

**Diplomarbeit**

**1- bis 3-Jahres-Outcome von PatientInnen nach Implantation des  
polymerfreien drug-eluting-Koronarstents YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup>**

eingereicht von

**Bernhard Röschel**

Mat.Nr.: 0533160

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin  
Klinische Abteilung für Kardiologie**

und am

**LKH Bruck/Mur Abteilung für Innere Medizin**

unter der Anleitung von

**Primarius ao. Univ.-Prof. Dr. Norbert Watzinger**

**Primarius Univ.-Prof. Dr. Gerald Zenker**

Ort, Datum .....

(Unterschrift)

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am .....*

*Unterschrift*

## **Danksagungen**

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei meinen Betreuern bedanken, die mir für meine Arbeit ihre wertvolle Zeit geschenkt haben.

Herr Primarius Prof. Dr. Gerald Zenker, Herr Primarius ao. Prof. Dr. Norbert Watzinger und Oberarzt Dr. Klaus Kaspar sind mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden.

Mein ganz besonderer Dank gilt Primarius ao. Prof. Dr. Norbert Watzinger für seine zeitintensive Hilfe, die mir erst den Abschluss der Diplomarbeit ermöglichte.

# Zusammenfassung

## Ziel

Erfassung des Outcomes von PatientInnen 1 bis 3 Jahre nach Implantation des polymerfreien drug-eluting-Koronarstents YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup>

## Hintergrund

Bare-metal-Stents haben hohe Raten an In-stent-Restenosen, dafür aber geringe Inzidenzen sehr später Stentthrombosen. Drug-eluting-Stents hingegen reduzieren durch eine antiproliferative Beschichtung die In-stent-Restenose, haben aber ein höheres Risiko für sehr späte Stentthrombosen. Der YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup> basiert auf einem polymerfreien Design, das die Vorteile beider Plattformen kombinieren soll.

## Methoden

91 unselektierte Fälle wurden 1–3 Jahre nach Implantation des YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup> telefonisch nachverfolgt. Dabei wurden target lesion, target vessel und non-target vessel Revaskularisationen, Myokardinfarkte, Stentthrombosen, definitive und mögliche kardiale Tode und andere Todesursachen erfasst.

## Resultate

88 PatientInnen wurden durchschnittlich 845 ( $\pm$ 180) Tage erfolgreich nachverfolgt.

Das erste Ereignis trat nach durchschnittlich 444 ( $\pm$ 302) Tagen auf.

Die MACE-Rate nach bis zu drei Jahren betrug 29,5% (n=26).

Insgesamt mussten 14 Zielläsionen (TLR, 15,9%), 4 Zielgefäße (TVR, 4,5%) und 6 nicht-Zielgefäße (nTVR, 6,8%) revaskularisiert werden. Drei Myokardinfarkte (3,4%) traten auf und ein/eine PatientIn erlitt einen kardialen Tod (1,1%).

Es kam weder zu einer gesicherten noch zu einer wahrscheinlichen Stentthrombose.

Drei PatientInnen verstarben an nicht-kardialen Ereignissen (nkTod, 3,4%).

## Conclusio

Die TLR-Rate des YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup> ist nach bis zu 3 Jahren im Vergleich zu anderen drug-eluting-Stents deutlich höher.

Allerdings scheint das polymerfreie Stentdesign des YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup> die Thrombogenität zu reduzieren und damit vor allem der sehr späten Stentthrombose entgegenzuwirken.

# Abstract

## Objectives

Outcome analysis 1–3 years after the implantation of the polymer-free drug-eluting coronary-stent YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup>

## Background

Bare-metal stents suffer from relative high rates of in-stent-restenosis, but hardly ever lead to very late stent thrombosis. Drug-eluting stents offer less in-stent-restenosis due to an antiproliferative agent, but are more thrombogenic and are associated with higher rates of very late stent thrombosis. The YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup> aims to combine both reduced in-stent-restenosis and reduced thrombogenicity by using a polymer-free drug-eluting stent design.

## Methods

91 unselected cases of patients with the implanted YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup> were included and clinical follow up was obtained 1 to 3 years after the primary intervention. Target lesion, target vessel and non-target vessel revascularisation, myocardial infarction, stent thrombosis, definite and probable cardiac death and death of other causes were counted.

## Results

88 patients reached follow-up after a mean of 845 ( $\pm 180$ ) days. On average the first event occurred after 444 ( $\pm 302$ ) days.

Up to three years 26 major adverse cardiac events occurred (MACE 29,5%).

In total there were 14 target lesion (15,9%), 4 target vessel (4,5%), and 6 non-target vessel (6,8%) revascularisations. Three cases suffered from myocardial infarction (3,4%) and one patient died out of a cardiac cause (1,1%).

There was no definite or probable stent thrombosis. Three patients died out of a non-cardiac cause (3,4%).

## Conclusion

TLR-rates after 3 years were relatively higher than with common DES. But the polymer-free stent design of the YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup> seems to reduce thrombogenicity and therefore to protect against very late stent thrombosis.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	iii
Zusammenfassung .....	iv
Abstract .....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vi
Glossar und Abkürzungen .....	viii
Abbildungsverzeichnis .....	x
Tabellenverzeichnis .....	xi
1 Einleitung .....	1
1.1 Die koronare Herzkrankheit .....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Epidemiologie .....	1
1.1.3 Ätiologie .....	1
1.1.4 Risikofaktoren .....	2
1.1.5 Risikofaktoren und das weibliche Geschlecht .....	4
1.1.6 Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit .....	4
1.2 Die interventionelle Revaskularisation .....	6
1.2.1 Die Ballondilatation .....	7
1.2.2 Der bare-metal-Stent .....	7
1.2.3 Die Stentthrombose .....	9
1.2.4 Die Antiplättchentherapie .....	13
1.2.5 Der drug-eluting-Stent .....	14
1.2.6 Antiproliferative Medikamente der drug-eluting-Stents .....	15
1.2.7 Die zweite Generation von Koronarstents .....	17
1.2.8 Die dritte Generation von Koronarstents .....	18
1.2.9 Der YUKON® Choice <sup>DES+</sup> .....	24
2 Material und Methoden .....	30
2.1 Population .....	30
2.2 Medizinische Therapie und perkutane koronare Intervention .....	30
2.3 Datenmanagement und Protokoll .....	31
2.4 Endpunkte, Definitionen und statistische Methode .....	31
3 Ergebnisse – Resultate .....	32
3.1 Demographische und klinische Charakteristika .....	32
3.2 Ergebnisse .....	33

3.2.1	MACE-Rate 0–1 Jahr .....	34
3.2.2	MACE-Rate 0–2 Jahre .....	35
3.2.3	MACE-Rate 0–3 Jahre .....	35
3.2.4	Mortalität .....	36
4	Diskussion .....	38
4.1	MACE-Rate .....	38
4.2	Die sehr späte Stentthrombose .....	42
4.3	Limitationen .....	43
4.4	Conclusio.....	44
5	Literaturverzeichnis .....	45

## Glossar und Abkürzungen

ACE	Angiotensin converting enzyme
ACS	acute coronary syndrome
AHA	American Heart Association
AP	Angina Pectoris
AR	Angiotensin-Rezeptor
art. HT	arterieller Hypertonus
BMI	Body Mass Index
BMS	bare-metal-Stent
CA	Coronarangiographie
CCS	Canadian Cardiovascular Society
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
COX	Cyclooxygenase
CT	Computertomographie
DAPT	dual anti platelet therapy
DES	drug-eluting-Stent
DM	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
HDL	high-density Lipoprotein
IDDM	insulin dependent Diabetes mellitus
ISA	incomplete stent apposition
IVUS	intravascular ultrasonography
KHK	koronare Herzkrankheit
kTod	kardialer Tod
LAD	left anterior descending
LCA	left coronary artery
LDL	low-density Lipoprotein
LLL	late lumen loss
MACE	major adverse cardiac events
MCI	Myokardinfarkt
nkTod	nicht-kardialer Tod
NIDDM	non-insulin dependent Diabetes mellitus

NINS	Niereninsuffizienz
NSTE-ACS	non-ST-elevated acute coronary syndrome
NSTEMI	non-ST-elevated myocardial infarction
nTVR	non-target lesion revascularisation
OCT	optical coherence tomography
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PES	Paclitaxel-eluting-Stent
RCA	right coronary artery
SES	Sirolimus-eluting-Stent
ST	Stentthrombose
STEMI	ST-elevated myocardial infarction
SVG	saphenous venous bypass-graft
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction, Studiengruppe aus den USA
TLR	target lesion revascularisation
TVR	target vessel revascularisation
USD	US-Dollar

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Sirolimus C <sub>51</sub> H <sub>79</sub> NO <sub>13</sub> (64) .....	16
Abbildung 1.2 Paclitaxel C <sub>47</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>14</sub> (64).....	16
Abbildung 1.3 Beschichtungsapparatur .....	25
Abbildung 1.4 Beschichtungsapparatur, Skizze.....	25
Abbildung 1.5 Beschichtungsvorgang, Skizze .....	26
Abbildung 1.6 Detailansicht_1 YUKON <sup>®</sup> Choice <sup>DES+</sup> (95), <i>mit freundlicher Genehmigung der Firma Translumina</i> .....	26
Abbildung 1.7 Detailansicht_2 YUKON <sup>®</sup> Choice <sup>DES+</sup> (95), <i>mit freundlicher Genehmigung der Firma Translumina</i> .....	27
Abbildung 3.1 Kaplan-Meier-Kurve.....	36
Abbildung 3.2 Kaplan-Meier-Kurve MACE freies Überleben .....	37
Abbildung 4.1 TLR 6 bis 12 Monate im Vergleich (93,94,96-100) .....	40
Abbildung 4.2 TLR nach zwei Jahren im Vergleich (100) .....	40
Abbildung 4.3 Inzidenz der sehr späten Stentthrombose im Vergleich (1,2,48,103- 105) .....	43

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 Stentthrombosen und zeitliches Auftreten (36) .....	9
Tabelle 1.2 Gesicherte Stentthrombose 1 .....	9
Tabelle 1.3 Gesicherte Stentthrombose 2 .....	10
Tabelle 1.4 Definition der Stentthrombose (36,37) .....	10
Tabelle 1.5 Begünstigende Faktoren der Stentthrombose (32) .....	11
Tabelle 1.6 Dauer der dualen Antiplättchentherapie (25) .....	13
Tabelle 1.7 DES-Indikationen laut FDA (32) .....	15
Tabelle 1.8 Zytostatika (32,60) .....	17
Tabelle 1.9 Stentdesign der dritten Generation (60).....	18
Tabelle 1.10 Stents der dritten Generation .....	19
Tabelle 1.11 Verbesserung des klassischen Designs (60) .....	20
Tabelle 1.12 Stents mit abbaubarem Polymer (60) .....	20
Tabelle 1.13 Polymerfreie Stents (60) .....	21
Tabelle 1.14 Neue Beschichtungen (60).....	22
Tabelle 1.15 Abbaubare Stents (60).....	23
Tabelle 1.16 Der YUKON® Choice <sup>DES+</sup> und die Stentthrombose (80,83,86,88–90) ..	28
Tabelle 2.1 Periinterventionelle Therapie .....	30
Tabelle 3.1 Demographische Charakteristika .....	32
Tabelle 3.2 Anginaklassifikation nach CCS .....	33
Tabelle 3.3 Gefäße .....	33
Tabelle 3.4 Implantierte Stents .....	33
Tabelle 3.5 Zeithorizont .....	34
Tabelle 3.6 MACE-Rate 0–1 , 1–2 , 0–3 Jahre .....	35
Tabelle 3.7 Getrennte Zählung der Events 0–1 , 1–2 , 0–3 Jahre .....	36
Tabelle 4.1 TLR, MCI, Tod im Vergleich (1,2,43,93,94,96-101) .....	41
Tabelle 4.2 Stentthrombosen DES, BMS (1,2,48,103-105) .....	42

# 1 Einleitung

## 1.1 Die koronare Herzkrankheit

### 1.1.1 Definition

Die koronare Herzkrankheit (KHK) umfasst alle morphologischen oder funktionell fassbaren stenosierenden Erkrankungen der Koronargefäße, die zu einer unzureichenden Durchblutung des Myokards führen.(3)

### 1.1.2 Epidemiologie

Die KHK ist in den Industrieländern die häufigste Todesursache. 1,92 Millionen Menschen sterben jedes Jahr in Europa an ihren Folgen, 741 000 davon in der Europäischen Union.(4)

Alleine in Deutschland sind 20% aller Todesfälle durch sie verursacht. Die Lebenszeitprävalenz liegt dabei für Frauen bei 15%, bei Männern hingegen bei 30%.(5)

Die unterschiedliche Geschlechterverteilung rückt mittlerweile immer mehr in den Fokus der Wissenschaft, besonders da verschiedene Risikofaktoren (siehe 1.1.6) unterschiedliche Auswirkungen bei beiden Geschlechtern hervorzurufen scheinen.(6)

Neben dem individuellen Schicksal entsteht dabei ein gigantischer volkswirtschaftlicher Schaden, einerseits aus der Therapie der KHK und ihren Folgeerkrankungen selbst, andererseits durch den Ausfall der Produktionskraft auf dem Arbeitsmarkt mit all ihren Folgekosten. Die American Heart Association (AHA) schätzt, dass sich die direkten Behandlungskosten von arteriellem Bluthochdruck, koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und ischämischem Insult für die Bevölkerung der USA zwischen 2010 und 2030 von 273 Milliarden USD auf 818 Milliarden USD beinahe verdreifachen werden. Voraussichtlich werden rund 40,5% der Gesamtbevölkerung an irgendeiner Form der oben genannten kardiovaskulären Erkrankungen leiden.(7)

### 1.1.3 Ätiologie

Die koronare Herzkrankheit ist in 90% der Fälle auf eine Atherosklerose zurückzuführen.(3) Selten sorgen andere Ursachen für eine Minderversorgung des Myokards mit

Sauerstoff. Zu diesen zählen Koronarspasmen, primäre und systemische Vaskulitiden, Gefäß-Dissektionen und Embolien.(3)

#### 1.1.4 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren sind zwar im Wesentlichen dieselben wie bei der Atherosklerose (3), allerdings zeigen sich mittlerweile geschlechtsspezifische Unterschiede (siehe 1.1.5).

**Hypertonie** führt über hämodynamische Veränderungen zu Endothelschäden, welche die Atherosklerose begünstigen. Daher wird ihre Behandlung bei mehreren bestehenden Risikofaktoren bereits bei hoch normalem Blutdruck, das heißt systolischen Blutdruckwerten von 130–139 mmHg oder diastolischen Werten von 85–89 mmHg empfohlen.(3,8)

**Hyperlipidämie** und **Dyslipidämie** führen über vermehrt im Blut zirkulierende Lipoproteine, an denen Cholesterin bindet, zur Aufnahme und Oxidation in der Gefäßintima. In weiterer Folge kommt es zur Einwanderung und Aktivierung von Makrophagen die hoch oxidierte low-density-Lipoproteine (LDL) aufnehmen und als Schaumzellen speichern. High-density-Lipoproteinen (HDL) wird einerseits über die Hemmung der primären Oxidation des LDLs und andererseits über den Abtransport von sezerniertem Apolipoprotein E eine protektive Wirkung zugeschrieben.(3) Niedrige HDL-Spiegel (< 55mg/dl) wirken sich also negativ auf die Pathogenese von Atherosklerose aus, zusätzlich spielt dabei aber auch noch die Funktion des HDLs, also der Efflux des Cholesterins aus den Makrophagen, eine Rolle.(9)

**Nikotinabusus** ist ein weiterer Risikofaktor erster Ordnung.(3) Dabei wirkt sich Nikotin auf allen Ebenen der Pathogenese der Atherosklerose und ganz besonders der KHK aus. Frühzeitig werden das Endothel und die Mikrozirkulation geschädigt. Die vermehrte Bildung von freien Radikalen und oxidativer Stress begünstigen die Bildung atherosklerotischer Plaques. Durch Nikotin werden Thrombozyten und Leukozyten aktiviert, welche das Fortschreiten und Reifen der Plaques bewirken. Zusätzlich wird über die Hemmung von Stickstoffmonoxid (NO) das Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -nachfrage begünstigt und damit die KHK klinisch manifest. Nikotin verändert außerdem fibrinolytische und prothrombotische Faktoren und erhöht das Risiko einer Plaqueruptur und akuten Thrombose.(10)

PatientInnen, die an **Diabetes mellitus** leiden, erfahren eine vermehrte Glykosylierung von Proteinen. Diese Proteine stellen einen verstärkten Phagozytose- und

Fibrosereiz für Makrophagen dar.(3)

Nicht beeinflussbare Faktoren sind **Geschlecht** und **Lebensalter**, denn mit fortgeschrittenem Alter erhöht sich die Summe der negativen Einflüsse auf die Gefäße.(3)

Das Geschlecht als Risikofaktor wird unter besonderer Berücksichtigung der Patientinnen unter Punkt 1.1.5 erwähnt.

Andere potentielle Risikofaktoren der Atherosklerose und im speziellen der KHK unterliegen einer laufenden Diskussion. Dazu gehört auch das **Übergewicht** (3,11,12), wobei der Body Mass Index (BMI, Körpergewicht in kg dividiert durch Körpergröße in m zum Quadrat) alleine keine immer ausreichende Grundlage bietet. Insbesondere die Verteilung des Körperfetts scheint eine wesentliche Rolle zu spielen. Gerade für Frauen stellt aber auch Untergewicht einen Risikofaktor dar.(12)

**Bewegungsmangel, Stress, Hyperurikämie** und **hormonelle Faktoren** (siehe 1.1.5) werden als Risikofaktoren zweiter Ordnung in der Literatur erwähnt.(3)

Die Meta-Analyse mehrerer prospektiver Studien zeigte einen möglichen Zusammenhang zwischen überdurchschnittlich langer und kurzer **Schlafdauer** mit kardiovaskulären Erkrankungen im Allgemeinen und der KHK im Speziellen.(13)

Auch der von **Depressionen** erzeugte Stress, in Form der Aktivierung sympathischer autonomer Funktionen, höherer Kortisolspiegel, Thrombozytenaktivierung und Endotheldysfunktion, findet in der Literatur als Risikofaktor für die KHK Erwähnung.(14)

Interessant ist ein beschriebener Zusammenhang zwischen sitzendem Konsum moderner Bildschirmmedien über zwei Stunden pro Tag und kardiovaskulären Ereignissen. Diskutiert wird eine Veränderung des Lipidmetabolismus in länger andauernder sitzender Haltung.(15)

Auch protektive Faktoren sollen Erwähnung finden. Ein Zusammenhang zwischen regelmäßigem moderaten Rotweinkonsum und vermindertem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen wird in der Literatur diskutiert. Der positive Effekt wird auf im Rotwein enthaltene antioxidative Komponenten zurückgeführt.(16) Eine europaweite Arbeit stellt sogar einen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Obst und Gemüse und einem verminderten Risiko fataler Ereignisse der KHK her.(17) Protektiv sind außerdem körperliche Aktivität und die mediterrane Diät.(5,12)

### **1.1.5 Risikofaktoren und das weibliche Geschlecht**

Bereits unter Risikofaktoren wurde auf unterschiedliche Altersgipfel im Zusammenhang mit dem Geschlecht hingewiesen. Männer zwischen 35 und 55 Jahren sterben viermal häufiger an einem Herzinfarkt als Frauen.(3) Patientinnen erreichen erst zwischen 60 bis 80 Jahren die Mortalität des männlichen Geschlechts. In Großbritannien war die KHK 2008 in 13% der Fälle die Todesursache bei Frauen und in 18% bei Männern, bei Patientinnen unter 75 Jahren nur noch in 9%, bei Männern dieser Altersgruppe in unveränderten 18%.(4) Generell werden kardiovaskuläre Erkrankungen, besonders die KHK, sowohl von PatientInnen als auch von Gesundheitspersonal als typisches Leiden des mittelalterlichen Mannes gesehen.(18) Dieses fehlende Bewusstsein könnte eine ausreichende Therapie der Risikofaktoren behindern. Die European Society of Cardiology (ESC) weist in einem aktuellen Positionspapier auf diese epidemiologischen Unterschiede hin, die bei denselben Risikofaktoren eine geschlechtsspezifische Gewichtung andeuten.(6) Genauere Untersuchungen könnten die präventive Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen für die beiden Geschlechter beeinflussen.

