

Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Rottbauer

**Paclitaxel versus Everolimus freisetzende Koronarstents bei
Patienten mit ST-Hebungsinfarkt**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Christine Kugler
Ulm

2015

Amtierender Dekan: Herr Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. Jochen Wöhrle

2. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. Wolfgang Kratzer

Tag der Promotion: 14.01.2016

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis	ii
1. Einleitung	1
1.1 Der akute Myokardinfarkt.....	1
1.2 Die primäre Koronarintervention.....	7
1.3 Medikamentenfreisetzende Stents	9
1.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	12
2. Material und Methodik	14
2.1 Design	14
2.2 Die Koronarangioplastie mit Stentimplantation	15
2.3 Drug-eluting Stents.....	15
2.4 Die Morphologische Koronaranalyse	18
2.5 Klinische Nachbeobachtung	20
2.6 Statistische Auswertung	20
3. Ergebnisse	21
3.1 Klinische Basisdaten	21
3.2 Die Läsion	22
3.3 Prozedurale Daten und Koronaranalyse.....	23
3.4 Klinisches Outcome im Jahresfollow-up (MACE)	26
4. Diskussion	28
5. Zusammenfassung	32
6. Literaturverzeichnis	34
Danksagung	42
Lebenslauf	43

Abkürzungsverzeichnis

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ASS	Acetylsalicylsäure
atm	physikalische Atmosphäre (Druckeinheit), $1 \text{ atm} \triangleq 1,0133 \text{ bar}$
AUC	<i>area under the curve</i>
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bare-metal Stent
CABG	<i>coronary artery bypass graft</i>
CD-ROM	<i>Compact Disc-Read Only Memory</i>
CPR	cardiopulmonale Reanimation
cTn	kardiales Troponin
DES	<i>Drug-eluting Stent</i>
EES	<i>Everolimus-eluting Stent</i>
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FKBP-12	FK 506 bindendes Protein-12
FRAP	FKBP-12 Rapamycin assoziiertes Protein
FU	<i>Follow-up</i> (klinische Nachbeobachtung)
HDL	<i>high density lipoprotein</i>
IABP	intraaortale Ballonpumpe
i.v.	intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	<i>left anterior descending artery</i>
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
MACE	<i>Major Adverse Cardiac Event</i>
mm	Millimeter
mTOR	<i>mammalian target of rapamycin</i>
NSTEMI	nicht ST-Hebungsinfarkt
PBMA	Poly-n-butyl-Methacrylat
PCI	percutane coronare Intervention
PES	<i>Paclitaxel-eluting Stent</i>
PTCA	percutane transluminale coronare Angioplastie

PVDF-HFP	Poly(vinyliden fluorid-co-hexafluoropropen)
RCA	<i>right coronary artery</i>
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
ROSC	<i>return of spontaneous circulation</i>
SES	<i>Sirolimus-eluting Stent</i>
SIBS	Poly-Styren-b-Isobutylen-b-Styren
STEMI	ST-Hebungsinfarkt (<i>ST-elevation myocardial infarction</i>)
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
TLF	<i>target leasion failure</i>
TLR	<i>target leasion revascularisation</i>
USA	<i>United States of America</i>
VCAM-1	<i>vascular cell adhesion molecule 1</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>
ZES	<i>Zotarolimus-eluting Stent</i>

1. Einleitung

1.1 Der akute Myokardinfarkt

Adam Hammer diagnostizierte am 6. Mai 1876 in Wien zum ersten Mal in der Geschichte der Medizin einen Myokardinfarkt am lebenden Menschen [25]. Bereits einige Jahre vorher gab es die ersten Sektionsberichte über thrombotische Koronarverschlüsse und Tierversuche, in denen gezeigt wurde, dass nach Abklemmen der Koronararterien die Hunde nicht länger als 2 Minuten überlebten [43]. Ein Fallbericht existierte bis zu diesem Zeitpunkt allerdings nicht [25]. Hammer schilderte in seinem Artikel in der Wiener Medizinischen Wochenschrift vom Februar 1878 die Krankengeschichte des 34-jährigen Kaufmanns Jakob Schreier, der 19 Stunden nach einem plötzlichen Kollaps in seinem Beisein verstarb [25]. Kurze Zeit nachdem der Patient kollabiert war, fand man den „Puls schwach, nur 40 Schläge in der Minute, die Lippen blass und etwas cyanotisch gefärbt, leichte Dyspnoe, aber gar keinen Schmerz“ [25]. Letztlich kam Adam Hammer zu dem Entschluss: „dass eine solche Zufuhrsperre nur durch einen thrombotischen Verschluss von wenigstens Einer Kranzarterie bewirkt werden könne.“ [25]. Autoptisch war die rechte Koronarie bereits ab dem Ostium thrombotisch verschlossen [25].

Die beiden Russen V.P. Obratsov und N. D. Strazhesko beschrieben 1910 den ersten nicht tödlichen Myokardinfarkt [43]. Zwei Jahre später erkannte James B. Herrick, dass durch kollaterale Gefäßperfusion die Myokardschädigung limitiert werden konnte [28]. Er etablierte das Elektrokardiogramm (EKG) als das wichtigste diagnostische Hilfsmittel und die strikte Bettruhe als erste kausale Therapie [28, 43]. Zu Herricks Zeiten war die Prognose eines Myokardinfarktes infaust und überlebende Patienten waren rar [28]. Erst ab den 50er Jahren wurde die Bettruhe aufgehoben und eine möglichst rasche Remobilisation, das sogenannte „armchair treatment“ nach Levine und Lown [38], angestrebt [7]. Man erkannte, dass die Prognose der Patienten durch die strikte Bettruhe nicht verbessert werden konnte, ganz im Gegenteil trug die Inaktivität zu Komplikationen wie Beinvenenthrombosen und Lungenembolien bei [7]. Die Therapieoptionen wurden angepasst, indem die Handlungsabläufe für den Akutfall Myokardinfarkt beschleunigt wurden und eine neue post-Infarkt Rehabilitation zur schnelleren Eingliederung in den Alltag und in das Arbeitsleben führte [7]. Daraufhin empfahl Tinsley Harrison 1950 die

Flüssigkeitssubstitution zur Vermeidung einer Exsikkose und die Behandlung der Zyanose mit Inhalation von Sauerstoff [7]. Mit der Einführung von speziellen Koronarpflegeeinheiten zur Überwachung und Therapie lebensbedrohlicher Arrhythmien mittels EKG-Monitoring, Defibrillation und verschiedensten Medikamenten im Jahre 1961, konnte die Sterblichkeit von 30% auf 15% reduziert werden [7]. Seit dieser Zeit gelang es, dank deutlich kürzerer Zeiten bis zu einer adäquaten Reperfusion des Myokards und modernster evidenzbasierter Therapiemöglichkeiten, die Mortalität deutlich zu senken und das Überleben nach einem solchen Ereignis stetig zu verlängern [5]. Doch trotz großen Fortschritten in der Therapie bleibt die koronare Herzerkrankung eine Zivilisationserkrankung unserer Zeit und steht mit einer ihrer gefährlichsten Manifestationen, dem akuten Myokardinfarkt, mit einem Anteil von 6 % an der Gesamtmortalität, immer noch an zweiter Stelle der Todesursachenstatistik des deutschen Bundesamtes von 2012 [63]. Jährlich erkranken 348,29 Menschen pro 100.000 Einwohner in Deutschland an einem akuten Myokardinfarkt (Zahlen von 2012) [18].

Die koronare Herzkrankheit steht am Anfang der Pathogenese des Myokardinfarkts. Sie ist eine chronische multifaktorielle Erkrankung, die sich im Krankheitsverlauf meist erst spät zu erkennen gibt und bis zu einem akuten Ereignis oder Auftreten von Beschwerden häufig unbemerkt bleibt. Die Lebenszeitprävalenz liegt in Deutschland bei 12,3 % für Männer und 6,4 % für Frauen, demnach ergibt sich eine Geschlechterverteilung von 2:1 (m:w) [19]. Viele der Risikofaktoren, welche die Entstehung der KHK wesentlich beeinflussen, wurden in der Framingham-heart-Study aufgedeckt [16]. Sie begann im Jahre 1948 in Framingham - United States of America (USA) und schloss über Jahre hinweg 5209 Einwohner der Stadt Framingham in die Untersuchungen ein [16]. Letztlich teilt man heute die kardiovaskulären Risikofaktoren in Haupt- und Nebenfaktoren. Zu den Hauptrisikofaktoren zählen die Erhöhung des low density lipoproteins (LDL), die Erniedrigung des high density lipoproteins (HDL), arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, positive Familienanamnese, Lebensalter (m \geq 45 Jahre, w \geq 55 Jahre) und männliches Geschlecht [27, 47]. Nebenrisikofaktoren sind beispielsweise die viszerale Adipositas, körperliche Inaktivität, Lipidstoffwechsel- und Glukosetoleranzstörungen, Entzündungszustände, Thromboseneigung, Hyperfibrinogenämie und psychische Faktoren [27, 47]. Aus dieser Auflistung wird ersichtlich, welche

große Rolle die Primär-/ und Sekundärprävention bei dieser Erkrankung spielt. Die Reduktion bzw. Optimierung der Risikofaktoren wirkt sich nicht unerheblich auf die Mortalitätssenkung bei der KHK aus. Beispielsweise haben Postinfarktpatienten, die mit dem Rauchen aufhören in den folgenden Jahren eine um etwas mehr als die Hälfte reduzierte Sterblichkeit [2]. Auch eine mediterrane Ernährung ist in der Lage die Mortalität zu senken [12].

Göran K. Hansson verdeutlicht in seinem Artikel im New England Journal of Medicine, dass es sich bei der Atherosklerose (Hauptursache der KHK) um eine entzündliche Erkrankung der Koronararterien handelt, bei der immunologische und metabolische Mechanismen interagieren [26]. Ursächlich hierfür sind atherosklerotische Veränderungen, die sich an der luminalen Schicht der Koronarien, der Intima, manifestieren [26]. Zunächst kommt es zu sogenannten „fatty streaks“, einer streifig-gelblichen subendothelialen Ansammlung von lipidbeladenen Makrophagen (Schaumzellen) und einigen T-Zellen [26, 62]. Später können sich aus den intimalen Veränderungen Atherome entwickeln, welche aus Bindegewebsbestandteilen, verschiedenen Zellen, Lipiden und anderen Ablagerungen bestehen [26, 61]. Auch Zellen des zellulären Immunsystems werden mit dem Blutstrom angeschwemmt und sorgen mit den ausgeschütteten inflammatorischen Zytokinen und Mediatoren für eine Einwanderung von Endothel- und glatten Muskelzellen [26]. Ein solches Atherom setzt sich aus der fibrösen Kappe, die aus glatten Muskelzellen mit kollagenreicher Matrix besteht, und dem Kern aus Schaumzellen und extrazellulären Fetttröpfchen zusammen [26]. Der Grund für die Ausbildung der entzündlichen Atherome ist eine chronische Verletzung der Endothelien, hervorgerufen durch eine Vielzahl von Risikofaktoren, unter anderem arterieller Hypertonus und Hyperlipoproteinämie [36]. Aus der endothelialen Dysfunktion resultiert nun eine erhöhte Permeabilität mit Einwanderung von Lymphozyten und Monozyten, welche sich zu Makrophagen und letztlich nach Aufnahme von oxidierten Fetten zu Schaumzellen differenzieren [26, 36, 61]. Nun adherieren auch Thrombozyten und locken zusammen mit den aktivierten Makrophagen glatte Muskelzellen an, die nun beginnen Lipide einzulagern [36]. Die Funktionsstörung des Endothels hat zur Folge, dass untypische Adhäsionsmoleküle, wie das vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) auf der Zelloberfläche exprimiert werden und Leukozyten anlocken, welche mit ihrer inflammatorischen Komponente zur Pathogenese der

