

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des Deutschen Herzzentrums München

**Klinische Fünf-Jahres-Ergebnisse des Vergleichs eines Sirolimus-beschichteten
mit einem Paclitaxel-beschichteten Stent bei Hochrisikopatienten**

Dr. med. dent. Katrin Anette Fiedler

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

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

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. J. Mehilli

2. Univ.-Prof. Dr. St. Massberg

Die Dissertation wurde am 12.05.2011 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.04.2012 angenommen.

für Hendrik

INHALTSVERZEICHNIS

<u>1.</u>	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>5</u>
<u>2.</u>	<u>EINLEITUNG</u>	<u>6</u>
<u>2.1.</u>	<u>GESCHICHTE DER PERKUTANEN TRANSLUMINALEN KORONAREN BALLONANGIOPLASTIE</u>	<u>6</u>
<u>2.2.</u>	<u>ENTWICKLUNG DER KORONARSTENTS</u>	<u>6</u>
<u>2.3.</u>	<u>PATHOMECHANISMUS DER RESTENOSE</u>	<u>7</u>
<u>2.4.</u>	<u>DESIGN DER MEDIKAMENTEN-BESCHICHTETEN STENTS</u>	<u>9</u>
<u>2.5.</u>	<u>SIROLIMUS-BESCHICHTETE STENTS</u>	<u>10</u>
<u>2.6.</u>	<u>PACLITAXEL-BESCHICHTETE STENTS</u>	<u>13</u>
<u>2.7.</u>	<u>MEDIKAMENTEN-BESCHICHTETE STENTS BEI RISIKOPATIENTEN</u>	<u>16</u>
<u>3.</u>	<u>METHODIK UND DATENERHEBUNG</u>	<u>19</u>
<u>3.1.</u>	<u>STUDIENPOPULATION UND PROTOKOLL</u>	<u>19</u>
<u>3.2.</u>	<u>ENDPUNKTE</u>	<u>19</u>
<u>3.3.</u>	<u>FOLLOW-UP PROTOKOLL UND DEFINITIONEN</u>	<u>20</u>
<u>3.4.</u>	<u>STATISTISCHE AUSWERTUNG</u>	<u>21</u>
<u>4.</u>	<u>ERGEBNISSE</u>	<u>22</u>
<u>5.</u>	<u>DISKUSSION</u>	<u>23</u>
<u>6.</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>27</u>
<u>7.</u>	<u>TABELLEN</u>	<u>29</u>
<u>8.</u>	<u>ABBILDUNGEN</u>	<u>33</u>
<u>9.</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>39</u>
<u>10.</u>	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>50</u>

1. Abkürzungsverzeichnis

BMS	Bare-metal stent
DES	Drug-eluting stent
FDA	Federal Drug Administration
KI	Konfidenzintervall
LAD	Left anterior descendens coronary artery
LCX	Left circumflex coronary artery
MACE	Major adverse cardiac events
MI	Myokardinfarkt
MR	moderate-release
PBMA	Poly-N-Butyl-Methacrylat
PES	Paclitaxel-eluting stent
PEVA	Polyethylen-Co-Vinyl-Acetat
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
RCA	Right coronary artery
s.	siehe
S.	Seite
SD	Standardabweichung
SES	Sirolimus-eluting stent
SIBS	Copolymer Polystyrol-B-Polyisobutylene-B- Polystyrol
SR	slow-release
TLR	Target lesion revascularization

2. Einleitung

2.1. Geschichte der perkutanen transluminalen koronaren Ballonangioplastie

Den Gebrauch perkutan eingeführter Katheter, um einen Gefäßverschluss ohne Schnitt, Naht oder Narkose mechanisch wiederzueröffnen, geht auf die beiden Amerikaner Charles Dotter und Melvin Judkins zurück. (Dotter and Judkins 1964, S. 654) Die perkutane transluminale koronare Ballonangioplastie (im Folgenden PTCA) zur Wiedereröffnung stenosierter Koronargefäße wurde am 16. September 1977 erstmals durch den deutschen Kardiologen und Angiologen Dr. Andreas Grüntzig in Zürich erfolgreich durchgeführt. (Gruntzig 1978, S. 263; Gruntzig, Senning et al. 1979, S. 61) Die Überlebensrate der ersten 137 von Grüntzig primär erfolgreich behandelten Patienten lag bei 89,5%, die angiographische Restenoserate lag nach 6 Monaten bei 31%. Und nur 8 weitere Patienten entwickelten im insgesamt 10-jährigen Beobachtungszeitraum eine späte Restenose. (King and Schlumpf 1993, S. 355) Zahlen einer großen Registerstudie aus dem Jahr 1984 aus den USA zeigten jedoch eine Restenoserate von 33.6%. (Holmes, Vlietstra et al. 1984, S. 77C) Diese Ergebnisse etablierten die PTCA als sicheres und weit verbreitetes Verfahren in der interventionellen Kardiologie. Jedoch galt es Technik und Material weiterzuentwickeln, um das klinische Problem der Restenose weiter einzudämmen.

2.2. Entwicklung der Koronarstents

Als Lösungsansatz wurde ein implantierbares expandierbares Metallgerüst, ein Stent, entwickelt, welcher als Gerüst zur mechanischen Stabilisierung und Kompression von Dissektionsmembranen der atheromatös veränderten, gedehnten Gefäßwand dienen sollte. Auch die elastische Rückstellkraft und das Remodelling des Gefäßes sollten durch die Implantation eines Stents reduziert werden. (de Feyter, de Jaegere

et al. 1994, S. 647, S. 649) Die erste Stentimplantation in einer humanen Koronararterie wurde 1986 in Toulouse von Jacques Puel in Frankreich und Ulrich Sigwart in der Schweiz durchgeführt. (Sigwart, Puel et al. 1987, S. 701) Der erste kommerziell erhältliche Stent wurde von Julio Palmaz und Richard Schatz in Großbritannien entwickelt. (Palmaz 2007, S. 418-419) Anfänglich war die Stentimplantation der Behandlung einer Restenose nach PTCA sowie der Vorbeugung eines akuten Gefäßverschlusses einer durch PTCA induzierten Dissektion vorbehalten. (Serruys, Strauss et al. 1991, S. 13, S. 17) Anfang der neunziger Jahre konnten dann erste Studienergebnisse die Überlegenheit der primären Stentimplantation gegenüber der reinen PTCA hinsichtlich einer Reduktion der Restenoserate demonstrieren. Zu nennen sind hier insbesondere die STRESS- (Fischman, Leon et al. 1994) und die BENESTENT- (Serruys, de Jaegere et al. 1994) Studien. Die STRESS-Studie war eine prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich PTCA versus Stentimplantation. Es konnte gezeigt werden, dass es sechs Monate nach Stentimplantation zu einer signifikant niedrigeren Restenoserate (31.6% vs. 42.1%, $p=0.046$) und zu tendenziell weniger Ereignissen wie Tod, Myokardinfarkt, Bypass-Operation, Re-Intervention oder akuter Gefäßverschluss kommt als nach PTCA. (Fischman, Leon et al. 1994, S. 497-499) Die europäische BENESTENT-Studie (Serruys, de Jaegere et al. 1994, S. 492) lieferte ähnliche Ergebnisse, so dass die Stentimplantation rasch Einzug in die interventionelle Kardiologie fand.

2.3. Pathomechanismus der Restenose

Die bereits mehrfach erwähnte Restenose ist definiert als Lumeneinengung von $\geq 50\%$ gegenüber dem Referenzsegment in der Follow-up Angiographie und stellt ein häufig angewandtes Maß in der interventionellen Kardiologie zur Beurteilung der Effektivität einer angioplastischen Methode dar.

Die Restenose ist als lokale vaskuläre Manifestation der allgemeinen biologischen Antwort auf eine Verletzung zu sehen. Die katheterinduzierte Gefäßverletzung kommt durch Abscherung der Intima und Dehnung der Media zustande. Der Heilungsvorgang umfasst die entzündliche, die Granulations- und die Remodelling-Phase. (Regar, Sianos et al. 2001, S. 228) Die entzündliche Phase ist charakterisiert durch Aktivierung der Plättchen und Wachstumsfaktoren, die Granulationsphase durch Migration und Proliferation glatter Muskelzellen und Fibroblasten in dem verletzten Gefäßabschnitt, die Remodelling-Phase beinhaltet die Proteoglykan- und Kollagensynthese, welche Fibronectin als Hauptkomponente der extrazellulären Matrix ersetzt. (Forrester, Fishbein et al. 1991, S. 758) Neben der Neointimabildung werden als Ursache der Restenose noch die früh einsetzende elastische Rückstellkraft (elastic recoil) und das später einsetzende Gefäßremodelling angenommen.

Nicht nur die PTCA, auch die anfangs noch unbeschichteten Stents zeigten stark thrombogene und proliferative Eigenschaften durch den Kontakt der blanken Metallstreben des Stents bzw. der verletzten Endothelschicht mit dem zirkulierenden Blut. Restenose und der akute Gefäßverschluss stellten weiterhin - wenn auch in geringerem Maße - klinische Probleme dar. Das verletzte Endothel nach PTCA und Stentimplantation und die initial mit einer dünnen Fibrinschicht belegten Stentstreben stellen in der Kombination eine hoch-thrombogene Oberfläche dar, welche zusätzlich die Plättchenaggregation und Thrombusbildung aktiviert. (Gawaz, Neumann et al. 1996, S. 279)

Erst nach vier Wochen ist eine vollständige Einheilung des unbeschichteten Stents in die Gefäßwand zu erwarten. Es resultiert eine glatte, lückenlose Endothelschicht die den Stent vollständig bedeckt.

Aggressive Strategien zur Antikoagulation, um thrombotische Gefäßverschlüsse zu verhindern, förderten lokale Blutungskomplikationen und systemischen Blutungen und wurden nach Entwicklung der Thienopyridine verlassen. (Eeckhout, Kappenberger et al. 1996, S. 757, S. 759) Mit den Thienopyridinen bestand nun die Möglichkeit einer dualen antithrombozytären Therapie in Kombination mit Acetylsalicylsäure und damit ein wirkungsvolleres und sichereres Regime als die orale Antikoagulation. (Colombo, Hall et al. 1995, S. 1676; Bertrand, Rupprecht et al. 2000, S. 628)

2.4. Design der medikamenten-beschichteten Stents

Die Entwicklung der medikamenten-beschichteten Stents greift an dem genannten Pathomechanismus an. Auf dem Stentgerüst aufgebraute antimittotische oder immunsuppressive Stoffe sollen diese biologischen Prozesse, insbesondere die überschießende Neointima-Bildung, als Hauptursache der Restenose, hemmen.

Um eine zeitlich kontrollierte Freisetzung des Medikaments in der Gefäßwand zu gewährleisten, werden die Stoffe in ein auf dem Stent aufgebrachtes Polymer eingebettet. Ein medikamenten-beschichteter Stent besteht demnach aus 3 Komponenten: 1. dem Stentgerüst, 2. der Trägersubstanz, üblicherweise ein Polymer, welches die Freisetzungskinetik des Medikaments bestimmt und 3. dem aktiven Medikament. (Serruys, Kutryk et al. 2006, S. 485)

Das Stentgerüst besteht aus einem Metall bzw. Metallverbund oder aus einem Polymer.

