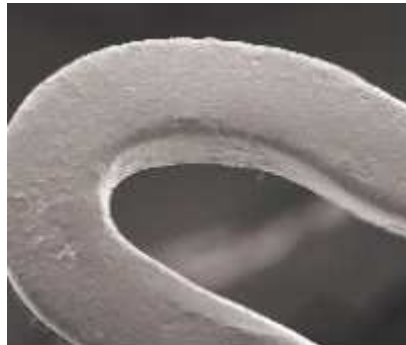


Aus der Medizinischen Klinik Poliklinik-Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

Vergleich der Effektivität und Sicherheit
eines polymerfreien Sirolimus beschichteten mit einem
polymertragenden Sirolimus beschichteten Stents



Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorgelegt von
Adnan Yerli

aus
Bad Tölz

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Johannes Rieber

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Peter Boekstegers

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 14.10.2010

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung	5
1.1.	Hintergrund	5
1.2.	Mechanismen der koronaren Restenose	6
1.2.1.	Elastische Wiederverengung	6
1.2.2.	Thrombusbildung	6
1.2.3.	Arteriellles Remodeling	7
1.2.4.	Entzündungsreaktion	7
1.2.5.	Neointimabildung	7
1.3.	Prävention der Restenose durch Medikamenten beschichtete Stents	8
1.3.1.	Stentdesign	9
1.3.2.	Beschichtung der Stents	10
1.3.3.	Wirkung von Sirolimus	10
1.4.	Fragestellung	11
2.	Material und Methoden	13
2.1.	Studiendesign	13
2.2.	Patienten	13
2.3.	Gruppen und Randomisierung	13
2.4.	Einschlusskriterien	13
2.5.	Ausschlusskriterien	14
2.6.	Einverständniserklärung und ethische Prüfung	14
2.7.	Stentimplantation und Studienablauf	14
2.8.	Klinische Nachbeobachtung	14
2.9.	Endpunkte der Studie	15
2.10.	Die Studienstents	15
2.10.1.	Der Cypher - Stent	15
2.10.2.	Der Yukon - Stent	16
2.11.	Quantitative Koronaranalyse (QCA)	17
2.11.1.	Bildanalyse	18
2.11.2.	Relevante Parameter	18
2.12.	Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)	19
2.12.1.	Bildanalyse	20
2.12.2.	Relevante Parameter	21
2.13.	Statistische Analyse	22

3.	Ergebnisse	23
3.1.	Klinische Daten	23
3.2.	Läsions - und Stentcharakteristika	23
3.3.	Ergebnisse der QCA	25
3.4.	Ergebnisse der IVUS - Auswertung	29
3.5.	Klinische Ereignisse	30
4.	Diskussion	34
4.1.	Polymer versus Mikroporen	34
4.2.	Freisetzungskinetik	34
4.3.	Wirksubstanz Sirolimus und Dosis	35
4.4.	Studienteilnehmer	35
4.5.	Effektivität der Stents	35
4.6.	Sicherheit der Stents	36
4.7.	Limitationen	37
5.	Zusammenfassung	38
6.	Literaturverzeichnis	39
7.	Tabellenanhang	51
8.	Abbildungsverzeichnis	53
9.	Tabellenverzeichnis	54
10.	Abkürzungsverzeichnis	55
11.	Danksagung	56

1. Einführung

1.1. Hintergrund

Die Einführung der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) im Jahr 1977 durch Andreas Grüntzig¹⁸ markierte den Beginn der interventionellen Kardiologie. Diese Methode ist heute die häufigste Art der Revaskularisation verengter Herzkranzgefäße in Deutschland und Europa^{10,64}.

Eine wesentliche Verbesserung der Sicherheit der Ballondehnung brachte die Entwicklung von mechanischen Gefäßstützen (Stents) zur Stabilisierung der aufgedehnten Engstellen^{16,53,69}. Aufgrund der hohen Rate an akuten und subakuten Stentthrombosen von etwa 25%⁵² beschränkte man zunächst deren Anwendung auf wenige Indikationen wie drohender Gefäßverschluss nach PTCA und Dissektion^{9,57}. Mit dem Einsatz der dualen Thrombozytenaggregationshemmung konnte jedoch diese Rate früher Stentverschlüsse bis auf ca. 1% gesenkt werden^{7,20}. Die Gefahr einer In-Stent-Restenose blieb allerdings abhängig von der Läsionsmorphologie weiterhin hoch und wurde mit 20-80% angegeben^{1,30,34}.

Als Ursache für diese hohen Restenoseraten wurde eine durch den Stent induzierte Gewebsreaktion im Sinn einer Neointimabildung als Folge von Migration und Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen angenommen²⁷.

Erst mit der intrakoronaren Brachytherapie¹⁵ und dem Einsatz von Medikamente freisetzenden Stents gelang es aufgrund deren antiproliferativen Wirkung die Rate an In-Stent-Restenosen bis auf unter 10% zu reduzieren^{3,4}.

Neben anderen untersuchten Substanzen, wie beispielsweise Actinomycin-D, Biolimus A9, Dexamethason, 17-b-Estradiol, Evorolimus, Paclitaxel, Tacrolimus hat sich Sirolimus (Rapamune) besonders hervorgetan⁶⁰. Dieses ist ein potentes Immunsuppressivum, das die Zytokin- und Wachstumsfaktor-vermittelte Proliferation von Lymphozyten und glatten Muskelzellen hemmt^{11,36,44}.

Die Effektivität dieser antiproliferativ wirkenden Substanz Sirolimus wurde für den sogenannten Cypher-Stent bereits in mehreren Studien^{17,48,50} nachgewiesen. Bei diesem Stenttyp ist Sirolimus nicht direkt auf die Stentstreben aufgetragen, sondern in eine Polymerschicht eingebettet, die eine kontrollierte Freisetzung über ca. einen Monat gewährleistet. Die Polymerbeschichtung beeinflusst ganz wesentlich das Stentdesign und bietet damit vielfältige Möglichkeiten in der technischen Entwicklung. Das verwendete Polymer ist jedoch biologisch nicht inert und kann so seinerseits auch weitere unerwünschte

Wirkungen hervorrufen, die der antiproliferativen Wirkung von Sirolimus entgegenwirken können.

Eine andere Möglichkeit, die Wirkung des Sirolimus zu nutzen, ist im sogenannten Yukon-Stent verwirklicht, dessen Wirkung ebenfalls in wenigen Studien gezeigt werden konnte^{22,33}.

Hierbei wird auf die Verwendung einer Polymerschicht verzichtet und die Wirksubstanz mittels eines speziellen Gerätes direkt auf die Stentstreben aufgesprüht. Die Beschichtung mit einer 2%igen Sirolimus – Lösung findet dabei unmittelbar vor der Intervention statt.

Beide Stenttypen haben die Phase der klinischen Erprobung passiert und werden seit einigen Jahren erfolgreich eingesetzt. Trotz Wirkstoffgleichheit unterscheiden sie sich zum einen im Vorhandensein der Polymerschicht und zum anderen in den unterschiedlich hohen Kosten, die für den Yukon-Stent um ein vielfaches geringer ausfallen.

1.2. Mechanismen der koronaren Restenose

Verengt sich ein koronarer Gefäßabschnitt erneut nach erfolgreicher Intervention, so spricht man von einer koronaren Restenose. Diese wird nach alleiniger Ballonangioplastie neben den elastischen Rückstellkräften⁸, der Proliferation und Migration glatter Muskelzellen und Myofibroblasten vor allem durch den lumeneinengenden Umbau der Gefäßwand bedingt (negatives Remodeling)⁶⁶.

Bei der nach einer Stentimplantation auftretenden Restenose allerdings, der sogenannten In - Stent – Restenose (ISR), spielt zum einen die Proliferation myoepithelialer Zellen als frühe Antwort auf die iatrogen gesetzte Läsion^{23,28} und zum anderen die Produktion von extrazellulärer Matrix auf der luminalen Seite nach etwa einem Monat die entscheidende Rolle. Diese Prozesse scheinen insbesondere innerhalb der ersten 6 Monaten nach dem Eingriff Bedeutung zu haben²⁶.

1.2.1. Elastische Wiederverengung (recoil)

Die elastischen Fasern der koronaren Gefäßwand bewirken nach alleiniger Ballonangioplastie eine innerhalb von wenigen Minuten einsetzende, eine bis zu 40%ige Lumenreduktion. Dieser Vorgang ist allerdings in Kombination mit einer Stentimplantation vernachlässigbar⁵.

1.2.2. Thrombusbildung

Die PTCA mit oder ohne Stentimplantation verursacht eine endotheliale Läsion und eine Mediadisektion. Folglich kommt es zu einem Kontakt von subintimalen Komponenten wie Kollagen, von-Willebrandt Faktor, Fibronectin und Lamin mit Blutbestandteilen, wie Fibrin und Thrombozyten. Diese Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten findet in einer sehr frühen Phase nach dem Eingriff statt und kann bis zu akuten Thrombosen und damit zum kompletten Gefäßverschluss führen. Zur Ausbildung einer Restenose trägt dieser Prozess nur im geringen Maße bei⁵.

1.2.3. Arteriell Remodeling

Remodeling bezeichnet die Veränderung der Gefäßwandarchitektur. Dabei kommt es bei einer vorliegenden Stenose entweder zu einer kompensatorischen Vergrößerung des Gefäßquerschnitts (positives Remodeling) oder einer Verkleinerung des Gefäßdurchmessers (negatives Remodeling)⁴². Untersuchungen mit Hilfe des intravaskulären Ultraschalls (IVUS) haben gezeigt, dass negatives Remodeling für etwa zwei Drittel bis drei Viertel des Lumenverlusts nach alleiniger Angioplastie verantwortlich ist³⁵. Auch wenn diese Form des Remodelings durch Stents weitgehend verhindert wird, sind die genauen Mechanismen, die zu diesen Veränderungen beitragen, bis dato weitgehend ungeklärt. Möglicherweise spielen Prozesse in der Adventitia und Media als Antwort auf die iatrogene Läsion eine Rolle⁵.

1.2.4. Entzündungsreaktion

An verschiedenen Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass auf die durch den Eingriff bedingte Verletzung eine starke Entzündungsreaktion folgt. Mit einem Stent versorgte menschliche Arterien zeigten ebenso eine frühe inflammatorische Reaktion, insbesondere nach Penetration der Media und der Lipidschicht. Tatsächlich werden in allen Phasen des Restenosierungsprozesses Entzündungszellen, v.a. Makrophagen gefunden. Die Auslösung dieser Entzündungsreaktion spielt so eine entscheidende Rolle, im Besonderen durch Fibrose und die daraus resultierende Narbenkontraktion in der Media und Adventitia⁵.

1.2.5. Neointimabildung

Die Bildung einer Neointima ist die Hauptursache für die ISR. Im Einzelnen sind es drei Prozesse die zur Proliferation und Migration von glatten Gefäßmuskelzellen (VSMC)

beitragen: (1) Zum einen sind es die mechanische Überdehnung des Gefäßes, die Ruptur der Lamina elastica interna (IEL) und die Dissektion der Media; (2) weiterhin verantwortlich ist die endotheliale Läsion mit nachfolgender Exposition von zirkulierenden Mitogenen wie Angiotensin II und Plasmin; (3) und schließlich ist es die Freisetzung von mitogenen Faktoren und Zytokinen aus den Thrombozyten, den Endothelzellen, den VSMCs und den Entzündungszellen. VSMCs befinden sich normalerweise in der Ruhephase (G0) des Zellzyklus, treten jedoch nach Verletzung der Gefäßwand in den Proliferationszyklus ein und beginnen extrazelluläre Matrix und Kollagen zu synthetisieren. Eine wirkliche Migration dieser Zellen aus der Adventitia oder Media zum Lumen hin konnte bei Untersuchungen am Menschen nicht demonstriert werden, auch wenn axiale Verschiebungen der Primärplaques dies nahe legten⁵. Darüberhinaus steuern autokrine und parakrine Wachstumsmechanismen die Proliferation, die Hypertrophie, aber auch die Apoptose der VSMCs⁶. Bemerkenswerterweise besteht nur etwa 11 % der Gewebemasse dieser Neointima aus VSMCs. Den größten Teil machen Proteoglykane und Kollagen aus⁵¹. Dies ist der Grund für den mangelnden Erfolg einer Behandlungsform, die allein auf die Reduktion der Zellproliferation abzielt und die Matrixsynthese unberücksichtigt lässt.

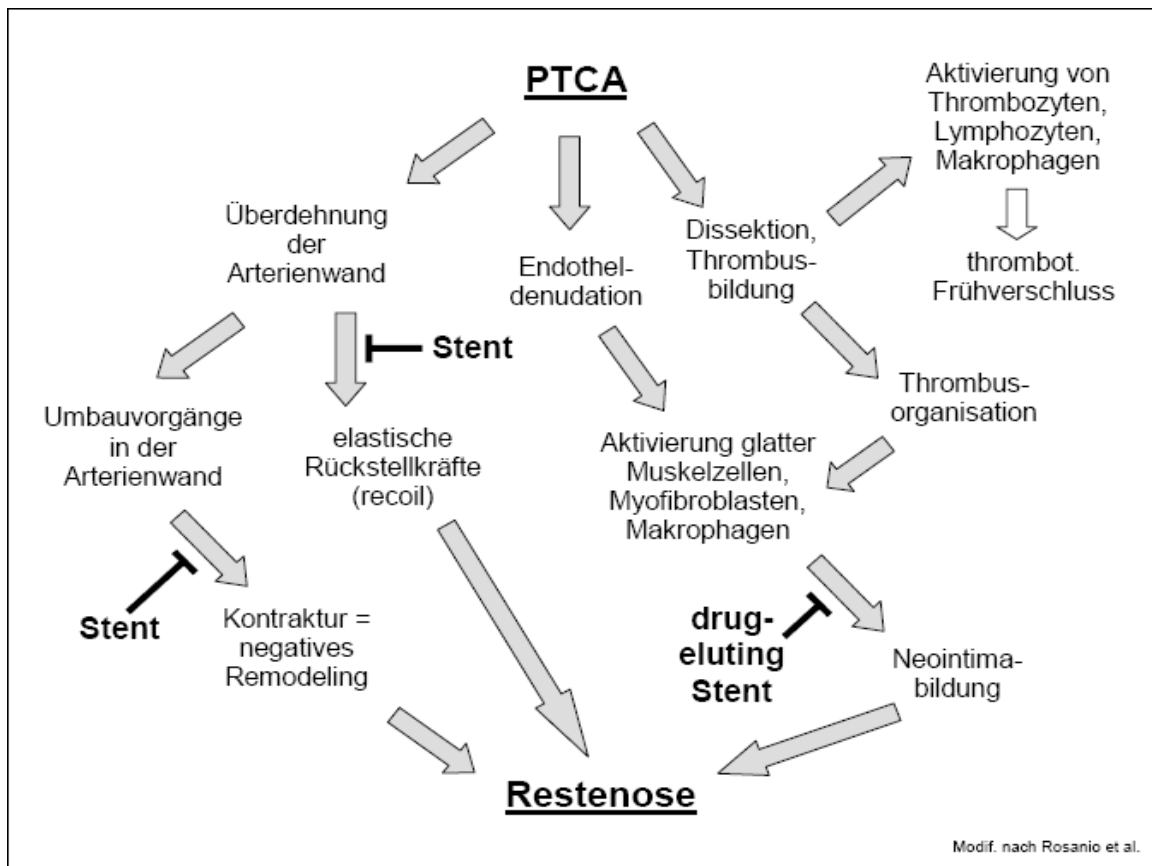


Abbildung 1: Mechanismen der koronaren Restenose

1.3. Prävention der Restenose durch Medikamenten beschichtete Stents

Seit der Einführung Medikamenten beschichteter Stents (DES) hat man sich im Zuge deren Optimierung vorwiegend auf das Stentdesign, die Stentbeschichtung und die Wirkstoffauswahl konzentriert. Nebenbei sei bemerkt, dass bei einer abschließenden Evaluierung dieser DESs die Läsionsmorphologie des Zielgefäßes ebenso berücksichtigt werden muss⁴⁷.