Generell vermutet man eine protektive Wirkung des Östrogens.(3) Eine Hormonersatztherapie scheint diese positiven Effekte bei PatientInnen ohne vorbestehende KHK ebenfalls zu vermitteln. Hierbei erwähnt die Literatur eine stärkere positive Wirkung bei Frauen mit zusätzlich bestehendem Diabetes mellitus Typ 2 und damit assoziierten Fettstoffwechselstörungen. Dafür könnte eine HDL-Spiegelerhöhung durch Östrogen verantwortlich sein.(3,19-21) Andere Autoren finden keinen Zusammenhang zwischen der Menopause sowie der Hormonersatztherapie und der KHK.(22) Eine primäre oder sekundäre Prävention der KHK durch eine Hormonersatztherapie wird daher derzeit nicht empfohlen.(23)

### **1.1.6 Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit**

Wie bereits unter Punkt 1.1.1 erwähnt, liegt bei der KHK eine Minderversorgung des Myokards mit Blut vor. Damit besteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Angebot. Zu 90% ist hierfür die Atherosklerose verantwortlich.(3)

Eine allgemeine, gleichmäßig verteilte Atherosklerose ist eher die Ausnahme als die Regel. Je nachdem, ob LCA, RCA, LAD oder CX einzeln oder kombiniert betroffen sind, unterscheidet man Ein- bis Dreigefäßerkrankungen. Manchmal spricht man sogar von einer Viergefäßerkrankung, wobei der Hauptstamm als viertes Gefäß gezählt wird – üblicherweise ist aber eine solche Beteiligung gesondert erwähnt.

Wenn mehr als 75% des Gefäßlumens durch atherosklerotische Läsionen verschlossen sind, ist vor allem bei erhöhtem Sauerstoffbedarf unter körperlicher Belastung nicht mehr von einer ausreichenden Perfusion auszugehen.(3) Ein Missverhältnis kann aber auch bereits unter Ruhebedingungen vorliegen.

In der Pathologie unterscheidet man der Morphologie entsprechend folgende atherosklerotische Plaques: Lipidflecken, fibröse Plaques sowie komplizierte und komplexe Läsionen.(3) In der klinischen Praxis, besonders bei der Koronarangiographie (engl. coronary angiography, CA), hat sich die zusätzliche Unterteilung in stabile, kritische und instabile Plaques bewährt. Eine instabile Läsion ist entweder durch eine Plaqueruptur, eine Plaqueeinblutung, eine Thrombose oder eine Kombination mit einem Mediaspasmus gekennzeichnet.(3)

Die Durchblutung der Koronararterien hängt nun aber nicht alleine von der makroangiopathischen Stenose ab.(3) Wenn man sich vor Augen führt, dass der Sauerstoff zu den einzelnen Myozyten gelangen muss, wird deutlich, dass der perfundierende Druck, mit dem das Blut und damit Hämoglobin und Sauerstoff in das Myokard gepumpt werden, dem Druck in den intramuralen Gefäßen entgegenwirken muss. Dieser Druck erhöht sich zum Beispiel, je tiefer man in die Wand des Ventrikels gelangt, und mit dem enddiastolischen Füllungsdruck des Herzens, welcher wiederum durch Kardiomyopathien beeinflusst sein kann. Mikroangiopathien, Gefäßspasmen (z.B. kälte- oder stressinduziert), Vaskulitiden, Aortenklappenfehler, Rhythmusstörungen und Hypertonie sind weitere Einflussfaktoren auf der Seite des Angebots, die alleine oder begleitend zur atherosklerotischen Makroangiopathie auftreten können.(5,24)

Entsteht in Summe eine Minderversorgung mit Sauerstoff, können je nach Dauer und Schwere Herzmuskelzellen funktionell eingeschränkt und in weiterer Folge nekrotisch werden.(3) PatientInnen spüren dann meistens, aber nicht zwingend, die typische Klinik der Koronarinsuffizienz, die Angina Pectoris (AP; lat. Enge der Brust). Diese ist gekennzeichnet durch eines oder mehrere der folgenden Symptome: Atemnot; Brustschmerz von drückender Qualität; Ausstrahlung der Schmerzen in das

Abdomen, den Rücken, den Hals, den Kiefer oder die oberen Extremitäten. Begleitend können vegetative Symptome wie Schwitzen, Angst, Schwächegefühl, Übelkeit und Erbrechen auftreten.(5) Die Minderdurchblutung kann neben einer Myokardnekrose auch Rhythmusstörungen auslösen, welche zum Herzstillstand und schließlich zum Tod führen können.(5) Eine akute Myokardnekrose lässt sich in einem zeitlich verzögerten Anstieg spezifischer Laborparameter nachweisen.(3,5)

Klinisch lassen sich folgende Formen der Koronarinsuffizienz differenzieren. Das chronische Koronarsyndrom manifestiert sich als **stabile Angina Pectoris**. Diese wird zum Beispiel durch körperliche Anstrengung ausgelöst, bessert sich rasch auf körperliche Ruhe und spricht gut auf Nitrate an.(5)

Alle weiteren klinischen Entitäten fallen primär unter den Begriff **akutes Koronarsyndrom** (engl. acute coronary syndrome, ACS).

Unter dem Überbegriff **NSTE-ACS** (engl. non ST-segment-elevated acute coronary syndrome) fasst man die **instabile Angina Pectoris** und den **NSTEMI** (engl. non ST-segment-elevated myocardial infarction) zusammen. Bei beiden Entitäten kommt es zu keiner ST-Strecken Hebung im EKG (Elektrokardiogramm). Beim NSTEMI gehen aber bereits Herzmuskelzellen zu Grunde, bei der instabilen Angina Pectoris hingegen nicht. Daher kann die Differenzierung nur labortechnisch erfolgen.

Klinisch manifestiert sich die instabile Angina Pectoris als Erstangina, als Ruhe-Angina Pectoris oder als Aggravierung derselben (Crescendo AP).(5,25)

Die Angina Pectoris mit typischen ST-Strecken Hebungen wird als **STEMI** (engl. ST-elevated myocardial infarction) bezeichnet. Neben der bereits beschriebenen Klinik finden sich ST-Streckenhebungen im EKG, die definitionsgemäß in zwei assoziierten Ableitungen und über mindestens 0,2 mVolt in der Brustwandableitung nach Wilson oder 0,1 mVolt in den Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberger vorhanden sein müssen.(5,25) Auch der neu aufgetretene Linksschenkelblock (LSB) definiert zusammen mit der Klinik das Geschehen als STEMI.(25)

## 1.2 Die interventionelle Revaskularisation

Die beste Therapie besteht in der Primärprävention der KHK. Das ist die frühzeitige Identifikation von RisikopatientInnen, Aufklärung und rasche Therapie der Risikofaktoren. Dazu zählen einerseits so genannte „life-style changes“, also

Veränderungen risikobehafteter Verhaltensweisen, andererseits medikamentöse Regime etwa zur Blutdrucksenkung, Blutzuckerregulation und Lipidtherapie.(26,27)

### **1.2.1 Die Ballondilatation**

Seit den 1960er Jahren wird die chirurgische Möglichkeit stenosierte Koronararterien zu umgehen und damit das Zielgebiet zu revaskularisieren bei PatientInnen mit KHK eingesetzt. Bei dieser Operation wird ein Ersatzgefäß, meistens eine körpereigene Vene, als „Umgehung“ (engl. Bypass) implantiert. Gemeinhin nennt man dieses Verfahren Bypass-Operation. Der genaue Begriff, der in der englischsprachigen Literatur gebräuchlich ist, lautet coronary artery bypass grafting (CABG).(25)

Seit dem Jahr 1977 kann PatientInnen die Bürde der Ischämie auch weniger invasiv genommen werden.(28) Andreas Gruentzig gelang es am 16.9.1977 in Zürich erstmals, eine stenosierte LAD mit einem aufblasbaren Ballon zu dilatieren und damit dem Patienten schlagartig die Beschwerden zu nehmen.(28) Zwar war Gruentzig nicht der erste, der auf diesen Gedanken gekommen war, aber er war der erste Arzt, der eine menschliche Koronararterie tatsächlich in vivo dilatiert hatte. Zusätzlich zur invasiven Darstellung der Koronararterien, der Koronarangiographie (engl. coronary angiography, CA), war dies also die erste perkutane transluminale koronare Angioplastie (engl. percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA), auch perkutane koronare Intervention (engl. percutaneous coronary intervention, PCI) genannt.(29,30)

Das Grundprinzip ist bis heute gleich: Ein Führungskatheter wird entweder über die Arteria femoralis oder über die Arteria radialis bis zum Ostium des Koronargefäßes vorgeschoben. Unter gleichzeitiger Anwendung von Röntgenstrahlen kann nun mittels Kontrastmittelgabe das Gefäß untersucht und eine Verengung diagnostiziert werden.

Über einen Führungsdraht kann der/die UntersucherIn nun einen Katheter, an dessen Ende sich ein kleiner Ballon befindet, bis zur Stenose vorschieben. Dann wird der Ballon unter Druck entfaltet und die Läsion damit erweitert.(28–30)

### **1.2.2 Der bare-metal-Stent**

Stents sind Gefäßprothesen, die Läsionen der Koronararterien schienen sollen. Dies ist notwendig, da die alleinige Ballondilatation zu einigen Komplikationen führt. Dazu zählen Dissektionen, Thrombosen und Restenosen.(29,30)

Tatsächlich kommt es in 40 bis 60% der Fälle innerhalb von sechs Monaten zu einer Restenose des zuvor dilatierten Gefäßes.(31)

Durch Stents möchte man die Gefäße bis zur Reepithelialisierung schienen und dadurch die Zahl der Restenosen senken.

Anfangs waren diese Stents selbstexpandierend, später wurden Modelle entwickelt, die einem Ballon aufgesetzt waren und entweder direkt oder nach vorheriger Ballondilatation implantiert werden konnten.(29) Dieser Stent besteht im Wesentlichen aus einem Edelstahl-Maschenwerk (engl. stainless steel), daher wird er auch als bare-metal-Stent (BMS) bezeichnet.

Um die Effektivität von Stents zu evaluieren, gibt es verschiedene Methoden. Gebräuchlich ist die Messung des late lumen loss (später Lumen-Verlust; LLL), die allerdings relativ aufwendig ist, da zwei exakte Angiographien nötig sind, die im Idealfall von einem unabhängigen Experten befundet werden. Anders die „binary angiographic restenosis“, also eine Frage mit zwei möglichen Antworten: Ist das Gefäß in der angiographischen Darstellung signifikant stenosiert? Ja, oder nein. Die „binary angiographic restenosis“ ist vom ursprünglichen Gefäßdurchmesser unabhängiger und korreliert enger mit dem klinischen Parameter der target lesion revaskularisation (TLR), also der gezielten erneuten Revaskularisation der bereits behandelten Läsion.(32) Daneben erscheint es logisch, auch die target vessel revascularisation (TVR), die non-target vessel revascularisation (nTVR) und das Auftreten von Myokardinfarkt (MCI) und plötzlichem Herztod zu bewerten. Diese bedeutenden Ereignisse werden unter dem Begriff MACE (major adverse cardiac events) zusammengefasst.

Im Jahr 1993 zeigten die BENESTENT- und die SSTRESS-Studie signifikant geringere Restenose-Raten bei der Implantation des Palmaz-Schatz-Ballon-expandierbaren Stents (Johnson & Johnson Interventional Systems, Warren, New Jersey) im Vergleich zur alleinigen Ballondilatation.(29,30,33,34) Eine der beiden Arbeiten beobachtete sogar einen signifikanten Lumengewinn.(34)

Die parallele Entwicklung einer effizienten dualen Thrombozytenaggregationshemmung, die zusätzlich zur Cyclooxygenase-Hemmung (COX-Hemmung) durch die Acetylsalicylsäure auch noch die Adenosindiphosphatbindung am P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor verhindert (siehe 1.2.4), war für den Erfolg der Stenttechnik ebenfalls bedeutend.(32) Dadurch gelang es, die Reaktion der Plättchen auf die Gefäßverletzung und damit thrombotische Komplikationen zu reduzieren.

Ende der Neunziger wurden bare-metal-Stents bereits in 84,2% der Koronarinterventionen verwendet.(35) Dennoch gab es auch bei dieser neuen Methode Komplikationen, vor allem die In-stent-Restenose und die Stentthrombose, der thrombotische arterielle Verschluss des Implantats (siehe 1.2.3).(32)

Die Restenose ist im Wesentlichen auf eine Einwanderung und Vermehrung glatter Muskelzellen zurückzuführen, die eindeutig mit der Implantation in Zusammenhang stehen.(32) Bis zum heutigen Zeitpunkt liegt die Restenoserate von bare-metal-Stents innerhalb von 6 bis 9 Monaten nach der Intervention bei 20 bis 30%.(25) Bemühungen, der In-stent-Restenose zu entgehen, führten schlussendlich zur Entwicklung der drug-eluting-Stents (DES).

### 1.2.3 Die Stentthrombose

Eine der oben beschriebenen Komplikationen der Stentimplantation ist die potentiell letale Stentthrombose. Diese ist als eine Thrombose im Stent beziehungsweise im Stentsegment definiert.

Besonders die nach den bare-metal-Stents entwickelten drug-eluting-Stents (DES, siehe 1.2.5) bringen diese Komplikation mit sich.

Die Stentthrombose wird nach dem Vorschlag der ESC (European Society of Cardiology) in vier Entitäten unterteilt (Tabelle 1.1).

Stentthrombose	Zeit nach der Stentimplantation
akut (engl. acute)	0 bis 24 Stunden
subakut (engl. subacute)	24 Stunden bis 30 Tage
spät (engl. late)	30 Tage bis 1 Jahr
sehr spät (engl. very late)	1 Jahr

**Tabelle 1.1 Stentthrombosen und zeitliches Auftreten (36)**

Die Diagnose der gesicherten (engl. definite) Stentthrombose erfolgt per Koronarangiographie oder Obduktion. Bei der Angiographie müssen folgende Eigenschaften (siehe Tabelle 1.2 und Tabelle 1.3) vorliegen.(36)

TIMI-Flow	Lage des Thrombus [mm] proximal/distal oder innerhalb des Stentsegments
TIMI-Flow Grad 0	5mm
TIMI-Flow Grad 1	2 oder 3,5mm

**Tabelle 1.2 Gesicherte Stentthrombose 1**

Gleichzeitig muss eines der folgenden Kriterien innerhalb eines 48-stündigen Zeitfensters erfüllt sein.

1	neu aufgetretene Symptome der Ischämie in Ruhe über mehr als 20 Minuten
2	typische Veränderungen des Elektrokardiogramms
3	typische Dynamik der Laborparameter

**Tabelle 1.3 Gesicherte Stentthrombose 2**

Da zwar die meisten PatientInnen mit Akutereignissen angiographiert werden, aber viele zuvor Verstorbene nicht obduziert werden, könnten Stentthrombosen statistisch nicht erfasst werden. Daher ist jeder Tod ohne eindeutige Ursache bis zu dreißig Tage nach PCI bis zum Ende der statistischen Auswertung eine mögliche (engl. possible) Stentthrombose.(36)

Zu beachten ist, dass dem entsprechend Stentthrombosen nach bereits erfolgter Revaskularisation als sekundäre Stentthrombosen gelten.

Die Definition (siehe Tabelle 1.4) beinhaltet außerdem noch die wahrscheinliche (engl. probable) Stentthrombose. Darunter fällt jeder unklare Tod innerhalb von dreißig Tagen nach der PCI. Außerdem wird jeder Myokardinfarkt, unabhängig vom Zeitpunkt der PCI, der in Zusammenhang mit einer dokumentierten Ischämie in der Region des zuvor implantierten Stents steht, bei fehlendem angiographischen Ausschluss als wahrscheinliche Stentthrombose gewertet.(36)

Stentthrombose (ST)	Definition
<b>definite ST</b>	höchste Evidenz, angiographischer oder post mortem Nachweis der ST
<b>probable ST</b>	jeder unklare Tod 30 Tage nach der Stentimplantation oder jeder MCI im zugehörigen Gefäßabschnitt zeitunabhängig
<b>possible ST</b>	jeder unklare Tod 30 Tage nach der Stentimplantation

**Tabelle 1.4 Definition der Stentthrombose (36,37)**

Üblicherweise bietet die Kombination aus „definite“ Stentthrombose und „probable“ Stentthrombose die ausgewogenste Mischung zwischen Sensitivität und Spezifität und besitzt daher eine hohe Aussagekraft bezüglich des Nebenwirkungsprofils eines Stents.

Die Inzidenz der Stentthrombose beim DES im Vergleich zum BMS ist im ersten Jahr noch gleich, für die sehr späte Stentthrombose beim DES dann aber wesentlich

höher.(25,36) Generell kann derzeit von einer Inzidenz der sehr späten Stentthrombose von 0,36% bis 0,6% pro Jahr bis mindestens fünf Jahre nach der Implantation eines DES gesprochen werden.(32,37,38)

In der Literatur findet man Angaben zur Mortalität zwischen 10% und 30% (32), wobei sich die Entitäten hierzu unterscheiden. In einem Registry mit 7492 PatientInnen mit einem Paclitaxel-eluting-Stent (TAXUS Express<sup>®</sup>, Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts), traten 184 definitive und wahrscheinliche Stentthrombosen auf. Davon verstarben 43 PatientInnen (23,4%) innerhalb von sieben Tagen.

Die Siebentagemortalität der späten (11,8%, n=6 von 51) und sehr späten Stentthrombose (12,5%, n=7 von 56) unterschied sich aber deutlich von der akuten und subakuten Stentthrombose (39%, n=30 von 77).(39)

Die Ursachen der Stentthrombose (siehe Tabelle 1.5) sind noch nicht vollends geklärt. Bei folgenden diskutierten Punkten ist jedoch zu beachten, dass sie nicht alle die gleiche Entität der Stentthrombose begünstigen. Anders ausgedrückt ändern sich die verschiedenen Risikofaktoren im Verlauf.

