

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen der
Technischen Universität München

Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Heribert Schunkert)

Thema: Ergebnisse für den Beweis einer Sirolimus-Resistenz
in der Behandlung von In-Stent Restenosen

Thomas Werner Windisch

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. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Adnan Kastrati
2. Univ.-Prof. Dr. Heribert Schunkert

Die Dissertation wurde am 26.03.2015 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.04.2016 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	III
1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie von Restenosen und Einführung in die Thematik.....	1
1.2	Geschichte der Koronarinterventionen	4
1.3	Stentaufbau	5
1.4	Definition und Mechanismus einer Restenose	7
1.5	Pathologie der In-Stent Restenose	8
1.6	Verlauf der In-Stent Restenose	11
1.7	Parameter und Einteilung der Restenosen	13
1.8	Prädiktoren für eine In-Stent Restenose	16
1.9	Therapiemöglichkeiten	18
1.9.1	BMS In-Stent Restenosen Studien	18
1.9.2	DES In-Stent Restenosen Studien	19
1.9.3	Brachytherapie-Studien	20
1.10	Zellzyklus	24
1.11	Apoptose	26
1.12	Sirolimus und mTOR.....	27
1.13	Paclitaxel.....	28
2	Problemstellung/Hintergrund	29
3	Zielsetzung der Arbeit	30
4	Methodik.....	31
4.1	Studienpopulation	31
4.2	Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien	32
4.3	Studienprotokoll	33
4.4	Datenmanagement, Endpunkte und Definitionen.....	34
4.5	Statistische Analyse	35

5	Ergebnisse.....	37
5.1	Baseline Patienten Eigenschaften der Studien DESIRE und DESIRE 2.....	37
5.2	Kontrolluntersuchung sechs bis acht Monate nach Therapie	38
5.3	Klinische Ergebnisse nach 1-Jahres-Follow-up.....	40
5.4	Prädiktoren für die primären Endpunkte	41
6	Diskussion.....	44
6.1	Kommentar und Grenzen der Studie	44
6.2	Überlegungen zu einer Resistenztestung	46
6.3	Detaillierter Wirkmechanismus	47
6.4	Möglichkeiten von Resistenzen	48
6.5	Neue Perspektiven in der Behandlung der DES-ISR	50
6.5.1	ISAR-DESIRE 3-Studie	50
6.5.2	PEB für BMS-ISR oder DES-ISR.....	50
6.5.3	Erste Ergebnisse der Studien	51
7	Zusammenfassung und Schluss	53
8	Literaturverzeichnis	54
9	Abbildungsverzeichnis	69
10	Tabellenverzeichnis	70
11	Dankvermerk	71

I. Abkürzungsverzeichnis

%DS	Percentage diameter of restenosis, Prozentualer Durchmesser der Stenose
(%IH)	Prozentuale intimale Hyperplasie
4EBP1	eIF4E-bindendes Protein1
BA	Ballon-Angioplastie
BMS	Bare metal Stent
CDK	Cyclin-dependent kinases, Zyklin-abhängige Kinase
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase MB (Myokardtyp)
DES	Drug eluting Stent
ECG/EKG	Electrocardiogramm/ Elektrokardiogramm
eIF	Eukaryontischer Initiationsfaktor
FKBP12	FK506-bindendes Protein12
ISR	In-Stent restenosis, In-Stent Restenose
IVUS	Intravascular ultrasound, Intravaskulärer Ultraschall
LLL	Late lumen loss
MI	Myokard-Infarkt
MLD	Minimal lumen diameter, minimaler luminaler Durchmesser
mTOR	Mammalian target of rapamycin (=Sirolimus)
PCI	Perkutane Coronar (Koronar) Intervention
PEB	Paclitaxel eluting balloon, Paclitaxel beschichteter Ballon
PES	Paclitaxel eluting Stent
PTCA	Perkutane transluminale Coronare (Koronar) Angioplastie
Rb	Retinoblastom
S6K1	P70 S6 Kinase
SES	Sirolimus eluting Stent
SVMCs	Smooth vascular muscle cells, Glatte Muskelzellen eines Gefäßes
TLR	Target lesion revascularisation, Zielläsion-Revaskularisation
TVR	Target vessel revascularisation, Zielgefäß-Revaskularisation

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie von Restenosen und Einführung in die Thematik

J. S. Forrester und Mitarbeiter schrieben in ihrer Studie von 1991, dass die Auflösung einer Restenose sowohl die Schaffung eines möglichst großen residualen Lumens als auch einer substantiellen Hemmung der intimalen Hyperplasie erfordert (Forrester et al. 1991). Mit seiner Vorhersage meinte er die Kombination aus Hemmung molekularer Mechanismen der neointimalen Proliferation und Medikamenten-freisetzung durch einen lokal stützenden Gegenstand. Dies erschien bemerkenswert vorausschauend. Die Idee der Medikament-beschichteten Stents war geboren.

Im Jahre 2003 wurden weltweit mehr als 1,5 Millionen Perkutane Coronare Interventionen (PCI) durchgeführt (Bennett und O'Sullivan 2001). **Tabelle 1** zeigt Anzahl und Quote der verwendeten Stents in den Jahren 2000-2008. **Tabelle 2** zeigt die Entwicklung des Herzkatheters in Deutschland.

Tabelle 1: Anzahl und Quote von Stents (Zahl der Fälle – behandelte Patienten) von 2000–2008

Jahr	PCI	Stent		DE-Stent	
		Anzahl	Quote (%) Stent/PCI	Anzahl	Quote (%) DE-Stents/Gesamt-Stents
2000	180.336	123.265	68,35	-	-
2001	195.280	148.157	75,87	-	-
2002	208.178	163.507	78,54	2888	1,77
2003	221.867	177.183	79,86	9156	5,17
2004	248.909	200.239	80,45	27.404	13,69
2005	269.503	231.590	85,93	64.619	27,90
2006	290.761	248.917	85,61	85.367	34,30
2007	298.726	261.835	87,65	82.068	31,34
2008	303.832	271.329	89,30	96.402	35,53

DE-Stent = Drug-Eluting Stent, PCI = Perkutane koronare Intervention. DE-Stents in der Gesamtzahl der Stents enthalten. Der prozentuale Anteil der Interventionen mit Stentimplantationen stieg leicht auf 89,3%. Der Anteil von DES an der Gesamtzahl verwendeter Stents beträgt nach einem zwischenzeitlichen Abfall im Jahr 2007 im darauffolgenden Jahr 35,53%. 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in Deutschland, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2008 (Buuren 2010).

Tabelle 2: Entwicklung der Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der BRD 1984–2011 (Erwachsenenkardiologie). Bis 1990 sind nur die Zahlen der alten Bundesländer erfasst

Jahr	Diagnostische Herzkatheter (D)	Koronarinterventionen (I)	InterventionsquoteI/D (%)
1984	56.797	2809	4,94
1985	66.463	4491	6,75
1986	91.344	7999	8,75
1987	114.040	12.083	10,59
1988	131.407	16.923	12,88
1989	146.089	23.360	15,99
1990	175.997	32.459	18,44
1991	214.267	44.528	20,78
1992	246.115	56.267	22,86
1993	279.882	69.804	24,94
1994	357.747	88.380	24,70
1995	409.159	109.669	23,80
1996	452.016	125.840	27,84
1997	478.837	135.925	28,38
1998	515.510	153.257	29,73
1999	561.623	166.132	29,58
2000	594.898	180.336	30,31
2001	611.882	195.280	31,91
2002	641.973	208.178	32,42
2003	652.781	221.867	33,98
2004	711.607	248.909	34,97
2005	770.704	269.503	34,97
2006	805.161	290.761	36,11
2007	830.658	298.726	35,96
2008	845.172	303.832	35,95
2009	881.514	325.872	36,96
2010	901.400	338.744	37,57
2011	870.282	328.654	37,76

25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in Deutschland, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2008 (Buuren 2010), Herzbericht von 2010 (Ernst Bruckenberg 2011) und 2011 (Dirk Einecke 2013), die letzte Zeile ist fett markiert, da die Herzkatheter Untersuchungen und die Koronarinterventionen erstmals nicht gestiegen sind.

Neuere Statistiken von 2010 zeigten (OECD/European Union 2012), dass eine weitere Zunahme der durchgeführten Perkutanen Coronaren Interventionen zu erwarten ist. Im Vergleich innerhalb in der Europäischen Union betrachtet, ist Deutschland Spitzenreiter in der Durchführung von PCI. 2012 fanden pro 100000 Einwohner 624 PCI in Deutschland statt. Geht man von einer Bevölkerung von ca. 80 Millionen aus, so wären das 499200 Behandlungen. Das ist ein relativer Zuwachs von 4,2% zu den Vorjahren (OECD/European Union 2012). Der EU-Durchschnitt lag bei 191 Behandlungen pro 100000 Einwohner und bedeutet ein Zuwachs von 9,4%. Spitzenreiter im prozentualen Zuwachs war Rumänien mit 29,2%.

Der Erfolgsgrad einer Stentimplantation liegt bei circa 90-95% und macht für eine geringe Anzahl von Patienten eine Zielgefäß-Revaskularisation im ersten Jahr nach der Koronarintervention erforderlich (Mehran et al. 2001). Langfristig kommt es in 20-40% aller nativen Koronarläsionen, die mit einem Bare metal Stent (BMS) versorgt wurden, zu einer Restenose (Kastrati et al. 2001b). Allein in den USA betrug die Anzahl an Restenosen nach Stentimplantation geschätzt 100.000 pro Jahr (Lloyd-Jones et al. 2009). Diese hohe Anzahl an Restenosen ist besorgniserregend, da Studien belegen, dass Restenosen einen negativen Einfluss auf das Langzeitüberleben haben (Schuhlen et al. 2004).

Die Behandlung von In-Stent Restenosen stellt eine Herausforderung dar und zeigt schlechtere Ergebnisse als die Behandlung von nativen Koronargefäßen. Aus aktuellen Ergebnissen der ISAR-DESIRE-Studie (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug eluting Stents for In-Stent Restenosis) (Kastrati et al. 2005) geht hervor, dass die Implantation eines DES als wirksamste Methode in der Behandlung von In-Stent Restenose nach BMS-Implantation angesehen werden kann (Holmes, JR et al. 2006; Kastrati et al. 2005; Alfonso et al. 2006; Stone et al. 2006). Es konnte die Rate erneuter Revaskularisationen bei Patienten mit In-Stent Restenose in einem BMS durch Implantation eines DES auf 8% gegenüber 33% durch eine reine Ballondilatation gesenkt werden (Kastrati et al. 2005).

Therapiekonzepte einer Restenose nach einer vorherigen BMS-Implantation sind vielfältig. Neben der reinen Ballonkatheterdilatation (Mehran et al. 2001) und einer BMS-Implantation (Alfonso et al. 2003) gibt es noch die Rotablation oder Atherektomie (Airoldi et al. 2003; Mahdi et al. 1998; Vom Dahl et al. 2002a), Laserverfahren (Giri et al. 2001; Pershukov et al. 2003), die orale Gabe von antiproliferativen Substanzen (Hausleiter et al. 2004) und die intrakoronare Brachytherapie (Grise et al. 2002; Waksman et al. 2004; Baierl et al. 2005; Holmes, JR et al. 2006). Doch bis auf die DES-Implantation erwies sich keines dieser Verfahren in der Langzeittherapie der In-Stent Restenose als effektiv genug (Holmes, JR et al. 2006; Kastrati et al. 2005; Alfonso et al. 2006; Stone et al. 2006).

Bis zur Durchführung der ISAR-DESIRE 2-Studie (2010) bestand das Problem, dass wenige Daten für die Behandlung von Restenosen von DES vorlagen. Der eingesetzte Restenose-Stent ist mit dem Wirkstoff Sirolimus beschichtet, einem mTOR-Inhibitor mit antiproliferativer Wirkung. Ziel der ISAR-DESIRE 2-Studie war es, die beiden

Erstgeneration-DES, nämlich SES und PES, miteinander zu vergleichen und die postulierte Überlegenheit von Paclitaxel gegenüber dem Sirolimus eluting Stent bezüglich Verhinderung einer erneuten Restenose bei Patienten mit In-Stent Restenose in Sirolimus eluting Stents zu zeigen. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Behandlung einer In-Stent Restenose mit derselben Medikamenten-Beschichtung (Homo-DES-Theorie) im Vergleich zu der Implantation eines Stents mit anderer Medikamenten-Beschichtung (Hetero-DES-Theorie) gezeigt werden.

1.2 Geschichte der Koronarinterventionen

Einen kurzen geschichtlichen Überblick über die wichtigsten Entwicklungen/Errungenschaften in der Katheter-gestützten Koronarintervention liefert **Tabelle 3**.

Tabelle 3: Die Geschichte der Koronarinterventionen

1929	Forßmann positioniert einen Katheter in seinen rechten Vorhof
1951	Erster Ballon-Angiographie-Katheter von Dotter
1950	Erste retrograde LV-Katheterisierung von Zimmermann
1953	Seldinger führt seine Technik ein
1958	Erste Koronarangiographie (RCA) durch Sones
1964	1. Behandlung einer pAVK durch Dotter und Judkins
1970	Swan und Ganz mit neuem Ballonkatheter zum Rechtsherzkatheterismus
1977	Grüntzig mit 1. PTCA (LAD bei einer Ein-Gefäßerkrankung)
1979	Rentrop erste transluminale Thrombektomie
1982	Meyer mit erster PTCA bei AMI
1986	Simpson's koronarer Atherektomie-Katheter 28.03. Jacques Puel mit erstem Koronarstent in Toulouse Eine Woche später Sigwart mit erstem Koronarstent in Lausanne (Wallstent)
1993	Erste PTCA via Arteria radialis
2000	DES
2006	DEB

LV = linker Ventrikel, RCA = rechte Koronararterie, pAVK = periphere arterielle Verschluss-Krankheit, PTCA = periphere transluminale Koronarangioplastie, LAD = left anterior descending (artery), AMI = Akuter

Myokardinfarkt, DES = Drug-Eluting Stent, DEB = Drug-Eluting Balloon (Mueller und Sanborn 1995; Dotter 1969; Scheffel 2009; Sigwart et al. 1987; Rentrop et al. 1979).

1.3 Stentaufbau

Der Aufbau eines Stents hat entscheidende Bedeutung auf die Restenosenrate (Byrne Robert 2010). Ein Bare metal Stent (BMS) besteht aus einem 316L (Werkstoff-nummer) rostfreiem Edelstahlgerüst, das in mehrere Formen zu einem Stent gebracht wird. Die Vorteile dieses Materials sind seine hohe radiale Stabilität und sein biologisch inertes Verhalten, was sich positiv auf die Stenose-Rate auswirkt (Byrne Robert 2010). Die Beschichtungen aus Gold (Kastrati et al. 2000; Park et al. 2002; Vom Dahl et al. 2002b) und PTFE (Teflon) (Turco et al. 2006; Stankovic et al. 2003; Schachinger und Zeiher 2002) verursachen höhere Restenosenraten als Stahl. Dem Bare metal Stent gegenüber zeichnet sich eine Chrom-Cobalt-Legierung (Legrand et al. 2006) durch bessere mechanische Eigenschaften, bessere Stabilität, Flexibilität, dünnere Streben und eine höhere Röntgen-Undurchlässigkeit aus. Titan-Nitrid-Oxid-Verbindungen sind gut biokompatibel, vermindern die Restenosen-Raten und sind den reinen Stahl-Stents überlegen (Karjalainen et al. 2008; Windecker et al. 2005). Eine weitere Legierung ist Platin-Chrom, welche dem Promus Element Stent der Firma Boston Scientific als Grundgerüst dient. Die momentan am häufigsten verwendeten Grundgerüstarten sind 316L Stahl, Cobalt-Chrom- und Platin-Chrom-Legierungen.

Die Formen des Grundgerüsts können ein starres schlitzzartiges Rohr (Palmaz-Schatz Stent) oder eine gewundene Drahtspirale (Gianturco-Roubin Stent) darstellen (Byrne Robert 2010). Die beiden Bauweisen unterscheiden sich in der radialen Stabilität, Flexibilität und der antirestenotischen Wirksamkeit. Der Palmaz-Schatz Stent ist hoch radial stabil, weist aber eine verminderte Flexibilität auf. Dagegen ist die Drahtspirale sehr flexibel, aber schwächer radial stabil, was in höheren Raten von Plaque Prolapsen und Restenosen resultiert. Aufgrund dieser Nachteile wurden diese Bauprinzipien verlassen (Byrne Robert 2010).

Der Trend zu immer dünneren Stentstreben verringert den Grad der Verletzung des Zielgefäßes bei Intervention (Kastrati et al. 2001a; Pache et al. 2003). Eine sich immer wiederholende Moduleinheit stellt die Grundstruktur dar und bietet sowohl hohe Flexibilität als auch hohe radiale Stabilität.

Der Drug-eluting Stent (DES) besteht aus drei Komponenten (Stefanini und Holmes 2013): dem Stentgerüst, dem Polymer und dem Wirkstoff (hier: Sirolimus 1.12 oder Paclitaxel 1.13). Das Polymer hat einen entscheidenden Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes. Somit lassen sich Stents in Polymer-frei, schnell- und langsam-freisetzend einteilen. Der Unterschied zwischen schneller und langsamer Freisetzung ergibt sich aus der Beschaffenheit des Polymers (Perin 2005). Das Polymer besteht aus einer Grundbeschichtung und dient als Träger- und Freisetzungssubstanz für den Wirkstoff. Bei einigen Stents ist die Grundbeschichtung von einer weiteren Schicht überzogen, die nur aus dem Polymer besteht und keinen Wirkstoff enthält (Stefanini und Holmes 2013). Diese Oberschicht wirkt als Diffusionsbarriere und ist kennzeichnend für eine langsame Freisetzung des Wirkstoffs (Stefanini und Holmes 2013). Bei einer schnellen Freisetzungsgeschwindigkeit des Stents fehlt diese Schicht bzw. ist diese dünner als bei einem langsam-freisetzenden Stent.

Eine Übersicht der handelsüblichen DES zeigt **Tabelle 4**. In der Dissertation wurden Stents vom Typ SES und PES verglichen. Der Cypher Stent (**Abbildung 1** links) ist ein tubulärer 316L rostfreier Edelstahl Stent, welcher mit einem nichtabbaubaren Polymer plus Sirolimus als Wirkstoff beschichtet ist (Suzuki et al. 2001). Ähnlich aufgebaut ist der TAXUS Stent (**Abbildung 1** rechts). Das Grundgerüst ist gleich, hat aber eine mikrotubuläre Struktur (Rowinsky und Donehower 1995). Das Polymer und der Wirkstoff (Paclitaxel) sind verschieden und damit für die unterschiedliche Freisetzungskinetik verantwortlich.



Abbildung 1: Links, ein Cypher Stent der Firma Cordis Johnson und Johnson (whichmedicaldevice-Internetquelle 2010), Rechts ein Taxus Stent der Firma Boston Scientific (CX Vascular-Internetquelle 2004).

Tabelle 4 : Übersicht der Drug-eluting Stents

	Stentname	Gerüst	Polymer	Medikament
1.Generation	Cypher	316L Stahl	Polybutylmethacrylat und Ethylvinylacetat	Sirolimus
	Taxus	316L Stahl	Stryen-Isobutylen-Stryen	Paclitaxel
2.Generation	Xience	Cobalt-Chrom	Hexafluorpropylen und Vinylidenfluorid	Everolimus
	Endeavor	Cobalt-Chrom	Phosphorcholin	Zotarolimus
	Resolute	Cobalt-Chrom	Biolinx-Polymer	Zotarolimus

Die 3. Generation Drug-eluting Stents wurden nicht aufgeführt (Klugherz et al. 2002; Kamath et al. 2006; Kandzari und Leon 2006; Kukreja et al. 2009; Udipi et al. 2007).

1.4 Definition und Mechanismus einer Restenose

Restenosen sind histologisch als eine pathologische Gefäßverengung $>75\%$ der Querschnittsfläche definiert. Angiographisch spricht man schon bei $>50\%$ Verengung in der Kontroll-Angiographie von einer Restenose. Klinisch manifest wird eine Restenose, wenn es sich um eine angiographische Restenose - begleitet von Symptomen und/-oder Zeichen einer Ischämie - handelt, die eine Zielgefäß-Revaskularisation erforderlich machen (Byrne Robert 2010). Eine Restenose ist als ein Heilungsprozess der Arterienwand nach einem Dehnungsreiz zu verstehen (Costa 2005). Dieser Prozess umfasst zwei Mechanismen: Neointimale Hyperplasie und Gefäß-Remodelling. Dabei kann einerseits ein positives Remodelling gemeint sein, was eine Vergrößerung bedeutet, andererseits ein negatives Remodelling, also ein Schrumpfen des Gefäßdurchmessers (Staab et al. 1997; Labinaz 1999). Das Phänomen des negativen Remodellings ist vor allem bei einer Ballon-Angioplastie zu beobachten. Im intravaskulären Ultraschall (IVUS) konnte dieses Phänomen bei einer Stent-implantation nicht nachgewiesen werden (Dussaillant et al. 1995; Costa et al. 2000). Dieser Vorteil eines reinen Metallstents gegenüber einer Ballon-Angioplastie ist für die überlegenen Erfolge verantwortlich, obwohl eine verstärkte neointimale Hyperplasie durch einen Stent induziert wird (Costa 2005). Nichtsdestotrotz bleibt die Restenose ein multifaktorieller Prozess (Byrne Robert 2010).

1.5 Pathologie der In-Stent Restenose

Bei einer reinen Ballonkatheterdilatation kommt es zur Dehnung des stenosierten Gefäßabschnitts, was folgendes verursacht: Risse im Endothel (De-Endothelialisierung), Zerreißen der elastischen Fasern (Lamina elastica interna), Dissektion der Tunica media, Kompression, axiale Verteilung und Embolisation des Plaques und schließlich die beabsichtigte Gefäßerweiterung (Bennett 2003). Diese Gefäßerweiterung wird in der Fachsprache als Acute Gain (Sofortiger Gewinn) bezeichnet. Der Verlust dieses Lumenzuwachses in den Wochen und Monaten nach dem Eingriff nennt man Late Lumen Loss (LLL). Zieht man vom Acute Gain den Late Lumen Loss ab, so bleibt der Nettogewinn des Gefäßdurchmessers übrig, auch Net Gain genannt (**Abbildung 2**).

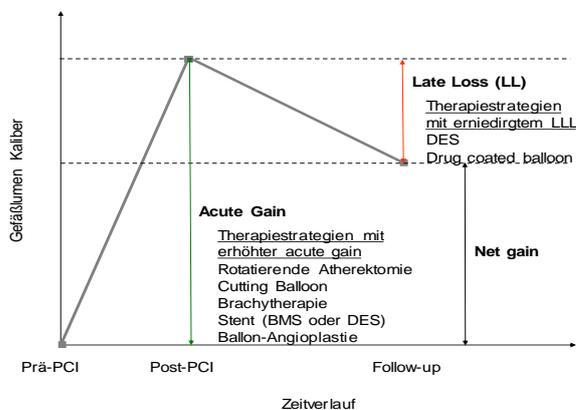


Abbildung 2: Gefäßlumenkaliber im Verlauf

Die Grafik zeigt das Gefäßkaliber zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Zuerst vor der Intervention (Prä-PCI) mit einer Restenose (Tiefster Punkt), danach erfolgt die Aufdehnung Post-PCI (nach Intervention). Der Lumengewinn wird als Acute Gain bezeichnet und kann durch die beschriebene Methode erzielt werden. Im Verlauf bis zur Kontrolluntersuchung (Follow up) verliert das Gefäß wieder an Lumen (Late Lumen Loss, LLL). Das Restvolumen nennt man Net Gain. Einen verringerten LLL sind durch die hier beschriebenen Methoden zu erreichen (Byrne Robert 2010).

Es gibt viele Mechanismen, die zu einer Restenose führen können und damit Ausdruck eines Late Lumen Loss sind (**Abbildung 3**):

- Elastisches Recoil

Durch die Dilatation kommt es zur Dehnung elastischer Fasern in der Lamina elastica interna und externa der Koronararterien. Nach Nachlassen des Drucks kommt es zur Schrumpfung durch die Rückstellkräfte dieser elastischen Fasern, was innerhalb von Sekunden oder Minuten passiert (Bennett 2003). Diese Schrumpfung kommt nur bei einer Ballon-Angioplastie vor, da dieser Vorgang durch die Implantation eines Stents verhindert wird bzw. vermindert auftritt.

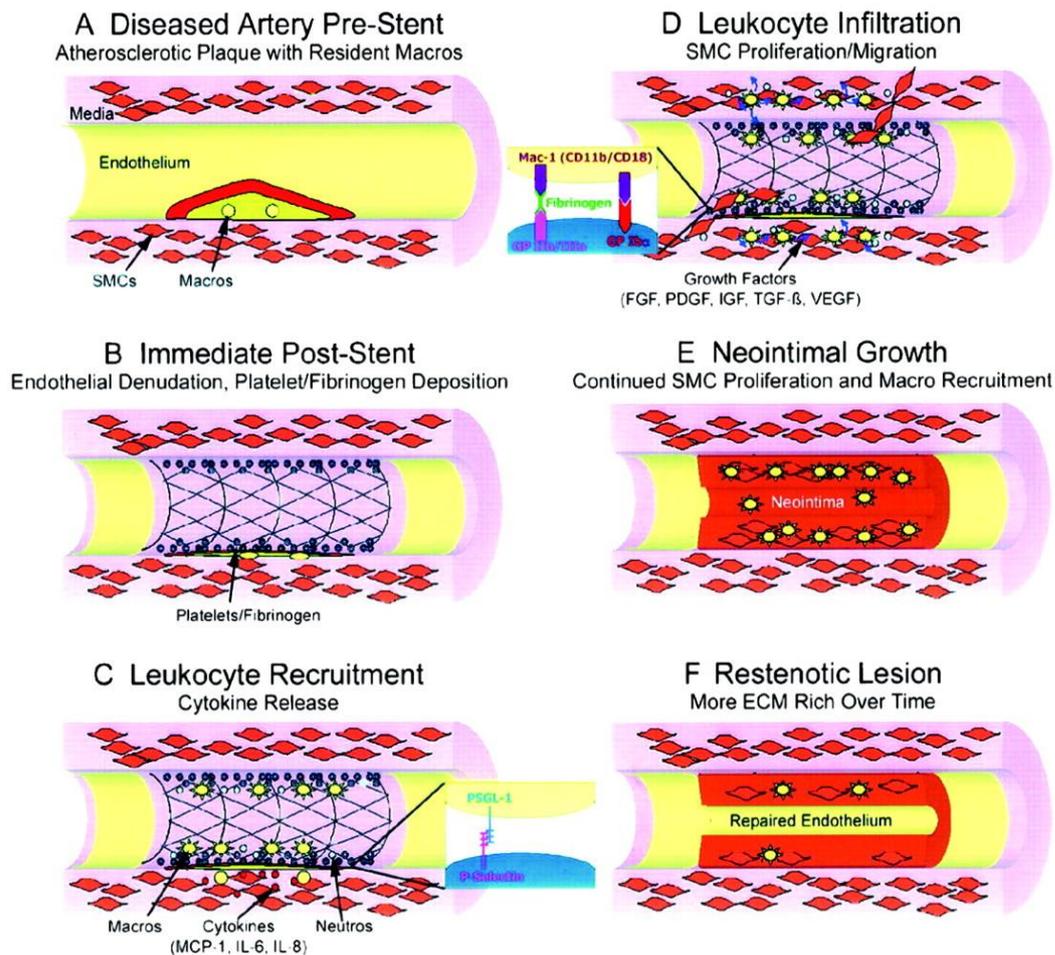


Abbildung 3: Histologisches Bild über die Entstehung einer In-Stent Restenose

Modell nach Welt und Rogers et al. Schema einer integrierten Kaskade der Restenose.