Atherosklerose beitragen [11, 36, 37]. Durch Zytokine, welche aus aktivierten Entzündungszellen freigesetzt werden und der lokalen Inflammation wird der Oxidationsprozess des LDLs angetrieben [37]. Die glatten Muskelzellen proliferieren aufgrund frei werdender Wachstumsfaktoren und es wird immer mehr extrazelluläre Matrix abgelagert [26, 36, 61]. Auch eine Kalzifizierung der Plaque ist in fortgeschrittenem Stadium möglich [61]. Durch die zunehmende Stenose resultiert ein Missverhältnis von Perfusionsbedarf und –angebot des Herzmuskels, welches für die ischämietypischen Symptome, wie Dyspnoe und Angina pectoris, verantwortlich ist. Zunächst hat das Myokard eine gewisse Kompensationsfähigkeit, denn erst bei einer Lumenreduktion von ca. 70 % kommt es zu belastungsabhängigen Beschwerden [36]. Ab einer Einengung des Koronargefäßes von 90 % bestehen die Beschwerden auch in Ruhe [36]. Richtet man nun den Fokus auf die Pathogenese des akuten Myokardinfarkts trägt letztendlich die Nekrose einiger Zellen im Inneren des Atheroms mit Einblutungen zur Instabilität der Plaque bei [36]. Es kommt zur Ruptur und Anlagerung von Thrombozyten mit Aktivierung der Gerinnungskaskade [26]. Ein Thrombus bildet sich und okkludiert die Koronarie, was mit einer Minderperfusion des zu versorgenden Myokardgewebes einhergeht. Häufig resultiert daraus ein Myokardinfarkt, welcher in seiner Größe von der betroffenen Koronararterie und dem eventuellen Abschwemmen des Thrombus abhängt. Bei Patienten mit langjähriger schwerer Koronarsklerose besteht die Möglichkeit, dass ein solcher Thrombus aufgrund bereits ausgebildeter Kollateralen und Umgehungskreisläufen nicht zu einer Ischämie des Myokards führt, sondern die Perfusion mit sauerstoffreichem Blut retrograd sichergestellt ist.

Die World Health Organisation (WHO) definierte den Herzinfarkt in Ihren Prävalenzstudien als eine Kombination aus mindestens zwei von drei Kriterien: typische Symptome wie Angina pectoris, Enzymanstieg und infarkttypische Zeichen im EKG inklusive sich entwickelnden Q-Zacken [3]. Jedoch wird heutzutage unter anderem durch die Entwicklung sensitiverer Biomarker und neuer bildgebenden Verfahren eine wesentlich präzisere Definition benötigt [3]. Aus diesem Grund reevaluierte die European Society of Cardiology (ESC) im Jahre 2012 in einem großen Konsensbericht die Diagnosekriterien des Myokardinfarkts. Die dabei entstandene Definition des Herzinfarktes ist sehr umfangreich und ausführlich, um

alle Entitäten konsequent zu erfassen und alle neuen Diagnosemethoden mit einzubeziehen.

Auszug aus der Definition des Herzinfarktes [64]

Kriterien für einen akuten Myokardinfarkt

Ein Kriterium genügt zur Diagnose:

1. Feststellung eines Anstiegs und/oder Abfalls kardialer Biomarker [bevorzugt kardiales Troponin (cTn)] mit mindestens einem Wert über der 99-igsten Perzentile des oberen Referenzwertes und mindestens eines der folgenden Kriterien:
 - a. Ischämietypische Symptome
 - b. Neue oder höchstwahrscheinlich neue signifikante ST-Strecken-T-Wellen Veränderungen oder ein neu aufgetretener Linksschenkelblock
 - c. Entwicklung pathologischer Q-Zacken im EKG
 - d. Bildgebender Nachweis von neu aufgetretenem Verlust vitalen Myokards oder neu aufgetretene Wandbewegungsstörungen
 - e. Identifizierung eines intrakoronaren Thrombus durch Koronarangiographie oder Obduktion.
2. Kardialer Tod mit Symptomen, die auf eine myokardiale Ischämie hindeuten, und mutmaßlich neuen ischämietypische EKG-Veränderungen oder ein neuer Linksschenkelblock. Der Tod ist eingetreten, noch bevor kardiale Biomarker abgenommen werden konnten, oder die Möglichkeit hatten anzusteigen.
3. Stentthrombose bei Myokardinfarkt, koronarangiographisch oder autoptisch diagnostiziert, mit Dynamik in den kardialen Biomarkern und mindestens einem Wert über der 99sten Perzentile des oberen Grenzwertes

Kriterien für einen abgelaufenen Myokardinfarkt

Eines der folgenden Kriterien stellt die Diagnose „abgelaufener Infarkt“:

1. Pathologische Q-Zacken mit oder ohne Symptome mit der Abwesenheit nicht ischämischer Ursachen.

2. Bildgebender Nachweis einer Region mit fehlendem vitalen Myokard, welche dünn ist und Wandbewegungsstörungen aufweist, in Abwesenheit nicht ischämischer Ursachen
3. Pathologische Diagnosen eines abgelaufenen Myokardinfarktes.

Auch die Therapie des Myokardinfarkts hat sich in den letzten Jahren grundlegend verändert. Wo früher, wie anfangs beschrieben, die abwartende Haltung mit mehrwöchiger kompletter Bettruhe im Vordergrund stand, entwickelte sich in den 50er und 60er Jahren die neue Therapiemöglichkeit der Lyse [7]. Der okkludierende Thrombus sollte aufgelöst, die Perfusion wiederhergestellt und somit eine Limitierung des Infarktareals erzielt werden [7]. Es wurden verschiedene Lysemethoden erforscht und auf ihre Effektivität untersucht. Die beiden großen Studien GISSI und ISIS konnten zeigen, dass eine frühzeitige intravenöse Applikation von Streptokinase die Mortalität bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt deutlich reduziert [29, 50]. Bis heute wurden weit über 250000 Patienten mit akutem Myokardinfarkt in prospektive randomisierte klinische Studien eingeschlossen [7].

Die Lyse als Standardtherapie wurde durch den zunehmenden Einzug der interventionellen Kardiologie abgelöst und ist heute die Therapie der Wahl [64]. Eine Lysetherapie wird heute nur noch durchgeführt, wenn innerhalb 90 - 120 Minuten keine Klinik mit 24-Stunden Herzkatheterbereitschaft erreicht werden kann [64]. Nur dann stellt die Lysetherapie statistisch gesehen ein positiveres Outcome für den Patienten dar [64]. Die primäre Koronarintervention hat sich aufgrund der langfristigen Wiedereröffnungsraten, einer Reduktion der Reinfarktrate und der Vermeidung einiger Blutungskomplikationen im Vergleich zur Lyse als Standardtherapie etabliert [4, 64]. Somit wird die aktuelle leitliniengerechte Therapie des akuten ST-Hebungsinfarkts laut der deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung folgendermaßen in vier Phasen unterteilt [64].

1. erster medizinischer Kontakt und Notfallmanagement
2. prähospitaler und frühhospitaler Behandlung (Einleitung einer Reperfusionstherapie sobald wie möglich)
3. spätere stationäre Versorgung, in der mögliche auftretende Komplikationen behandelt werden
4. Einleitung einer Sekundärprävention vor Entlassung

[64]

1.2. Die primäre Koronarintervention

Lange galt das Herz als unantastbar und wurde von allen Disziplinen der Medizin gemieden, was folgendes Zitat des bekannten Chirurgen Theodor Billroth im Jahre 1881 verdeutlicht: *„Der Chirurg, der jemals versuchen würde, eine Wunde des Herzens zu nähen, kann sicher sein, daß er die Achtung seiner Kollegen für immer verlöre.“* [55]

Die Anfänge der Herzkatheteruntersuchung beginnen im Jahre 1929, als Werner Forßmann in Eberswalde mit einem für die damalige Zeit waghalsigen Selbstversuch die spätere Geburtsstunde des Herzkatheters einläutete [42]. Mit Hilfe der Krankenschwester Gerda Ditzen katheterisierte Forßmann die Vena Basilica seines linken Armes mit einem 65 cm langen Urethrakatheter und dokumentierte dessen Lage im rechten Vorhof mit einem Röntgenbild [42]. 1956 erhielt er zusammen mit den Katheterpionieren Cournand und Richards den Nobelpreis für Medizin [42].

Die Herzkathetertechnik entwickelte sich in den folgenden Jahren rasant weiter, bis der nächste Meilenstein in der Geschichte der Kardiologie folgte und die erste erfolgreiche perkutane transluminale Koronarangioplastie am Menschen 1977 von dem deutschen Kardiologen Andreas Grüntzig durchgeführt wurde [23, 42]. Diese Methode revolutionierte förmlich die Therapie der koronaren Herzerkrankung, sowie mit dieser assoziierten Erkrankungen wie akute und chronische Totalverschlüsse [42]. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden lediglich Ballondilatationen durchgeführt. Die Vergrößerung des Lumens bei der percutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA) mit einem dilatierbaren Ballon ist unter anderem auf die Kompression der Plaques zurückzuführen [20]. Viel bedeutender ist jedoch, dass das Lumen durch variable Verletzungen und Einrisse in die Plaque- und Gefäßstruktur an Größe gewinnt [20], was wiederum einen proliferativen und inflammatorischen Reiz darstellt und die Gerinnungskaskade anwirft. Aus diesem Grund musste versucht werden die zwei wesentlichen Probleme der PTCA mit einem Ballon, der akute Gefäßverschluss und die Restenoserate, durch weitere Entwicklungen zu beseitigen [20].

Der akute Gefäßverschluss tritt bei Ballondilatationen meist innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Intervention auf und betrifft 3-5 % der behandelten Patienten [20]. Verursacht durch Thrombusbildung oder Dissektion des Zielgefäßes, ergeben sich aus dem akuten Gefäßverschluss Folgen wie der akute Herzinfarkt, Not-

fallbypassoperation oder Tod des Patienten [20]. Eine rasche Intervention ist unerlässlich. Das zweite Problem, die Restenose, tritt mit einer Inzidenz von 25-50 % in den ersten sechs Monaten nach Intervention auf und wird vor allem durch das Einwandern von glatten Muskelzellen und Hyperproliferation der Intima im intervenierten Areal sowie durch elastisches Recoiling verursacht [20]. Definiert ist die Restenose als eine über 50-prozentige Reduktion des Gefäßdurchmessers, welche lediglich bei ischämietypischen Beschwerden des Patienten erneut behandelt wird [20].

In den folgenden Jahren wurden verschiedene herzkatheterbasierte Methoden erforscht und entwickelt, wie beispielsweise die intrakoronare Abtragung mittels rotierenden Bohrköpfen (Rotablator) oder Laserapplikatoren jeglicher Art [42]. Man stellte sich vor, dass durch die verschiedensten Methoden zur Plaqueabtragung die Restenose- und Verschlussrate deutlich abnimmt, da die Gefäßwand kaum verletzt wird. Die ersten Studien zeigten eine deutliche Reduktion des akuten Gefäßverschlusses, jedoch konnte leider keine signifikante Herabsetzung der Restenoserate festgestellt werden [20].

Um diese Probleme in den Griff zu bekommen, wurden Gefäßstützen entwickelt, die in die Läsion implantiert werden konnten um dort zu verbleiben [20].