1.3.1. Stentdesign

Innovationen in der Stentkonfiguration, der Dicke der Stentstreben und der Technologie des Trägerballons haben nicht nur zu prozeduralen Vereinfachungen, wie zu einer Zunahme der Flexibilität, der Verformbarkeit und der angiographischen Sichtbarkeit, geführt, sondern auch zur Reduktion der Restenoserate beigetragen.

In mehreren Studien an Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass zwischen dem Stentdesign und der Tiefe der Gefäßwandverletzung – und folglich der koronaren Restenose – ein Zusammenhang besteht. Auch beeinflussen und kennzeichnen verschiedene Designparameter zum einen die akute Anwendbarkeit und zum anderen die langfristige biologische Stabilität^{46,47}. Beispielsweise haben Stents mit einer geringeren Strebendicke zwar eine schlechtere Sichtbarkeit in der Durchleuchtung, zeigen aber aufgrund der optimaleren Strömungsverhältnisse geringere Raten an angiographischen und klinischen Restenosen³⁹.

Eine andere Variation im Stentdesign lässt die Konfiguration zu, die sich in zwei Kategorien aufteilt. Den Stents mit enger Maschendichte („closed-cell“) stehen solche mit weitem Maschengitter (open-cell) gegenüber. Stents mit einer open-cell-Konfiguration haben tendenziell eine bessere Anpassungsfähigkeit bei gekrümmten Segmenten, auch wenn damit Unterschiede in den gefäßbedeckenden Stentflächen an der inneren und äußeren Krümmung verbunden sind. Bei Vorliegen von Seitenästen im Läsionsbereich sind sie jedoch gegenüber den closed-cell Stents klar die bessere Option. Wie man sieht, ist bei der Wahl der Stents immer auch die Art der vorliegenden Läsion entscheidend, die vom Interventionisten berücksichtigt werden sollte.

1.3.2. Beschichtung der Stents

Zahlreiche Studien^{24,41,49,63} konnten eine Überlegenheit der koronaren Stentimplantation gegenüber der alleinigen Angioplastie nachweisen. Das Auftreten von Restenosen durch die Stentimplantation konnte dennoch weiterhin nicht ganz verhindert werden. Eine neue Möglichkeit bot die Beschichtung von Stents zur Verbesserung der Biokompatibilität. Durch Entwicklung neuer Stentbeschichtungen ließen sich die biokompatiblen Eigenschaften eines Beschichtungsmaterials mit den guten mechanischen Eigenschaften eines Trägermaterials verbinden. Darüber hinaus erlaubte die Beschichtung koronarer Stents die Bindung von antiproliferativ und antiinflammatorisch wirkenden Substanzen an die Stentoberfläche. Dient die Beschichtung lediglich der Verbesserung der Biokompatibilität, bezeichnet man sie als Passivbeschichtung. Soll durch das Aufbringen eines Medikaments die neointimale Proliferation unterdrückt werden, handelt es sich um eine Aktivbeschichtung. Diese Medikamente werden entweder direkt auf die Oberfläche der Stents aufgetragen (s. Yukon-Stent), oder mit Hilfe von anorganischen Materialien angebunden oder in eine dreidimensionale, schwammartige Polymerschicht eingebettet (s. Chypher-Stent). Neben vielversprechenden klinischen Ergebnissen sind auch erste Risiken dieser neuen Technologie aufgezeigt worden. So zeigen Untersuchungen, dass Polymerbeschichtungen, die als Matrix für Medikamente dienen, zu entzündlichen Reaktionen führen können. Geht dann die Wirkung des Medikaments zurück, überwiegt die Inflammation und ein zeitlich versetzter Restenoseprozess beginnt²⁵. Darüberhinaus gibt es Untersuchungen die darauf hindeuten, dass diese Polymerbeschichtungen allergische Reaktionen auslösen, die bereits auch schon zu Todesfällen geführt haben sollen^{2,29}.

Als Medikamente kommen Substanzen zum Einsatz, die im Rahmen des Restenoseprozesses als immunsupprimierend, antiproliferativ, entzündungshemmend, antithrombotisch und heilungsfördernd klassifiziert werden können. Einige Medikamente, wie beispielsweise Sirolimus, greifen an mehreren Stellen dieses Prozesses ein.

1.3.3. Wirkung von Sirolimus

Sirolimus (Rapamycin) wurde 1975 in einer Bodenprobe von den Osterinseln, genannt auch Rapa Nui, entdeckt. Es ist ein Makrolidantibiotikum aus Streptomyceten (*Streptomyces hygroscopicus*). Zunächst als antifungale und entzündungshemmende Substanz bekannt, wurde es im September 1999 von der FDA (Food and Drug Administration) als

Immunsuppressivum zur Vermeidung einer Abstossungsreaktion nach Nierentransplantation zugelassen. Die antiproliferative Eigenschaft dieser Substanz wurde wenig später in beschichteten Stents zur Verhinderung einer Restenose erfolgreich genutzt^{12,31,36}.

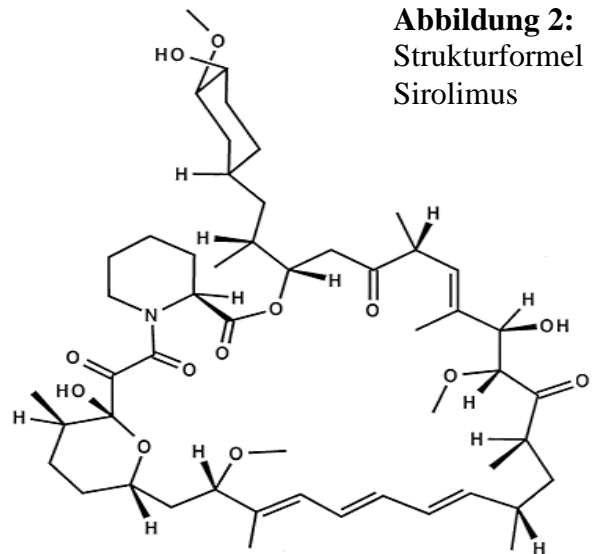
Rapamycin (s. Abbildung 2), das ein Gewicht von 914 Dalton (Da) hat, durchdringt aufgrund seiner lipophilen Eigenschaft leicht die Zelle und bindet an den spezifischen intrazellulären Rezeptor FKBP12 (FK506-binding protein).

Der Rapamycin-FKBP12-Komplex inhibiert höchst spezifisch den mTOR (Mammalian Target of Rapamycin), ein 282 kDa großes zytosolisches Signalübermittlungsprotein, sodass nachfolgende Enzyme wie die S6-Kinase und die 4EBP-1, die für die Translation von Proteinen notwendig sind, nicht aktiviert werden⁵.

Neben der Proteinbiosynthese greift Rapamycin auch in den Zellzyklus ein. Durch Hemmung der Aktivität des CDK2/cyclin E- und CDK4/cyclin D-Komplexes wird im Zellzyklus der Übergang von der G1- in die S-Phase blockiert (s. Abbildung 3).

1.4. Fragestellung

Ziel der Studie war es, sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit der beiden Stenttypen miteinander zu vergleichen. Es erfolgte dazu eine quantitative Erfassung angiographischer und sonographischer Parameter unmittelbar nach Implantation und im Verlauf (Wirksamkeit), sowie eine Aufzeichnung klinischer Ereignisse im Langzeitverlauf (Sicherheit).



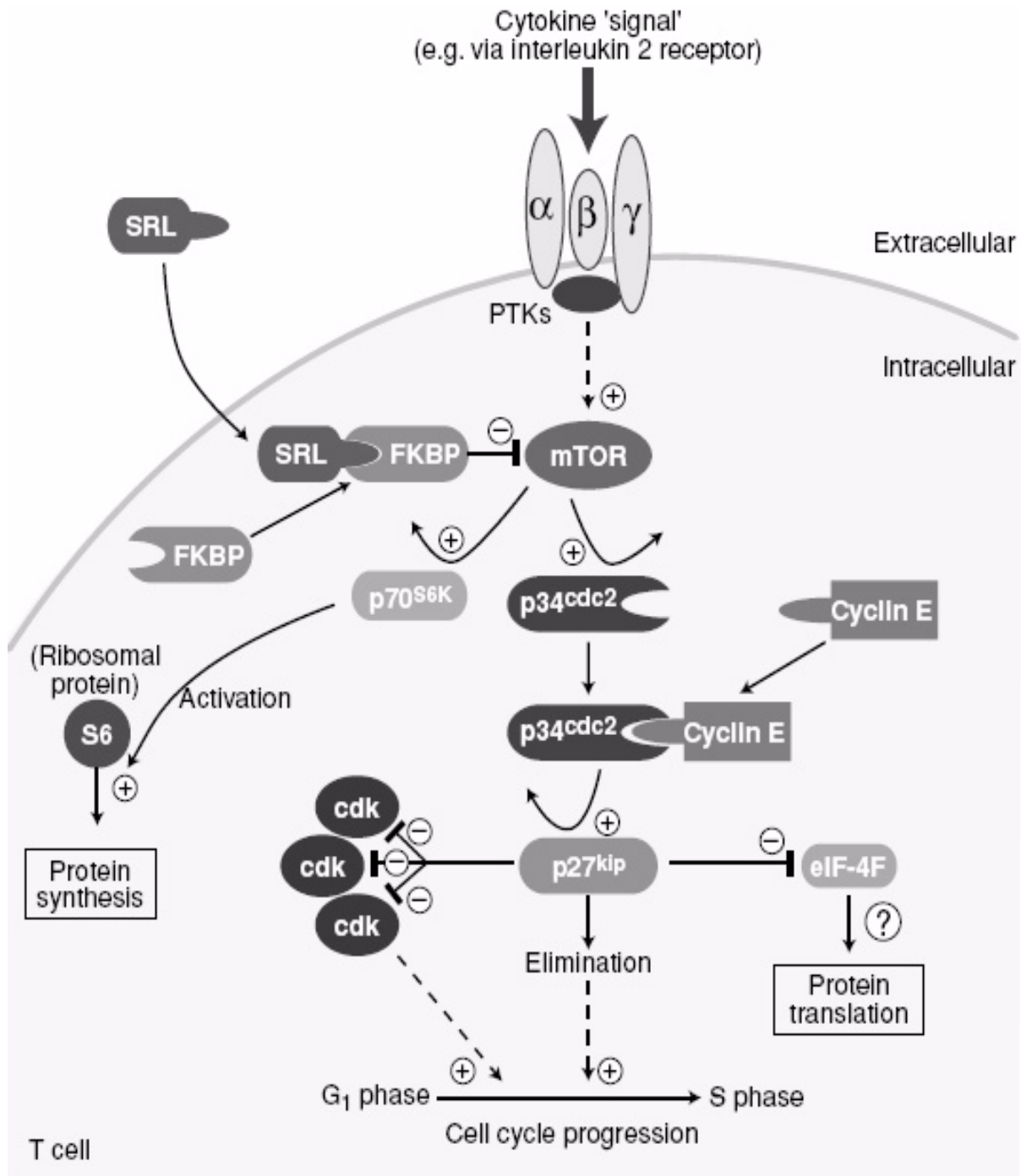


Abbildung 3: Wirkmechanismus von Sirolimus

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Die Studie wurde als unizentrische, prospektive und randomisierte „Open Label“-Studie durchgeführt. Die Interventionen und Auswertungen fanden in der CVRU (Cardiovascular Research Unit) der Medizinischen Klinik der Universität München statt.

2.2. Patienten

Zwischen Juli 2005 und November 2006 wurden insgesamt 89 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten bestand bei symptomatischer koronarer Herzerkrankung die Indikation zur Implantation eines medikamenten beschichteten Stents. War bei den Patienten eine Mehrfachintervention notwendig, so wurde nur eine Läsion bzw. ein Stent berücksichtigt.

2.3. Gruppen und Randomisierung

Bei zwei der 91 Studienteilnehmer konnte der Studienstent nicht platziert werden. Sie wurden deshalb aus der Studie ausgeschlossen. Die Gruppenaufteilung ergab sich wie folgt: 45 Patienten erhielten den Cypher-Stent, 44 Patienten wurden mit dem Yukon-Stent behandelt. Die 1:1 Randomisierung (Cypher vs. Yukon) wurde nach der diagnostischen Angiographie vor PTCA vorgenommen. Verwendet wurden dazu verschlossene, fortlaufend nummerierte Briefumschläge.

2.4. Einschlusskriterien

In diese Studie wurden Patienten mit stabiler AP-Symptomatik oder mit akutem Koronarsyndrom eingeschlossen, die eine klinisch relevante und angiographisch signifikante Stenose (mind. 50% Diameterstenose nach visueller Einschätzung des Operateurs) in einem Herzkranzgefäß boten. Ein geeignetes Zielgefäß und die erfolgreiche Implantation eines Studienstents waren vorausgesetzt. Alle Studienteilnehmer waren mindestens 18 Jahre alt.

2.5. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten beim Vorliegen einer relevanten Hauptstammstenose, einer In-Stent Restenose, einer Stenose in einem Bypass Gefäß oder einer ungeeigneten Stenosemorphologie nach Ansicht des Operateurs. Unverträglichkeit von Sirolimus, ASS oder Clopidogrel, Unwilligkeit zur Teilnahme an der Studie, Zustimmungsunfähigkeit, Minderjährigkeit und Schwangerschaft waren weitere Ausschlusskriterien.

2.6. Einverständniserklärung und ethische Prüfung

Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch willigten alle Patienten der Studienteilnahme schriftlich ein. Die zuständige Ethik-Kommission der LMU hatte nach Durchsicht und Prüfung aller eingereichten Unterlagen der Durchführung der Studie zugestimmt.

2.7. Stentimplantation und Studienablauf

Der Studienstent wurde in Judkins-Technik über die Arteria femoralis mit oder ohne Vordilatation eingesetzt und das Ergebnis angiographisch kontrolliert. Die relevanten Parameter wurden aufgezeichnet. Im Verlauf war eine angiographische Kontrolle nach 6 Monaten oder eine sofortige Intervention bei Auftreten einer klinischen Symptomatik vorgesehen (siehe Abbildung 4).