A) Arteriosklerotisches Gefäß preinterventionell. B) Unmittelbares Ergebnis einer Stentimplantation mit endothelialer Abscherung und Deponierung von Fibrinogen und Blutplättchen. C) und D) Leukozyten Rekrutierung, Infiltration und SVMC-Proliferation und Migration nach ein paar Tagen nach Verletzung. E) Neointimale Verdickung mit kontinuierlicher SVMC Proliferation und Monozytenrekrutierung Wochen nach der Verletzung. F) Als Langzeitfolge Umbau des prädominanten zellulären Plaques zu einem weniger zellulären und mehr ECM-reicheren. SVMC = smooth vascular muscle cell, ECM = Extracellular matrix (Welt und Rogers 2002; Costa 2005).

- Thrombusbildung

Intimaläsionen führen zur Einleitung der Gerinnungskaskade. Fibrinablagerungen können dabei zur Thrombenbildung führen und Restenosen können auftreten. Eine der gefürchtesten Komplikationen ist dabei die Stentthrombose, welche man mit antithrombozytären Substanzen zu reduzieren versucht (Aktories et al. 2009, Jeremias et al. 2004). Beim BMS wird das Fibrin mit der Zeit abgebaut und durch eine Schicht vitales neointimales Gewebe ersetzt. Dieser Prozess wird durch die antiproliferative Wirkung des Drug-eluting Stent verhindert, allerdings kommt es dabei zur weiteren Ablagerung von Fibrin. Die Endothelialisation in einem DES kann bis zu 48 Monaten inkomplett sein. Während dies bei einem BMS schon nach drei bis sechs Monaten abgeschlossen ist (Joner et al. 2006). Das Polymer des Stents wird für die chronische Entzündung verantwortlich gemacht (Byrne et

al. 2009a; Finn et al. 2007; Joner et al. 2006). Die vaskuläre Biologie befindet sich in einem Wechselspiel aus chronischem, unspezifischem Entzündungsreiz durch das Polymer und einer spezifischen Immunsuppression durch das Medikament (Byrne Robert 2010).

- Neointima Proliferation

Die Neointima wird durch die glatten Muskelzellen gebildet (Bennett 2003). Normalerweise befinden sich diese Zellen in der G0-Phase. Durch die arterielle Verletzung werden mitogene Substanzen und Entzündungsmediatoren freigesetzt, die eine Aktivierung, Migration und Proliferation der glatten Muskelzellen induzieren. Die Neointima besteht vor allem aus extrazellulärer Matrix (Proteoglykane und Kollagen) und nur zu ca. 11 % aus Zellen, was die Therapie erschwert (Schwartz et al. 1992). Das Wachstum der Neointima korreliert nicht mit der Zeit der Verletzung. Dennoch ist bekannt, dass ein schnelles Wachstum in den ersten drei Monaten stattfindet, gefolgt von geringen Veränderungen in den folgenden drei Monaten. Nach drei Jahren reduziert sich die Neointima schrittweise (Bennett 2003). Am Anfang findet in der Neointima vermehrt Proliferation statt, das heißt der neu entstandene Plaque ist reich an Zellen (Granulozyten, Smooth vascular muscle cells, Makrophagen und Leukozyten) (Costa 2005) und arm an Extrazellulärer Matrix (EZM). Später findet ein Umbau zu niedrigerem Zellanteil und einer größeren Produktion an Matrixbestandteilen statt. Bei einer Angioplastie findet man vor allem im Nachhinein Kollagen neben Proteoglykanen (Riessen et al. 1994). In einem gestenteten Gebiet eher Hyalurone, Fibronectin, Osteopontin und Vitronektin, was das Fehlen einer Arterien Schrumpfung beim Ballonkatheter erklären könnte (Strauss et al. 1996; Bauters et al. 1995; Farb et al. 2004). Sowohl beim Stent als auch beim Ballon findet man sehr spät eine Re-Endothelialisierung der verletzten Gefäßwandoberfläche. Die Neointima ist neben der Stentthrombose beim BMS die Hauptkomplikation nach einer Koronarstentimplantation. Sie bedingt ein Einwachsen des Stents in das Gefäß und begünstigt damit eine erneute Stenose. Histopathologische Risikofaktoren für den Grad einer neointimalen Proliferation sind: Grad der Media Verletzung, das Ausmaß der chronischen Entzündung und Penetration der Stent-Streben in einen nekrotischen Kern (Farb 2002).

- Konstringierendes arterielles Remodelling

Auch das Remodelling ist ein wichtiger Faktor einer In-Stent Restenose. In Obduktionsstudien konnte gezeigt werden, dass in 40% der Fälle eine Neointima nicht vorhanden war, aber ein Remodelling des Gefäßes stattgefunden hat (Waller et al. 1991).

66-75% aller Late Lumen Loss in Restenosen sind auf diesen Prozess zurückzuführen (Mintz et al. 1996). Das Setzen eines Stents konnte dabei das Remodelling verringern. Welche Faktoren diesen Prozess begünstigt und wie er genau funktioniert ist noch unklar. Ebenso weiß man noch nicht, ob dieser Prozess mehr von der Tunica media oder der Adventitia ausgeht (Bennett 2003).

- Entzündungsreaktion nach PTCA

Durch Verletzung der Gefäßwandbestandteile werden auch Entzündungsmediatoren freigesetzt, welche eine Entzündungsreaktion hervorrufen und zur Infiltration des Läsionsortes durch Immunzellen führen (Farb et al. 1999). Vor allem Makrophagen sind in allen Phasen der In-Stent Restenose zu finden (Komatsu et al. 1998). Die Entzündung kann zu Fibrose der Tunica media und der Adventitia führen und bedingt, wie bei einer Narbenkontraktur, ein Schrumpfen des Gefäßes und des Lumens (negatives Remodelling) (Bennett 2003). Ein BMS löst eine ständige Entzündungsreaktion mit Akkumulation von Makrophagen aus, was bei einer Ballon-Angioplastie nicht beobachtet wurde. Dieser Reiz fördert die neointimale Proliferation (Horvath et al. 2002).

1.6 Verlauf der In-Stent Restenose

Zwischen Ballon-Angioplastie, einem BMS und einem DES gibt es signifikante Unterschiede im Zeitverlauf einer Restenose nach Intervention. Diese ist direkt an die Geschwindigkeit der Gefäßheilung gebunden. Bei der Angioplastie beginnt die Stenose bereits nach einem bis drei Monaten wieder zuzunehmen und erreicht danach ein Plateau. Ein weiteres Fortschreiten nach den drei Monaten ist sehr selten (Byrne Robert 2010; Bennett 2003). Grüntzig und dessen Mitarbeiter stellten fest, dass die meisten klinischen ischämischen Ereignisse, verursacht durch Gefäßstenosierung, zwischen drei und neun Monaten auftraten (Grüntzig und Meier 1983). Somit wurde die Verzögerung zwischen biologischem Prozess und klinischer Manifestation der Restenosen Symptomatik nachgewiesen, die in einer Zunahme der Inzidenz einer Zielläsionsrevaskularisierung zwischen sechs und zwölf Monaten nach Intervention resultieren (Cutlip et al. 2002). Diese Beobachtungen gelten nach einer Ballon-Angioplastie.

Bei einem BMS ist der Verlauf ähnlich (Abbildung 4). Die signifikante Restenose findet sich nach sechs Monaten, ein Plateau nach einem Jahr und danach bleibt die Restenose stabil

mit Abschluss der Gefäßheilung (Kimura et al. 1996). Eine weitere Verengung (Neoatherosklerose) beginnt zwischen zwei und sechs Jahren nach Intervention und hält auch nach über dem Zeitraum von sechs Jahren hinaus an (Nakazawa et al. 2011).

Der Zeitrahmen der klinischen Manifestation einer Restenose nach DES-Implantation ist erweitert, weil die antiproliferative Komponente die biologische Antwort auf die Verletzung zeitlich verschiebt (Costa 2005). Dies gilt auch für die Brachytherapie (Teirstein et al. 2000). Der Prozess der Wiederverengung schreitet zwischen sechs bis acht Monaten und zwei Jahren kontinuierlich voran.

Das Maximum der Neoatherosklerose liegt bei den DES unter zwei Jahren (Nakazawa et al. 2011). Allerdings ohne eine Plateaubildung (Kimura et al. 1996). Es ergeben sich auch Unterschiede zwischen den Stent-Typen (**Abbildung 5**): Die schnell-freisetzenden Stents ohne Polymer verhielten sich im LLL ähnlich wie die BMS. Polymer-haltige Stents zeigten dabei eher den zuvor beschriebenen Zeitverlauf (Byrne et al. 2009b). Vergleicht man den PES mit dem SES in Bezug auf die Wiederverengung, so zeigt sich ein Vorteil für den SES in den ersten acht Monaten gegenüber dem PES. Zwischen acht Monaten und fünf Jahren ist dieser Unterschied nicht mehr zu sehen, das heißt die Wiederverengung beim SES setzt verzögert ein und ist dann vergleichbar mit derjenigen des PES (Räber et al. 2011). Dies relativiert die Ergebnisse früherer DES-Vergleichsstudien (Schömig A et al. 2008) mit Beobachtungszeitpunkten unter zwei Jahren. Als Ursache für den frühen Vorteil des SES werden die unterschiedlichen Freisetzungsgeschwindigkeiten verantwortlich gemacht. Messungen zufolge ist die Freisetzung beim SES nach 30 Tagen zu 80% und nach drei Monaten fast vollständig abgeschlossen. Das Polymer des PES setzt das Medikament in der frühen Phase (bis zum 3. Monat) nur zu 10% frei (Räber et al. 2011).

Im intravaskulären Ultraschall sind sogenannte „Schwarze Löcher“ zu finden, womit echofreie Areale im Gefäß gemeint sind, welche die veränderte zelluläre Antwort auf eine vaskuläre Verletzung darstellen (Kay et al. 2003). Der molekulare Mechanismus der Entstehung ist noch nicht richtig verstanden, aber man weiß, dass diese „Schwarzen Löcher“ hypozellulär sind und aus einer sehr homogenen Verteilung von Proteoglykanen bestehen. Solche azellulären, plasma-ähnlichen Formationen wurden nach einer DES-Implantation bei Schweinekoronarien zwischen 30 und 90 Tagen entdeckt (Carter et al. 2004; Costa 2005).

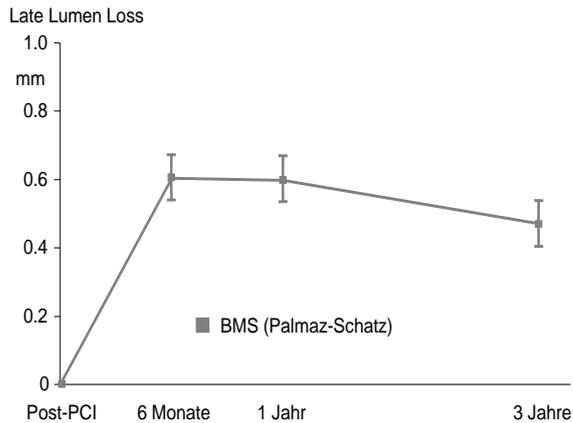


Abbildung 4: Late Lumen Loss eines BMS im Verlauf der Zeit

Die Kurve gibt den Anstieg des Late Lumen Loss im Bezug zu der Zeit nach einer Intervention wider. Zu Beginn ein starker Anstieg mit einem Plateau nach einem Jahr und keiner weiteren Zunahme bis drei Jahre nach Intervention (Kimura et al. 1996), das Maximum der Verengung lag in neueren Studien nach über fünf Jahren (nicht in der Grafik dargestellt) (Nakazawa et al. 2011); BMS = Bare metal Stent, PCI = Perkutane koronare Intervention.

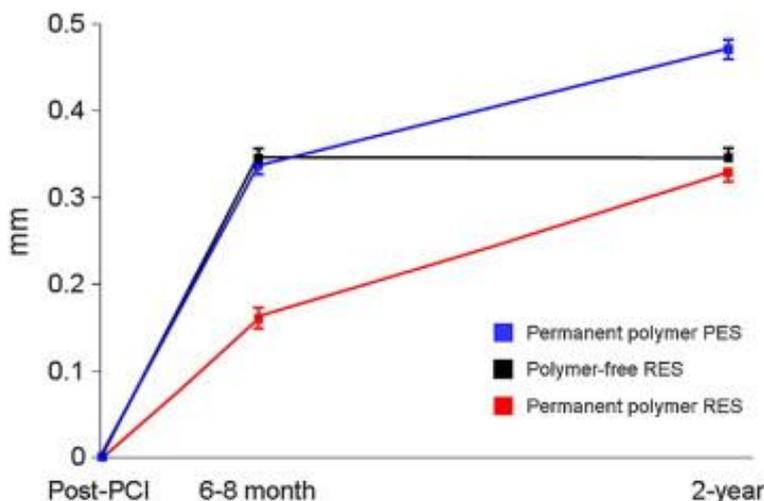


Abbildung 5: Late Lumen Loss von drei DES im Verlauf der Zeit

Late Lumen Loss Zunahme abhängig von der Zeit, der Polymer-freie RES (=Rapamycin-eluting Stent) zeigt einen ähnlichen Verlauf mit Plateau-Bildung wie der BMS in Abbildung 4, dagegen schreitet der Late Lumen Loss bei den Polymer-haltigen Stent (RES oder PES) kontinuierlich voran ohne Plateaubildung (Byrne et al. 2009b). Rapamycin = Sirolimus, PES = Paclitaxel-eluting Stent, DES = Drug-eluting Stent.

1.7 Parameter und Einteilung der Restenosen

Kontinuierliche angiographische Kriterien für eine Lumeneinengung, wie der Late Lumen Loss, reflektieren die Größe einer intimalen Hyperplasie nach einer Stent-Implantation innerhalb der gestenteten Region, da das Remodelling hier kaum eine Auswirkung hat (Serruys et al. 1991; Kuntz und Baim 1993). Problematisch erweist sich, dass genau immer an der gleichen Stelle gemessen werden müsste, um den wahren Late Lumen Loss zu bestimmen. Dies ist in der Realität nicht immer möglich. Als Kritik muss angeführt werden,

dass der Late Lumen Loss für eine Stent- versus Ballon-Angioplastie-Studie als Endpunkt nicht geeignet ist. Eine weitere Größe ist die binäre Restenose, welche als der prozentuale Durchmesser der Stenose angegeben wird und einen cut-off Wert von 50% hat (Costa 2005). Das bedeutet, dass ein Prozentpunkt-Unterschied (51% vs. 49%) unterschiedliche therapeutische Konsequenzen hätte. Dieser Wert ist in einer gestenteten Region nicht überall gleich, sondern laut IVUS-Messungen völlig unterschiedlich. Deshalb wird gefordert, dass die klinischen Parameter wie Zielläsions- und Zielgefäß-Revaskularisierung als wahre Messungen für einen DES-Behandlungserfolg betrachtet werden sollten. Leider sind diese beiden Punkte stark Untersucher-abhängig und damit schlecht zur Bestimmung der antiproliferativen Wirkung der DES geeignet (Costa 2005).

Mittlerweile erzeugt jeder DES-Stent sein eigenes pathologisches Bild einer Restenose. Es gibt mehrere Klassifikationen. Die zwei gängigsten sind die Klassifikation nach Mehran *et al.* (**Abbildung 6**) und die ACC/AHA-Stenostypisierung, wobei erstere bei In-Stent Restenosen überlegen ist (Alfonso et al. 2006). Die ACC/AHA-Klassifikation hat im Laufe der Zeit stark an Bedeutung verloren, daher wird sie vielerorts ausschließlich bei den de novo Stenosen verwendet. Die DES-Restenosen sind zu ca. 66% fokaler Natur und meist an den Ecken des Stents lokalisiert (Lee et al. 2006; Torguson et al. 2006; Byrne et al. 2008; Kastrati und Byrne 2011; Latib et al. 2011). Im Gegensatz zu dem fokalen Restenosierungsmuster der DES weisen die BMS eine diffuse Strukturierung auf (Costa 2005).

Zusammenfassend für diesen Abschnitt sollen die **Tabelle 5** und die **Abbildung 7** nochmal die wichtigsten Unterschiede zwischen Restenosen von BMS und DES verdeutlichen.

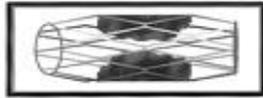
ISR Pattern I: Focal



Type IA: Articulation or Gap



Type IB: Margin

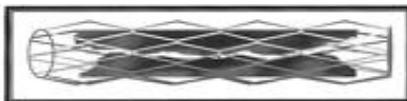


Type IC: Focal Body



Type ID: Multifocal

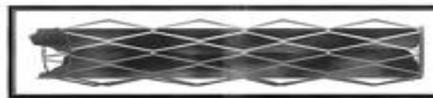
ISR Patterns II, III, IV: Diffuse



ISR Pattern II: Intra-stent



ISR Pattern III: Proliferative



ISR Pattern IV: Total Occlusion

Abbildung 6: Klassifikation der Restenosen-Morphologie nach Mehran *et al.* (Mehran *et al.* 1999). I fokale unter 10mm, II diffus über 10mm im Stent, III über 10mm in und außerhalb des Stents, IV vollständiger Verschluss, Typ I wird nochmal unterteilt in A GAP (Lücke), B am Stent-Ende lokalisiert, C fokal im Stent, D multifokale Anordnung. Die Rate der Revaskularisation liegt nach 12 Monaten: 19-25% (I), 34% (II), 50% (III) und 84% (IV). Erhöhte Restenosenraten treten bei Diabetes mellitus, einem Gefäßdiameter < 2,6 mm, einer langen Läsion, einem langen Stent, einer Ostiumstenose, einer Bifurkationsstenose, einem chronischen Verschluss und einer Stenose im Venen-Bypass auf (Schiele 2005).

Tabelle 5: Unterschiede zwischen einer In-Stent Restenose eines BMS und eines DES (Byrne *et al.* 2010)

	BMS	DES
Glatte Muskelzellzahl	Hoch	Niedrig
Proteoglykangehalt	Mäßig	Hoch
In-Stent Restenosen Morphologie	Diffus	Lokal/ Fokal
Zeitverlauf	Steiler Beginn bis 6 Monate	Verzögerter Beginn
Neoatherosklerose	Ungleichmäßig, später	Gleichmäßig, früh

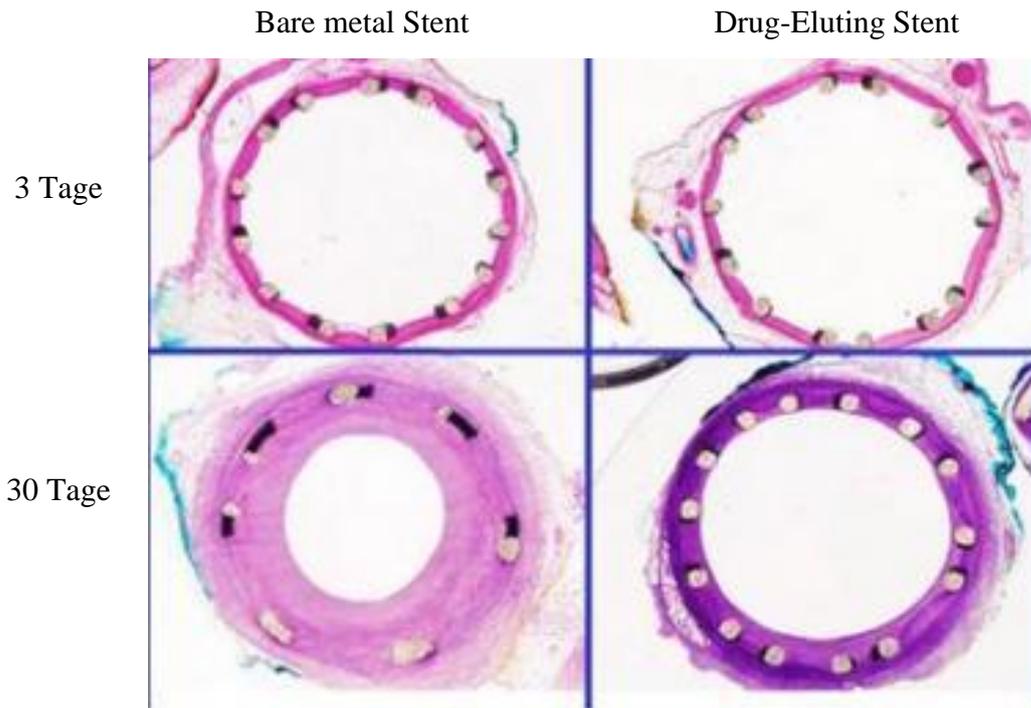


Abbildung 7: Histologische Schnittbilder von einem Bare metal und einem Drug-eluting Stent im Verlauf der Zeit. In-Stent Restenose nach Implantation eines klassischen Bare metal Stents (links) und eine komplikationsfreie Einheilung eines Drug-Eluting Stents (rechts). Schnitte wurde nach drei und 30 Tagen angefertigt (Kerckhoff-Klinik 2015).

1.8 Prädiktoren für eine In-Stent Restenose

Die Prädiktoren für eine In-Stent Restenose nach BMS oder DES sind ähnlich, aber nicht identisch. So kann man drei Prädiktoren für eine Restenose nach BMS-Implantation belegen: kleine Gefäßgröße, lange Läsionen und Diabetes mellitus (Lemos et al. 2004; Kastrati et al. 2006; Rathore et al. 2009). Diese Ergebnisse werden auch in früheren Studien bestätigt. Dabei konnte Rathore *et al.* folgende unabhängigen Prädiktoren identifizieren: Diabetes mellitus, Hämodialyse-pflichtiges Nierenversagen, Läsionslänge, Gefäßdurchmesser, Läsionstyp und der Lumenquerschnitt im postinterventionellen IVUS (Rathore et al. 2009). Ähnlich verhielt es sich bei der Analyse durchgeführt von Kastrati *et al.* Hierbei waren es der Gefäßdurchmesser, der Stenttyp und der Enddurchmesser der Stenose nach Intervention (Kastrati et al. 2006). Allerdings war Diabetes mellitus kein unabhängiger Prädiktor. Bei einer DES-Implantation sind die Prädiktoren für eine In-Stent Restenose vor allem die kleinen Gefäße, lange Läsionen, die unterschiedliche antirestenostische Potenz des – Stenttyps und der endgültige prozentuale Durchmesser der Stenose (Kastrati et al. 1997; Hoffmann und Mintz 2000; Bateurs et al. 1998).

Cassese und Mitarbeiter haben in einer Studie mit 10004 Patienten von 1998 bis 2009 die Inzidenz und Prädiktoren für eine In-Stent Restenose untersucht (Cassese et al. 2013). Es gab drei Behandlungsgruppen: Bare metal Stent-, erste Generation Drug eluting Stent- und zweite Generation Drug eluting Stent-Gruppe. Die angiographische und klinische Kontrolluntersuchung fand sechs bis acht Monate nach der Behandlung statt. Dabei wurde festgestellt, dass der Anteil an verwendeten DES negativ mit dem Anteil an Läsionen mit Restenosen korreliert. Das heißt, je höher der Anteil an DES, desto niedriger der Anteil an Restenosen. Die Rate von In-Stent Restenosen waren mit einem BMS 30,1%, erste Generation DES 14,6% und zweite Generation 12,2% (**Abbildung 8**).

Weitere Faktoren für eine Restenose sind weibliches Geschlecht, Bypass-Operation in der Vorgeschichte, klinische Zeichen eines Myokardinfarkts und Multigefäßerkrankung (Cassese et al. 2013). Des Weiteren ließen sich in der Folgebehandlung solcher Restenosen folgende Faktoren einer Restenose finden: Läsionen im Ramus Circumflexus (RCX) der linken Koronararterie, Läsionen mit komplexer Morphologie, chronische Okklusionen, Stentimplantation im linken Hauptstamm, ein langer Stent und eine höhergradige Stenose bei der Baseline Untersuchung. Obwohl momentan die zweite Generation Drug-eluting Stents vorwiegend eingesetzt wird, bleibt der Einfluss dieser Stents auf die Prädiktoren einer Restenose zum großen Teil unklar.

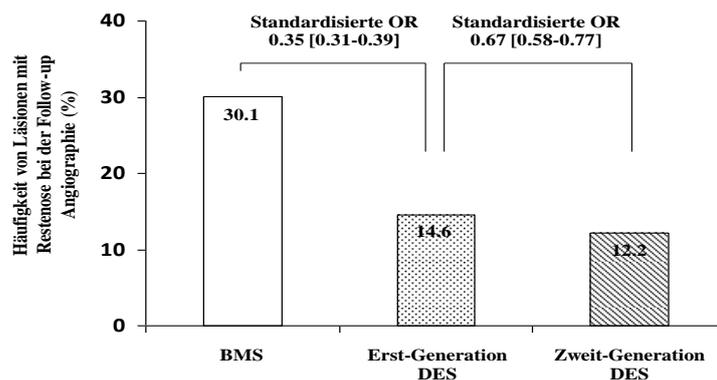


Abbildung 8: Restenosenhäufigkeit bei BMS, Erst- und Zweit-Generation DES
Häufigkeit einer Läsion bezogen auf den Index Stent Typ, OR = Odds Ratio, BMS = Bare metal Stent, DES = Drug-Eluting Stent (Cassese et al. 2013).

