

Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin II
Kardiologie, Angiologie, Pneumologie,
Sport- und Rehabilitationsmedizin
Prof. Dr. Rottbauer

Drug Eluting Stents in der Therapie von chronischen Koronarverschlüssen

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

Michael R. Lützner in Charlotte, USA

2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jochen Wöhrle

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Kratzer

Tag der Promotion: 13.07.2018

Teile dieser Studie sind erschienen in:

Markovic S, Lützner M, Rottbauer W, Wöhrle J.: Zotarolimus compared with everolimus eluting stents-angiographic and clinical results after recanalization of true coronary chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv* 88:18-23 (2016)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1 Koronare Herzkrankheit	1
1.2 Pathogenese des koronaren Verschlusses	2
1.3 Chronischer Koronarverschluss	4
1.4 Therapieoptionen der CTO	8
1.5 Perkutane koronare Intervention	9
1.6 Stents in der KHK	13
1.7 Fragestellung der Studie	16
2. Material und Methodik	18
2.1 Studiendesign	18
2.2 Studienpopulation	18
2.3 Endpunkte & Zielmesswerte	20
2.4 Verwendete Materialien	21
2.5 Studien- und Interventionsablauf	23
2.6 Follow-Up	25
2.7 Quantitative Coronary Analysis	25
2.8 Qualitative Analyse	28
2.9 Statistische Auswertung	32

3. Ergebnisse	33
3.1 Ablaufschema der Studie	33
3.2 Klinische Basidaten	34
3.3 Prozedurale Daten	36
3.4 Interventionsergebnis	38
3.5 Angiographisches Follow-Up nach 9 Monaten	40
3.6 Klinisches Follow-Up nach 12 Monaten	43
3.7 Subgruppenanalyse EES vs. ZES bei Diabetikern	45
4. Diskussion	51
4.1 Diskussion von EES vs. ZES bei chronischen Koronarverschlüssen	51
4.2 Diskussion der Subgruppenanalyse EES vs. ZES bei Diabetikern	56
4.3 Studienlimitierung	57
5. Zusammenfassung	58
6. Literaturverzeichnis	60
7. Danksagung	66
8. Lebenslauf	67

Abkürzungsverzeichnis

ACS - Acute Coronary Syndrom	LVEF - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
ACC - American College of Cardiology	M-Rezeptor - muskarinerner Acetylcholinrezeptor
ADH - Antidiuretisches Hormon	MACE - Major Adverse Cardiac Events
AHA - American Heart Association	MI - Myokardinfarkt
ATP - Adenosintriphosphat	MLD - Minimaler Lumen Diameter
BMS - Bare Metal Stent	mm - Millimeter
CAAS - Cardiovascular Angiography Analysis System	MRT - Magnetresonanztomographie
CABG - Coronary Artery Bypass Graft	mTOR - Mammalian target of rapamycin
CART - Controlled antegrade and retrograde subintimal tracking	NO - Stickstoffmonoxid
CCS - Canadian Cardiovascular Society	OS - Occlusion Site
CD-ROM - Compact Disc Read-Only Memory	OL - Occlusion Length
CSF - Colony Stimulating Factor	OP - Operation
CTO - Chronic Total Occlusion	pAVK - periphere arterielle Verschlusskrankheit
DES - Drug Eluting Stent	PBMA - Poly-n-butyl-methacrylate
DS % - Diameterstenose in %	PCI - Perkutane koronare Intervention
DTAH - Duale Thrombozytenaggregationshemmung	PDGF - Plättchen-deriviertes Wachstumsfaktor
EES - Everolimus-Eluting Stents	PES - Paclitaxel-Eluting Stents
EKG - Elektrokardiogramm	PEB - Paclitaxel-Eluting Balloons
ESC - European Society of Cardiology	PTCA - Perkutane transluminale Koronarangioplastie
ET _A - Endothelin - Rezeptor Typ A	QCA - Quantitative Coronary Analysis
ET _B - Endothelin - Rezeptor Typ B	RCA - Right Coronary Main Artery
F - French (Einheit, 1F entspricht 1/3mm)	RCX - Ramus circumflexus
FKBP12 - FK605-bindendes Protein 12	RD - Referenzdiameter
FGF - Fibroblastic Growth Factor	RIVA - Ramus interventricularis anterior
FU - Follow Up	RIVP - Ramus interventricularis posterior
H ₁ - Histamin-Rezeptor Typ I	SD - Standardabweichung
ICAM - Intercellular Adhesion Molecule	SES - Sirolimus-Eluting Stents
IP ₃ - Inositoltrisphosphat	STEMI - ST-Elevations Myokardinfarkt
KHK - Koronare Herzkrankheit	TGF - Transforming Growth Factor
KM - Kontrastmittel	TIMI - Thrombolysis in Myocardial Infarction
JL - Judkins links	TLF - Target Lesion Failure
JR - Judkins rechts	TLR - Target Lesion Revascularization
LAD - Left anterior descending artery (=RIVA)	TVF - Target Vessel Failure
LCA - Left Coronary Main Artery	TVR - Target Vessel Revascularization
LLL - Late Lumen Loss	µg - Mikrogramm (1 µg=1.0 × 10 ⁻⁹ Kilogramm)
LV - Linksventrikulär	VCAM-1 - Vascular Cell Adhesion Molecule-1
	ZES - Zotarolimus-Eluting Stents

1. Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine chronisch progrediente Krankheit, die aufgrund der Manifestation der Arteriosklerose in den Gefäßwänden der Herzkranzgefäße zu einer Stenose oder gar Obstruktion des Gefäßes und einer daraus resultierenden Minderperfusion des Herzgewebes führen kann. Aufgrund des Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffnachfrage des Herzens kann es so zu einem Zelluntergang (Myokardinfarkt) und zu funktionellen Störungen des Herzens kommen [10].

Herz-Kreislauf-Krankheiten stellen in den heutigen Industrieländern noch vor den bösartigen Neubildungen die häufigste Todesursache im Erwachsenenalter dar, den größten Teil davon bildet die KHK [37,48]. In Deutschland betrug die Mortalität von ischämischen Herzkrankheiten an allen Todesursachen 14,7% (Männer 15,9%, Frauen 13,7%) und belegte damit Rang 1 der Todesursachenstatistik in 2012 [48]. Laut einer Befragung des Robert-Koch-Instituts (Gesundheit in Deutschland aktuell 2012) beträgt die Prävalenz der KHK deutschlandweit bei Männern fast 10% und Frauen knapp 7%, mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz aber bei über 65 Jahre alten Männern auf 28% und bei Frauen über 65 Jahre auf 18% [37]. Die Angaben zur Prävalenz der KHK sind möglicherweise jedoch, durch eine gewisse Dunkelziffer an Patienten mit asymptomatischer KHK und einer aufgrund unspezifischerer Symptome seltener durchgeführten Diagnostik bei Frauen, noch als niedrig einzustufen [37,7]. Durch das zunehmend steigende Alter der Bevölkerung ist eine Zunahme der Prävalenz zu erwarten, die Mortalität koronarer Herzkrankheiten zeigte jedoch von 1990 bis heute einen kontinuierlich absteigenden Verlauf [37]. Dafür ausschlaggebend dürften Fortschritte in der Therapie des akuten Myokardinfarktes sein sowie Verbesserungen in der Therapie von Erkrankungen wie Hypertonie und Fettstoffwechselstörung, die den Verlauf und die Entstehung maßgeblich beeinflussen [37]. Diese Daten zeigen die aktuelle Relevanz der koronaren Herzkrankheit in unserer Gesellschaft und geben Anlass zu dieser Studie.

1.2 Pathogenese des koronaren Verschlusses

Die Atherosklerose ist charakterisiert durch atheromatöse Plaques in der Gefäßwand einer Arterie, die zur Lumeneinengung und damit verbundenen Obstruktion des Blutflusses und Minderversorgung des distalen Gewebeabschnitts führen kann. Durch hämodynamischen Stress und Lipid-Einlagerungen aber auch durch Zytokine und bakterielle Produkte lassen sich Störungen in der regelhaften Zellfunktion auslösen, der sogenannten endothelialen Dysfunktion. Die endotheliale Dysfunktion kann zu einem hyperkoagulativen Zustand, fehlerhafter endothelial vermittelter Vasodilatation und Leukozyten-Adhäsion führen und damit zum Pathomechanismus der Atherosklerose beitragen [25]. Weiterhin existieren genetische Veränderungen, die mit einem hohen Restenoserisiko assoziiert sind [55]. Diese beinhalten Polymorphismen in Genen für Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Glykoprotein-Rezeptor IIIa und Haptoglobin 2/2 [55].

Endothelzellen

Endothelzellen kleiden das gesamte vaskuläre System aus und bilden als innerste Schicht eines Gefäßes die Grenzschicht zum Blut und dessen Bestandteilen [25]. In Zusammenarbeit mit den glatten Muskelzellen der Media sind sie für eine Vielzahl von hämodynamischen und hämostatischen Prozessen entscheidend [25]. Endothelzellen bilden durch physikalische Trennung der Blutbestandteile (insbesondere Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten) von der potenten, prothrombotisch wirkenden extrazellulären Matrix und gleichzeitiger konstanter Produktion von antithrombotischen und fibrinolytischen Substanzen (Prostacyclin als funktioneller Gegenspieler vom Thromboxan, Thrombomodulin, Heparin-like-Molecules Plasminogen-Aktivator), einen effektiven Schutz vor hyperkoagulativen Zuständen [25]. Endothelzellen können aber auch über Produktion von von-Willebrand-Faktoren, die in sogenannten Weibel-Palade-Körperchen gespeichert und bei Bedarf freigesetzt werden, sowie Sekretion von Tissue Factor dem Initiator des extrinsischen Gerinnungssystems aktiv prothrombotisch wirken [25]. Durch Sekretion von Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren können sie bei bereits

vorhanden Thrombosen zusätzlich antifibrinolytisch eingreifen [25]. Die Autoregulation der Gewebsperfusion erfolgt durch lokale Kommunikation mit glatten Muskelzellen [23]. Endothelzellen produzieren bei entsprechendem hormonellem, medikamentösen oder mechanischem Reiz sogenannte Autakoide (lokal wirkende Hormone), die sie in ihre nähere Umgebung sezernieren und die an glatten Muskelzellen eine Relaxation (Vasodilatation) oder eine Vasokonstriktion bewirken können [23]. Bei regelhafter Funktion reagiert die Endothelzelle beim Rezeptorstimulus durch Acetylcholin (M-Rezeptor), ATP (Purin-Rezeptor), Histamin (H₁-Rezeptor) und Endothelin (ET_B) mit Aktivierung der Phospholipase C, die durch IP₃-vermittelter Calcium-Freisetzung wiederum die Stickstoffmonoxid-Synthetase (NO-Synthetase) aktiviert. Das durch die NO-Synthetase produzierte Stickstoffmonoxid diffundiert in die glatten Muskelzellen der Tunica media und wirkt über Stimulation der Guanylylcyclase relaxierend. Bei Bindung der Hormone ADH, Thrombin, Angiotensin II, und TGF reagiert die Endothelzelle mit basaler Freisetzung von (über ET_A-Rezeptor) vasokonstriktiv wirkendem Endothelin [23]. Bei Schädigung der Endothelzellschicht wie z.B. bei der Arteriosklerose können über das Endothel eigentlich vasodilatativ wirkende Hormone wie Acetylcholin und Endothelin (dem potentesten menschlichen Vasokonstriktor [3]) direkt an den glatten Muskelzellen über Acetylcholinrezeptoren und Endothelinrezeptoren (ET_A) eine Vasokonstriktion auslösen [23]. Neben den homöostatischen Effekten in Hämostase und Autoregulation sind Endothelzellen auch immunologisch und wachstumsregulierend wirksam. Durch Produktion von Interleukin-1, Interleukin-6 und Adhäsionsmolekülen (VCAM-1, ICAM, E-Selectin und P-Selectin) und Wachstumsfaktoren (PDGF, CSF, FGF, TGF- α und Heparin) spielen sie eine wichtige Rolle in der inflammatorischen und proliferativen Komponente der Atherosklerose [25].

1.3 Chronischer Koronarverschluss

Ein chronischer Koronarverschluss (Chronic Total Occlusion; CTO) stellt einen besonderen Läsionstyp der KHK dar. Sie ist definiert als ein angiographisch kompletter Lumenverschluss (100% Stenose) in einem der drei epikardialen koronaren Hauptversorgungsäste des Herzens, deren Unteräste oder des Hauptstamms und zeigt in der Angiographie einen vollständigen Abbruch der antegraden Perfusion, die nach der „Thrombolysis In Myocardial Infarction“-Flow (TIMI-Flow) Klassifikation als TIMI Grad 0 definiert wurde [9,16,49,52]. Die Definition eines chronischen Gefäßverschlusses ist heutzutage durch einen Konsens und von der EuroCTO-Club als ein Verschluss von über ≥ 3 Monate festgelegt worden [9,44,45,49]. In der älteren Literatur war sie mit 2 Wochen bis >3 Monaten Verschlussdauer unterschiedlich definiert worden, sodass bei anderen Einschlusskriterien der Studien voneinander abweichende Ergebnisse der Prävalenz und Erfolgsraten ermittelt wurden [44,49]. Das exakte Alter des Verschlusses ist in der Praxis aber oft nur schwer retrospektiv ermittelbar, muss daher aus Hinweisen der Koronarangiographie (Verschlussmorphologie, Kollateralenbildung) oder klinischen Angaben geschätzt werden und kann oft auch gar nicht ermittelt werden [12,16,49].

Die Ursache einer CTO ist eine komplette Verlegung des Gefäßlumens und kann im Rahmen eines ACS durch die Thrombusbildung einer rupturierten Plaque mit thrombotischem Verschluss oder durch die direkte Verlegung basierend auf der neointimalen Proliferation bedingt sein [15,56]. Histologisch ist die arteriosklerotische Plaque einer CTO charakterisiert durch ein Gemisch an luminöser Plaque, Thrombin, Fibrin sowie von inflammatorischen Zellen und neovaskulären Gefäßen [47]. Sie kann weiter in eine Plaque vom Cholesterintyp, eine fibrokalzifizierende Plaque und einen Mischtyp unterteilt werden, die sich je nach Alter der Plaque und Komorbiditäten unterschiedlich in ihrer Zusammensetzung von glatten Muskelzellen, Entzündungszellen, kollagenreicher extrazellulärer Matrix, Kalzium, Lipid- und Cholesterineinlagerungen darstellen kann [47]. In jüngeren Plaques dominiert der Cholesterin- und Mischtyp; mit zunehmender Kalzifizierung und Fibrosierung entwickelt sich der fibrokalzifizierende Typ der in älteren Plaques häufiger zu finden ist [47,50]. In 84% der CTOs unter 6 Monaten Verschlussdauer

findet man bereits Kalzifizierungen und enthalten im Vergleich eine deutlich komplexere atherosklerotische Plaque als nicht-CTOs [50]. Diese Kalzifizierung führt besonders an der proximalen Verschlusskappe zu einer sehr harten Plaque und stellt vermutlich eine Ursache für die häufig schwierigen Interventionen an CTOs dar [9,16,47]. Neben den besonderen Plaqueeigenschaften sind entzündliche Prozesse im arteriosklerotischen Areal sowie Neovaskularisation von pathologischer Bedeutung [47]. Besonders im frühen Stadium der CTO scheinen dabei vermehrt entzündliche Prozesse abzulaufen, die gemessen an der Menge an Entzündungszellen (Schaumzellen, Riesenzellen) sich umgekehrt zur Kalzifizierung verhält und mit zunehmenden Verschlussalter abnimmt [47]. In der Adventitia und in der Intima ist gleichzeitig mit der Entzündung bereits sehr früh eine Neovaskularisation zu beobachten [24,47]. Sie nimmt mit zunehmenden Alter der CTO stetig zu und ist durch die Kollateralenbildung vermutlich für die geringe Rate akuter interventioneller Komplikationen bei CTOs, aber auch für eine niedrigere Erfolgsrate der Intervention zuständig [47]. Kollateralgefäße, die bereits vor dem kompletten Verschluss aufgetreten sind, können für einen ausreichenden Blutfluss sorgen und die Funktionsfähigkeit oder zumindest das Überleben des Myokards distal des Verschlusses erhalten [9,57,60]. Sie können jedoch maximal 40% des ursprünglichen Blutflusses aufbringen [9]. Sie sind daher bei einer größeren körperlichen Belastung häufig nicht mehr ausreichend was zu einer belastungsabhängigen Angina pectoris führt [9,60].

Trotz eines vollständig verschlossenen Gefäßes haben Patienten mit CTOs erstaunlicherweise aber nur in 40-50% aller Fälle eine Akinesie des Myokards im Perfusionsareal oder Nekrosezeichen im EKG (Q-Zacken), davon aber nur 26% korrespondierend mit dem Perfusionsgebiet des CTO-Gefäßes [9,12]. Auch die linksventrikuläre Funktion (LV-Funktion) ist in über 50% der CTO-Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\geq 55\%$ normal und in nur 17% deutlich reduziert (Grad 3 LVEF 30-39%, Grad 4 LVEF $< 30\%$) [12,58]. Die Patienten ohne reduzierte LV-Funktion zeigten dabei einen besseren kollateralen Fluss [58]. Dementsprechend variabel kann sich ein Patient mit einer CTO klinisch präsentieren [9]. In einer groß angelegten Studie (n=1697) klagte die Mehrheit der Patienten mit CTOs über kardiale Beschwerden. 54% hatten eine stabile KHK, 46% zeigten

ein akutes Koronarsyndrom und nur 13% aller Patienten zeigten keinerlei oder nur milde Symptome (CCS-Score 0-1) [12].

Im Vergleich zum allgemein elektiven Patientenkollektiv im Herzkatheterlabor (ACS und Patienten mit koronarer Bypassoperation ausgenommen) unterscheiden sich typische CTO-Patienten in ein paar Punkten [12]. Das Patientenkollektiv mit Chronic Total Occlusions ist im Schnitt etwas älter (66 Jahre zu 64 Jahre), gibt anamnestisch häufiger Risikofaktoren (Männliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus) an und ist etwas häufiger von anderen vaskulären Erkrankungen wie z.B. cerebrovaskuläre Erkrankungen, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) betroffen [12].