Der erste Einsatz einer selbstexpandierenden koronaren Gefäßstütze aus Edelstahl im Menschen wurde im Jahre 1987 von Sigwart et al. publiziert [59]. Es folgte die nächste Stententwicklung mit Gefäßstützen, die auf dilatierbare Ballons aufgebracht waren wie der erste erfolgreich eingesetzte Palmaz-Schatz Stent [53, 57]. Erste große randomisierte Studien zeigten im Jahre 1993 die klinische und angiographische Überlegenheit der Gefäßstützenimplantation (Palmaz-Schatz) verglichen mit alleiniger Ballonangioplastie und etablierten diese als neue Standardtherapie [20, 57]. Mehrere Studien zeigten unabhängig voneinander eine Reduktion der Restenoserate von 30 % [20]. Überraschenderweise war der Erfolg nicht auf die verringerte Intimaprolieration zurückzuführen (diese war sogar erhöht), sondern auf das viel weitere Lumen nach der Intervention und die Aufhebung des elastischen Recoilings [20]. Ein bisher ungeahntes Problem war die neointimale Hyperplasie bei der Einheilung des Metallstents, die auf längere Sicht zu erhöhten Restenoseraten führte [39]. Deshalb wurde versucht die Proliferation im Stentareal zu minimieren. Es folgten neue Stolpersteine, die nun mit der Implantation eines Fremdkörpers einhergingen. Stentthrombose war das neue Stichwort, da durch

körperfremde Oberflächen, die Gerinnungskaskade angeworfen wird. Eine Vielzahl von Beschichtungen für Metallstents wie Karbon, Platin, Phosphorylcholin, Gold und Heparin, wurden erforscht, um diese Komplikationen zu reduzieren [57]. Lediglich Heparin zeigte verglichen mit Bare-metal Stents (BMS) eine signifikante Reduktion der Stentthrombose rate [24]. Die Stentimplantation hat die alleinige Ballondilatation heutzutage abgelöst und wird in verschiedenster Weise für unterschiedliche Indikationen erfolgreich verwendet [20].

Ein Durchbruch in der Geschichte der interventionellen Kardiologie und ein neuer Mittelpunkt des Interesses ereignete sich im Jahre 2002, als der erste medikamentenfreisetzende Stent vorgestellt wurde, der aufgrund seiner antiproliferativen Substanz die intimale Hyperproliferation verringern sollte.

1.3 Medikamentenfreisetzende Stents

Ein medikamentenfreisetzender Stent besteht aus dem Stentgerüst, in der Regel einer Polymerbeschichtung als Trägersubstanz und dem freizusetzenden antiproliferativen Medikament [57]. Diese Applikationsform ist optimal geeignet, da das Medikament am Ort des Geschehens lokal wirken kann [57]. Die Freisetzungskinetik eines Drug-eluting Stents (DES) ist sehr stark von der Bauart, den verwendeten Materialien und deren Interaktion abhängig, weshalb es bei den vielfältigen Möglichkeiten der Kombination zu keinen Klasseneffekten kommt [57].

Der Sirolimus freisetzende Stent war der erste im Jahre 2002 in Europa zugelassene Drug-eluting Stent [57]. Sirolimus ist ein natürliches makrozyklisches Lacton, welches die Aktivierung des mammalian target of rapamycin (mTOR) hemmt und somit den Zellzyklus stoppt [17, 49, 57]. Dadurch kommt es zu antiproliferativen, antiinflammatorischen und immunsuppressiven Effekten [17, 49, 57]. Die Zulassungsstudie RAVEL konnte eine Restenoserate des Sirolimus-freisetzenden Stents von 0 % nach einem 6 monatigen Follow-up (FU) verglichen mit einem Bare-metal Stent zeigen [41].

Als nächste Drug-eluting Stents erschienen Paclitaxel beschichtete Stents auf dem europäischen Markt. Paclitaxel verhindert den Abbau der Mikrotubulstrukturen [57] und wird als Chemotherapeutikum und Immunsuppressivum bei Nierentransplantierten verwendet. Die TAXUS I Studie untersuchte als erste den Paclit-

axel-Stent am Menschen verglichen mit einem gewöhnlichen Bare-metal Stent auf Sicherheit und Umsetzbarkeit (feasibility) und auch diese Studie konnte das positive Ergebnis von 0 % Restenoserate nach 6 Monaten bestätigen [22]. TAXUS II untersuchte die langsame und schnellere Freisetzungsvariante des Paclitaxel-eluting Stents (PES) verglichen mit einem Standard-BMS (slow-release und moderate-release Kohorte) [8]. Beide Stents tragen auf ihrer Polymerstruktur die gleiche Dosis Paclitaxel, der Unterschied besteht darin, dass der schneller freisetzende Stent in den ersten 10 Tagen nach Implantation die 8-fache Dosis an Paclitaxel freisetzt [8]. Die Effektivität konnte für beide Stents gleichermaßen nachgewiesen werden [8]. Somit kommt die Forschungsgruppe Colombo A et al. zu dem Entschluss, dass die slow-release Variante für niedrig Risiko Läsionen letztlich mit ausreichender Konzentration beschichtet ist, um die Restenoserate deutlich zu reduzieren [8].

Das Augenmerk bei TAXUS III war auf die Therapie der In-Stent-Restenose mit dem slow-release PES gerichtet und auch hier zeigte der PES exzellente Ergebnisse [71]. Stone GW et al. konnten im TAXUS IV Trial eine Reduktion der Restenosen nach neun Monaten von 12 % in der BMS-Gruppe auf 4,7 % in der PES-Gruppe ($p < 0,001$) feststellen [65]. Abschließend untersuchten TAXUS V und VI die Wirksamkeit dieses Stents in kleinen Gefäßen, langen Läsionen und komplexen Interventionen [57].

Gregg W. Stone et al. untersuchte im HORIZONS-AMI Trial den Paclitaxel-freisetzenden Stent verglichen mit seinem Bare-metal Stent bei Myokardinfarktpatienten und kam zu dem Entschluss, dass die Restenoserate und Reinterventionsrate signifikant reduziert wurden [67]. Die binäre Restenoserate nach 13 Monaten reduzierte sich von 22,9 % in der BMS-Kontrollgruppe auf 10,0 % in der PES-Gruppe [67]. Auch die Reinterventionsrate war in der Paclitaxel-Gruppe mit 5,8 % deutlich besser als in der Kontrollgruppe mit 8,7 % [67]. Bei gleicher Stentthromboserate von 3,2 % bei PES und 3,4 % bei BMS nach 12 Monaten [67].

Der Everolimus-freisetzende Stent erscheint im Jahre 2006 auf dem europäischen Markt. Everolimus inhibiert wie Sirolimus das Protein mTOR und wirkt demnach immunsuppressiv und antiproliferativ. Die kleine FUTURE I Studie untersuchte den Stent erstmals an 42 Patienten und konnte sowohl eine Reduktion der neointimalen Hyperplasie, als auch der Restenoserate feststellen [9]. Die Restenoserate

betrug 0 % in der EES- und 9,1 % in der BMS-Gruppe [9]. Die SPIRIT FIRST Studie untersuchte die klinischen und angiographischen Daten nach einem Jahr und zeigte, dass die neointimale Hyperplasie beim Everolimus-freisetzenden Stent im Vergleich zum BMS um 65 % geringer war [73].

Alle bisher beschriebenen Studien zeigen den deutlichen Vorteil der Paclitaxel- und Everolimus-freisetzenden Stents bezüglich Restenoserate, Stentthrombosen und Major Adverse Cardiac Event (MACE)-Ereignissen verglichen mit Bare-metal Stents. Im nachfolgenden sind bisherige Daten dargestellt, welche die beiden Drug-eluting Stents direkt miteinander vergleichen.

Im SPIRIT II Trial wurde der Xience V (EES) mit dem TAXUS-Stent (PES) verglichen und Serruys et al. konnten in Bezug auf den in-stent late loss eine deutliche Überlegenheit des Xience V Stents zeigen [58]. Gregg W. Stone et al. untersuchten in der folgenden SPIRIT III Studie nun beide Stents an 1002 Patienten und randomisierten sie 2:1 in die Everolimus- und in die Paclitaxel-Gruppe [69]. Der primäre Endpunkt war hier der in-segment late loss, welcher im Everolimus-Arm mit im Mittel 0,14 Millimeter (mm) wesentlich geringer war als im Paclitaxel-Arm mit 0,28 mm [69]. Die binäre in-stent Restenose lag in der Everolimusgruppe bei 2,3 %, und damit absolut 3,4 % unter der Paclitaxelgruppe (Restenose 5,7 %) [69]. Auch nach 2 Jahren schnitt der EES klinisch deutlich besser ab [68]. SPIRIT IV konzentrierte sich auf die klinischen Parameter und verzichtete deshalb, im Gegensatz zu den vorherigen SPIRIT Studien, auf ein angiographisches Follow-up [45]. Der bis dahin größte randomisierte Vergleich zweier Drug-eluting Stents stellte in Bezug auf den kombinierten Endpunkt target lesion failure (TLF-kardialer Tod, Myokardinfarkt der Zielläsion, Revaskularisation der Zielläsion) eine deutliche Reduktion von 6,7 % bei PES auf 4,0 % bei EES fest [70].

Elvin Kedhi et al. untersuchten im COMPARE-Trial die beiden Stents an einem real-life Patientenkollektiv und kamen zu dem Ergebnis, dass auch in dem unselektierten Kollektiv der Everolimus-Stent bessere Resultate aufweist als der Paclitaxel-Stent [33]. Der Risikofaktor Diabetes mellitus ist ein wichtiges Vorhersagekriterium bezüglich dem klinischen Outcome und den schwerwiegenden kardialen Ereignissen bei der Herzkatheterintervention [34]. Im Vergleich von Everolimus- und Paclitaxel-freisetzenden Stents zeigte die Metaanalyse von Gregg W. Stone

et al. in dem Subkollektiv der Diabetiker von SPIRIT II, III, IV und COMPARE keinen signifikanten Unterschied beider DES bezüglich Sicherheit und Effektivität [66]. Auch im Jahresfollow-up konnten bezüglich MACE, Myokardinfarkt und Stentthrombosen keine signifikanten Unterschiede beider Stents bei den Diabetikern festgestellt werden [66]. Das SPIRIT V Trial konzentrierte sich nun speziell auf Patienten mit einem Diabetes mellitus und untersuchte die angiographische Effektivität des XIENCE V (EES) verglichen mit dem TAXUS Liberté (PES) [21]. Eberhard Grube et al. kamen zu dem Entschluss, dass die Implantation eines EES mit einer signifikant geringeren intimalen Hyperplasie, jedoch vergleichbarer Sicherheit einhergeht [21].

Die erste und bisher einzige publizierte Studie, die den Everolimus- mit dem Paclitaxel-freisetzenden Stent bei Myokardinfarktpatienten vergleicht, ist eine Substudie des COMPARE-Patientenkollektivs [32]. Elvin Kedhi et al. konnten im 2-Jahreszeitraum grundsätzlich bessere Ergebnisse für den EES herausarbeiten [32]. Die Studie untersuchte 452 STEMI- und 411 NSTEMI-Patienten [32]. Nach einem Jahr lag der primäre Endpunkt, bestehend aus Tod, Myokardinfarkt und Reintervention der Zielläsion, bei 6,4 % in der EES- und 16,1 % in der PES-Gruppe [32]. Das ereignisfreie Überleben war somit im Everolimus-Arm deutlich länger als im Paclitaxel-Arm [32]. Somit konnte die Studie wichtige Hinweise liefern, dass auch die Hochrisikopatienten mit Myokardinfarkt signifikant von der Behandlung mit dem Everolimus-Stent profitieren [32].

1.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Trotz jährlich ca. 280 000 Myokardinfarktpatienten in Deutschland sind aussagekräftige Studien zum Vergleich medikamentenfreisetzender Stents bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit speziell bei STEMI-Patienten rar. Die Datenlage zu dieser Thematik ist derzeit noch unzureichend.

Aus diesem Grund untersucht die vorliegende Arbeit Patienten, die sich mit einem akuten ST-Hebungsinfarkt einer primären Koronarintervention unterzogen haben und interventionell entweder mit einem Paclitaxel-freisetzenden Stent (1. Generation Stent) oder einem Everolimus-freisetzenden Stent (2. Generation Stent) behandelt wurden. An 625 Patienten wurde das Auftreten von Stentthrombosen und schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen innerhalb von 12 Mona-

ten untersucht. Die Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus wurde als Subgruppe vorab definiert.