1.9 Therapiemöglichkeiten

1.9.1 BMS In-Stent Restenosen Studien

Angiographische und intravaskuläre Ultraschall-Studien zeigten, dass wiederholte koronare Interventionen nicht die gleichen Ergebnisse erzielen, die während einer Stent-Implantation zu Beginn erreicht werden können (Alfonso et al. 1999; Baim et al. 1993; Mintz et al. 1998). Bei der RIBS-Studie (Restenosis Intra-stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Stenting) wurde zur Therapie einer BMS Restenose die reine Ballon-Angioplastie mit der BMS-Stent-Implantation verglichen (Alfonso et al. 2003). Dabei umfassten die Behandlungsarme eine Patientenstärke von 206 (Stent-Gruppe) und 209 (Ballon-Gruppe) für die Analyse. Die Ergebnisse, bezogen auf die End-minimalen-luminalen Durchmesser (MLD) und rekurrente Restenosierungsrate, waren in der Stentgruppe unmittelbar nach der Therapie signifikant besser. Dieser Unterschied war im 1-Jahres-Follow-up nicht mehr statistisch signifikant. Interessanterweise wirkte sich ein Stenting in großen Gefäßen reduzierend auf die binäre Restenosen-Rate aus, dagegen war in kleinen Gefäßen die Rate in der Stentgruppe erhöht. Es konnte gezeigt werden, dass die Stentimplantation bei einer In-Stent Restenose die Risiken der Prozedur-bezogenen Komplikationen reduzierte, aber bei der Reduzierung der rekurrenten Stenosen versagte. Im Langzeit Follow-up (3-5 Jahre) stellte man fest, dass sich das Outcome bei Patienten mit großen Gefäßen (>3mm) in der Stentgruppe verglichen mit der Ballon-Angioplastie verbessert hat und dass die Anwesenheit von zwei Schichten Metall an der Gefäßwand mit keiner negativen Auswirkung assoziiert waren (Alfonso et al. 2008).

Die RIBS-II-Studie (Results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus eluting Stenting) hatte als Ziel die Beurteilung der Wirksamkeit eines Sirolimus eluting Stents in Patienten mit einer BMS In-Stent Restenose (Alfonso et al. 2006). Auslöser für diese Studie waren die Ergebnisse der RIBS-Studie, da daraus hervorging, dass die Reimplantation eines reinen Metallstents vorübergehend gute Ergebnisse lieferte, aber die neointimale Proliferation sich verschlechterte, was sich in negativen Langzeitergebnissen widerspiegelte (Alfonso et al. 2003; Alfonso et al. 2005). Des Weiteren wurde zum gleichen Zeitpunkt bekannt, dass bei verschiedenen Studien die Therapie mit Medikament-eluierenden Stents der Brachytherapie überlegen sind (Iofina et al. 2005; Radke et al. 2004; Saia et al. 2004). In der RIBS-II-Studie wurde die Ballon-Angioplastie mit den Sirolimus eluting Stents verglichen. Als primären Endpunkt legte man die Häufigkeit des Auftretens einer rekurrenden Stenose nach neun Monaten in der Kontrolluntersuchung

fest. In der Endpunktanalyse konnten 70 Patienten mit Sirolimus-Stent und 71 Patienten mit Ballon-Angioplastie eingeschlossen werden. Dabei fand man heraus, dass die rekurrende Stenoserate beim Sirolimus-Stent signifikant besser war im Vergleich zur Ballon-Angioplastie (11% versus 39%). Dabei erhielten die Patienten vor, direkt nach der Therapie und auch beim Follow-up eine intravaskuläre Ultraschall-Untersuchung (IVUS), um das Lumen innerhalb des Stents abzuschätzen. Prä-Interventionell gab es keinen Unterschied der Gruppen, post-interventionell zeigte sich in der Stentgruppe ein größeres Volumen im Zielgebiet verglichen mit der Ballongruppe. Beim Follow-up nach sechs bis acht Monaten war die Häufigkeit der In-Stent Restenosen bei der Stentgruppe kleiner als bei der Ballongruppe. Genauso verhielt es sich auch mit dem Volumen der neointimalen Proliferation und den klinischen Ereignissen, die signifikant reduziert waren. Es bleibt nach dieser Studie festzuhalten, dass die Implantation eines Sirolimus-Stents einer Therapie mit einem Ballon überlegen ist. Betrachtet man das Langzeit-Follow-up (3-4 Jahre), dann traten in der Ballongruppe mehr klinische Ereignisse auf und der Einsatz einer Revaskularisation in der Zielläsion war häufiger als in der Stentgruppe (Alfonso et al. 2008). Bei der Stentgruppe wurden im ersten Follow-up-Jahr frühe Erfolge erzielt, die auch im Langzeitverlauf zu sehen waren. Der Einsatz von DES ist sicher, effektiv und erzielt auch nach Langzeit-Analysen bessere Ergebnisse als die Ballongruppe (Alfonso et al. 2008). Weitere BMS-ISR-Studien sind die TAXUS-V-, SISR- und die ISAR-DESIRE-Studie. Diese werden in anderen Abschnitten behandelt. Die SISR- (Holmes, JR et al. 2006) und TAXUS-V-Studie (Stone et al. 2006) werden in Abschnitt 1.9.3 erläutert und ISAR-DESIRE zusammen mit ISAR-DESIRE 2 in den Kapiteln 4 und 5.

1.9.2 DES In-Stent Restenosen Studien

Dazu gehören vor allem die CRISTAL- und die ISAR-DESIRE 2-Studie. Bei der CRISTAL-Studie (Chevalier et al. 2012) wollte man die Effektivität von einem SES und einer Ballon-Angioplastie in der Therapie einer In-Stent Restenose nach primärer Implantation eines PES oder SES vergleichen. Eingeschlossen wurden 281 Patienten mit In-Stent Restenosen nach SES oder PES. Diese wurden auf den Behandlungsarm SES oder Ballon-Angioplastie randomisiert. Eine Nachuntersuchung wurde angiographisch nach 12 Monaten durchgeführt. Als Endpunkte legte man den Late Lumen Loss und die binäre Restenose im Stent fest. Eine Besonderheit war die Kontrollgruppe: BMS In-Stent Restenosen wurden mit einem SES therapiert. Signifikante Unterschiede wurde bei dem Net Gain nach 12 Monaten, dem mittleren luminalen Durchmesser (MLD) und dem prozentualen Durchmesser der Stenose

beobachtet, die alle für eine Überlegenheit des SES gegenüber einer Ballon-Angioplastie sprechen (Chevalier et al. 2012). Auch die Zielgefäß-Revaskularisierung war niedriger bei SES (nicht signifikant). Im Gegensatz dazu wurden keine Unterschiede bei den Endpunkten nach 12 Monaten festgestellt, ebenso zeigte sich kein Unterschied bezogen auf den Ausgangs-Stent (SES oder PES). In der Kontrollgruppe konnte man einen höheren Net Gain und MLD in der SES-Gruppe nachweisen. Auch wenn der SES in manchen Punkten überlegen war, so wurde keine optimale Behandlungsstrategie einer BMS In-Stent Restenose durch PES oder SES identifiziert. ISAR-DESIRE 2 wird ausführlich in den Abschnitten 4 und 5 behandelt.

Weitere DES-ISR-Studien sind die ISAR-DESIRE 3, PEPCAD-DES 2012 und die Studie von Habara *et al.* Alle drei Studien vergleichen einen Paclitaxel eluting Ballon (PEB) mit der herkömmlichen Ballon-Angioplastie und DES. Der PEB stellt eine alternative Therapiestrategie zu den DES dar und wird in Abschnitt 6.5 weiter besprochen.

1.9.3 Brachytherapie-Studien

Bevor die Medikament-beschichteten Stents zum Einsatz kamen, war die Brachytherapie eine wichtige Therapieform der BMS In-Stent Restenose. Indikationen zur intravaskulären Brachytherapie waren damals BMS In-Stent Restenosen, de-novo Stenosen arteriosklerotischer Koronararterien und peripherer Gefäße (pAVK). Funktionsprinzip dieser Therapie zeigt **Abbildung 9**.

Zu diesem Zeitpunkt wurde der Einsatz von DES noch kritisch beurteilt. Frühere Brachytherapiestudien, die nur in einzelnen ausgewählten Zentren, aufgrund aufwändiger Technologie, durchgeführt werden konnten, zeigten einige positive Ergebnisse (Leon et al. 2001; Popma et al. 2002; Waksman et al. 2002c; Waksman et al. 2002b; Waksman et al. 2000). Die SISR- und die TAXUS-V-ISR-Studie zeigen die Überlegenheit eines DES bei einer BMS In-Stent Restenose gegenüber der Brachytherapie.

In der SISR-Studie (Sirolimus-Eluting Stents vs. Vascular Brachytherapy for In-Stent Restenosis Within Bare-Metal Stents) wurde die Brachytherapie gegenüber DES bei BMS In-Stent Restenosen verglichen (Holmes, JR et al. 2006). Von Februar 2003 bis Juli 2004 wurden insgesamt 384 Patienten eingeschlossen. Der minimale luminale Durchmesser (MLD) und der Stenosendurchmesser (%DS) waren bei den DES direkt nach der Behandlung besser. Die Ergebnisse bei der sechs bzw. neun monatigen Kontrolluntersuchung ergaben keinen signifikanten Unterschied im Late Lumen Loss, dafür

besseren MLD, besseren prozentualer Stenosendurchmesser und weniger binäre Stenosen in der Sirolimus-Gruppe.

Nachteile der Brachytherapie sind logistische Herausforderungen, Strahlenschutz-Richtlinien, die beidseitigen Randstenosen, die später auftretende Restenose (Late Catch-up Phänomen) nach drei Jahren und die Spätthrombosen (Grise et al. 2002; Waksman et al. 2004; Baierl et al. 2005; Costa et al. 1999; Carrozza, JR 2000; Popma et al. 2002; Waksman et al. 2000). Solch ein Phänomen war in dieser Studie bei der Stent-Gruppe nicht zu beobachten. Späte Thrombosierungen entstehen durch verspätete Heilung von Dissektionen, verzögerte Endothelialisierung durch die Bestrahlung und eine anhaltende Thrombozytenaktivierung, welche eine verlängerte Therapie mit Clopidogrel erforderlich macht (Waksman et al. 2002a).

Eine weitere Studie zu diesem Thema war die TAXUS-V-ISR-Studie (Paclitaxel-Eluting Stent vs. Vascular Brachytherapy for In-Stent Restenosis within Bare-Metal-Stents) (Stone et al. 2006). Es wurden 385 Patienten eingeschlossen und nach neun Monaten kontrolluntersucht. Als Ergebnis kam bei den Baseline Patienteneigenschaften heraus, dass es einen hohen Anteil an Diabetikern gab und die Läsionslänge relativ lang war. Wie bei der SISR-Studie war auch in dieser Studie der Stent der Brachytherapie überlegen. Endpunkte wie Tod, Myokardinfarkt und Gefäßthrombosierung waren aber gleich häufig verteilt, was wohl eher in der Folge der fehlenden Poweranalyse lag. Dies alles führte dazu, dass diese Therapieform nicht mehr verbreitet verwendet wird.

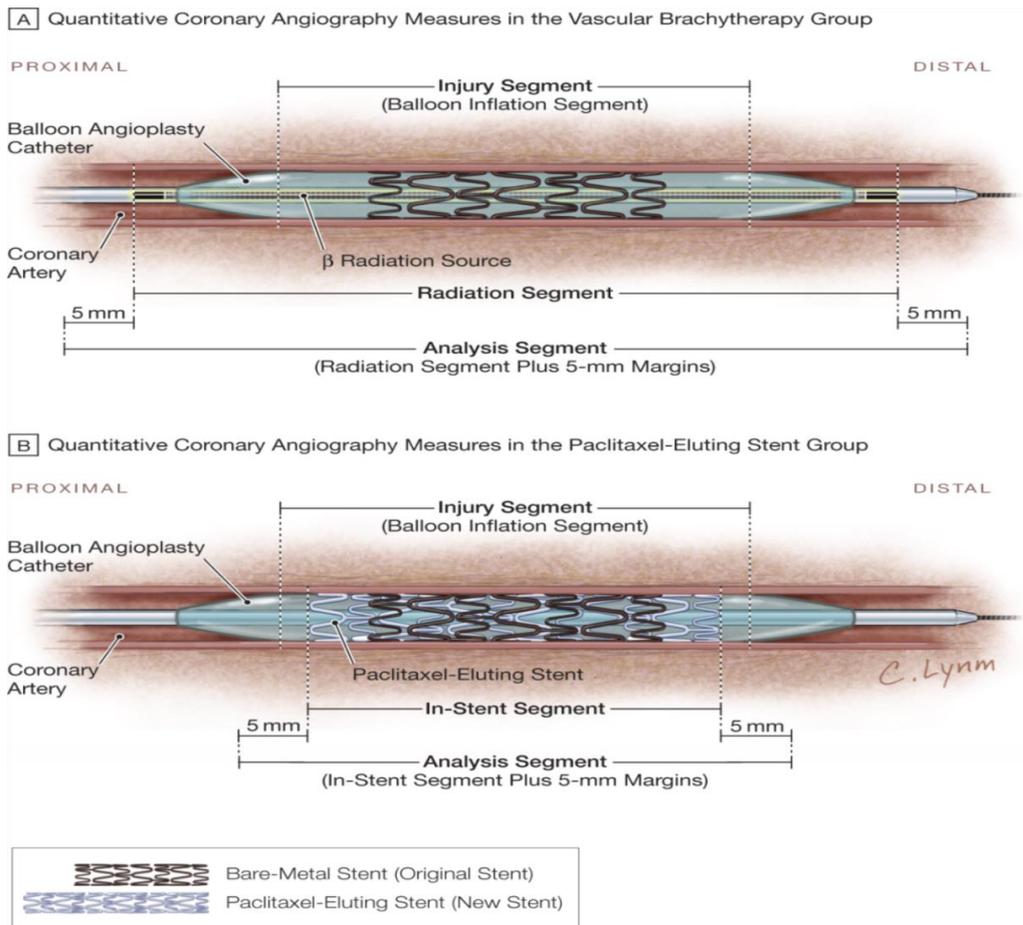


Abbildung 9: Quantitative Messungen bei einer Brachytherapie und einer PES-Implantation

Die Abbildung ist nicht maßstabsgetreu. Hier dargestellte longitudinale quantitative koronare angiographische Messungen, von Patienten, die für eine (A) vaskuläre Brachytherapie oder (B) einen Paclitaxel-eluierenden Stent randomisiert wurden. Das Verletzungssegment wird als die von proximalen zur distalen Länge einer jeden Ballon-Angioplastie oder eines Katheter-Stents definiert, die Kontakt mit der Arterienwand haben. Das Bestrahlungssegment wird als die totale axiale Länge der Beta-Strahlenquelle festgelegt. Das In-Stent Segment ist per definitionem die totale ausgemessene Länge des neu implantierten Stents. Das Analyse-Segment entspricht dem In-Stent Segment plus fünf Millimeter proximal und distal der Ränder für die Paclitaxel eluting Stent-Gruppe und genauso bei der vaskulären Brachytherapie-Gruppe, PES = Paclitaxel eluting Stent (Stone et al. 2006). Häufig verwendete Strahlenquellen sind Gammastrahler wie Iridium-192 oder Betastrahler wie Strontium-90 und Yttrium-90 (Gerbault et al. 2002) Die Restenosenmorphologie war bei der Brachytherapie randbetont, fokale und vermehrt außerhalb der Stent-Grenzen, während bei der Stent-Gruppe vor allem die fokale Stenoseform zu finden war (Stone et al. 2006). Ein resultierender Nachteil der Brachytherapie sind ein geographic miss (Missverhältnis von Verletzungszone und Strahlungszone) (Sabate et al. 2000), eine bevorzugt am Rand auftretende Stenosierung wird im Englischen „Edge Effekt“ genannt, was eine Stenosierung in dem der therapierten Läsion benachbarten Gefäßsegment infolge reduzierter Strahlendosis in diesem Bereich bezeichnet und sich durch eine verstärkt induzierte Intimaproliferation erklären lässt (Pinger 2010).

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Studien bei der Therapie einer BMS- bzw. DES-ISR und deren Ergebnisse zeigen **Tabelle 6** und **Abbildung 10**.

Tabelle 6: Studienübersicht

Studie	Ziel	Ergebnis
ISAR-DESIRE	SES vs. PES vs. BA in BMS ISR	SES gegenüber PES, beide der BA überlegen
RIBS	BMS vs. BA in BMS ISR	BMS gegenüber BA überlegen
RIBS-II	SES vs. BA in BMS ISR	SES gegenüber Brachytherapie überlegen
SISR	SES vs. Brachytherapie in BMS ISR	PES gegenüber Brachytherapie überlegen
TAXUS-V-ISR	PES vs. Brachytherapie BMS ISR	PES überlegen gegenüber Brachytherapie
CRISTAL	SES vs. BA In DES (SES oder PES) ISR	SES nur teilweise der BA überlegen, aber kein Unterschied bzgl. des Endpunktes
ISAR-DESIRE 2	SES vs. PES in DES (SES) ISR	Kein Unterschied zwischen SES und PES im primären und sekundären Endpunkt
ISAR-DESIRE3	PEB vs. PES vs. BA in DES ISR	PEB und PES sind beide der BA überlegen, PEB ist dem PES nicht unterlegen
PEPCAD-DES	PEB vs. BA in DES (SES) ISR	PEB gegenüber BA überlegen
Habara S. et al 2011	PEB vs. BA in DES (SES) ISR	PEB gegenüber BA überlegen

ISR = In-Stent Restenose, BMS = Bare-Metal Stent, PES = Paclitaxel eluting Stent, SES = Sirolimus eluting Stent, BA = Balloon Angioplasty, PEB= Paclitaxel eluting Ballon, die Abkürzungen der Studienbezeichnungen sind unter 1.9.1, 1.9.2, 1.9.3 und 6.5 jeweils in Klammern nachzulesen.

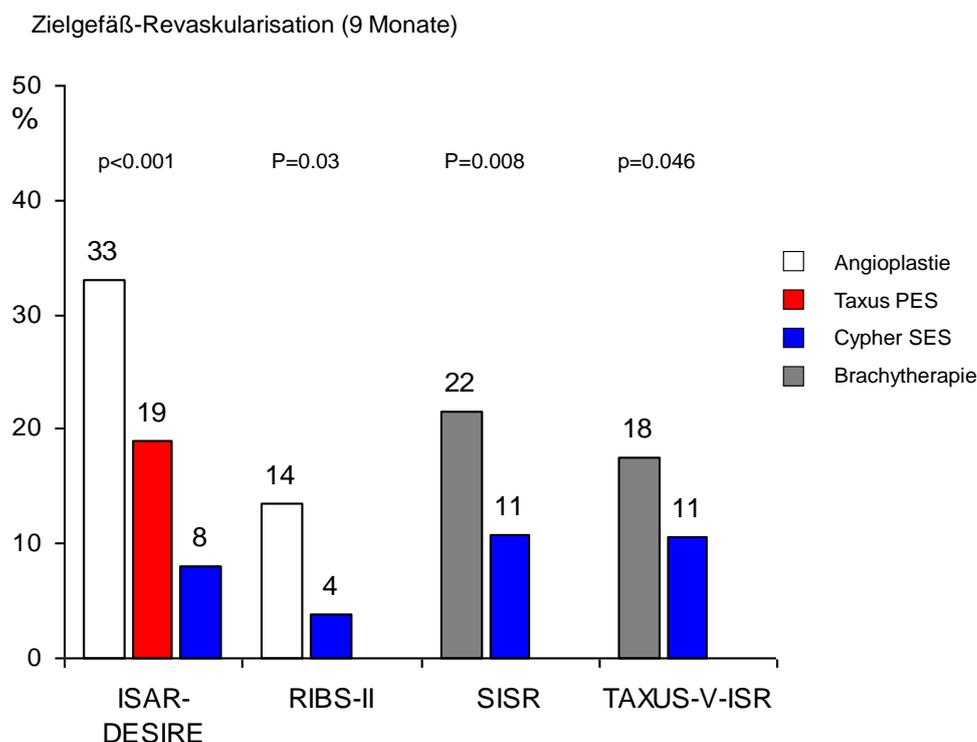


Abbildung 10: Vergleich der BMS In-Stent Restenosen Studien bezüglich der Zielgefäß-Revaskularisation

Alle gezeigten Studien hatten zum Ziel zwei oder drei Therapiemöglichkeiten bei BMS In-Stent Restenosen zu überprüfen. Bei allen vier Studien ist der Cypher SES den anderen Therapiestrategien überlegen. SES = Sirolimus eluting Stent, PES = Paclitaxel eluting Stent, BMS = Bare metal Stent. Die Abkürzungen der Studienbezeichnungen sind unter 1.9.1 jeweils in Klammern nachzulesen (Byrne Robert 2010).

1.10 Zellzyklus

Das Zellwachstum und die Zellteilung müssen strikt kontrolliert werden. Dafür wurden Kontrollpunkte eingerichtet (Restriktionspunkte). Sollte im Genom ein Teil fehlen oder fehlerhaft sein, wird der Zellzyklus an dieser Stelle angehalten. Bei einem Zellzyklusarrest wird im Normalfall versucht den Schaden zu beheben oder den Zelltod einzuleiten (Rassow et al. 2008). Wichtige Restriktionspunkte sind in der späten G1-Phase und in der S-Phase zu finden (**Abbildung 11**). Der erste Restriktionspunkt am Übergang von der G1- zur S-Phase entscheidet, ob sich die Zelle überhaupt teilt. Damit diese Maschinerie nicht von allein abläuft gibt es CDK-Inhibitorproteine, allen voran das p27kip1 und das p16Ink4, die den Komplex aus CDK und Zyklinen in der G1/S-Übergangsphase binden (**Abbildung 11**). Die Funktionsweise dieses Restriktionspunktes ist in **Abbildung 12** dargestellt.

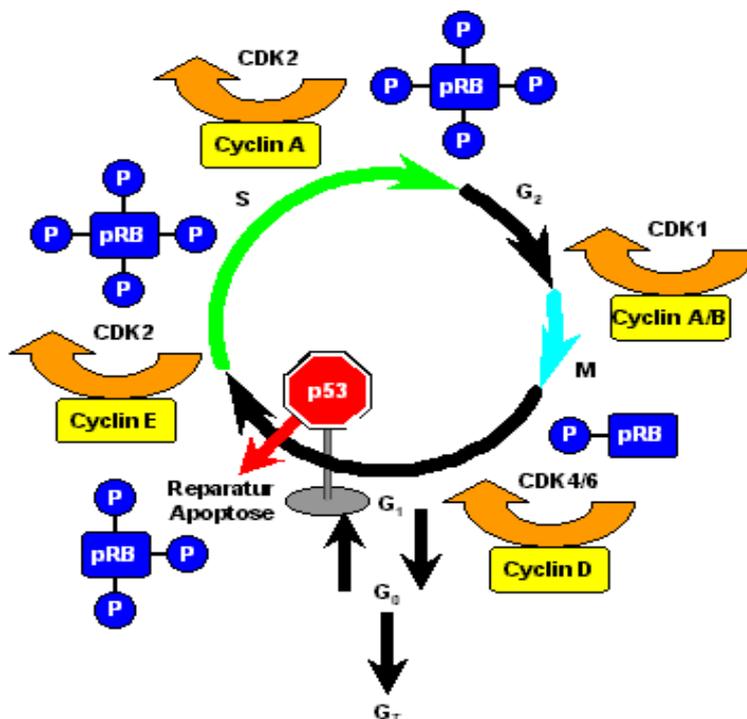


Abbildung 11: Funktion der verschiedenen CDK-Zyclin-Dimere bzw. CKIs im Zellzyklus
Darstellung eines kompletten Zellzyklus mit G₀-, G₁-, S-, G₂- und M-Phase und den zugehörigen Zyclin/CDK-Komplexen. CDK = Zyclin-abhängige Kinase, pRB = Protein des Retinoblastom-Gens kann phosphoryliert werden, dann steht ein großes P neben dem pRB; p53 = Protein mit Wächterfunktion, kann den Zellzyklus anhalten und in die Apoptose treiben, sofern DNA-Schäden nicht korrigierbar sind (Stoll Christian 2001).

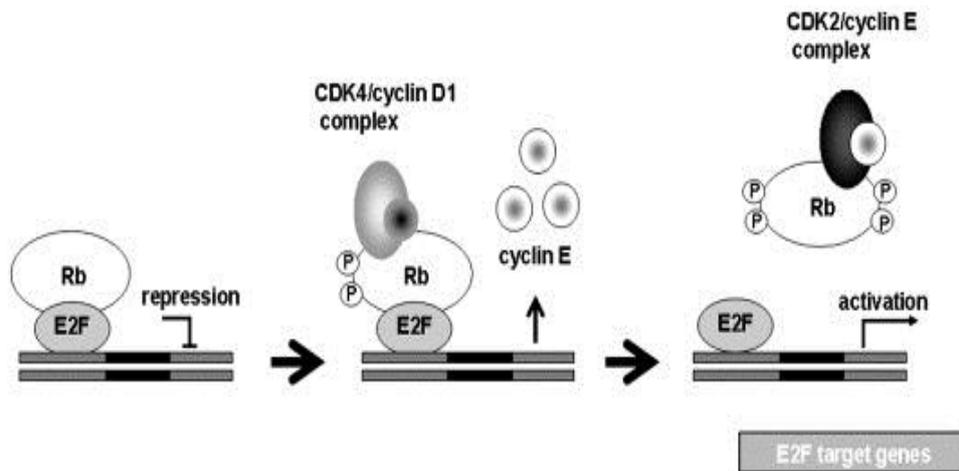


Abbildung 12: Steuerung des G1-/ S-Übergangs

Darstellung G1-/S-Restriktionspunkt (Takahashi-Yanaga und Sasaguri 2008). Durch die Stimulierung der Zelle durch Wachstumsfaktoren kommt es zur Induktion von Zyklinen, die phasenspezifisch exprimierte Proteine sind, deren hoch- und herunter-regulierende Konzentration wesentlich für die Steuerung des Zyklus ist. Sie bilden einen heterodimeren Komplex mit Zyklin-abhängigen Kinasen (CDK), der in den Zellkern wandert. Im Zellkern ist das Retinoblastoma-Protein (Rb) im nicht-phosphorylierten Zustand an den Transkriptionsfaktors E2F gebunden und rekrutiert Histon-Deacetylasen (HDAC) (nicht dargestellt), was die Transkription blockiert. Rb soll indirekt mit mTOR in Verbindung stehen (Marx et al. 1995). Der Komplex aus CDK4/6 und Zyklin D phosphoryliert Rb, die HDAC wird von der DNA abgegeben und die Strukturierung der DNA wird lockerer. Es folgt die Expressierung von Zyklin E, welches mit der CDK2 einen Komplex bildet. Dieser Komplex phosphoryliert Rb weiter und es kann nicht mehr an E2F binden. E2F stimuliert nun die Transkription wichtiger S-Phase Gene.