Das Stentdesign unterscheidet sich hinsichtlich der Geometrie der Stentstreben, der Flexibilität, der Steifigkeit und den Expansionscharakteristika während der Aufdehnung. Diese Determinanten beeinflussen das Ausmaß der Gefäßverletzung,

der Neointimabildung und der Thrombusbildung. (Rogers and Edelman 1995, S. 601, S. 605; Hofma, Whelan et al. 1998, S. 2996)

Der Grundmechanismus der Medikamentenfreisetzung aus der Trägersubstanz beinhaltet das Einschließen des Medikaments in eine Beschichtung, welche dann entweder das Medikament nach außen diffundieren lässt oder einem Umbauvorgang unterliegt, um das Medikament direkt freizusetzen. Die Entwicklung einer passenden Trägersubstanz bzw. Beschichtung stellt eine Herausforderung dar: Die Substanz muss mechanischen Belastungen wie Sterilisation und Dehnung im Rahmen der Implantation standhalten, ebenso müssen Eigenschaften wie zeit- und dosiskontrollierte Medikamentenfreisetzung gewährleistet sein und zuletzt sollten auch inflammatorische und thrombogene Reaktionen an der Gefäßwand unterdrückt werden. (Regar, Sianos et al. 2001, S. 485; Serruys, Kutryk et al. 2006, S. 229)

Es gibt zahlreiche Beschichtungen, z. B. Pophorylcholin, biokompatible nicht-erodierbare, biodegradable und bioabsorbierbare Polymere sowie Keramiksichten. Derzeit werden überwiegend Polymere als Trägersubstanz verwendet.

Das aus dem Polymer nach Implantation freigesetzte Medikament soll die Kaskade an Mechanismen hemmen, die zu überschießender Neointima-Bildung führen. So wurden inflammatorische und proliferative Mechanismen der Gewebeheilung insbesondere der Gefäßwandstrukturen als mögliche Zielstrukturen für therapeutische Ansätze zur Reduktion der Restenose evaluiert.

2.5. Sirolimus-beschichtete Stents

Erste positive klinische Daten ergaben Studien, die Sirolimus-beschichtete Stents untersuchten. Sirolimus ist ein Immunsuppressivum mit Makrolidstruktur und wird aus dem Streptomyzeten *Streptomyces hygroscopicus* isoliert. Dieser Bakterienstamm

wurde 1975 erstmals im Boden der Insel Rapa Nui (Osterinsel) gefunden, deshalb trägt die Substanz auch den Namen Rapamycin. (Sehgal 1998, S. 335)

Sirolimus erwies sich als wirksame Substanz gegen verschiedene Stämme von Hefe- und Faserpilzen. (Sehgal, Baker et al. 1975, S. 725; Vezina, Kudelski et al. 1975, S. 730-731) Neben den antibiotischen Eigenschaften besitzt Sirolimus auch antiproliferative und immunsuppressive Eigenschaften, die in der Tumortherapie und Transplantationsmedizin Anwendung finden. (Eng, Sehgal et al. 1984, S. 1236)

Es konnte gezeigt werden, dass Sirolimus ein neuartiger, sehr potenter Hemmstoff der T-Zellproliferation sowie der Proliferation (Marx, Jayaraman et al. 1995, S. 416; Mohacsi, Tuller et al. 1997, S. 484; Regar, Sianos et al. 2001, S. 235-236) und Migration (Poon, Marx et al. 1996, S. 2282) glatter Muskelzellen ist. Sirolimus blockiert den Zellzyklus in der Phase von G1 zu S, indem es mit einem spezifischen Zielprotein (mTor, mammalian target of rapamycin) interagiert und dadurch dessen Aktivierung inhibiert. Die Inhibition des mTor-Proteins führt zu Hemmung der Zytokinvermittelten (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15) T-Zell-Proliferation. (Regar, Sianos et al. 2001, S. 235)

Das Stentgerüst besteht aus 316L Edelstahl und ist umhüllt von einem Gemisch aus Polymeren und Sirolimus. Die zwei nicht-erodierbaren Polymere Polyethylen-Co-Vinyl-Acetat (PEVA) und Poly-N-Butyl-Methacrylat (PBMA) werden in einem 2:1 Verhältnis gemischt und dann auf den mit Parylene C beschichteten Stent aufgetragen. Eine medikamenten-freisetzende Schicht von PBMA wird auf die Stentoberfläche appliziert, um eine kontrollierte Medikamentenfreisetzung zu gewährleisten.

80% des enthaltenen Sirolimus werden in den ersten 30 Tagen nach Implantation freigesetzt, die restlichen innerhalb von 90 Tagen.

Zwei große klinische Studien, RAVEL (2002) (Morice, Serruys et al. 2002) und SIRIUS (2003) (Moses, Leon et al. 2003), wurden initiiert, um die Sicherheit und Effektivität des Sirolimus-freisetzenden Cypher-Stents im Vergleich zu einem Standard-Stent, dem unbeschichteten BX Velocity-Stent, zu untersuchen.

Die RAVEL-Studie (Morice, Serruys et al. 2002, S. 1174) war als randomisierte, doppelblinde Studie angelegt und schloss 238 Patienten ein (120 Patienten randomisiert zum Sirolimus-beschichteten Cypher-Stent, 118 Patienten zum Standard-Stent). Als primärer angiographischer Endpunkt war der Late Lumen Loss nach 6 Monaten definiert. Der Late Lumen Loss beschreibt die angiographische Differenz in mm aus den Gefäßdurchmessern nach Dilatation bzw. Stenting und zum Kontrollzeitpunkt und stellt einen wichtigen Referenzwert in Studien mit einem angiographischen Follow-up dar. Die Ergebnisse waren vielversprechend: der Late Lumen Loss betrug mit dem Cypher-beschichteten Stent $-0.1\text{mm} \pm 0.33\text{mm}$, hingegen mit dem unbeschichteten Stent $0.80\text{mm} \pm 0.53\text{mm}$ ($p < 0.001$).

Primärer klinischer Endpunkt war die Rate an schwerwiegenden kardialen Ereignissen (major cardiac adverse events=MACE), welche definiert sind als die kombinierte Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt und Reintervention der Zielläsion. Die Rate an schwerwiegenden kardialen Ereignissen stellt einen häufig verwendeten klinischen Endpunkt in der interventionellen Kardiologie dar. Diese betrug nach 12 Monaten 5.8% in der Cypher-Stent-Gruppe gegenüber 28.8% in der Standard-Stent-Gruppe ($p < 0.001$). (Morice, Serruys et al. 2002, S. 1776, S. 1778)

Die SIRIUS-Studie (Moses, Leon et al. 2003) war eine Schlüssel-Studie um die Sicherheit und Effektivität des Sirolimus-beschichteten Cypher-Stents hinsichtlich der Reduktion der Häufigkeit an Zielgefäßreinterventionen im Vergleich zu dem unbeschichteten Standard-Stent herauszustellen.

Die Studie war als randomisierte, doppelblinde Studie angelegt, es wurden 1,058 Patienten (533 randomisiert zum Sirolimus-beschichteten Cypher-Stent, 525 Patienten zum unbeschichteten Standard-Stent) eingeschlossen. Die Ergebnisse von SIRIUS zeigten eine signifikant niedrigere Rate an Zielgefäßreinterventionen nach 9 Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nach 9 Monaten war die Häufigkeit einer Zielgefäßreintervention bei 8.6% mit dem Cypher-Stent versus 21.0% mit dem unbeschichteten Kontroll-Stent ($p < 0.001$). Neun Monate nach Implantation erlitten 7.1% der Patienten in der Sirolimus-Gruppe ein schwerwiegendes kardiales Ereignis (MACE), im Gegensatz zu 18.9% der Patienten in der Kontrollgruppe ($p < 0.001$). (Moses, Leon et al. 2003, S. 1316, S. 1310-1319)

Basierend auf den beiden genannten Studien wurde der Cypher-Stent am 24.04.2003 von der Federal Drug Administration (FDA) in den USA zugelassen.

2.6. Paclitaxel-beschichtete Stents

Nach den klinischen Erfolgen des Sirolimus-beschichteten Cypher-Stents wurde von Boston Scientific ein weiterer medikamenten-beschichteter Stent, der Taxus-Stent, entwickelt. Für den Taxus-Stent wird als aktives Medikament Paclitaxel verwendet.

Monroe E. Wall und M. C. Wani führten in den späten 1960er-Jahren gemeinsam eine umfassende Suche nach Anti-Krebs-Wirkstoffen durch. Dabei konnten sie im Jahre 1971 die Substanz Paclitaxel durch Extraktion der Rinde der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) erstmals isolieren, charakterisieren und seine wucherungshemmende Wirkung auf Zellen, u. a. Krebszellen, feststellen. Paclitaxel kann aus der Rinde der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnen werden.

Da diese Eibenart nur eine sehr geringe Verbreitung hat und der Taxolgehalt sehr gering ist, kann sie den Weltbedarf an Paclitaxel nicht decken. Seit einigen Jahren

wird daher Paclitaxel überwiegend partialsynthetisch aus dem in Nadeln der Europäischen Eibe (*Taxus baccata*) vorkommenden Baccatin III gewonnen.

Paclitaxel bindet an β -Tubulin und stört den Abbau von Mikrotubuli, die bei der Mitose Bestandteil der essenziellen Mitosespindel sind, indem es die Teilung von Zellen (Mitose) stört. (Schiff, Fant et al. 1979, S. 665; Rowinsky and Donehower 1995, S. 1004; Regar, Sianos et al. 2001, S. 237) Im Gegensatz zu Colchicin, Vinblastin und Nocodazol, die direkt den Aufbau der Mikrotubuli hemmen, inhibiert Paclitaxel deren Abbau. Paclitaxel ist stark lipophil, weshalb eine rasche Aufnahme in die Zelle gewährleistet ist; und es hat einen lang anhaltenden intrazellulären Effekt aufgrund der induzierten Strukturänderung des Zytoskeletts.

In vitro und in vivo Studien konnten zeigen, dass Paclitaxel die Restenose hemmen oder reduzieren kann, denn Paclitaxel hemmt dosisabhängig die Proliferation und Migration angezüchteter glatter Muskelzellen. (Sollott, Cheng et al. 1995, S. 1872-1873, S. 1875) In einem atherosklerotischen Kaninchen-Modell wurde durch lokale Anwendung von Paclitaxel eine Reduktion der Neointima-Dicke erzielt. (Axel, Kunert et al. 1997, S. 636; Herdeg, Oberhoff et al. 2000, S. 1972; Regar, Sianos et al. 2001, S. 237)

Der Taxus-Stent ist konstruiert aus 316L Edelstahl und umhüllt mit einem Gemisch aus dem hydrophoben Copolymer Polystyrol-B-Polyisobutylene-B-Polystyrol (SIBS) und Paclitaxel. Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Paclitaxel-Freisetzung unterscheiden sich ein wenig von denen des Sirolimus-beschichteten Stents. Das Copolymer bewirkt eine biphasische Freisetzungskinetik des Medikaments: eine rasche, hochdosierte Freisetzung in den ersten 2 Tagen nach Implantation (um die Inflammationsantwort nach Gefäßverletzung durch die Implantation zu unterdrücken), gefolgt von einer langsamen, niedriger-dosierten Freisetzung über die

nächsten 8-10 Tage. Paclitaxel wird schnell von den Intimazellen aufgenommen und kann nach Implantation systemisch nicht nachgewiesen werden.