2. Material und Methodik

2.1 Design

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um einen Vergleich zweier konsekutiver Gruppen in Form einer klinisch prospektiven bizen-trischen Registerstudie. In die Studie wurden insgesamt 625 Patienten eingeschlossen. 284 Patienten wurden mit einem Everolimus-eluting Stent (EES) und 341 mit einem Paclitaxel-eluting Stent (PES) versorgt. Als akuter Myokardinfarkt zählte jeder Infarkt, bei dem das letzte Angina Pectoris-typische Schmerzereignis nicht älter als 24 Stunden war und keine Lysetherapie im Vorfeld stattgefunden hat. Der ST-Hebungsinfarkt definierte sich als eine ST-Streckenhebung im 12-Kanal EKG mit einer Anhebung der ST-Strecke um $>0,1$ mV in mindestens zwei benachbarten Ableitungen und dem ischämietypischen Schmerzereignis.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Kontraindikation für die duale Plättchenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel bzw. Prasugrel und Patienten, die gegen einen der Wirkstoffe bzw. der Bestandteile des Stents Unverträglichkeiten bzw. Allergien aufwiesen (Unverträglichkeit bei PES: Paclitaxel, 316L Edelstahl, Polymerkomponente; Unverträglichkeiten bei EES: Everolimus, Kobalt, Chrom, Nickel, Wolfram, Acryl-Polymere oder Fluoropolymere). Eine klinische Nachbeobachtung erfolgte nach 12 Monaten.

Als Endpunkte wurden folgende Ereignisse definiert und als Major Adverse Cardiac Event (MACE) bezeichnet:

- kardialer Tod des Patienten
- erneuter Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI)
- operative oder interventionelle Revaskularisation der Zielläsion

Zusätzlich wurde die Stentthromboserate erfasst, definiert nach den Kriterien des Academic Research Consortium [10]. So wird die Stentthrombose nach dem Zeitpunkt des Auftretens in eine akute (innerhalb 24 h nach Stentimplantation), subakute (1-30 Tage), späte (31 Tage bis 1 Jahr) und sehr späte (später als 1 Jahr) unterschieden [10, 75]. Unter einer gesicherten Stentthrombose versteht man die angiographische oder autoptische Sicherung eines Thrombus, welcher die Koronararterie möglicherweise okkludiert, in Kombination mit den klinischen, elektro-

kardiographischen oder laborchemischen Zeichen einer akuten Myokardischämie [10, 75]. Bei Nachweis eines Myokardinfarktes im Versorgungsgebiet des intervenierten Areals ohne Koronarangiographie oder einem unerklärbaren Tod bis zu 30 Tage nach Stentimplantation, gilt die Stentthrombose als wahrscheinlich [10, 75]. Bei einer Zeitspanne von über 30 Tagen zwischen ungeklärtem Tod und Stentimplantation geht man per Definition von einer möglichen Stentthrombose aus [10, 75].

2.2 Die Koronarangioplastie mit Stentimplantation

Die Prämedikation bei ST-Hebungsinfarkt erfolgte in der Regel bereits vom Notarzt mit 500 mg Aspirin und 5000 bis 10000 IE unfraktioniertem Heparin. Die Patienten erhielten periinterventionell Clopidogrel (600 mg) oder Prasugrel (60 mg). Es wurde die Zeitspanne vom Schmerzbeginn bis zur ersten Balloninflation erfasst. Die periinterventionelle Medikation wie Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten (Abciximab, Tirofiban) und Bivalirudin wurde dokumentiert. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde in normal (>60%), leicht (59-45%), mittel (44-30%) und stark eingeschränkt (<30%) unterteilt. Alle Patienten wurden postinterventionell entweder mit Clopidogrel oder Prasugrel in der Erhaltungsdosis (75 mg bzw. 10 mg) für mindestens 12 Monate und Aspirin 100 mg lebenslang behandelt.

2.3 Drug-eluting Stents

Als Paclitaxel freisetzender Stent wurde der Taxus® Liberté® und der Taxus® Liberté® Long Stent der Firma Boston Scientific, Natick Massachusetts USA verwendet. Er ist in verschiedenen Größen erhältlich (Durchmesser: 2,25; 2,5; 2,75; 3,00; 3,50; 4,00 mm und Länge: 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38 mm). Der Stent besteht aus A316L Edelstahl und ist mit einem Translute™ Polymerträger beschichtet, welcher 1 µg/mm² Paclitaxel in langsam freisetzender Form enthält [6]. Der größte Stent (4.0 mm x 38 mm) enthält somit 273 µg des Medikaments. Der Stent ist auf einem ca. 0,4 mm längeren Ballon aufgebracht, der an beiden Seiten eine röntgendichte Markierung trägt [6]. Die Polymerstruktur besteht aus Poly-Styren-b-Isobutylen-b-Styren (SIBS), einem dreiteiligen hydrophoben elastomeren Copolymer (Translute™) mit einem Molekulargewicht von 80000 bis 130000 g/mol [6].

Vermengt mit Paclitaxel ergibt dieses Polymer die Beschichtung der kompletten Oberfläche des medikamentenfreisetzenden Taxus-Stents [6].

Paclitaxel gehört zur Gruppe der Taxane und ist eine aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus* Spezies) extrahierte Substanz [51, 74]. Das Medikament wird zur Chemotherapie verschiedenster solider Tumoren verwendet. Als Mitosespindelgift stabilisiert es die Mikrotubuli in der M-Phase des Zellzyklus [54].

Die chemische Summenformel der lipophilen Substanz lautet $C_{47}H_{51}NO_{14}$ [6]. Paclitaxel inhibiert die Anlagerung von Tubulin-Dimeren zu Mikrotubuli und stabilisiert diese, indem es deren Abbau verhindert [51]. Somit hemmt der Wirkstoff den Zellzyklus in der Interphase und stört folglich den natürlichen Mitoseablauf und die Fortbewegung der Zelle [51, 54]. Positiverweise reduziert es die Einwanderung von glatten Muskelzellen und reduziert somit die Restenoserate [39]. Der Wirkstoff Paclitaxel ist nicht zellspezifisch und behindert auch die Endothelzellen [39]. Laut den klinischen Studien TAXUS I, II und III konnte mit gängigen bioanalytischen Methoden für Konzentrationen unter 10 ng/ml kein Wirkspiegel von Paclitaxel im Blut der Probanden detektiert werden [6, 8, 22, 71]. Paclitaxel wird in der Leber über das Cytochrom CYP 2C8 metabolisiert und ist ein Substrat des P-Glycoproteins, weshalb der Wirkstoff mit jeglichen Substanzen, die sich auf die Enzymaktivität auswirken, interagieren kann [6].

Als Everolimus freisetzender Stent wurde der Xience V® und der Xience Prime® Stent der Firma Abbott Vascular, Illinois USA verwendet. Er besteht aus dem Bare-metal Stent MULTI-LINK VISION, welcher mit einer Everolimus freisetzenden Formel, eingebettet in einer nicht erodierbaren Polymerstruktur, beschichtet ist [1]. Der Stent ist in verschiedenen Größen erhältlich (Durchmesser: 2,5; 2,75; 3,0; 3,5; 4,0 mm und Länge: 8,12,15,18, 23, 28 mm) [1]. Der Trägerstent besteht aus einer L-605 Kobalt Chrom (CoCh) Legierung mit Anteilen von Wolfram und Nickel, beschichtet mit 100 µg/cm² Everolimus freisetzendem Polymer [1]. Der maximale Wirkstoffgehalt beim größten erhältlichen Stent (4,0 x 28 mm) beträgt 181 µg Everolimus [1]. Der Stent ist über einem fügsamen, konisch zulaufenden Ballon aufgebracht, der an beiden Enden eine röntgendichte Markierung zur exakten Positionierung in der Koronararterie trägt [1].

Everolimus ist ein halbsynthetisches Immunsuppressivum mit Makrolidstruktur, welches durch chemische Veränderung aus dem schon länger bei Nierentrans-

plantationen eingesetzten Rapamycin (Sirolimus) hergestellt wird [1]. Die Summenformel von Everolimus lautet 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin [1].

Die Polymerstruktur, welche Wirkstoff und Stentgerüst miteinander verbindet, besteht aus Poly-n-butyl-Methacrylat (PBMA) und Poly(vinyliden fluorid-co-hexafluorpropen) (PVDF-HFP), welches aus Vinylidenfluorid und Hexafluorpropylen zusammengesetzt ist [1]. PBMA ist ein Homopolymer mit dem Molekulargewicht von 264000 bis zu 376000 Dalton, wohingegen PVDF-HFP ein nicht erodierbares halbkristallines Copolymer mit einem Molekulargewicht von 254000 bis 293000 ist und den Wirkstoff Everolimus enthält [1]. PVDF-HFP mit dem enthaltenen Wirkstoff benetzt somit den mit PBMA komplett überzogenen Kobalt Chrom Stent [1].

Der Wirkstoff Everolimus ist ein Immunsuppressivum aus der Klasse der m-TOR Modulatoren und inhibiert die durch Wachstumsfaktoren induzierte Zellproliferation [1, 56]. Auf molekularer Ebene geht Everolimus einen Komplex mit dem im Zytoplasma vorkommenden Protein FK 506 bindendes Protein-12 (FKBP-12) ein und interagiert mit FKBP-12 Rapamycin assoziiertes Protein (FRAP), was die Inhibierung des Zellmetabolismus, des Zellwachstums und der Zellvermehrung durch Zellzyklusarrest in der späten G1 Phase zur Folge hat [1, 45, 56]. Vergleichende Studien im Tiermodell zeigten, dass der Everolimus-Stent eine schnellere Endothelialisierung verglichen mit Sirolimus-eluting Stent (SES), Paclitaxel-eluting Stent (PES) und Zotarolimus-eluting Stent (ZES) aufweist [31, 45].

Die Pharmakokinetik der Substanz wurde in drei Unterstudien in drei verschiedenen geographischen Zonen untersucht (zwei SPIRIT III Unterstudien in den Vereinigten Staaten und Japan; SPIRIT II in Europa, Indien und Neuseeland) [1, 58]. Alle Studien zeigten, dass die Eliminationszeit für Everolimus maximal 168 Stunden beträgt [1]. In allen drei Studien erreichte die maximale Konzentration (C max) niemals die minimale effektive systemische Konzentration zur Verhinderung einer Organtransplantatabstoßung von 3,0 ng/ml [1]. Wie auch bei anderen medikamentenfreisetzenden Stents bereits vorbeschrieben, konnten die Eliminationsparameter ($t_{1/2}$, area under the curve (AUC) 0-t, AUC last, AUC unendlich und Clearance) aufgrund der raschen Abflutung aus dem Blut nicht hinreichend bestimmt werden [1]. Somit kann von einer topischen Wirkung der Substanz ausgegangen werden, eine systemische Wirkkomponente ist quasi ausgeschlossen [1].

Da Everolimus durch das Cytochrom P450 3A4 in der Leber metabolisiert wird und ein Substrat für das P-Glycoprotein darstellt, kann es zu vielfältigen Interaktionen mit hemmenden und inhibierenden Substanzen für dieses Enzym bzw. Glykoprotein kommen [1].

2.4 Die Morphologische Koronaranalyse

Die Herzkatheteruntersuchungen wurden als Durchleuchtungssequenzen auf Compact Disc – Read Only Memory (CD-ROM) gespeichert und nach morphologischen Kriterien beurteilt. Die Auswertung der Herzkatheterfilme erfolgte mit dem Programm Rubo Dicom-Viewer® 2.0 (Rubo Medical Imaging, Aerdenhout, Niederlande). Mit Hilfe der Durchleuchtungssequenzen und dem Herzkatheterprotokoll wurde die Zielläsion bestimmt, welche für den Myokardinfarkt mit ST-Hebungen verantwortlich war. Als Zielläsion gilt im Folgenden die Länge des implantierten Stents plus die jeweils proximal und distal angrenzenden 5 mm (Kanten). Die Einteilung der Läsion erfolgte nach dem American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) - Score. Dieser Score teilt die Läsionen anatomisch je nach Schweregrad und den in der Tabelle beschriebenen Kriterien in die Typen A, B1, B2 oder C [13]. Von Bedeutung ist diese Einteilung auch für die Prognose des Patienten [13]. Eine Typ A Läsion birgt ein wesentlich geringeres Risiko für Komplikationen und schwere Ereignisse während und nach dem Krankenhausaufenthalt, somit eine bessere Prognose als eine Typ C Läsion mit hohem Risiko [13].