In der S-Phase kontrollieren Komplexe aus Zyklinen A und CDK2 die weiteren Schritte des Zellzyklus. Eine Hemmung dieses Komplexes findet durch Inhibitoren der Kip/Cip-Familie (p21 und p27) statt (**Abbildung 13**). Unter normalen Bedingungen sind die Zellen der glatten Muskulatur der Gefäßwand im Ruhezustand und haben eine geringe proliferative Aktivität (Costa 2005). Durch mechanische Verletzung oder Wachstumsfaktoren wird der Übergang von der G1 zur S-Phase getriggert (Tanner et al. 1998; Nabel 2002). Es kommt zur Herunterregulierung von Zyklin-abhängigen Kinase-Inhibitoren und Hochregulierung von den beschriebenen Zyklinen und Zyklin-abhängigen Kinasen (Morgan 1995; Sherr 1996; Ekholm und Reed 2000). Interessanterweise ist eine p27-Defizienz mit einer bemerkenswert erhöhten neointimalen Verdickung und inflammatorische Zellakkumulation nach einer mechanischen Verletzung einer Arterie assoziiert (Boehm et al. 2004). P27 kontrolliert die G1-Phase (**Abbildung 13**).

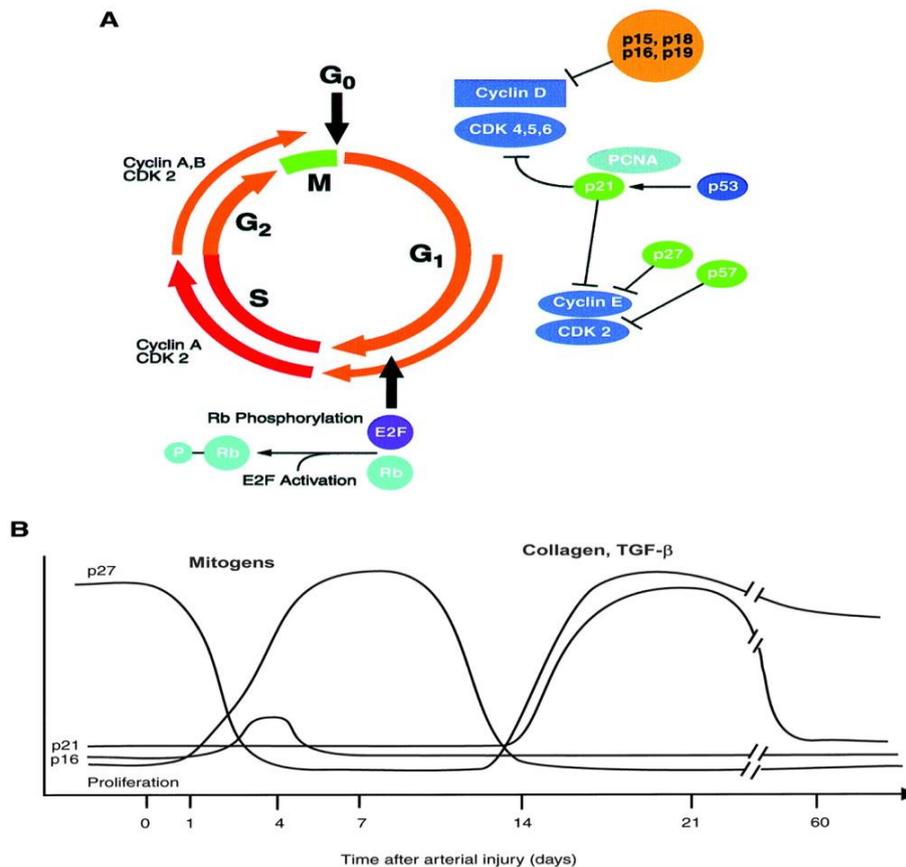


Abbildung 13: A) Schema der Regulation des Zellzyklus, B) Darstellung von mitogenen und anti-mitogenen Substanzen im Zeitverlauf nach Stimulation

A) Durchlaufen der G₁-Phase des Zellzyklus durch Synthese und Phosphorylierung von Zyklinen und CDKs. Die CKIs (p15, p16, p18 und p19) agieren als Bremsen, um die Zykline zu hemmen und einen Zyklusarrest zu bewirken. PCNA = proliferating cell nuclear antigen, Proliferationsmarker, Rb = retinoblastoma; P = phosphoryliert.

B) Schematische Darstellung der temporären Bedeutung von CKIs (p27kip1, p21cip1 und p16INK), TGF Beta (transforming growth factor) und Kollagen in der Proliferation von SVMCs während der Arterienreparatur in Schweinearterien. Nach Stimulation sezernieren die SVMCs dann Kollagen und TGF-Beta (Boehm und Nabel 2001; Costa 2005).

1.11 Apoptose

Die Apoptose kann durch innere und äußere Faktoren ausgelöst werden und wird auch als programmierter Zelltod bezeichnet (Rassow et al. 2008). Die Proteine der bcl2-Familie sind essentiell für den Ablauf der Apoptose und gliedern sich in eine pro-apoptotische (Bax, Bak, Bid und Bad) und eine anti-apoptotische (bcl2) Fraktion. Ihr Wirkort sind die Mitochondrien. Sie stabilisieren (anti-apoptotisch) und destabilisieren (pro-apoptotisch) die Mitochondrienmembran. Zusätzlich sind in einer Zelle noch Apoptoseinhibitoren vorhanden, die durch Wachstumsfaktoren besonders gebildet werden und das Überleben der Zelle in den Phasen des Wachstums und Teilens sicherstellt. mTOR/Sirolimus hat einen Einfluss auf die Konzentration von bcl2-Proteinen, wobei der genaue Wirkmechanismus noch nicht verstanden ist. In Abwesenheit von Zell-Stressoren herrscht eine Balance

zwischen pro- und anti-apoptischen Faktoren (Rassow et al. 2008). Stresssignale führen zur Aktivierung oder zur Überexpression von pro-apoptischen Proteinen.

1.12 Sirolimus und mTOR

Sirolimus ist eine antiproliferative Substanz, welche die Neointimproliferation hemmt. Es ist ein Immunsuppressivum mit Makrolidstruktur (makrozyklisches Lacton) und wurde aus dem Streptomyzeten *Streptomyces hygroscopicus* isoliert (**Abbildung 14**) (Huang und Houghton 2001). Dieser Bakterienstamm wurde erstmals im Boden der Insel Rapa Nui (Osterinsel) gefunden, deshalb trägt die Substanz auch den Namen Rapamycin. Sirolimus wird aufgrund seiner Eigenschaften in der Kardiologie und Onkologie verwendet.

Es besteht die Gefahr einer Stentthrombose, da Sirolimus auch die Neubildung der Neointima verhindert und sich so über einen längeren Zeitraum Thrombozyten an dem Stent ansetzen und diesen verschließen können. Dieser Gefahr entgegnet man heute, indem eine antikoagulierende Therapie, meist mit ASS und Clopidogrel, über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten gegeben wird.

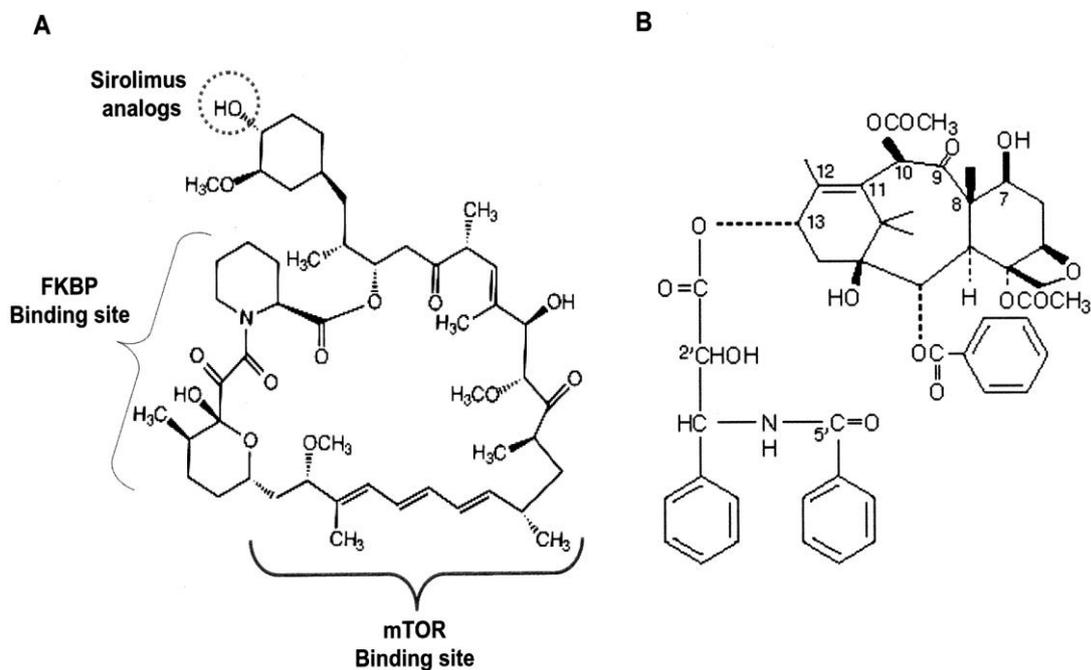


Abbildung 14: Darstellung der chemischen Struktur von A) Sirolimus und B) Paclitaxel
 A) Chemische Struktur von Sirolimus, welche die Bindungsstelle von FKBP, mTOR, und eine radikalische Gruppe zeigt, die in Rapamycin-Analoga ersetzt wird; durch die ähnliche Bauweise sind Resistenzen vermutlich vom gleichen Mechanismus (Kurmashева et al. 2006)
 B) Struktur von Paclitaxel (Rowinsky und Donehower 1995). Es ist hoch lipophil, was eine gute Retention im Zielgewebe mit einer schnellen Aufnahme dorthin gewährleistet (Bennett 2003).

Ein „Catch-up“ Phänomen wurde innerhalb 90 Tagen bei Schweinen beobachtet. Die Unterdrückung der menschlichen neointimalen Proliferation und weniger Restenosierungen sind im Menschen noch nach zwei bis drei Jahren beobachtet worden (Bennett 2003). Sirolimus wirkt folgendermaßen: es bindet an FKBP-12 (FK506-bindendes Protein) und bildet einen Komplex, der sich an mTOR-Proteine (mammalian target of Rapamycin) anlagert und diese in ihrer Funktion inhibiert (Kurmasheva et al. 2006). Nur der Komplex inhibiert mTOR, keinem der Stoffe allein ist das möglich. Alle Rapamycin-Derivate haben eine ähnliche Struktur (**Abbildung 14**). Nebenwirkungen sind u.a. Lymphozele, Diarrhö, Anämie, Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie, die allerdings nicht bei einer lokalen Applikationsform zu tragen kommen, sondern sich eher bei onkologischen Fragestellungen finden lassen (Aktories et al. 2009). Sirolimus ist weder nephro- noch neurotoxisch.

mTOR ist im Zytosol mit vielen Effektorproteinen der Zelle lokalisiert. Es wird negativ reguliert durch Aminosäuredefizienz und hohen AMP-Konzentrationen (Dennis et al. 2001). Der C-Terminus des Proteins ist homolog zu PI3-Kinasen und gehört damit zur Familie der PI3-Kinase-abhängigen Kinasen (Kurmasheva et al. 2006). Aufgaben dieser Serin/Threoninkinase sind vor allem Zellwachstum, Proliferation und eigenes Überleben. Effektorproteine sind Proteine der tRNA-Synthese, Transkription und des Proteinabbaus (Schmelzle und Hall 2000). Die wichtigsten Signalwege sind 4EBP1 und S6K1. Ein von aktivierten mTOR beeinflusstes Translations-Protein ist das Zyklin D (Kurmasheva et al. 2006).

1.13 Paclitaxel

Paclitaxel gehört zur Gruppe der Taxane, ist ein Alkaloid und zählt zu den Mitose- oder auch Spindelgiften, da der Angriffspunkt der Spindelapparat der Mitose ist (Aktories et al. 2009) (**Abbildung 14**). Es bindet an β -Tubulin und stört den Abbau von Mikrotubuli, die bei der Mitose Bestandteil der essenziellen Mitosespindel sind. Dadurch entsteht ein Zellzyklusarrest am G2/M-Übergang (Costa 2005). Studien zeigten eine Hemmung auf die SVMCs, niedrigere Neointima Proliferation und ein „Catch up“ nach 90 Tagen (Kolodgie et al. 2002; Hong et al. 2001; Heldman et al. 2001). Außer einer Allergie treten systemische Nebenwirkungen wie Kardiotoxizität, Neutropenie und periphere Neuropathie (Aktories et al. 2009) bei einer Stent-Implantation mit Paclitaxel nicht auf.

2 Problemstellung/Hintergrund

Aus der Einleitung geht hervor, dass der Entstehungsmechanismus einer In-Stent Restenose trotz Jahrzehnten klinischer Erfahrung noch nicht komplett verstanden ist und die Ursachen multifaktoriell sind.

Die Implantation/Wirkung eines Drug-eluting Stents ist sehr erfolgreich in der Prävention koronarer Restenosen und ist weitgehend in den klinischen Alltag auf der ganzen Welt integriert worden. Wenn ein Arzt mit einer In-Stent Restenose konfrontiert ist, handelt es sich meist um eine Restenose eines DES. Als Ursache ist zu nennen, dass die absolute Zahl an DES-Implantationen hoch ist. Im klinischen Alltag führt dies zu einer erhöhten absoluten Zahl an DES In-Stent Restenosen, trotz niedriger Restenosenraten eines DES. Bei den durch Drug-eluting Stents auftretenden Restenosen ist der Beitrag einer zu niedrigen Ansprechrate auf das freigesetzte Medikament bis jetzt noch nicht richtig definiert worden. Es ist wichtig zu ergründen, ob bei den Behandlungsrichtlinien für In-Stent Restenosen die relative Wirksamkeit von SES oder PES von dem zuvor implantierten DES abhängig ist, in welchen der neue Stent implantiert wird.

3 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, Anhaltspunkte für eine Resistenz gegenüber Sirolimus zu finden. Dazu wurden die Daten von ISAR-DESIRE und ISAR-DESIRE 2 analysiert, welche die optimale Behandlung für Patienten mit In-Stent Restenosen bei BMS- oder DES-Implantation untersuchten. Es wurden die Resultate in der SES-behandelten Patientengruppe verglichen, die eine Restenose durch einen BMS oder SES hatten, und der PES-behandelten Patientengruppe, deren Restenose von einem BMS oder einem SES verursacht wurde.

Im Abschnitt 1.8 wurde bereits erwähnt, dass die Erfolgsquote bzw. das Auftreten einer Restenose von vielen Faktoren abhängig ist. Angenommen man könnte in einer Studie die technischen und mechanischen Faktoren standardisieren, so würden die biologischen Faktoren als Variablen übrigbleiben. Würden sich dann zwischen zwei Gruppen ein Unterschied ergeben, wäre nach Abwägung die Theorie einer Resistenz denkbar.

Deswegen wurde für die Analyse folgende Überlegung gewählt:

- Angiographische Parameter und klinische Wirksamkeit im Follow-up bei einer BMS In-Stent Restenose versus einer SES In-Stent Restenose für den Sirolimus eluting Stent
- Angiographische Parameter und klinische Wirksamkeit im Follow-up bei einer BMS In-Stent Restenose versus einer SES In-Stent Restenose für den Paclitaxel eluting Stent
- Vergleich und Interpretation

Durch die Zusammenlegung dieser beiden randomisierten Studien ergibt sich ein relativ großes Patientenkollektiv.

4 Methodik

4.1 Studienpopulation

Es wurden die Daten von den randomisierten Studien ISAR-DESIRE und ISAR-DESIRE 2 zusammengelegt und die Ergebnisse der SES- und PES-behandelten Patienten analysiert. Von allen 650 eingeschlossenen Patienten wurden 87% der Patienten angiographisch nachuntersucht.

In die ISAR-DESIRE-Studie wurden 300 Patienten mit einer In-Stent Restenose nach Erhalten eines BMS eingeschlossen, die anschließend zufällig ausgewählt wurden, um entweder einen Sirolimus eluting Stent (Cypher, Cordis, Warren, NJ), oder einen Paclitaxel eluting Stent (Taxus, Boston Scientific, Natick, MA) oder eine reine Ballon-Angioplastie zu erhalten. Die Behandlungsgruppen und die genaue Aufschlüsselung der Gruppen werden in **Abbildung 15** dargestellt, wobei die Angioplastie-Gruppe für die aktuelle Analyse herausgenommen wurde.

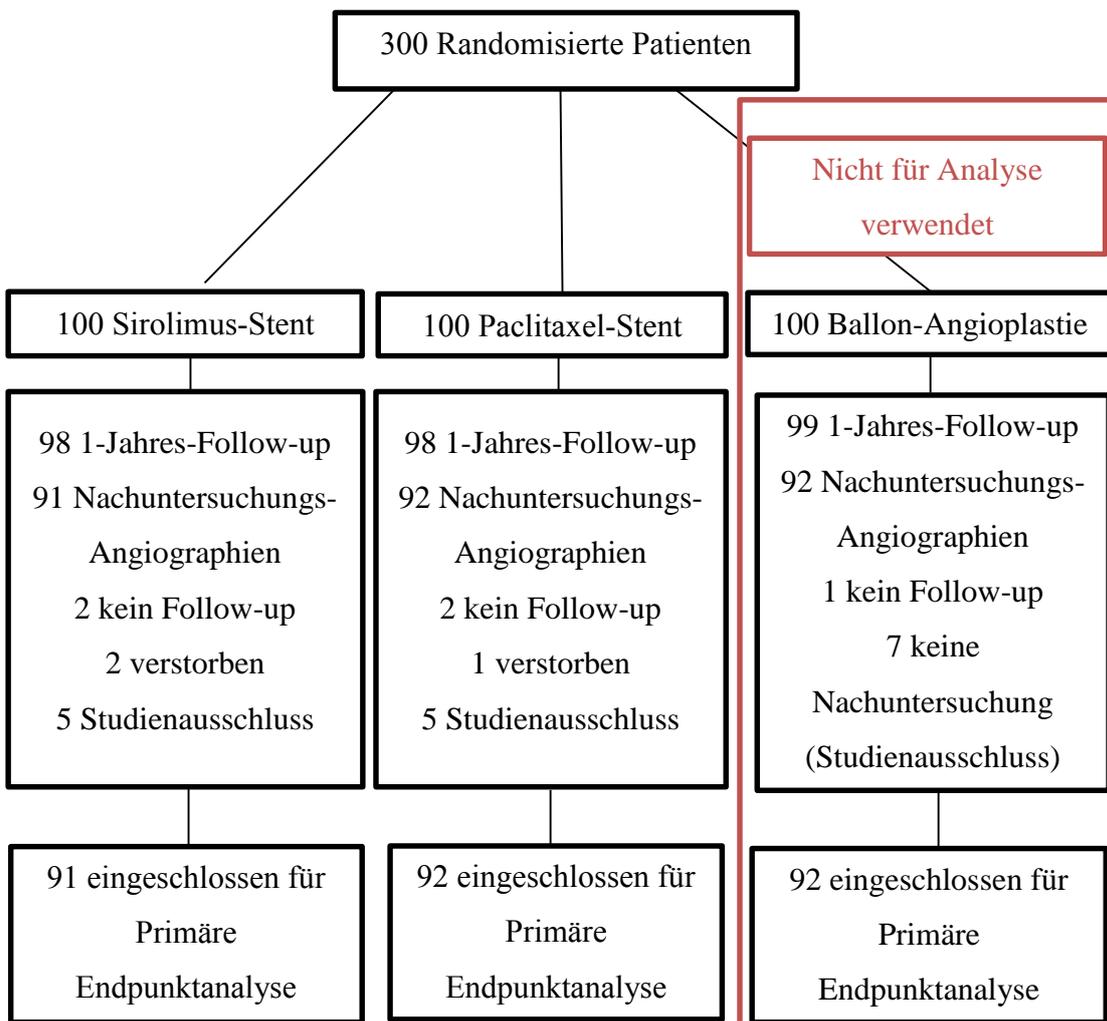


Abbildung 15: Studiendesign ISAR-DESIRE

Für die Analyse kamen nur die Patienten mit einer Stent-Intervention in Frage, insgesamt also 183 Patienten.

Bei der ISAR-DESIRE 2-Studie wurden Patienten mit einer Restenose mit Sirolimus eluting Stents zufällig auf die Behandlungsgruppen verteilt, um entweder einen SES (Cypher) oder PES (Taxus) zu erhalten. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer aufgetretenen Restenose mit Cypher SES oder Sirolimus-beschichteten ISAR-Stent (modifizierter Stent, um Restenosen zu verhindern, basierend auf dem Yukon Grundgerüst (Translumina, Hechingen, Deutschland). Gesamt wurden 499 Patienten eingeschlossen von denen 450 für die primäre Endpunktanalyse (**Abbildung 16**) randomisiert wurden. Von den 49 nicht-eingeschlossenen Patienten hatten 30 eine Läsion im linken Hauptstamm, 9 Patienten zeigten Zeichen eines akuten Myokardinfarkts und 10 verweigerten die Studienteilnahme.

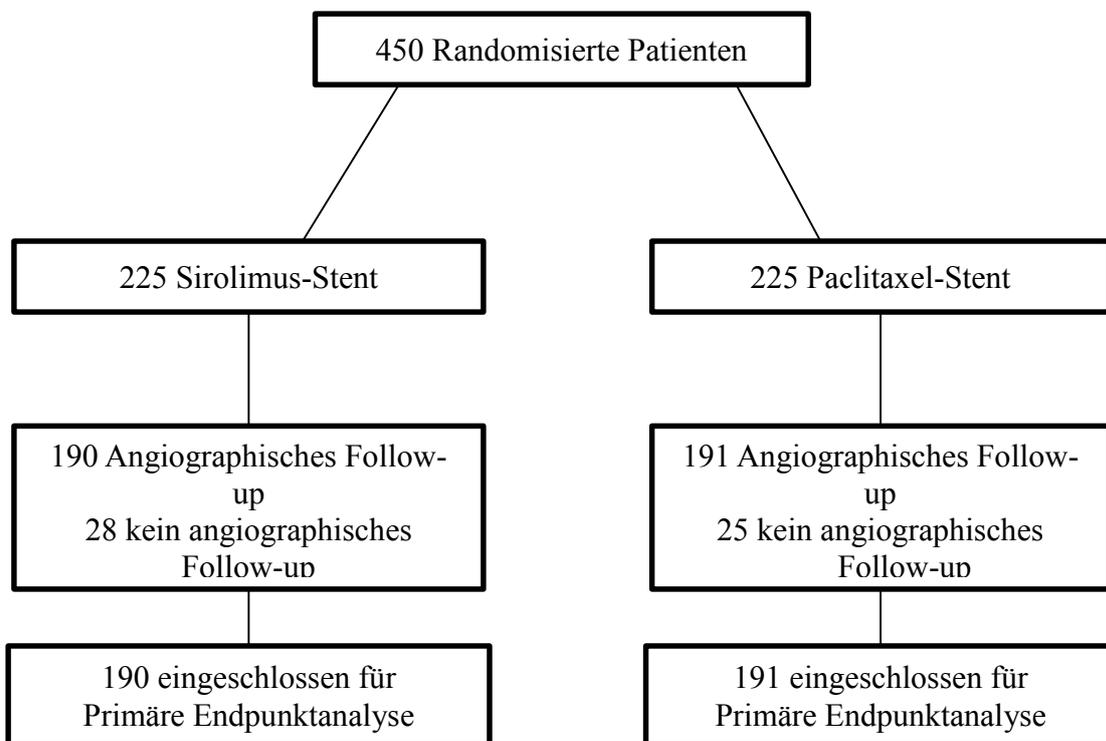


Abbildung 16: Studiendesign ISAR-DESIRE 2

450 Patienten haben eine In-Stent Restenose nach einem Sirolimus-Stent und bekommen entweder einen weiteren Sirolimus-Stent (n=225) oder einen Paclitaxel-Stent (n=225).

4.2 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien waren in beiden Studien vergleichbar und sind in **Tabelle 7** aufgelistet.

Tabelle 7: Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien ISAR-DESIRE und ISAR-DESIRE2

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Über 18 Jahre alt	Kardiogener Schock
Ischämie-Zeichen oder Beweise einer Myokard-Ischämie (Induziert oder spontan) mit angiographisch nachweisbarer Restenose größer gleich 50% in einem nativen Gefäßabschnitt	Zielläsion im Hauptstamm der linken Koronararterie oder in einem Bypassgefäß
	Bekannte Allergien auf die Studienmedikation (Sirolimus und Paclitaxel)
ISAR-DESIRE: Patient mit einer BMS In-Stent Restenose	akuter Myokardinfarkt, dem eine Zeit länger als 48 Stunden vorausgehend
ISAR-DESIRE 2: Patient mit SES In-Stent Restenose	Incompliance des Patienten zur Einnahme der Studienmedikation
Negativer Schwangerschaftstest bei Patientinnen	Schwangerschaft
	Maligne Erkrankungen oder andere Komorbiditäten mit einer Lebenserwartung unter zwölf Monaten

4.3 Studienprotokoll

Die Behandlungsprotokolle waren in beiden Studien vergleichbar. Eine Dosis von 600mg Clopidogrel wurde allen Patienten oral mindestens zwei Stunden vor der Intervention verabreicht, ungeachtet ob die Patienten bereits Clopidogrel vor der Einlieferung ins Krankenhaus eingenommen hatten oder nicht. Während der Intervention bekamen die Patienten Aspirin plus Heparin oder Bivalirudin intravenös appliziert; die Verwendung von Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren lag im Ermessen des Operateurs.

