

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik  
(Department) Tübingen  
Abteilung Innere Medizin III  
(Schwerpunkte: Kardiologie und Kreislaufkrankungen)  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz**

**LOCAL-TAX Studie. Lokale intrakoronare Gabe von  
Paclitaxel nach Stentimplantation zur Verhinderung einer  
Restenose im Vergleich zu Stentimplantation alleine und  
zur Implantation eines Paclitaxel-beschichteten Stents**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Graviel Zulueta La Rosa**

**aus**

**Guben**

**2010**

Dekan: Professor Dr. I. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Herdeg

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Aebert

*Meinen Eltern*  
*Annette und Jose Luis Zulueta La Rosa*  
*in Dankbarkeit gewidmet*



---

# INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG .....	7
2. MATERIAL UND METHODIK.....	12
2.1 STUDIENDESIGN .....	12
2.1.1. Design .....	12
2.1.2. Randomisierung .....	13
2.2. STUDIENPOPULATION.....	13
2.2.1. Rekrutierung.....	13
2.2.2. Beschreibung der Studienpopulation.....	14
2.3. STUDIENABLAUF .....	17
2.3.1. Aufklärung und Einwilligungserklärung.....	18
2.3.2. Screening (Voruntersuchung) .....	18
2.3.3. Verlaufskontrollen.....	19
2.3.4. Abschlussuntersuchung .....	21
2.3.5. Datenanalyse .....	21
2.4. MATERIALIEN .....	22
2.4.1. Katheter zur lokalen Paclitaxel-Applikation (GENIE™- Doppelballonkatheter) .....	22
2.4.2. Intrakoronare Stents.....	25
2.4.3. Applizierte Substanz.....	26
2.5. INTERVENTIONELLE PROZEDUR.....	27
2.5.1. Vorbereitung des Doppelballon-Katheters.....	27
2.5.2. Prämedikation .....	27
2.5.3. Stentimplantation.....	28
2.5.4. Postinterventionelle Medikation.....	29
2.6. PARAMETER ZUR ERFASSUNG DER WIRKSAMKEIT .....	29
2.6.1. Hauptzielkriterien.....	29
2.6.2. Nebenzielkriterien.....	30
2.7. STATISTIK .....	31
3. ERGEBNISSE .....	33
3.1. KLINISCHE UND ANGIOGRAPHISCHE BASISDATEN.....	33

3.1.1. Demographische Daten .....	33
3.1.2. Anamnestische Daten.....	34
3.1.3. Koronararterielle Gefäßerkrankungen .....	35
3.1.4. Betroffene Gefäße .....	35
3.1.5. Ejektionsfraktion .....	35
3.2. DATEN UND ANGIOGRAPHISCHE BEFUNDE AUS DER INTERVENTION .....	36
3.2.1. Stent-Diameter.....	36
3.2.2. Länge des gestenteten Segments .....	36
3.2.3. Länge der Läsion .....	36
3.2.4. Lokale Abgabe der Paclitaxel-Lösung .....	37
3.2.5. Minimaler Lumen-Diameter (MLD) vor und nach Intervention .....	37
3.2.6. Diameterstenose (DS) vor und nach Intervention .....	38
3.2.7. Lumen-Gewinn .....	38
3.3. ERGEBNISSE DER QUANTITATIVEN ANGIOGRAPHISCHEN ANALYSE BEI FOLLOW-UP .....	39
3.3.1. Late Lumen Loss (LLL).....	39
3.3.2. Minimaler Lumen-Diameter (MLD).....	41
3.3.3. Diameterstenose (DS) .....	42
3.3.4. Binäre Restenoserate (RR) .....	43
3.4. ERGEBNISSE DES KLINISCHEN FOLLOW-UP .....	44
4. DISKUSSION .....	45
4.1. DAS PROBLEM DER RESTENOSE .....	45
4.2 ANTIPROLIFERATIVE SUBSTANZEN .....	48
4.2.1. Paclitaxel.....	48
4.2.2. Andere Antiproliferative Substanzen .....	53
4.3. LOKALE APPLIKATION.....	56
4.3.1. Beschichtete Stents.....	57
4.3.2. Kathetergestützte lokale Applikation .....	62
4.3.3. Der Doppelballonkatheter.....	62
4.3.4. Der GENIE™ -Doppelballonkatheter .....	63
4.4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....	64
4.5. METHODENKRITIK.....	66

4.6. SCHLUSSFOLGERUNG .....	67
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	69
6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	73
7. TABELLENVERZEICHNIS .....	75
8. TABELLENANHANG.....	76
9. LITERATUR .....	80

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACT	activated clotting time
ASS	Acetylsalicylsäure
BMS	bare metal stent, unbeschichteter Stent
Ca	Kalzium
CAAS	Cardiovascular Angiography Analysis System
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase-MB
DEB	drug eluting balloon, medikamentenbeschichteter Ballon
DES	drug eluting stent, medikamentenbeschichteter Stent
DS	diameter of stenosis, Durchmesser der Stenose
EGF	epidermal growth factor
EKG	Elektrokardiogramm
EZM	extrazelluläre Matrix
FGF	fibroblast growth factor
FU	follow-up
GDP	Guanosin-5'-Diphosphat
GPVI	Glycoprotein VI
GTP	Guanosin-5'-Triphosphat
ha-SMC	human artery smooth muscle cells
ha-EC	human artery endothel cells, Endothelzellen
ISR	In-Stent-Restenose
ILGF-1	insuline like growth factor-1

i.v.	intravenös
K	Kalium
LAD	left anterior descending artery, Ramus interventricularis anterior
LCx	left circumflex artery, Ramus circumflexus
LLL	late lumen loss
MACE	major adverse cardiac events, klinisch bedeutsame kardiale Ereignisse
MAP	Mikrotubuli-assoziierte Proteine
MLD	Minimaler Lumen-Diameter
mTOR	mammalian target of Rapamycin
Na	Natrium
p.o.	Per os
PCI	percutaneous coronary intervention
PDGF	platelet derived growth factor
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
PTFE	Polytetrafluoroethylen
QCA	Quantitative Coronary Analysis
RCA	right coronary artery, rechte Koronararterie
RR	Binäre Restenoserate
SMC	smooth muscle cells, glatte Muskelzellen
TGF- $\beta$	transforming growth factor $\beta$
TLR	target-lesion revascularization, Revaskularisation der Zielläsion

## Abkürzungsverzeichnis

---

VF	ventricular fluttering, Kammerflimmern
VT	ventricular tachycardia, ventrikuläre Tachykardie
vWF	Von-Willebrand-Faktor

## 1. Einleitung

Während im späten 17. und frühen 18. Jahrhundert Infektionskrankheiten und Epidemien die bedeutsamsten Todesursachen waren, sind es in Industrienationen heute Erkrankungen des Herzkreislaufsystems<sup>1</sup>. Im Jahre 2005 starben allein in der Bundesrepublik Deutschland 148.641 Menschen an ischämischen Herzkrankheiten. Mit 66.179 Sterbefällen war dabei der Myokardinfarkt die häufigste Einzeltodesursache<sup>2</sup>. Und auch wenn die Erkrankung des Herzkreislaufsystems noch zu den häufigsten Todesursachen in der BRD zählt, zeigt sich in den letzten 25 Jahren bei den akuten Myokardinfarkten ein Rückgang von fast 30%. Großen Anteil daran hatten u.a. die Entwicklung und der Einsatz der konventionellen Kathetertechnik, die mit einem Selbstversuch ihren Anfang nahm.

Mit einem Ureterenkatheter von 4 Charrières Dicke (1 Charrière = 1/3 mm) und 65 cm Länge und der Idee einen geeigneten Weg für eine möglichst zentrale Medikamentenapplikation zu finden, sondierte der junge Berliner Chirurg und Urologe WERNER FORSSMANN 1929 im Selbstversuch den Vorhof seines eigenen Herzens<sup>3</sup>. Mit diesem Wagnis legte Werner Forssmann den Grundstein der modernen Herzkatheterisierung und erhielt dafür 1956 den Nobelpreis für Medizin.

Nachdem die erste Herzkatheteruntersuchung am menschlichen Herzen auf einen Selbstversuch zurückzuführen ist, geht das Verfahren einen Gefäßverschluss mechanisch zu behandeln auf einen Zufall von CHARLES DOTTER zurück<sup>4</sup>. Bei einer Katheterisierung durchbrach er mit dem Katheter versehentlich die arteriosklerotische Stenose einer Arterie und stellte auf diese Weise die Durchgängigkeit dieses Gefäßes wieder her. Das später als *Dotter-Methode* veröffentlichte Verfahren<sup>5</sup> wurde jedoch durch die Entwicklung des Ballonkatheters von ANDREAS GRÜNTZIG weitestgehend abgelöst<sup>6</sup>. Grüntzigs Pionierarbeit öffnete schließlich die Tür zur modernen, nichtchirurgischen, interventionellen Kardiologie.

Mit schätzungsweise über 1,5 Millionen weltweit durchgeführten perkutanen transluminalen koronaren Angioplastien<sup>7</sup>, wirkt die PTCA in der modernen

westlichen Medizin neben der invasiven Bypass-Chirurgie als wichtiges Instrument in der Behandlung symptomatischer arterieller Koronarerkrankungen. Dennoch bleibt der Erfolg der alleinigen Ballondilatation durch Restenosebildung begrenzt. Die Rezidivquote der Restenose von bis zu 50% innerhalb der ersten 3-6 Monate stellt noch ein ungelöstes Problem dar<sup>8</sup>.

Als alternative Behandlungsmöglichkeit zur einfachen Ballondilatation wurde den permanenten mechanischen Gefäßstützen – den sogenannten Stents – wachsende Bedeutung zugesprochen. Aufgrund überzeugender Verbesserung der Primärergebnisse und der in Studien gezeigten Überlegenheit gegenüber der konventionellen Ballondilatation<sup>9-13</sup>, fand die Implantation von Stents rasche Verbreitung. Im Jahr 2004 wurden allein in der Bundesrepublik Deutschland 248.909 Koronarinterventionen durchgeführt, bei denen 200.239 (80,45%) adjuvante Stentimplantationen vorgenommen wurden<sup>14</sup>.

Doch obwohl mit Stentnutzung Einzelmechanismen wie *elastic recoil* und *late remodeling* (siehe Kapitel 4.1. „Das Problem der Restenose“) wirkungsvoll entgegengewirkt werden kann<sup>10</sup>, besteht durch neointimale Proliferation als Reaktion auf metallische bioinkompatible Fremdkörper weiterhin ein erhöhtes Risiko für Restenosierung<sup>15-17</sup>.

In den Jahren der Entwicklung interventioneller Techniken gegen neointimale Prozesse versuchten viele Verfahren sich dem Problem Restenose zu stellen. Erst die Idee Medikamente direkt am Interventionsort zu verabreichen, zeigte vielversprechende Ergebnisse (*Local Drug Delivery*). Mit der sogenannten Local Drug Delivery ergaben sich in der Therapie der In-Stent-Restenose mehrere theoretische Vorteile: Man konnte nun Substanzen verwenden, die bei systemischer Gabe u.U. toxische Nebenwirkungen aufweisen. Auch ist eine hohe lokale Wirkstoffkonzentration, ohne systemische Plasmaspiegelanreicherung, auf diese Weise möglich. Vor allem wird somit die angewandte Substanz an den Ort gebracht, an dem sie benötigt wird. Nun stellte sich allerdings die Frage, wie man die gewünschte Substanz an den gebrauchten Ort bringt.

Mit verschiedenen Ansätzen zur Prävention der In-Stent-Restenose (ISR) überlegte man sich u.a. den Stent selbst als Wirkstoffträger zu verwenden. Es

begann die Entwicklung des medikamentenbeschichteten Stents (*Drug-Eluting-Stent*).

Der Drug-Eluting-Stent, ein konventioneller Edelstahlstent mit einer Polymerbeschichtung, hat in Kombination mit einem antiproliferativen Wirkstoff die Aufgabe einer Neointimabildung der Gefäßwände entgegenzuwirken, um somit der ISR vorzubeugen bzw. sie zu verhindern. Die beschichteten Stents haben zu einer drastischen Verringerung der Restenoserate geführt, indem durch das Medikament ein erneutes Wachstum von Gewebe im Gefäß gehemmt wird. Bis zum Jahre 2005 wurden weltweit über 2,5 Millionen Drug-Eluting-Stents implantiert<sup>14</sup>. Als perfekte Waffe gegen die In-Stent-Restenose kann der medikamentenbeschichtete Stent jedoch nicht gesehen werden. Die initiale Euphorie, dass die Restenose damit besiegt sei, war verfrüht. Mehrere Metaanalysen zeigten schließlich, dass selbst mit diesen Stents bis zwei Jahre nach der Implantation In-Stent-Restenosen, sogar akute Verschlüsse auftreten können<sup>18</sup>.

Die Limitation des nachhaltigen Langzeiterfolges perkutaner koronarer Stentimplantate führte schließlich dazu, dass man sich wieder dem Katheter zuwandte. Man konzentrierte sich jetzt darauf unter Verwendung eines Ballonkatheters Gefäßsegmente lokal mit antiproliferativen Substanzen zu therapieren. Es folgten Entwicklungen verschiedenster Kathetersysteme. Die Effizienz dieses Verfahrens war allerdings durch einen zu kurzen Wirkstoffkontakt zur Gefäßwand und durch zu rasches Ausschwemmen äußerst eingeschränkt. So folgte nach der Frage der Verabreichungstechnik die Suche einer geeigneten Substanz. Die begrenzten physikalischen Möglichkeiten ein Mittel an eine Gefäßwand mit fortlaufender Blutströmung zu applizieren, machten die Suche schwierig. Durch günstige pharmakodynamische sowie pharmakokinetische Eigenschaften fiel die Wahl in unserer Studie wie auch in zahlreichen anderen letztlich auf Paclitaxel<sup>19-23</sup>.

Lokaltherapeutisch erwies sich Paclitaxel in Kombination mit dem *Doppelballonkatheter* (passives Applikationssystem) als am besten geeignet<sup>21</sup>. Das Prinzip: Die flüssige Wirksubstanz wird zwischen zwei inflatierte Ballons verabreicht, sodass diese von der Gefäßwand passiv aufgenommen werden

kann. Der *Genie™-Doppelballonkatheter* ist ein neuartiges Applikationssystem und entspricht im Design einem modifizierten Standard-Doppelballonkatheter<sup>24</sup>. Wie auch bei diesem Doppelballonkatheter entfalten sich bei der Inflation zwei Ballons mit einer zentralen Einschnürung. Die Besonderheit hierbei ist ein niedriger Füllungsdruck, sowie ein tangentialer Wirkstoffausstrom, die Flüssigkeitsjets als zusätzliche Traumatisierung der Gefäßwand verhindern<sup>25, 26</sup> (siehe Kapitel 2.4. „Materialien“). Ein wichtiger Vorteil des Verfahrens gegenüber des beschichteten Stents ist eine homogene Medikamentenabgabe auch zwischen die Stentstreben und über die Stentränder hinaus, ohne jegliche Sicherheitsbedenken wegen einer polymerbasierten Beschichtung wie bei Drug-Eluting-Stents.

Bereits tierexperimentelle Untersuchungen am Schweine- und Kaninchenmodell zeigten mit diesem System einen Sicherheits- und Wirkungsnachweis mit deutlich positiven Ergebnissen<sup>25, 27</sup>.

Seit 2005 wurde der *Genie™-Doppelballonkatheter* in der klinischen Studie LOCAL-TAX an 204 randomisierten Patienten mit De-novo-Koronarstenosen überprüft und wird im folgenden als Thema der vorliegenden Dissertation vorgestellt.

Die industrieunabhängige LOCAL-TAX Studie ist eine dreiarmlige, prospektive, einfachblinde Studie, bei der die antiproliferative Nachbehandlung mit gelöstem Paclitaxel nach Implantation eines Bare-Metal-Stents (Studienarm 1) verglichen wurde mit der Implantation eines konventionellen Stents alleine (Studienarm 2) und mit der Implantation eines Paclitaxel-freisetzenden beschichteten Stents (Studienarm 3).

Die Wirkung von Paclitaxel wurde bereits in zahlreichen beachteten Studien als Komponente medikamentenbeschichteter Stents oder auch in jüngster Zeit als Wirkstoff medikamentenbeschichteter Ballons erfolgreich getestet<sup>28-30</sup>. In der vorliegenden Studie wurde weltweit zuerst die Wirksamkeit einer flüssigen Paclitaxel-Lösung an menschlichen Koronargefäßen via optimiertem Kathetersystem (*GENIE™*) überprüft.

Ziel der LOCAL-TAX Studie war es dabei anhand angiographischer und klinischer Parameter zu analysieren, ob bei Patienten mit De-novo-Stenosen

der nativen Herzkranzgefäße die zusätzliche lokale Applikation einer Paclitaxel-Lösung im Vergleich zu der Implantation des Bare-Metal-Stents überlegen ist. Des Weiteren wurde geprüft, ob die zusätzliche lokale Applikation im Vergleich zu einer Implantation eines Paclitaxel-beschichteten Stents nicht unterlegen, evtl. sogar überlegen ist.

## 2. Material und Methodik

### 2.1 Studiendesign

#### 2.1.1. Design

Die klinische Studie war eine einfachblinde, monozentrische, prospektive, randomisierte und vergleichende Parallelgruppen-Studie. Die insgesamt 204 Studienteilnehmer wurden nach einem Randomisierungsplan auf drei Studienarme aufgeteilt. Jedem dieser Studienarme wurde dabei die gleiche Anzahl an Patienten zugeteilt (n=68). Studienarm 1 stellte die experimentelle Patientengruppe dar. Patienten dieses Studienarms erhielten nach Implantation eines konventionellen nicht medikamentenbeschichteten intrakoronaren Stents eine lokale intrakoronare Applikation von Paclitaxel (TAXOL®) (Abb.1). Studienarme 2 und 3 stehen mit der experimentellen Patientengruppe im Vergleich und dienen somit als Kontrollgruppen. Innerhalb des Studienarms 2 erhielten die Studienteilnehmer per Implantation einen konventionellen unbeschichteten intrakoronaren Stent, während den Patienten des Studienarms 3 ein Paclitaxel-beschichteter Stent eingesetzt wurde.

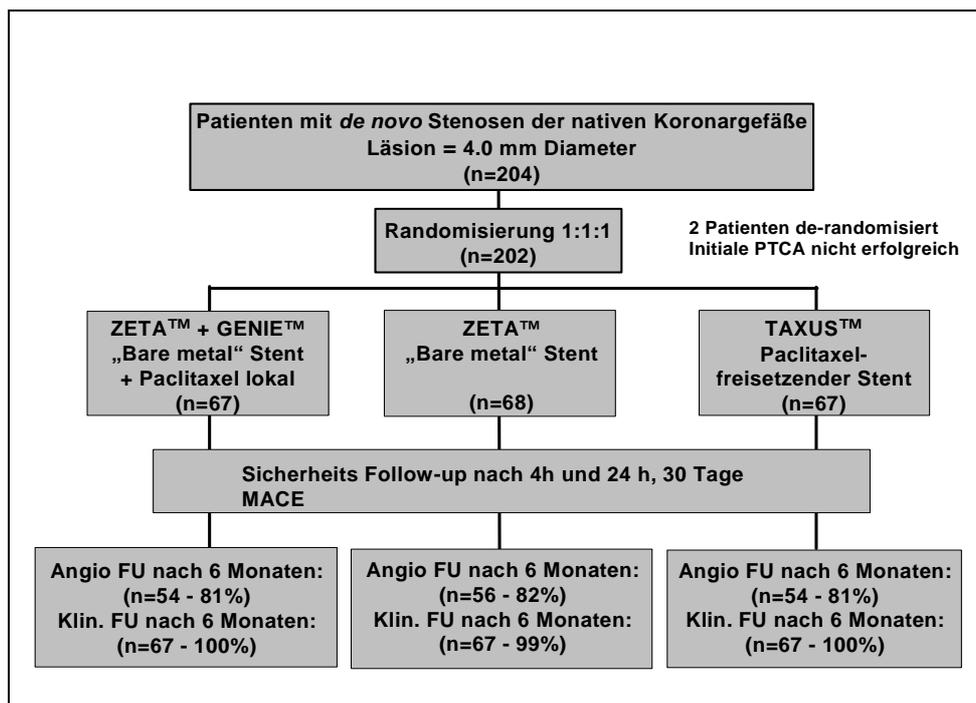


Abb. 1: Schematischer Überblick über das Studiendesign.

### 2.1.2. Randomisierung

Welche Behandlungsform den verschiedenen Probandennummern jeweils zuzuordnen war, wurde vor Studienbeginn anhand eines Randomisierungsplans festgelegt. Die Zuteilung der Randomisierungsnummer und des jeweiligen Studienarmes wurde vorgenommen, sobald die Patienten alle Auswahlkriterien erfüllt hatten. Dabei wurden die Studienteilnehmer per Zufallsentscheid so zugeteilt, dass drei Parallelgruppen gleicher Größe ( $n = 68$ ) entstanden.

Die Randomisierung erfolgte dezentral unter Verwendung von Randomisierungsbriefen.

Die Randomisierungsnummer sowie ein zu dieser Nummer gehörender verschlossener Randomisierungsbrief wurden in aufsteigender Reihenfolge den Studienpatienten zugeteilt. Die Umschläge enthielten eine mittels Computer generierte randomisierte Zuordnung zu einer der drei untersuchten Studienarme. Diese wurden erst nach der schriftlich erteilten Einwilligung des Patienten an der Studie geöffnet.