Tabelle 1: Einteilung der Läsionsmorphologie nach dem American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) - Score [13]

PTCA: percutane transluminale coronare Angioplastie; B1: ein Kriterium aus B trifft zu; B2: mindestens 2 Kriterien aus B treffen zu; C: ein Kriterium aus C trifft zu

	Typ A (Risiko gering)	Typ B (Risiko mittel)	Typ C (Risiko hoch)
Länge	<10 mm	10-20 mm	>20 mm
Stenoseform	konzentrisch	exzentrisch	
Zugänglichkeit bei PTCA	leicht	mäßige Schlängelung	exzessive Schlängelung

Abwinkelung	gering (< 45°)	mäßig (45°-90°)	extrem (>90°)
Wandkontur	glatt	irregulär	
Verkalkung	keine / gering	mäßig / schwer	
Verschluss	keiner	< 3 Monate alt	> 3 Monate alt
		Abgangsstenose/ Ostiumstenose	degenerierter Venenbypass
Seitenast	kein großer Seitenast beteiligt	Bifurkationsste- nose mit 2 Führungsdrähten	keine Protektion beteiligter großer Seitenäste mög- lich
Thrombus	keiner	intraluminal	

Im Rahmen der ACC/AHA-Klassifikation wurde erfasst, ob es sich um eine Bifurkationsstenose handelt, wie stark die Verkalkung des Gefäßes war und ob ein Thrombus vorhanden war. Falls es sich um eine Mehrgefäß-PTCA handelte, also eine zusätzliche Läsion außer der Infarktlesion interveniert wurde, fanden auch diese Daten Einzug in die Auswertung. Des Weiteren wurden der Stenosegrad, die geschätzte Länge, der Diameter der Stenose und das Auftreten von „no reflow“ erfasst. Zur Auswertung des Flusses in der intervenierten Koronararterie wurde die Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-Fluss-Einteilung der TIMI-Study Group verwendet und der Fluss vor der PTCA und nach erfolgter Koronarintervention erfasst [72].

Tabelle 2: Die TIMI-Fluss Einteilung zur Auswertung des Flusses in der intervenierten Koronararterie [72]

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

	Definition
TIMI 0	kein antegrader Fluss distal des Verschlusses
TIMI I	Kontrastmittel lässt sich distal des Verschlusses darstellen, füllt jedoch nicht das gesamte Gefäßbett
TIMI II	Kontrastmittel füllt distal das gesamte Gefäß inklusive Gefäßbett aus, An- und Abstrom sind im Vergleich zu einer anderen Koronararterie jedoch verzögert
TIMI III	komplette Perfusion, Kontrastmittelan- und -abstrom regelrecht

2.5 Klinische Nachbeobachtung

Das Follow-up (FU) erfolgte nach 12 Monaten. Erfasst wurde das klinische Befinden bezüglich Angina pectoris typischen Beschwerden in Ruhe oder bei Belastung. Das Auftreten von erneuten Ereignissen wie Herzkatheteruntersuchung, Koronarangioplastie, Stentthrombose oder Herzinfarkt wurde eruiert.

2.6 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Datensätze erfolgte mit der Software Statistica® 7.1 (StatSoft Inc. Tulsa in USA). Für quantitative Merkmale wurde der Mittelwert \pm Standardabweichung errechnet und als Testverfahren der t-Test angewendet. Qualitative Merkmale wurden in Anteilen der Stichprobe bzw. in Prozent angegeben, getestet wurde mit dem Chi-Quadrat-Test. Ein statistisch signifikantes Ergebnis wurde für einen p-Wert unter 0,05 angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Basisdaten

In die vorliegende Arbeit wurden insgesamt 625 Patienten mit einem akuten ST-Hebungsinfarkt eingeschlossen, wovon 284 mit einem Everolimus-freisetzenden Stent und 341 mit einem Paclitaxel-freisetzenden Stent therapiert wurden. Eine Nachbeobachtung erfolgte in allen Fällen.

Tabelle 3 zeigt die klinischen Basisdaten beider Studienarme. Die überwiegende Anzahl der Patienten war männlich und das durchschnittliche Alter war in beiden Gruppen vergleichbar. Es zeigten sich deutliche Unterschiede in der Hyperlipidämierate und der Nikotinanamnese. Bezüglich der Risikofaktoren Hypertonie, Body-Mass-Index (BMI) und Niereninsuffizienz unterschieden sich beide Kollektive statistisch nicht. Auch die prozentuale Anzahl an Patienten mit einem Diabetes mellitus war in beiden Gruppen ähnlich. Durchschnittlich waren bei diesem Patientenkollektiv zwei Gefäße von der Koronaren Herzkrankheit betroffen.

Tabelle 3: Verteilung der Patientencharakteristika in den beiden Behandlungsarmen (Everolimus-eluting Stent vs. Paclitaxel-eluting Stent) zu Studienbeginn

Alle Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Anzahl der Patienten N (%).
ROSC: Return of spontaneous circulation; CPR: cardiopulmonale Reanimation

	Everolimus- eluting Stent	Paclitaxel- eluting Stent	P Wert
Patientenanzahl	284	341	
Alter in Jahren	59,6 \pm 12,9	61,4 \pm 11,7	0,09
männl. Geschlecht	225 (79,2%)	275 (80,7%)	0,66
Hypertonie	168 (59,2%)	198 (58,1%)	0,78
Hyperlipidämie	120 (42,7%)	202 (59,8%)	<0,01
Raucher	185 (65,1%)	179 (52,5%)	<0,01
Diabetes mellitus	53 (18,7%)	69 (20,2%)	0,62
Niereninsuffizienz	18 (5,4%)	20 (5,9%)	0,45
Body mass index (kg/m ²)	27,4 \pm 3,8	27,2 \pm 4,2	0,47
Anzahl erkrankter Gefäße	2,0 \pm 0,8	1,8 \pm 0,8	0,02
ROSC nach CPR	26 (9,2%)	25 (7,4%)	0,41
kardiogener Schock	32 (11,3%)	22 (6,5%)	0,03
Beatmung			
nicht invasiv	7 (2.5%)	13 (3.8%)	<0.01
invasiv	17 (6.0%)	5 (1.5%)	

3.2 Die Läsion

Das am häufigsten intervenierte Gefäß war in der Everolimus-Gruppe der Ramus interventricularis anterior (RIVA) mit 44,4%, während in der Paclitaxel-Gruppe die rechte Koronararterie mit 43,4% am häufigsten interveniert wurde. Der Ramus circumflexus (RCX) wurde in beiden Gruppen unter den Koronararterien am seltensten mit einem Stent behandelt (siehe Tabelle 4). Auch die Intervention eines Bypasses war in beiden Gruppen ähnlich selten. Die Länge der Läsion unter-

schied sich in beiden Studienarmen statistisch signifikant. So war die Läsion in der Everolimus-Gruppe im Schnitt um ca. 6 mm länger als in der Paclitaxel-Gruppe. Der Gefäßdurchmesser war mit 3,0 bzw. 3,1 in beiden Gruppen nahezu identisch. Auch der Stenosegrad, prozentual zum Gefäßdurchmesser gesehen, unterschied sich nicht signifikant. Eine Restenose als Ursache für den ST-Hebungsinfarkt war in beiden Gruppen vergleichbar häufig vorhanden.

Tabelle 4: Verteilung der angiographischen Läsionscharakteristika in beiden Behandlungsarmen (Everolimus-eluting Stent vs. Paclitaxel-eluting Stent) vor Koronarintervention

RIVA: Ramus interventrikularis anterior; RCX: Ramus circumflexus; RCA: right coronary artery; CABG: coronary artery bypass graft

Alle Werte als Mittelwert ± Standardabweichung oder Anzahl der Patienten N (%)

	Everolimus-eluting stent	Paclitaxel-eluting stent	P Wert
Läsionsanzahl	284	341	
Zielläsion			
RIVA	126 (44,4%)	125 (36,7%)	0,05
RCX	51 (18,0%)	60 (17,6%)	0,90
RCA	101 (35,6%)	148 (43,4%)	0,05
CABG	5 (1,8%)	5 (1,7%)	0,77
Restenose	11 (3,9%)	13 (3,8%)	0,22
Länge der Läsion in mm	25±13,5	19,1±11,2	<0,001
Gefäßdurchmesser in mm	3,1±0,43	3,0±0,46	0,05
Stenose in % des Lumen-durchmessers	97,4±4,8	95,3±10,2	0,66

3.3 Prozedurale Daten und Koronaranalyse

Die Stentanzahl war in beiden Gruppen mit durchschnittlich ca. 1,5 Stents pro Läsion ähnlich. Auch der maximale Ballondurchmesser unterschied sich in beiden Gruppen unwesentlich. Der maximale Inflationsdruck, mit dem die Ballons in ihren Stents aufdilatiert wurden, unterschied sich ebenso wenig, wie das Auftreten einer

sogenannten high pressure Dilatation mit einem aufgebrauchten Druck von mindestens 14 atm. Unterschiede fanden sich jedoch bei der Gabe von Gp IIb/IIIa Antagonisten und bei der maximalen Ballonlänge. Die intraaortale Ballonpumpe wurde in der Everolimus-Gruppe signifikant häufiger verwendet, als in der Paclitaxel-Gruppe.

Eine Typ C Läsion war nach der ACC/AHA-Klassifikation signifikant häufiger in der Everolimus- als in der Paclitaxel-Gruppe zu finden, auch eine Verkalkung war etwas häufiger in der Everolimus-Gruppe zu beobachten. Ein Thrombus war interventionell signifikant häufiger in der Paclitaxel-Gruppe zu finden. Bezüglich des TIMI-Flusses von 0 oder 1 vor der perkutanen Koronarangioplastie gab es keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen, jedoch war ein komplett wiederhergestellter Fluss (TIMI 3) signifikant häufiger in der Everolimus-Gruppe erkennbar. Das Vorkommen einer Dissektion war mit 8,1 % bei der Implantation eines EES verglichen mit 16,2 % bei PES deutlich geringer. (Tabelle 5)

Tabelle 5: Auswertung der prozeduralen Daten sowie Koronaranalyse mittels morphologischer Daten während der Koronarintervention in beiden Behandlungsarmen (Everolimus-eluting Stent vs. Paclitaxel-eluting Stent)

IABP: intraaortale Ballonpumpe; Gp: Glycoprotein; atm: physikalische Atmosphäre (Druckeinheit); PCI: percutane coronare Intervention; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

Alle Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Anzahl der Patienten N (%)

	Everolimus-eluting Stent	Paclitaxel-eluting Stent	P Wert
Intervention:			
Verwendung der IABP	14 (4,9%)	5 (1,5%)	0,01
Gp IIb/IIIa	218 (77%)	280 (81%)	< 0,001
Tirofiban	32 (11,3%)	8 (2,4%)	< 0,001
Abciximab	186 (65,5%)	267 (78,3%)	
Stentanzahl pro Läsion	1,5 \pm 0,8	1,4 \pm 0,7	0,17
Maximale Ballonlänge in mm	14,4 \pm 6,3	18,0 \pm 3,3	<0,001
Maximaler Inflationsdruck in atm	16,3 \pm 2,4	16,6 \pm 2,9	0,40
High pressure Implantation \geq 14 atm	229 (80,9%)	278 (79,2%)	0,59
Maximaler Ballondurchmesser in mm	3,2 \pm 0,5	3,1 \pm 0,5	0,12
Morphologische Daten:			
Typ C - Stenose	127 (44,6%)	83 (23,6%)	< 0,001
Verkalkung	80 (28,1%)	91 (25,9%)	0,77
Thrombus	199 (69,8%)	283 (80,4%)	0,004
TIMI 0 oder 1 vor PCI	181 (63,5%)	226 (64,2%)	0,85
TIMI 3 nach PCI	272 (95,4%)	306 (86,9%)	< 0,001
Dissektion	23 (8,1%)	57 (16,2%)	0,001

