

Aus der Abteilung für Kardiologie
der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. habil. C. Nienaber



**Prospektiver randomisierter Vergleich von Effektivität und Sicherheit
der Drug-eluting Stents
Taxus Liberté™, Cypher Select™ und Endeavor™
unter „real world“ Bedingungen
im 12 Monats-Follow-Up**

- Die ENTACY Studie (ENdeavor, TAXus, CYpher) -

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Universität Rostock

Vorgelegt von Ina Korte, geb. am 02.11.1983 in Achim aus Oldenburg
Rostock, 16.11.2012

Dekan: Prof. Dr. med. habil. Emil Christian Reisinger
Medizinische Fakultät, Universität Rostock

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hüseyin Ince
Stellv. Direktor der Abt. Kardiologie, Universitätsklinik Rostock

2. Gutachter: PD Dr. med. Alexander Kaminski
Oberarzt der Abt. Herzchirurgie, Universitätsklinik Rostock

3. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Ruth H. Strasser, F.E.S.C.
Direktorin der Medizinischen Klinik und Kardiologie und
Ärztliche Direktorin des Herzzentrums Dresden, Universitätsklinik

Einreichungsdatum: 16.11.2012

Promotionsverteidigung: 12.06.2013

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	X
1 Einleitung	1
1.1 Die Koronare Herzerkrankung (KHK).....	1
1.2 Risikofaktoren und Risikostratifizierung der koronaren Herzkrankheit.....	2
1.3 Therapie der koronaren Herzerkrankung	3
1.3.1 Therapie des akuten Koronarsyndroms	3
1.3.2 Therapie der chronischen koronaren Herzerkrankung	5
1.4 Geschichte der perkutanen Koronarintervention	6
1.5 Drug-eluting Stents.....	7
1.5.1 Sirolimus-eluting Stent (Cypher Select™)	8
1.5.2 Paclitaxel-eluting Stent (Taxus Liberté™).....	8
1.5.3 Zotarolimus-eluting Stent (Endeavor™).....	9
1.6 Restenose/ In-Stent Restenose	10
1.7 Stentthrombose	11
2 Zielsetzung der Arbeit	12
3 Patienten und Methoden	13
3.1 Prozedere	13
3.2 Ausschlusskriterien.....	13
3.3 Das Patientenkollektiv.....	14
3.3.1 Kardiovaskuläres Risikoprofil/ Ko-Morbidität	14

3.3.1.1 Ernährungszustand	14
3.3.1.2 Hypercholesterinämie/ Dyslipoproteinämie.....	14
3.3.1.3 Arterieller Hypertonus.....	15
3.3.1.4 Diabetes mellitus.....	15
3.3.1.5 Nikotinabusus	15
3.3.1.6 Niereninsuffizienz.....	15
3.3.1.7 Periphere arterielle Verschlusskrankheit	15
3.3.2 Interventionsindikation	16
3.3.3 Kardiale Vorgeschichte.....	16
3.3.4 Koronarstatus	16
3.4 Definierte Endpunkte/ Auswertung.....	17
3.4.1 Target Vessel Revaskularisation.....	17
3.4.2 Major Adverse Cardiac Event (MACE).....	18
3.4.3 Stentthrombose	18
3.5 Medikation	19
3.6 Statistische Berechnungen	19
4 Ergebnisse	20
4.1 Patienten Follow-Up.....	20
4.2 Patientendaten.....	20
4.2.1 Geschlecht	20
4.2.2 Altersverteilung.....	21
4.2.3 Kardiovaskuläres Risikoprofil/ Ko-Morbidität	22
4.2.4 Interventionsindikation und Gefäßcharakteristika.....	23

4.3	<i>Implantationsdaten</i>	24
4.3.1	Implantationsdruck	24
4.3.2	Stentlänge	25
4.3.3	Durchmesser der Stents	26
4.4	<i>Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung</i>	27
4.5	<i>Mortalität</i>	27
4.6	<i>Akutes Koronarsyndrom und Myokardinfarkt</i>	31
4.6.1	Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent (Cypher Select™)	31
4.6.2	Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent (Taxus Liberté™)	31
4.6.3	Patienten mit einem Zotarolimus-eluting Stent (Endeavor™)	31
4.6.4	ACS und Myokardinfarkt im Vergleich	31
4.7	<i>Target Vessel Revaskularisation (TVR)</i>	33
4.8	<i>Major Adverse Cardiac Events (MACE)</i>	34
4.9	<i>Stentthrombose</i>	35
4.10	<i>Drug-eluting Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus</i>	36
5	Diskussion	41
5.1	<i>Vergleichbarkeit zu anderen Studien</i>	41
5.1.1	Patientenkollektiv	41
5.1.2	Interventionsindikation	43
5.1.3	Angiographische Daten	44
5.1.4	Duale Thrombozytenaggregationshemmung	46
5.2	<i>Mortalität</i>	47
5.3	<i>Re-Myokardinfarkt</i>	49

5.4	<i>Target Vessel Revaskularisation</i>	51
5.5	<i>Major Adverse Cardiac Events</i>	54
5.6	<i>Stentthrombose</i>	57
5.7	<i>Drug-eluting Stents bei Patienten mit einem Diabetes mellitus</i>	62
5.7.1	Vergleich der drei Drug-eluting Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus	63
5.7.2	Drug-eluting Stents versus Bare-metal Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus	64
5.7.3	Stentthrombosen bei Patienten mit einem DES und Diabetes mellitus.....	66
6	Zusammenfassung	67
6.1	<i>Ausblick</i>	67
6.2	<i>Grenzen der Studie</i>	70
7	Literaturverzeichnis	71
8	Anhang	71
8.1	<i>Grace Prediction Score</i>	85
8.2	<i>Thesen</i>	86
8.3	<i>Danksagung</i>	89
8.4	<i>Selbstständigkeitserklärung</i>	90

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Risikostratifizierung nach dem Punktesystem der Euro Heart Survey [3]	3
Abbildung 2: Anzahl der Frauen und Männer bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent.....	20
Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent.....	21
Abbildung 4: Interventionen an Bypass, ISR, Bifurkationsläsionen, Hauptstammstenosen...	24
Abbildung 5: Vergleich des Implantationsdrucks bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent	25
Abbildung 6: Vergleich der Stentlänge bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus- eluting Stent.....	26
Abbildung 7: Einnahmezeitraum der dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure bei Pateinten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent.....	27
Abbildung 8: Gesamtmortalität nach Kaplan-Meier ein Jahr nach Stentimplantation bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent.....	28
Abbildung 9: Kardiale Mortalität nach Kaplan-Meier ein Jahr nach Stentimplantation bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent.....	29
Abbildung 10: Re-ACS bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent im ein Jahres Follow-Up	32
Abbildung 11: Re-Myokardinfarkt bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent im ein Jahres Follow-Up.....	32
Abbildung 12: Re-TVR (Revaskularisation am Zielgefäß) bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent im ein Jahres Follow-Up.....	34
Abbildung 13: Major Adverse Cardiac Events (MACE) bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent im ein Jahres Follow-Up.....	35

Abbildung 14: Mögliche Stentthrombosen bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- und Zotarolimus-eluting Stent im ein Jahres Follow-Up.....	36
Abbildung 15: Gesamtmortalität bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus ein Jahr nach Implantation eines DES.....	37
Abbildung 16: Revaskularisation am Zielgefäß (TVR) bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus ein Jahr nach DES Implantation	38
Abbildung 17: Zeitlicher Verlauf der Revaskularisation am Zielgefäß (TVR) bei Patienten mit/ ohne Diabetes mellitus	38
Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf der Major Adverse Cardiac Events (MACE) bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus nach DES Implantation	39
Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der Stentthrombosen nach ARC Kriterien (definitive, wahrscheinliche und mögliche) bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus nach DES Implantation.....	40
Abbildung 20: Gesamtmortalität in ausgesuchten Studien bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent	48
Abbildung 21: Re-Myokardinfarkte in ausgesuchten Studien bei den Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent.....	50
Abbildung 22: Revaskularisationen am Zielgefäß (TVR/ TLR) bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent in ausgesuchten Studien	53
Abbildung 23: Vergleich der „Major Adverse Cardiac Events“ in ausgesuchten Studien für den Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent.....	56
Abbildung 24: Der Vergleich von Stentthrombosen in unterschiedlichen Studien für Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent	60
Abbildung 25: Revaskularisationen am Zielgefäß (TVR oder TLR) bei Patienten mit einem Diabetes mellitus mit einem Bare-metal- oder Drug-eluting Stent.....	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society [106]	2
Tabelle 2: Punktesystem der Euro Heart Survey [3]	3
Tabelle 3: Empfehlung der ESC für die invasive Evaluation und Revaskularisation beim Vorliegen eines NSTEMI-ACS [1].....	4
Tabelle 4: Kriterien für ein hohes Risiko mit Indikation zum invasiven Vorgehen bei NSTEMI- ACS [1].....	5
Tabelle 5: ESC Empfehlung zur medikamentösen Therapie in der Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankung [1].....	6
Tabelle 6: Anzahl und Quote der verwendeten Stents und Anteil der Drug-eluting Stents von 2000-2008 [102]	8
Tabelle 7: Stentdesign der drei Drug-eluting Stents Cypher Select™, Taxus Liberté™ und Endeavor™	10
Tabelle 8: Stenoseklassifikation nach der „American College of Cardiology“ (ACC) und der „American Heart Association“ (AHA) [15].....	17
Tabelle 9: Definition der TIMI-Klassifikation (thrombolysis in myocardial infarction) [15].....	17
Tabelle 10: Stentthrombose nach den „Academic Research Consortium“ Kriterien [5]	18
Tabelle 11: Durchschnittsalter, Altersbereich und Standardabweichung der Drug-eluting Stents bei Männern und Frauen	21
Tabelle 12: Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren und Ko-Morbiditäten	22
Tabelle 13: Interventionsindikation und Gefäßcharakteristika bei den Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- und Zotarolimus-eluting Stent	23
Tabelle 14: Grad der Gefäßerkrankung und Stenoseklassifikation	23
Tabelle 15: Durchmesser der verwendeten Drug-eluting Stents	26
Tabelle 16: Übersicht der verstorbenen Patienten	30

Tabelle 17: Revaskularisation am Zielgefäß (TVR) bei Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent, Paclitaxel-eluting Stent oder Zotarolimus-eluting Stent.....	33
Tabelle 18: Major Adverse Cardiac Events (MACE)	34
Tabelle 19: Stentthrombosen nach ARC Kriterien bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- und Zotarolimus-eluting Stent.....	36
Tabelle 20: Patientenkollektiv ausgewählter Studien im Vergleich.....	42
Tabelle 21: Übersicht der Interventionsindikationen in ausgesuchten Studien	44
Tabelle 22: Angiographische Daten in ausgesuchten Studien im Vergleich.....	45
Tabelle 23: Mindestdauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit einem Thienopyridin-Derivat und Acetylsalicylsäure in ausgesuchten Vergleichsstudien	46
Tabelle 24: MACE bei ausgesuchten Studien.....	55
Tabelle 25: Klinische Relevanz von Stentthrombosen in ausgesuchten Studien [87].....	58
Tabelle 26: Target Lesion Revaskularisation, Target Vessel Revaskularisation, Mortalität, MACE in ausgesuchten Studien bei Patienten mit einem Diabetes mellitus	63

Abkürzungsverzeichnis

a.	lat. Anno (Jahr)
A.	Arteria
ACC	American College of Cardiology
ACVB	Aortokoronare venöse Bypassoperation
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AP	lat. Angina Pectoris (Brustenge)
ARC	engl. Academic Research Consortium
atm	Atmosphäre [physikalische – Einheit des Druckes 1 atm = 101325 Pa]
BMI	Body Mass Index
BMS	Bare-Metal Stent
CABG	engl. coronary artery bypass graft
CK-MB	Kreatininkinase im Herzmuskel
CRP	C-reaktives Protein
CCS	Canadian Cardiovascular Society
DAPT	engl. dual antiplatelet therapy
DES	engl. Drug-eluting Stent = medikamentenfreisetzender Stent
dl	Deziliter
DLP	Dyslipoproteinämie
DM	Diabetes mellitus
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
Empf.	Empfehlung
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
h	engl. Hours = Stunden
HDL	engl. high density lipoproteins
HLP	Hyperlipoproteinämie
IAP	Instabile Angina pectoris

IDDM	engl. insulin dependend diabetes mellitus = insulipflichtiger Diabetes mellitus
implant.	implantiert
insb.	Insbesondere
ISR	In-Stent Restenose
k.A.	keine Angaben
kard.	kardial
KHK	koronare Herzerkrankung
Lp-PLA2	Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2
LDL	engl. low density lipoprotein
l	Liter
Lj.	Lebensjahr
ll.	lebenslang
LV	linksventrikulär
M	Monat
m.	männlich
MACE	engl. Major Adverse Cardiac Event
MACCE	engl. Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Event
mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
MLD	minimaler luminaler Durchmesser
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilber
mmol	Millimol
mTOR	engl. Mammalian Target of Rapamycin
n	Patientenanzahl
NIDDM	engl. non insulin dependent diabetes mellitus
NKF	National Kidney Foundation
NSTE-ACS	Non-ST Elevation – Acute Coronary Syndromes
NSTEMI	Non-ST Elevation Myocardial Infarction
n.s.	nicht signifikant
OAD	Orales Antidiabetikum
p	Signifikanzniveau
Pat.	Patient
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
PES	Paclitaxel-eluting Stent

p. P.	Pro Person
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
pys	engl. packyears
RCA	engl. right coronary artery
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SD	Standardabweichung
SES	Sirolimus-eluting Stent
SPSS	Tabellenkalkulationsprogramm
ST	Stentthrombosen
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction
TIMI	engl. thrombolysis in myocardial infarction
TLR	engl. target lesion revascularisation = Zielläsionsrevaskularisierung
TVR	engl. target vessel revascularisation = Zielgefäßrevaskularisierung
VLST	engl. Very late stentthrombosis
vs.	versus
w.	weiblich
WHO	World Health Organization
ZES	Zotarolimus-eluting Stent

1 Einleitung

1.1 Die Koronare Herzerkrankung (KHK)

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzarterien. Sie ist bedingt durch eine Störung der endothelialen Funktion und Lipideinlagerungen in die Gefäßwand, die im fortgeschrittenen Stadium zu einer flusslimitierenden Koronarstenose führt [106]. Es entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot für den Herzmuskel, eine Koronarinsuffizienz [7]. Mehrere Daten weisen darauf hin, dass atherogene Prozesse bereits in der Kindheit beginnen und sogar schon im Uterus nachgewiesen werden können. Der Prozess scheint dabei während des ganzen Lebens unaufhaltsam fortzuschreiten. Die koronare Herzerkrankung ist verantwortlich für ca. ein Drittel der Todesfälle bei Personen über 35 Jahre [110].

Klinisch präsentiert sich die koronare Herzerkrankung als stabile Angina pectoris (AP), akutes Koronarsyndrom (ACS), stumme Ischämie, ischämische Herzmuskelschädigung mit Linksherzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder als plötzlicher Herztod [7]. Insbesondere bei älteren Patienten, Frauen und bei Patienten mit Diabetes mellitus kann die myokardiale Ischämie asymptomatisch verlaufen [1,107]. Leitsymptome der stabilen Angina pectoris sind vor allem retrosternale Schmerzen, die durch körperliche oder psychische Belastung ausgelöst werden und nach Nitrogabe innerhalb von 1-2 Minuten abklingen. Die Schmerzen können in den Hals, den linken Arm, den Unterkiefer oder in den Oberbauch ausstrahlen. Die stabile Angina pectoris wird nach der Canadian Cardiovascular Society in die Stadien 0-IV eingeteilt (Tabelle 1) [106]. Per Definition ist jede Erstangina, jede Zunahme der Schwere (Akzeleration), der Dauer oder der Häufigkeit der pectanginösen Beschwerden (Crescendo-Angina), jede Ruhe-Angina oder jeder zunehmende Bedarf an antianginöser Medikation eine instabile Angina pectoris. Bestehen die Schmerzen länger als 20 Minuten und sind nitrorefraktär, liegt der dringende Verdacht auf einen Myokardinfarkt vor [1,2]. Das akute Koronarsyndrom weist dabei drei unmittelbar lebensbedrohliche Entitäten auf: Die "instabile Angina pectoris" (IAP), den "ST-Hebungsinfarkt" (STEMI) und den "Non-ST Hebungsinfarkt" (NSTEMI) [1]. Akute Myokardischämien sind in der Regel das Ergebnis einer plötzlichen Plaqueruptur bzw. Plaquerosion mit anschließender Bildung eines Thrombus [106].

Tabelle 1: Klassifikation der Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society [106]

Klasse	Klinik
0	Stumme Ischämie
1	Keine AP bei normaler körperlicher Arbeit, AP bei schwerer körperlicher Arbeit
2	Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
3	Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
4	AP bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen

1.2 Risikofaktoren und Risikostratifizierung der koronaren Herzkrankheit

Die Entstehung der koronaren Herzkrankheit (KHK) ist mit bestimmten Risikofaktoren assoziiert, die unterteilt werden können in beeinflussbare und nicht beeinflussbare Risikofaktoren. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren gehört der Diabetes mellitus, der arterielle Hypertonus, die Dyslipoproteinämie/ Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus und Adipositas. Nicht beeinflussbar sind Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht oder familiäre Prädisposition [14, 110]. Dabei steigt das kardiovaskuläre Risikoprofil beim Vorliegen mehrerer Risikofaktoren überproportional an [109]. In einigen Studien scheint das Vorliegen eines Diabetes mellitus aber auch die Adipositas (insbesondere das viscerale Fett) eine zunehmende Dominanz für die Entstehung der koronaren Herzerkrankung zu spielen [11]. Neue Faktoren, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Verbindung gebracht werden, sind z.B. CRP, Lp-PLA2 (Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2), Interleukin-6, Intima-Media Wanddicke der A. Carotis [110].

In mehreren Studien wurden bestimmte Algorithmen zur Risikostratifizierung erstellt, wie z.B. der PROCAM Score aus Münster oder in der Framingham-Studie [4]. In der PROCAM Studie wurde das Risiko einen Myokardinfarkt in den nächsten 10 Jahren zu erleiden berechnet und in drei Gruppen (hohes bis niedriges Risiko) unterteilt [10]. Eine weitere Möglichkeit der Risikostratifizierung stellt das Punktesystem der "Euro Heart Survey" dar, mit dem anhand klinischer Merkmale und Vorerkrankungen die Möglichkeit einen Myokardinfarkt oder den Tod im Verlauf des nächsten Jahres zu erleiden, berechnet werden kann (Abbildung 1, Tabelle 2) [3].

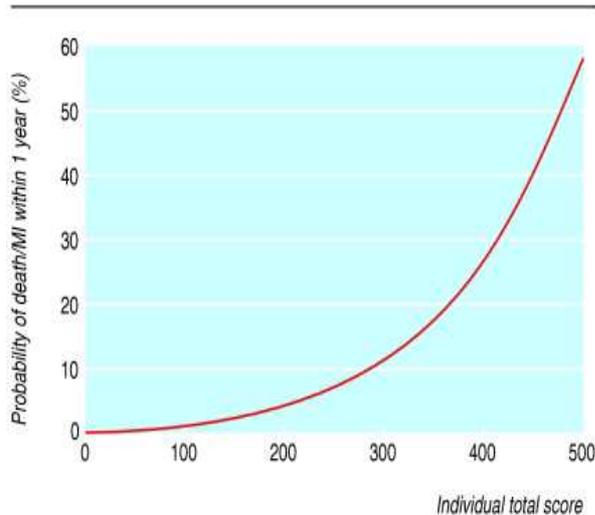


Abbildung 1: Risikostratifizierung nach dem Punkte-system der Euro Heart Survey zur Schätzung der Wahrscheinlichkeit von Tod oder nicht-tödlichem Myokardinfarkt in einem Jahr in Abhängigkeit von der Klinik und körperlichen Untersuchung bei Patienten mit einer stabil koronaren Herzerkrankung [3]

Tabelle 2: Punktesystem der Euro Heart Survey [3]

Risikostratifizierung nach dem Punktesystem des Euro Heart Survey	
Risikofaktoren	Punkte
Eine oder mehrere Komorbiditäten	86
Diabetes mellitus	57
Schweregrad der Angina pectoris	
CCS I	0
CCS II	54
CCS III	91
Symptome > 6 Monate CCS III	80
Beeinträchtigte linksventrikuläre Funktion	114
ST-Streckensenkung oder T-Negativierung im EKG	34

1.3 Therapie der koronaren Herzerkrankung

Die Therapie der koronaren Herzerkrankung umfasst die optimale medikamentöse Therapie, die nicht-medikamentösen Maßnahmen (Life-style) und die myokardiale Revaskularisation (perkutane Koronarintervention und operative Myokardrevaskularisation). Der folgende Abschnitt soll einen kurzen Überblick über die Therapie des akuten Koronarsyndroms und der chronischen koronaren Herzerkrankung geben.

1.3.1 Therapie des akuten Koronarsyndroms

Therapeutisch wird das akute Koronarsyndrom mit ST-Hebungen (STEMI) und ohne persistierende ST-Hebungen (NSTEMI-ACS) unterschieden. Während bei persistierenden ST-Streckenhebungen (oder neu aufgetretenem Linksschenkelblock) eine primäre PCI innerhalb von 90 min erfolgen sollte [2], sind die Indikation und der Zeitpunkt der Myokardrevaskularisation bei einem NSTEMI-ACS sowie die Auswahl des bevorzugten Verfahrens (PCI vs. ACB-Operation) von mehreren Faktoren abhängig, wie z.B. dem klinischen Zustand des Patienten, dem Vorliegen von Risikofaktoren, Ko-Morbiditäten und dem Ausmaß und Schweregrad koronarer Läsionen in der Koronarangiographie. Eine dringliche Koronarangiographie ist bei Patienten mit einem hohen ischämischen Risiko (refraktäre Angina, Herzinsuffizienz, lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien oder

hämodynamische Instabilität) empfohlen. Zur Orientierung wurden in den Guidelines der ESC von 2011 entsprechende Empfehlungen ausgegeben (Tabelle 3, Tabelle 4) [1]. Etabliert hat sich auch der GRACE Risk Score, der anhand von 9 unabhängigen Risikoparametern (Alter, Herzfrequenz, ST-Streckenveränderungen, früherer Myokardinfarkt, frühere PCI, Kreatininwert etc.) die Mortalität der Patienten mit einem NSTEMI über 6 Monate berechnet (siehe Anhang 1). Patienten mit einem GRACE Risk-Score über 140 scheinen von einer frühen Koronarintervention zu profitieren [1, 122].

Medikamentös sollte beim akuten Koronarsyndrom eine analgetische Therapie mit Morphin, eine antianginöse Therapie mit z.B. Nitraten, Betablockern oder Kalziumkanalblockern, eine antithrombotische Therapie mit Acetylsalicylsäure, P2Y12-Inhibitoren und ggf. Glykopeptid IIb/IIIa Inhibitoren sowie eine effektive Antikoagulation erfolgen.

Tabelle 3: Empfehlung der ESC für die invasive Evaluation und Revaskularisation beim Vorliegen eines NSTEMI [1]

Empfehlung zur Revaskularisation	Empf.grad	Evidenzgrad
Eine invasive Strategie (innerhalb 72 Stunden nach Klinikaufnahme) ist empfohlen bei Patienten mit zumindest einem Hochrisiko-Kriterium (Tabelle 4) oder wiederkehrenden Symptomen	I	A
Eine dringliche Koronarangiographie (< 2 Stunden) ist bei Patienten mit sehr hohem ischämischen Risiko (refraktäre Angina, Herzinsuffizienz, lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien oder hämodynamische Instabilität) empfohlen	I	C
Eine frühe invasive Strategie (< 24 Stunden) ist bei Patienten mit einem GRACE Risk Score > 140 oder mit zumindest einem primären Hochrisiko-Kriterium (Tabelle 4) empfohlen	I	A
Der nicht invasive Nachweis einer induzierbaren Ischämie ist für Patienten mit niedrigem Risiko empfohlen, bevor die Entscheidung über ein invasives Vorgehen getroffen wird	I	A

Tabelle 4: Kriterien für ein hohes Risiko mit Indikation zum invasiven Vorgehen bei NSTEMI-ACS [1]

Primär
Relevanter Anstieg oder Abfall des Troponins
Dynamische Veränderungen der ST-Strecke oder T-Welle (symptomatisch oder klinisch stumm)
Sekundär
Diabetes mellitus
Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/min/1,73m ²)
Eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (Ejektionsfraktion < 40%)
Frühe Postinfarktngina
Kurz zurückliegende PCI
Zurückliegende ACVB-Operation
Mittlerer bis hoher GRACE Risk Score

1.3.2 Therapie der chronischen koronaren Herzerkrankung

Die stabile Angina pectoris ist das Hauptsymptom der chronischen koronaren Herzerkrankung. In einer Studie von Gorenai et al. aus dem Jahr 2011 wurden die optimale medikamentöse Therapie und die perkutanen Koronarintervention zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie über den Zeitraum von 2004 bis 2010 miteinander verglichen. Das Ergebnis zeigte eine signifikante Reduktion der Angina pectoris Episoden nach perkutaner Koronarintervention im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie nach einem und nach drei Jahren. Allerdings war der Unterschied nach 5 Jahren nicht mehr signifikant. Insbesondere ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei den klinischen Endpunkten dieser Studie (Myokardinfarkt, Tod, kardiale Todesursache und Apoplex) [116]. Auch in der COURAGE Studie von 2007 konnte eine PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie die primären Endpunkte nicht signifikant senken (Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, MACE) [118]. In einer Subgruppenanalyse der COURAGE Studie zeigte sich jedoch, dass die größte ischämische Entlastung mit der niedrigsten Mortalitäts- und Myokardinfarkttrate assoziiert war [117]. Eine Studie von Farzaneh-Far et al. aus dem Jahr 2012 ergab, dass eine myokardiale Ischämie über 5% ein unabhängiger Prädiktor für die Ereignisse Myokardinfarkt und Mortalität war [120]. Nach den aktuellen Guidelines der ESC und EACTS besteht die Indikation zur Revaskularisation bei Patienten mit einer chronischen koronaren Herzerkrankung und verbleibender Angina pectoris oder Belastungsdyspnoe trotz optimaler medikamentöser Therapie, bei nachgewiesener Ischämie

von >10%, bei Hauptstamm- und proximale RIVA-Stenosen, Mehrgefäßerkrankung mit eingeschränkter LV-Funktion und Stenosen im letzten verbleibenden Gefäß [121].

Hinsichtlich der Langzeittherapie/ Sekundärprävention ist eine optimale medikamentösen Therapie von herausragender Bedeutung (Tabelle 5) und sollte unmittelbar nach einem akuten Ereignis begonnen werden [1]. Zur Optimierung des kardiovaskulären Risikoprofils sollte auch die Veränderung der Lebensgewohnheiten erwähnt werden (Ernährung, Sport, Stress-Bewältigung). Hier zeigte z.B. eine Studie von Panovský et al. von 2011, dass bei Patienten mit einer stabilen KHK, die regelmäßig im aeroben Bereich trainierten (3x/ Woche), nach 12 Monaten eine signifikant bessere linksventrikuläre Pumpfunktion gemessen werden konnte [119].

Tabelle 5: ESC Empfehlung zur medikamentösen Therapie in der Sekundärprävention bei koronarer Herzerkrankung [1]

Empf. zur medikamentösen Therapie in der Sekundärprävention	Empf.grad	Evidenzgrad
Betablocker sind bei allen Patienten mit eingeschränkter systolischer LV-Funktion indiziert (LV-EF ≤ 40%).	I	A
ACE-Hemmer mit Therapiebeginn innerhalb von 24 Stunden sind bei allen Patienten mit LV-EF ≤ 40% und Patienten mit Herzinsuffizienz, Diabetes, Hypertonie oder chronischer Niereninsuffizienz indiziert, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.	I	A
ACE-Hemmer sind bei allen anderen Patienten zur Vermeidung erneuter ischämischer Ereignisse indiziert, wobei Substanzen und Dosierungen mit nachgewiesener Effektivität bevorzugt werden sollten.	I	B
Angiotensin-Rezeptorblocker sind bei Patienten indiziert, die Nebenwirkungen durch ACE-Hemmer aufweisen, wobei Substanzen und Dosierungen mit nachgewiesener Effektivität bevorzugt werden sollten.	I	B
Eplerenon als Aldosteronantagonist ist bei Patienten nach Myokardinfarkt indiziert, die bereits mit ACE-Hemmern und Betablockern behandelt werden eine LV-EF ≤ 35% und entweder klinische Zeichen der Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus aufweisen, und keine Hyperkaliämie oder signifikante Niereninsuffizienz aufweisen (Kreatinin > 2,5 mg/dl für Männer und > 2,0 mg/dl bei Frauen).	I	A
Eine Statintherapie mit dem Ziel, LDL-Cholesterinwerte < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) zu erreichen, ist indiziert und sollte frühzeitig nach der Klinikaufnahme initiiert werden.	I	B

1.4 Geschichte der perkutanen Koronarintervention

1929 wurde erstmalig ein Herzkatheter durch den Arzt Werner Forßmann durchgeführt. Im Selbstversuch führte sich der Berliner Arzt einen Katheter durch die Armvene in den rechten Vorhof. Die Anerkennung erfolgte erst Jahre später, im Jahr 1956 erhielt Forßmann zusammen mit Cournand und Richards den Nobelpreis für Medizin für die Entwicklung des Herzkatheters [9]. Die mechanische Dilatation wurde erstmals 1964 von Charles Dotter und Melvin P. Judkins erfolgreich ausgeführt. Sie dilatierten Stenosen in peripheren Arterien

indem sie mehrere Katheter mit zunehmendem Durchmesser nacheinander einführten. Basierend auf der Arbeit von Dotter und Judkins führte Andreas Grüntzig 1977 in der Universitätsklinik Zürich erstmals eine perkutane Ballondilatation an einem wachen 38-jährigen Patienten mit einer proximalen RIVA Stenose durch [8]. Weitere wesentliche Fortschritte in der Entwicklung der Koronarangiographie waren der steuerbare Guidewire von Simpson, mit dem auch weit entfernte Stellen im Koronargefäß erreicht werden konnten und das von Bonzel eingeführte Verfahren zum Einführen und Auswechseln von Koronarkathetern. 1986 wurden von Jacques Puel in Toulouse und kurz danach von Sigwart in Lausanne die ersten Metallstents in menschliche Koronargefäße implantiert [8,9]. Doch kurz nach den ersten Ballondilatationen zeigten sich mit der Intervention einhergehende Komplikationen, wie die Restenose als überschießende Wundheilung. Auch die anfangs hohe Rate an akuten und subakuten Stentthrombosen nach Stentimplantation von ca. 25% ließ Zweifel am Nutzen der Stentimplantation zu, so dass sie damals nur bei Dissektionen mit drohendem Gefäßverschluss eingesetzt wurde. Die Rate an Stentthrombosen konnte erst durch die Einführung der dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure in Kombination mit einem Thienopyridinderivat (Ticlopidin, Clopidogrel) signifikant gesenkt werden [5]. Eine weitere Komplikation war die hohe Rate an Restenosen (15-25%) nach Implantation eines Bare-metal Stents (BMS), die lange als „Achillessehne“ der koronaren Intervention galt. Vielfältige Verfahren wie z.B. die Brachytherapie oder die Lasertherapie waren Maßnahmen die Restenoserate zu senken, konnten aber nicht den gewünschten Erfolg erbringen [5]. Dies gelang erst mit Einsatz der Drug-eluting Stents (DES) ab 2002, mit einer Reduktion der Restenose-Rate auf 5-9% [105]. Dabei war der erste kommerziell erhältliche Drug-eluting Stent ein Sirolimus-eluting Stent (Cypher™) von der Firma Cordis [108].

1.5 Drug-eluting Stents

Drug-eluting Stents (DES) sind aus einem Metallkörper aufgebaut und mit einem Polymer (Coating) beschichtet, aus dem über Diffusion ein Medikament freigesetzt wird. Dabei können Drug-eluting Stents in solche mit biostabilen und mit resorbierbarem Polymer unterschieden werden [108]. Die DES aus unserer Studie gehörten zur 1. Generation der Drug-eluting Stents und waren mit einem biostabilen Polymer ausgestattet.

Drug-eluting Stents werden häufig verwendet, im Jahr 2007 lag der Anteil der implantierten DES in der USA bereits bei 6 Millionen [105]. In einem Bericht der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland wurden im Jahr 2008 96402 Drug-eluting Stents implantiert, der Anteil von DES

an der Gesamtzahl der implantierten Stents lag bei 35,53% [102]. Die Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Verwendung der Drug-eluting Stents in Deutschland.

Tabelle 6: Anzahl und Quote der verwendeten Stents und Anteil der Drug-eluting Stents von 2000-2008 [102]

Jahr	Stent	DE-Stent	Quote (%) DE-Stents/Gesamtstents
2000	123.265	-	-
2001	148.157	-	-
2002	163.507	2888	1.77
2003	177.183	9156	5.17
2004	200.239	27.404	13.69
2005	231.590	64.619	27.90
2006	248.917	85.367	34.30
2007	261.835	82.068	31.34
2008	271.329	96.402	35.53

1.5.1 Sirolimus-eluting Stent (Cypher Select™)

Der Cypher Select™ Stent kam 2003 in Deutschland auf den Markt und ist die zweite Generation des Sirolimus-eluting Stent [16]. Er besteht aus Edelstahl und einer Polymerbeschichtung, aus der das Medikament Sirolimus an das umliegende Gewebe abgegeben wird (Tabelle 7). Sirolimus gehört zur Gruppe der Makrolidantibiotika, die eine entzündungshemmende, sowie antiproliferative Eigenschaft besitzen. Es wurde 1975 aus *Streptomyces hygroscopicus* von einer Bodenprobe der Osterinseln (Osterinsel = Rapa Nui) isoliert und erstmals in den 70er Jahren als antifungales Agens genutzt. Seit Anfang der 90er Jahre ist es ein wichtiger Bestandteil in der Immunsuppression bei Patienten nach Nierentransplantation [20]. Es inhibiert durch eine Komplexbildung eine multifunktionelle Serin/Threonin-Kinase mTOR (engl. Mammalian Target of Rapamycin), so dass die Aktivierung der S6-Kinase unterbunden wird. Dies führt über mehrere Schritte zu einem Arrest der glatten Muskelzellen in der G1-Phase, die Zellproliferation und Migration der glatten Muskelzellen wird unterbrochen [17,18]. Die Freisetzung erfolgt gestaffelt, ca. 50% der Substanz wird in 3 Tagen, 80% in 30 Tagen und 100% in 3 Monaten an das umgebende Gewebe abgesetzt. Der Cypher Stent™ wurde in etlichen Studien wie z.B. RAVEL oder SIRIUS [48,42] untersucht.

1.5.2 Paclitaxel-eluting Stent (Taxus Liberté™)

Der Taxus Liberté™ Stent ist ebenfalls die zweite Stentgeneration des Taxus™ Stents und seit Oktober 2005 verfügbar [16]. Der Stentkörper besteht aus Edelstahl und ist mit einem

Polymer beschichtet, aus dem das Medikament Paclitaxel freigesetzt wird (Tabelle 7). Paclitaxel gehört zur Gruppe der Zytostatika und wird vor allem in der Tumorthherapie z.B. bei Ovarial-Karzinomen oder bei metastasierenden Mammakarzinomen eingesetzt. Es kommt natürlich in der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus baccata*) vor. Paclitaxel führt zu einer ungewöhnlichen Stabilisierung der Mikrotubuli und verhindert somit, dass weitere dynamische Prozesse der Mikrotubuli ausgeführt werden können. Es wirkt somit wie ein Mitosegift. In den koronaren Gefäßen kommt es dadurch zu einer Inhibierung der Proliferation und Migration der glatten Muskelzellen [18]. Der Taxus Liberté™ gibt sein Pharmakon mit einem initialen Bolus über 48 Stunden und dann anschließend in einer definierten „slow release formulation“ ab. Etliche Studien wurden über den Taxus Stent™ veröffentlicht, u.a. TAXUS II, TAXUS III, TAXUS IV [35,65,36].

1.5.3 Zotarolimus-eluting Stent (Endeavor™)

Der Endeavor™ setzt den Wirkstoff Zotarolimus, ein Rapamycin-Analogon frei [23]. Zotarolimus funktioniert über einen ähnlichen Wirkstoffmechanismus wie Sirolimus und hemmt die Proliferation von glatten Muskelzellen, indem es die Funktion des Steuerproteins (mTOR) für den Zellzyklus blockiert. Der Wirkstoff wurde extra für die Verwendung in Drug-eluting Stents entwickelt. Der Stent ist mit einer kobalthaltigen Legierung beschichtet, das Polymer in dem das Medikament enthalten ist, besteht aus Phosphorylcholin (Tabelle 7). Die Phosphorylcholinschicht soll der Membran von Erythrozyten ähneln und so die Thrombogenität reduzieren. Die Wirkstofffreisetzung ist im Vergleich zu den beiden anderen Drug-eluting Stents am schnellsten, die Substanz am lipophilsten [23,30]. Innerhalb von 2 Wochen werden bereits 95% des Pharmakons an das umgebende Gewebe abgesetzt. Auch der Endeavorstent™ wurde in zahlreichen Studien untersucht, u.a. ENDEAVOR I, ENDEAVOR II, ENDEAVOR IV, E-Five Register [26,27,29,32].

Tabelle 7: Stentdesign der drei Drug-eluting Stents Cypher Select™, Taxus Liberté™ und Endeavor™

	Cypher Select Stent™	Taxus Liberté Stent™	Endeavor Stent™
Hersteller:	Johnson & Johnson Company	Boston Scientific	Medtronic
Wirkstoff:	Sirolimus	Paclitaxel	Zotarolimus
Wirkstoffkonzentration:	14µg/mm ² [22]	1µg/mm ² [30]	10µg/mm Stentlänge [30]
Freisetzung-Kinetik:	Gestaffelt: 50% in 3 Tagen, 80% in 30 Tagen, 100% in 3 Monaten [22]	Initialer Burst in 48 h, mit einer anhaltenden Dosis über 10 Tage; nur 10% der Substanz wird freigesetzt, 90% verbleibt im Polymer (slow-release formulation) [22]	80% in einer Woche, ca. 95% in 2 Wochen [30]
Stentdesign:	316L Edelstahl mit einer Polymerbeschichtung	316L Edelstahl mit einer Polymerbeschichtung	Edelstahl mit Kobald-Legierung und einem Phosphorylcholin - Polymer
	Strut thickness: 0,0055´	Strut thickness: 0,0038´	Strut thickness: 0,0036´
	"Closed-cell" Design	"Open-cell" Design	"Modular" Design

1.6 Restenose/ In-Stent Restenose

Die Restenose ist eine iatrogene Erkrankung der KoronargefäÙe nach Ballondilatation oder Stentimplantation. Hierbei kommt es nach der Intervention zu einem erneuten Verlust des initial erreichten Lumengewinnes von $\geq 50\%$ [104]. Jedoch bereitet nicht jede angiographisch ermittelte Restenose auch klinische Symptome. Die Entstehung der Restenose ist multifaktoriell und bis heute noch nicht endgültig geklärt [6]. In der Studie von Kibos et al. wurde die Entstehung der Restenose durch vier Pathomechanismen erklärt. Initial kommt es in den ersten 24 Stunden zu einer reaktiven Retraktion als Folge der Dilatation. Es bildet sich ein wandständiger Thrombus, der unter anderem die Thrombozytenaktivität und Thrombinsekretion beeinflusst und der sich im Verlauf organisiert. Bereits nach 48 Stunden beginnt eine neointimale Hyperplasie, mit einer Proliferation der glatten Muskelzellen und Bildung einer extrazellulären Matrix. Des Weiteren kommt es zu einem Remodeling der Gefäßwand [104]. Dabei wurde eine Vielzahl von prädisponierenden Faktoren mit einer Restenose assoziiert. Sie werden in Risikofaktoren unterteilt, die abhängig von der Art der Gefäßstenose (Stenosenlänge, die Gewundenheit, Kalzifikation, Grad der Verengung, Hauptstammstenose), von der Intervention (kleines Lumen post-interventionell, vom Anliegen der Stentstreben, unzureichende oder übermäßige Dilatation, Malapposition) oder

vom Patienten sind [103]. Besonders Patienten mit Diabetes mellitus neigen zu der Ausbildung einer Restenose [12, 104].

1.7 Stentthrombose

Neben der signifikanten Reduktion der Restenoserate durch die Drug-eluting Stents werden die Drug-eluting Stents der ersten Generation mit einem vermehrten Auftreten von späten und sehr späten Stentthrombosen im Vergleich zu den Bare-metal Stents assoziiert [85]. Bei der Stentthrombose kommt es zu einem akuten Verschluss des Stents durch eine Thrombose. In den ersten Serien der Bare-metal Stents war die Stentthrombose bereits eine gefährliche Komplikation, die erst durch den Einsatz einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit einem P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Clopidogrel, Ticlopidin) und Acetylsalicylsäure gesenkt werden konnte. Die meisten Stentthrombosen ereigneten sich bei den Bare-metal Stents innerhalb der ersten 14 Tage nach Stentimplantation, Stentthrombosen nach einem Monat waren extrem selten. Mehrere Faktoren scheinen an der Entstehung der Stentthrombose bei Patienten mit einem Drug-eluting Stent eine Rolle zu spielen. In einer Studie von Lüscher et al. aus dem Jahr 2007 wurden unter anderem Faktoren durch die Implantation (z.B. Malapposition), patientenabhängige Faktoren (z.B. Diabetes mellitus, ACS) und ein Unterbrechen der dualen Thrombozytenaggregationshemmung als Risikofaktoren für eine Stentthrombose beschrieben. Auch scheinen die Wirkstoffe Paclitaxel und Rapamycin (Sirolimus) eine thrombophile Wirkung zu haben [105].

2 Zielsetzung der Arbeit

Drug-eluting Stents sind ein stetiger Bestandteil der interventionellen Kardiologie und haben zu einer signifikanten Reduktion der Restenoserate nach PCI durch die Freisetzung einer antiproliferativen Substanz geführt. Folge ist jedoch eine verzögerte bis unzureichende Endothelisierung, die mit einer erhöhten Rate an späten und sehr späten Stentthrombosen assoziiert wird. Stentthrombosen sind gefährliche Ereignisse, die häufig tödlich enden. In unserer Arbeit möchten wir die Effektivität und Sicherheit des Sirolimus-eluting Stents (Cypher Select™), Paclitaxel-eluting Stent (Taxus Liberté™) und Zotarolimus-eluting Stent (Endeavor™) der ersten Generation nach 12 Monaten bewerten und miteinander vergleichen.

In zahlreichen Studien wurde der Einsatz von Drug-eluting Stents an einem selektierten Patientenkollektiv betrachtet. Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil, wie z. B. einer linksventrikulären Ejektionsfraktion <25%, einem kardiogenen Schock, einem akuten Myokardinfarkt, einer In-Stent Restenose sowie Stenosen am Hauptstamm oder an einem koronaren Bypassgefäß, wurden häufig ausgeschlossen. Diese Studie erfolgte unter "real world" Bedingungen an einem nicht-selektierten Patientenkollektiv. Zur Beurteilung der Sicherheit wurden die Mortalität, die Myokardinfarkte, die MACE (Major Adverse Cardiac Events) und die Stentthrombosen 12 Monate nach Stentimplantation bestimmt. Die Effizienz wurde anhand der erneuten Revaskularisation am Zielgefäß (TVR) ermittelt. Des Weiteren wurde die Vergleichbarkeit zu anderen Studien, insbesondere "real world" Studien, wie z.B. die dänischen Studien SORT OUT II und SORT OUT III, überprüft.

Patienten mit einem Diabetes mellitus haben häufig komplexe Gefäßläsionen und ein erhöhtes Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Folglich ist die Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus in Studien mit einem selektiven Patientenkollektiv häufig unterrepräsentiert. In dieser Studie wurde der Einsatz von Drug-eluting Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus betrachtet und hinsichtlich der Sicherheit, Effizienz und Vergleichbarkeit mit anderen Studien überprüft.

3 Patienten und Methoden

3.1 Prozedere

Vom 29.08.2005 bis zum 29.08.2006 wurde in der Abteilung Kardiologie der Universitätsklinik Rostock im Rahmen einer prospektiven Studie 346 Patienten ein Drug-eluting Stent vom Typ Paclitaxel-eluting Stent (Taxus Liberté™), Sirolimus-eluting Stent (Cypher Select™) oder Zotarolimus-eluting Stent (Endeavor™) implantiert. Die Patientengruppen wurden randomisiert, die Auswertung der Daten erfolgte retrospektiv. Die Patientengruppen bestanden aus 117 Patienten mit einem Paclitaxel-Eluting Stent (PES), 111 Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent (SES) und 118 Patienten mit einem Zotarolimus-eluting Stent (ZES).

Die Patienten wurden mit ihren anamnestischen und klinischen Daten in einer SPSS-Tabelle aufgenommen, die aus Arztbriefen und Anamnesebögen aus dem Archiv der Universitätsklinik Rostock hervorgingen. Die Angaben zur Stentimplantation entnahmen wir den Herzkatheterprotokollen. Das Follow-Up nach 12 Monaten erfolgte anhand eines standardisierten Formulars aus den Akten der Universitätsklinik Rostock sowie einer erneuten Kontaktaufnahme mit den Patienten. Dabei wurden folgende Daten erfasst:

- (1) Pektanginöse Beschwerden nach der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (siehe Einleitung)
- (2) Tod (Patient lebt, Todesursache kardial, nicht kardial, ungeklärt)
- (3) Myokardinfarkt, Re-Myokardinfarkt seit Stentimplantation
- (4) Erneuter Krankenhausaufenthalt und wenn ja, welche Ursache
- (5) Erneuter Herzkatheter, Re-PCI (wo und warum)
- (6) Einnahmezeitraum der dualen Thrombozytenaggregationshemmung
(Thienopyridinderivat + Acetylsalicylsäure)
- (7) Aktuelle Medikation

3.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Kontraindikation gegen die Implantation eines Drug-eluting Stents. Folgende Entitäten wurden in unserer Studie ausgeschlossen:

- Kontraindikation für eine duale Thrombozytenaggregationshemmung
- Geplanter operativer Eingriff in den nächsten 12 Monaten
- Fehlende Patientencompliance (insb. Medikamenteneinnahme)
- Nachgewiesene Allergie gegen Edelstahl, oder die Substanzen Paclitaxel, Sirolimus, Zotarolimus
- Krankheiten mit erhöhter Blutungsgefahr

3.3 Das Patientenkollektiv

Die Patienten wurden anhand ihres Alters, Geschlechts, kardiovaskulären Risikoprofils und Ko-Morbidität miteinander verglichen. Des Weiteren wurden die kardiale Vorgeschichte sowie die Interventionsindikation ausgewertet. Dabei wurden die im folgenden Abschnitt beschriebenen Parameter erfasst.

3.3.1 Kardiovaskuläres Risikoprofil/ Ko-Morbidität

3.3.1.1 Ernährungszustand

Der Ernährungszustand wurde nach dem Body Maß Index (Körpergewicht in Kilogramm/ Körpergröße in Metern²) beurteilt und in die Gruppen Übergewicht, Adipositas Typ 1, Adipositas Typ 2 und Adipositas Typ 3 wie folgt unterteilt:

BMI < 25	Normalgewicht
BMI >25 – 30	Übergewicht
BMI >30 – 35	Adipositas Typ 1
BMI >35 – 40	Adipositas Typ 2
BMI >40	Adipositas Typ 3

3.3.1.2 Hypercholesterinämie/ Dyslipoproteinämie

Eine Hypercholesterinämie/ Dyslipoproteinämie wurde bei Patienten mit einem Gesamtcholesterinwert >200 mg/dl (5,2 mmol/l) oder einer Dyslipoproteinämie mit einem LDL-Wert >150 mg/dl (3,9 mmol/l) oder einem HDL-Wert < 35 mg/dl (0,91 mmol/l) sowie bei Patienten mit einem pathologischen LDL-Cholesterin/ HDL-Cholesterin-Gesamtquotienten angenommen. Auch Patienten bei denen zum Zeitpunkt der Stentimplantation eine HLP/

DLP diagnostiziert war und/ oder eine entsprechende Behandlung erfolgte, wurden in die Wertung mit eingeschlossen.

3.3.1.3 Arterieller Hypertonus

Die Definition der arteriellen Hypertonie erfolgte nach den Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC). Dabei wurden alle systolischen Blutdruckwerte über 140 mmHg, diastolische Werte über 90 mmHg und Patienten mit einem vorbestehenden arteriellen Hypertonus eingeschlossen.

3.3.1.4 Diabetes mellitus

In die Gruppe der Patienten mit einem Diabetes mellitus wurden Patienten mit einem bereits bekannten Diabetes mellitus, Patienten mit einem erhöhten Nüchternblutzuckerwert (venös $>5,6$ mmol/l bzw. >100 mg/dl), einem pathologischen oralen Glukose-Toleranz Test oder mit eine HbA1c $>6,4\%$ eingeschlossen. Die Gruppe wurde weiter unterteilt in Patienten mit einem nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus (NIDDM) und in Patienten mit einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus (IDDM). Bei der Gruppe der Patienten mit einem nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus unterschieden wir Patienten mit einem diätisch behandelten Diabetes mellitus versus Patienten, die ein orales Antidiabetikum (OAD) erhielten.

3.3.1.5 Nikotinabusus

Der Nikotinabusus schloss folgende Patienten ein: Patienten mit einer täglichen Raucheranamnese oder einem Nikotinabusus von mehr als 10 „packyears“ (pys), der nicht länger als 10 Jahre zurück lag. Packyears bezeichnet den Zeitraum, in dem durchschnittlich eine Zigarettenschachtel pro Tag geraucht wurde.

3.3.1.6 Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz erfolgte an Hand der glomerulären Filtrationsrate und wurde nach der National Kidney Foundation (NKF) ab einer glomerulären Filtrationsrate ≤ 90 ml/ min/ $1,73$ m² gewertet. Weiter wurde die Gruppe unterteilt in Patienten mit einer kompensierten Niereninsuffizienz und Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz.

3.3.1.7 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Hier wurden alle Patienten mit eingeschlossen, bei denen zum Zeitpunkt der Stentimplantation bereits eine periphere arterielle Verschlusskrankheit diagnostiziert war.

3.3.2 Interventionsindikation

In dieser Studie wurden Patienten mit Notfallindikation im Rahmen eines akuten ST-Hebungsinfarktes, Non-ST Hebungsinfarktes oder Patienten mit einer instabiler Angina pectoris, aber auch Patienten mit elektiven Indikationen eingeschlossen. Insgesamt wurde die Indikation für die Koronarangiographie wie folgt unterteilt:

- ST-Hebungsinfarkt (STEMI)
- Non-ST Hebungsinfarkt (NSTEMI)
- Instabile Angina pectoris (IAP)
- Stabile Angina pectoris
- Stumme Ischämie
- Andere Indikationen

3.3.3 Kardiale Vorgeschichte

Bei der kardialen Vorgeschichte wurden folgende Entitäten betrachtet:

- Anamnestische Koronarintervention (frühere PCI)
- Anamnestische koronare Bypass-Operation
- Anamnestischer Myokardinfarkt

3.3.4 Koronarstatus

Die Charakterisierung der Koronargefäße erfolgte nach der Anzahl der betroffenen Koronargefäße mit einer mehr als 50%-igen Stenose und wurde in 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankungen (RIVA, RCA, RCX) sowie in Interventionen am Hauptstamm oder einem koronaren Bypassgefäß unterteilt. Die Beurteilung der Koronarstenose erfolgte nach der Stenoseklassifikation des „American College of Cardiology“ und der „American Heart Association“ (Tabelle 8) in die Kategorien A-C. Die Bewertung der Flussgeschwindigkeit im Bereich der Koronarstenose erfolgte mit der TIMI-Klassifikation (thrombolysis in myocardial infarction) in die Stufen 0-3 (Tabelle 9).

Tabelle 8: Stenoseklassifikation nach der „American College of Cardiology“ (ACC) und der „American Heart Association“ (AHA) [15]

Typ A Stenose	Umschrieben (>1 cm), konzentrisch, glatt konturiert, leicht erreichbar, wenig anguliert (<45°), kein oder wenig Kalk, entfernt vom Ostium, nicht am Abgang von Seitenästen, kein Thrombus
Typ B1 und B2 Stenose	Tubulär (1-2 cm), exzentrisch, irregulär, geschlängelt Gefäß, stark anguliert (>45°, < 90°), geringe bis ausgedehnte Verkalkung, Ostiumstenose, Bifurkationsstenose, sichtbarer Thrombus (B1 beim Vorliegen eines Kriteriums, B2 beim Vorliegen von mehr als einem Kriterium)
Typ C Stenose	Diffuse Stenosierung (1-2 cm), stark geschlängelt Gefäß, stark anguliert (>90°), Einbeziehung eines großen Seitenastes, degenerativ veränderter koronarer Bypass, Gefäßverschluss

Tabelle 9: Definition der TIMI-Klassifikation (thrombolysis in myocardial infarction) [15]

TIMI	Definition	Beschreibung
0	Keine Perfusion	Kein anterograde Fluss über die Verschlussstelle hinaus nachweisbar
1	Minimale Perfusion	Das Kontrastmittel passiert die Verschlussstelle nur schwach, ohne das gesamte Koronargefäß distal zu füllen
2	Partielle Perfusion	Das Kontrastmittel passiert die Verschlussstelle und füllt das distale Gefäß vollständig. Kontrastmittelfüllung oder -auswaschung ist verzögert gegenüber anderen Gefäßabschnitten
3	Vollständige Perfusion	Normale Kontrastmittelfüllung und -auswaschung

3.4 Definierte Endpunkte/ Auswertung

Die Auswertung nach 12 Monaten erfolgte anhand definierter Endpunkte, um die Sicherheit und die Effizienz der drei Drug-eluting Stents zu beurteilen. Als Parameter der Effizienz wurde die erneute Revaskularisation am Zielgefäß (TVR) ermittelt. Zur Beurteilung der Sicherheit wurden die Ereignisse Mortalität, Myokardinfarkt, Stentthrombose sowie die Major Adverse Cardiac Events (MACE) betrachtet. In den folgenden Abschnitten werden die Endpunkte definiert.

3.4.1 Target Vessel Revaskularisation

Die "Target Vessel Revaskularisation" (TVR) ist ein wichtiger klinischer Parameter und bezeichnet die klinisch indizierte Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation in Bezug auf das gesamte Koronargefäß, nicht nur auf die behandelte Stenose. Dabei werden erneuten Intervention (Re-PCI), erneute Ballondilatation oder eine koronare Bypass-Operationen mit eingeschlossen.

3.4.2 Major Adverse Cardiac Event (MACE)

Die "Major Adverse Cardiac Events" (MACE) sind eine Summe aus Ereignissen, die die Sicherheit und Effektivität der koronaren Intervention beurteilen sollen. Die MACE wurde in unserer Studie als Summe der folgenden Ereignisse definiert:

- Tod (kardial, ungeklärte Todesursache)
- Überlebte Myokardinfarkte
- Revaskularisation am Zielgefäß (TVR)

3.4.3 Stentthrombose

Die Beurteilung der Stentthrombose erfolgte nach den Kriterien des "Academic Research Consortium" (ARC) und wurde in die drei Entitäten definitive, wahrscheinliche und mögliche Stentthrombose unterteilt (Tabelle 10).

Tabelle 10: Stentthrombose nach den „Academic Research Consortium“ Kriterien [5]

Die definitive Stentthrombose
<ul style="list-style-type: none">• Angiografisch gesichert<ul style="list-style-type: none">- TIMI Fluss 0 im Stentbereich oder- TIMI 1-3 im Stentbereich, beginnend mit Anhalt für ein Thrombus und klinischen/ EKG/ enzymatischen Zeichen eines akuten Koronarsyndroms• Pathologisch gesicherter Thrombus
Die wahrscheinliche Stentthrombose
<ul style="list-style-type: none">• Jeglicher unerklärter Tod <30 Tage nach Stentimplantation• Herzinfarkt im Versorgungsbereich der gestenteten Koronararterie ohne andere erkennbare Ursachen
Die mögliche Stentthrombose
<ul style="list-style-type: none">• Unerklärter Tod ≥ 30 Tage nach Stentimplantation

Des Weiteren wurden die Stentthrombosen nach ihrem zeitlichen Verlauf in die „frühe Stentthrombose“ (0-30 Tage nach Implantation), die „späte Stentthrombose“ (30 Tage bis 1 Jahr) und die „sehr späte Stentthrombose“ (nach mehr als 1 Jahr) unterteilt. Bei der „frühen Stentthrombose“ wurde weiter die akute (0 bis 24 h nach Implantation) und die subakute (24h bis 30 Tage nach Implantation) Stentthrombose differenziert.

3.5 Medikation

Vor der Koronarangiographie wurden die Patienten mit Acetylsalicylsäure (500 mg) und Clopidogrel (300-600 mg) vorbereitet. Im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms erfolgte eine Therapie mit unfraktioniertem Heparin im therapeutischen Bereich sowie teilweise mit Glykoprotein IIb/ IIIa-Antagonisten. Nach der Stentimplantation erfolgte eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit 100 mg Acetylsalicylsäure und 75 mg Clopidogrel (Ticlopidin) nach der damalig gültigen Empfehlung der Fachgesellschaften für mindestens 6 bis 9 Monate. Abhängig von dem kardialen Risikoprofil, dem individuellen Verlauf und dem Ermessen der Klinik bzw. des behandelnden Kardiologen wurde der Einnahmezeitraum der dualen Thrombozytenaggregationshemmung verlängert.

3.6 Statistische Berechnungen

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Programm SPSS Version 15.0. Für den Langzeitverlauf wurden die Werte mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson und bei Häufigkeiten kleiner als 5 in einer Vier-Feldertafel mit dem Test nach Fisher Yates auf Signifikanz untersucht. Das Signifikanzniveau wurde dabei mit 0,05 festgelegt. Sämtliche Daten wurden in Form einer Tabelle aufgeführt und die Häufigkeiten, Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen berechnet. Die metrischen Daten wie Länge, Durchmesser der Stents, Implantationsdruck und Alter der Patienten wurden mit dem Konglorov-Smirnoff Index auf Normalverteilung geprüft. Da in allen Fällen keine Normalverteilung vorlag, wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test auf Signifikanz getestet. Die Überlebenskurven wurden nach Kaplan-Meier ausgewertet und dargestellt. Die Diagramme wurden mit Excel oder SPSS erstellt. Auf eine multiple Regressionsanalyse wurde bei nur schwacher Korrelation und geringer Signifikanz verzichtet.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten Follow-Up

Im Rahmen der Studie erfolgte nach 6 Monaten eine elektive Re-Koronarangiographie, an der durchschnittlich 89,3% der Gesamtpatienten teilnahmen (91,1% SES; 90,6% PES; 85,6% ZES). Die durchschnittliche Zeit bis zur Koronarangiographie erfolgte nach 189,3 Tagen. Es erfolgte eine erneute Kontaktaufnahme mit den Patienten nach 12 Monaten. Insgesamt konnte der Verlauf für 99,1% der Patienten mit einem SES, 100% der Patienten mit einem PES und 99,2% der Patienten mit einem ZES nach 12 Monaten ermittelt werden.

4.2 Patientendaten

4.2.1 Geschlecht

Die 346 Patienten teilten sich auf in 80 (23,1%) Frauen und 266 (76,9%) Männer. Dabei waren die prozentualen Aufteilungen in den Gruppen wie folgt: 75,4% der Patienten mit einem Zotarolimus-eluting Stent waren Männer und 24,6% Frauen, bei den Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent waren 80,3% Männer und 19,7% Frauen und bei den Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent 74,8% Männer und 25,3% Frauen (Abbildung 2). Die Unterschiede in den drei Patientengruppen waren nicht signifikant.

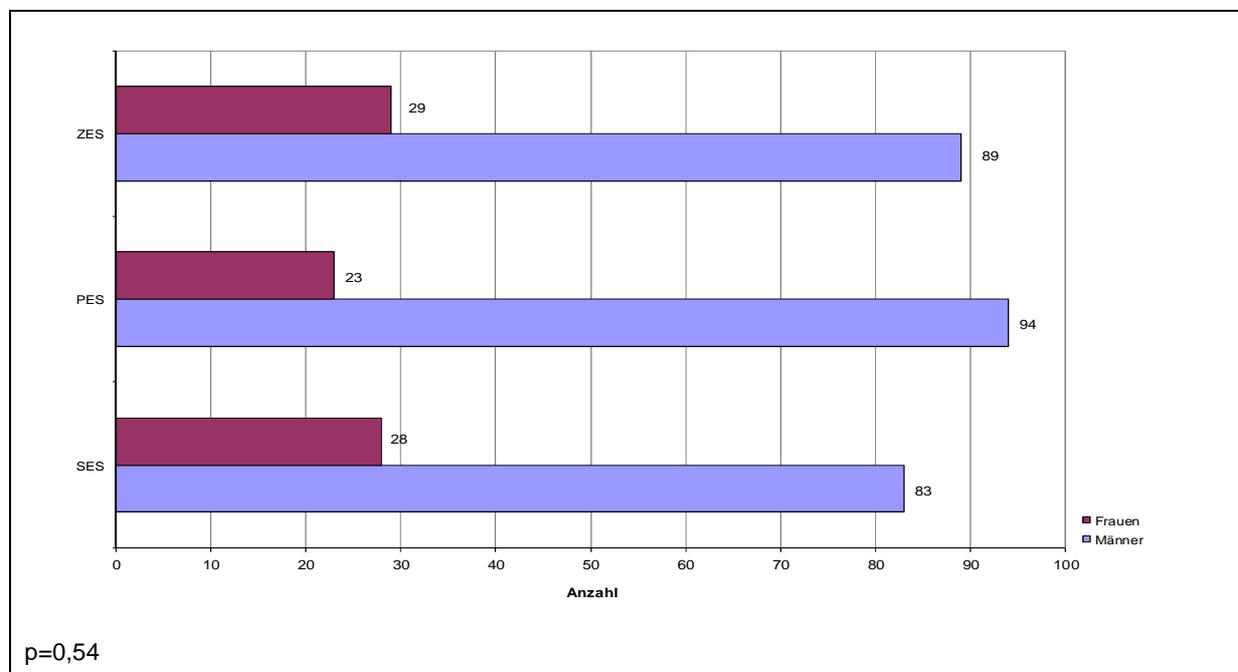


Abbildung 2: Anzahl der Frauen und Männer bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent

4.2.2 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug $63,8 \pm 10,8$ Jahre (SES 63,8; PES 63,5; ZES 64,2). Der jüngste Patient in der Studie war zur Zeit der Stentimplantation 29 Jahre alt, der älteste Patient 86. Die Frauen waren durchschnittlich älter als die Männer (Tabelle 11). Hinsichtlich der Altersverteilung lagen keine signifikanten Unterschiede vor (Abbildung 3).

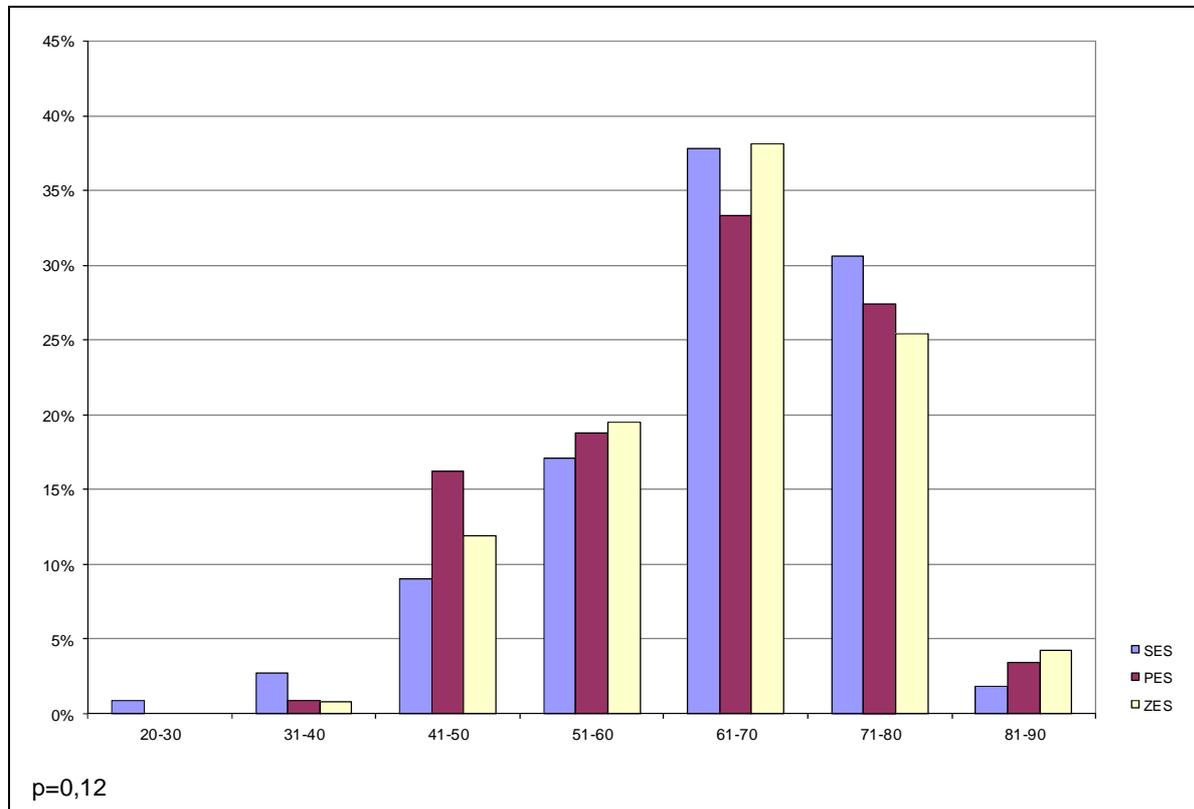


Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent

Tabelle 11: Durchschnittsalter, Altersbereich und Standardabweichung der Drug-eluting Stents bei Männern und Frauen

	SES	PES	ZES
Durchschnittsalter der Männer	63,2	63,5	63,2
Jüngster, Ältester	29 und 85	43 und 86	36 und 84
Standardabweichung	11,6	10,9	10,6
Durchschnittsalter der Frauen	65,5	63,7	64,5
Jüngste, Älteste	42 und 79	34 und 79	43 und 81
Standardabweichung	8,6	12,8	8,3

4.2.3 Kardiovaskuläres Risikoprofil/ Ko-Morbidität

Die drei Patientengruppen waren hinsichtlich ihres kardiovaskulären Risikoprofils, ihrer Ko-Morbidität und ihrer kardialen Vorgeschichte gut miteinander vergleichbar. Signifikante Unterschiede ergaben sich nur bei der Hyperlipoproteinämie/ Dyslipoproteinämie. Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent hatten signifikant seltener eine Hyperlipoproteinämie (73,9%) im Gegensatz zu Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent (85,3%) oder Patienten mit einem Zotarolimus-eluting Stent (88,1%), ($p=0,01$; SES vs. PES: $p=0,03$; SES vs. ZES: $p=0,05$). Bei den anderen Risikofaktoren und Ko-Morbiditäten bestanden keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 12).

Die Anzahl der Risikofaktoren pro Person lag bei durchschnittlich 3,5 Risikofaktoren bei den Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent. Bei den Patienten mit einem Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent waren es durchschnittlich 3,4 Risikofaktoren pro Person.

Tabelle 12: Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren und Ko-Morbiditäten

Patienten/Risikofaktoren	SES		PES		ZES		p
	n	Pat. in %	n	Pat. in %	n	Pat. in %	
Normalgewicht	16	14,4	22	19,1	27	23,1	
Präadipositas	59	53,2	61	53	59	50,4	
Adipositas (gesamt)	36	32,4	32	27,9	31	26,5	0,8
Adipositas I°	27	24,3	27	23,5	23	19,7	
Adipositas II°	6	5,4	4	3,5	6	5,1	
Adipositas III°	3	2,7	1	0,9	2	1,7	
DLP/HLP	82	73,9	99	85,3	104	88,1	0,011
Hypertonus	90	81,1	95	81,9	101	85,6	0,62
Diabetes mellitus (gesamt)	44	39,6	36	31	39	33,1	0,41
- Nicht insulinpflichtig	30	27	23	19,8	21	17,8	
- Insulinpflichtig	14	12,6	13	11,2	18	15,3	0,65
Nikotinabusus	34	30,6	32	27,6	32	27,1	0,82
Niereninsuffizienz (gesamt)	18	16,2	21	18,1	21	17,8	0,91
- Stadium der kompensierten Retention	16	14,4	19	16,4	19	16,1	
- Dialysepflichtig	2	1,8	2	1,7	2	1,7	0,99
pAVK	10	9	14	12,1	10	8,5	0,61
RF pro Patient	3,5		3,4		3,4		
Kard. Vorerkrankung							
Anamnestischer Infarkt	23	20,7	34	29,3	33	28	0,29
Anamnestische PCI	40	36	32	27,6	40	33,9	0,37
Anamnestischer CABG	12	10,8	9	7,8	11	9,3	0,73

RF = Risikofaktor; PCI = Perkutane Koronarintervention; DLP = Dyslipoproteinämie; HLP = Hyperlipoproteinämie; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, CABG = coronary artery Bypassgraft

4.2.4 Interventionsindikation und Gefäßcharakteristika

Einen Überblick über die Interventionsindikation sowie die Gefäßcharakteristika zeigt die Tabelle 13. Dabei bestanden keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Interventionsindikation oder dem Grad der Gefäßerkrankung. Die Einteilung des Stenostypes erfolgte nach der Klassifikation der ACC/ AHA. Hier waren die Typ-A Stenosen bei Patienten mit einem PES mit 8,1% signifikant häufiger als bei Patienten mit einem SES ($p=0,05$) oder ZES ($p=0,006$). Die Typ-B2 Stenose war mit 27,0% bei Patienten mit einem ZES signifikant häufiger als bei Patienten mit einem PES ($p=0,012$), siehe Tabelle 14.

Tabelle 13: Interventionsindikation und Gefäßcharakteristika bei den Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- und Zotarolimus-eluting Stent

Interventionsindikation:	SES		PES		ZES		p
	n	Pat. in %	n	Pat. in %	n	Pat. in %	
Akutes Koronarsyndrom	47	42,3	54	46,2	41	34,7	0,20
STEMI	19	17,1	28	23,9	20	16,9	0,31
NSTEMI	16	14,4	18	15,4	14	11,9	0,72
Instabile Angina pectoris	12	10,8	8	6,8	7	5,9	0,35
Elektiv	64	57,7	63	53,8	77	65,3	0,25
Stabile Angina pectoris	55	49,1	51	43,6	65	55,1	0,12
Stumme Ischämie	8	7,2	4	3,4	6	5,1	0,44
Keine Beschwerden	1	0,9	8	6,8	5	5,1	0,08

STEMI = ST-Hebungsinfarkt, NSTEMI = Non ST-Hebungsinfarkt

Tabelle 14: Grad der Gefäßerkrankung und Stenoseklassifikation

Grad der Gefäßerkrankung	SES		PES		ZES		p
	n	Pat. in %	n	Pat. in %	n	Pat. in %	
1-Gefäß-Erkrankung	30	27	45	38,5	40	33,9	0,31
2-Gefäß-Erkrankung	44	39,6	44	37,6	49	41,5	
3-Gefäß-Erkrankung	37	33,3	28	23,9	29	24,6	
Stenostyp							
A	3	2,3	11	8,1	1	0,8	0,005
B 1	51	38,9	38	27,9	35	28,7	0,10
B 2	25	19,1	19	14	33	27	0,03
C	52	39,7	68	50	53	43,4	0,23

Zielgefäß der Intervention war bei durchschnittlich 5,3% der Gesamtpatienten ein koronarer Bypass, bei 8,3% eine In-Stent-Restenose, bei 15,9% eine Bifurkationsläsion und bei 7,6% eine Hauptstammstenose. Die Unterschiede waren nicht signifikant (Abbildung 4).

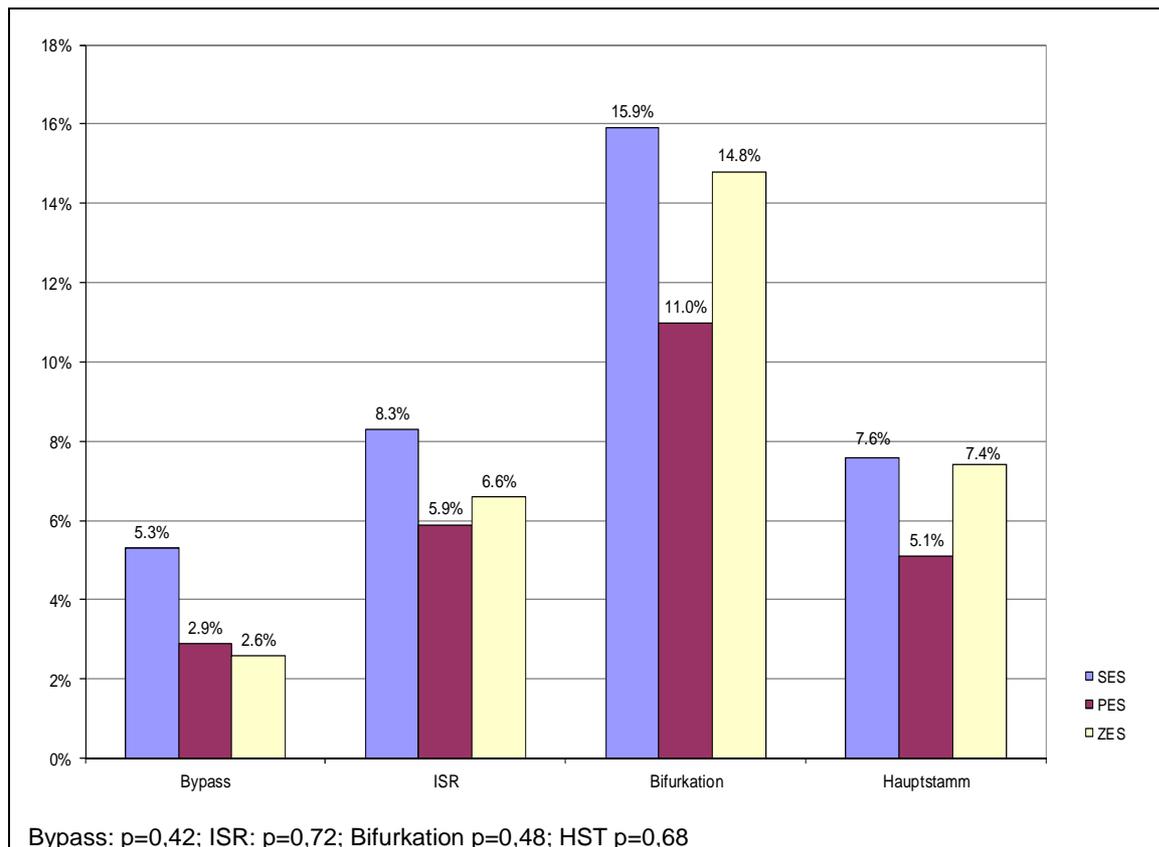


Abbildung 4: Interventionen an Bypass, ISR, Bifurkationsläsionen, Hauptstammstenosen

ISR = In-Stent Restenose; HST = Hauptstammstenose

4.3 Implantationsdaten

4.3.1 Implantationsdruck

Der Implantationsdruck betrug durchschnittlich 17,5 atm bei den Patienten mit einem ZES, 18,2 atm bei den Patienten mit einem PES und 18,7 atm bei den Patienten mit einem SES (Abbildung 5). Der maximale Implantationsdruck lag bei 30 atm (Patient mit einem PES), der niedrigste bei 6 atm (Patient mit einem ZES). Die Daten wurden mit dem Konglorov-Smirnov Index auf Normalverteilung überprüft, demnach lag keine Normalverteilung vor. Die Signifikanzüberprüfung erfolgte mit dem Kruskal-Wallis Test, dabei ergab sich ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,019.

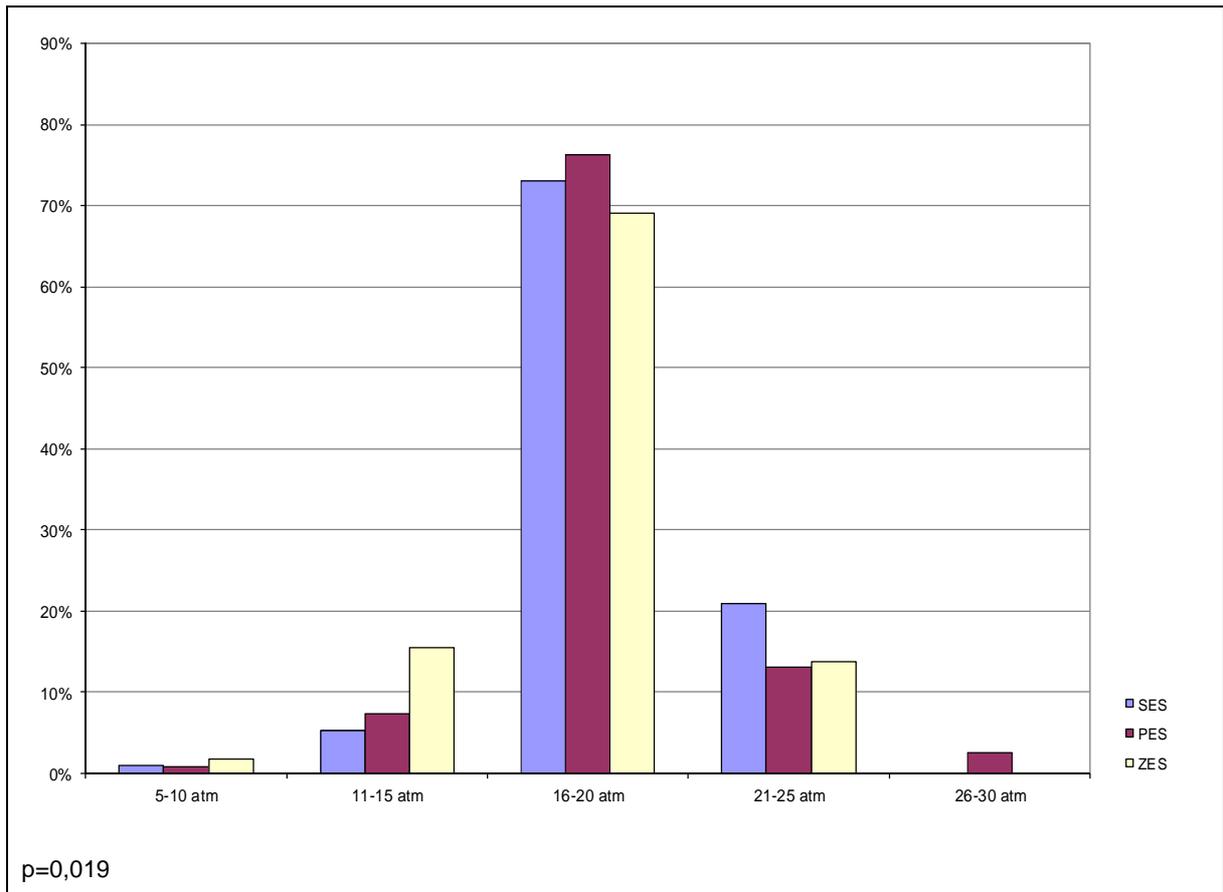


Abbildung 5: Vergleich des Implantationsdrucks bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent

4.3.2 Stentlänge

Die durchschnittliche Stentlänge betrug bei Patienten mit einem SES 25,8 mm (Median 23, SD 11,9), bei Patienten mit einem PES 30,0 mm (Median 24, SD 20,1) und bei Patienten mit einem ZES 26,2 mm (Median 24, SD 13,9). Dabei lag die verwendete Stentlänge zwischen 8 und 122 mm (Abbildung 6). Die Überprüfung mit den Konglorov-Smirnov Index ergab, dass die Daten nicht normalverteilt waren, nach dem Kruskal-Wallis Test lagen keine signifikanten Unterschiede vor (p=0,12).

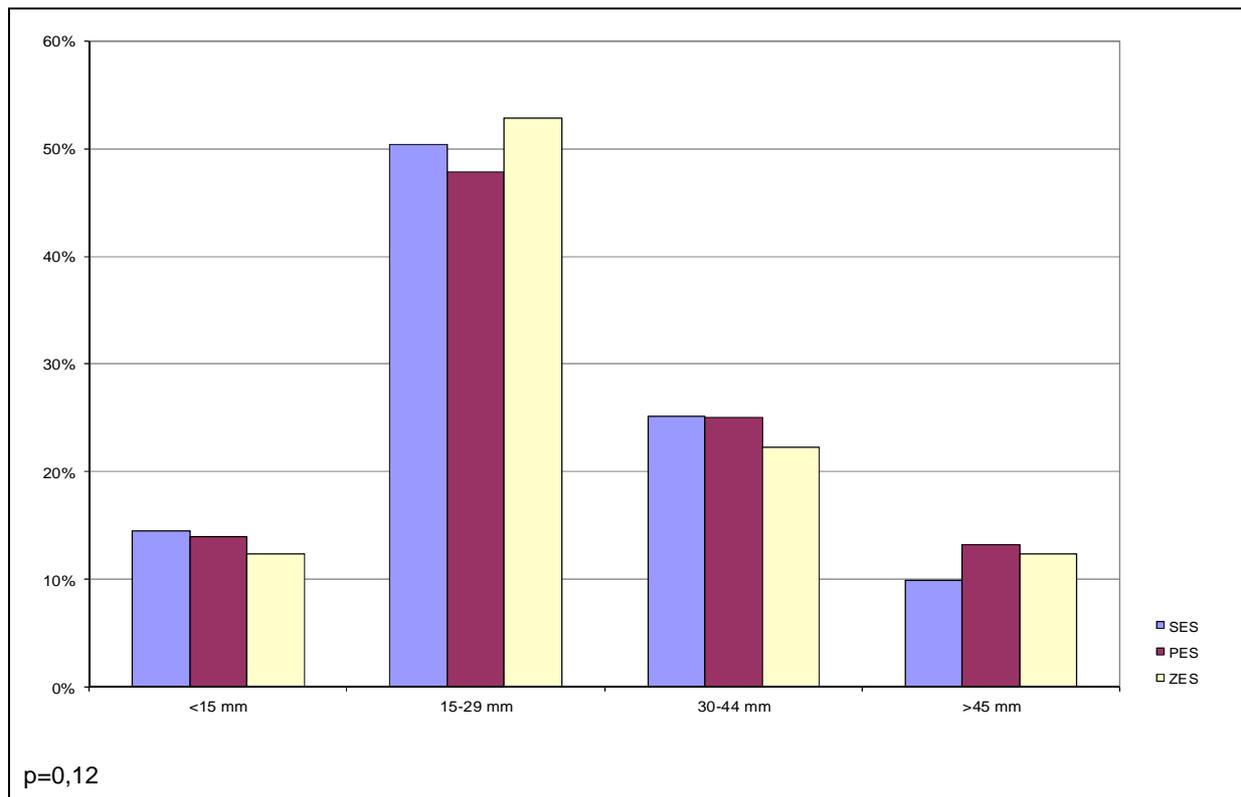


Abbildung 6: Vergleich der Stentlänge bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent

4.3.3 Durchmesser der Stents

Die Durchmesser der Stents variierten in den Gruppen zwischen 2,0 und 4,0 mm. Der durchschnittliche Durchmesser betrug bei den Patienten mit einem SES 2,81 mm, bei den Patienten mit einem PES 2,92 mm und bei den Patienten mit einem ZES ebenfalls 2,92 mm (Tabelle 15). Dabei ergab der Konglorov-Smirnov Index, dass keine Normalverteilung vorlag, die Unterschiede waren zudem nicht signifikant (p=0,44).

Tabelle 15: Durchmesser der verwendeten Drug-eluting Stents

Patienteneinheit	≤ 2,5 mm		2,75 mm		3,0 mm		> 3,0 mm	
	n	%	n	%	n	%	n	%
SES	47	35,6	24	18,2	41	31,1	20	15,2
PES	28	20,6	36	26,5	48	35,3	24	17,6
ZES	35	28,9	25	20,7	34	28,1	27	22,3

4.4 Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung

Die Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure nach der Stentimplantation betrug durchschnittlich 8,3 Monate bei Patienten mit einem SES und 8,2 Monate bei Patienten mit einem PES oder ZES (Abbildung 7). Dabei wurde bei den Patienten mit einem SES signifikant länger eine duale Thrombozytenaggregationshemmung verordnet als bei den Patienten mit einem PES ($p=0,03$). Im Vergleich zwischen den Patienten mit einem SES oder ZES ($p=0,13$), bzw. ZES oder PES ($p=0,78$) waren die Unterschiede nicht signifikant.

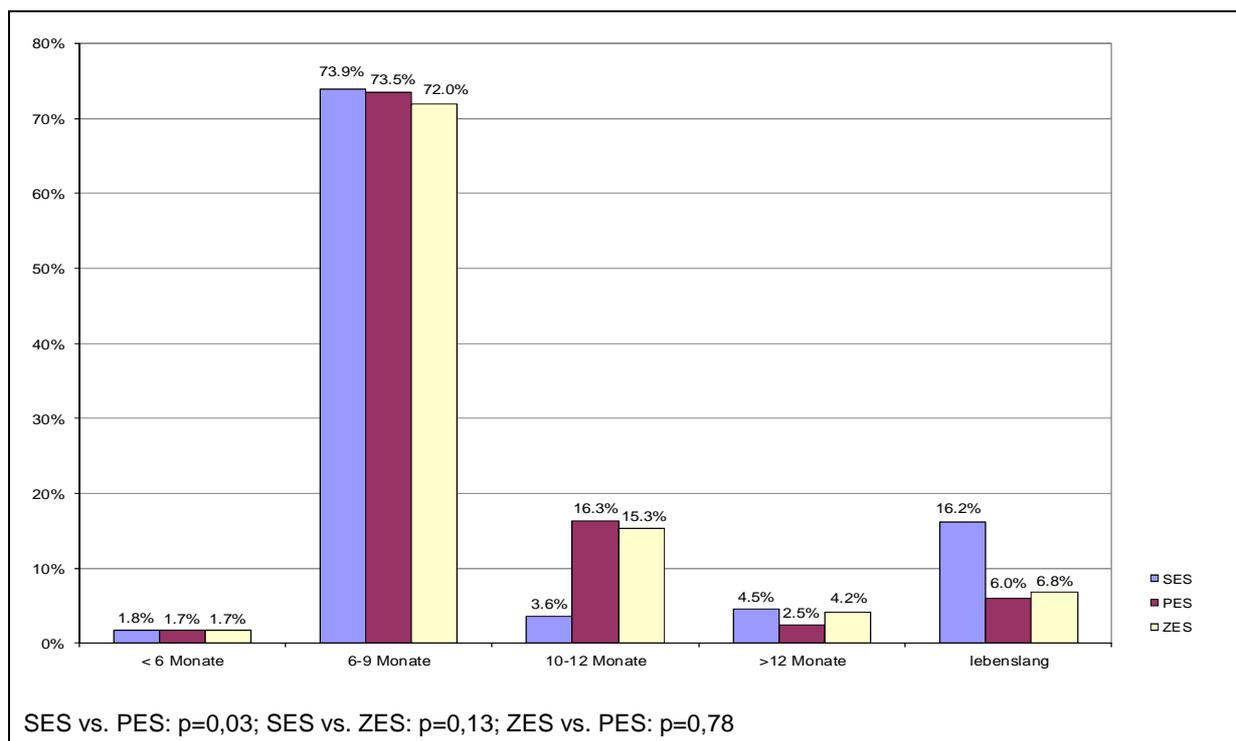


Abbildung 7: Einnahmezeitraum der dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent

4.5 Mortalität

Bei den Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent verstarben 3,6% (4 von 111), bei den Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent war es 2,6% (3 von 117) und bei den Patienten mit einem Zotarolimus-eluting Stents 2,5% (3 von 118), siehe Abbildung 8. Durchschnittlich lag die Gesamtmortalität der Patienten mit einem Drug-eluting Stent bei 2,9 % (10 von 346). Die kardiale Mortalität war mit 2,7% (3 von 111) bei den Patienten mit einem SES am höchsten. Von den Patienten mit einem PES verstarben 1,7% (2 von 117) und bei den Patienten mit einem ZES nur 0,9% (1 von 118) an einer kardialen Todesursache (Abbildung 8).

9). Die Unterschiede waren weder beim Vergleich der Gesamtmortalität ($p=0,87$) noch bei den kardialen Todesfällen ($p=0,57$) signifikant.

Der durchschnittliche Todeszeitpunkt nach Implantation eines Drug-eluting Stents betrug bei Patienten mit einem SES 189,3 Tage (Median: 181,5 Tage; Standardabweichung 33,5 Tage; Minimum: 158 Tage, Maximum: 236 Tage), Patienten mit einem PES verstarben nach durchschnittlich 171 Tagen (Median 220 Tage; Standardabweichung 150,6 Tage; Minimum 2 Tage; Maximum 291 Tage) und Patienten mit einem ZES nach durchschnittlich 132,7 Tagen (Median 144 Tage; Standardabweichung 98,5 Tage, Minimum 29 Tage; Maximum 225 Tage). Eine detaillierte Übersicht der verstorbenen Patienten, die Risikofaktoren, Gefäßcharakteristika, die Indikation für die Stentimplantation und die Todesursachen zeigt die Tabelle 16.

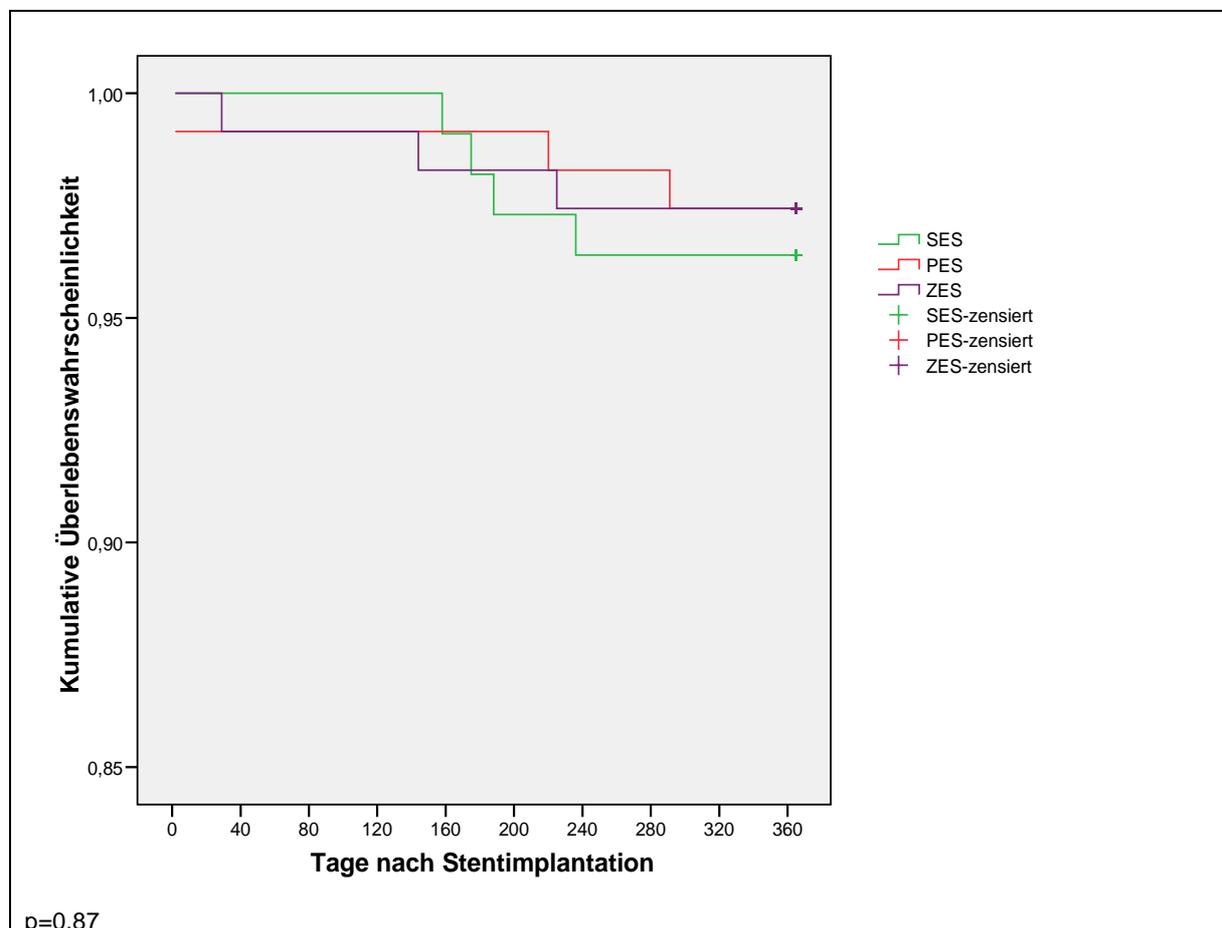


Abbildung 8: Gesamtmortalität nach Kaplan-Meier ein Jahr nach Stentimplantation bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent

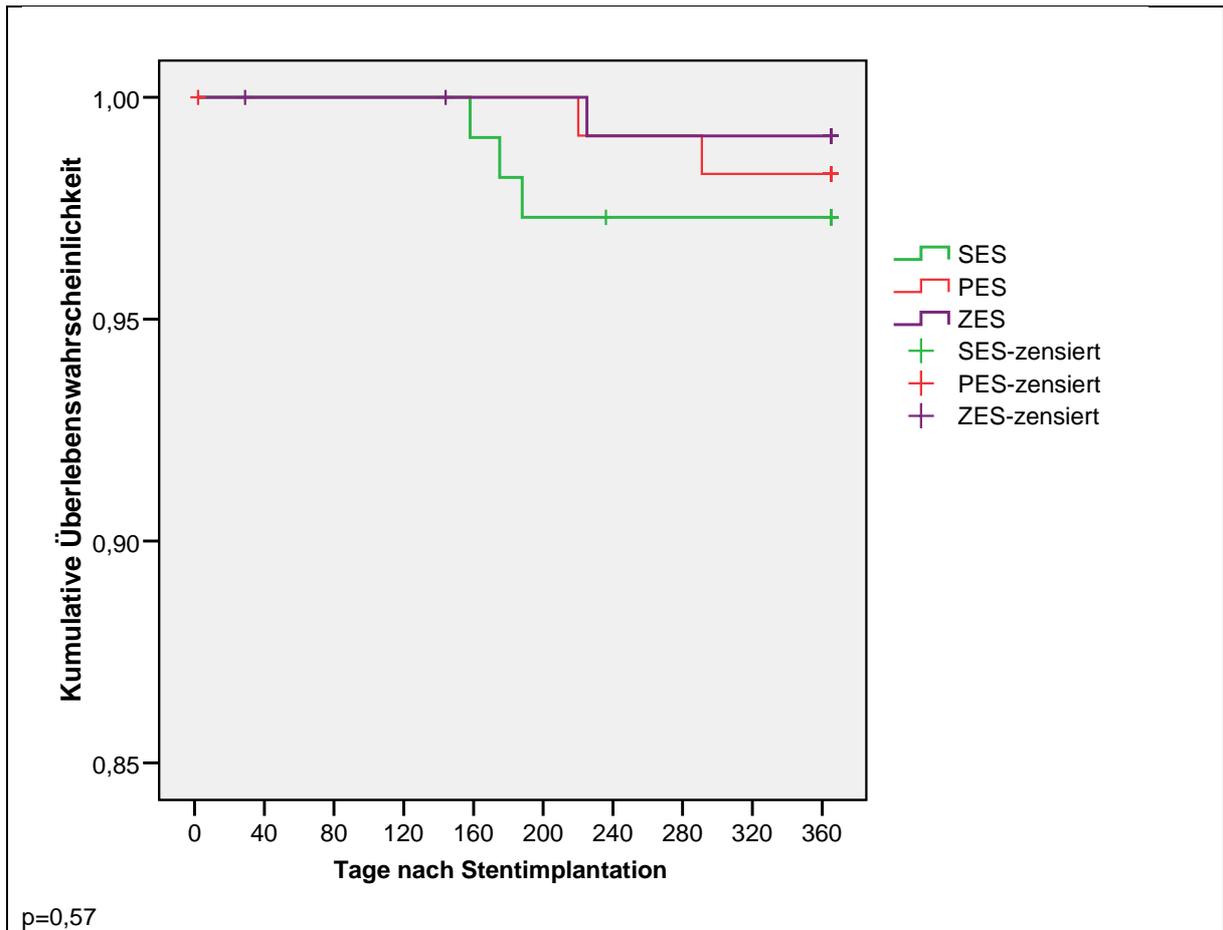


Abbildung 9: Kardiale Mortalität nach Kaplan-Meier ein Jahr nach Stentimplantation bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent

Tabelle 16: Übersicht der verstorbenen Patienten

Stentgruppe	Patienten mit einem SES				Patienten mit einem PES			Patienten mit einem ZES		
Patient	87	28	76	39	121	26	84	69	42	54
Geschlecht	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
Vorerkrankung										
Adipositas	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+
Arterieller HT	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HLP	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Diabetes mellitus	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+
PAVK	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+
Niereninsuffizienz	+	-	+	+	-	-	-	+	-	+
Nikotinabusus	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-
Anamnesticke AMI, Bypass, PCI	PCI	Bypass	-	-	-	-	-	AMI, PCI	-	AMI, PCI
Interventionsindikation										
Akutes Koronarsyndrom	-	+	-	+	-	-	+	-	+	+
ISR/Bypass	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Gefäßkrankung	3	3	2	2	1	3	2	3	2	2
Anzahl implant. Stents	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1
Stenose typ	B1	B1	B2	C	C	C	B1	C	C	B1
Gefäß	RCA	RIM-Bypass	RCA	RIVA	RIVA	RCA	RIVA, RMO	RIVA	RIVA	RIM
Angaben zum Tod										
Alter	77	46	70	76	59	71	49	71	72	72
Tage n. Stentimplantation	158	175	188	236	2	220	291	29	144	225
Kardialer Tod	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+
Nicht kardialer Tod	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-
Ungeklärte Todesursache	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-

4.6 Akutes Koronarsyndrom und Myokardinfarkt

4.6.1 Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent (Cypher Select™)

Innerhalb des Untersuchungszeitraums erlitten vier Patienten (3,6%) mit einem Sirolimus-eluting Stent ein akutes Koronarsyndrom. Dieses teilte sich auf in eine (0,9%) instabile Angina Pectoris (nach 107 Tagen), einen (0,9%) ST- Hebungsinfarkt (nach 273 Tagen) und zwei (1,8%) Non-ST Hebungsinfarkt (nach 158 und 184 Tagen). Durchschnittlich trat das akute Koronarsyndrom nach 180,5 Tagen mit einem Median von 171 Tagen auf. Die Standardabweichung betrug 69,5 Tage.

4.6.2 Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent (Taxus Liberté™)

Von den Patienten mit einem PES erlitten vier Patienten (3,4%) ein akutes Koronarsyndrom. Diese teilten sich auf in zwei Patienten mit einer (1,8%) instabile Angina pectoris (nach 312 und 332 Tagen), einen (0,9%) ST- Hebungsinfarkt nach zwei Tagen und einen (0,9%) Non-ST Hebungsinfarkt (nach 111 Tagen). Durchschnittlich kam es nach 189,3 Tagen zum akuten Koronarsyndrom, wobei die Werte mit einem Median von 211,5 und einer Standardabweichung von 159,8 Tage stark um den Mittelwert streuten.

4.6.3 Patienten mit einem Zotarolimus-eluting Stent (Endeavor™)

Bei den Patienten mit einem ZES erlitten sieben Patienten (6,0%) ein akutes Koronarsyndrom. Diese teilten sich auf in fünf Patienten (4,3%) mit einer instabilen Angina Pectoris (nach 96, 122, 133, 144, 181 Tagen) und zwei Patienten (1,7%) mit einem Non-ST Hebungsinfarkte (nach 59 und 277 Tagen). Durchschnittlich betrug die Zeit bis zum Ereignis 144,6 Tage, der Median betrug 133 Tage und die Standardabweichung 69,7 Tage.

4.6.4 ACS und Myokardinfarkt im Vergleich

Insgesamt erlitten Patienten mit einem ZES häufiger ein akutes Koronarsyndrom (6,0%) als Patienten mit einem SES (3,6%) oder Patienten mit einem PES (3,4%). Die Unterschiede in den drei Gruppen waren nicht signifikant ($p=0,74$). Durchschnittlich erlitten 4,3% (15 von 346 Patienten) der Gesamtpatienten mit einem Drug-eluting Stent ein akutes Koronarsyndrom. Eine Übersicht über den zeitlichen Verlauf gibt die Abbildung 10.

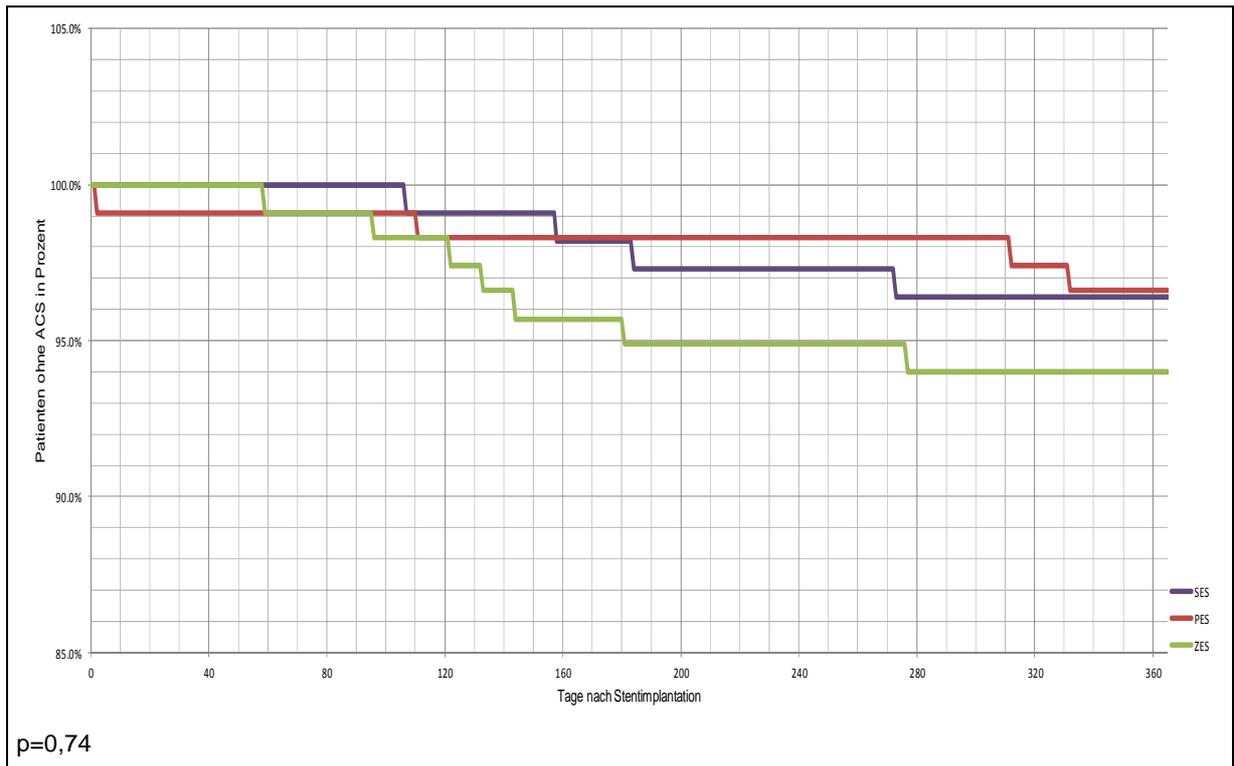


Abbildung 10: Re-ACS bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent im ein Jahres Follow-Up

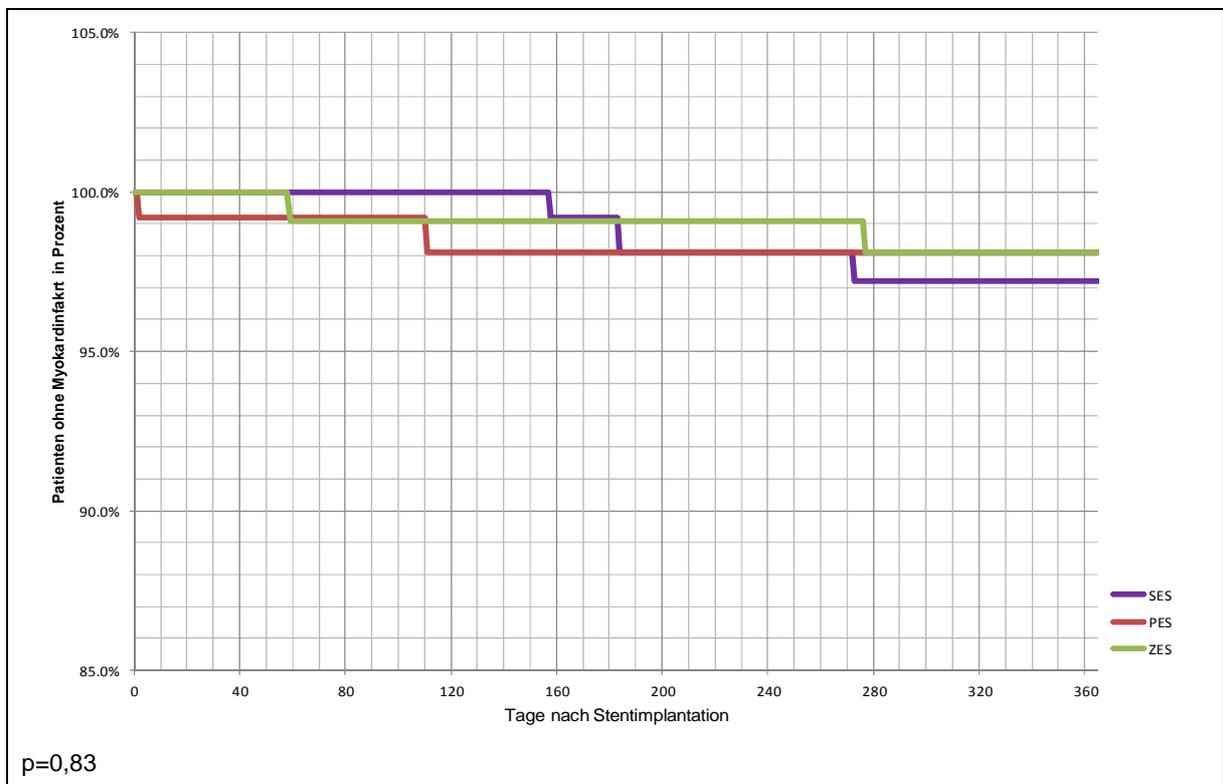


Abbildung 11: Re-Myokardinfarkt bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent im ein Jahres Follow-Up

Die meisten Myokardinfarkte erlitten Patienten mit einem SES. Hier waren drei Patienten (2,7%) betroffen, im Vergleich zu je 2 Myokardinfarkten bei Patienten mit einem PES (1,7%) und ZES (1,7%) (Abbildung 11). Die Unterschiede in den drei Gruppen waren nicht signifikant ($p=0,83$). Der Gesamtdurchschnitt der Myokardinfarkte lag bei 2,0% (7 von 346).