<b>Patient</b>	STEMI-ACS
	DM
	Nierenversagen
	Linksventrikuläre Dysfunktion
	Früher Abbruch der DAPT
	Clopidogrel non-responder
	Vorangegangene Koronarintervention
<b>Läsion</b>	Länge im Verhältnis zum Stent
	Durchmesser im Verhältnis zum Stent
	Komplexe Läsion
<b>Intervention</b>	ungenügende Stentexpansion
	inkomplette Stentanlagerung
	Stentimplantation im Nekrosegebiet
	Überlappende Stents
<b>Stent</b>	Hypersensitivität zum Polymer/Antiproliferativum
	Stent-Geometrie
	Strebendurchmesser
	Oberfläche

**Tabelle 1.5 Begünstigende Faktoren der Stentthrombose (32)**

Der frühe Abbruch der DAPT weniger als ein Jahr nach der Intervention, Clopidogrel und ASS non-responder, zu kleine Stents, Dissektionen, Implantation mehrerer Stents, Kalzifikationen und geringer Gefäßdurchmesser spielen für die Stentthrombose eine wesentliche Rolle.(32) Koerkrankungen wie Diabetes mellitus und Nierenversagen sind dafür eher mit der sehr späten Stentthrombose assoziiert.(32) Autopsien an 81 PatientInnen 30 Tage nach Implantation eines oder mehrerer drug-eluting-Stents in Hinblick auf späte Stentthrombosen zeigten einen möglichen Zusammenhang mit **unvollständiger Epithelialisierung**. Ursachen dafür sind das Polymer (32,40), das Antiproliferativum, Charakteristika der zu Grunde liegenden Läsion (41), vor allem die Komplexität (32) und interventionsassoziierte Parameter. Als solche gilt vor allem die **inkomplette Stentapposition** (engl. incomplete stent apposition, ISA).

Dies kann durch 1) das Wachstum der ursprünglichen Plaques und Mediahypertrophie, 2) eine Reduktion der Läsion und der Media, 3) ein unbemerktes Vorbestehen der ISA und 4) ein chronisches Stentrecoil (engl. chronic stent recoil) ohne Arterienveränderung verursacht sein.(42) Das initiale Vorbestehen der ISA hängt im Wesentlichen vom Anwender ab, da die Wahl eines im Durchmesser zu kleinen und in der Länge zu kurzen Stents ohne Zweifel bereits eine ISA darstellt.(32)

Dem Zusammenhang zwischen ISA und Stentthrombose zu Grunde liegt der Mechanismus, dass in das Lumen vorragende Stentstreben den Blutfluss negativ beeinflussen und darum thrombogen wirken.(43) Der **Strebendurchmesser** und deren Geometrie spielen an exponierter Stelle daher eine große Rolle, so dass „größere“ Stents die ISA zu einem größeren thrombogenen Faktor machen als feinere Implantate. Genauso negativ ist der Effekt überlappender oder für die Läsion unpassend lang gewählter Stents, wodurch dem Blutstrom unnötig viel Fremdmaterial exponiert wird.(44) Konsequenterweise spielt dann auch die Oberfläche der Stents eine Rolle, da Ungleichmäßigkeiten die exponierte Fläche vergrößern.

Auch **Aneurysmen** der Koronararterien (engl. coronary artery aneurysm, CAA) hängen auf Grund des turbulenten Blutflusses (32) mit sehr späten Stentthrombosen zusammen.(45) Der mögliche Zusammenhang der späten und sehr späten Stentthrombose mit dem **Ende der DAPT** korreliert den ESC-Guidelines entsprechend zwar nur schwach, bleibt aber in einer anderen Arbeit bis ein Jahr nach der Implantation ein deutlicher unabhängiger Risikofaktor (siehe 1.2.4).(25,39) Zusätzlich deuten

Erkenntnisse aus dem Tierversuch darauf hin, dass eine Polymerbeschichtung zumindest der subakuten und akuten Stentthrombose entgegenwirkt.(44,46)

### 1.2.4 Die Antiplättchentherapie

Mittlerweile empfiehlt die ESC den routinemäßigen Einsatz von drug-eluting-Stents bei allen PatientInnen, bei denen keinerlei Bedenken oder Kontraindikationen zur dualen Antiplättchentherapie (engl. dual antiplatelet therapy, DAPT) bestehen.(25)

Unter dieser Therapie versteht man die gleichzeitige tägliche orale Einnahme von 75 bis 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) und einem Thienopyridin. ASS in dieser geringen Dosierung hemmt bevorzugt die Cyclooxygenase-1 (COX-1) der Thrombozyten, womit für den Lebenszyklus dieser Zellen die Synthese von Thromboxan A2 (TXA2) vermindert wird.(45) Die Thienopyridine binden am P2Y12-Rezeptor der Thrombozyten und verhindern so die von Adenosindiphosphat abhängige Aktivierung des Glykoprotein-2b/3a-Rezeptorkomplexes. Clopidogrel und Prasugrel, beides prodrugs, die erst in der Leber oxidiert werden müssen, binden irreversibel an den P2Y12-Rezeptor. Ticagrelor hingegen blockiert den Rezeptor sofort nach der Darmresorption reversibel.(32)

Besonderer Bedeutung kommt der Tatsache zu, dass bis zu 44% der PatientInnen ASS- und oder Clopidogrel-non-Responder, also gegenüber der positiven thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung „resistent“ sind.(32,45,47) Eine einheitliche Lösung dieses Problems hat sich derzeit noch nicht durchgesetzt.

Die notwendige Dauer dieser dualen Therapie ist noch Gegenstand der Forschung, generell findet man in der Literatur Daten, die eine Mindesteinnahme von sechs bis zwölf Monaten nahe legen. Die Dauer hängt aber auch vom Ereignis (ACS, stabile Sklerose), welches zur PCI geführt hat, ab (siehe Tabelle 1.6).

	Dauer der DAPT <sup>4</sup>
<b>BMS<sup>1</sup></b>	ein Monat
<b>DES<sup>2</sup></b>	sechs bis zwölf Monate
<b>ACS<sup>3</sup> als Grundereignis, vom gesetzten Stent unabhängig</b>	ein Jahr
1 Bare-metal-Stent, 2 Drug-eluting-Stent, 3 Acute coronary syndrome, 4 Dual antiplatelet therapy	

**Tabelle 1.6 Dauer der dualen Antiplättchentherapie (25)**

Dennoch scheint es Hinweise zu geben, dass eine Therapie kürzer als zwölf Monate mit vermehrten Nebenwirkungen, vor allem der Stentthrombose, verbunden ist.(32)

### 1.2.5 Der drug-eluting-Stent

Nachdem Wachstum und Migration der glatten Muskelzellen für die In-stent-Restenosen verantwortlich gemacht wurden, kam es zum Versuch, antiproliferative und antiinflammatorische Medikamente sowie Zytostatika, die man bereits aus der Transplantationschirurgie kannte, dagegen einzusetzen. Schwierig blieb allerdings, die antiproliferativen Wirkstoffe zur betroffenen Stelle in den Koronararterien zu bringen und dabei die systemische Wirkung gering zu halten. Die logische Konsequenz war die lokale Applikation durch den Stent selbst. Ermöglicht wurde dies durch eine Polymerbeschichtung, die das Medikament freigeben konnte. Als erster implantierte J. Eduardo Sousa 1999 in Sao Paulo diesen neuen, so genannten drug-eluting-Stent (DES).(32) Die Streben dieser Stents sind wegen des Polymers dicker als bei bare-metal-Stents und der Gesamtdurchmesser ist ebenfalls größer; zusammen verursacht dies eine etwas schwierigere Handhabung in morphologisch komplexen Läsionen.(36)

Der erste kommerzielle DES war der Sirolimus-eluting-Stent (SES) **Cypher**<sup>®</sup> (Cordis, Warren, New Jersey), der in mehreren Studien unter anderem auch an „real world“-Kohorten seine Überlegenheit gegenüber der ersten Stentgeneration in Bezug auf die major cardiac event rate (MACE-Rate) zeigte.(32)

Ein Jahr später kam der erste Paclitaxel-eluting-Stent (PES), der **TAXUS**<sup>®</sup> **Express PES** (Boston Scientific, Natick, Massachusetts) auf den Markt, besonders sein Nachfolger der **TAXUS**<sup>®</sup> **Liberté PES** mit verbessertem Grundgerüst zeigte eindeutige Vorteile gegenüber herkömmlichen BMS.(32)

Die Vorteile der SES und PES gegenüber BMS wurden später in mehreren großen Analysen bestätigt. Stettler et al.(2) schlossen über 18.000 PatientInnen aus 38 Studien in eine Meta-Analyse ein und stellten eine um 70% reduzierte Rate an TLRs bei SES und 48% bei PES über 4 Jahre fest. Stone et al.(1) und Kastrati et al.(48) kamen zu ähnlich günstigen Ergebnissen, allerdings beschränkten sich diese Studien auf on-label-Indikationen der DES (siehe Tabelle 1.7), ein studienbezogener Nachteil für den BMS.(32)

	SES	PES
Länge	≤30mm	≤28mm
Referenzdurchmesser	2,5 bis 3mm	2,5 bis 3,75mm

**Tabelle 1.7 DES-Indikationen laut FDA (32)**

Es war zu erwarten, dass der DES bei off-label-Indikationen in großen Gefäßen, eventuell sogar dem BMS unterlegen sein würde. Diese Erkenntnisse hätten einen wesentlichen Einbruch bedeutet, werden doch mittlerweile 70 bis 75% der drug-eluting-Stents off-label implantiert.(32,49,50) Off-label wurden nämlich auch große Gefäße, Hauptstammstenosen, akute Ereignisse, also im Wesentlichen unselektierte PatientInnen gestentet.

Tatsächlich war das Outcome der DES für off-label-Implantationen bezogen auf die MACE-Rate im Vergleich zu on-label-Indikation ungünstiger.(49-53) Allerdings waren die Ergebnisse im direkten Vergleich mit BMS in diesen Kohorten gleichwertig,(32,45,54-57) teilweise sogar besser.(32,52) Es liegt also nahe, dass die Eigenschaften der Läsion selbst und nicht die drug-eluting-Stents als solche Schuld am schlechteren Outcome tragen.(32) Wichtig ist noch zu erwähnen, dass drug-eluting-Stents einem catch-up-Phänomen unterworfen sind, bei dem die Nebenwirkungen, wie late lumen loss und Stentthrombosen im Intervall, meist nach dem ersten Jahr deutlich zunehmen.(32)

### **1.2.6 Antiproliferative Medikamente der drug-eluting-Stents**

Nach der Intervention beginnen Makrophagen und Riesenzellen als Reaktion auf die Stentstreben Zytokine, Mitogene und Wachstumsfaktoren auszuschütten. Über diese Aktivierungskaskade folgt der Übertritt der glatten Muskelzellen aus dem Ruhestadium des Zellzyklus  $G_0$  in den  $G_1/S$ -Teil der Interphase. Dafür verantwortlich ist die Phosphorylierung und Inaktivierung des Retinoblastom-Proteins, so dass in weiterer Folge Proliferation und Mitose stattfinden.(32,58,59) Diese Proliferation kann pathologische Ausmaße annehmen und zur Restenose führen.

Das Medikament **Sirolimus** (syn. Rapamycin), das bei seinem ersten Einsatz als Makrolid-Antibiotikum wegen geringen therapeutischen Nutzens gescheitert war und dann in der Transplantationschirurgie gegen Abstoßungsreaktionen verwendet wurde, war das erste Zytostatikum der DES.(32,58)

Sirolimus wurde erstmals 1965 aus einer Bodenprobe der Osterinsel Rapa Nui gewonnen und ist ein Fermentationsprodukt des Bakteriums *Streptomyces*

*hygroscopicus*. Es verhindert den Übertritt in die G<sub>1</sub>/S-Phase und hält die Zellen der glatten Muskulatur in der G<sub>0</sub>-Phase. Hierzu bindet das Makrolid-Antibiotikum an seinen zytosolischen Rezeptor FKBP12 (FK 506 Bindungsprotein), dieser Komplex wiederum inhibiert die Kinase, „mammalian target of rapamycin“ (mTOR), wodurch die Downregulation des Zellteilungskinaseninhibitors p<sup>27kip1</sup> gehemmt wird. Am Ende kommt es zu keiner Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins, wodurch der Übertritt in die G<sub>1</sub>/S-Phase ausbleibt, die glatten Muskelzellen können nicht proliferieren. Gleichzeitig wird Interleukin-2 gehemmt, wodurch Entzündungsreaktionen über B- und T-Zell-Aktivierung reduziert werden.(32,58,61-63)

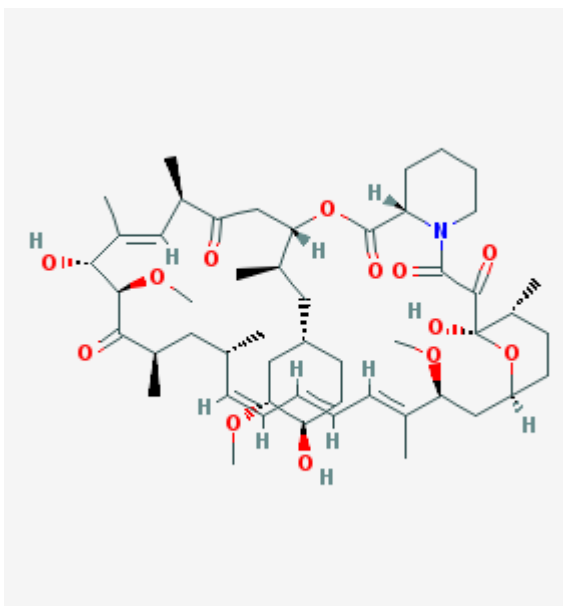


Abbildung 1.1 Sirolimus C<sub>51</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>13</sub> (64)

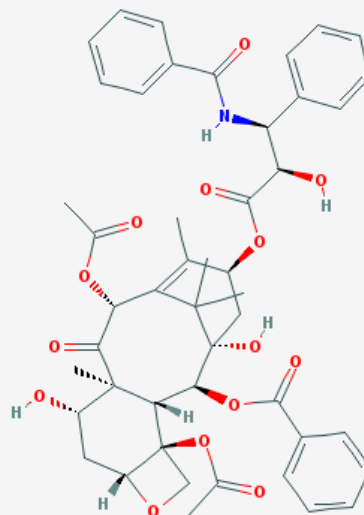


Abbildung 1.2 Paclitaxel C<sub>47</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>14</sub> (64)

Beinahe gleichzeitig fand **Paclitaxel** Verwendung, das erstmals 1971 aus der Rinde des *Taxus brevifolia*-Baumes isoliert wurde und bereits erfolgreich als zytostatisches Medikament gegen Melanome, Leukämien, Brust-, Kolon- und Lungentumore eingesetzt wurde. Der Wirkmechanismus beruht auf einer Veränderung der Zusammensetzung und der vermehrten Stabilisierung des Zytoskeletts über das Vasodilatator-stimulierte Phosphoprotein, wodurch die Proliferation, Migration, Adhäsion und Signaltransduktion gehemmt werden. Die Tatsache, dass durch Paclitaxel nicht nur die Proliferation, sondern auch die Migration und Adhäsion negativ beeinflusst werden, könnte die Reepithelialisierung verzögern und damit möglicherweise einen thrombogenen Mechanismus darstellen.(32,65)

Zytostatikum	Wirkmechanismus	Effekt
<b>Sirolimus und Analoga</b>	FKBP12-Rezeptorkomplex, Bindung mTOR	Zelle verbleibt in der G <sub>0</sub> -Phase
<b>Paclitaxel</b>	Veränderungen am Zytoskelett, VASP	Hemmung von Proliferation, Migration, Adhäsion, Signaltransduktion

**Tabelle 1.8 Zytostatika (32,60)**

Mittlerweile sind DES mit vielen anderen Zytostatika (siehe Tabelle 1.8) beschichtet, die alle über den klassischen Pfad der Grundsubstanz Sirolimus wirken und sich in ihren lokalen Dosierungen, also Beschichtungsdicken, unterscheiden.

Dazu zählen **Everolimus**, **Zotarolimus**, **Tacrolimus** (Analoga von Sirolimus), **Novolimus** (ein Sirolimus-Metabolit), und **Biolimus A9** (ein hoch lipophiles Sirolimus-Analogon mit einem abluminalen, innerhalb von 6 bis 9 Monaten abbaubaren Polymer kombiniert, was geringere systemische Dosen und eine kontrolliertere Abgabe ermöglicht).(32,60) Beschichtungskonzepte neuerer Stents werden weiter unten angeführt. (siehe 1.2.8.4)

### 1.2.7 Die zweite Generation von Koronarstents

Der erste größere Schritt der Weiterentwicklung der DES war die Verwendung einer neuen Legierung für das Grundgerüst der Implantate. Lange Zeit war der 316L-Edelstahl der gängige Standard, eine Kobalt-Chrom-Legierung (CoCr) verspricht nun bessere radiäre Spannungsstärke und dadurch dünnere Stentstreben bei gleichen positiven Eigenschaften. Die dünneren Streben ermöglichen eine leichtere Platzierung in schwierigen Läsionen und bewirken eine bessere Einheilung, wodurch es seltener zu Instent-Restenosen und Stentthrombosen kommt.(32)

Der **Endeavor<sup>®</sup> ZES** (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) verwendet einerseits diese Legierung, andererseits ein biokompatibles, permanentes Polymer, das 95% des gespeicherten Zotarolimus in 14 Tagen freisetzen kann. Die Biokompatibilität wird durch Verwendung von Phosphorylcholin als Polymer erreicht, das ein natürlicher Bestandteil der menschlichen Zellmembran ist.(32) Bisherige Daten zeigen die Überlegenheit gegenüber BMS und eine geringgradig schlechtere Performance im late lumen loss und der TLR-Rate im Vergleich mit PES und SES über ein Jahr. Nach drei bis fünf Jahren ähneln sich die Nebenwirkungsprofile dann aber immer mehr.(32,66)

Der **Xience V® EES** (Abbott Vascular, Santa Clara, California) verwendet ein ähnlich biokompatibles Polymer und Everolimus als Antiproliferativum. Der Stent wird auch als **Promus®** (Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts) angeboten. Bisher wurde er zwar nur mit PES verglichen, zeigte aber eine geringere MACE-Rate, die nach drei Jahren in absoluten Zahlen sogar noch geringer war als die Differenz nach ein und zwei Jahren.(32)

### 1.2.8 Die dritte Generation von Koronarstents

Eine Reihe von neuen Systemen (siehe Tabelle 1.9 und Tabelle 1.10) kombiniert die Vorteile von drug-eluting-Stents und bare-metal-Stents. Die antiproliferative Wirkung der zytostatischen Medikamente soll weiterhin die Restenoserate im Vergleich zu bare-metal-Stents gering halten, allerdings bei gleichzeitig verbesserten thrombogenen Eigenschaften.

Konzept	
<b>verbessertes klassisches Design</b>	neue Legierung; dauerhaftes, aber besseres Polymer; neues Zytostatikum
<b>abbaubares Polymer</b>	nach Abgabe des Zytostatikums wird auch das Polymer abgebaut
<b>polymerfrei</b>	drug-eluting-Stents, gänzlich ohne Polymer beschichtet
<b>neue Beschichtung</b>	völlig neue antiproliferative Substanzen
<b>abbaubare Stents</b>	der Stent selbst wird im Laufe der Zeit abgebaut

**Tabelle 1.9 Stentdesign der dritten Generation (60)**

Konzept				
<b>Verbessertes klassisches Design (siehe 1.2.8.1)</b>		<b>Grundgerüst</b>	<b>Polymer</b>	<b>Zytostatikum</b>
	Endeavor Resolute <sup>®</sup> ZES	Kobalt-Chrom	dauerhaft, Biolinx <sup>®</sup> -Mischung	Zotarolimus
	Elixir DESyne <sup>®</sup>	Kobalt-Chrom	dauerhaft	Novolimus
	Promus Element <sup>®</sup>	Platin-Chrom	dauerhaft	Everolimus
	TAXUS Element <sup>®</sup>	Platin-Chrom	dauerhaft	Paclitaxel
<b>Abbaubares Polymer (siehe 1.2.8.2)</b>			<b>Polymer</b>	<b>Zytostatikum</b>
	BioMatrix DES <sup>®</sup>		abbaubar	Biolimus A9
	JACTAX DES <sup>®</sup>		abbaubar	Paclitaxel
	NEVO <sup>®</sup> DES		abbaubar	Sirolimus
	Supralimus <sup>®</sup>		abbaubar	Sirolimus
	Supralimus-Core <sup>®</sup>		abbaubar	Sirolimus
<b>Polymerfreie Stents (siehe 1.2.8.3)</b>		<b>Speichersystem</b>		<b>Zytostatikum</b>
	Amazonia Pax <sup>®</sup>	abluminal beschichtet		Paclitaxel
	BioFreedom drug-eluting Coronary Stent <sup>®</sup>	abluminal beschichtet		Biolimus A9
	CID Optima <sup>®</sup>	Reservoire		Tacrolimus
	YUKON <sup>®</sup> Choice <sup>DES+</sup>	abluminal beschichtet		verschiedene
<b>Neue Beschichtung (siehe 1.2.8.4)</b>		<b>Beschichtung</b>		
	Genous Bio-engineered Surface Technology <sup>®</sup>	CD34-Antikörper, Sirolimus		
	Catania <sup>®</sup>	40nm dünnes NanoThin Polyzene-F		
	Titan-2 <sup>®</sup>	Titan-Stickoxid		
	GenX <sup>®</sup> DES	Hydroxyapatit, Sirolimus		
<b>Abbaubare Stents (siehe 1.2.8.5)</b>		<b>Baustoff</b>		
	der Stent selbst wird im Laufe der Zeit abgebaut			
	Igaki-Tamai PLLA <sup>®</sup>	PLLA (eng. poly-l-lactatide acid; Poly-L-Milchsäure)		
	Abbott Vascular Everolimus-eluting Stent <sup>®</sup>	PLLA, Everolimus		
	REVA <sup>®</sup>	Polykarbonat		
	IDEAL <sup>®</sup>	Salicylsäure, Sirolimus		
	AMS <sup>®</sup>	Magnesium, Erdmetalle		

**Tabelle 1.10 Stents der dritten Generation**

### 1.2.8.1 Verbesserung des klassischen Designs

Eine Gruppe setzt auf die Optimierung des klassischen Designs, bei dem das Metall-Grundgerüst, das dauerhafte Polymer und das Zytostatikum verbessert werden.

	Grundgerüst	Polymer	Zytostatikum
<b>Endeavor Resolute<sup>®</sup> ZES</b>	Kobalt-Chrom	dauerhaft, Biolinx <sup>®</sup> - Mischung	Zotarolimus
<b>Elixir DESyne<sup>®</sup></b>	Kobalt-Chrom	dauerhaft	Novolimus
<b>Promus Element<sup>®</sup></b>	Platin-Chrom	dauerhaft	Everolimus
<b>TAXUS Element<sup>®</sup></b>	Platin-Chrom	dauerhaft	Paclitaxel

Tabelle 1.11 Verbesserung des klassischen Designs (60)

Hierzu gehört der **Endeavor Resolute<sup>®</sup> ZES** (Medtronic, Santa Rosa, California), der als Weiterentwicklung des Endeavor<sup>®</sup> ZES eine Kobalt-Chrom-Legierung und die Polymermischung Biolinx<sup>®</sup> verwendet.(60,67)

Der **Elixir DESyne<sup>®</sup>** Novolimus-eluting-Stent (Elixir Medical, Sunnyvale California) kommt mit vergleichsweise geringen Dosen des Zytostatikums (5µg/mm vs. 10µm/mm bei ZES) und weniger Polymer (<3µm vs. 4,1µm bei ZES) auf einer Kobalt-Chrom-Legierung aus. Neu ist Novolimus, ein Metabolit von Sirolimus, der die dünnere Beschichtung erlaubt.(60)

Platin-Chrom ermöglicht besonders dünne Streben mit nur 81µm Durchmesser und bildet die Basis für den Everolimus-eluting **Promus Element<sup>®</sup>** und den Paclitaxel-eluting **TAXUS Element<sup>®</sup>** (Boston Scientific, Natick, Massachusetts).(60,68,69)

### 1.2.8.2 Stents mit abbaubarem Polymer

Eine mögliche weitere Verbesserung gelingt durch den Einsatz abbaubarer Polymere, die nach Abgabe des Zytostatikums nicht mehr benötigt werden.

	Polymer	Zytostatikum
<b>BioMatrix DES<sup>®</sup></b>	abbaubar	Biolimus A9
<b>JACTAX DES<sup>®</sup></b>	abbaubar	Paclitaxel
<b>NEVO<sup>®</sup> DES</b>	abbaubar	Sirolimus
<b>Supralimus<sup>®</sup></b>	abbaubar	Sirolimus
<b>Supralimus-Core<sup>®</sup></b>	abbaubar	Sirolimus

Tabelle 1.12 Stents mit abbaubarem Polymer (60)

Der **BioMatrix DES**<sup>®</sup> (Biosensor Inc., Morges, Switzerland) zum Beispiel verwendet ein Polymer, das nach 6 bis 9 Monaten zu Milchsäure abgebaut wird, nachdem es das Medikament Biolimus A9 abgegeben hat.(53)

Der **JACTAX DES**<sup>®</sup> (Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts) hat eine hauchdünne abluminale (<1 µm) Polymerschicht, welche gleichzeitig mit der Abgabe des Medikaments verschwindet.(53,70)

Beim **NEVO**<sup>®</sup> **DES** (Cordis Corporation, Bridgewater, New Jersey) werden mit einem Laser kleine Reservoirs in die Wand geschnitten, die mit einer Mischung aus Sirolimus und Polymer gefüllt werden. Weil das Polymer nach drei Monaten absorbiert worden ist, kann die Kontaktfläche des Polymers mit der Gefäßwand reduziert werden.(71)

Ein multiples, abbaubares Schichtensystem verwenden die **Supralimus**<sup>®</sup> und **Supralimus-Core**<sup>®</sup> drug-eluting-Stents (Sahajanand Medical Technologies Pvt Ltd., Indien).(53)

### 1.2.8.3 Polymerfreie Stents

Einen Schritt weiter gehen Hersteller, die ihre Stents zwar mit einem antiinflammatorischen und antiproliferativen Medikament beschichten, aber gänzlich auf das Polymer als Träger verzichten. Das könnte die folgenden Vorteile haben: a) die Vermeidung potentiell thrombogener Eigenschaften des Polymers, b) verbesserte Epithelialisierung, c) gleichmäßige Integrität der Stentoberfläche und d) mögliche kürzere Dauer der DAPT.(60)

	Speichersystem	Zytostatikum
<b>Amazonia Pax</b> <sup>®</sup>	abluminal beschichtet	Paclitaxel
<b>BioFreedom drug-eluting Coronary Stent</b> <sup>®</sup>	abluminal beschichtet	Biolimus A9
<b>CID Optima</b> <sup>®</sup>	Reservoirs	Tacrolimus
<b>YUKON</b> <sup>®</sup> Choice <sup>DES+</sup>	abluminal beschichtet	verschiedene

**Tabelle 1.13 Polymerfreie Stents (60)**

Der **Amazonia Pax**<sup>®</sup> (MINVASYS, Paris, Frankreich) besitzt eine abluminale Beschichtung mit Paclitaxel, welche innerhalb der ersten dreißig Tage vollständig abgegeben wird.(53)

Ebenfalls abluminal beschichtet ist der **BioFreedom drug-eluting Coronary Stent**<sup>®</sup> (Biosensors Inc., Newport Beach, Kalifornien).(53,60)

Um die Beschichtung bei der Implantation selbst besser zu schützen, verwendet der **CID Optima**<sup>®</sup> (CID S.r.l., Saluggia, Italien) spezielle außenseitige Reservoirs und gleichzeitig eine <0,5µm dünne luminale Schicht Karbon, durch welche man sich gute hämodynamische Eigenschaften und damit Thromboseresistenz verspricht.(53,72) Auch der **YUKON**<sup>®</sup> **Choice**<sup>DES+</sup> (Translumina, Hechingen, Deutschland) ist ein Stent der polymerfreien Generation (Spezifikationen und Publikationen siehe 1.2.9) und Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

#### 1.2.8.4 Neue Beschichtungen

Einige Hersteller verwenden völlig neue Beschichtungen, um das Nebenwirkungsprofil zu verbessern.

	Beschichtung
<b>Genous Bio-engineered Surface Technology</b> <sup>®</sup>	CD34-Antikörper, Sirolimus
<b>Catania</b> <sup>®</sup>	40nm dünnes NanoThin Polyzene-F
<b>Titan-2</b> <sup>®</sup>	Titan-Stickoxid
<b>GenX</b> <sup>®</sup> <b>DES</b>	Hydroxyapatit, Sirolimus

**Tabelle 1.14 Neue Beschichtungen (60)**

Die **Genous Bio-engineered Surface Technology**<sup>®</sup> (OrbusNeich Medical Inc., Fort Lauderdale, Florida) verwendet eine abluminale abbaubare Polymerummantelung mit Sirolimus und eine luminale CD34 Antikörper-Beschichtung. Dieser Antikörper-Bedeckung haften nach Implantation endotheliale Vorläuferzellen (engl. endothelial Progenitor Cells, EPCs) an, die die Reendothelialisierung der Stentinnenfläche beschleunigen sollen.(53,73)

Der **Catania**<sup>®</sup> (Celo Nova BioSciences, Newnan, Georgia) ist ein Kobalt-Chrom-Stent mit einer 40nm dicken Beschichtung aus NanoThin Polyzene-F Polymer.(60,74,75) Das Edelstahlgerüst des **Titan-2**<sup>®</sup> Stent (Hexacath, Rueil-Malmaison, Frankreich) ist mit einer Titan-Stickoxid-Beschichtung versehen, die der Plättchenaggregation, der Fibrinablagerung und der Entzündung entgegenwirkt und somit die Epithelialisierung fördert.(60,76,77,77–80)

Der **GenX**<sup>®</sup> **DES** (MIV Therapeutics, Atlanta, Georgia) verwendet anstatt eines Polymer Hydroxyapatit  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  als Träger für Sirolimus und gibt es innerhalb von drei bis vier Wochen ab. Diese Beschichtung ähnelt zu 70% der natürlichen Knochenzusammensetzung und scheint damit besonders günstig.(53)

### 1.2.8.5 Abbaubare Stents

Noch weiter geht der Gedanke, den gesamten Stent vollkommen aus dem Gefäß verschwinden zu lassen. Dieses bioresorbierbare Gerüst (engl. bioresorbable scaffold) könnte 1) die Stentthromboserate reduzieren, da keinerlei thrombogenes Material zurückbleibt, 2) die physiologische Gefäßmotilität wiederherstellen, 3) über eine verkürzte duale Antiplättchentherapie das Blutungsrisiko reduzieren, 4) zukünftige PCIs oder CABGs nicht durch das bereits vorhandene Implantat erschweren, 5) den Einsatz bildgebender Verfahren (CT) erleichtern, bei denen metallische Stents Artefakte verursachen und 6) eine gute Steuerbarkeit verschiedener Medikamente durch unterschiedliche Resorptionsdauern bewirken.(81)

Alle bisherigen Modelle zeigten noch keine ebenbürtigen Daten zu herkömmlichen DES und müssen wohl als erste Versuche im neuen Design gesehen werden.

	Baustoff
Igaki-Tamai PLLA <sup>®</sup>	PLLA
Abott Vascular Everolimus-eluting Stent <sup>®</sup>	PLLA, Everolimus
REVA <sup>®</sup>	Polykarbonat
IDEAL <sup>®</sup>	Salicylsäure, Sirolimus
AMS <sup>®</sup>	Magnesium, Erdmetalle

Tabelle 1.15 Abbaubare Stents (60)

Eine Möglichkeit diese Stents zu konstruieren besteht im alleinigen Gebrauch von Polymeren, am häufigsten verwendet wird Poly-L-Milchsäure (eng. poly-L-lactatide acid, PLLA). Diese wird über Hydrolyse zu phagozytischen inerten Partikeln aus Kohlendioxid und Wasser abgebaut.(60)

Der **Igaki-Tamai PLLA<sup>®</sup>**-Stent (Kyoto Medical Planning Co. Ltd, Kyoto, Japan) war der erste voll resorbierbare Stent, der PatientInnen implantiert wurde. Der Stent wurde im Gefäß durch eine 70°Celsius heiße Spülung des Angioplastieballons expandiert und war nach 18 bis 24 Monaten völlig abgebaut.(60,82,83) Die Idee, den Stent mit Paclitaxel oder dem Tyrosinkinase-Antagonisten ST 638 zu beschichten, zeigte im Tierversuch vielversprechende Erfolge (60,84,85). Dennoch gab es Bedenken bezüglich der durch Hitze getriggerten Stentexpansion und derzeit ist der Igaki-Tamai PLLA<sup>®</sup> in Europa nur für periphere Gefäße zugelassen.

Der **Abott Vascular Everolimus-eluting Stent**<sup>®</sup> ist zwei Jahre nach Implantation völlig abgebaut und besteht aus einer 1:1 Mischung aus Poly-L-Milchsäure und Everolimus, das nach 30 Tagen zu 80% abgegeben wird.(60)

Der **REVA**<sup>®</sup> **Stent** (REVA Medical, San Diego, California) wurde aus Polykarbonat gefertigt, der zu Wasser, Kohlendioxid und Ethanol abgebaut wird.(60,86)

Der **IDEAL**<sup>®</sup> Stent (Bioabsorbable Therapeutics, Menlo Park, California) verwendet als Baustoffe Salicylsäure und Sirolimus, welche antiproliferativ und antiinflammatorisch wirken und relativ rasch (30 Tage) abgegeben werden. (60)

Neben der Konstruktion aus PLLA gab es Bemühungen einen absorbierbaren metallischen Stent zu konstruieren.(60)

Der **Absorbable Metallic Stent-1**<sup>®</sup> (AMS-1) (Biotronik, Berlin, Deutschland) wurde aus 93% Magnesium und 7% anderen Metallen konstruiert. Das Magnesium wird nach 60 Tagen in anorganische Salze umgewandelt, die kaum entzündlich und durch ihre negative Ladung sogar antithrombotisch wirken.(60,87–89)

### 1.2.9 Der **YUKON**<sup>®</sup> **Choice**<sup>DES+</sup>

Wie bereits erwähnt (siehe 1.2.8), gibt es Überlegungen die Vorteile der bare-metal- und der drug-eluting-Stents zu kombinieren. Der **YUKON**<sup>®</sup> **Choice**<sup>DES+</sup> soll mit seinem polymerfreien Design die langfristige Thrombogenität verringern und gleichzeitig durch die antiproliferative Beschichtung der Instent-Restenose entgegenwirken.

Das **YUKON**<sup>®</sup> **Choice**<sup>DES+</sup> **Koronarstentsystem** (Translumina, Hechingen, Deutschland) besteht eigentlich aus vier Komponenten: 1) dem Stent und 2) dem Trägersystem, 3) dem PTCA Katheter **CURARE Cathy N° 4**<sup>®</sup> zusammen in einer Kartusche und 4) einer Beschichtungsapparatur (siehe Abbildung 1.3).

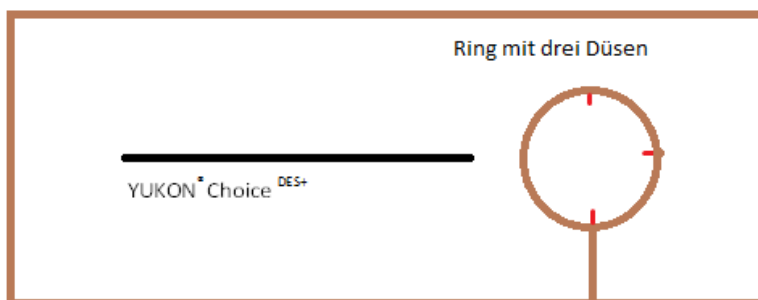
Der Stent selbst wird ohne Polymer- oder Medikamentenbeschichtung geliefert, er besteht aus sandgestrahltem, mikrostrukturiertem 316L-Edelstahl. Die Oberfläche ist mit feinen Poren versehen und die Rauheit entspricht  $1,96 \pm 0,2 \mu\text{m}$ . Dadurch soll trotz Verzicht auf ein Polymer eine Medikamentenaufnahme und verzögerte Abgabe ermöglicht werden.(90)

Bei diesem bare-metal-Stent besteht die Möglichkeit ein beliebiges antiproliferatives Medikament als Beschichtung selbst aufzutragen. Dazu dient die separate Beschichtungsapparatur.

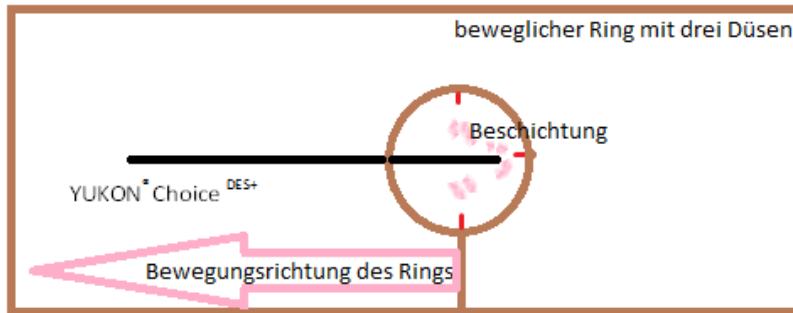
Der Anwender entscheidet sich für ein Medikament in Lösung mit pharmazeutischem Ethanol (Reinheitsgrad >99%), von welchem er eine Dosis entsprechend der Stentlänge wählt und in einer Spritze aufzieht. Das Kartuschensystem wird mit der Spritze verbunden in die Beschichtungsapparatur eingelegt. Der Stent im Inneren der Kartusche wird nun von drei Düsen, die an einem beweglichen, automatisch gesteuerten Ring montiert sind, mit dem Medikament besprüht. (siehe Abbildung 1.3, Abbildung 1.4 und Abbildung 1.5)



**Abbildung 1.3 Beschichtungsapparatur**

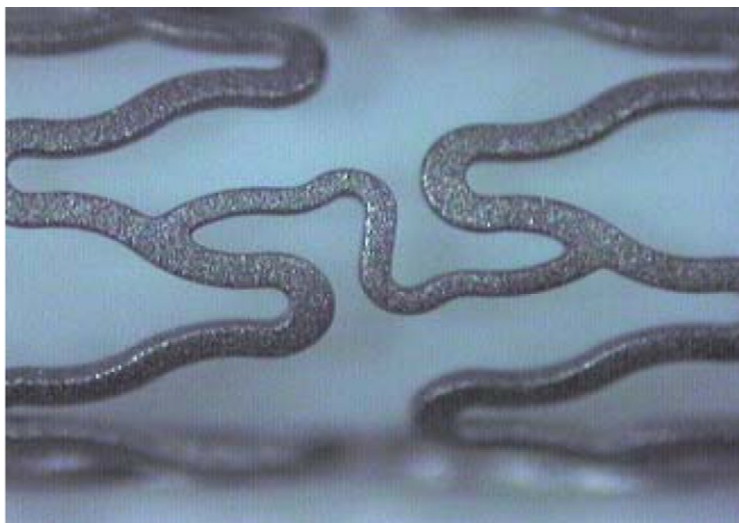


**Abbildung 1.4 Beschichtungsapparatur, Skizze**

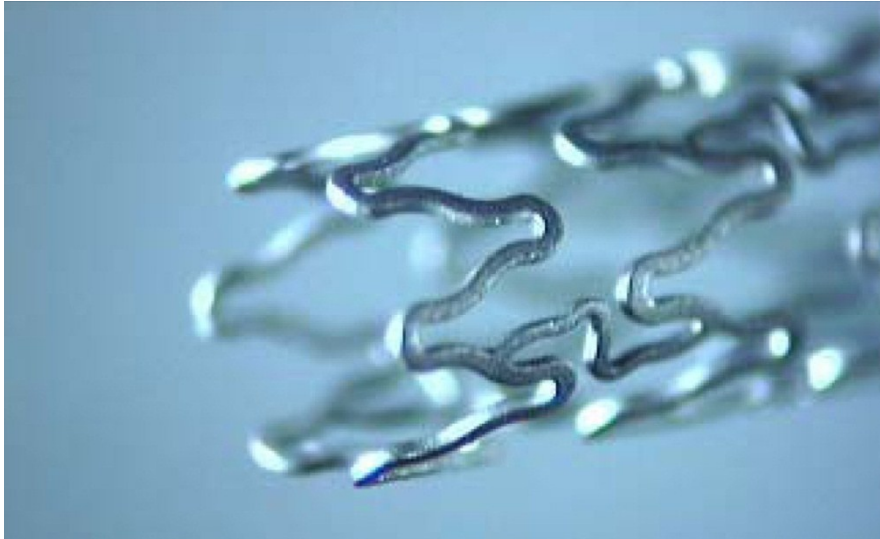


**Abbildung 1.5 Beschichtungsvorgang, Skizze**

Nach Beendigung des Vorgangs wird das Ethanol durch Druckluft getrocknet.(91–93) Anfangs wurde noch der YUKON-1 DES<sup>®</sup> verwendet, der einen Strebendurchmesser von 115µm besaß. Später wurde der YUKON-2, der jetzige YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup> eingeführt, dessen Streben je nach Durchmesser nur noch 87µm bis 96µm messen (siehe Abbildung 1.6 und Abbildung 1.7). Der Hersteller verspricht sich davon eine bessere Flexibilität.(94,95)



**Abbildung 1.6 Detailansicht\_1 YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup> (95), mit freundlicher Genehmigung der Firma Translumina**



**Abbildung 1.7** Detailansicht\_2 YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup> (95), mit freundlicher Genehmigung der Firma Translumina

### 1.2.9.1 YUKON-1<sup>®</sup> und YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup> in der Literatur

In der ersten Publikation zum Einsatz der Vor-Ort-Beschichtung und der Implantation im Schweinemodell wurde Sirolimus als zytostatisches Medikament verwendet. Der dortige Vergleich zum unbeschichteten Grundmodell zeigte eine signifikante Reduktion des neointimalen Durchmessers.(92)

Der mit Sirolimus beschichtete YUKON-1<sup>®</sup> (n=225) wurde 2006 mit dem Polymerbasierten Paclitaxel-eluting TAXUS<sup>®</sup>-Stent (Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts) (n=225) verglichen. Dabei zeigte sich auch nach neun Monaten die Gleichwertigkeit der Plattformen in Bezug auf 1) eine Reduktion des neointimalen Wachstums und 2) die Inzidenz angiographischer Restenosen.(96)

Auch Ruef et al.(97) verglichen das Outcome des YUKON-2<sup>®</sup> (n=205) mit dem des Taxus<sup>®</sup> (n=205). Der YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup> war mit seiner deutlich höheren MACE-Rate nach zwölf Monate (n=72 vs. n=33, 35,1% vs. 16,6%, P=0,001) dem PES unterlegen. Dies ließ sich hauptsächlich auf eine vermehrte Revaskularisation der Zielläsionen (n=28 vs. n=9; 13,7% vs. 4,4%; P=0,005) zurückführen.(94)

Ein anderer Vergleich (98) des YUKON-1<sup>®</sup> mit (n=250) und ohne (n=252) zusätzlichem Estradiol zeigte ähnliche Häufigkeiten der Revaskularisation der Zielläsion (13,7%).(94)

Desch et al.(99) verglichen im LIPSIA Yukon Trial den YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup> mit dem TAXUS<sup>®</sup>-Stent an 240 PatientInnen mit Diabetes mellitus in Hinblick auf den durchschnittlichen late lumen loss (LLL). Hierbei zeigte sich, dass der LLL des YUKON<sup>®</sup>

nach neun Monaten mit (0,63 +/- 0,62mm vs. 0,45 +/- 0,6mm) außerhalb des gewählten *noninferiority margins* (Nicht-Unterlegenheitsbereich) lag. Die MACE-Rate zeigte keine signifikanten Unterschiede. Angemerkt wurde, dass sich der TAXUS® mit seinem dauerhaften Polymer in Bezug auf LLL und MACE-Rate noch angleichen könnte.

Ähnlich sind die Ergebnisse eines direkten Vergleichs des Sirolimus-eluting YUKON® Choice<sup>DES+</sup> mit dem permanent Polymer Cypher®-DES und einem Taxus®-PES. Einerseits lag der absolute LLL des YUKON über dem des Cypher, andererseits war aber der YUKON kaum einem catch-up-Phänomen unterworfen.(60,100)

### 1.2.9.2 YUKON-1®, YUKON® Choice<sup>DES+</sup> und die Stentthrombose

Die sehr späte Stentthrombose (>1 Jahr nach der Implantation) wurde noch gar nicht statistisch untersucht. Es war auch kaum eine Arbeit lange genug anberaumt. Insgesamt traten 6 akute, 4 subakute und eine späte Stentthrombose auf, wobei die drei des LIPSIA YUKON Trials nicht gesichert, sondern nur wahrscheinlich (engl. probable) waren (sieheTabelle 1.16).

	n	akute ST <sup>1</sup>	subakute ST <sup>1</sup>	späte ST <sup>1</sup>
ISAR-PEACE(98) <sup>4</sup>	250/252 (ERES <sup>2</sup> )	1 (0,4%)	2 (0,8%) + 1 (0,4%) (ERES <sup>2</sup> )	1 (0,4%)(ERES <sup>2</sup> )
Randomized OCT Study(43) <sup>5</sup>	12	0	0	0
YUKON® vs. TAXUS® 6–9 Monate(97) <sup>5</sup>	205	0	0	0
YUKON® vs. TAXUS® 12 Monate(94) <sup>5</sup>	205	0	0	0
ISAR-TEST-1(96) <sup>4</sup>	225	0	1 (0,4%)	0
YUKON-1® vs. YUKON-1® + Sirolimus(93) <sup>4</sup>	447 (verschiedene Siro- limus Dosen)	2 (0,45%) (Y+R) <sup>3</sup>	0	0
Sirolimus-eluting vs. Valsartan-eluting(101) <sup>5</sup>	30/15 (Valsartan- eluting)	0	0	0
LIPSIA YUKON Trial(99) <sup>5</sup>	120	3	0	0
<b>Gesamt</b>	<b>1536</b>	<b>6 (0,39%)</b>	<b>4 (0,26%)</b>	<b>1 (0,07%)</b>
<b>1 Stentthrombose, 2 Estradiol plus Sirolimus-eluting YUKON-1®, 3 Sirolimus-eluting YUKON-1®, 4 YUKON-1®, 5 YUKON® Choice<sup>DES+</sup></b>				

Tabelle 1.16 Der YUKON® Choice<sup>DES+</sup> und die Stentthrombose (80,83,86,88–90)

Zu beachten ist, dass hier sowohl Arbeiten mit dem YUKON-1<sup>®</sup> als auch dem neueren YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup> aufgelistet sind, weiters wurden unterschiedliche Sirolimus-Dosen verwendet und die Zeiträume lassen sich nicht direkt vergleichen. Dies fällt vor allem bei den späten Stentthrombosen ins Gewicht, die definitionsgemäß bis zu einem Jahr nach der Implantation auftreten. Außerdem unterschieden sich die Zeiträume, über die die PatientInnen die duale Antiplättchentherapie erhielten, sogar innerhalb der einzelnen Studien (zwischen sechs und zwölf Monaten).

Byrne et al.(100) machen in ihrem Vergleich zwischen SES, PES und dem YUKON keine Angaben zu aufgetretenen Stentthrombosen.

### **1.2.9.3 Ausblick**

Insgesamt ist die Datenlage noch nicht hinreichend aussagekräftig. Anfängliche Vergleiche brachten höhere MACE-Raten und mehr LLL, wobei allerdings das catch-up-Phänomen ausblieb. Dadurch und durch die möglicherweise geringere Thrombogenität könnte der YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup> über einen längeren Zeitraum auch bessere Ergebnisse erzielen. Diese Arbeit untersucht den YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup> über einen Zeitraum von drei Jahren.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Population

Zwischen März 2008 und Jänner 2010 wurden 91 unselektierte Fälle mit stenosierenden Läsionen der Koronararterien aufgenommen, darunter sowohl PatientInnen mit stabiler Angina Pectoris als auch mit akutem Koronarsyndrom. Alle zur Intervention geeigneten Läsionen inklusive Bypass-Grafts und Hauptstammstenosen wurden inkludiert. Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz liegt vor (EK Nr. 23-368 ex10/11) und alle teilnehmenden MitarbeiterInnen unterwarfen sich der Deklaration von Helsinki.

### 2.2 Medizinische Therapie und perkutane koronare Intervention

Den 91 PatientInnen wurde der YUKON® Choice<sup>DES+</sup> der Firma Translumina (Hechingen, Deutschland) im LKH-Bruck/Mur implantiert. Der Stent wurde, unmittelbar vor der Intervention, durch das medizinische Personal in der dafür vorgesehenen mobilen Apparatur (Translumina, Hechingen, Deutschland) an seiner abluminalen Oberfläche mit einer 2% Sirolimuslösung beschichtet.

Alle PatientInnen wurden mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel behandelt.

Clopidogrel war entweder bereits Teil der vorbestehenden Eigenmedikation oder wurde als Ersteinnahme mit einer loading dose von 300–600mg verabreicht.

Zusätzlich erhielten die PatientInnen Heparin und GPIIb/IIIa Antagonisten abhängig von der Einschätzung der behandelnden Ärztin/des behandelnden Arztes.

Den PatientInnen wurde danach die DAPT (Acetylsalicylsäure 100mg/d, Clopidogrel 75mg/d) für 1,5 bis 12 Monate (siehe Tabelle 2.1) und eine angepasste KHK-Standardtherapie (z.B.  $\beta$ -Blocker, ACE/AR-Hemmer und Statine) verschrieben.

		n	Prozent			n	Prozent
<b>ASS</b>	lebenslang	77	87,5	<b>Clopidogrel</b>	lebenslang	18	20,5
	12 Monate	7	8		12 Monate	65	73,9
	6 Monate	1	1,1		6 Monate	2	2,3
	3 Monate	1	1,1		3 Monate	1	1,1
	6 Wochen	2	2,3		6 Wochen	2	2,3

**Tabelle 2.1 Periinterventionelle Therapie**

## **2.3 Datenmanagement und Protokoll**

Die Ergebnisse der Koronarangiographie wurden digital gespeichert und der Krankenakte in analoger Form beigelegt. Dabei wurden der relative Durchmesser der Läsion prä- und postinterventionell und der Typ der Läsion dokumentiert.

Nach 1–3 Jahren wurden PatientInnen nach einem standardisierten Protokoll telefonisch hinsichtlich ihrer MACE-Rate befragt. Erhoben wurden dabei target lesion, target vessel, non-target vessel Revaskularisationen, Stentthrombosen, Myokardinfarkte, kardiale Tode und andere Todesursachen.

## **2.4 Endpunkte, Definitionen und statistische Methode**

Primäre Endpunkte waren alle MACE-Ereignisse nach ein bis drei Jahren. Dazu zählen die Stentthrombose gemäß der Definition der ESC, der Myokardinfarkt, der definitive und mögliche kardiale Tod sowie Todesfälle anderer Genese und die Revaskularisation einer angiographisch signifikanten Läsion mit CABG oder PCI, wobei bei der Reintervention zwischen Therapie der Zielläsion, des Zielgefäßes und anderer Gefäße unterschieden wurde.

Hauptaugenmerk lag auf der Häufigkeit der Stentthrombose nach 1–3 Jahren.

Die digitalen Aufzeichnungen der Angioplastie aller PatientInnen mit TLR im Follow-up wurden von einem interventionellen Kardiologen derselben Abteilung nachkontrolliert.

Traten bei einer/einem PatientIn mehrere Ereignisse gleichzeitig ein wurde jeweils das fatalste zur kombinierten MACE-Rate gezählt. Bei der getrennten Erfassung der Events hingegen wurden alle gleichzeitig aufgetretenen Ereignisse gewertet.

Die Daten des Follow-ups wurden pseudonymisiert digital erfasst und mit dem Programm PASW 18<sup>®</sup> analysiert. Binäre Variablen werden als Häufigkeiten und kontinuierliche Variablen als Durchschnitt  $\pm$  Standardabweichung (SA) angegeben.

Die Überlebensfunktion und das MACE-freie Überleben wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

## 3 Ergebnisse – Resultate

### 3.1 Demographische und klinische Charakteristika

Von den insgesamt 91 PatientInnen wurden 88 Fälle erfolgreich nachverfolgt. Zwei PatientInnen konnten telefonisch nicht erreicht werden, eine/ein PatientIn lehnte die Teilnahme an einer klinischen Untersuchung ab.

Die 88 PatientInnen waren zum Zeitpunkt der Primärintervention durchschnittlich 68 Jahre ( $\pm 10,41$ ) alt und 29 (33%) davon weiblichen Geschlechts.

Insgesamt waren 20 (22,7%) PatientInnen an Diabetes mellitus erkrankt, 75 (85,2%) an arteriellem Hypertonus, 12 (13,6%) an einer Niereninsuffizienz, 32 (36,4%) waren zum Zeitpunkt der Intervention Raucher und 85 (96,6%) litten an einer Form der Hyperlipidämie.

Bei in Summe 58 PatientInnen (65,9%) war eine KHK vorbekannt, davon hatten bereits 35 (39,5% des Gesamtkollektivs) einen Myokardinfarkt erlitten. Unter den 58 PatientInnen waren 26 (29,5%) mit früherer PCI und 7 (8%) mit einem anamnestischen CABG, wobei drei (3,4%) PatientInnen sowohl chirurgisch als auch interventionell revaskularisiert worden waren (siehe Tabelle 3.1)

	n	Prozent
weiblich	29	33
NIDDM	6	6,8
IDDM	14	15,9
art. HT	75	85,2
Nikotin	32	36,4
Hyperlipidämie	85	96,6
KHK	58	65,9
MCI in der Anamnese	35	39,8
PCI in der Anamnese	26	29,5
CABG in der Anamnese	7	8
Klappenvitium	5	5,7
zerebraler Insult	5	5,7
PAVK	10	11,4
NINS	12	13,6
	<b>Durchschnitt</b>	<b>Standardabweichung</b>
Alter	68	10,41

Tabelle 3.1 Demographische Charakteristika

Zum Zeitpunkt der Primärintervention wurden die PatientInnen nach ihrer Klinik anhand der Kriterien der Canadian Cardiovascular Society (CCS) beurteilt (siehe Tabelle 3.2 Anginaklassifikation nach CCS).

Vier PatientInnen mit Schweregrad IV und zwei mit Schweregrad II wurden wegen eines akuten Myokardinfarkts interveniert.

Angina-Schweregrad nach CCS		
<b>0</b>	4	4,5
<b>I</b>	21	23,9
<b>II</b>	40	45,5
<b>III</b>	16	18,2
<b>IV</b>	7	8

**Tabelle 3.2 Anginaklassifikation nach CCS**

Insgesamt wurden 134 Stents in 95 Gefäßen platziert (siehe Tabelle 3.3). Dabei kam zu keinem periinterventionellen Zwischenfall. Das am öftesten gestentete Gefäß war die LAD (n=45, 47,4%).

Die Stents maßen im Durchmesser durchschnittlich 2,96mm ( $\pm 0,5$ mm) und waren im Mittel 17,49cm ( $\pm 4,7$ mm) lang (siehe Tabelle 3.4).

	n	Prozent
<b>RCA</b>	33	34,7
<b>LCA</b>	1	1,1
<b>LAD</b>	45	47,4
<b>CX</b>	15	15,8
<b>SVG</b>	1	1,1
<b>Total</b>	<b>95</b>	<b>100</b>

**Tabelle 3.3 Gefäße**

Stent	Durchschnitt	Standardabweichung
<b>Durchmesser</b>	2,96mm	$\pm 0,5$ mm
<b>Länge</b>	17,49mm	$\pm 4,7$ mm

**Tabelle 3.4 Implantierte Stents**

## 3.2 Ergebnisse

Das durchschnittliche Follow-up betrug 845 ( $\pm 180$ ) Tage (min. 366, max. 1102 Tage). Das erste MACE-Ereignis trat nach durchschnittlich 444 ( $\pm 302$ ) Tagen auf (min. 3, max. 1009 Tage). (siehe Tabelle 3.5)

Die PatientInnen wurden nur bis zum ersten Ereignis oder bis zum MACE-freien Follow-up-Datum erfasst.

Traten mehrere MACE-Events zum gleichen Zeitpunkt auf wurde nur das fatalste Ereignis zur MACE-Rate (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) gezählt. Diese gleichzeitig aufgetretenen Komplikationen wurden aber alle in die getrennte Zählung der MACE-Events (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) aufgenommen.

	Gesamt 0–3 Jahre	
	Follow-up	Erstes MACE-Ereignis
Durchschnitt [Tage nach Primär-PCI]	845	444
Standardabweichung [Tage nach Primär-PCI]	±180	±302
Minimum [Tage nach Primär-PCI]	366	3
Maximum [Tage nach Primär-PCI]	1102	1009

Tabelle 3.5 Zeithorizont

### 3.2.1 MACE-Rate 0–1 Jahr

Alle 88 PatientInnen wurden mindestens ein Jahr nach ihrer Primärintervention nachverfolgt. Innerhalb eines Jahres betrug die MACE-Rate 14,7% (n=13).

Es mussten zehn Zielläsionen (TLR 11,4%), kein Zielgefäß und zwei nicht-Zielgefäße (nTVR 2,3%) revaskularisiert werden. Dies geschah ausschließlich mittels PTCA, keine operative Revaskularisation mittels CABG wurde durchgeführt.

Es wurde jeweils ein Myokardinfarkt (MCI 1,1%) und ein kardialer Tod (kTod 1,1%) registriert. Ein/eine PatientIn starb bereits drei Tage nach der Primärintervention an einer Hirnblutung (nkTod 1,1%).

In keinem Fall wurde eine gesicherte oder wahrscheinliche Stentthrombose verzeichnet. Die/der PatientIn mit dem Myokardinfarkt verstarb noch während der PCI der Zielläsion. Durch den angiographischen Beweis war eine wahrscheinliche Stentthrombose ausgeschlossen. Bei der getrennten Zählung wurden alle drei Events registriert (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** und **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

### 3.2.2 MACE-Rate 0–2 Jahre

77 PatientInnen (87,5%) konnten für die MACE-Rate nach bis zu zwei Jahren (n=24, 27,3%) erfasst werden. Es wurden zwölf Zielläsionen (TLR 13,6%), vier Zielgefäße (TVR 5,6%) und sechs nicht-Zielgefäße (nTVR 6,8 %) revaskularisiert.

Davon musste eine/ein PatientIn sowohl am Ziel- als auch an einem nicht-Zielgefäß saniert werden.

Es wurde keine operative Revaskularisation mittels CABG durchgeführt.

Drei Myokardinfarkte (MCI 3,4%) traten auf und ein kardialer Tod (kTod 1,1%) wurde registriert. Drei PatientInnen verstarben durch nicht-kardiale Ereignisse (nkTod 3,4%).

In keinem Fall wurde eine gesicherte oder wahrscheinliche Stentthrombose verzeichnet.

Beide Myokardinfarkte im Zeitraum 1–2 Jahre wurden angiographisch interveniert. Es wurden einmal ein Ziel- und einmal ein nicht-Zielgefäß saniert, eine Thrombose konnte angiographisch ausgeschlossen werden.

### 3.2.3 MACE-Rate 0–3 Jahre

Unter den 28 PatientInnen (31,8%) die zur MACE-Rate nach 1–3 Jahren beitrugen wurden 26 Events (29,5%) gezählt.

Insgesamt wurden 14 Zielläsionen (TLR, 15,9%), 4 Zielgefäße (TVR, 4,5%) und 6 nicht-Zielgefäße (nTVR, 6,8%) mittels PTCA revaskularisiert. Kein einziges Mal wurde eine operative Revaskularisation mittels CABG durchgeführt.

Drei Myokardinfarkte (n=3, 3,4%), ein kardialer Tod (kTod 1,1%) und drei Tode anderer Genese (nkTod 3,4%) wurden gezählt. Es wurde weder eine gesicherte, noch eine wahrscheinliche akute, subakute, späte oder sehr späte Stentthrombose registriert. (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** und **Fehler! rweisquelle konnte nicht gefunden werden.**)

	MACE 0 bis 1 Jahr		MACE 0 bis 2 Jahre		MACE 0 bis 3 Jahre	
	n	Prozent	n	Prozent	n	Prozent
PatientInnen	88	100	77	87,5	28	31,8
Summe der Events	13	14,7	24	27,3	26	29,5

Tabelle 3.6 MACE-Rate 0–1 , 1–2 , 0–3 Jahre

	0 bis 1 Jahr		0 bis 2 Jahre		0 bis 3 Jahre	
	n	Prozent	n	Prozent	n	Prozent
PatientInnen	88	100	77	87,5	28	31,8
TLR	10	11,4	12	13,6	14	15,9
TVR	0	0	4	4,5	4	4,5
nTVR	2	2,3	6	6,8	6	6,8
MCI	1	1,1	3	3,4	3	3,4
CABG	0	0	0	0	0	0
Stentthrombose	0	0	0	0	0	0
kTod	1	1,1	1	1,1	1	1,1
nkTod	1	1,1	3	3,4	3	3,4

Tabelle 3.7 Getrennte Zählung der Events 0–1 , 1–2 , 0–3 Jahre

### 3.2.4 Mortalität

Von den 88 PatientInnen verstarben insgesamt vier (Mortalität 4,5%), darunter waren ein kardialer Tod (kTod 1,1%) und drei Tode anderer Genese (nkTod 3,4%). In der Kaplan-Meier-Kurve (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) zeigen die vertikalen Markierungen, wenn eine/ein PatientIn das Ende des Follow-ups erreichte.

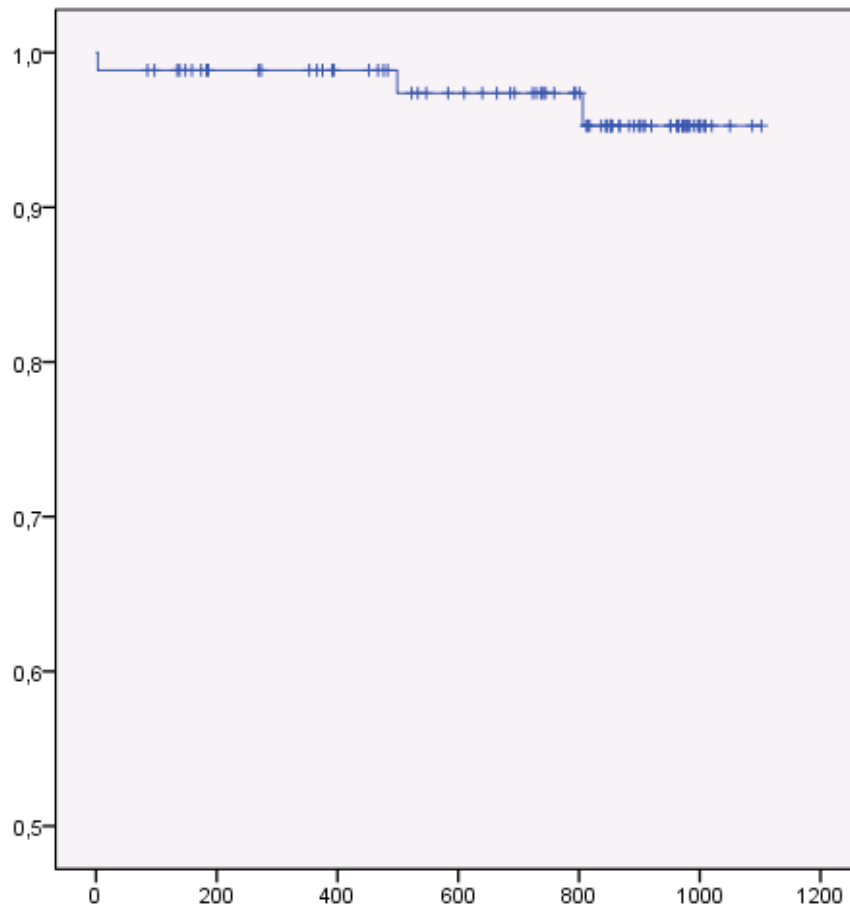
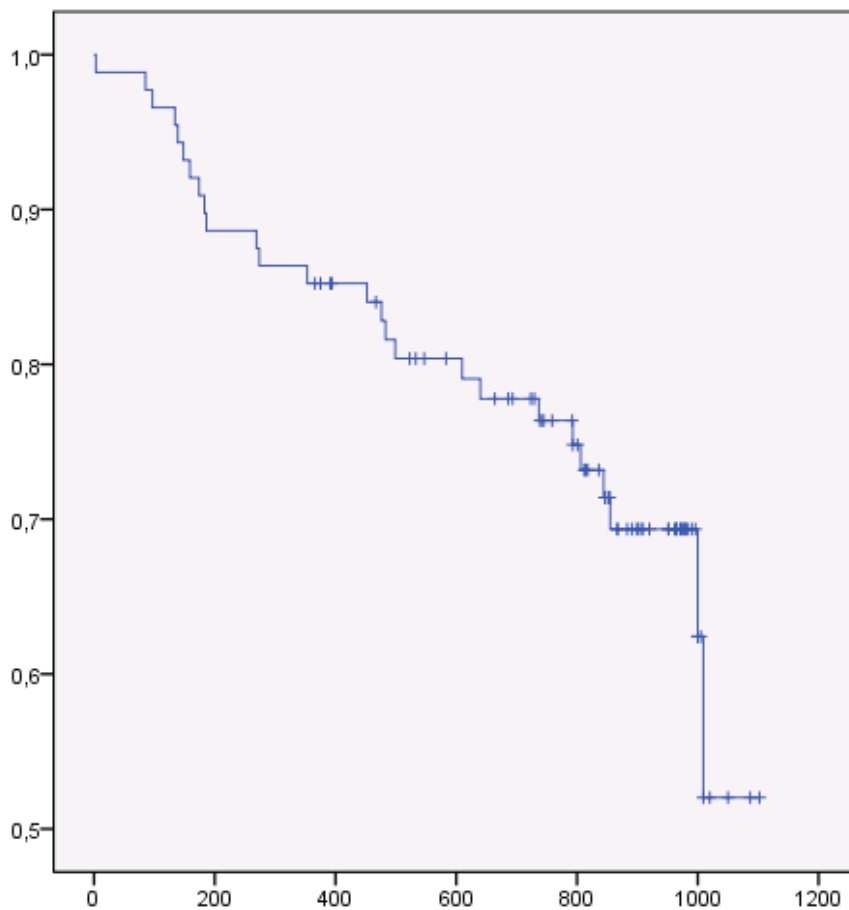


Abbildung 3.1 Kaplan-Meier-Kurve (x-Achse Tage, y-Achse Kumulatives Überleben)

In der Kaplan-Meier-Funktion für das MACE-freie Überleben (siehe Abbildung 3.2) sind alle Komplikationen (TLR, TVR, nTVR, MCI, kTod, nkTod) berücksichtigt. Wieder stellen die vertikalen Markierungen dar, wenn eine/ein PatientIn das Ende des Follow-ups erreichte.



**Abbildung 3.2 Kaplan-Meier-Kurve MACE freies Überleben (x-Achse Tage, y-Achse Kumulatives Überleben)**

## 4 Diskussion

### 4.1 MACE-Rate

Die relativ hohe MACE-Rate 29,5% (n=26) nach bis zu drei Jahren ist hauptsächlich auf die 14 (15,9%) TLRs zurückzuführen. Diese Häufigkeit an TLRs ist im Vergleich zu Meta-Analysen herkömmlichen SES (Stone et al.(1) 7,8%, Stettler et al.(2) 6,9%) deutlich höher.

Bereits in drei Arbeiten über den YUKON<sup>®</sup> waren sehr früh mehr TLRs notwendig als in den Kontrollgruppen (siehe Tabelle 4.1 und **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).(94,97,99)

Eine mögliche Erklärung für das schlechtere Ergebnis im Hinblick auf die ersten Arbeiten (92,96) könnte ein zwischenzeitlich verändertes Stentdesign (YUKON-1<sup>®</sup> zu YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup>) sein. Nun waren kleinere, dafür aber mehr Streben vorhanden. Dadurch vergrößerte sich die Oberfläche, ohne dass sich das Beschichtungsverfahren geändert hat. Im Gegensatz zum YUKON-1<sup>®</sup> wurden beim YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup> geschätzte 5-10% weniger Medikamentenbeschichtung pro Strebe aufgetragen.(94)

Beim direkten Vergleich zwischen den permanent-Polymer-SES (Cypher<sup>®</sup>) und PES (Taxus<sup>®</sup>) sowie dem YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup> war der late lumen loss (LLL) des polymerfreien Designs nach zwei Jahren zwar absolut größer, allerdings auch eindeutig keinem catch-up-Phänomen unterworfen. Überraschenderweise war sogar lediglich das Stentdesign (zum Vorteil des polymerfreien YUKON<sup>®</sup>) unabhängiger Vorhersageparameter für den verspäteten LLL.(100,102) Dieses geringere catch-up-Phänomen bestätigt sich auch in dieser Untersuchung (TLR Inzidenz 1. Jahr 11,4%, Inzidenz im 2. Jahr 5,5%).

Die klinischen Ergebnisse der Vergleichsgruppen Cypher<sup>®</sup> (n=171, 18,8%), Taxus<sup>®</sup> (n=151, 24,1%) und YUKON<sup>®</sup> (n=86, 17,4%) in Bezug auf die TLR-Rate waren bei Byrne et al.(100) nach zwei Jahren absolut ebenbürtig. Gleiches gilt nun für vorliegende Arbeit (n=14, 15,9%).(siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**)

Eine OCT-Untersuchung des YUKON® (43) zeigt, dass nach 90 Tagen zwar die neointimale Dicke bei der permanent-Polymer-Vergleichsgruppe geringer war, dafür aber wesentlich mehr Stentstreben in das Gefäßlumen vorragten.

Das erklärt die relativ hohen TLRs, aber auch die niedrigere Thrombogenität des polymerfreien YUKON® Stents.

Eine weitere Erklärung für die vermehrten Revaskularisationen ist, dass das permanent-Polymer-Design bei schwierigen Läsionen gegen mechanische Beschädigungen schützt.(43) Das Medikament beim polymerfreien Stentdesign hingegen wird leichter heruntergekratzt und übrig bleiben unbeschichtete Stellen – wie bei einem BMS.(43) An diesen Bereichen gibt es also keine antiproliferative Wirkung mehr und dadurch mehr neointimales Wachstum.

Insgesamt sind die Ergebnisse unseres Zentrums bezüglich der TLR-Rate nach einem sowie nach zwei Jahren mit den bisherigen Publikationen des YUKON® Choice DES+ kongruent.

Die kombinierte Häufigkeit von Myokardinfarkten und Toden kardialer Genese (n=4, 4,5%) ist sind mit den Ergebnissen anderer Arbeiten vergleichbar (siehe Tabelle 4.1). Hinzukommt, dass darunter eine/ein PatientIn an einem Myokardinfarkt verstarb. Das bedeutet, dass in Summe nur drei PatientInnen (3,4%) von einem Myokardinfarkt und/oder einem Tod kardialer Genese betroffen waren.

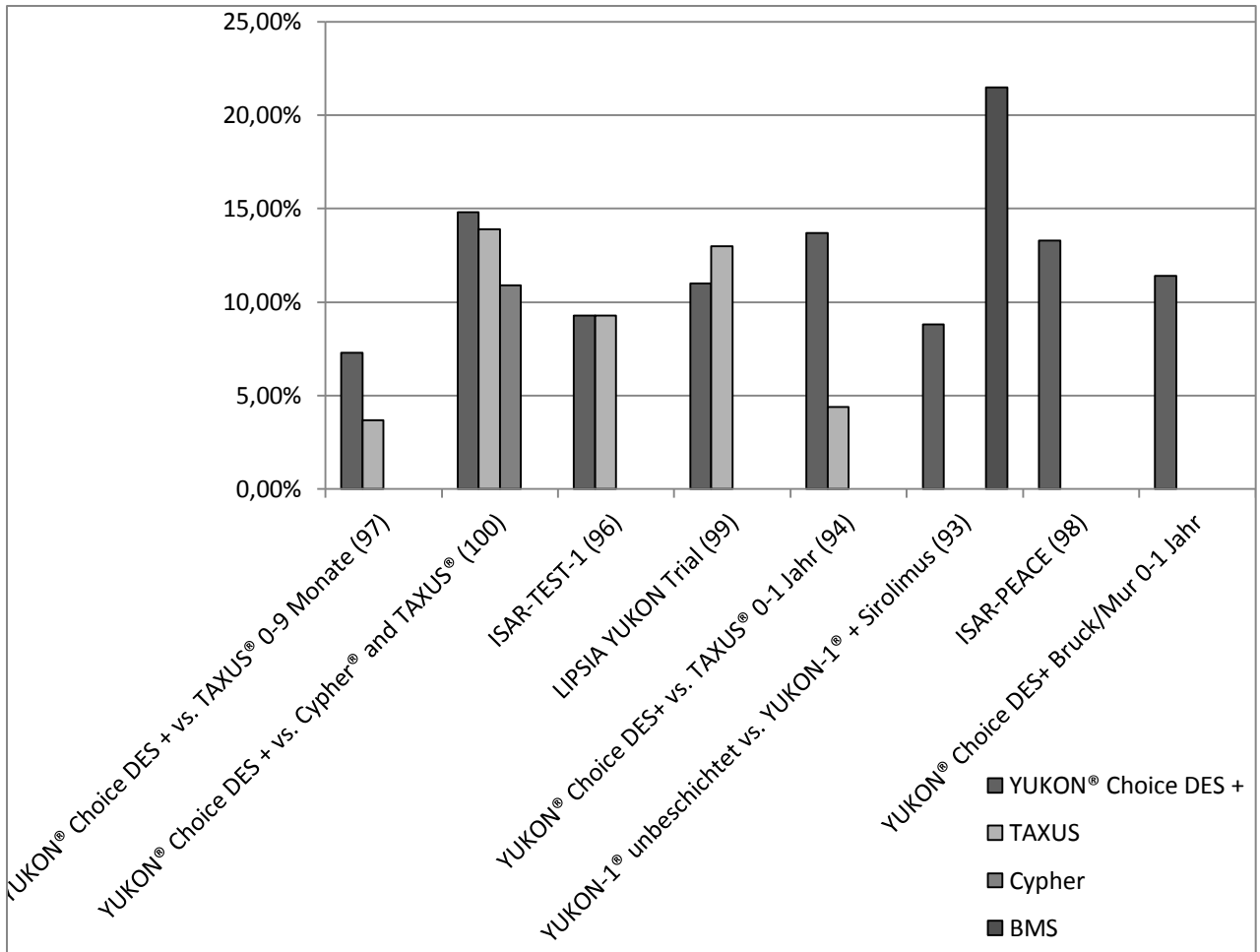


Abbildung 4.1 TLR 6 bis 12 Monate im Vergleich (93,94,96-100)