3.4 Klinisches Outcome im 12 Monats-Follow-up

Der Nachbeobachtungszeitraum für schwerwiegende kardiale Ereignisse erstreckte sich über 12 Monate. Die gesamte MACE-Rate war bei den mit EES behandelten Patienten im Vergleich zu den mit PES behandelten Patienten nicht signifikant geringer. Ein deutlicher Unterschied beider Gruppen zeigte sich in der Stentthrombose- und Remyokardinfarktrate. So erlitten in der Everolimus-Gruppe 3 Patienten eine Stentthrombose, wohingegen in der Paclitaxel-Gruppe 9 Stents thrombosierten. Das erneute Auftreten eines Myokardinfarkts war in der Paclitaxelgruppe um 3,9 % höher als in der Everolimus-Gruppe. Verstorben sind im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten 14 Patienten in der Everolimus- und 13 Patienten in der Paclitaxel-Gruppe. (Tabelle 6)

Tabelle 6: Auswertung der schwerwiegenden kardialen Ereignisse nach 12 Monaten in beiden Behandlungsarmen (Behandlung mit einem Everolimus-verglichen mit einem Paclitaxel-eluting Stent)

MACE: Major Adverse Cardiac Event

Alle Werte als Anzahl der Patienten N (%)

	Everolimus-eluting Stent	Paclitaxel-eluting Stent	P Wert
MACE	28 (9,9%)	30 (8,8%)	0,65
kardialer Tod	14 (4,9%)	13 (3,8%)	0,49
Myokardinfarkt, alle Gefäße	3 (1,1%)	17 (5,0%)	0,003
Revaskularisation der Zielläsion	14 (4,9%)	16 (4,7%)	0,89
Stentthrombose, sicher	3 (1,1%)	9 (2,6%)	0,14

In der Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus war die MACE-Rate bei 9,4 % im EES-Kollektiv, während in der PES-Gruppe 7,3 % ein schwerwiegendes kardiales Ereignis aufwiesen. Auch die Revaskularisation des Zielgefäßes war in der Everolimus-Gruppe nicht signifikant häufiger als in der Paclitaxel-Gruppe. Weniger Patienten verstarben im EES-Kollektiv verglichen mit dem Paclitaxel-Kollektiv. Auch die Myokardinfarktrate war bei Implantation eines Everolimus-freisetzenden Stents nicht signifikant geringer, als bei der Implantation eines PES.

Tabelle 7: Auswertung der schwerwiegenden kardialen Ereignisse nach 12 Monaten beim Subkollektiv der Diabetespatienten in beiden Behandlungsarmen (Everolimus-eluting Stent vs. Paclitaxel-eluting Stent)

MACE: Major Adverse Cardiac Event;

	Everolimus- eluting Stent	Paclitaxel- eluting Stent	P Wert
Stentthrombose	0 (0%)	1 (1,5%)	0,28
MACE	5 (9,4%)	5 (7,3%)	0,66
kardialer Tod	2 (3,8%)	4 (5,8%)	0,60
Myokardinfarkt	1 (1,9%)	3 (4,4%)	0,44
Revaskularisation des Zielgefäßes	3 (5,7%)	1 (1,5%)	0,19

4. Diskussion

Die vorliegende prospektive Registerstudie zeigt vergleichbare klinische Ergebnisse nach 12 Monaten bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und der Therapie mit einem Everolimus-freisetzenden Stent im Vergleich zum Paclitaxel-freisetzenden Stent. Das Auftreten von erneuten Myokardinfarkten war signifikant niedriger in der EES-Population, basierend auf einer geringeren definitiven Stentthrombose-rate.

Die interventionelle Kardiologie konnte entscheidend dazu beitragen, dass sich die Versorgung bei Akutereignissen wie dem ST-Hebungsinfarkt deutlich verbesserte. Mit Einführung der Gefäßstützen und später der medikamentenbeschichteten Stents konnte die Restenoserate der Koronarien, ein stetes Problem der Kardiologie, drastisch gesenkt werden. Ebenso mussten Patienten sich seltener einer erneuten Revaskularisation der Zielläsion unterziehen. Die Entwicklung der Stentbeschichtung zur Hemmung der neointimalen Hyperproliferation brachte einen entscheidenden Fortschritt in der Reduktion des späten Lumenverlustes und der Restenoserate, aber durch die nun langsamere Einheilung kam es zu einer Zunahme der späten Stentthrombosen, ein wesentliches Problem der Stents der 1. Generation (Paclitaxel) [20]. Die Freisetzung der antiproliferativ wirkenden Substanz findet direkt an den Stentstreben statt, dort wo durch die Beschaffenheit der Läsion und des Stents an sich, die Neigung zur Plättchenaggregation und Thrombusbildung ohnehin am größten ist [15]. Doch genau an dieser Stelle soll auch eine möglichst schnelle Endothelialisierung erfolgen, um Thrombozytenaggregationen und konsekutive Stentthrombosen zu vermeiden. Bisher gibt es einige Hinweise, dass eine polymerinduzierte Entzündungsreaktion die Einheilung der DES der 1. Generation behindert oder prothrombotisch wirkt [15, 30]. Auch die Ablagerung von Fibrin kann beobachtet werden [44]. Nakazawa et al. untersuchten in einer Autopsiestudie speziell mit DES behandelte Patienten, die an einem akuten Myokardinfarkt verstorben waren [44]. Die Forschergruppe fand heraus, dass die Einheilung bei Myokardinfarktpatienten verglichen mit Patienten, die aufgrund stabiler Angina pectoris einen DES erhalten haben, verzögert abläuft, was darauf hinweist, dass auch die Plaquemorphologie eine wesentliche Rolle spielt [44]. Auch ein höheres

Risiko für thrombotische Komplikationen kann für das Myokardinfarkt Kollektiv vermutet werden [44].

Seit dem Erscheinen der medikamentenbeschichteten Stents der 2. Generation (Everolimus) konnte gezeigt werden, dass sich nun auch das Problem der fehlenden frühen Endothelialisierung eindämmen, jedoch nicht komplett verhindern ließ [9, 46]. Osue et al. konnten zeigen, dass der EES verglichen mit dem PES nach 8 Monaten eine signifikante Reduktion der neointimalen Proliferation und eine verbesserte arterielle Einheilung aufwies [46]. Autoptische Studien konnten zeigen, dass die Entstehung einer späten Stentthrombose bei DES multifaktoriell ist und nicht nur von der verzögerten Endothelialisierung abhängt [31]. Mögliche Faktoren sind beispielsweise keine Einnahme der dualen Plättchenaggregationshemmung, nicht optimale Stentapposition und eventuell nicht vollständige Stentexpansion, sowie Bifurkationsstenosen [31].

Mehrere große Studien verglichen nun die unterschiedlichen DES bezüglich dem klinischen und angiographischen Outcome im Langzeitverlauf. Die COMPARE Studie mit 1800 eingeschlossenen Patienten zeigte eine signifikante Reduktion der MACE Ereignisse nach einem Jahr bei Verwendung eines Everolimus-freisetzenden Stents verglichen mit einem Paclitaxel-freisetzenden Stent [33]. Das Ergebnis war insbesondere auf die Reduktion der Myokardinfarktrate und auf eine geringere Rate an nötigen Revaskularisationen des Zielgefäßes zurückzuführen [33]. In der hier vorliegenden Arbeit waren die Ergebnisse bezüglich MACE und Revaskularisation der Zielläsion in der Everolimus-Gruppe verglichen mit der Paclitaxel-Gruppe ähnlich. Es ergab sich für den kombinierten Endpunkt MACE kein signifikanter Unterschied. Jedoch war die Anzahl an Myokardinfarkten nach 12 Monaten, wie in der COMPARE Studie, signifikant geringer mit dem DES der 2. Generation verglichen mit dem DES der 1. Generation [33]. Während in der COMPARE Studie die Myokardinfarktrate bei 3 % bei EES und 5 % bei PES lag, erzielte die vorliegende Arbeit bei den Everolimus-Patienten eine Myokardinfarktrate von 1,1 % gegenüber ebenfalls 5 % in der Paclitaxel-Gruppe [33]. In der vorliegenden Arbeit war die Stentthromboserate in der EES Population deutlich niedriger als in der PES Gruppe, was zur Reduktion der Myokardinfarktrate in der EES Gruppe beigetragen hat.

Die post hoc Analyse des COMPARE-Trials untersuchte, wie die hier vorliegende Arbeit, den Unterschied zwischen dem PES und dem EES bei Myokardinfarktpati-

enten. Eingeschlossen wurden 863 Patienten mit Myokardinfarkt, davon wiesen 452 Patienten einen ST-Hebungsinfarkt auf [32]. Die vorliegende Arbeit konnte insgesamt 625 Patienten mit einem akuten ST-Hebungsinfarkt einschließen. Der primäre Endpunkt nach 12 Monaten der COMPARE Studie beinhaltet jeglichen Tod, erneuter nicht fataler Myokardinfarkt und Zielgefäßrevaskularisation [32], wohingegen die MACE-Ereignisse in der vorliegenden Studie durch kardialen Tod, Myokardinfarkt des Zielgefäßes und Reintervention bzw. Bypass der Zielläsion definiert wurden. Die Reinfarktrate lag in der COMPARE-Substudie nach 12 Monaten bei 3 % in der Everolimusgruppe und 5,5 % in der Paclitaxelgruppe [32]. In der vorliegenden Arbeit erlitten 1,1 % mit dem EES und 5 % mit dem PES einen erneuten Myokardinfarkt innerhalb 12 Monaten. Die Revaskularisation der Zielläsion nach 12 Monaten war bei der PES Gruppe in beiden Studien mit 4,7 % identisch, lediglich in der EES Gruppe gab es deutliche Unterschiede. Während sich in der COMPARE-Substudie 2,1 % des EES-Arms einer Reintervention der Zielläsion unterziehen mussten, waren es in der hier vorliegenden Studie 4,9 % [32]. In der vorliegenden Arbeit bestanden Unterschiede in den Basisdaten. Es wurden mehr Patienten mit einer längeren und relativ höhergradigen Läsion mit einem Everolimus-Stent behandelt, was sich nach 12 Monaten auf die höhere Reinterventionsrate im Vergleich zur COMPARE Studie ausgewirkt haben könnte [33]. Die Stentthromboserate war in beiden Studien mit 0,7 % (EES) und 3 % (PES) in COMPARE und 1,1 % (EES) vs. 2,6 % (PES) in der vorliegenden Studie durchaus vergleichbar [32]. Die in absoluten Zahlen betrachtete deutlich geringere Stentthromboserate kann auf mehrere Faktoren zurückgeführt werden. Zum einen kann der unterschiedliche Aufbau beider Stents zu einem differenten Outcome beitragen. Der Everolimusstent verfügt aufgrund der Kobalt/Chrom Legierung über dünne, bruchsichere Struts [1]. Zusätzlich trägt wohl das nicht thrombogene [35] Flourpolymer zu einer niedrigeren Stentthromboserate bei [32]. Ein Rückgang der späteren Stentthrombosen, könnte auf die schnellere und komplette Stentre endothelialisierung zurückzuführen sein, was ein Tierversuchsmodell zeigen konnte [32]. Mit der Reduktion der Stentthromboserate geht schlussendlich eine erniedrigte Zahl an Myokardinfarkten und kardialen Todesfällen einher [32]. Verdeutlicht wird dies zudem in der EXAMINATION Studie, welche bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt nach einem Jahr signifikant geringere Stentthromboseraten beim

Everolimus-freisetzenden Stent verglichen mit dem BMS feststellen konnte (zusammen: 1,4 % mit EES und 4,4 % mit BMS) [52].