## 2.2. Studienpopulation

### 2.2.1. Rekrutierung

Für die Untersuchung wurden vom 19.08.2005 bis 15.02.2007 204 Studienteilnehmer aus der klinischen Routine heraus mit gesicherter oder vermuteter koronarer Herzerkrankung eingeschlossen. Die Studienpopulation setzte sich zusammen aus Patienten mit stabiler und instabiler Angina Pectoris und/oder dokumentierter Myokardischämie bei De-novo-Stenosen in nativen Koronargefäßen mit einem Stenosegrad zwischen 50 und 99%. Die Informationen über die klinische Studie erhielten die Probanden in schriftlicher und mündlicher Form. Bei Zustimmung seitens des Patienten zur Studienteilnahme wurde diese mit Unterzeichnung einer Einverständniserklärung bestätigt.

Beim Geschlechterverhältnis zeigte sich in dieser Studie ein Überwiegen des männlichen Patientenkollektivs mit 161 (78,9%) männlichen Patienten gegenüber 43 (21,1%) weiblichen Patientinnen.

Das Alter des Gesamtpatientenkollektivs lag zwischen dem 38. und 81. Lebensjahr. Das Durchschnittsalter betrug somit 65 Jahre.

### 2.2.2. Beschreibung der Studienpopulation

Für eine Teilnahme an der Studie mussten die Patienten besondere Auswahlkriterien erfüllen. Die in dieser Studie geltenden Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen dabei den Kriterien anderer kontrollierter Studien der interventionellen Kardiologie. Die Überprüfung der Kriterien erfolgte sowohl bei der Voruntersuchung, als auch bei der eigentlichen Herzkatheteruntersuchung.

#### Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt werden:

#### Teil 1 - während der Voruntersuchung

- Alter zwischen dem 18. und 80. Lebensjahr
- Geschlecht: männlich oder weiblich
- Stabile oder instabile Angina pectoris und/oder dokumentierte Myokardischämie
- Fähigkeit und Wille die Studienbedingungen einzuhalten
- Schriftliche Einverständniserklärung

#### Teil 2 - während der Herzkatheteruntersuchung

- De-novo-Stenosen in nativen Koronargefäßen mit einem Stenosegrad zwischen 50 und 99%, die einer PTCA zugänglich sind
- Zielgefäßdurchmesser  $\geq 2,5\text{mm}$  und Länge der Läsion  $<18\text{mm}$

### Ausschlusskriterien

Nachstehende Ausschlusskriterien mussten berücksichtigt werden:

#### Teil1 - während der Voruntersuchung:

- akuter Myokardinfarkt oder Zustand nach Myokardinfarkt mit noch erhöhter CK/ CK-MB
- Patienten mit bekannten schweren Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Tachykardien VT oder Kammerflimmern VF) in der Vorgeschichte, bei denen eine antiarrhythmische Langzeittherapie notwendig ist
- Perikarditis
- Intrakardialer Thrombus
- Bakterielle Endokarditis
- Kardiopulmonale Reanimation mit externer Herzdruckmassage innerhalb des letzten Monats
- Thromboembolisches Ereignis in den letzten 6 Monaten
- Schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit, die die Einlage einer 6 French Gefäßschleuse ausschließt oder ein spezielles antithrombotisches oder antikoagulatorisches Regime erfordert
- Manifeste Hyperthyreose
- Neutrophile Granulozyten  $<3.000/\text{mm}^3$  und Thrombozyten  $<100.000/\text{mm}^3$  oder  $>700.000/\text{mm}^3$
- Niereninsuffizienz mit Serum-Kreatinin  $>1,5\text{mg/L}$
- Schwerer systemischer Hypertonus mit konstant erhöhten diastolischen Blutdruckwerten  $>100\text{mmHg}$  oder einem systolischen Blutdruck  $>180\text{mmHg}$  trotz medikamentöser Therapie oder Patienten mit zuvor unbekanntem Hypertonus, bei denen die Blutdruckwerte zum Zeitpunkt der Randomisierung trotz Therapie über diesen Schwellenwerten liegen
- Andere Erkrankungen wie z.B. Krebs, Lebererkrankungen oder Herzinsuffizienz, die dazu führen könnten, dass Protokollverletzungen auftreten können oder die die Lebenserwartung deutlich reduzieren ( $<1$  Jahr)
- Signifikante gastrointestinale Blutungen innerhalb der letzten 6 Monate

- Lebenserwartung unter einem Jahr
- Schlechter Allgemeinzustand, der eine Herzkatheteruntersuchung nicht erlaubt
- Prämenopausale Frauen einschließlich Frauen, die anamnestisch weniger als zwei Jahre postmenopausal sind
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Paclitaxel oder der TAXOL<sup>®</sup>-Bestandteile, insbesondere Poly(oxyethylen)-35-Rizinusöl
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einer Stent-Komponente
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel oder Heparin
- Bekannte Kontrastmittelallergie
- Gleichzeitige Teilnahme oder Teilnahme innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn an einer anderen klinischen Arzneimittelprüfung oder Medizinprodukteprüfung
- Unfähigkeit, Sinn und Zweck der klinischen Prüfung zu verstehen oder die Studienbedingungen einzuhalten
- Fehlende schriftliche Einverständniserklärung

### Teil 2 - während der Herzkatheteruntersuchung zu überprüfen:

- Bifurkationsstenosen, Ostiumstenosen, ungeschützte Hauptstamm-Stenosen im Zielgefäß
- Starke Schlängelung oder Verkalkung des Zielgefäßes
- Sichtbare Thromben im Zielgefäß
- Zielgefäß ist ein vollständig verschlossenes Gefäß
- Schwere Einschränkung der linksventrikulären Funktion mit einer Ejektionsfraktion <30%
- Patienten, bei denen die Indikation zur operativen Myokardrevaskularisation innerhalb von 6 Monaten zu erwarten ist
- Patienten, bei denen Kontraindikationen für eine aortokoronare Bypassoperation vorliegen, falls diese durch erfolglose oder mit Komplikationen einhergehende PTCA nötig werden sollte

- Patienten, die für eine Rekoronarangiographie in 26 +/- 2 Wochen prinzipiell nicht zur Verfügung stehen und die Kontraindikationen für eine erneute Angiographie aufweisen, wie Nierenversagen oder eine komplexe Anatomie der peripheren Arterien

### 2.3. Studienablauf

Nach schriftlicher Einwilligung der Patienten wurden diese im Rahmen einer Voruntersuchung (Screening) auf den ersten Teil der Ein- und Ausschlusskriterien hin überprüft. Die darüber Aufschluss gebenden Daten bezog man aus unabhängig von der klinischen Studie geführten Untersuchungen, die als Vorbereitung auf eine geplante Herzkatheterisierung erhoben wurden.

Erfüllte sich der erste Teil der Auswahlkriterien, erfolgten innerhalb der nächsten 7 Tage eine diagnostische Koronarangiographie und ggf. auch eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung. Bei Patienten mit signifikanter koronarer Herzerkrankung, die einer interventionellen Behandlung bedarf, wurde der zweite Teil der Auswahlkriterien überprüft. Wurden auch diese Kriterien erfüllt, erhielten die teilnehmenden Patienten innerhalb derselben Intervention die Prüftherapie, welche ihnen per Randomisierung zugeteilt wurde.

Nach Einteilung in die entsprechenden Studienarme und der durchgeführten Prüftherapien, erfolgten mehrere Verlaufskontrollen:

- Verlaufskontrolle 1 bereits 4 Stunden nach durchgeführter Intervention
- Verlaufskontrolle 2 am Folgetag frühestens 12 Stunden postinterventionem und vor Entlassung aus dem Prüfzentrum
- Verlaufskontrolle 3 war ein Telefoninterview 30 Tage +/- 3 nach durchgeführter Prüftherapie
- Verlaufskontrolle 4 war eine erneute Herzkatheterisierung nach einem 6 Monats Follow-up.

### 2.3.1. Aufklärung und Einwilligungserklärung

Bei den Teilnehmern der Studie handelte es sich um Patienten zwischen 38 und 81 Jahren, die im Prüfzentrum aufgrund einer gesicherten oder vermuteten koronaren Herzerkrankung zur Durchführung einer Katheterisierung mit ggf. erforderter Intervention angemeldet wurden. Die Aufklärung über die klinische Studie erfolgte durch den Prüfer in mündlicher sowie auch in schriftlicher Form spätestens einen Tag vor der geplanten Untersuchung. Die Teilnahme an der Studie wurde mit der schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten bestätigt.

Die Aufklärung beinhaltete Art, Ziel, Bedeutung, Umfang und Risiken der klinischen Prüfung. Neben der mündlichen Aufklärung erhielten die Studienteilnehmer zusätzlich eine Informationsbroschüre über die Studie. Nach Abklärung offener Fragen und einer ausreichenden Bedenkzeit der Patienten wurde durch das Unterschreiben eines Einwilligungsformblattes die schriftliche Einwilligung eingeholt. Die unterschriebenen Einwilligungsformblätter werden im Prüfzentrum aufbewahrt.

### 2.3.2. Screening (Voruntersuchung)

Nach der schriftlichen Einwilligung begann die Voruntersuchung der Studienteilnehmer. Diese teilte sich in zwei Teile:

- Teil 1 maximal 7 Tage vor der Herzkatheteruntersuchung
- Teil 2 während der Herzkatheteruntersuchung, noch vor der eigentlichen Koronarintervention

#### Screening-Untersuchung Teil 1

Bei diesem Untersuchungsabschnitt kam es zur Prüfung des ersten Teils der Ein- und Ausschlusskriterien. Die dafür verwendeten Untersuchungsergebnisse bezog man aus unabhängig von der Studie laufenden Untersuchungen, welche als Vorbereitung einer geplanten Katheterisierung dienten.

Folgende Untersuchungsergebnisse wurden verwendet:

- Demographische Daten

- Anamneseerhebung
- Körperliche Untersuchung
- Blutdruck, Herzfrequenz
- 12-Kanal-EKG
- Blutuntersuchungen
- Überprüfung des ersten Teils der Ein- und Ausschlusskriterien

### Screening-Untersuchung Teil 2

Dieser Untersuchungsteil entsprach einer Überprüfung des zweiten Teils der Auswahlkriterien über eine diagnostische Koronarangiographie sowie einer ggf. intravaskulären Ultraschalluntersuchung.

Folgende Untersuchungen wurden bei der Herzkatheteruntersuchung durchgeführt:

- Abfrage „Baseline“-Ergebnisse
- Koronarangiographie
- Intravaskulärer Ultraschall optional
- Kontinuierliche EKG-, Herzfrequenz-, Blutdruck-Überwachung während der Herzkatheteruntersuchung
- Überprüfung des zweiten Teils der Ein- und Ausschlusskriterien

### 2.3.3. Verlaufskontrollen

Nach Aufteilung der Patienten in die per Randomisierung verteilten Studienarme und der durchgeführten Prüftherapien folgten 4 Verlaufskontrollen.

#### Verlaufskontrolle 1

4 Stunden postinterventionem kam es bei der ersten Verlaufskontrolle primär zur Abfrage unerwünschter Ereignisse. Nach Inspektion der Punktionsstelle und der Entfernung der Einführhülse folgte die Anlage des Druckverbandes. Des Weiteren wurde eine Blutuntersuchung sowie eine Bettruhe von bis zu 12 Stunden veranlasst.

### Verlaufskontrolle 2

Vor Entlassung aus dem Prüfzentrum an Tag 2 kam es zu einer erneuten Abfrage unerwünschter Ereignisse sowie einer weiteren Blutuntersuchung. Zusätzlich wurde bei den Studienteilnehmern zur weiteren Kontrolle ein 12-Kanal-EKG geschrieben. Nachdem der Druckverband entfernt wurde, kam es frühestens 12 Stunden nach Koronarintervention und bestehendem Wohlbefinden des Patienten zur Entlassung aus dem Prüfzentrum.

### Verlaufskontrolle 3

Die Verlaufskontrolle 3 verlief an Tag 30 (+/- 3 Tage) in Form eines Telefoninterviews, welches die Abfrage unerwünschter Ereignisse und Anamnese des Patienten beinhaltete.

### Verlaufskontrolle 4

Innerhalb dieser Verlaufskontrolle wurde bei den Patienten nach Woche 26 (+/- 14 Tage) eine zweite Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Dabei erschienen die Studienteilnehmer am Vortag der geplanten zweiten Herzkatheteruntersuchung im Prüfzentrum zur Ergebniserhebung folgender Untersuchungen:

- Abfrage unerwünschter Ereignisse
- Anamneseerhebung
- Körperliche Untersuchung
- Blutdruck, Herzfrequenz
- 12-Kanal-EKG
- Blutuntersuchungen

Im Rahmen der klinischen Prüfung kam es am Folgetag zur zweiten Herzkatheteruntersuchung. Folgende Untersuchungsverfahren wurden hierbei durchgeführt:

- Koronarangiographie
- Intravasculärer Ultraschall optional
- Falls erforderlich erneute Koronarintervention

- Kontinuierliche EKG-, Herzfrequenz-, Blutdruck-Überwachung während der laufenden Herzkatheteruntersuchung

Nach dem Untersuchungsende, der Entfernung der Einführschleuse sowie dem Anlegen des Druckverbandes wurden die Patienten aus dem Herzkatheterlabor für eine Bettruhe von bis zu 6 Stunden postinterventionem (bei durchgeführter Intervention eine Bettruhe von 12 Stunden) auf die Station verlegt.

### 2.3.4. Abschlussuntersuchung

Blieb bei der Verlaufskontrolle 4 das Interventionsverfahren aus, erfolgte die Abschlussuntersuchung mit Entlassung aus dem Prüfzentrum noch am selben Tag. Musste allerdings eine Koronarintervention appliziert werden, erfolgte die Abschlussuntersuchung am Folgetag analog zu Verlaufskontrolle 2.

Bei der Abschlussuntersuchung wurden Ergebnisse aus folgenden Untersuchungen erhoben:

- Abfrage unerwünschter Ereignisse
- Körperliche Untersuchung
- 12-Kanal-EKG, Blutdruck, Puls
- Blutuntersuchungen

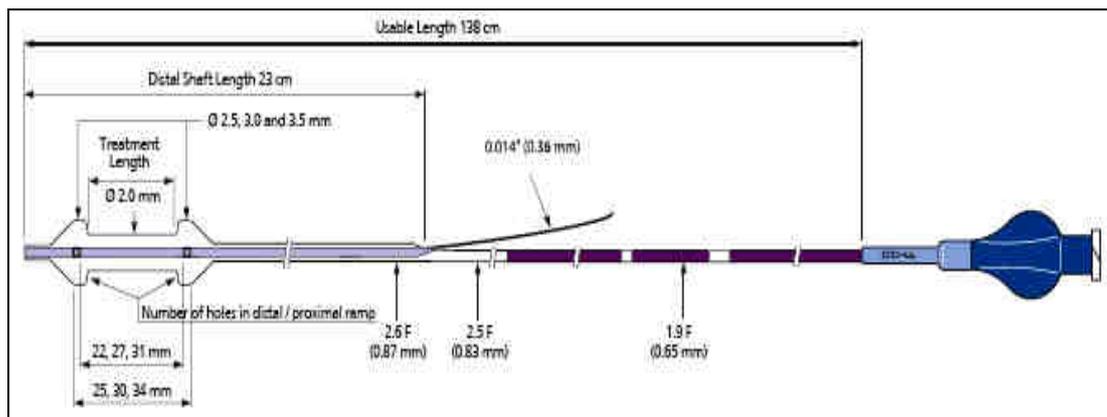
### 2.3.5. Datenanalyse

Die Auswertung der gesammelten Daten der quantitativen Koronarangiographie erfolgte in einem gewählten, externen und unabhängigen Herzkatheterlabor unter Anwendung der **CAAS QCA** (Quantitative Coronary Analysis) **for Research** Software (Pie Medical Imaging B.V., Maastricht, Niederlande).

### 2.4. Materialien

#### 2.4.1. Katheter zur lokalen Paclitaxel-Applikation (GENIE™-Doppelballonkatheter)

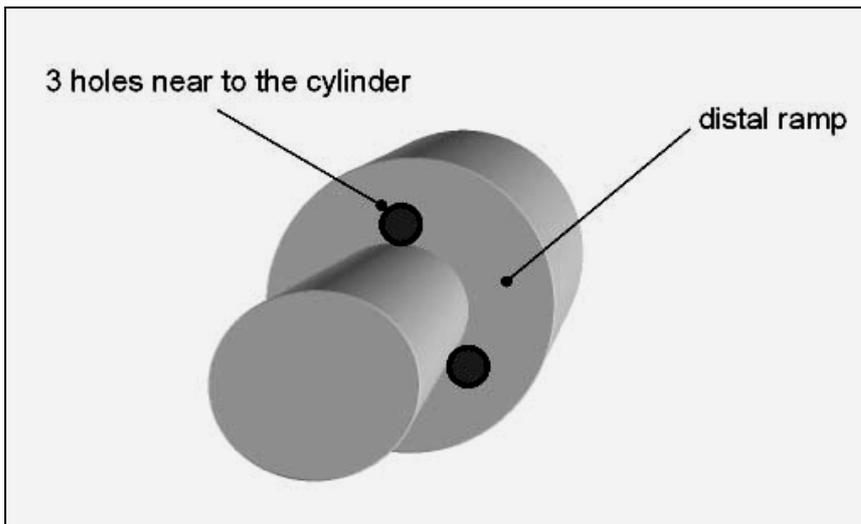
Der für die lokale Paclitaxel-Applikation verwendete Katheter ist ein in Kooperation mit der Firma Acrostak, Winterthur, Schweiz, modifizierter Monorail-PTCA-Katheter, der in Aufbau, Material und Maße dem Standardballon identisch ist. Der Doppelballonkatheter hat laut Herstellerangaben einen Durchmesser von 2,5 bis 3,5mm, weist eine Länge von 20, 24 und 28mm auf und ist kompatibel mit einem 0,014“ Führungsdraht und einem 5F/ 0,056“ Führungskatheter (Abb. 2). Inflatiert wird der Ballon mit einem Niederdruck von 2 bar.



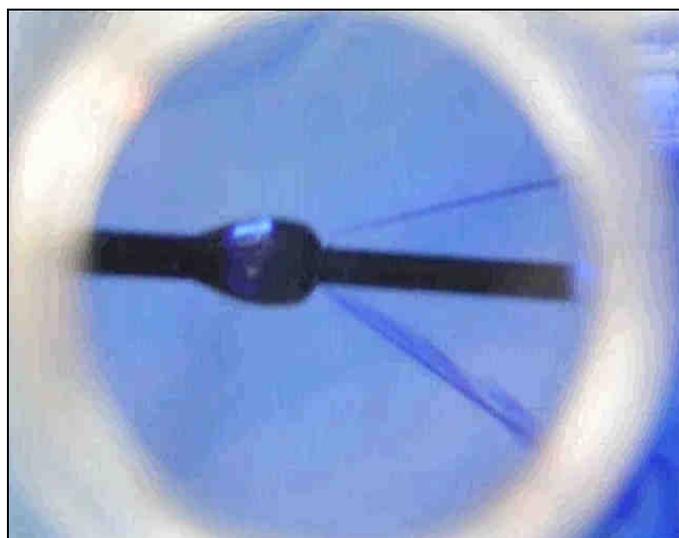
**Abb. 2:** Schemazeichnung des Genie™-Doppelballonkatheters.

Wie auch bei dem Standard-Doppelballonkatheter entfaltet sich bei der Inflation das Ballonlumen so, dass die Mitte des Ballons eine Einschnürung bildet und man somit von einem proximalen und einem distalen Ende spricht. Die Besonderheit des Genie™-Doppelballonkatheters ist eine zum Ballonschaft parallele Anordnung von Mikro-Öffnungen für die Wirksubstanz. Diese in der distalen Ballonschulter eingebrachten Öffnungen (Abb. 3 und 4) vermeiden auf diese Weise ein orthogonales Abströmen und somit ein direktes Auftreffen der Lösung auf die angrenzende Gefäßwand. Nachdem der proximale und der distale Ballon am Ort der Läsion inflatiert werden und das Gefäß auf diese

Weise abdichten, kann die Paclitaxel-Lösung appliziert und für kurze Zeit (2 Minuten) gehalten werden. Der Druck in den beiden Ballons sowie der Druck zur Medikamentenapplikation werden dabei über zwei unabhängig voneinander laufende Lumina gesteuert.

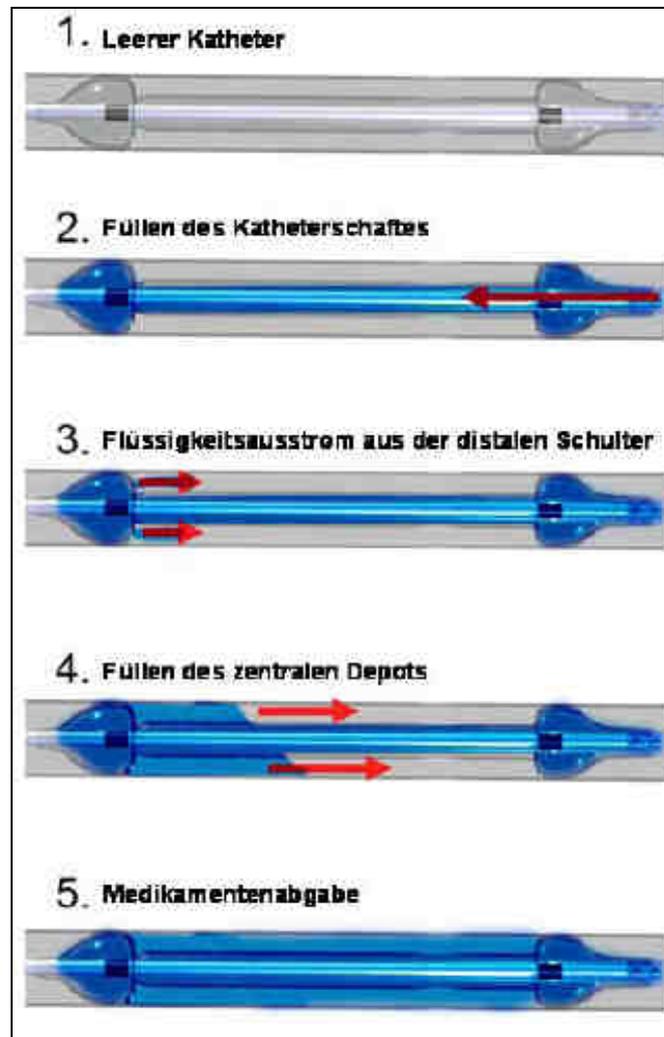


**Abb. 3:** Schematische Darstellung der in der distalen Ballon-  
schulter befindlichen Öffnungen.



**Abb. 4:** Schematisierter Ablauf der Applikation  
des flüssigen Paclitaxels.

Sobald der Katheter die richtige Position innerhalb des Gefäßes erreicht hat, wird der proximal und distal gelegene Ballon mit einem niedrig gewählten und kontinuierlichen Druck von 2 bar aufgeblasen. Anschließend wird die Paclitaxel-Lösung (10ml) in das zwischen den Enden gelegene Reservoir gegeben und mit einer Kontaktzeit von 2 Minuten den Gefäßwänden zugeführt (Abb. 5). Die hier durch den Applikationskatheter mit Paclitaxel versorgte Länge beträgt dabei <20mm. Um eine systemische Reaktion durch Paclitaxel zu mindern bzw. zu vermeiden, wird die im Reservoir befindliche Flüssigkeit zeitgleich zur Deflation der Ballons aspiriert.