Zur Evaluierung der Effektivität und Sicherheit des Paclitaxel-beschichteten Stents im Vergleich zum unbeschichteten Stent wurden ebenfalls zahlreiche Studien durchgeführt.

Die TAXUS-I- Studie wurde im Jahr 2002 initiiert. (Grube, Silber et al. 2003) Taxus-I war als randomisierte, doppelblinde Studie angelegt, die den Paclitaxel-beschichteten Taxus-Stent mit einem unbeschichteten Stent verglich. Insgesamt wurden 61 Patienten eingeschlossen (31 Patienten randomisiert zum Paclitaxel-beschichteten Taxus-Stent, 30 Patienten zum unbeschichteten Kontroll-Stent). Der primäre Endpunkt war die Rate an schwerwiegenden kardialen Ereignissen (MACE) nach 30 Tagen. Hier konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden, da die Ereignisrate in beiden Gruppen 0% betrug. Nach einem Jahr lag die Ereignisrate bei 3% mit dem Paclitaxel-beschichteten Taxus-Stent gegenüber 10% in der Kontrollgruppe ($p=0.612$). (Grube, Silber et al. 2003, S. 38-40)

Die TAXUS-II-Studie (Colombo, Drzewiecki et al. 2003) untersuchte zwei verschiedene Aufbereitungen der Paclitaxel-Freisetzung aus einem Stent: einen langsam-freisetzenden (slow-release, SR) und eine moderat-freisetzenden (moderat-release, MR) Stent auf Polymerbasis jeweils im Vergleich zu einem unbeschichteten Kontroll-Stent. (131 Patienten randomisiert zum Taxus-SR-Stent und 136 Patienten zum unbeschichteten Kontroll-Stent bzw. 135 Patienten randomisiert zum Taxus-MR-Stent und 134 Patienten zum unbeschichteten Kontroll-Stent). Das Auftreten schwerwiegender kardialer Ereignisse (MACE) lag nach 12 Monaten für beiden Taxus-Stent-Gruppen signifikant niedriger als mit dem Kontroll-Stent (Taxus-SR

10.9% vs. 22.0%, $p=0.02$; Taxus-MR 9.9% vs. 21.4%, $p=0.017$). (Colombo, Drzewiecki et al. 2003, S. 789-792) Auf Basis dieser Studie wurde der langsam-freisetzende Taxus-Stent in Europa zum kommerziellen Einsatz 2004 zugelassen.

In der Taxus IV-Studie (Stone, Ellis et al. 2004) konnte gezeigt werden, dass die Rate an schwerwiegenden kardialen Ereignissen innerhalb neun Monate mit dem Paclitaxel-beschichteten SR-Taxus-Stent signifikant niedriger war, als in der Kontrollgruppe mit dem unbeschichteten Stent (5.7% vs. 12.7%, $p<0.001$). (Stone, Ellis et al. 2004, S. 223, S. 225) Am 6. März 2004 erhielt der Taxus-Stent daraufhin die Zulassung der FDA.

2.7. Medikamenten-beschichtete Stents bei Risikopatienten

Wir erkennen zunehmend, dass medikamenten-beschichtete Stents (im folgenden DES=drug-eluting stent) aufgrund ihrer Wirkmechanismen mit einem verzögerten Einheilprozess in das gestentete Gefäßsegment assoziiert sind. (Joner, Finn et al. 2006, S.198; Byrne, Joner et al. 2009, S. 567; Finn, Nakazawa et al. 2009, S. 302) Diesem Prozess vermag die diskrete Zunahme an späten und sehr späten Stentthrombosen unterliegen, die nach Implantation eines DES im Vergleich mit dem unbeschichteten Stent (im folgenden BMS=bare-metal Stent) gesehen wird. (Kastrati, Mehilli et al. 2007, S. 1035-1036; Stone, Moses et al. 2007, S. 1003, S. 1007) Zusätzlich wird durch diesen verzögerten Einheilprozess das Zeitfenster von 6-8 Monaten nach Implantation, in dem Endothelwachstum, Neointimabildung und angiographischer Restenose bei BMS typischerweise ihr Maximum erreichen, nach DES-Implantation auf einen späteren Zeitpunkt verschoben. (Byrne, Iijima et al. 2009, S. 297)

Die In-Stent-Restenose stellt weiterhin ein klinisches Problem nach DES-Implantation dar. Als Risikofaktoren für das Auftreten einer Restenose wurden Diabetes mellitus, (Carrozza, Kuntz et al. 1993, S. 346; Kastrati, Schomig et al. 1997, S. 1431-1432; Van Belle, Bauters et al. 1997, S. 1454; Abizaid, Kornowski et al. 1998, S. 586, S. 588; Elezi, Kastrati et al. 1998, S. 1868) Gefäßgröße, d.h. kleine Gefäßdurchmesser und lange Gefäße (Elezi, Kastrati et al. 1998, S. 1869; Kastrati, Elezi et al. 1999, S. 1617; Kastrati, Mehilli et al. 2001, S. 37-38) und Komplexität der Läsion (Antoniucci, Valenti et al. 1998, S. 515; Kastrati, Schomig et al. 1998, S. 2397-2398; Kastrati, Schomig et al. 1999, S. 1289) sowie vorangegangene Restenose (Hoffmann and Mintz 2000, S. 1740; Radke, Kaiser et al. 2003, S. 267; Kastrati, Mehilli et al. 2005, S. 165; Kim, Mintz et al. 2007, S. 509) ausgemacht, so dass diesen Patientenkollektiven ein besonderes Augenmerk zu schenken ist.

In diesen Hochrisiko-Kollektiven randomisierter Studien waren Sirolimus-beschichtete Stents (im folgenden SES=sirolimus-eluting stent) den Paclitaxel-beschichteten Stents (im folgenden PES=paclitaxel-eluting stent) in ihren antirestenotischen Eigenschaften überlegen. (Dibra, Kastrati et al. 2005, S. 667; Kastrati, Mehilli et al. 2005, S. 169; Windecker, Remondino et al. 2005, S. 659; Kim, Park et al. 2006, S. 2150-2151; Mehilli, Dibra et al. 2006, S. 262-263; Schomig, Dibra et al. 2007, S. 1379)

Die ISAR-DESIRE (Intracoronary Stenting and Angiographic Results-Drug-Eluting Stents for In-Stent-Restenosis)-Studie (Kastrati, Mehilli et al. 2005, S. 169), die ISAR-DIABETES-Studie (Dibra, Kastrati et al. 2005, S. 667) und die ISAR-SMART-3 (Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries)-Studie (Mehilli, Dibra et al. 2006, S. 262-263) zeigten bessere antirestenotische

Eigenschaften nach 6-8 Monaten mit SES gegenüber PES in selektionierten Patientenkollektiven mit einem hohen Risiko für Restenose.

In der ISAR-DESIRE Studie wurden Patienten mit Restenose in einem unbeschichteten Stent randomisiert (n=300) zu entweder einem PES (n=100), einem SES (n=100) oder Ballon-dilatation (n=100). Die angiographische Restenose lag mit den beiden Stenttypen (SES 14.3%, PES 21.7%) signifikant niedriger als in der Ballonangioplastie-Gruppe (44.6%). (Kastrati, Mehilli et al. 2005, S. 169) In einer zweiten Analyse konnte ein Trend zu weniger Restenosen mit dem SES gegenüber dem PES in der Behandlung der In-Stent-Restenose (14.4% vs. 21.7%, p=0.19) evaluiert werden.

In der ISAR-SMART-3-Studie wurden 360 Patienten mit de-novo Läsionen in Gefäßen mit einem Durchmesser <2.8mm zu entweder SES oder PES in einer 1:1 ratio randomisiert. Der SES war dem PES nach 6 Monaten hinsichtlich einem niedrigerem Late Lumen Loss (SES $0.25\pm 0.55\text{mm}$ vs. PES $0.56\pm 0.59\text{mm}$ und, $p<0.001$) und einer Reduktion der Restenoserate nach einem Jahr (11.4% vs. 19.0%, $p=0.047$) überlegen. (Mehilli, Dibra et al. 2006, S. 262-263)

Ein ähnliches Ergebnis erbrachte die ISAR-DIABETES-Studie. Das Kollektiv erfasste hier Patienten mit Diabetes mellitus und Notwendigkeit einer Koronarintervention in einer de-novo Läsion. 250 Patienten wurden in einer 1:1 ratio zu einem SES oder PES randomisiert. Nach sechs Monaten konnte ein um 0.24mm größerer Late Lumen Loss mit dem PES gegenüber dem SES (95% Konfidenzintervall 0.09-0.39; $p=0.002$) bzw. eine signifikante Reduktion der Rate an In-Stent-Restenose mit dem SES (6.9% vs. 16.5%, $p=0.03$) nach neun Monaten gezeigt werden. (Dibra, Kastrati et al. 2005, S. 667) Potentiell ursächlich für diese Ergebnisse mögen unterschiedliche Heilungsvorgänge im Gefäß sein. Ob diese Unterschiede für die beiden Stenttypen auch mittel- und langfristig bestehen, ist bisher nicht untersucht. Ziel der vorliegenden

Studie ist es, die Effektivität und die Sicherheit für die Patienten, die im Rahmen der drei randomisierten Studien mit einem SES oder PES behandelt wurden, über fünf Jahre direkt zu vergleichen.

3. Methodik und Datenerhebung

3.1. Studienpopulation und Protokoll

Insgesamt wurden 3 randomisierte Studien, die SES (Cypher, Cordis; Miami Lakes; Florida) gegenüber PES (Taxus, Boston Scientific, Natick, Massachusetts) in einem Hochrisiko-Patientenkollektiv untersuchten, in die Analyse einbezogen. Das Studiendesign und die Hauptergebnisse der zugrundeliegenden Studien wurden im vorhergehenden Abschnitt bereits erläutert.

In allen drei Studien wurden Patienten eingeschlossen, welche sich bei Aufnahme mit dem klinischen Bild der Angina pectoris oder objektivierbaren Ischämiezeichen (z.B. pathologische Ergometrie) vorstellten.

Als Hauptausschlusskriterien der drei Studien sind akuter Myokardinfarkt, Hauptstammstenose und Kontraindikationen oder Allergien gegen Sirolimus, Paclitaxel, Aspirin, Clopidogrel oder Edelstahl definiert.

Alle Patienten wurden mit einer Loading-Dosis von 600mg Clopidogrel vorbehandelt. Postinterventionell erhielten alle Patienten 100mg Aspirin zweimal pro Tag sowie 75mg Clopidogrel einmal täglich für mindestens 6 Monate. Die Verordnung der weiteren kardialen Medikation wie Beta-Blocker, Statine oder ACE-Hemmer lagen im Ermessen des betreuenden Arztes.