Interessanterweise erforschten die letzten Publikationen zunehmend die Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus. Fest steht, dass der Risikofaktor Diabetes mellitus das klinische sowie das angiographische Outcome, insbesondere die Restenoserate, wesentlich beeinflusst [14, 60, 66]. Stone et al. konnten letztlich keine Überlegenheit des Everolimus Stents in der Diabetes mellitus Subpopulation nachweisen [66]. Nichtsdestotrotz existiert eine signifikante Interaktion zwischen dem Merkmal Diabetes mellitus und der Implantation eines PES bzw. EES [66]. Patienten ohne Diabetes mellitus profitierten im zwei Jahres Follow-up deutlich von der Verwendung eines Everolimus-freisetzenden Stents, während bei den Diabetikern für keinen erhobenen Parameter bezüglich Myokardinfarkt, Stentthrombose, TLR und MACE eine Signifikanz erreicht werden konnte [66]. Stone et al. fanden Hinweise darauf, dass der Paclitaxel-Stent bei insulintherapierten Patienten nach 2 Jahren sogar einen Vorteil bezüglich ischämiebedingter Revaskularisationen der Zielläsion zeigte [66]. Vergleichbare Ergebnisse lieferte auch die SPIRIT III Studie [68]. In der hier vorliegenden Studie, die ausschließlich Patienten mit einem akuten ST-Hebungsinfarkt beinhaltet, konnte kein signifikanter Unterschied bei der Implantation eines PES oder EES bezüglich des Status Diabetes mellitus festgestellt werden. Lediglich die Myokardinfarktrate war bei Patienten ohne Diabetes signifikant geringer in der Everolimus-Gruppe, als im Paclitaxel-Arm. Es wird angenommen, dass Paclitaxel seine Wirkweise komplett unabhängig von dem Status Diabetes mellitus entfaltet [66]. Dadurch, dass die Anlagerung von Tubulin-Dimeren zu Mikrotubuli in der Interphase verhindert wird, hemmt Paclitaxel eine Reihe von Mechanismen, die zur Restenose führen, wie die Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen, die Produktion von extrazellulärer Matrix, sowie die zelluläre Signalübertragung [39, 40, 51, 66]. Everolimus hingegen greift durch Zellzyklusarrest in das Wachstum, den Metabolismus und in die Vermehrung der Zelle ein, alles Prozesse, die wesentlich von glykosilierbaren Enzymen katalysiert werden [48, 56, 66]. Bekanntermaßen findet man bei Diabetes mellitus pathologische Glykosilierungen beispielsweise an Erythrozyten und der Basalmembran der Nierenglomeruli. Aus diesem Grund kann eine andersartige Wirkung von Everolimus bei Diabetes mellitus Patienten erklärt werden.

5. Zusammenfassung

Die primäre Koronarintervention ist bei Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt die Therapie der Wahl. Durch eine möglichst schnelle und effiziente Wiedereröffnung der okkludierten Koronararterie, kann möglichst viel Myokardgewebe erhalten und die nachfolgende Prognose des Patienten deutlich verbessert werden. Als Interventionsmöglichkeit wurde die alleinige Ballondilatation aufgrund des elastischen Recoils und der Restenoseproblematik verlassen und von der Implantation zunächst unbeschichteter Gefäßstützen abgelöst. Durch den Einsatz kam es nun zu erhöhten Intimaproliferationen mit Restenosen im Langzeitverlauf. Sowohl Paclitaxel, als auch Everolimus sind bestens dazu geeignet als Beschichtung der Stentplattform die neointimale Proliferation zu minimieren und somit das Outcome der Patienten deutlich zu verbessern. Es gibt jedoch Unterschiede zwischen beiden Substanzen und den dazugehörigen Stents. Einige Studien konnten die Überlegenheit des Everolimus-eluting Stents (EES) gegenüber dem Paclitaxel-eluting Stent (PES) bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (KHK) zeigen. Welcher der beiden Stents bei Patienten mit einem akuten ST-Hebungsinfarkt besser abschneidet, wurde bisher nicht ausreichend untersucht.

In die vorliegende Arbeit wurden deshalb 625 Patienten mit einem akuten ST-Hebungsinfarkt eingeschlossen. Davon wurden 284 mit einem EES und 341 mit einem PES behandelt und nach 12 Monaten klinisch nachbeobachtet. Die Endpunkte der Studie waren das Auftreten einer Stentthrombose und der kombinierte Endpunkt Major Adverse Cardiac Events (MACE), bestehend aus kardialem Tod, erneutem Myokardinfarkt und operative oder interventionelle Revaskularisation der Zielläsion.

Die Basisdaten beider Gruppen waren vergleichbar. Die akute Läsion befand sich in der EES-Population mit 44,4 % am häufigsten im Ramus interventricularis anterior, während die häufigste Läsion in der PES-Gruppe mit 43,4 % die rechte Koronararterie war. Bezüglich dem Läsionsdurchmesser und der prozentualen Stenose ergaben sich keine statistisch relevanten Unterschiede. Die Läsionslänge war bei den EES-Patienten mit $25 \pm 13,5$ verglichen mit $19,1 \pm 11,2$ im PES-Arm signifikant länger. Bei den prozeduralen Daten ergaben sich bezüglich maximalem Ballondurchmesser, maximalem Inflationsdruck, dem Vorhandensein einer Hochdruck-

implantation (>14 Atmosphären) und der Stentanzahl pro Läsion keine Unterschiede.

Nach 12 Monaten klinischer Nachbeobachtung ereignete sich bei 9,9 % der EES-Patienten und bei 8,8 % der PES-Patienten ein MACE. Ein erneuter Myokardinfarkt trat mit 1,1 % signifikant seltener bei Patienten mit einem EES auf, verglichen mit 5,0 % in der PES-Gruppe. Auch die Rate an Stentthrombosen war bei den EES-Patienten mit 1,1 % geringer als bei den PES-Patienten mit 2,6 %.

In der vorliegenden Arbeit bestanden bei unterschiedlichen Basisdaten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Auftreten von MACE innerhalb von 12 Monaten. Jedoch war die Rate an Myokardinfarkten und Stentthrombosen seltener bei Patienten mit einer EES Implantation im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit einem PES.

6. Literaturverzeichnis

1. Abbott Vascular: , The XIENCE V® and XIENCE nano® Everolimus Eluting Coronary Stent Systems
Instructions for Use. [Homepage of Abbott Vascular], [Online] . Available: http://www.abottvascular.com/static/cms_workspace/pdf/ifu/coronary_intervention/eIFU_XIENCE_V_XIENCE_nano.pdf [25.03.2013, 2013]
2. Aberg A, Bergstrand R, Johansson S, Ulvenstam G, Vedin A, Wedel H, Wilhelmsson C, Wilhelmsen L: Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years. *Br.Heart J.*, 49: 416-422(1983)
3. Alpert J S, Antman E, Apple F, Armstrong P W, Bassand J -, De Luna A B, Beller G, Breithardt G, Chaitman B R, Clemmensen P, Falk E, Fishbein M C, Galvani M, Garson A, Jr, Grines C, Hamm C, Nauheim B, Hoppe U, Jaffe A, Katus H, Kjeksus J, Klein W, Klootwijk P, Lenfant C, Levy D, Levy R I, Luepker R, Marcus F, Naslund U, Ohman M, Pahlm O, Poole-Wilson P, Popp R, Pyorala K, Ravkilde J, Rehnquist N, Roberts W, Roberts R, Roelandt J, Ryden L, Sans S, Simoons M L, Thygesen K, Tunstall-Pedoe H, Underwood R, Uretsky B F, Van de Werf F, Voipio-Pulkki L -, Wagner G, Wallentin L, Wijns W, Wood D: Myocardial infarction redefined - A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur.Heart J.*, 21: 1502-1513(2000)
4. Andersen H R, Nielsen T T, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen J K, Grande P, Villadsen A B, Krusell L R, Haghfelt T, Lomholt P, Husted S E, Vigholt E, Kjaergard H K, Mortensen L S, DANAMI I: A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N.Engl.J.Med.*, 349: 733-742(2003)
5. Bolognese L: Changing patterns of ST elevation myocardial infarction epidemiology. *Am.Heart J.*, 160: S1-S3(2010)
6. Boston Scientific: , TAXUS® Liberté®
Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System.
[Homepage of Boston Scientific], [Online] . Available: http://www.bostonscientific.com/templatedata/imports/collateral/eDFU/taxusliberte_dfu_90777720-01A_us.pdf [25.03.2013, 2013]
7. Braunwald E: Evolution of the management of acute myocardial infarction: a 20th century saga. *Lancet*, 352: 1771-1774(1998)
8. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, Dudek D, Fort S, Schiele F, Zmudka K, Guagliumi G, Russell M E, TAXUS II Study G: Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation*, 108: 788-794(2003)

9. Costa R A, Lansky A J, Mintz G S, Mehran R, Tsuchiya Y, Negoita M, Gilutz Y, Nikolsky E, Fahy M, Pop R, Cristea E, Carlier S, Dangas G, Stone G W, Leon M B, Muller R, Techen G, Grube E: Angiographic results of the first human experience with everolimus-eluting stents for the treatment of coronary lesions (the FUTURE I trial). *Am.J.Cardiol.*, 95: 113-116(2005)
10. Cutlip D E, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen D J, Van Es G -, Steg P G, Morel M -, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff M W, Serruys P W: Clinical end points in coronary stent trials: A case for standardized definitions. *Circulation*, 115: 2344-2351(2007)
11. Cybulsky M I, Gimbrone J, M.a: Endothelial expression of a mononuclear leucocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*, 251: 788-791(1991)
12. de Lorgeril M, Salen P, Martin J L, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N: Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*, 99: 779-785(1999)
13. Dove J T, Jacobs A K, Kennedy J W, Kereiakes D, Kern M J, Kuntz R E, Popma J J, Schaff H V, Williams D O, Gibbons R J, Alpert J P, Eagle K A, Faxon D P, Fuster V, Gardner T J, Gregoratos G, Russell R O, Smith S C, Jr: ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines) - Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary angioplasty) Endorsed by the society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation*, 103: 3019-3041(2001)
14. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, Neumann F -, Schomig A: Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 32: 1866-1873(1998)
15. Finn A V, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John M C, Gold H K, Virmani R: Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: Strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*, 115: 2435-2441(2007)
16. Framingham Heart Study Group: , Framingham Heart Study - A Project of the National Heart, Lung and Blood Institute and Boston University. 12.04.2013, . Available: <http://www.framinghamheartstudy.org/about/history.html> [14.04.2013, 2013]
17. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, Marx S, Roque M, Adelman S, Chesebro J, Fallon J, Fuster V, Marks A, Badimon J J: Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation*, 99: 2164-2170(1999)
18. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: , Fallrate akuter Myokardinfarkte (tödlich und nicht-tödlich) sowie koronare Sterbefälle je 100.000 Einwohner. 17.12.2013, 2013-last update. Available: <http://www.gbe-bund.de/oowa921->

in-
stall/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=16959077&nummer=801&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=44916124 [24.01.2014, 2014]

19. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch M A, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, Robert Koch-Institut, Berlin: Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt 2013, 56: 650-655(2013)
20. Grech E D: ABC of interventional cardiology: Percutaneous coronary intervention. I: History and development. Br.Med.J., 326: 1080-1082(2003)
21. Grube E, Chevalier B, Guagliumi G, Smits P C, Stuteville M, Dorange C, Papeleu P, Kaul U, Dzavik V: The SPIRIT V diabetic study: a randomized clinical evaluation of the XIENCE V everolimus-eluting stent vs the TAXUS Liberté paclitaxel-eluting stent in diabetic patients with de novo coronary artery lesions. Am.Heart J., 163: 867-875.e1(2012)
22. Grube E, Silber S, Hauptmann K E, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell M E: TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. Circulation, 107: 38-42(2003)
23. Gruentzig A R, Senning A, Siegenthaler W E: Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. N.Engl.J.Med., 301: 61-68(1979)
24. Gupta V, Aravamuthan B R, Baskerville S, Smith S K, Gupta V, Lauer M A, Fischell T A: Reduction of subacute stent thrombosis (SAT) using heparin-coated stents in a large-scale, real world registry. J.Invasive Cardiol., 16: 304-310(2004)
25. Hammer A: Ein Fall von thrombotischem Verschlusse einer der Kranzarterien des Herzens. Am Krankenbette konstatiert, und mitgetheilt von Dr. A. Hammer, Professor der Chirurgie aus St. Louis, derzeit in Wien. 97-102 (1878)
26. Hansson G K: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N.Engl.J.Med., 352: 1685-1695(2005)
27. Herold G, und Mitarbeiter: Koronare Herzerkrankung. In: Dr. med. Gerd Herold (Hrsg) Innere Medizin, 2011, Köln, S. 231-254 (2011)
28. Herrick J B: Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. J.Am.Med.Assoc., 250: 1757-1762(1983)
29. ISIS-2 Study Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. J.Am.Coll.Cardiol., 12: 3A-13A(1988)