Koronarangiographische Besonderheiten

Die Verteilung der solitären CTOs im Herzen zeigt oft eine rechtsdominante Verteilung mit 47% der CTOs im rechten Herzkranzgefäß (Right Coronary Main Artery, RCA), 20% im Ramus interventricularis anterior (RIVA) und 16% im Ramus circumflexus (RCX) [12]. Im Gefäß sind die Verschlüsse vorwiegend im proximalen oder mittleren Gefäßsegment lokalisiert (74%) [12]. Brückenkollateralen mit antegradem Fluss kommen in 24% der Patienten mit CTO vor und werden nach der Rentrop-Klassifikation eingeteilt [12]. Eine weitere angiographische Besonderheit sind die oben bereits beschriebenen Kollateralen, die sich von anderen Herzkranzgefäßen zum CTO-Gefäß bilden können und dieses retrograd füllen. Sie werden nach der Collateral-Connection-Einteilung von Werner et al. in drei Grade eingeteilt [57].

Tabelle 1: Einteilung der Brückenkollateralen & Collateral Connection nach Werner et al. [57]

Brückenkollateralen (antegrad)	Grad 0:	Keine Kollateralen
	Grad 1	Kontrastmittel passiert Stenose, kann das distale Lumen aber zu keiner Zeit füllen
	Grad 2:	Kontrastmittel passiert Stenose, kann das distale Lumen nicht komplett ausfüllen
	Grad 3:	Das distale Lumen wird komplett gefüllt
Collateral Connection (retrograd)	CC0:	Keine Verbindung zwischen stenosiertem Gefäß und anderem Gefäß
	CC1:	Fadenähnliche Verbindung
	CC2:	Seitenastähnliche Verbindung

Epidemiologie der CTO

In einer aktuellen Studie speziell zur Prävalenz der CTO konnte man eine CTO-Prävalenz von 14,7% nachweisen [12]. Bei Patienten mit bereits bekannter KHK betrug sie 18,4% [12]. Multiple CTOs waren nur in 17% aller CTO-Patienten zu finden, sehr häufig war jedoch eine Mehrgefäßerkrankung des Herzens (76% mit >50% Stenose in >1 Gefäß) [12]. Patienten mit bereits stattgehabter koronarer Bypassoperation (Coronary Artery Bypass Graft, CABG) hatten sogar in 54% der Fälle eine CTO (davon 58% mit multipler CTO) [12]. Andere retrospektive Studien zur Prävalenz geben zum gleichen Referenzkollektiv Werte von 35% (Kahn et al.) bis 52% (bei Patienten mit mindestens einer bestehenden Stenose $\geq 70\%$, Christoffersen et al.) an [5,12,20]. Jedoch fehlen genauere klinische Angaben bei diesen beiden Studien, so dass möglicherweise einige akut oder subakute Verschlüsse fälschlicherweise als CTOs registriert wurden [12]. Die wahre Prävalenz der CTO in der Allgemeinbevölkerung bleibt aber insgesamt unklar, da es einen gewissen Anteil der

Patienten gibt die asymptomatisch sind. Man geht aber von einer CTO-Prävalenz von 15 - 30% in allen koronarangiographisch untersuchten Patienten aus [5,12,14,16,35,36].

1.4 Therapieoptionen der CTO

Das grundlegende Ziel der Revaskularisation ist das langfristige Überleben zu verbessern und Symptome zu reduzieren [9,26].

Grundsätzlich besteht die Therapie der CTO, wie auch die der KHK, aus drei Optionen:

- Konservativ (Medikamentös)
- Interventionell mit perkutaner koronaren Intervention (PCI)
- Chirurgisch (CABG)

Patienten mit einer CTO haben eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu KHK-Patienten ohne Verschluss (5,5% vs. 3,1%) [16]. Die 1-Jahres-Mortalität nach einem ST-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI) beträgt bei Patienten mit einer CTO in einem anderen Herzkranzgefäß 35% (Vergleich: Ein-Gefäßerkrankung 8%, Mehrgefäßerkrankung 16%) [56]. Die erhöhte Mortalität nach STEMI ist möglicherweise dadurch bedingt, dass ein Infarkt-Gefäß Kollateralen zum CTO-perfundierten Myokardareal abgeben kann und durch den akuten Verschluss zusätzlich das Areal des CTOs infarziert [56]. Ein rekanalisiertes Gefäß wiederum könnte in der Lage sein eigene Kollateralen abzugeben, so dass eine Rekanalisation zukünftige kardiale Ereignisse verhindern könnte [56]. Die Rekanalisation einer CTO zeigt insgesamt neben einer Senkung der Inzidenz von Myokardinfarkten (MI), Reinterventionsrate, Bypassnotwendigkeit und symptomatischen Beschwerden auch eine erhöhte langfristige Überlebenschance [8,13,16,17,19,28,36,41,60].

Medikamentös gut eingestellte Patienten mit stabiler KHK haben durch die PCI keinen Überlebensvorteil [26,53]. Aber auch beim medikamentös gut eingestellten Patienten ist es wichtig eine sensitive, nicht-invasive Diagnostik (z.B. Belastungs-EKG, Kardio-

Magnetresonanztomographie (MRT)) in einer Belastungssituation durchzuführen um eine stumme Ischämie und potenziell große gefährdete Myokardareale zu entlarven [9,40]. Ebenso kann sich vitales, dysfunktionelles Myokard in der Diagnostik zeigen und nach Rekanalisation einer CTO innerhalb 3 Monate erheblich erholen, was zu einer besseren oder sogar Normalisierung der LV-Funktion führen kann [22,58]. Eine zusätzliche Verbesserung der LV-Funktion ist sogar noch bis zu 3 Jahre nach Rekanalisation dokumentiert worden [22]. Das entscheidende Kriterium für eine Regeneration ist dabei eine erhaltene mikrovaskuläre Integrität [22,58]. Diese lässt sich mithilfe einer Kardio-MRT feststellen, da die Regeneration mit dem Ausmaß eines transmuralen Infarktes und der dazugehörigen myokardialen Fibrose reziprok korreliert [22,58]. Aber selbst bei unklarer Vitalität des Myokardareals im Perfusionbereich des verschlossenen Gefäßes ist ein Rekanalisationsversuch aufgrund des niedrigen Risikos und großem potenziellen Benefit zu vertreten [9].

Eine CTO war lange der häufigste Grund für die Entscheidung zur Bypassoperation [60]. Heutzutage sollte eine CTO jedoch keinen alleinigen Grund mehr zur OP darstellen wenn die Läsion der PCI zugänglich ist und insbesondere wenn relative oder absolute Kontraindikationen zur OP (erhöhte perioperative Mortalität, begleitende Klappenerkrankungen) bestehen [9,16]. Welche Therapie bei welchem Patienten am besten ist, muss daher individuell aufgrund seines Läsionsmusters sowie Komorbiditäten entschieden werden [12,16].

1.5 Perkutane koronare Intervention

Die perkutane koronare Intervention ist der Überbegriff aller interventionellen Verfahren zur Therapie stenosierter Herzkranzgefäße und subsummiert Verfahren wie die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), Thrombektomie, Laser Angioplastie und Cutting Balloon Angioplasty. Die erste PTCA wurde 1977 durch Andreas Grüntzig durchgeführt und ist seitdem ein fester Bestandteil der interventionellen Kardiologie geworden [39,55].

Weltweit werden jährlich über 1.000.000 perkutane koronare Interventionen durchgeführt, alleine 500.000 davon in den USA von denen wiederum etwa 10% Chronic Total Occlusions sind [36,46,60]. Die PCI erweist sich insbesondere als vorteilhaftes Verfahren bei der ACS, senkt das Kurzzeitrisko eines Myokardinfarktes, reduziert die Inzidenz der Angina pectoris und verbessert das Outcome [9,26,53]. Ein großes Problem der PCI ist insbesondere bei CTOs jedoch die erhöhte Restenose- und Reokklusionsrate der intervenierten Läsion [16]. Eine Restenose ist genau genommen keine Komplikation eines Eingriffes, sondern die erwartete biologische Antwort auf die interventionsbedingte Gefäßverletzung [26]. Sie kann unterschieden werden in eine frühe (bedingt durch elastische Gefäßmuskulatur) und späte Restenose (Negatives Remodeling und neointimale Hyperplasie) [55]. Das negative Remodeling und die neointimale Hyperplasie ist die natürliche Reaktion des Gefäßes nach einer PTCA [55]. Das Aufbrechen der atherosklerotischen Plaque setzt die thrombogene Oberfläche der Plaque, den Bestandteilen des Blutes aus und führt zu einer Thrombozytenaktivierung [55]. Die aktivierten Thrombozyten sezernieren Mitogene wie Thromboxane A₂, Serotonin und Wachstumsfaktoren wie z.B. PDGF, welche zu einer Migration und Proliferation glatter Muskelzellen in die Intima und damit zur Restenose führt [55]. Klinisch zeigt sich typischerweise die Restenose als Rückkehr der pectanginösen Symptome [55]. Die Restenoserate ist die entscheidende Einflussgröße auf das Ereignis-freie-Überleben nach einer koronaren Intervention und war bis zur Entwicklung der Stents trotz großer pharmakologischer und interventionstechnischer Bemühungen größtenteils konstant geblieben [46].

In Bezug auf eine CTO konnten mehrere Studien jedoch belegen, dass die erfolgreiche Revaskularisation einer CTO zu einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion führt und die Notwendigkeit einer CABG verhindern kann [9,17,56,60]. Zusätzlich kann die Rekanalisation einer CTO eine Reduktion der Mortalität bewirken, vorausgesetzt die PCI ist erfolgreich [9,16,40,56].

CTOs gelten jedoch als die schwierigsten Läsionen der PCI [16]. Zu Beginn der PTCA lag die Erfolgsrate der Rekanalisation einer CTO bei nur 40%. Mit steigender Erfahrung ist sie Ende der 90er Jahre auf 70% angestiegen. Im Verlauf der letzten 15 Jahre hat sich die PCI-Technik

aufgrund neuer Interventionstechniken (Retrograde Techniken wie Controller antegrade and retrograde subintimal tracking (CART), Reverse-CART, Parallelwire, Seesaw) und Entwicklung neuer Instrumente (Guidewire mit hydrophiler Beschichtung, Over-the-wire-Minikatheter, Rotablator, Tornuskatheter, Intravascular Ultrasound etc.) stark verändert [29,30]. Heute liegen die Erfolgsraten einer CTO-Intervention seit Jahren bei immer noch durchschnittlich etwa 70%, sind jedoch untersucherabhängig bei bis zu über 90% [9,11,36,44].

Ob eine Intervention langfristig erfolgreich ist, hängt dabei von mehreren Faktoren ab. Langfristiger klinischer Erfolg wird neben der Voraussetzung eines angiographischen und prozeduralen Erfolgs durch Einflussgrößen wie des Alters und Geschlechts, linksventrikulärer Funktion, Diabetes mellitus und Zustand nach CABG beeinflusst [46]. Angiographisch betrachtet ist der häufigste Grund für einen Misserfolg in CTOs, das Unvermögen den Verschluss mit dem Führungsdraht zu passieren (ca. in 60%) [9,16].

In einer CTO kann man mehrere Schichten von Thromben unterschiedlichen Alters finden [60]. Die wichtigste Einflussgröße auf die Erfolgsrate ist das Alter und das Ausmaß der Fibrosierung der zuletzt aufgetretenen Thrombusschicht [60]. Die Erfolgsrate sinkt somit bei Läsionseigenschaften wie langer Verschlussdauer, langer Verschlusslänge und steigender Kalzifikation [9,50]. Eine komplexe anatomische Gefäßmorphologie ist ebenfalls ein direkter Einfluss auf die angiographische und prozedurale Erfolgsrate [46].

Häufig ist bei Erfolglosigkeit der ersten Rekanalisation auch ein zweiter Versuch nötig, der insbesondere bei Kenntnis der Ursache des primären Scheiterns aber in über 50% zum Erfolg führt [9]. Die PCI wird traditionellerweise als ein Niedrigrisikoeingriff angesehen, Major Adverse Cardiac Events werden heutzutage selten beobachtet [36]. Eine Intervention an CTOs trägt neben den allgemeinen Risiken einer PCI ein erhöhtes Risiko für einen akuten MI durch Schädigung des kollateralen Flusses, koronare Perforation mit Herzbeutelamponade, kontralaterale Schädigung der Gefäße bei retrograder Technik und nicht zuletzt ein Nierenversagen infolge erhöhtem Kontrastmittelverbrauch [9,16]. Periprozedural liegt die MI-Rate bei ca. 2%, Notfall-Bypass-OP bei 0,27 - 0,7% und Tod in 0,12 - 1,3% der Patienten [9].

Tabelle 2: Patienten- und Läsionscharakteristika mit Einfluss auf den Rekanalisationserfolg (Tab.1 aus Di Mario, Werner et al. [9]).

CTO: Chronic Total Occlusion; PCI: Perkutane Koronare Intervention

	Leichte Intervention	Schwere Intervention
Gefäßdurchmesser (mm)	≥ 3.0	< 3.0
Verschlusslänge (mm)	≤ 20	< 20
Verschlusskalzifizierung	Keine oder moderat	Schwer
CTO-Tortuosität	Minimal oder moderat	Schwer
Gefäßstumpfmorphologie	Konisch	Stumpf
Distale Gefäßdarstellung	Gut	Schlecht
Distale Gefäßbeteiligung	Keine oder moderat	Schwer
Multiple Verschlüsse	Nein	Ja
proximale Gefäßtortuosität	Minimal oder moderat	Schwer
proximale Gefäßbeteiligung	Keine oder moderat	Schwer
Katheterunterstützung	Gut	Schlecht
Ostiale Lokalisation	Nein	Ja
Vorherige PCI-Versuche	Nein	Ja
Niereninsuffizienz	Nein	Ja
Patiententoleranz	Gut	Schlecht

1.6 Stents in der KHK

Der erste Stent, ein Bare-Metal-Stent (BMS), wurde im Jahr 1985 von Julio Palmaz et al. entwickelt und nach Modifikation durch Schatz et al. als Palmaz-Schatz Stent, dem ersten kommerziellen Stent präsentiert [39]. Die erste Implantation eines Stents im Menschen erfolgte bereits ein Jahr darauf [39]. BMS sind rein physikalisch wirkende Stents, die mit radiär wirkender Kraft die elastischen Rückstellkräfte des Gefäßes und somit den frühen postinterventionellen Gefäßverschluss bei alleiniger PTCA verhindern [55]. Die alleinige PTCA zeigte in den 90er Jahren bei CTOs ein erhöhtes Restenoserisiko von 54% und ein Reokklusionsrisiko von 20-40% nach 6 Monaten [60]. Stents konnten sowohl akute schwerwiegende Interventionskomplikationen als auch langfristig die Restenoserate (BMS: 32-55% [56]) senken, was zu einer geringeren Häufigkeit an Reinterventionen und Bypassoperationen führte [46,39]. In mehreren Studien konnten sich die BMS insgesamt gegenüber der PTCA durchsetzen, sodass Stents sich stark verbreiteten und bereits 1999 bei 84% aller perkutanen koronaren Interventionen eingesetzt wurden [39,53].

Mit der Einführung der Stents beobachtete man aber auch vermehrt neue Probleme, insbesondere eine hohe Inzidenz von subakuten Verschlüssen, trotz intensiver antikoagulativer Behandlung, die ihrerseits zu verlängerten Krankenhausaufenthalten und Blutungskomplikationen führte [39]. Durch die Schädigung des Endothels durch das Barotrauma der Implantation, und das Einbringen von Fremdkörpern ist ein neues Problem aufgetreten, die Stentthrombose [46,21]. Bereits nach einer alleinigen Ballonangioplastie hat das neu regenerierte Endothel an der Oberfläche eine persistierende endotheliale Dysfunktion, die mit zusätzlicher Stentimplantation noch gravierender ist [21]. Dieses abnormale Endothel bildet eine thrombogene Oberfläche und fördert die Adhäsion von Thrombozyten als auch von Monozyten wodurch ein Thrombus und zusätzlich eine Proliferation der glatten Muskelzellen entstehen kann [21]. Das Risiko einer Stentthrombose ist aber je nach Stenttyp unterschiedlich erhöht und geht mit einer Mortalität von 20% bis zu 45% einher [21,26]. Erst die Einführung der dualen Thrombozytenaggregationshemmung reduzierte dieses Problem signifikant und ist bis heute mit einem Adenosindiphosphat-Rezeptorantagonisten (z.B. Clopidogrel 75mg/Tag)

und einem Cyclooxygenase-Hemmer (Acetylsalicylsäure 100mg/Tag) obligater Bestandteil einer postinterventionellen Therapie und sollte bei BMS innerhalb der ersten 30 Tage nicht abgesetzt werden [39]. Seitdem konnte man die Reduktion der Restenoserate als das grundlegende Ziel der Forschung festlegen. Aus diesen Forschungen ging 2002 der erste Drug-Eluting-Stent (DES) hervor, der Sirolimus-Eluting Stent Cypher® von Cordis und Johnson&Johnson. Die Plattform für die meisten DES bietet ein Metallgerüst eines BMS, das mit einer Trägersubstanz (häufig einem Polymer) beschichtet ist, das wiederum selber ein Agens (Medikament) enthält [39]. Durch die Freisetzung eines antiinflammatorischen und antiproliferativen Agens haben DES, neben der physikalischen Komponente der BMS, noch die Fähigkeit die neointimale Hyperplasie durch Freisetzung eines Zellwachstumshemmenden Stoffes (z.B. Zotarolimus, Everolimus, Paclitaxel, Rapamycin etc.) reduzieren zu können [55]. Als ideale, lokal wirksame Trägersysteme können DES so eine potenziell notwendige systemische Gabe eines Medikamentes vermeiden [39]. Der Erfolg von DES ist aufgrund ihres komplexen Aufbaus direkt abhängig von jedem einzelnen Bauteil und deren Interaktion [39], so dass heute viele verschiedene DES auf dem Markt sind. Die neuesten DES basieren unter anderen auf den Medikamenten Everolimus und Zotarolimus, deren Untersuchung Bestandteil dieser Studie ist. Zotarolimus und Everolimus sind beides Derivate von Sirolimus (Synonym Rapamycin) und zeigen den gleichen Wirkmechanismus wie ihre Ursprungssubstanz [39]. Rapamycin ist ein natürliches, antifungizid wirkendes Produkt, das zum ersten Mal auf den Osterinseln (Rapa Nui) in *Streptomyces hygroscopicus*, einer Unterart der grampositiven Actinobacteria, entdeckt wurde [38]. Die immunosuppressive und antiproliferative Wirkung wurde erst später entdeckt [38]. Rapamycin bildet nach Aufnahme mit dem intrazellulären Protein, FK605-bindendes Protein 12 (FKBP12), einen immunosuppressiven Komplex und blockiert direkt die Aktivierung der Zellzyklus-spezifischen Kinase „mammalian target of rapamycin“ (mTOR), was zu einem Zellzyklusarrest in der späten G1-Phase verschiedener Zellen führt [38]. Ebenso wird ein Wachstumsfaktor-induzierter Zellstimulus mit anschließender Proteinsynthese durch Aktivierung von mTOR vermittelt, der ebenfalls durch den Rapamycin/FKBP12-Komplex blockiert wird [38]. Rapamycin inhibiert somit die Funktion

und Proliferation von T-Zellen, B-Lymphozyten, Mastzellen, Fibroblasten und glatten Muskelzellen [38], welche in der Pathogenese der Restenose eine zentrale Rolle spielen.