3.2. Endpunkte

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt der vorliegenden Analyse war das Auftreten einer Zielläsionsreintervention (im folgenden TLR= target lesion revascularisation) im

Zeitraum von fünf Jahren nach Stentimplantation definiert. Als primärer Sicherheitsendpunkt wurde die Inzidenz von Tod oder Myokardinfarkt (MI) innerhalb dieses Zeitraums erhoben. Der sekundäre Sicherheitsendpunkt war die Rate an definitiven Stentthrombosen innerhalb von 5 Jahren, definiert nach den im folgenden Abschnitt aufgeführten Standardkriterien.

3.3. Follow-up Protokoll und Definitionen

Das Follow-up Protokoll jenseits des ersten Jahres nach Einschluss in eine der drei Studien sah ein jährliches, telefonisch geführtes Interview bis fünf Jahre nach Stentimplantation vor. Die Patienten wurden dazu angehalten, sich bei pectanginösen Beschwerden oder anderer kardialer Symptomatik in der Ambulanz der Klinik oder beim betreuenden Hausarzt bzw. Kardiologen vorzustellen.

Bei entsprechenden Beschwerden wurde eine klinische, laborchemische und/oder elektrokardiographische Kontrolluntersuchung durchgeführt.

Zur Klassifizierung einer kardiovaskulären oder nicht-kardiovaskulären Todesursache wurden die Krankenhausakten, Todesbescheinigungen oder ein telefonischer Kontakt mit dem behandelnden Hausarzt herangezogen. Die Diagnose eines Myokardinfarktes während der Nachbeobachtungsdauer basierte auf dem Vorhandensein von typischem Brustschmerz und dem Auftreten von neuen Q-Wellen im Elektrokardiogramm oder einem Anstieg der Creatinkinase um mehr als das Dreifache über dem Normwert in zumindest zwei Blutabnahmen.

Zielläsionsreintervention war definiert als ischämie-getriebene Bypass-Operation des Zielgefäßes oder Re-Koronarintervention der Zielläsion (einschließlich 5mm proximal und distal der behandelten Stenose) im Nachbeobachtungszeitraum. Eine definitive Stentthrombose war definiert als ein akutes Koronarsyndrom mit angiographischem Nachweis eines Thrombus oder eines Verschlusses.

3.4. Statistische Auswertung

Alle Analysen wurden gemäß dem intention-to-treat Prinzip durchgeführt.

Diskrete Variablen wurden als Zahlenwerte (Prozente) und stetige Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels zweiseitigen Chi-Quadrat-Tests für kategorische Daten und mittels Students` T-Test für kontinuierliche Daten ermittelt.

Die Kaplan-Meier Methode wurde verwendet um das Überleben bzw. auch das Überleben ohne Zielläsionsreintervention oder Myokardinfarkt zu schätzen. Wir errechneten die Hazard Ratios (HR) mit einem 95% Konfidenzintervall (KI) für die Behandlung mit einem SES versus Behandlung mit einem PES unter Verwendung des Cox Proportional Hazard Modells. Um Ereignisse, welche zwischen den Jahren 1 bis 5 post implantationem auftraten, zu erfassen, wurde eine Landmark-Analyse durchgeführt. Heterogenität bezüglich des Behandlungseffekts in den drei Studien wurde geprüft, indem die Interaktion zwischen zugeteilter Behandlung und den individuellen Studien hinsichtlich des primären Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkts untersucht wurde. Hierzu wurde die Interaktionsgröße in das entsprechende Cox Proportional Model eingesetzt.

Patienten, zu denen während der Follow-up Periode kein Kontakt hergestellt werden konnte, wurden bis zum Zeitpunkt des letzten Kontakts als unter Risiko erachtet und galten ab diesem Zeitpunkt als zensiert.

Alle p-Werte waren zweiseitig, ein p-Wert von kleiner 0.05 wurde angenommen, um Signifikanz anzuzeigen. Alle Analysen wurden unter Zuhilfenahme von S-Plus Statistical Package (Version 4.5, Insightful Corporation, WA, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 810 Patienten in die Studie eingeschlossen, die zu gleichen Teilen zu einem SES oder PES randomisiert waren. Die zusammengeführten Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 (s. S. 28) aufgeführt. Die Patientencharakteristika der beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich klinischer und demographischer Daten nicht. Auch prozedurale und angiographische Charakteristika waren für die beiden Gruppen ähnlich (Tabelle 2, s. S. 29).

Das Fünf-Jahres Follow-up konnte mit Ausnahme von 50 Patienten (6.2%) vollständig erhoben werden; die mittlere Dauer des Follow-up für Patienten ohne vollständige Nachbeobachtung betrug 720 Tage.

Hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts zeigte sich eine Fünf-Jahresinzidenz der Zielläsionsreinterventionen von 15.1% (n=58) in der SES Gruppe bzw. von 22.7% (n=86) in der PES Gruppe (HR 0.61 [95% KI 0.44-0.85]; p=0.004).

Die Inzidenz für Zielläsionsreinterventionen in den beiden Gruppen ist in Abbildung 1A (s. S. 32) graphisch dargestellt. Der primäre Sicherheitsendpunkt, die Kombination aus Tod oder Myokardinfarkt, trat in 20.8% (n=82) Patienten in der SES- Gruppe versus 19.0% (n=50) in der PES-Gruppe (HR1.10 [95% KI 0.80-1.50]; p=0.57; Abbildung 2A, s. S. 34) ein.

Eine definitive Stentthrombose ereignete sich bei 0.2% (n=1) in der SES Gruppe und bei 1.6% (n=6) in der PES Gruppe (HR 0.16; 95% KI 0.02-1.34; p=0.12; Abbildung 3A, s. S. 35).

In der Landmark-Analyse ergab sich kein signifikanter Unterschied in den Ereignisraten der klinischen Endpunkte für den Zeitraum jenseits des ersten Jahres nach Implantation bis fünf Jahre nach Implantation. Jedoch konnte ein deutlicher Trend zugunsten des SES gegenüber dem PES hinsichtlich des Auftretens von Stentthrombosen beobachtet werden (Fig. 1B, 2B, 3B, s. S. 32, 34, 35).

Die 5-Jahres-Ereignisraten des primären Effektivitäts- und Sicherheitsendpunkts sowie die Hazard Ratio für den Vergleich zwischen SES und PES in dem gesamten Kollektiv und in den zugrundeliegenden Studien sind in Abbildung 4 (s. S. 36) dargestellt. Es bestand keine signifikante Interaktion zwischen der Behandlungsgruppe und den individuellen Studien hinsichtlich des primäre Effektivitäts- und Sicherheitsendpunkts.

5. Diskussion

Hauptergebnis der vorliegenden Fünf-Jahres Analyse aus den zusammengeführten Daten der ISAR-DESIRE, ISAR-DIABETES und ISAR-SMART-3-Studien war das Erreichen einer Reduktion der Rate an Zielläsionsreinterventionen um 39% mit dem SES im Vergleich zum PES. Der antirestenotische Vorteil des SES in Hochrisiko-Kollektiven, welcher in den ersten 12 Monaten nach Implantation erzielt wird, bleibt auch über den Zeitraum von 5 Jahren erhalten. Erwähnenswert ist, dass die Inzidenz an Zielläsionsreinterventionen jenseits des ersten Jahres langsam, aber kontinuierlich zunimmt. Hinsichtlich der Sicherheit der verwendeten Stents ist zu bemerken, dass sich zwar ein deutlicher Trend zu mehr Stentthrombosen mit dem PES abzeichnete, jedoch kein Unterschied der Raten an Tod oder Myokardinfarkt zwischen den beiden Stenttypen detektiert werden konnte.

Bisher gibt es nur wenige Daten zum direkten Vergleichen der PES mit SES hinsichtlich des klinischen Langzeitverlaufs. Wegen des Auftretens später Stentthrombosen werden Zweifel an der Langzeitwirksamkeit der antirestenotischen Wirksamkeit mit den DES der ersten Generation laut und machen daher klinische Langzeitergebnisse erforderlich. (Byrne, Joner et al. 2009, 2. 297; Finn, Nakazawa et al. 2009, S. 300) Da sich diese DES-Stents der ersten Generation in Design und

Medikamentenfreisetzung unterscheiden (Wessely, Schomig et al. 2006, S. 712), ist die Frage nach Unterschieden in den Langzeiteigenschaften berechtigt.

Die aktuelle Datenlage hierzu ist unzureichend. Die Langzeitergebnisse der Pivotstudien, welche die FDA-Zulassung der Stents bewirkten, und einige Metaanalysen zeigten, dass die Reduktion der Rate an Revaskularisationen mit den DES im Vergleich zu den BMS über 4-5 Jahre bestehen bleibt. (Kastrati, Mehilli et al. 2007, S. 1035; Stettler, Wandel et al. 2007, S. 942-943; Stone, Moses et al. 2007, S. 1003; Weisz, Leon et al. 2009, S. 1490)

Damit ist die Sicherheit und die Langzeiteffizienz der beiden Stenttypen belegt; jedoch besteht die Einschränkung, dass nur Patienten mit sog. „On-label“-Indikationen in diese Studien und Metaanalysen eingeschlossen wurden. Als „On-label“-Indikationen gelten de-novo Stenosen in nativen Koronargefäßen mit einem Durchmesser von 3.5 - 3.75 mm und kleiner 28-30 mm Länge. Somit repräsentieren diese Studien und Metaanalysen ein Patientenkollektiv mit einem geringen bis allenfalls mittleren Risiko für eine Restenose.

Andererseits häufen sich die Hinweise, dass ein geringes Maß an antirestenotischer Wirksamkeit auch noch jenseits des ersten Jahres nach Implantation verlorenght. In präklinischen Studien wiesen beide Stents der ersten Generation im Schweinmodell ein Late-catch-up-Phänomen und einen Verlust der antistenotischen Wirksamkeit auf. (Carter, Aggarwal et al. 2004, S. 620-621; Wilson, Nakazawa et al. 2009, S. 147-148) In einer angiographischen Studie an 1580 mit einem DES behandelten, nicht- selektionierten Patienten aus dem Herzkatheteralltag und gepaartem Follow-up nach 6-8 und nach 14 Monaten konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass ein verzögerter Late Lumen Loss bzw. „Late Luminal Creep“ eine charakteristische Besonderheit der ersten Generation der DES ist.

Hierin liegt ein deutlichen Unterschied zu den Ergebnissen mit den BMS: Nach Implantation eines BMS wird der maximale Lumenverlust nach 6-8 Monaten oder bereits früher erreicht. Der Gefäßdurchmesser bleibt nach diesem Zeitpunkt stabil oder kann durch die Neointimakontraktion nach Abschluss des Heilungsprozesses in der Gefäßwand sogar zunehmen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weiten die Beobachtung eines angiographischen „Catch- Up“ mit dem SES wie auch dem PES auf den klinischen Alltag aus.