30. Joner M, Finn A V, Farb A, Mont E K, Kolodgie F D, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold H K, Virmani R: Pathology of Drug-Eluting Stents in Humans. Delayed Healing and Late Thrombotic Risk. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 48: 193-202(2006)
31. Joner M, Nakazawa G, Finn A V, Quee S C, Coleman L, Acampado E, Wilson P S, Skorija K, Cheng Q, Xu X, Gold H K, Kolodgie F D, Virmani R: Endothelial Cell Recovery Between Comparator Polymer-Based Drug-Eluting Stents. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 52: 333-342(2008)
32. Kedhi E, Gomes M, Joesoef K S, Wassing J, Goedhart D, McFadden E, Smits P C: Everolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents in patients presenting with myocardial infarction: insights from the two-year results of the COMPARE prospective randomised controlled trial. *EuroIntervention*, 7: 1376-1385(2012)
33. Kedhi E, Joesoef K S, McFadden E, Wassing J, van Mieghem C, Goedhart D, Smits P C: Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*, 375: 201-209(2010)
34. Kereiakes D J, Cutlip D E, Applegate R J, Wang J, Yaqub M, Sood P, Su X, Su G, Farhat N, Rizvi A, Simonton C A, Sudhir K, Stone G W: Outcomes in diabetic and nondiabetic patients treated with everolimus- or paclitaxel-eluting stents: results from the SPIRIT IV clinical trial (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System). *J.Am.Coll.Cardiol.*, 56: 2084-2089(2010)
35. Kiaei D, Hoffman A S, Horbett T A: Tight binding of albumin to glow discharge treated polymers. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 4: 35-44(1992)
36. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Mitchell R: *Robbins Basic Pathology*. 8th edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, (2007)
37. Leitinger N: Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr.Opin.Lipidol.*, 14: 421-430(2003)
38. Levine S A, Lown B: "Armchair" treatment of acute coronary thrombosis. *J.Am.Med.Assoc.*, 148: 1365-1369(1952)
39. Li H, Zhang L -, Chen B -, Zhou X, Su K, Shi W -, Wu J -, Yu H, Wei L: Inhibitory effect of paclitaxel on endothelial cell adhesion and migration. *Pharmacology*, 85: 136-145(2010)
40. Mitsuuchi Y, Johnson S W, Selvakumaran M, Williams S J, Hamilton T C, Testa J R: The phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signal transduction pathway plays a critical role in the expression of p21(WAF1/CIP1/SD11) induced by cisplatin and paclitaxel. *Cancer Res.*, 60: 5390-5394(2000)

41. Morice M C, Serruys P W, Sousa J E, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R, RAVEL Study G, 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.*, 346: 1773-1780(2002)
42. Mueller R L, Sanborn T A: The history of interventional cardiology: Cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am.Heart J.*, 129: 146-172(1995)
43. Muller J E: Diagnosis of myocardial infarction: historical notes from the Soviet Union and the United States. *Am.J.Cardiol.*, 40: 269-271(1977)
44. Nakazawa G, Finn A V, Joner M, Ladich E, Kutys R, Mont E K, Gold H K, Burke A P, Kolodgie F D, Virmani R: 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*, 118: 1138-1145(2008)
45. Nikolsky E, Lansky A J, Sudhir K, Doostzadeh J, Cutlip D E, Piana R, Su X, White R, Simonton C A, Stone G W: SPIRIT IV trial design: a large-scale randomized comparison of everolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *Am.Heart J.*, 158: 520-526.e2(2009)
46. Osue T, Shite J, Shinke T, Otake H, Nakagawa M, Nagoshi R, Inoue T, Kozuki A, Hariki H, Iwasaki M, Taniguchi Y, Kinutani H, Konishi A, Nishio R, Hirayama N, Hirata K -: Uniform vessel healing after everolimus-eluting stent implantation: Detailed comparison with paclitaxel-eluting stent by optical coherence tomography. *Journal of the American College of Cardiology.Conference: 23rd Annual Symposium of the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, TCT 2011 San Francisco, CA United States.Conference Start: 20111107 Conference End: 20111111.Conference Publication(ABGEKÜRZT)*, 58: B180(2011)
47. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren W M M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Op Reimer W J M S, Vrints C, Wood D, Zamorano J L, Zannad F: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Journal of Preventive Cardiology*, 19: 585-667(2012)
48. Rocic P: Differential phosphoinositide 3-kinase signaling: Implications for PTCA?. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 297: H1970-H1971(2009)

49. Roque M, Cordon-Cardo C, Fuster V, Reis E D, Drobnjak M, Badimon J J: Modulation of apoptosis, proliferation, and p27 expression in a porcine coronary angioplasty model. *Atherosclerosis*, 153: 315-322(2000)
50. Rovelli F, De Vita C, Feruglio G A: Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1: 397-402(1986)
51. Rowinsky E K, Donehower R C: Drug therapy: Paclitaxel (taxol). *N.Engl.J.Med.*, 332: 1004-1014(1995)
52. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, Valgimigli M, Tespili M, Den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, Gomez-Hospital J A, Baz J A, Martin-Yuste V, Van Geuns R -, Alfonso F, Bordes P, Tebaldi M, Masotti M, Silvestro A, Backx B, Brugaletta S, Van Es G A, Serruys P W: Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *The Lancet*, 380: 1482-1490(2012)
53. Schatz R A, Palmaz J C, Tio F O, Garcia F, Garcia O, Reuter S R: Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog. *Circulation*, 76: 450-457(1987)
54. Schiff P B, Fant J, Horwitz S B: Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature*, 277: 665-667(1979)
55. Schober K L: The quotation about the heart. Comments on Theodor Billroth's attitude towards cardiac surgery. *Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 29: 131-137(1981)
56. Schuler W, Sedrani R, Cottens S, Haberlin B, Schulz M, Schuurman H -, Zenke G, Zerwes H -, Schreier M H: SDZ RAD, a new rapamycin derivative: Pharmacological properties in vitro and in vivo. *Transplantation*, 64: 36-42(1997)
57. Serruys P W, Kutryk M J, Ong A T: Coronary-artery stents. *N.Engl.J.Med.*, 354: 483-495(2006)
58. Serruys P W, Ruygrok P, Neuzner J, Piek J J, Seth A, Schofer J J, Richardt G, Wiemer M, Carrie D, Thuesen L, Boone E, Miquel-Herbert K, Daemen J: A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent:the SPIRIT II trial. *Eurointervention*, 2: 286-294(2006)
59. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L: Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N.Engl.J.Med.*, 316: 701-706(1987)
60. Singh M, Gersh B J, McClelland R L, Ho K K L, Willerson J T, Penny W F, Holmes J, D.R: Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: Insights from the Prevention of Restenosis with Tranilast and Its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation*, 109: 2727-2731(2004)

61. Stary H C, Chandler A B, Dinsmore R E, Fuster V, Glagov S, Insull J, W, Rosenfeld M E, Schwartz C J, Wagner W D, Wissler R W: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.*, 15: 1512-1531(1995)
62. Stary H C, Chandler A B, Glagov S, Guyton J R, Insull W,Jr, Rosenfeld M E, Schaffer S A, Schwartz C J, Wagner W D, Wissler R W: A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 89: 2462-2478(1994)
63. Statistisches Bundesamt: , Todesursachen - Sterbefälle insgesamt 2012 nach den 10 häufigsten Todesursachen der ICD-10. [Homepage of Statistisches Bundesamt], [Online] 2014-last update. Available: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html> [24.01.2014, 2014]
64. Steg P G, James S K, Atar D, Badano L P, Lundqvist C B, Borger M A, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick A H, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen M J, Mahaffey K W, Valgimigli M, Van'T Hof A, Widimsky P, Zahger D, Bax J J, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu B A, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes P A, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Astin F, Astrom-Olsson K, Budaj A, Clemmensen P, Collet J -, Fox K A, Fuat A, Gustiene O, Hamm C W, Kala P, Lancellotti P, Maggioni A P, Merkely B, Neumann F -, Piepoli M F, Van De Werf F, Verheugt F, Wallentin L: ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur.Heart J.*, 33: 2569-2619(2012)
65. Stone G W, Ellis S G, Cox D A, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann J T, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma J J, Russell M E: One-Year Clinical Results with the Slow-Release, Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting TAXUS Stent: The TAXUS-IV Trial. *Circulation*, 109: 1942-1947(2004)
66. Stone G W, Kedhi E, Kereiakes D J, Parise H, Fahy M, Serruys P W, Smits P C: Differential clinical responses to everolimus-eluting and Paclitaxel-eluting coronary stents in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*, 124: 893-900(2011)
67. Stone G W, Lansky A J, Pocock S J, Gersh B J, Dangas G, Wong S C, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga J Z, Brodie B R, Dudek D, Mockel M, Ochala A, Kellock A, Parise H, Mehran R, HORIZONS-AMI Trial I: Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N.Engl.J.Med.*, 360: 1946-1959(2009)
68. Stone G W, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller J B, Williams J, Farhat N, Caputo R, Xenopoulos N, Applegate R, Gordon P, White R M, Sudhir K,

- Cutlip D E, Petersen J L, SPIRIT III I: Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial. *Circulation*, 119: 680-686(2009)
69. Stone G W, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang J C, Caputo R, Doostzadeh J, Cao S, Simonton C A, Sudhir K, Lansky A J, Cutlip D E, Kereiakes D J: Everolimus-Eluting versus Paclitaxel-Eluting Stents in Coronary Artery Disease. *N.Engl.J.Med.*, 362: 1663-1674(2010)
 70. Stone G W, Rizvi A, Sudhir K, Newman W, Applegate R J, Cannon L A, Maddux J T, Cutlip D E, Simonton C A, Sood P, Kereiakes D J, SPIRIT IV I: Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents. 2-year follow-up from the SPIRIT (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) IV trial. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 58: 19-25(2011)
 71. Tanabe K, Serruys P W, Grube E, Smits P C, Selbach G, van der Giessen W J, Staberock M, de Feyter P, Muller R, Regar E, Degertekin M, Ligthart J M, Disco C, Backx B, Russell M E: TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation*, 107: 559-564(2003)
 72. TIMI Study Group: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N.Engl.J.Med.*, 312: 932-936(1985)
 73. Tsuchida K, Piek J J, Neumann F J, van der Giessen W J, Wiemer M, Zeiher A M, Grube E, Haase J, Thuesen L, Hamm C W, Veldhof S, Dorange C, Serruys P W: One-year results of a durable polymer everolimus-eluting stent in de novo coronary narrowings (The SPIRIT FIRST Trial). *Eurointervention*, 1: 266-272(2005)
 74. Wani M C, Taylor H L, Wall M E, Coggon P, McPhail A T: Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and anti-tumor agent from *Taxus brevifolia*. *J.Am.Chem.Soc.*, 93: 2325-2327(1971)
 75. Wahrle J: Stent thrombosis in the era of drug-eluting stents. *Herz*, 32: 411-418(2007)

Danksagung

Zuallererst möchte ich Herrn Prof. Dr. Jochen Wöhrle für die Bereitstellung des Themas und die stets sehr gute Betreuung während der Erstellung der Arbeit danken.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Sinisa Markovic für die Hilfe und die Beantwortung meiner unzähligen Fragen.

Des Weiteren möchte ich dem Team der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie danken, insbesondere Frau Eva Schlumpberger und Frau Mirjam Spenkelink für die geduldige Einarbeitung in die Datenerfassung.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und immer für mich da waren.

Danke Thomas für deine unsagbar große Geduld und Unterstützung.

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt