

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen der Technischen Universität München  
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

**Prospektiv, randomisierter Vergleich eines polymerfreien Sirolimus und eines  
polymerbasierenden Zotarolimus- freisetzenden Stent bei Patienten mit  
koronarer Herzerkrankung**

David Jochheim

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

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

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. J. Mehilli

2. Univ.-Prof. Dr. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 09.07.2012 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.01.2013 angenommen.

**Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>9</b>
1.1 Einführung .....	9
1.2 Drug- Eluting Stents .....	9
1.3 Faktoren der Restenose und die Bedeutung von Polymerbeschichtungen .....	10
1.4 Antiproliferative Agenzien und deren Wirkungsmechanismen .....	13
1.5 Entwicklung neuer Stentsysteme .....	16
1.5.1 Polymerfreier Sirolimus- und Probuco- freisetzender Stent.....	16
1.5.2 Polymerbasierender Endeavor Resolute Zotarolimus-freisetzender Stent	19
<b>2 Zielsetzung der Arbeit</b> .....	<b>22</b>
<b>3 Methodik</b> .....	<b>23</b>
3.1 Studienprotokoll.....	23
3.1.1 Studiendesign .....	23
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	24
3.1.3 Prozeduren vor Studieneinschluss .....	25
3.1.4 Randomisierung.....	26
3.1.5 Stentimplantate.....	27
3.1.6 Peri- und postinterventionelle Therapie .....	28
3.2 Patientennachsorge .....	29
3.2.1 Laborchemische Kontrolle .....	29
3.2.2 Klinisches Monitoring.....	29

3.2.3 Angiographische Untersuchungen.....	30
3.3 Endpunkte .....	31
3.4 Definitionen .....	32
3.5 Statistische Analyse .....	45
<b>4 Ergebnisse.....</b>	<b>46</b>
4.1 Basal- und Läsionscharakteristika.....	46
4.2 Klinisches Outcome.....	49
4.3 Angiographische Überwachung .....	54
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>55</b>
5.2 Limitationen der Studie.....	57
<b>6 Zusammenfassung .....</b>	<b>58</b>
<b>7 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>59</b>
<b>8 Danksagung .....</b>	<b>65</b>
<b>9 Lebenslauf .....</b>	<b>66</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzym
aPTT	Aktivierete partielle Thromboplastinzeit
BMS	Bare-Metal Stent (unbeschichteter Stent)
CABG	Coronary artery bypass graft (Koronar arterieller Bypass Graft)
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase (Myokard spezifisch)
DES	Drug- Eluting Stent (Medikamente freisetzender Stent)
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure (=Komplexbildner)
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (antikörperbasiertes Nachweisverfahren)
g/L	Gramm pro Liter
IL-1	Interleukin-1
INR	International Normalized Ratio
ISAR	Intracoronary Stenting and Antithrombosis Research
LDL	Low-density Lipoprotein
MI	Myokardinfarkt
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin (Ziel des Rapamycins)
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
PCI	Perkutane Koronarintervention

PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
PVP	Polyvinyl Pyrrolidinone (Stoff eines Polymers)
QCA	Quantitative coronary angiography
SES	Sirolimus-Eluting Stent
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TLR	Target lesion revascularization
TVR	Target vessel revascularization
WHO	World Health Organization
ZES	Zotarolimus- Eluting Stent

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Architektur eines Drug- Eluting Stents .....	<b>9</b>
<b>Abbildung 2:</b> Gestentetes Koronargefäß mit chronischer Inflammationsreaktion ...	<b>11</b>
<b>Abbildung 3:</b> Pathogenese der In-Stent-Restenose nach Implantation eines DES.	<b>12</b>
<b>Abbildung 4 A :</b> Makrozyklische Laktonstruktur von antiproliferativen Medikamenten. ....	<b>14</b>
<b>Abbildung 4 B :</b> Wirkung und Funktion von Sirolimus auf den Zellzyklus .....	<b>15</b>
<b>Abbildung 5:</b> Interaktion von Probucol bei der Pathogenese der Atherosklerose....	<b>16</b>
<b>Abbildung 6:</b> Inzidenz der angiographischen Restenose bei Patienten die mit einem Stent behandelt wurden der eine raue bzw. glatte Oberfläche besitzt .....	<b>17</b>
<b>Abbildung 7:</b> Unbeschichtete mikroporöse Oberfläche des ISAR- Stents .....	<b>18</b>
<b>Abbildung 8:</b> Kaplan- Meier Diagramm von Tod und myokardialer Infarzierung bis hin zu zwei Jahren nach Implantation (ISAR-TEST 2) .....	<b>19</b>
<b>Abbildung 9:</b> Zusammensetzung des BioLinx Polymers und dessen Freisetzungskinetik .....	<b>20</b>
<b>Abbildung 10:</b> Patientenpopulation .....	<b>46</b>
<b>Abbildung 11:</b> Überlebenskurve für das Auftreten eines primären Endpunktes .....	<b>50</b>
<b>Abbildung 12:</b> Rate an Revaskularisation der Zielläsionen.....	<b>51</b>
<b>Abbildung 13:</b> Rate an gesicherter oder möglicher Stentthrombose .....	<b>52</b>
<b>Abbildung 14:</b> Subgruppenanalyse .....	<b>53</b>
<b>Abbildung 15:</b> Kumulative Ereignisrate .....	<b>54</b>

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Baseline Charakteristika der Patientengruppen .....	<b>47</b>
<b>Tabelle 2:</b> Läsions- und prozedurale Charakteristika .....	<b>48</b>
<b>Tabelle 3:</b> Ergebnisse des 1-Jahres-Follow-up.....	<b>49</b>

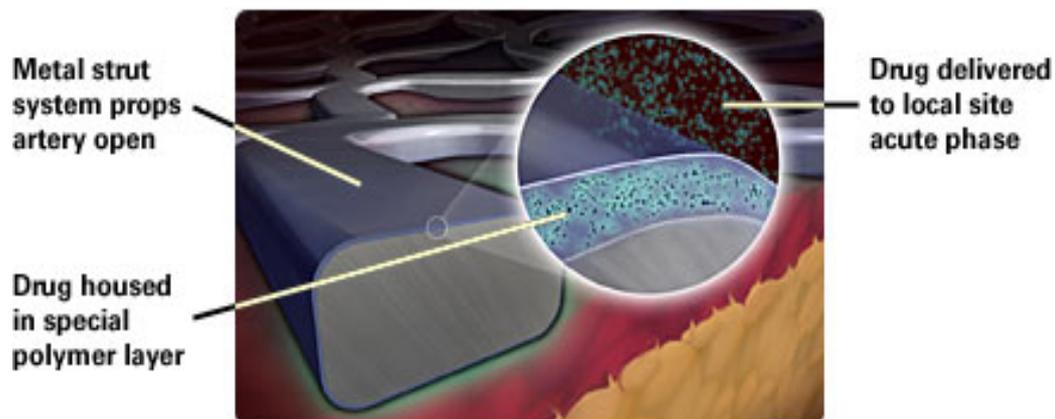
# 1 Hintergrund

## 1.1 Einführung

Eine große Anzahl der heutzutage durchgeführten perkutanen Koronarinterventionen (PCI) erfordert die Implantation einer koronaren Gefäßstütze als eine elementare Behandlungsstrategie bei Patienten mit akuter und chronischer koronarer Herzerkrankung. Der Gebrauch sogenannter Medikamente freisetzender Gefäßstützen (DES) hat die Behandlung von Erkrankungen der koronaren Herzkranzgefäße deutlich verändert und das Spektrum der interventionellen Kardiologie stark beeinflusst (Sousa, et al. 2003; Sousa, et al. 2003).

## 1.2 Drug- Eluting Stents

Drug- Eluting Stents (DES) bestehen aus einer Trägerplattform, dem antiproliferativen Agens und der Trägersubstanz, meist ein Polymer, welches die verzögerte Abgabe des Agens gewährleistet (Abbildung. 1). Die Technologie basiert auf einer medikamentösen Beschichtung, die zur Gefäßwand ausgerichtet die neointimale Proliferation unterdrückt, die überwiegend verantwortlich ist für die erneute Restenose (Wiederverengung eines koronaren Gefäßes).



**Abbildung 1.** Architektur eines DES.

(Quelle: [http://www.resverlogix.com/product\\_development/revas\\_program](http://www.resverlogix.com/product_development/revas_program),

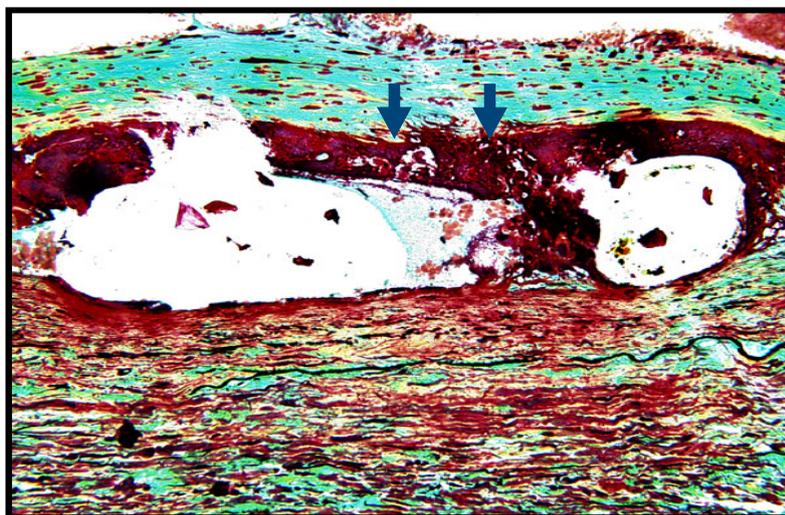
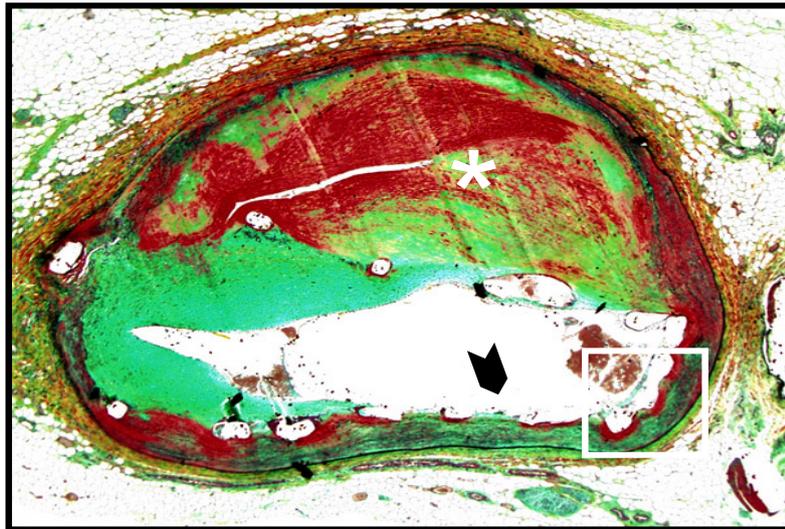
Resverlogix Corp. Stand: 04.06.2012)

Durch die Entdeckung des antiproliferativen Effektes immunsuppressiver Substanzen, wie Rapamycin (Sirolimus) oder Paclitaxel, bei denen die Inhibition der Zytokin- und Wachstumsfaktor vermittelten Proliferation von glatten Muskelzellen nachgewiesen wurde (Poon M, et al. 1996; Axel DI, et al. 1997), erkannte man, dass diese Wirkung einen essentiellen Einfluss auf den Pathomechanismus neointimaler Proliferation und somit auf die Entwicklung der Restenose darstellt (Libby P, et al. 1997). Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse erhoffte man sich einen Fortschritt bei der Bekämpfung der Restenose, die eine ernsthafte Komplikation des unbeschichteten Stents (Bare-Metal Stent, [BMS]) darstellt (Farb A, et al. 2004). Nach der Erstimplantation eines DES im Jahre 1999 von J. Eduardo Sousa in Sao Paulo (Stainless steel Cypher, Cordis, Warren, New Jersey) und den ausgewerteten ersten Daten wurde deutlich, dass die Beschichtung metallischer Gefäßstützen mit antiproliferativen Substanzen wie Sirolimus die Rate der post-PTCA Restenose signifikant reduzieren kann. So zeigte der Sirolimus beschichtete Cypher Stent im Vergleich zum Bare- Metal Stent in ersten groß angelegten, kontrollierten und randomisierten Multizenterstudien eine Reduktion des In-Stent-Lumenverlusts von - 0.01 mm versus 0.80 mm nach 6 Monaten sowie eine Reduktion der Rate an Zielgefäß- Revaskularisationen (Target lesion revascularization, [TLR]) von 0.0% versus 23.7%. (Morice M, et al. 2002; Morice MC, et al. 2007). Die Überlegenheit gegenüber Bare- Metal Stents und die Effektivität von Sirolimus beschichteten Stents in der Prävention neointimaler Hyperplasie wurde in vielen weiteren großen randomisierten multizentrischen Studien gesichert (Stettler C, et al. 2007; Kastrati A, et al. 2007)

### ***1.3 Faktoren der Restenose und die Bedeutung von Polymerbeschichtungen***

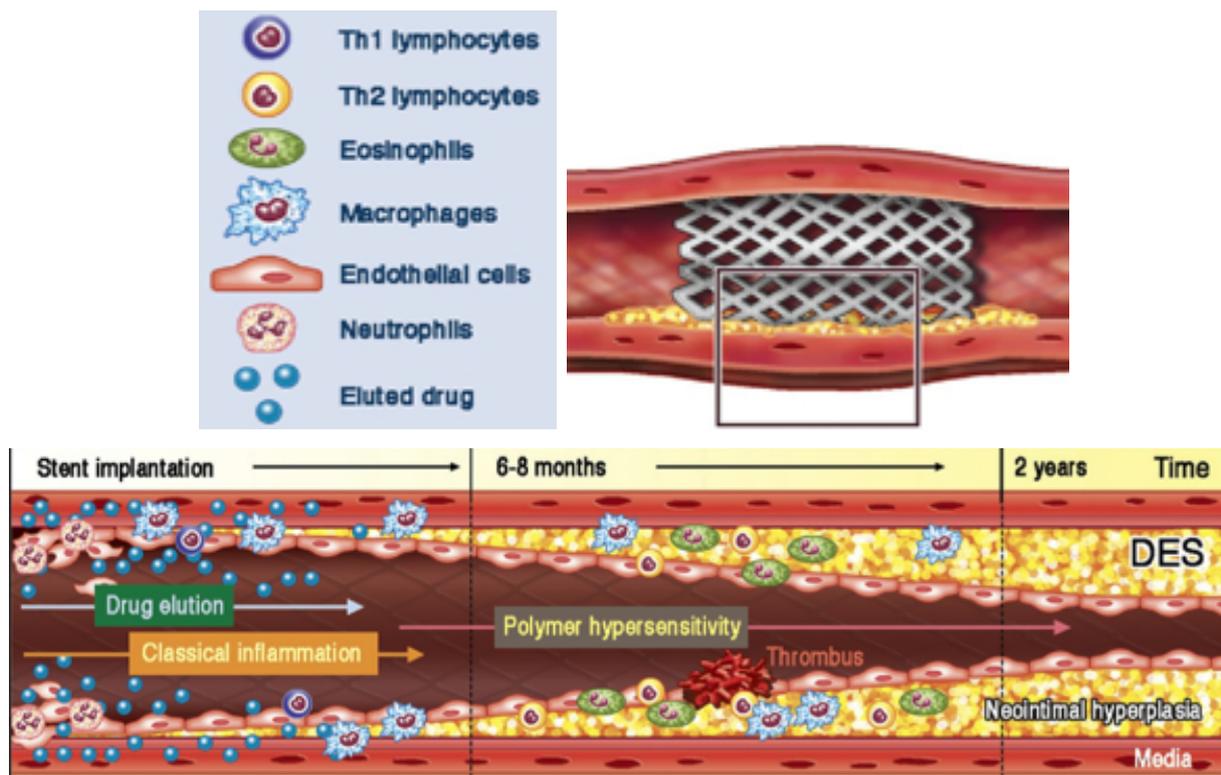
Das Erreichen eines hohen antirestenotischen Wirkungsprofils durch Drug- Eluting Stents hat dazu geführt, dass heutzutage bei mehr als 70% der perkutanen Koronarinterventionen ein beschichtetes Stentsystem implantiert wird. Der Erfolg von DES ist jedoch zum einen von dem Wirkungsprofil und der Art angewendeter Medikamente abhängig aber auch von einer optimalen Medikamentenfreisetzungskinetik, die durch eine als Trägermatrix dienende

Polymerbeschichtung gewährleistet wird. Diese Polymerbeschichtung kann jedoch zu einer chronischen Entzündungsreaktion der arteriellen Gefäßwand führen und somit den Heilungsprozess verzögern. Klinisch manifestiert sich dieser Umstand in Form von späten Stentthrombosen und Restenosen.