Postinterventionell wurde den Patienten unabhängig ihrer Behandlungsgruppe täglich 100mg Aspirin auf Dauer, 150mg Clopidogrel für die ersten drei Tage oder bis zum Entlassungstag, danach 75mg für mindestens sechs Monate und je nach ärztlicher Vorgabe weitere Herzmedikamente (z.B. Beta-Blocker, ACE-Inhibitoren und Statine) verschrieben. Nach Studieneinschluss verblieben die Patienten für mindestens 48 Stunden im Krankenhaus.

In den ersten 24 Stunden nach Randomisierung wurden alle acht Stunden und danach täglich Blutentnahmen zur Bestimmung der Herzenzyme (CK, CK-MB, Troponin T) durchgeführt. Bis zur Entlassung wurde täglich ein EKG aufgezeichnet. Alle Patienten wurden nach einem und zwölf Monate nach Entlassung telefonisch befragt oder zu einer ambulanten Untersuchung gesehen. Ein wiederholter Koronarangiographie Termin wurde mit alle

Patienten nach sechs bis acht Monaten vereinbart. Bei Symptomen einer Angina pectoris wäre die Untersuchung früher durchgeführt worden.

Bei Patienten der ISAR-DESIRE-Studie, die eine reine Ballon-Angioplastie erhalten sollten, war es empfohlen iatrogen erzeugte Dissektionen (über 5mm) nach der Angioplastie mit einem BMS zu versorgen, sofern diese außerhalb des Stenting-Areals lagen. Das Setzen eines Stents direkt bei der Angioplastie oder nach Vordehnung lag im Ermessen des Operateurs.

4.4 Datenmanagement, Endpunkte und Definitionen

In beiden Studien wurden die erhobenen Daten gesammelt und durch spezialisiertes Personal des Clinical Data Management Centre in eine Computerdatenbank eingegeben. Alle Komplikationen wurden gesammelt und durch ein „Event adjudication Komitee“, die blind zu den Behandlungsgruppen waren, beurteilt.

Baseline-, Postinterventions- und Nachuntersuchungs-Angiogramme wurden digital gespeichert und im offline-Modus im „Quantitative angiographic core (QCA) laboratory“ (ISARESEARCH Center, München, Germany) mit einem automatischen Kantendetektionssystem (Medis Medical Imaging System) von erfahrenen Operateuren unabhängig von der Behandlungsgruppen bewertet. Die Messungen wurden an einem Kineangiogramm durchgeführt, das nach der intrakoronaren Applikation von Nitroglyzerin aufgenommen wurde. Baseline QCA Messungen wurden unter Verwendung einer einzelnen Bildsequenz durchgeführt, die am schlechtesten für die Index Läsion aussah. Die gleiche Sequenz diente als Messgrundlage nach der Stentimplantation. Für das Nachuntersuchungs-Angiogramm wurde die schlechteste Bildsequenz verwendet, die am Untersuchungstag angefertigt wurde.

Für die Kalibrierung nahm man die „contrast-filled non-tapered catheter tip“ her. Quantitative Analysen wurden an den “In-Stent” und “In-Segment” Arealen (inklusive des gestenteten Segments, sowie fünf Millimeter an beiden Rändern proximal und distal des Stents) durchgeführt. Der Ort der Lokalisierung der Restenosen wurde gemäß den Literaturangaben (Mehran et al. 1999) in In-vessel restenosis (IVR), In-lesion restenosis (ILR) und In-stent restenosis (ISR) eingeteilt. Als IVR wird eine Restenose im gleichen Gefäß, als ILR eine Restenose im Bereich der vormaligen Läsion, das heißt im Stent und jeweils 5mm proximal

und distal und als In-stent-restenosis (ISR) eine Restenose direkt im Stent bezeichnet. In-lesion und In-segment restenosis werden oft synonym verwendet. Die Morphologie der Restenosen wurde gemäß den modifizierten Kriterien von Mehran *et al.* (Mehran et al. 1999) eingeteilt.

In der jetzigen Analyse waren die Endpunkte der “In-Stent Late Lumen Loss” (definiert als die Differenz zwischen dem minimalen luminalen Durchmesser [MLD] am Ende der Intervention und an der Nachuntersuchungsangiographie) und der prozentuale In-Segment-Durchmesser der Stenose in der Nachuntersuchung nach sechs bis acht Monaten.

Als Erfolgskriterium nach Intervention wurde ein TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction, Graduierung der Koronarien Perfusion in maximal drei Grade) flow Grad 3 und eine verbleibende Restenose von unter 30% festgelegt. Als sekundäre Endpunkte wurden das Auftreten von Tod, Myokardinfarkt oder Zielläsionsrevaskularisierung bei zwölf Monaten, Stentthrombose und die binäre Restenose festgelegt. Für wiederholte binäre angiographische Restenosen wurde eine Durchmesserstenose von größer/gleich 50% in dem “In-Segment” Areal bei der Nachuntersuchung festgelegt.

Die Durchführung einer Revaskularisierung der Zielläsion (TLR) ist jede Art der Revaskularisierung, welche die Zielläsion aufgrund von Lumenverengung mit klinischen Symptomen oder objektivierbaren Zeichen einer Ischämie im 1-Jahres-Follow-up einbeziehen.

4.5 Statistische Analyse

Die Patienten wurde in zwei Gruppe entsprechend ihrer Behandlung mit dem Medikamentbeschichteten Stent-Typ analysiert - bedeutet eine SES- und eine PES-Behandlungsgruppe. Stetige Daten werden als Mittelwert (\pm Standardabweichung) dargestellt. Kategoriale Daten als Häufigkeit (%). Klinische Ergebnisse werden als Zahlenwerte (% durch eine Überlebensanalyse) aufgeführt. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden auf Signifikanz mithilfe des Student-t-Tests bei Normalverteilung stetiger Daten oder Kruskal-Wallis-Rang-Summen-Tests, sowie dem Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen überprüft (oder mit Fisher-Exakt-Test für kleine Fallzahlen, falls der erwartete Zellenwert unter 5 lag).

Zwei separate Multivarianz-Analysen wurden benutzt (lineares Regressionsmodell – Anova), um unabhängige Prädiktoren des Late Lumen Loss und des prozentualen In-Segment Durchmessers zu bestimmen. Alle Werte der **Tabelle 8**, die einen P-Wert unter 0,1 aufweisen, wurden in die Modelle eingegeben. Zusätzlich wurden weitere Variablen in das Modell eingefügt: Das Auftreten einer Restenose unter SES, die Verwendung von SES, um eine Restenose zu behandeln, und die Wechselwirkung der SES-Nutzung mit den SES-Restenosen.

Das Überleben wurde mit Hilfe der Methode nach Kaplan-Meier beurteilt und unter Verwendung des Log-Rang-Tests verglichen. Für alle Berechnungen wurde ein P-Wert (Alpha) kleiner/gleich 0,05 als statistisch signifikant angesehen, für die Power (Beta) wurde ein Wert von 0,8 festgelegt. Für die Analysen wurde die Statistische Software S-Plus, Version 4.5 (S-Plus, insightful Corp., Seattle, WA) verwendet. Die Fallzahlschätzung bei ISAR-DESIRE 2 beruhte auf folgenden Annahmen: Ein Wert von 0,6 mm für den Late Lumen Loss nach Implantation eines PES und ein Wert von 0,4 mm nach Implantation eines SES.

5 Ergebnisse

5.1 Baseline Patienten Eigenschaften der Studien DESIRE und DESIRE 2

Es wurden insgesamt 650 Patienten betrachtet, davon sind 200 aus der ISAR-DESIRE-Studie und 450 Patienten aus der ISAR-DESIRE 2-Studie. Jeweils die Hälfte erhielt einen SES (n=100 bzw. n=225) oder einen PES (n=100 bzw. n=225). Die Patienten der reinen Ballon-Angioplastie (n=100) aus der ISAR-DESIRE-Studie waren für die Analyse irrelevant, da sie weder für das Beweisen noch für das Wiederlegen der Hypothese einer Resistenz für Sirolimus beitragen. Die Merkmale der Baseline der jeweiligen Behandlungsgruppen beider Studien wurden zusammengefügt. Der Vergleich der Baseline-Patienten, die Merkmale der Läsion und des Procedere zwischen den Patienten der ISAR-DESIRE und DESIRE 2 Studien sind in **Tabelle 8** zusammengetragen. Daraus geht hervor, dass der Anteil an Frauen (21,5% vs. 23,3%) und der aktiven Raucher (11% vs. 12%) ähnlich waren. Signifikante Unterschiede waren beim Alter ($64,2 \pm 10,6$ vs. $66,7 \pm 10,6$, $p=0,005$), beim Bluthochdruck (54% vs. 72,4%, $p < 0,001$), Hyperlipidämie (56% vs. 75,8%, $p < 0,001$) und bei der Multigefäßerkrankung (80% vs. 87,1%, $p=0,02$) zu verzeichnen.

Zudem zeigten sich Unterschiede in der Stenosen-Morphologie nach Mehran *et al.* Am häufigsten kamen fokale Stenosen (53,5% vs. 64%) vor, gefolgt von diffusen (41,5% vs. 32,2%). Proliferative Stenosen waren nur bei DESIRE (1,5%) zu finden und okklusive Stenosen waren gering bei beiden Studien vertreten (3,5% vs. 3,8%). Der p-Wert war 0,001. Nicht signifikante Unterschiede finden sich für frühere Herzinfarkte (50% vs. 44,9%, $p=0,22$), beim Anteil an Diabetes mellitus (29% vs. 36%, $p=0,08$) und Zustand nach Bypass-Operation (14% vs. 18%, $p=0,20$). Angiographisch erhobene Daten zeigen signifikante Unterschiede in den Läsionslängen ($14,3 \pm 8,5$ mm vs. $12,6 \pm 7,9$ mm, $p=0,005$) und in der Gefäßgröße ($2,63 \pm 0,47$ mm vs. $2,79 \pm 0,47$ mm, $p < 0,001$). Dagegen war kein signifikanter Unterschied in den minimalen Lumen Durchmesser vor der Stentimplantation und direkt danach zu finden. Die Ballondurchmesser waren nur marginal unterschiedlich.

Zusammenfassend für die **Tabelle 8** zeigte sich, dass Patienten in ISAR-DESIRE statistisch signifikant kleinere Gefäße, längere Läsionslängen und öfter eine Restenose durch diffuse Neointima-Proliferation als Patienten in ISAR-DESIRE 2 hatten. Im Gegensatz dazu waren

Patienten der ISAR-DESIRE 2-Studie signifikant älter, hatten häufiger Bluthochdruck, Hyperlipidämie und eine Multigefäßerkrankung.

Tabelle 8: Baseline Patienten Eigenschaften von ISAR-DESIRE und ISAR-DESIRE 2

	ISAR-DESIRE	ISAR-DESIRE 2	p-Wert
Patienten	200*	450	-
Alter	64.2±10.6	66.7±10.6	0.005
Weibliches Geschlecht	43 (21.5)	105 (23.3)	0.60
Diabetes mellitus	58 (29.0)	162 (36.0)	0.08
Hypertonie	107 (54.0)	326 (72.4)	<0.001
Hyperlipidämie	111 (56.0)	341 (75.8)	<0.001
Aktiver Raucher	22 (11.0)	54 (12.0)	0.71
Früherer Myokard Infarkt	100 (50.0)	202 (44.9)	0.22
Frühere Bypass-Operation	28 (14.0)	81 (18.0)	0.20
Multigefäßerkrankung	160 (80.0)	392 (87.1)	0.020
Restenosen Morphologie			0.001
Typ I (fokal)	107 (53.5)	288 (64.0)	
Typ II (diffus)	82 (41.5)	145 (32.2)	
Typ III (proliferativ)	3 (1.5)	0 (0.0)	
Typ IV (okklusiv)	7 (3.5)	17 (3.8)	
Läsionslänge, (mm)	14.3±8.5	12.6±7.9	0.005
Gefäßgröße, (mm)	2.63±0.47	2.79±0.47	<0.001
Minimaler Lumen Durchmesser, vor Behandlung, (mm)	0.99±0.43	1.00±0.52	0.79
Ballon Durchmesser, (mm)	3.08±0.40	3.10±0.49	0.76
Minimaler Lumen Durchmesser, post-Behandlung, In-Stent (mm)	2.56±0.45	2.56±0.42	0.84

Die erhobenen Daten werden als Level-Analyse, als Mittelwert±Standardabweichung oder als Häufigkeit (Prozent) dargestellt; *ohne Patienten, die bei ISAR-DESIRE für die Ballon-Angioplastie eingeschlossen wurden. Die signifikanten Ergebnisse sind graphisch hervorgehoben. Signifikante sind mit drei Dezimalen, nicht signifikant mit zwei Dezimalen angegeben.

5.2 Kontrolluntersuchung sechs bis acht Monate nach Therapie

Das angiographische Follow-up konnte bei 87% der Patienten durchgeführt werden. Die Ergebnisse in der SES-Behandlungs-Gruppe (n=281) und der PES-Gruppe (n=283) sind in **Tabelle 9** veranschaulicht.

Tabelle 9: Angiographische Ergebnisse nach sechs bis acht Monaten: SES- und PES-Behandlungsgruppe

SES-behandelte Patienten	SES für SES-Restenose	SES für BMS-Restenose	p-Wert
Patienten	190	91	
Minimaler luminaler Durchmesser, In-Segment in mm	1,95±0,73	2,07±0,69	0,16
Stenose, In-Segment in %	34,0±20,9	27,6±19,4	0,015
Late Loss, In-Stent in mm	0,41±0,66	0,21±0,59	0,007
Rekurrente binäre Restenose	37 (19,5)	13 (14,3)	0,29
PES-behandelte Patienten	PES für SES-Restenose	PES für BMS-Restenose	p-Wert
Patienten	191	92	
Minimaler luminaler Durchmesser, In-Segment in mm	1,96±0,67	1,94±0,72	0,78
Stenose, In-Segment in %	32,7±18,6	33,5±22,2	0,75
Late Loss, In-Stent in mm	0,39±0,59	0,48±0,71	0,47
Rekurrente binäre Restenose	38 (19,9)	20 (21,7)	0,72

Die erhobenen Daten werden als Level-Analyse, als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Häufigkeit (Prozent) dargestellt, PES = Paclitaxel eluting Stent; SES = Sirolimus eluting Stent, Die signifikanten Ergebnisse sind graphisch hervorgehoben. Signifikante sind mit drei Dezimalen, nicht signifikant mit zwei Dezimalen angegeben.

In der mit SES-behandelten Gruppe waren sowohl der Late Loss (LL) und der prozentuale Durchmesser der Stenose (%DS) niedriger in der Behandlung einer BMS In-Stent Restenose im Vergleich zur Behandlung einer SES In-Stent Restenose (beim LL:0,21±0,59mm versus 0,41±0,66mm, p=0,007, beziehungsweise beim prozentualen Durchmesser der Stenose 27,6±19,4% versus 34,0±20,9%, p=0,015; **Abbildung 17**).

Im Gegensatz dazu findet man in der PES-Behandlungsgruppe für den LL und %DS ähnliche Ergebnisse in der Behandlung einer BMS-In-Stent-Restenose und auch bei den SES-In-Stent Restenosen. Die Unterschiede im LL (0,48±0,59 mm versus 0,39±0,71mm, p=0,47; **Abbildung 18**) und im %DS (33,5±22,2% versus 32,7±18,6%, p=0,75) sind nicht signifikant.

Late Lumen Loss in SES-behandelten Patienten

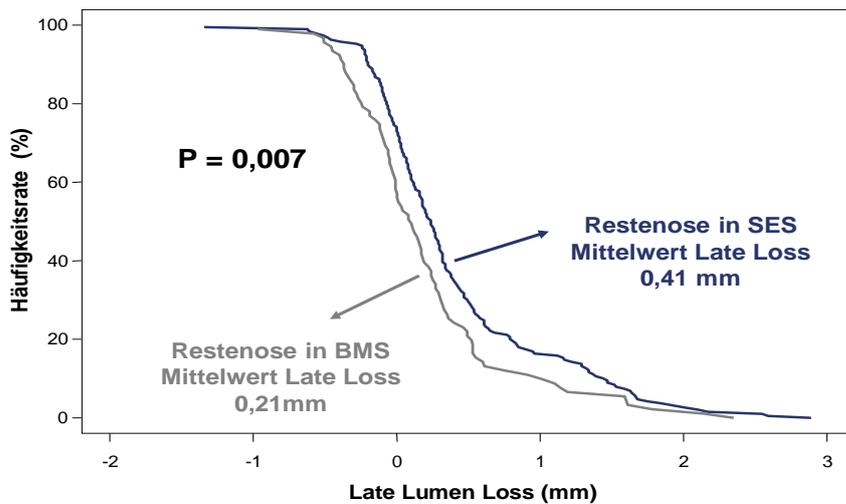


Abbildung 17: Vergleich des Late Lumen Loss in BMS und SES In-Stent Restenosen in der SES-Behandlungsgruppe SES-behandelte Patienten, kumulative Häufigkeitsverteilungskurve für einen In-Stent Late Lumen Loss bezogen auf den Index Stent Typ, SES = Sirolimus eluting Stent, BMS = Bare metal Stent

Late Lumen Loss in PES-behandelten Patienten

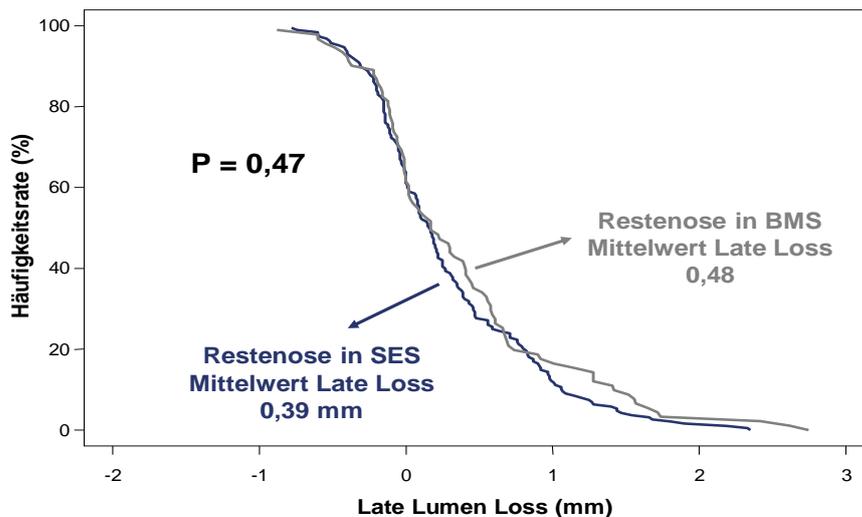


Abbildung 18: Vergleich des Late Lumen Loss in BMS und SES In-Stent Restenosen in der PES-Behandlungsgruppe PES-behandelte Patienten, Kumulative Häufigkeitsverteilungskurve für einen In-Stent Late Lumen Loss bezogen auf den Index Stent Typ, PES= Paclitaxel eluting Stent, BMS = Bare metal Stent, SES = Sirolimus eluting Stent

5.3 Klinische Ergebnisse nach 1-Jahres-Follow-up

Ganz ähnlich sieht es aus, wenn man die klinische Gesamtwirkung betrachtet. Denn die klinischen Ergebnisse waren in der SES-Behandlungsgruppe bei einer BMS-Restenose besser im Vergleich zur SES-Restenose. Die Hypothese einer Sirolimus-Resistenz unterstützen die klinischen Ergebnisse der PES-Behandlungsgruppe, welche in beiden

Studien annähernd gleich waren. Eine detaillierte Zusammenstellung der klinischen Nachuntersuchung und der Endpunkte der SES- und PES-Behandlungsgruppen ist in **Tabelle 10** dargestellt.

Tabelle 10: Klinische Ergebnisse nach einem Jahr: SES-behandelte und PES-behandelte Patienten

SES-behandelte Patienten	SES für SES-Restenose	SES für BMS-Restenose	p-Wert
Patienten	225	100	
Tod	7 (3,1)	2 (2,0)	0,53
Myokard Infarkt	6 (2,7)	1 (1,0)	0,33
Tod oder Myokard Infarkt	13 (5,7)	3 (3,0)	0,26
Definitive Stent Thrombose	1 (0,4)	2 (2,1)	0,18
Zielläsionsrevaskularisierung	35 (15,6)	8 (8,0)	0,056
Tod, Myokard Infarkt oder Zielläsionsrevaskularisierung	44 (19,6)	11 (11,0)	0,049
PES-behandelte Patienten	PES für SES-Restenose	PES für BMS-Restenose	p-Wert
Patienten	225	100	
Tod	9 (4,0)	1 (1,0)	0,12
Myokard Infarkt	4 (1,8)	2 (2,0)	0,90
Tod oder Myokard Infarkt	12 (5,3)	3 (3,0)	0,31
Definitive Stent Thrombose	1 (0,4)	1 (1,0)	0,55
Zielläsionsrevaskularisierung	29 (12,9)	19 (19,0)	0,17
Tod, Myokard Infarkt oder Zielläsionsrevaskularisierung	41 (18,2)	22 (22,0)	0,45

Daten werden als Zahlen dargestellt (Prozent sind Kaplan-Meier Berechnungen), P-Wert errechnet mit dem log-Rang-Test, PES= Paclitaxel eluting Stent, SES= Sirolimus eluting Stent, BMS = Bare metal Stent, die signifikanten Ergebnisse sind graphisch hervorgehoben. Signifikante sind mit drei Dezimalen, nicht signifikante mit zwei Dezimalen angegeben.

5.4 Prädiktoren für die primären Endpunkte

Bei der Multivarianz-Analyse (**Tabelle 11**) zeigte sich, dass Bluthochdruck, lange Läsionen und der Einsatz eines SES bei einer SES-Restenose prädiktiv für den Late Lumen Loss waren, während eine lange Läsion, kleine Gefäße und wiederum der Einsatz von SES bei SES-Restenosen prädiktiv für den prozentualen Durchmesser waren. Alle signifikanten Ergebnisse korrelieren positiv mit den primären Endpunkten.

Bezogen auf die klinische Gesamtwirksamkeit war bei der SES-Behandlungsgruppe die Summe der Komplikationen Tod, Myokardinfarkt und Zielgefäß-Revaskularisation bei BMS-Restenosen niedriger als bei den SES-Restenosen (11[1,0%] versus 44[19,6%], $p=0,049$; **Abbildung 19**). Andererseits war dieser Endpunkt bei der PES-Behandlungsgruppe in beiden Gruppen (BMS- und SES-Restenosen) ähnlich häufig vertreten. (22[22,0%] versus 41[18,2%], $p=0,45$; **Abbildung 20**)

Tabelle 11: Unabhängige Prädiktoren der primären Endpunkte

Variabel	In-Stent Late Loss	In-Segment Durchmesser der Stenose
Alter	0,73	0,40
Diabetes	0,51	0,68
Hypertonus	0,047	0,42
Hyperlipidämie	0,60	0,82
Multigeß-Erkrankung	0,80	0,78
Restenosen Morphologie	0,55	0,29
Läsionslänge	0,027	0,017
Gefäßgröße	0,78	0,0004
Restenose mit SES	0,51	0,16
SES-Verwendung innerhalb einer Restenose	0,24	0,61
SES-Verwendung innerhalb einer SES-Restenose	0,003	0,024

p-Wert wurde von einem linearen Regressionsmodell herangezogen (ANOVA), SES = Sirolimus eluting Stent. Die signifikanten Ergebnisse sind graphisch hervorgehoben. Signifikante sind mit drei Dezimalen, nicht signifikant mit zwei Dezimalen angegeben. Es besteht eine positive Korrelation.

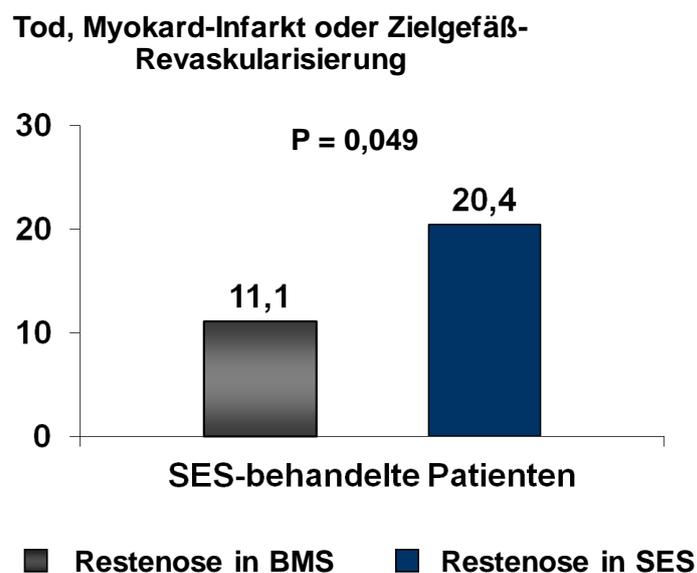


Abbildung 19: Vergleich der sekundären Endpunkte in der SES-Behandlungsgruppe
SES-behandelte Patienten, Tod, Myokard-Infarkt oder eine Zielgefäß-Revaskularisierung 12 Monate nach Intervention bezogen auf den Index Stent Typ, SES = Sirolimus eluting Stent, BMS = Bare metal Stent.