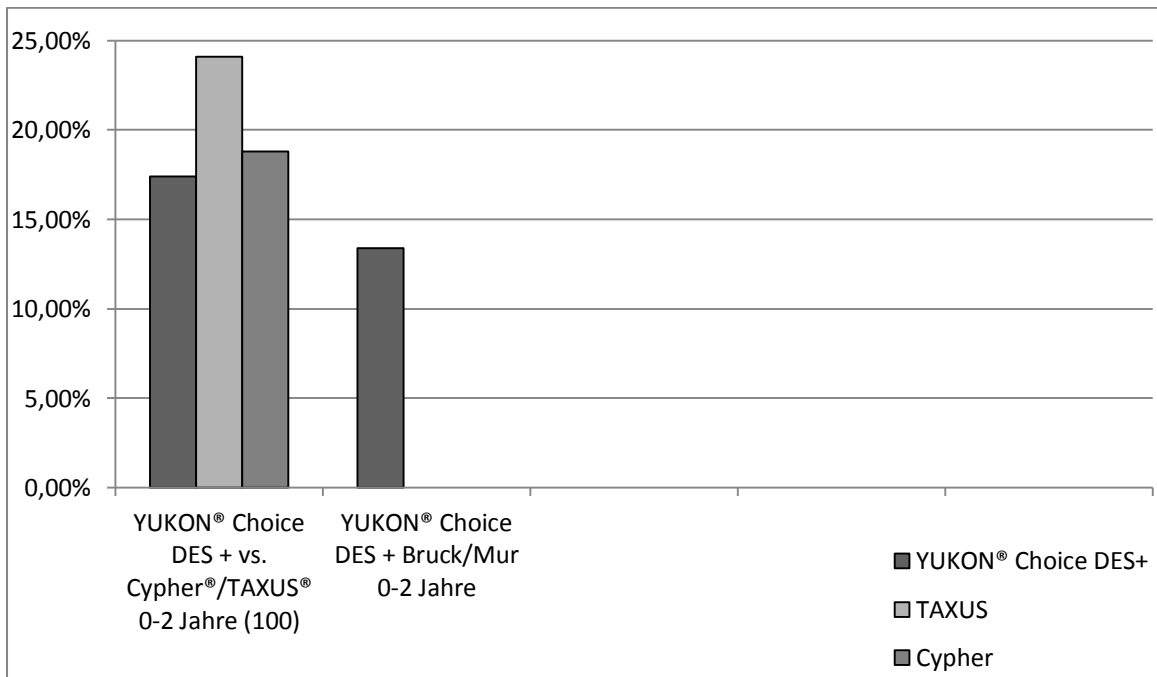


Abbildung 4.2 TLR nach zwei Jahren im Vergleich (100)

	n	Follow-up	TLR YUKON SES	TLR Vergleich	MCI	MCI und kTod
<b>Sirolimus-eluting vs. Valsartan-eluting (101)<sup>2</sup></b>	30/15 (Valsartan-eluting)	30 Tage	TLR + TVR 8 (26,6%)	nicht durchgeführt	0%	0%
<b>Randomized OCT Study (43)<sup>2</sup></b>	12 YUKON 12 Cypher	90 Tage	0%	0%	0%	0%
<b>YUKON<sup>®</sup> vs. TAXUS<sup>®</sup> 0–9 Monate (97)<sup>2</sup></b>	205/205	6–9 Monate	15 (7,3%)	7 (3,7%) TAXUS	2 (0,5%) YUKON 1 (0,5%) TAXUS	2 (0,5%) YUKON 1 (0,5%) TAXUS
<b>YUKON-2<sup>®</sup> vs. Cypher<sup>®</sup> and TAXUS<sup>®</sup> (100)<sup>2</sup></b>	494 YUKON 909 Cypher 627 TAXUS	6–9 Monate	73 (14,8%)	99 (10,9%) Cypher; 87 (13,9%) TAXUS	Gesamttodesfälle, keine MCI Angaben; 13 (2,1%) YUKON 28 (2,4%) Cypher; 30 (3,7%) TAXUS	
<b>ISAR-TEST-1 (96)<sup>1</sup></b>	225/225 TAXUS	9 Monate	21 (9,3%)	21 (9,3%) TAXUS	keine Angaben	MCI + alle Todesfälle 10 (4,4%) YUKON; 9 (4%) TAXUS
<b>LIPSIA YUKON Trial (99)<sup>2</sup></b>	120 (DM Pat.)/116 TAXUS (DM Pat.)	9 Monate	12 (11%)	14 (13%) TAXUS	4 (3%) YUKON 1 (1%) TAXUS	8 (6%) (YUKON) 4 (4%) TAXUS
<b>YUKON<sup>®</sup>-2 Bruck/Mur<sup>2</sup></b>	88	0-1 Jahr	10 (11,4%)	nicht durchgeführt	1 (1,1%)	2 (2,3%)
<b>YUKON<sup>®</sup>-1 vs. YUKON<sup>®</sup>-1 + Sirolimus (93)<sup>4</sup></b>	147 (YUKON+2%Sirolimus) 155 (YUKON ohne Beschichtung)	1 Jahr	15 (8,8%)	40 (21,5%) YUKON BMS	keine Angaben	MCI + alle Todesfälle (2,7%) YUKON (3,9%) TAXUS
<b>YUKON<sup>®</sup> vs. TAXUS<sup>®</sup> 12 Monate (94)<sup>2</sup></b>	205/205	1 Jahr	28 (13,7%)	9 (4,4%) TAXUS	2 (0,5%) YUKON 1 (0,5%) TAXUS	2 (0,5%) YUKON 1 (0,5%) TAXUS
<b>ISAR-PEACE (98)<sup>1</sup></b>	250/252 Estradiol-eluting YUKON	1 Jahr	33 (13,3%)	35 (14,3%) Estradiol-eluting YUKON	Keine genaueren Angaben; MCI + alle Todesfälle: 20 (8%) YUKON, 20 (7,9%) Estradiol-eluting	
<b>YUKON<sup>®</sup>-2 vs. Cypher<sup>®</sup> and TAXUS<sup>®</sup> (100)<sup>2</sup></b>	494/909 Cypher/627 TAXUS	2 Jahre	86 (17,4%)	171 (18,8%) Cypher; 151 (24,1%) TAXUS	keine Angaben nach 2 Jahren	
<b>YUKON<sup>®</sup>-2 Bruck/Mur<sup>2</sup></b>	76	0-2 Jahre	12 (13,6%)	nicht durchgeführt	3 (3,4%)	4 (4,5%)
<b>YUKON<sup>®</sup>-2 Bruck/Mur<sup>2</sup></b>	28	0-3 Jahre	14 (15,9%)	nicht durchgeführt	3 (3,4%)	4 (4,5%)
<b>Stone et al.(1)</b>	878 SES 878 BMS	4 Jahre		202 (23,6%) BMS 66 (7,8%) SES	29 (3,5%)	75 (8,8%)
<b>Stettler et al.(2)</b>	6621 SES, 6328 PES, 4763 BMS/18,023 MCI/Tod	4 Jahre		905 (19%) BMS 567 (7%) PES 454 (6,9%) SES	MCI + alle Todesfälle; 454 (9,2%) BMS; 556 (8,8%) PES; 514 (7,6%) SES;	

1 YUKON-1<sup>®</sup>, 2 YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup>, 3 YUKON<sup>®</sup>-1 mit 2% Sirolimus Beschichtung; DM Diabetes mellitus; MCI Myokardinfarkt; kTod kardialer Tod;

**Tabelle 4.1 TLR, MCI, Tod im Vergleich (1,2,43,93,94,96-101)**

## 4.2 Die sehr späte Stentthrombose

Während des gesamten Beobachtungszeitraums trat keine einzige Stentthrombose auf. Bereits in bisherigen Publikationen (93,94,96–99,100) sind relativ wenige akute, subakute und späte Stentthrombosen beschrieben (siehe 1.2.9.2).

Bisher wurde der YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup> erst einmal über mehr als ein Jahr hinaus untersucht.(100) Allgemein findet man Angaben zur Inzidenz der sehr späten Stentthrombose von bis zu 0,6% pro Jahr (siehe Tabelle 4.2 und Abbildung 4.3). Die vorliegende Untersuchung besitzt daher auf Grund der geringen Fallzahl nur eingeschränkte Aussagekraft, dennoch verstärkt sie die Vermutung, dass das polymerfreie Design zu einer geringeren Thrombogenität beiträgt. Bereits Moore et al.(43) zeigten mittels optical coherence tomography-Untersuchungen (OCT), dass beim YUKON<sup>®</sup> Choice<sup>DES+</sup> mehr Stentstreben von Intima bedeckt waren und daher weniger ins Gefäßlumen vorragten als beim permanent-Polymer-Design. Dies könnte ein Grund für die besseren Langzeitergebnisse sein.

Meta-Analyse	Anzahl der PatientInnen	längstes Follow-up	sehr späte ST DES	sehr späte ST BMS
Spaulding et al.(103)	1,748 (878 SES, 870 BMS)	4 Jahre	2.8%	1.7%
Stone et al.(1)	1,748 (878 SES, 870 BMS)	4 Jahre	0.6%	0.0%
Mauri et al.(104)	2,797 (1,400 PES, 1,397 BMS)	4 Jahre	1.8%	2.1%
Kastrati et al.(48)	4,958 (2,486 SES, 2,472 BMS)	4 Jahre	0.6%	0.05%
Roukoz et al.(105)	10,727 (5.534 DES, 5,193 BMS)	5 Jahre	0.7%	0.1%
Stettler et al.(2)	> 12 973 (PES+SES+BMS)	4 Jahre	0,1% PES 0,2% SES	0,06%

Tabelle 4.2 Stentthrombosen DES, BMS (1,2,48,103-105)

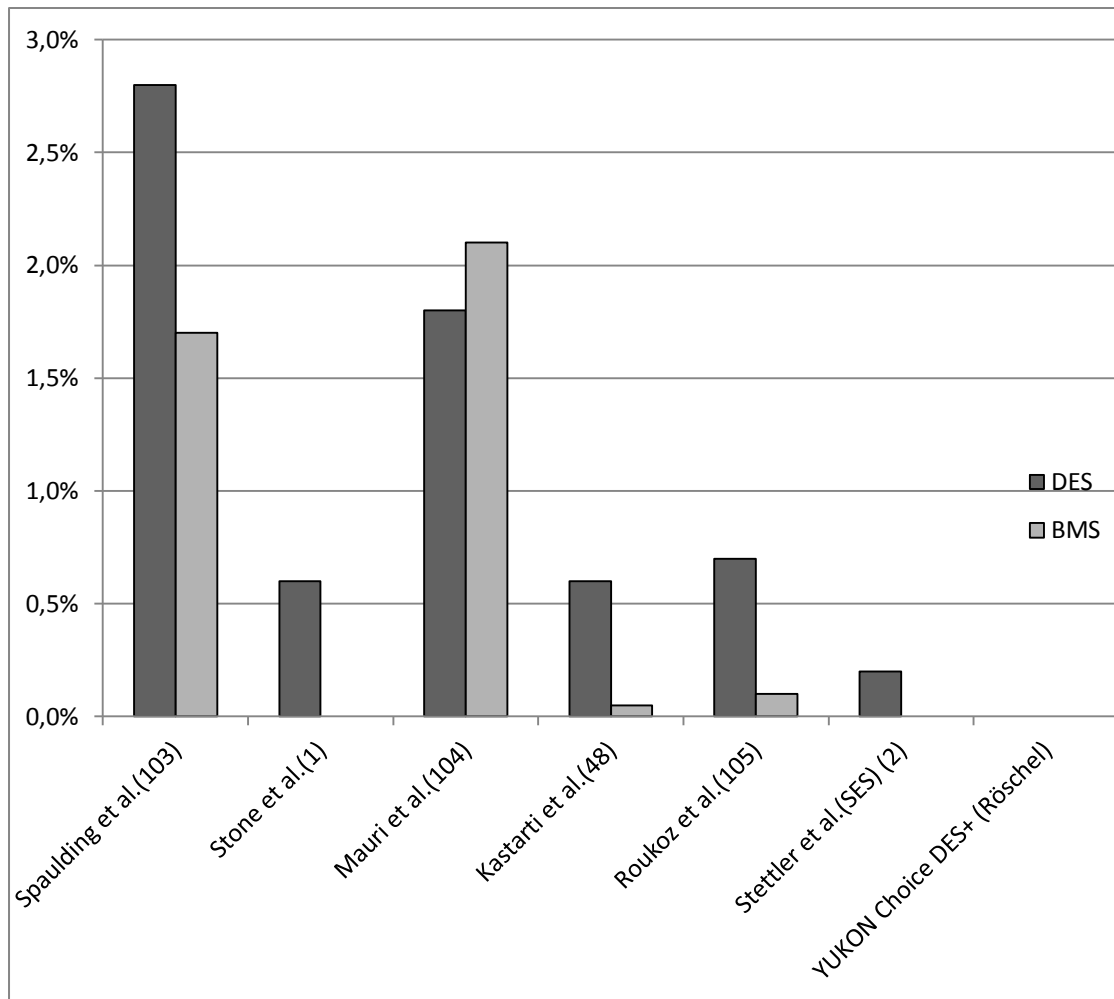


Abbildung 4.3 Inzidenz der sehr späten Stentthrombose im Vergleich (1,2,48,103-105)

### 4.3 Limitationen

Limitierend bleibt, dass es sich bei dieser Arbeit um ein rein klinisches Follow-up handelt. Zumindest zwei PatientInnen konnten nicht nachverfolgt werden, die vielen möglichen Gründe dafür können in ihren Folgen auf die Statistik nicht abgeschätzt werden. Bei einer so geringen Fallzahl wären die Auswirkungen allerdings groß. Gerade die Beurteilung der Häufigkeit der sehr späten Stentthrombose kann wegen der geringen Inzidenz bei so wenigen PatientInnen nur eingeschränkt durchgeführt werden.

Bei der Beurteilung der target lesion revascularisation wurde wie bei allen MACE-Events die/der PatientIn nach dem Wortlaut ihres schriftlichen Befundes befragt. Danach wurden diese Fälle von einem interventionellen Kardiologen derselben

Abteilung nochmals überprüft. Einige Fälle waren sogar primär und/oder sekundär von ihm selbst interveniert worden. Ein Bias ist nicht auszuschließen.

Die Ergebnisse nach 0 bis 3 Jahren können auf Grund der geringen Fallzahl (n=28, 31,8%) nur eingeschränkt interpretiert werden.

#### **4.4 Conclusio**

Die MACE-Rate des YUKON® Choice<sup>DES+</sup> ist nach bis zu 3 Jahren auf Grund der TLR-Rate (n=14 15,9%) im Vergleich zu herkömmlichen SES höher.

Vielleicht würde das geringere catch-up-Phänomen die Ergebnisse gegenüber den Vergleichsgruppen nach weiteren zwei Jahren positiv beeinflussen.

Da keine gesicherte oder wahrscheinliche akute, subakute, späte oder sehr späte Stentthrombose registriert wurde scheint das polymerfreie Stentdesign tatsächlich die Thrombogenität zu reduzieren.

Auf längere Sicht muss nun abgewogen werden, ob die vergleichsweise höhere TLR-Rate durch das geringere catch-up Phänomen und die reduzierte Thrombogenität ausgeglichen wird.

## 5 Literaturverzeichnis

- (1) Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007 Mar 8;356(10):998-1008.
- (2) 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 Sep 15;370(9591):937-48.
- (3) Böcker W, Denk H, Heitz PU. *Pathologie*. 3. Auflage. München:Urban & Fischer; 2004.
- (4) Rayner M, Allender S, Scarborough P; British Heart Foundation Health Promotion Research Group. Cardiovascular disease in Europe. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009 Aug;16 Suppl 2:S43-7.
- (5) Herold G. *Kardiologie* in Herold G.(ed) *Innere Medizin* 2008. Köln; 2008.
- (6) Vaccarino V, Badimon L, Corti R, de Wit C, Dorobantu M, Hall A, Koller A, Marzilli M, Pries A, Bugiardini R. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the working group on coronary pathophysiology and microcirculation of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2011 Apr 1;90(1):9-17.
- (7) Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Mar 1;123(8):933-44. Epub 2011 Jan 24.
- (8) Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® – Deutsche Hypertonie Gesellschaft. German Hypertension Society; c2008 [cited 2011 Feb 22]. Available from: <http://www.hochdruckliga.info>
- (9) Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, French BC, Phillips JA, Mucksavage ML, Wilensky RL, Mohler ER, Rothblat GH, Rader DJ. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Jan 13;364(2):127-35.

- (10) Gaemperli O, Liga R, Bhamra-Ariza P, Rimoldi O. Nicotine addiction and coronary artery disease: impact of cessation interventions. *Curr Pharm Des*. 2010;16(23):2586-97.
- (11) Logue J, Murray HM, Welsh P, Shepherd J, Packard C, Macfarlane P, Cobbe S, Ford I, Sattar N. Obesity is associated with fatal coronary heart disease independently of traditional risk factors and deprivation. *Heart*. 2011 Apr;97(7):564-8.
- (12) Paganini-Hill A. Lifestyle practices and cardiovascular disease mortality in the elderly: the leisure world cohort study. *Cardiol Res Pract*. 2011 Jan 9;2011:983764.
- (13) Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2011 Jun;32(12):1484-92.
- (14) Ladwig KH, Emeny RT, Hafner S, Lacruz ME. Depression. an underestimated risk for the development and progression of coronary heart disease. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2011; 54 (1): 59–65.
- (15) Stamatakis E, Hamer M, Dunstan DW. Screen-based entertainment time, all-cause mortality, and cardiovascular events: population-based study with ongoing mortality and hospital events follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 18;57(3):292-9.
- (16) Saleem TS BS. Red wine: a drink to your heart. *J Cardiovasc Dis Res*. 2010 Oct;1(4):171-6.
- (17) Crowe FL, Roddam AW, Key TJ, Appleby PN, Overvad K, Jakobsen MU, Tjønneland A, Hansen L, Boeing H, Weikert C, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulos A, Misirli G, Lagiou P, Sacerdote C, Pala V, Palli D, Tumino R, Panico S, Bueno-de-Mesquita HB, Boer J, van Gils CH, Beulens JW, Barricarte A, Rodríguez L, Larrañaga N, Sánchez MJ, Tormo MJ, Buckland G, Lund E, Hedblad B, Melander O, Jansson JH, Wennberg P, Wareham NJ, Slimani N, Romieu I, Jenab M, Danesh J, Gallo V, Norat T, Riboli E; European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heart Study Collaborators. Fruit and vegetable intake and mortality from ischaemic heart disease: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heart study. *Eur Heart J*. 2011 May;32(10):1235-43.
- (18) Lee LV, Foody JM. Women and heart disease. *Cardiol Clin*. 2011 Feb;29(1):35-45.
- (19) Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease in women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010 Jul;20(6):451-8.

- (20) Lenfant F, Trémollières F, Gourdy P, Arnal JF. Timing of the vascular actions of estrogens in experimental and human studies: why protective early, and not when delayed? *Maturitas*. 2011 Feb;68(2):165-73.
- (21) Lamon-Fava S, Herrington DM, Horvath KV, Schaefer EJ, Asztalos BF. Effect of hormone replacement therapy on plasma lipoprotein levels and coronary atherosclerosis progression in postmenopausal women according to type 2 diabetes mellitus status. *Metabolism*. 2010 Dec;59(12):1794-800.
- (22) Johannes J, Bairey Merz CN. Is cardiovascular disease in women inevitable? preparing for menopause and beyond. *Cardiol Rev*. 2011 Mar-Apr;19(2):76-80.
- (23) Schenck-Gustafsson K, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, Tremollieres F, Vujovic S, Rozenberg S, Rees M. EMAS position statement: managing the menopause in the context of coronary heart disease. *Maturitas*. 2011 Jan;68(1):94-7.
- (24) Kawano H, Node K. The role of vascular failure in coronary artery spasm. *J Cardiol*. 2011 Jan;57(1):2-7.
- (25) Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schlij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P; EACTS Clinical Guidelines Committee, Kolh P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, Kearney P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(20):2501-55.
- (26) Kannel WB, Mcgee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol*. 1976 Jul;38(1):46-51.