In unseren Zahlen war der Verlust der späten anitrestenotischen Wirksamkeit relativ gering ausgeprägt und für beiden Stenttypen ähnlich. Der Unterschied (Δ) für die Rate an Zielläsionsreinterventionen war fast gleich nach einem und nach fünf Jahren (~7.5%). Nachdem sich die beiden Kurven der Zielläsionsreinterventionen frühzeitig in den ersten Wochen nach Implantation separiert hatten, verliefen die beiden Kurven jenseits des ersten Jahres nach Implantation parallel zueinander (s. Abbildung 1A, s. S. 32). Verdeutlicht wird dieses Ergebnis in der Landmark-Analyse (s. Abbildung 1B, s. S. 32). Dies steht auch in Einklang mit dem ähnlichen Grad an verzögertem Late Lumen Loss, der mit den beiden Stenttypen im 2- Jahres Follow-up beobachtet wurde. (Byrne, Iijima et al. 2009, S. 295-296) Unser Ergebnis, dass sich die Überlegenheit der SES gegenüber dem PES im Langzeitverlauf behaupten kann, bestätigt die Ergebnisse aus entsprechenden Metaanalysen mit einem intermediären Beobachtungszeitraum. Das Follow-up der vorliegenden Studie war jedoch länger angelegt. (Schomig, Dibra et al. 2007, S. 1377-1378; Stettler, Wandel et al. 2007, S. 941)

Hinsichtlich des Sicherheitsendpunkts Tod oder Myokardinfarkt konnte im Laufe der Fünf-Jahres-Follow-up kein Unterschied zwischen den beiden Stenttypen nachgewiesen werden. Auffällig ist aber ein Trend zu häufigeren Stentthrombosen

mit dem PES. Ein Ergebnis, das auch in den Metaanalysen von Schömig (Schomig, Dibra et al. 2007, S. 1377) und Stettler (Stettler, Wandel et al. 2007, S. 941) gefunden wurde, welche Unterschiede in der Häufigkeit später thrombotischer Ereignisse beschreiben. Bezüglich der Sicherheitsendpunkte, Tod oder Myokardinfarkt, konnte nach 5 Jahren kein relevanter Unterschied zwischen den Stenttypen ermittelt werden.

Dieses Ergebnis mag aus den unterschiedlichen Heilungsprozessen, die dem jeweiligen Stenttypen zugeschrieben sind, resultieren: Der SES neigt häufiger zu Hypersensitivitätsreaktionen, während der PES eine ausgeprägtere Fibrinanlagerung induziert (Byrne, Joner et al. 2009, S. 567) Dieses Ergebnis muss aber mit einem gewissen Vorbehalt betrachtet werden, da das Patientenkollektiv nicht ausreichend für Stentthrombosen gewertet ist und die Ereignisraten sehr niedrig sind.

Von Interesse war es, die vorliegenden Ergebnisse mit der „SIRTAX-Late“-Studie (Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization) zu vergleichen, welche kürzlich präsentiert wurde (Räber 2009) In dieser Studie wurde ein Patientenkollektiv eingeschlossen, welches hinsichtlich des Risikos für eine Restenose zwischen unserem Hochrisiko-Kollektiv und den Kollektiven der Pivotstudien einzuordnen war.

Wichtig erscheint die Rate an klinischer Restenose. Die Autoren der SIRTAX-Late-Studie stellten fest, dass der Unterschied an Zielläsionsreinterventionen nach neun Monaten (4.8% mit SES vs. 8.3% mit PES, $p=0.03$) und nach 5 Jahren nicht mehr signifikant war (14.9% with SES vs. 17.9% mit PES; $p=0.16$). Zwar kann dies als Beleg für einen Verlust der antirestenotischen Überlegenheit des SES nach 5 Jahren angenommen werden, dabei bleibt aber die absolute Differenz zwischen den Stents

mehr oder weniger konstant ($\Delta=3.5\%$ nach 9 Monaten; $\Delta=3\%$ nach fünf Jahren). Dies stimmt weitgehend mit unseren Ergebnissen überein.

Ein weiterer Diskussionspunkt war die unterschiedliche Wirksamkeit der beiden Stent-Typen bei Patienten mit Diabetes mellitus.

Basierend auf in-vitro Untersuchungen war anzunehmen, dass Paclitaxel gegenüber den Limus-Medikamenten aufgrund der antiproliferativen Eigenschaften bei Diabetikern von Vorteil sei. Das Zielprotein des Rapamycins im Säugetier -mTor (mammalian target of rapamycin)- kann in einem insulin-resistenten Zustand gehemmt werden und damit die Wirkung der Limus-basierten Stents reduzieren. (Carter 2004, S. 235) In unserer Studie hingegen war jedoch keine Behandlungsheterogenität in den Daten der ISAR-DIABETES- Studie im Vergleich mit den anderen beiden Studien nachzuweisen (Abbildung 4, s. S. 36).

Auch spricht die ausgeprägtere Hemmung einer Neointima-Hyperplasie mit SES im Vergleich zu PES, welche im angiographischen Follow-up bei diabetischen Patienten beobachtet wurde, gegen einen derartigen relevanten Effekt in der Gefäßwand. (Carter 2004, S. 235; Dibra, Kastrati et al. 2005, S. 665; Byrne and Kastrati 2008, S. 948; Lee, Park et al. 2008, S. 1184; Tomai, Reimers et al. 2008, S. 18-19)

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Analyse zeigt, dass in diesem Hochrisiko-Patientenkollektiv mit In-Stent- Restenose, Diabetes und Läsionen in kleinen Gefäßen eine geringe Einbuße an antirestenotischer Wirkung für beide Stenttypen eintritt. Die Überlegenheit in der antirestenotischen Eigenschaft, die der SES gegenüber dem PES innerhalb der ersten 12 Monate nach Implantation zeigt, bleibt über den Zeitraum von 5 Jahren erhalten. Obwohl sich ein Trend zu häufigeren späten Stentthrombosen mit dem

PES zeigt, ist das Risiko für Tod oder Myokardinfarkt für die beiden Stenttypen auch im 5-Jahreszeitraum gleich. In der täglichen Herzkatheterpraxis werden zwischenzeitlich überwiegend DES der zweiten Generation verwendet. Die zweite Generation der DES wurden hinsichtlich des verwendeten antiproliferativen Medikaments, des Designs des Stentgerüsts und der nicht-biodegradablen Polymerschicht modifiziert; diese Weiterentwicklungen beeinflussen die Eigenschaften der Devices insbesondere in der Frühphase nach Implantation, hingegen sollten die späten Wirkeigenschaften der beiden Stentgenerationen ähnlich sein.

7. Tabellen

Tabelle 1. Demographische Daten der Patienten

	SES (n=405)	PES (n=405)	p-Wert
Alter	66.5±10.7	66.4±10.4	0.83
Weibliches Geschlecht	109 (26.9)	102 (25.2)	0.58
Diabetes mellitus	166 (41.0)	168 (41.5)	0.89
Arterieller Hypertonus	237 (58.5)	881 (63.7)	0.13
Hyperlipidämie	231 (57.5)	230 (56.8)	0.94
Aktiver Raucher	56 (13.8)	47 (11.6)	0.34
Vorangegegangener Myokardinfarkt	137 (33.8)	160 (39.5)	0.09
Vorangegangene Bypass-Operation	49 (12.1)	57 (14.1)	0.41
Koronare Herzerkrankung			0.48
1-Gefäß	65 (16.1)	67 (16.5)	
2-Gefäße	114 (28.1)	99 (24.4)	
3-Gefäße	226 (55.8)	239 (59.0)	
Instabile Angina pectoris bei Aufnahme	124 (30.6)	127 (31.4)	0.82
Ejektionsfraktion*	55.8 ± 12.9	54.5 ± 12.4	0.46
Dauer der Clopidogrel-Therapie nach Randomisierung			
< 6 Monate	33 (8.1)	30 (7.4)	0.69
6 Monate bis 12 Monate	207 (51.0)	198(49.0)	0.53
> 12 Monate	165 (41.0)	177 (44.0)	0.39

Daten sind Mittelwerte ± Standardabweichung oder absolute Zahlen (Prozent)

*Fehlende Daten für 5.3% (43 Patienten)

Tabelle 2. Angiographische und prozedurale Charakteristika

	SES (n=405)	PES (n=405)	p-Wert
Ziel-Gefäß			0.81
LAD	197 (48.6)	189 (46.7)	
LCX	120 (29.6)	128 (31.6)	
RCA	88 (21.7)	88 (21.7)	
Länge der Läsion, (mm)	13.6 ± 7.9	12.7 ± 7.7	0.10
Referenzdurchmesser des Gefäßes, (mm)	2.55 ± 0.43	2.55 ± 0.48	0.96
Minimal Gefäßdurchmesser postprozedural (mm)	2.49 ± 0.41	2.53 ± 0.43	0.21
Durchmesser der Stenose postprozedural, (%)	7.7 ± 7.6	8.2 ± 7.8	0.74
Länge des gestenteten Segments, (mm)	22.7 ± 9.7	21.8 ± 8.8	0.19
Anzahl der Stents	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.3	0.83

Daten sind Mittelwerte ± Standardabweichung oder absolute Zahlen (Prozent)

Tabelle 3. Klinische Ergebnisse nach 5 Jahren

	SES (n=405)	PES (n=405)	p-Wert
Tod	67 (17.1)	65 (16.8)	0.98
DESIRE	15	10	
DIABETES	34	34	
SMART 3	18	21	
Kardialer Tod	45 (11.9)	41 (10.9)	0.75
DESIRE	10	8	
DIABETES	22	19	
SMART 3	13	14	
Myokardinfarkt	20 (5.1)	16 (4.1)	0.34
DESIRE	3	4	
DIABETES	7	4	
SMART 3	10	8	
Kardialer Tod oder Myokardinfarkt	60 (15.6)	50 (13.1)	0.37
DESIRE	13	10	
DIABETES	28	21	
SMART 3	19	19	
Tod oder Myokardinfarkt	82 (20.8)	74 (19.0)	0.57
DESIRE	18	12	
DIABETES	40	36	
SMART 3	24	26	
Definitive Stentthrombose	1 (0.2)	6 (1.6)	0.12
DESIRE	0	2	
DIABETES	0	2	
SMART 3	1	2	
Bypass-Operation	2 (0.5)	4 (1.0)	0.40
DESIRE	1	2	
DIABETES	0	1	
SMART 3	1	1	

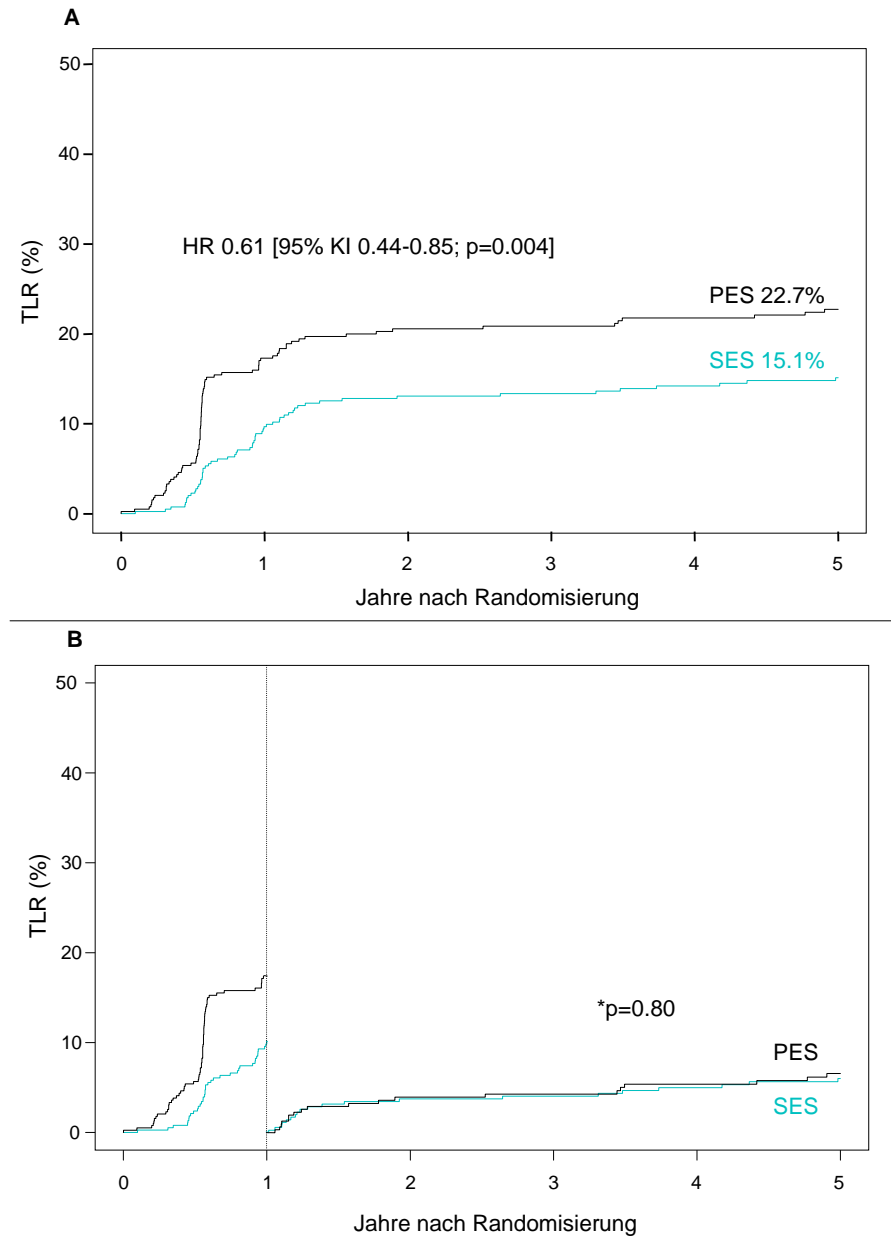
Re-Koronarintervention	56 (14.6)	83 (22.1)	0.004
DESIRE	21	29	
DIABETES	14	20	
SMART 3	21	34	
Zielläsionsreintervention	58 (15.1)	86 (22.7)	0.004
DESIRE	22	31	
DIABETES	14	21	
SMART 3	22	34	
Tod, Myokardinfarkt oder Zielläsionsreintervention	109 (27.9)	128 (33.3)	0.05
DESIRE	32	38	
DIABETES	38	40	
SMART 3	39	50	

Daten sind absolute Zahlen (Prozent) nach Kaplan-Meier Analyse;

p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards Modell

8. Abbildungen

Abbildung 1 Zielläsionsreintervention, TLR



A

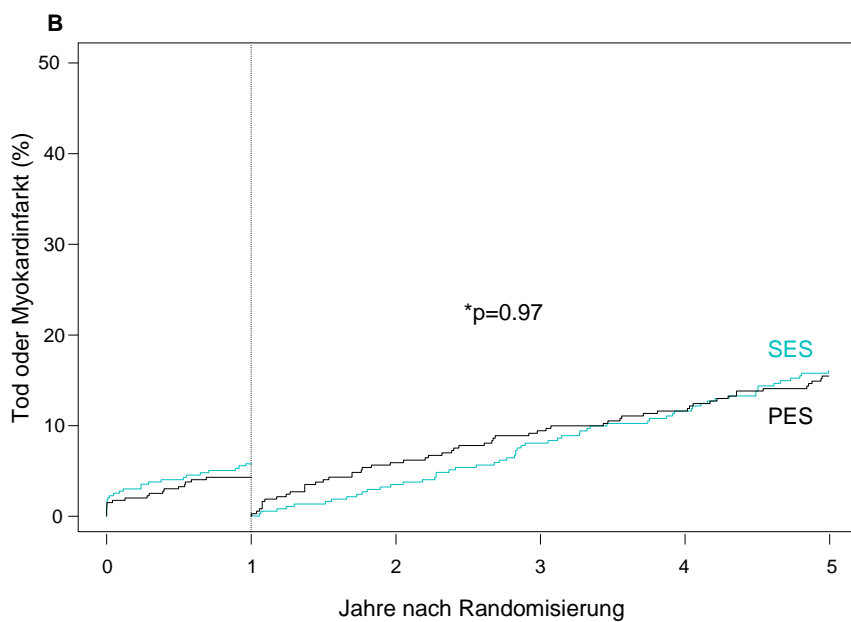
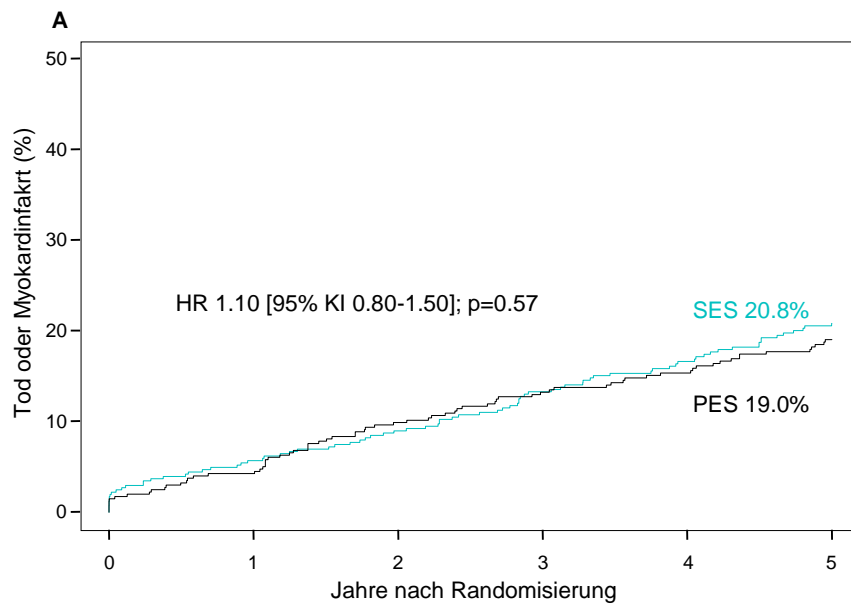
Kaplan-Meier-Schätzungen für die Rate an Zielläsionsreinterventionen mit SES versus PES nach fünf Jahren; PES=paclitaxel-eluting stent; SES=sirolimus-eluting stent

B

Kaplan-Meier Ereignis-Kurven für die Raten an Zielläsionsreinterventionen mit SES versus PES mit Landmark-Analyse nach einem bis fünf Jahre Nachbeobachtung;

PES=paclitaxel-eluting stent; SES=sirolimus-eluting stent; *= p-Wert für Jahr 1 bis 5

Abbildung 2. Tod oder Myokardinfarkt



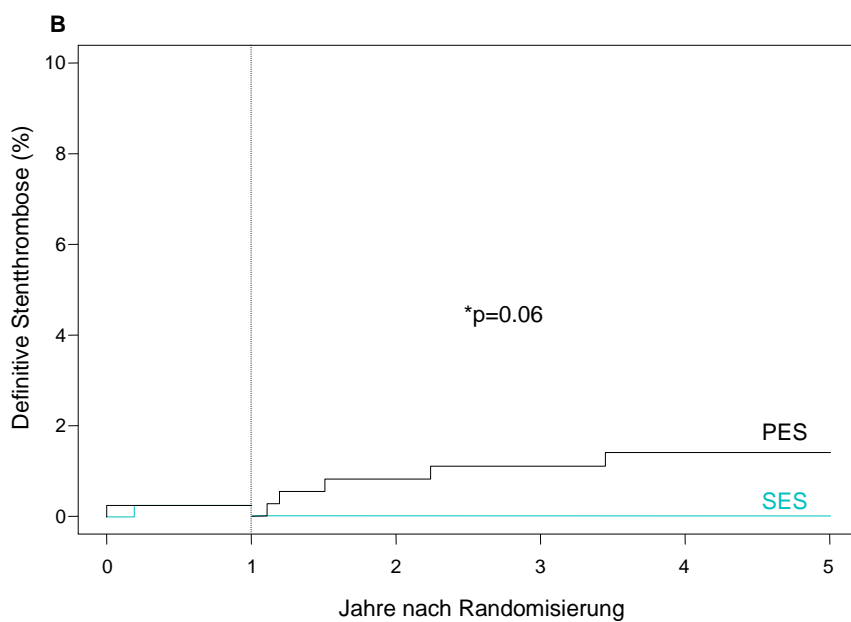
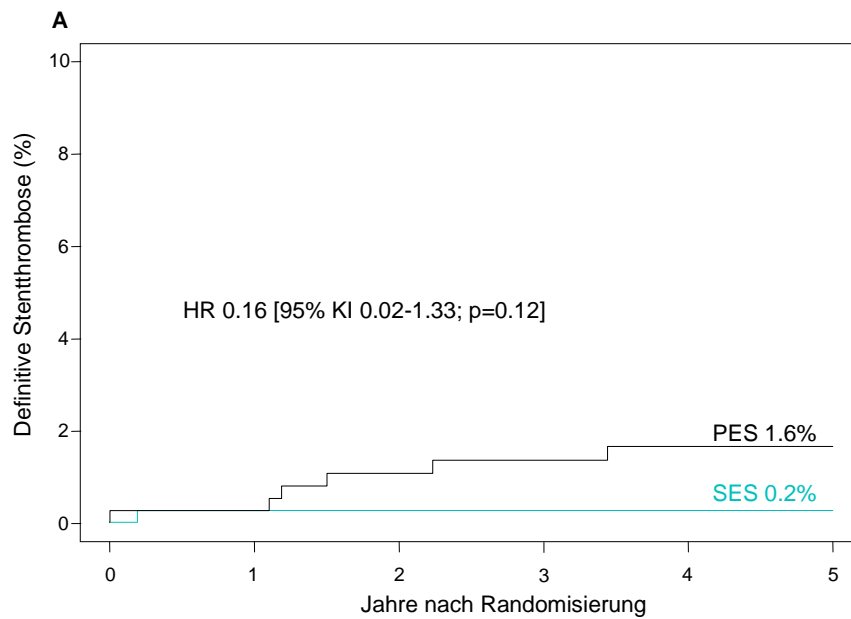
A

Kaplan-Meier-Schätzungen für die Rate an Tod oder Myokardinfarkt mit SES versus PES nach fünf Jahren; PES=paclitaxel-eluting stent; SES=sirolimus-eluting stent

B

Kaplan-Meier Ereignis-Kurven für die Raten an Tod oder Myokardinfarkt mit SES versus PES mit Landmark-Analyse nach einem bis fünf Jahre Nachbeobachtung; PES=paclitaxel-eluting stent; SES=sirolimus-eluting stent; *= p-Wert für Jahr 1 bis 5