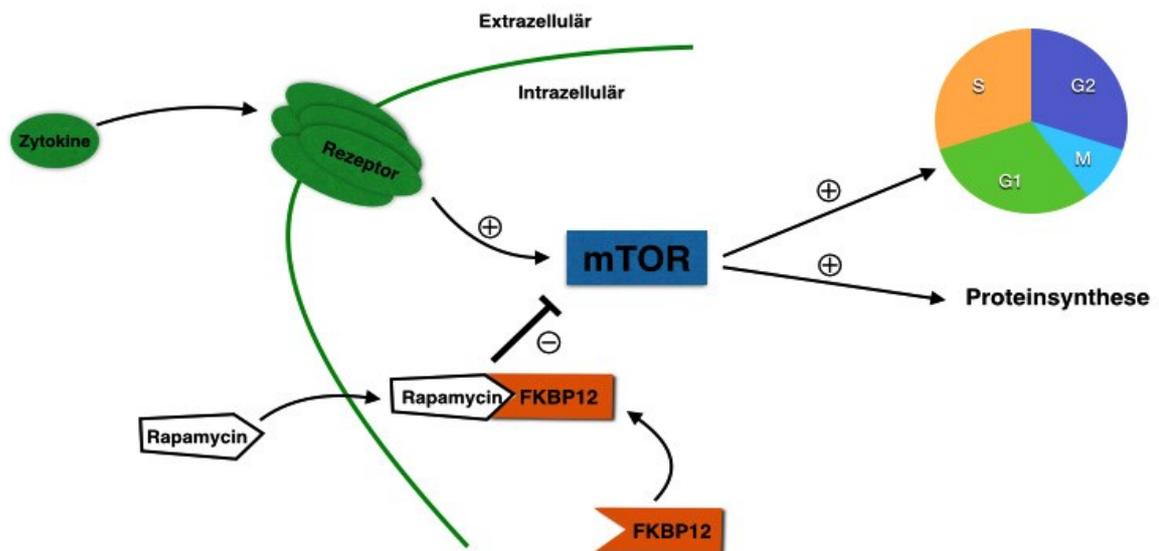


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Rapamycin (Darstellung abgeleitet aus Sehgal SN [38])

Zytokine (z.B. Interleukin-2) lösen am Rezeptor eine intrazelluläre Kaskade aus und aktivieren mTOR, die intrazellulär zu einer Proteinsynthese und Zellproliferation führt. Rapamycin inhibiert im Komplex mit FKBP12 direkt mTOR. FKBP12: FK605-bindendes-Protein 12; mTOR: Mammalian target of rapamycin, S: Synthese-Phase, G1/G2: Wachstumsphase; M: Mitosephase

DES verzögern durch ihre Medikamentenfreisetzung lokal jedoch auch das Überwachsen des Stents mit neuem funktionellen Endothel, so dass das prothrombotisch wirkende Stentmaterial deutlich länger direkt mit den Blutbestandteilen in Kontakt kommt [21]. Dementsprechend empfiehlt die European Society of Cardiology (ESC) nach Leitlinie 2014 eine medikamentöse duale Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH) unabhängig vom Stenttyp für min. 12 Monate [59]. Die persistierende endotheliale Dysfunktion (> 6 Monate) mit ihrer paradoxen Vasokonstriktion (s. 1.2), der verzögerten Aktivierung

funktioneller Endothelzellen (Spätthrombose) und der reduzierten Kollateralenbildung, sind somit der Preis für eine Reduzierung der In-Stent Restenose [21].

Insgesamt konnten sich DES deutlich gegenüber BMS und alleiniger PTCA durchsetzen, sowohl in CTO- als auch in non-CTO-Gefäßen [8,16,53]. Die European Society of Cardiology empfiehlt dementsprechend bei primärer PCI die Verwendung von DES neuer Generation gegenüber BMS (Klasse I, Level A) [59].

Die Einführung von DES hat die Notwendigkeit einer CABG gegenüber PTCA sowie BMS um ca. 44% reduzieren können [53]. Ebenso konnte das relative Risiko (RR) einer Target-Vessel-Revaskularisation (TVR) oder Target-Lesion-Revaskularisation bei DES gegenüber einer alleinigen PTCA um 70% und BMS um 56% reduziert werden, so dass heute die Stentimplantation mit DES unter Beachtung der Kontraindikationen nach jeder Rekanalisation empfohlen wird [8,16,53].

1.7 Fragestellung der Studie

Chronische Koronarverschlüsse werden heutzutage in der Regel interventionell therapiert und machen heute bis zu 10% aller Interventionen aus [20,33]. Nach erfolgreicher Rekanalisation einer CTO ist das Risiko einer Restenose und damit auch einer Reintervention im Vergleich zu anderen Läsionen jedoch erhöht [16]. Die Funktionsweise des Stents ist dabei ein entscheidender Faktor für die Restenoserate und dem langfristigen Outcome des Patienten [46]. Im Bereich der Stents wurden in den vergangenen Jahren weitere Fortschritte gemacht und aufgrund medikamenten-freisetzender Eigenschaften, Stents mit deutlich geringeren akuten und subakuten Komplikations- und Restenoseraten entwickelt [46]. Inzwischen sind bereits DES der zweiten Generation auf dem Markt und haben sich in de-novo Läsionen gegenüber BMS und DES der ersten Generation überlegen gezeigt [53]. Direkte angiographische Vergleiche mit klinischem Outcome in CTOs sind innerhalb DES der zweiten Generation jedoch rar. Es soll daher ein direkter Vergleich zwischen Zotarolimus- und Everolimus beschichteten Drug-Eluting Stents in nativen

Gefäßen mit Chronic Total Occlusions vorgenommen werden und das Ergebnis der Restenose- und Reinterventionsraten sowie dem klinischen Outcome verglichen werden.

Weiterhin ist bekannt, dass insbesondere Patienten mit Diabetes mellitus häufiger Restenosen ausbilden [55]. Eine Subgruppenanalyse und der daraus resultierende Vergleich von Everolimus-Eluting-Stents (EES) und Zotarolimus-Eluting-Stents (ZES) in Diabetikern und Nicht-Diabetikern könnte daher zu einem differenzierteren Einsatz der Stents führen.

2. Material und Methodik

2.1 Studiendesign

Diese Arbeit ist eine prospektiv beobachtende, monozentrische Studie. Die Patienten wurden im Rahmen ihre Behandlung aufgeklärt, gemäß aktuellem Stand der medizinischen Kunst diagnostisch und nicht-randomisiert therapeutisch versorgt. Anschließend wurden sie klinisch oder telefonisch weiter beobachtet. Zur Beobachtung und Auswertung wurde ein Studienregister mit allen relevanten Daten erstellt. Alle präinterventionellen und interventionellen Daten stammen aus den Patientenunterlagen und koronarangiographischen Aufzeichnungen der Klinik für Innere Medizin II. Es liegen schriftliche Einverständniserklärungen aller Patienten sowie die Zustimmung zum klinischen und telefonischen Follow-up vor. Diese Studie ist der Ethikkommission unter dem Aktenzeichen 165/14 vorgelegt und von dieser genehmigt worden.

2.2 Studienpopulation

Es wurden Patienten mit koronarangiographischem Nachweis eines kompletten Gefäßverschlusses und erfolgreicher interventioneller Implantation mindestens eines Everolimus- oder Zotarolimus-eluting Stents in einem nativen Gefäß unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen. Insgesamt ergab das ein Studienkollektiv von 125 Patienten (68 mit EES, 57 mit ZES), die zwischen 2009 und 2014 am Universitätsklinikum Ulm behandelt wurden.

Tabelle 3: Einschlusskriterien der Patienten für diese Studie

CTO: Chronic Total Occlusion; MRT: Magnetresonanztomographie; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; ZES: Zotarolimus-Eluting-Stent; EES: Everolimus-Eluting-Stent

Patientenkriterien	Alter über 18 Jahre Männlich oder Weiblich
Therapieindikation	Symptomatische ischämische Herzerkrankung oder dokumentierte Ischämie und gleichzeitige Vitalität des Myokards im Kardio-MRT.
Definition CTO	relative Diameterstenose 100 % Verschlussdauer: ≥ 3 Monate TIMI-Grade-Flow 0
Stentimplantation	Natives Herzkranzgefäß, Antegrade oder Retrograde Stentimplantation ZES oder EES der zweiten Generation in CTO
Einverständniserklärung	Zu Intervention und Follow-Up, Datenerhebung und Auswertung sowie Veröffentlichung

Tabelle 4: Ausschlusskriterien für Patienten zu dieser Studie

CABG: Coronary Artery Bypass Graft; CTO: Chronic Total Occlusion

Patienten	Patienten ohne Koronarverschluss
Myokardinfarkt	Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate, sofern nicht sicher einem anderen Gefäß zuzuordnen
CABG	Läsion im Bypassgefäß
Misserfolg der CTO-Rekanalisation	Teilerfolgreich oder Misserfolg wurden ausgeschlossen
Keine oder falsche Stentimplantation	Nur erfolgreiche Stentimplantation wurde ausgewertet
Hybrid-Stenting	Läsionen, die mit verschiedenen Stents versorgt wurden

2.3 Endpunkte & Zielmesswerte

Das Ziel dieser Studie war die Messung der maximalen neointimalen Proliferation im Stentareal um einen direkten Vergleich der antiproliferativen Wirkung der verschiedenen DES zu haben. Dazu wurde als primärer Endpunkt der späte Lumenverlust (Late Lumen Loss) an der Occlusion Site gewählt, der sich aus der Differenz des Lumendurchmesser an der Occlusion Site im Follow-up und dem Lumendurchmesser der Occlusion Site direkt nach Intervention errechnet. Ein kleiner Late Lumen Loss-Wert ist als positiv zu interpretieren.

Sekundäre angiographische Endpunkte waren die Ausmessung des Late Lumen Loss im In-Stent-Segment, des Referenzdurchmessers (RD), Minimalen Lumen Durchmesser (MLD) und relative Diameterstenose (DS%) im In-Stent-Segment, in den proximal und distal am Stent angrenzenden 5mm langen Segmenten und an der Occlusion Site (OS).

Tabelle 5: Angiographisch erhobene Messdaten

MLD: Minimaler Lumendurchmesser; mm: Millimeter; RD: Referenzdiameter

Late Lumen Loss in mm	Gibt die postinterventionelle Restenose an. Errechnet sich aus der Differenz des MLD im Follow-Up und dem postinterventionellen MLD.
Minimaler Lumen Durchmesser in mm	Der MLD gibt den kleinstmöglich gemessenen Durchmesser im entsprechenden Segment an.
Referenzdurchmesser in mm	Der Referenzdurchmesser gibt an der Stelle des MLD den Durchmesser an, als wäre das Gefäß nicht stenosiert. Er wird anhand einer interpolierten Verlaufskurve des Gefäßdurchmessers errechnet.
Relative Diameterstenose in %	Die relative Diameterstenose gibt den Grad der Stenose an und errechnet sich aus dem prozentualen Anteil des MLDs vom RD derselben Stelle.

Primärer klinischer Endpunkt war die Erfassung der Reinterventionsrate an der ursprünglich intervenierten Stelle, gemessen an der Zielläsions-Revaskularisationsrate (TLR, Target lesion revascularization rate). Weiterhin wurde die Revaskularisationsrate des Zielgefäßes (TVR, Target vessel revascularization rate) erfasst. Major Averse Cardiac Events (MACE) wurde als kombinierter klinischer Endpunkt aus folgenden Ereignissen definiert:

- Kardialer Tod
- Target-Lesion-Revaskularization durch CABG oder PCI
- Myokardinfarkt

Der Tod wurde als kardialer Tod gewertet sofern kein anderes ursächliches Ereignis eindeutig als Todesursache identifizierbar war. Ein Myokardinfarkt wurde als MACE gewertet wenn der Myokardinfarkt nicht eindeutig einem anderen Gefäß zuzuordnen war.

2.4 Verwendete Materialien

Es wurden folgende Drug-Eluting-Stents verwendet:

Xience V® (Abbott Vascular):

Der Xience V® Stent ist ein mit einer Cobalt-Chrom-Legierung überzogener Stent auf Basis des Multi-Link-Vision Stents [1]. Erhältlich ist der Stent in den Längen 8mm-28mm und Durchmesser 2,5mm - 4.0mm [1]. Das Medikament Everolimus ist auf einem Poly-n-butyl-methacrylate-Polymer (PBMA) mit einer Konzentration von 100µg/cm² aufgebracht [1]. Die maximale Stoffmenge enthält mit 181µg Everolimus somit der größte erhältliche Stent (4,0mm x 28mm) [1]. Der maximale Implantationsdruck wird mit 16bar (Rated Brust Pressure) angegeben [1]. Pharmakokinetisch hat der Xience-Stent eine Freisetzung des Everolimus mit einer Halbwertszeit von $t_{1/2}$: 45.22 ± 35.08 bis 103.4 ± 64.17 Stunden (eine genauere Halbwertszeitbestimmung wird nicht angegeben).

Xience Prime® (und Xience Prime LL®) (Abbott Vascular):

Der Xience Prime® ist identisch zum Xience V® mit einer L-605-Cobalt-Chrom-Legierung überzogen und liegt in den den Längen 8mm - 38mm und in Durchmesser 2,25mm - 4mm vor [2]. Er ist ebenso mit Everolimus auf einem PBMA-Polymer in einer Konzentration von 100µg/cm² beschichtet [2]. Der größte Stent (4,0mm x 38mm) enthält 232µg Everolimus. Die Rated Brust Pressure wird mit 18bar angegeben [2]. Die Pharmakokinetischen Eigenschaften beziehen sich bei gleichem Polymer, gleicher Medikamentenkonzentration und ähnlichem Aufbau auf die des Xience V.

Promus Element Plus® (Boston Scientific):

Der Promus Element Plus® ist ein Everolimus-freisetzender Stent, der basierend auf einer Platin-Chrom-Legierung beim größten Stent (4,0mm x 38mm) eine max. Freisetzung von 241,8µg Everolimus ermöglicht [4]. Er ist mit einer Beschichtung von 100µg/cm² auf einem PBMA-Polymer aufgetragen und zeigt eine dosisabhängige Halbwertszeit von 22.83±7.2 bis 136.06±62.08 Stunden [4].

Resolute Integrity® (Medtronic Inc., Santa Rosa, California):

Der Resolute Integrity® ist die Symbiose aus dem medikamentenfreisetzenden System des DES Resolute® und dem Cobalt-basierten Metallgerüst des BMS Integrity®. Er ist mit einer Cobalt-basierten Legierung beschichtet und ist in den Längen 8mm - 30mm mit Durchmesser 2,25mm - 2,75mm und den Längen 9mm - 38mm mit Durchmesser 3mm - 4mm erhältlich [27]. Den Stent umgibt ein Polymer, das mit Zotarolimus in der Konzentration 1,6µg/mm² beladen ist [27]. Der größte Stent (4,0mm x 38mm) enthält 380µg³⁴. Der maximale Inflationsdruck beträgt 16bar [27]. Pharmakokinetisch zeigt der Resolute Integrity® eine Halbwertszeit von 167,4 bis 208,3 Stunden [27].

2.5 Studien- und Interventionsablauf

Jeder Patient wurde bei Erfüllung der Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 2.2) in das Studienregister bei Zustimmung aufgenommen. Die Patienten wurden stationär aufgenommen, über die Intervention aufgeklärt und vorbereitet.