Alle Patienten erhielten für die Dauer von mindestens 6, meist von 12 Monaten, eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100mg/d und Clopidogrel 75mg/d.

2.8. Klinische Nachbeobachtung

Neben der symptomorientierten Erfassung der klinischen Symptomatik (nach CCS) wurde als wichtigster Verlaufparameter das Auftreten der sog. MACE (major adverse cardiac events) erfasst. Dieser stellt eine Summe aus den klinischen Einzelparametern Tod, Myokardinfarkt, Notwendigkeit einer notfallmäßigen Bypass-Operation oder einer wiederholten Revaskularisation des Zielgefäßes (TVR) dar. Dazu wurde nach einem, sechs und zwölf Monaten telefonisch Kontakt mit den Patienten aufgenommen und die studienrelevanten Ereignisse dokumentiert. Auch Veränderungen in der Medikation wurden notiert.

2.9. Endpunkte der Studie

Der primäre Endpunkt der Studie war der late lumen loss (LLL) innerhalb des Stents. Sekundäre angiographische Endpunkte waren die binäre Restenose „im Segment“, sowie der minimale Lumendiameter (MLD) innerhalb des Stents. Die Freiheit von unerwünschten klinischen Ereignissen (MACE) während des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten galt als sekundärer klinischer Endpunkt.

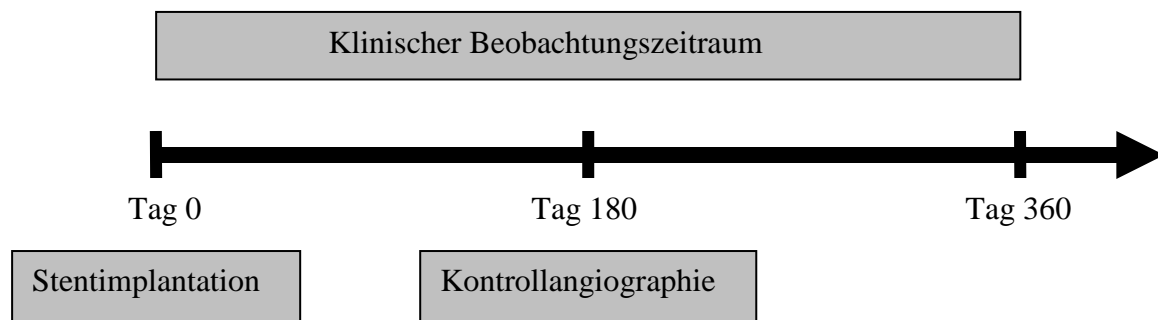


Abbildung 4: Graphische Darstellung des Studienablaufs

2.10. Die Studienstents

2.10.1. Der Cypher–Stent

Im April 2002 führte die Cordis Corporation (Miami, Florida) den Cypher-Stent in Europa ein. Er ist derzeit in über 8 Ländern in den Längen 8 - 33 mm und Durchmessern 2,25 - 5,00 mm verfügbar. Implantiert wird er mithilfe eines expandierbaren Ballons, der den Stent an die Gefäßwand adaptiert. Das Traggerüst dieses Stents, der Bx Velocity Stent, ist ein Laserschnitt aus 316L–Edelstahl, das von der sogenannten Basecoat umgeben ist. Diese Schicht beinhaltet neben dem Polymer den Wirkstoff Sirolimus. Direkt auf diese Schicht folgt die Topcoat, die aus reinem Polymer besteht (s.Abbildung 5). Diese Anordnung ermöglicht eine verzögerte Freisetzung des Sirolimus über 3 Monate hinweg. Dabei werden dennoch 80 % der Substanz bereits innerhalb des ersten Monats an die Umgebung abgegeben (s.Abbildung 6).

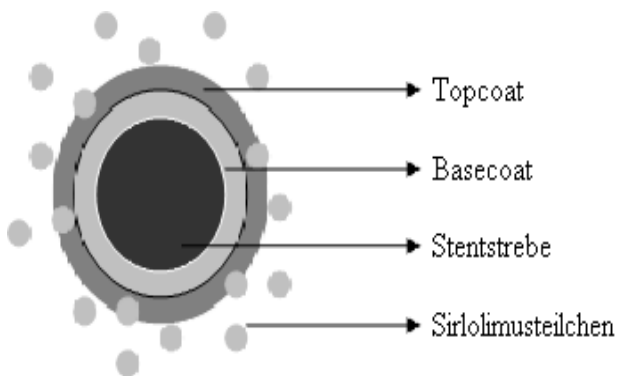


Abbildung 5: Aufbau des Cypher-Stents

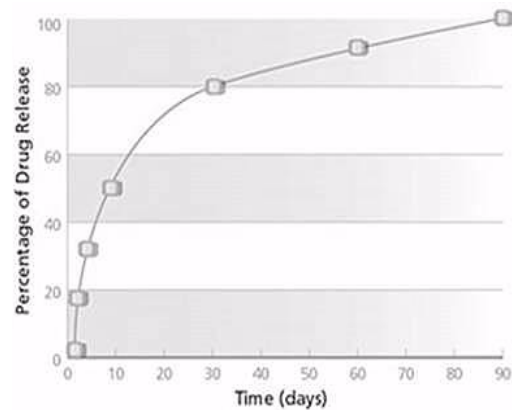


Abbildung 6: Sirolimus-Freisetzungskinetik des Cypher-Stents

2.10.2 Der Yukon-Stent

Der Yukon-Stent von der Firma Translumina (Hechingen, Deutschland) kam 2005 auf den Markt. Verfügbar ist er in den Längen 8 - 25 mm und Durchmessern 2,5 - 3,5 mm. Entwickelt wurde eine Technologie, die es ermöglichte, die raue Oberfläche der Stentstreben unter Verzicht auf eine Polymerbeschichtung mit verschiedenen Substanzen unterschiedlicher Dosis individuell zu beschichten. Dazu wird der Edelstahlstent (316LVM), dessen Oberfläche mit 1Mio. Mikroporen pro cm^2 ausgestattet ist, unmittelbar vor Implantation mittels der „Translumina stent coating machine (SCM)“ beschichtet (s.Abbildung 9).

Aufgesprüht wird während dieses Prozesses in unserem Fall eine 2%ige Sirolimus-Lösung²². Die Mikroporen werden aufgefüllt und es entsteht eine homogene Schicht (s.Abbildung 7).

Die Wirksubstanz Sirolimus wird in diesem Fall innerhalb von drei Wochen zu über 90% an die Umgebung abgegeben (s.Abbildung 8).

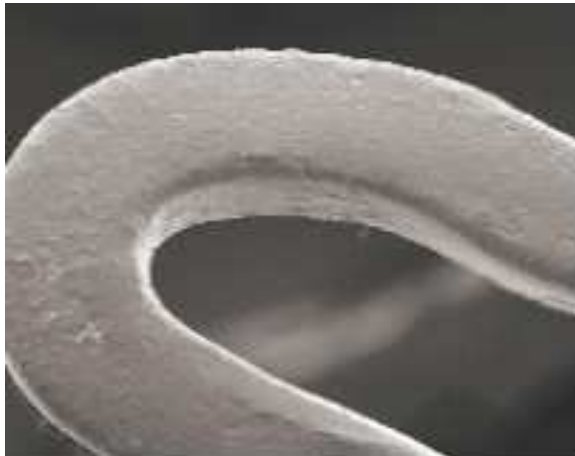


Abbildung 7: Elektronenmikroskopische Aufnahme des Yukon - Stents nach Beschichtung

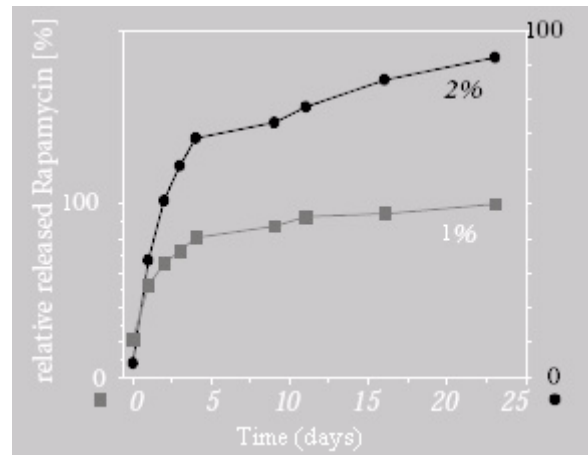


Abbildung 8: 1% und 2% Sirolimus beschichteter Yukon - Stent, Freisetzungskinetik in Ringer-Lösung, bei 37°C und künstlicher Circulation

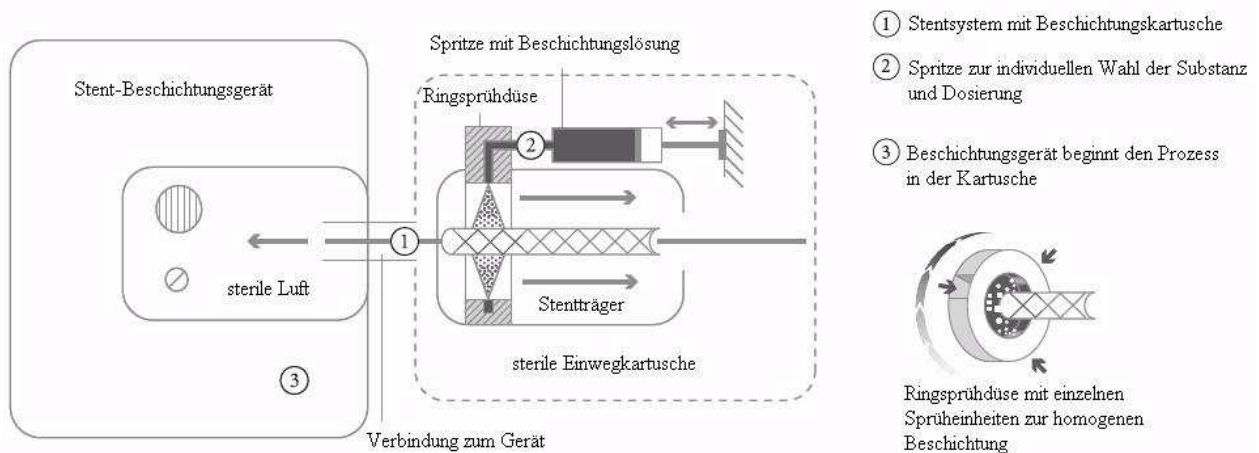


Abbildung 9: YUKON – Stentbeschichtungssystem

2.11. Quantitative Koronaranalyse (QCA)

Die Quantitative Koronarangiographie (QCA) ermöglicht aufgrund von Dichteunterschieden die Erfassung von Gefäßkonturen und die quantitative Evaluierung von Stenosen. Die visuelle Interpretation von Angiogrammen stößt verglichen mit der QCA besonders bei Stenosen zwischen 50 – 60 % an ihre Grenzen⁶¹ und führt vermehrt zu interobservern und intraobservern

Messfehlern. Mit Hilfe einer automatischen QCA können dagegen objektivierbarere und reproduzierbarere Ergebnisse der Gefäßanatomie erzielt werden¹³.

2.11.1. Bildanalyse

Die Aufnahmen der Herzkranzgefäße erfolgten in der lateralen (left anterior oblique = LAO) und frontalen (right anterior oblique = RAO) Projektionsebene. Aus den digital auf CD-Rom gespeicherten Angiographiesequenzen wurden mithilfe des Programms DICOM Viewer für Windows die entsprechenden Bilder für die quantitative Auswertung erzeugt. Verwendet wurde anschliessend das Coronary Artery Angiography Analysis System (CAAS II, Pie Medical Corp.). Das zu untersuchende Segment wurde festgelegt, die Konturerfassung und die Berechnung der Gefäßparameter geschahen automatisch durch das Programm. Als Größenreferenz diente jeweils die mitgefilmte kontrastmittelfreie Spitze des Führungskatheters. Sämtliche Messungen vor und nach Intervention bzw. bei Kontrolle wurden off-line vom Autor vorgenommen. Die Parameter wurden aus einem Bild der Diastole erhoben und die Läsionsbereiche zu den unterschiedlichen Zeitpunkten jeweils in derselben Projektionsebene analysiert.

2.11.2. Relevante Parameter

Präinterventionell wurden die Läsionslänge, der Referenzgefäßdurchmesser (**RVD**[mm]) sowie der minimale Lumendurchmesser (**MLD**[mm]) bestimmt. Der Referenzdurchmesser errechnete sich aus der Extrapolation der Verbindungslinie zwischen proximalem und distalem Referenzdurchmesser an der Position des MLD. Die Diameterstenose (**DS**[%]) am Ort des MLD ist jeweils als Prozentualwert angegeben.

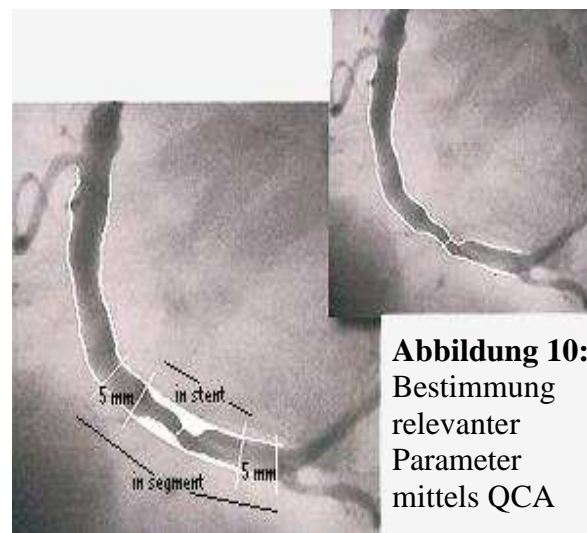


Abbildung 10:
Bestimmung
relevanter
Parameter
mittels QCA

Unmittelbar nach Stenteinsatz wurden RVD, MLD und DS bestimmt, wobei bei den beiden zuletzt genannten Parametern zwischen dem Stentbereich („in-stent“) und dem gesamten analysierten Segmentbereich („in-segment“) differenziert wurde. Der „in-segment“-Bereich

setzte sich zusammen aus dem Stentbereich und den proximal und distal anschließenden Bereichen von je 5mm (s. Abbildung10/ Tabelle1). Nach Ablauf von 6 Monaten wurden dann zusätzlich der late lumen loss (**LLL**[mm] = MLD nach Stentimplantation - MLD bei Kontrolle), der late lumen loss index (**LLLI**(%)] = LLL/MLD nach Stentimplantation - MLD vor Stentimplantation) und die binäre Restenoserate(**RR**[%]), d.h. eine Stenose von mehr als 50%, dokumentiert.