**Abb. 5:** Genie™-Doppelballonkatheter während der Applikation.

#### 2.4.2. Intrakoronare Stents

##### MULTI-LINK ZETA™ Koronarsystem

Das CE-zertifizierte MULTI-LINK ZETA™ Koronarsystem (CE 0086) der Firma Guidant ist ein Stentapplikationssystem mit vormontiertem konventionellem nicht medikamentenbeschichtetem Stent. Der 316L-Edelstahl-Stent mit laut Hersteller 2,5-4,0mm Innendurchmesser sowie 8-38mm Länge war für Patienten des Studienarms 1 und 2 vorgesehen. Neben der alleinigen Stentimplantation im Studienarm 2 erfolgte im Studienarm 1 nach der Implantation zusätzlich eine lokale intrakoronare TAXOL®-Applikation (s.o.). Die durch den GENIE™-Applikationskatheter mit Paclitaxel versorgte Länge beträgt jedoch nur <20mm. Das heißt eine adäquate Stentrandbehandlung konnte nur gewährleistet werden, wenn die gewählte Stentlänge des MULTI-LINK ZETA™ Koronarsystems bei Studienarm 1  $\leq 18\text{mm}$  betragen hat.

##### TAXUS™ Express<sup>2</sup>™

Bei dem hier verwendeten intrakoronarem Stent handelt es sich um das CE-zertifizierte TAXUS™ Express<sup>2</sup>™ Paclitaxel-freisetzende Koronarstent-System (CE 0197) der Firma Boston Scientific. Die Implantation des Paclitaxel-beschichteten Stents war dabei den Studienteilnehmern des Studienarms 3 vorbehalten. Der Express-Stent mit, wie vom Hersteller angegeben, einem Durchmesser von 2,25-5,0mm sowie einer Länge von 8-32mm besteht aus chirurgisch reinem Edelstahl (316L) mit einer konformen Beschichtung aus einem Translute™-Polymer kombiniert mit Paclitaxel ( $1,0\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ). Dieser der Firma Boston Scientific entwickelte und patentrechtlich geschützte Polymerträger führt dabei zu einer kontrollierten Freisetzung und Dosierung des Wirkstoffs am Ort der Platzierung.

### 2.4.3. Applizierte Substanz

#### TAXOL®

Paclitaxel (der Wirkstoff in Taxol®) wird aufgrund seines charakteristischen Taxanskelettes, bestehend aus 20 Kohlenstoffatomen in einem Taxan-Ring mit einem viergliedrigen Oxetanring und einer Ester-Seitenkette (Abb. 6), den Diterpenoiden zugerechnet (Molekulargewicht: 853,9 Dalton). Es ist stark lipophil und lässt sich nur in wenigen Lösungsmitteln wie Ethanol, Methanol, Chloroform und Benzol lösen.

Der zur Gruppe der Taxane gehörende chemische Stoff Paclitaxel ist ein zytostatisch wirksamer Naturstoff und wurde ursprünglich aus der Rinde der Pazifischen Eibe *Taxus brevifolia* isoliert.

Aufgrund der geringen Verbreitung dieser Eibenart wird das bestehende Ressourcenproblem des Arzneimittels seit einigen Jahren überwiegend durch vollsynthetische Gewinnung behoben.

Unter dem Handelsnamen Taxol® (Bristol Arzneimittel, München) ist die potente antiproliferative Substanz seit 1994 zugelassen und findet seit dieser Zeit seine Anwendung bei fortgeschrittenen Ovarial-Karzinomen, metastasierenden Mammakarzinomen als auch in Kombination mit Cisplatin bei fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen.

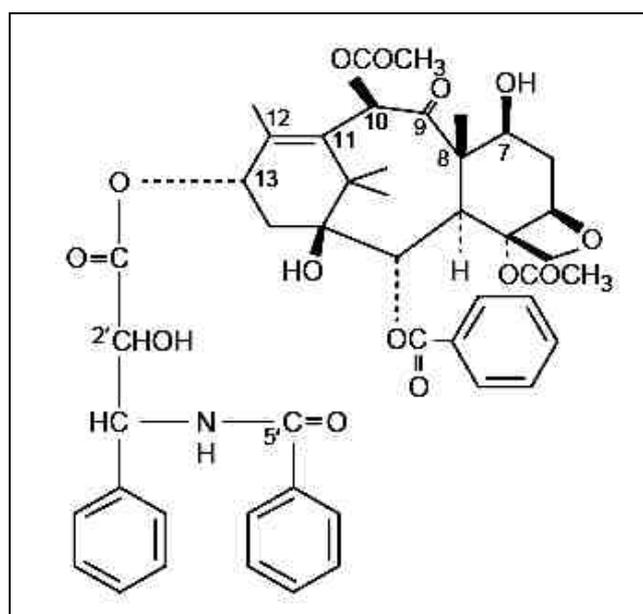


Abb. 6: Strukturformel von Paclitaxel

Für die klinische Prüfung des Studienarms 1 wurde das Paclitaxel-Präparat TAXOL<sup>®</sup> 6mg/ml (Bristol-Myers Squibb GmbH, München) verwendet. Das TAXOL<sup>®</sup> 6mg/ml-Konzentrat zur Herstellung der Infusionslösung befindet sich in Durchstechflaschen (Type I-Glas mit Butylkautschukstopfen). Eine Durchstechflasche zu 5ml enthält in einer Mischung aus 49,8% Poly(oxyethylen)-35-Rizinusöl und 50,2% Ethanol (396mg/ml) 30mg gelöstes Paclitaxel. Vor der Infusion (bis 24 Stunden präinterventionem) wurde das TAXOL<sup>®</sup> unter aseptischen Bedingungen mit steriler isotonischer Natriumchlorid-Lösung 0,9% auf 50ml fertige Injektionslösung verdünnt, sodass die Endkonzentration des Paclitaxels innerhalb der Lösung bei 10µM lag. Patienten des Studienarms 1 erhielten innerhalb der Prüftherapie einen intrakoronaren Single-shot von 10ml fertiger TAXOL<sup>®</sup>-Injektionslösung, was einer Einzeldosis von 18µg Paclitaxel entsprach.

### 2.5. Interventionelle Prozedur

#### 2.5.1. Vorbereitung des Doppelballon-Katheters

Der zur Paclitaxel-Applikation verwendete Doppelballon-Katheter (GENIE<sup>™</sup>-Doppelballon-Katheter, Firma Acrostak, Winterthur, Schweiz) wurde vor der Intervention mit einer fertig verdünnten TAXOL<sup>®</sup>-Lösung vorgefüllt und gleichzeitig entlüftet. Diese Lösung wurde innerhalb von 24 Stunden vor der Applikation aus dem TAXOL<sup>®</sup> 6mg/ml - Konzentrat zubereitet (siehe 2.4.3. „Applizierte Substanz“).

#### 2.5.2. Prämedikation

Vor der Herzkatheteruntersuchung und Koronarintervention erhielten alle Patienten eine Clopidogrelsättigungsdosis (*loading dose*) von 600mg sowie eine intravenöse Applikation von 70IE/kg Körpergewicht Heparin bzw. Heparin mit einer Ziel-ACT von 200-250 Sekunden. Als einmalige Dosis erhielten sämtliche Patienten zudem einen 500mg-Bolus Acetylsalicylsäure (ASS) i.v.

### 2.5.3. Stentimplantation

Nach der Desinfektion und der sterilen Abdeckung des Operationsgebietes wurde zunächst eine Lokalanästhesie der Punktionsstelle mit einer 2%-igen Lidocainlösung vorgenommen. Anschließend erfolgte die Punktion der Arteria femoralis und das Einsetzen einer Gefäßschleuse. Nach Darstellung der Herzkranzgefäße via Kontrastmittelapplikation sowie der intrakoronaren Gabe von Nitroglycerin und dem Setzen des Floppy-Drahtes, kam es entweder zur direkten Stentimplantation (MULTI-LINK™ ZETA-Koronarsystem bzw. TAXUS™ Express™-Koronarstentsystem) oder einer Vordilatation mit einem konventionellem PTCA-Ballon. Um das Risiko einer zusätzlichen Gefäßverletzung bei PTCA zu verringern, fiel die Wahl beim Ballon auf jenen, der im Durchmesser kleiner war als das Zielgefäß (empfohlen: 1,5 bis 2,5mm). Stellte sich bei der angiographischen Darstellung heraus, dass auf eine Vordilatation verzichtet werden konnte, wurde eine direkte Stentimplantation durchgeführt. Dazu wurde der auf dem Ballonkatheter vormontierte Stent unter koronarangiographischer Sichtkontrolle in der Gefäßläsion platziert und unter Inflation des Ballons gesetzt. Dieses Verfahren gilt sowohl für den Metallstent als auch für den Paclitaxel freisetzenden TAXUS®-Stent. Mit Stentimplantation und der abschließenden angiographischen Darstellung war die Intervention in Studienarm 2 und 3 abgeschlossen. In Studienarm 1 kam es im Anschluss des o.g. Verfahrens zusätzlich zum Einsatz des Katheters zur lokalen Paclitaxel-Applikation (GENIE™-Doppelballonkatheter). Nach dem Katheterwechsel, wurde nun der zur Applikation verwendete Doppelballonkatheter über den liegenden Floppydraht unter Sichtkontrolle bis zum Stentareal vorgeschoben und dort platziert. Die nun über die tangential zum Katheter ausgerichteten Löcher abströmende Flüssigkeit wurde mit einem Druck von 2 bar auf die Gefäßwand hin appliziert.

Nach einer Kontaktzeit von 2 Minuten wurde der Katheter deflatiert und die Paclitaxelabgabe gestoppt. Zeitgleich zur Deflation wurde die Flüssigkeit aus dem Zwischenraum des distalen und proximalen Ballons aspiriert, sodass weniger Paclitaxel systemisch abfluten konnte. Die Patienten in Studienarm 1 erhielten über den Applikationskatheter eine einmalige intrakoronare Gabe von

10ml fertiger TAXOL®-Injektionslösung, was einer Paclitaxeldosis von 18µg entsprach.

Nach einer 6-stündigen komplikationslosen Verweildauer der Gefäßschleuse wurde auch diese im Abschnitt der Verlaufskontrolle 1 mit anschließendem Anlegen eines Druckverbandes entfernt.

### 2.5.4. Postinterventionelle Medikation

Nach der Intervention erhielten die Patienten aller drei Studienarme täglich einmal sowohl 100mg Acetylsalicylsäure (ASS) als auch 75mg Clopidogrel p.o. Nach der Entlassung belief sich die Medikation auf 75mg Clopidogrel für weitere 6 Monate und 100mg ASS als Dauermedikation in allen drei Gruppen.

## 2.6. Parameter zur Erfassung der Wirksamkeit

Zur Erfassung der Wirksamkeit der Behandlung innerhalb der Therapiearme wurde der Late Lumen Loss, ein nicht-klinischer angiographischer Parameter, als Hauptzielkriterium definiert. Angiographische Nebenzielkriterien waren die Binäre Restenoserate >50%, die Diameterstenose, der Minimale Lumendurchmesser. Folgende Parameter wurden als klinische Nebenzielkriterien definiert: Target-Lesion Revaskularisation, Major Adverse Cardiac Events (siehe Kapitel 4.4. „Methodenkritik“).

### 2.6.1. Hauptzielkriterien

#### Late Lumen Loss (LLL)

Dieser Parameter ist definiert als Lumenverlust im Stent- und/oder Peristentbereich (Stentränder +/- 5mm) innerhalb von 6 Monaten nach Stentimplantation. Errechnen lässt sich dieser Lumenverlust aus den jeweiligen Differenzen zwischen den angiographisch bestimmten minimalen Lumendurchmessern (MLD) direkt im Anschluss und 6 Monate nach Stentimplantation. Da der Blutfluss und somit der Erfolg der Therapie hierdurch

beurteilt werden kann, stellt er für die Wirksamkeit der Therapie ein maßgebliches Hauptzielkriterium dar und wird als Mittelwert in jedem Studienarm innerhalb der Verlaufskontrolle 4 bestimmt.

### 2.6.2. Nebenzielkriterien

#### Binäre Restenoserate (RR) in %

Die binäre Restenoserate ist die angiographisch ermittelte Durchmesserstenose im Stent- und/oder Peristentbereich (Seitenränder +/- 5mm) von  $\geq 50\%$ . Die Bestimmung erfolgt in der 4. Verlaufskontrolle 6 Monaten postinterventionem. Die Häufigkeit der binären Restenoserate wird bestimmt durch die Anzahl der Patienten in jedem Studienarm mit einer RR.

#### Prozentuale Diameterstenose (DS) in %

Definiert ist dieser Parameter als angiographisch bestimmte Durchmesserstenose im Stent- und/oder Peristentbereich (Stentränder +/- 5mm) 6 Monate nach Koronarintervention innerhalb der Verlaufskontrolle 4. Die Bestimmung des Mittelwertes der prozentualen Diameterstenosen erfolgt in jedem der drei Studienarme.

#### Minimaler Lumendurchmesser (MLD)

Der angiographisch ermittelte minimale Lumendurchmesser beschreibt die engste mit Kontrastmittel ausgefüllte Stelle im Stent- und/oder Peristentbereich (Seitenränder +/- 5mm) 6 Monate nach Stentimplantation bei Verlaufskontrolle 4. Der Mittelwert des minimalen Lumendurchmessers wird in jedem Studienarm bestimmt.

#### Target-Lesion Revaskularisation (TLR)

Target-Lesion Revaskularisation ist definiert als erneute Revaskularisationsmaßnahme in Form einer PCI oder einer ACVB-Operation im Bereich des behandelten Koronargefäßes innerhalb von 6 Monaten nach Stentimplantation.

### Major Adverse Cardiac Events (MACE)

Unter dem Begriff Major Adverse Cardiac Events (MACE) fasst man folgende schwerwiegende kardiale Ereignisse wie Tod und Myokardinfarkt zusammen:

- Tod koronarer Ursache
- Tod kardialer Ursache
- Jeglicher Tod, bei dem eine kardiale Ursache nicht ausgeschlossen werden kann
- Infarkttypische Brustschmerzen  $\geq 30$ min
- Signifikante EKG-Veränderungen, die für einen akuten Myokardinfarkt typisch sind (0,1mV ST-Streckenhebung oder frisch aufgetretener kompletter Linksschenkelblock)
- Signifikanter Anstieg kardialer Enzyme wie CK und CK-MB mehr als das dreifache über den oberen Normwert
- Neu aufgetretene signifikante Q-Wellen

### 2.7. Statistik

Ziel dieser Studie war es einzuschätzen, ob das Ergebnis einer Behandlung mit kathetergeführten Paclitaxel-Applikation nach BMS-Implantation einer alleinigen BMS-Implantation überlegen ist. Bei einer Überlegenheit bewertete die Studie im Weiteren, ob die Ergebnisse einer Behandlung mit kathetergeführten Paclitaxel-Applikation nach BMS-Implantation denen der Paclitaxel-Eluting Stents nicht unterlegen sind. Die Berechnungen des Stichprobenumfangs basierten auf Überlegenheit (kathetergeführte Paclitaxel-Applikation nach BMS-Implantation gegenüber alleiniger BMS-Implantation) und Nicht-Unterlegenheit (kathetergeführte Paclitaxel-Applikation nach BMS-Implantation gegenüber Paclitaxel-Eluting Stents) für einen In-Stent Late Luminal Loss (LLL) von 0,35mm. Des Weiteren wurde beim LLL eine Standardabweichung von 0,6mm angenommen. Unter Verwendung eines einseitigen Signifikanzniveaus von 0,025 wurde erwartet, dass 64 Patienten pro Gruppe ausreichen, um eine Überlegenheit beziehungsweise eine Nicht-Unterlegenheit der kathetergeführten Paclitaxel-Applikation nach BMS-Implantation mit einer

statistischen Aussagekraft von 90% zu demonstrieren (192 Patienten der gesamten Studie). Da eine Studienabbrecher-Quote von 5% erwartet wurde, wurden insgesamt 204 Patienten in die Studie eingeschlossen (68 Patienten pro Studienarm). Die Analysen der angiographischen Messungen wurden entsprechend der Anzahl der Patienten, die für jede Analyse verfügbar waren, durchgeführt. Alle anderen Analysen wurden nach dem Intention-to-treat Prinzip durchgeführt.

Die Statistische Analyse wurde unter Zuhilfenahme der Statistikprogramme R (Version 2.4.1, [www.r-project.org](http://www.r-project.org)) und SPSS<sup>®</sup> (Statistical Package for Social Sciences, Version 15 für WINDOWS, SPSS Inc., Chicago) durchgeführt.

Der Exakte Fisher-Test als Test für kategorische Daten wurde angewandt, um eine relative Häufigkeit von Ereignissen zwischen den Gruppen miteinander zu vergleichen. Wurde ein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt, wurde zur genaueren Analyse der ungepaarte Student's t-Test angewendet. Andernfalls wurde der Wilcoxon Test benutzt. Der Kruskal-Wallis Test wurde zur Analyse von drei Gruppen kontinuierlicher Daten benutzt. Sofern nicht anders angegeben, waren alle p-Werte zweiseitig. Ein p-Wert  $<0.05$  ( $0.025$  im Falle eines einseitigen p-Wertes) betrachtete man als statistisch signifikant.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Klinische und angiographische Basisdaten

In einem Zeitraum zwischen 19. August 2005 und 15. Februar 2007 erhielten 204 Patienten im Rahmen der Studie entweder einen Bare-Metal-Stent (BMS) mit kathetergeführte Paclitaxel-Applikation (Studienarm 1), einen Bare-Metal-Stent allein (Studienarm 2) oder einen Paclitaxel-beschichteten Stent (Studienarm 3). Jedem dieser Studienarme wurde dabei die gleiche Anzahl an Patienten zugeteilt (n=68). Zwei der Patienten wurden nach der Randomisierung aus der Studie ausgeschlossen. Grund hierfür war eine schwere Gefäßkalzifizierung bei einem der Patienten und ein zu großer Gefäß-Diameter bei dem anderen. Die Studien-Kohorte umfasste am Ende 202 Patienten (67 Patienten in Studienarm 1, 68 Patienten in Studienarm 2 und 67 Patienten in Studienarm 3). Das klinische Follow-up erfolgte bei 201 Patienten (99,5%). Das angiographische Follow-up konnte bei 54 Patienten (80,6%) aus Studienarm 1, 56 Patienten (82,4%) aus Studienarm 2 und 54 Patienten (80,6%) aus Studienarm 3 durchgeführt werden. (Siehe Tabellenanhang, Tabl. 1)

#### 3.1.1. Demographische Daten

##### Alter:

Das Alter des Gesamtpatientenkollektivs lag zwischen 38 und 81 Jahren. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 65 Jahre mit einer Standardabweichung  $\pm 8,9$  ( $64,8 \pm 9,4$  Studienarm 1;  $64,7 \pm 8,8$  Studienarm 2;  $65,7 \pm 8,4$  Studienarm 3,  $p = 0,829$ ).

##### Geschlecht:

Das Geschlechterverhältnis zeigte in dieser Studie ein signifikantes Überwiegen des männlichen Patientenkollektivs (79% Studienarm 1; 87% Studienarm 2; 67% Studienarm 3,  $p = 0,023$ ).

#### 3.1.2. Anamnestische Daten

33% der Patienten hatten in ihrer Vorgeschichte bereits einen Myokardinfarkt erlitten. Patienten des Studienarms 3 zeigten hierbei die geringste Infarkt-Quote (37% Studienarm 1; 37% Studienarm 2; 24 % Studienarm 3,  $p = 0,159$ ).

47% der Patienten hatten bereits eine perkutane Koronarintervention (PTCA). Patienten der Gruppe 3 zeigen im Vergleich mit den Studienarmen 1 und 2 mit 36% die niedrigste Interventionsrate auf (54% Studienarm 1; 50% Studienarm 2; 36% aus Studienarm 3,  $p = 0,087$ ).

11% aller Patienten haben sich in der Vorgeschichte einer Bypass-Operation unterzogen. Die Anzahl der betroffenen Patienten fand in den drei Gruppen eine gleichmäßige Verteilung (9% Studienarm 1; 10% Studienarm 2; 13% Studienarm 3,  $p = 0,722$  ).

36% der Patienten litten unter Diabetes mellitus Typ II. Die Anzahl der Patienten mit Typ II Diabetes fand sich in den drei Studienarmen annähernd gleich häufig (34% Studienarm 1; 33% Studienarm 2; 40% Studienarm 3;  $p = 0,910$ ).

87% aller in die Studie aufgenommenen Patienten litten unter arterieller Hypertonie. Die Verteilung der Erkrankung war bei den Patienten der drei Gruppen relativ ausgeglichen (85% Studienarm 1; 87% Studienarm 2; 90% Studienarm 3,  $p = 0,754$ ).

13% unserer Patienten waren laut aktueller Anamnese Raucher. In Studienarm 2 sind dabei die wenigsten Nikotinkonsumenten zu verzeichnen. (16% Studienarm 1; 7% Studienarm 2; 16% Studienarm 3,  $p = 0,326$ ).

### 3.1.3. Koronararterielle Gefäßerkrankungen

Den prozentual kleinsten Anteil bei der koronararteriellen Gefäßerkrankung machte bei unseren Patienten mit 19,7% die Ein-Gefäßerkrankung aus, wobei Studienteilnehmer der Gruppe 1 die geringste Quote zeigten (13% Studienarm 1; 21% Studienarm 2; 25% Studienarm 3,  $p = 0,289$ ). 47,7% der Patienten dieser Studie wiesen eine Drei-Gefäßerkrankung auf (51% Studienarm 1; 44% Studienarm 2; 48% Studienarm 3,  $p = 0,758$ ). 33% hatten eine Zwei-Gefäßerkrankung (36% Studienarm 1; 35% Studienarm 2; 28% Studienarm 3,  $p = 0,610$ ).

### 3.1.4. Betroffene Gefäße

Die rechte Koronararterie (RCA) war im Durchschnitt zu 34,3% betroffen (35% Studienarm 1; 34% Studienarm 2; 34% Studienarm 3,  $p = 0,948$ ). Der Ramus circumflexus (LCX) war mit etwa 35,3% beteiligt (37% Studienarm 1; 35% Studienarm 2; 34% Studienarm 3,  $p = 0,948$ ). Der Befall des Ramus interventricularis anterior (LAD) zeigte in der Auswertung mit durchschnittlich 28 % einen etwas geringeren Anteil (25% Studienarm 1; 28% Studienarm 2; 31% Studienarm 3,  $p = 0,741$ ).

### 3.1.5. Ejektionsfraktion

Bei der Ejektionsfraktion ließ sich mit 54,7% im Studienarm 1 gegenüber den anderen Studienarmen der geringste Wert erkennen. Studienarm 3 zeigte mit 57,1% den höchsten Wert. Die Standardabweichung der drei Gruppen betrug  $\pm 9,7\%$  (54,7%  $\pm 9,7$  Studienarm 1; 54,9%  $\pm 9,6$  Studienarm 2; 57,1%  $\pm 10,3$  Studienarm 3,  $p = 0,149$ ).

## 3.2. Daten und angiographische Befunde aus der Intervention

(Siehe Tabellenanhang, Tabl. 2)

### 3.2.1. Stent-Diameter

Die bei der Intervention verwendeten Stents hatten einen Durchmesser von 2,5mm, 3,0mm, 3,5mm und 4,0mm. Der am häufigsten verwendete Stent-Diameter betrug 3,0mm. 51,3% der Patienten erhielten einen Stent dieser Art (57% Studienarm 1; 43% Studienarm 2; 54% Studienarm 3,  $p = 0,530$ ). Am seltensten erfolgte der Einsatz des Stents mit 4,0mm Durchmesser. Hier zeigte sich eine durchschnittliche Verwendungsrate von 5% (0% Studienarm 1; 4% Studienarm 2; 6% Studienarm 3,  $p = 0,076$ ). Etwa 21% der Patienten erhielten einen Stent mit 2,5mm (19% Studienarm 1, 25% Studienarm 2, 19% Studienarm 3,  $p = 0,530$ ), 24% der Patienten einen mit 3,5mm Durchmesser (24% Studienarm 1, 28% Studienarm 2, 21% Studienarm 3,  $p = 0,631$ ).

### 3.2.2. Länge des gestenteten Segments

Die bei der Intervention verwendeten Stents hatten Längen von 8,0mm, 12,0mm, 13,0mm, 15,0mm, 16,0mm, 18,0mm, 20,0mm, 23,0mm, 24,0mm und 28,0mm.

Die Länge des gestenteten Segments, entsprechend der Stent-Länge, in Studienarm 1 lag bei  $14,1\text{mm} \pm 3,6$ , in Studienarm 2 bei  $14,4\text{mm} \pm 3,7$  und in Studienarm 3 bei  $14,5\text{mm} \pm 3,4$  ( $p = 0,899$ ). Der Studienarm 1 zeigte dabei minimal kürzere stentversorgte Segmente, da eine adäquate Stentrandbehandlung nur bei Stentlängen  $\leq 18,0\text{mm}$  gewährleistet werden konnte.

### 3.2.3. Länge der Läsion

Der Mittelwert der Läsionslänge bewegte sich bei allen Studienteilnehmern um  $10,8\text{mm} \pm 5,1$ . Bei Studienarm 3 ließ sich im Vergleich mit den anderen Armen mit  $10,3\text{mm}$  ein kleinerer Wert und somit kürzere Läsionen im betroffenen

Gefäß dokumentieren ( $11,1\text{mm} \pm 5,7$  Studienarm 1;  $10,9\text{mm} \pm 4,8$  Studienarm 2;  $10,3 \pm 4,9$ ,  $p = 0,636$ ).

#### 3.2.4. Lokale Abgabe der Paclitaxel-Lösung

Bei Patienten, die eine kathetergeführte Paclitaxel-Gabe erhielten, betrug die gemittelte Applikationszeit  $113,8 \pm 14,2$  Sekunden.

Das Volumen der applizierten Lösung lag mit  $13,4\text{ml} \pm 4,1$  über dem angegebenen Reservoirvolumen des GENIE™-Doppelballon-Katheters von 10ml aufgrund ungewollten Abfließens des Pharmakons über Gefäßseitenäste.

#### 3.2.5. Minimaler Lumen-Diameter (MLD) vor und nach Intervention

Der MLD hatte präinterventionem einen Mittelwert von  $0,81\text{ mm} \pm 0,34$  bei einer eher gleichmäßigen Verteilung auf die Studienarme ( $0,84\text{mm} \pm 0,33$  Studienarm 1;  $0,81\text{mm} \pm 0,34$  Studienarm 2;  $0,78\text{mm} \pm 0,35$  Studienarm 3,  $p = 0,375$ ).

Der Parameter zeigte im Segment nach der Intervention bei allen Studienarmen eine erkennbare Vergrößerung. Der Durchschnittswert lag bei allen drei Gruppen bei  $2,1\text{mm} \pm 0,47$  ( $2,08\text{mm} \pm 0,42$  Studienarm 1;  $2,15\text{mm} \pm 0,52$  Studienarm 2;  $2,07\text{mm} \pm 0,48$  Studienarm 3,  $p = 0,748$ ).

Nach der Intervention bewegten sich die Werte des Diameters innerhalb des Stents um einen Wert von  $2,5\text{mm} \pm 0,44$  und zeigte auch hier eine deutliche Diameter-Vergrößerung mit ähnlichen Werten in den Studiengruppen ( $2,47\text{mm} \pm 0,37$  Studienarm 1;  $2,49\text{mm} \pm 0,5$  Studienarm 2;  $2,53\text{mm} \pm 0,44$  Studienarm 3,  $p = 0,741$ ).

Die gemittelten Werte des proximalen und distalen Randes lagen zwischen  $2,19\text{mm} \pm 0,53$  und  $2,48\text{mm} \pm 0,54$ .

#### 3.2.6. Diameterstenose (DS) vor und nach Intervention

Vor der Intervention betrug die durchschnittliche Gefäß-Diameterstenose der Patienten aller drei Studienarme  $67,36\% \pm 11,7$ . Die Stenose der Gruppe 3 war mit  $68,68\%$  im Vergleich zu Gruppe 1 und 2 minimal größer ( $65,8\% \pm 11,3$  Studienarm 1;  $67,6\% \pm 11,71$  Studienarm 2;  $68,68\% \pm 12,23$  Studienarm 3,  $p = 0,234$ ).

Nach dem Prozedere zeigte sich bei der Koronaranalyse im Vergleich zu den Ausgangswerten eine klare Abnahme der Diameterstenose im Segment. Im Segment des Studienarms 1 war im Vergleich mit Studienarm 2 und 3 die geringste Stenose dokumentierbar ( $20,88\% \pm 10,52$  Studienarm 1,  $22,4\% \pm 9,11$  Studienarm 2;  $23,26\% \pm 11,67$  Studienarm 3,  $p = 0,426$ ).

Bei der Diameterstenose innerhalb des Stents lag der Mittelwert der Gruppen 1 bis 3 bei  $10,62\%$  und zeigte eine eher gleichmäßige Verteilung auf die Studienarme mit minimal größerer Stenoseausprägung in Studienarm 2 ( $9,25\% \pm 8,28$  Studienarm 1;  $12,45\% \pm 7,55$  Studienarm 2;  $10,17\% \pm 7,37$  Studienarm 3,  $p = 0,069$ ).

Der mittlere Wert des proximalen Randes war  $16,63\%$ , wobei sich das Seitenrand-Ergebnis der Gruppe 3 im Vergleich schon vor dem Follow-up leicht erhöht zeigte ( $16,25\% \pm 9,55$  Studienarm 1;  $15,52\% \pm 13,84$  Studienarm 2;  $18,12\% \pm 11,41$  Studienarm 3,  $p = 0,381$ ). Auch die Ergebnisse des distalen Randes bei Studiengruppe 3 zeigten beim Vergleich der Gruppen bereits eine gering erhöhte Diameterstenose ( $16,64\% \pm 12,5$  Studienarm 1;  $16,76\% \pm 10,99$  Studienarm 2;  $19,5\% \pm 12,16$  Studienarm 3,  $p = 0,259$ ).

#### 3.2.7. Lumen-Gewinn

Der durchschnittliche Lumen-Gewinn im Segment des betroffenen Gefäßes betrug bei allen Patienten der drei Studienarme  $1,29\text{mm} \pm 0,49$ .

Im Segment war postinterventionem der geringste Lumen-Gewinn in Studienarm 1 zu sehen, der höchste in Gruppe 2 ( $1,23\text{mm} \pm 0,44$  Studienarm 1;  $1,35\text{mm} \pm 0,54$  Studienarm 2;  $1,29\text{mm} \pm 0,49$  Studienarm 3,  $p = 0,615$ ).

Auch innerhalb des Stents war der niedrigste Gewinn in Gruppe 1 und der höchste in Gruppe 3 ( $1,64\text{mm} \pm 0,34$  Studienarm 1;  $1,68\text{mm} \pm 0,48$  Studienarm 2;  $1,73\text{mm} \pm 0,52$  Studienarm 3,  $p = 0,396$ ).

Die Werte des proximalen und distalen Randes lagen bei allen Patienten im Durchschnitt zwischen  $0,16\text{mm} \pm 0,43$  und  $0,24\text{mm} \pm 0,44$ .

### 3.3. Ergebnisse der quantitativen angiographischen Analyse bei Follow-up

Die Follow-up-Angiographie konnte bei 54 Patienten (80,6%) der Gruppe mit lokaler Paclitaxel-Applikation, 56 Patienten (82,4%) der Bare-Metal-Stent (BMS) Gruppe und 54 Patienten (80,6%) der Gruppe mit Paclitaxel-beschichteten Stent durchgeführt werden.

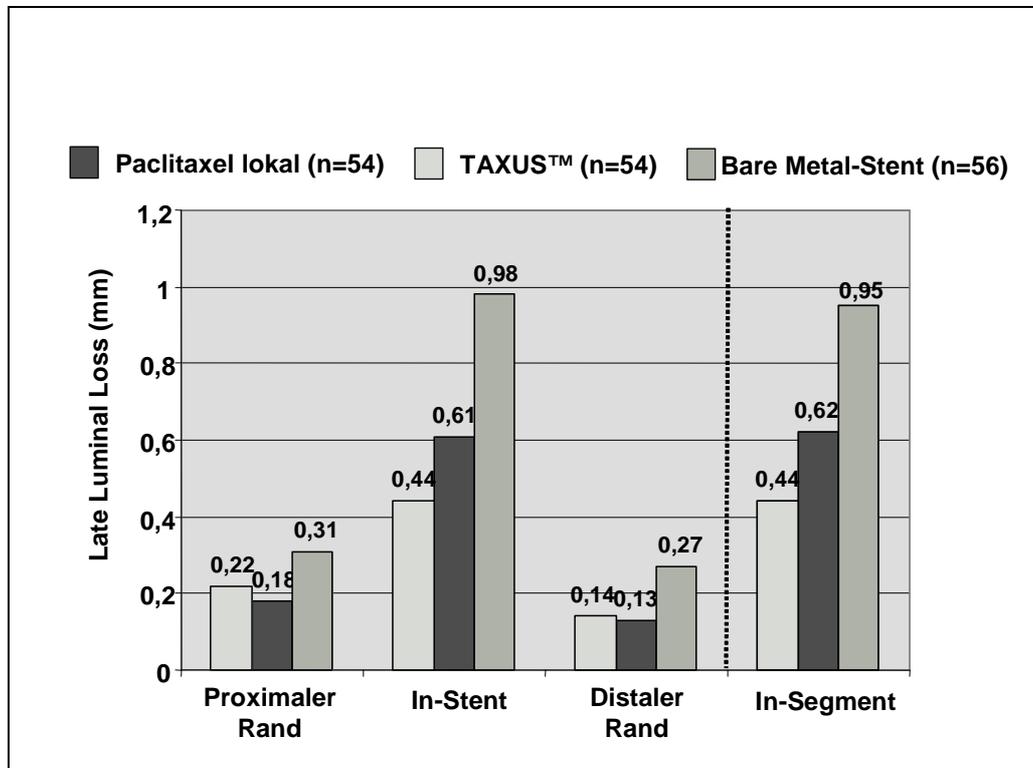
Die mittlere Dauer bis zum angiographischen Follow-up lag bei 184 Tagen (25. und 75. Perzentile: 181 und 195 Tage) in der Lokal Paclitaxel Gruppe, bei 183 Tagen (25. und 75. Perzentile: 180 und 188 Tagen) in der Bare-Metal-Stent Gruppe und bei 182 Tagen (25. und 75. Perzentile: 179 und 191 Tagen) in der Gruppe mit Paclitaxel-beschichteten Stent. (Siehe Tabellenanhang, Tabl. 3)

#### 3.3.1. Late Lumen Loss (LLL)

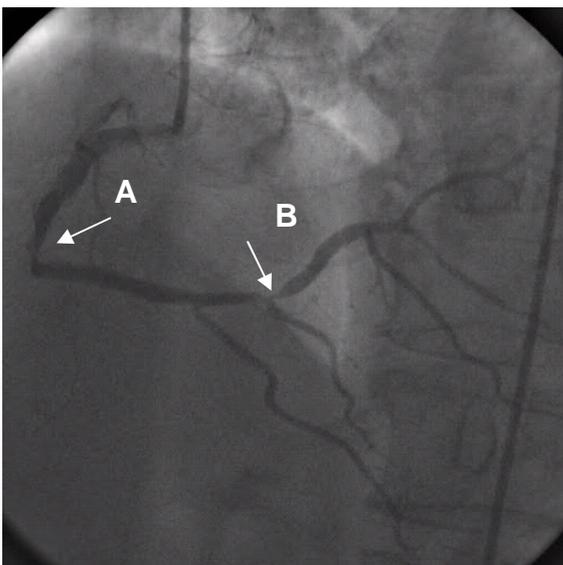
Nach angiographischer Auswertung (Abb. 8-10) zeigte sich eine signifikante Reduktion des In-Stent Late Lumen Loss (LLL) bei Patienten mit kathetergeführter Paclitaxel-Applikation im Vergleich zu Patienten mit Bare-Metal-Stent ( $0,61\text{mm} \pm 0,44$  versus  $0,98\text{mm} \pm 0,72$ ,  $p = 0,0006$ ) (Abb. 7). Im Vergleich zum Paclitaxel-beschichteten Stent ließ die Paclitaxel-Applikation per Kathetersystem allerdings keine signifikante Senkung bezüglich des In-Stent LLL erkennen ( $0,61\text{mm} \pm 0,44$  versus  $0,44\text{mm} \pm 0,49$ , der P-Wert zeigt mit  $p = 0,023$  eine Signifikanz für Nichtunterlegenheit). Es zeigte sich allerdings eine deutliche Reduktion des Late Lumen Loss bei Patienten der Gruppe 1 im Vergleich zu Patienten der Gruppen 2 und 3 im Bereich der proximalen

### 3. Ergebnisse

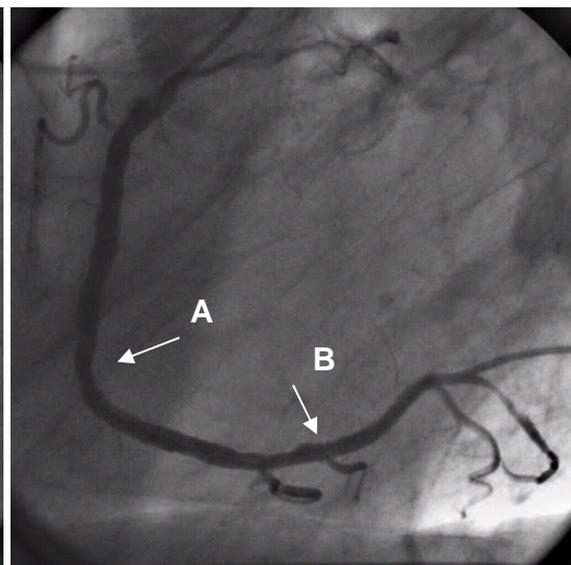
Stentränder ( $0,18\text{mm} \pm 0,39$  Studienarm 1;  $0,31\text{mm} \pm 0,62$  Studienarm 2;  $0,22\text{mm} \pm 0,51$  Studienarm 3,  $p = 0,758$ ).



**Abb. 7:** Late Lumen Loss (mm) der Patienten der drei Studienarme im graphischen Vergleich.



**Abb. 8**



**Abb. 9**

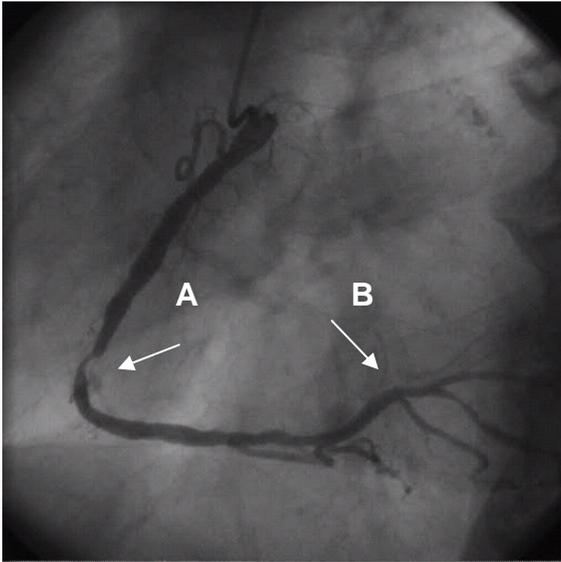


Abb. 10

**Abb. 8:** Angiographische Darstellung der RCA eines 71-jährigen Studienteilnehmers mit einer Stenose im RCA-Segment 4a (A) und einer Stenose im RCA-Segment 3 (B).

**Abb. 9:** Angiographische Darstellung des Akutergebnisses nach Stentimplantation. Einsatz eines BMS 3,5/ 13 in Segment 4a (A) und Einsatz eines BMS des gleichen Typs mit zusätzlicher lokaler Applikation flüssigen Paclitaxels in Segment 3 (B).

**Abb. 10:** Angiographisches Ergebnis nach 6 monatigem Follow-up. Sichtbare Restenose im Segment nach alleiniger BMS-Behandlung (A). Gutes Langzeitergebnis ohne Restenose im Segment nach BMS-Einsatz mit lokaler Paclitaxel-Applikation (B); LLL: In-Segment: 0,94mm, In-Stent: 0,90mm.

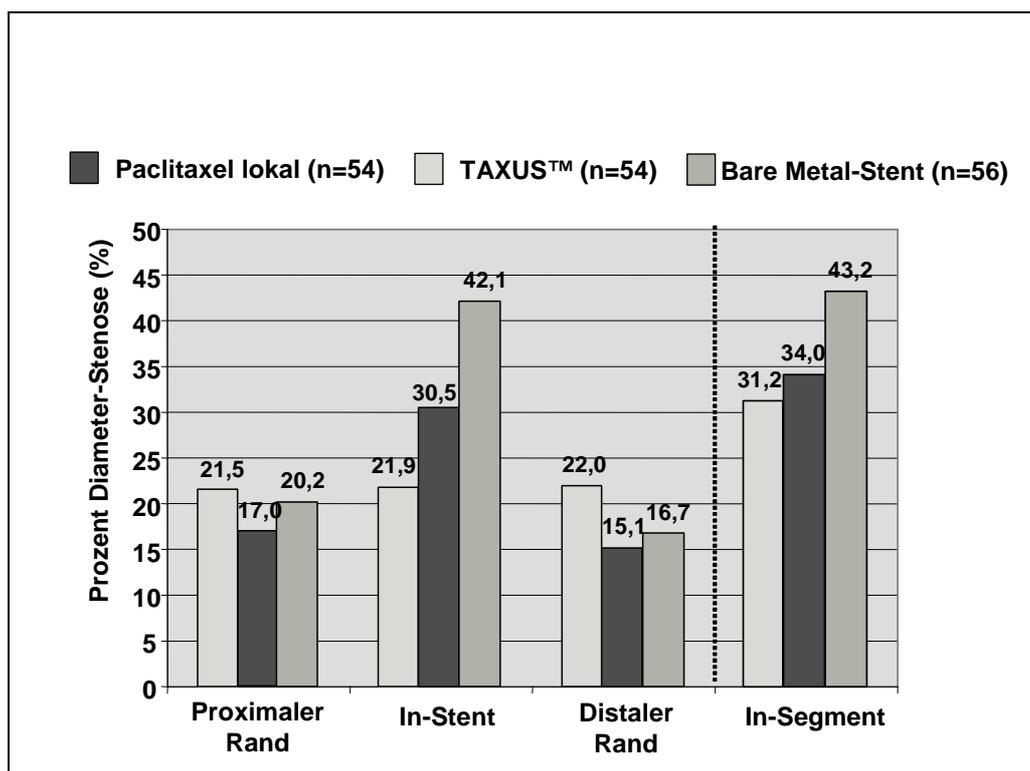
### 3.3.2. Minimaler Lumen-Diameter (MLD)

Bei diesem Nebenzielkriterium ließ sich innerhalb des Gefäßsegmentes ein klarer Lumengewinn bei Patienten mit lokaler Paclitaxel-Gabe im Vergleich zu Patienten mit Bare-Metal-Stents finden. Kein eindeutiger Unterschied zeigte sich hingegen beim Vergleich von Arm 1 mit Arm 3 ( $1,71\text{mm} \pm 0,55$  Studienarm 1;  $1,41\text{mm} \pm 0,66$  Studienarm 2;  $1,77\text{mm} \pm 0,60$ ,  $p = 0,015$ ). Der größte MLD innerhalb des Stents fand sich bei Patienten der Gruppe mit Paclitaxel-beschichtetem Stent ( $1,84\text{mm} \pm 0,59$  Studienarm 1;  $1,46\text{mm} \pm 0,69$  Studienarm 2;  $2,04\text{mm} \pm 0,59$ ,  $p = <0,0001$ ). Deutlich machte sich ein Lumengewinn bei Patienten der Gruppe 1 verglichen mit Patienten der Gruppe 3 an den proximalen sowie distalen Stent-Seitenrändern. So wurde bei angiographischer Analyse des proximalen Gefäßrandes bei Studienteilnehmer des Studienarms 1 das größte Gefäßlumen ausgemessen ( $2,30\text{mm} \pm 0,65$  Studienarm 1;  $2,14\text{mm} \pm 0,75$  Studienarm 2;  $2,19\text{mm} \pm 0,64$  Studienarm 3,  $p = 0,629$ ). Einen ähnlichen Verlauf zeigten auch Vermessungen des distalen Stent-Randes ( $2,06\text{mm} \pm 0,50$

Studienarm 1; 1,94mm ± 0,57 Studienarm 2; 1,95mm ± 0,59 Studienarm 3, p = 0,641).

#### 3.3.3. Diameterstenose (DS)

Wie beim Late Lumen Loss zeigte die Analyse der In-Stent-Stenosebildung bei Patienten des Studienarms 1 gegenüber Patienten des Studienarms 2 eine erkennbare Reduktion. Patienten mit DES hatten in der Analyse verglichen mit Patienten mit flüssiger Lokalthherapie und mit Patienten mit einfacher BMS-Versorgung die niedrigste In-Stent-Stenosebildung (30,49% ± 16,53 Studienarm 1; 42,07% ± 24,88 Studienarm 2; 21,85% ± 19,18 Studienarm 3, p = <0,0001). Die geringste Stenosebildung am proximalen als auch am distalen Rand erfolgte bei Patienten mit flüssiger Paclitaxel-Lokalthherapie (Abb. 11).

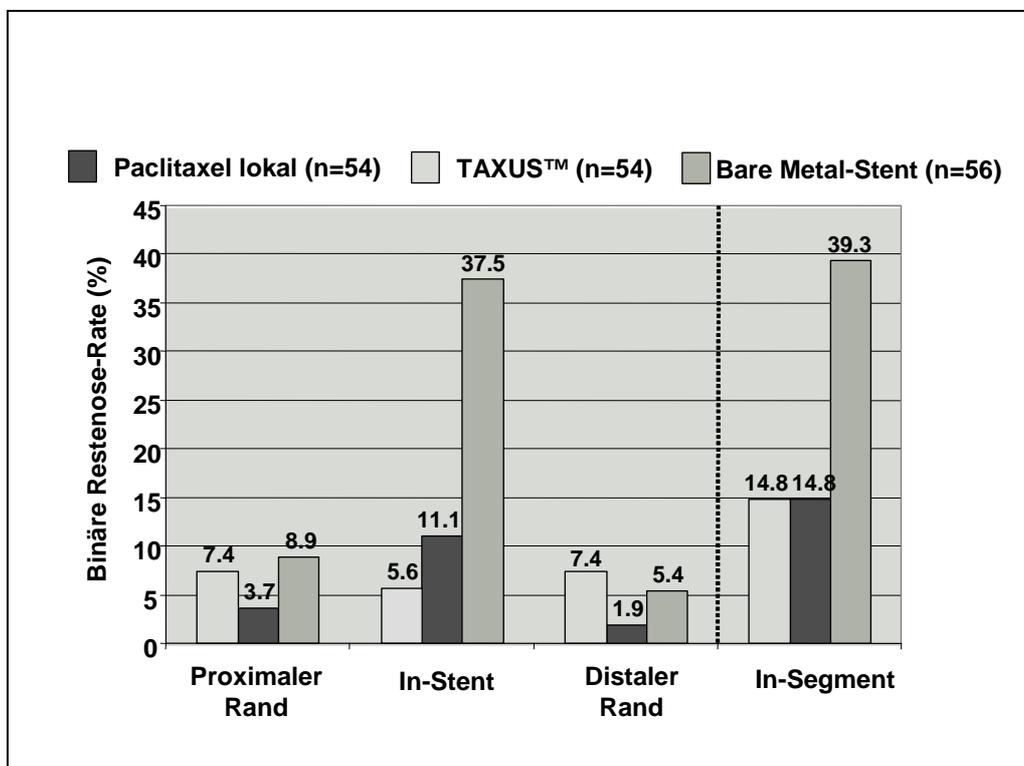


**Abb. 11:** Diameterstenose (%) der Patienten der drei Studienarme im graphischen Vergleich.

### 3.3.4. Binäre Restenoserate (RR)

Zusammengenommen ließen sich im Follow-up die meisten angiographischen In-Segment Restenosen (39,3%) in der Bare-Metal-Stent Gruppe ermitteln. Die Lokal Paclitaxel Gruppe und die Gruppe der Paclitaxel-beschichteten Stents zeigten beide mit 14,8% im Vergleich zur BMS Gruppe signifikant niedrigere Restenosen im Gefäßsegment (14,8% Studienarm 1; 39,3% Studienarm 2; 14,8% Studienarm 3,  $p = 0,03$ ). Eine signifikante Reduktion einer In-Stent Restenose wies, verglichen mit Gruppe 1 und 2, der Studienarm 3 auf (11,1% Studienarm 1; 37,5% Studienarm 2; 5,6% Studienarm 3,  $p = <0,0001$ ).

Bei den Stent-Seitenrändern jedoch deuteten die Werte der Gruppe 1, verglichen mit denen der Gruppen 2 und 3, auf erheblich geringere Stenoseraten hin. Am proximalen Rand bei Gruppe 3 war eine 7,4%-ige und bei Gruppe 2 eine 8,9 %-ige Restenose sichtbar, Patientendaten der Gruppe 1 zeigten hingegen nur eine 3,7%-ige Stenose ( $p = 0,678$ ). Am distalen Rand erkannte man in Gruppe 3 mit 7,4 % die höchste Restenose (1,9% Studienarm 1; 5,4% Studienarm 2; 7,4% Studienarm 3,  $p = 0,446$ ).



**Abb. 12:** Binäre Restenoserate (%) der Patienten der drei Studienarme im graphischen Vergleich.

#### 3.4. Ergebnisse des klinischen Follow-up

(Siehe Tabellenanhang, Tabl. 4)

##### 3.4.1. In der Klinik

Während der Zeit des Krankenhausaufenthaltes wurden bei allen Patienten unserer Studie weder Target-Lesion Revaskularisationen (TLR) durchgeführt noch Myokardinfarkte oder Tod festgestellt.

##### 3.4.2. Nach 30 Tagen

30 Tage nach der Intervention musste ein Patient (1,5%) aus der Gruppe der Paclitaxel-beschichteten Stents (Studienarm 3) sich aufgrund eines subakuten Gefäßverschlusses einer TLR unterziehen lassen. Es zeigte sich im klinischen Follow-up weder bei Patienten mit lokaler Paclitaxelbehandlung noch bei Patienten mit einem BMS alleine kardiale Zwischenfälle.

##### 3.4.3. Nach 6 Monaten

Nach 6 Monaten ist weder im Studienarm der lokalen Paclitaxel-Applikation noch im Studienarm der Paclitaxel-beschichteten Stents der Tod eines Patienten festgestellt worden. In der Gruppe der BMS sind hingegen 2 Patienten verstorben (3%). Es gab keine Myokardinfarkte in der Gruppe der lokalen Paclitaxel-Applikation, allerdings wurde 1 Patient aus der Gruppe des Paclitaxel-beschichteten Stents mit Myokardinfarkt dokumentiert (1,5%). Aus der Gruppe mit BMS alleine wurden sogar 3 Patienten mit myokardialen Zwischenfällen festgestellt (4,5%). 9 Patienten des Studienarms 1, 15 Patienten des Studienarms 2 und 8 Patienten des Studienarms 3 erhielten im Verlauf von 6 Monaten eine Target-Lesion Revaskularisation (13,4% Studienarm 1; 22,1% Studienarm 2; 11,9% Studienarm 3,  $p = 0,203$ ). Die Häufigkeiten kardialer Zwischenfälle bei Kombinationen von MACE und TLR sind laut Analyse in Gruppe 1 und 3 mit 13,4% identisch. Im Vergleich zum Studienarm mit BMS-Implantation alleine ist die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse bei den Gruppen 1 und 3 sogar nur halb so hoch (13,4% Studienarm 1; 26,8% Studienarm 2; 13,4% Studienarm 3,  $p = 0,078$ ).

## 4. Diskussion

### 4.1. Das Problem der Restenose

Ein erhebliches und bisher noch ungelöstes Problem in der interventionellen Kardiologie ist die Restenose. Und obwohl bei der Perkutanen Transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) Primärerfolgsraten bis zu 95% dokumentiert wurden, stellt die Restenose mit einer Rezidivquote von 20-50% nach 3-6 Monaten die wesentliche Einschränkung dieses Verfahrens dar<sup>8</sup>. Unstrittig sieht man heute die Genese der Restenose als eine Folge interventionsbedingter Gefäßtraumatisierung, die wiederum eine Reihe von Prozessen vergleichbar der Wundheilung nach sich zieht. Diese Reaktionsmechanismen prägte ROSS erstmals im Jahre 1976 mit seiner *Response to Injury*-Hypothese<sup>31</sup>.

Die Reaktion auf die Gefäßtraumatisierung und die damit verbundene Genese der Restenose ist eine an sich physiologische Heilungsreaktion des Organismus, mit der Absicht Schaden zu beseitigen. So sind Prozesse der Restenose wie die Thrombozytenaggregation mit Fibrinthrombusbildung, Makrophageninfiltration sowie die Synthese extrazellulärer Matrix mit Gewebeproliferation nahezu gleich denen der Wundheilung<sup>32</sup>. Und obwohl bei allen Patienten nach perkutaner Koronarintervention Reaktionen der Wundheilung auf Gefäßtraumatisierung (*responso to injury*) einsetzen, bleibt weiterhin etwas unverstanden: Warum führen bei einigen Patienten die Wundheilungsvorgänge zur Entstehung einer ausgeprägten Restenose, während sich bei anderen Patienten keine klinisch bedeutsame Restenose ausgebildet? Prädiktive Faktoren wie Rauchen, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämien, LAD-Koronararterien etc. konnten zwar durch Datenauswertungen gefunden werden, erlauben ein vollständiges Verständnis allerdings nicht<sup>33-36</sup>.

Durch die Aufdehnung des Ballons während der perkutanen Koronarintervention entstehen Gefäßverletzungen, bei denen es zu endothelialen Denudationen, Zerstörung intimaler Strukturen sowie Rupturen

der Lamina elastica interna kommt. Des Weiteren bilden sich Lysevorgänge medialer Smooth Muscle Cells (SMC) und Rupturierungen vorbestehender arteriosklerotischer Plaques. Bei einer weiteren Gefäßüberdehnung während der lokalen Intervention setzt sich die Dissektion bis in die äußeren Media-Teile und die Adventitia fort<sup>37</sup>.

Die Kaskade der Reaktion auf die lokale Intervention soll an dieser Stellen in drei Phasen eingeteilt werden<sup>37-39</sup>:

##### Akute Phase:

Bereits direkt nach der Dilatation stellt sich durch elastische Rückstellkräfte des Gefäßes eine Rückbildung des Dehnungseffektes ein (*elastic recoil*)<sup>10, 40</sup>. Grund hierfür sind unter anderem die konzentrischen elastischen Membranen sowie stabilisierende Kollagenfasern der Gefäßwände<sup>41</sup>.

Wenige Minuten nach der durch Ballondilatation bedingten Gefäßverletzung beginnt die *erste Phase (Entzündung)* einer hochkomplexen zellulären Kaskade und hält ungefähr die ersten 24-48 Stunden nach Koronarangioplastie an. Je nach Ausmaß der Traumatisierung treten subendotheliale Strukturen und thrombogene Bestandteile der Gefäßwand, wie Kollagen und *tissue factor* (Thromboplastin), mit dem Blutfluss in Kontakt, welcher wiederum eine Thrombozytenanlagerung nach sich zieht. Aus der lokalen Thrombusformation kann sich wiederum ein okkludierter Abscheidungsthrombus bilden. Durch Mediatoren wie Adenosindiphosphat, Serotonin, Thromboxan A2, Fibrinogen, Fibronectin, von-Willebrand-Faktor (vWF) sowie Thrombin wird diese Thrombozytenaggregation vermittelt. Thrombin hat als potentester Stimulator der Plättchenaggregation eine besondere Funktion<sup>42</sup>. Der Zellkontakt zwischen den Thrombozyten erfolgt dabei über Glycoprotein Ib und IIb/ IIIa-Rezeptoren<sup>43</sup>. Die resultierende Thrombusbildung kann dann zur frühen Lumeneinengung bis hin zum totalen Gefäßverschluss führen.

Die aktivierten Thrombozyten geben in einer *zweiten Phase (Granulation)* wichtige Mediatoren wie den Epidermal Growth Factor (EGF), den Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) sowie den Platelet Derived Growth

Platelet Derived Growth Factor (PDGF) ab. Der PDG-Factor ist ein höchst potenter Mediator. Sezerniert wird er von Thrombozyten, Makrophagen, verletzten Endothelzellen wie auch von SMCs. Mit seiner chemotaktischen und mitogenen Wirkung stimuliert er zudem die Migration der SMCs<sup>37, 44, 45</sup>. Für die Proliferation der glatten Muskelzellen spielen andere Wachstumsfaktoren und insbesondere der Fibroblast Growth Factor (FGF) eine wichtige Rolle. Freigesetzt wird der FGF durch die mechanische Traumatisierung des Endothels als auch bei Verletzung der SMCs selbst<sup>46</sup>. Ebenso geben eingewanderte aktivierte Monozyten eine Reihe von chemotaktischen und proliferativ wirkenden Zytokine ab<sup>43</sup>.

#### Intermediäre Phase:

Charakterisiert ist diese Phase durch die Aktivierung und Replikation der SMCs mit anschließender Migration der Zellen aus der Media in die Subintima. Die Zeitdauer dieses Vorgangs erstreckt sich über Tage bis Wochen.

#### Chronische Phase:

Die chronische Phase, bis sechs Monate postinterventionem, ist gekennzeichnet durch die Autoreplikation glatter Muskelzellen, die Produktion der extrazellulären Matrix wie auch durch Umbauprozesse der Blutgefäße (Remodeling). Auto- und parakrine Wachstumsfaktoren wie PDGF, FGF, Insuline Like Growth Factor-1 (ILGF-1), TGF- $\beta$  und Angiotensine II werden von intimalen SMCs sezerniert, um die Proliferation derselbigen zu stimulieren.

Einen großen Anteil am Volumen der restenotischen Plaques hat auch die durch neointimale SMCs bedingte Synthese der extrazellulären Matrix (EZM). Wichtige Proteoglykane hierbei sind das Dermatan, Chondroitinsulfat sowie das auf Migration und Proliferation der SMCs inhibitorisch wirkende Heparansulfat. Von aktivierten Fibroblasten und synthetisch aktiven glatten Muskelzellen werden vor allem Chondroitinsulfate und Dermatan-sulfate synthetisiert. Der entstehende Mangel an dem inhibitorisch wirksamen Heparansulfat zieht wiederum einen Wegfall hemmender Effekte auf Proliferation und Migration der SMCs nach sich, was schließlich zu einer Volumenzunahme der Neointima führt<sup>47</sup>. Versuchsreihen zeigten, dass allerdings ein großer Teil der glatten

Muskelzellen aufgrund apoptotischer Zellverluste wieder verloren geht, sodass die Produktion der EZM den größeren Beitrag zur Restenose liefert<sup>48, 49</sup>.

Einen weiteren Einfluss auf das Gefäßlumen und somit auf die Hämodynamik hat das sogenannte *late remodeling*. Bezeichnet werden hiermit Änderungen des gesamten Gefäß-Durchmessers durch Umbauten der Gefäßwand als Folge oben beschriebener Mechanismen. Ebenfalls diskutiert werden Umbauprozesse dieser Art als eine Form der Adaption an veränderte Fließverhältnisse im Gefäß<sup>40</sup>.

Einfluss am Entstehen der Restenose nach konventioneller Ballondilatation haben demnach Schrumpfungsprozesse der Gefäßwand (*elastic recoil, late remodeling*) einerseits und Proliferation glatter Muskelzellen andererseits. Daher kommt es trotz des Einsatzes von Stents, die Schrumpfungsprozesse der Gefäßwand erfolgreich aufhalten, durch verstärkte neointimale Proliferation nach wie vor zu Restenosen. Eben diese Situation lenkte die Aufmerksamkeit bei der Behandlung der Stenose auf Therapieoptionen mit antiproliferativem Charakter.

## 4.2 Antiproliferative Substanzen

### 4.2.1. Paclitaxel

1971 gelang es WANI et. al. die Strukturformel des Naturstoffs Paclitaxel zu analysieren und seine zytotoxische Wirkung gegen in vitro befindliche Tumorzellen nachzuweisen<sup>50</sup>. Die Aufklärung des Wirkmechanismus dieser Substanz gelang allerdings erst im Jahre 1979 durch SCHIFF et. al.<sup>51</sup>.

### Physiologische Grundlagen

Mikrotubuli gehören zu den wichtigsten Organisatoren des Zytoskeletts. Sie verleihen der eukaryotischen Zelle gemeinsam mit den Intermediärfilamenten sowie den Mikrofilamenten die Fähigkeit zur Proliferation, Zellbeweglichkeit und -migration, intrazellulärem Transport und Signaltransduktion<sup>52</sup>.

Mikrotubuli sind stabile, hohle, röhrenförmige nicht kontraktile Filamente mit einem Innendurchmesser von 15nm und einem Außendurchmesser von 24nm. Bei der Länge können sie variabel mehrere Mikrometer lang sein. Gebildet werden diese von 13 geraden, parallel aneinander liegenden Protofilamenten, die aus mehreren geradkettig aneinander geknüpften Dimeren bestehen. Dimere selbst entstehen durch den Zusammenschluss globulärer Proteine (alpha- und beta-Tubulin-Heterodimere) mit einem Molekulargewicht von jeweils 55kD. Die Polymerisation der Röhre erfolgt durch die Aneinanderreihung freier Tubulinmono- und dimere. Des Weiteren werden neben den Dimeren auch ringförmige Oligomere, Mikrotubuli-assoziierte Proteine (MAP) und freies Guanosin-5'-Triphosphat (GTP) benötigt<sup>52, 53</sup>.

Da es sich bei Tubulin um eine GTPase handelt, wird erst mit Hilfe der GTP-Hydrolyse die Aktivität der Polymerisation angeregt. Während dieser Polymerisation wird das GTP zu Guanosin-5'-Diphosphat (GDP) hydrolysiert und wird so an freie Bindungsstellen eines weiteren Dimers gebunden, sodass ein Protofilament entsteht<sup>54</sup>. Diese Protofilamente lagern sich wiederum mit Hilfe der MAPs parallel zu Mikrotubuli zusammen<sup>53</sup>. Diese ständig ablaufende Polymerisation wird von einer dazu parallel ablaufenden Depolarisation begleitet. Auf diese Weise wird für ein dynamisches Gleichgewicht innerhalb der Zelle gesorgt. Und in genau dieses dynamische Gleichgewicht greift Paclitaxel ein<sup>23, 51, 55-58</sup>.

### Wirkung von Paclitaxel

Im Gegensatz zu Colchizin oder den Vinca-Alkaloiden ist bei Paclitaxel nicht die Hemmung der Mikrotubuli ausschlaggebend. Das antiproliferative Potential dieser Substanz liegt in der vermehrten Bildung funktionsgestörter und ungewöhnlich stabiler Mikrotubuli<sup>23, 51, 59</sup>.

Die Bindungsstellen von Paclitaxel zeigten in Studien ihre Lokalisation an der 31-Aminosäure-Region der N-terminalen Enden des  $\beta$ -Tubulin<sup>60</sup>. Diese hochspezifische Bindung an Tubulin bewirkt eine Konformationsänderung der

Mikrotubuli. Sie werden kürzer und zeigen eine extrem hohe Stabilität. Selbst stark depolymerisierende Bedingungen wie hohe  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationen und Kälteeinflüsse haben nach Paclitaxeleinwirkung keinen Einfluss mehr<sup>51, 55</sup>. Eben diese erhöhte Bindungsstärke zwischen den Tubulin-Untereinheiten führt zu einem deutlichen Absinken der kritischen Konzentration von freien und für den Aufbau von Mikrotubuli essentiellen Tubulindimeren. Auch besitzen die paclitaxelmodifizierten Mikrotubuli im Vergleich zu den Nativen eine irreguläre Gestalt. So weisen unter Paclitaxel-Einfluss stehende Mikrotubuli anstelle von 13 Protofilamenten nur 12 Protofilamente auf<sup>51, 61, 62</sup>. Des Weiteren zeigten Untersuchungen zum Wirkmechanismus von Paclitaxel, dass unter Anwesenheit dieser Substanz wichtige Faktoren wie GTP und MAP für die Polymerisation nicht mehr notwendig sind<sup>55, 63</sup>.

Genau diese Eigenschaften von Paclitaxel verhindern die normale Ausbildung eines mitotischen Spindelapparates, sodass in den Zellteilungszyklus eingetretene Zellen in der späten  $G_2$ -Phase gehemmt werden. Auf diese Weise ist Paclitaxel in der Lage durch gestörte dynamische Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, Funktionen zellulärer Mechanismen nachhaltig zu beeinflussen.

Obwohl schon seit vielen Jahren bekannt, fand die Pazifische Eibe erst 1962 über den Botaniker A. BARCLAY den Weg in die moderne Medizin. Zwei Jahre später erkannte man im National Cancer Institute in den USA den Nutzen des aus der Rinde der Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnenen Paclitaxels (Taxol®) als vielversprechendes Medikament<sup>58, 59, 64</sup>.

Aufgrund seiner antiproliferativen Eigenschaften zeigte sich zu Beginn große Begeisterung in der Onkologie<sup>23, 50</sup>. Und nachdem es in Studien vielversprechende Ergebnisse lieferte, wurde es 1993 in den USA erstmals klinisch zugelassen. Die Nachfrage nach dieser neuartigen Substanz wuchs ständig, sodass es schwer wurde die nötige Menge der pazifischen Eibe bereitzustellen. Ab 1994 gelang schließlich aus Desacetylbaccatin III die chemische Totalsynthese von Paclitaxel (Taxol®)<sup>65</sup>.

Bei der erstmaligen Zulassung von Taxol® beschränkte sich die klinische Anwendung allerdings nur auf metastasierende Ovarialkarzinome. Später folgte die Zulassung bei metastasierenden Mamma-Karzinomen und Bronchial-Karzinomen<sup>59</sup>. Heute ist es in der onkologischen Therapie eines der Standardmedikamente und findet auch in der heutigen Kardiologie zunehmende Anwendung<sup>21, 23, 50</sup>.

An der Ratte untersuchten SOLLOT et al. die Wirkung von Paclitaxel und berichtete 1995 erstmalig über die antiproliferativen Effekte von Paclitaxel auf glatte Muskelzellen (SMCs)<sup>66</sup>.

1997 gelang es AXEL et al. *in vitro* den inhibitorischen Effekt des Paclitaxels auch an humanen arteriellen glatten Muskelzellen (ha-SMC) zu demonstrieren<sup>19</sup>. Man beobachtete, dass selbst kurze Einmalapplikationen von Paclitaxel bereits bei geringen Konzentrationen (0,01 bis 0,1 µmol/L) schon nach 10 Minuten einen langanhaltenden Effekt auf den Spindelapparat der ha-SMC ausübten. Weniger ausgeprägt, bei äquimolaren Dosen des Paclitaxels, war dabei die Proliferationshemmung der humanen Endothelzellen der Arterienwand (haEC). *In vivo* demonstrierte die gleichzeitig und noch einmal drei Jahre später am Kaninchen durchgeführte katheterbasierte lokale Applikation von Paclitaxel eine Reduktion der neointimalen Hyperplasie<sup>22</sup>.

Unter Anwendung Paclitaxel-beschichteter Stents kam es in einer tierexperimentellen Untersuchung am Schweinmodell zu einer signifikanten dosisabhängigen Reduktion der neointimalen Hyperplasie 4 Wochen nach Intervention<sup>67</sup>.

Als Komponente beschichteter Stents konnte die Sicherheit der Anwendung von Paclitaxel sowie die signifikante Reduktion der ISR-Rate durch Paclitaxel auch klinisch u.a. im Rahmen der TAXUS-Studien demonstriert werden:

In der TAXUS-I-Studie wurden 2000-2001 in drei Zentren in Deutschland 61 Patienten eingeschlossen, von denen 31 Patienten einen Paclitaxel-beschichteten NIRx-Stent mit verlangsamter Wirkstofffreisetzung (*slow release*) erhielten<sup>28</sup>. Beim angiographischen Follow-up nach 6 Monaten zeigten die

Patienten mit beschichtetem Stent gegenüber den Patienten mit unbeschichtetem Stent eine signifikant geringere Restenosierung.

In der TAXUS-II-Studie bekamen aus 38 Zentren 266 Patienten einen beschichteten Stent mit Paclitaxel eingesetzt<sup>68</sup>. 131 Patienten erhielten dabei einen beschichteten TAXUS-SR NIR-Stent mit langsamer Paclitaxelfreisetzung (*slow release*), 135 Patienten einen TAXUS-MR NIR-Stent mit moderater Wirkstofffreisetzung (*moderate release*). Auch hier konnte beim Follow-up nach 6 Monaten bei den Patienten mit Paclitaxel-beschichteten Stents, im Vergleich zu denen der Kontrollgruppen mit unbeschichteten Stents des jeweils gleichen Typs, eine signifikant geringere Restenosierung festgestellt werden (die angiographischen Ergebnisse der beiden Paclitaxel-Armen im Vergleich waren dabei relativ ähnlich).

Die 2004 durchgeführte TAXUS-VI-Studie lieferte durch Stent-Implantationen bei Patienten mit besonders langen Stenosen (>18 bis 40mm) ebenfalls wichtige Erkenntnisse. Man dokumentierte bei Patienten mit Paclitaxel-beschichtetem Stent, dass beim Follow-up nach 9 Monaten eine Revaslularisation des Zielgefäßes signifikant seltener notwendig war als im Kontrollarm mit einem herkömmlichen Stent. Selbst zwei Jahre nach der Intervention zeigt sich bei der Paclitaxel-Gruppe durch geringe Revaskularisationsraten ein klinischer Benefit<sup>69</sup>.

Auch aktuell zeigt Paclitaxel in einer von SCHELLER et al. publizierten klinischen Studie zur lokalen Behandlung stenosierter Gefäßsegmente mit Hilfe eines Paclitaxel-beschichteten Ballons (DEB) exzellente Ergebnisse<sup>30</sup>. Man dokumentierte nach Einsatz dieser Technik eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Restenosen.

Die vorliegende Studie (LOCAL-TAX) testete weltweit als erste Studie mit einem möglichst optimierten Kathetersystem (GENIE™) die lokale Wirksamkeit von gelöstem Paclitaxel (Taxol®) an menschlichen Koronarien. Die beobachteten Ergebnisse sind auch hier überaus vielversprechend (siehe Kapitel 3 „Ergebnisse“).

#### 4.2.2. Andere Antiproliferative Substanzen

##### **Rapamycin**

Rapamycin (Sirolimus) wurde 1975 in einer Bodenprobe von den Osterinseln entdeckt und zeichnete sich bald durch seine antimykotische Wirkung, insbesondere gegen Candidainfektionen, aus<sup>70, 71</sup>. Die stark ausgeprägte immunsuppressive Wirkung machten den Wirkstoff für die antifugale Therapie aber bald wieder unattraktiv<sup>7</sup>. Bei der Transplantationsmedizin hingegen wuchs das Interesse zunehmend<sup>72</sup>.

An einem Rattenmodell wurde 1993 durch GREGORY et al. gezeigt, dass Rapamycin ebenfalls einen inhibierenden Einfluss auf die Neointimabildung nach mechanischer, balloninduzierter Verletzung aufweist<sup>73</sup>. Nun wurde der Wirkmechanismus dieser vielseitig einsetzbaren Substanz auch in der antiproliferativen Therapie interessant. Man untersuchte in den folgenden Jahren welche Wirkungsweise Rapamycin bei einer systemischen Applikation auf die intimale Hyperplasie hat und stieß auf vielversprechende Ergebnisse. GALLO et al. zeigte in einer Studie am Schwein eine Reduktion der neointimalen Hyperplasie nach PTCA und systemischer Rapamycingabe von 52%<sup>74</sup>. Der nächste Schritt war der Rapamycin-beschichtete Stent. So berichtete SUZUKI et al. im Jahre 2001 nach lokaler Gabe via eines Rapamycin-beschichteten Stent über ähnlich erfolgreiche Ergebnisse. Der Einsatz von beschichteten Stents zeigte eine Abnahme der Neointimabildung von 51%<sup>75</sup>.

Die RAVEL-Studie (RANdomized study with the sirolimus-eluting VELOCITY-balloon expandable stent), eine kontrollierte, randomisierte und doppelblinde Multicenterstudie, war der erste Versuch zu zeigen, dass ein Sirolimus-freisetzender Stent (CYPHER® Stent) im Vergleich zum unbeschichteten, ballonexpandierbaren Bx-Velocity™-Stent den angiographischen Lumenverlust nach 6 Monaten nahezu unterbindet<sup>76</sup>. In den folgenden 6 Monaten kam es bei keinem der Patienten zu einer Restenose. Nach einem Jahr postinterventionem ließ sich ein signifikanter Unterschied in den MACE-Daten (5,8 versus 28,8% in

der Kontrollgruppe) finden. Auch nach 5 Jahren setzt sich diese Entwicklung zugunsten des CYPHER® Stents fort<sup>77</sup>.

#### **Everolimus**

Everolimus (40-O-(2-hydroxy)ethylrapamycin) ist eine synthetische Substanz derselben makrozyklischen Laktongruppe wie Rapamycin (Sirolimus) und wurde für den orale Applikationsweg entwickelt<sup>78</sup>. Es bindet an den gleichen spezifischen intrazellulären Rezeptor (FKBP12 Rezeptor) mit nachfolgender Inaktivierung des Proteins mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) und zeigt somit gleiche Eigenschaften wie Rapamycin<sup>79</sup>. Der Unterschied liegt in einer 2-Hydroxy-Ethyl-Gruppe in Position 40, welche mit einer Polaritätserhöhung dem Molekül eine deutlich bessere Löslichkeit verleiht<sup>80</sup>. Somit wird eine schnellere Absorption in arterielle Gefäßwände ermöglicht, wo es in unmittelbarer Läsionsnähe gespeichert werden kann. Mit einer Studie am Kaninchenmodell demonstrierte FARB et al. die Abnahme einer neointimalen Hyperplasie nach Everolimusgabe über den oralen Weg<sup>81</sup>.

In der klinischen FUTURE I- Studie untersuchten GRUBE et al. an 42 Patienten den Einsatz von Everolimus-beschichteten Stents<sup>79</sup>. In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten konnte der Everolimus-beschichtete Stent im Vergleich zu dem unbeschichteten Stent der Kontrollgruppe eine signifikant geringere Restenosierung im Stentbereich aufzeigen. Auch in den randomisierten klinischen Studien SPIRIT II (eine in Europa und dem asiatisch-pazifischen Raum randomisierte Studie) und SPIRIT III (eine in den USA und Japan randomisierte Studie) erzielte das Everolimus-freisetzende Koronarsystem XIENCE™ V gegenüber dem Paclitaxel freisetzenden Koronarsystem TAXUS® eine sichtliche Überlegenheit<sup>82-84</sup>.

Bisher sind sämtliche Ergebnisse vielversprechend, allerdings wird das tatsächliche Potential dieses neuartigen Stents erst in Langzeitstudien mit sehr großen Patientenkollektiven gezeigt werden können.

### **Angiopeptin**

Das zyklische Oktapeptid Angiopeptin stellt das synthetische Analogon des humanen Somatostatin dar und zeigt hemmende Effekte auf die Proliferation der vaskulären glatten Muskelzellen<sup>85, 86</sup>. Dieser Effekt konnte von SANTOIAN et al. unter Zuhilfenahme der Ballonkatheterisierung an Koronararterien von Schweinen nachgewiesen werden<sup>87</sup>. Weitere durchgeführte Studien bestärkten die Daten zur Wirkung des Angiopeptins<sup>88</sup>. Später testete man die Substanz mit Hilfe Angiopeptin-beschichteten Stents mit durchaus überzeugenden Ergebnissen. So fanden DE SCHEERDER et al. nach Nutzung beschichteter Stents am Tiermodell eine Reduktion der Neointimabildung<sup>89</sup>. Von ARMSTRONG et al. durchgeführte Versuche mit dem beschichteten Stent konnten allerdings keine signifikante Reduktion des neointimalen Wachstums nachweisen<sup>90</sup>.

### **Actinomycin D**

Das Actinomycin D ist ein Zytostatikum und gehört in die Gruppe der zytotoxischen Antibiotika. Seine antineoplastische Wirkung wird durch eine stabile interkalare Bindung an der DNA und einer dort stattfindenden Hemmung von RNA-Synthesen bewirkt<sup>91, 92</sup>. Neben der Therapieanwendung von Actinomycin D bei soliden Tumoren im Kindesalter, versuchte man auch die antiproliferative Wirkung gegen neointimale Prozesse in der konventionellen Kardiologie zu nutzen<sup>93, 94</sup>. In der randomisierten klinischen ACTION-Studie versuchten SERRUYS et al. die Wirksamkeit Actinomycin-beschichteter Stents zu prüfen. Dazu wurden insgesamt 360 Patienten mit stabiler oder stummer Angina pectoris in 18 Zentren in 10 Ländern weltweit eingeschlossen. In einer Interimanalyse der ersten 90 Patienten zeigten sich allerdings erhöhte kardiale Ereignisse wie signifikant größere Gefäßlumenverluste (LLL) und Restenoseraten, woraufhin die Studie vorzeitig beendet werden musste<sup>92, 95</sup>.

### **7-Hexanoyl-Taxol (QP2)**

Das 7-Hexanoyl-Taxol ist ein Taxol-Analogon und führt über Beeinträchtigungen der Mikrotubulopolymerisation zu einer Störung der Zellbeweglichkeit

und -migration sowie Behinderungen des intrazellulären Transportes und der Signaltransduktion<sup>96</sup>.

Ergebnisse aus Studien mit beschichteten Stents waren jedoch enttäuschend. In Untersuchungen von LIISTRl et al. mit dem 7-Hexanoyl-Taxol (QP2) - beschichteten Polymer-Stent-Systemen (QuaDS) wurden nach 6 Monaten zwar nur minimal intimale Hyperplasien, nach 12 Monaten allerdings deutliche Neointimaprolierationen mit signifikanten Restenosen registriert. So wiesen 61,5% der QP2 - Stents einen Late Lumen Loss von 1,36 +/- 0,94mm auf<sup>97</sup>.

Die randomisierte Multicenter-Studie SCORE zeigte einen ähnlichen Verlauf. Bei der angiographischen Nachkontrolle nach 6 Monaten erzielten die Hexanoyltaxol-beschichteten Stents (QP2) im Vergleich zu der unbeschichteten Studiengruppe im gestenteten Segment eine signifikant geringere Restenosierung. Beim Follow-up nach 12 Monaten zeigte sich bei den QP2-Stents jedoch eine drastische Zunahme der Stentthrombose und der Myokardinfarktrate, was schließlich zum vorzeitigen Abbruch dieser Studie führte<sup>98</sup>.

### 4.3. Lokale Applikation

In den letzten Jahrzehnten gab es eine kontinuierliche Entwicklung interventioneller Techniken für die Behandlung der In-Stent-restenotischen Prozesse. Als Therapieoptionen erschienen besonders die Verfahren attraktiv, die zur Gewebeabtragung innerhalb des Stents beitrugen. Mechanische Verfahren wie Laserangioplastie, Atherektomie oder Hochfrequenzrotationsangioplastie, führten leider nicht zu dem gewünschten Erfolg<sup>99-101</sup>. Auch bei dem Versuch die ISR-Rate durch lokale Bestrahlung (*intravaskuläre Brachytherapie*) zu dezimieren, blieb trotz anfangs vielversprechender Datenlage der langanhaltende Erfolg aus<sup>8</sup>.

Diese Niederlagen ließen medikamentöse Maßnahmen zur Reduktion von Restenosen in den Vordergrund rücken. Aber im Tiermodell eingesetzte systemisch verabreichte Medikamente, wie beispielsweise Tranilast<sup>102</sup>

(PRESTO-Studie) oder Trapidil<sup>103</sup> (TRAPIST-Studie), zeigten beim Menschen keinerlei Benefit.

Ein Hauptgrund für das Versagen der Therapiestrategie ist die, wegen Bedenken schwerer Nebenwirkungen, 10 bis 70-fach niedrigere Dosis der verabreichten antiproliferativ-wirkenden Substanz<sup>104</sup>. Erkenntnisse, dass systemische medikamentöse Therapien bei lokal ausreichender Wirkstoffmenge mögliche schwere Nebenwirkungen mit sich bringen, führten letztendlich zu der Vorstellung Medikamente direkt am Interventionsort zu verabreichen.

Es zeigten sich mehrere theoretische Vorteile:

- Es gestattet eine hohe lokale Wirkstoffkonzentration und dadurch längere Wirkdauer ohne systemische Anreicherung.
- Es ermöglicht es Substanzen zu verwenden, die bei systemischer Anwendung toxische Nebenwirkungen aufweisen würden.
- Antiproliferative Substanzen können unmittelbar am Ort der Läsion appliziert werden.

Die gewünschte Substanz an den gebrauchten Ort zu bringen, versuchte man schon in ersten experimentellen Ansätzen mit der chirurgischen Implantation eines Polymers in die Gefäßadventitia<sup>105</sup>. Diese Methode ließ sich aber für die klinische Routine nicht realisieren und so suchte man nach neuen Möglichkeiten für eine lokale antiproliferative Therapie. Die Entwicklung der beschichteten Stents und die Weiterentwicklung von Kathetersystemen hatten dabei einen wesentlichen Einfluss auf die Behandlung der Restenose.

#### 4.3.1. Beschichtete Stents

Mit der Stentbeschichtung ließen sich die mechanischen Vorteile des Stents mit einer medikamentösen Lokalbehandlung durch Beschichtungsmaterialien verbinden. Dabei spielten bei der Entwicklung dieses Materials zwei Faktoren eine große Rolle: Die Biokompatibilität des Stents zum einen sowie die Beschichtung mit antiproliferativ, antithrombotisch und antiinflammatorisch wirkenden Substanzen zum anderen.

##### ***Stentbeschichtung zur lokalen Wirkstoffapplikation – Drug-Eluting-Stents***

Die bei Drug-Eluting-Stents zur Beschichtung verwendeten Wirkstoffe lassen sich unterteilen in Stoffe mit antiproliferativem, antithrombotischem und antiinflammatorischem Charakter.

##### *Antiproliferative Stentbeschichtung:*

Die erste verwendete Substanz mit immunsuppressiven und Gefäßmuskelproliferations-hemmenden Charakter war Rapamycin (Sirolimus). Durchgeführte Studien (RAVEL) ergaben äußerst eindruckliche Reduktionen der ISR (siehe Kapitel 4.2.2. „Andere antiproliferative Substanzen“). Neben der Beschichtung mit Rapamycin bietet auch die antiproliferative Wirkung von Paclitaxel einen weiteren erfolgversprechenden Ansatz zur Behandlung von ISR. Auch dieses Medikament konnte sich in Studien (TAXUS) mit überzeugenden Ergebnissen bewähren (siehe Kapitel 4.2.1. „Paclitaxel“).

Trotz der guten Primärergebnisse beider Substanzen gab es ein neugeschaffenes Problem: Sowohl Rapamycin als auch Paclitaxel inhibieren neben der Gefäßmuskelproliferation auch die Proliferation von Endothelzellen. Die hohe Konzentration der Substanzen auf den Stentstreben stören auf diese Weise eine rasche Endothelialisierung und somit eine schnelle Einheilung des Stents in die Gefäßwand. Experimentelle Studien zeigten auf, dass die Reendothelialisierung von beschichteten Stents im Vergleich zu unbeschichteten Bare-Metal-Stents deutlich geringer ist<sup>106</sup>. Auch die im Stent verarbeiteten Polymere, mit dem potentiell thrombogenen Charakter und der proinflammatorischen Potenz, sorgten für gewisse Sicherheitsbedenken.

Die klinische Erfahrung mit Drug-Eluting-Stents zeigte es schließlich. Auch nach Einsatz dieser Stents können bis zwei Jahren nach der Intervention Restenosen bis akute Verschlüsse im behandelten Gefäßsegment auftreten, insbesondere nach dem Absetzen Plättchenhemmender Mittel<sup>18</sup>.

Durchgeführte Metaanalysen ließen sogar vermuten, dass die Mortalität und Herzinfarkttrate nach Einsatz beschichteter Stents im Vergleich zu klassischen unbeschichteten Stents höher liegen könnte<sup>107, 108</sup>. Zeitgleich durchgeführte Analysen die keine erhöhte Mortalität ergaben, sorgten schließlich für

Verwirrung<sup>109</sup>. Ergebnisse aktueller Metaanalysen konnten die durch beschichtete Stents bedingten Sicherheitsbedenken jedoch nicht untermauern. Welche Effizienz der antiproliferativ wirkende Stent schlussendlich hat, sorgt in der Fachwelt gegenwärtig für Diskussionen.

#### Antithrombotische Stentbeschichtung:

Mit der Überlegung der antithrombotischen Beschichtung von Stents erhoffte man sich durch aggregationshemmende Prozesse eine Reduktion der Thromboseneigung innerhalb des Stents. Tierexperimentelle Untersuchungen von Stents mit Heparinbeschichtung zeigten gar diese Abnahme subakuter Stentthrombosierung<sup>110, 111</sup>. Selbst signifikante Verringerungen neointimaler Formationen wurden unter Anwendung dieser mit Heparin beschichteten Stents dokumentiert<sup>112, 113</sup>. Ergebnisse der klinischen MENTOR-Studie konnten allerdings keine Abnahme der Restenose zeigen. Genauso lieferten die Daten der COAST-Studie sowie Daten der Studie von KEDEV et al. keine signifikante Differenz in der angiographischen Restenosierung zwischen Heparinbeschichteten und unbeschichteten Stents im Follow-up nach 6 Monaten<sup>114-116</sup>.