Interventionsablauf

Im Herzkatheterlabor wurden die Patienten liegend auf dem Kathetertisch platziert und für die Dauer der Intervention an ein kontinuierliches Monitoring angeschlossen. Die Punktionsstelle direkt unterhalb des Leistenbandes wurde großflächig desinfiziert und andere freiliegenden unsterilen Körperteile mit sterilen Tüchern abgedeckt. Nach Palpation und Lokalisation der A. femoralis communis wurde ein Lokalanästhetikum unter Aspirationskontrolle ins Subkutangewebe gespritzt. Die Punktion der A. femoralis communis wurde mithilfe der Seldinger-Technik durchgeführt, in der ein Draht über die Punktionsnadel ins Gefäß vorgeschoben wird, die Punktionsnadel über den Draht zurückgezogen wird und eine meist 7 oder 8 French (F) große Katheterschleuse (1F = 1/3mm Lumendurchmesser) über den Draht in das arterielle Gefäß vorgeschoben wird. Über die Schleuse ließen sich so verschiedene diagnostische und interventionelle Führungskatheter unterschiedlicher Größe (meist 5-8F) und Konfiguration über einen Führungsdraht (J-Draht) vorschieben. Unter Röntgendurchleuchtung wurde zur Kontrolle der korrekten Lage, der Führungskatheter retrograd in das Gefäß und über die Aorta bis zum Herzen vorgeschoben. Anschließend wurden mithilfe von Katheter (z.B. Judkins links-, Judkins rechts-, Amplatz- und anderen Spezialkathetern) die Koronarien des Herzens einzeln sondiert und unter Durchleuchtung ein Kontrastmittel zur Darstellung der Koronarien injiziert. Zur besseren Reproduzierbarkeit der Bilder wurde standardmäßig 100µg Glyceroltrinitrat in die Koronarien selektiv injiziert. Jedes Herzkranzgefäß wurde direkt vor der Intervention aus mehreren zueinander und zum jeweiligen Gefäß orthogonal stehenden Projektionen dargestellt. Zu Beginn der Intervention wurde die CTO mit einem Führungsdraht rekanalisiert. Es standen antegrade und retrograde (über Kollateralen)

Techniken zur Verfügung, die je nach Stenoseart ausgewählt wurden. War die Stenose mit dem Draht überbrückt, wurde ein Ballon über den Draht geschoben und im Stenoseareal platziert, mit einem Druck von bis zu 20bar oder mehr der Ballon aufgeblasen und dadurch die atherosklerotische Plaque dilatiert. Dieser Vorgang wurde mit unterschiedlichen Ballongrößen entsprechend dem Gefäßdurchmesser entlang der Läsion wiederholt bis das Gefäß vollständig dilatiert war. Mithilfe des Ballons wurde anschließend Läsionsüberbrückend ein oder mehrere Stents in das Gefäß eingebracht und gegebenenfalls nachdilatiert. Als „erfolgreich interveniert“ wurde ein Patient entsprechend den internationalen Richtlinien gewertet wenn bei der Intervention angiographisch ein TIMI 3 Fluss und eine Reduktion des minimalen Stenosedurchmessers auf <10% erreicht werden konnte, ohne eine Okklusion eines größeren Seitenastes, eine Fluss-limitierende Dissektion, eine distale Embolisation oder einen Thrombus zu verursachen [26,46]. Abschließend wurde das Ergebnis wieder in denselben Projektionsebenen wie vor der Intervention kontrolliert und der komplette Interventionsvorgang auf CD-ROM abgespeichert und dokumentiert.

Postoperative Versorgung und Dokumentation

Die Patienten wurden nach der Intervention auf einer Station versorgt, medikamentös mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung (Acetylsalicylsäure 100mg/Tag, Clopidogrel 75mg/Tag) therapiert und bis zu ihrer Entlassung überwacht.

Im Studienregister wurden Patientenbasisdaten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht), sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF), die aktuelle Symptomatik, bereits bestehende strukturelle Herzerkrankungen und vorherige Major Adverse Cardiac Events miterfasst. Nach der Intervention wurden die prozeduralen Daten der Intervention aus den Herzkatheterberichten sowie die Daten aus den angiographisch gewonnenen Filmsequenzen mithilfe der quantitativen Koronaranalyse systematisch ausgewertet und ins Register eingetragen.

2.6 Follow-Up

Nach 9 Monaten erfolgte ein angiographischer und klinischer Follow-Up. War ein MACE zwischen der Intervention und dem Follow-Up aufgetreten, so wurde das Ereignis und die Art des Ereignisses im Register dokumentiert. In der Kontrollangiographie wurden Durchleuchtungssequenzen in den identischen Projektionsebenen wie die der ursprünglichen Intervention ausgewählt. War innerhalb der Zeit bis zum 9 Monats-Follow-Up (FU) im Stentareal der ursprünglichen Zielläsion reinterveniert worden, so wurden in der quantitativen Auswertung die Sequenzen der Reintervention ausgemessen und nicht die einer potentiell späteren Kontrollangiographie. Nach einem Jahr wurde ein klinisches oder telefonisches Follow-Up durchgeführt und potenzielle kardiale Ereignisse in die Datenbank eingetragen. War ein Patient im Follow-Up Zeitraum verstorben so wurde bei unbekannter Todesursache von einem kardialen Tod ausgegangen und dieser als MACE definiert.

2.7 Quantitative Coronary Analysis

Prinzip und Durchführung

Die Quantitative Coronary Analysis (QCA) ist eine computergestützte Analyse von Herzkatheter-Untersuchungen und dient der semiquantitativen Ausmessung von koronaren Gefäßveränderungen. Zur Auswertung werden koronarangiographische Röntgenaufnahmen verwendet und mit Hilfe eines Computerprogrammes Längen, Durchmesser und Stenosen von Gefäßen ausgemessen.

Zur Auswertung der Gefäßveränderungen sind entsprechende Bildsequenzen aus den Herzkatheteruntersuchungen verwendet worden, die aus den koronarangiographischen Aufnahmen der Interventionen stammten. Die Filme wurden im DICOM-Format auf Compact Disc - Read-Only-Memory (CD-ROM) gespeichert. Die einzelnen Bilder der Filme

wurden anschließend mit Hilfe der Software Rubo® DICOM-Viewer 2.0 (Rubo Medical Imaging, Aerdenhout, Niederlande) dargestellt und ausgewählt.

Auswahl der Bilder

Eines der wichtigsten Voraussetzungen für eine exakte Auswertung ist die korrekte Auswahl der Bilder. Die zwei koronarangiographischen Aufnahmen wurden möglichst orthogonal zueinander und zum auszumessenden Gefäß gewählt um 3-dimensionale Projektionsfehler zu vermeiden. Die am häufigsten genutzten Einstellungen zur Ausmessung der RCA waren die Röntgenposition RAO45°/0° und RAO20°/CRA 20°, für die RIVA LAO90°/0° und RAO30°/CAU20° und für den RCX RAO30°/CAU20° und LAO40°/CAU20°. Je nach Lokalisation der Stenose und Gefäßdarstellung wurde aber individuell die beste Projektion bestimmt und konnte somit von den oben genannten Beispielen abweichen.

Das zu bearbeitende Bild wurde weiterhin zu einem Zeitpunkt ausgewählt, in dem das komplette Gefäß durchgehend maximal mit Kontrastmittel gefüllt war um einen guten Kontrast zur Gefäßwand zu bilden. Da das Herz in der Diastole die größte Ausdehnung und in Ruhe die geringste angiographische Bewegungsunschärfe besitzt, wurden mithilfe einer EKG-Synchronisation die koronarangiographischen Bilder möglichst in einer enddiastolischen Phase ausgewählt.

Gefäßvermessung

Zur quantitativen Ausmessung wurde die Vermessungssoftware CAAS 5.9 (Cardiovascular Angiography Analysis System) von PIE Medical Imaging (Maastricht Niederlande) verwendet. Bei jedem Patienten wurden präinterventionell, postinterventionell (Interventionsergebnis) und nach 9 Monaten Follow-Up koronarangiographische Bilder ausgemessen. Pro Patient wurden alle Messwerte in zwei verschiedenen Projektionen (Ebenen) erhoben um einen Mittelwert zu errechnen.

Als Referenzgröße für die Messung des Gefäßes diente der mit Kontrastmittel-gefüllte Führungskatheter in der jeweiligen Projektion. Das betroffene Herzkranzgefäß wurde

anschließend zur Ausmessung in ein proximales Referenzsegment (5mm vor Stent), Hauptsegment (In-Stent-Segment) und ein distales Referenzsegment (5mm nach Stent) eingeteilt. Wurden mehrere Stents implantiert, so wurde das proximale Ende des proximalen Stents bis zum distalen Ende des distalen Stents als In-Stent-Segment definiert. Ebenso wurde in jeder Aufnahme die Stelle des kompletten Verschlusses markiert und vermessen (Occlusion Site). Nach Markierung der betroffenen Segmente kann die Software aufgrund des Kontrastunterschiedes die Gefäßkontur erkennen und den Verlauf des Gefäßes nachzeichnen. Offensichtliche Fehler der Software z.B. bei Seitenastabgängen wurden manuell nachkorrigiert. Der Referenzdurchmesser für die jeweilige Messstelle wird durch die Software automatisch bestimmt, indem für jede Stelle im Gefäß der Gefäßdurchmesser bestimmt und in ein Histogramm übertragen wird. Aufgrund der gesunden proximalen und distalen Referenzsegmente kann daraus ein hypothetisch normaler Gefäßverlauf konstruiert werden und der Referenzdurchmesser für jede Stelle bestimmt werden. Der MLD bestimmt sich durch direkte Messung des kleinstmöglichen Durchmessers im entsprechenden Segment und kann ebenfalls aus dem Histogramm bestimmt werden. Der prozentuale Anteil des MLD vom RD derselben Messstelle ergibt die relative Diameterstenose und wird automatisch von der Software errechnet. Da bei CTOs die Verschlusslänge sowie ein distales Segment nicht sichtbar sind, ergeben sich Unterschiede in der Messung von prä- und postinterventionellen Bildern. Ostiumsstenosen und Bifurkationsstenosen besitzen kein proximales Segment weshalb bei diesen Läsionen die Werte für das proximale Segment entfielen, was in der statistischen Analyse mitberücksichtigt wurde.

Tabelle 6: Prä- und postinterventionell angiographisch erhobene Messdaten

OS: Occlusion Site; MLD: Minimaler Lumendurchmesser; RD: Referenzdiameter; DS%: relative Diameterstenose in %; mm: Millimeter; FU: Follow Up

	Lokalisation	Erhobene Messungen
Präinterventionell	Occlusion Site (OS)	MLD, RD, DS%
	Gefäßabgang	RD (zur Kaliberbestimmung)
	Gefäßabgang bis OS	Länge in mm
	Zielläsion	Verschlusslänge in mm
Postinterventionell (Interventionsergebnis und FU)	Proximales Segment	MLD, RD, DS%
	In-Stent-Segment	MLD, RD, DS%
	Distales Segment	MLD, RD, DS%
	Occlusion Site	MLD, RD, DS%

2.8 Qualitative Analyse

Zusätzlich zur quantitativen Analyse wurde jedes Gefäß qualitativ nach morphologischen und funktionellen Kriterien beschrieben.

Präinterventionell wurde die Läsion entsprechend der Morphologie-Klassifikationen der American College of Cardiology (ACC) und American Heart Association (AHA) [46] sowie der Stumpfmorphologie [32] (Tabelle 7) klassifiziert.

Im Follow-Up wurde bei In-Stent-Restenose >50% die Mehran-Klassifikation (Tabelle 8) zur Beschreibung der Stenose verwendet [6].

Tabelle 7: Einteilung der Gefäßmorphologie nach ACC/AHA [46]

PTCA: Perkutane transluminale Koronarangioplastie; mm: Millimeter

Läsionstyp	Typ A	Typ B	Typ C
Länge	<10mm	10-20mm	>20mm
Stenoseform	Konzentrisch	Exzentrisch	-
Zugänglichkeit zur PTCA	Leicht	Mittel	Schwer (exzessive Schlingelung)
Gefäßwinkel	<45°	45-90°	>90°
Wandkontur	Glatt	Irregulär	-
Wandverkalkung	Keine oder wenig	Mittel oder Schwer	-
Verschlussdauer	Nicht verschlossen	<3 Monate	>3 Monate
Verschlussart	Nicht ostial	Ostial	Degenerierter Venenbypass
Nebenastbeteiligung	Kein großer Nebenast beteiligt	Bifurkationsstenose (2 Führungsdrähte benötigt)	große Nebenäste können nicht geschützt werden
Thrombus	-	Ja	-

Tabelle 8: Mehran-Klassifikation zur morphologischen Beschreibung von In-Stent-Restenosen [6]. mm: Millimeter

	Focal o. Diffus	Länge	Lokalisation
Klasse I	Focal	≤ 10mm	a: Stentlücke b: Marginal c: Fokal, nicht stentübergreifend d: Multifokal, stentübergreifend
Klasse II	Diffus	>10mm	Intrastent
Klasse III	Diffus	>10mm	Stentübergreifend
Klasse IV	Diffus	>10mm	Total occlusion

Die Flussgeschwindigkeit im Gefäß wurde entsprechend der TIMI-Klassifikation (Tabelle 9) eingeteilt. Sie wird visuell mithilfe der Durchleuchtungssequenzen der Herzkatheteruntersuchung bestimmt.

Tabelle 9: TIMI Grade Flow (Thrombolysis in Myocardial Infarction) [43]

Grad 0 (keine Perfusion):	Kein antegrader Fluss von Kontrastmittel über den Verschluss hinaus
Grad 1 (Penetration mit minimaler Perfusion):	Das Kontrastmittel dringt über den Bereich des Verschlusses hinaus, bleibt aber dort liegen. Das gesamte Gefäßlumen distal des Verschlusses wird während der Filmsequenz nicht gefüllt.
Grad 2 (Partielle Perfusion):	Das Kontrastmittel passiert die Stenose und füllt das distal des Verschlusses gelegene Gefäßbett voll aus. Die Geschwindigkeit der Füllung des poststenotischen Gefäßabschnitts ist jedoch bedeutend langsamer im Vergleich zum prästenotischen Gefäßabschnitt oder vergleichbaren nichtstenotierten Gefäßen anderer Herzkranzgefäße.
Grad 3 (Vollständige Perfusion):	Antegrader Fluss im poststenotischen Gefäßabschnitt erfolgt genauso schnell wie im prästenotischen Gefäßabschnitt. Der Abfluss des Kontrastmittels(Clearance) entspricht einem unbeteiligten Gefäßabschnitt im selben Gefäß oder eines anderen gesunden Herzkranzgefäßes.

Angiographisch darstellbare Brückenkollateralen wurden in dieser Studie mit der Rentrop-Klassifikation und die Gefäßkollateralen mit der Collateral Connection-Klassifikation (beide Tabelle 1) klassifiziert.

2.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit der Software Statistica 7.1 (Statsoft Inc.[®], Tulsa, USA) durchgeführt. Für binäre Daten wurde die absolute und relative Häufigkeit, sowie mittels Pearson- χ^2 -Test der entsprechende Signifikanzwert der zwei Gruppen berechnet. Stetige Merkmale wurden mit Mittelwert sowie einer Standardabweichung ($\pm 1SD$) angegeben und der Signifikanzwert mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet. Für eine Aussage über die statistische Signifikanz wurde das Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ ($p\text{-Wert}<0,05$) gewählt.

3. Ergebnisse

3.1 Ablaufschema der Studie

Insgesamt konnten unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien zwischen 2009 - 2014 an der Universität Ulm 125 Patienten in diese Studie eingeschlossen werden, davon 68 Patienten in der EES-Gruppe und 57 Patienten in der ZES-Gruppe. Bei insgesamt 100 Patienten (80,0%) konnte ein angiographisches Follow-Up, und bei 118 Patienten (94,4%) ein klinisches 12-Monats Follow-Up durchgeführt werden (s. Abbildung 2).

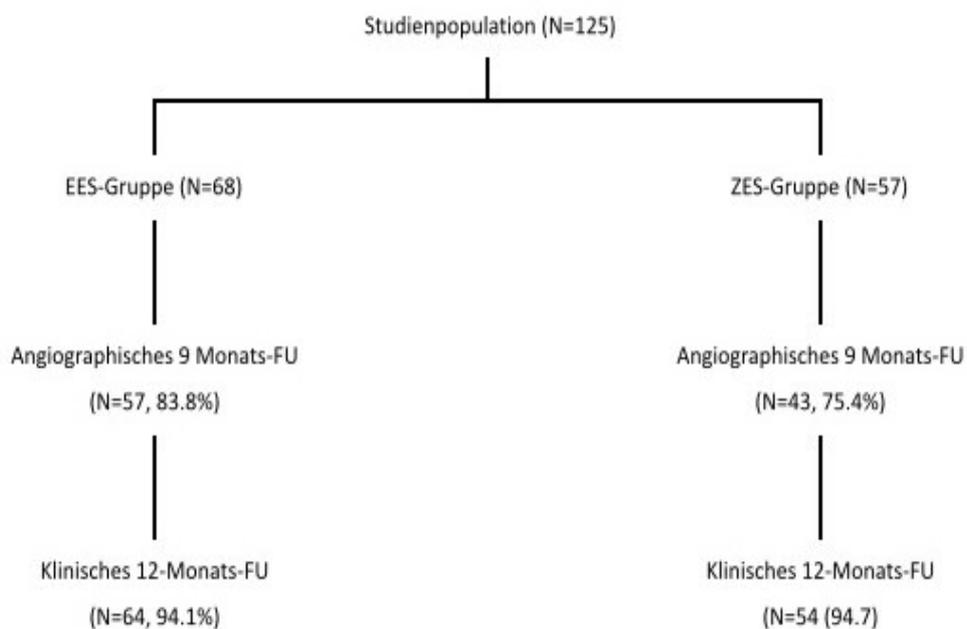


Abbildung 2: Übersicht über Studienpopulation, Aufteilung in Studiengruppen und absolute und relative Häufigkeit eines erfolgten Angiographischen Follow-Up nach 9 Monaten und eines klinischen Follow-Up nach 12 Monaten. EES: Everolimus-Eluting-Stent; ZES: Zotarolimus-Eluting-Stent; FU: Follow-Up

3.2 Klinische Basidaten

Die Auswertung der Basischarakteristika der Patienten zeigte in den meisten Punkten eine homogene Studiengruppenverteilung der Patienten. Die Studienpopulation bestand im Durchschnitt aus etwa 64 Jahre alten, hauptsächlich männlichen Patienten mit einer statistisch nicht signifikanten, leicht älteren Patientenverteilung in der ZES-Gruppe (66,2 Jahre vs. 62,8 Jahre) (s. Tabelle 10).