Parameter	Einzelheiten
Läsionslänge:	[mm] vor Intervention
Referenzgefäßdurchmesser:	RVD [mm], vor Intervention, nach Intervention und bei Kontrolle
Minimale Lumendurchmesser:	MLD [mm], vor Intervention, nach Intervention und bei Kontrolle jeweils im „in-stent“ und „in-segment“-Bereich
Diameterstenose:	DS [%], vor Intervention, nach Intervention und bei Kontrolle jeweils im „in-stent“ und „in-segment“ - Bereich
Akuter Lumengewinn:	ALG [mm] = MLD nach Intervention - MLD vor Intervention, jeweils „in-stent“ und „in-segment“
Late Lumen Loss:	LLL [mm] = MLD nach Intervention - MLD bei Kontrolle, jeweils „in-stent“ und „in-segment“
Late Lumen Loss Index:	LLLI [%] = LLL / ALG, jeweils „in-stent“ und „in-segment“
Binäre Restenoserate:	RR [%]; DS mehr als 50 % bei Kontrolle

Tabelle 1: Übersicht über die relevanten Parameter der Quantitativen Koronaranalyse

2.12. Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Im Gegensatz zur Koronarangiographie, das „nur“ das Bild eines kontrastmittelgefüllten Gefäßlumens liefert, ermöglicht der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) eine detaillierte Darstellung der Gefäßwand mittels Ultraschallwellen. Sowohl in-vivo als auch in-vitro konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass der IVUS eine verlässliche und reproduzierbare Methode zur quantitativen Untersuchung der Gefäßwandbeschaffenheit darstellt^{38,68}.

2.12.1 Bildanalyse

Unter Einsatz eines motorisierten Rückzugsystems wurde der distal des mit einem Stent behandelten Segments platzierte Ultraschallkatheter bei fortlaufender Aufzeichnung mit einer Geschwindigkeit von 0,5 mm/s Richtung aortokoronares Ostium bewegt. Die auf diese Weise gewonnenen Aufnahmen wurden digital auf CD-Rom gespeichert. Die Bereiche von je 5 mm proximal und distal des Stentbereichs wurden jeweils in Abständen von 1 mm ausgewertet. Aus den erhaltenen Messwerten erhielt man dann die Werte für die proximale und distale Gefäßreferenz. Der Stentbereich wurde ebenfalls in Schnitte im Abstand von je 1 mm aufgeteilt und der Mittelwert der einzelnen Messwerte wurde ermittelt (s. Abbildung 11). Zur Auswertung der einzelnen Bilder wurde das kommerziell erhältliche Computerprogramm Tape Measure für Windows (©Indec Systems, Inc., California, USA) verwendet. Dabei wurde bei jedem analysiertem Schnittbild als Grenze zwischen Media und Adventitia die Membrana elastica externa, die Innenkante der Stentstreben und das Gefäßlumen markiert. Daraus errechnete das oben erwähnte Programm die jeweiligen Durchmesser und Flächeninhalte (s. Abbildung 12).

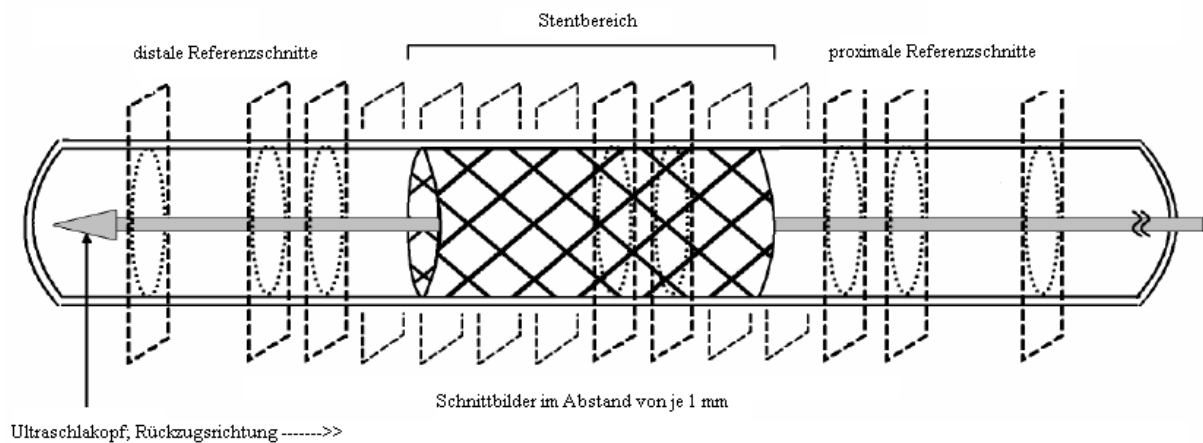


Abbildung 11: Schematische Darstellung der Schnittebenen des IVUS

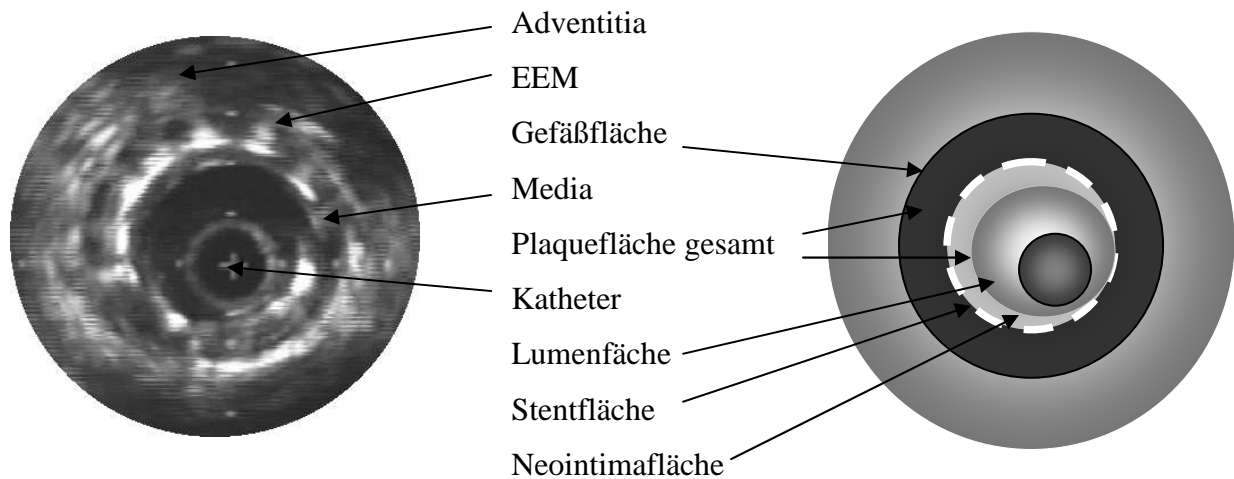


Abbildung 12: Originales und schematisiertes Schnittbild eines Gefäßes im IVUS

3.3.3. Relevante Parameter

Ausgewertet wurden die relevanten Parameter allein bei der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten. Unter der Annahme, dass es unmittelbar nach der Stentimplantation zu keiner Prolabierung der Intima in das Lumen kam, wurde die Stentfläche bei Kontrolle der Baseline-Lumenfläche gleichgesetzt. So errechnete sich die **Neointimafläche** als Differenz zwischen der **Stentfläche** und der **Lumenfläche**. Das **Neointimavolumen** für den einzelnen Stent ergab sich aus der Multiplikation der Neointimafläche mit der Stentlänge. Zur Berechnung der **relativen Neointimafläche** war die Neointimafläche durch den Stentquerschnitt zu dividieren. Eine Übersicht über alle relevanten Parameter gibt Tabelle 2.

Parameter	Einzelheiten
Gefäßfläche	[mm ²], die von der EEM umschlossene Gesamtfläche im Stent- und Referenzbereich
Lumenfläche	[mm ²], im Stent- und Referenzbereich
MLD	[mm], minimaler luminaler Durchmesser im Stent- und Referenzbereich
Stentfläche	[mm ²], die von den Stentstreben umschlossene Gesamtfläche
Neointimafläche	[mm ²], Stentfläche - Lumenfläche
Plaquefläche	[mm ²], Gefäßfläche - Lumenfläche
Gesamtvolumen, Stent	[mm ³], Stentfläche * Stentlänge
Neointimavolumen	[mm ³], Neointimafläche * Stentlänge
Rel. Neointimafläche	Neointimafläche / Stentfläche

Tabelle 2: Übersicht über die relevanten Parameter der IVUS-Auswertung

2.13. Statistische Analyse

Statistische Kenngrößen sind als Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen angegeben. Kontinuierliche Variablen wurden mit dem Student t-Test verglichen, für den Vergleich von diskreten Variablen wurden der Chi Quadrat Test bzw. der exakte Test nach Fischer angewandt. Die Kaplan-Meier Methode diente zur Analyse des MACE-freien Überlebens während der 12 Monate nach Intervention, die Signifikanzprüfung erfolgte mit dem Log-Rank Test. Als Alpha Wert wurde 0.05 angenommen. Benutzt für die statistische Auswertung wurde das Software-Programm SPSS (Version 15, ©SPSS Inc., Chicago, USA)

3. Ergebnisse

3.1. Klinische Daten

Die klinischen und demografischen Ausgangsdaten der 89 in der Studie berücksichtigten Patienten - 45 in der Cypher-Gruppe und 44 in der Yukon Gruppe - sind in der Tabelle 3 dargestellt. Die Abbildung zeigt gesondert die Verteilung der Risikofaktoren in beiden Gruppen.

Merkmal	Cypher (n = 45)	Yukon (n = 44)	Signifikanz p
Alter – Jahre	66,2 ± 8,7	65,3 ± 9,5	n.s.
Männer - Anzahl (%)	34 (75,6)	35 (79,5)	n.s.
Risikofaktoren			
Nikotinabusus - Anzahl (%)	14 (31,1)	17 (38,6)	n.s.
Arterielle Hypertonie - Anzahl (%)	34 (75,6)	36 (81,8)	n.s.
Diabetes mellieus - Anzahl (%)	18 (40,0)	16 (36,4)	n.s.
Hypercholesterinämie - Anzahl (%)	25 (55,6)	30 (68,2)	n.s.
Pos. Familienanamnese - Anzahl (%)	8 (17,8)	10 (22,7)	n.s.
Zustand nach			
PTCA - Anzahl (%)	29 (64,4)	25 (56,8)	n.s.
MI - Anzahl (%)	19 (42,2)	17 (38,6)	n.s.
Angina Pectoris – Symptomatik			
Grad III/IV nach CCS - Anzahl (%)	27 (60,0)	30 (68,2)	n.s.

Tabelle 3: Demographische und klinische Daten des Patientenkollektivs

PTCA: Perkutane transluminale Koronarangioplastie, MI: Myokardinfarkt, CCS: Schweregradeinteilung der Anginasymptomatik nach der Canadian Cardiovascular Society (Grad I – IV)(s. Anhang 7.2.)

3.2. Läsions- und Stentcharakteristika

Die Läsionscharakteristika für beide Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (s. Tabelle 4). Die Stentlängen waren allerdings signifikant unterschiedlich (Cypher, 22,56 ± 6,73 vs. Yukon, 19,45±3,73; p=0,009). Ebenso war der Implantationsdruck in der Cypher-Gruppe signifikant größer (Cypher, 15,38±2,37 vs. Yukon, 14,14±2,46; p=0,017) (s.Tabelle 5).

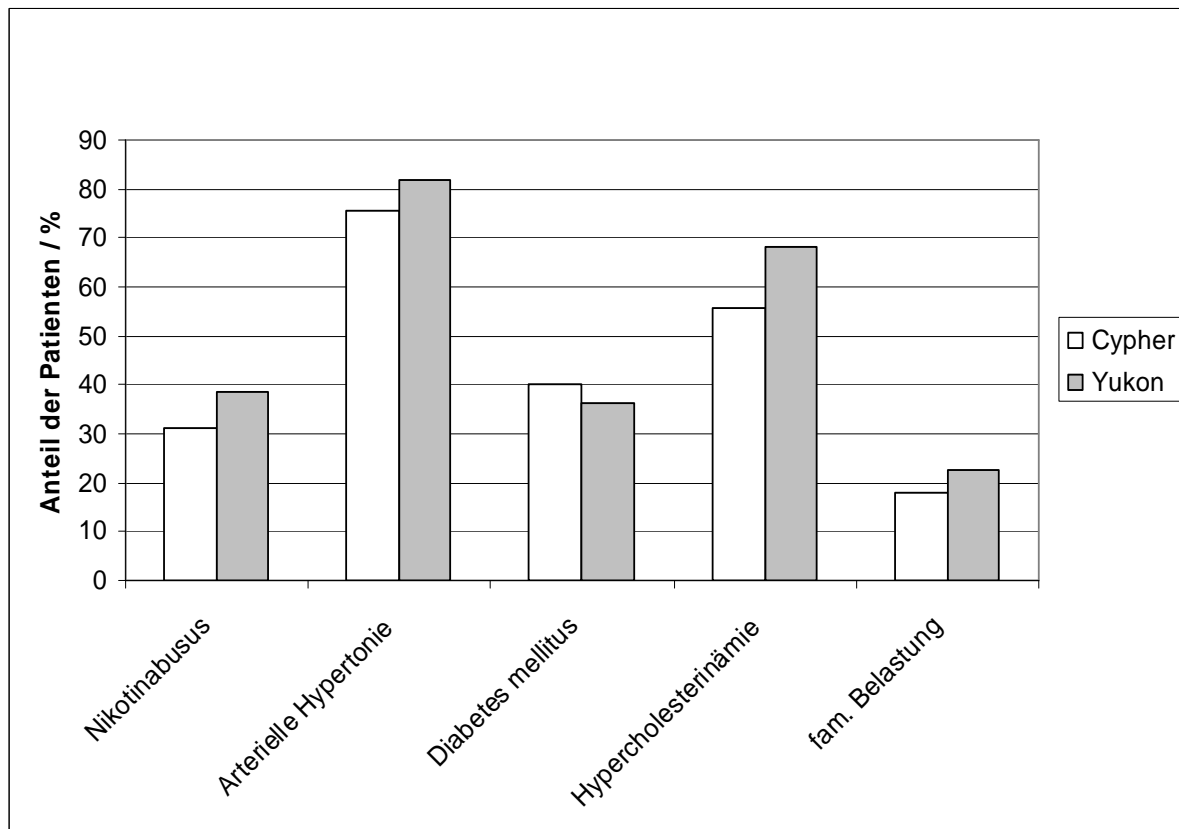


Abbildung 13: Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren in beiden Gruppen

Merkmal	Cypher (n = 45)	Yukon (n = 44)	Signifikanz p
KHK			
1 – Gefäß - Anzahl (%)	5 (11,1)	7 (15,9)	n.s.
2 – Gefäß - Anzahl (%)	19 (42,2)	18 (40,9)	n.s.
3 – Gefäß - Anzahl (%)	21 (46,7)	19 (43,2)	n.s.
Zielgefäß			
RCA - Anzahl (%)	18 (40,0)	14 (31,8)	n.s.
RCX - Anzahl (%)	12 (26,7)	14 (31,8)	n.s.
LAD - Anzahl (%)	15 (33,3)	16 (36,4)	n.s.
Läsionsmorphologie nach AHA			
B2 / C - Anzahl (%)	18 (40,0)	23 (52,3)	n.s.