Abbildung 3. Definitive Stentthrombose



A

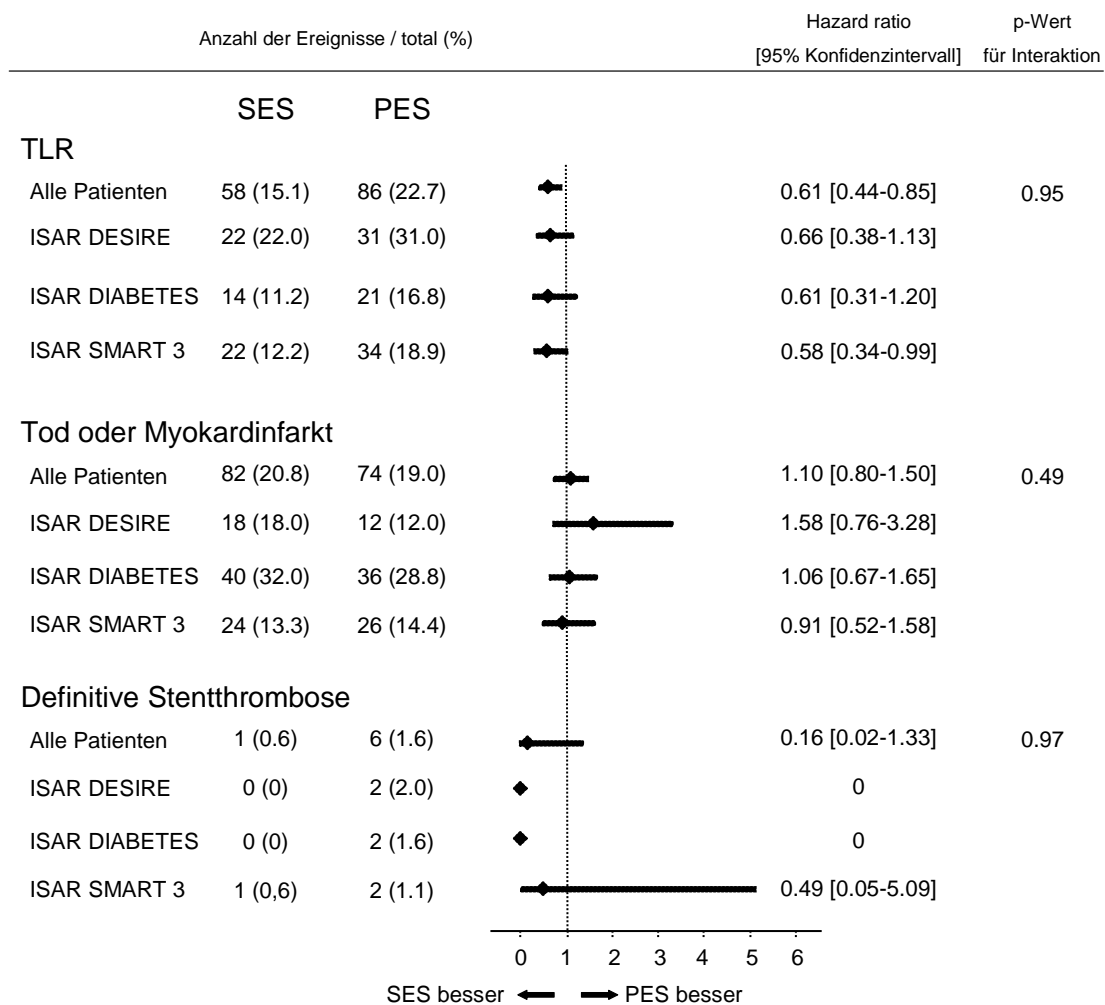
Kaplan-Meier-Schätzungen für die Rate an definitiver Stentthrombose mit SES versus PES nach fünf Jahren; PES=paclitaxel-eluting stent; SES=sirolimus-eluting stent

B

Kaplan-Meier Ereignis-Kurven für die Raten an definitiver Stentthrombose mit SES versus PES mit Landmark-Analyse nach einem bis fünf Jahre Nachbeobachtung;

PES=paclitaxel-eluting stent; SES=sirolimus-eluting stent; *= p-Wert für Jahr 1 bis 5

Abbildung 4. Effektivitäts- und Sicherheitsendpunkte gemäß den einzelnen Studien



Ergebnisse des primären Wirksamkeitsendpunktes (Zielläsionsreintervention) und des primären Sicherheitsendpunktes (Tod oder Myokardinfarkt) entsprechend den einzelnen zugrundeliegenden Studien; MI=Myokardinfarkt; PES=paclitaxel-eluting stent; SES=sirolimus-eluting stent; TLR=target lesion revascularization

9. Literaturverzeichnis

- Abizaid A., Kornowski R. , Mintz G. S., Hong M. K., Abizaid A. S., Mehran R., Pichard A. D., Kent K. M., Satler L. F., Wu H., Popma J. J., Leon M. B. (1998). "The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation." *J Am Coll Cardiol* 32(3): 584-9.
- Antoniucci D., Valenti R., Santoro G. M., Bolognese L., Trapani M., Cerisano G., Boddi V., Fazzini P. F. (1998). "Restenosis after coronary stenting in current clinical practice." *Am Heart J* 135(3): 510-8.
- Axel D. I., Kunert W., Göggelmann C., Oberhoff M., Herdeg C., Küttner A., Wild D. H., Brehm B. R., Riessen R., Köveker G., Karsch K. R. (1997). "Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery." *Circulation* 96(2): 636-45.
- Bertrand M. E., Rupprecht H. J., Urban P., Gershlick A. H.; CLASSICS Investigators (2000). "Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS)." *Circulation* 102(6): 624-9.
- Byrne R. A., Iijima R., Mehilli J., Piniuck S., Bruskina O., Schömig A., Kastrati A. (2009). "Durability of antirestenotic efficacy in drug-eluting stents with and without permanent polymer." *JACC Cardiovasc Interv* 2(4): 291-9.
- Byrne R. A., Joner M., Kastrati A. (2009). "Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation." *Minerva Cardioangiol* 57(5): 567-84.
- Byrne R. A. and Kastrati A. (2008). "Is there a preferable DES in diabetic patients? A critical appraisal of the evidence." *Catheter Cardiovasc Interv* 72(7): 944-9.

- Carrozza J. P. Jr., Kuntz R. E., Fishman R. F., Baim D. S. (1993). "Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus." *Ann Intern Med* 118(5): 344-9.
- Carter A. J. (2004). "TOR of the cell cycle: Are there important implications for diabetics in the era of the drug-eluting stent?" *Catheter Cardiovasc Interv* 61(2): 233-6.
- Carter A. J., Aggarwal M., Kopia G. A., Tio F., Tsao P. S., Kolata R., Yeung A. C., Llanos G., Dooley J., Falotico R. (2004). "Long-term effects of polymer-based, slow-release, sirolimus-eluting stents in a porcine coronary model." *Cardiovasc Res* 63(4): 617-24.
- Colombo A., Drzewiecki J., Banning A., Grube E., Hauptmann K., Silber S., Dudek D., Fort S., Schiele F., Zmudka K., Guagliumi G., Russell M. E.; TAXUS II Study Group. (2003). "Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions." *Circulation* 108(7): 788-94.
- Colombo A., Hall P., Nakamura S., Almagor Y., Maiello L., Martini G., Gaglione A., Goldberg S. L., Tobis J. M. (1995). "Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance." *Circulation* 91(6): 1676-88.
- de Feyter, P. J., de Jaegere, P. P., Serruys, P. W. (1994). "Incidence, predictors, and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty." *Am Heart J* 127(3): 643-51.
- Dibra A., Kastrati A., Mehilli J., Pache J., Schühlen H., von Beckerath N., Ulm K., Wessely R., Dirschinger J., Schömig A.; ISAR-DIABETES Study Investigators (2005). "Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients." *N Engl J Med* 353(7): 663-70.

- Dotter C. T. and Judkins M. P. (1964). "Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application." *Circulation* 30: 654-70.
- Eeckhout E., Kappenberger L., Goy J. L. (1996). "Stents for intracoronary placement: current status and future directions." *J Am Coll Cardiol* 27(4): 757-65.
- Elezi S., Kastrati A., Neumann F. J., Hadamitzky M., Dirschinger J., Schömig A. (1998). "Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement." *Circulation* 98(18): 1875-80.
- Elezi S., Kastrati A., Pache J., Wehinger A., Hadamitzky M., Dirschinger J., Neumann F. J., Schömig A (1998). "Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement." *J Am Coll Cardiol* 32(7): 1866-73.
- Eng C. P., Sehgal S. N., Vézina C. (1984). "Activity of rapamycin (AY-22,989) against transplanted tumors." *J Antibiot (Tokyo)* 37(10): 1231-7.
- Finn A. V., Nakazawa G., Kolodgie F. D., Virmani R. (2009). "Temporal course of neointimal formation after drug-eluting stent placement: is our understanding of restenosis changing?" *JACC Cardiovasc Interv* 2(4): 300-2.
- Fischman D. L., Leon M. B., Baim D. S., Schatz R. A., Savage M. P., Penn I., Detre K., Veltri L., Ricci D., Nobuyoshi M., et al. (1994). "A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators." *N Engl J Med* 331(8): 496-501.
- Forrester J. S., Fishbein M., Helfant R., Fagin J. (1991). "A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies." *J Am Coll Cardiol* 17(3): 758-69.

- Gawaz M., Neumann F. J., Ott I., May A., Schömig A. (1996). "Platelet activation and coronary stent implantation. Effect of antithrombotic therapy." *Circulation* 94(3): 279-85.
- Grube E., Silber S., Hauptmann K. E., Mueller R., Buellesfeld L., Gerckens U., Russell M. E. (2003). "TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions." *Circulation* 107(1): 38-42.
- Gruntzig, A. (1978). "Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis." *Lancet* 1(8058): 263.
- Gruntzig, A. R., Senning A., Siegenthaler W. E. (1979). "Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty." *N Engl J Med* 301(2): 61-8.
- Herdeg C., Oberhoff M., Baumbach A., Blattner A., Axel D. I., Schröder S, Heinle H, Karsch KR (2000). "Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: biological effects and efficacy in vivo." *J Am Coll Cardiol* 35(7): 1969-76.
- Hoffmann R. and Mintz G. S. (2000). "Coronary in-stent restenosis - predictors, treatment and prevention." *Eur Heart J* 21(21): 1739-49.
- Hofma S. H., Whelan D. M., van Beusekom H. M., Verdouw P. D., van der Giessen W. J. (1998) "Increasing arterial wall injury after long-term implantation of two types of stent in a porcine coronary model." *Eur Heart J* 19(4): 601-9.
- Holmes D. R. Jr, Vlietstra R. E., Smith H. C., Vetrovec G. W., Kent K. M., Cowley M. J., Faxon D. P., Gruentzig A. R., Kelsey S. F., Detre K. M., (1984). "Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute." *Am J Cardiol* 53(12): 77C-81C.

