Coated Drug-Eluting Stents for the Treatment of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of 16 Randomized Trials. *Cardiovasc Revasc Med*, *21*(6), 745-753. doi:10.1016/j.carrev.2019.10.017
- Verheye, S., Wlodarczyk, A., Montorsi, P., Torzewski, J., Bennett, J., Haude, M., Starmer, G., Buck, T., Wiemer, M., Nuruddin, A. A. B., Yan, B. P. & Lee, M. K. (2021). BIOSOLVE-IV-registry: Safety and performance of the Magmaris scaffold: 12-month outcomes of the first cohort of 1,075 patients. *Catheter Cardiovasc Interv*, *98*(1), E1-e8. doi:10.1002/ccd.29260
- Virmani, R., Guagliumi, G., Farb, A., Musumeci, G., Grieco, N., Motta, T., Mihalcsik, L., Tespili, M., Valsecchi, O. & Kolodgie, F. D. (2004). Localized Hypersensitivity and Late Coronary Thrombosis Secondary to a Sirolimus-Eluting Stent. *Circulation*, *109*(6), 701-705. doi:doi:10.1161/01.CIR.0000116202.41966.D4
- Vlachojannis, G. J., Smits, P. C., Hofma, S. H., Togni, M., Vazquez, N., Valdes, M., Voudris, V., Slagboom, T., Goy, J. J., den Heijer, P. & van der Ent, M. (2017). Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stents Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease: Final 5-Year Report From the COMPARE II Trial (Abluminal Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stent Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent). *JACC Cardiovasc Interv*, *10*(12), 1215-1221. doi:10.1016/j.jcin.2017.02.029
- Weisz, G., Leon, M. B., Holmes, D. R., Kereiakes, D. J., Popma, J. J., Teirstein, P. S., Cohen, S. A., Wang, H., Cutlip, D. E. & Moses, J. W. (2009). Five-Year Follow-Up After Sirolimus-Eluting Stent Implantation: Results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, *53*(17), 1488-1497. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.050>
- Wijns, W., Steg, P. G., Mauri, L., Kurowski, V., Parikh, K., Gao, R., Bode, C., Greenwood, J. P., Lipsic, E., Alamgir, F., Rademaker-Havinga, T., Boersma, E., Radke, P., van Leeuwen, F. & Camenzind, E. (2014). Endeavour zotarolimus-eluting stent reduces stent thrombosis and improves clinical outcomes compared with cypher sirolimus-eluting stent: 4-year results of the PROTECT randomized trial. *Eur Heart J*, *35*(40), 2812-2820. doi:10.1093/eurheartj/ehu318
- Wijns, W., Valdes-Chavarrri, M., Richardt, G., Moreno, R., Iniguez-Romo, A., Barbato, E., Carrie, D., Ando, K., Merkely, B., Kornowski, R., Eltchaninoff, H., Stojkovic, S. & Saito, S. (2018). Long-term clinical outcomes after bioresorbable and permanent polymer drug-eluting stent implantation: final five-year results of the CENTURY II randomised clinical trial. *EuroIntervention*, *14*(3), e343-e351. doi:10.4244/eij-d-18-00358
- Wilkins, E., Wilson, L., Wickramasinghe, K., Bhatnagar, P., Leal, J., Luengo-Fernandez, R., Burns, R., Rayner, M. & Townsend, N. (2017). *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. Brussels: European Heart Network.
- Wöhrle, J., Al-Khayer, E., Grötzinger, U., Schindler, C., Kochs, M., Hombach, V. & Höher, M. (2001). Comparison of the heparin coated vs the uncoated Jostent®—no influence on restenosis or clinical outcome. *European Heart Journal*, *22*(19), 1808-1816. doi:10.1053/ehj.2001.2608
- World Health Organization. (2017). Fact Sheet: Cardiovascular Diseases (CVDs). Abgerufen am 03.11.2019 von [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Yamaji, K., Raber, L., Zanchin, T., Spitzer, E., Zanchin, C., Pilgrim, T., Stortecky, S., Moschovitis, A., Billinger, M., Schonenberger, C., Eberli, F., Juni, P., Luscher, T. F., Heg, D. & Windecker, S. (2016). Ten-year clinical outcomes of first-generation drug-eluting stents: the Sirolimus-Eluting vs. Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization (SIRTAX) VERY LATE trial. *Eur Heart J*, *37*(45), 3386-3395. doi:10.1093/eurheartj/ehw343

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

**Ten-Year Clinical Outcomes From a Trial of Three Limus-Eluting Stents With Different Polymer Coatings in Patients With Coronary Artery Disease.**

Kufner, S., Joner, M., Thannheimer, A., Hoppmann, P., Ibrahim, T., Mayer, K., Cassese, S., Laugwitz, K. L., Schunkert, H., Kastrati, A., Byrne, R. A. & Isar Test 4 Investigators.

In *Circulation*, 139(3), 325-333. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038065

Veröffentlicht am 11. November 2018.

## **10 Danksagung**

Während der Erstellung dieser Arbeit wurde mir von vielen Seiten Unterstützung zuteil, für die ich mich an dieser Stelle bedanken möchte.

Zunächst danke ich Herrn Professor Heribert Schunkert, dem Direktor der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen am Deutschen Herzzentrum München, sowie Herrn Professor Adnan Kastrati, dem Leiter des ISAResearch Center, für Möglichkeit zur Mitarbeit in der Arbeitsgruppe und zur Durchführung dieser Dissertation.

Ebenfalls danken möchte ich allen Mitarbeitenden des ISAResearch Centers, insbesondere Frau Karin Hösl, ohne deren Mithilfe die Datenerhebung nicht zu bewältigen gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt dem Betreuer meines Dissertationsvorhabens PD Dr. med. Sebastian Kufner, welcher den Anstoß zur Bearbeitung dieses Thema gab und mir sowohl bei der Datensammlung als auch in der Phase der Niederschrift der Dissertation immer eine sehr große Hilfe war.

Zuletzt möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern, meiner Schwester Franziska und meinem Freund Konstantin bedanken für die emotionale Unterstützung während des gesamten Studiums. Ohne euch wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.