Tabelle 4 : Läsionscharakteristika

KHK: (Koronare Herzerkrankung); RCA: right coronary artery; RCX: Ramus circumflexus; LAD: left anterior descending artery; AHA: Klassifizierung der Läsionsmorphologie nach der American Heart Association (Typ A, B1, B2, C)(s. Anhang 7.1.)

Parameter	Cypher (n = 45)	Yukon (n = 44)	Signifikanz p
Stentdiameter – mm	3,17 ± 0,32	3,10 ± 0,32	n.s.
Stentlänge – mm	22,56 ± 6,73	19,45 ± 3,73	0,009
Implantationsdruck – atm	15,38 ± 2,37	14,14 ± 2,46	0,017
Stent – Gefäß – Verhältnis	1,19 ± 0,21	1,18 ± 0,15	n.s.

Tabelle 5 : Stentparameter

3.3. Ergebnisse der Quantitativen Koronarangiographie

Die relevanten Daten der Quantitativen Koronarangiographie (QCA) sind den Tabellen 6 und 7 zu entnehmen. Ausgewertet wurden bei der Baseline insgesamt 89 Läsionen (eine Läsion pro Patient), davon stammten 45 aus der Cypher-Gruppe und 44 aus der Yukon-Gruppe. Eine Kontrollangiographie fand bei insgesamt 51 Patienten (57%) nach 4 bis 10 Monaten statt.

14 Patienten aus der Cypher-Gruppe und 17 Patienten aus der Yukon-Gruppe lehnten eine invasive Kontrolluntersuchung ab. Bei insgesamt 6 Patienten fand die Kontrollangiographie ausserhalb des Zeitfensters von 4 bis 10 Monaten statt, eine Patientin verstarb knapp einen Monat nach Intervention. Folglich wurden bei 25 Patienten (56%) aus der Cypher-Gruppe und bei 26 Patienten (59%) aus der Yukon-Gruppe Kontrollangiographien vorgenommen. Bei allen Patienten wurden die klinischen Daten für den Beobachtungszeitraum von einem Jahr weiterverfolgt (s.Abbildung 14).

Vor der Intervention bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für Läsionslänge (Cypher, 12,21±4,56 vs. Yukon, 12,40±3,93; p=0,830), Referenzdiameter (RVD)(Cypher, 2,73±0,49 vs. Yukon, 2,66±0,33; p=0,453), minimalen luminalen Durchmesser (MLD)(Cypher, 1,14±0,36 vs. Yukon, 1,05±0,22; p=0,137) und Diameterstenose (DS)(Cypher, 58,53±9,29 vs. Yukon, 60,27±8,33; p=0,355).

Nach der Stentimplantation zeigten die Gruppen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf RVD, MLD im Stent (Cypher, 2,53±0,35 vs. Yukon 2,49±0,31; p=0,575), Lumengewinn im Stent und im Segment und Diameterstenose im Stent und im Segment, allerdings war der MLD im Segment(Cypher, 2,32±0,37 vs. Yukon, 2,14±0,29; p=0,013) in der Cypher-Gruppe signifikant grösser.

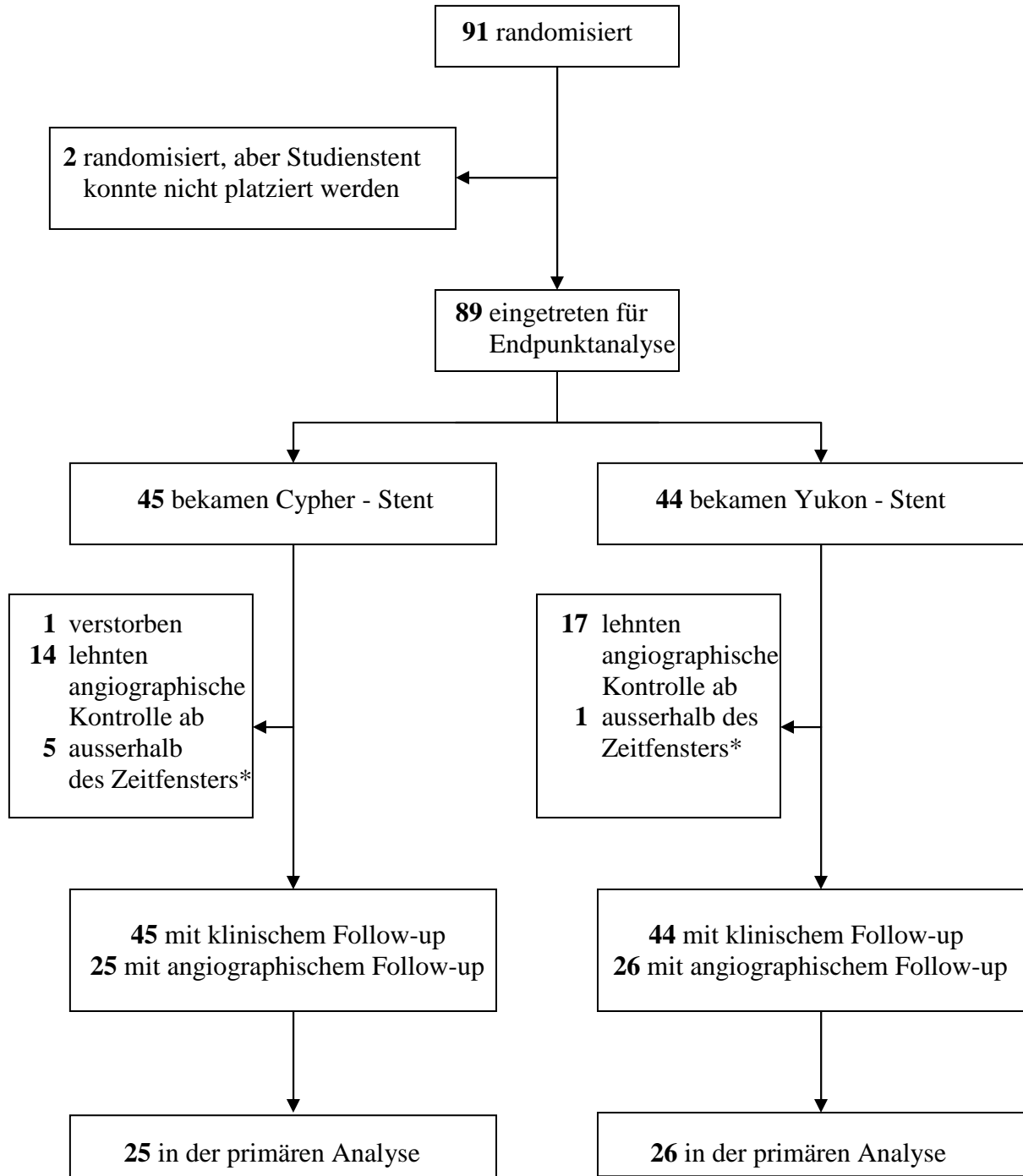


Abbildung 14: Studienprofil und Übersicht über die Studienteilnehmer

*Kontrollangiographie fand nicht zwischen 4 und 10 Monaten nach Intervention statt

Parameter	Cypher (n = 45)	Yukon (n = 44)	Signifikanz P
Vor Intervention			
Referenzdiameter - mm	2,73 ± 0,49	2,66 ± 0,33	n.s.
MLD - mm	1,14 ± 0,36	1,05 ± 0,22	n.s.
Diameterstenose - %	58,53 ± 9,29	60,27 ± 8,33	n.s.
Läsionslänge –mm	12,21 ± 4,56	12,4 ± 3,93	n.s.
Nach Intervention			
Referenzdiameter - mm	2,95 ± 0,39	2,88 ± 0,29	n.s.
MLD im Stent - mm	2,53 ± 0,35	2,49 ± 0,31	n.s.
Lumengewinn im Stent - mm	1,38 ± 0,33	1,44 ± 0,33	n.s.
Diameterstenose im Stent - %	14,60 ± 6,11	13,66 ± 5,47	n.s.
MLD im Segment - mm	2,32 ± 0,37	2,14 ± 0,29	0,013
Lumengewinn im Segment - mm	1,17 ± 0,41	1,09 ± 0,37	n.s.
Diameterstenose im Segment - %	18,67 ± 6,15	19,89 ± 6,65	n.s.

Tabelle 6: Ergebnisse der QCA bei der Stentimplantation

MLD: Minimaler luminaler Durchmesser; im Segment: Stentbereich ± 5mm

Bei der Kontrolluntersuchung nach 4-10 Monaten war der RVD (Cypher, 2,92±0,39 vs. Yukon, 2,82±0,25; p=0.299) in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Der MLD (Cypher, 2,33±0,49 vs. Yukon, 2,01±0,31, p=0,008) und der late lumen loss (LLL) (Cypher, 0,26±0,35 vs. 0,47±0,32; p=0,024) im Stent zeigten signifikante Unterschiede. Der LLL im Segment (Cypher, 0,29±0,42 vs. 0,32±0,35; p=0,746) in beiden Gruppen war dagegen nicht signifikant unterschiedlich. Die binäre Restenoserate, die als eine mehr als 50%ige angiographische Stenose definiert war, betrug 4 % in der Cypher-Gruppe und 0 % in der Yukon-Gruppe (p=0,490).

Parameter	Cypher (n = 25)	Yukon (n = 26)	Signifikanz p
RVD – mm	2,92 ± 0,39	2,82 ± 0,25	n.s.
MLD im Stent – mm	2,33 ± 0,49	2,01 ± 0,31	0,008
DS im Stent - %	20,72 ± 12,11	25,58 ± 7,45	n.s.
LLL im Stent – mm	0,26 ± 0,35	0,47 ± 0,32	0,024
LLLI im Stent	0,17 ± 0,25	0,32 ± 0,20	0,024
MLD im Segment – mm	2,08 ± 0,49	1,86 ± 0,27	0,044
DS im Segment - %	26,12 ± 12,33	30,77 ± 8,27	n.s.
LLL im Segment – mm	0,29 ± 0,42	0,32 ± 0,35	n.s.
LLLI im Segment	0,08 ± 0,90	0,24 ± 0,36	n.s.
Binäre RR im Stent - Anzahl (%)	1 (0,04)	0	n.s.
Binäre RR im Segment - Anzahl (%)	1 (0,04)	0	n.s.

Tabelle 7: Ergebnisse der QCA bei der Kontrolluntersuchung

RVD: Referenzgefäßdurchmesser; MLD: Minimaler luminaler Durchmesser; DS: Diameterstenose; LLL: late lumen loss; LLLI: late lumen loss index; RR: Restenoserate; im Segment: Stentbereich ± 5mm

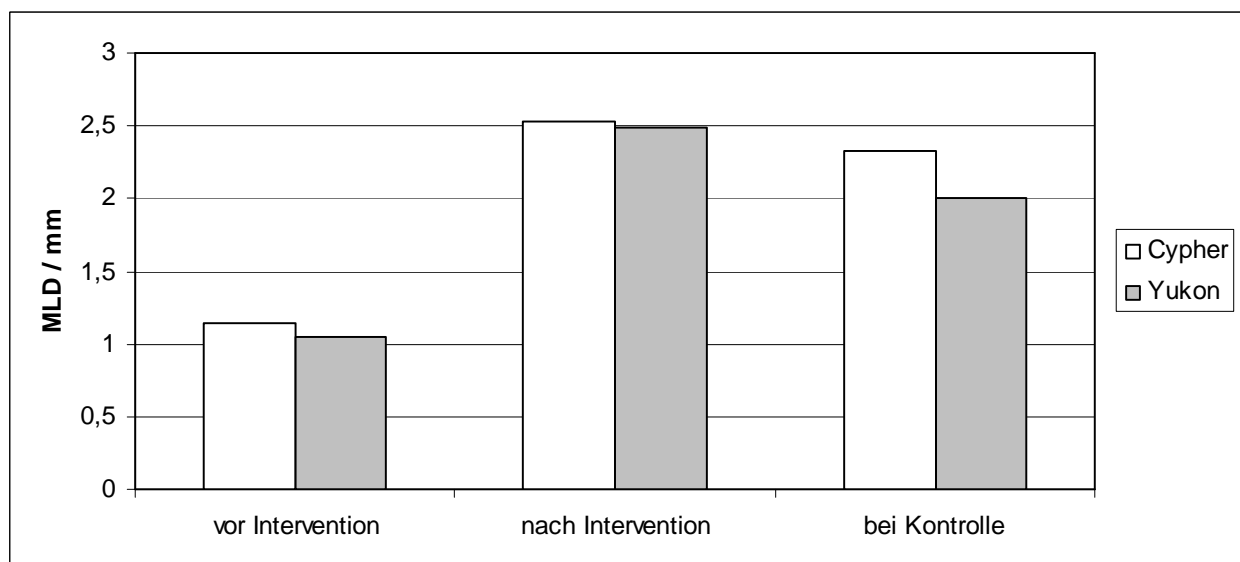


Abbildung 15: Graphische Darstellung des MLD im Stent vor Intervention, nach Intervention und bei Kontrolle

3.4. Ergebnisse der IVUS–Auswertung

Ausgewertet wurden die IVUS-Daten von insgesamt 19 Patienten. Davon waren 11 in der Cypher-Gruppe und 8 in der Yukon-Gruppe.

Sowohl die proximalen als auch die distalen Referenzsegmente zeigten keine signifikanten Unterschiede. Bestimmt wurden dazu die Gefäßquerschnittsflächen, die Lumenquerschnittsflächen und der minimale luminale Durchmesser im Gefäß. Die entsprechenden Werte sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

Parameter	Cypher (n = 11)	Yukon (n = 8)	Signifikanz P
Prox. Referenz			
Gefäßquerschnittsfläche - mm ²	14,72 ± 3,04	14,84 ± 3,39	n.s.
Lumenquerschnittsfläche – mm ²	6,16 ± 2,05	6,06 ± 1,73	n.s.
MLD – mm	2,58 ± 0,47	2,64 ± 0,34	n.s.
Dist. Referenz			
Gefäßquerschnittsfläche - mm ²	12,58 ± 2,98	11,85 ± 2,74	n.s.
Lumenquerschnittsfläche – mm ²	5,81 ± 1,76	5,95 ± 2,14	n.s.
MLD – mm	2,49 ± 0,40	2,52 ± 0,48	n.s.

Tabelle 8: IVUS - Parameter der Referenzsegmente

MLD: minimaler luminaler Diameter

Die Unterschiede zwischen den Gruppen für den minimalen luminalen Diameter (MLD) (Cypher, 2,47 ± 0,30 vs. Yukon, 2,22 ± 0,30, p=0,091) zeigten keine Signifikanz, jedoch ließ sich ein Trend zu niedrigeren Werten in der Yukon-Gruppe erahnen.