Tabelle 10. Basischarakteristika der Patientengruppen

Dargestellt sind die klinischen Basischarakteristika der n=125 Patienten mit CTO, die am Universitätsklinikum zwischen 2009-2014 mit einem EES oder ZES behandelt wurden. Die Werte der Variablen werden entweder als absolute und relative Häufigkeit (N, %) oder als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. EES: Everolimus-eluting Stent; ZES: Zotarolimus-eluting Stent; CTO: Chronic Total Occlusion

	EES	ZES	P-Value
Anzahl der Patienten - N	68	57	
Alter (in Jahren)	62,8 \pm 10,6	66,2 \pm 8,8	0,054
Männliches Geschlecht - N (%)	57 (83,8)	46 (80,7)	0,65
Anzahl Gefäßbeteiligung	2,44 \pm 0,66	2,63 \pm 0,64	0,11
1 - Gefäßerkkrankung - N (%)	6 (8,8)	5 (8,8)	0,06
2 - Gefäßerkkrankung - N (%)	26 (38,2)	11 (19,3)	
3 - Gefäßerkkrankung - N (%)	36 (52,9)	41 (71,9)	
Kalzifikation - Moderat - N (%)	20 (29,4)	19 (33,3)	0,88
Kalzifikation - Schwer - N (%)	7 (10,3)	6 (10,5)	
Vorherige Bypass-Operation - N (%)	7 (10,3)	0 (0,0)	0,013
Vorheriger Myokardinfarkt - N (%)	41 (60,3)	26 (45,6)	0,10

Das Ausmaß der atherosklerotischen Gefäßbeteiligung war mit durchschnittlich 2,44 befallenen Herzkranzgefäßen pro Patient in der EES-Gruppe gegenüber der ZES-Gruppe mit 2,63 zwar zum Nachteil der ZES numerisch verschieden, zeigte aber statistisch eine gleichmäßige Verteilung ($p=0,11$). Auch der Kalzifikationsgrad war mit 29,4% moderat-, und 10,3% schwer kalzifizierten Gefäßen in der EES-Gruppe gegenüber der ZES-Gruppe (33,3% und 10,5%) nicht verschieden.

41 Patienten (60,3%) der EES-Gruppe hatten bereits vor der Intervention einen Myokardinfarkt, in der ZES Gruppe nur 26 (45,6%), jedoch waren die Gruppen statistisch betrachtet nicht verschieden. Als einziger statistisch signifikanter Unterschied der zwei Populationen war in der EES-Gruppe häufiger eine vorherige Bypass-OP (10,3% vs. 0,0%, $p=0,013$) zu registrieren.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Etwas weniger als ein Drittel (29,6%) aller Patienten hatten als Komorbidität einen Diabetes mellitus vorzuweisen (Tab. 11). Eine große Anzahl an Patienten zeigten die kardialen Risikofaktoren Hypertonie (83,2%), Hyperlipidämie (76%) und einen anamnestisch aktuellen oder ehemaligen Nikotinabusus (56%). Ein kleiner Anteil der Patienten hatte zum Interventionszeitpunkt eine bestehende Niereninsuffizienz als kardialen Risikofaktor (15,2%). Weiterhin zeigte sich ein insgesamt leicht übergewichtiges Patientenkollektiv mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index von 28,2 kg/m². Die kardialen Risikofaktoren Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz, Nikotinabusus und der Body-Mass-Index waren in den beiden Gruppen dabei statistisch gesehen gleich verteilt (Tabelle 11).

Zusammenfassend waren somit alle klinischen Basisdaten, ausgenommen der Häufigkeit vorheriger Bypassoperationen, in den beiden Populationen gleichmäßig verteilt, weshalb die Studienpopulation als weitgehend homogen betrachtet werden kann.

Tabelle 11. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Dargestellt ist die absolute Häufigkeit und Verteilung von kardiovaskulären Risikofaktoren der n=125 Patienten mit CTO, die am Universitätsklinikum zwischen 2009-2014 mit einem EES oder ZES behandelt wurden.

Die Werte der Variablen werden entweder als absolute und relative Häufigkeit (N, %) oder als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. EES: Everolimus-eluting Stent; ZES: Zotarolimus-eluting Stent; CTO: Chronic Total Occlusion

	EES	ZES	P-Value
Kardiovaskuläre Risikofaktoren - N (%)			
Diabetes mellitus	21 (30,9)	16 (28,1)	0,73
Arterieller Hypertonus	55 (80,9)	49 (86,0)	0,45
Hyperlipidämie	56 (82,4)	39 (68,4)	0,07
Niereninsuffizienz	12 (17,7)	7 (12,3)	0,41
Nikotinabusus	40 (58,9)	30 (52,6)	0,49
Body Mass Index - kg/m ²	28,3±3,7	28,1±4,4	0,73

3.3 Prozedurale Daten

Bei den Interventionen zeigte folgende Verteilung der CTO mit der häufigsten Intervention in der RCA (55,2%), gefolgt von RIVA (29,6%) und RCX (15,2%). Die Verteilung des intervenierten Gefäßes in beiden Gruppen unterschied sich statistisch betrachtet nicht, obwohl die RIVA häufiger in der EES-Gruppe und die RCA häufiger in der ZES-Gruppe interveniert wurde. Durchschnittlich wurden 3 Stents pro Patient implantiert, die eine mittlere Stentgesamtlänge von 71-73mm ergaben. Die Spannbreite der implantierten Stentgesamtlänge war dabei sehr unterschiedlich und reichte von 24-180mm. Bei einer Intervention wurde im Durchschnitt mit einem maximalen Ballondurchmesser von 3,35mm dilatiert und der Stent mit einem Implantationsdruck von 18 bar implantiert. Pro Intervention musste mit Vor- und Nachdilataionen das Gefäß durchschnittlich 8-9 mal dilatiert werden. Alle Interventionsrelevanten Daten zeigten sich dabei in beiden Populationen gleich verteilt (siehe Tabelle 12).

In den zwei verschiedenen Gruppen EES und ZES konnten statistisch betrachtet somit keine prozeduralen Unterschiede festgestellt werden.

Tabelle 12. Prozedurale Daten

Dargestellt sind die Verteilung des Betroffenen Zielgefäßes in RIVA, RCX und RCA sowie interventionell prozedurale Daten des Eingriffs aller Patienten dieser Studie, aufgeteilt in die Gruppen EES und ZES. Daten der n=125 Patienten mit CTO, die zwischen 2009-2014 mit einem EES oder ZES am Universitätsklinikum Ulm behandelt wurden.

Die Werte der Variablen werden entweder als absolute und relative Häufigkeit (N, %) oder als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. EES: Everolimus-eluting Stent; ZES: Zotarolimus-eluting Stent; CTO: Chronic Total Occlusion

	EES	ZES	P-Value
Anzahl der Läsionen	68	57	
Zielgefäß N, (%)			
RIVA	24 (35,3)	13 (22,8)	0,3
RCX	10 (14,7)	9 (15,8)	
RCA	34 (50,0)	35 (61,4)	
Interventionelle Daten			
Anzahl implantierter Stents (Min-Max)	2,9 \pm 1,4	2,7 \pm 1,2	0,35
Range	1-7	1-7	
Stentlänge gesamt - mm	72,8 \pm 33,0	70,77 \pm 31,5	0,72
Range	24-158	30-180	
Max. Implantationsdruck - bar	17,7 \pm 2,8	17,9 \pm 3,9	0,74
Anzahl der Inflationen	13,3 \pm 7,3	15,2 \pm 14,3	0,33
Range	3-34	2-108	
Max. Ballon Durchmesser	3,35 \pm 0,53	3,35 \pm 0,48	0,98

3.4 Interventionsergebnis

Die Aufnahmen, die direkt nach Intervention erstellt wurden, zeigten zwischen den zwei Gruppen EES und ZES größtenteils vergleichbare Gefäßmaße. Gemessen am RD der Occlusion Site zeigten die Gefäße mit 3,13mm und 3,19mm in den zwei Gruppen EES und ZES ein vergleichbares Kaliber. Die minimalen Lumendurchmesser der jeweiligen Segmente waren in der EES-Gruppe tendenziell kleiner als die der ZES-Gruppe, allein der MLD im In-Stent Segment erreichte jedoch statistische Signifikanz (2,27mm vs. 2,48mm, $p=0,009$). Die Diameterstenose direkt nach Intervention war im In-Stent-Segment der Gruppe EES erhöht (13,7% vs. 9,8%, $p=0,002$).

Ein umgekehrtes Bild zeigte das distale Segment, in der die Rest-Stenose im distalen Segment in der ZES-Gruppe erhöht war (29,93% vs. 24,8%, $p=0,029$). Der MLD im distalen Segment war jedoch in beiden Gruppen gleich gewesen (s. Tabelle 13).

Tabelle 13. Postinterventionelle Messung (Interventionsergebnis)

Dargestellt sind die angiographisch erhobenen Messungen nach Intervention aller Patienten dieser Studie, aufgeteilt in die Gruppen EES und ZES. Der MLD in der postinterventionellen Messung entspricht dem akuten Lumengewinn, da die Gefäße präinterventionell alle einen MLD von 0 hatten. Daten der n=125 Patienten mit CTO, die zwischen 2009-2014 mit einem EES oder ZES am Universitätsklinikum Ulm behandelt wurden.

Die Werte der Variablen werden entweder als absolute und relative Häufigkeit (N, %) oder als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. EES: Everolimus-eluting Stent; ZES: Zotarolimus-eluting Stent; CTO: Chronic Total Occlusion

	EES	ZES	P-Value
Referenzdurchmesser - mm			
Occlusion Site	3,13 \pm 0,58	3,19 \pm 0,56	0,52
Minimaler Lumendurchmesser – mm			
Proximales Segment	2,75 \pm 0,69	2,88 \pm 0,75	0,49
In-stent Segment	2,27 \pm 0,43	2,48 \pm 0,47	0,009
Distales Segment	1,81 \pm 0,53	1,79 \pm 0,55	0,77
Occlusion Site	2,98 \pm 0,50	3,06 \pm 0,48	0,34
Diameterstenose - %			
Proximales Segment	16,4 \pm 11,1	16,7 \pm 10,0	0,92
In-stent Segment	13,7 \pm 9,4	9,8 \pm 9,9	0,002
Distales Segment	24,8 \pm 13,0	29,9 \pm 12,1	0,029
Occlusion Site	4,1 \pm 8,8	3,7 \pm 8,2	0,81

3.5 Angiographisches Follow-Up nach 9 Monaten

Im angiographischen Follow-Up nach 9 Monaten war bei den Basismessgrößen RD, MLD und Diameterstenose keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Stentgruppen zu erkennen (s. Tabelle 14)

Tabelle 14. Angiographische Ergebnisse nach 9 Monaten

Dargestellt sind die absolute und relative Häufigkeit des erfolgten angiographischen Follow-Ups sowie die angiographisch erhobenen Messdaten, aufgeteilt in die Gruppen EES und ZES. Daten der n=100 Patienten mit CTO, die zwischen 2009-2014 mit einem EES oder ZES am Universitätsklinikum Ulm behandelt wurden und ein angiographisches 9-Monats Follow Up erhielten. Die Werte der Variablen werden entweder als absolute und relative Häufigkeit (N, %) oder als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. EES: Everolimus-eluting Stent; ZES: Zotarolimus-eluting Stent; CTO: Chronic Total Occlusion

	EES	ZES	P-Value
Anzahl der Patienten mit angiographischem Follow Up - N (%)	57 (83,8)	43 (75,4)	
Referenzdurchmesser - mm			
Occlusion Site	3,07±0,56	2,94±0,56	0,28
Minimaler Lumendurchmesser – mm			
Proximales Segment	2,75±0,66	2,72±0,73	0,86
In-stent Segment	1,75±0,81	1,87±0,80	0,47
Distales Segment	1,84±0,77	2,19±1,59	0,15
Occlusion Site	2,76±0,86	2,70±0,55	0,68
Diameterstenose - %			
Proximales Segment	12,8±11,3	15,1±12,3	0,48
In-stent Segment	33,6±27,4	27,7±28,7	0,29
Distales Segment	24,1±25,5	19,1±10,7	0,25
Occlusion Site	10,2±23,6	7,9±13,8	0,56

Primär angiographischer Endpunkt: Late Lumen Loss und Restenoserate

Der aus dem postinterventionellen Ergebnis und dem angiographischen Follow-Up errechnete Late Lumen Loss zeigte als primär angiographisch definierten Endpunkt an der Occlusion Site keinen Unterschied der zwei Stentgruppen. Auch im In-Stent-Bereich gab es keinen signifikanten Unterschied. Im proximalen Segment war ein signifikanter Unterschied zugunsten der EES-Gruppe zu sehen (-0,05mm vs. 0,22mm) (s. Abbildung 3).

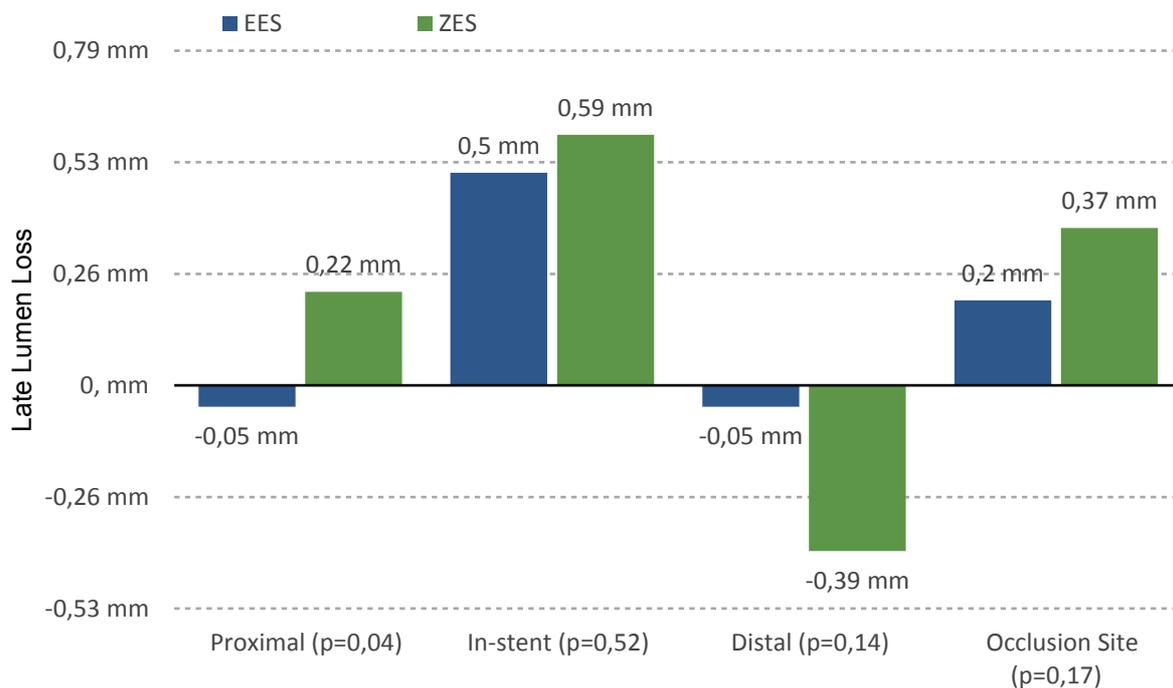


Abbildung 3: Late Lumen Loss in Millimeter

Die graphische Darstellung des Late Lumen Loss zeigt den direkten Vergleich des Late Lumen Loss der zwei DES-Gruppen EES und ZES nach 9 Monaten an den verschiedenen Messpunkten Proximal, In-Stent, Distal und an der Occlusion Site an. Daten der n=100 Patienten mit CTO, die zwischen 2009-2014 mit einem EES oder ZES am Universitätsklinikum Ulm behandelt wurden und ein angiographisches 9-Monats Follow Up erhielten. DES: Drug-Eluting-Stent; EES: Everolimus-eluting Stent; ZES: Zotarolimus-eluting Stent, p: p-Value; CTO: Chronic Total Occlusion

Insgesamt traten bei 11 Patienten in der EES-Gruppe, und 8 Patienten in der ZES-Gruppe Restenosen von über 50% auf. Alle Segmente zusammengerechnet ergab somit eine binäre Restenoserate (definiert als Stenose >50%) von 19,3% (EES) und 18,6% (ZES) und zeigte keinen statistischen Unterschied (s. Tabelle 15).

Tabelle 15. Restenoserate

Die Tabelle zeigt die absolute und relative Häufigkeit der Restenoserate der Patienten beider Studiengruppen EES und ZES an. Daten der n=100 Patienten mit CTO, die zwischen 2009-2014 mit einem EES oder ZES am Universitätsklinikum Ulm behandelt wurden und ein angiographisches 9-Monats Follow Up erhielten. Die Werte der Variablen werden entweder als absolute und relative Häufigkeit (N, %) oder als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. EES: Everolimus-eluting Stent; ZES: Zotarolimus-eluting Stent; CTO: Chronic Total Occlusion

	EES	ZES	P-Value
Anzahl der Patienten - N (%)	57 (83,8)	43 (75,4)	
Restenosen - N (%)			
Proximales Segment	0 (0,0)	0 (0,0)	-
In-stent Segment	9 (15,5)	8 (18,6)	0,68
Distales Segment	5 (9,1)	0 (0,0)	0,053
Occlusion Site	4 (6,9)	0 (0,0)	0,79
Gesamtes Segment	11 (19,3)	8 (18,6)	0,93

3.6 Klinisches Follow-Up nach 12 Monaten

Im klinischen Follow-Up nach 12 Monaten waren keine statistischen Unterschiede zwischen Patienten mit Everolimus-eluting Stents und Zotarolimus-eluting Stents feststellbar (s. Tabelle 16).

Major Adverse Cardiac Events traten in 9-13% der Fälle auf, der größte Anteil dieses kombinierten Endpunktes fiel zu 100% (EES) und 86% (ZES) auf Reinterventionen an der Zielläsion (Target-Lesion-Revascularization, TLR.) Weder in der EES-Gruppe noch in der ZES-Gruppe waren Myokardinfarkte aufgetreten, die dem Gebiet der ursprünglichen Läsion zugeordnet wurden. Es hatte in der ZES-Gruppe einen Todesfall unklarer Ursache gegeben, der entsprechend als kardial bedingt gewertet wurde. In der EES-Gruppe war kein Todesfall zu registrieren.

Des weiteren war eine definitive oder wahrscheinliche Stentthrombose im klinischen 12-Monats Follow-Up nicht aufgetreten.