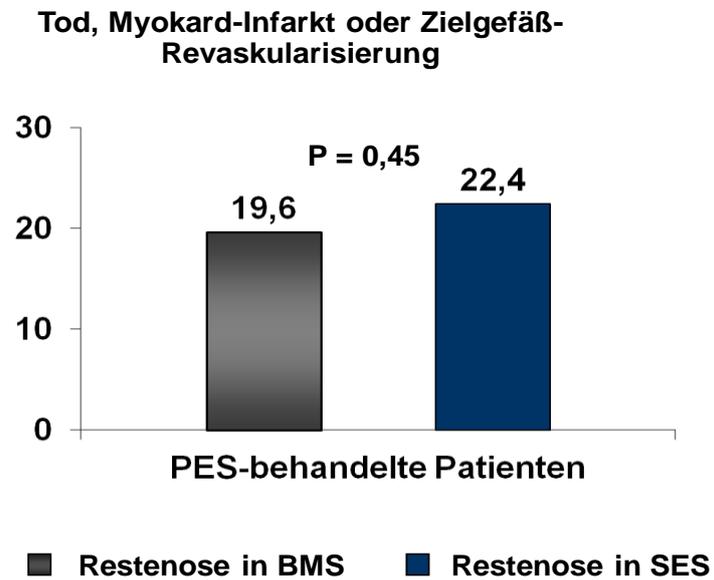


Abbildung 20: Vergleich der sekundären Endpunkte in der PES-Behandlungsgruppe
PES-behandelte Patienten, Tod, Myokard-Infarkt oder eine Zielgefäß-Revaskularisierung 12 Monate nach Intervention bezogen auf den Index Stent Typ, PES = Paclitaxel eluting Stent, SES = Sirolimus eluting Stent, BMS = Bare metal Stent.

6 Diskussion

Aus den Ergebnissen wird ersichtlich, dass die Ansprechrate eines SES-Stents zur Behandlung einer SES-Restenose niedriger ist als in der Vergleichsgruppe mit BMS-Restenosen. Für die Behandlung mit PES-Stents konnte dies nicht gezeigt werden.

Das lässt eine Resistenz für SES vermuten.

6.1 Kommentar und Grenzen der Studie

Die Ergebnisse der aktuellen Analyse demonstrieren, dass die Wirksamkeit von Sirolimus eluting, aber nicht von Paclitaxel eluting Stents, statistisch signifikant reduziert ist, um eine SES In-Stent Restenose im Vergleich zu einer BMS In-Stent Restenose zu behandeln. Im Einzelnen wurden geringere absolute Werte einer neointimalen Suppression (beurteilt als angiographischer Late Lumen Loss oder prozentualer Durchmesser der Stenose) nach einer SES-Implantation in Patienten, die eine SES In-Stent Restenose präsentierten, im Vergleich zur BMS In-Stent Restenose beobachtet. Dieser Unterschied wurde in der PES-Implantation nicht beobachtet.

Bei der Multivarianzanalyse war eine SES-Implantation in Patienten, die SES Restenosen zeigten, unabhängig mit einem In-Stent Late Loss und einem prozentualen Durchmesser der Stenose des In-Segments assoziiert. Diese Befunde leisten einen Beitrag zu der ätiologischen Relevanz eines verminderten medikamentösen Ansprechens bei In-Stent Restenosen nach SES-Implantation. In dieser Studie fehlt die wirksame Power, um definitiv einen klinischen Einfluss auf die niedriger beobachtete anti-restenotische Wirksamkeit einer SES-Implantation in Patienten zu beweisen, die eine SES-Restenose präsentieren. Nichtsdestotrotz unterstützt die Korrelation der angiographischen Durchführung mit reduzierter klinischer Gesamtwirksamkeit die klinische Relevanz dieser Beobachtungen.

Obwohl diese Befunde als neuartig betrachtet werden dürfen, ist einige Vorsicht in der Interpretation dieser Ergebnisse geboten. Dabei sollten im Einzelnen drei Punkte detailliert betrachtet werden. Als Erstes ist die Analyse aus zwei individuellen Datensätzen zweier randomisierter Studien zusammengesetzt, welche verschiedene Patientenpopulationen an verschiedenen Zeitpunkten eingeschlossen haben (nämlich solche mit einer Bare Metall Stent Restenose in ISAR-DESIRE und solche mit einer Medikament-beschichteten Stent Restenose in ISAR-DESIRE 2).

Tatsächlich zeigen sich Unterschiede in der gesamten Studienpopulation (**Tabelle 8**). Patienten mit DES In-Stent Restenosen, eingeschlossen in ISAR-DESIRE 2, waren älter und hatten häufiger Hypertonie, Hyperlipidämie und Multigefäßerkrankung. Als Folge der Einführung Drug-eluting Stents ist mittlerweile ein Anstieg der Katheter-Interventionen in zunehmend komplexeren Patientengruppen zu verzeichnen, was den Anstieg dieser drei zuletzt genannten Erkrankungen erklären würde. Im Gegensatz dazu hatten die Patienten mit einer BMS In-Stent Restenose, eingeschlossen in die ISAR-DESIRE Studie, längere Läsionslängen, kleinere Gefäße und eine diffusere Strukturierung der Restenosen, was ein bekanntes Phänomen bei BMS In-Stent Restenosen darstellt. Auf der anderen Seite wird die interne Validität der aktuellen Analyse durch die allgemeinen Einschlusskriterien, die Rekrutierungszentren in den individuellen Studien, den gleichen Beitrag von beiden Studien zu den SES-behandelten und PES-behandelten Gruppen und das Fehlen von Baseline Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen in den jeweiligen randomisierten Studien unterstützt.

Zweitens ist es weitestgehend anerkannt, dass eine durch einen Drug-eluting Stent verursachte Restenose eine multifaktorielle, klinisch-pathologische Entität darstellt. Die beobachtete Abnahme der Wirksamkeit muss als solches betrachtet werden. Als der Cypher SES für eine SES-Restenose implantiert wurde, wäre es denkbar, dass sich eine Restenose aus anderen Material-spezifischen Faktoren, inklusive Polymer-Hypersensitivität und Verlust an struktureller Integrität (Stent-Fraktur), ergeben könnte. In dieser Hinsicht wurde die Wirksamkeit der zwei Studien (ISAR-DESIRE und ISAR-DESIRE 2) bei der Therapie von In-Stent Restenosen verglichen, um einen potentiellen Beitrag einer Medikamentenbedingten niedrigen Ansprechrate auf die neointimalen Proliferation und der klinischen Wirksamkeit zu isolieren. Außerdem sprechen die neuesten Daten für die aktuellen Ergebnisse und suggerieren, dass ein Medikamentenfehler auf Patientenseite die Hauptdeterminante einer DES Restenose erklären kann. Tatsächlich berichten Alfonso *et al.*, dass eine „Hetero-DES“ Strategie, nämlich die Umstellung zu einem unterschiedlichen DES, um eine DES Restenose zu behandeln, einer „Homo-DES“ Strategie für die angiographische und klinische Wirksamkeit überlegen ist. Im Vergleich zum DES der ersten Generation war die größte Wirksamkeit mit einem DES der zweiten Generation erzielt worden. Auf Wirkebene ist die Resistenz oder niedrigere Ansprechrate von Sirolimus und seinen Analoga in der onkologischen Literatur gut beschrieben.

Die Prävalenz von solchen Mutationen bei KHK Patienten und deren Einfluss auf die DES Restenose bleibt unklar. Möglicherweise könnte eine genetische Testung jedoch genutzt werden, um Patienten zu identifizieren, die eine Resistenz für eine Stent-Klasse aufweisen. Diese Daten könnten in Zukunft eine Entscheidungsgrundlage für eine, den einzelnen Patienten angepasste, Stent-Auswahl bereitstellen.

6.2 Überlegungen zu einer Resistenztestung

Sollte die Resistenz gegenüber Sirolimus definitiv nachgewiesen werden, wäre es zukünftig sinnvoll ein Testverfahren zur Überprüfung einer Resistenz des Patienten zu entwickeln. Es kann sich einerseits um Mutationen angeborener Gene handeln, andererseits können es auch erworbene Mutationen oder Resistenzen sein. Interessant wäre auch die Häufigkeit der jeweiligen Mutation an den SVMCs: Treten verschiedene Varianten auf oder überwiegt eine Mutation? Gibt es weitere Ko-Faktoren, welche eine Mutation begünstigen oder verhindern? Als Testverfahren käme möglicherweise ein Westernblot-Verfahren in Betracht, dass die Konzentration mehrerer Effektorproteine im mTOR-Signalweg ausfindig machen könnte.

Eine andere Idee wäre ein Sirolimus-Suppressionstest, welcher das Wachstumsverhalten von SVMCs unterschiedlich stark inhibiert. Dies würde vermutlich zu lange dauern, da der Test in vitro an SVMC durchgeführt werden muss. Andererseits erscheint die Vorstellung einer in vivo-Testung gefährlich und schlecht beurteilbar. Hierbei wäre auch wichtig zu wissen, ob dieser Test mit anderen Zellen funktioniert, die leichter aus dem menschlichen Körper zu gewinnen und kultivieren sind. Für eine signifikante Aussage dieses Suppressionstests sollten weitere Testsätze parallel laufen, etwa ein Paclitaxel-Test und eine unbehandelte Kontroll-Kultur.

Schließlich kann auch eine Genom-Analyse wichtiger Gene des mTOR-Signalwegs angeborene Mutationen mithilfe einer Datenbank ausfindig machen. Erworbene Mutationen lassen sich damit nicht prüfen.

6.3 Detaillierter Wirkmechanismus

In Abwesenheit von Sirolimus führt eine Gefäßverletzung bei einer reinen Ballon-Angioplastie zur Ausschüttung von Wachstumsfaktoren und Entzündungsmediatoren (Bennett 2003). Die Wachstumsfaktoren aktivieren die Kinase-Aktivität von mTOR, indem sie eine Reihe von anderen Kinasen im Vorfeld aktivieren, vor allem PI3-Kinase und Akt/PKB (Bennett 2003) (**Abbildung 21**). Der wichtigste negative Regulator von Akt und PI3K ist PTEN, was „phosphatase and tensin homologe deleted on chromosome ten“ bedeutet. mTOR selbst aktiviert sogenannte Downstream-Effektorproteine. Am besten untersucht sind die Effektorproteine S6K1-Kinase und 4EBP1.

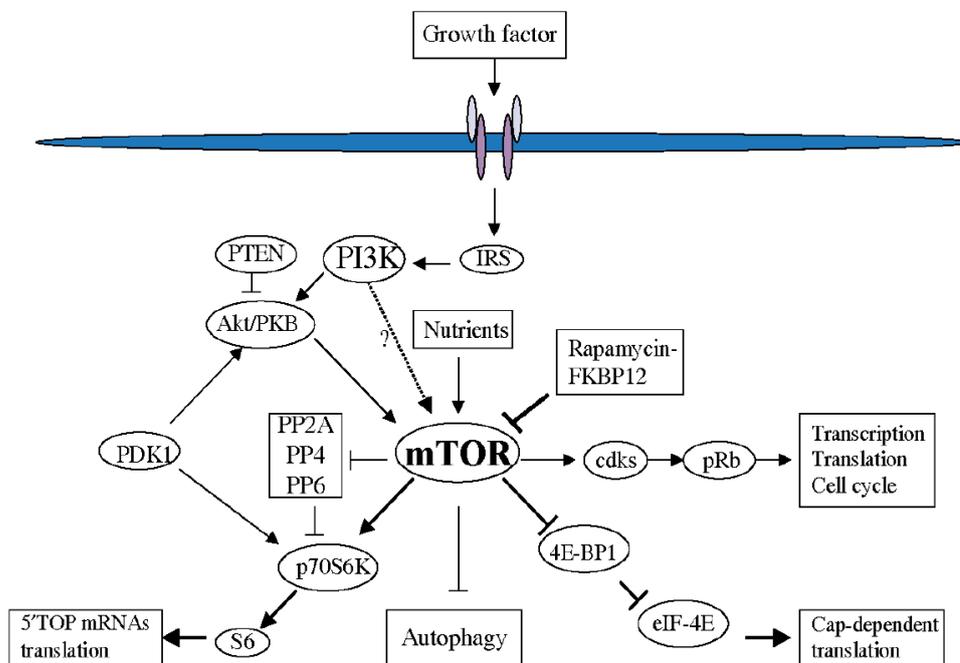


Abbildung 21 Detaillierter Signaltransduktionsweg von mTOR

Schema des mTOR-Signalwegs: Pfeile symbolisieren eine Aktivierung, wohingegen Balken eine Blockade darstellen. IRS = Insulin Rezeptor Substrat, PI3K = Phosphatidylinositol-3Kinase, PIP2 = Phosphatidylinositol-(4,5)-bisphosphat, PIP3 = Phosphatidylinositol-(3,4,5)-triphosphat, PTEN = Phosphatase and tensin homologe deleted on chromosome ten; PDK I = Phosphoinositid-abhängige Protein Kinase I, Akt/PKB = Proteinkinase B, Rapamycin-FKBP12 = Sirolimus-FK506-bindendes Protein 12 Komplex, mTOR = mammalian target of rapamycin, pRb = Retinoblastom-Protein, cdk2 = Zyklin-abhängige Kinasen, 4E-BP I = eIF-4E-bindendes Protein I, eIF = eukaryontischer Initiationsfaktor (plus entsprechende Ziffer), S6KI = p70 S6 Kinase, S6 = 40S Ribosomales Protein (Huang et al. 2001). Membran Rezeptoren werden aktiviert durch verschiedene Wachstumsfaktoren (z.B. Insulin oder IL-2). G-Protein gekoppelte Rezeptoren sorgen für eine Aktivierung der Phosphatidylinositol-3 Kinase (PI3K), welche die Phosphorylierung von Phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphat (PIP2) zu Phosphatidylinositol-(2,4,5)-triphosphat (PIP3) katalysiert. PIP3 bindet eine Serin-Threonin-Kinase, Akt, welche die Phosphorylierung bestimmter Positionen im mTOR-Protein bedingt. mTOR phosphoryliert das Protein 4E-BP1, was ein translationaler Repressor ist, welcher eIF4E bindet. Dieser Prozess setzt nun den eukaryontischen Initiationsfaktor eIF4F für die Initiation der Translation frei. Des Weiteren stimuliert mTOR die p70S6K durch Mitogen-stimulierbare Kinase. Diese ganzen Prozesse sind durch den Sirolimus/FKBP-12-Komplex (SIR) hemmbar/blockierbar (Costa 2005).

Beide Proteine sind wichtig für das Zellwachstum und Zellproliferation. Durch Phosphorylierung wird die S6K1-Kinase aktiviert und aktiviert ihrerseits direkt das 40S Ribosomales Protein S6, welches die Translationsrate von Proteinen/Proteinbausteinen für die Translation erhöht (Bennett 2003). Weitere Effektorproteine von S6K1 sind CBP 80 (RNA-Export aus dem Zellkern und Splicing), Poly-A-Bindeprotein (Splicing und Translation), eEF2-Kinase (Translation) und bad (Apoptose) (Bennett 2003).

Die Phosphorylierung von 4EBP1, einem Suppressor der Translation, führt zu einer erhöhten CAP-abhängigen Translation durch den eukaryontischen Initiationsfaktor (eIF) 4E-F. 4EBP1 wird wie S6K1 hierarchisch von mTOR und ATM phosphoryliert (Bennett 2003; Gingras et al. 1999; Gingras et al. 2001; Mothe-Satney et al. 2000a; Mothe-Satney et al. 2000b). Wachstumsfaktoren sorgen ebenso für eine erhöhte Bildung der Zyklin-abhängigen-Kinasen 2 und 4 (CDK2 und 4) und den Zyklinen D und E (Bennett 2003). Die Kinasen wiederum bilden mit den Zyklinen D und E einen Komplex, der in der Lage ist das Repressor-Protein Rb (Retinoblastom) zu phosphorylieren und zu inaktivieren. Inhibitor der CDK 2 und 4 ist p27, ein Zyklin-abhängiger-Kinaseninhibitor, welcher durch Wachstumsfaktoren weniger gebildet wird.

Im Einzelnen werden hier einige Möglichkeiten einer Resistenz dargestellt, wobei diese Aufzählung nicht vollständig ist. Das hat den Grund, dass nicht jede Mutation oder jeder Signaltransduktionsweg untersucht und verstanden wurde bzw. sich nicht jede Resistenz logisch nachvollziehen lässt.

6.4 Möglichkeiten von Resistenzen

Die Mutation von S6K1 ist relativ gut untersucht. Man hat ein paar Aminosäuren-Positionen identifizieren können, die eine Insensitivität auf Sirolimus erklären würden. Dazu gehören die Positionen Thr389, Thr229 und Ser404 (Dennis et al. 1996; Shima et al. 1998; Sugiyama et al. 1996). Alle drei werden typischerweise phosphoryliert. Ein Austausch durch eine andere Aminosäure wäre daher fatal und führt zur Resistenz, da Sirolimus keinen Angriffspunkt mehr hat. Auch eine Deletion des Codons 77 führt auch zur Insensitivität auf Sirolimus (Dennis et al. 1996).

Der Verlust von PTEN bzw. die Überaktivierung von AKT führt sogar zu einer Hypersensitivität gegenüber Sirolimus, wobei es dazu Widersprüche in den gegenwärtigen Studien gibt (Yu et al. 2001; Vivanco und Sawyers 2002). Aber dennoch gilt PTEN als Inhibitor von Akt, also wäre eine Mutation denkbar, die mit einer Funktionslosigkeit oder einem Fehlen dieses Proteins einhergeht, was auch in gewissen Modellen durch erhöhte Spiegel von Akt/PI3K resultiert.

Eine Dysregulation oder Überaktivierung von eIF4E findet man bei einer erniedrigten Konzentration von 4EBP1 bei erworbener Mutation in einem der vorgeschalteten Effektorproteine (Dilling et al. 2002). Diese Überaktivierung hat sogar tumorgenerierendes Potenzial (Kurmasheva et al. 2006). Im Gegensatz dazu besteht bei einer Überexpression von 4EBP1 und normalen Signaltransduktionsweg eine hohe Sensitivität für Sirolimus (Dilling et al. 2002). Möglicherweise wäre der Vergleich der Expression von 4EBP1 zu eIF4E interessant, um eine Aussage über die Therapie mit Sirolimus treffen zu können, was vor allem in der Onkologie überlegt wird (Kurmasheva et al. 2006). Dieser Mechanismus gehört vermutlich zur Gruppe der erworbenen Resistenz-Mechanismen, was bedeuten könnte, dass nicht gleich sofort eine Resistenz gegen das Medikament besteht und die Resistenz möglicherweise auch wieder reversibel ist.

Des Weiteren bewirkt ein Verlust des p27-Gens, dass die CDKs 2 und 4 nicht mehr inhibiert werden und so wird Rb überproportional deaktiviert (Kurmasheva et al. 2006). Auch die Überexpression der Zykline, vor allem D und E, bewirkt die Inaktivierung von Rb. Diverse Studien mit einem Mausmodell bestätigen diese Annahme (Gesbert et al. 2000).

Mutationen von FKBP-12 oder mTOR sind recht einfach nachzuvollziehen. Entweder kann Sirolimus nicht mehr an FKBP-12 binden und somit keinen inhibierenden Komplex für mTOR bilden oder mTOR ist an seiner FRB-Domäne verändert und bindet den Sirolimus/FKBP-12-Komplex nicht mehr (Fruman et al. 1995; Dumont et al. 1995). Beides hat ein Nicht-Ansprechen auf Sirolimus zur Folge.

mTOR hat auch einen Einfluss auf die Apoptose, indem es im Normalfall anti-apoptische Proteine, wie bcl2, fördert und pro-apoptische Proteine, wie Bad, hemmt. Sirolimus hat daher eine gegenteilige Wirkung (Kurmasheva und Houghton 2006). Eine Überexpression

der anti-apoptischen Proteine aufgrund einer Mutation, führt zu einem Nicht-Absterben der Zelle, auch in Anwesenheit von Sirolimus.

Weitere Mutationen sind bei PP2A-abhängigen Proteinphosphatasen (Murata et al. 1997), Mutation von ATM, 14-3-3, ABC-Transporters (P-Glykoprotein-vermittelte Multidrug-Resistenz) (Arceci et al. 1992), Insensitivität von TORC2-Komplex, Rb, p53, HIF und VEGF zu finden.

6.5 Neue Perspektiven in der Behandlung der DES-ISR

6.5.1 ISAR-DESIRE 3-Studie

Die ISAR-DESIRE 3-Studie (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stent In-Stent Restenosis) ist eine Medikament-beschichtete Ballon-Studie (PEB), die als eine der ersten randomisierten Studien diese neue Errungenschaft auf ihre Effizienz überprüft (Byrne et al. 2013). Der PEB hat seine Wirksamkeit in der Therapie von BMS In-Stent Restenose bereits gezeigt, jedoch wurde dessen Wirksamkeit gegenüber einer DES In-Stent Restenose bis zum Beginn der DESIRE3 Studie noch nicht überprüft (Gray und Granada 2010). Bei dieser Studie werden ein Paclitaxel beschichteter Ballon (PEB), ein innovatives alternatives Konzept zur Stenting-Therapie, mit dem herkömmlichen Paclitaxel eluting Stent (PES) und einer reinen Ballon-Angioplastie (BA) verglichen (Byrne et al. 2013). Insgesamt wurden 402 Patienten eingeschlossen, 137 Patienten im PEB-Arm, 131 bei der PES-Gruppe und 134 bei der Ballon-Angioplastie (BA). Eine Angiographie wurde nach sechs bis acht Monaten und ein klinisches Follow-up nach zwölf Monaten durchgeführt. Primärer Endpunkt war der prozentuale Durchmesser der Stenose in dem In-Segment Areal bei angiographischer Nachuntersuchung.

6.5.2 PEB für BMS-ISR oder DES-ISR

Scheller *et al.* und Unverdorben *et al.* beschrieben in ihren Studien, dass ein Paclitaxel-beschichteter Ballon bei BMS-ISR einer reinen Ballon-Angioplastie überlegen und einem Paclitaxel-beschichteten Stent nicht unterlegen ist (Scheller et al. 2006; Unverdorben et al. 2009).

Eine Studie zur Verwendung eines PEB bei einer DES-ISR ist die PEPCAD-DES (Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty with Plain Balloon Angioplasty in Drug-Eluting Stent Restenosis) -Studie, die einen Paclitaxel beschichteten Ballon (PEB) mit einer reinen

Ballon-Angioplastie vergleicht (Rittger et al. 2012). Wie es sich bei einer DES-ISR verhält, war bis dahin nicht untersucht worden (Rittger et al. 2012). Insgesamt wurden 110 Patienten eingeschlossen und folgendermaßen auf die Behandlungsgruppen verteilt: 72 Patienten mit Paclitaxel-Ballon, 38 mit normalen Ballon. Eine Kontrolluntersuchung war nach sechs Monaten nach Intervention vereinbart. Als primärer Endpunkt wurde der Late Lumen Loss bei der Kontrolluntersuchung festgesetzt.

Weitere Studien zum Thema sind ISAR-DESIRE 3 und die Studie von Habara *et al.* (Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis) (Habara et al. 2011). Die ISAR-DESIRE 3 wurde unter 6.5.1 bereits dargestellt. In der Studie von Habara *et al.* wurden 50 Patienten für den PEB oder die Ballon-Angioplastie randomisiert und der Late Lumen Loss als primärer Endpunkt nach 6 Monaten festgelegt.

6.5.3 Erste Ergebnisse der Studien

Die PEB-Studien bei BMS-ISR zeigen gute Resultate der PEB im Vergleich zu BA (Unverdorben et al. 2009; Scheller et al. 2006). Die Ergebnisse der ISAR-DESIRE 3-Studie waren (Byrne et al. 2013): PEB ist dem PES, bezogen auf den primären Endpunkt (LLL), nicht unterlegen. Beide sind der Ballon-Angioplastie jeweils überlegen (**Abbildung 22**). Die Ergebnisse der PEPCAD-DES-Studie zeigten nach sechs Monaten einen signifikant niedrigeren Late Lumen Loss in der Paclitaxel-Ballon-Behandlungsgruppe im Vergleich zur reinen Ballon-Angioplastie. Eine wichtige Erkenntnis war, dass der neue Ballon bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus signifikant reduzierte Late Lumen Loss Ergebnisse im Vergleich zur normalen Ballon-Angioplastie erzielte. Zwei Kritikpunkte der Studie führen die Autoren selbst an. Einerseits, dass kein Drug-eluting Stent mit dem neuen Ballon verglichen wurde, um eine zusätzliche Stent-Schicht zu vermeiden und andererseits, dass kein intravaskulärer Ultraschall zur Evaluation der Neointimalen Proliferation verwendet wurde (Garg et al. 2007; Mishkel et al. 2007; Rittger et al. 2012; Dangas et al. 2010).

Auch die Studie von Habara *et al.* konnte die Überlegenheit eines PEB gegenüber der herkömmlichen Ballon-Angioplastie bei einer DES-ISR bestätigen (Habara et al. 2011). Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass auch alternative Therapiestrategien zu einer Stent-Implantation in Erwägung gezogen werden können (Steinberg et al. 2009; Wöhrle et al. 2012; Mehilli et al. 2010).

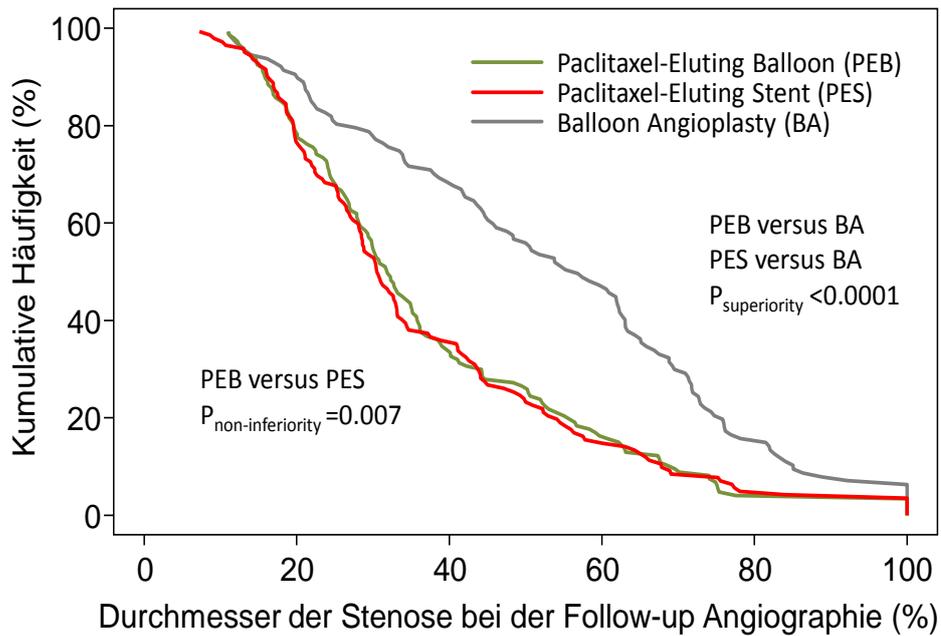


Abbildung 22: Vergleich des primären Endpunktes für die Behandlungsgruppen
 Kumulative Häufigkeitsverteilungskurve für den Late Lumen Loss bezüglich der Behandlungsgruppe. PEB ist PES nicht unterlegen, da die Kurven fast gleich verlaufen. Die BA Kurve ist zu diesen beiden nach rechts verschoben, was für eine Überlegenheit von PES und PEB gegenüber von BA spricht. PEB = Paclitaxel eluting Balloon, PES = Paclitaxel eluting Stent, BA = Ballon-Angioplastie (Byrne Robert 2010).