Die Stentquerschnittsfläche (Cypher, 6,66 ± 1,68 vs. Yukon, 7,37 ± 1,63, p=0,372) und das Stentgesamtvolumen (Cypher, 134,33 ± 45,59 vs. Yukon, 128,52 ± 33,15, p=0,764) waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Die Neointimafläche (Cypher, 1,20 ± 0,74 vs. Yukon, 2,29 ± 0,98, p= 0,013) war in der Yukon-Gruppe signifikant größer als in der Cypher-Gruppe. Das Neointimavolumen (Cypher, 24,56 ± 14,15 vs. Yukon, 40,75 ± 21,18, p=0,061) zeigte eine Tendenz zu höheren Werten in der Yukon-Gruppe, ohne einen signifikanten Unterschied zu erreichen. Die Berechnung der relativen Neointimafläche (Cypher, 0,17 ± 0,08 vs. Yukon, 0,32 ± 0,11, p=0,004) - berechnet als Quotient aus Neointimafläche und Stentquerschnitt - lieferte signifikant niedrigere Werte in der Cypher-Gruppe.

Parameter	Cypher (n = 11)	Yukon (n = 8)	Signifikanz P
MLD – mm	2,47 ± 0,30	2,22 ± 0,30	n.s.
Stentfläche - mm ²	6,66 ± 1,68	7,37 ± 1,63	n.s.
Lumenfläche - mm ²	5,46 ± 1,23	5,08 ± 1,32	n.s.
Plauefläche - mm ²	8,64 ± 1,60	10,47 ± 1,55	0,022
Neointimafläche – mm ²	1,20 ± 0,74	2,29 ± 0,98	0,013
Neointimavolumen - mm ³	24,56 ± 14,15	40,75 ± 21,18	n.s.
Stentgesamtvolumen - mm ³	134,33 ± 45,59	128,52 ± 33,15	n.s.
rel. Neointimafläche	0,17 ± 0,08	0,32 ± 0,11	0,004

Tabelle 9: Ergebnisse der IVUS - Auswertung bei der Kontrolluntersuchung

3.5. Klinische Ereignisse

Zu den Zeitpunkten 1, 6 und 12 Monate nach Intervention wurden die Patienten bezüglich der relevanten klinischen Ereignisse (MACE, major adverse cardiac events) telefonisch befragt. Die MACE sind in den Tabellen 10 und 11 zusammengefasst.

Während des gesamten Beobachtungszeitraums von 12 Monaten starb eine Patientin in der Cypher-Gruppe nach knapp einem Monat aufgrund eines pulmonalen Geschehens (nicht kardiovaskulärer Genese). Ein Patient (2,2%) aus der Cypher-Gruppe und drei Patienten (6,8%) aus der Yukon-Gruppe erlitten einen akuten Myokardinfarkt. Das betroffene Myokardareal war jedoch in keinem der Fälle dem initialen Zielgefäß zuzuordnen. Ein Patient (2,3%) aus der Yukon-Gruppe wurde nach drei Monaten einer Bypass Operation unterzogen. In der Cypher-Gruppe benötigten 7 Patienten wegen klinischer Symptome oder einer höhergradigen (In-Stent-)Restenose bei der Kontrolluntersuchung eine Revaskularisationsmaßnahme am Zielgefäß (TVR, target vessel revascularisation). Bei 5 von diesen 7 Patienten war die Zielläsion (TLR, target lesion revascularisation) betroffen. In der Yukon-Gruppe mussten sich ebenfalls 7 Patienten aus oben angegebenen Gründen einer PTCA am Zielgefäß unterziehen, wobei es sich bei allen 7 um eine TLR handelte. Bei keinem der Patienten lag eine subakute bzw. späte Stentthrombose vor.

Die Gesamtraten an MACEs nach 12 Monaten (Cypher 20,0% vs. Yukon 22,7%; p=0,754) unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Auch die Raten an Revaskularisationsmaßnahmen an der Zielläsion (TLR) (Cypher, 11,1% vs. Yukon, 15,9%;

p=0,508) zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die Kaplan-Meier Analyse des ereignisfreien Überlebens in beiden Gruppen sind in der Abbildung 16 dargestellt (Log-rank Test, p= 0,472).

Auch nach einem und sechs Monaten nach Intervention gab es im Hinblick auf die klinischen Ereignisse keine signifikanten Unterschiede.

Ereignis	Cypher (n=45)	Yukon (n=44)	Signifikanz P
Ereignisse nach 12 Monaten			
MACEs – Anzahl (%)	9 (20,0)	10 (22,7)	n.s.
Tod gesamt - Anzahl (%)	1 (2,2)	0	n.s.
Tod kardialer Ursache - Anzahl (%)	0	0	-
MI gesamt - Anzahl (%)	1 (2,2)	3 (6,8)	n.s.
MI im Zielgebiet - Anzahl (%)	0	0	-
PTCA gesamt - Anzahl (%)	17 (37,8)	16 (36,4)	n.s.
TLR - Anzahl (%)	5 (11,1)	7 (15,9)	n.s.
TVR - Anzahl (%)	7 (15,6)	7 (15,9)	n.s.
Bypass gesamt - Anzahl (%)	0	1 (2,3)	n.s.
Bypass im Zielgebiet - Anzahl (%)	0	1 (2,3)	n.s.

Tabelle 10 : Klinische Ereignisse nach 12 Monaten

MACE: major adverse cardiac events; MI: Myokardinfarkt; PTCA: Perkutane transluminale Angioplastie; TLR: target lesion revascularisation; TVR: target vessel revascularisation

Ereignis	Cypher (n = 45)	Yukon (n = 44)	Signifikanz P
Ereignisse nach 1 Monat			
MACEs – Anzahl (%)	3 (6,7)	1 (2,3)	n.s.
Tod gesamt – Anzahl (%)	1 (2,2)	0	n.s.
Tod kardialer Ursache - Anzahl (%)	0	0	-
MI gesamt - Anzahl (%)	1 (2,2)	1 (2,3)	n.s.
MI im Zielgebiet - Anzahl (%)	0	0	-
PTCA gesamt - Anzahl (%)	5 (11,1)	1 (2,3)	n.s.
TLR - Anzahl (%)	1 (2,2)	0	n.s.
TVR - Anzahl (%)	1 (2,2)	0	n.s.
Bypass gesamt - Anzahl (%)	0	0	-
Bypass im Zielgebiet – Anzahl (%)	0	0	-
Ereignisse nach 6 Monaten			
MACEs – Anzahl (%)	6 (13,3)	6 (13,6)	n.s.
Tod gesamt – Anzahl (%)	1 (2,2)	0	n.s.
Tod kardialer Ursache - Anzahl (%)	0	0	-
MI gesamt - Anzahl (%)	1 (2,2)	3 (6,8)	n.s.
MI –im Zielgebiet - Anzahl (%)	0	0	-
PTCA gesamt - Anzahl (%)	12 (28,9)	10 (22,7)	n.s.
TLR - Anzahl (%)	3 (6,7)	2 (4,5)	n.s.
TVR - Anzahl (%)	4 (8,9)	2 (4,5)	n.s.
Bypass gesamt - Anzahl (%)	0	1 (2,3)	n.s.
Bypass im Zielgebiet - Anzahl (%)	0	1 (2,3)	n.s.

Tabelle 11: Klinische Ereignisse nach 1 und 6 Monaten

MACE: major adverse cardiac events; MI: Myokardinfarkt; PTCA: Perkutane transluminale Angioplastie; TLR: target lesion revascularisation; TVR: target vessel revascularisation

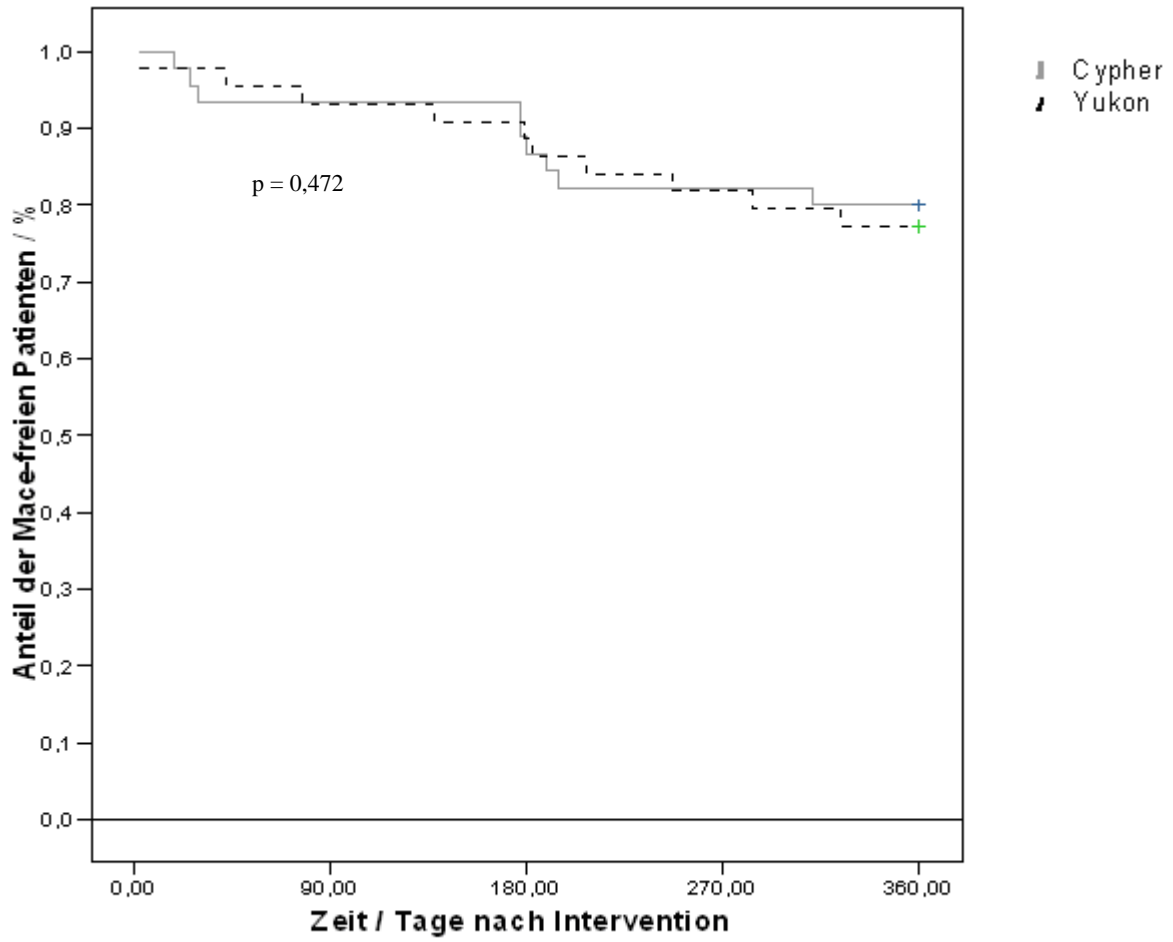


Abbildung 16: Kaplan-Meier Analyse des ereignisfreien Überlebens

4. Diskussion

4.1. Polymer versus Mikroporen

Seit der Einführung Medikamenten beschichteter Stents (DES) konnte in zahlreichen Studien^{36,37,48} ihre Überlegenheit gegenüber unbeschichteten Stents beständig gezeigt werden. Auch wenn der anfängliche Traum⁶² von einer Ära gänzlich ohne Restenosen in der interventionellen Kardiologie nicht Wirklichkeit wurde, haben die DESs selbst nach den hitzigen Diskussionen um deren Sicherheit in vergangener Zeit ihren Stellenwert behauptet.

Viele dieser DES, darunter auch der in dieser Studie verwendete Cypher-Stent, benutzen als Trägermaterial eine Polymerbeschichtung, um eine verzögerte Freisetzung der Wirksubstanz zu gewährleisten⁵⁹. Allerdings zeigten Untersuchungen am Schweinmodell⁶⁵ und andere humane Studien⁶⁷, dass das Polymer seinerseits sowohl zu einer verstärkten Entzündungsreaktion und Neointimaprolieration führt, als auch prothrombotisches Potential besitzt. Diese Prozesse scheinen auch nach Ansicht einiger Experten verantwortlich für die späten Stentthrombosen zu sein^{32,67}.

Augrund dieser Überlegungen gab es Anstrengungen, andere Arten der Stentbeschichtung zu entwickeln und auf die Verwendung des Polymers zu verzichten. Eine mögliche Verwirklichung dieser Idee lieferte das Yukon-Stent-System. Der Vorteil dieser direkt mit der Wirksubstanz besprühten Stents scheint nicht allein das Fehlen der Polymerbeschichtung zu sein, sondern auch die spezielle Oberflächenbeschaffenheit. Die mit Mikroporen versehene Oberfläche der Stentstreben verringert nämlich einerseits die Neointimabildung und fördert andererseits die Reendothelialisierung^{14,40,70}. Darüber hinaus dienen die Poren als Medikamentenreservoir und übernehmen die Funktion der Polymerbeschichtung hinsichtlich der verzögerten Freisetzungskinetik⁴⁶.

4.2. Freisetzungskinetik

Dennoch ist im Gegensatz zum Cypher-Stent beim Yukon-Stent die Wirksubstanz bereits nach etwa 1 Monat an die Umgebung abgegeben. Dies hat vor allem unmittelbar positive Folgen auf die frühe Reendothelialisierung des Stents. Denn die Wirkung auf die Neointimaprolieration ist wohl bei „slow-releasern“ (Stents mit langsamer Freisetzungskinetik, z.B. Cypher-Stent) und bei „fast-releasern“ (Stents mit schneller Freisetzungskinetik, z.B. Yukon-Stent) vergleichbar⁵⁸. Allerdings ist die Frage nach der optimalen Freisetzungskinetik trotzdem keine einfache, denn eine starke Hemmung der

Neointimabildung bedeutet auch immer eine Hemmung der essentiellen Endothelialisierung, die möglicherweise in der Prophylaxe von Stentthrombosen eine Rolle spielt.

4.3. Wirksubstanz Sirolimus und Dosis

Neben der Freisetzungskinetik spielt natürlich im Hinblick auf die Verhinderung einer Restenose - im Sinne einer Neointimabildung - die Substanz selber und deren Dosis eine wichtige Rolle. Das von den Studienstents freigesetzte Sirolimus hat sich sowohl lokal³⁷ als auch systemisch als eine wirksame Substanz zur Reduzierung einer Restenose herausgestellt. Selbst bei einem In-Stent-Rezidiv kann die orale Einnahme positive Effekte haben²¹. Die Bevorzugung einer 2%igen Sirolimuslösung für den Yukon-Stent stützt sich auf die Ergebnisse einer Studie²², nach der, verglichen mit niedrigeren Dosierungen, die mit einer 2%igen Lösung beschichteten Stents die bessere Wirksamkeit bei gleicher Verträglichkeit erzielten.

4.4. Studienteilnehmer

Bei den eingeschlossenen Studienteilnehmern handelt es sich um eine Hochrisikogruppe für die Entwicklung von Restenosen. Der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus ist mit 38,2 % ebenso hoch wie der Anteil derer, die komplexe Läsionen (B2/C) aufweisen (46,1%). Zudem litten 86,5% der Patienten an einer 2- bzw. 3-Gefäß-KHK. Dies ist beim Vergleich der Ergebnisse mit Daten ähnlicher Studien zu berücksichtigen.