Tabelle 16. Klinisches 12-Monats Follow-Up

Die Tabelle zeigt im Vergleich zwischen den Gruppen EES und ZES die absolute und relative Häufigkeit der teilgenommenen Patienten am klinischen Follow-Up nach 12 Monaten an, sowie die seit der Intervention aufgetretenen kardialen Komplikationen. Major Adverse Cardiac Events ist ein kombinierter Endpunkt aus Myokardinfarkt, kardialer Tod und Target-Lesion-Revascularisation. Daten der n=118 Patienten mit CTO, die zwischen 2009-2014 mit einem EES oder ZES am Universitätsklinikum Ulm behandelt wurden und ein klinisches 12-Monats Follow-Up erhielten. Die Werte der Variablen werden entweder als absolute und relative Häufigkeit (N, %) angegeben. EES: Everolimus-eluting Stent; ZES: Zotarolimus-eluting Stent; CTO: Chronic Total Occlusion

	EES	ZES	P-Value
Anzahl der Patienten, N (%)	64 (94,1)	54 (94,7)	
Major Adverse Cardiac Events - N (%)	6 (9,4)	7 (13,0)	0,54
Target lesion revascularization - N (%)	6 (9,4)	6 (11,1)	0,76
Target vessel revascularization - N (%)	4 (6,3)	4 (7,4)	0,80
Myocardial infarction - N (%)			
Target Vessel related - N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Cardiac Death - N (%)	0 (0,0)	1 (1,9)	0,27
Stent thrombosis - N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Definitiv	0 (0,0)	0 (0,0)	
Wahrscheinlich	0 (0,0)	0 (0,0)	

3.7 Subgruppenanalyse EES vs. ZES bei Diabetikern

Zur Untersuchung der Wirksamkeit von EES und ZES ausschließlich bei Diabetikern, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. In diese Subgruppenanalyse wurden alle Patienten der Studie eingeschlossen die einen Diabetes hatten. Insgesamt waren es 21 Patienten in der EES-Gruppe und 16 Patienten in der ZES-Gruppe.

Analyse der Basisdaten und prozedurale Charakteristika

Weder in den klinischen Basisdaten noch in den prozeduralen Charakteristika innerhalb der Subgruppe Diabetiker konnte ein signifikanter Unterschied zwischen EES und ZES festgestellt werden, so dass die Gruppe als homogen verteilt betrachtet werden kann.

Ergebnis der postinterventionellen Messung

Das Gefäßkaliber der EES- und ZES-Gruppen an der Occlusion Site zeigte mit $3,01\pm 0,39\text{mm}$ vs. $3,19\pm 0,62\text{mm}$ ($p=0,30$) vergleichbare Ausgangsdurchmesser. Das Interventionsergebnis (s. Tabelle 17) zeigte in der direkten postinterventionellen Messung einen signifikanten Unterschied im In-Stent Segment mit kleinerem MLD in der EES-Gruppe ($2,15\pm 0,36\text{mm}$ vs. $2,46\pm 0,45\text{mm}$ $p=0,026$), was auch zu einer erhöhten Diameterstenose im In-Stent Segment führte ($16,9\pm 7,5\%$ vs. $9,7\pm 7,5\%$). Zu Bedenken ist demzufolge, dass dieser ungleiche Ausgangswert im angiographischen Ergebnis nach 9 Monaten zu einer höheren Restenoserate in der EES-Gruppe führen könnte. Die MLDs in den anderen Abschnitten (prox. Segment, dist. Segment, OS) waren ähnlich, jedoch zeigte sich im proximalen Segment eine höhere Diameterstenose der ZES-Gruppe ($24,3\pm 8,8\%$ vs. $13,0\pm 6,3\%$, $p=0,003$).

Tabelle 17. Postinterventionelle Messung (Interventionsergebnis)

Dargestellt sind die angiographisch erhobenen Messungen nach Intervention aller Patienten mit Diabetes innerhalb dieser Studie, aufgeteilt in die Gruppen EES und ZES. Der MLD in der postinterventionellen Messung entspricht dem akuten Lumengewinn, da die Gefäße präinterventionell alle einen MLD von 0 hatten. Daten der n=37 Patienten mit CTO und Diabetes mellitus, die zwischen 2009-2014 mit einem EES oder ZES am Universitätsklinikum Ulm behandelt wurden.

Die Werte der Variablen werden entweder als absolute und relative Häufigkeit (N, %) oder als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. EES: Everolimus-eluting Stent; ZES: Zotarolimus-eluting Stent; CTO: Chronic Total Occlusion

	EES	ZES	P-Value
Anzahl der Patienten - N (%)	21 (100)	16 (100)	
Referenzdurchmesser - mm			
Occlusion Site	3,01 \pm 0,39	3,19 \pm 0,62	0,30
Minimaler Lumendurchmesser – mm			
Proximales Segment	2,88 \pm 0,53	2,33 \pm 0,72	0,07
In-stent Segment	2,15 \pm 0,36	2,46 \pm 0,45	0,026
Distales Segment	1,77 \pm 0,41	1,76 \pm 1,41	0,98
Occlusion Site	2,94 \pm 0,34	3,03 \pm 0,48	0,51
Diameterstenose - %			
Proximales Segment	13,0 \pm 6,3	24,3 \pm 8,8	0,003
In-stent Segment	16,9 \pm 7,5	9,7 \pm 7,5	0,007
Distales Segment	23,9 \pm 10,5	30,3 \pm 7,9	0,058
Occlusion Site	1,6 \pm 6,7	3,5 \pm 8,9	0,45

Angiographisches Ergebnis nach 9 Monaten

Das angiographische Ergebnis nach 9 Monaten (s. Tabelle 18) zeigte beim proximalen Segment einen signifikant geringeren MLD in der ZES-Gruppe ($1,80 \pm 0,22$ mm vs. $2,98 \pm 0,52$ mm, $p=0,017$), zu Bedenken ist aber dass zumindest numerisch (nicht signifikant) der MLD im Interventionsergebnis bereits verringert war ($2,33 \pm 0,72$ vs. $2,88 \pm 0,53$, $p=0,07$). Auffällig beim angiographischen FU ist insbesondere das Ergebnis des In-Stent Segments und der Occlusion Site. Obwohl der MLD des In-Stent Segments im Interventionsergebnis noch einen signifikant geringeren MLD in der EES-Gruppe hatte ($2,15 \pm 0,36$ mm vs. $2,46 \pm 0,45$ mm, $p=0,026$), zeigte er nach 9 Monaten ein numerisch umgekehrtes Bild ($1,97 \pm 0,51$ mm vs. $1,47 \pm 0,89$ mm, $p=0,007$). Das Ergebnis war jedoch knapp nicht signifikant verschieden. Ebenso verhielt sich die Diameterstenose im In-Stent Segment, die im Interventionsergebnis mit EES $16,9 \pm 7,5\%$ vs. ZES $9,7 \pm 7,5\%$ ($p=0,007$) noch eine signifikant höhere Stenose in der EES-Gruppe zeigte und im angiographischen Ergebnis mit $19,9 \pm 6,6\%$ vs. $38,5 \pm 37,9\%$ ($p=0,06$) eine numerisch geringere Stenose in der EES-Gruppe aufwies. Deutlicher wurde diese Entwicklung an der Occlusion Site, die im Interventionsergebnis keinen Unterschied zwischen EES und ZES aufwies und nach 9 Monaten sowohl beim MLD ($2,94 \pm 0,45$ mm vs. $2,38 \pm 0,63$ mm, $p=0,012$) als auch bei der Diameterstenose ($0,9 \pm 6,0\%$ vs. $12,5 \pm 18,2\%$, $p=0,023$) einen signifikanten Vorteil von Everolimus-Eluting Stents zeigte.

Tabelle 18. Angiographisches Ergebnis nach 9 Monaten

Dargestellt sind die absolute und relative Häufigkeit des erfolgten angiographischen Follow-Ups sowie die angiographisch erhobenen Messdaten der am Follow-Up nach 9 Monaten teilgenommenen Patienten mit Diabetes, aufgeteilt in die Gruppen EES und ZES. Daten der n=27 Patienten mit CTO und Diabetes mellitus, die zwischen 2009-2014 mit einem EES oder ZES am Universitätsklinikum Ulm behandelt wurden.

Die Werte der Variablen werden entweder als absolute und relative Häufigkeit (N, %) oder als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. EES: Everolimus-eluting Stent; ZES: Zotarolimus-eluting Stent; CTO: Chronic Total Occlusion

	EES	ZES	P-Value
Anzahl der Patienten - N (%)	16 (76,2)	11 (68,8)	
Referenzdurchmesser - mm			
Occlusion Site	2,97 \pm 0,44	2,72 \pm 0,57	0,21
Minimaler Lumendurchmesser – mm			
Proximales Segment	2,98 \pm 0,52	1,80 \pm 0,22	0,017
In-stent Segment	1,97 \pm 0,51	1,47 \pm 0,89	0,07
Distales Segment	1,84 \pm 0,54	1,66 \pm 0,33	0,39
Occlusion Site	2,94 \pm 0,45	2,38 \pm 0,63	0,012
Diameterstenose - %			
Proximales Segment	9,6 \pm 10,9	15,3 \pm 5,3	0,50
In-stent Segment	19,9 \pm 6,6	38,5 \pm 37,9	0,06
Distales Segment	18,3 \pm 14,9	23,5 \pm 10,0	0,36
Occlusion Site	0,9 \pm 6,0	12,5 \pm 18,2	0,023

Der primär angiographische Endpunkt Late Lumen Loss an der Occlusion Site und im In-Stent Segment (s. Tabelle 19) konnte ebenfalls einen Vorteil des EES gegenüber ZES signifikant nachweisen (OS: 0,01 \pm 0,40mm vs. 0,60 \pm 0,87mm, p=0,025; In-Stent Segment: 0,17 \pm 0,38mm vs. 0,89 \pm 0,94mm, p=0,01). Die binäre Restenoserate war im Vergleich zur

EES-Gruppe dementsprechend in der ZES-Gruppe unter den Diabetikern jedoch nur im In-Stent Segment erhöht (OS: 0,0% vs. 0,0%; In-Stent Segment: 0,0% vs. 36,4%, p=0,009).

Tabelle 19. Late Lumen Loss und Restenoserate

Die Tabelle zeigt die absolute und relative Häufigkeit der Restenoserate sowie den Late Lumen Loss der Patienten mit Diabetes bei beiden Studiengruppen EES und ZES an, die am angiographischen Follow-Up nach 9 Monaten teilgenommen haben. Daten der n=27 Patienten mit CTO und Diabetes mellitus, die zwischen 2009-2014 mit einem EES oder ZES am Universitätsklinikum Ulm behandelt wurden.

Die Werte der Variablen werden entweder als absolute und relative Häufigkeit (N, %) oder als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. EES: Everolimus-eluting Stent; ZES: Zotarolimus-eluting Stent; CTO: Chronic Total Occlusion

	EES	ZES	P-Value
Late lumen loss - mm			
Proximales Segment	0,01 \pm 0,37	-0,02 \pm 0,23	0,93
In-stent Segment	0,17 \pm 0,38	0,89 \pm 0,94	0,010
Distales Segment	0,00 \pm 0,41	0,05 \pm 0,29	0,74
Occlusion Site	0,01 \pm 0,40	0,60 \pm 0,87	0,025
Restenosen - N (%)			
Proximales Segment	0 (0,0)	0 (0,0)	-
In-stent Segment	0 (0,0)	4 (36,4)	0,009
Distales Segment	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Occlusion Site	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Gesamtes Segment	0 (0,0)	4 (36,4)	0,009

Ergebnis des klinischen Follow-Ups nach 12 Monaten

Trotz der angiographischen Vorteile des EES konnte im klinischen Follow-Up nach 12 Monaten kein klinisch signifikanter Unterschied gefunden werden. Numerisch zeigte der EES in den klinischen Endpunkten MACE, TLR, TVR, Cardiac Death aber weniger Komplikationen.

Tabelle 20. Klinisches 12-Monats Follow-Up

Die Tabelle zeigt im Vergleich zwischen den Gruppen EES und ZES die absolute und relative Häufigkeit der teilgenommenen Patienten mit Diabetes am klinischen Follow-Up nach 12 Monaten an, sowie die seit der Intervention aufgetretenen kardialen Komplikationen. Major Adverse Cardiac Events ist ein kombinierter Endpunkt aus Myokardinfarkt, kardialer Tod und Target-Lesion-Revascularisation. Daten der n=34 Patienten mit CTO, die zwischen 2009-2014 mit einem EES oder ZES am Universitätsklinikum Ulm behandelt wurden.

Die Werte der Variablen werden entweder als absolute und relative Häufigkeit (N, %) angegeben. EES: Everolimus-eluting Stent; ZES: Zotarolimus-eluting Stent; CTO: Chronic Total Occlusion

	EES	ZES	P-Value
Anzahl der Patienten, N (%)	20 (95,2)	14 (87,5)	
Major Adverse Cardiac Events - N (%)	1 (5,0)	3 (21,4)	0,14
Target lesion revascularization - N (%)	1 (5,0)	2 (14,3)	0,35
Target vessel revascularization - N (%)	1 (5,0)	2 (14,3)	0,35
Myocardial infarction - N (%)			
Target Vessel related - N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Cardiac Death - N (%)	0 (0,0)	1 (7,1)	0,23
Stent thrombosis - N (%)			
Definitiv	0 (0,0)	0 (0,0)	
Wahrscheinlich	0 (0,0)	0 (0,0)	

4. Diskussion

4.1 Diskussion von EES vs. ZES bei chronischen Koronarverschlüssen

Es konnte gezeigt werden, dass die Resultate von Everolimus- und Zotarolimus freisetzenden Stents nach Rekanalisation chronischer Koronarverschlüsse gleichwertig sind.

Primär für die Bewertung der Medikamentengruppen EES und ZES war der Late Lumen Loss an der Occlusion Site und im In-Stent-Bereich, die keinen statistischen Unterschied zeigten.

Zu erwähnen ist, dass postinterventionell in unserer Studie die MLD der jeweiligen Segmente in der EES-Gruppe tendenziell kleiner als die der ZES-Gruppe waren, allein der MLD im In-Stent Segment erreichte jedoch statistische Signifikanz (2,27mm vs. 2,48mm, $p=0,009$). Ebenso war das In-Stent-Segment bei der EES-Gruppe relativ kleiner als in der ZES-Gruppe ($13,7\pm 9,4\%$ vs. $9,8\pm 9,9\%$; $p=0,002$), was zu einem schlechteren Ergebnis der EES-Gruppe im Follow-Up hätte führen können. Dieser Nachteil der EES-Gruppe führte vermutlich auch zur numerisch höheren Diameterstenose in der EES-Gruppe (33,6% vs. 27,7%, $p=0,29$). Weder der MLD noch die Diameterstenose hatten jedoch schlussendlich im angiographischen Follow-Up einen statistischen Unterschied zeigen können. Dieser Nachteil der EES-Gruppe hätte theoretisch auch zu vermehrten Revaskularisationen oder Komplikationen im entsprechenden Gefäß im klinischen Follow-Up führen. Das war jedoch ebenfalls nicht der Fall.

EES und ZES zeigten in anderen Studien klinisch ähnliche Ergebnisse in der Therapie mit non-CTO Läsionen. In der multizentrischen RESOLUTE All-Comers Studie wurden 2292 Patienten in eine EES-Gruppe und ZES-Gruppe randomisiert. Davon wurden 20% randomisiert, die nach 13 Monaten einer Kontrollangiographie unterzogen wurden [42]. Der Late Lumen Loss zeigte mit ZES $0,27\pm 0,43$ mm vs. EES $0,19\pm 0,40$ mm ($p=0,08$) keinen Unterschied der Stents. Auch die binäre In-Stent Restenoserate war mit ZES $21,6\pm 14,4\%$ vs.

19,8±14,6% (p=0,04 „for noninferiority“) nicht verschieden, was sich auch auf die klinischen Ergebnisse auswirkte. Die Target Lesion Failure (Zielläsionsversagerrate, TLF) nach 12 Monaten betrug in dieser Studie ZES 8,2% versus EES 8,3% (p=0,001 „for noninferiority“). Weiterhin gab es keine Unterschiede in der kardialen Todes-, Myokardinfarkt- oder der Revaskularisationsrate. Die Rate an definitiven oder wahrscheinlichen Stentthrombosen war mit 2,3% versus 1,5% (p=0,17) vergleichbar [42].

Die randomisierte Studie HOST ASSURE All-Comers mit insgesamt 3755 eingeschlossenen Patienten konnte im Vergleich zwischen EES und ZES ebenfalls keine Unterschiede feststellen. Die TLF-Rate war mit 2,9% (p=0,98) in beiden Studiengruppen gleich [34]. Auch die Häufigkeit von Myokardinfarkt und Revaskularisationen (TLR und TVR) waren in beiden Gruppen gleich [34].

Die TWENTE Studie (The Real-World Endeavor Resolute Versus Xience V Drug-Eluting Stent Study in Twente, Niederlande) wurde mit dem Ziel initiiert, die Sicherheit von DES der zweiten Generation zu überprüfen. Von 2008 bis 2010 wurden in dieser randomisierten Studie 1391 Patienten mit einem Xience V-EES oder einem Resolute-ZES behandelt. Die Target Vessel Failure-Rate zeigte nach 2 Jahren ähnliche Ergebnisse in beiden Studiengruppen (10,8% vs. 11,6%, p=0,65), bei der TLR konnte jedoch ein Vorteil von EES im Gegensatz zu ZES gezeigt werden (2,6% vs. 4,9%, p=0,03) [51]. Der Patienten-orientierte Endpunkt zeigte ebenfalls keinen Unterschied der zwei Studiengruppen EES vs. ZES (16,4% vs. 17,1%, p=0,75). Auch für die einzelnen Komponenten des zusammengesetzten Endpunktes - kardialer Tod (1,6% vs. 2,7%, p=0,14), Zielgefäß-assoziiertem MI (5,3% vs. 5,6%, p=0,80), TVR (5,6% vs. 5,1%, p=0,65) - zeigte sich kein Unterschied. Die Rate an definitiven oder wahrscheinlichen Stentthrombosen betrug nach 2 Jahren dabei nur 1,2% und 1,4% (p=0,63). Spät aufgetretene definitive oder wahrscheinliche Stentthrombosen traten nur in jeweils 2 Patienten der Studiengruppen auf (0,3% vs. 0,3%, p=1,00).