4.7 Target Vessel Revaskularisation (TVR)

Am häufigsten erfolgte eine erneute Revaskularisation am Zielgefäß mit 14,5% (17 von 117) bei Patienten mit einem ZES. Bei Patienten mit einem PES waren es 11,2% (13 von 117) und bei Patienten mit einem SES 9,0% (10 von 111). Durchschnittlich betrug die Revaskularisation am Zielgefäß (TVR) bei Patienten mit einem Drug-eluting Stent 11,6% (40 von 346). Auch wenn bei Patienten mit einem ZES am häufigsten eine erneute Intervention am Zielgefäß erfolgte (Abbildung 12), waren die Unterschiede in den drei Patientengruppen nicht signifikant ($p=0,38$). Im direkten Vergleich zeigte sich allenfalls ein Trend zu Gunsten des SES gegenüber dem ZES mit einem p-Wert von 0,14 (SES vs. PES: $p=0,38$; PES vs. ZES: $p=0,28$). Eine Übersicht über die Revaskularisation am Zielgefäß in den drei Gruppen zeigt die Tabelle 17.

Tabelle 17: Revaskularisation am Zielgefäß (TVR) bei Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent, Paclitaxel-eluting Stent oder Zotarolimus-eluting Stent

Patienteneinheit	SES		PES		ZES		p-Wert
	n	Pat. in %	n	Pat. in %	n	Pat. in %	
Target Vessel Revaskularisation	10	9,0	13	11,2	17	14,4	0,37
Ballondilatation der ISR	1	0,9	6	5,1	7	5,9	
Stenting der ISR	6	5,4	3	2,6	7	5,9	
PCI im ZG, nicht Stentbereich	2	1,8	1	0,9	2	1,7	
Bypass empfohlen	1	0,9	3	2,6	1	0,8	

ISR = In-Stent Restenose; PCI = Perkutane Koronarintervention; ZG = Zielgefäß

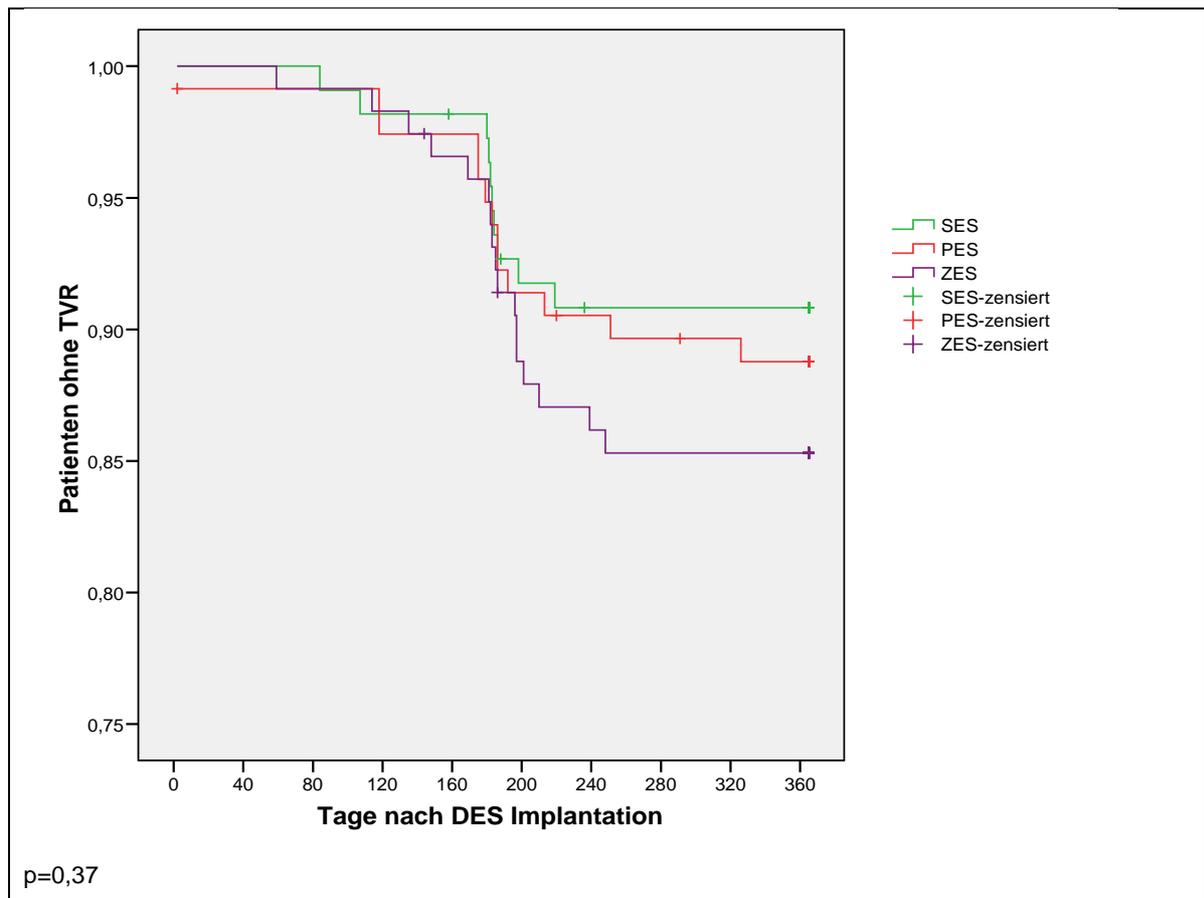


Abbildung 12: Re-TV (Revaskularisation am Zielgefäß) bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent im ein Jahres Follow-Up

4.8 Major Adverse Cardiac Events (MACE)

Die meisten „Major Adverse Cardiac Events“ ereigneten sich in der Gruppe der Patienten mit einem ZES mit 14,4% (17 Fälle). Im Vergleich dazu betrug die MACE-Rate bei Patienten mit einem PES 12,8% (15 Fälle) und bei Patienten mit einem SES 13,5% (15 Fälle). Die Unterschiede waren nicht signifikant ($p=0,93$). Eine Übersicht über die Ereignisse der MACE sowie den zeitliche Verlauf zeigen die Tabelle 18 und Abbildung 13.

Tabelle 18: Major Adverse Cardiac Events (MACE)

Patienteneinheit	SES		PES		ZES		p-Wert
	n	Pat. in %	n	Pat. in %	n	Pat. in %	
MACE	15	13,5	15	12,8	17	14,4	0,93
Kardialer Tod	3	2,7	2	1,7	1	0,8	
Tod unklarer Genese	1	0,9	0	0	0	0	
Akuter Myokardinfarkt	3	2,7	2	1,7	2	1,7	
Target Vessel Revaskularisation	10	9,0	13	11,2	17	14,4	

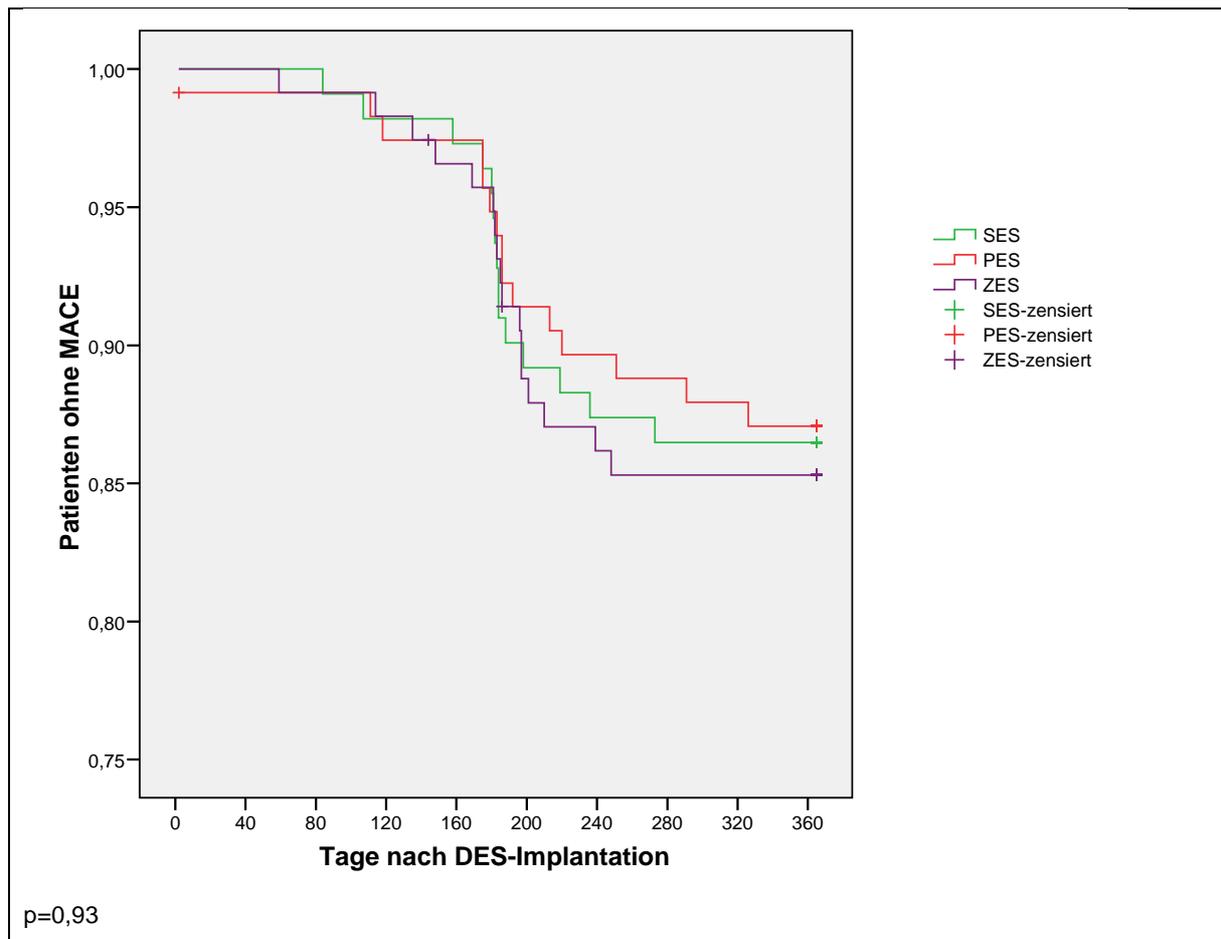


Abbildung 13: Major Adverse Cardiac Events (MACE) bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent im ein Jahres Follow-Up

4.9 Stentthrombose

Insgesamt ereigneten sich zwei definitive Stentthrombosen bei den 346 Patienten (0,57%; PES 0,9%; ZES 0,9%; SES 0%; $p=0,55$). Bei der Patientin mit einem PES handelte es sich um eine 45 jährige Patientin, die zwei Tage nach Stentimplantation (subakute ST) unter dem Bild eines ST-Hebungsinfarktes und bei Verdacht auf Clopidogrelresistenz die Stentthrombose aufwies. Die Patientin mit einem ZES war zum Zeitpunkt der Stentthrombose 72 Jahre und bekam 59 Tage nach Stentimplantation (späte ST) einen Non-ST Hebungsinfarkt (NSTEMI). Eine mögliche Stentthrombose nach den ARC Kriterien wurde bei vier Patienten mit einem SES (3,6%), drei Patienten mit einem PES (2,6%) und einem Patienten mit einem ZES (0,9%) angenommen (Tabelle 19, Abbildung 14). Das Ergebnis war jedoch nicht signifikant ($p=0,24$). Durchschnittlich lag die Rate an möglichen Stentthrombosen bei 2,3%, dabei waren 2,0% späte Stentthrombosen.

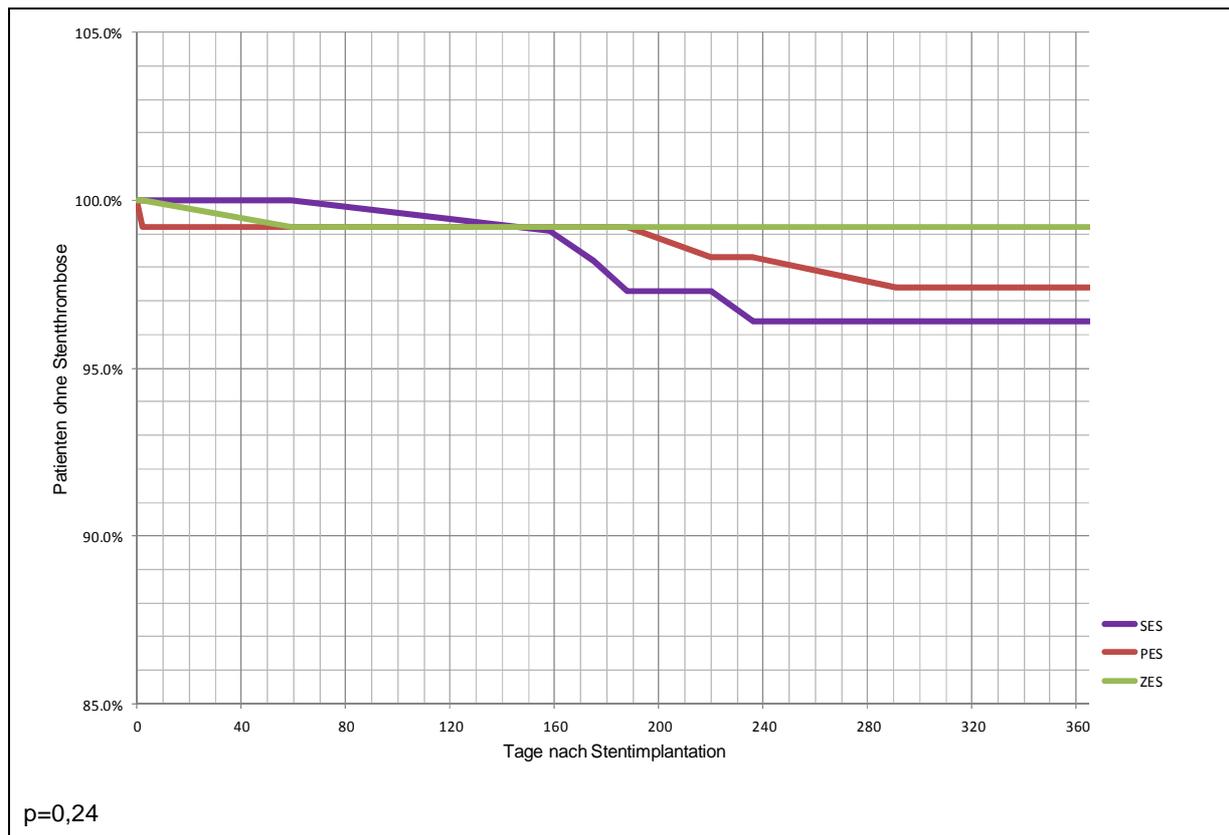


Abbildung 14: Mögliche Stentthrombosen bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- und Zotarolimus-eluting Stent im ein Jahres Follow-Up

Tabelle 19: Stentthrombosen nach ARC Kriterien bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- und Zotarolimus-eluting Stent

Stentthrombose n. ARC Kriterien	SES		PES		ZES		p
	n	Pat. in %	n	Pat. in %	n	Pat. in %	
Stentthrombose	4	3,6	3	2,6	1	0,9	0,24
Definitiv	0	0	1	0,9	1	0,9	0,55
Wahrscheinlich	0	0	0	0	0	0	
Möglich	4	3,6	2	1,7	0	0	
Zeitpunkt der Stentthrombose:							
Akute Stentthrombose (bis 24 Stunden)	0	0	0	0	0	0	
Subakute Stentthrombose (24 Stunden- 30 Tage)	0	0	1	0,9	0	0	
Späte Stentthrombose (30 Tage- 1 Jahr)	4	3,6	2	1,7	1	0,9	

4.10 Drug-eluting Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus

Von den 346 Patienten der vorliegenden Studie bestand zum Zeitpunkt der Stentimplantation bei 120 Patienten (34,7%) ein Diabetes mellitus. Dabei lag die Gesamtmortalität nach 12

Monaten bei den Patienten mit einem Diabetes mellitus mit 6,7% (8 Patienten) im Vergleich zu 0,9% (2 Patienten) bei Patienten ohne Diabetes mellitus signifikant höher ($p=0,004$), siehe Abbildung 15. Das relative Risiko in dem ersten Jahr zu versterben lag somit für Patienten mit einem Diabetes mellitus um das 7,5-fache höher (95%-iges Konfidenzintervall des Risikos 1,63-34,9). Im Vergleich der drei Drug-eluting Stents ereigneten sich nur bei den Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent signifikant mehr Todesfälle beim Vorliegen eines Diabetes mellitus (DM=4; kein DM=0; $p=0,021$). Keine signifikanten Unterschiede fanden sich bei Patienten mit einem PES (DM=2; kein DM=1; $p=0,23$) und bei Patienten mit einem ZES (DM=2; kein DM= 1; $p=0,26$).

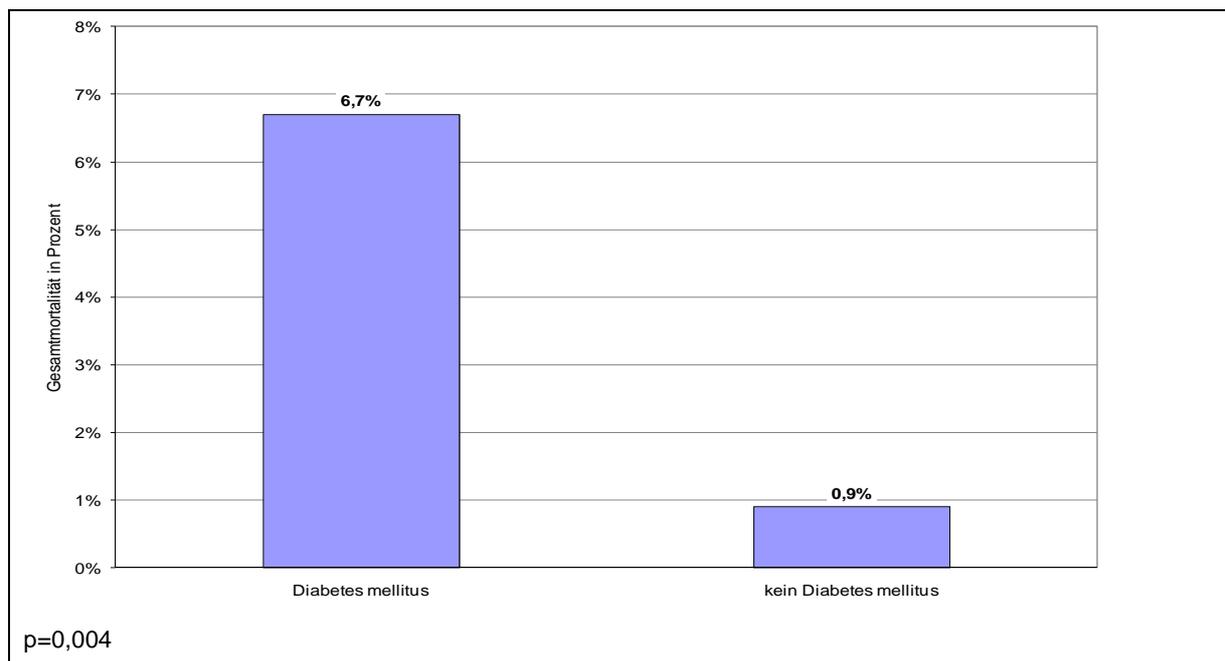


Abbildung 15: Gesamtmortalität bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus ein Jahr nach Implantation eines DES

Die erneute Revaskularisation am Zielgefäß (TVR) erfolgte bei Patienten mit Diabetes mellitus häufiger, der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,08 im Trend signifikant (Abbildung 16 und 17). Das relative Risiko eine erneute Revaskularisation am Zielgefäß zu erleiden war bei Patienten mit Diabetes mellitus um den Faktor 1,7 höher (95%-iges Konfidenzintervall des Risikos 0,95-3,04). Im Vergleich der drei DES ergab sich ein Trend bei den Patienten mit einem ZES. Hier lag die Rate an erneuten Revaskularisationen bei Patienten mit einem Diabetes mellitus bei 23,1% im Vergleich zu 10,1% bei Patienten ohne Diabetes mellitus ($p=0,09$). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich bei den Patienten mit einem PES (TVR: DM 13,9%; kein DM 10,1%; $p=0,54$) und bei den Patienten mit einem SES (TVR: DM 11,4%; kein DM 6,0%; $p=0,48$).

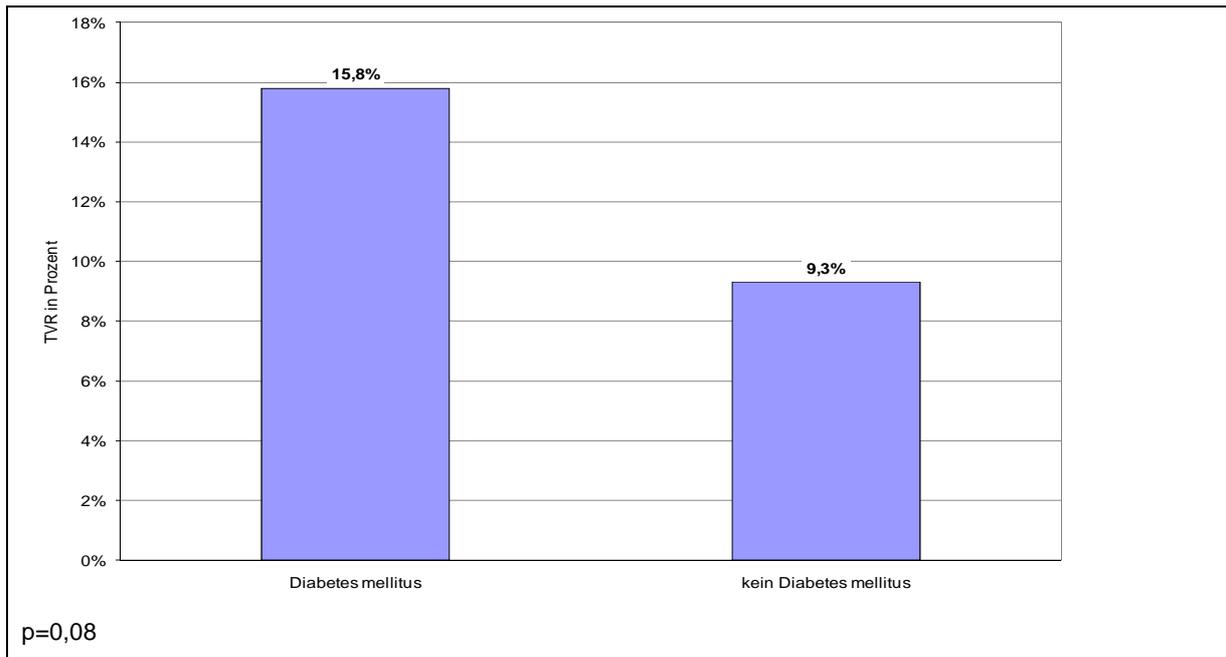


Abbildung 16: Revaskularisation am Zielgefäß (TVR) bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus ein Jahr nach DES Implantation

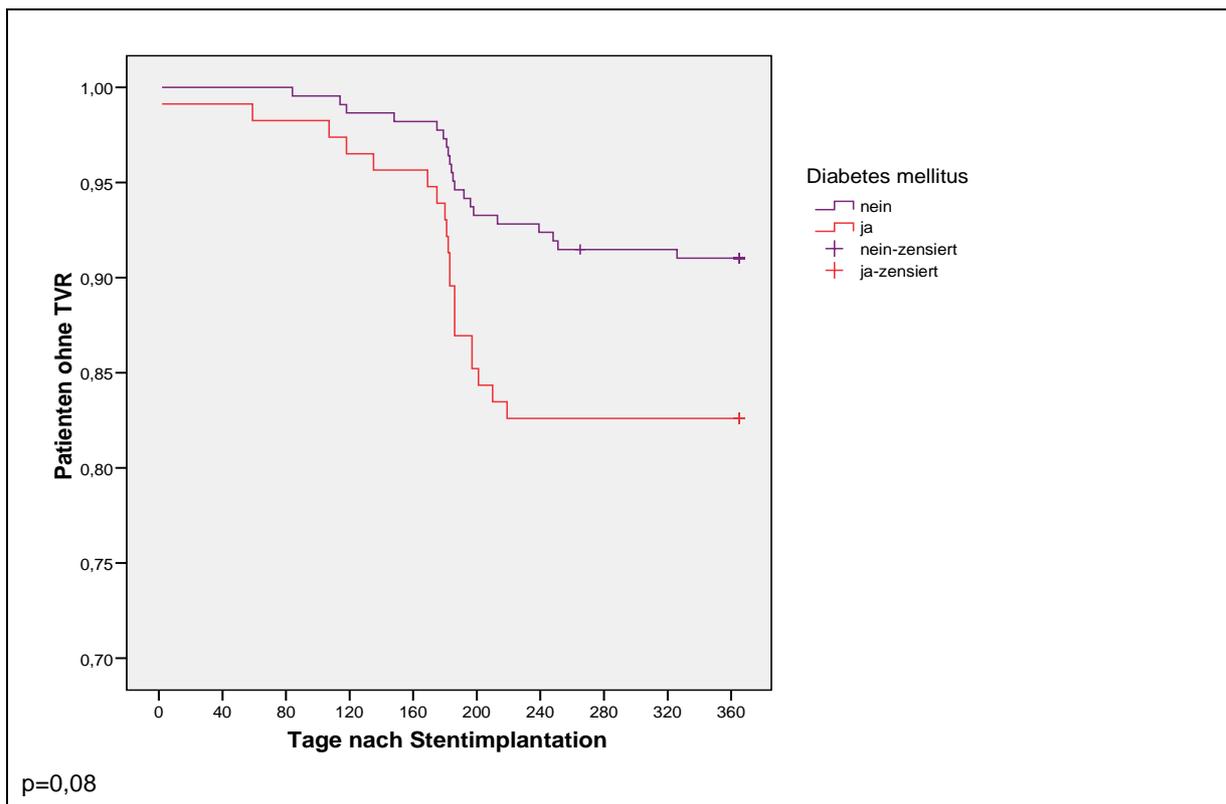


Abbildung 17: Zeitlicher Verlauf der Revaskularisation am Zielgefäß (TVR) bei Patienten mit/ ohne Diabetes mellitus

Die „Major Adverse Cardiac Events“ (MACE) lagen in der Gruppe der Patienten mit einem Diabetes mellitus mit 22,0% (26 Fälle) signifikant höher, als mit 9,3% (21 Fälle) bei den

Patienten ohne Diabetes mellitus ($p=0,003$), siehe Abbildung 18. Das Risiko für Patienten mit einem Diabetes mellitus ein Ereignis der Major Cardiac Events zu erleiden war um das 2,3-fache höher (95%-iges Konfidenzintervall des Risikos 1,37-3,96). Im Vergleich der drei DES ergab sich nur bei den Patienten mit einem SES ein signifikant häufigeres Auftreten eines MACE relevanten Ereignisses ($p=0,009$). Bei Diabetikern mit einem PES oder ZES konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden (ZES $p=0,09$; PES $p=0,55$).

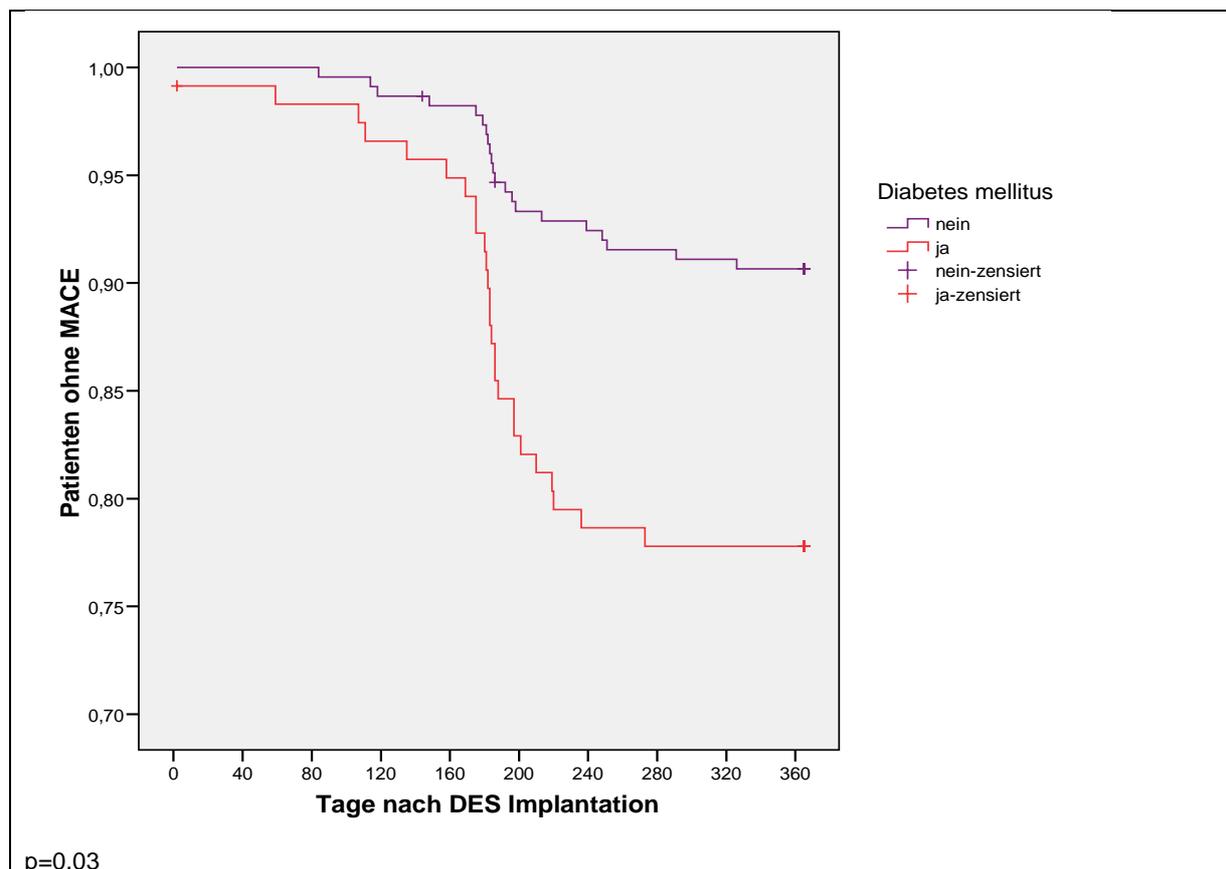


Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf der Major Adverse Cardiac Events (MACE) bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus nach DES Implantation

Die zwei definitiven Stentthrombosen ereigneten sich bei Patienten mit einem Diabetes mellitus (1,7%) im Vergleich zu keiner definitiven Stentthrombose bei den Patienten ohne Diabetes mellitus ($p=0,12$). Dabei lag der Anteil an definitiven Stentthrombosen bei Diabetikern mit einem ZES bei 2,6% (vs. 0% bei Patienten ohne DM; $p=0,31$) und bei Diabetikern mit einem PES bei 2,8% (vs. 0% bei Patienten ohne DM; $p=0,36$).

Beim Betrachten jeglicher Stentthrombosen nach den ARC Kriterien zeigte sich, dass 5,8% der Patienten mit einem Diabetes mellitus eine Stentthrombose erlitten haben könnten. Bei den Patienten ohne Diabetes mellitus waren es mit 0,4% signifikant weniger ($p=0,001$), siehe Abbildung 19. Das relative Risiko eine mögliche Stentthrombose zu erleiden lag bei

Diabetikern um das 13,2-fache höher (95%-iges Konfidenzintervall: 1,6-105,9). Auffällig war, dass es sich bei den Patienten mit einem Diabetes mellitus fast ausschließlich um späte Stentthrombosen handelte, 5,0% der möglichen Stentthrombosen ereigneten sich nach 30 Tagen.

Beim Vergleich der drei Drug-eluting Stents zeigte sich, dass nur bei Diabetikern mit einem SES signifikant mehr mögliche Stentthrombosen auftraten ($p=0,021$). Bei Diabetikern mit einem PES ($p=0,22$) oder einem ZES ($p=0,36$) war die Rate an möglichen Stentthrombosen im Vergleich zu den Patienten ohne Diabetes mellitus nicht signifikant.