- Joner M., Finn A. V., Farb A., Mont E. K., Kolodgie F. D., Ladich E., Kutys R., Skorija K., Gold H. K., Virmani R. (2006). "Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk." *J Am Coll Cardiol* 48(1): 193-202.
- Kastrati A., Elezi S., Dirschinger J., Hadamitzky M., Neumann F. J., Schömig A. (1999). "Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement." *Am J Cardiol* 83(12): 1617-22.
- Kastrati A., Mehilli J., Dirschinger J., Pache J., Ulm K., Schühlen H., Seyfarth M., Schmitt C., Blasini R., Neumann F. J., Schömig A. (2001). "Restenosis after coronary placement of various stent types." *Am J Cardiol* 87(1): 34-9.
- Kastrati A., Mehilli J., Pache J., Kaiser C., Valgimigli M., Kelbaek H., Menichelli M., Sabaté M., Suttorp M. J., Baumgart D., Seyfarth M., Pfisterer M. E., Schömig A. (2007). "Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents." *N Engl J Med* 356(10): 1030-9.
- Kastrati A., Mehilli J., von Beckerath N., Dibra A., Hausleiter J., Pache J., Schühlen H., Schmitt C., Dirschinger J., Schömig A.; ISAR-DESIRE Study Investigators (2005). "Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial." *JAMA* 293(2): 165-71.
- Kastrati A., Schömig A., Elezi S., Dirschinger J., Mehilli J., Schühlen H., Blasini R., Neumann F. J. (1999). "Prognostic value of the modified american college of Cardiology/American heart association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement." *Circulation* 100(12): 1285-90.

- Kastrati A., Schömig A., Elezi S., Schühlen H., Dirschinger J., Hadamitzky M., Wehinger A., Hausleiter J., Walter H., Neumann F.J. (1997). "Predictive factors of restenosis after coronary stent placement." *J Am Coll Cardiol* 30(6): 1428-36.
- Kastrati A., Schömig A., Elezi S., Schühlen H., Wilhelm M., Dirschinger J. (1998). "Interlesion dependence of the risk for restenosis in patients with coronary stent placement in in multiple lesions." *Circulation* 97(24): 2396-401.
- Kim S.W., Mintz G. S., Lee K.J., Pregowski J., Tyczynski P., Escolar E., Michalek A., Lu L., Pichard A. D., Satler L.F., Suddath W.O., Waksman R., Weissman N.J. (2007). "Repeated stenting of recurrent in-stent restenotic lesions: intravascular ultrasound analysis and clinical outcome." *J Invasive Cardiol* 19(12): 506-9.
- Kim Y. H., Park S. W., Lee S. W., Park D. W., Yun S. C., Lee C. W, Hong M. K., Kim H. S., Ko J. K., Park J. H., Lee J. H., Choi S. W., Seong I. W., Cho Y. H., Lee N. H., Kim J. H., Chun K. J., Park S. J.; Long-DES-II Study Investigators. (2006). "Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease." *Circulation* 114(20): 2148-53.
- King, S. B., 3rd and Schlumpf, M. (1993). "Ten-year completed follow-up of percutaneous transluminal coronary angioplasty: the early Zurich experience." *J Am Coll Cardiol* 22(2): 353-60.

- Lee S. W., Park S. W., Kim Y. H., Yun S. C., Park D. W., Lee C. W., Hong M. K., Kim H. S., Ko J. K., Park J. H., Lee J. H., Choi S. W., Seong I. W., Cho Y. H., Lee N. H., Kim J. H., Chun K. J., Park S.J. (2008). "Drug-eluting stenting followed by cilostazol treatment reduces late restenosis in patients with diabetes mellitus the DECLARE-DIABETES Trial (A Randomized Comparison of Triple Antiplatelet Therapy with Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Diabetic Patients)." *J Am Coll Cardiol* 51(12): 1181-7.
- Marx S. O., Jayaraman T., Go L. O., Marks A. R. (1995). "Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells." *Circ Res* 76(3): 412-7.
- Mehilli J., Dibra A., Kastrati A., Pache J., Dirschinger J., Schömig A., Intracoronary Drug-Eluting Stenting to Abrogate Restenosis in Small Arteries (ISAR-SMART 3) Study Investigators (2006). "Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels." *Eur Heart J* 27(3): 260-6.
- Mohacsi P. J., Tüller D., Hulliger B., Wijngaard P. L. (1997). "Different inhibitory effects of immunosuppressive drugs on human and rat aortic smooth muscle and endothelial cell proliferation stimulated by platelet-derived growth factor or endothelial cell growth factor." *J Heart Lung Transplant* 16(5): 484-92.
- Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E., Fajadet J., Ban Hayashi E., Perin M., Colombo A., Schuler G., Barragan P., Guagliumi G, Molnàr F, Falotico R; RAVEL Study Group. (2002). "A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization." *N Engl J Med* 346(23): 1773-80.

- Moses J. W., Leon M. B., Popma J. J. , Fitzgerald P. J. , Holmes D. R. , O'Shaughnessy C. , Caputo R. P. , Kereiakes D. J., Williams D. O. , Teirstein P. S. , Jaeger J. L., Kuntz R. E.; SIRIUS Investigators (2003). "Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery." *N Engl J Med* 349(14): 1315-23.
- Palmaz, J. C. (2007). "The balloon-expandable stent." *EuroIntervention* 2(4): 416-21.
- Poon M., Marx S. O., Gallo R., Badimon J. J., Taubman M. B., Marks A. R. (1996). "Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration." *J Clin Invest* 98(10): 2277-83.
- Räber L. (2009). "Sirolimus-eluting stent compared with paclitaxel-eluting stent for coronary revascularization - late (SIRTAX-Late)."
- Radke P. W., Kaiser A., Frost C., Sigwart U. (2003). "Outcome after treatment of coronary in-stent restenosis; results from a systematic review using meta-analysis techniques." *Eur Heart J* 24(3): 266-73.
- Regar, E., Sianos G., Serruys, P. W. (2001). "Stent development and local drug delivery." *Br Med Bull* 59: 227-48.
- Rogers, C. and Edelman, E. R. (1995). "Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis." *Circulation* 91(12): 2995-3001.
- Rowinsky, E. K. and Donehower, R. C. (1995). "Paclitaxel (taxol)." *N Engl J Med* 332(15): 1004-14.
- Schiff, P. B., Fant J., Horwitz, S. B. (1979). "Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol." *Nature* 277(5698): 665-7.

- 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." *J Am Coll Cardiol* 50(14): 1373-80.
- Sehgal, S. N. (1998). "Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression." *Clin Biochem* 31(5): 335-40.
- Sehgal S. N., Baker H., Vézina C. (1975). "Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization." *J Antibiot (Tokyo)* 28(10): 727-32.
- Serruys P. W., de Jaegere P., Kiemeneij F., Macaya C., Rutsch W., Heyndrickx G., Emanuelsson H., Marco J., Legrand V., Materne P. (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): 489-95.
- Serruys P. W., Kutryk M. J., Ong A. T. (2006). "Coronary-artery stents." *N Engl J Med* 354(5): 483-95.
- Serruys P. W., Strauss B. H., Beatt K. J., Bertrand M. E., Puel J., Rickards A. F., Meier B., Goy J. J., Vogt P., Kappenberger L. (1991). "Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent." *N Engl J Med* 324(1): 13-7.
- Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V., Joffre F., Kappenberger L. (1987). "Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty." *N Engl J Med* 316(12): 701-6.

- Sollott S. J., Cheng L., Pauly R. R., Jenkins G. M., Monticone R. E., Kuzuya M., Froehlich J. P., Crow M. T., Lakatta E. G., Rowinsky E. K. (1995). "Taxol inhibits neointimal smooth muscle cell accumulation after angioplasty in the rat." *J Clin Invest* 95(4): 1869-76.
- Stettler C., Wandel S., Allemann S., Kastrati A., Morice M. C., Schömig A., Pfisterer M. E., Stone G. W., Leon M. B., de Lezo J. S., Goy J. J., Park S. J., Sabaté M., Suttorp M. J., Kelbaek H., Spaulding C., Menichelli M., Vermeersch P., Dirksen M. T., Cervinka P., Petronio A. S., Nordmann A. J., Diem P., Meier B., Zwahlen M., Reichenbach S., Trelle S., Windecker S., Jüni P. (2007). "Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis." *Lancet* 370(9591): 937-48.
- Stone G. W., Ellis S. G., Cox D. A., Hermiller J., O'Shaughnessy C., Mann J. T., Turco M., Caputo R., Bergin P., Greenberg J., Popma J. J., Russell M. E.; TAXUS-IV Investigators (2004). "A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease." *N Engl J Med* 350(3): 221-31.
- Stone G. W., Moses J. W., Ellis S. G., Schofer J., Dawkins K. D., Morice M. C., Colombo A., Schampaert E., Grube E., Kirtane A. J., Cutlip D. E., Fahy M., Pocock S. J., Mehran R., Leon M. B. (2007). "Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents." *N Engl J Med* 356(10): 998-1008.
- Tomai F., Reimers B., De Luca L., Galassi A. R., Gaspardone A., Ghini A. S., Ferrero V., Favero L., Giofrè G., Prati F., Tamburino C., Ribichini F. (2008). "Head-to-head comparison of sirolimus- and paclitaxel-eluting stent in the same diabetic patient with multiple coronary artery lesions: a prospective, randomized, multicenter study." *Diabetes Care* 31(1): 15-9.

- Van Belle E., Bauters C., Hubert E., Bodart J. C., Abolmaali K., Meurice T., McFadden E. P., Lablanche J. M., Bertrand M. E. (1997). "Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels." *Circulation* 96(5): 1454-60.
- Vézina C., Kudelski A., Sehgal S. N. (1975). "Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle." *J Antibiot (Tokyo)* 28(10): 721-6.
- Weisz G., Leon M. B., Holmes D. R. Jr., 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." *J Am Coll Cardiol* 53(17): 1488-97.
- Wessely R., Schomig A., Kastrati A. (2006). "Sirolimus and Paclitaxel on polymer-based drug-eluting stents: similar but different." *J Am Coll Cardiol* 47(4): 708-14.
- Wilson G. J., Nakazawa G., Schwartz R. S., Huibregtse B., Poff B., Herbst T. J., Baim D. S., Virmani R. (2009). "Comparison of inflammatory response after implantation of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in porcine coronary arteries." *Circulation* 120(2): 141-9, 1-2.
- Windecker S., Remondino A., Eberli F. R., Jüni P., Räber L., Wenaweser P., Togni M., Billinger M., Tüller D., Seiler C., Roffi M., Corti R., Sütsch G., Maier W., Lüscher T., Hess O. M., Egger M., Meier B. (2005). "Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization." *N Engl J Med* 353(7): 653-62.

10. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau Professor Dr. med. J. Mehilli bedanken, die mir das Thema überließ und unter deren Anleitung diese Arbeit entstand.

Ein besonderer Dank gilt meiner Kollegin PD Dr. med. Stefanie Schulz für die vielfältige Hilfestellung und Motivation im Rahmen unserer wissenschaftlichen Tätigkeit.

Insbesondere möchte ich Hendrik und meinen Eltern für ihre immerwährende Unterstützung danken.