In unserer Studienpopulation, die nur echte CTO-Läsionen beinhaltete, waren die Stentlängen und die Komplexität der Läsionen größer als in den oben beschriebenen drei randomisierten Studien. So zeigte sich bei uns im Vergleich zur TWENTE Studie eine erhöhte TLR-Rate (EES und ZES: 2,6% und 4,9% vs. 9,4% und 11,1%), was durch eine

durchschnittlich größere Stentlänge erklärbar ist (TWENTE $26,9\pm 15,7\text{mm}$ vs. bei uns EES $72,8\pm 33,0\text{mm}$ und ZES $70,77\pm 31,5\text{mm}$). Ebenso betrug die Stentlänge in der RESOLUTE All-Comers Studie im Durchschnitt nur 21mm. Late Lumen Loss, MLD und Diameterstenose, sowie die Endpunkte TLR und MACE im 9 bzw. 12-Monats Follow Up zeigten bei uns dennoch keine Unterschiede bezüglich der Studiengruppen EES und ZES.

Jang et al. verglich Sirolimus-Eluting Stents (SES) und Paclitaxel-Eluting Stents (PES) und konnte einen signifikanten Unterschied im Late Lumen Loss zugunsten von SES nachweisen ($0,8\pm 0,8\text{mm}$ vs. $0,4\pm 0,8\text{mm}$, $p=0,025$) [18]. Die daraufhin durchgeführten Studien orientierten sich daher zur Referenz größtenteils an den Sirolimus-Stents (Cypher). In der zwischen 2007 und 2010 durchgeführten prospektiven, randomisierten und multizentrischen PRISON III - Studie wurden in zwei Studienphasen insgesamt 304 Patienten mit ZES oder SES (Cypher) (1. Phase Endeavor vs. SES, $n=97$ und 2. Phase Resolute vs. SES, $n=207$) in komplett verschlossenen Gefäßen (Total Coronary Occlusion) erfolgreich behandelt [54]. Wesentliche klinische und angiographische Charakteristika zeigten keine Unterschiede in den jeweiligen Studiengruppen vor Intervention (ausgenommen von einer erhöhten Apoplex-Prävalenz in der Resolute ZES vs. SES, 2. Studienphase). Eine CTO wurde definiert als ein Verschluss mit einer minimalen Verschlusszeit von drei Monaten und einem Fluss von TIMI 0-1, jedoch integrierte die Studie auch Patienten mit Läsionen die ein Verschlussalter von nur 2 Wochen aufweisen konnten [54]. Der Late Lumen Loss nach 8 Monaten wurde als primärer Endpunkt festgelegt. Bei insgesamt 239 (Phase 1&2) durchgeführten angiographischen Follow-Ups (bei 79% aller Patienten) zeigte sich in Phase 1 der Studie ein signifikant höherer Late Lumen Loss in der Endeavor-ZES-Gruppe im Vergleich zur SES-Gruppe ($0,54\pm 0,5\text{mm}$ versus $-0,13\pm 0,5\text{mm}$, $p<0,0001$), was sich in einer signifikant erhöhten binären Restenoserate widerspiegelte $11,1\%$ vs. 0% ($p=0,03$) [54]. Diese Ergebnisse hatten jedoch keine signifikanten Auswirkungen auf die Häufigkeit von MACE ($15,2\%$ vs. $11,8\%$, $p=0,8$), TLR ($15,2\%$ vs. $9,8\%$, $p=0,5$) oder TVF ($15,2\%$ vs. $11,8\%$, $p=0,8$). In der 2. Phase der Studie, beim Vergleich Resolute Integrity (ZES) mit SES zeigte der Late Lumen Loss mit $0,05\pm 0,8\text{mm}$ versus $0,03\pm 0,8\text{mm}$ ($p=0,9$) vergleichbare Ergebnisse. Dementsprechend war die binäre Restenoserate mit $1,2\%$ vs. $1,3\%$ ($p=1,0$) ebenfalls ähnlich [54]. In einer Subgruppenanalyse in der CTOs mit non-CTOs verglichen wurde zeigten sich

insgesamt erhöhte Raten an Late Lumen Loss, binäre Restenoseraten und TLR bei CTOs. Ein Vergleich der zwei Stentgruppen SES vs. ZES innerhalb der CTO-Gruppe ergab wie auch schon bei den non-CTOs in der 1. Phase ein angiographisch vorteilhaftes Ergebnis für SES vs. Endeavor (ZES) (In-Stent LLL: $-0,21 \pm 0,50$ mm vs. $0,70 \pm 0,40$ mm, $p < 0,0001$) und in der 2. Phase keinen signifikanten Unterschied zwischen SES vs. Resolute (ZES) (In-Stent LLL: $0,15 \pm 1,05$ mm vs. $0,16 \pm 0,98$ mm, $p = 0,95$). Klinisch ergab das angiographische Ergebnis bei CTOs weder in der 1. noch in der 2. Phase einen signifikanten Unterschied [54]. Eine Hypothese für die unterschiedlichen Ergebnisse von Endeavor und Resolute liegt in der Pharmakokinetik dieser Stents. Der Endeavor zeigt im Vergleich zu Cypher (SES) und Resolute aufgrund seines Polymeres eine schnellere Freisetzung des Medikamentes. Es wurde daher spekuliert ob der Endeavor insbesondere bei CTOs, die im Vergleich zu non-CTOs höhere neointimale Proliferations- und Restenoseraten aufweisen, eine zu kurze medikamentöse Expositionsdauer des umliegenden Gewebes aufweist. Bei unserer Studie konnte diese Hypothese nicht verifiziert werden. Wir benutzten im Gegensatz zur PRISON III - Studie zwar mehrere verschiedene Stents mit einer Everolimus-Beschichtung, alle EES hatten jedoch eine deutlich kürzere Halbwertszeit als der ZES-Stent. Weiterhin implantierte man in den CTO-Gruppen der PRISON III Studie mit einer Stentgesamtlänge von min. $42,7 \pm 19,8$ mm bis max. $47,7 \pm 19,3$ mm deutlich kürzere Stents, was den geringeren In-Stent Late Lumen Loss erklärt.

Die prospektive, multizentrische CATOS Studie, in der 160 Patienten mit CTOs zwischen 2007 und 2010 eingeschlossen wurden, randomisierte die Patienten in eine Endeavor-Gruppe (ZES) oder eine Cypher-Gruppe (SES) [33]. Eine CTO wurde in dieser Studie als TIMI 0-1 und einer Verschlusszeit von mindestens einem Monat definiert [33]. Der Late Lumen Loss nach 9 Monaten Follow-Up zeigte in beiden Gruppen ein ähnliches Ergebnis ($0,67 \pm 0,73$ mm versus $0,5 \pm 0,7$ mm, $p = 0,17$), was auch eine ähnliche Restenoserate zur Folge hatte (14,1% versus 13,7%). Auch in den klinischen Follow-Ups konnte bezüglich kardialen Tod, Myokardinfarkt, TVR, Stentthrombose oder TVF kein signifikanter Unterschied der zwei Stentgruppen festgestellt werden [33]. In dieser Studie wurde eine von den Leitlinien abweichende CTO-Definition verwendet, so dass ein Vergleich zwischen diesen Studien bei unterschiedlichem Ausgangspunkt nur schwer möglich ist. Zudem betrug die

Gesamtstentlänge in der ZES-Gruppe $43,3 \pm 21,5$ mm und in der SES Gruppe $44,6 \pm 20,2$ mm [33]. Damit waren die Stentlängen wieder deutlich geringer verglichen zu unserer Studie.

Die multizentrische, randomisierte CIBELES-Studie verglich Sirolimus-Eluting (Cypher) gegen Everolimus-Eluting (Xience V) Stents und therapierte im Zeitraum 2008 bis 2010 207 Patienten mit CTOs, deren Gefäßverschlüsse mindestens zwei Wochen alt waren und in der Angiographie einen Fluss von TIMI 0 oder 1 zeigten, 80% der Patienten zeigten jedoch ein Verschlussalter von über 3 Monaten [31]. Primärer Endpunkt der Studie war der In-Stent Late Lumen Loss nach 9 Monaten. Die Gesamtstentlänge betrug $47,5 \pm 24,6$ mm in der SES-Gruppe versus $49,8 \pm 23,2$ mm in der EES-Gruppe. Der Late Lumen Loss wurde nach 9 Monaten im angiographischen Follow-Up bestimmt und zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Ergebnisse in LLL (SES $0,29 \pm 0,60$ mm vs. EES $0,13 \pm 0,69$ mm, $p=0,11$) oder binärer Restenoserate (15,9% vs. 11,1%, $p=0,335$) [31]. Nach 12 Monaten Follow-Up konnte auch in den klinischen Endpunkten kardialer Tod (2,0% vs. 0,9%, $p=0,52$), MACE (15,9% vs. 11,1%, $p=0,34$) Myokardinfarkt (3,0% vs. 0,0%, $p=0,076$) und TVR (11,6 vs. 7,9%, $p=0,526$) kein Unterschied hinsichtlich der Stentgruppen SES vs. EES gefunden werden [31].

Unsere Studie ist die erste Studie, welche einen direkten Vergleich von EES und ZES in der Therapie von echten CTOs zieht [44,45]. Beim Vergleich der Studien fällt auf, dass das In-Stent Late Lumen Loss dieser komplexen Läsionen größer ist als in einfacheren Läsionen (Unsere Studie: EES $0,50 \pm 0,71$ mm und ZES $0,59 \pm 0,72$ mm vs. Resolute All-Comers: EES $0,19 \pm 0,40$ mm und ZES $0,27 \pm 0,43$ mm) [42]. Die durchschnittliche Stentlänge unserer Studienpopulation betrug im Median $72,8 \pm 33,0$ mm (EES) und $70,8 \pm 31,5$ mm (ZES) und war damit verglichen zur RESOLUTE All-Comers Studie ($20,9 \pm 9,8$ mm und $21,7 \pm 10,2$ mm) deutlich länger [42]. In multivariablen Analysen zeigte sich, dass nicht der Stent-Typ sondern die Länge der Läsion prädiktiv für das Late Lumen Loss ist.

Schlussfolgernd lässt sich bei Betrachtung der oben beschriebenen Studien feststellen, dass zwischen der Nutzung von ZES oder EES in CTOs kein Unterschied zu erwarten ist. Insbesondere bei den klinischen Ergebnissen zeigte sich in keiner der CTO-Studien ein signifikanter Unterschied. Die PRISON III - Studie legt als einzige der Studien beim

angiographischen Ergebnis einen Vorteil des Resolute Integrity (ZES) gegenüber Endeavor (ZES) in CTOs nahe, unsere Studie kann diesen in CTOs jedoch nicht reproduzieren.

Da das Medikament in den DES in klinischen und angiographischen Ergebnissen aus unserer Sicht daher wenig ausschlaggebend für den Erfolg einer Therapie erscheint, sollte möglicherweise die Auswahl eines Stents anhand anderer Kriterien wie z.B. Stentdurchmesser, Stentlängen und Flexibilität sowie praktikabler Handhabung, entschieden werden.

4.2 Diskussion der Subgruppenanalyse EES vs. ZES bei Diabetikern

Das Risiko einer Restenose ist insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus erhöht [55]. Das erhöhte Risiko für Patienten mit Diabetes ist möglicherweise mit metabolischen Veränderungen verbunden, die eine endotheliale Dysfunktion verstärken und die wiederum aufgrund einer erhöhten Thrombozytenaktivität zur verstärkten neointimalen Hyperplasie führt [55]. Diese verstärkte neointimale Hyperplasie führt zusätzlich zum Risikofaktor CTO zu einer erhöhten Restenoserate. Ein differenzierter Einsatz von DES ist somit insbesondere innerhalb dieser Patientengruppe von besonderer Bedeutung.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse innerhalb dieser Studie zeigten in der Therapie einer CTO einen signifikanten angiographischen Vorteil von EES gegenüber ZES bei Patienten mit Diabetes mellitus. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass der angiographische Vorteil sich nicht im klinischen Ergebnis ausgewirkt hatte. Die Fallzahl der Patienten war dabei jedoch relativ klein, so dass statistisch betrachtet erst ein großer Unterschied in der Wirksamkeit der Stents das Signifikanzniveau erreichen kann. Eine größere Studie mit einem entsprechenden Studiendesign mit explizit dieser Fragestellung wäre dementsprechend notwendig um diesen signifikanten angiographischen Vorteil auch im klinischen Ergebnis zu dokumentieren. Bei den nicht unerheblichen angiographischen Vorteilen des EES ist bei entsprechender Fallzahl zumindest theoretisch auch eine Auswirkung auf das klinische Ergebnis zu erwarten. Eine klare Empfehlung bezüglich EES

vs. ZES in CTO-Patienten mit Diabetes mellitus kann jedoch noch nicht ausgesprochen werden.

4.3 Studienlimitierung

Aufgrund des Studiendesigns einer prospektiv beobachtenden, nicht randomisierten Studie, sind bereits designbedingte Limitierungen zu nennen. Aufgrund der fehlenden Randomisierung kann ein iatrogener Einfluss auf prozedurale Vorgänge während der Intervention als auch im Follow-Up nicht sicher ausgeschlossen werden. Eine ständige Weiterentwicklung der medizinischen Kompetenz und damit eine potenzielle Veränderung der Behandlungsstrategien kann einen Einfluss auf das Ergebnis nehmen. Auch die Entwicklung neuer Technologien und Interventionsverfahren ist ein potenzieller Einflussfaktor, da diese einem ständigen Wandel unterliegt und neue Interventionsmöglichkeiten andere Ergebnisse liefern können.

Dieses Studiendesign mit klinischem 12-Monats Follow-Up und einer gleichzeitig 12-monatigen Anwendung der dualen Thrombozytenaggregation lässt keine Aussage über die Stentthromboserate nach Absetzen der dualen Thrombozytenaggregation zu.

5. Zusammenfassung

Der Einsatz von Drug-eluting Stents nach Rekanalisation chronischer Koronarverschlüsse ist mit sehr guten Resultaten assoziiert. Nachdem die Restenoseraten nach alleiniger perkutaner transkuminaler Koronarangioplastie mit Ballondilatation noch um die 60% lagen, konnte man mit Bare Metal Stents die Rate auf etwa 30% senken. Mit Drug-Eluting Stents (DES) sind heutzutage Restenoseraten von nur 5-10% möglich. Bei komplexeren und vor allem längeren Läsionen – wie bei chronischen Koronarverschlüssen – ist die Restenoserate im Vergleich zu einfachen Läsionen erhöht.

Das Ziel dieser Arbeit war den angiographischen und klinischen Unterschied der zwei Medikamente Everolimus und Zotarolimus, häufig als Beschichtung für DES genutzt, im direkten Vergleich bei chronischen Koronarverschlüssen zu testen.

Dazu wurde ein prospektives Register aufgesetzt in welchem Patienten mit einem chronischen Koronarverschluss und einer erfolgreichen interventionellen Implantation eines Everolimus-Eluting-Stent (EES) oder Zoratolimus-Eluting-Stent (ZES) in die Studie eingeschlossen wurden. Anschließend erfolgte nach 9 Monaten eine koronarangiographische und nach 12 Monaten eine klinische Kontrolle der Patienten.

Die angiographischen Daten wurden mittels Quantitative Coronary Analysis vermessen, dabei war der Late Lumen Loss (LLL) als Messgröße der maximalen neointimalen Proliferation im Stentareal der primäre Endpunkt dieser Studie. Dabei zeigten EES und ZES an der Occlusion Site (LLL: $0,20 \pm 0,68\text{mm}$ vs. $0,37 \pm 0,54\text{mm}$; $p=0,17$) und auch im In-Stent-Bereich (LLL: $0,50 \pm 0,71\text{mm}$ vs. $0,59 \pm 0,72\text{mm}$; $p=0,52$) angiographisch keinen signifikanten Unterschied.

Die Ergebnisse des angiographischen Follow-Ups bestätigten auch die Ergebnisse der klinischen Nachbeobachtung. In den Gruppen EES vs. ZES war bei den primären Endpunkten Major Averse Cardiac Effects (9,4% vs. 13,0%; $p=0,54$), Target-Lesion-Rate (9,4% vs. 11,1%; $p=0,76$), Myokardinfarkt (0,0% vs. 0,0%) oder Tod (0,0% vs. 0,0%) ein signifikanter Unterschied nicht feststellbar.

In der Therapie von chronischen Koronarverschlüssen mit Drug-Eluting Stents zeigte sich damit kein Unterschied einer Verwendung zwischen Everolimus-Eluting Stents und Zotarolimus-Stents.