**Abbildung 2.** Gestentetes Koronargefäß mit chronischer Inflammationsreaktion (Finn AV, et al. 2007)

Permanente Polymere von DES, bei denen das Polymer nach der Abgabe des Medikaments auf dem Träger verbleibt, können eine verzögerte Endothelialisierung und inflammatorische Reaktionen verursachen die zu späten Restenosen führen. Zusätzlich besteht scheinbar durch verzögerte Einheilungsprozesse an der Gefäßwand ein erhöhtes Risiko für späte Stentthrombosen (Holmes DR, Jr., et al. 2010). Die verspätete Reendothelialisierung hat eine multifaktorielle Genese. Neben der inflammatorischen Antwort vermutet man eine Hypersensitivität auf das Polymer als einen wichtigen ätiologischen Faktor (Abbildung. 3) (Byrne RA, et al. 2009; Niccoli G, et al. 2010). Kennzeichnend für den Verlauf ist die Entstehung einer Immunantwort durch Migration von Makrophagen und Lymphozyten, Produktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, wodurch es zur Aktivierung und Proliferation glatter Muskelzellen und somit zur neointimalen Hyperplasie kommt (Karas SP, et al. 1992; Schwartz RS, et al. 1992; Gordon PC, et al. 1993).



**Abbildung 3.** Pathogenese der In-Stent-Restenose nach Implantation eines DES. (Niccoli et al. 2010)

Neue DES Plattformen mit polymerfreien, biodegradablen oder biokompatiblen Polymeren könnten einen Weg darstellen das Sicherheits- und Wirkungsprofil von DES weiter zu verbessern. Die Entwicklung eines polymerfreien DES hat bereits einen Vorteil im antirestenotischen Profil gegenüber polymerbasierenden DES aufzeigen können (Byrne RA, et al. 2010).

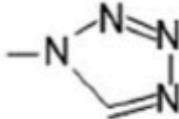
Ein weiterer Ansatz ist die Modifizierung und Weiterentwicklung von biodegradablen Polymeren deren Freisetzungskinetik in den ersten 4 bis 6 Wochen dem eines DES ähnelt und nach Abbau des Polymers die antirestenotische Sicherheit eines BMS aufweist (Byrne RA, et al. 2009). Die Veränderung permanenter Polymere hin zu verbesserter Biokompatibilität, wie sie in Form des neuen Endeavor Resolute Zotarolimus- freisetzenden Stent verändert worden ist, stellt einen weiteren wichtigen Faktor zur Verbesserung des Sicherheits- und Wirkungsprofils von DES Plattformen dar.

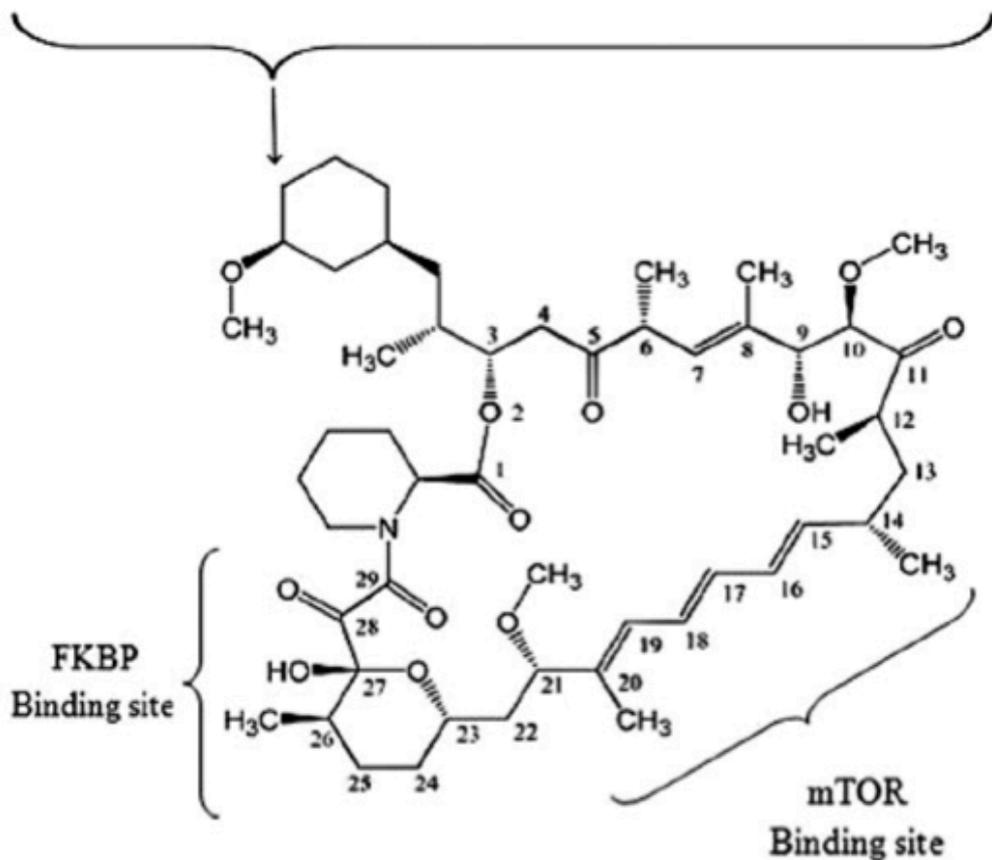
Modifizierungen und Neuentwicklungen verschiedener Komponenten der DES Trägerplattform, sei es das Polymer, das Gerüstdesign oder das freizusetzende Medikament, welches die Effektivität und somit die Komplikation der verspäteten Endothelialisierung und der Neoatherosklerose beeinflussen, sind Gegenstand aktueller Forschung.

## ***1.4 Antiproliferative Agenzien und deren Wirkungsmechanismen***

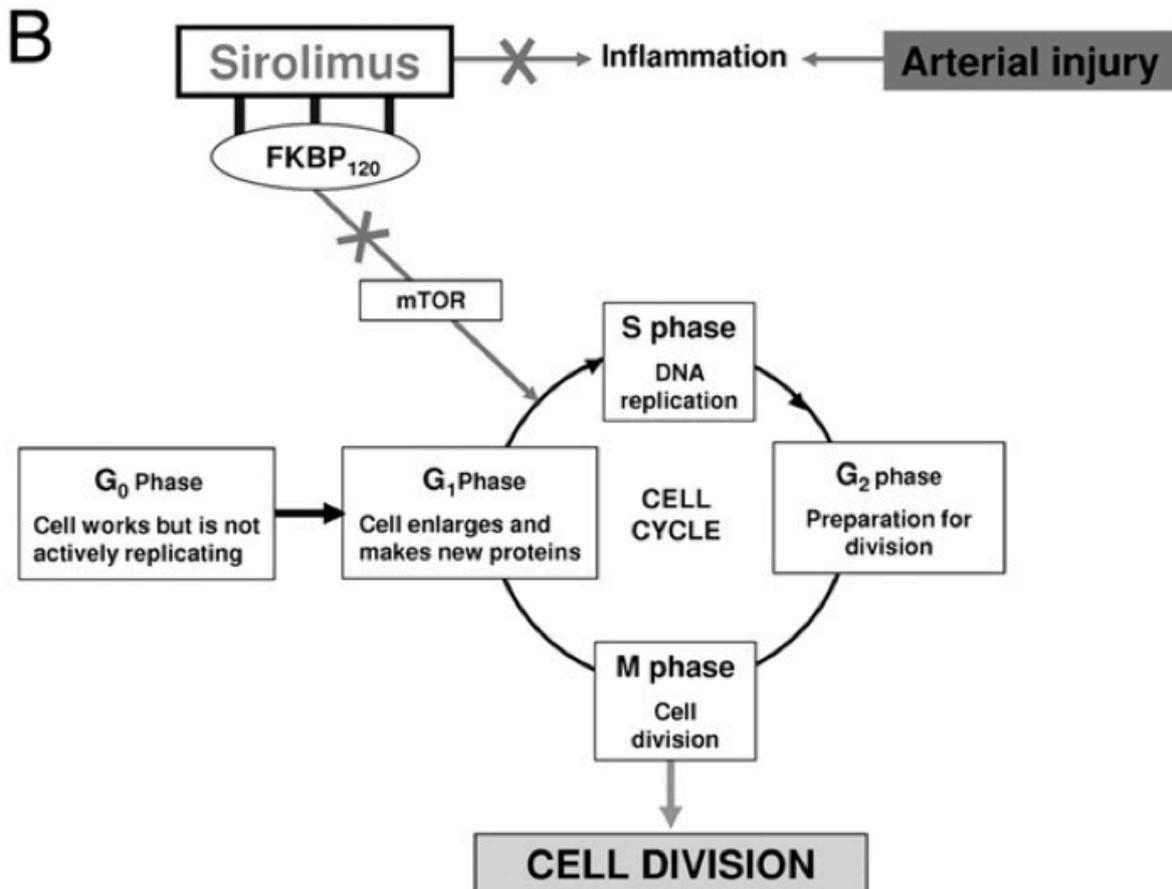
Sirolimus (früher auch Rapamycin genannt) ist ein Makrolid Antibiotikum, das als potentes Immunsuppressivum zur Prävention der Organabstoßung nach der Implantation seinen Einsatz fand. Es ist es in der Lage, die Zytokin- und Wachstumsfaktor- vermittelte Proliferation von Lymphozyten und glatter Gefäßmuskulatur zu inhibieren (Poon M, et al. 1996; Gallo R, et al. 1999; Marx SO, et al. 2001). Die Weiterentwicklung von Sirolimus ist das Zotarolimus (ABT- 578), das dem Sirolimus in der chemischen Struktur sehr ähnelt (Collingwood R, et al. 2005). Wie das Sirolimus bindet Zotarolimus ebenfalls an den intrazellulären Rezeptor

(FKBP 12) und inhibiert so als Komplex den Zellzyklus via Inaktivierung des Rapamycin Angriffspunktes mTOR.

<b>A Sirolimus</b>	<b>-OH</b>
<b>Everolimus</b>	<b>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH</b>
<b>Biolimus</b>	<b>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></b>
<b>Zotarolimus</b>	

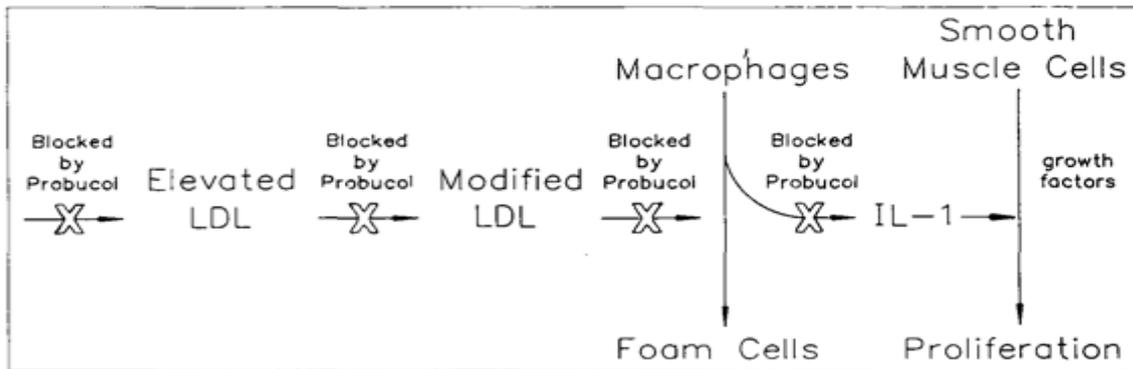


**Abbildung 4 A:** Makrozyklische Laktonstruktur von antiproliferativen Medikamenten.  
(Garg S, et al. 2010)



**Abbildung 4 B:** Sirolimus bindet an das FKBP12 und bildet somit den Sirolimus-FKBP12-Komplex. Der Sirolimus-FKBP12-Komplex bindet an das mTOR („mammalian target of rapamycin“), wodurch dieser Signaltransduktionsweg blockiert wird. Dies führt zur Downregulation des Kinaseinhibitors p27kip1, wodurch der Zellzyklus (Übertritt in die S-Phase) inhibiert wird (Garg S et al. 2010).

Die Erforschung und Weiterentwicklung immunsuppressiver Substanzen wie Sirolimus und Zotarolimus machten deutlich, dass die Kombination von antiproliferativen Substanzen mit einem Stentsystem ein wichtiger Forschungsansatz bei der Prävention der neointimalen Hyperplasie darstellt. Ein weiterer Ansatz war die Kombination antioxidativer Substanzen, denen ein möglicher positiver Effekt auf das arterielle Remodelling zugeschrieben wurde, mit einem Stentsystem. Eine solche Substanz ist das Probucol, ein stark antioxidatives und lipophiles Agens, das die Rate der Restenose nach koronarer Angioplastie in einer klinischen Studie reduzieren konnte (Tardif JC, et al. 1997).



**Abbildung 5.** Interaktion von Probucol bei der Pathogenese der Atherosklerose. (IL-1= Interleukin-1; LDL= Low-density Lipoprotein) (Ku G et al. 1988).

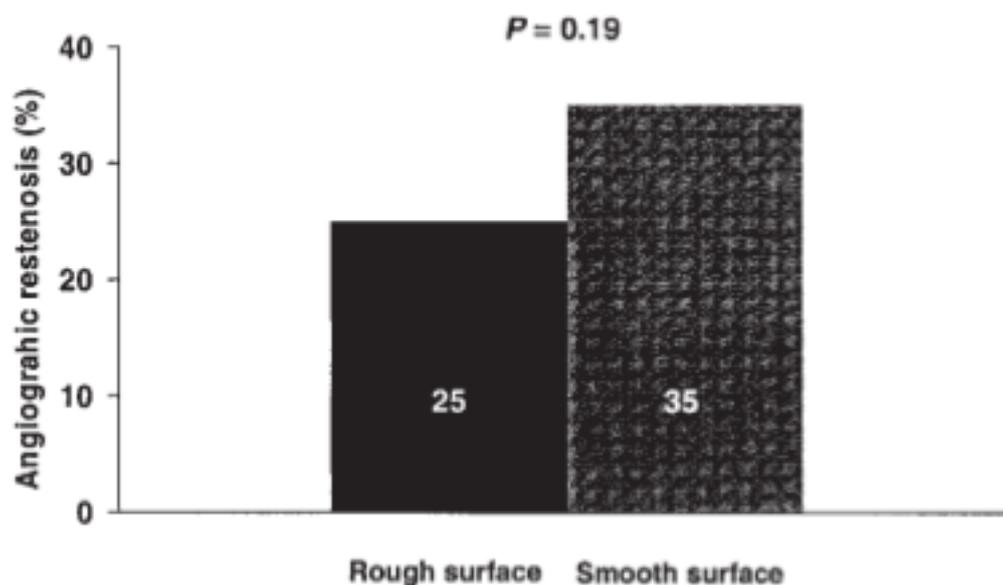
## 1.5 Entwicklung neuer Stentsysteme

Wie bereits dargestellt scheinen inflammatorische Reaktionen und eine Hypersensitivität auf das permanente Polymer wichtige ätiologische Faktoren bei der Entstehung neointimaler Hyperplasie zu sein. So begann die Suche nach neuen Polymeren mit verbesserter Biokompatibilität und der damit verbundenen geringeren Hypersensitivität, die wahrscheinlich die verspäteten Einheilungsprozesse in der Gefäßwand induziert (Morice MC, et al. 2002; Morice MC, et al. 2007; Holmes DR Jr., et al. 2010). Eine Vielfalt an unterschiedlichen DES mit permanenten Polymeren befinden sich zurzeit in der Entwicklung. Sie wurden auf der Wissensgrundlage der 1. und 2. Generation der DES entwickelt und benutzen eine neue Polymertechnologie, antiproliferative Agenzien und metallische Plattformen zur Optimierung der Sicherheit und des klinischen Outcomes.