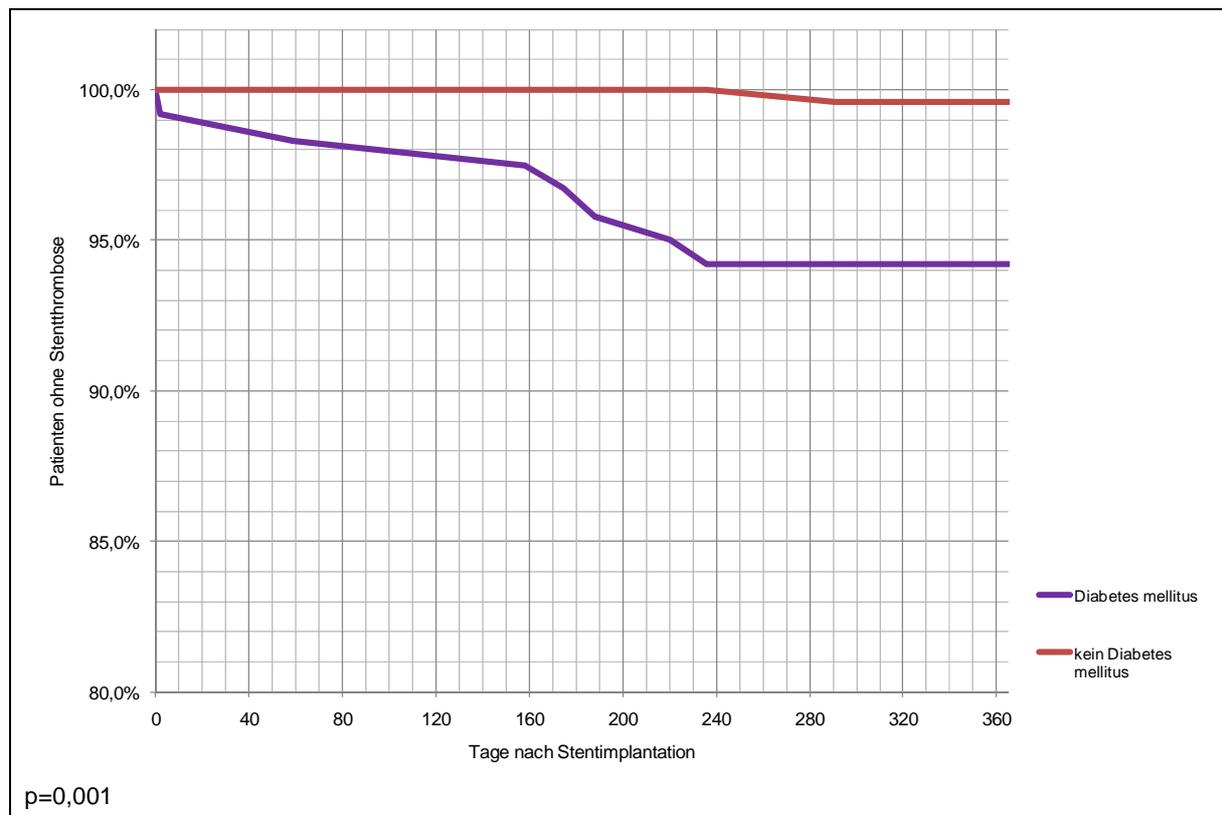


Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der Stentthrombosen nach ARC Kriterien (definitive, wahrscheinliche und mögliche) bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus nach DES Implantation

5 Diskussion

Drug-eluting Stents konnten die In-Stent Restenoserate nach perkutaner Koronarintervention signifikant senken und werden seit 2002 mit steigender Anzahl in der Bundesrepublik Deutschland eingesetzt [124]. Allerdings werden in vielen Studien bestimmte Entitäten ausgeschlossen, so dass die Ergebnisse häufig nicht auf die klinische Routine übertragen werden können. Unsere Studie erfolgte daher unter "real world" Bedingungen, nur Patienten mit einer Kontraindikation gegen die Implantation eines Drug-eluting Stents wurden ausgeschlossen. Andere "real world" Studien/ Register sind z.B. SORT OUT II und III aus Dänemark, ORCHID, DESIRE, REWARDS oder SCAAR [38-41,44].

Es gibt eine Vielzahl an Studien über die Sicherheit und Effizienz von Sirolimus- [42,43,46-48], Paclitaxel- [35,36,64-65] und Zotarolimus-eluting Stents [26-33]. Aber nur in wenigen Studien (ZEST, SCAAR) wurden die drei Drug-eluting Stents miteinander verglichen. ZEST ist eine koreanische Studie, bei der im Gegensatz zu unserer Studie u.a. Patienten mit einem STEMI, einer linksventrikulären Ejektionsfraktion <25%, einem kardiogenen Schock, einer In-Stent Restenose oder einer Lebenserwartung <12 Monate ausgeschlossen wurden [37]. In dem großen schwedischen Angiographie und Angioplastie Register (SCAAR) wurden 19.004 Patienten unter „real world“ Bedingungen mit einem Drug-eluting Stent der Marke Sirolimus- (Cypher™), Paclitaxel- (Taxus Express™, Taxus Liberté™) oder Zotarolimus-eluting Stent (Endeavor™) über einen Zeitraum von vier Jahren beobachtet [41].

5.1 Vergleichbarkeit zu anderen Studien

5.1.1 Patientenkollektiv

Die 346 Patienten unserer Studie wurden anhand bestimmter Merkmale untersucht und mit ausgesuchten Studien verglichen. Der Anteil der Männer in unserer Studie war mit 76,9% im Gegensatz zu den Vergleichsstudien am höchsten. Am niedrigsten war der Anteil im REWARDS-Register aus Washington DC (63-73%) [40]. Das durchschnittliche Alter betrug 63,8 ±10,8 Jahre, in den Vergleichsstudien lag das Alter zwischen 61,7 und 66,7 Jahren. 34,6% der Patienten unserer Studie waren zum Zeitpunkt der DES-Implantation an einem Diabetes mellitus erkrankt. Der Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus war in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlich und lag zwischen 14% bei der SORT OUT II Studie aus Dänemark [38] und 43,3% im schwedischen SCAAR Register [41]. Auch der Anteil der Patienten mit einem arteriellen Hypertonus oder einer Dyslipoproteinämie schwankte in den Studien und war bei den Patienten unserer Studie (82,9% art. HT, 82,5%

HLP/DLP), bei Patienten aus dem REWARDS Register (81-82,4% art. HT, 84,1-87,5% HLP/DLP) [40] und Patienten aus der ENDEAVOR IV Studie (79,4-82,6% art. HT, 81,4-84,8% HLP/DLP) [30] am höchsten.

Mit durchschnittlich 26% lag der Anteil der Patienten mit Zustand nach Herzinfarkt in unserer Studie eher im unteren Bereich. Auffällig niedrig war der Anteil der Patienten in der ZEST Studie mit 3,4-6% [37]. Zum Zeitpunkt der DES-Implantation hatten 32,3% der Patienten unserer Studie bereits anamnestisch eine perkutane Koronarintervention bekommen. Vergleichbare Werte fanden sich bei Patienten aus dem SCAAR-Register (36,3%) [41] oder bei Patienten der Endeavor IV-Studie (29,5%) [30]. Der geringste Anteil wurde bei Patienten der SORT OUT II Studie (17,4%) [38] und bei Patienten der ZEST Studie (9,4%) beschrieben [37]. Eine anamnestische koronare Bypass-Operation lag bei 9,2% der Patienten unserer Studie vor. In etwa vergleichbare Werte fanden sich in den Studien TAXUS IV [36] und ENDEAVOR IV [30].

Tabelle 20: Patientenkollektiv ausgewählter Studien im Vergleich

	ENTACY	ZEST	SCAAR	REWARDS	TAXUS IV	ENDEAVOR IV	SORT OUT II
Patientenzahl	346	2645	19.004	3511	1326	1548	2098
Alter, Mittelwert in Jahren	63,8	61,7 -62	65,1-66,7	63,3-66,1	62,1-62,8	63,5-63,6	63,6
Männer (in %)	76,9	65,8-67,3		63-67	71,7-72,2	66,9-68,5	74,8
Frauen (in %)			25,2-34,5				
Diabetes mellitus (in %)	34,6	27,7-30,4	43,3	36,2	23,3-25,3	30,5-31,2	14,6
Art. Hypertonus (in %)	82,9	58,9-62,5	44,6-74,7	81-82,4	69,1-71	79,4-82,6	47,3-48,3
HLP/DLP (in %)	82,4	50,5-52,8	55,6-78,8	84,1-87,5	64,7-65,6	81,4-84,8	57,9-59,6
Raucher (in %)	28,6						
- Aktiver Raucher		26,7-29,2	12,9-18,9	17,3-18,1	20,1-23,7		40,6
- Raucheranamnese		k.A.	34-39,2			60,4-62,6	35,6
BMI kg/m ² , Mittelwert	28,2	24,9-25,0					26,9-27,0
pAVK (in %)	9,8	1,7-2,4		16,3-17,4	9,4-10,1		k.A.
Niereninsuffizienz (in %)	15,6	k.A.		13-14,7			k.A.
Dialysepflichtig (in %)	1,7			3,4-3,6			
Min. DAPT (Monate)	8,2	12		12			12
Früherer MI (in %)	26	3,4-,6	32-43,4	33,2-35,9	29,9-30,6	21,1-23,2	25,2-26,4
Frühere PCI (in %)	32,3	8,5-9,4	25,3-36,3	26,4-27,5	29,5-32	28,2-29,5	15,7-17,4
Früherer Bypass (in %)	9,2	0,6-0,7	10,6-23,8	17,9-20,2	9,3-9,8	8,4-9,8	4,9-5,2
DAPT=duale Thrombozytenaggregationshemmung			pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit				
k.A. = keine Angaben			MI = Myokardinfarkt				
HLP/DLP = Hyperlipoproteinämie/Dyslipoproteinämie			PCI = perkutane Koronarintervention				
BMI = Body Mass Index			Art. = Arterielle				
*lag in einer Studie kein Gesamtwert für den prozentuellen Anteil an dem entsprechendem Risikofaktor vor,							
w urden der tiefste und der höchste Wert in den Einzelgruppen angegeben							

Beim Betrachten der Tabelle 20 fällt auf, dass bei den Patienten unserer Studie die kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus sowie frühere PCI mit am häufigsten vorlagen. Dies könnte mit dem hohen Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus zu erklären sein, bei denen häufiger Ko-Morbiditäten, wie

arterielle Hypertonie, aber auch häufiger eine Vorgeschichte mit früherer PCI, koronarer Bypass-Operation und früheren Myokardinfarkten vorliegt [123]. Die höchste Rate an Patienten mit anamnestischer koronarer Bypass-Operation war bei den Patienten im SCAAR- und REWARDS-Register zu finden, hier war der Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus am höchsten.

5.1.2 Interventionsindikation

Ein ST-Hebungsinfarkt als Interventionsindikation lag bei durchschnittlich 19,4% der Patienten unserer Studie vor. Der Anteil lag somit etwas höher als in der SORT OUT II Studie aus Dänemark (17,3%) [38] oder im schwedischen SCAAR Registers (9,1-16%) [41]. In der SORT OUT III Studie waren es lediglich 7% und in der DESIRE Studie aus São Paulo 12,2% [39,51]. In einigen Studien, wie z.B. RAVEL, REALITY, ORCHID oder ZEST wurde ein ST-Hebungsinfarkt ausgeschlossen (Tabelle 21) [47,45,44,37]. Der Ausschluss von einem ST-Hebungsinfarkt könnte mit einer niedrigeren Mortalität einhergehen. Eine Studie von van Leeuwen et al. aus dem Jahr 2012 untersuchte die Mortalität von Patienten mit einem STEMI im Vergleich zu Patienten mit einem NSTEMI über den Zeitraum von 2000-2009. Die Studie ergab eine höhere Mortalität bei den Patienten mit einem STEMI. Dies war vor allem auf die erhöhte Mortalität in den ersten 30 Tagen nach dem akuten Myokardinfarkt zurückzuführen, anschließend lag die Mortalität der beiden Entitäten auf einem gleichen Niveau. Dabei war der Anteil an Patienten mit einem Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, komplexen Läsionen und Mehrgefäßerkrankungen bei dem Patientenkollektiv mit einem NSTEMI sogar höher. Die erhöhte Mortalität der Patienten mit einem STEMI ist u.a. mit der erhöhten Thrombuslast zu erklären [124].

Tabelle 21: Übersicht der Interventionsindikationen in ausgesuchten Studien

	STEMI (%)	NSTEMI (%)	IAP (%)	Stabile AP (%)	Andere (%)
ENTACY	19.4	21.7		49.2	9.2
SORT OUT II	17.3	32,7		44,9	4,2
SORT OUT III	7	37		51	4
ZEST	Ausgeschlossen	54,9-55,9		38,8-39,4	5,0-6,3
ORCHID	Ausgeschlossen	ausgeschlossen	37-39	61-63	
SCAAR	9,1-16	48,5-57,8		31,8-35,2	1,1,2,4
REWARDS	41,2-47,7		21,2-23,7	26,1-34,1	
RAVEL	ausgeschlossen		48-51	38-41	11
REALITY	ausgeschlossen		28,5-31,5	55,2-58,1	13-13,3
TAXUS IV			32,7-35,8		
DESIRE	12.2	25.4		34.5	27.9
STEMI = ST-Hebungsinfarkt NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt					
AP = Angina pectoris IAP = Instabile Angina pectoris					

Eine stabile Angina pectoris als Interventionsindikation lag bei durchschnittlich 49,2% der Patienten unserer Studie vor und war damit ähnlich wie in den „real world“ Studien SORT OUT II und SORT OUT III aus Dänemark [38,39].

5.1.3 Angiographische Daten

In den meisten selektierten Studien wurden besondere Gefäßcharakteristika wie eine Stenose in einem koronaren Bypassgefäß, eine In-Stent Restenose, eine Hauptstammstenose sowie bestimmte Längen oder Durchmesser der Stenosen ausgeschlossen. Interventionen an In-Stent Restenose, Hauptstammstenose und koronaren Bypassgefäßen stellen eine hohe Herausforderung dar. Insbesondere lange Stenosen [83], koronare Bypässe [15], diffuse In-Stent Restenosen und kleine Gefäßdurchmesser haben ein erhöhtes Risiko für eine Restenose [114]. Auch die beschriebenen „real world“ Studien unterschieden sich hinsichtlich der angiographischen Merkmale (Tabelle 22). Eine DES-Implantation in eine Hauptstammstenose erfolgte bei durchschnittlich 7,5% der Patienten unserer Studie und lag damit um einiges höher als in den Vergleichsstudien. Hier lag der Anteil zwischen 1,1% bei Patienten der DESIRE Studie [51] und bis zu 2,7% bei Patienten der SORT OUT II Studie [38]. Die niedrige Rate an Hauptstamminterventionen in der DESIRE Studie erklärte sich mit der großzügig gestellten Indikation zur koronaren Bypass-Operation bei Stenosen mit Hauptstambeteiligung [51]. Auch der Anteil an DES Implantationen in eine In-Stent Restenose war in unserer Studie mit 7,8% etwas mehr als im DESIRE- (4,3%) oder REWARDS-Register (5-5,3%) [51,40]. Eine DES Implantation in ein

Bypassgefäß erfolgte bei 4% der Patienten unserer Studie und war damit ähnlich wie bei den Vergleichsstudien. Nur in der SORT OUT III Studie waren es mit 1% etwas weniger Patienten [39].

Auffällig war, dass die durchschnittliche Länge der verwendeten Stents unserer Studie mit 27,6 mm (SD 16,6 mm) länger ist, als in den meisten Vergleichsstudien. Nur in der ZEST-Studie lag die durchschnittliche Stentlänge mit 27,9-28,9 mm etwas höher. In dem E-FIVE Register, einer Multizenterstudie aus 188 Zentren aus Europa, Asien, Pazifik und Latein Amerika, wurde die Sicherheit und Effektivität des ZES untersucht. Um sich der Nutzung des ZES unter „real world“ Bedingungen anzunähern, wurde in diesem Register eine „Extended-Use“ Gruppe gebildet, in der vorher ausselektierte Patienten eingeschlossen wurden (Patienten mit akutem MI, linker Hauptstamm, Bypassgefäß, Bifurkations-, Ostium-, ISR-Läsionen, Kalzifizierung, Gefäße <2,5 mm, >3,5 mm, >27 mm Länge) [33]. In dieser Studie war die durchschnittlich verwendete Stentlänge 24,4 mm ($\pm 13,1$ mm) und ist am ehesten, neben der oben genannten ZEST Studie, mit den Daten unserer Studie vergleichbar. Eine Ursache für die langen Stenosen unserer Studie könnte der hohe Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus sein. Patienten mit einem Diabetes mellitus neigen zu längeren diffusen Stenosen [99,123].

Tabelle 22: Angiographische Daten in ausgesuchten Studien im Vergleich

Implantationsdaten							
- Linker Hauptstamm (in %)	7.5	2,0-2,7	2	1,6-2,9	1,1	2,4	ausgesch.
- Bypassgefäß (in %)	4	k.A.	1	2,9-7,6	6,3	2,2	0-0,1
- In-Stent-Restenose (in %)	7.8	k.A.	k.A.	k.A.	4,3	k.A.	0,4-1,1
Mittlere Stentlänge (mm)/SD	27,6($\pm 16,6$)	18	18 ($\pm 12-13$)	18-19,7	19,2($\pm 5,8$)	24,4($\pm 13,1$)	27,9-28,9
Mittlerer Durchmesser (mm)/ SD	2,89($\pm 0,39$)	3,0	3,2($\pm 0,5$)	2,81-2,9	2,87($\pm 0,38$)	k.A.	3,4-3,5
Mitt. Implantationsdruck (atm)/SD	18,15($\pm 2,93$)	k.A.	k.A.	k.A.	15,1($\pm 3,9$)	k.A.	k.A.
Stenose Typ							
- Typ A Stenose (in %)	3.8	k.A.	17-20	9,4-12,3	4,7	7,1	k.A.
- Typ B1 Stenose (in %)	31.8	k.A.	44-47	26,8-34,1	28,8	27,8	k.A.
- Typ B2 Stenose (in %)	19.7	k.A.		27,2-31,1	38,6	36,4	72,1-75,6
- Typ C Stenose (in %)	44.4	60,7-61,4	34-35	23,5-27,8	27,9	28,7	
1-Gefäßkrankung (in %)	33.2	k.A.	k.A.	27,8-40,4	46,7	k.A.	k.A.
Mehrfäßkrankung (in %)	66.7	k.A.	k.A.	k.A.	53,3	k.A.	46,4-49,0
(e)= Extended-Use Gruppe im E-FIVE Register; SD = Standardabweichung; k.A. = keine Angaben; ausgesch. = ausgeschlossen							

Der Stentdurchmesser war in den Vergleichsstudien annähernd ähnlich und schwankte zwischen 2,81-3,0 mm. Beim Betrachten des Stenostypes der Koronargefäße fiel besonders der hohe Anteil an Typ C Stenosen bei den Patienten der SORT OUT II Studie (60,7-61,4%) auf [38]. In unserer Studie waren es mit 44,4% etwas weniger, jedoch etwas mehr als in den Vergleichsstudien. Die Typ A-Stenosen weisen bei Interventionen die

höchste Erfolgs- und niedrigste Komplikationsrate, die Typ C-Stenosen die geringste Erfolgs- und höchste Komplikationsrate auf [15].

Resümierend ergab sich in unserer Studie ein „real world“ Kollektiv mit relativ komplexen und langen Läsionen, mit einem hohen Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus, akuten Myokardinfarkt sowie ISR- und ACVB-Interventionen.

5.1.4 Duale Thrombozytenaggregationshemmung

Nach den aktuellen Guidelines wird bei einem akuten Koronarsyndrom eine duale Thrombozytenaggregationshemmung für mindestens 12 Monate empfohlen. Auch Patienten mit komplexen Läsionen wie z.B. Hauptstamminterventionen, kleinen Gefäßen, Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz scheinen von einer längeren dualen Thrombozytenaggregationshemmung zu profitieren [75]. Dies könnte sicherlich auch die Ergebnisse der Studien beeinflusst haben, bei denen die duale Thrombozytenaggregationshemmung zwischen 3-12 Monaten variierte (Tabelle 23). In den dänischen Studien z.B. wurde nach den dortigen Guidelines eine duale Thrombozytenaggregationshemmung für mindestens 12 Monate empfohlen, in Schweden für 3-6 Monate. In unserer Studie wurde ein Zeitraum von 6-9 Monaten entsprechend der damaligen Empfehlung der Fachgesellschaften empfohlen. Durchschnittlich betrug die Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung in unserer Studie 8,2 Monate.

Tabelle 23: Mindestdauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit einem Thienopyridin-Derivat und Acetylsalicylsäure in ausgesuchten Vergleichsstudien

	min. Einnahme in Monaten
ENTACY	6-9
SORT OUT II	12
SORT OUT III	12
ZEST	12
ORCHID	3
ENDEAVOR III	3
ENDEAVOR IV	6
E-FIVE Register	3
REALITY	6
TAXUS IV	6
SIRIUS	3
SCAAR	3-6
REWARDS	12
WDHR	12

5.2 Mortalität

Die Gesamtmortalität betrug bei den Patienten unserer Studie 2,9 %, wobei die kardiale Mortalität bei 1,7% lag. Dabei waren die Unterschiede hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardialen Mortalität im Vergleich der drei Gruppen nicht signifikant (Gesamtmortalität: SES 3,6%; PES 2,6%; ZES 2,7%, kardiale Mortalität SES: 2,6%, PES: 1,7%, ZES: 0,9%). Auch in der ZEST Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Gesamtmortalität zwischen Patienten mit einem Sirolimus- (0,8%), Paclitaxel- (1,1%) oder Zotarolimus-eluting Stent (0,7%). Die niedrige Gesamtmortalität der ZEST Studie ist u.a. dadurch zu erklären, dass in der ZEST Studie ein Teil der Patienten mit einem höheren kardialen Risikoprofil ausgeschlossen wurde (STEMI, linksventrikuläre Ejektionsfraktion <25%, kardiogenen Schock, ISR, Lebenserwartung <12 Monate, u.a.) [37].

Das schwedische SCAAR Register beschrieb den Verlauf der drei DES wie in unserer Studie unter „real world“ Bedingungen. Hier lag die Gesamtmortalität aller DES (Taxus ExpressTM/LibertéTM, Cypher SelectTM, EndeavorTM) nach einem Jahr mit 3,9% etwas höher als bei den Patienten unserer Studie (nach 2 Jahren waren 6% der Patienten verstorben) [41]. Andere „real world“ Studien zeigen ähnliche Ergebnisse. In der SORT OUT II Studie lag die Gesamtmortalität für Patienten mit einem SES bei 3,8% (kardiale Mortalität 1,7%) und bei Patienten mit einem PES bei 3,9% (kardiale Mortalität 1,5%) [38]. Etwas niedriger schnitten Patienten der SORT OUT III Studie ab. Nach 9 und 18 Monaten betrug die Gesamtmortalität 2% und 3% für Patienten mit einem SES und 2% und 4% für Patienten mit einem ZES. Hier zeigte sich nach 18 Monaten ein signifikant besseres Abschneiden des Sirolimus-eluting Stents gegenüber des Zotarolimus-eluting Stents ($p=0,035$) [39]. Andere Studien, die einen ZES mit einem SES verglichen, zeigten jedoch keine Signifikanz hinsichtlich der Mortalität [28,37]. Bei den Patienten der ENDEAVOR III beispielsweise lag die Gesamtmortalität nach 9 Monaten bei Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent bei 0% und bei Patienten mit einem Zotarolimus-eluting Stent bei 0,6% ($p=1,0$). Auch hier erklärt sich die niedrige Mortalität mit den Ausschlusskriterien (u.a. Patienten nach einem Herzinfarkt in den letzten 72 Stunden, Stenose mit Thrombus, Stenose am Ostium, linksventrikuläre EF <25%, Lebenserwartung <12 Monate, Hauptstammstenose) [28]. Im E-FIVE Register lag die Mortalität nach einem Jahr für Patienten mit einem ZES bei 2,4%, in der „Extended-Use“ Gruppe bei 2,9% [33]. ENDEAVOR IV verglich den Zotarolimus- mit dem Paclitaxel-eluting Stent. Nach einem Jahr betrug die Mortalität hier in beiden Gruppen je 1,1%, siehe Abbildung 20 [29].

Die REALITY Studie untersuchte den Unterschied zwischen dem Paclitaxel- und dem Sirolimus-eluting Stent an einem selektierten Patientenkollektiv. Die Gesamtmortalität war mit 2,3% bei den Patienten mit einem SES und 1,3% bei den Patienten mit einem PES nicht signifikant [45]. Ein anderes Ergebnis zeigte ein Register aus der USA (REWARDS), das nach drei Jahren eine signifikant geringere Mortalität bei den Patienten mit einem SES zeigte (PES:19,0%; SES:15,7%; $p=0,02$) [40]. Auch im dänischen WDHR Register lag die Mortalität nach zwei Jahren bei Patienten mit einem PES mit 7,3% höher, als mit 5,9% bei Patienten mit einem SES. Das Ergebnis war aber nicht signifikant. Allerdings zeigten Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent in dem Zeitraum vom 12. bis zum 24. Monat eine signifikant höhere Mortalität im Vergleich zum Sirolimus-eluting Stent (relatives Risiko 1,47) [34]. Das dänische Register, sowie eine Metaanalyse von Stettler et al. beschrieben ein vermehrtes Auftreten von späten Stentthrombosen bei Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent [34,82]. Stentthrombosen sind gefährliche Ereignisse, die häufig tödlich enden [87] und somit eine erhöhte Mortalität erklären könnten.

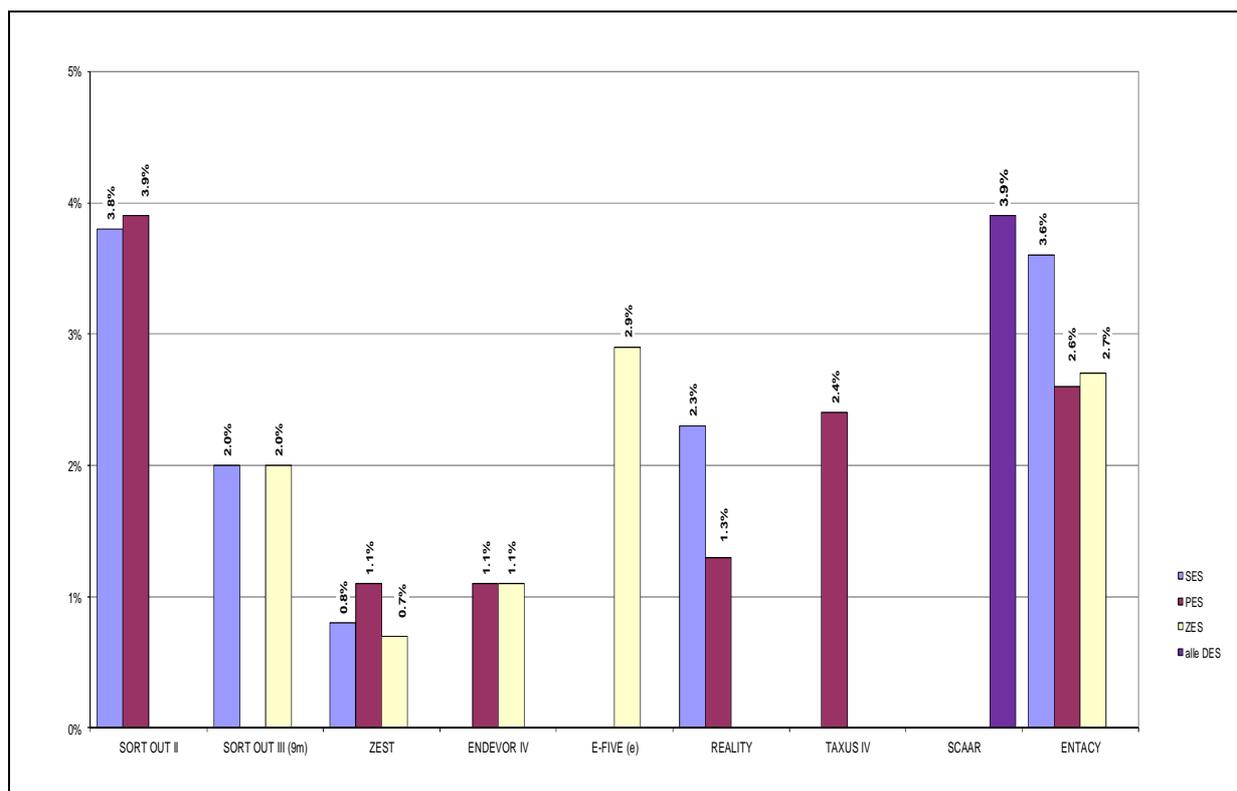


Abbildung 20: Gesamtmortalität in ausgesuchten Studien bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent

(e) = Extended-Use Gruppe; m = Monate

Eine Überlegenheit des Sirolimus-eluting Stents wie sie in einigen Studien beschrieben wurde, konnten wir in unserer Studie nicht bestätigen. Ganz im Gegenteil ereigneten sich die meisten Todesfälle (auch kardiale Todesursachen) bei Patienten mit einem SES. Dies könnte auch durch einen etwas höherem Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus bei Patienten mit einem SES im Vergleich zu den anderen Patientengruppen erklärt werden (SES: 39,6; ZES: 33,1%; PES: 31,0%; $p=0,41$). Diabetes mellitus ist mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse assoziiert [97]. Insgesamt war die Mortalität in unserer Studie gut mit der Mortalität in anderen „real world“ Studien vergleichbar.

5.3 Re-Myokardinfarkt

Durchschnittlich 2,0% der Patienten mit einem DES erlitten innerhalb von 12 Monate nach Stentimplantation einen Re-Myokardinfarkt. Die meisten ereigneten sich bei Patienten mit einem SES (2,7%). Patienten mit einem Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent waren mit je 1,7% etwas seltener betroffen. In der ZEST Studie lag die Rate von Patienten mit einem Re-Myokardinfarkt höher (SES: 6,3%; ZES: 5,3%; PES 7,0%), aber auch in dieser Studie waren die Ergebnisse nicht signifikant (Abbildung 21).

Der Vergleich zwischen dem Sirolimus- und dem Paclitaxel-eluting Stent zeigte in einigen Studien ein besseres Abschneiden bei Patienten mit einem SES im Langzeitverlauf. In dem dänischen WDHR Register kam es beispielsweise bei Patienten mit einem DES zu einem Anstieg an Myokardinfarkt nach dem ersten Jahr im Vergleich zu den Patienten mit einem BMS. Der Anstieg war vor allem durch die Ereignisse der Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent bedingt (SES:1,7%; PES:2,4%) [34]. Ein ähnliches Ergebnis zeigt eine Metaanalyse von Schöming et al. aus dem Jahr 2007. Im ersten Jahr nach Stentimplantation erlitten 178 Patienten der SES-Gruppe und 205 der Patienten der PES Gruppe einen Herzinfarkt ($p=0,10$). Nach dem ersten Jahr ereigneten sich dann signifikant mehr Herzinfarkte bei Patienten der PES Gruppe (36 Patienten), im Vergleich zu Patienten der SES Gruppe (18 Patienten) ($p=0,06$) [79]. Die beiden Stents unterscheiden sich hinsichtlich ihres Wirkstoffes und der Freisetzungskinetik. Paclitaxel wird homogen aus dem Polymer freigesetzt, die Sirolimusfreisetzung erfolgt durch ein permeables Coating [34]. Beide haben eine antiproliferative Wirkung auf die glatten Muskelzellen, aber die Wirkung von Paclitaxel ist stärker und hat eine geringere therapeutische Breite. Sirolimus verteilt sich gleichmäßiger durch das Gefäß, während Paclitaxel teilweise in der subintimalen Schicht verbleibt, was zu einer größeren Anfälligkeit für kardiale Ereignisse nach dem Absetzen von Clopidogrel führen könnte. Diese und andere Faktoren mögen die effektivere Wirkung von Sirolimus hinsichtlich neointimaler Hyperplasie, die in vielen Studien nachgewiesen wurde mit erklären, die

allerdings nicht mit dem klinischen Verlauf übereinstimmen muss [80]. Auch im REWARDS Register aus Washington DC erlitten nach drei Jahren signifikant mehr Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent (2,1%) im Gegensatz zu Patienten mit einem SES (0,8%) einen ST-Hebungsinfarkt ($p=0,003$) [40]. Es gibt aber auch eine Reihe von Studien, die keine Unterschiede zwischen den beiden Stentgruppen zeigten [37, 38, 44, 45, 80]. Beispielsweise in der SORT OUT II Studie, in der unter „real world“ Bedingungen eine Re-Infarkt Rate von 4,1% bei Patienten mit einem Sirolimus- und von 4,9% bei Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent beobachtet wurden ($p=0,32$) [38].

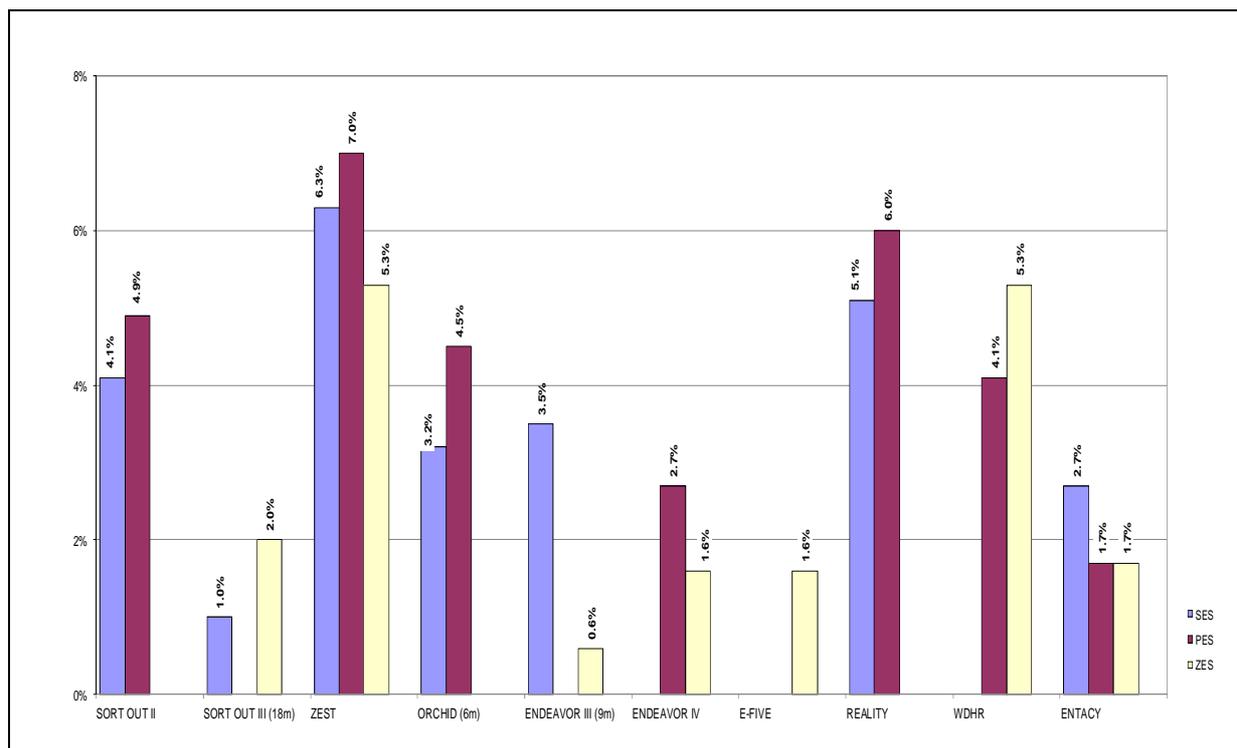


Abbildung 21: Re-Myokardinfarkte in ausgesuchten Studien bei den Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent

m = Monate

Auch im Vergleich zwischen dem Sirolimus- und dem Zotarolimus-eluting Stent zeigten die Studien kein einheitliches Ergebnis. In der ENDEAVOR III Studie war die Rate der Patienten mit einem Re-Infarkt mit einem Zotarolimus-eluting Stent (ZES:0,6%; SES:3,5%, $p=0,004$) signifikant geringer. Zu bedenken ist hierbei, dass in der ENDEAVOR III Studie bestimmte Patienten ausgeschlossen waren (u.a. Läsionen $\leq 14\text{mm}$, $\geq 27\text{mm}$, MI in den letzten 72 h). Ein anderes Ergebnis zeigten die Patienten der „real world“ Studie SORT OUT III. Hier war die Rate an erneuten Myokardinfarkte nach 9 und 18 Monaten bei Patienten mit einem SES signifikant geringer (p nach 9 Monaten=0,006; nach 12 Monaten=0,029). Im Vergleich

zwischen dem Endeavor- mit dem Paclitaxel-eluting Stent zeigten ENDEAVOR IV und die oben genannte ZEST Studie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Re-Infarkte.

In unserer Studie konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der drei Stents festgestellt werden. Die häufigsten Re-Infarkte erlitten Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent. Allerdings ist zu bedenken, dass diese Studie nur einen Zeitraum von einem Jahr beschrieb. Ein vermehrtes Auftreten von Re-Infarkten nach Absetzen von Clopidogrel (durchschnittliche Einnahme bei Patienten dieser Studie betrug 8,2 Monate) konnte nicht bestätigt werden.

5.4 Target Vessel Revaskularisation

Die durchschnittliche Revaskularisation am Zielgefäß (Target Vessel Revaskularisation) betrug in unserer Studie 11,6% und variierte zwischen 9,0% bei Patienten mit einem Sirolimus-, 11,2% bei Patienten mit einem Paclitaxel- und 14,4% bei Patienten mit einem Zotarolimus-eluting Stent. In einigen Studien wurde anstatt der TVR (Target Vessel Revaskularisation) die TLR (Target Lesion Revaskularisation) angegeben, die sich im Gegensatz zur TVR nicht auf das gesamte Gefäß, sondern nur auf den Gefäßabschnitt mit dem implantierten Stent ± 5 mm bezieht [4]. Die Berechnung der TVR ist insofern jedoch sinnvoll, da das Gefäß bei der Intervention auch an anderen Stellen, nicht nur im Stentbereich beschädigt werden kann. Die TLR liegt somit in der Regel niedriger als die TVR. In der ZEST Studie zeigte sich im Vergleich zu unserer Studie ein signifikant besseres Abschneiden des Sirolimus-eluting Stents mit 1,8% im Vergleich zum Zotarolimus-eluting Stent mit 5,2% ($p < 0,001$) oder zum Paclitaxel-eluting Stent mit 7,6% ($p < 0,001$), siehe Abbildung 22. Der ZES war außerdem dem PES überlegen ($p = 0,04$) [37]. Dass die TVR in unserer Studie insgesamt höher lag, ist u.a. mit den oben bereits erwähnten Ausschlusskriterien der Vergleichsstudien zu erklären. Aber auch in den anderen „real-world“ Studien lag die Rate der erneuten Revaskularisation am Zielgefäß niedriger. In SORT OUT II wurde eine TVR für den SES von 6,6% und für den PES von 7,8% beschrieben [38]. Bei SORT OUT III lag die TVR nach 9 Monaten für den Sirolimus-eluting Stent sogar nur bei 2%, nach 18 Monaten bei 3% und für den Zotarolimus-eluting Stent nach 9 Monaten bei 5 % und nach 18 Monaten bei 8% (nach 9 Monaten: $p = 0,0004$, nach 18 Monaten: $p < 0,0001$) [39]. Dies lag sicherlich an mehreren Gründen. In SORT OUT II und III war der Anteil an Patienten mit einem Diabetes mellitus geringer als in unserer Studie (SORT OUT II: 14,6%, SORT OUT III: 22-29%, ENTACY: 34,6%). Patienten mit einem Diabetes mellitus haben ein signifikant erhöhtes Risiko einer erneuten Revaskularisation am Zielgefäß [51, 57, 74, 83]. Auch die durchschnittliche Stentlänge war bei den Patienten unserer Studie mit einem

Mittelwert von 27,6 mm länger, als bei den Vergleichsstudien. Längere Stenosen sind ein Prädiktor für eine erhöhte Restenoserate [81]. Dass die TVR für den SES bei SORT OUT III niedriger als bei Patienten in SORT OUT II war erklärte sich u.a. damit, dass der Anteil an Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt in SORT OUT III geringer war. Des Weiteren erfolgte in SORT OUT II nur in einer ausgesuchten Gruppe eine Kontrollangiographie, ansonsten nur bei entsprechender Klinik [38,39]. Eine geplante Kontrollangiographie, ohne entsprechende Symptomatik, kann zu einer erhöhten Rate an Revaskularisationen am Zielgefäß führen [72].

Im Vergleich zum Zotarolimus-eluting Stent war der Sirolimus-eluting Stent bezüglich der TVR in einigen Studien überlegen, wie z.B. in der oben beschriebenen ZEST Studie [37] oder in SORT OUT III [39]. In Experimenten mit in vitro Zellkulturen oder in Tierversuchen konnten keine Unterschiede im Vergleich der Wirkstoffe Sirolimus und Zotarolimus hinsichtlich der Wirkung an glatten Muskelzellen festgestellt werden. Daher scheint die Ursache vor allem die schnelle medikamentöse Elution von Zotarolimus aus dem Polymer zu sein. Der Zotarolimus-eluting Stent setzt 95% seines Wirkstoffes innerhalb von 15 Tagen frei, während der Sirolimus-eluting Stent seinen Wirkstoff langsamer über drei Monate (95% in sechs Wochen) freisetzt [28]. Die Unterlegenheit des ZES scheint besonders bei Patienten mit einem erhöhten Risiko eine Restenose zu erleiden zu bestehen [39].

In ENDEAVOR III konnten nach 9 Monaten keine signifikanten Unterschiede bei der symptomatischen TLR festgestellt werden (TLR: SES 3,5%; ZES 6,3%; $p=0,34$). Ein signifikanter Unterschied bestand bei der nicht-symptomatischen TLR (SES: 3,5%; ZES 9,8%; $p=0,04$) [28]. Der Vergleich zwischen dem Zotarolimus- und dem Paclitaxel-eluting Stent in ENDEAVOR IV zeigte keine signifikanten Unterschiede [29-30]. Im E-FIVE Register betrug die TVR ein Jahr nach Implantation eines Zotarolimus-eluting Stents bei den Patienten der „Standard-Use“ Gruppe 4,9% (siehe oben), bei Patienten der „Extended-Use“ Gruppe 5,6% [33].

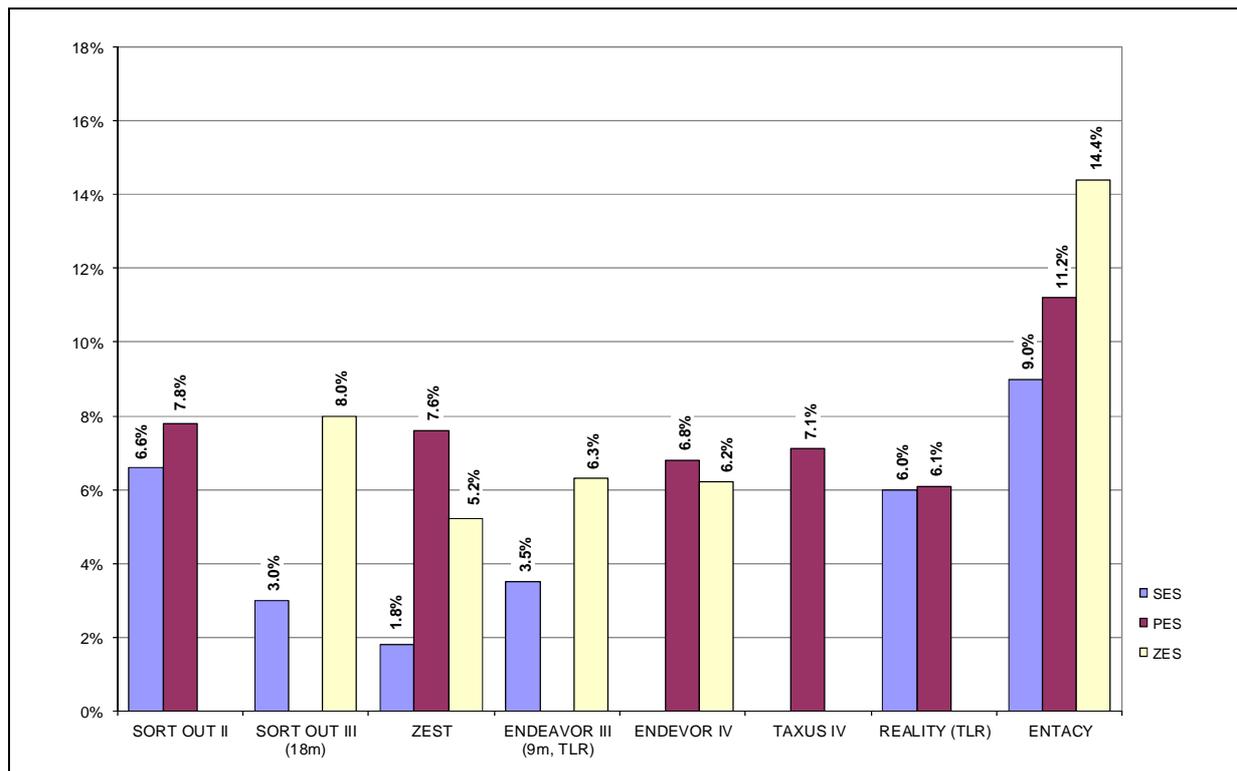


Abbildung 22: Revaskularisationen am Zielgefäß (TVR/ TLR) bei Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent in ausgesuchten Studien

TLR = Target Lesion Revaskularisation; TVR = Target Vessel Revaskularisation; m = Monate

Die meisten Studien, in denen der Sirolimus- mit dem Paclitaxel-eluting Stent verglichen wurde, zeigten eine signifikante oder im Trend signifikant geringere Rate an erneuter Revaskularisation (TLR oder TVR) für den SES. In der SIRTAX-Studie (TVR nach 9 Monaten: SES 6%; PES 9,2%, $p=0,048$) [78] und einer Studie aus Bern von Millauer et al. (TLR nach 2 Jahren: SES 4,1%; PES 6,9%; $p= 0,05$) [73] ist der Sirolimus- dem Paclitaxel-eluting Stent hinsichtlich der erneuten Revaskularisation überlegen. Auch zwei Metaanalysen aus dem Jahr 2007, eine von Schöming et al., die 16 randomisierte Studien und eine andere von Hitinder et al., die 12 randomisierte Studien zusammenfasste, zeigten eine signifikant niedrigere Rate an Revaskularisation bei Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent [79,80]. Anders in der SORT OUT II Studie (siehe oben) und der REALITY Studie, bei denen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Stents festgestellt werden konnte. REALITY war eine der ersten großen, randomisierten Multizenterstudien, in der der Sirolimus- mit dem Paclitaxel-eluting Stent verglichen wurde. In dieser Studie erfolgte nach 8 Monaten ein angiographisches Follow-Up, klinische Endpunkte wurden u.a. nach 12 Monaten bestimmt. Obwohl der Sirolimus- dem Paclitaxel-eluting Stent in etlichen angiographischen Größen (In-Stent MLD, prozentueller Stenosedurchmesser, In-Stent Late Loss) signifikant überlegen war, korrelierte dies nicht mit dem klinischen Endpunkt (TLR: SES 6,0%; PES 6,1%; $p>0,99$).

Sicherlich muss hier bedacht werden, dass in der REALITY Studie Patienten mit komplexen Gefäßveränderungen ausgeschlossen wurden. Nur Patienten mit einer de-novo Stenose wurden eingeschlossen, bei fast 50% der Studienteilnehmer lag eine 1-Gefäß Erkrankung vor [45]. Ein anderes Ergebnis zeigt das REWARDS Register aus Washington DC. Hier zeigte sich nach drei Jahren eine Überlegenheit des Paclitaxel-eluting Stent gegenüber dem Sirolimus-eluting Stent hinsichtlich der Revaskularisation am Zielgefäß (TVR: PES 12,6%; SES 15,6%, $p=0,03$) [40].

In unserer Studie zeigte der Zotarolimus-eluting Stent das schlechteste Abschneiden, die Unterschiede waren aber allenfalls im Vergleich zum Sirolimus-eluting Stent mit einem p -Wert von 0,14 im Trend signifikant. Dies mag u.a. an der relativ kleinen Patientengruppe liegen. Es scheint aber, dass der Zotarolimus-eluting Stent im Vergleich zum Sirolimus-eluting Stent bei Patienten unter „real world“ Bedingungen tendenziell schlechter abschneidet [39]. Ein einheitliches Resultat im Vergleich zwischen dem Sirolimus- und dem Paclitaxel-eluting Stent besteht nicht. Einige Studien beschrieben eine Überlegenheit des Sirolimus-eluting Stents [73,78]. Auch in unserer Studie lag die erneute Revaskularisation bei den Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent niedriger, als bei Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent. Das Ergebnis war letztlich nicht signifikant.

5.5 Major Adverse Cardiac Events

Die Major Adverse Cardiac Events sind eine in der Literatur sehr heterogen verwendete Kombination definierter Endpunkte. In unserer Studie wurden der kardiale Tod, Tod unklarer Genese, Myokardinfarkte und die Revaskularisation am Zielgefäß (TVR) als MACE gewertet. Eine Studie von Kip E. K. et al. hat die Definitionen der MACE in unterschiedlichen Studien aus dem Jahr 2006 untersucht, die einen BMS mit einem DES verglichen. Dabei ist die Variation in der Berechnung der MACE bemerkenswert. Alle Studien enthielten Tod als Komponente der MACE, einige werteten die Gesamttodesfälle, andere nur die kardialen Todesursachen. Auch der Herzinfarkt war ein Teil der MACE, in wenigen Studien wurde nur der akute ST-Hebungsinfarkt als Herzinfarkt gewertet (TAXUS I, REWARDS). Als weiteres wurde in alle Studien entweder die TVR oder die TLR mit einberechnet. Bei einer geringen Anzahl wurde auch noch die Stentthrombose mit einbezogen. Folgende Studien hatten die MACE wie in unserer Studie bewertet: TAXUS II, IV, V, BASKET Cost Effectiveness [50]. Von den aufgezählten Vergleichsstudien hatten SORT OUT II und DESIRE die MACE wie in unserer Studie berechnet (Tabelle 24).

Tabelle 24: MACE bei ausgesuchten Studien

	ENTACY	SORT OUT II	SORT OUT III	REWARDS	ORCHID	DESIRE	ZEST	E-FIVE
Tod				+			+	+
kardialer Tod	+	+	+		+	+		
Myokardinfarkt	+	+	+		+	+	+	+
nur STEMI				+				
TLR		+		+				+
TVR	+	+	+		+	+	+	
CABG	(+)				+			+
Stentthrombose								
STEMI = ST-Hebungsinfarkt				TLR = Target Lesion Revaskularisation				
CABG = Coronary Artery Bypass Graft				TVR = Target Vessel Revaskularisation				

Die durchschnittliche MACE betrug in unserer Studie 13,6%. In den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede und die MACE schwankte zwischen 12,8% bei den Patienten mit einem Paclitaxel-, 13,5% bei den Patienten mit einem Sirolimus- und 14,4% bei den Patienten mit einem Zotarolimus-eluting Stent. Im Vergleich dazu betrug die MACE bei der ZEST Studie 8,3% bei Patienten mit einem SES, 10,2% bei Patienten mit einem ZES und 14,1% bei Patienten mit einem PES (Abbildung 23). Anders als in unserer Studie war der SES damit signifikant besser als der PES ($p=0,01$) und gleichwertig dem ZES ($p=0,17$). In die MACE wurden aber im Gegensatz zu unserer Studie die gesamten Todesfälle mit eingerechnet, außerdem wurden in der ZEST Studie die bereits oben erwähnten Patientengruppen ausgeschlossen [37].

Ähnlich wie in unserer Studie lagen die Ergebnisse der MACE für den PES mit 11,2% und mit 9,3% für den SES bei Patienten der SORT OUT II Studie, in der kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte. In der SORT OUT III Studie zeigte sich ein signifikant besseres Abschneiden der Patienten mit einem SES nach 9 und 18 Monaten (MACE: 3% und 5%) im Gegensatz zu dem ZES (MACE 6% und 10%). Auffällig war auch, das bessere Abschneiden des SES in SORT OUT III im Vergleich zur SORT OUT II, was mit einer geringeren Rate an Revaskularisation, Re-Infarkten und einer geringeren Mortalität zu erklären war. Dies lag unter anderem daran, dass z.B. mit der Intervention assoziierte Myokardinfarkte in SORT OUT III ausgeschlossen in SORT OUT II aber eingeschlossen wurden. Auch der Anteil an Patienten mit einem STEMI als Interventionsindikation war in

SORT OUT III geringer als in SORT OUT II [38,39]. Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt scheinen eine verlangsamte Endothelisierung der Drug-eluting Stents im Vergleich zu Patienten mit einer stabilen koronaren Herzkrankheit zu haben. Dies könnte das Risiko einer Stentthrombose erhöhen [86], die sich in Form eines Myokardinfarktes oder als Tod manifestieren kann [87]. Im Vergleich zwischen dem SES und dem PES zeigten einige Studien keine Unterschiede [45, 38, 40], in anderen Studien war ein besseres Abschneiden des SES über den PES zu beobachten (WDHR, Millauer et al.) [34,73].

Im Vergleich vom Endeavor- mit dem Sirolimus- oder dem Paclitaxel-eluting Stent, zeigten die Studien ENDEAVOR III und IV hinsichtlich der MACE keine Unterschiede [28,29,37]. In Endeavor III betrug die MACE 7,6% für den ZES im Vergleich zu 7,1% für den SES ($p=1,0$). In ENDEAVOR IV betrug die MACE für den ZES 6,5% im Vergleich zu 6,7% für den PES ($p=0,92$). Dass die MACE in unserer Studie höher lag, ist damit zu erklären, dass in den Studien ENDEAVOR II und III nur ein selektiertes Patientenkollektiv mit einem niedrigeren Risikoprofil eingeschlossen wurde. Im E-FIVE Register lag die MACE nach einem Jahr bei durchschnittlich 7,5%, bei den Patienten in der „Extended-Use“ Gruppe (siehe oben) bei 8,6%.

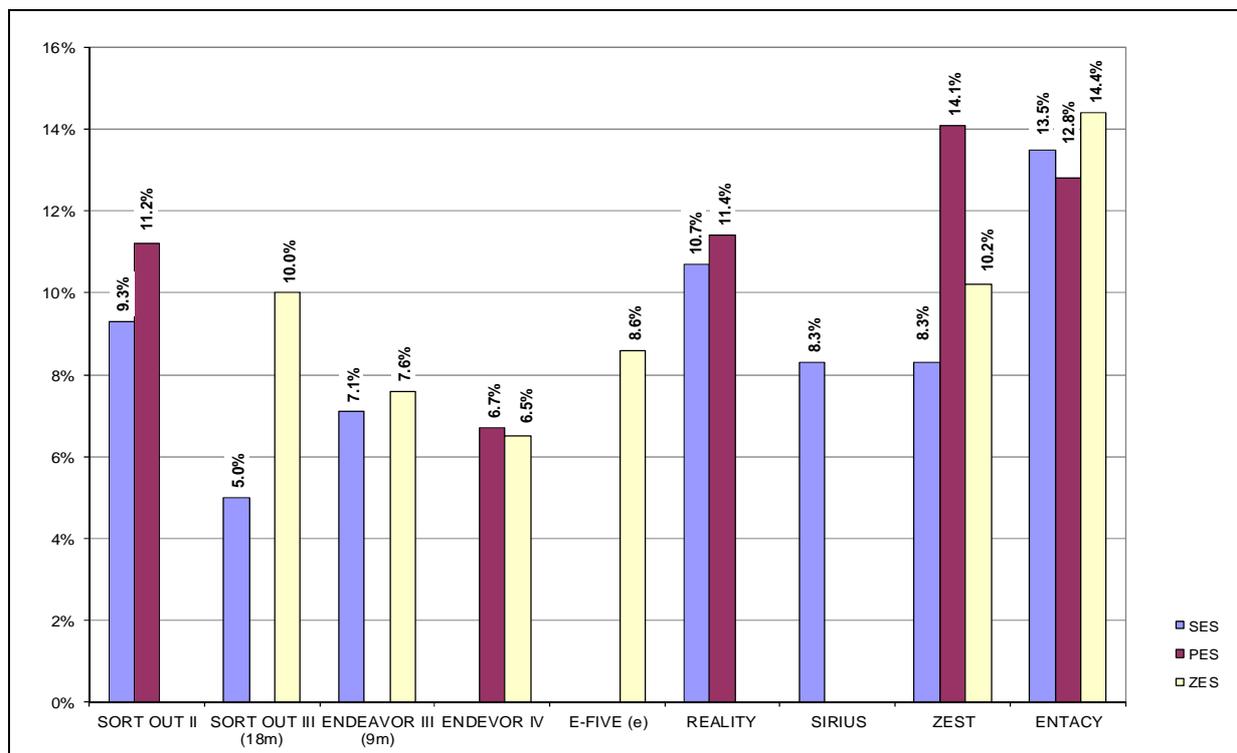


Abbildung 23: Vergleich der „Major Adverse Cardiac Events“ in ausgesuchten Studien für den Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent

m = Monate; e = „Extended Use“ Gruppe

Einige Studien beschrieben besonders den Langzeitverlauf der DES. Im REWARD Register wurde z.B. nach drei Jahren eine MACE von 28,1% für Patienten mit einem SES und 28,9% für Patienten mit einem PES beschrieben. In der DESIRE Studie aus São Paulo lag die MACE dagegen bei 15,4% nach vier Jahren für alle DES (Anteil an SES: 81%). Diese Werte waren aber nur bedingt vergleichbar. Auch wenn es sich bei diesen Studien um nicht selektierte Patientengruppen handelte, wurde die MACE in beiden Studien unterschiedlich definiert. In DESIRE wurden unter der MACE die kardialen Todesursachen, TVR und alle Herzinfarkte zusammengefasst, im REWARD Register die Gesamtmortalität, ST-Hebungsinfarkte und die TLR. Bei der DESIRE Studie waren die niedrigen Werte auch dadurch zu erklären, dass nicht nur viele Patienten mit einer Hauptstammeteiligung (siehe oben), sondern auch Bifurkationsläsionen mit großen Abgängen (>2,5mm Durchmesser), diabetische Patienten mit diffuser 3-Gefäßerkrankungen u.a. bevorzugt eine koronare Bypass-Operation erhielten [51].

In unserer Studie war die höchste MACE bei den Patienten mit einem Zotarolimus-eluting Stent zu finden und ist am ehesten durch die oben beschriebene höhere Rate an erneuten Revaskularisationen zu erklären. Die meisten kardialen Todesfälle und Re-Infarkte ereigneten sich bei Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent. Insgesamt waren die Unterschiede in der MACE daher nur geringfügig und nicht annähernd signifikant.

5.6 Stentthrombose

In etlichen Studien wurde gezeigt, dass die Drug-eluting Stents zu einer effektiveren Reduktion der Restenoserate oder der erneuten Revaskularisation am Zielgefäß (TVR) im Vergleich mit den Bare-metal Stents führten [27, 36, 42, 63, 71]. Dafür werden die Drug-eluting Stents der ersten Generation mit einer erhöhten Rate an späten Stentthrombosen in Verbindung gebracht. Eine pathologische Studie von Joner et al. zeigte ein verspätetes Einheilen der Drug eluting Stents, u.a. verursacht durch eine persistierende Fibrinablagerung und eine geringere Endothelisierung im Vergleich mit den Bare-metal Stents (Prozent der mit Endothel bedeckten Streben/Struts: BMS: $89,8 \pm 29,9\%$; DES: $55,8 \pm 26,5\%$; $p=0,0001$). Als weitere Mechanismen scheinen eine lokale Hypersensitivität und eine ungenügende Apposition (Malapposition) des Stents an der Gefäßwand eine Rolle zu spielen [85]. Eine Studie von Nakazawa et al. beschrieb einen weiteren möglichen Mechanismus. Histopathologisch wurden die Koronargefäße von 57 Patienten mit einem SES und 77 Patienten mit einem BMS untersucht. Bei den Patienten mit einem SES zeigte sich im Bereich des Drug-eluting Stents eine ausgeprägte Atherosklerose in Form einer gelben Neointima. Das atherosklerotische Segment könnte die Adhäsion von Thrombozyten und

somit die Entstehung einer Stentthrombose begünstigen. Normale Koronargefäße sind durch ein effizientes Endothel vor einem Lipidtransport in die Gefäßwand geschützt. Eine Progression der Artherosklerose beginnt häufig durch eine Dysfunktion oder Schädigung des Endothels. Auch die DES führten in mehreren Studien zu einer inkompletten Endothelisierung und könnten so die Entstehung einer verstärkten Artherosklerose mit erklären [90]. In einer Studie von Wenaweser et al. wurde eine thrombogene Wirkung von den Wirkstoffen Sirolimus und Paclitaxel beschrieben, die zu einer vermehrten Expression des Gewebefaktors und dadurch zu einer vermehrten Aktivierung der Gerinnungsfaktoren IX und X führen könnten [74]. Obwohl Stentthrombosen selten vorkommen, sind sie ein gefährliches Ereignis. Etwa ein Drittel bis die Hälfte der Fälle enden tödlich (Tabelle 25) [87].

Tabelle 25: Klinische Relevanz von Stentthrombosen in ausgesuchten Studien [87]

Studie:	Stenttyp	Beurteilung der Stentthrombose	Tod	Tod oder MI
Cutlip et al., 2001 (n=6,186)	BMS	angiographisch oder klinisch	0.21	0.7
Heller et al., 2001 (n=1,855)	BMS	angiographisch plus akute MI	0.17	1
Iakovou et al., 2005(n=2,229)	DES	angiographisch oder klinisch	0.45	0.93
Ong et al., 2005 (n=2,016)	DES	angiographisch plus klinisch	0.25	1
Kuchulakanti et al., 2006 (n=2,974)	DES	angiographisch	0.31	0,72*
BASKET LATE, 2006 (n=746)	DES	angiographisch plus klinisch	19%**	88%**
Mauri et al., 2007 (n=4,565)	DES	angiographisch plus klinisch	0.31	0,84*
* = nur Myokardinfarkte, ** = kardialer Tod		DES = Drug-eluting Stent		
BMS = Bare-Metal Stent		MI = Myokardinfarkt		

In unserer Studie betrug der durchschnittliche Anteil definitiver Stentthrombosen nach einem Jahr 0,6% (PES 0,9%; ZES 0,9%; SES 0%) und der Anteil jeglicher Stentthrombosen (definitive, wahrscheinliche, mögliche) nach den ARC Kriterien 2,3% (SES 3,6%; PES 2,6%; ZES 0,9%). Der Unterschied zwischen den drei Drug-eluting Stents war nicht signifikant. Ein anderes Ergebnis zeigte die ZEST Studie aus Korea, die nach einem Jahr signifikant mehr Stentthrombosen bei den Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent (0,7%) im Vergleich zu den Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent (0%) zeigte ($p=0,03$). Der Unterschied zwischen dem Zotarolimus- (0,5%) und dem Sirolimus-eluting Stent war nicht signifikant [37]. In der SORT OUT III Studie aus Dänemark konnten nach einem Jahr signifikant mehr Stentthrombosen bei Patienten mit einem Zotarolimus-eluting Stent (1%) im Vergleich zu den Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent (<1%) nachgewiesen werden ($p=0,048$). Nach dem Jahr folgten aber zwei definitive Stentthrombosen bei Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent, so dass die Ergebnisse nach 18 Monaten nicht mehr signifikant waren [39]. In

der Studie ENDEAVOR III ereigneten sich innerhalb von 9 Monaten keine definitiven Stentthrombosen bei Patienten mit einem Sirolimus- oder Zotarolimus-eluting Stent [28].

Im Vergleich zwischen dem Sirolimus- mit dem Paclitaxel-eluting Stent wurden unterschiedliche Ergebnisse beschrieben. Zwei große Metaanalysen zeigten beispielsweise eine Überlegenheit des Sirolimus-eluting Stents im Vergleich zum Paclitaxel-eluting Stent [82,79]. Die Metaanalyse von Stettler et al., die Ergebnisse aus 38 Studien zusammenfasste, zeigte ein signifikant höheres Risiko für eine späte Stentthrombosen bei Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent im Vergleich zu Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent über einen Zeitraum von vier Jahren ($p=0,041$) [82]. Auch in der Metaanalyse von Schöming et al., die die Ergebnisse von 16 Studien zusammenfasste, wurde eine bessere Tendenz für den Sirolimus-eluting Stent im ersten Jahr ($p=0,09$) und ein signifikant besseres Ergebnis nach dem ersten Jahr ($p=0,004$) beschrieben [79]. Dies könnte mit einer langsameren Einheilung des Paclitaxel-eluting Stents im Vergleich zum Sirolimus-eluting Stent erklärt werden, wie es beispielsweise in einer Studie von Finn et al. bei überlappenden Stents gezeigt wurde [66]. Auch die Studie von Wenaweser et al., in der definitive Stentthrombosen an 8.146 Patienten aus Rotterdam und Bern unter „real world“ Bedingungen untersucht wurden, zeigte nach 3,5 Jahren ein signifikant besseres Abschneiden der Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent ($p=0,02$). Die frühen Stentthrombosen waren bei den Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent mit 1,0% ähnlich häufig, wie mit 1,3% bei Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent ($p=0,19$). Für die „späten“ und „sehr späten Stentthrombosen“ zeigte sich dann aber eine durchschnittliche Inzidenz von 0,44% ST/Jahr bei Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent und 0,63% ST/Jahr bei Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent ($p=0,047$). Allerdings waren die Läsionen bei Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent komplexer, was die vermehrten Stentthrombosen in dieser Gruppe erklären könnte. Insgesamt zeigte die Studie, dass die Rate jährlicher Stentthrombosen über vier Jahre konstant blieb und die Einheilung der DES nach vier Jahren noch nicht komplett schien [74]. Kein Unterschied zwischen einem Paclitaxel- und einem Sirolimus-eluting Stent konnte in der Metaanalyse von Hitinder et al. oder in SORT OUT II festgestellt werden [80,38]. In SORT OUT II betrug die Rate an definitiven Stentthrombosen nach einem Jahr 1,1% bei Patienten mit einem Sirolimus- und 1,4% bei Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent ($p=0,60$). Sie blieb auch nach Absetzen von Clopidogrel nach 12 Monaten konstant [38]. Eine geringere Rate an Stentthrombosen für die Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent konnte, unter „real world“ Bedingungen, im REWARDS Register (definitive + wahrscheinliche ST: 1,6% versus 2,2%) über einen Zeitraum von drei Jahren oder in der RESEARCH Studie aus

Rotterdam (0,9% versus 2,4%) über einen Zeitraum von sechs Jahren festgestellt werden. Die Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant [40,87].

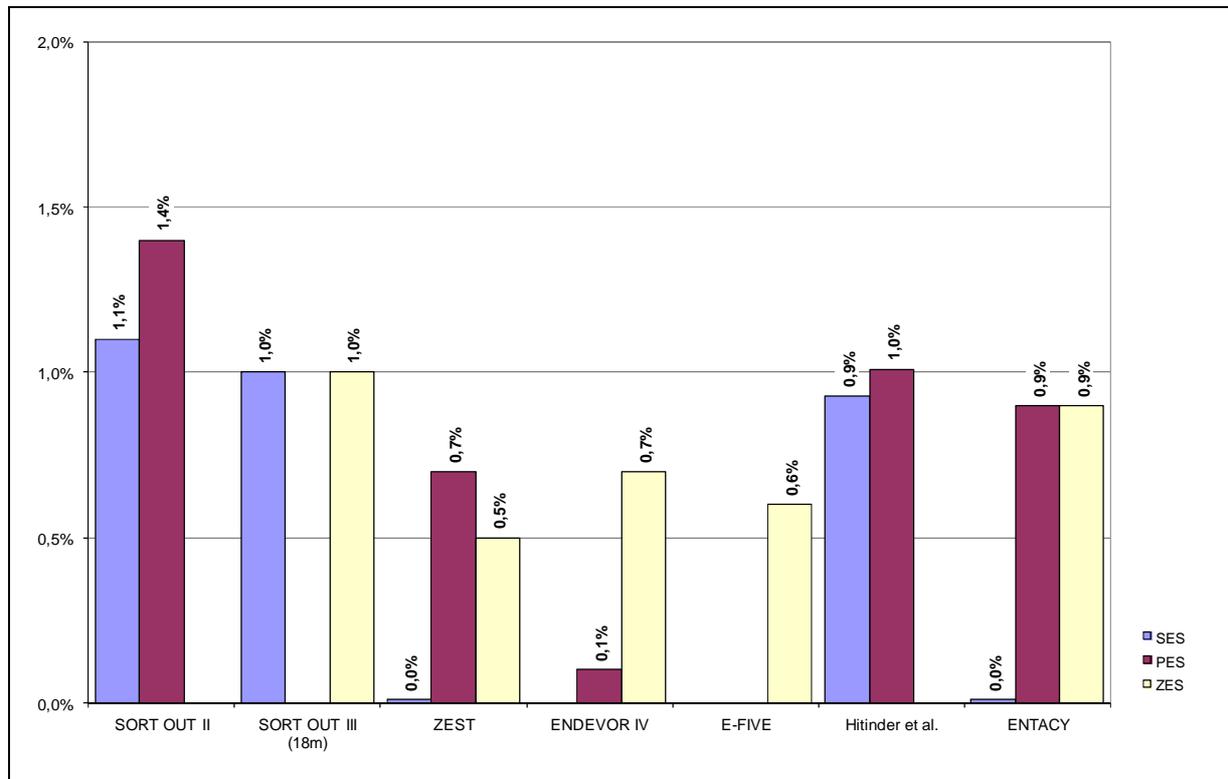


Abbildung 24: Der Vergleich von Stentthrombosen in unterschiedlichen Studien für Patienten mit einem Sirolimus-, Paclitaxel- oder Zotarolimus-eluting Stent

m = Monate

Insgesamt liegt die Inzidenz von Stentthrombosen bei Drug-eluting Stents der ersten Generation im ersten Jahr an einem ausgesuchten Patientenkollektiv zwischen 0,5 und 0,7%, bei Studien unter „real world“ Bedingungen um das 2 - 3-fache höher. Danach liegt die Rate an Stentthrombosen jährlich bei ungefähr 0,2% und in Studien unter Alltagsbedingungen bei ca. 0,6% [87]. So lag z.B. bei Patienten des schwedischen SCAAR Registers die jährliche Rate bei 0,5% ST/Jahr über einen Zeitraum von zwei Jahren [41] und bei der oben beschriebenen Studie von Wenaweser et al. bei durchschnittlich 0,53% ST/Jahr über einen Zeitraum von vier Jahren [74]. Etwas niedrigere Ergebnisse fanden sich bei den Patienten des DESIRE- und REWARDS Registers. Im DESIRE Register aus São Paulo wurde eine Rate von 0,13% ST/Jahr über einen Zeitraum von vier Jahren beschrieben [51]. Im REWARDS Register aus Washington DC wurde eine Rate von 0,2-0,4% ST/Jahr bei Patienten mit einem Sirolimus- und 0,1-0,3% ST/Jahr bei Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent gefunden [40]. Die niedrige Rate bei Patienten der DESIRE Studie könnte durch die großzügige Indikationsstellung für eine koronare Bypass-Operation bei

entsprechendem Patientenprofil zu erklären sein. Dadurch wurden einige Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Stentthrombose ausgeschlossen (z.B. Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung) [51].

Die Genese der Stentthrombosen ist multifaktoriell und noch nicht genau verstanden. Einige Studien haben die Patienten, mit einer Stentthrombose genauer untersucht und gewisse Faktoren scheinen das Risiko einer Stentthrombose zu erhöhen. Dabei werden unterschiedliche Faktoren diskutiert, die abhängig vom Zeitpunkt der Stentthrombose variieren („frühe“, „späte“ oder „sehr späte Stentthrombose“). Zu den häufig beschriebenen Risikofaktoren gehören u.a. ein akuter Myokardinfarkt als Implantationsindikation, Absetzen der dualen Thrombozytenaggregationshemmung, Diabetes mellitus, komplexere Stenosen wie z.B. eine Läsion mit Bifurkations- oder ostialer Beteiligung sowie Mehrgefäßerkrankungen [51, 57, 71, 74, 83, 86]. In der Studie von Wenaweser et al. wurden z.B. vermehrt frühe Stentthrombosen bei Patienten mit Diabetes mellitus beobachtet. Späte Stentthrombosen traten gehäuft bei jüngeren Patienten, beim Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms oder bei Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent auf [74]. In einer spanischen Studie an 20 Zentren mit 23.500 Patienten wurden nur die angiographisch gesicherten Stentthrombosen bei Patienten mit einem Drug-eluting Stent untersucht. Auch in dieser Studie zeigte sich eine erhöhte Rate an Stentthrombosen bei Patienten mit einem Diabetes mellitus, einem ST-Hebungsinfarkt und in Abhängigkeit von der Stentlänge u.a. Außerdem wurden vermehrt Stentthrombosen nach Interventionen am RIVA beschrieben, der bei 74% der Stentthrombosen betroffen war [83].

In unserer Studie zeigte sich nach einem Jahr kein signifikanter Unterschied hinsichtlich definitiver oder jeglicher Stentthrombosen nach den ARC Kriterien. Die meisten möglichen Stentthrombosen ereigneten sich bei den Patienten mit einem SES (3,6%), die wenigsten bei den Patienten mit einem ZES (0,9%). Eine Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden ($p=0,17$). Dies könnte mit der relativ geringen Inzidenz an Stentthrombosen in Bezug auf die Größe der Patientengruppen zu erklären sein.

Der Anteil definitiver Stentthrombosen war ähnlich wie in den Vergleichsstudien (Abbildung 24). Bei den definitiven Stentthrombosen ist zu bedenken, dass häufig nur überlebte Stentthrombosen diagnostiziert werden. Da ein nicht unwesentlicher Anteil der Patienten vor der Diagnose verstirbt, ist die tatsächliche Anzahl definitiver Stentthrombosen wahrscheinlich etwas höher [74,83]. Es ist aber anzunehmen, dass nicht jede ungeklärte Todesursache durch eine Stentthrombose verursacht wurde [34]. Insgesamt sind sicherlich Daten aus

größeren Studien über mehrere Jahre nötig, um einen möglichen Unterschied zwischen den Drug-eluting Stents zu ermitteln. Beispielsweise die noch ausstehenden Ergebnisse der PROTECT Studie, die den Sirolimus- und Zotarolimus-eluting Stent an 8.800 Patienten unter „real world“ Bedingungen beobachtet [58].

5.7 Drug-eluting Stents bei Patienten mit einem Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist gekennzeichnet durch eine gestörte Stoffwechsellage mit Hyperglykämie und vermehrter Insulinresistenz. Pathophysiologisch besteht eine gestörte Funktion des Endothels, der glatten Muskelzellen der Koronargefäße und der Thrombozyten, mit einer Tendenz zu vermehrten thrombotischen Ereignissen [89]. Diabetes mellitus ist eine Systemerkrankung und der Prozess an den Koronargefäßen kann von der lokalen Therapie durch einen Stent nicht aufgehalten werden. Unabhängig vom Stenttyp haben die Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 häufig ein schlechteres Resultat als Patienten ohne Diabetes mellitus [97].

In unserer Studie betrug der Gesamtanteil der Patienten mit einem Diabetes mellitus 34,7%. Im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus lag die Mortalität (6,7% vs. 0,9%; $p=0,004$), die MACE (22,0% vs. 9,2%; $p=0,003$) und die Rate vermutlicher Stentthrombosen (5,8% vs. 0,4%; $p=0,001$) bei Patienten mit einem Diabetes mellitus signifikant höher. Die erneute Revaskularisation am Zielgefäß erfolgte bei Patienten mit einem Diabetes mellitus häufiger (TVR: 15,8% vs. 9,3%), das Ergebnis war aber nur im Trend signifikant ($p=0,08$). Ein ähnliches Ergebnis zeigte eine Studie von Daemen et al., die 708 Patienten mit Diabetes mellitus und einem BMS, PES oder SES verglich. Nach einem Jahr lag die Mortalität bei den Diabetikern mit einem SES bei 7,3% und bei Diabetikern mit einem PES bei 10,2%. Die erneute Revaskularisation erfolgte bei 13,6% der Patienten mit einem SES und bei 6,9% der Patienten mit einem PES. Die MACE wurde nach einem Jahr mit 21,4% bei den Patienten mit einem SES und mit 16,7% bei den Patienten mit einem PES angegeben [98]. Insgesamt schwankten die Werte für die Rate an Revaskularisationen am Zielgefäß (TVR) in den betrachteten Studien zwischen 4 und 15% (TLR zwischen 3-13%), die Rate der MACE zwischen 9,7 und 22,1%, die Mortalität zwischen 0 und 6,7%. Die Werte sind dabei nur bedingt zu vergleichen, da nicht alle Studien unter „real world“ Bedingungen erfolgten. In den Studien ISAR-DIABETES, DiabeDES, DES-DIABETES, SCORPIUS, DIABETES [76,52,95-97] wurde beispielsweise der Einsatz von Drug-eluting Stents ausschließlich bei Patienten mit einem Diabetes mellitus untersucht. Die Studiengrößen waren aber relativ klein und die primären Endpunkte beurteilten in der Regel Surrogatparameter nach 8-9 Monaten. Aussagen zu klinischen Endpunkten waren nur bedingt möglich. Auch die MACE ist, wie

oben bereits erwähnt, nur bedingt vergleichbar, da sie in den Studien unterschiedlich definiert wurde (Tabelle 26).

Tabelle 26: Target Lesion Revaskularisation, Target Vessel Revaskularisation, Mortalität, MACE in ausgesuchten Studien bei Patienten mit einem Diabetes mellitus

Studie	Patientenkollektiv	TLR (in %)	TVR (in %)	Mortalität (in %)	MACE (in %)
ENTACY	All-comers in		15,8	6,7	22,0 ³
Daemen et al.	All-comers in		6,9-13,6	7,3-10,2	16,7-21,4 ³
Dou et al.	All-comers in		4,18	1,22	
SCORPIUS	Selektiert	3		5	14,7 ¹
DIABETES (9m)	Selektiert	6,3			10,0 ²
DESSERT	Selektiert	5,9			22,1 ¹
DECODE	Selektiert	13,0		0	14,8 ¹
		MACE-Definitionen:			
TLR = Target Lesion Revaskularisation		1 = Tod, MI, TVL, CABG			
TVR = Target Vessel Revaskularisation		2 = Kardialer Tod, MI, TVL,			
MI = Myokardinfarkt		CABG			
MACE = Major Cardiac Adverse Events		3 = kardialer Tod, MI, TVR			

5.7.1 Vergleich der drei Drug-eluting Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus

Im Vergleich der drei Drug-eluting Stents zeigte sich in unserer Studie eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit einem Diabetes mellitus und einem Sirolimus-eluting Stent ($p=0,021$). Bei Diabetikern mit einem PES oder ZES war die Mortalität nicht signifikant (PES: $p=0,23$; ZES: $p=0,26$). Auch das Auftreten eines MACE relevanten Ereignisses war bei Diabetikern mit einem SES signifikant häufiger ($p=0,009$). Zu einem anderen Ergebnis kam eine Subgruppenanalyse der SORT OUT III Studie, die signifikant mehr MACE relevante Ereignisse nach 18 Monaten bei Diabetikern mit einem ZES im Vergleich zu Diabetikern mit einem SES (18,3% vs. 4,8%) zeigte [111]. Auch eine Studie von Briguori et al., in der der Einsatz von SES, PES und ZES bei Patienten mit Diabetes mellitus verglichen wurde, ergab eine höhere MACE Rate bei Patienten mit einem ZES im Vergleich zu den Patienten mit einem SES ($p=0,012$) oder PES ($p=0,075$) [112]. In ENDEAVOR IV konnten nach einem Jahr, wie in unserer Studie, keine signifikanten Unterschiede zwischen dem PES und ZES bei Diabetikern hinsichtlich MACE und Mortalität nachgewiesen werden. Balducelli et al. untersuchte 945 Diabetiker unter „real world“ Bedingungen, von denen 606 Patienten ein SES und 339 Patienten ein PES implantiert wurde. Nach 2 Jahren ergaben sich im Vergleich der beiden DES keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mortalität, Re-Infarkten und der MACE [115].

In der bereits oben erwähnten Studie von Daemen et al. wurde der Einsatz von einem SES, PES und BMS über zwei Jahren verglichen. Hier zeigte der PES ein besseres Ergebnis bei Diabetikern hinsichtlich der Mortalität, MACE und TVR im Vergleich zum SES. Die Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant. Als mögliche Ursache für das schlechtere Abschneiden wurde hier der Wirkstoff Sirolimus in Erwägung gezogen. Sirolimus inhibiert die mTOR, die abhängig von einer P13-Kinase ist und bei Patienten mit einer Insulinresistenz vermindert sein soll. Der Wirkstoff Paclitaxel wirkt über eine Stabilisierung von Mikrotubuli und ist unabhängig von der P13-Kinase [98]. Dies könnte auch eine Erklärung für das schlechtere Abschneiden der Patienten mit einem SES in unserer Studie sein.

Ähnlich wie in SORT OUT III lag der Anteil der erneuten Revaskularisation bei Diabetikern mit einem ZES am höchsten. In unserer Studie war das Ergebnis aber nur im Trend signifikant ($p=0,09$). In ENDEAVOR IV konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem ZES und PES nachgewiesen werden (TVR: ZES 8,6%; PES 9,4%; $p=0,87$) [113]. Insgesamt scheint der ZES hinsichtlich der erneuten Revaskularisation dem SES [111] bei Diabetikern unterlegen zu sein. Im Vergleich zwischen dem PES und SES bei Patienten mit einem Diabetes mellitus zeigte die SIRTAX Studie eine Überlegenheit des SES über den PES nach zwei Jahren (TVR: SES 7,4%; PES 17,2%; $p=0,03$) [78]. Auch eine große Metaanalyse von Kufner et al., in der sechs randomisierte Studien analysiert wurden, ergab eine signifikante Reduktion der TLR bei Patienten mit einem SES im Vergleich zu Patienten mit einem PES. Hinsichtlich der Mortalität und Re-Infarktrate ergaben sich hier keine signifikanten Unterschiede [114]. Insgesamt scheint aber ein Unterschied zwischen den einzelnen Drug-eluting Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus zu bestehen [51], die Studienlage unter „real world“ Bedingungen ist dabei jedoch begrenzt. Nicht nur das Medikament sondern auch die Freisetzungskinetik scheint insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus eine Rolle zu spielen. So konnte der Taxus Liberté Stent™ z.B. im schwedischen SCAAR Register ein signifikant besseres Ergebnis bei Diabetikern im Vergleich zu dem Vorgänger Taxus Express™ zeigen [51].

5.7.2 Drug-eluting Stents versus Bare-metal Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus

Um die Sicherheit der Drug-eluting Stents bei Patienten mit einem Diabetes mellitus zu beurteilen, ist der Vergleich mit einem Bare-Metal Stent von besonderer Relevanz. In etlichen Studien konnte eine signifikante Überlegenheit der Drug-eluting Stents bei der Reduktion der Revaskularisation am Zielgefäß im Vergleich zu Bare metal Stents festgestellt werden, siehe Abbildung 25 [42, 49, 52, 53, 91, 93, 97, 99]. Eine Reduktion der Rate an Re-

Infarkten bei Patienten mit einem Drug-eluting Stent im Vergleich zu Patienten mit einem Bare-metal Stent wurde in einer Metaanalyse von Patti et al. und dem Register aus Massachusetts gezeigt [93, 94]. Es scheint aber nicht verwunderlich, dass ein Stent, der eine niedrigere Rate an Revaskularisation verursacht, auch mit einer niedrigeren Rate an Re-Infarkten einhergehen könnte. Erneute Revaskularisationen können zu einem, mit der Intervention assoziierten Herzinfarkt führen. Nach einer Studie von Stone et al. führten 1,4% der Interventionen zu einem mit der Prozedur assoziierten Myokardinfarkt [100]. Hinzu kommt, dass auch das Ereignis der Restenose selbst, unter dem Bild eines Myokardinfarktes erfolgen kann [100]. In den meisten Studien war die Rate an Re-Infarkten und der Gesamtmortalität jedoch nicht signifikant unterschiedlich [49, 52, 53, 91, 94]. Auch eine Metaanalyse von Stettler et al., in der die Ergebnisse aus 35 Studien zusammengefasst wurden, zeigte vergleichbare Ergebnisse bei Patienten mit einem DES oder BMS in Bezug auf die Mortalität und Re-Infarkte. Auffällig war aber, dass bei den Studien in denen der Einnahmezeitraum der dualen Thrombozytenaggregationshemmung unter sechs Monate lag die Patienten mit einem Drug-eluting Stent ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufwiesen. Die Studien mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung für sechs oder mehr Monate ergaben keine Unterschiede in der Mortalität [99]. In Bezug auf die MACE lag die Rate bei den DES häufig etwas niedriger, als bei Patienten mit einem BMS [49, 53, 97]. Am ehesten war dies mit der Reduzierung der TVR zu erklären.

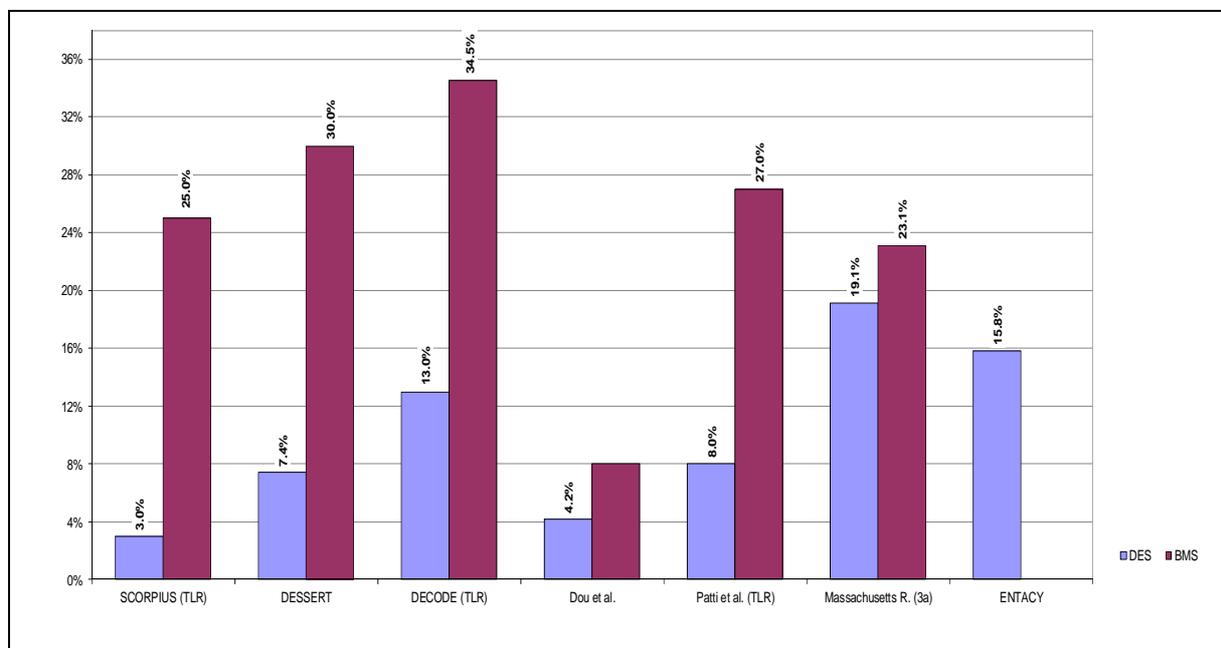


Abbildung 25: Revaskularisationen am Zielgefäß (TVR oder TLR) bei Patienten mit einem Diabetes mellitus mit einem Bare-metal- oder Drug-eluting Stent

TVR = Target Vessel Revaskularisation; TLR = Target Lesion Revaskularisation; DES = Drug-eluting Stent; BMS = Bare-metal Stent; R. = Register

5.7.3 Stentthrombosen bei Patienten mit einem DES und Diabetes mellitus

Diabetes mellitus gilt als ein Prädiktor für das Auftreten einer Stentthrombose [74, 83]. In einer Studie aus China von Dou et al. lag die Rate an Stentthrombosen nach zwei Jahren im Vergleich zwischen einem Drug-eluting Stent mit einem Bare-metal Stent annähernd gleich (DES 1,90%; BMS 2,02%). Dennoch erlitten nur Patienten mit einem Drug-eluting Stent nach einem Jahr noch Stentthrombosen (VLST DES:0,68%; BMS 0%, $p=0,17$). Das erhöhte Risiko für späte Stentthrombosen bei Patienten mit einem DES ist u.a. mit der verspäteten und unvollständigen Endothelisierung zu erklären [91]. Häufig liegen bei Patienten mit Diabetes mellitus längere Läsionen an schmalen Gefäßen vor. Die verwendeten Stents sind häufig länger, die Re-Endothelisierung somit zusätzlich verzögert [99]. Hinzu kommt, dass lange und schmale Läsionen schon per se in Studien als Prädiktor für Stentthrombosen beschrieben werden [83]. Wie bereits oben beschrieben, neigen Patienten mit einem Diabetes mellitus zu vermehrten thrombotischen Ereignissen. Als mögliche Ursache dafür wird u.a. ein Einfluss der im Blut bestehenden Hyperglykämie auf die Kalzium-Homöostase der Thrombozyten beschrieben, die zu einer Änderung bei der Plättchenaktivierung und –aggregation führen könnte. Auch wurden Störungen der NO-Freisetzung des Endothels [89], sowie eine vermehrte Aspirinresistenz bei Diabetikern beschrieben [101]. Die duale Thrombozytenaggregationshemmung scheint für Diabetiker von besonders wichtig zu sein.

In unserer Arbeit wurde die Subgruppe der Patienten mit einem Diabetes mellitus ein Jahr nach Implantation eines Drug-eluting Stent ausgewertet. Es soll an dieser Stelle jedoch erwähnt sein, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus, vor allem beim Vorliegen einer Mehrgefäßerkrankung immer die Indikation für eine koronare Bypass-Operation überprüft werden sollte [61,62]. Maßgeblich ist sicherlich auch eine optimale Einstellung des Blutzuckerwertes. In der Studie von Corpus et al. konnte eine signifikant geringere Rate an erneuten Revaskularisationen (TVR) bei einer Einstellung des Hb A1c $<7\%$ gezeigt werden [88]. Daten zur Einstellung der Blutzuckerwerte lagen uns leider nicht vor. Insgesamt zeigte sich auch in unserer Studie ein schlechteres Abschneiden der Patienten mit einem Diabetes mellitus im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus. Die Ergebnisse waren jedoch mit den anderen Studien vergleichbar.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die drei Drug-eluting Stents Cypher Select™ (SES), Taxus Liberté™ (PES) und Endeavor™ (ZES) unter alltäglichen klinischen Bedingungen auf Sicherheit und Effizienz zu untersuchen und mögliche Unterschiede aufzudecken. Drug-eluting Stents werden seit 2002 mit steigender Anzahl in Deutschland implantiert [102] und konnten die Restenoserate im Vergleich zu Bare-metal Stents signifikant senken [42, 49, 52, 53, 91]. Als Vergleichsstudien wurden u.a. die ZEST Studie aus Korea sowie die „real world“ Studien SORT OUT II und SORT OUT III aus Dänemark herangezogen. Ähnlich wie in unserer Studie verglich die ZEST Studie z.B. den ZES, SES und PES miteinander, jedoch wurden in dieser Studie ausgewählte Patienten mit bestimmten Risikofaktoren ausgeschlossen (u.a. Patienten mit einem STEMI, ISR, linksventrikulärer EF <25%) [37].

Das Patientenkollektiv unserer Studie war hinsichtlich klinischer Daten und kardialer Risikofaktoren gut miteinander vergleichbar. Das durchschnittliche Alter betrug 63,8 ($\pm 10,8$) Jahre, durchschnittlich 76,9% der Patienten waren männlich und der Anteil an Patienten mit einem Diabetes mellitus lag bei 34,7%. Signifikante Unterschiede ergaben sich bezüglich dem Auftreten einer Hyperlipoproteinämie (SES 73,9%; PES 85,3%; ZES 88,1%; $p=0,011$) und dem Stent-Implantationsdruck (SES 17,5 atm; PES 18,7 atm; ZES 18,2 atm; $p=0,019$). Im Vergleich zu den „real world“ Studien SORT OUT II und SORT OUT III lag der Anteil an Patienten mit einem Diabetes mellitus in unserer Studie etwas höher [38,39]. Dies könnte auch die größere Stentlänge (27,6 $\pm 16,6$ mm) und den höheren Anteil an In-Stent Restenosen (7,8%) in unserer Studie erklären. Patienten mit Diabetes mellitus neigen zu diffusen Stenosen und Mehrgefäßerkrankungen. Eine anamnestische ACVB-Operation oder perkutane Koronarintervention liegt bei Diabetikern häufiger vor [99,123].

Die Beurteilung der Sicherheit der Studien-DES erfolgte anhand der Mortalität, der Rate an rekurrierenden Myokardinfarkten und Stentthrombosen. Stentthrombosen sind gefährliche Ereignisse. Etwa ein Drittel bis die Hälfte enden tödlich [87]. Durchschnittlich 0,6% der Patienten erlitten eine definitive, 2,3% eine mögliche Stentthrombose. Tendenziell waren die möglichen Stentthrombosen bei Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent (3,6%) am häufigsten (ZES 0,9%; PES 2,6%, $p=0,24$). Das eine Signifikanz nicht aufgezeigt werden konnte, könnte mit der relativ geringen Inzidenz in Bezug auf die Studiengröße zu erklären sein. Auch die kardiale Mortalität war bei den Patienten mit einem SES am höchsten (2,6%), im Vergleich zu Patienten mit einem PES (1,7%) oder ZES (0,9%) konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden ($p=0,57$). Ein Myokardinfarkt ereignete sich bei 2,0% der Studienteilnehmer, auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der drei

Studien-DES (SES 2,7%; PES 1,7%; ZES 1,7%; $p=0,83$). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die oben genannte ZEST Studie, in der sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Mortalität und Re-Myokardinfarkte im Vergleich der drei DES ergaben. Im Gegensatz zu unserer Studie konnte in der ZEST Studie jedoch eine signifikant geringere Rate an definitiven Stentthrombosen bei Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent im Vergleich zu Patienten mit einem Paclitaxel-eluting Stent aufgezeigt werden [37].

Als Parameter der Effizienz wurde die erneute Revaskularisation am Zielgefäß (TVR) eruiert. Diese betrug im Gesamtkollektiv durchschnittlich 11,6% und war damit etwas höher als in den meisten Vergleichsstudien. Die erhöhte Rate an Revaskularisation könnte mit der geplanten Re-Koronarangiographie nach 6 Monaten zu erklären sein. Eine Re-Koronarangiographie ohne entsprechende Symptomatik kann die Rate an erneuten und nicht ischämisch getriggerten Revaskularisationen erhöhen [72]. Außerdem war die Stentlänge im Vergleich zu den meisten Studien größer. Längere Stenosen gelten als Prädiktor für eine erhöhte Restenoserate [81]. Im Vergleich der drei Studien-DES ergaben sich bezüglich der Effizienz keine signifikanten Unterschiede. Die niedrigste Revaskularisationsrate konnte für Patienten mit einem SES (9,0%) und die höchste bei Patienten mit einem ZES (14,4%) gezeigt werden. Bei Patienten mit einem PES lag die Rate nach 12 Monaten bei 11,2%. Das tendenziell bessere Abschneiden der Patienten mit einem SES im Vergleich zu einem ZES ist am ehesten durch die langsamere Freisetzungskinetik von Sirolimus aus dem Polymer zu erklären [28]. Das Nachfolgemodell, der Endeavor ResoluteTM, wurde mit einer verzögerten Freisetzungskinetik optimiert [108]. Die Datenlage bezüglich der erneuten Revaskularisation am Zielgefäß ist im Vergleich des PES mit dem SES heterogen. Ähnlich zu unserer Studie war beispielsweise das Ergebnis der dänischen SORT OUT II Studie, in der nach 12 Monaten kein signifikanter Unterschied gezeigt werden konnte [38]. Ein weiterer Endpunkt unserer Studie war die MACE. Hier konnte die geringste Rate mit 12,8% bei Patienten mit einem SES und die höchste Rate mit 14,1% bei Patienten mit einem ZES festgestellt werden. Die Ergebnisse waren nicht signifikant ($p=0,58$).

Ferner erfolgte in unserer Studie eine Subgruppenanalyse, die den Einsatz der Drug-eluting Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus betrachtete. Die Datenlage der Drug-eluting Stents ist bei Diabetikern unter „real world“ Bedingungen weiterhin begrenzt. Dabei ergaben sich eine signifikant höhere Mortalität (6,7% vs. 0,9%; $p=0,003$) und ein vermehrtes Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (MACE: 22,0% vs. 9,2%; $p=0,004$) bei Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus. Die Analyse der drei Drug-eluting Stents erbrachte diesbezüglich, dass die Mortalität und die MACE nur bei Diabetikern mit

einem SES signifikant erhöht waren. Diabetiker mit einem PES oder ZES zeigten kein signifikant erhöhtes Risiko im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus. Ursächlich könnte die Wirkung von Sirolimus über eine P13-Kinase sein, die bei Patienten mit einer Insulinresistenz vermindert scheint [98]. Eine erneute Revaskularisation am Zielgefäß war am häufigsten bei Diabetikern mit einem ZES nötig, das Ergebnis war jedoch nur im Trend signifikant ($p=0,09$). Bei Diabetikern mit einem PES oder SES war die TVR-Rate nach 12 Monaten nicht signifikant höher als bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Insgesamt ergab die Subgruppenanalyse, dass der Einsatz von Drug-eluting Stents auch unter alltäglichen Bedingungen sicher und effektiv war.

Schlussfolgerung: In unserer Studie konnte der Sirolimus-eluting Stent die Restenoserate am effektivsten senken, es zeigte sich in dieser Gruppe jedoch die höchste Mortalität. Die höchste Restenoserate konnte bei Patienten mit einem Zotarolimus-eluting Stent festgestellt werden, hingegen war die Mortalität in dieser Gruppe am niedrigsten. Insgesamt konnten im Vergleich der Studien-DES bezüglich der Effizienz und Sicherheit keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Der Einsatz der Drug-eluting Stents unter alltäglichen Bedingungen war über 12 Monate sicher.

6.1 Ausblick

Aktuell werden Drug-eluting Stents der zweiten und dritten Generation eingesetzt und zeigen in Studien erfolgsversprechende Ergebnisse. So konnte z.B. der Biolimus-eluting Stent (BES) in der LEADERS Studie eine gleiche Effektivität zum Sirolimus-eluting Stent aufzeigen, die Rate an sehr späten Stentthrombosen jedoch über einen Zeitraum von 4 Jahren signifikant senken ($p=0,04$). Der Biolimus-eluting Stent verfügt über ein bioresorbierbares Polymer, das innerhalb von 6 Monaten zu Milchsäure umgesetzt wird. Ferner wurde in einer Subanalyse eine fast komplette Re-Endothelisierung innerhalb von 9 Monaten nach der Implantation des BES festgestellt (BES 89,3% vs. SES 63,3%, $p=0,03$) [126]. Vielversprechende Daten zeigte auch die SPIRIT IV Studie, in der der Everolimus-eluting Stent (XienceTM) die Rate an „Target Vessel Failure“ und an Stentthrombosen signifikant reduzieren konnte. Hingegen waren die Ergebnisse bei Patienten mit Diabetes mellitus in einigen Studien nicht mehr signifikant [125]. Patienten mit Diabetes mellitus profitieren, insbesondere beim Vorliegen einer Mehrgefäßerkrankung, häufig von einer koronaren Bypass-Operation. So zeigte z.B. die SYNTAX-Studie eine signifikante Reduktion der MACCE bei Patienten mit einer 3-Gefäßerkrankung [92].

Gegenwärtig werden die Drug-eluting Stents stetig weiter entwickelt. Das immer besser werdende Verständnis der Pathophysiologie führt zu neuen Stenttechnologien, wie z.B. komplett resorbierbaren Stentsystemen aus hochkristallinem Polymer oder Magnesium (z.B. AbsorbTM-Stent) sowie polymerfreien Drug-eluting Stents (z.B. YukonTM-Stent). Hier sind die Langzeitverläufe und die weitere Entwicklung abzuwarten.

6.2 Grenzen der Studie

Die Studie erfolgte über einen Zeitraum von 12 Monaten, so dass eine Aussage über den Langzeitverlauf der Drug-eluting Stents, wie z.B. zu den sehr späten Stentthrombosen nicht möglich war. Eine weitere Limitation war die geplante Re-Koronarangiographie nach 6 Monaten, die vermutlich die Rate an erneuten und nicht ischämisch getriggerten Revaskularisationen erhöht hat. Ferner ist zu erwähnen, dass die Studie als Single-Center Studie erfolgte. In Bezug auf die Häufigkeit der kardiovaskulären Ereignisse war die Patientenzahl relativ klein, so dass signifikante Unterschiede möglicherweise nicht aufgezeigt werden konnten. Besonders bei kleinen Differenzen ist eine große Patientenpopulation notwendig um eine Signifikanz aufzuzeigen.

7 Literaturverzeichnis

- 1) C. W. Hamm, S. Achenbach. *ESC/ DGK-Pocket-Leitlinien: Diagnose und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS)*. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.
- 2) S. Silber. *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. ESC/ DGK Pocket-Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom mit persistierender ST-Streckenhebung (STEMI) Auszug aus den ESC STEMI-Leitlinien*. *European Heart Journal*, 2008; 29: 2909-2945
- 3) C. A. Daly, B. De Stavola et al. *Predicting prognosis in stable angina-results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study*. *BMJ Online First* *bmj.com*, 13.1.2006: 1-6
- 4) R. B. D'Agostino, R. S. Vasan et al. *General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care - The Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2007: 743-753
- 5) S. Silber et al. *Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten freisetzenden Koronarstents (DES)*. *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Der Kardiologe*, 2007; 1: 84-111
- 6) V. Hombacher. *Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie*. Schattauer, 2001: 102
- 7) G. Herold. *Innere Medizin*. Gerd Herold Verlag, 2009: 219-242
- 8) C. Vallbracht, W. Rutschhauser et al. *Interventionelle Gefäßtherapie, 2002. Kapitel: Geschichte der interventionellen Kardiologie, die Entwicklung in der Schweiz: 3-14*
- 9) T. Harrison, A. Fauci, E. Braunwald et al. *Diagnostische Herzkatheterisierung und Angiographie*. *Harrison Innere Medizin*, 1995: 1162-1168
- 10) M. O. Versteijlen, I. A. Joosen et al. *Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events*. *Journal of Nuclear Cardiology*; Volume 18; Number 5: 904-911
- 11) S. C. Smith. *Multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus*. *The American Journal of Medicine*, März 2007: 3-11

- 12) V. Rajagopal, S. G. Rockson. *Coronary restenosis: a review of mechanism and management. The American Journal of medicine*, 2003; Vol. 115 (7): 547-553
- 13) S. Silber et al. *Medikament freisetzende Koronarstents (DES) und Medikamente freisetzende Ballonkatheter (DEB), Aktualisierung des Positionspapieres der DGK. Clinical Research in Cardiology*, 2008; 97: 548-563
- 14) D. Vanuzzo, L. Pilotti et al. *Cardiovascular risk and cardiometabolic risk: an epidemiological evaluation. Giornale Italiano di Cardiologia*, April 2008: 6-17
- 15) T. Bonzel et al. *Perkutane Koronarintervention (PCI). Clinical Research in Cardiology*, 2008; Vol. 97: 513-547
- 16) T. Bonzel et al. *Leitfaden Herzkatheter. Kapitel: Indikation für Drug-eluting Stents (DES)*, 2009: 109
- 17) H. Roskamm et al. *Herzkrankheiten Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. 5. Auflage; Kapitel 49: 970-933*
- 18) K. Aktories et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie, 10. Auflage: 376 et 955*
- 19) Boston Scientific. *Translute™ Polymer Taxus Coating Characteristics, Taxus Liberté Stent*
- 20) C. M. Hartford, M. J. Ratain. *Rapamycin: Something Old, Something New, Sometimes Borrowed and Now Renewed. Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2007; Vol. 82; Nr. 4: 381-388
- 21) Boston Scientific. *Taxus Liberté, Taxus Liberté Atom, Taxus Liberté Long - Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System (Produktbeschreibung)*
- 22) G. M. Ray, J. J. Nawarskas, W. H. Frishman. *The Paclitaxel-Eluting Stent in Percutaneous Coronary Intervention: Part II-Comparison With the Sirolimus-Eluting Stent, Economics, and Unanswered Questions. Cardiology in Review*, 2006; Volume 14: 143-150
- 23) S. E. Burke, R. E. Kuntz, L. B. Schwartz. *Zotarolimus (ABT-578) eluting stents. Advanced Drug Delivery Reviews* 58, 2006: 437-446

- 24) *Boston Scientific. Drug Release Technology Transfer und Controlled Drug Release*
- 25) *R. Collingwood, L. Gibson et al. Stent-based delivery of ABT-578 via a phosphorylcholine surface coating reduces neointimal formation in the porcine coronary model. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2005; 65: 227-232*
- 26) *I. T. Meredith , J. Ormiston et al. Four-Year Clinical Follow-Up After Implantation of the Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent: ENDEAVOR I, the First-in-Human Story, Journal of the American College of Cardiology, 2007; Vol. 100 (8b): 56-61*
- 27) *E. L. Eisenstein, W. Wijns et al. Long-Term Clinical and Economic Analysis of the Endeavor Drug-Eluting Stent Versus the Driver Bare-Metal Stent 4-Year Results From the ENDEAVOR II Trial. Journal of the American College of Cardiology, 2009; Vol. 2; No. 12: 1178-1187*
- 28) *D. E. Kandzari, M. B. Leon et al. Comparison of Zotarolimus-Eluting and Sirolimus-Eluting Stents in Patients With Native Coronary Artery Disease A Randomized Controlled Trial. Journal of the American College of Cardiology, 2006; 48: 2440-2447*
- 29) *M. B. Leon, D. E. Kandzari et al. Late Safety, Efficacy, and Cost-Effectiveness of a Zotarolimus-Eluting Stent Compared With a Paclitaxel-Eluting Stent in Patients With De Novo Coronary Lesions 2-Year Follow-Up From the ENDEAVOR IV Trial. Journal of the American College of Cardiology, 2009; Vol. 2; No. 12: 1208-1217*
- 30) *M. B. Leon, D. E. Kandzari et al. A Randomized Comparison of the Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent Versus the TAXUS Paclitaxel-Eluting Stent in De Novo Native Coronary Lesions. Journal of the American College of Cardiology, 2010; Vol. 55; No. 6: 543-554*
- 31) *R. H. Mehta, M. B. Leon et al. The Relation Between Clinical Features, Angiographic Findings, and the Target Lesion Revascularization Rate in Patients Receiving the Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent for Treatment of Native Coronary Artery Disease: An Analysis of ENDEAVOR I, ENDEAVOR II, ENDEAVOR II Continued Access Registry, and ENDEAVOR III. Journal of the American College of Cardiology, 2007; Vol. 100 (8b): 61-70*
- 32) *A. K. Jain, C. Lotan, I. T. Meredith et al. Twelve-month outcomes in patients with diabetes implanted with a zotarolimus-eluting stent: results from the E-Five Registry. Heart, 2010; 96: 848-853*

- 33) C. Lotan, I. T. Meredith et al. *Safety and Effectiveness of the Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent in Real-World Clinical Practice. Journal of the American College of Cardiology, 2009; Vol. 2; No. 12: 1227-1235*
- 34) A. Kaltoft, L. Okkels Jensen, M. Maeng et al. *2-Year Clinical Outcomes After Implantation of Sirolimus-Eluting, Paclitaxel-Eluting, and Bare-Metal Coronary Stents - Results From the WDHR (Western Denmark Heart Registry). Journal of the American College of Cardiology, 2009; Vol. 53; No. 8: 658-664*
- 35) S. Silber, A. Colombo et al. *Final 5-Year Results of the TAXUS II Trial-A Randomized Study to Assess the Effectiveness of Slow- and Moderate-Release Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stents for De Novo Coronary Artery Lesions. Circulation, 2009; 120: 1498-1504*
- 36) S. G. Ellis, G. W. Stone et al. *Long-Term Safety and Efficacy With Paclitaxel-Eluting Stents-5-Year Final Results of the TAXUS IV Clinical Trial. JACC Cardiovascular Intervention, 2009; Vol. 2; No.12: 1248-1259*
- 37) D.-W. Park, Y.-H. Kim et al. *Comparison of Zotarolimus-Eluting Stents With Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization. Journal of the American College of Cardiology, 2010; 56: 1187-1195*
- 38) A. M. Galløe, L. Thuesen et al. *Comparison of Paclitaxel- and Sirolimus-Eluting Stents in Everyday Clinical Practice: The SORT OUT II Randomized Trial. American Medical Association, 2008; Vol. 299; No. 4: 409-416*
- 39) K. Rasmussen, M. Maeng, A. Kaltoft et al. *Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomised controlled superiority trial. Lancet, 2010; 375: 1090-1099*
- 40) N. N. Hanna, M. A. Gaglia et al. *Three-Year Outcomes Following Sirolimus- Versus Paclitaxel-Eluting Stent Implantation in an Unselected Population With Coronary Artery Disease (from the REWARDS Registry). Journal of the American College of Cardiology, 2010; 106: 504-510*
- 41) O. Fröbert, B. Lagerqvist, J. Carlsson et al. *Differences in Restenosis Rate With Different Drug-Eluting Stents in Patients With and Without Diabetes Mellitus. Journal of the American College of Cardiology, 2009; 53: 1660-1667*

- 42) D. R. Holmes, M. B. Leon et al. *Analysis of 1-Year Clinical Outcomes in the SIRIUS Trial: A Randomized Trial of a Sirolimus-Eluting Stent Versus a Standard Stent in Patients at High Risk for Coronary Restenosis.* *Circulation*, 2004; 109: 634-640
- 43) G. Weisz, M. B. Leon et al. *Five-Year Follow-Up After Sirolimus-Eluting Stent Implantation Results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial.* *Journal of the American College of Cardiology*, 2009; 53: 1488-1497
- 44) S. Kumar, V. Suresh et al. *Outcome in the Real-World of Coronary High-Risk Intervention With Drug-Eluting Stents (ORCHID) - A Single-Center Study Comparing Cypher Sirolimus- Eluting With Taxus Paclitaxel-Eluting Stents.* *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2006; 68: 663-668
- 45) M.-C. Morice, A. Colombo, B. Meier et al. *Sirolimus- vs Paclitaxel-Eluting Stents in De Novo Coronary Artery Lesions The REALITY Trial: A Randomized Controlled Trial.* *American Medical Association*, 2006; Vol. 295: No. 8: 895-904
- 46) E. Schampaert, J. W. Moses et al. *Sirolimus-Eluting Stents at Two Years: A Pooled Analysis of SIRIUS, E-SIRIUS, and C-SIRIUS With Emphasis on Late Revascularizations and Stent Thromboses.* *Journal of the American College of Cardiology*, 2006; 98: 36-41
- 47) B. A. van Hout, P. W. Serruys, P. A. Lemos et al. *One year cost effectiveness of sirolimus eluting stents compared with bare metal stents in the treatment of single native de novo coronary lesions: an analysis from the RAVEL trial.* *Heart*, 2005; 91: 507-512
- 48) J. Fajadet, M.-C. Morice, Christoph Bode et al. *Maintenance of Long-Term Clinical Benefit With Sirolimus-Eluting Coronary Stents: Three-Year Results of the RAVEL Trial.* *Circulation*, 2005; 111; 1040-1044
- 49) A. Maresta, E. Varani et al. *Comparison of Effectiveness and Safety of Sirolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Patients With Diabetes Mellitus (from the Italian Multicenter Randomized DESSERT Study).* *Journal of the American College of Cardiology*, 2008; 101: 1560-1566

- 50) K. E. Kip, K. Hollabaugh et al. *The Problem With Composite End Points in Cardiovascular Studies. Journal of the American College of Cardiology*, 2008; Vol. 51; No. 7: 701-707
- 51) J. Ribamar Costa, A. Sousa et al. *Incidence and Predictors of Very Late (>4 Years) Major Cardiac Adverse Events in the DESIRE (Drug-Eluting Stents in the Real World)-Late Registry. Journal of the American College of Cardiology*, 2010; Vol. 3; No. 1: 12-18
- 52) D. Baumgart, V. Klauss, F. Baer et al. *One-Year Results of the SCORPIUS Study A German Multicenter Investigation on the Effectiveness of Sirolimus-Eluting Stents in Diabetic Patients. Journal of the American College of Cardiology*, 2007; 50: 1627-1634
- 53) C. Chan, R. Zambahari, U. Kaul et al. *A Randomized Comparison of Sirolimus-Eluting Versus Bare Metal Stents in the Treatment of Diabetic Patients with Native Coronary Artery Lesions: The DECODE Study. Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2008; 72: 591-600
- 54) E. Di Lorenzo, R. Sauro et al. *Benefits of drug-eluting stents as compared to bare metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction: Four year results of the Paclitaxel or Sirolimus-Eluting stent vs bare metal stent in primary angioplasty (PASEO) randomized trial. American Heart Journal*, 2009; 158: e43-e50
- 55) H. Kelbæk, L. Thuesen, S. Helqvist et al. *Drug-Eluting Versus Bare Metal Stents in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Eight-Month Follow-Up in the Drug Elution and Distal Protection in Acute Myocardial Infarction (DEDICATION) Trial. Circulation*, 2008; 118: 1155-1162
- 56) K. W. Park, S.-H. Kang, W.-Y. Chung et al. *“Real World” Comparison of Drug-Eluting Stents vs Bare Metal Stents in the Treatment of Unselected Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Circulation*, 2010; 74: 1111- 1120
- 57) J.-L. Chen, L.-J. Gao et al. *Comparison of the incidence of late stent thrombosis after implantation of different drug-eluting stents in the real world coronary heart disease patients: three-year follow-up results. Chinese Medical Journal*, 2010; 123(7): 778-781

- 58) E. Camenzind, W. Wijns et al. Rationale and design of the Patient Related Outcomes with Endeavor versus Cypher stenting Trial (PROTECT): Randomized controlled trial comparing the incidence of stent thrombosis and clinical events after sirolimus or zotarolimus drug-eluting stent implantation. *American Heart Journal*, 2009; 158: 902-909
- 59) S. G. Ellis, A. Colombo, E. Grube et al. Incidence, Timing, and Correlates of Stent Thrombosis With the Polymeric Paclitaxel Drug-Eluting Stent A TAXUS II, IV, V, and VI Meta-Analysis of 3,445 Patients Followed for Up to 3 Years. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007; 49: 1043-1051
- 60) D. Mukherjee, D. J. Moliterno. Second-Generation Drug-Eluting Stents and the Continuous Need for Rapidly Available Real-World Data. *JACC Cardiovascular Interventions*, 2009; Vol. 2 , No. 12: 1236-1239
- 61) J. Daemen, K. H. Kuck, C. Macaya et al. Multivessel Coronary Revascularization in Patients With and Without Diabetes Mellitus 3-Year Follow-Up of the ARTS-II. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008; 52: 1957-1967
- 62) P. W. Serruys, A. T. L. Ong, L. A. van Herwerden et al. Five-Year Outcomes After Coronary Stenting Versus Bypass Surgery for the Treatment of Multivessel Disease: The Final Analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) Randomized Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005; 46: 575-581
- 63) I. Tentzeris, R. Jarai, S. Farhan et al. Long-term outcome after drug-eluting stent implantation in comparison with bare metal stents: a single centre experience. *Clinical Research in Cardiology*, September 2010: 191-200
- 64) K. Tsuchida, P. W. Serruys, N. Bruining et al. Two-Year Serial Coronary Angiographic and Intravascular Ultrasound Analysis of In-Stent Angiographic Late Lumen Loss and Ultrasonic Neointimal Volume from the TAXUS II Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007; 99: 607-615
- 65) K. Tanabe, P. W. Serruys, E. Grube et al. TAXUS III Trial: In-Stent Restenosis Treated With Stent-Based Delivery of Paclitaxel Incorporated in a Slow-Release Polymer Formulation. *Circulation*, 2003; 107: 559-564

- 66) A. V. Finn, F. D. Kolodgie, J. Harnek et al. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*, 2005; 112 (2): 270-278
- 67) H. J. Colmenarez, J. Escaned, C. Fernández et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in chronic total coronary occlusion recanalization: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, April 2010; 27; 55 (17): 1854-1866
- 68) M. J. Suttorp, G. J. Laarman, B. M. Rahel et al. Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation*, 2006; 114: 921-928
- 69) M. J. Suttorp, G. J. Laarman. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent implantation with zotarolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions: rationale and design of the PRImary Stenting of Occluded Native coronary arteries III (PRISON III) study. *American Heart Journal*, September 2007; 154(3): 432-435
- 70) C. Simsek, M. Magro, E. Boersma et al. The Unrestricted Use of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents Results in Better Clinical Outcomes During 6-Year Follow-Up Than Bare-Metal Stents - An Analysis of the RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) and T-SEARCH (Taxus-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) Registries. *JACC Cardiovascular Interventions*, 2010; 3: 1051-1058
- 71) M. Pfisterer, H. P. Brunner-La Rocca et al. Late Clinical Events After Clopidogrel Discontinuation May Limit the Benefit of Drug-Eluting Stents - An Observational Study of Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006; 48: 2584-2591
- 72) J. M. ten Berg, J. C. Kelder et al. Influence of Planned Six-Month Follow-Up Angiography on Late Outcome After Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*, 2001; 38: 1061-1069
- 73) N. Millauer, P. Jüni et al. Sirolimus versus paclitaxel coronary stents in clinical practice. *Sirolimus versus paclitaxel coronary stents in clinical practice. Catheter Cardiovascular Interventions*, April 2010; PMID: 20506333

- 74) P. Wenaweser, J. Daemen, M. Zwahlen et al. Incidence and Correlates of Drug-Eluting Stent Thrombosis in Routine Clinical Practice - 4-Year Results From a Large 2-Institutional Cohort Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008; 52: 1134-1140
- 75) M. Gawaz, T. Geisler. Update orale Plättchenhemmer, Positionspapier der deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Der Kardiologe*, 2012; Vol. 6: 195-209
- 76) A. Dibra, A. Kastrati et al. Paclitaxel-Eluting or Sirolimus-Eluting Stents to Prevent Restenosis in Diabetic Patients. *The New England Journal of Medicine*, 2005; Vol. 353 (7): 663-670
- 77) A. Kastrati, J. Mehilli, N. von Beckerath et al. Balloon Angioplasty for Prevention of Recurrences in Sirolimus-Eluting Stent or Paclitaxel-Eluting Stent vs Patients With Coronary In-Stent Restenosis: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of the American Medical Association*, 2005; 293 (2): 165-171
- 78) S. Windecker, A. Remondino, P. Wenaweser et al. A randomized comparison of a sirolimus with a paclitaxel eluting stent for coronary revascularisation. *The SIRTAX trial (abstract)*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005; 45: 7A
- 79) A. Schömig, A. Dibra, S. Windecker et al. A Meta-Analysis of 16 Randomized Trials of Sirolimus-Eluting Stents Versus Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007; 50: 1373-1380
- 80) H. S. Gurm, T. Boyden, K. B. Welch. Comparative safety and efficacy of a sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stent: A meta-analysis. *American Heart Journal*, 2008; 155: 630-639
- 81) S. J. Park. Long-DES Percutaneous Treatment of LONG Native Coronary Lesions with Drug-eluting Stents II: Cypher versus Taxus. *Herz*, 2007; 32: 67
- 82) C. Stettler, S. Wandel, S. Allemann et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*, 2007; 370: 937-948
- 83) J. M. de la Torre-Hernández, F. Alfonso, F. Hernández et al. Drug-Eluting Stent Thrombosis - Results From the Multicenter Spanish Registry ESTROFA (Estudio Español sobre Trombosis de stents Farmacoactivos). *Journal of the American College of Cardiology*, 2008; 51: 986-990

- 84) G. Sangiorgi, E. Romagnoli, G. Biondi-Zoccai, M. Margheri et al. Percutaneous coronary implantation of sirolimus-eluting stents in unselected patients and lesions: Clinical results and multiple outcome predictors. *American Heart Journal*, 2008; 156: 871-878
- 85) M. Joner, A. V. Finn, A. Farb, E. K. Mont et al. Pathology of Drug-Eluting Stents in Humans - Delayed Healing and Late Thrombotic Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006; 48: 193-202
- 86) G. Nakazawa, A. V. Finn, M. Joner et al. Delayed Arterial Healing and Increased Late Stent Thrombosis at Culprit Sites After Drug-Eluting Stent Placement for Acute Myocardial Infarction Patients An Autopsy Study. *Circulation*, 2008; 118: 1138-1145
- 87) S. Kaul, P. K. Shah, G. A. Diamond. As time goes by - Current Status and Future Directions in the Controversy Over Stenting. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007; 50: 128-137
- 88) R. A. Corpus et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004; 43: 8-14
- 89) M. A. Creager, T. F. Lüscher, F. Cosentino et J. A. Beckman. Diabetes and Vascular Disease: Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I. *Circulation*, 2003; 108: 1527-1532
- 90) G. Nakazawa, M. Vorpahl, A. V. Finn, J. Narula et al. One Step Forward and Two Steps Back With Drug-Eluting-Stents - From Preventing Restenosis to Causing Late Thrombosis and Nouveau Atherosclerosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2009; Vol. 2; No. 5: 625-628
- 91) K.-f. Dou, B. Xu, Y.-j. Yang et al. Two-year clinical outcome after successful implantation of drug-eluting and bare metal stents in diabetic patients: results from a real-world single center registry. *Chinese Medical Journal*, 2009; 122(6): 612-616
- 92) S. J. Head et al. Risk profile and 3-year outcomes from SYNTAX percutaneous coronary artery bypass grafting nested registries. *JACC Cardiovascular Interventions*, 2012, 5: 618-625

- 93) P. Garg, S.- L. T. Normand et al. *Drug-Eluting or Bare-Metal Stenting in Patients With Diabetes Mellitus -Results From the Massachusetts Data Analysis Center Registry. Circulation, 2008; 118: 2277-2285*
- 94) G. Patti, A. Nusca et G. Di Sciascio. *Meta-Analysis Comparison (Nine Trials) of Outcomes With Drug-Eluting Stents Versus Bare Metal Stents in Patients With Diabetes Mellitus. The American Journal of Cardiology, 2008; 102: 1328-1334*
- 95) M. Maeng, L. Okkels Jensen, A. M. Galloe et al. *Comparison of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Coronary Stent in Patients With Diabetes Mellitus: The Diabetes and Drug-Eluting Stent (DiabeDES) Randomized Angiography Trial. The American Journal of Cardiology, 2009; 103: 345-349*
- 96) S.-W. Lee, S.-W. Park, Y.-H. Kim, et al. *A Randomized Comparison of Sirolimus-Versus Paclitaxel-Eluting Stent Implantation in Patients With Diabetes Mellitus 2-Year Clinical Outcomes of the DES-DIABETES Trial. Journal of the American College of Cardiology, 2009: Vol. 53, No. 9: 812-813*
- 97) M. Sabaté, P. Jiménez-Quevedo, D. J. Angiolillo, J. Antoni et al. *Randomized Comparison of Sirolimus-Eluting Stent Versus Standard Stent for Percutaneous Coronary Revascularization in Diabetic Patients: The Diabetes and Sirolimus-Eluting Stent (DIABETES) Trial. Circulation, 2005; 112: 2175-2183*
- 98) J. Daemen, H. M. Garcia-Garcia et al. *The long-term value of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. European Heart Journal, 2007; 28: 26-32*
- 99) C. Stettler, S. Allemann, S. Wandel, A. Kastrati et al. *Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. BMJ, 2008; 337: a1331*
- 100) G. W. Stone, J. W. Moses, S. G. Ellis et al. *Safety and Efficacy of Sirolimus and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. New England Journal of Medicine, 2007; 356: 998-1008*
- 101) V. Evanelista, L. Totani et al. *Prevention of cardiovascular disease in type-2 diabetes: how to improve the clinical efficacy of aspirin. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2005; 93: 8-16*

- 102) F. van Buuren. 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Der Kardiologe*, 2010 ; 4: 502-508
- 103) G. G. Tsigkas, V. Karantalis et al. Stent Restenosis, Pathophysiology and Treatment Options: A 2010 Update. *The Hellenic Journal of Cardiology*, 2011; 52: 149-157
- 104) A. Kibos, A. Campeanu et al. Pathophysiology of coronary artery in-stent restenosis. *Acute Cardiac Care*, 2007; 9: 111-119
- 105) T. F. Lüscher et al. Drug-Eluting Stent and Coronary Thrombosis Biological Mechanisms and Clinical Implications. *Circulation*, 2007: 1051-1058
- 106) R. Dietz, B. Rauch, et al. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Zeitschrift für Kardiologie*, 2003; 92: 501–521
- 107) S. W. Davies. Clinical presentation and diagnosis of coronary artery disease: stable angina. *British medical bulletin*, 2003; 59: 17-27
- 108) B. Scheller, B. Levenson et al. Medikamente freisetzende Koronarstents und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter. Positionspapier der DGK 2011. *Der Kardiologe*, 2011: 411-435
- 109) M. Classen, V. Diehl, K. Kochsiek. *Innere Medizin*, 5. Auflage: 228
- 110) R. Kones. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Design, Development and Therapy*, 2011: 325–380
- 111) M. Maeng et al. Outcome of sirolimus-eluting versus zotarolimus-eluting coronary stent implantation in patients with and without diabetes mellitus (a SORT OUT III Substudy). *American Journal of Cardiology*, November 2011: 1232-1237
- 112) C. Briguori et al. Novel approaches for preventing or limiting events in diabetics patients (Naples-diabetes) trial: a randomized comparison of 3 drug-eluting stents in diabetic patients. *Circulation Cardiovascular Interventions*, April 2011: 121-129
- 113) A. J. Kirtane, R. Patel et al. Clinical and Angiographic Outcomes in Diabetics From the ENDEAVOR IV Trial Randomized Comparison of Zotarolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovascular Interventions*, 2009; Vol.2: 967-976

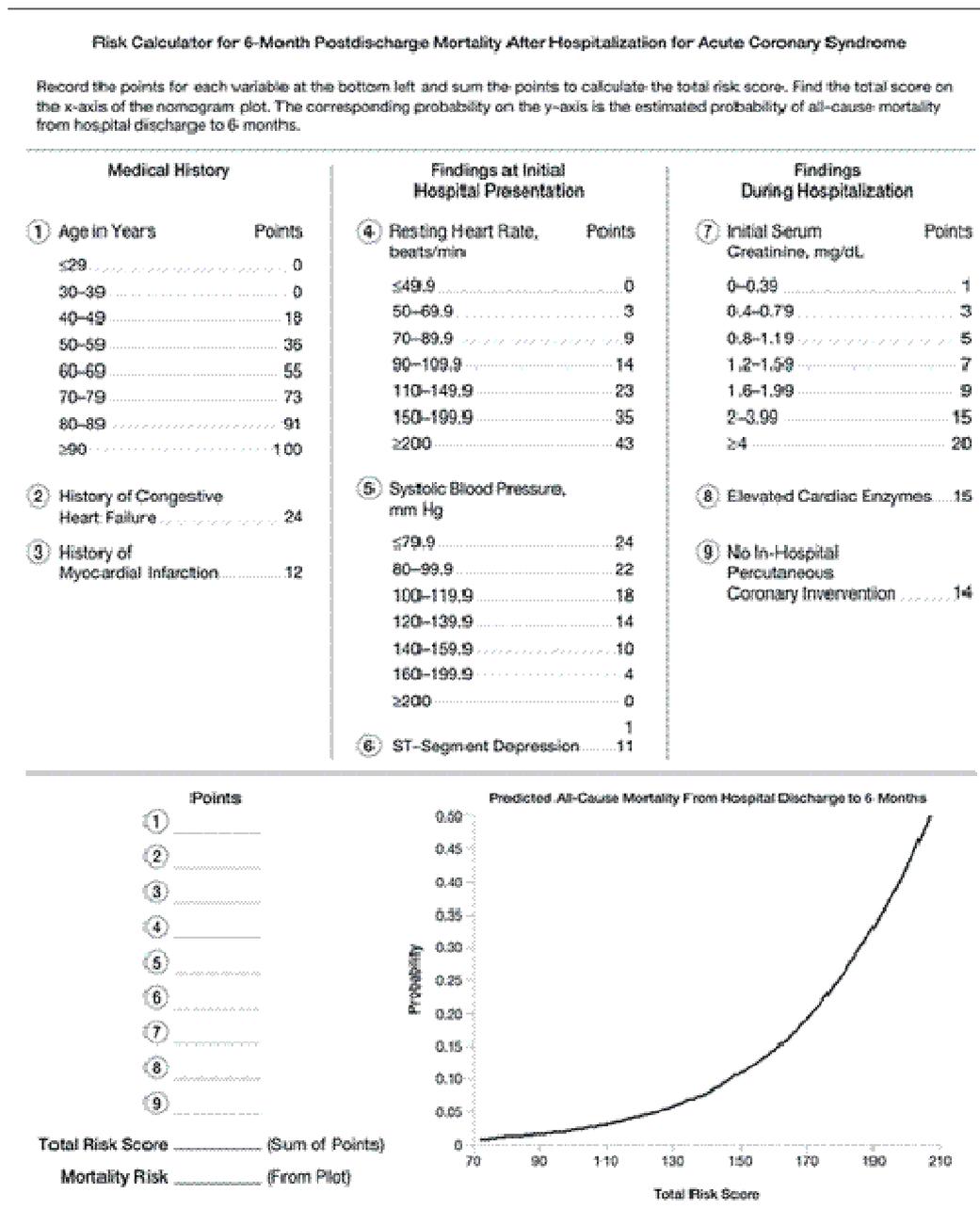
- 114) S. Kufner et al. *A meta-analysis of specifically designed randomized trials of sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in diabetic patients with coronary artery disease. American Heart Journal, 2011: 740-747*
- 115) M. Balducelli et al. *Comparison of 2-Year Clinical Outcomes With Sirolimus and Paclitaxel-Eluting Stents for Patients With Diabetes: Results of the REgistro regionale AngiopLastiche Emilia-Romagna Registry. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2010; 75: 327-334*
- 116) V. Gorenoi, M. P. Schönemark et al. *Percutaneous coronary intervention with optimal medical therapy vs. optimal medical therapy alone for patients with stable angina pectoris. GMS Health Technology Assessment, 2011, Vol. 7; ISSN 1861-8863*
- 117) T. Akasaka. *What Can We Expect in PCI in Patients With Chronic Coronary Artery Disease. Circulation, Vol.75, 2011: 211-217*
- 118) W. E. Boden, R. A. O'Rourke, K. K. Teo et al. *Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. The New England Journal of Medicine, April 2007: 1503-1516*
- 119) R. Panovský, P. Kukla et al. *The Effect of Regular Physical Activity on the Left Ventricle Systolic Function in Patients With Chronic Coronary Artery Disease. Physiological Research, 2011; Vol. 60: 869-875*
- 120) A. Farzaneh-Far, H. R. Phillips et al. *Ischemia change in stable coronary artery disease is an independent predictor of death and myocardial infarction. American College of Cardiology Foundation, 2012; Vol. 5: 517-524*
- 121) F.-J. Neumann, J. Cremer et al. *Kommentar zu den gemeinsamen „Guidelines on myocardial revascularisation“ der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Der Kardiologe, 2012; Vol. 6: 94-104*
- 122) K. A. Eagle, M. J. Lim et al. *A Validated Prediction Model for All Forms of Acute Coronary Syndrome estimating the Risk of 6-Month Postdischarge Death in an International Registry. American Medical Association, 9.6.2004; Vol. 291: 2731*
- 123) R. Nesto et al. *Treatment of acute myocardial infarction in diabetes mellitus. Uptodate, Februar 2012*

- 124) M. A. H. van Leeuwen, J. Daemen et al. Comparison of long-term outcomes in STEMI and NSTEMI-ACS after coronary stent placement: an analysis in a real world BMS and DES population. *International Journal of Cardiology*, April 2012: 1-6
- 125) J. Doostzadeh, L. N. Clark et al. Recent progress in percutaneous coronary artery intervention: evolution of the drug-eluting stents, focus on the XIENCE V drug-eluting stent. *Coronary Artery Disease*, 2010; 21: 46-56
- 126) G. S. Giulio, K. Bindu et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomized non-inferiority trial. *Lancet*, 2011; 378: 1940-1948

8 Anhang

8.1 Grace Prediction Score Card and Nomogram for All-Cause Mortality from discharge to 6 month

Kim A. Eagle, Michael J. Lim et al. A Validated Prediction Model for All Forms of Acute Coronary Syndrome estimating the Risk of 6-Month Postdischarge Death in an International Registry. *American Medical Association*, June 9, 2004, Vol 291; 2731.



8.2 Thesen

1. Mehrere Daten weisen darauf hin, dass atherogene Prozesse bereits in der Kindheit beginnen und sogar schon im Uterus nachgewiesen werden können. Der Prozess scheint dabei während des ganzen Lebens unaufhaltsam fortzuschreiten. In den Industrienationen sind Herz-Kreislauf Erkrankungen eine der häufigsten Todesursachen im Erwachsenenalter, am häufigsten bedingt durch die koronare Herzerkrankung (KHK). Das zunehmende Alter, der steigende Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus und die Adipositas sind nur einige Faktoren, die die Therapie der koronaren Herzerkrankung auch in Zukunft vor eine große Herausforderung stellen werden.
2. 1977 konnte in der Universitätsklinik Zürich erstmals eine perkutane Ballondilatation durchgeführt werden. Doch schon kurz nach den ersten Ballondilatationen zeigten sich eine mit der Intervention einhergehende Komplikation: Die Restenose als überschießende Wundheilung. 1986 wurden von Jacques Puel in Toulouse und kurz danach von Sigwart in Lausanne die ersten Metallstents in menschliche Koronargefäße implantiert, die jedoch weiterhin eine Restenoserate von 15-25% aufzeigten. Vielfältige Verfahren wie z.B. die Brachytherapie oder die Lasertherapie waren Maßnahmen die Restenoserate zu senken, konnten aber nicht den gewünschten Erfolg erbringen. Erst die Einführung der Drug-eluting Stents ab 2002 konnte die Restenoserate signifikant auf 5-9% reduzieren.
3. Drug-eluting Stents der ersten Generation werden mit einem erhöhten Risiko der späten und sehr späten Stentthrombose assoziiert. Stentthrombosen sind gefährliche Ereignisse, etwa ein Drittel bis die Hälfte enden tödlich. Eine pathologische Studie von Joner et al. zeigte z.B. ein verspätetes Einheilen der Drug eluting Stents im Vergleich zu den Bare-metal Stents, u.a. verursacht durch eine persistierende Fibrinablagerung und eine geringere Endothelisierung. Etliche Studien ergaben, dass die Rate an sehr späten Stentthrombosen bei den Drug-eluting Stents der ersten Generation über Jahre konstant blieb.
4. Es existiert eine Vielzahl an Studien über den Einsatz von Drug-eluting Stents, die jedoch häufig an einem selektierten Patientenkollektiv erfolgten. Die Endpunkte waren oftmals Surrogatparameter. Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil, wie z. B. einer schwer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion, einem kardiogenen Schock, einem akuten Myokardinfarkt, einer In-Stent Restenose sowie Stenosen am Hauptstamm oder an einem koronaren Bypassgefäß wurden häufig ausgeschlossen. Folglich ist ein Großteil der Daten nur begrenzt im alltäglichen

kardiologischen Alltag zu verwenden. Praxisnahe Studien, sogenannte „real world“ oder „all-comers in“ Studien, sind weiterhin limitiert.

5. Ziel unserer Studie war es die drei Drug-eluting Stents Cypher Select™ (SES), Taxus Liberté™ (PES) und Endeavor™ (ZES) unter „real world“ Bedingungen im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Studie über einen Zeitraum von 12 Monaten zu untersuchen. Endpunkte der Studie waren die Mortalität, das Auftreten erneuter Myokardinfarkte, die Stentthrombosen, die „Major Adverse Cardiac Events“ (MACE) und die erneute Revaskularisation am Zielgefäß (TVR). Ferner erfolgte eine Subgruppenanalyse über den Einsatz der Drug-eluting Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus.
6. Vom 29.08.2005 bis zum 29.08.2006 wurde in der Abteilung Kardiologie der Universitätsklinik Rostock 346 Patienten mit einem der oben genannten Studien-DES behandelt. Ausgeschlossen wurden lediglich Patienten mit einer Kontraindikation für eine duale Thrombozytenaggregationshemmung, einem geplanten operativen Eingriff, Patienten mit fehlender Compliance oder einer nachgewiesenen Allergie gegen die Wirkstoffe Paclitaxel, Zotarolimus oder Sirolimus sowie beim Vorliegen einer Erkrankung mit erhöhter Blutungsgefahr. Das Patienten Follow-Up erfolgte nach 12 Monaten telefonisch anhand eines standardisierten Formulars, über Daten aus dem Archiv der Universitätsklinik Rostock oder über die Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Arzt. Dabei konnte ein Follow-Up für durchschnittlich 99,4% der Gesamtpatienten realisiert werden.
7. Im Vergleich der drei Studien-DES waren die klinischen Daten und kardialen Risikofaktoren gut miteinander vergleichbar. Das durchschnittliche Alter betrug 63,8 ($\pm 10,8$) Jahre, durchschnittlich 76,9% der Patienten waren männlich und der Anteil an Patienten mit einem Diabetes mellitus lag bei 34,7%. Signifikante Unterschiede ergaben sich bezüglich dem Auftreten einer Hyperlipoproteinämie (SES 73,9%; PES 85,3%; ZES 88,1%; $p=0,011$) und beim Stent-Implantationsdruck (SES 17,5 atm; PES 18,7 atm; ZES 18,2 atm; $p=0,019$).
8. Hinsichtlich der Parameter der Sicherheit (Mortalität, rekurrende Myokardinfarkte, Stentthrombosen) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Studien-DES. Tendenziell waren die möglichen Stentthrombosen bei Patienten mit einem Sirolimus-eluting Stent am häufigsten, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (SES 3,6%; PES 2,6%; ZES 0,9%; $p=0,24$). Als Parameter der Effizienz wurde die erneute Revaskularisation am Zielgefäß (TVR) bestimmt. Hier ergab sich ein Trend für den Sirolimus-eluting Stent im Vergleich zum Zotarolimus-eluting Stent (SES 9,0%; ZES 14,4%; $p=0,14$). Im Vergleich zum Paclitaxel-eluting Stent konnte keine

Signifikanz nachgewiesen werden. Die „Major Adverse Cardiac Events“ (MACE) lag in unserer Studie nach 12 Monaten zwischen 12,8% bei Patienten mit einem SES und 14,1% bei den Patienten mit einem ZES, auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (PES 12,8%; $p=0,98$)

9. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 haben häufig komplexe Gefäßläsionen mit langen diffusen Stenosen. Folglich sind sie in Studien mit bestimmten Ausschlusskriterien häufig unterrepräsentiert. Aktuell ist die Studienlage bei Diabetikern unter „real world“ Bedingungen weiterhin begrenzt. In unserer Studie wurde der Einsatz von Drug-eluting Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus in einer Subgruppenanalyse untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz der verwendeten Drug-eluting Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus unter „real world“ Bedingungen über 12 Monate sicher und effektiv ist.
10. Im Vergleich der drei Drug-eluting Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus scheint es Unterschiede zu geben. So zeigten sich in unserer Studie eine erhöhte Mortalität und eine erhöhte MACE nur bei Diabetikern mit einem Sirolimus-eluting Stent. Bei Diabetikern mit einem Zotarolimus- oder Paclitaxel-eluting Stent ergaben sich 12 Monate nach DES-Implantation keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Mortalität und der MACE im Vergleich zu den Patienten ohne Diabetes mellitus. Eine mögliche Ursache könnte der Wirkungsmechanismus von Sirolimus über eine P13 Kinase sein, die bei Patienten mit einer Insulinresistenz vermindert sein soll.
11. Die Ergebnisse unserer Studie waren hinsichtlich der Mortalität, rekurrierenden Myokardinfarkten und der Rate an Stentthrombosen gut mit den Daten anderer Studien vergleichbar. Auffällig war jedoch eine erhöhte Rate an Revaskularisation am Zielgefäß (TVR), die am ehesten mit der geplanten Re-Koronarangiographie nach 6 Monaten und mit dem hohen Anteil an langen und komplexen Stenosen zu erklären sein dürfte.
12. Zur Beurteilung der Sicherheit von Drug-eluting Stents ist im Hinblick auf die sehr späten Stentthrombosen ein langer Beobachtungszeitraum notwendig. Da Stentthrombosen seltene Ereignisse sind, ist außerdem ein großes Patientenkollektiv erforderlich um mögliche Differenzen zwischen den Drug-eluting Stents aufdecken zu können. Dies sind sicherlich Limitationen unserer Studie. Weitere Limitationen waren die geplante Re-Koronarangiographie nach 6 Monaten, die vermutlich die Rate an erneuten und nicht ischämisch getriggerten Revaskularisationen erhöht hat. Ferner ist zu erwähnen, dass die Studie als Single-Center Studie erfolgte.

8.3 Danksagung

Diese Promotion erfolgte in der Medizinischen Poliklinik für Innere Medizin der Universität Rostock unter der Leitung von Prof. Nienaber, bei dem ich mich herzlich für die Hilfe und Unterstützung bedanken möchte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Hüseyin Ince und Herrn PD Dr. med. Henrik Schneider für die Betreuung meiner Arbeit und die konstruktive Kritik. Hier konnte ich einen guten Einblick in die Koronarangiographien, den wissenschaftlichen Hintergrund und die Studienlage bekommen. Die Zusammenarbeit hat mir immer sehr viel Spaß gemacht.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dipl. math. Helga Krentz bedanken, die mir mit wertvollen Ratschlägen bei den statistischen Fragen zur Seite stand.

Insbesondere möchte ich mich auch bei meiner Familie bedanken, die mich während meines Studiums und auch anschließend immer unterstützt hat. Ganz besonders bei meiner Mutter, die mir bei den Formatierungen und bei dem Korrekturlesen behilflich war und mich immer ermutigt hat, mein Studium und diese Arbeit abzuschließen. Außerdem möchte ich mich bei meinem Bruder für die moralische und liebevolle Unterstützung während des Studiums und vor allem auch während des Examens bedanken. Der Dank an euch ist sicherlich nicht in Worte zu fassen. Vielen Dank auch an meinen Vater, dass er immer ein offenes Ohr für mich hatte und mich mit meiner Mutter zusammen finanziell unterstützt hat. Ein herzliches Dankeschön geht auch an Steffen für das Korrekturlesen sowie die Verköstigungen während der Schreibarbeiten. Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Juliane, mit der ich viel Zeit zum Schreiben dieser Arbeit in der Bibliothek verbracht habe und mit der ich meine erste Stelle in Oldenburg in der Inneren Abteilung begonnen habe.

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die eingereichte Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel wurden nicht benutzt. Die den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen wurden als solche kenntlich gemacht.

Oldenburg, den 16.11.2012

Ina Korte