7 Zusammenfassung und Schluss

Die Erkenntnisse aus den aktuellen Analysen aus der ISAR-DESIRE- und ISAR-DESIRE 2-Studien zeigen, dass die Wirksamkeit des Sirolimus eluting Stent bei der Behandlung einer Sirolimus In-Stent Restenose signifikant reduziert ist. Dies war aber nicht der Fall bei der Therapie einer Bare Metall In-Stent Restenose. Diese Beobachtung war bei dem Paclitaxel eluting Stent nicht festzustellen. Die geringere Wirksamkeit bei der Hemmung einer neointimalen Proliferation bei einer Sirolimus In-Stent Restenose durch eine Sirolimus-Stent-Implantation zeigen, dass eine Medikamentenresistenz eine Rolle bei Restenosen von Sirolimus eluting Stents spielen könnte.

8 Literaturverzeichnis

Airoidi, Flavio; Di Mario, Carlo; Stankovic, Goran; Briguori, Carlo; Bramucci, Ezio; Reimers, Bernhard et al. (2003): Effectiveness of treatment of in-stent restenosis with an 8-French compatible atherectomy catheter. In: *Am J Cardiol* 92 (6), S. 725–728.

Aktories, K.; Förstermann, U.; Hofmann, F.B.; Starke, K.: Repetitorium allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 2. Aufl. München: Elsevier, Urban und Fischer-Verlag. München, 2009

Alfonso, F.; Pérez-Vizcayno, M. J.; Hernández, R.; Goicolea, J.; Fernández-Ortíz, A.; Escaned, J. et al. (1999): Long-term outcome and determinants of event-free survival in patients treated with balloon angioplasty for in-stent restenosis. In: *Am J Cardiol*. 83 (8), S.1268-1270.

Alfonso, Fernando; García, Pablo; Fleites, Hector; Pimentel, Gela; Sabaté, Manel; Hernández, Rosana et al. (2005): Repeat stenting for the prevention of the early lumen loss phenomenon in patients with in-stent restenosis. Angiographic and intravascular ultrasound findings of a randomized study. In: *Am Heart J*. 149 (2), S. e1-8.

Alfonso, Fernando; Perez-Vizcayno, Maria-Jose; Hernandez, Rosana; Bethencourt, Armando; Marti, Vicens; Lopez-Minguez, Jose R. et al. (2006): A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. In: *J Am Coll Cardiol* 47 (11), S. 2152–2160. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.078.

Alfonso, Fernando; Perez-Vizcayno, Maria-Jose; Hernandez, Rosana; Bethencourt, Armando; Marti, Vicens; Lopez-Minguez, Jose R. et al. (2008): Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis results of the RIBS-II (Restenosis Intra-stent: Balloon angioplasty vs. elective sirolimus-eluting Stenting) study. In: *J Am Coll Cardiol* 52 (20), S. 1621–1627. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.025.

Alfonso, Fernando; Zueco, Javier; Cequier, Angel; Mantilla, Ramon; Bethencourt, Armando; Lopez-Minguez, Jose R. et al. (2003): A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. In: *J Am Coll Cardiol* 42 (5), S. 796–805.

Alfonso, Fernando; Angel-Cequier Juan Angel (2006): Value of the American College of Cardiology/ American Heart Association angiographic classification of coronary lesion morphology in patients with in-stent restenosis: Insights from the Restenosis intra-stent Balloon angioplasty versus elective Stenting (RIBS) randomized trial. In: *American Heart Journal* 151 (3), S. 681.e1-9.

Arceci, R. J.; Stieglitz, K.; Bierer, B. E. (1992): Immunosuppressants FK506 and rapamycin function as reversal agents of the multidrug resistance phenotype. In: *Blood* 80 (6), S.1528-36.

Baierl, Verena; Baumgartner, Simone; Pollinger, Barbara; Leibig, Marcus; Rieber, Johannes; Konig, Andreas et al. (2005): Three-year clinical follow-up after strontium-90/yttrium-90 beta-irradiation for the treatment of in-stent coronary restenosis. In: *Am J Cardiol* 96 (10), S. 1399–1403. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.06.087.

- Baim, D. S.; Levine, M. J.; Leon, M. B.; Levine, S.; Ellis, S. G.; Schatz, R. A. (1993): Management of restenosis within the Palmaz-Schatz coronary stent (the U.S. multicenter experience. The U.S. Palmaz-Schatz Stent Investigators. In: *Am J Cardiol* 71 (4), S. 364-6.
- Bauters, C.; Hubert, E.; Prat, A.; Bougrimi, K.; van Belle, E.; McFadden, E. P. et al. (1998): Predictors of restenosis after coronary stent implantation. In: *J Am Coll Cardiol* 31 (6), S. 1291–1298.
- Bauters, C.; Marotte, F.; Hamon, M.; Oliviero, P.; Farhadian, F.; Robert, V. et al. (1995): Accumulation of Fetal Fibronectin mRNAs After Balloon Denudation of Rabbit Arteries. In: *Circulation* 92 (4), S. 904–911. DOI: 10.1161/01.CIR.92.4.904.
- Bennett, M. R.; O'Sullivan, M. (2001): Mechanisms of angioplasty and stent restenosis: implications for design of rational therapy. In: *Pharmacol Ther*. 91 (2), S. 149-166.
- Bennett, Martin R. (2003): In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. In: *Heart* 89 (2), S. 218-224.
- Boehm, M.; Nabel, E. G. (2001): Cell Cycle and Cell Migration. New Pieces to the Puzzle. In: *Circulation* 103 (24), S. 2879–2881. DOI: 10.1161/01.CIR.103.24.2879.
- Boehm, Manfred; Olive, Michelle; True, Andrea L.; Crook, Martin F.; San, Hong; Qu, Xuan; Nabel, Elizabeth G. (2004): Bone marrow-derived immune cells regulate vascular disease through a p27(Kip1)-dependent mechanism. *J Clin Invest*. 114 (3), S. 419-26
- Bruckenberg, Ernst: Herzbericht 2010. 23. Bericht Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland sowie vergleichende Daten aus Österreich und der Schweiz. Hannover, 2011. Online verfügbar unter: <http://www.bruckenberg.de>, zuletzt geprüft am 01.02.2015
- Buuren, F. (2010): 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. In: *Kardiologe* 4 (6), S. 502–508. DOI: 10.1007/s12181-010-0297-8.
- Byrne, R. A.; Joner, M.; Kastrati, A. (2009a): Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation. In: *Minerva Cardioangiol* 57 (5), S. 567–584.
- Byrne, Robert; Iijima, Raisuke; Mehilli, Julinda; Pache, Jurgen; Schulz, Stefanie; Schömig, Albert; Kastrati, Adnan (2008): Treatment of Paclitaxel-eluting stent restenosis with sirolimus-eluting stent implantation: angiographic and clinical outcomes. In: *Rev Esp Cardiol* 61 (11), S. 1134–1139.
- Byrne, Robert A.; Iijima, Raisuke; Mehilli, Julinda; Piniel, Susanne; Bruskina, Olga; Schömig, Albert; Kastrati, Adnan (2009b): Durability of Antirestenotic Efficacy in Drug-Eluting Stents With and Without Permanent Polymer. In: *JACC: Cardiovascular Interventions* 2 (4), S. 291–299. DOI: 10.1016/j.jcin.2008.11.015.
- Byrne, Robert A.; Neumann, Franz-Josef; Mehilli, Julinda; Piniel, Susanne; Wolff, Britta; Tiroch, Klaus et al. (2013): Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with

restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomized, open-label trial. In: *Lancet* 381 (9865), S. 461–467. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61964-3.

Byrne, Robert A.; Joner, Michael; Massberg, Steffen; Kastrati, Adnan: Restenosis in bare metal and drug-eluting stents. In: Escaned, Javier; Serruys, Patrick W.: *Coronary Artery Stenosis - Imaging, structure and physiology*. Euro Editions, 2010.

Carrozza, J. P., JR (2000): In-stent restenosis: should an old device treat a new problem? In: *J Am Coll Cardiol* 35 (6), S. 1577–1579.

Carter, Andrew J.; Aggarwal, Meenakshi; Kopia, Gregory A.; Tio, Fermin; Tsao, Philip S.; Kolata, Ron et al. (2004): Long-term effects of polymer-based, slow-release, sirolimus-eluting stents in a porcine coronary model. In: *Cardiovasc Res* 63 (4), S. 617–624. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.04.029.

Cassese, S.; Byrne, R. A.; Tada, T.; Pinić, S.; Joner, M.; Ibrahim, T. et al. (2013): Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. In: *Heart* 100 (2), S. 153–159. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304933.

Chevalier, Bernard; Moulichon, Robert; Teiger, Emmanuel; Brunel, Philippe; Metzger, Jean-Philippe; Pansieri, Michel et al. (2012): One-Year Results of the CRISTAL Trial, a Randomized Comparison of Cypher Sirolimus-Eluting Coronary Stents versus Balloon Angioplasty for Restenosis of Drug-Eluting Stents. In: *Journal of Interventional Cardiology* 25 (6), S. 586–595. DOI: 10.1111/j.1540-8183.2012.00769.x.

Costa, M. A. (2005): Molecular Basis of Restenosis and Drug-Eluting Stents. In: *Circulation* 111 (17), S. 2257–2273. DOI: 10.1161/01.CIR.0000163587.36485.A7.

Costa, M. A.; Sabate, M.; Kay, I. P.; Feyter, P. J. de; Kozuma, K.; Serrano, P. et al. (2000): Three-dimensional intravascular ultrasonic volumetric quantification of stent recoil and neointimal formation of two new generation tubular stents . In: *Am J Cardiol*. 85 (2), S. 135-139.

Costa, M. A.; Sabate, M.; van der Giessen, W. J.; Kay, I. P.; Cervinka, P.; Ligthart, J. M. et al. (1999): Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. In: *Circulation* 100 (8), S. 789–792.

Cutlip, Donald E.; Chauhan, Manish S.; Baim, Donald S.; Ho, Kalon K. L.; Popma, Jeffrey J.; Carrozza, Joseph P. et al. (2002): Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. In: *J Am Coll Cardiol* 40 (12), S. 2082–2089.

CX Vascular: Drug-eluting stent penetration in Europe. Maciej Lesiak (Hrsg. von) *Cardiovascular news International*. 2004. Verwendung der Stent Grafik im Text, siehe Abbildung1, rechts im Abbildungsverzeichnis. Online verfügbar unter <http://www.cxvascular.com/cn-archives/cardiovascular-news-issue-9/drug-eluting-stent-penetration-in-europe>, zuletzt geprüft am 01.02.2015.

Dangas, George D.; Claessen, Bimmer E.; Caixeta, Adriano; Sanidas, Elias A.; Mintz, Gary S.; Mehran, Roxana (2010): In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. In: *J Am Coll Cardiol* 56 (23), S. 1897–1907. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.07.028.

- Dennis, P. B.; Jaeschke, A.; Saitoh, M.; Fowler, B.; Kozma, S. C.; Thomas, G. (2001): Mammalian TOR: a homeostatic ATP sensor. In: *Science* 294 (5544), S. 1102–1105. DOI: 10.1126/science.1063518.
- Dennis, P. B.; Pullen, N.; Kozma, S. C.; Thomas, G. (1996): The principal rapamycin-sensitive p70 (s6k) phosphorylation sites, T-229 and T-389, are differentially regulated by rapamycin-insensitive kinase kinases. In: *Mol Cell Biol* 16 (11), S. 6242–6251.
- Dilling, Michael B.; Germain, Glen S.; Dudkin, Lorina; Jayaraman, Arun L.; Zhang, Xiongwen; Harwood, Franklin C.; Houghton, Peter J. (2002): 4E-binding proteins, the suppressors of eukaryotic initiation factor 4E, are down-regulated in cells with acquired or intrinsic resistance to rapamycin. In: *J Biol Chem.* 277 (16), S.13907-13917.
- Dotter, C. T. (1969): Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts. Long-term patency in canine popliteal artery. In: *Invest Radiol* 4 (5), S. 329–332.
- Dumont, F. J.; Staruch, M. J.; Grammer, T.; Blenis, J.; Kastner, C. A.; Rupprecht, K. M. (1995): Dominant mutations confer resistance to the immunosuppressant, rapamycin, in variants of a T cell lymphoma. In: *Cell Immunol.* 163 (1), S. 70-79.
- Dussaillant, G. R.; Mintz, G. S.; Pichard, A. D.; Kent, K. M.; Satler, L. F.; Popma, J. J. et al. (1995): Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. In: *J Am Coll Cardiol.* 26 (3), S. 720-724.
- Einecke, Dirk (2013): Herzbericht 2011. In: *Cardio News* 2013; 15(02):4 . Online verfügbar unter <http://www.springermedizin.de/herzbericht-trendwende-bei-katheter-eingriffen/4006586.html>, zuletzt geprüft am 01.02.2015.
- Ekholm, S. V.; Reed, S. I. (2000): Regulation of G (1) cyclin-dependent kinases in the mammalian cell cycle. In: *Curr Opin Cell Biol* 12 (6), S. 676–684.
- Farb, A. (2002): Morphological Predictors of Restenosis after Coronary Stenting in Humans. In: *Circulation* 105 (25), S. 2974–2980. DOI: 10.1161/01.CIR.0000019071.72887.BD.
- Farb, A.; Sangiorgi, G.; Carter, A. J.; Walley, V. M.; Edwards, W. D.; Schwartz, R. S.; Virmani, R. (1999): Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. In: *Circulation* 99 (1), S. 44–52.
- Farb, A.; Kolodgie, F. D.; Hwang, J. Y. et al. (2004): Extracellular Matrix Changes in Stented Human Coronary Arteries. In: *Circulation* 110 (8), S. 940–947. DOI: 10.1161/01.CIR.0000139337.56084.30.
- Finn, Alope V.; Nakazawa, Gaku; Joner, Michael; Kolodgie, Frank D.; Mont, Erik K.; Gold, Herman K.; Virmani, Renu (2007): Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27 (7), S. 1500–1510. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.144220.
- 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. In: *J Am Coll Cardiol.* 17 (3), S. 758-769.

- Fruman, D. A.; Wood, M. A.; Gjertson, C. K.; Katz, H. R.; Burakoff, S. J.; Bierer, B. E. (1995): FK506 binding protein 12 mediates sensitivity to both FK506 and rapamycin in murine mast cells. In: *Eur J Immunol.* 25 (2), S. 563-571.
- Garg, Shaila; Smith, Kimberly; Torguson, Rebecca; Okabe, Teruo; Slottow, Tina L. Pinto; Steinberg, Daniel H. et al. (2007): Treatment of drug-eluting stent restenosis with the same versus different drug-eluting stent. In: *Catheter Cardiovasc Interv* 70 (1), S. 9–14. DOI: 10.1002/ccd.21106.
- Gerbaulet, A.; Pötter, R.; Mazon, J.-J.; Meertens, H.; Van Limbergen, E.: The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. ACCO-Verlag, Belgien, 2002.
- Gesbert, F.; Sellers, W. R.; Signoretti, S.; Loda, M.; Griffin, J. D. (2000): BCR/ABL regulates expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 through the phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT pathway. In: *J Biol Chem.* 275 (50), S. 39223-39230.
- Gingras, A. C.; Gygi, S. P.; Raught, B.; Polakiewicz, R. D.; Abraham, R. T.; Hoekstra, M. F. et al. (1999): Regulation of 4E-BP1 phosphorylation: a novel two-step mechanism. In: *Genes Dev* 13 (11), S. 1422–1437.
- Gingras, A. C.; Raught, B.; Gygi, S. P.; Niedzwiecka, A.; Miron, M.; Burley, S. K. et al. (2001): Hierarchical phosphorylation of the translation inhibitor 4E-BP1. In: *Genes Dev* 15 (21), S. 2852–2864. DOI: 10.1101/gad.912401.
- Giri, S.; Ito, S.; Lansky, A. J.; Mehran, R.; Margolis, J.; Gilmore, P. et al. (2001): Clinical and angiographic outcome in the laser angioplasty for restenotic stents (LARS) multicenter registry. In: *Catheter Cardiovasc Interv* 52 (1), S. 24–34.
- Gray, William A.; Granada, Juan F. (2010): Drug-coated balloons for the prevention of vascular restenosis. In: *Circulation* 121 (24), S. 2672–2680. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.936922.
- Grise, Mark A.; Massullo, Vincent; Jani, Shirish; Popma, Jeffrey J.; Russo, Robert J.; Schatz, Richard A. et al. (2002): Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. In: *Circulation* 105 (23), S. 2737–2740.
- Gruentzig, A. R.; Meier, B. (1983): Percutaneous transluminal coronary angioplasty. The first five years and the future. In: *Int J Cardiol* 2 (3-4), S. 319–323.
- Habara, Seiji; Mitsudo, Kazuaki; Kadota, Kazushige; Goto, Tsuyoshi; Fujii, Satoki; Yamamoto, Hiroyuki et al. (2011): Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. In: *JACC Cardiovasc Interv* 4 (2), S. 149–154. DOI: 10.1016/j.jcin.2010.10.012.
- Hausleiter, Jorg; Kastrati, Adnan; Mehilli, Julinda; Vogeser, Michael; Zohnhofer, Dietlind; Schuhlen, Helmut et al. (2004): Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral sirolimus for restenosis prevention in patients with in-stent restenosis: the Oral Sirolimus to Inhibit Recurrent In-stent Stenosis (OSIRIS) trial. In: *Circulation* 110 (7), S. 790–795. DOI: 10.1161/01.CIR.0000138935.17503.35.

- Heldman, A. W.; Cheng, L.; Jenkins, G. M.; Heller, P. F.; Kim, D. W.; Ware, M., JR et al. (2001): Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. In: *Circulation* 103 (18), S. 2289–2295.
- Hoffmann, R.; Mintz, G. S. (2000): Coronary in-stent restenosis - predictors, treatment and prevention. In: *Eur Heart J* 21 (21), S. 1739–1749. DOI: 10.1053/euhj.2000.2153.
- Holmes, David R., JR; Teirstein, Paul; Satler, Lowell; Sketch, Michael; O'Malley, James; Popma, Jeffery J. et al. (2006): Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. In: *JAMA* 295 (11), S. 1264–1273. DOI: 10.1001/jama.295.11.1264.
- Hong, M. K.; Kornowski, R.; Bramwell, O.; Ragheb, A. O.; Leon, M. B. (2001): Paclitaxel-coated Gianturco-Roubin II (GR II) stents reduce neointimal hyperplasia in a porcine coronary in-stent restenosis model. In: *Coron Artery Dis* 12 (6), S. 513–515.
- Horvath, C.; Welt, F. G.; Nedelman, M. (2002): Targeting CCR2 or CD18 Inhibits Experimental In-Stent Restenosis in Primates: Inhibitory Potential Depends on Type of Injury and Leukocytes Targeted. In: *Circulation Research* 90 (4), S. 488–494. DOI: 10.1161/hh0402.105956.
- Huang, S.; Houghton, P. J. (2001): Mechanisms of resistance to rapamycins. In: *Drug Resist Updat* 4 (6), S. 378–391. DOI: 10.1054/drup.2002.0227.
- Iofina, E.; Radke, P. W.; Skurzewski, P.; Haager, P. K.; Blindt, R.; Koch, K-C et al. (2005): Superiority of sirolimus eluting stent compared with intracoronary beta radiation for treatment of in-stent restenosis: a matched comparison. In: *Heart* 91 (12), S. 1584–1589. DOI: 10.1136/hrt.2004.047704.
- Jeremias, Allen; Sylvia, Brett; Bridges, Jonathan; Kirtane, Ajay J.; Bigelow, Brian; Pinto, Duane S. et al. (2004): Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. In: *Circulation* 109 (16), S. 1930–1932. DOI: 10.1161/01.CIR.0000127105.99982.21.
- Joner, Michael; Finn, Alope V.; Farb, Andrew; Mont, Erik K.; Kolodgie, Frank D.; Ladich, Elena et al. (2006): Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. In: *J Am Coll Cardiol* 48 (1), S. 193–202. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.042.
- Kamath, Kalpana R.; Barry, James J.; Miller, Kathleen M. (2006): The Taxus drug-eluting stent: a new paradigm in controlled drug delivery. In: *Adv. Drug Deliv. Rev.* 58 (3), S. 412–436. DOI: 10.1016/j.addr.2006.01.023.
- Kandzari, David E.; Leon, Martin B. (2006): Overview of pharmacology and clinical trials program with the zotarolimus-eluting endeavor stent. In: *J Interv Cardiol* 19 (5), S. 405–413. DOI: 10.1111/j.1540-8183.2006.00184.x.
- Karjalainen, Pasi P.; Ylitalo, Antti; Niemela, Matti; Kervinen, Kari; Makikallio, Timo; Pietili, Mikko et al. (2008): Titanium-nitride-oxide coated stents versus paclitaxel-eluting stents in acute myocardial infarction: a 12-months follow-up report from the TITAX AMI trial. In: *EuroIntervention* 4 (2), S. 234–241.

- Kastrati, A.; Mehilli, J.; Dirschinger, J.; Dotzer, F.; Schuhlen, H.; Neumann, F.-J et al. (2001a): Intracoronary Stenting and Angiographic Results. Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome (ISAR-STEREO) Trial. In: *Circulation* 103 (23), S. 2816–2821. DOI: 10.1161/01.CIR.103.23.2816.
- Kastrati, A.; Mehilli, J.; Dirschinger, J.; Pache, J.; Ulm, K.; Schuhlen, H. et al. (2001b): Restenosis after coronary placement of various stent types. In: *Am J Cardiol* 87 (1), S. 34–39.
- Kastrati, A.; Schömig, A.; Dirschinger, J.; Mehilli, J.; Welser, N. von; Pache, J. et al. (2000): Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents: results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease. In: *Circulation* 101 (21), S. 2478–2483.
- Kastrati, A.; Schömig, A.; Elezi, S.; Schuhlen, H.; Dirschinger, J.; Hadamitzky, M. et al. (1997): Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. In: *J Am Coll Cardiol* 30 (6), S. 1428–1436.
- Kastrati, Adnan; Byrne, Robert (2011): New roads, new ruts: lessons from drug-eluting stent restenosis. In: *JACC Cardiovasc Interv* 4 (2), S. 165–167. DOI: 10.1016/j.jcin.2010.11.008.
- Kastrati, Adnan; Dibra, Alban; Mehilli, Julinda; Mayer, Sandra; Pinineck, Susanne; Pache, Jurgen et al. (2006): Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. In: *Circulation* 113 (19), S. 2293–2300. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.601823.
- Kastrati, Adnan; Mehilli, Julinda; Beckerath, Nicolas von; Dibra, Alban; Hausleiter, Jorg; Pache, Jurgen et al. (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. In: *JAMA* 293 (2), S. 165–171. DOI: 10.1001/jama.293.2.165.
- Kay, I. Patrick; Ligthart, Jurgen M. R.; Virmani, Renu; van Beusekom, Heleen M. M.; Kozuma, Ken; Carter, Andrew J. et al. (2003): The black hole: echolucent tissue observed following intracoronary radiation. In: *Int J Cardiovasc Intervent* 5 (3), S. 137–142. DOI: 10.1080/14628840310007673.
- Kerckhoff-Klinik: In Stent Restenose. Abbildung verwendet, siehe Abbildung 7 im Abbildungsverzeichnis. Online verfügbar unter http://www.kerckhoff-klinik.de/forschung/franz-groedel-institut/archiv/in_stent_restenose/, zuletzt geprüft am 01.02.2015
- Kimura, T.; Yokoi, H.; Nakagawa, Y.; Tamura, T.; Kaburagi, S.; Sawada, Y. et al. (1996): Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. In: *N. Engl. J. Med.* 334 (9), S. 561–566. DOI: 10.1056/NEJM199602293340903.
- Klugherz, Bruce D.; Llanos, Gerard; Lieuallen, Warren; Kopia, Gregory A.; Papandreou, George; Narayan, Pallassana et al. (2002): Twenty-eight-day efficacy and pharmacokinetics of the sirolimus-eluting stent. In: *Coron. Artery Dis.* 13 (3), S. 183–188.
- Kolodgie, Frank D.; John, Michael; Khurana, Charanjit; Farb, Andrew; Wilson, Patricia S.; Acampado, Eduardo et al. (2002): Sustained reduction of in-stent neointimal growth with the use of a novel systemic nanoparticle paclitaxel. In: *Circulation* 106 (10), S. 1195–1198.