6. Literaturverzeichnis

1. Abbott Vascular (Hrsg): The Xience V and Xience nano Everolimus Eluting Coronary Stent Systems Instructions for Use. Abbott Vascular, S.3 (2015 a) http://www.abbottvascular.com/docs/ifu/coronary_intervention/eIFU_XIENCE_V_XIENCE_nano.pdf (27.09.16)
2. Abbott Vascular (Hrsg): Xience Prime TM and Xience Prime LL Everolimus Eluting Coronary Stent Systems Instructions for Use. Abbott Vascular, S.5 (2015 b) http://www.abbottvascular.com/docs/ifu/coronary_intervention/eIFU_XIENCE_PRIME_XIENCE_PRIME_LL.pdf (27.09.16)
3. Barton M, Yanagisawa M: Endothelin: 20 years from discovery to therapy. *Can J Physiol Pharmacol* 86:485-498 (2008)
4. Boston Scientific (Hrsg): Promus Element Plus Monorail Over the Wire Directions for Use. Boston Scientific, S.2 (2015) http://www.bostonscientific.com/content/dam/Manuals/us/current-rev-en/50417771-01A_Promus%20Element%20Plus_eDFU_en-US_s.pdf (27.09.16)
5. Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, Every N, Caldwell JH, Kapadia SR: Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol* 95:1088–1091, (2005)
6. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW; Academic Research Consortium: Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 115:2344-2345 (2007)
7. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon J, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F and Fox K: Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 113:490–498 (2006)
8. De Felice F, Fiorilli R, Parma A, Menichelli M, Nazzaro MS, Pucci E, Dibra A, Musto C, Violini R: Clinical outcome of patients with chronic total occlusion treated with drug-eluting stents. *Int J Cardiol* 132:337-341 (2009)
9. Di Mario C, Werner GS, Sianos G, Galassi AR, Büttner J, Dudek D, Chevalier B, Lefevre T, Schofer J, Koolen J, Sievert H, Reimers B, Fajadet J, Colombo A, Gershlick A, Serruys PW, Reifart N.: European perspective in the recanalisation of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention* 3:30-43 (2007)
10. Dill T., Hamm Ch.W.: Koronare Herzkrankheit. In Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T (Hrsg): *Duale Reihe Innere Medizin*, 3. Auflage Georg Thieme Verlag, S.57 (2012)
11. El Sabbagh A, Patel VG, Jeroudi OM, Michael TT, Alomar ME, Mogabgab O, Fuh E, Roesle M, Rangan BV, Abdullah S, Hastings JL, Grodin J, Kumbhani DJ, Alexopoulos D, Fasseas P,

- Banerjee S, Brilakis ES: Angiographic success and procedural complications in patients undergoing retrograde percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: A weighted meta-analysis of 3482 patients from 26 studies. *Int J Cardiol* 174:243-248 (2014)
12. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, Galbraith PD, Osherov AB, Yalonetsky S, Gannot S, Samuel M, Weisbrod M, Bierstone D, Sparkes JD, Wright GA, Strauss BH: Current Perspectives on Coronary Chronic Total Occlusions - The Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol* 59:991-997 (2012)
13. Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, Adabag S, Canoniero M, Yannopoulos D, Brilakis ES: Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *J Am Coll Cardiol* 62:1421-1431 (2013)
14. Grantham JA, Marso SP, Spertus J, House J, Holmes DR Jr, Rutherford BD: Chronic total occlusion angioplasty in the United States. *JACC Cardiovasc Interv* 2:479-486 (2009)
15. Guo J, Maehara A, Mintz GS, Ashida K, Pu J, Shang Y, Leon MB, Stone GW, Moses JW, Ochiai M.: A virtual histology intravascular ultrasound analysis of coronary chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv* 81:464-470 (2013)
16. Hubertus von Korn: Chronische Verschlüsse von Koronargefäßen (chronic total occlusion, CTO). *Doctor Consult - The Journal. Wissen für Klinik und Praxis* 1:205-210 (2010)
17. Höher M, Wöhrle J, Grebe OC, Kochs M, Osterhues HH, Hombach V, Buchwald AB: A Randomized Trial of Elective Stenting After Balloon Recanalization of Chronic Total Occlusions. *J Am Coll Cardiol* 34:722-729 (1999)
18. Jang JS, Hong MK, Lee CW, Park DW, Lee BK, Kim YH, Han KH, Kim JJ, Park SW, Park SJ: Comparison between sirolimus- and Paclitaxel-eluting stents for the treatment of chronic total occlusions. *J Invasive Cardiol* 18:205-208 (2006)
19. Jones DA, Weerackody R, Rathod K, Behar J, Gallagher S, Knight CJ, Kapur A, Jain AK, Rothman MT, Thompson CA, Mathur A, Wragg A, Smith EJ: Successful recanalization of chronic total occlusions is associated with improved long-term survival. *JACC Cardiovasc Interv* 5:380-388 (2012)
20. Kahn JK: Angiographic suitability for catheter revascularization of total coronary occlusions in patients from a community hospital setting. *Am Heart J* 126:561-564, (1993)
21. Kern MJ: Persistent Endothelial Dysfunction After Drug-Eluting Stents. Another Continuing Cost of Reducing Restenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 1:72-73 (2008)
22. Kirschbaum SW, Baks T, van den Ent M, Sianos G, Krestin GP, Serruys PW, de Feyter PJ, van Geuns RJ: Evaluation of Left Ventricular Function Three Years After Percutaneous Recanalization of Chronic Total Coronary Occlusions. *Am J Cardiol* 101:179-185 (2008)
23. Korbmacher C, Brenner B: Funktion und Interaktion von Zellen. In Klinker R, Pappe HC, Kurtz A, Silbernagel S. (Hrsg): *Physiologie*. Georg Thieme Verlag, 6. Auflage, S.50-51 (2010)

24. Kumamoto M, Nakashima Y, Sueishi K.: Intimal Neovascularisation in Human Coronary Atherosclerosis: Its Origin and Pathophysiological Significance. *Hum Pathol* 26:450-456 (1995)
25. Kumar V, Abbas A, Aster J: The Blood Vessels. In Kumar V, Abbas A, Aster J: *Robbins Basic Pathology*, 9. Auflage, Elsevier S.329 (2013)
26. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH: 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 124:574-651 (2011)
27. Medtronic Inc. (Hrsg): Resolute Integrity Zotarolimus-Eluting Coronary Stent System Rapid Exchange Delivery System Instructions for use. Medtronic Inc., S.1 (2013), https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/P110013S005c.pdf (07.10.2017)
28. Mehran R, Claessen BE, Godino C, Dangas GD, Obunai K, Kanwal S, Carlino M, Henriques JP, Di Mario C, Kim YH, Park SJ, Stone GW, Leon MB, Moses JW, Colombo A; Multinational Chronic Total Occlusion Registry: Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv* 4:952-961 (2011)
29. Michael T, Papayannis A, Banerjee S, Brilakis E: Subintimal dissection/reentry strategies in coronary chronic total occlusion interventions. *Circ Cardiovasc Interv* 5:729-738 (2012)
30. Mogabgab O, Patel VG, Michael TT, Fuh E, Alomar M, Rangan BV, Abdullah SM, Banerjee S, Brilakis ES: Long-term outcomes with use of the CrossBoss and stingray coronary CTO crossing and re-entry devices. *J Invasive Cardiol* 25:579-585 (2013)
31. Moreno R, García E, Teles R, Rumoroso JR, Cyrne Carvalho H, Goicolea FJ, Moreu J, Mauri J, Sabaté M, Mainar V, Patricio L, Valdés M, Fernández Vázquez F, Sánchez-Recalde A, Galeote G, Jimenez-Valero S, Almeida M, Lopez de Sa E, Calvo L, Plaza I, Lopez-Sendón JL, Martín JL; CIBELES Investigators: Randomized comparison of sirolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents in the treatment of total coronary occlusions: results from the chronic coronary occlusion treated by everolimus-eluting stent randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv* 6:21-28 (2013)
32. Morino Y, Abe M, Takeshi Morimoto T, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, Ochiai M, Noguchi Y, Kato K, Shibata Y, Hiasa Y, Doi O, Yamashita T, Hinohara T, Tanaka H, Mitsudo K, J-CTO Registry Investigators: Predicting successful guidewire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes: the J-CTO (Multicenter CTO Registry in Japan) score as a difficulty grading and time assessment tool. *JACC Cardiovasc Interv* 4:213-221 (2011)
33. Park HJ, Kim HY, Lee JM, Choi YS, Park CS, Kim DB, Her SH, Koh YS, Park MW, Kwon BJ, Kim PJ, Chang K, Chung WS, Seung KB: Randomized comparison of the efficacy and safety

of zotarolimus-eluting stents vs. sirolimus-eluting stents for percutaneous coronary intervention in chronic total occlusion-Catholic Total Occlusion Study (CATOS) trial. *Circ J* 76:868-875 (2012)

34. Park KW, Kang SH, Kang HJ, Koo BK, Park BE, Cha KS, Rhew JY, Jeon HK, Shin ES, Oh JH, Jeong MH, Kim S, Hwang KK, Yoon JH, Lee SY, Park TH, Moon KW, Kwon HM, Hur SH, Ryu JK, Lee BR, Park YW, Chae IH, Kim HS; HOST–ASSURE Investigators: A Randomized Comparison of Platinum Chromium-Based Everolimus-Eluting Stents Versus Cobalt Chromium-Based Zotarolimus-Eluting Stents in All-Comers Receiving Percutaneous Coronary Intervention: HOST-ASSURE (Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery Stenosis-Safety & Effectiveness of Drug-Eluting Stents & Anti-platelet Regimen), a Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *J Am Coll Cardiol* 63:2805-2816 (2014)

35. Patel VG, Brayton KM, Tamayo A, Mogabgab O, Michael TT, Lo N, Alomar M, Shorrock D, Cipher D, Abdullah S, Banerjee S, Brilakis ES: Angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies. *JACC Cardiovasc Interv* 6:128-136 (2013)

36. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, Wiste HJ, Singh M, Holmes DR: Trends in Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusions A 25-Year Experience From the Mayo Clinic. *J Am Coll Cardiol* 49:1611-1618 (2007)

37. Robert-Koch-Institut (Hrsg): Koronare Herzkrankheit. In Faktenblatt zu GEDA 2012, Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA) 2012“. RKI, Berlin (2014) http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/koronare_herzerkrankung.pdf?__blob=publicationFile (27.09.16)

38. Sehgal, S.N.: Sirolimus: Its Discovery, Biological Properties, and Mechanism of Action. *Transplant Proc.* 35:7-14 (2003)

39. Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT.: Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med* 354:483-495 (2006)

40. Serruys PW, van Geuns RJ: Arguments for Recanalization of Chronic Total Occlusions. *JACC Cardiovasc Interv* 1:54-55 (2008)

41. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stähle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW; SYNTAX Investigators: Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 360:961-972 (2009)

42. Serruys PW, Silber S, Garg S, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, Kelbaek H, van Boven AJ, Hofma SH, Linke A, Klauss V, Wijns W, Macaya C, Garot P, DiMario C, Manoharan G, Kornowski R, Ischinger T, Bartorelli A, Ronden J, Bressers M, Gobbens P, Negoita M, van Leeuwen F, Windecker S.: Comparison of Zotarolimus-Eluting and Everolimus-Eluting Coronary Stents. *N Engl J Med* 363:136-146 (2010)

43. Sheehan FH, Braunwald E, Canner P, Dodge HT, Gore J, Van Natta P, Passamani ER, Williams DO, Zaret B: The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI Phase I) trial. *Circulation* 75:817-829 (1987)
44. Sianos G, Barlis P, Di Mario C, Papafaklis MI, Büttner J, Galassi AR, Schofer J, Werner G, Lefevre T, Louvard Y, Serruys PW, Reifart N; EuroCTO Club: European experience with the retrograde approach for the recanalisation of coronary artery chronic total occlusions. A report on behalf of the EuroCTO club. *EuroIntervention* 4:84-92 (2008)
45. Sianos G, Werner GS, Galassi AR, Papafaklis MI, Escaned J, Hildick-Smith D, Christiansen EH, Gershlick A, Carlino M, Karlas A, Konstantinidis NV, Tomasello SD, Di Mario C, Reifart N; EuroCTO Club: Recanalisation of chronic total coronary occlusions: 2012 consensus document from the EuroCTO club. *EuroIntervention* 8:139-145 (2012)
46. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO, Gibbons RJ, Alpert JP, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO: 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)
47. Srivatsa SS, Edwards WD, Boos CM, Grill DE, Sangiorgi GM, Garratt KN, Schwartz RS, Holmes DR Jr.: Histologic Correlates of Angiographic Chronic Total Coronary Artery Occlusions: Influence of Occlusion Duration on Neovascular Channel Patterns and Intimal Plaque Composition. *J Am Coll Cardiol* 29:955-963 (1997)
48. Statistisches Bundesamt (Hrsg): Todesursachen in Deutschland. In *Gesundheit 2012*. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, Fachserie 12, Reihe 4, S.3-13 (2013) https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400127004.pdf;jsessionid=35F338A1B1D3B50BADF553935A72C659.cae4?__blob=publicationFile (27.09.16)
49. Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, Colombo A, Schwartz RS, Bailey S, Moussa I, Teirstein PS, Dangas G, Baim DS, Selmon M, Strauss BH, Tamai H, Suzuki T, Mitsudo K, Katoh O, Cox DA, Hoyer A, Mintz GS, Grube E, Cannon LA, Reifart NJ, Reisman M, Abizaid A, Moses JW, Leon MB, Serruys PW: Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation* 112:2364-2372 (2005)
50. Suzuki T, Hosokawa H, Yokoya K, Kojima A, Kinoshita Y, Miyata S, Suzumura H, Kawajiri K, Suzuki T: Time-Dependent Morphologic Characteristics in Angiographic Chronic Total Coronary Occlusions. *Am J Cardiol* 88:167-169 (2001)
51. Tandjung K, Sen H, Lam MK, Basalus MW, Louwerenburg JH, Stoel MG, van Houweligen KG, de Man FH, Linssen GC, Saïd SA, Nienhuis MB, Löwik MM, Verhorst PM, van der Palen J, von Birgelen C: Clinical outcome following stringent discontinuation of dual

antiplatelet therapy after 12 months in real-world patients treated with second-generation zotarolimus-eluting resolute and everolimus-eluting Xience V stents: 2-year follow-up of the randomized TWENTE trial. *Am Coll Cardiol* 61:2406-2416 (2013)

52. TIMI Study Group: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med.* 312:932-936 (1985)

53. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM: Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 373:911-918 (2009)

54. Van den Branden BJ, Teeuwen K, Koolen JJ, van der Schaaf RJ, Henriques JP, Tijssen JG, Kelder JC, Vermeersch PH, Rensing BJ, Suttorp MJ: Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries III (PRISON III): a randomised comparison of sirolimus-eluting stent implantation with zotarolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *EuroIntervention* 9:841-853 (2013)

55. Weintraub W: The Pathophysiology and Burden of Restenosis. *Am J Cardiol* 100:3K-9K (2007)

56. Weisz G, Moses JW: Contemporary Principles of Coronary Chronic Total Occlusion Recanalization. *Catheter Cardiovasc Interv* 75:21-27 (2010)

57. Werner GS, Ferrari M, Heinke S, Kuethe F, Surber R, Richartz BM, Figulla HR: Angiographic Assessment of Collateral Connections in Comparison With Invasively Determined Collateral Function in Chronic Coronary Occlusions. *Circulation* 107:1972-1977 (2003)

58. Werner GS, Surber R, Kuethe F, Emig U, Schwarz G, Bahrmann P, Figulla HR.: Collaterals and the recovery of left ventricular function after recanalization of a chronic total coronary occlusion. *Am Heart J* 149:129-137 (2005)

59. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A.: 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 35:2541–2619 (2014)

60. Zidar FJ, Kaplan BM, O'Neill WW, Jones DE, Schreiber TL, Safian RD, Ajluni SC, Sobolski J, Timmis GC, Grines CL: Prospective, Randomized Trial of Prolonged Intracoronary Urokinase Infusion for Chronic Total Occlusions in Native Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 27:1406-1412 (1996)

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Wöhrle für die freundliche Überlassung des hochinteressanten Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes sowie seiner wissenschaftlichen und methodischen Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Außerdem gilt ein besonderer Dank meinem Betreuer Herrn Dr. Sinisa Markovic, der mich bei der Bearbeitung meiner Daten und Forschungsergebnisse mit seiner fachlichen Expertise sowie Erfahrung in grundlegenden Fragen der Kardiologie unterstützt und begleitet hat.

Allen weiteren Mitarbeitern der Forschungsgruppe von Prof. Wöhrle, sowie allen Beteiligten meiner Studie bin ich sehr dankbar für die gute und zahlreiche Unterstützung sowie die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meinen Eltern Ulrich und Kathleen Lützner danken, die mir überhaupt erst das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben und mir während des Studiums und bei der Anfertigung der Doktorarbeit immerzu unterstützend und liebevoll zur Seite standen.

Schlussendlich geht auch ein großer Dank an meine Wegbegleiter im Studium und engen Freunde Lisa, Jennifer, Christian und Karin, die mich während meines Studiums und meiner Doktorarbeit begleitet haben und mir dabei immer eine große Motivation und Stütze waren.

Lebenslauf

Persönliches

Name: Michael Robert Lützner
Geburtsdatum: 05.01.1988
Geburtsort: Charlotte, North Carolina, USA

Ausbildung

- seit 03/2016 Assistenzarzt in der Pädiatrie, Klinikum Kempten-Oberallgäu
- 2009 - 2015 Humanmedizinstudium an der Universität Ulm
- 2007 - 2008 Freiwilliges Soziales Jahr im Rettungsdienst KV Böblingen
- 1998 - 2007 Albert-Einstein-Gymnasium Böblingen
- 1994 - 1998 Grundschule Böblingen-Dagersheim

Qualifikationen

- Rettungshelferausbildung (Juli 2007)
- Rettungssanitäterausbildung (März 2009)
- ACLS-Zertifizierung (Oktober 2015)
- Ärztliche Approbation (Dezember 2015)
- PALS-Zertifizierung (August 2017)

Engagement an der Universität Ulm

- WS 10/11 Teilnahme im fakultativen Kurs „Anatomie im Bild“
„Certificate of Achievement“ in Anatomie
- WS 11/12 Wissenschaftliche Hilfskraft des anatomischen Instituts
Tutorium als wissenschaftliche Hilfskraft des physiologischen
Instituts im Bereich Herz/Kreislaufsystem
- SS 2012 Teilnehmer des Projekts „Herz-Lungen-Gefäß-Track“
- WS 14/15 - SS 15 Tutorium als wissenschaftliche Hilfskraft in der
Notfallmedizin

Publikationsliste

- Markovic S, Lützner M, Dragomir S, Rottbauer W, Wöhrle J.: Angiographic and clinical outcomes after recanalization of coronary chronic total occlusions with the Orsiro sirolimus-eluting stent compared with the resolute zotarolimus-eluting stent. Coron Artery Dis 28:376-380 (2017)
- Markovic S, Lützner M, Rottbauer W, Wöhrle J. Zotarolimus compared with everolimus eluting stents-angiographic and clinical results after recanalization of true coronary chronic total occlusions. Catheter Cardiovasc Interv 88:18-23 (2016)