4.5. Effektivität der Stents

Zur Beurteilung der Wirksamkeit der untersuchten Stents wurde als primärer Endpunkt der late-lumen-loss innerhalb des Stents gewählt. Dieser angiographisch bestimmte Parameter, der als indirektes Maß für die Stärke der Neointimaproliferation gesehen werden kann, hat den Vorteil, dass er beliebig reproduzierbar und unabhängig vom Gefäßdurchmesser ist⁵⁶. Das Studienergebnis zeigt hier einen signifikanten Unterschied zugunsten des Cypher-Stents. Unterstützt wird dieses Ergebnis aus den Daten der IVUS-Auswertung, nach der die relative Neointimafläche für den Cypher-Stent signifikant niedriger ausfällt als für den Yukon-Stent. Auch der als sekundärer Studienendpunkt gewählte MLD innerhalb des Stents stellt einen signifikanten Vorteil des Cypher-Stents heraus. Die binäre Restenoserate (RR) „im Segment“

zeigt dagegen bei geringen Werten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die stärkere Hemmung der Neointimabildung im Cypher-Stent ist am ehesten auf die hier längere Wirkungsdauer des Sirolimus zurückzuführen. Trotz des signifikanten Ergebnisses sollte man jedoch aufgrund der Grössenordnung des Unterschieds und deren geringer klinischer Relevanz vergleichende Aussagen über die Qualität der Stents differenziert treffen. Ein gewisses Maß an Gewebeproliferation kann durchaus erwünscht sein, um die Stentstreben zu überdecken. Eine Wertung allein nach dem Ausmaß der Gewebeproliferation (im Sinne von „je weniger LLL, desto besser“) ist unzureichend⁵⁵. Auffällig ist außerdem, dass der LLL im Segmentbereich keinen signifikanten Unterschied aufweist. Das Ergebnis bezüglich dieses Parameters, der auch die sogenannten „Randeffekte“ miteinfassen soll, könnte dahingehend interpretiert werden, dass der Yukon-Stent im Peristentbereich wirksamer ist als der Cypher-Stent. Zudem ist bekannt, dass der Cypher-Stent im Randbereich nicht so effektiv wirkt, wie im Stentbereich⁴³. Aussagen darüber, welche genaue Rolle in diesem Prozess die jeweiligen Stentgeometrien spielen, sind rein spekulativ. Naheliegender wäre am ehesten, dass die Diffusion des Sirolimus in die Randzonen bei dem polymerfreien Yukon-Stent leichter vonstatten geht als beim Cypher-Stent, der mit einem als Diffusionsbarriere wirkenden Polymer beschichtet ist.

4.6. Sicherheit der Stents

Betrachtet man die Parameter für die Sicherheit der beiden Stents, also die „major adverse cardiac events“ (MACE) im 12-Monats-follow-up, so zeigt das Studienergebnis keinen signifikanten Unterschied, obwohl die MACE auch Parameter der Wirksamkeit umfasst. Die „target vessel revascularisation“ (TVR) als Teil der MACE kann nämlich sowohl aus Gründen der Wirksamkeit - bei Vorliegen einer angiographisch ermittelten Restenose - als auch aus Gründen der Sicherheit - bei Vorliegen einer Stentthrombose oder eines Myokardinfarkts - erfolgt sein⁵⁶. Darüber hinaus ist die TVR insofern ein problematischer Parameter, da während den Kontrollangiographien meist großzügig interveniert wird, ohne dass wirklich eine eindeutige klinische Indikation besteht. Man spricht hier vom „okulostenotischen Reflex“. Doch abgesehen davon zeigen auch die „reinen“ Sicherheitsparameter, wie Myokardinfarkt, Stentthrombose, notfallmäßige Bypass-OP oder Tod kardialer Genese während der Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten keine signifikanten Unterschiede.

Der Vorteil des Cypher-Stents in der Effektivität kann sich also in Sicherheitsaspekten nicht behaupten. Andererseits kann der Yukon-Stent seine theoretischen Vorteile - insbesondere das Fehlen der kritischen Polymerbeschichtung - nicht in Zahlen und Fakten widerspiegeln. Entweder ist davon auszugehen, dass der polymerfreie Yukon-Stent wirklich keinen Vorteil gegenüber dem polymerbeschichteten Cypher-Stent besitzt, oder aber, die Dauer des Follow-ups zu kurz bzw. die Anzahl der Studienteilnehmer zu klein gewählt ist, um einen möglichen Effekt der Polymerbeschichtung herauszustellen. Da die mittelfristige Sicherheit von beiden DESs, insbesondere in der Zeit (überwiegend 12 Monate), in der die Patienten mit ASS und einem Thienopyridin-Derivat (Clopidogrel) eine duale Plättchenhemmung erhalten, im Grunde bekannt ist, wäre für das Auftreten von späten Stentthrombosen besonders die Zeit danach von Bedeutung. Dazu gibt es aber bisher keine Studie mit ausreichender Power und primärem Sicherheitsendpunkt. Dies wäre deshalb relevant, da das primäre Ziel von DES nicht die Optimierung von angiographischen Parametern sein sollte, sondern vielmehr die Verbesserung des klinischen Verlaufs. Schließlich profitiert der Patient allein von letzterem.

4.7. Limitationen

Nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EBM) sprechen für eine Qualität einer randomisierten Studie verschiedene Parameter⁵⁴. Dazu sollten u.a. bei angiographischem primären Endpunkt mindestens 80 % der Patienten nachbeobachtet werden. Eine Kontrollangiographie wurde dagegen bei vorliegender Studie nur bei 57% der Patienten durchgeführt. Das Kriterium der „Doppelblindheit“ konnte bei der Durchführung der Studie ebenfalls nicht eingehalten werden.

Wie die meisten bisherigen DES-Studien ist mit der Wahl eines Surrogatparameters als primären Endpunkt auch die vorliegende Studie im Grunde allein auf den Nachweis der Effektivität angelegt. Nur so ist es möglich gewesen die Anzahl der Studienteilnehmer klein zu halten. Infolgedessen konnten seltene Ereignisse, wie Stentthrombosen etc., statistisch nicht ausreichend erfasst werden. Dazu wäre eine viel größere Studienpopulation notwendig gewesen. Eine fundierte wissenschaftliche Aussage über die Sicherheit der Stents ist allein auf Grundlage dieser Studiendaten nicht möglich. Bestenfalls könnten sich durch eine Verlängerung des Nachbeobachtungszeitraumes tendenziell Unterschiede in der Sicherheit zeigen.

Schließlich kann ohne das Vorliegen von „harten“ Daten zur Sicherheit v.a. des Yukon-Stents trotz seiner geringeren Kosten aktuell nicht gesagt werden, dass diese Innovation deutliche

ökonomische Vorteile gegenüber den anderen DESs hat. Aussagen dazu könnte eine formale Kosten-Nutzen Analyse liefern.

5. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der beiden Sirolimus freisetzenden Stents (Cypher versus Yukon) zu vergleichen. Denn trotz ihres bekannten Vorteils gegenüber unbeschichteten Stents, bestehen Bedenken bezüglich der inflammatorischen und prothrombotischen Wirkung der Polymerbeschichtung des Cypher-Stents.

Die prospektiv und randomisiert durchgeführte Studie schloss 89 Patienten ein, wovon 45 den polymerbeschichteten Cypher-Stent und 44 den mit 2%igem Sirolimus beschichtetem polymerfreien Yukon-Stent bekamen. Der primäre Endpunkt war der late lumen loss innerhalb des Stents im 6-Monats-follow-up. Zu den sekundären angiographischen Endpunkten zählten der minimale Lumendiameter (MLD) innerhalb des Stents und die binäre Restenoserate (RR) innerhalb des Segments. Sekundärer klinischer Endpunkt war die Freiheit von den „major adverse cardiac events“ (MACE) im Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten. Kontrollangiographien wurden bei 51 von 89 Patienten (57%) durchgeführt.

Die klinischen und angiographischen Ausgangsdaten waren in beiden Gruppen vergleichbar. Der late lumen loss innerhalb des Stents zeigte einen signifikanten Unterschied zugunsten des Cypher-Stents (Cypher, $0,26 \pm 0,35$ vs. Yukon $0,47 \pm 0,32$, $p=0,024$). Ebenso unterscheidete sich auch der MLD innerhalb des Stents signifikant (Cypher, $2,33 \pm 0,49$ vs. Yukon, $2,01 \pm 0,31$, $p=0,008$). Die binäre RR war dagegen vergleichbar gering (Cypher, 4% vs Yukon, 0%, $p=0,490$). Bezüglich der MACE stellten die beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied dar (Cypher 20 % vs. Yukon 22,7%, $p=0,754$).

Folglich kann man sagen, dass der Cypher-Stent angiographisch dem Yukon-Stent in der Effektivität überlegen ist. Nachdem es aber in der Sicherheit der beiden Stenttypen keinen signifikanten Unterschied gibt, stellt der Yukon-Stent in der klinischen Anwendung durchaus eine Alternative dar.

6. Literaturverzeichnis

1. Adamian M, Colombo A, Briguori C, Nishida T, Marsico F, Di Mario C, Albiero R, Moussa I, Moses JW.,
Cutting balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a matched comparison with rotational atherectomy, additional stent implantation and balloon angioplasty.
J Am Coll Cardiol. 2001 Sep;38(3):672-679
2. Azarbal B, Currier JW.
Allergic reactions after the implantation of drug-eluting stents: is it the pill or the polymer?
J Am Coll Cardiol. 2006 Jan 3;47(1):182-3. Epub 2005 Nov 22
3. Babapulle MN, Eisenberg MJ.
Coated stents for the prevention of restenosis: Part I.
Circulation. 2002 Nov 19;106(21):2734-40
4. Babapulle MN, Eisenberg MJ.
Coated stents for the prevention of restenosis: Part II.
Circulation. 2002 Nov 26;106(22):2859-66.
5. Bennett MR.
In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents.
Heart. 2003 Feb;89(2):218-24.
6. Berk BC.
Vascular smooth muscle growth: autocrine growth mechanisms.
Physiol Rev. 2001 Jul;81(3):999-1030.
7. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, Vrolix M, Missault L, Chierchia S, Casaccia M, Niccoli L, Oto A, White C, Webb-Peploe M, Van Belle E, McFadden EP.

- Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study, *Circulation*. 1998 Oct 20;98(16):1597-1603
8. Block PC.
Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty--anatomic and pathophysiological mechanisms. Strategies for prevention.
Circulation. 1990 Mar;81(3 Suppl):IV2-4.
 9. Buchwald A, Unterberg C, Werner GS, Voth E, Kreuzer H, Wiegand V.,
Short- and long-term results following implantation of the new Wiktor stent in acute coronary occlusion following PTCA)
Z Kardiol. 1990 Dec;79(12):837-842
 10. Cook S, Walker A, Hügli O, Togni M, Meier B.,
Percutaneous coronary interventions in Europe: prevalence, numerical estimates, and projections based on data up to 2004)
Clin Res Cardiol. 2007 Jun;96(6):375-382. Epub 2007 Apr 26
 11. Degertekin M, Regar E, Tanabe K, Smits PC, van der Giessen WJ, Carlier SG, de Feyter P, Vos J, Foley DP, Ligthart JM, Popma JJ, Serruys PW.
Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience.
J Am Coll Cardiol. 2003 Jan 15;41(2):184-9.
 12. Degertekin M, Serruys PW, Foley DP, Tanabe K, Regar E, Vos J, Smits PC, van der Giessen WJ, van den Brand M, de Feyter P, Popma JJ.
Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up.
Circulation. 2002 Sep 24;106(13):1610-3
 13. Desmet W, Willems JL, Vrolix M, van Lierde J, Byttebier G, Piessens J.

- Intra- and interobserver variability of a fast on-line quantitative coronary angiographic system.
Int J Card Imaging. 1993 Dec;9(4):249-56.
14. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, von Oepen R, Dirsching J, Schömig A.
Influence of stent surface topography on the outcomes of patients undergoing coronary stenting: a randomized double-blind controlled trial.
Catheter Cardiovasc Interv. 2005 Jul;65(3):374-80.
 15. Dietz R, Silber S, Baumgart D, Hehrlein C, Tebbe U.,
Position paper on intracoronary brachytherapy
Z Kardiol. 2001 Nov;90(11): 875-880
 16. Erbel R, Haude M, Höpp HW, Franzen D, Rupprecht HJ, Heublein B, Fischer K, de Jaegere P, Serruys P, Rutsch W, Probst P.
Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group.
N Engl J Med. 1998 Dec 3;339(23):1672-8
 17. Fajadet J, Morice MC, Bode C, Barragan P, Serruys PW, Wijns W, Constantini CR, Guermontprez JL, Eltchaninoff H, Blanchard D, Bartorelli A, Laarman GJ, Perin M, Sousa JE, Schuler G, Molnar F, Guagliumi G, Colombo A, Ban Hayashi E, Wülfert E.
Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the RAVEL trial.
Circulation. 2005 Mar 1;111(8):1040-4. Epub 2005 Feb 21.
 18. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE,
Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty ,
N Engl J Med. 1979 Jul 12;301(2):61-68
 19. Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Valsecchi O, Tespili M, Motta T, Virmani R.
Images in cardiovascular medicine. Sirolimus-eluting stent implanted in human coronary artery for 16 months: pathological findings.

- Circulation. 2003 Mar 11;107(9):1340-1. No abstract available.
20. Hall P, Nakamura S, Maiello L, Itoh A, Blengino S, Martini G, Ferraro M, Colombo A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. Circulation. 1996 Jan 15;93(2):215-222.
 21. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Vogeser M, Zohnhöfer D, Schühlen H, Goos C, Pache J, Dotzer F, Pogatsa-Murray G, Dirschinger J, Heemann U, Schömig A; OSIRIS Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral sirolimus for restenosis prevention in patients with in-stent restenosis: the Oral Sirolimus to Inhibit Recurrent In-stent Stenosis (OSIRIS) trial. Circulation. 2004 Aug 17;110(7):790-5. Epub 2004 Aug 9.
 22. Hausleiter J, Kastrati A, Wessely R, Dibra A, Mehilli J, Schratzenstaller T, Graf I, Renke-Gluszko M, Behnisch B, Dirschinger J, Wintermantel E, Schömig A; Prevention of restenosis by a novel drug-eluting stent system with a dose-adjustable, polymer-free, on-site stent coating. Eur Heart J. 2005 Aug;26(15):1475-81. Epub 2005 Jun 23.
 23. Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Walsh C, Mackell P, Leon MB. Chronic arterial responses to stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. J Am Coll Cardiol. 1996 Nov 1;28(5):1134-9
 24. Hong MK, Park SW, Kim JJ, Lee CW, Park SJ. Comparison of six-month results of coronary stenting versus balloon angioplasty alone in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1997 Jun 1;79(11):1524-7.
 25. Karoussos IA, Wieneke H, Sawitowski T, et al. (2002): Inorganic materials as drug delivery systems in coronary artery stenting.

26. Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Tamura T, Kaburagi S, Sawada Y, Sato Y, Yokoi H, Hamasaki N, Nosaka H, et al.
Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents.
N Engl J Med. 1996 Feb 29;334(9):561-6
27. Klues HG, Radke PW, Hoffmann R, vom Dahl J.
Pathophysiology and therapeutic concepts in coronary restenosis ,
Herz. 1997 Dec;22(6):322-34.
28. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA, Hong MK, Popma JJ, Leon MB.
Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study.
Circulation. 1997 Mar 18;95(6):1366-9
29. Kounis NG, Kounis GN, Kouni SN, Soufras GD, Niarchos C, Mazarakis A.
Allergic reactions following implantation of drug-eluting stents: a manifestation of Kounis syndrome?
J Am Coll Cardiol. 2006 Aug 1;48(3):592-3; author reply 593-4. Epub 2006 Jul 12.)
30. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM.
Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies.
J Am Coll Cardiol. 2002 Jan 16;39(2):183-193
31. Marks AR.
Sirolimus for the prevention of in-stent restenosis in a coronary artery.
N Engl J Med. 2003 Oct 2;349(14):1307-9.
32. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW.

- Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy.
Lancet. 2004 Oct 23-29;364(9444):1519-21.
33. Mehilli J, Kastrati A, Wessely R, Dibra A, Hausleiter J, Jaschke B, Dirschinger J, Schömig A; Intracoronary Stenting and Angiographic Restenosis--Test Equivalence Between 2 Drug-Eluting Stents (ISAR-TEST) Trial Investigators.
Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss.
Circulation. 2006 Jan 17;113(2):273-9. Epub 2006 Jan 3.
34. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Stone GW, Leon MB.
Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome.,Circulation.
1999 Nov 2;100(18):1872-1878.
35. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB.
Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study.
Circulation. 1996 Jul 1;94(1):35-43
36. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnàr F, Falotico R; RAVEL Study Group.
Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions.
A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization.
N Engl J Med. 2002 Jun 6;346(23):1773-80
37. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Investigators.

- Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery.
N Engl J Med. 2003 Oct 2;349(14):1315-23.
38. Nissen SE, Yock P.
Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications.
Circulation. 2001 Jan 30;103(4):604-16.
39. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dotzer F, Hausleiter J, Fleckenstein M, Neumann FJ, Sattelberger U, Schmitt C, Müller M, Dirschinger J, Schömig A.
Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial.
J Am Coll Cardiol. 2003 Apr 16;41(8):1283-8.
40. Palmaz JC, Benson A, Sprague EA.
Influence of surface topography on endothelialization of intravascular metallic material.
J Vasc Interv Radiol. 1999 Apr;10(4):439-44.
41. Paolo Rubartelli, Luigi Niccoli, Edoardo Verna, Corinna Giachero, Marco Zimarino, Alessandro Fontanelli, Corrado Vassanelli^l, Luigi Campolo, Eugenio Martuscelli, MD[#], Giorgio Tommasini,
Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusions: results from the GISSOC trial ,
J Am Coll Cardiol, 1998; 32:90-96
42. Pasterkamp G, Hillen B, Borst C.
Arterial remodelling by atherosclerosis.
Semin Interv Cardiol. 1997 Sep;2(3):147-52.
43. Popma JJ, Leon MB, Moses JW, Holmes DR Jr, Cox N, Fitzpatrick M, Douglas J, Lambert C, Mooney M, Yakubov S, Kuntz RE; SIRIUS Investigators.

- Quantitative assessment of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in native coronary arteries.
Circulation. 2004 Dec 21;110(25):3773-80. Epub 2004 Dec 13.
44. Rensing BJ, Vos J, Smits PC, Foley DP, van den Brand MJ, van der Giessen WJ, de Feijter PJ, Serruys PW.
Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent: first European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up.
Eur Heart J. 2001 Nov;22(22):2125-30.
45. Rodgers CD
Drug-eluting stents: role of stent design, delivery vehicle, and drug selection.
Rev Cardiovasc Med. 2002;3 Suppl 5:S10-5.
46. Rogers CD
Drug-eluting stents: clinical perspectives on drug and design differences.
Rev Cardiovasc Med. 2005;6 Suppl 1:S3-12.
47. Rogers C, Edelman ER. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis.
Circulation. 1995 Jun 15;91(12):2995-3001
48. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolín R, Goicolea J, Bañuelos C, Escaned J, Moreno R, Fernández C, Fernández-Avilés F, Macaya C; DIABETES Investigators.
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 Oct 4;112(14):2175-83.
49. Savage MP, Fischman DL, Rake R, Leon MB, Schatz RA, Penn I, Nobuyoshi M, Moses J, Hirshfeld J, Heuser R, Baim D, Cleman M, Brinker J, Gebhardt S, Goldberg
Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary arteries.
Stent Restenosis Study (STRESS) Investigators.

- J Am Coll Cardiol. 1998 Feb;31(2):307-11.
50. Schampaert E, Cohen EA, Schlüter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, Kuntz RE, Popma JJ; C-SIRIUS Investigators.
The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS).
J Am Coll Cardiol. 2004 Mar 17;43(6):1110-5.
 51. Schwartz RS, Holmes DR Jr, Topol EJ.
The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms.
J Am Coll Cardiol. 1992 Nov 1;20(5):1284-93.
 52. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, Meier B, Goy JJ, Vogt P, Kappenberger L, et al.,
Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent.
N Engl J Med. 1991 Jan 3;324(1):13-7
 53. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al.,
A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group.
N Engl J Med. 1994 Aug 25;331(8):489-95
 54. Silber S.
A new and rapid scoring system to assess the scientific evidence from clinical trials.
J Interv Cardiol. 2006 Dec;19(6):485-92.
 55. Silber S.
When are drug-eluting stents effective? A critical analysis of the presently available data
Z Kardiol. 2004 Sep;93(9):649-63. Review. German.
 56. Silber S, Borggrefe M, Böhm M, Hoffmeister HM, Dietz R, Ertl G, Heusch G

Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten
freisetzenden Koronarstents (DES)

Der Kardiologe 2007 1: 84-111

57. Sigwart U, Urban P, Golf S, Kaufmann U, Imbert C, Fischer A, Kappenberger L.
Emergency stenting for acute occlusion after coronary balloon angioplasty.
Circulation. 1988 Nov;78(5 Pt 1):1121-1127
58. Sousa JE, Costa MA, Sousa AG, Abizaid AC, Seixas AC, Abizaid AS, Feres F, Mattos
LA, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW.
Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of
sirolimus-eluting stents in human coronary arteries.
Circulation. 2003 Jan 28;107(3):381-3.
59. Sousa JE, Serruys PW, Costa MA.
New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I.
Circulation. 2003 May 6;107(17):2274-9
60. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, Pfisterer ME,
Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabaté M, Suttorp MJ, Kelbaek H,
Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS,
Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S,
Jüni P.,
Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network
meta-analysis.
Lancet. 2007 Sep 15;370(9591):937-48
61. Stiel GM, Lund GK, Schaps KP, Lattermann A, Nienaber CA.
Visual assessment or quantitative measurement of coronary stenoses: significance for
"prima vista"-PTCA
Z Kardiol. 1997 Mar;86(3):189-95
62. Teirstein PS
Living the dream of no restenosis.

- Circulation. 2001 Oct 23;104(17):1996-8. No abstract available.
63. Van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T, McFadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME.
Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels.
Circulation. 1997 Sep 2;96(5):1454-60
 64. van Buuren F, Horstkotte D.,
21st report about the statistics of the heart catheterization laboratory in the German Federal Republic,
Clin Res Cardiol. 2006 Jul;95(7): 383-387
 65. van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, van Beusekom HM, Serruys PW, Holmes DR Jr, Ellis SG, Topol EJ.
Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries.
Circulation. 1996 Oct 1;94(7):1690-7.
 66. Vink A, de Kleijn DP, Borst C, Pasterkamp G.
Remodelling of the arterial wall: a determinant of luminal stenosis and a factor with prognostic significance
Ned Tijdschr Geneesk. 2002 Jul 6;146(27):1264-70
 67. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, Mihalcsik L, Tespili M, Valsecchi O, Kolodgie FD.
Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious?
Circulation. 2004 Feb 17;109(6):701-5. Epub 2004 Jan 26.
 68. Waller BF, Pinkerton CA, Slack JD.
Intravascular ultrasound: a histological study of vessels during life. The new 'gold standard' for vascular imaging.
Circulation. 1992 Jun;85(6):2305-10

69. Weaver WD, Reisman MA, Griffin JJ, Buller CE, Leimgruber PP, Henry T, D'Haem C, Clark VL, Martin JS, Cohen DJ, Neil N, Every NR ,
Optimum percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with routine stent strategy trial (OPUS-1): a randomised trial.,
Lancet 2000 Jun24;355(9222):2199-203
70. Wessely R, Hausleiter J, Michaelis C, Jaschke B, Vogeser M, Milz S, Behnisch B, Schratzenstaller T, Renke-Gluszko M, Stöver M, Wintermantel E, Kastrati A, Schömig A.
Inhibition of neointima formation by a novel drug-eluting stent system that allows for dose-adjustable, multiple, and on-site stent coating.
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005 Apr;25(4):748-53.

7. Tabellenanhang

7.1. Stenosegraduierung modifiziert nach der American Heart Association (AHA)

Stenostyp	Kriterien
Typ A	<ul style="list-style-type: none"> - umschrieben (< 1 cm) - konzentrisch - glatt konturiert - leicht erreichbar - wenig anguliert (< 45°) - kein oder nur wenig Kalk - entfernt vom Ostium - nicht am Abgang von Seitenästen - kein Thrombus
Typ B Typ B1 Bei Vorliegen von einem Kriterium – Risiko nicht erhöht Typ B2 Bei Vorliegen von mehr als einem Kriterium – Risiko erhöht	<ul style="list-style-type: none"> - tubuläre Stenose (1-2 cm) - exzentrische Stenose - irreguläre Kontur - geschlängeltes Gefäß - stark anguliert (< 45°, < 90°) - gering bis ausgedehnte Verkalkung - Ostiumstenose - Bifurkationsstenose - sichtbarer Thrombus
Typ C	<ul style="list-style-type: none"> - diffuse Stenosierung (> 2cm) - stark geschlängeltes Gefäß - starke Angulierung (> 90°) - Einbeziehung eines großen Seitenastes - degenerativ veränderter koronarer Bypass - Gefäßverschluss

Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty; a report of the American Heart Association/ American college of Cardiology/ Task Force on Assessment and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Circulation 88:2987, 1993)

7.2. Einteilung der Symptomatik nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS)

Schweregrad	Symptomatik
I	Alltägliche Arbeit und Leben ohne Beschwerden, Angina nur bei extremen Belastungen oder schneller oder sehr langer Belastung während der Arbeit
II	Geringe Einschränkung der täglichen Arbeit; Angina bei schnellerem Gehen und Steigen, Aufwärtsgehen, Gehen nach dem Essen, Gehen in der Kälte und bei Wind, unter psychischer Belastung oder in den ersten Stunden nach dem Aufwachen
III	Ausgeprägte Einschränkung der täglichen Arbeit; Angina nach wenigen Metern von einer Straße zur anderen, Ersteigen einer Etage bei normalen Bedingungen und normaler Geschwindigkeit
IV	Alltägliche Aktivität ohne Angina nicht mehr möglich

Grading of Angina Pectoris (Circulation 1954:522, 1975)

8. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Mechanismen der koronaren Restenose
- Abbildung 2: Strukturformel Sirolimus
- Abbildung 3: Wirkmechanismus von Sirolimus
- Abbildung 4: Graphische Darstellung des Studienablaufs
- Abbildung 5: Aufbau des Cypher-Stents
- Abbildung 6: Sirolimus-Freisetzungskinetik des Cypher-Stents
- Abbildung 7: Elektronenmikroskopische Aufnahme des Yukon-Stents nach Beschichtung
- Abbildung 8: Sirolimus-Freisetzungskinetik des Yukon-Stents
- Abbildung 9: Yukon – Stentbeschichtungssystem
- Abbildung 10: Bestimmung relevanter Parameter mittels QCA
- Abbildung 11: Schematische Darstellung der Schnittebenen des IVUS
- Abbildung 12: Originales und schematisiertes Schnittbild eines Gefäßes im IVUS
- Abbildung 13: Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren in beiden Gruppen
- Abbildung 14: Studienprofil und Übersicht über die Studienteilnehmer
- Abbildung 15: Graphische Darstellung des MLD vor Intervention, nach Intervention und bei Kontrolle
- Abbildung 16: Kaplan-Meier Schätzungen des ereignisfreien Überlebens

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die relevanten Parameter der Quantitativen Koronaranalyse (QCA)
Tabelle 2:	Übersicht über die relevanten Parameter der IVUS - Auswertung
Tabelle 3:	Demographische und klinische Daten des Patientenkollektivs
Tabelle 4 :	Läsionscharakteristika
Tabelle 5 :	Stentparameter
Tabelle 6:	Ergebnisse der QCA bei der Stentimplantation
Tabelle 7:	Ergebnisse der QCA bei der Kontrolluntersuchung
Tabelle 8:	IVUS - Parameter der Referenzsegmente
Tabelle 9:	Ergebnisse der IVUS - Auswertung bei der Kontrolluntersuchung
Tabelle 10 :	Klinische Ereignisse nach 12 Monaten
Tabelle 11:	Klinische Ereignisse nach 1 und 6 Monaten

10. Abkürzungsverzeichnis

CCS	Canadian Cardiovascular Society
DES	Drug Eluting Stent
DS	Diameterstenose
EEM	Membrana elastica externa
IEC	Membrana elastica interna
ISR	In-Stent-Restenose
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KHK	Koronare Herzerkrankung
MACE	Major Adverse Cardiac Event
MI	Myokardinfarkt
MLD	Minimaler Lumendiameter
LAD	Left Anterior Descending
LAO	Left Anterior Oblique
LCX	Ramus Circumflexus
LLL	Late Lumen Loss
LLLI	Late Lumen Loss Index
PTCA	Perkutane Transluminale Koronarangioplastie
QCA	Quantitative Koronarangiographie
RAO	Right Anterior Oblique
RCA	Right Coronary Artery
RR	Restenoserate
RVD	Reference Vessel Diameter
TLR	Target Lesion Revascularisation
TVR	Target Vessel Revascularisation
VSMC	Vascular Smooth Muscle Cell

11. Danksagung

Ich bedanke mich recht herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Volker Klauss für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gebührt Herrn PD Dr. Johannes Rieber, der mich stets von der Einarbeitung bis zur Auswertung der Ergebnisse unterstützt und viel Geduld gezeigt hat.

Frau Monika Baylacher danke ich für die Erfassung der Patientendaten und ihren wesentlichen Beitrag zur Verwirklichung der Studie.