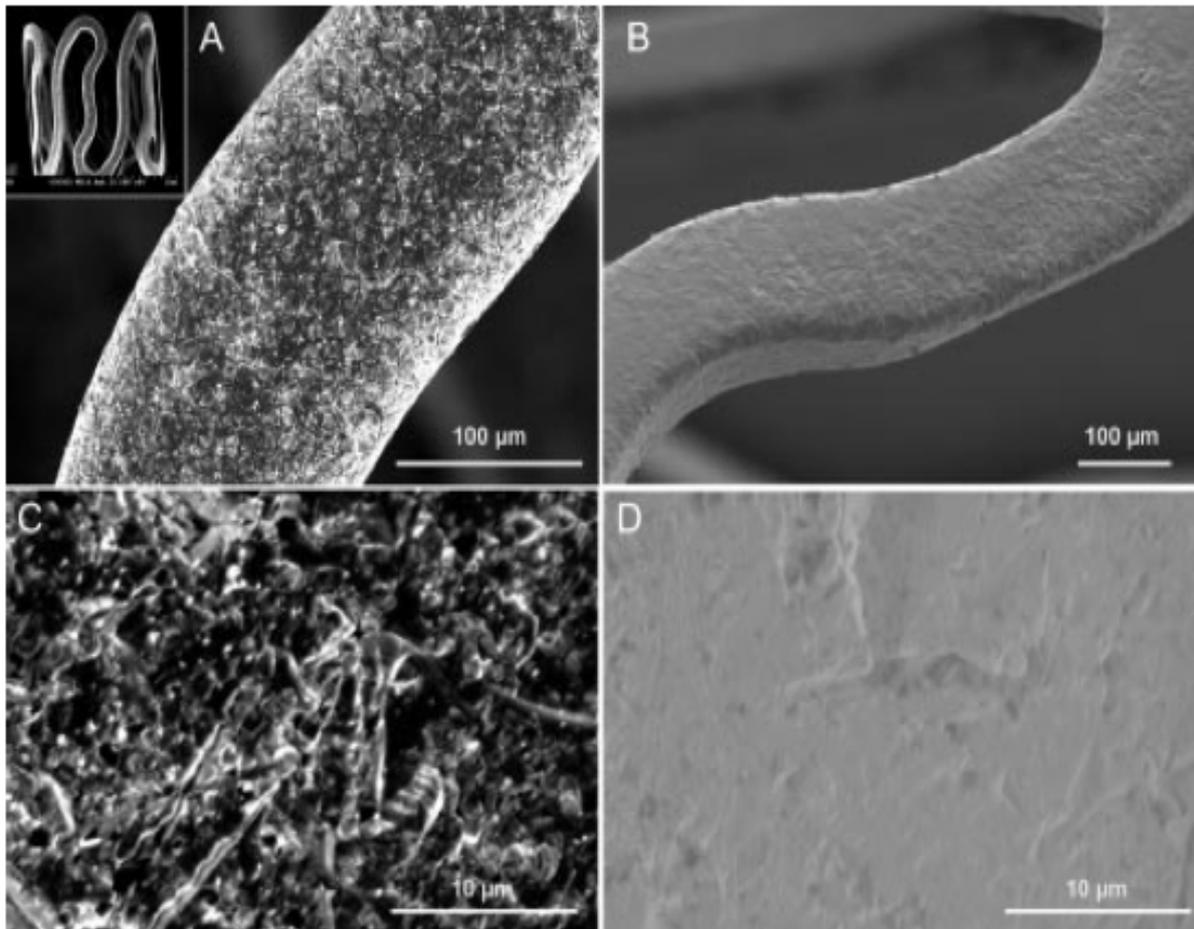
### 1.5.1 Polymerfreier Sirolimus- und Probucol- freisetzender Stent

So entwickelte das Industrie unabhängige ISAR (Individualizable Drug-Eluting Stent System to Abrogate Restenosis) Stent-Projekt (Munich, Germany), einen polymerfreien, Sirolimus- und Probucol- freisetzenden Stent (Dual-DES) auf der Basis eines mikroporösen Metall Gerüsts (Yukon, Translumina, Hechingen,

Germany). Die mikroporöse Oberfläche der Yukon Plattform dient als Medikamentenreservoir und erlaubt es das tragende Medikament verspätet freizugeben ohne dabei auf eine Polymerbeschichtung angewiesen zu sein. Es besteht aus einer 316L Edelstahllegierung und erlangt durch eine spezielle Sandbestrahlung seine raue Oberfläche. Der Mittelrauwert beträgt minimal 0.09 und maximal 0.21  $\mu\text{m}$  (Abbildung 4) (Dibra A, et al. 2005). Darüberhinaus erkannte man den Vorteil einer nicht-polierten Oberfläche die sich bereits als eine sichere Alternative zur elektropolierten beweisen konnte, da vermehrte neointimale Hyperplasie und ein verlangsamter Einheilungsprozess in der Gefäßwand beim elektropolierten Stent bereits gezeigt werden konnte (De Scheerder I, et al. 1998; Palmaz JC, et al. 2002).



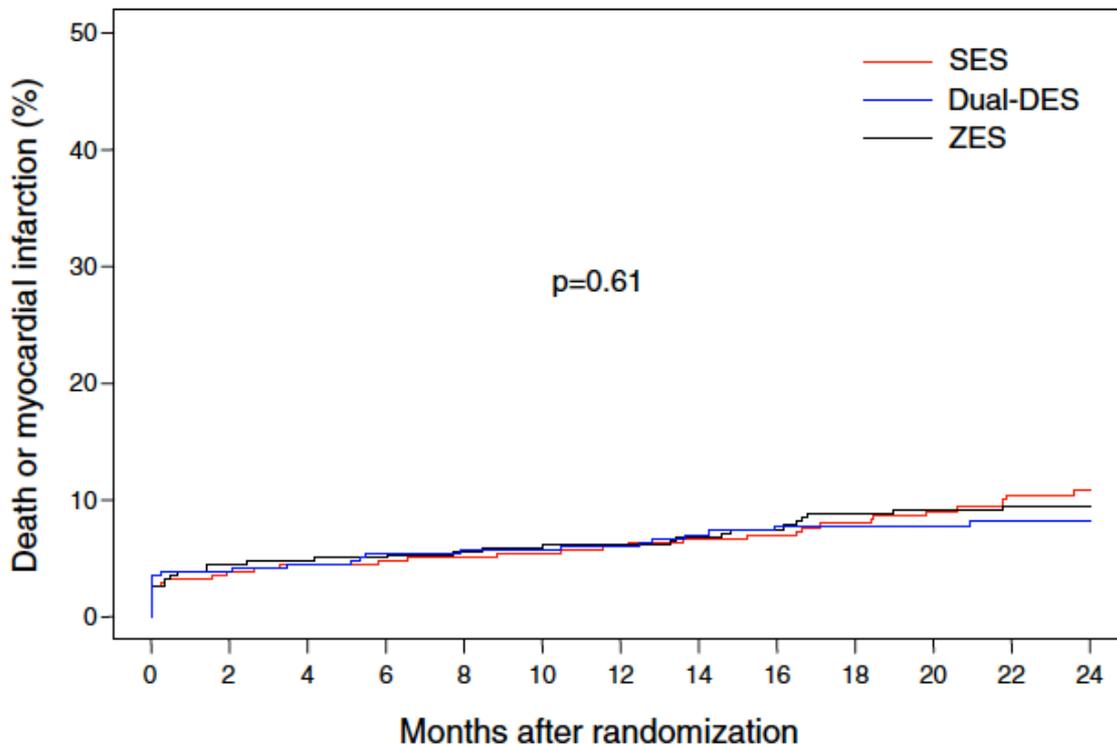
**Abbildung 6.** Inzidenz der angiographischen Restenose bei Patienten die mit einem Stent behandelt wurden der eine raue bzw. glatte Oberfläche besitzt (Dibra A, et al. 2005).



**Abbildung 7.** A: Unbeschichtete mikroporöse Oberfläche des ISAR- Stent bei 400-facher Vergrößerung. B: Expandierter mikroporöser Stent mit 0.5%er Sirolimus Beschichtung (200-fache Vergrößerung). C: Oberfläche eines unbeschichteten und mit Rapamycin beschichteten (D) mikroporösen Stents bei 1000 facher Vergrößerung (Wessely R, et al. 2005).

Sicherheit, Effektivität und gute klinische Performance erzielte man mit dem Dual-DES bereits in der randomisierten ISAR-TEST-2 Studie (Intracoronary Stenting and Angiographic Restenosis-Test Efficacy of Three Limus Eluting Stents-2) verglichen zu etablierten DES. So war die Rate an angiographisch dargestellten Restenosen und erneuten Revaskularisationseingriffen dem Polymer beschichteten Sirolimus- (SES) (Cypher, Cordis Corp., Warren, New Jersey) gleichgestellt, hingegen dem Zotarolimus- (ZES) (Endeavor, Cardio Vascular, Santa Rosa, California)

freisetzenden Stent deutlich überlegen (Byrne RA, et al. 2009; Byrne RA, et al. 2010).

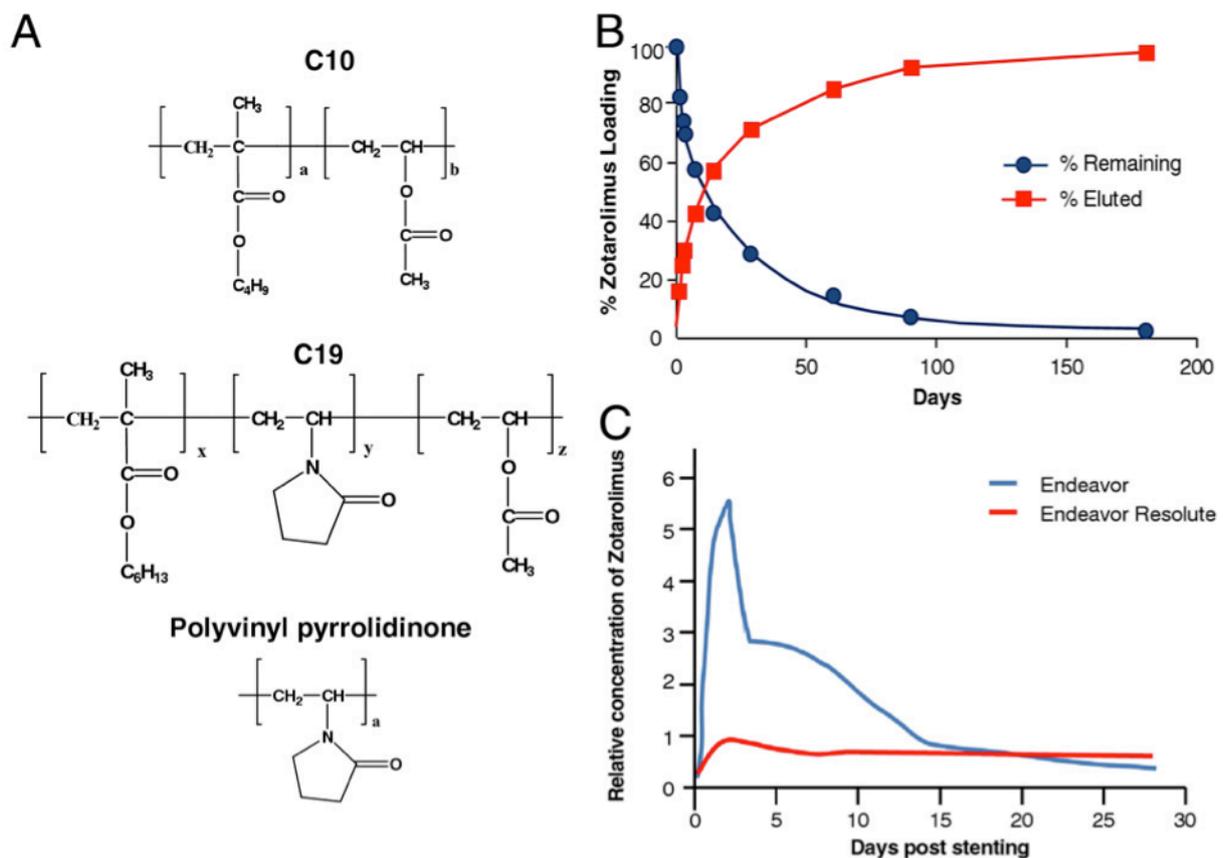


**Abbildung 8.** Kaplan-Meier Diagramm von Tod und myokardialer Infarktion bis hin zu zwei Jahren nach Implantation (ISAR-TEST 2) (Byrne RA, et al. 2010).

### 1.5.1 Polymerbasierender Endeavor Resolute Zotarolimus-freisetzender Stent

Der Endeavor Resolute Zotarolimus-eluting Stent (ZES) (Medtronic, Santa Rosa, California) zählt zu der neuen Generation des Endeavor ZES. Das Gerüst besteht aus der Driver Cobalt Chromium Stentplattform und dem BioLinx™ Polymer, welches sich aus drei unterschiedlichen Polymeren zusammensetzt: Einem hydrophoben C10 Polymer zur adäquaten Hydrophobierung, einem wasserlöslichen Polyvinyl Pyrrolidinone (PVP), das der initialen Medikamentenabgabe dient und zusammen mit einem hydrophilen C19 Polymer zur verbesserten Biokompatibilität beiträgt (Abbildung 7A) (Udipi K, et al. 2007; Udipi K, et al. 2008). Im Gegensatz zur zweiten

Generation Endeavor, die mit einem Phosphoryl-cholin Polymer versehen ist, besitzt das BioLinx™ Polymer eine modifizierte Kinetik. Das Polymer erlaubt eine verspätete, gleichmäßigere und kontrolliertere Medikamentenabgabe, wodurch eine konstante Konzentration über einen längeren Zeitraum erzielt wird (Abbildung 7C). So setzt der Endeavor Resolute innerhalb von 60 Tagen mehr als 85% des Zotarolimus frei und nach 180 Tagen den gesamten Reststoff (Abbildung 7B). Letztendlich soll die verzögerte Freisetzung die späte Restenose oder den „late-catch-up“, der in komplexen Läsionen beobachtet wird, erfassen (Wessely R, et al. 2005). In ersten klinischen Studien erzielte der Endeavor Resolute nach 9 Monaten und 2 Jahren Follow-up gute klinische Ergebnisse (Meredith IT, et al. 2009; Meredith IT, et al. 2010) darüber hinaus beobachtet man ein sicheres antirestenotisches Profil vergleichbar mit dem des Everolimus freisetzenden Xience Stents (Abbott Vascular, Santa Clara, California) (Serruys PW, et al. 2010).



**Abbildung 9.** A: Zusammensetzung des BioLinx Polymers: Das Hydrophobe C10 Polymer, das hydrophile C19 Polymer zusammen mit dem hydrophile Polyvinyl Pyrrolidinon. B: Die Freisetzungseigenschaften von Zotarolimus. C: Der Vergleich der relativen arteriellen Zotarolimus Konzentration in der koronaren Schweinearterie

zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Implantation zwischen dem Endeavor und dem Endeavor Resolute Stent (Meredith IT, et al. 2007; Udipi K, et al. 2007).

## **2 Zielsetzung der Arbeit**

Das Ziel der prospektiven randomisierten ISAR-TEST-5 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Rapamycin- and Zotarolimus-Eluting Stents) Studie ist der Vergleich der Effektivität und der klinischen Sicherheit des polymerfreien Sirolimus- und Probucol- freisetzenden Stent (Dual-DES) mit einem polymerbasierenden Zotarolimus freisetzenden Stent (ZES) der neuen Generation.

## **3 Methodik**

### **3.1 Studienprotokoll**

Im Zeitraum zwischen dem Februar 2008 und August 2009 wurden Patienten die älter als 18 Jahre waren und ischämischen Symptome oder Anzeichen eines myokardialen Infarktes und einer bestehenden de-novo-Stenose >50% in einem nativen Koronargefäß aufzeigten als geeignet befunden vorausgesetzt die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten lag vor.

Die Studie wurde durch die zuständigen Ethikkommissionen der teilnehmenden Zentren, Deutsches Herzzentrum und 1. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar (beide in München) überprüft und bewilligt. Das Intracoronary Stenting and Antithrombosis Research (ISAR) Center des deutschen Herzzentrums München war verantwortlich für die Datenerhebung und Überwachung.

#### **3.1.1 Studiendesign**

Dies ist eine prospektive, randomisierte und aktiv kontrollierte Studie zur Evaluierung der Nicht-Unterlegenheit des Sirolimus- und Probucol-freisetzenden Stent im Vergleich zum polymerbasierten Zotarolimus-Stent.

### **3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

#### **Einschlusskriterien:**

1. Patienten, die älter als 18 Jahre sind mit ischämischen Symptomen oder Hinweise auf eine myokardiale Ischämie in Gegenwart einer de-novo- Stenose >50% in einem nativen Koronargefäßes aufzeigen.
2. Unterschriebene Einverständniserklärung des Patienten oder seines/ ihren gesetzlichen Vertreters zur Studienteilnahme.
3. Gebärfähige Frauen mit negativen Schwangerschaftstest.

#### **Ausschlusskriterien:**

1. Läsion des Zielgefäßes im linken Koronarhauptstamm.
2. Läsion des Zielgefäßes im Bypass.
3. In-Stent Restenose.
4. Kardiogener Schock.
5. Maligne Erkrankungen oder andere Komorbiditäten (zum Beispiel schwere Leber, Nieren oder Pankreaserkrankungen) mit einer Lebenserwartung von weniger als einem Jahr oder mit zu erwartender Protokoll-Non-Compliance.
6. Bekannte Allergie gegen die Studienmedikation: Clopidogrel, Sirolimus, Probucol, Zotarolimus, Edelstahl oder Cobalt Chrom.
7. Unfähigkeit bei der Einnahme von Clopidogrel für mindestens 6 Monate.
8. Schwangerschaft (gegenwärtig, Verdacht auf oder geplant) oder positiver Schwangerschaftstest.
9. Vorheriger Einschluss in die Studie.
10. Unfähigkeit des Patienten das Studienprotokoll zu befolgen.

### **3.1.2 Prozeduren vor Studieneinschluss**

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen konnten, waren geeignete Kandidaten für die Teilnahme an der Studie. Angiographische Kenntnisse über die Anatomie oder eine geplante PCI Prozedur vor Studieneinschluss waren nicht erforderlich. Eine vollständige Studienaufklärung durch den lokalen Principal Investigator oder seine Vertreter sowie eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder seines rechtlichen Vormundes in diese Studie war vor dem Beginn jeglicher studienspezifischen Prozedur erforderlich.

Folgende Untersuchungen wurden standardmäßig vor der Randomisierung durchgeführt:

1. Anamnese, körperliche Untersuchung inklusive Puls, Blutdruck, Körpergröße und Körpergewicht.
2. 12- Kanal EKG
3. Aufnahmelabor: Blutbild, Leukozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozytenzahl, Serumkreatinin, aktivierte partielle Thromboplastinzeit aPTT, INR, Herzenzyme Kreatinkinase sowie CK-MB Fraktion, Troponin T.
4. Obligatorische Orale Gabe der Loading- Dose von 600 mg Clopidogrel. Die Verabreichung anderer Medikamente wie Betablocker, Nitrate etc. erfolgte nach dem Ermessen des behandelnden Arztes.

Eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung und Angiographie des linken Ventrikels wurde nach den konventionellen Standards durchgeführt.

### **3.1.4 Randomisierung**

In jedem teilnehmenden Zentrum erfolgte die Zuordnung zur jeweiligen Behandlungsstrategie mit der Hilfe von gezogenen Umschlägen, die eine computergenerierte Randomisierungsnummer enthielten. Die Randomisierung erfolgte direkt nach der Entscheidung zur Intervention. Patienten die alle Einschlusskriterien, jedoch keine der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden in Abfolge nach Qualifikationszeitpunkt randomisiert. Zwei Drittel der Patienten wurden der Sirolimus- und Probucol- freisetzenden Stent Gruppe und ein Drittel der Zotarolimus- freisetzenden Stent Gruppe zugeordnet. Der Zeitpunkt null entsprach dem Zeitpunkt der Randomisierung. Der zufällig zugeteilte Stent wurde in allen zu behandelnden Läsionen implantiert, bei Patienten die multiple Läsionen aufzeigten und ein Stenting notwendig war. Der Gebrauch von mehr als einem Stent pro Läsion war erlaubt.

### 3.1.5 Stentimplantate

Bei den verwendeten Stentimplantaten handelt es sich zum einen um den polymerfreien Sirolimus- und Probucol-freisetzenden Dual-DES und zum anderen um den Endeavor Resolute Zotarolimus-eluting Stent. Sowohl dem Sirolimus, als auch dem Zotarolimus, wurden antiproliferative Effekte nachgewiesen. Sie inhibieren den neointimalen Zellwachstum durch die Unterbrechung des Zellzyklus via Inaktivierung des Rapamycin Angriffspunktes mTOR (Collingwood R, et al. 2005).

Die Dual-DES Plattform besteht aus einer „Thin-Strut“ (87  $\mu\text{m}$ ), 316L Edelstahl Legierung, welche durch Sandbestrahlung seine mikroporöse Oberfläche erhält. Diese dient als Medikamentenreservoir und erlaubt es das tragende Medikament verspätet freizugeben ohne dabei auf eine Polymerbeschichtung angewiesen zu sein. Der Mittelrauwert beträgt minimal 0.09 und maximal 0.21  $\mu\text{m}$ . Das aktive Gemisch besteht aus Sirolimus (0.7%) und Probucol (0.7%) im Verhältnis 1:1 und ist kombiniert mit einem Shellack-Harz (0.07%). Der Harz ist biokompatibel und wird heutzutage hauptsächlich zur Beschichtung von Tabletten genutzt. Er begünstigt die adhäsiven Eigenschaften der Beschichtung auf der Stentoberfläche. Nach einem sterilen Beschichtungsprozess beträgt die Konzentration von Sirolimus 120  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  Stent und Probucol 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  Stent. Nach einem Zeitraum von ca. 6-8 Wochen sind keine Spuren von Sirolimus oder Probucol auf der Stentoberfläche nachweisbar (, Hausleiter J, et al. 2005; Wessely R, et al. 2005; Steigerwald K, et al. 2009).

Der Endeavor Resolute Zotarolimus- eluting Stent besteht aus einem Cobalt Chromium Gerüst mit einer Strebenbreite von 91  $\mu\text{m}$  und einer Polymerschichtdicke von 4.1  $\mu\text{m}$ . Zotarolimus (ABT- 578) ist ein neues antiproliferatives Agens, das dem Sirolimus in der chemischen Struktur sehr ähnelt und sich lediglich durch das Fehlen einer Tetrazol Gruppe an Position 42 unterscheidet. Die Zotarolimus Konzentration beträgt 10  $\mu\text{g}/\text{mm}$  Stent. Das hier verwendete permanente Polymer (BioLinx<sup>TM</sup>) besteht aus drei unterschiedlichen Polymeren: Einem hydrophoben C10 Polymer zur adäquaten Hydrophobierung, einem wasserlöslichen Polyvinyl Pyrrolidinone (PVP), das der initialen Medikamentenabgabe dient und zusammen mit einem hydrophilen C19 Polymer zur verbesserten Biokompatibilität beiträgt. Nach ca. 60 Tagen sind mehr als 85% des Zotarolimus freigesetzt und nach insgesamt 180 Tagen sind keine Spuren des Stoffes mehr nachweisbar (Udipi K, et al.2007).

### **3.1.6 Peri- und postinterventionelle Therapie**

Unmittelbar nach der Entscheidung zur Durchführung einer Intervention erhielten die Patienten 500mg Aspirin intravenös (wenn der Patient es nicht schon 12 Stunden zuvor eingenommen hatte) und Heparin intraarteriell oder intravenös bis zu einer Menge von 140 Einheiten/ kg Körpergewicht (zuvor erhaltene Heparinmengen dazu gezählt) oder Bivalidurin (ein Bolus von 0.75mg/ kg Körpergewicht vor Beginn der Intervention, gefolgt von einer Infusion von 1.75mg/ kg in der Stunde für die Dauer der Prozedur). Die Gabe von Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren lag im Ermessen des Operateurs. Nach der Intervention bekamen alle Patienten eine Tagesdosis von 200mg Aspirin und 150mg Clopidogrel für die ersten 3 Tage, gefolgt von einer 75mg Tagesdosis für mindestens 6 Monate. Zusätzliche kardiale Medikation ( $\beta$ - Blocker, ACE- Hemmer, Statine etc.) die zur Therapie und Behandlung des Patienten notwendig waren wurden, begleitend eingenommen.

## **3.2 Patientennachsorge**

### **3.2.1 Laborchemische Kontrolle**

Blutkontrollen wurden alle 8 Stunden in den ersten 24 Stunden nach der Randomisierung durchgeführt, danach erfolgten diese täglich. Kontrolliert wurden sowohl die Herzenzyme (CK, CK-MB, Troponin T) als auch das Blutbild (Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten). Darüber hinaus wurden bis zur Entlassung tägliche elektrokardiographische Kontrollen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als Fallberichte dokumentiert und festgehalten.

### **3.2.2 Klinisches Monitoring**

Alle Patienten wurden an folgenden Zeitpunkten evaluiert:

**In der Klinik:** Die Patienten wurden während ihres Aufenthalts durch tägliches klinisches Monitoring kontrolliert.

**Nach 1 Monat:** Telefonischer Kontakt oder Klinikbesuch.

**Nach 6-8 Monaten:** Rehospitalisierung für erneute Koronarangiographie.

**Nach 12 Monaten:** Telefonischer Kontakt oder Klinikbesuch.

Während der gesamten Studienperiode wurden die Patienten bezüglich des Auftretens folgender unerwünschter Ereignisse überwacht: Tod, Myokardinfarkt und Revaskularisation des Zielgefäßes (PCI oder koronararterieller Bypass). Außerdem wurden Blutungen während des Klinikaufenthalts und die Gabe von Bluttransfusionen überwacht. Unerwünschte Ereignisse wurden vom Untersuchungsleiter dokumentiert und als elektronischer Fallbericht gespeichert. Jedes Ereignis wurde dokumentiert und überwacht solange bis es adäquat nachvollzogen und erklärt werden konnte. Unerwünschte Ereignisse mussten umgehend dem koordinierenden Zentrum innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnisnahme mitgeteilt werden. Die Informationen wurden dann zusammen mit den EKGs, Laborwerten, angiographischen Untersuchungen und medizinischen Berichten des Patienten an das ISAR Team weitergeleitet.

### **3.2.3 Angiographische Untersuchungen**

Alle Patienten wurden gebeten, sich zur erneuten angiographischen Kontrolle nach 6-8 Monaten vorzustellen. Das erste Angiogramm (zum Zeitpunkt der Randomisierung) und das der Nachuntersuchung (zur Evaluation primärer Endpunkte) wurde an das QCA Labor zur quantitativen Auswertung weitergeleitet. Die angiographische Darstellung des Zielgefäßes wurde anhand der QCA Labor Leitlinien durchgeführt. Quantitative Analysen wurden sowohl im „in-Stent“- Bereich („in-Stent“- Analyse) als auch im „in-Segment“- Bereich durchgeführt. Dieser besteht aus dem gestenteten Segment zusammen mit den beiden Arealen 5mm proximal und distal des Stenrandes („in-Segment“- Analyse).

### **3.3 Endpunkte**

Der gemeinsame primäre Endpunkt dieser Studie bestand aus der kombinierten Inzidenz kardialen Todes, myokardialen Infarktes in Bezug zum Zielgefäß oder Revaskularisation der Zielläsion 12 Monate nach Intervention. Die sekundären Endpunkte waren Tod (jeder Ursache), Inzidenz definitiver oder möglicher Stentthrombose, in-Stent Lumenverlust (die definiert ist als Differenz zwischen dem minimalen Lumendurchmesser nach der Intervention und dem minimalen Lumendurchmesser bei der angiographischen Nachsorgeuntersuchung), oder binäre angiographische in-Segment Restenose.

### **3.4 Definitionen**

#### **Tod**

Der sekundäre Endpunkt beinhaltete den Tod durch jede Ursache. Zusätzlich wurde die genaue Todesursache bestimmt.

#### **Kardialer Tod**

Der kardiale Tod wurde definiert als Tod durch folgende Ursachen:

1. Akuter Myokardinfarkt.
2. Herzruptur/ Perikardtamponade.
3. Arrhythmien oder Überleitungsstörungen.
4. Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen nach der Prozedur oder der Verdacht auf einen Schlaganfall der mit der Prozedur in Verbindung stehen könnte.
5. Tod der durch die Komplikationen der Prozedur verursacht wurde, einschließlich Blutungen, vaskuläre Instandsetzung, Transfusionsreaktionen oder Bypass Operationen.
6. Jeder Tod, bei dem eine kardiale Ursache nicht auszuschließen war.

#### **Nicht-kardialer Tod**

Der nicht-kardiale Tod wurde definiert als Tod durch nicht kardiale Ursachen (wie oben definiert).

## **Klassifikation von Angina pectoris (CCS=CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY)**

### **Klasse I**

Normale körperliche Aktivität wie Gehen oder Treppen steigen verursacht keine Angina pectoris. Angina pectoris bei schwerer körperlicher Arbeit.

### **Klasse II**

Geringe Einschränkung bei normaler Aktivität. Angina pectoris bei schnellem Treppensteigen oder Gehen, Bergaufgehen oder postprandialen Aktivitäten, bei Kälte und/ oder Wind, unter emotionalem Stress oder während den Morgenstunden. Angina pectoris bei Gehstrecken über 200m oder ab mehr als einem Stockwerk unter normalen Bedingungen.

### **Klasse III**

Spürbare Einschränkung bei normaler körperlicher Aktivität. Angina pectoris ab einer Gehstrecke von weniger als 200m oder unter einem Stockwerk, bei normalen Bedingungen und in normaler Geschwindigkeit.

### **Klasse IV**

Ruhebeschwerden oder Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung.

### **Akutes Koronarsyndrom**

Jede instabile Angina pectoris oder nicht ST-Strecken Hebungsinfarkt oder kürzlich stattgehabter, nicht akuter ST-Strecken Hebungsinfarkt.

### **Instabile Angina pectoris bei Studieneinschluss**

Kriterium 1. und eines der folgenden mussten zutreffen:

1. Anamnese von thorakalen Beschwerden mit steigender Intensität oder Episodendauer (>20 Minuten) oder neu aufgetretene Ruhebeschwerden innerhalb der letzten 48 Stunden.

Und

2. Neu Aufgetretene ST-Strecken Senkung von mindestens 0.1 mV

oder

3. Vorrübergehende ST-Strecken Hebung (<20min) von mindestens 0,1 mV

oder

4. Neuer oder vermuteter neuer Schenkelblock

oder

5. Erhöhte Herzenzyme oberhalb des normalen Limits (Troponin-T >0.03 ng/mL).

### **Nicht-ST-Strecken Hebungsinfarkt (NSTEMI) bei Studieneinschluss**

Kriterium 1. und mindestens eines der folgenden mussten erfüllt werden:

1. Anamnese von thorakalen Beschwerden in steigender Intensität oder Episodendauer (> 20 Minuten).

Und

2. Abwesenheit neuer ST-Strecken Hebungen  $\geq 0.1\text{mV}$  in  $\geq 2$  Extremitätenableitungen oder  $\geq 0.2\text{mV}$  in  $\geq 2$  Brustwandableitungen.

oder

3. Erhöhte Herzenzyme oberhalb des normalen Limits (Troponin-T >0.03 ng/mL oder CK-MB oder CK)

oder

4. Neu aufgetretenen Q-Wellen (von >0,03 Sekunden Dauer und >0,1mV an Ausprägung in mehr als zwei konkordanten Ableitungen.

### **Akuter ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) bei Studieneinschluss**

Kriterium 1. und mindestens eines der folgenden mussten erfüllt werden:

1. Typische Brustschmerzen ( $\geq 20$  Minuten anhaltend) vor Aufnahme.

Und

2. Neue ST-Strecken Hebungen  $\geq 0.1\text{mV}$  in  $\geq 2$  Extremitätenableitungen oder  $\geq 0.2\text{mV}$  in  $\geq 2$  Brustwandableitungen

oder

3. Neuer oder vermutlich neu aufgetretener Schenkelblock.

### **Vorangegangener Myokardinfarkt:**

Eines der folgenden Kriterien musste erfüllt werden:

1. Aus den Arztunterlagen hervorgehender klarer Nachweis eines Myokardinfarkts.
2. Q-Wellen von  $>0,04$  Sekunden Dauer in mehr als zwei konkordanten Ableitungen.
3. Vorgeschichte von akutem Ischämieschmerz, der einen Klinikaufenthalt von mindestens einer Woche nach sich zog, während dem Patienten klar gesagt wurde, dass er einen Myokardinfarkt erlitten habe.

### **Prozedur bezogener Myokardinfarkt und Reinfarkt (innerhalb von 24 Stunden nach PCI):**

Patienten mit oder ohne NSTEMI; CK-MB (oder CK) befand sich im Normbereich/ unterhalb des Grenzwertes oder der Wert war gesunken. Kriterium 1. oder 2. und 3. Mussten erfüllt werden:

1. Jede CK-MB (oder CK) Erhöhung oberhalb des dreifachen Grenzwertes.  
Wenn der CK-MB Wert bereits vor Intervention über das dreifache der Norm erhöht war, gilt eine erneute Erhöhung um 50 % des Ausgangswerts  
oder
  2. Neue EKG Veränderungen, die mit einem Myokardinfarkt vereinbar waren.
    - 2.1. Neu oder wieder neu aufgetretene ST-Strecken Hebung  $\geq 0.2$  mV (0.08 Sekunden nach dem J-Punkt) in  $\geq 2$  konkordanten Brustwandableitungen Ableitungen oder  $\geq 0.1$  mV in  $\geq 2$  Extremitätenableitung (ST-Strecken Senkungen in V1-V3 wurden als Hebungen betrachtet, wenn der Reinfarkt als strikt posterior interpretiert wurde)  
oder
    - 2.2. Entwicklung neuer abnormaler Q-Wellen von  $>0,04$  Sekunden und in  $\geq 2$  Brustwand oder  $\geq 2$  Extremitäten Ableitungen (ein Anstieg der R-Zacken Amplitude in V1-V3 wurde äquivalent als Q-Welle gewertet wenn der Reinfarkt als strikt posterior interpretiert wurde).
- Und
3. Wenn der CK-MB (CK) Wert nach zwei Messungen höher als der untere Grenzwert war.

### **Prozedur bezogener Reinfarkt (innerhalb von 24 Stunden nach PCI):**

Patienten mit NSTEMI bei denen der CK-MB (CK) Spitzenwert vor der PCI noch nicht erreicht worden ist, hatten folgende Kriterien zu erfüllen:

1. und 2. oder 3. und 4:

1. Wiederkehrende Brustschmerzen > 30 min

oder

2. Neue EKG Veränderungen, die mit einem zweiten Myokardinfarkt vereinbar waren.

Neue oder erneute ST-Strecken Hebungen  $\geq 0.2\text{mV}$  (0.08 Sekunden nach dem J-Punkt) in  $\geq 2$  konkordanten Brustwandableitungen Ableitungen oder  $\geq 0.1\text{ mV}$  in  $\geq 2$  Extremitätenableitung (ST-Strecken Senkungen in V1-V3 wurden als Hebungen betrachtet, wenn der Reinfarkt als strikt posterior interpretiert wurde).

Und

3. Der als nächstes gemessene CK-MB (CK) Wert, 8-12 Stunden nach der PCI, ist mindestens 50% höher als der zuletzt gemessene

oder

4. Entwicklung neuer, abnormaler Q-Wellen von  $>0,04$  Sekunden Dauer und in  $\geq 2$  Brustwand oder  $\geq 2$  Extremitäten Ableitungen (ein Anstieg der R-Zacken Amplitude in V1-V3 wurde äquivalent als Q-Welle gewertet wenn der Reinfarkt als strikt posterior interpretiert wurde).

### **Bypass bezogener Myokardinfarkt (innerhalb von 24 Stunden nach Operation):**

Kriterium 1. und 2. oder 3. und 4. und 5. Mussten erfüllt werden:

1. Jede CK-MB (CK) Erhöhung oberhalb des zehnfachen Grenzwertes  
und
2. Ein Anstieg um mindestens 50% über den zuvor gemessenen prä-CABG Werten  
oder
3. Jede CK-MB (CK) Erhöhung oberhalb des fünffachen Grenzwertes  
und
4. Ein Anstieg um mindestens 50% über den zuvor gemessenen prä-CABG Werten  
und
5. Entwicklung neuer, abnormaler Q-Wellen von  $>0,04$  Sekunden Dauer und in  $\geq 2$  Brustwand oder  $\geq 2$  Extremitäten Ableitungen.

*Anmerkung: Symptome waren nicht erforderlich.*

### **Q-Wellen vs. Nicht-Q-Wellen Myokardinfarkt:**

Nach der Erfüllung der enzymatischen Kriterien, wurde ein Q-Wellen MI diagnostiziert, wenn neue pathologische Q-Wellen ( $\geq 0,04$  Sekunden Dauer) in  $\geq 2$  konkordanten EKG Ableitungen auftraten. Alle anderen MIs wurden als Nicht-Q-Wellen MI klassifiziert.

### **Stentthrombose:**

Die Stentthrombose wurde durch die Definitionen des ARC (Academic Research Consortium) klassifiziert.

#### *Grad der Evidenz:*

**Gesicherte:** Klinische Manifestation eines akuten Koronarsyndroms mit dem angiographischen oder durch eine Autopsie gesicherten Thrombus oder einer Okklusion.

**Wahrscheinliche:** Jeder unerklärlicher Tod, der innerhalb von 30 Tagen nach der Prozedur statt gefunden hat oder jeder akuter Myokardinfarkt, der mit dem Stromgebiet des Zielgefäßes in Verbindung stand ohne angiographisches Korrelat.

**Mögliche:** Alle unerklärlichen Tode die mindestens 30 Tage nach der Prozedur auftraten.

#### *Zeitliche Klassifikation:*

**Akute:** Während der PCI oder innerhalb der darauffolgenden 24 Stunden.

**Subakute:** Zwischen 1-14 Tagen nach der PCI.

(Die akute oder subakute kann auch als frühe Stentthrombose bezeichnet werden im Zeitraum von 0- 30Tagen).

**Späte:** Zwischen 1 Monat und 1 Jahr nach der PCI.

**Sehr späte:** > 1 Jahr nach der PCI.

(Schließt sowohl die primäre als auch die sekundäre späte Stentthrombose mit ein; die sekundäre späte Stentthrombose ist eine Stentthrombose nach der Revaskularisation der Zielläsion).

**Apoplex:**

Akutes neurologisches Ereignis von mindestens 24 stündiger Dauer mit fokal neurologischer Symptomatik ohne andere mögliche Erklärung.

**Äthiologie:****Hämorrhagischer Schlaganfall:**

Beinhaltet intraparenchymatöse, subarachnoidale und subdurale Hämatomate oder Blutungen.

**Ischämischer Schlaganfall****Unbekannter Ursache:**

Wenn keine Bildgebung oder Biopsie durchgeführt wurde.

**Schweregrad:**

- a) Residuenfreier Schlaganfall oder Schlaganfall mit nur geringem Defizit (nicht beeinträchtigter funktioneller Status).
- b) Schlaganfall mit funktionellen verbleibenden Residuen.

**Transient ischämische Attacke:**

Präsenz einer fokal neurologischen oder retinalen Symptomatik die länger als 30 Sekunden und weniger als 24 Stunden bestehen bleibt.

**Dringende Revaskularisation:**

Jede PCI oder Bypass Operation die sich wie folgt darstellt:

1. Instabile Angina (CCS Klasse III-IV).
2. Dokumentation neuer ST-Strecken Hebungen  $\geq 0.5\text{mV}$  im 12-Kanal EKG oder bei der Monitorüberwachung von mindestens 20 Minuten.
3. Darbietung einer schweren Episode eines akuten Lungenödems, ventrikulärer Arrhythmien oder hämodynamischer Instabilität die sich am ehesten auf dem Boden einer Ischämie entwickelt hatte.
4. Entwicklung eines erneuten Infarktes.

**Zielgefäßrevaskularisation (TLR= Target Lesion Revaskularization):**

Zielläsionrevaskularisation ist definiert als eine wiederholte Intervention oder Bypass-Operation an der Zielläsion, die auf eine Ischämie zurückzuführen ist. Eine der folgenden Kriterien musste erfüllt werden.

1. Stenosedurchmesser  $\geq 50\%$  ("in-segment" QCA-Analyse) in der Follow-up Angiographie bei Patienten mit pathologischen Befunden im Bereich der Zielläsion und Symptomen einer Ischämie sowie EKG-Veränderungen in Ruhe die auf die Zielläsion bezogen werden können.
2. Stenosedurchmesser  $< 50\%$  in der Follow-up Angiographie, jedoch deutliche funktionelle Beschwerden oder EKG-Veränderungen die mit dem Versorgungsgebiet des Zielgefäßes vereinbar sind.
3. Stenosedurchmesser  $\geq 70\%$  ("in-segment" QCA-Analyse) in der Follow-up Angiographie in Abwesenheit klinischer Symptome.

**Zielgefäßrevaskularisation (TVR=Target Vessel Revaskularization):**

Zielgefäßrevaskularisation ist definiert als jede wiederholte Intervention oder Bypass-Operation am Zielgefäß aufgrund einer Ischämie. Das Zielgefäß beinhaltet die Zielläsion/en sowie alle zusätzlichen Läsionen in anderen Anteilen und Ästen des Hauptkoronargefäßes.

**Blutungen:**

Enthalten sind alle Blutungskomplikationen die nach Randomisierung des Patienten auftreten. Blutungslokalisation, Ausmaß des Hb- und Hämatokritabfalls, sowie die Menge der evtl. Verabreichten Blutkonserven müssen auf dem Case Report Form dokumentiert sein.

## **TIMI-Blutungsklassifikation (TIMI=Thrombolysis in Myocardial Infarction):**

### ***TIMI major Blutungen:***

Entsprechen intrakraniellen Blutungen, Blutungen mit einem Hb-Abfall von >50 g/L oder einem Abfall des absoluten Hkt >15 % (sollte der Hb-Wert nicht verfügbar gewesen sein) verbunden mit klinischen Anzeichen einer Blutung.

### ***TIMI minor Blutungen:***

Ein Hb-Abfall zwischen 30 und 50 g/L bzw. einen Hkt-Abfall von 9-15 % verbunden mit klinischen Zeichen einer Blutung.

### **Thrombozytopenie:**

Ist definiert als ein Abfall der Thrombozyten  $\leq 100 \times 10^9$  Zellen/L und einen Abfall um mehr als 25% vom Normbereich unter Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie. Die Schwere der Thrombozytopenie und Anzahl der transfundierten Thrombozytenkonzentraten mussten dokumentiert werden. Ebenso das Datum und die Zeit der niedrigsten Anzahl gemessener Thrombozyten mussten festgehalten werden. Ein Abfall der Thrombozyten  $< 20 \times 10^9$  /L wurde als profunde Thrombozytopenie betrachtet.

### ***Pseudothrombozytopenie:***

Stellten sich als fehlerhafte Messungen automatischer Lesegeräte dar, die aufgrund exzessiver Plättchenaggregation bei Anwesenheit von EDTA fehlerhaft waren. Eine wiederholte Messung wurde mit Natriumcitrat als Antikoagulant durchgeführt und darüberhinaus ein Blutausstrich angefertigt.

### ***Heparin-induzierte Thrombozytopenie:***

Wurde diagnostiziert wenn sich Heparin abhängige, Plättchen reaktive Antikörper im C-Serotonin-Freisetzungstest fanden oder ein erhöhter Spiegel von anti-heparin/PF4-Antikörper mit dem ELISA-Test gemessen wurden.

**Mehrgefäßkrankung:**

Darstellung angiographischer signifikanter Läsionen (>50% Lumeneinengung) in  $\geq 2$  Hauptkoronararterien.

**NYHA Klassifikation der Herzinsuffizienz:*****Klasse I***

Keine Beschwerden bei normaler körperlicher Belastung. Normale alltägliche Belastung ist nicht eingeschränkt.

***Klasse II***

Beschwerden bei schwerer körperlicher Belastung und leichten Einschränkungen des alltäglichen Lebens.

***Klasse III***

Deutliche Einschränkung normaler Alltagsaktivität. Beschwerdefreiheit nur in Ruhe.

***Klasse IV***

Beschwerden auch in Ruhe.

**Raucherstatus:*****Raucher:***

Zigarettenraucher innerhalb der letzten 6 Monate.

***Nicht-Raucher:***

Noch nie praktizierter regelmäßiger Zigaretten Konsum sowie gemäß WHO-Definition auch Ex-Raucher mit Abstinenz seit mehr als 10 Jahren.

***Ex-Raucher:***

Ende des Nikotinkonsums vor mindestens 6 Monaten.

**Diabetes Mellitus:**

Behandlung mit Insulin oder einer oralen Diabetes Medikation bei Aufnahme. Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus unter diätetischer Einstellung. Dokumentierter pathologischer Nüchternblutzucker oder Glukosetoleranztest, basierend auf den Kriterien der WHO.

**Positive Familienanamnese bezogen auf Koronare Herzerkrankung:**

Angina pectoris, Myokardinfarkt oder plötzlicher Tod unklarer Ursache, vor dem 55 Lebensjahr, bei einem erstgradigen männlichen Blutsverwandten oder eines weiblichen Blutsverwandten vor dem 65 Lebensjahr.

**Hypercholesterinämie:**

Eine der folgenden Kriterien musste erfüllt sein:

1. Gesamtcholesterin >240mg/dl.
2. Bereits erfolgte Therapie mit einem Lipidsenker.

### **3.5 Statistische Analyse**

Die Zielsetzung dieser Studie war die Feststellung der Nicht-Unterlegenheit des Sirolimus- und Probucol-Stents im Vergleich zum polymerbasierenden Zotarolimus-freisetzenden Stent. Die Kalkulationen der Fallzahlen basierten auf der angenommenen Inzidenz des primären Endpunktes und betragen 10% in beiden Gruppen und im Nicht-Unterlegenheitsbereich bei 3%. Diese Grenze gewährleistete den Erhalt einer Reduktion von 80% der Inzidenz des primären Endpunktes, wie es zuvor schon bei erhältlichen Medikamenten freisetzenden Stents verglichen zu Bare-Metal Stents beobachtet wurde (Moses JW, et al. 2003; Stone GW, et al. 2004). Mit einer Power von 80%, einem einseitigen  $\alpha$ -Level von 0.05 und einer Randomisierungssequenz von 2:1, wurde berechnet, dass 2783 Patienten (1855 erhielten den Sirolimus- und Probucol-Stent und 928 erhielten den Zotarolimus-freisetzenden Stent) benötigt wurden um die Nicht-Unterlegenheit des Sirolimus-Probucol-Stents darzulegen. Zur Berechnung möglicher verloren gegangener Patienten beim Follow-up wurde mit einer gesamten Fallzahl von 3000 Patienten geplant. Die Berechnung der Fallzahlen wurde mittels nQuery Advisor (Statistical Solutions, Cork, Ireland) und gemäß der Methoden von O'Brien und Muller durchgeführt (O'Brien R, et al. 1993).

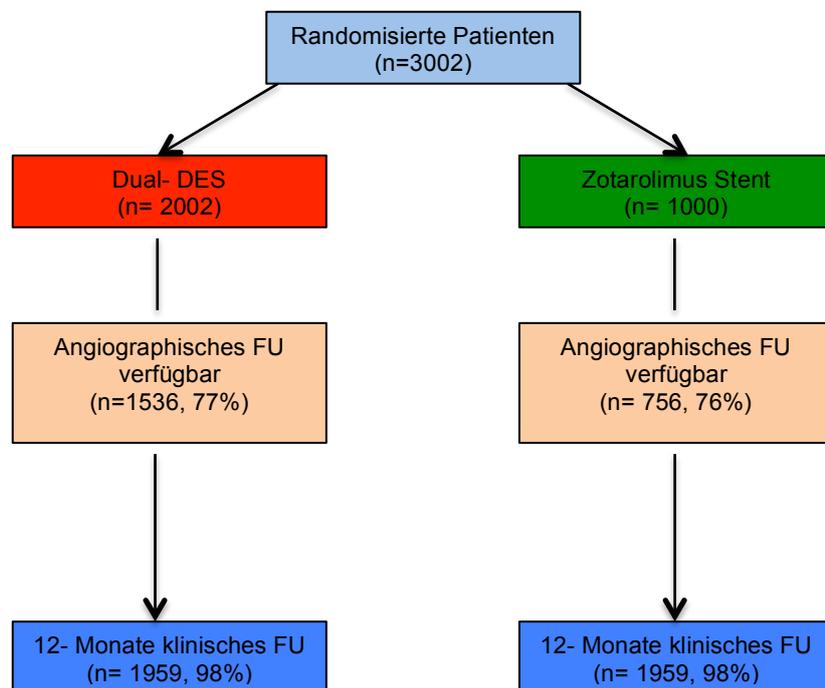
Die kontinuierlich gesammelten Daten sind als mittlere Standardabweichung oder als Mittelwert (25-75zigste Perzentile) dargelegt. Kategorische Daten sind dargestellt als Anzahl oder Proportionen (%). Unterschiede zwischen den Gruppen wurden auf ihre Signifikanz durch den T-Test (Student's T-test) geprüft (Kontinuierliche Daten). Kategorische Daten wurden mittels Chi-Quadrat- sowie dem Fisher-Exact-Test verglichen, wenn die erwarteten Zellenwerte kleiner 5 waren (Kategorische Variablen). Die Hazard Ratio wurde durch das Cox proportionale Hazard Modell berechnet. Ereignisfreies Überleben wurde mittels Kaplan-Meier Methode erhoben. Zur Analyse wurde die statistische Software S-PLUS Version 4.5 (S-PLUS, Insightful Corp, Seattle, Wa, USA) benutzt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Basal- und Läsionscharakteristika

Insgesamt wurden 3002 Patienten registriert und randomisiert um entweder den polymerfreien Sirolimus- und Probucol-freisetzenden (n=2002) oder den polymerbasierenden Zotarolimus-freisetzenden Stent (n=1000) zu erhalten (siehe Abb. 10).

Abbildung 10



In der Tabelle 1 ist zu erkennen, dass die Patientengruppen in ihren Grundeigenschaften adäquat zusammenpassen. Die Gesamtanzahl behandelter Läsionen betrug 4391 (Sirolimus- und Probucol-freisetzender Stent, n=2912; Zotarolimus-freisetzender Stent, n=1479). Mehr als eine Läsion wurde behandelt bei 35.7% der Patienten in der Sirolimus- und Probucol-freisetzenden Stent Gruppe versus 37.8% in der Zotarolimus-freisetzenden Gruppe ( $P=0.26$ ). Die Art der Läsionen und die prozeduralen Charakteristika waren ebenfalls ähnlich zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 2), mit der Ausnahme des minimalen Lumendurchmessers postprozedural ( $P=0.03$ ) und der totalen Stentlänge ( $P=0.01$ ), die beide marginal höher waren in der Zotarolimus Stent Gruppe.

**Tabelle 1:** Baseline Charakteristika der Patientengruppen

	Sirolimus- und Probuco- freisetzender Stent (n = 2002)	Zotarolimus- freisetzender Stent (n = 1000)	P-Wert
Alter	67.7±11.2	68.1±10.8	0.30
Geschlecht	470 (23.5)	237 (23.7)	0.89
Diabetes mellitus	575 (28.7)	295 (29.5)	0.66
Insulin-abhängig	197 (9.8)	109 (10.9)	0.37
Hypertonus	1336 (66.7)	666 (66.6)	0.94
Hyperlipidämie	1257 (62.8)	650 (65.0)	0.24
Raucher	357 (17.8)	166 (16.6)	0.40
Älterer Myokardinfarkt	586 (29.3)	299 (29.9)	0.72
Ältere Bypass Operation	188 (9.4)	96 (9.6)	0.85
Mehrgefäßerkrankung	1658 (82.3)	855 (85.5)	0.06
Klinische Manifestation			0.60
Akuter Myokardinfarkt	215 (10.7)	96 (9.6)	
Instabile Angina	596 (29.8)	325 (32.5)	
Stabile Angina	1191 (59.5)	579 (57.9)	
Mehrgefäß-Intervention	715 (35.7)	378 (37.8)	0.26
Auswurf Fraktion*	52.6±11.9	52.4±11.4	0.74

Die Daten sind angegeben als ±Standardabweichung oder Anzahl (Prozent)

**Tabelle 2:** Läsions- und prozedurale Charakteristika

	Sirolimus- und Probucol- freisetzender Stent (n = 2912)	Zotarolimus- freisetzender Stent (n = 1479)	P-Wert
Zielgefäß			0.39
Links anterior descendens	1315 (45.2)	666 (45.0)	
Linke circumflexa	711 (24.4)	386 (26.1)	
Rechte Koronararterie	886 (30.4)	427 (28.9)	
Chronischer Totalverschluss	174 (6.0)	76 (5.1)	0.26
Bifurkation	798 (27.4)	427 (28.9)	0.31
Ostial	583 (20.0)	305 (20.6)	0.64
Komplex-Morphologie (B2/C)	2164 (74.3)	1088 (73.6)	0.59
Läsionslänge	16.4±9.6	16.9±10.0	0.07
Gefäßgröße	2.78±0.50	2.80±0.50	0.20
Min Lumendiameter, prä	0.91±0.50	0.90±0.50	0.45
Ballondurchmesser	3.07±0.52	3.08±0.53	0.51
Ballondruck, max	15.6±3.2	15.4±3.2	0.20
Min Lumendiameter, post	2.54±0.48	2.58±0.49	0.03
Gestentete Länge	25.9±12.2	26.8±12.4	0.01
% Diameter Stenose, post	12.1±7.4	11.7±8.2	0.17

Die Daten sind angegeben als ±Standardabweichung oder Anzahl (Prozent)

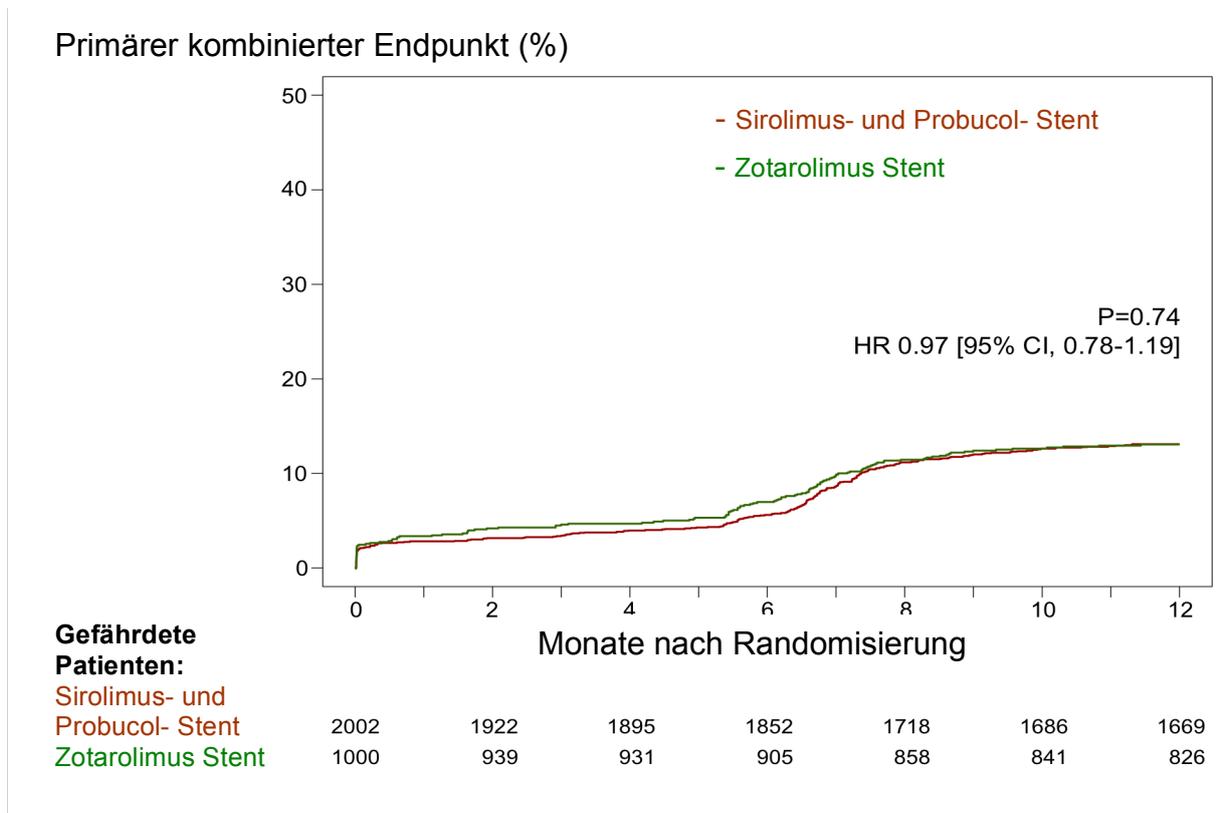
## 4.2 Klinisches Outcome

Das 1-Jahres-Follow-up war bei allen, außer bei 57 Patienten (1.9%), vollständig abgeschlossen ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Studiengruppen (43 Patienten (2.1%) in der Sirolimus- und ProbucoI-freisetzenden Stent Gruppe und 14 Patienten (1.4%) in der Zotarolimus-freisetzenden Stent Gruppe, P=0.16). Bei Patienten ohne 1-Jahres-Follow-up lag die mediane Dauer des Follow-up bei 6.0 (0.6 – 7.7) Monaten. Die Ergebnisse des 1-Jahres-Follow-up sind in Tabelle 3 dargestellt. Mit Berücksichtigung des primären Endpunktes in Bezug auf kardialen Tod, myokardialen Infarkt bezüglich des Zielgefäßes und Revaskularisation der Zielläsion, war der Sirolimus- und ProbucoI-freisetzende Stent dem Zotarolimus-freisetzenden Stent nicht unterlegen (13.1% versus 13.5% beziehungsweise, P<sub>non-inferiority</sub> =0.006; Hazard Ratio=0.97, 95% CI, 0.78-1.19; P<sub>superiority</sub>=0.74).

**Tabelle 3:** Ergebnisse des 1-Jahres-Follow-up

	Sirolimus- und ProbucoI- freisetzender Stent (n=2002)	Zotarolimus- freisetzender Stent (n=1000)	Hazard ratio (95% KI)	P-Wert
Kardialer Tod, Myokardinfarkt bezogen auf das Zielgefäß oder TLR	258(13.1)	132(13.5)	0.97 (0.78-1.19)	0.74
Kardialer Tod oder MI bezogen auf das Zielgefäß	81 (4.1)	43 (4.3)	0.94 (0.65-1.35)	0.72
Kardialer Tod	37 (1.9)	18 (1.8)	1.02 (0.58-1.80)	0.94
Zielgefäßrevaskularisation	200 (10.3)	100 (10.4)	0.99 (0.78-1.26)	0.94
Alle Todesursachen	71 (3.6)	47 (4.7)	0.75 (0.52- 1.08)	0.13
Stentthrombose				
Definierte	10 (0.5)	4 (0.4)	1.24 (0.39-3.97)	0.71
Wahrscheinliche	12 (0.6)	8 (0.8)	0.75 (0.31-1.83)	0.52
Mögliche	11 (0.6)	3 (0.3)	1.82 (0.51-6.52)	0.36
Definierte und mögliche	22 (1.1)	12 (1.2)	0.91 (0.45-1.84)	0.80

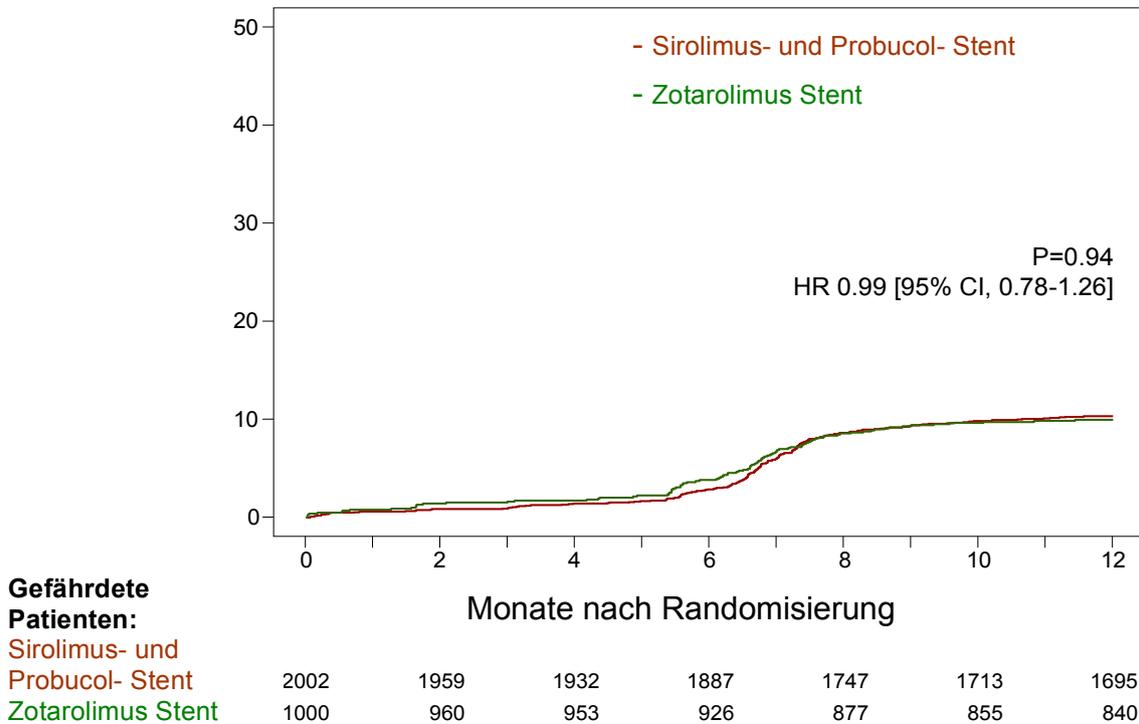
**Abbildung 11**



In Bezug auf die klinische antirestenotische Wirksamkeit war die Rate der Revaskularisation des Zielgefäßes ebenfalls ähnlich zwischen dem Sirolimus- und Probucol-freisetzenden Stent und dem Zotarolimus-freisetzenden Stent (10.3% versus 10.4% beziehungsweise; Hazard Ratio =0.99 (95% CI, 0.78-1.26), P=0.94, Abbildung 12).

## Abbildung 12

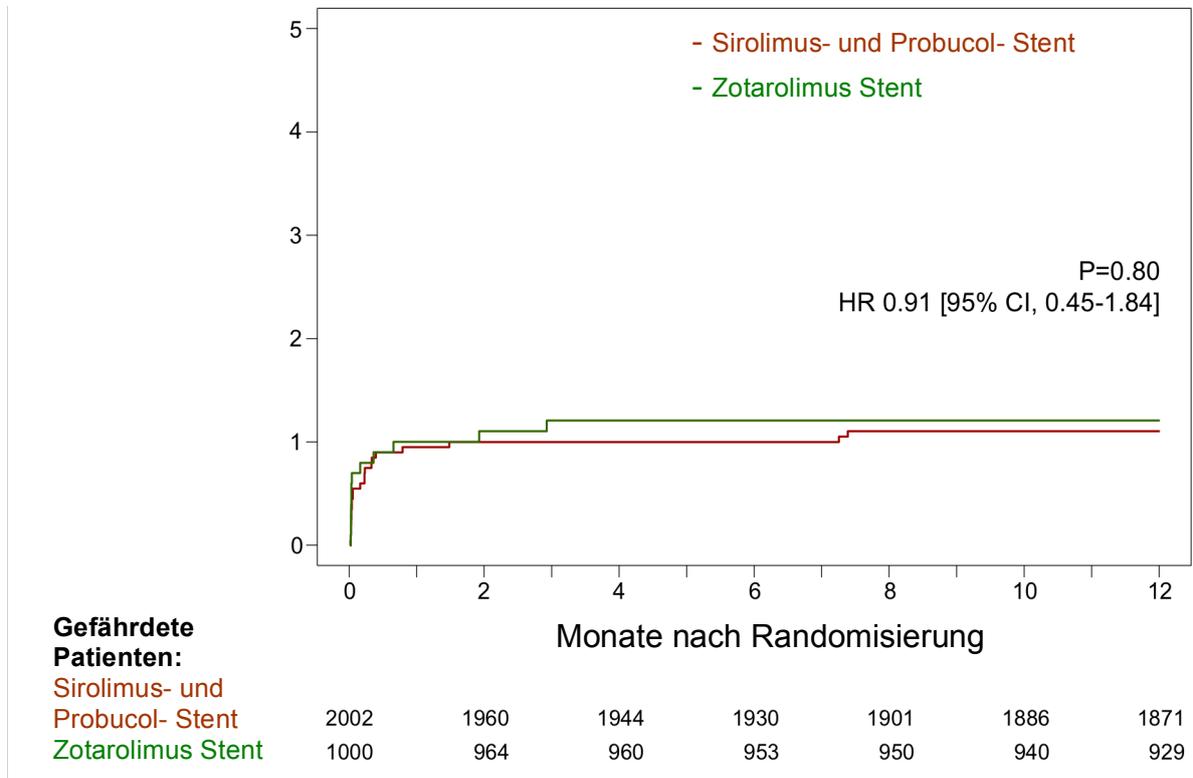
### Revaskularisation der Zielläsion (%)



Hinsichtlich der Sicherheit und den damit verbundenen Endpunkten zeigte der Sirolimus- und Probucol-freisetzenden Stent im Vergleich zum Zotarolimus-freisetzenden Stent eine ähnliche Rate bei der Gesamtmortalität (3.6% versus 4.7% beziehungsweise; Hazard Ratio= 0.75 (95% CI, 0.52-1.08), P=0.13), kardialen Tod oder myokardialen Infarkt bezüglich des Zielgefäßes (4.1% versus 4.3% beziehungsweise; Hazard Ratio=0.94 (95% CI, 0.65-1.36), P=0.72), und gesicherter / möglicher Stentthrombose (1.1% versus 1.2% beziehungsweise; Hazard Ratio = 0.91 (95% CI, 0.45-1.84), P=0.80; Abbildung 13).

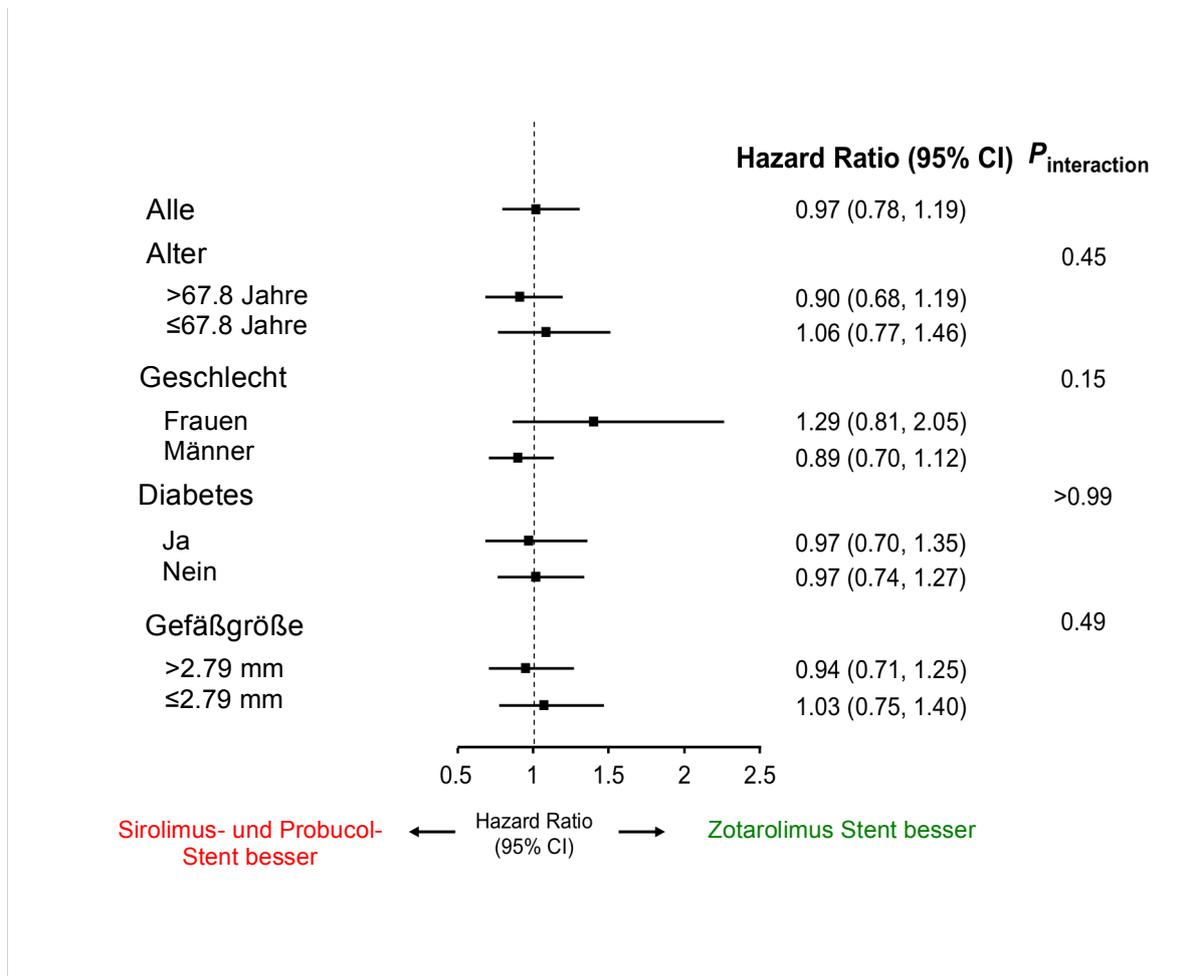
**Abbildung 13**

Gesicherte oder mögliche Stentthrombose (%)



Eine frühe Stentthrombose trat mit einer Rate von 0.4% in beiden behandelten Gruppen auf ( $P > 0.99$ ). Der Vergleich des Outcomes beim polymerfreien Sirolimus- und Probucol-freisetzenden Stent versus den permanent Polymer beschichteten Zotarolimus-freisetzenden Stent, bezogen auf den primären Endpunkt, ergab den Analysen nach zuzufolge keinen Unterschied bei den prä-spezifizierten Untergruppen Alter, Geschlecht, Diabetes und Gefäßgröße (Abbildung 14).

**Abbildung 14:** Subgruppenanalyse

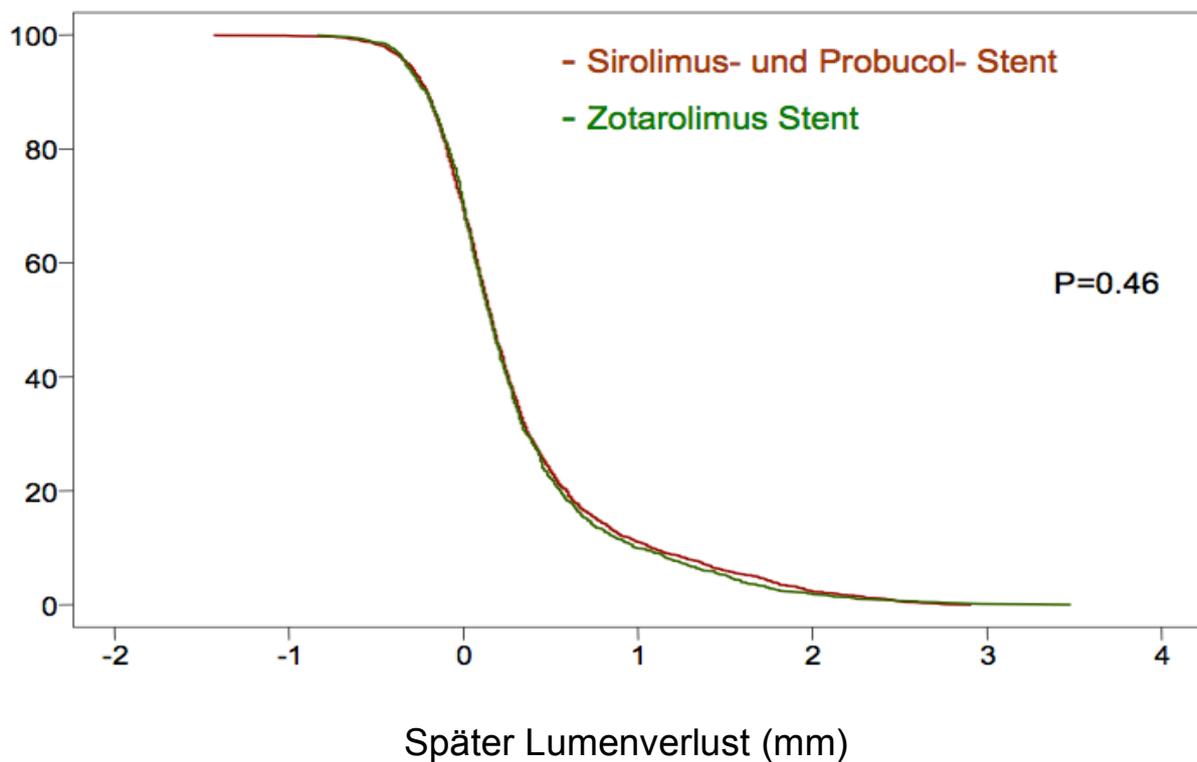


### 4.3 Angiographische Überwachung

Das angiographische Follow-up erfolgte nach 6-8 Monaten bei 76.3% der Patienten wobei es keinen Unterschied bei der Anzahl der Überwachungen zwischen den zu behandelnden Gruppen gab ( $P=0.53$ ). Die mediane Zeit bis zum Follow-up betrug in beiden Gruppen 202 Tage. In Bezug auf die sekundären angiographischen Endpunkte, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Sirolimus- und Probucol- freisetzenden Stent und dem Zotarolimus- freisetzenden Stent weder bei der binären angiographischen Restenose (13.3% versus 13.4% beziehungsweise;  $P=0.95$ ) noch bei dem späten In-Stent Lumenverlust ( $0.31\pm 0.58$  mm versus  $0.29\pm 0.56$  mm beziehungsweise;  $P=0.46$ ; Abbildung 15).

Abbildung 15

Kumulative Ereignisrate (%)



## 5 Diskussion

Die Ergebnisse der ISAR-TEST-5 Studie haben gezeigt, dass unter den Bedingungen einer groß angelegten, randomisierten und kontrollierten Studie mit umfassenden und harten Einschlusskriterien, der polymerfreie Sirolimus- und Probucol-freisetzende Dual-Drug Stent dem permanent polymerbasierenden Zotarolimus freisetzenden Stent in Bezug auf die Häufigkeit von klinischen und angiographischen Endpunkten nicht unterlegen ist. Darüber hinaus sind beide Stent-Plattformen mit einer vergleichbar niedrigen Rate an Stentthrombosen nach 1 Jahr assoziiert. Dies ist somit der erste Beweis von klinischer Effektivität eines neuen DES, der eine duale Medikamenten Kombination ohne Polymer besitzt.

Obwohl die Pathogenese der verspäteten Einheilung eines gestenteten arteriellen Gefäßsegmentes nach einer DES-Implantation nicht ganz geklärt und verstanden wurde, scheint die persistierende inflammatorische Antwort auf permanente Polymere eine entscheidende Rolle zu spielen (Finn AV, et al. 2007; Byrne RA, et al. 2009). In den letzten Jahren wurden viele Bemühungen unternommen um den Gebrauch von Polymeren bei DES zu vermeiden. Dennoch scheint die Kontrolle der Kinetik bei der Medikamentenfreisetzung der entscheidende Faktor zur Erzielung antirestenotischer Effektivität von DES-Plattformen zu sein (Sousa JE, et al. 2003; Acharya G, et al. 2006). Der Verzicht oder die Modifikation permanenter Polymerbeschichtungen ist durch die potentielle Abschwächung der antirestenotischen Aktivität limitiert.

Der Zotarolimus-freisetzende Resolute Stent basiert auf dem gleichen Trägergerüst wie der Endeavor Stent und ist mit der gleichen Konzentration Zotarolimus beschichtet. Der wesentliche Unterschied im Vergleich zum älteren Endeavor ist seine Polymerbeschichtung bestehend aus drei unterschiedlichen hydrophilen und hydrophoben Elementen. Diese Plattform besitzt eine gute Biokompatibilität, überlegene Kinetik bei der Medikamentenfreisetzung und ein verbessertes antirestenotisches Profil im Vergleich zum Vorgänger (Meredith IT, et al. 2010; Meredith IT, et al. 2007). Erst kürzlich wurde in einer großen randomisierten Studie demonstriert, dass dieser dem Everolimus freisetzenden Xience Stent nicht unterlegen ist (Serruys PW, et al. 2010). Die aktuelle Studie stellt weitere, viel

versprechende Daten in Hinblick auf hohe klinische Sicherheit und Outcome zur Verfügung. Insbesondere im Vergleich zur Resolute All Comers Studie war die Sicherheit des kardialen Todes und myokardialen Infarktes in Bezug auf das Zielgefäß in beiden Studien gleich, während die Rate der gesicherten Stentthrombosen in der aktuellen Studie niedriger war (0.4% nach 12 Monaten). Zudem war die antirestenotische Effektivität bei Patienten die sich einer angiographischen Beobachtung unterzogen hatten in beiden Studien gleich (In-stent late loss von 0.27 mm bei Resolute All Comers versus 0.29 mm bei ISAR-TEST 5). Dennoch war die absolute Rate an Revaskularisationen in dieser Studie höher, was sicherlich auch auf die durch das Studienprotokoll geforderte Kontrollangiographie zurückzuführen ist.

Das Stentgerüst, das in dem polymerfreien Sirolimus- und Probucol-freisetzenden Dual-Drug Stent verwendet wurde ist eine kommerziell erhältliche „Thin-Strut“ Edelstahl Plattform, die mit einer mikroporösen Oberfläche die Beladung mit Medikamenten unterstützt und die endotheliale Überwucherung begünstigt (Palmaz JC, et al. 1999). Die Verfügbarkeit von Beschichtungsverfahren hat zur Erforschung unterschiedlicher Medikamenten- und Polymerbeschichtungen in präklinischen Studien (Wessely R, et al. 2005; Steigerwald K, et al. 2009; John MC, et al. 2008) und klinischen Studien (Byrne RA, et al. 2009; Byrne RA, et al. 2010; Mehilli J, et al. 2006; Mehilli J, et al. 2008; Byrne RA, et al. 2009) geführt. Das hier verwendete Gerüst ist beschichtet mit einer Mixtur bestehend aus Sirolimus und Probucol. Probucol ist ein potentes Antioxidanz, dass seine Effektivität bei der Reduzierung der Restenose und der verbesserten Endothelialisierung bereits unter Beweis gestellt hat (Ferns GA, et al. 1993; Schneider JE, et al. 1993; Tanous D, et al. 2006). Zusätzlich unterstützt seine hohe Lipophilie die verspätete Freisetzung von Sirolimus, ähnlich der einer Polymerbeschichtung. Bisherige Studien bestätigten ein optimales Freisetzungsprofil das ohne Polymerbeschichtung erzielt wurde. Darüberhinaus demonstrierte eine randomisierte klinische Studie, die ISAR-TEST 2 Studie, Effektivität, die vergleichbar ist mit der des Sirolimus freisetzenden Cypher Stents und die dem Zotarolimus freisetzenden Endeavor Stents überlegen ist, in einer Studie die durch angiographische Endpunkte bestimmt wurde (Byrne RA, et al. 2009; Byrne RA, et al. 2010). Der aktuelle Bericht erweitert die vielversprechenden Ergebnisse dieser Technologie mit dem Hintergrund einer groß angelegten Studie

mit harten klinischen Endpunkten. Die Demonstration eines exzellenten klinischen Outcomes in einer breiten Patientenpopulation ohne Rückgriff auf permanente Polymerbeschichtungen dürfte eine wichtige Entwicklung der DES-Technologie darstellen. Insbesondere die sehr niedrige Rate definierter Stentthrombosen nach einem Jahr sollte als ein ermutigendes Signal der Sicherheit gedeutet werden. Dennoch kann der erwartete Vorteil einer hoch effektiven polymerfreien DES-Plattform, in Bezug zu späten Komplikationen wie der sehr späten Stentthrombose, nur bei Langzeitdaten einer großen Anzahl behandelter Patienten angenommen werden. Ebenso verbleibt der potenzielle Vorteil hinsichtlich einer kürzeren dualen antithrombozytären Therapie als bisher nicht erwiesen.

## **5.1 Limitationen der Studie**

Einige Einschränkungen dieser Studie sollten genannt werden. Als erstes umfasste die Studie großzügige Einschlusskriterien und schloss somit eine große Anzahl an Patienten ein die diese Kriterien erfüllten. Es sollte bekannt sein, dass Patienten die sich aufgrund einer linken Hauptstammstenose, DES-Restenose oder eines kardiogenen Schocks einer PCI unterziehen mussten, in dieser Studie nicht aufgeführt wurden, da sie für konkurrierende Studien selektiert wurden. Zweitens war die angiographische Untersuchung bei allen Patienten laut Studienprotokoll geplant was die absolute Rate an wiederholter Revaskularisation erhöhen kann, allerdings ergibt sich hierdurch kein relativer Einfluss auf die Unterschiede zwischen den Studienarmen (Uchida T, et al. 2010).

Drittens gab es Unterschiede zwischen den verfügbaren Stentdiametern und Längen bei den verglichenen Testgruppen. Dies könnte zu den beobachteten marginalen Unterschieden bei den prozeduralen Basalcharakteristika geführt haben.

## **6 Zusammenfassung**

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass der polymerfreie Sirolimus- und Probucol-freisetzende Stent dem permanent, polymerbasierenden Zotarolimus-freisetzenden Stent bezogen auf einen klinischen primären Endpunkt nach 12 Monaten nicht unterlegen ist. Desweiteren zeigten sowohl der Sirolimus- und Probucol-freisetzende Stent als auch der Zotarolimus-freisetzende Stent hohe klinische und angiographische antirestenotische Effektivität sowie eine sehr niedrige Rate an Stentthrombosen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Acharya G, Park K. Mechanism of controlled drug release from drug-eluting stents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006;58:387-401.
2. Axel DI, Kunert W, Goggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Küttner A, Wild DH, Brehm BR, Riessen R, Koveker G, Karsch KR. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation.* 1997;96:636-45.
3. Byrne RA, Iijima R, Mehilli J, Piniček S, Bruskin O, Schömig A, Kastrati A. Durability of antirestenotic efficacy in drug-eluting stents with and without permanent polymer. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2009;2:291-9.
4. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation. *Minerva Cardioangiol.* 2009;57:567-84.
5. Byrne RA, Kastrati A, Kufner S, Massberg S, Birkmeier KA, Laugwitz KL, Schulz S, Pache J, Fusaro M, Seyfarth M, Schömig A, Mehilli J; Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Investigators. Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial. *Eur Heart J.* 2009 ;30:2441-9.
6. Byrne RA, Kastrati A, Tiroch K, Schulz S, Pache J, Piniček S, Massberg S, Seyfarth M, Laugwitz KL, Birkmeier KA, Schömig A, Mehilli J; ISAR-TEST-2 Investigators. 2-year clinical and angiographic outcomes from a randomized trial of polymer-free dual drug-eluting stents versus polymer-based Cypher and Endeavor [corrected] drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2536-43.
7. Byrne RA, Mehilli J, Iijima R, Schulz S, Pache J, Seyfarth M, Schömig A, Kastrati A. A polymer-free dual drug-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial vs. polymer-based drug-eluting stents. *Eur Heart J.* 2009;30:923-31.

8. Collingwood R, Gibson L, Sedlik S, Virmani R, Carter AJ. Stent-based delivery of ABT-578 via a phosphorylcholine surface coating reduces neointimal formation in the porcine coronary model. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;65:227-32.
9. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, von Oepen R, Dirschinger J, Schömig A. Influence of stent surface topography on the outcomes of patients undergoing coronary stenting: a randomized double-blind controlled trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;65:374-80.
10. De Scheerder I, Verbeken E, Van Humbeeck J. Metallic surface modification. *Semin Interv Cardiol.* 1998;3:139-44.
11. Farb A, Kolodgie FD, Hwang JY, Burke AP, Tefera K, Weber DK, Wight TN, Virmani R. Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries. *Circulation.* 2004;110:940-7.
12. Ferns GA, Forster L, Stewart-Lee A, Nourooz-Zadeh J, Anggård EE. Probucol inhibits mononuclear cell adhesion to vascular endothelium in the cholesterol-fed rabbit. *Atherosclerosis.* 1993;100:171-81.
13. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, Gold HK, Virmani R. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation.* 2007;115:2435-41.
14. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, Virmani R. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1500-10.
15. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, Marx S, Roque M, Adelman S, Chesebro J, Fallon J, Fuster V, Marks A, Badimon JJ. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation.* 1999;99:2164-70.
16. Garg S, Serruys PW. Coronary stents: looking forward. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(10 Suppl):S43-78.
17. Gordon PC, Gibson CM, Cohen DJ, Carrozza JP, Kuntz RE, Baim DS. Mechanisms of restenosis and redilation within coronary stents--quantitative angiographic assessment. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1166-74.
18. Hausleiter J, Kastrati A, Wessely R, Dibra A, Mehilli J, Schratzenstaller T, Graf I, Renke-Gluszko M, Behnisch B, Dirschinger J, Wintermantel E, Schömig A; investigators of the individualizable drug-eluting Stent System to Abrogate

- Restenosis Project. Prevention of restenosis by a novel drug-eluting stent system with a dose-adjustable, polymer-free, on-site stent coating. *Eur Heart J*. 2005;26:1475-81.
19. Holmes DR Jr., Kereiakes DJ, Garg S, Serruys PW, Dehmer GJ, Ellis SG, Williams DO, Kimura T, Moliterno DJ. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1357-65.
  20. John MC, Wessely R, Kastrati A, Schömig A, Joner M, Uchihashi M, Crimins J, Lajoie S, Kolodgie FD, Gold HK, Virmani R, Finn AV. Differential healing responses in polymer- and nonpolymer-based sirolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:535-44.
  21. Karas SP, Gravanis MB, Santoian EC, Robinson KA, Anderberg KA, King SB 3rd. Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:467-74.
  22. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabaté M, Suttorp MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schömig A. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1030-9.
  23. Ku G, Doherty NS, Wolos JA, Jackson RL. Inhibition by probucol of interleukin 1 secretion and its implication in atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1988;62:77B-81B.
  24. Libby P, Tanaka H. The molecular bases of restenosis. *Prog Cardio-vasc. Dis* 1997;40:97-106.
  25. Marx SO, Marks AR. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation*. 2001;104:852-5.
  26. Mehilli J, Byrne RA, Wiczorek A, Iijima R, Schulz S, Bruskina O, Pache J, Wessely R, Schömig A, Kastrati A; Intracoronary Stenting and Angiographic Restenosis Investigators--Test Efficacy of Rapamycin-eluting Stents with Different Polymer Coating Strategies (ISAR-TEST-3). Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. *Eur Heart J*. 2008;29:1975-82.
  27. Mehilli J, Kastrati A, Wessely R, Dibra A, Hausleiter J, Jaschke B, Dirschinger J, Schömig A; Intracoronary Stenting and Angiographic Restenosis--Test Equivalence Between 2 Drug-Eluting Stents (ISAR-TEST) Trial Investigators. Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a

- polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation*. 2006;113:273-9.
28. Meredith IT, Worthley S, Whitbourn R, Walters DL, McClean D, Horrigan M, Popma JJ, Cutlip DE, DePaoli A, Negoita M, Fitzgerald PJ; RESOLUTE Investigators. Clinical and angiographic results with the next-generation resolute stent system: a prospective, multicenter, first-in-human trial. *J Am Coll Cardiovasc Interv*. 2009;2:977-85.
29. Meredith IT, Worthley S, Whitbourn R, Walters DL, McClean D, Ormiston J, Horrigan M, Wilkins GT, Hendriks R, Matsis P, Muller D, Cutlip DE. Long-term clinical outcomes with the next-generation Resolute Stent System: a report of the two-year follow-up from the RESOLUTE clinical trial. *Eurointervention*. 2010;5:692-7.
30. Meredith IT, Worthley S, Whitbourn R, Walters D, Popma J, Cutlip D, Fitzgerald P. The next-generation Endeavor Resolute stent: 4-month clinical and angiographic results from the Endeavor Resolute first-in-man trial. *EuroIntervention*. 2007;3:50-3.
31. Morice MC, Serruys PW, Barragan P, Bode C, Van Es GA, Stoll HP, Snead D, Mauri L, Cutlip DE, Sousa E. Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-year results of the RAVEL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1299-304.
32. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:177-80.
33. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
34. Niccoli G, Montone RA, Ferrante G, Crea F. The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1783-93.
35. O'Brien R, Muller K. Applied analysis of variance in behavioural science. New York, NY: Marcel Dekker; 1993.

36. Palmaz JC, Bailey S, Marton D, Sprague E. influence of stent design and material composition on procedure outcome. *J Vasc Surg.* 2002;36:1031-9.
37. Palmaz JC, Benson A, Sprague EA. Influence of surface topography on endothelialization of intravascular metallic material. *J Vasc Interv Radiol.* 1999 Apr;10:439-44.
38. Poon M, Marx SO, Gallo R, Badimon JJ, Taubman MB, Marks AR. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest.* 1996;98:2277-83.
39. Resverlogix Corp. 2012  
([http://www.resverlogix.com/product\\_development/revas\\_program](http://www.resverlogix.com/product_development/revas_program)).  
Stand: 04.06.2012
40. Schneider JE, Berk BC, Gravanis MB, Santoian EC, Cipolla GD, Tarazona N, Lassegue B, King SB 3rd. Probucol decreases neointimal formation in a swine model of coronary artery balloon injury. A possible role for antioxidants in restenosis. *Circulation.* 1993;88:628-37.
41. Schwartz RS, Holmes DR Jr, Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1284-93.
42. Serruys PW, Silber S, Garg S, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, Kelbaek H, van Boven AJ, Hofma SH, Linke A, Klauss V, Wijns W, Macaya C, Garot P, DiMario C, Manoharan G, Kornowski R, Ischinger T, Bartorelli A, Ronden J, Bressers M, Gobbens P, Negoita M, van Leeuwen F, Windecker S. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med.* 2010;363:136-46.
43. Steigerwald K, Merl S, Kastrati A, Wieczorek A, Vorpahl M, Mannhold R, Vogeser M, Hausleiter J, Joner M, Schömig A, Wessely R. The pre-clinical assessment of rapamycin-eluting, durable polymer-free stent coating concepts. *Biomaterials.* 2009;30:632-7.
44. Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I. *Circulation.* 2003;107:2274-2279.
45. Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part II. *Circulation.* 2003;107:2383-2389.
46. Steigerwald K, Merl S, Kastrati A, Wieczorek A, Vorpahl M, Mannhold R, Vogeser M, Hausleiter J, Joner M, Schömig A, Wessely R. The pre-clinical assessment of rapamycin-eluting, durable polymer-free stent coating

concepts. *Biomaterials*. 2009;30:632-7.

47. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabaté M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S, Jüni P. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:937-48.
48. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350:221-31.
49. Tanous D, Bräsen JH, Choy K, Wu BJ, Kathir K, Lau A, Celermajer DS, Stocker R. Probucol inhibits in-stent thrombosis and neointimal hyperplasia by promoting re-endothelialization. *Atherosclerosis*. 2006;189:342-9.
50. Tardif JC, Cote G, Lesperance J, Bourassa M, Lambert J, Doucet S, Bilodeau L, Nattel S, de Guise P. Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1997;337:365-72.
51. Uchida T, Popma J, Stone GW, Ellis SG, Turco MA, Ormiston JA, Muramatsu T, Nakamura M, Nanto S, Yokoi H, Baim DS. The clinical impact of routine angiographic follow-up in randomized trials of drug-eluting stents: a critical assessment of "oculostenotic" reintervention in patients with intermediate lesions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:403-11.
52. Udipi K, Chen M, Cheng P, Jiang K, Judd D, Caceres A, Melder RJ, Wilcox JN. Development of a novel biocompatible polymer system for extended drug release in a next-generation drug-eluting stent. *J Biomed Mater Res A*. 2008;85:1064-71.
53. Udipi K, Melder RJ, Chen M, Cheng P, Hezi-Yamit A, Sullivan C, Wong J, Wilcox J. The next generation Endeavor Resolute Stent: role of the BioLinX Polymer System. *Eurointervention*. 2007;3:137-9.
54. Wessely R, Hausleiter J, Michaelis C, Jaschke B, Vogeser M, Milz S, Behnisch B, Schratzenstaller T, Renke-Gluszko M, Stöver M, Wintermantel E, Kastrati A, Schömig A. Inhibition of neointima formation by a novel drug-eluting stent system that allows for dose-adjustable, multiple, and on-site stent

coating. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:748-53.

55. Wessely R, Kastrati A, Schömig A. Late restenosis in patients receiving a polymer-coated sirolimus-eluting stent. *Ann Intern Med.* 2005;143:392-4.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich nochmals bei allen bedanken, die mir bei der Entstehung dieser Arbeit geholfen haben.

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich für die Bereitstellung dieser Arbeit bei Herrn Professor Dr. med. Albert Schömig, dem Direktor des Deutschen Herzzentrums und der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

Bei meiner Dr. Mutter, Prof. Dr. Julinda Mehilli möchte ich mich ganz herzlich bedanken für die vielfältigen fachlichen Anregungen und Ratschläge während der gesamten Zeit.

Besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinem Betreuer, Dr. med. Sebastian Kufner, der mir mit stetiger Hilfsbereitschaft, Geduld und wertvollem Rat zur Seite stand und entscheidend für das Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Stentgruppe sei zudem für ihre freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Betreuung und Durchführung der Studie gedankt.

# Curriculum Vitae

## Persönliche Daten

Name: David Jochheim  
Geboren: 26. November 1984  
Geburtsort: Bochum  
Nationalität: Deutsch  
Familienstand: Ledig

## Schulbildung

1991-1995 Kirchschole-Höntrop (Grundschule)  
1995-2001 Schillerschole Bochum (Gymnasium)  
2001-2005 Willibrandtschole Bochum (Gesamtschole)  
06/2005 Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife an der Willibrandtschole Bochum

## Studium der Humanmedizin

10/2006 Ludwig Maximilian Universität München  
03/2008 Ärztliche Vorprüfung (1. Staatsexamen, LMU München)  
04/2008 Technische Universität München  
02/2011-01/2012 Praktisches Jahr  
05/2012 Ärztliche Prüfung (2. Staatsexamen, TU München)

## Praktisches Jahr

02/2011-04/2011 Innere Medizin / Kardiologie, Deutsches Herzzentrum München, Klinik an der TU München  
04/2011-06/2011 Innere Medizin / Hämatologie, Internistische Onkologie an der III. Medizinischen Klinik, Klinikum rechts der Isar  
06/2011-09/2011 Institut für Radiologie, Klinikum rechts der Isar  
10/2011-01/2012 Chirurgie / Allgemeinchoirurgie, Unfallchoirurgie Department of Surgery, University of Kwazulu-Natal Durban, South Africa