- (27) Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health*. 1957 Apr;47(4 Pt 2):4-24.
- (28) Jerie P. Thirty years of the balloon catheter--A. Gruntzig and percutaneous balloon angioplasty. *Cas Lek Cesk*. 2004;143(12):866-71.
- (29) King SB. Angioplasty from bench to bedside to bench. *Circulation*. 1996 May 1;93(9):1621-9.
- (30) Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J*. 1995 Jan;129(1):146-72.
- (31) Blackshear JL, O'Callaghan WG, Califf RM. Medical approaches to prevention of restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1987 Apr;9(4):834-48.
- (32) Garg S, Serruys PW. Coronary stents, current status. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 31;56(10 Suppl):S1-42.
- (33) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Aug 25;331(8):489-95.
- (34) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1994 Aug 25;331(8):496-501.
- (35) Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 2006 Feb 2;354(5):483-95.
- (36) Daemen J, Simoons ML, Wijns W, Bagust A, Bos G, Bowen JM, Braunwald E, Camenzind E, Chevalier B, Dimario C, Fajadet J, Gitt A, Guagliumi G, Hillege HL, James S, Jüni P, Kastrati A, Kloth S, Kristensen SD, Krucoff M, Legrand V, Pfisterer M, Rothman M, Serruys PW, Silber S, Steg PG, Tariah I, Wallentin L, Windecker SW, Aimonetti A, Allocco D, Baczynska A, Bagust A, Berenger M, Bos G, Boam A, Bowen JM, Braunwald E, Calle JP, Camenzind E, Campo G, Carlier S, Chevalier B, Daemen J, de Schepper J, Di Bisceglie G, Dimario C, Dobbels H, Fajadet J, Farb A, Ghislain JC, Gitt A, Guagliumi G, Hellbardt S, Hillege HL, Ten Hoedt R, Isaia C, James S, de Jong P, Jüni P, Kastrati A, Klasen E, Kloth S, Kristensen SD, Krucoff M, Legrand V, Lekehal M, Lenarz L, Ni Mhullain F, Nagai H, Patteet A, Paunovic D, Pfisterer M, Potgieter A, Purdy I, Raveau-Landon C, Rothman M, Serruys PW, Silber S, Simoons

- ML, Steg PG, Tariah I, Ternstrom S, Van Wuytswinkel J, Waliszewski M, Wallentin L, Wijns W, Windecker SW. ESC Forum on Drug Eluting Stents European Heart House, Nice, 27-28 September 2007. *Eur Heart J*. 2009 Jan;30(2):152-61
- (37) 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 Oct 19;56(17):1357-65.
- (38) Serruys PW, Daemen J. Are drug-eluting stents associated with a higher rate of late thrombosis than bare metal stents? Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation*. 2007 Mar 20;115(11):1433-9;
- (39) Lasala JM, Cox DA, Dobies D, Baran K, Bachinsky WB, Rogers EW, Breall JA, Lewis DH, Song A, Starzyk RM, Mascioli SR, Dawkins KD, Baim DS. Drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice: two-year outcomes and predictors from the TAXUS ARRIVE registries. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009 Aug;2(4):285-93.
- (40) Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, Ladich ER, Kolodgie FD, Virmani R. Coronary responses and differential mechanisms of late stent thrombosis attributed to first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 25;57(4):390-8.
- (41) 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 May 8;115(18):2435-41.
- (42) Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, Vogel R, Hess O, Meier B, Windecker S. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2007 May 8;115(18):2426-34.
- (43) Moore P, Barlis P, Spiro J, Ghimire G, Roughton M, Di Mario C, Wallis W, Ilsley C, Mitchell A, Mason M, Kharbanda R, Vincent P, Sherwin S, Dalby M. A randomized optical coherence tomography study of coronary stent strut coverage and luminal protrusion with rapamycin-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 May;2(5):437-44.
- (44) Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ, Kolachalama VB, Nguyen-Ehrenreich KL, Giddings VL, Coleman L, Wong GK, Edelman ER. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation*. 2011 Apr 5;123(13):1400-9.

- (45) Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Barrera-Ramirez C, Sabaté M, Hernández R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Bañuelos C, Costa MA, Bass TA, Macaya C. Identification of low responders to a 300-mg clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stenting. *Thromb Res.* 2005;115(1-2):101-8.
- (46) Rogers C, Edelman ER. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation.* 1995 Jun 15;91(12):2995-3001.
- (47) Muller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schonig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost.* 2003 May;89(5):783-7.
- (48) Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabaté M, Suttrop 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 Mar 8;356(10):1030-9.
- (49) Win HK, Caldera AE, Maresh K, Lopez J, Rihal CS, Parikh MA, Granada JF, Marulkar S, Nassif D, Cohen DJ, Kleiman NS; EVENT Registry Investigators. Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA.* 2007 May 9;297(18):2001-9.
- (50) Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux—the FDA perspective. *N Engl J Med.* 2007 Mar 8;356(10):984-7.
- (51) Beohar N, Davidson CJ, Kip KE, Goodreau L, Vlachos HA, Meyers SN, Benzuly KH, Flaherty JD, Ricciardi MJ, Bennett CL, Williams DO. Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA.* 2007 May 9;297(18):1992-2000.
- (52) Brodie BR, Stuckey T, Downey W, Humphrey A, Bradshaw B, Metzger C, Hermiller J, Krainin F, Juk S, Cheek B, Duffy P, Smith H, Edmunds J, Varanasi J, Simon-ton CA; STENT (Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies) Group. Outcomes and complications with off-label use of drug-eluting stents: results from the STENT (Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies) group. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008 Aug;1(4):405-14.
- (53) Lasala JM, Cox DA, Lewis SJ, Tadros PN, Haas RC, Schweiger MJ, Chhabra A, Untereker WJ, Starzyk RM, Mascioli SR, Dawkins KD, Baim DS. Expanded use of the TAXUS Express Stent: two-year safety insights from the 7,500 patient ARRIVE registry programme. *EuroIntervention.* 2009 May;5(1):67-77.

- (54) Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, Brodie B, Hannan E, Harjai K, Jensen LO, Park SJ, Perry R, Racz M, Saia F, Tu JV, Waksman R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*. 2009 Jun 30;119(25):3198-206.
- (55) Ko DT, Chiu M, Guo H, Austin PC, Goeree R, Cohen E, Labinaz M, Tu JV. Safety and effectiveness of drug-eluting and bare-metal stents for patients with off- and on-label indications. *J Am Coll Cardiol*. 2009 May 12;53(19):1773-82.
- (56) Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, Williams DO, Vlachos HA, Wilensky RL, Tanguay JF, Holper EM, Abbott JD, Lee JS, Smith C, Anderson WD, Kelsey SF, Kip KE. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. *N Engl J Med*. 2008 Jan 24;358(4):342-52.
- (57) Roy P, Buch AN, Javaid A, Okabe T, Raya V, Pinto Slottow TL, Steinberg DH, Smith K, Xue Z, Gevorkian N, Satler LF, Kent KM, Suddath WO, Pichard AD, Lindsay J, Waksman R. Impact of "off-label" utilization of drug-eluting stents on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2008 Feb 1;101(3):293-9.
- (58) 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 Apr 27;99(16):2164-70.
- (59) Bosco G. Cell cycle: Retinoblastoma, a trip organizer. *Nature*. 2010 Aug 26;466(7310):1051-2.
- (60) Garg S, Serruys PW. Coronary stents: looking forward. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 31;56(10 Suppl):S43-78.
- (61) Burke SE, Lubbers NL, Chen YW, Hsieh GC, Mollison KW, Luly JR, Wegner CD. Neointimal formation after balloon-induced vascular injury in Yucatan minipigs is reduced by oral rapamycin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999 Jun;33(6):829-35.
- (62) Marx SO, Marks AR. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation*. 2001 Aug 21;104(8):852-5.
- (63) Poon M, Marx SO, Gallo R, Badimon JJ, Taubman MB, Marks AR. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest*. 1996 Nov 15;98(10):2277-83.

- (64) PubChem. 2011; Available at: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. Accessed Jun;20, 2011.
- (65) Li H, Zhang LJ, Chen BH, Zhou X, Su K, Shi WT, Wu JZ, Yu H, Wei L. Inhibitory effect of paclitaxel on endothelial cell adhesion and migration. *Pharmacology*. 2010;85(3):136-45.
- (66) Chitkara K, Pujara K. Drug-eluting Stents in Acute Coronary Syndrome: Is There a Risk of Stent Thrombosis with Second-Generation Stents? *Eur J Cardiovasc Med*. 2010 Jun;1(2):20-24
- (67) 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 Jul8;363(2):136-46.
- (68) Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dotzer F, Hausleiter J, Fleckenstein M, Neumann FJ, Sattelberger U, Schmitt C, Müller M, Dirschinger J, Schömig A. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Apr 16;41(8):1283-8.
- (69) Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schühlen H, Neumann FJ, Fleckenstein M, Pfafferott C, Seyfarth M, Schömig A. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation*. 2001 Jun 12;103(23):2816-21.
- (70) Guagliumi G, Sirbu V, Musumeci G, Bezerra HG, Aprile A, Kyono H, Fiocca L, Matiashvili A, Lortkipanidze N, Vassileva A, Popma JJ, Allocco DJ, Dawkins KD, Valsecchi O, Costa MA. Strut coverage and vessel wall response to a new-generation paclitaxel-eluting stent with an ultrathin biodegradable abluminal polymer: Optical Coherence Tomography Drug-Eluting Stent Investigation (OCTDESI). *Circ Cardiovasc Interv*. 2010 Aug;3(4):367-75.
- (71) Ormiston JA, Abizaid A, Spertus J, Fajadet J, Mauri L, Schofer J, Verheye S, Dens J, Thuesen L, Dubois C, Hoffmann R, Wijns W, Fitzgerald PJ, Popma JJ, Macours N, Cebrian A, Stoll HP, Rogers C, Spaulding C; NEVO ResElution-I Investigators. Six-month results of the NEVO Res-Elution I (NEVO RES-I) trial: a randomized, multicenter comparison of the NEVO sirolimus-eluting coronary stent with the TAXUS

Liberté paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary artery lesions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010 Dec;3(6):556-64.

(72) Visconti G, Focaccio A, Tavano D, Airoldi F, Briguori C. The CID Chrono cobalt-chromium alloy carbofilm-coated coronary stent system. *Int J Cardiol.* 2011 Jun 2;149(2):199-204.

(73) Granada JF, Inami S, Aboodi MS, Tellez A, Milewski K, Wallace-Bradley D, Parker S, Rowland S, Nakazawa G, Vorpahl M, Kolodgie FD, Kaluza GL, Leon MB, Virmani R. Development of a novel prohealing stent designed to deliver sirolimus from a biodegradable abluminal matrix. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010 Jun 1;3(3):257-66.

(74) Tamburino C, La Manna A, Di Salvo ME, Sacchetta G, Capodanno D, Mehran R, Dangas G, Corcos T, Prati F. First-in-man 1-year clinical outcomes of the Catania Coronary Stent System with Nanothin Polyzene-F in de novo native coronary artery lesions: the ATLANTA (Assessment of The LATEST Non-Thrombogenic Angioplasty stent) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009 Mar;2(3):197-204.

(75) La Manna A, Capodanno D, Cera M, Di Salvo ME, Sacchetta G, Corcos T, Prati F, Tamburino C. Optical coherence tomographic results at six-month follow-up evaluation of the CATANIA coronary stent system with nanothin Polyzene-F surface modification (from the Assessment of The LATEST Non-Thrombogenic Angioplasty Stent [ATLANTA] trial). *Am J Cardiol.* 2009 Jun 1;103(11):1551-5.

(76) Windecker S, Simon R, Lins M, Klauss V, Eberli FR, Roffi M, Pedrazzini G, Moccetti T, Wenaweser P, Togni M, Tüller D, Zbinden R, Seiler C, Mehilli J, Kastrati A, Meier B, Hess OM. Randomized comparison of a titanium-nitride-oxide-coated stent with a stainless steel stent for coronary revascularization: the TiNOX trial. *Circulation.* 2005 May 24;111(20):2617-22.

(77) Pilgrim T, Räber L, Limacher A, Löffel L, Wenaweser P, Cook S, Stauffer JC, Togni M, Vogel R, Garachemani A, Moschovitis A, Khattab AA, Seiler C, Meier B, Jüni P, Windecker S. Comparison of titanium-nitride-oxide-coated stents with zotarolimus-eluting stents for coronary revascularization a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011 Jun;4(6):672-82.

(78) Karjalainen PP, Annala AP, Ylitalo A, Vahlberg T, Airaksinen KE. Long-term clinical outcome with titanium-nitride-oxide-coated stents and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in an unselected population. *Int J Cardiol.* 2010 Sep 24;144(1):42-6.

- (79) Karjalainen PP, Ylitalo A, Niemelä M, Kervinen K, Mäkikallio T, Pietilä M, Sia J, Tuomainen P, Nyman K, Airaksinen KE. Two-year follow-up after percutaneous coronary intervention with titanium-nitrideoxide-coated stents versus paclitaxel-eluting stents in acute myocardial infarction. *Ann Med*. 2009;41(8):599-607.
- (80) Moschovitis A, Simon R, Seidenstücker A, Klauss V, Baylacher M, Lüscher TF, Moccetti T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Randomised comparison of titanium-nitride-oxide coated stents with bare metal stents: five year follow-up of the TiNOX trial. *EuroIntervention*. 2010 May;6(1):63-8.
- (81) Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation*. 2011 Feb 22;123(7):779-97.
- (82) Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, Komori H, Tsuji T, Motohara S, Uehata H. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation*. 2000 Jul 25;102(4):399-404.
- (83) Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, Komori H, Tsuji T, Motohara S, Uehata H. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation*. 2000 Jul 25;102(4):399-404.
- (84) Vogt F, Stein A, Rettemeier G, Krott N, Hoffmann R, vom Dahl J, Bosserhoff AK, Michaeli W, Hanrath P, Weber C, Blindt R. Long-term assessment of a novel biodegradable paclitaxel-eluting coronary polylactide stent. *Eur Heart J*. 2004 Aug;25(15):1330-40.
- (85) Yamawaki T, Shimokawa H, Kozai T, Miyata K, Higo T, Tanaka E, Egashira K, Shiraishi T, Tamai H, Igaki K, Takeshita A. Intramural delivery of a specific tyrosine kinase inhibitor with biodegradable stent suppresses the restenotic changes of the coronary artery in pigs in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Sep;32(3):780-6.
- (86) Balla S, Aggarwal K, Nistala R. Bioabsorbable coronary stents--are these the next big thing in coronary angioplasty? *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2010 Jun;5(2):86-90.
- (87) Heublein B, Rohde R, Kaese V, Niemeyer M, Hartung W, Haverich A. Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology? *Heart*. 2003 Jun;89(6):651-6.
- (88) Waksman R, Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, de Bruyne B, Eberli FR, Erne P, Haude M, Horrigan M, Ilesley C, Böse D, Bonnier H, Koolen J, Lüscher TF, Weissman NJ; PROGRESS-AMS (Clinical Performance Angiographic Results of Coronary

Stenting with Absorbable Metal Stents) Investigators. Early- and long-term intravascular ultrasound and angiographic findings after bioabsorbable magnesium stent implantation in human coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009 Apr;2(4):312-20.

(89) Waksman R, Pakala R, Kuchulakanti PK, Baffour R, Hellinga D, Seabron R, Tio FO, Wittchow E, Hartwig S, Harder C, Rohde R, Heublein B, Andreae A, Waldmann KH, Haverich A. Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006 Oct;68(4):607-17;

(90) 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 Jul;65(3):374-80.

(91) Translumina GmbH. YUKON® Choice <sup>DES</sup> + Gebrauchsanweisung. Hechingen: Translumina GmbH; 2007.

(92) Wessely R, Hausleiter J, Michaelis C, Jaschke B, Vogeser M, Milz S, Behnisch B, Schratzenstaller T, Renke-Gluzsko 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 Apr;25(4):748-53.

(93) Hausleiter J, Kastrati A, Wessely R, Dibra A, Mehilli J, Schratzenstaller T, Graf I, Renke-Gluzsko 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 drugeluting stent system with a dose-adjustable, polymerfree, on-site stent coating. *Eur Heart J.* 2005 Aug;26(15):1475-81.

(94) Rief J, Störger H, Schwarz F, Haase J. Increased Restenosis Rates 12 Months After Coronary Implantation of the Sirolimus-Eluting YUKON-Choice Stent Compared to the Paclitaxel-Eluting TAXUS Stent. *Clin Cardiol.* 2010 Apr;33(4):E33-8.

(95) Siegfried Kaiser. YUKON - the successful story. Hechingen:Translumina GmbH;2009.

(96) 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 Jan 17;113(2):273-9.

(97) Ruef J, Störger H, Schwarz F, Haase J. Comparison of a polymer-free rapamycin-eluting stent (YUKON) with a polymer-based paclitaxel-eluting stent (TAXUS) in real-world coronary artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008 Feb 15;71(3):333-9.

(98) Adriaenssens T, Mehilli J, Wessely R, Ndrepepa G, Seyfarth M, Wieczorek A, Blaich B, Iijima R, Pache J, Kastrati A, Schömig A. Does addition of estradiol improve the efficacy of a rapamycin-eluting stent? Results of the ISAR-PEACE randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 27;49(12):1265-71.

(99) Desch S, Schloma D, Möbius-Winkler S, Erbs S, Gielen S, Linke A, Yu J, Lauer B, Kleinertz K, Dänschel W, Schuler G, Thiele H. Randomized comparison of a polymer-free sirolimus-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent in patients with diabetes mellitus: the LIPSIA Yukon trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 Apr;4(4):452-9.

(100) Byrne RA, Iijima R, Mehilli J, Pinięck S, Bruskina O, Schömig A, Kastrati A. Durability of antirestenotic efficacy in drug-eluting stents with and without permanent polymer. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 Apr;2(4):291-9.

(101) Peters S, Behnisch B, Heilmann T, Richter C. First-in-man use of polymer-free valsartan-eluting stents in small coronary vessels: a comparison to polymer-free rapamycin (2%)-eluting stents. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2009; 10 (2):91–95.

(102) Finn AV, Nakazawa G, Kolodgie FD, Virmani R. Temporal course of neointimal formation after drug-eluting stent placement: is our understanding of restenosis changing? *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 Apr;2(4):300-2.

(103) Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007 Mar 8;356(10):989-97.

(104) Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2007 Mar 8;356(10):1020-9.

(105) Roukoz H, Bavry AA, Sarkees ML, Mood GR, Kumbhani DJ, Rabbat MG, Bhatt DL. Comprehensive metaanalysis on drug-eluting stents versus bare-metal stents during extended follow-up. *Am J Med*. 2009 Jun;122(6):581.e1-10.