- Komatsu, R.; Ueda, M.; Naruko, T.; Kojima, A.; Becker, A. E. (1998): Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans: macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses. In: *Circulation* 98 (3), S. 224–233.
- Kukreja, Neville; Onuma, Yoshinobu; Serruys, Patrick W. (2009): Xience V everolimus-eluting coronary stent. In: *Expert Rev Med Devices* 6 (3), S. 219–229. DOI: 10.1586/erd.09.1.
- Kuntz, R. E.; Baim, D. S. (1993): Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. In: *Circulation* 88 (3), S. 1310–1323.
- Kurmasheva, R. T.; Huang, S.; Houghton, P. J. (2006): Predicted mechanisms of resistance to mTOR inhibitors. In: *Br. J. Cancer* 95 (8), S. 955–960. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603353.
- Kurmasheva, R. T.; Houghton, P. J. (2006): IGF-I mediated survival pathways in normal and malignant cells. In: *Biochim Biophys Acta* 1766 (1), S. 1–22. DOI: 10.1016/j.bbcan.2006.05.003.
- Labinaz, M. (1999): Time course and importance of neoadventitial formation in arterial remodelling following balloon angioplasty of porcine coronary arteries. In: *Cardiovascular Research* 41 (1), S. 255–266. DOI: 10.1016/S0008-6363(98)00203-X.
- Latib, Azeem; Mussardo, Marco; Ielasi, Alfonso; Tarsia, Giandomenico; Godino, Cosmo; Al-Lamee, Rasha et al. (2011): Long-term outcomes after the percutaneous treatment of drug-eluting stent restenosis. In: *JACC Cardiovasc Interv* 4 (2), S. 155–164. DOI: 10.1016/j.jcin.2010.09.027.
- Lee, Steve S.; Price, Matthew J.; Wong, Garrett B.; Valencia, Rafael; Damani, Samir; Sawhney, Neil et al. (2006): Early- and medium-term outcomes after paclitaxel-eluting stent implantation for sirolimus-eluting stent failure. In: *Am. J. Cardiol.* 98 (10), S. 1345–1348. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.07.023.
- Legrand, Victor; Kelbaek, Henning; Hauptmann, Karl Eugen; Glogar, Dietmar; Rutsch, Wolfgang; Grollier, Gilles et al. (2006): Clinical and angiographic analysis with a cobalt alloy coronary stent (driver) in stable and unstable angina pectoris. In: *Am J Cardiol* 97 (3), S. 349–352. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.08.051.
- Lemos, Pedro A.; Hoye, Angela; Goedhart, Dick; Arampatzis, Chourmouziou A.; Saia, Francesco; van der Giessen, Willem J. et al. (2004): Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. In: *Circulation* 109 (11), S. 1366–1370. DOI: 10.1161/01.CIR.0000121358.26097.06.
- Leon, M. B.; Teirstein, P. S.; Moses, J. W.; Tripuraneni, P.; Lansky, A. J.; Jani, S. et al. (2001): Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. In: *N Engl J Med* 344 (4), S. 250–256. DOI: 10.1056/NEJM200101253440402.
- Lloyd-Jones, D.; Adams, R.; Carnethon, M.; Simone, G. de; Ferguson, T. B.; Flegal, K. et al. (2009): Heart Disease and Stroke Statistics--2009 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. In: *Circulation* 119 (3), S. 480–486. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191259.

- Mahdi, N. A.; Pathan, A. Z.; Harrell, L.; Leon, M. N.; Lopez, J.; Butte, A. et al. (1998): Directional coronary atherectomy for the treatment of Palmaz-Schatz in-stent restenosis. In: *Am J Cardiol* 82 (11), S. 1345–1351.
- 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. In: *Circ. Res.* 76 (3), S. 412–417.
- Mehilli, Julinda; Byrne, Robert A.; Tiroch, Klaus; Piniack, Susanne; Schulz, Stefanie; Kufner, Sebastian et al. (2010): Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. In: *J Am Coll Cardiol* 55 (24), S. 2710–2716. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.009.
- Mehran, R.; Dangas, G.; Abizaid, A.; Lansky, A. J.; Mintz, G. S.; Pichard, A. D. et al. (2001): Treatment of focal in-stent restenosis with balloon angioplasty alone versus stenting: Short- and long-term results. In: *Am Heart J* 141 (4), S. 610–614. DOI: 10.1067/mhj.2001.113998.
- Mehran, R.; Dangas, G.; Abizaid, A. S.; Mintz, G. S.; Lansky, A. J.; Satler, L. F. et al. (1999): Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. In: *Circulation* 100 (18), S. 1872–1878.
- Mintz, G. S.; Hoffmann, R.; Mehran, R.; Pichard, A. D.; Kent, K. M.; Satler, L. F. et al. (1998): In-stent restenosis: the Washington Hospital Center experience. In: *Am J Cardiol.* 81 (7A), S. 7E-13E.
- Mintz, G. S.; Popma, J. J.; Pichard, A. D.; Kent, K. M.; Satler, L. F.; Wong, C. et al. (1996): Arterial remodelling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. In: *Circulation.* 94 (1), S. 35-43.
- Mishkel, Gregory J.; Moore, Anna L.; Markwell, Steve; Shelton, M. Coleman; Shelton, Marc E. (2007): Long-term outcomes after management of restenosis or thrombosis of drug-eluting stents. In: *J Am Coll Cardiol* 49 (2), S. 181–184. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.049.
- Morgan, D. O. (1995): Principles of CDK regulation. In: *Nature* 374, S. 131–134. DOI: 10.1038/374131a0.
- Mothe-Satney, I.; Brunn, G. J.; McMahon, L. P.; Capaldo, C. T.; Abraham, R. T.; Lawrence, J. C. (2000a): Mammalian target of rapamycin-dependent phosphorylation of PHAS-I in four (S/T)P sites detected by phospho-specific antibodies. In: *J. Biol. Chem.* 275 (43), S. 33836–33843. DOI: 10.1074/jbc.M006005200.
- Mothe-Satney, I.; Yang, D.; Fadden, P.; Haystead, T. A.; Lawrence, J. C. (2000b): Multiple mechanisms control phosphorylation of PHAS-I in five (S/T) P sites that govern translational repression. In: *Mol. Cell. Biol.* 20 (10), S. 3558–3567.
- Mueller, R. L.; Sanborn, T. A. (1995): The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. In: *Am Heart J* 129 (1), S. 146–172.

- Murata, K.; Wu, J.; Brautigan, D. L. (1997): B cell receptor-associated protein alpha4 displays rapamycin-sensitive binding directly to the catalytic subunit of protein phosphatase 2A. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94 (20), S. 10624–10629.
- Nabel, Elizabeth G. (2002): CDKs and CKIs: molecular targets for tissue remodelling. In: *Nat Rev Drug Discov.* 1 (8), S. 587-598.
- Nakazawa, Gaku; Fumiyuki, Otsuka; Masataka, Nakano (2011): The Pathology of Neoatherosclerosis. In: *Journal of the American College of Cardiology.* 57 (11), S. 1314-22. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.011.
- OECD/European Union: Health at a Glance: Europe 2012, OECD Publishing. 2012. S. S.85 Grafik 3.8.1 verwendet. DOI: 10.1787/9789264183896-en.
- Pache, Jürgen; Kastrati, Adnan; Mehilli, Julinda; Schuhlen, Helmut; Dotzer, Franz; Hausleiter, Jorg et al. (2003): Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. In: *J Am Coll Cardiol* 41 (8), S. 1283–1288.
- Park, Seung-Jung; Lee, Cheol Whan; Hong, Myeong-Ki; Kim, Jae-Joong; Park, Seong-Wook; Tahk, Seung-Jae et al. (2002): Comparison of gold-coated NIR stents with uncoated NIR stents in patients with coronary artery disease. In: *Am. J. Cardiol.* 89 (7), S. 872–875.
- Perin, Emerson C. (2005): Choosing a drug-eluting stent: a comparison between CYPHER and TAXUS. In: *Rev Cardiovasc Med* 6 Suppl 1, S. S13-21.
- Pershukov, I. V.; Niazova-Karben, Z. A.; Batyraliev, T. A.; Erionuchu, B.; Giuler, N.; Temamogullari, A. et al. (2003): Effectiveness of excimer laser coronary angioplasty in treatment of patients with in-stent restenosis. In: *Kardiologija* 43 (10), S. 35–44.
- Pinger, Stefan: Repetitorium Kardiologie. Für Klinik und Praxis und für Facharztprüfung. 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Aufl. Dt. Ärzte-Verl. Köln, 2010
- Popma, Jeffrey J.; Suntharalingam, Mohan; Lansky, Alexandra J.; Heuser, Richard R.; Speiser, Burton; Teirstein, Paul S. et al. (2002): Randomized trial of 90Sr/90Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. In: *Circulation* 106 (9), S. 1090–1096.
- Räber, Lorenz; Wohlwend, Lea; Mathias Wigger (2011): Five-Year Clinical and Angiographic Outcomes of a Randomized Comparison of Sirolimus-Eluting and Paclitaxel Stents. Results of the Sirolimus-Eluting versus Paclitaxel-eluting Stents for Coronary Revascularization LATE Trial. In: *Circulation.* 123 (24), S. 2819-28. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004762.
- Radke, Peter W.; Kobella, Stefan; Kaiser, Axel; Franke, Andreas; Schubert, Daniela; Grube, Eberhard et al. (2004): Treatment of in-stent restenosis using a paclitaxel-eluting stent: acute results and long-term follow-up of a matched-pair comparison with intracoronary beta-radiation therapy. In: *Eur Heart J.* 25 (11), S. 920-925.
- Rassow, J.; Hauser, K.; Netzker, R.; Deutzmann, R.: Duale Reihe. Biochemie. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2008.

- Rathore, Sudhir; Terashima, Mitsuyasu; Katoh, Osamu; Matsuo, Hitoshi; Tanaka, Noboyushi; Kinoshita, Yoshihisa et al. (2009): Predictors of angiographic restenosis after drug eluting stents in the coronary arteries: contemporary practice in real world patients. In: *EuroIntervention* 5 (3), S. 349–354.
- Rentrop, P.; Blanke, H.; Wiegand, V.; Karsch, K. R. (1979): Recanalization by catheter of the occluded artery after acute myocardial infarction (transluminal recanalization (author's transl). In: *Dtsch Med Wochenschr* 104 (40), S. 1401–1405. DOI: 10.1055/s-0028-1129109.
- Riessen, R.; Isner, J. M.; Blessing, E.; Loushin, C.; Nikol, S.; Wight, T. N. (1994): Regional differences in the distribution of the proteoglycans biglycan and decorin in the extracellular matrix of atherosclerotic and restenotic human coronary arteries. In: *Am J Pathol.* 144 (5), S. 962-974
- Rittger, Harald; Brachmann, Johannes; Sinha, Anil-M; Waliszewski, Matthias; Ohlow, Marc; Brugger, Andreas et al. (2012): A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. In: *J Am Coll Cardiol* 59 (15), S. 1377–1382. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.015.
- Rowinsky, E. K.; Donehower, R. C. (1995): Paclitaxel (taxol). In: *N Engl J Med* 332 (15), S. 1004–1014. DOI: 10.1056/NEJM199504133321507.
- Sabate, M.; Costa, M. A.; Kozuma, K.; Kay, I. P.; van der Giessen, W. J.; Coen, V. L. et al. (2000): Geographic miss: a cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronary radiation therapy. In: *Circulation* 101 (21), S. 2467–2471.
- Saia, Francesco; Lemos, Pedro A.; Hoyer, Angela; Sianos, Georgios; Arampatzis, Chourmouziou A.; Feyter, Pim J. de et al. (2004): Clinical outcomes for sirolimus-eluting stent implantation and vascular brachytherapy for the treatment of in-stent restenosis. In: *Catheter Cardiovasc Interv* 62 (3), S. 283–288. DOI: 10.1002/ccd.20068.
- Schachinger, Volker; Zeiher, Andreas M. (2002): Covered stent grafts: role in intervention of coronary arteries and degenerated vein grafts. In: *Z Kardiol* 91 Suppl 3, S. 58–63.
- Scheffel, H.: Beurteilung von Stents. In: Alkadhi H. (et al.) (Hrsg.): Praxisbuch Herz-CT. Grundlagen, Durchführung, Befundung. 1. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2009. S. 133–138.
- Scheller, Bruno; Hehrlein, Christoph; Bocksch, Wolfgang; Rutsch, Wolfgang; Haghi, Dariush; Dietz, Ulrich et al. (2006): Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. In: *N Engl J Med* 355 (20), S. 2113–2124. DOI: 10.1056/NEJMoa061254.
- Schiele, T. M. (2005): Current understanding of coronary in-stent restenosis. Pathophysiology, clinical presentation, diagnostic work-up, and management. In: *Z Kardiol* 94 (11), S. 772–790. DOI: 10.1007/s00392-005-0299-x.
- Schmelzle, T.; Hall, M. N. (2000): TOR, a central controller of cell growth. In: *Cell* 103 (2), S. 253–262.

- Schömig, A.; Mehilli, J.; de Waha, A. (2008): A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. In: *J Am Coll Cardiol* 52 (11), S. 894-904).
- Schuhlen, Helmut; Kastrati, Adnan; Mehilli, Julinda; Hausleiter, Jorg; Pache, Jurgen; Dirschinger, Josef; Schömig, Albert (2004): Restenosis detected by routine angiographic follow-up and late mortality after coronary stent placement. In: *Am Heart J* 147 (2), S. 317–322. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.10.002.
- Schwartz, R. S.; Holmes, D. R., JR; Topol, E. J. (1992): The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms. In: *J Am Coll Cardiol* 20 (5), S. 1284–1293.
- Serruys, P. W.; Strauss, B. H.; Beatt, K. J.; Bertrand, M. E.; Puel, J.; Rickards, A. F. et al. (1991): Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. In: *N Engl J Med* 324 (1), S. 13–17. DOI: 10.1056/NEJM199101033240103.
- Sherr, C. J. (1996): Cancer Cell Cycles. In: *Science* 274 (5293), S. 1672–1677. DOI: 10.1126/science.274.5293.1672.
- Shima, H.; Pende, M.; Chen, Y.; Fumagalli, S.; Thomas, G.; Kozma, S. C. (1998): Disruption of the p70(s6k)/p85(s6k) gene reveals a small mouse phenotype and a new functional S6 kinase. In: *EMBO J* 17 (22), S. 6649–6659. DOI: 10.1093/emboj/17.22.6649.
- Sigwart, Ulrich; Puel, Jacques; Mirkovitch, Velimir; Joffre, Francis; Kappenberger, Lukas (1987): Intravascular Stents to Prevent Occlusion and Re-Stenosis after Transluminal Angioplasty. In: *N Engl J Med* 316 (12), S. 701–706. DOI: 10.1056/NEJM198703193161201.
- Staab, M. E.; Srivatsa, S. S.; Lerman, A.; Sangiorgi, G.; Jeong, M. H.; Edwards, W. D. et al. (1997): Arterial remodelling after experimental percutaneous injury is highly dependent on adventitial injury and histopathology. In: *Int J Cardiol* 58 (1), S. 31-40.
- Stankovic, Goran; Colombo, Antonio; Presbitero, Patrizia; van den Branden, Frank; Inglese, Luigi; Cernigliaro, Carmelo et al. (2003): Randomized evaluation of polytetrafluoroethylene-covered stent in saphenous vein grafts: the Randomized Evaluation of polytetrafluoroethylene Covered stent in Saphenous vein grafts (RECOVERS) Trial. In: *Circulation* 108 (1), S. 37–42. DOI: 10.1161/01.CIR.0000079106.71097.1C.
- Stefanini, Giulio G.; Holmes, David R. (2013): Drug-Eluting Coronary-Artery Stents. In: *N Engl J Med* 368 (3), S. 254–265. DOI: 10.1056/NEJMra1210816.
- Steinberg, Daniel H.; Gaglia, Michael A., JR; Pinto Slottow, Tina L.; Roy, Probal; Bonello, Laurent; Labriolle, Axel de et al. (2009): Outcome differences with the use of drug-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis of bare-metal stents versus drug-eluting stents. In: *Am J Cardiol* 103 (4), S. 491–495. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.09.107.
- Stoll Christian: Phänotypische Untersuchungen zur prognostischen Bedeutung Proliferations- und Apoptose-assoziiierter Faktoren sowie der Expression von Adhäsionsmolekülen in Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx. Habilitationsschrift, Humboldt-Universität Berlin, 2001. Online verfügbar

unter <http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/stoll-christian-2001-03-06/HTML/stoll-ch1.html>
#iREF503332814, zuletzt geprüft am 01.02.2015.

Stone, Gregg W.; Ellis, Stephen G.; O'Shaughnessy, Charles D.; Martin, Steven L.; Satler, Lowell; McGarry, Thomas et al. (2006): Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial In: *JAMA*. 295 (11), S. 1253-1263.

Strauss, B. H.; Robinson, R.; Batchelor, W. B.; Chisholm, R. J.; Ravi, G.; Natarajan, M. K. et al. (1996): In Vivo Collagen Turnover Following Experimental Balloon Angioplasty Injury and the Role of Matrix Metalloproteinases. In: *Circulation Research* 79 (3), S. 541–550. DOI: 10.1161/01.RES.79.3.541.

Sugiyama, H.; Papst, P.; Gelfand, E. W.; Terada, N. (1996): p70 S6 kinase sensitivity to rapamycin is eliminated by amino acid substitution of Thr229. In: *J. Immunol.* 157 (2), S. 656–660.

Suzuki, T.; Kopia, G.; Hayashi, S.; Bailey, L. R.; Llanos, G.; Wilensky, R. et al. (2001): Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. In: *Circulation* 104 (10), S. 1188–1193.

Takahashi-Yanaga, F.; Sasaguri, T. (2008): GSK-3beta regulates cyclin D1 expression: a new target for chemotherapy. In: *Cell Signal* 20 (4), S. 581-589.

Tanner, F. C.; Yang, Z.-Y.; Duckers, E.; Gordon, D.; Nabel, G. J.; Nabel, E. G. (1998): Expression of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors in Vascular Disease. In: *Circulation Research* 82 (3), S. 396–403. DOI: 10.1161/01.RES.82.3.396.

Teirstein, P. S.; Massullo, V.; Jani, S.; Popma, J. J.; Russo, R. J.; Schatz, R. A. et al. (2000): Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation. Results of a randomized clinical trial. In: *Circulation* 101 (4), S. 360–365.

Torguson, Rebecca; Sabate, Manel; Deible, Regina; Smith, Kimberly; Chu, William W.; Kent, Kenneth M. et al. (2006): Intravascular brachytherapy versus drug-eluting stents for the treatment of patients with drug-eluting stent restenosis. In: *Am J Cardiol* 98 (10), S. 1340–1344. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.06.027.

Turco, Mark A.; Buchbinder, Maurice; Popma, Jeffrey J.; Weissman, Neil J.; Mann, Tift; Doucet, Serge et al. (2006): Pivotal, randomized U.S. study of the Symbiottrade mark covered stent system in patients with saphenous vein graft disease: eight-month angiographic and clinical results from the Symbiot III trial. In: *Catheter Cardiovasc Interv* 68 (3), S. 379–388. DOI: 10.1002/ccd.20873.

Udipi, Kishore; Melder, Robert J.; Chen, Mingfei; Cheng, Peiwen; Hezi-Yamit, Ayala; Sullivan, Carol et al. (2007): The next generation Endeavor Resolute Stent: role of the BioLinx Polymer System. In: *EuroIntervention* 3 (1), S. 137–139.

Unverdorben, Martin; Vallbracht, Christian; Cremers, Bodo; Heuer, Hubertus; Hengstenberg, Christian; Maikowski, Christian et al. (2009): Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. In: *Circulation* 119 (23), S. 2986–2994. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839282.

Vivanco, Igor; Sawyers, Charles L. (2002): The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. In: *Nat. Rev. Cancer* 2 (7), S. 489–501. DOI: 10.1038/nrc839.

Vom Dahl, Juergen; Dietz, Ulrich; Haager, Philipp K.; Silber, Sigmund; Niccoli, Luigi; Buettner, Hans Juergen et al. (2002a): Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). In: *Circulation* 105 (5), S. 583–588.

Vom Dahl, Jürgen; Haager, Philipp K.; Grube, Eberhard; Gross, Michael; Beythien, Christian; Kromer, Eckhard P. et al. (2002b): Effects of gold coating of coronary stents on neointimal proliferation following stent implantation. In: *Am J Cardiol* 89 (7), S. 801–805.

Waksman, R.; White, R. L.; Chan, R. C.; Bass, B. G.; Geirlach, L.; Mintz, G. S. et al. (2000): Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. In: *Circulation* 101 (18), S. 2165–2171.

Waksman, Ron; Ajani, Andrew E.; Pinnow, Ellen; Cheneau, Edouard; Leborgne, Laurent; Dieble, Regina et al. (2002a): Twelve versus six months of clopidogrel to reduce major cardiac events in patients undergoing gamma-radiation therapy for in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent restenosis Trial (WRIST) 12 versus WRIST PLUS. In: *Circulation* 106 (7), S. 776–778.

Waksman, Ron; Ajani, Andrew E.; White, R. Larry; Chan, Rosanna C.; Satler, Lowell F.; Kent, Kenneth M. et al. (2002b): Intravascular gamma radiation for in-stent restenosis in saphenous-vein bypass grafts. In: *N Engl J Med* 346 (16), S. 1194–1199. DOI: 10.1056/NEJMoa012579.

Waksman, Ron; Ajani, Andrew E.; White, R. Lawrence; Chan, Rosanna; Bass, Bill; Pichard, Augusto D. et al. (2004): Five-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis. In: *Circulation* 109 (3), S. 340–344. DOI: 10.1161/01.CIR.0000109488.62415.01.

Waksman, Ron; Raizner, Albert E.; Yeung, Alan C.; Lansky, Alexandra J.; Vandertie, Lynn (2002c): Use of localized intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomized controlled trial. In: *Lancet* 359 (9306), S. 551–557.

Waller, B. F.; Pinkerton, C. A.; Orr, C. M.; Slack, J. D.; VanTassel, J. W.; Peters, T. (1991): Restenosis 1 to 24 months after clinically successful coronary balloon angioplasty: a necropsy study of 20 patients. In: *J Am Coll Cardiol* 17 (6 Suppl B), S. 58B-70B.

Welt, Frederick G. P.; Rogers, Campbell (2002): Inflammation and restenosis in the stent era. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 22 (11), S. 1769-1776.

Whichmedicaldevice: Suchbegriff: Cordis Johnson and Johnson, Cypher Sirolimus eluting Coronary Stent. 2010. Verwendung des Bildes siehe Abbildung1, links im Abbildungsverzeichnis. Online verfügbar unter <http://www.whichmedicaldevice.com/by-manufacturer/25/126/cypher-sirolimus-eluting-coronary-stent>, zuletzt geprüft am 01.02.2015.

Windecker, Stephan; Simon, Rudiger; Lins, Markus; Klauss, Volker; Eberli, Franz R.; Roffi, Marco et al. (2005): Randomized comparison of a titanium-nitride-oxide-coated stent with a stainless steel stent for coronary revascularization: the TiNOX trial. In: *Circulation* 111 (20), S. 2617–2622. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.486647.

Wöhrle, Jochen; Zadura, Mariusz; Möbius-Winkler, Sven; Leschke, Matthias; Opitz, Christian; Ahmed, Waqas et al. (2012): SeQuentPlease World Wide Registry: clinical results of SeQuent please paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 60 (18), S. 1733–1738. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.040.

Yu, K.; Toral-Barza, L.; Discafani, C.; Zhang, W. G.; Skotnicki, J.; Frost, P.; Gibbons, J. J. (2001): mTOR, a novel target in breast cancer: the effect of CCI-779, an mTOR inhibitor, in preclinical models of breast cancer. In: *Endocr Relat Cancer.* 8 (3), S.249-258.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Links, ein Cypher Stent, Rechts ein Taxus Stent.	6
Abbildung 2: Gefäßlumenkaliber im Verlauf.....	8
Abbildung 3: Histologisches Bild über die Entstehung einer In-Stent Restenose	9
Abbildung 4: Late Lumen Loss eines BMS im Verlauf der Zeit	13
Abbildung 5: Late Lumen Loss von drei DES im Verlauf der Zeit	13
Abbildung 6: Klassifikation der Restenosen-Morphologie nach Mehran <i>et al.</i>	15
Abbildung 7: Histologische Schnittbilder von einem Bare metal und einem Drug eluting Stent im Verlauf der Zeit.....	16
Abbildung 8: Restenosenhäufigkeit bei BMS, Erst- und Zweit-Generation DES	17
Abbildung 9: Quantitative Messungen bei einer Brachytherapie und einer PES-Implantation.....	22
Abbildung 10: Vergleich der BMS In-Stent Restenosen Studien bezüglich der Zielgefäß-Revaskularisation.....	23
Abbildung 11: Funktion der verschiedenen CDK-Zykin-Dimere bzw. CKIs im Zellzyklus.....	24
Abbildung 12: Steuerung des G1-/S-Übergangs	25
Abbildung 13: A) Schema der Regulation des Zellzyklus, B) Darstellung von mitogenen und anti-mitogenen Substanzen im Zeitverlauf nach Stimulation.....	26
Abbildung 14: Darstellung der chemischen Struktur von A) Sirolimus und B) Paclitaxel	27
Abbildung 15: Studiendesign ISAR-DESIRE.....	32
Abbildung 16: Studiendesign ISAR-DESIRE 2.....	32
Abbildung 17: Vergleich des Late Lumen Loss in BMS und SES In-Stent Restenosen in der SES-Gruppe	40
Abbildung 18: Vergleich des Late Lumen Loss in BMS und SES In-Stent Restenosen in der PES-Gruppe	40
Abbildung 19: Vergleich der sekundären Endpunkte in der SES-Gruppe	43
Abbildung 20: Vergleich der sekundären Endpunkte in der PES-Gruppe	43
Abbildung 21: Detaillierter Signaltransduktionsweg von mTOR.....	47
Abbildung 22: Vergleich des primären Endpunktes für die Behandlungsgruppen.....	52

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl und Quote von Stents (Zahl der Fälle – behandelte Patienten) von 2000–2008	1
Tabelle 2: Entwicklung der Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der BRD 1984–2011 (Erwachsenenkardiologie). Bis 1990 sind nur die Zahlen der alten Bundesländer erfasst.....	2
Tabelle 3: Die Geschichte der Koronarinterventionen	4
Tabelle 4 : Übersicht der Drug-eluting Stents	7
Tabelle 5: Unterschiede zwischen einer In-Stent Restenose eines BMS und eines DES (Byrne et al. 2010).....	15
Tabelle 6: Studienübersicht	23
Tabelle 7: Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien ISAR-DESIRE und ISAR–DESIRE2	33
Tabelle 8: Baseline Patienten Eigenschaften von ISAR-DESIRE und ISAR-DESIRE 2... ..	38
Tabelle 9: Angiographische Ergebnisse nach sechs bis acht Monaten: SES- und PES-Behandlungsgruppe	39
Tabelle 10: Klinische Ergebnisse nach einem Jahr: SES-behandelte und PES-behandelte Patienten	41
Tabelle 11: Unabhängige Prädiktoren der primären Endpunkte	42

11 Dankvermerk

Zunächst möchte ich dem Direktor des Deutschen Herzzentrums München, Herrn Professor Dr. med. Heribert Schunkert, und Herrn Professor Dr. med. Adnan Kastrati für die Bereitstellung dieses Themas meiner Arbeit danken.

Meinem Betreuer Herr Dr. med./ PhD Robert Byrne möchte ich ganz besonders für seine freundliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit und seiner Korrektur danken, da ich mich mit allen Fragen jederzeit an ihn wenden konnte.