#### Antiinflammatorische Stentbeschichtung:

Selbst den antientzündlichen Charakter der Kortikosteroide versuchte man sich zu Nutze zu machen. So zeigten Dexamethason-beschichtete Stents in tierexperimentellen Studien abnehmende Entzündungsreaktionen<sup>117, 118</sup>. SCHEERDER et al. berichteten von einem inhibitorischen Effekt der Polymer-induzierten Entzündung und Neointimabildung bei Nutzung Methylprednisolon-beschichteter Stents<sup>119</sup>. Auch Stentbeschichtungen mit C1-Esterase-Inhibitoren lassen in ersten Experimenten eine inhibitorische Wirkung erkennen<sup>120</sup>. Klinische Relevanz haben antientzündliche Stents jedoch noch nicht.

#### **Stentbeschichtung zur Erhöhung der Biokompatibilität**

Biokompatibilität bedeutet, die Verträglichkeit des Stentmaterials für den Organismus durch chemisch inerte Substanzen zu verbessern. Die Zielsetzung war es Thromboembolien und Entzündungsreize zu vermindern, um sekundär

einsetzende Neointimabildungen weitestgehend zu vermeiden. Hypothesen, welche die Metallbestandteile des Trägermaterials als ausschlaggebende Komponente dieser Reaktionen des Organismus sahen, waren dieser Zielsetzung zugrunde gelegt.

Folgende Materialien wurden in experimentellen und klinischen Studien auf ihre Verträglichkeit hin untersucht: Gold, Silikon-Karbid, Karbon, Polytetrafluoroethylen (PTFE).

##### Gold:

Die gute Biokompatibilität von Gold ließ hoffen, dass eine Beschichtung mit diesem Edelmetall eine durch Verminderung der Blutplättchenaktivierung herabgesetzte Thrombusbildung mit sich bringen könnte. Eine Reduktion der Thrombogenität konnte zwar in Studien festgestellt werden, dennoch ist die Ergebnislage hierzu ziemlich kontrovers.

NIKOLAYCHIK et al.<sup>121</sup> zeigten mit In-vitro-Untersuchungen eine verbesserte Endothelialisation der Gold-beschichteten Stents, auch zwei durchgeführte klinische Studien demonstrierten positive Resultate bei Gold-Beschichtung<sup>122, 123</sup>. Untersuchungen von DANZI et al.<sup>124</sup> und HOFFMANN et al.<sup>125</sup> hingegen berichteten über eine Zunahme der Neointimaproliferation. Ebenso beobachteten große randomisierte Studien eine signifikant größere Restenosierung nach Implantation der Gold-beschichteten Stents im Vergleich zu unbeschichteten Stents<sup>126-128</sup>.

##### Silikon-Karbid:

Mit Beobachtungsstudien am Tiermodell demonstrierten BOLZ & SCHALDACH et al. im Jahre 1992 die Verträglichkeit des Silikon-Carbids im Organismus<sup>129</sup>. Anhand dieser Ergebnisse erwartete man nun einen positiven Effekt einer Silikon-Karbid-Stentbeschichtung in Bezug auf Restenosebildung nach Implantation. Leider konnte in verschiedenen großen Studien kein signifikanter Unterschied und somit kein wesentlicher Vorteil zu unbeschichteten Stents festgestellt werden<sup>130-134</sup>.

Karbon:

Auch bei der Karbon-Beschichtung konnte in experimentellen Untersuchungen eine gute Biokompatibilität aufgezeigt werden<sup>135, 136</sup>. Ferner legte eine nichtrandomisierte 2-Zenter-Studie von ANTONIUCCI et al. nach einem 6-Monats-Follow-up niedrige Restenose- und niedrige Reinterventionsraten dar<sup>137</sup>. Diese vielversprechenden Ergebnisse führten zur Durchführung von 3 publizierten randomisierten Studien (DRASTIC, CARBOSTENT, HAASE et al.). Bedauerlicherweise konnte bei keiner der drei Studien im Follow-up nach 6 Monaten ein signifikanter Unterschied in der angiographischen Restenosierung zwischen Karbon-beschichteten und unbeschichteten Stents nachgewiesen werden<sup>138-140</sup>.

Polytetrafluoroethylen (PTFE):

Bis heute findet dieses Material Anwendung in der Gefäßchirurgie, wo es anfangs als Bestandteil von Gefäßprothesen und heute zur Beschichtung von Stents für Revaskularisationen von Stenosen in Vena-Saphena-Bypass-Grafts benutzt wird<sup>141</sup>. Untersuchungen zufolge hat Polyterafluoroethylen einen positiven Effekt auf thrombotische Komponenten, was somit das Risiko von distaler Embolisierung senkt und Restenosierung vermindert<sup>141-143</sup>. Ergebnisse zweier randomisierter Studien (RECOVERS, STING) konnten allerdings keine Überlegenheit Polytetrafluoroethylen-beschichteter Stents im Vergleich zu unbeschichteten Stents zeigen. Bis auf eine signifikante Zunahme der Myokardinfarktrate im Follow-up nach 6 Monaten in der RECOVERS-Studie wurden keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen beschichteten und unbeschichteten Stents dokumentiert<sup>143, 144</sup>.

Wegen dem durch die ISR limitierten Erfolg der Drug-Eluting-Stents nach koronaren Implantation, konzentrierte man sich parallel zur Entwicklung dieser Stents auf ein Verfahren, das unter Zuhilfenahme von Ballonkathetersystemen eine lokale Applikationen antiproliferativer Substanzen ermöglicht.

### 4.3.2. Kathetergestützte lokale Applikation

Der Idee eine lokale Therapie mit Hilfe eines Ballonkatheters durchzuführen, folgten schließlich zahlreiche Entwicklungen verschiedenster Systeme:

WOLINSKI entwickelte einen *Porösen Ballonkatheter*, der die zu applizierende Substanz mit Druck über Poren direkt in die Gefäßwand injiziert<sup>145</sup>. Dieser wies in nachfolgenden Untersuchungen allerdings erhebliche Nachteile auf. So konnte HERDEG in Untersuchungen am Kaninchen nach Einsatz des porösen Ballonkatheters massive Schäden der Gefäßwand, die *jet injuries*, aufzeigen<sup>146, 147</sup>. Mit dem Entwurf des semiaktiven *Mikroporösen Ballonkatheters* (ein poröser Ballonkatheter bei dem die Substanz noch zusätzlich durch eine mikroporöse Membran gepresst wird) wollte man diese druckbedingte Gefäßschädigung minimieren<sup>148</sup>. Aber auch bei diesem System ließen sich erhebliche Gefäßwandtraumata registrieren<sup>149</sup>. Da der *Doppelballonkatheter* in einigen Studien überzeugen konnte, wurde ihm größere Bedeutung zugesprochen<sup>21</sup>. Das System beruht auf folgendem Prinzip: Die flüssige Wirksubstanz wird zwischen zwei inflatierte Ballons verabreicht, sodass diese von der Gefäßwand passiv aufgenommen werden kann, um so Wandschäden zu verhindern.

Doch sind diese Katheter nur wenige Beispiele aus einer Vielzahl von Systemen unterschiedlichster Verabreichungsmechanismen.

### 4.3.3. Der Doppelballonkatheter

Die Idee des Doppelballonkatheters war es, die für eine Lokalanwendung vorgesehene Substanz an einem ausgewählten Gefäßabschnitten applizieren zu können. Vorgebracht wurde das Konzept dieses Systems 1983 von A. GRÜNTZIG<sup>150</sup>.

Der Doppelballonkatheter zählt zur Gruppe der passiven Applikationssysteme. Passiv bedeutet, dass die zu verabreichende Substanz mit nur äußerst geringem Druck abgegeben wird, um somit druckinduzierte Gefäßwandschäden zu minimieren. Aufgebaut ist er aus einem proximal und einem distal inflatableren Ballonlumen zwischen denen sich bei Inflation eine Kammer

bildet. Diese dient der zu applizierenden Substanz als Reservoir. Sobald der Katheter die richtige Position innerhalb des Gefäßes erreicht hat, wird der proximal und distal gelegene Ballon mit einem niedrig gewählten Druck aufgeblasen und die Flüssigkeit in das Reservoir infundiert. Die gegebene Substanz gelangt nun durch einfache Diffusion in die Gefäßwand<sup>150</sup>. Vorteil des passiven Systems ist die geringe Traumatisierung des Interventionsortes während der Medikamentenapplikation. Nachteilig allerdings waren der geringe Wirkstofftransfer sowie das zu rasche Ausschwemmen der Substanz aus der Gefäßwand. Auf der Suche nach einem geeigneten Medikament erwies sich hierbei Paclitaxel, durch seine günstigen pharmakodynamischen sowie pharmakokinetischen Eigenschaften, als äußerst vielversprechend<sup>19, 22, 23, 66, 151, 152</sup>.

Um die Wirksamkeit der lokalen antiproliferativen Therapie noch weiter zu steigern, versucht man auch heute mit stetiger Materialoptimierung schonendere und effizientere Verfahren zu schaffen. Die Entwicklung des neu designten GENIE™-Doppelballonkatheter ist an dieser Stelle beispielhaft zu nennen.

### 4.3.4. Der GENIE™ -Doppelballonkatheter

Dieser Katheter der Firma AKROSTAK ist ein neuartiges Applikationssystem und entspricht im Design einem modifizierten Doppelballonkatheter (vgl. Kap 2.4.1.). Wie auch bei dem Standard-Doppelballonkatheter entfaltet sich bei der Inflation nur das proximale sowie das distale Ende des Ballons, während die Mitte eine zentrale Einschnürung aufweist. Die Besonderheit des Genie™-Doppelballonkatheters ist die zum Ballonschaft tangentielle Anordnung der Öffnungen, die ein orthogonales Abströmen der Wirksubstanz auf die Gefäßwand vermeidet und so zusätzliche Schäden oder hydrojets verhindert<sup>25, 26</sup>.

Effektiven Nutzen demonstrierte das neue Kathetersystem in einem an Schweinen durchgeführten Tiermodell. Die lokale Paclitaxel-Therapie unter Verwendung des GENIE™ -Doppelballonkatheter führte zu einer signifikanten

Reduktion der neointimalen Proliferation, zudem zeigten alle behandelten Gefäße eine komplette Endothelialisation<sup>25</sup>.

Eine weitere Tierstudie am Kaninchenmodell zur lokalen Therapie einer Katheterinduzierten Gefäßwandverletzung (Arteria carotis) mit einer dimerischen Form eines löslichen Glycoprotein VI (GPVI) via GENIE™-Katheter, zeigte eine deutliche Reduktion der Thrombusbildung innerhalb des geschädigten Areal<sup>27</sup>.

### 4.4. Diskussion der Ergebnisse

Ziel der LOCAL-TAX Studie war es ein neuartiges Kathetersystem für die lokale Paclitaxel-Therapie zur Behandlung von De-novo-Gefäßstenosen zu evaluieren. Zum ersten Mal wurde mit dieser Studie die Wirkung einer flüssigen Paclitaxel-Lösung an menschlichen Koronararterien bewertet.

Bei der Anwendung des neuen Systems wurden speziell die Handhabung sowie die Sicherheit unter Augenschein genommen. Da die Bedienung dieses Katheters der des Standard PTCA Katheters entspricht, war die Durchführung technisch vertraut und bei allen behandelten Patienten erfolgreich.

Im Studienverlauf gab es weder interventionelle Probleme, noch gab es in der Zeit des 6-monatigen Follow-up ungünstige kardiale Zwischenfälle. Im Studienverlauf wurde großes Augenmerk auf die Sicherheit gelegt, da die Sicherheit der Studie aber nicht Gegenstand dieser Arbeit war, wird an dieser Stelle nicht näher darauf eingegangen.

Das Late Lumen Loss, das Hauptzielkriterium dieser Studie, war bei Patienten mit lokaler Paclitaxel-Applikation verglichen mit Patienten mit BMS signifikant reduziert. Es zeigten sich bei diesem Zielkriterium nach Gebrauch der neuen Kathetersysteme ähnliche Werte wie bei durchgeführten Untersuchungen mit Drug-Eluting-Stent-Implantationen<sup>153</sup>. In unserer Studie war das Late Lumen Loss jedoch bei Patienten mit Paclitaxel-beschichteten Stent stärker reduziert. Diese angiographischen Unterschiede sind allerdings nicht mit Unterschieden im klinischen Erfolg gleichzusetzen. So sind im klinischen Follow-up der

LOCAL-TAX Studie die Häufigkeiten von MACE und TLR bei Patienten mit Paclitaxel-beschichteten Stent und lokaler Paclitaxel-Applikation identisch.

Diese Diskrepanz zwischen klinischen Ereignissen und angiographischen Messwerten dokumentierten auch FAJADET et al. in ihrer ENDEAVOR-Studie beim Vergleich von Zotarolimus-eluting Stents mit BMS. Wie auch andere ist diese Studie von der Überlegung überzeugt, dass eine Reduktion der neointimalen Proliferation auf Werte unterhalb eines kritischen Grenzwertes ausreichend sein könnte, um trotzdem gute klinische Ergebnisse zu haben<sup>153</sup>. Ein signifikanter Anteil an klinischen Ereignissen zeigte sich in der LOCAL-TAX Studie bei Patienten mit BMS-Implantation ohne anschließender Paclitaxel-Behandlung.

Angiographische Messwerte wie der Minimale Lumendurchmesser (MLD), die prozentuale Diameterstenose sowie die binäre Restenose zeigten in unseren Untersuchungen innerhalb der In-Stent-Zone bei Patienten mit DES bessere Ergebnissen als bei Patienten mit kathetergestützter Paclitaxel-Behandlung. Bei der Beurteilung der kompletten In-Segment Zone ließen sich aber fast keine Unterschiede erkennen. Angiographische Restenosen waren in den proximalen und distalen Stent-Rändern nach Implantation eines DES sogar höher. Positive Effekte bei der antiproliferativen Therapie im Bereich der Stent-Ränder, zeigte dagegen die Verwendung des neuen Kathetersystems (Abb. 7, 11 und 12).

Da es bei der Verwendung der Kathetertechnik keine kontinuierliche Freigabe von Polymerbestandteilen gibt, wäre eine ungehinderte Reendothelialisation als zusätzlicher Nutzen denkbar. In verschiedenen Tiermodellen konnte das histologisch dargestellt werden. Die Untersuchungen am Patienten konnten allerdings durch das Fehlen einer direkten Darstellung der Gefäßwände mittels Angioskopie keine zusätzlichen Informationen zur Reendothelialisation aufzeigen<sup>22, 25</sup>.

Vielversprechende klinische Ergebnisse zur lokalen Paclitaxel-Therapie wurden in Untersuchungen mit Paclitaxel-beschichteten Ballons (*Drug-Eluting-Balloon*)

erfasst<sup>30, 154</sup>. So sind diese Studien ein weiterer Beweis dafür, dass die Gabe einer Einzeldosis von Paclitaxel ausreicht, um neointimale Formationen effektiv zu reduzieren.

Die Kathetertechnik unserer Studie teilt sich mit dem Drug-Eluting-Balloon (DEB) wichtige Eigenschaften. Dies ist zum einen die kathetergestützte Abgabe von Paclitaxel an die Gefäßwand wie zum anderen die Unabhängigkeit vom Stent als Medikamententräger. Eine weitere Gemeinsamkeit ist der Bedarf einer bestimmten Applikations-Zeit, um eine zelluläre Aufnahme des lipophilen Paclitaxel zu gewährleisten. Die Applikationszeit mit dem Drug-Eluting-Balloon betrug 60 Sekunden, in unserer Studie wurden bei den Patienten durchschnittlich 113,8 Sekunden benötigt.

Im Unterschied zum Paclitaxel-beschichteten Ballon wurde in der LOCAL-TAX Studie Paclitaxel als flüssige Lösung verwendet. Denn präklinische Daten sprechen dafür, dass auf diese Weise tiefere Gefäßwandschichten vom pharmakologischen Wirkstoff einfacher erreicht werden können, was wiederum mit einem größeren antiproliferativen Erfolg einhergehen könnte

### 4.5. Methodenkritik

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie und ist in der medizinischen Forschung das nachgewiesene beste Studiendesign, um bei einer eindeutigen Fragestellung eine eindeutige Aussage zu erhalten und die Kausalität zu belegen. Dennoch ist die statistische Aussagekraft dieser Studie begrenzt.

Signifikante Zielkriterien der LOCAL-TAX Studie stellten aufgrund des kleinen Kollektivs von 204 Patienten angiographische Endpunkte dar. Dazu zählten Late Lumen Loss als primäres Zielkriterium sowie Binäre Restenoserate >50%, Minimale Lumendurchmesser und prozentuale Diameterstenose als sekundäre Zielkriterien. Als Surrogat-Parameter sind die angiographischen Endpunkte im Vergleich zu klinischen Endpunkten aber weniger hilfreich, da ihre signifikante Verbesserung nicht zwangsläufig auf einen klinisch relevanten Nutzen für den Patienten schließen lässt. Klinische Endpunkte, wie Target-

Lesion Revaskularisation (TLR) und Major Adverse Cardiac Events (MACE) zeigten wegen des kleinen Patientenkollektivs jedoch keine statistischen Signifikanzen. Darüber hinaus ist die Zahl der eingeschlossenen Patienten zu klein um weiterführende wichtige klinische Fragen, wie die Unterschiede in der Stent-Thrombooserate zwischen den verschiedenen Methoden der Paclitaxel-Applikationen, beantworten zu können. Ebenso handelte es sich bei der LOCAL-TAX Studie lediglich um eine einfachblinde Single-Center-Studie. Im Vergleich zur Multi-Center-Studie bietet sie bei der Erfassung von Messwerten demnach die größere Gefahr der Entstehung systematischer Fehler (Bias). Die gesammelten Daten dieser Studie sollten somit in einem größeren Kollektiv sowie in einer Multi-Center-Studie bestätigt und überprüft werden.

Weitere Limitationen zeigten sich wie folgt:

Selbst wenn Mitarbeiter des gewählten unabhängigen Herzkatheterlabors, welches die quantitative Koronarangiographie analysierte, unwissend über die dem Patienten zugeteilte Behandlung waren, ist es ihnen dennoch möglich gewesen Patienten mit Paclitaxel-basierte Behandlung zu identifizieren.

Die zeitgleiche medikamentöse Behandlung, speziell Dosis und Dauer, der kombinierten antithrombotischen Therapie mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS), die in allen drei Studienarmen gleich eingesetzt wurde, macht es unmöglich wichtige Frage, wie die optimale Dauer einer Clopidogrelbehandlung in den zwei Paclitaxel-Gruppen, zu klären.

### 4.6. Schlussfolgerung

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass die Behandlung von Patienten mit Gefäßwandläsionen unter Anwendung der kathetergestützten Paclitaxel-Applikation im Vergleich zu Patienten mit Bare-Metal-Stent alleine eine signifikante Reduktion der Inzidenz klinischer Zwischenfälle und Restenosierungen zeigt.

Es konnte somit eine Überlegenheit der Kathetersysteme gegenüber der Bare-Metal-Stents demonstriert werden. Gegenüber der beschichteten Stents zeigten

sich in der Studie vergleichbare Effekte. Das Therapieprinzip der Katheterapplikation ist somit im Vergleich mit medikamenten-beschichteten Stents in der Wirksamkeit nahezu gleich.

Die Erkenntnis über die Effektivität dieser neuen Technik lässt hoffen, dass sich neben dem medikamentenbeschichteten Stent ein weiteres Verfahren in der interventionellen Kardiologie zur lokalen intrakoronaren Pharmakotherapie etablieren kann. Zudem eröffnet das System durch große Flexibilität eine Reihe von weiteren Einsatzmöglichkeiten für die Zukunft:

1. Es besteht die Möglichkeit der Abgabe verschiedener Komponenten oder gar eine Kombination verschiedener pharmakologischer Prinzipien. Ergebnisse durchgeführter präklinischer Untersuchungen mit Kombinationen antithrombotischer Präparate sind vielversprechend<sup>27</sup>.
2. Es ermöglicht die Behandlung von längeren oder komplexeren Gefäßsegmente ohne iatrogen zugefügten mechanischen Gefäß-traumatisierungen.
3. Kombinationstherapie von beschichteten Stents mit kathetergestützter lokaler Applikation, um Restenosierung am proximalen und distalen Stent-Rand zu unterdrücken.
4. Behandlung von chronischen Verschlüssen.
5. Kombination aus PTCA und lokaler Applikation zur Behandlung von diffuser Gefäßwandklerose und kleiner oder deformierter Gefäße.
6. Einsatz der neuen Kathetertechnik als präventive Therapie.
7. Behandlung von Bifurkationen. Erste Anwendungen am Patienten lieferten vielversprechende Daten<sup>155</sup>.

## 5. Zusammenfassung

Obwohl im Bereich der lokalen Therapie zur Behandlung neointimaler Proliferationen große Fortschritte gemacht wurden und obwohl derzeit weltweit über 1,5 Millionen perkutane transluminale koronare Angioplastien (PTCA) durchgeführt werden, sind die Ergebnisse nach wie vor nur bedingt zufriedenstellend. Die Restenosierungsrate von bis zu 50% innerhalb von 6 Monaten stellt dabei ein enormes klinisches und zunehmend auch volkswirtschaftliches Problem dar.

Die Restenose entspricht pathoanatomisch einer neointimalen Hyperproliferation und entsteht als Reaktion PCI-bedingter Gefäßwandtraumatisierung. Entscheidend dabei sind Faktoren wie elastische Rückstellkräfte (*elastic recoil*) und späte Umbauprozesse (*late remodeling*), aber auch die Migration und Proliferation koronarer glatter Gefäßmuskelzellen spielen bei der Restenoseentstehung eine wesentliche Rolle. Drug-Eluting-Stents (DES) haben die Inzidenz der Restenose nach perkutaner Koronarintervention (PCI) signifikant reduziert. Als mechanische Gefäßstütze in Kombination mit einer antiproliferativen Beschichtung konnte der Stent nicht nur den elastischen Rückstellkräften und dem späten Gefäßremodeling entgegenwirken, sondern gleichzeitig auch der Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen. Zweifel über die Wirksamkeit und vor allem über die Sicherheit medikamentenbeschichteter Stents kamen jedoch auf, als aktuelle Studien über späte In-Stent-Restenosen (ISR) nach DES-Implantation berichteten. Als Alternative sollte nun der antiproliferative Wirkstoff mit Hilfe eines speziellen Ballonkatheters an das zu behandelnde Gefäßsegment gebracht werden. In zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen, auf der Suche nach einem geeigneten System sowie nach einer dafür geeigneten proliferations-hemmenden Substanz, erwies sich der Doppelballonkatheter in Kombination mit Paclitaxel schließlich als Favorit. Eine Optimierung dieses Kathetersystems stellt der für die vorliegende Studie konstruierte und angewandte Genie™-Doppelballonkatheter dar. Wie auch bei dem Standard-Doppelballonkatheter entfalten sich bei der Inflation zwei Ballonanteile mit

zentraler Einschnürung. Die Besonderheit ist aber die zum Katheter tangentiale Anordnung von Mikro-Öffnungen für die flüssige Wirksubstanz, die einen parallelen Wirkstoffausstrom ermöglicht und somit das Auftreten zusätzlicher Gefäßtraumatisierung durch Hydrojets verhindert. Nach einer Reihe von Untersuchungen am Tiermodell, mit überaus positiven Ergebnissen, wurde dieser modifizierte Doppelballonkatheter (GENIE™) in Kombination mit gelöstem Paclitaxel in der klinischen Studie LOCAL-TAX geprüft. Die Aspekte der Effizienz dieses Systems werden in der vorliegenden Arbeit thematisiert.

Schon in vielen großen klinischen Studien wurde die antiproliferative Wirkung von Paclitaxel als Komponente medikamentenbeschichteter Stents und aktuell auch medikamentenbeschichteter Ballons erfolgreich unter Beweis gestellt. Die LOCAL-TAX Studie ist jedoch die weltweit erste bei der Paclitaxel in gelöster Form kathetergeführt an menschlichen Koronarien mit De-novo-Stenosen getestet wurde. Vorteile gegenüber des DES sind zum einen eine homogene Applikation im Bereich des gesamten Interventionsareales, so auch zwischen den Stentstreben und über die Stentränder hinaus. Zum anderen liegt der Vorteil in der unabhängigen Anwendung des Systems vom medikamentenbeschichteten Stent und seiner polymerbasierten Beschichtung.

Die LOCAL-TAX Studie ist eine industrieunabhängige dreiarmlige, prospektive und einfachblinde Studie. Anhand von 204 Patienten mit nativen De-novo-Koronarstenosen wurde dabei die antiproliferative Nachbehandlung mit gelöstem Paclitaxel nach Implantation eines Bare-Metal-Stents (Studienarm 1) verglichen mit der Implantation eines konventionellen BMS-Stents alleine (Studienarm 2) und mit der Implantation eines Paclitaxel-freisetzenden beschichteten Stents (Studienarm 3).

Nach einer randomisierten Einteilung der Patienten in die entsprechenden Studienarme (n=68) und nach durchgeführten Prüftherapien, folgte ein Sicherheits-Follow-up nach 4h, 24h und 30 Tagen postinterventionem. 6 Monate nach der Prüftherapie kam es im Rahmen einer letzten Verlaufskontrolle zu einer erneuten diagnostischen Koronarangiographie (Angio-Follow-up).

Der primäre Endpunkt wurde angiographisch definiert mit dem In-Stent und In-Segment Late Lumen Loss (LLL). Sekundäre Endpunkte beinhalteten die Binäre Restenoserate >50% (RR), den Minimalen Lumendurchmesser (MLD) und die Diameterstenose (DS). Des Weiteren wurden klinische Parameter wie Tod, Myokardinfarkt (MACE) und Revaskularisationen der Zielläsion (TLR) im Zeitraum von 30 Tagen und 6 Monaten nach Intervention analysiert.

Beim angiographischen Follow-up nach 6 Monaten war der In-Stent LLL bei Patienten aus Studienarm 1 signifikant niedriger ( $0,61 \pm 0,44\text{mm}$ ) im Vergleich zu Patienten des Studienarms 2 ( $0,98 \pm 0,72\text{mm}$ ) und zeigte somit signifikante Überlegenheit (1 vs. 2,  $p = 0,0006$ ). Gegenüber des Studienarms 3 konnte bei Studienarm 1 zudem die Nichtunterlegenheit geprüft werden ( $0,44 \pm 0,49\text{mm}$ ; 1 vs. 3,  $p = 0,023$ ), eine Überlegenheit von Studienarm 1 wurde hingegen nicht festgestellt. Es zeigte sich allerdings bei Patienten mit kathetergeführter Paclitaxel-Applikation (Studienarm 1) eine deutliche Reduktion des Lumendurchmessers und somit eine Überlegenheit im Bereich der proximalen Stentränder gegenüber Patienten der Studienarme 2 und 3 ( $0,18 \pm 0,39\text{mm}$  vs.  $0,31 \pm 0,62\text{mm}$  vs.  $0,22 \pm 0,51\text{mm}$ ,  $p = 0,758$ ). Sämtliche sekundären angiographischen Endpunkte (Binäre Restenoserate >50%, Minimaler Lumendurchmesser und Diameterstenose) waren bei Patienten aus Studienarm 1 gegenüber Patienten aus Studienarm 2 deutlich besser.

Die Analysen der klinischen Endpunkte wiesen bei Patienten mit lokaler Paclitaxel-Behandlung (Studienarm 1) im Vergleich zum Patientenkollektiv mit Bare-Metal-Stent (Studienarm 2) nach 6 Monaten auf eine nur halb so hohe Inzidenz kardialer Zwischenfälle hin (13,4% Studienarm 1 vs. 26,8% Studienarm 2). Die TLR-Raten in Studienarm 1 und 3 waren nach 6 Monaten postinterventionem zwar identisch (13,4% Studienarm 1 vs. 13,4% Studienarm 3), bei der Kombination von MACE- und TLR-Raten innerhalb dieses Zeitraumes deutete sich bei Studienarm 3 allerdings eine höhere Tendenz zu kardiovaskulären Ereignissen an (13,4% Studienarm 1 vs. 14,9% Studienarm 3).

In der LOCAL-TAX Studie ließ sich demnach beobachten, dass die kombinierte antiproliferative Therapie aus optimierten Kathetersystem (GENIE™) und einer

flüssigen Paclitaxel-Lösung bei der Behandlung von De-novo-Läsionen nativer Koronararterien sicher in der Anwendung und effektiv in der Wirksamkeit ist. Gegenüber den Patienten mit alleiniger Implantation eines konventionellen Bare-Metal-Stents, gab es bei den Patienten mit lokaler Paclitaxel-Applikation nach Stentimplantation eine signifikante Reduktion der neointimalen Proliferation und Restenoserate innerhalb des Stents sowie über die Stentränder hinaus. Ebenso wurde bei Patienten mit Paclitaxelbehandlung eine deutlich geringere Rate kardialer Zwischenfälle beobachtet. Im Vergleich zu Patienten mit DES zeigte sich bei den Patienten des Studienarms 1 bezüglich des In-Stent-Lumenverlustes nach 6 Monaten keine Unterlegenheit. Eine Überlegenheit konnte nicht festgestellt werden. Im Bereich der Stentränder zeigte sich jedoch bei der lokalen Paclitaxel-Applikation gegenüber der DES-Implantation, durch deutlich niedrigere Restenoseraten, eine sichtbare Überlegenheit. Die Rate kardialer Zwischenfälle war bei Patienten mit kathetergeführter Paclitaxel-Nachbehandlung gegenüber Patienten mit medikamentenbeschichtetem Stent niedriger.

Schlussfolgernd betrachtet handelt es sich somit bei der kathetergeführten lokalen Applikation von flüssigem Paclitaxel um eine sichere Alternative zum Paclitaxel-freisetzenden medikamentenbeschichteten Stent.

Durch die Flexibilität des neuen atraumatischen Verfahrens bei der Wahl möglicher Wirkstoffe, eröffnet es außerdem eine Reihe von Einsatzmöglichkeiten für die Zukunft: Die pharmakologische Behandlungen ganzer Gefäßabschnitte, die Kombinationen mehrerer Wirkprinzipien oder die mögliche präventive Therapien kritischer Läsionen ohne chirurgischer Intervention.

All das macht diese neue Kathetertechnik zu einer wichtigen Ergänzung, vielleicht sogar zu einer Alternative zur Stent-Implantation in der interventionellen Kardiologie und lässt hoffen, dass sie sich neben dem medikamentenbeschichteten Stent und dem medikamentenbeschichteten Ballon als ein weiteres Verfahren im Kampf gegen die Restenose etablieren kann.

## 6. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Schematischer Überblick über das Studiendesign. Die Zahlen in der Klammer geben die Anzahl der im jeweiligen Studienarm behandelten Patienten wieder. (Seite 12)
- Abbildung 2** Schemazeichnung des Genie™-Doppelballonkatheters (S. 22)
- Abbildung 3** Schematische Darstellung der in der distalen Ballonschulter befindlichen Öffnungen (S. 23)
- Abbildung 4** Schematisierter Ablauf der Applikation des flüssigen Paclitaxels (S. 23)
- Abbildung 5** Genie™-Doppelballonkatheter während der Applikation. Deutlich wird dabei der zum Katheter tangentiale Ausstrom der Flüssigkeit aus den in der distalen Ballonschulter gelegenen Öffnungen. (S. 24)
- Abbildung 6** Strukturformel von Paclitaxel (S. 26)
- Abbildung 7** Late Lumen Loss (mm) der Patienten der drei Studienarme im graphischen Vergleich. Darstellung der Mittelwerte. Vergleich des LLL zwischen den Studienarmen im distalen und proximalen Rand sowie innerhalb des Stents und Segments. (S. 40)
- Abbildung 8** Angiographische Darstellung der RCA eines 71-jährigen Studienteilnehmers mit einer Stenose im RCA-Segment 4a (A) und einer Stenose im RCA-Segment 3 (B). (S. 40)

- Abbildung 9**      Angiographische Darstellung des Akutergebnisses nach Stentimplantation. Einsatz eines BMS 3,5/ 13 in Segment 4a (A) und Einsatz eines BMS 3,5/ 13 mit lokaler Paclitaxel-Applikation in Segment 3 (B).  
(S. 40)
- Abbildung 10**    Angiographisches Ergebnis nach 6 monatigem Follow-up. Sichtbare Restenosierung im Segment nach alleiniger BMS-Behandlung (A). Gutes Langzeitergebnis im Segment nach BMS-Einsatz mit lokaler Paclitaxel-Applikation (B); LLL: In-Segment: 0,94mm, In-Stent: 0,90mm.  
(S. 41)
- Abbildung 11**    Diameterstenose (%) der Patienten der drei Studienarme im graphischen Vergleich. Darstellung der Mittelwerte. Vergleich der Diameterstenosen zwischen den Studienarmen im distalen und proximalen Rand sowie innerhalb des Stents und Segments. (S. 42)
- Abbildung 12**    Binäre Restenoserate (%) der Patienten der drei Studienarme im graphischen Vergleich. Darstellung der Mittelwerte. Vergleich der binären Restenoserate zwischen den Studienarmen im distalen und proximalen Rand sowie innerhalb des Stents und Segments.  
(S. 43)

## 7. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b>	Klinische und angiographische Basisdaten (S. 76)
<b>Tabelle 2</b>	Daten und angiographische Befunde aus der Intervention (S.77)
<b>Tabelle 3</b>	Ergebnisse der quantitativen angiographischen Analyse des Follow-up (S. 78)
<b>Tabelle 4</b>	Ergebnisse des klinischen Follow-up (S. 79)

## 8. Tabellenanhang

<b>Tabl. 1 klinische und angiographische Basisdaten</b>				
<b>Basisdaten</b>	<b>Bare-Metal-Stent + Paclitaxel (N=67)</b>	<b>Bare-Metal-Stent (N=68)</b>	<b>Paclitaxel-Eluting Stent (N=67)</b>	<b>p-Wert (Vergleich der Studienarme 1, 2 und 3 miteinander)</b>
Alter – Jahre	64,8 ± 9.4	64,7 ± 8.8	65,7 ± 8.4	0,829
Männliches Geschlecht - Anzahl (%)	53 (79)	59 (87)	45 (67)	0,023
Andere Erkrankungen - Anzahl (%)				
Diabetes mellitus	23 (34)	23 (33)	26 (40)	0,910
Hyperlipidemie	46 (69)	48 (71)	52 (78)	0,464
Raucher	11 (16)	5 (7)	11 (16)	0,326
Hypertonie	57 (85)	59 (87)	60 (90)	0,754
Instabile Angina	6 (9)	9 (13)	9 (13)	0,736
Früherer Myokardinfarkt	25 (37)	25 (37)	16 (24)	0,159
Frühere PTCA	36 (54)	34 (50)	24 (36)	0,087
Frühere CABG-Chirurgie	6 (9)	7 (10)	9 (13)	0,722
Koronararterielle Gefäßerkrankungen - Anzahl (%)				
Ein-Gefäßerkrankung	9 (13)	14 (21)	16 (25)	0,289
Zwei-Gefäßerkrankung	24 (36)	24 (35)	19 (28)	0,610
Drei-Gefäßerkrankung	34 (51)	30 (44)	32 (48)	0,758
Betroffene Gefäße - Anzahl (%)				
RCA (Right coronary artery)	25 (35)	23 (34)	23 (34)	0,948
LAD (Left anterior descending artery)	17 (25)	19 (28)	21 (31)	0,741
LCx (Left circumflex artery)	25 (37)	24 (35)	23 (34)	0,948
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	54,7 ± 9,7	54,9 ± 9,6	57,1 ± 10,3	0,149

<b>Tabl. 2 Daten und angiographische Befunde aus der Intervention</b>				
<b>Variablen</b>	<b>Bare-Metal-Stent + Paclitaxel (N=67)</b>	<b>Bare-Metal-Stent (N=68)</b>	<b>Paclitaxel-Eluting Stent (N=67)</b>	<b>p-Wert (Vergleich der Studienarme 1, 2 und 3 miteinander)</b>
<b>Stent Diameter - Anzahl (%)</b>				
2.5 mm	13 (19)	17 (25)	13 (19)	0,530
3.0 mm	38 (57)	29 (43)	36 (54)	0,147
3.5 mm	16 (24)	19 (28)	14 (21)	0,631
4.0 mm	0 (0)	3 (4)	4 (6)	0,076
Länge des gestenteten Segments - mm	14,1 ± 3,6	14,4 ± 3,7	14,5 ± 3,4	0,899
Verhältnis Ballon zu Gefäß	1,14 ± 0,36	1,12 ± 0,45	1,16 ± 0,39	0,860
Maximaler Ballondruck - atm	12,3 ± 2,8	12,2 ± 2,6	12,1 ± 2,3	0,668
<b>Lokale Abgabe der Paclitaxel-Lsg.</b>				
Zeit der Inflation - sec	113,8 ± 14,2	-	-	
Menge der Paclitaxel-Lsg. - ml	13,4 ± 4,1	-	-	
Komplex (Typ B oder C) Läsion - Anzahl (%)	60 (90)	61 (90)	61 (91)	1,000
Gefäß-Durchmesser - mm	2,43 ± 0,48	2,50 ± 0,53	2,49 ± 0,46	0,860
Länge der Läsion - mm	11,1 ± 5,7	10,9 ± 4,8	10,3 ± 4,9	0,636
Minimaler Lumen-Diameter vor Intervention - mm	0,84 ± 0,33	0,81 ± 0,34	0,78 ± 0,35	0,375
<b>Minimaler Lumen-Diameter nach Intervention - mm</b>				
Im Segment	2,08 ± 0,42	2,15 ± 0,52	2,07 ± 0,48	0,748
Im Stent	2,47 ± 0,37	2,49 ± 0,50	2,53 ± 0,44	0,741
Proximaler Rand	2,46 ± 0,48	2,54 ± 0,60	2,44 ± 0,51	0,621
Distaler Rand	2,18 ± 0,47	2,26 ± 0,60	2,15 ± 0,55	0,685
Diameterstenose vor Intervention - % des Lumen-Diameters	65,8 ± 11,3	67,60 ± 11,71	68,68 ± 12,23	0,234
<b>Stenose nach Intervention - % des Lumen-Diameters</b>				
Im Segment	20,88 ± 10,52	22,40 ± 9,11	23,26 ± 11,67	0,426
Im Stent	9,25 ± 8,28	12,45 ± 7,55	10,17 ± 7,37	0,069
Proximaler Rand	16,25 ± 9,55	15,52 ± 13,84	18,12 ± 11,41	0,381
Distaler Rand	16,64 ± 12,15	16,76 ± 10,99	19,50 ± 12,16	0,259
<b>Lumen-Gewinn - mm</b>				
Im Segment	1,23 ± 0,44	1,35 ± 0,54	1,29 ± 0,49	0,615
Im Stent	1,64 ± 0,34	1,68 ± 0,48	1,73 ± 0,52	0,396
Proximaler Rand	0,14 ± 0,38	0,20 ± 0,47	0,15 ± 0,44	0,618
Distaler Rand	0,21 ± 0,39	0,31 ± 0,48	0,22 ± 0,44	0,243
Final reference diameter	2,75 ± 0,41	2,83 ± 0,50	2,83 ± 0,45	0,728

<b>Tabl. 3 Ergebnisse der quantitativen angiographischen Analyse des Follow-up</b>				
<b>Variablen</b>	<b>Bare-Metal-Stent + Paclitaxel (N=54)</b>	<b>Bare-Metal-Stent (N=56)</b>	<b>Paclitaxel-Eluting Stent (N=54)</b>	<b>p-Wert (Vergleich der Studienarme 1, 2 und 3 miteinander)</b>
Referenz-Diameter - mm	2,63 ± 0,54	2,58 ± 0,44	2,59 ± 0,45	0,536
Late Lumen Loss - mm				
Im Segment	0,62 ± 0,45	0,95 ± 0,77	0,44 ± 0,58	0,001
Im Stent	0,61 ± 0,44	0,98 ± 0,72	0,44 ± 0,49	<0,0001
Proximaler Rand	0,18 ± 0,39	0,31 ± 0,62	0,22 ± 0,51	0,758
Distaler Rand	0,13 ± 0,37	0,27 ± 0,53	0,14 ± 0,42	0,387
Minimaler Lumen-Diameter - mm				
Im Segment	1,71 ± 0,55	1,41 ± 0,66	1,77 ± 0,60	0,015
Im Stent	1,84 ± 0,59	1,46 ± 0,69	2,04 ± 0,59	<0,0001
Proximaler Rand	2,30 ± 0,65	2,14 ± 0,75	2,19 ± 0,64	0,629
Distaler Rand	2,06 ± 0,50	1,94 ± 0,57	1,95 ± 0,59	0,641
Stenose -% des Lumen-Diameters				
Im Segment	34,02 ± 15,61	43,19 ± 24,89	31,23 ± 18,93	0,011
Im Stent	30,49 ± 16,53	42,07 ± 24,88	21,85 ± 19,18	<0,0001
Proximaler Rand	17,02 ± 14,32	20,19 ± 22,25	21,54 ± 15,87	0,355
Distaler Rand	15,14 ± 14,16	16,70 ± 18,19	22,01 ± 17,43	0,019
Angiographische Restenose (%)				
Im Segment	8 (14,8)	22 (39,3)	8 (14,8)	0,003
Im Stent	6 (11,1)	21 (37,5)	3 (5,6)	<0,0001
Proximaler Rand	2 (3,7)	5 (8,9)	4 (7,4)	0,678
Distaler Rand	1 (1,9)	3 (5,4)	4 (7,4)	0,446

<b>Tabl. 4 Ergebnisse des klinischen Follow-up</b>				
<b>Variablen</b>	<b>Bare-Metal- Stent + Paclitaxel (N=67)</b>	<b>Bare-Metal- Stent (N=67)</b>	<b>Paclitaxel- Eluting Stent (N=67)</b>	<b>p-Wert (Vergleich der Studienarme 1, 2 und 3 miteinander)</b>
Anzahl der Patienten (%)				
<b><u>Im Krankenhaus</u></b>				
Tod	0	0	0	-
Myokardinfarkt	0	0	0	-
Akuter oder subakuter Verschluss	0	0	0	-
Target-Lesion Revaskularisation	0	0	0	-
Target-Lesion Revaskularisation, Myokardinfarkt, akuter oder subakuter Verschluss oder Tod	0	0	0	-
<b><u>nach 30 Tagen</u></b>				
Tod	0	0	0	-
Myokardinfarkt	0	0	0	0,663
Subakuter Verschluss	0	0	1 (1,5)	0,663
Target-Lesion Revaskularisation	0	0	1 (1,5)	0,663
Target-Lesion Revaskularisation, Myokardinfarkt, subakuter Verschluss oder Tod	0	0	1 (1,5)	0,663
<b><u>nach 6 Monaten</u></b>				
Tod	0	2 (3,0)	0	0,330
Myokardinfarkt	0	3 (4,5)	1 (1,5)	0,130
Subakuter Verschluss	0	0	0	-
Target-Lesion Revaskularisation	9 (13,4)	15 (22,1)	8 (11,9)	0,203
Target-Lesion Revaskularisation, Myokardinfarkt, subakuter Verschluss oder Tod	9 (13,4)	18 (26,8)	9 (13,4)	0,078

## 9. Literatur

1. Vögele J, Woelk, W. *Stadt, Krankheit und Tod - Geschichte der Städtischen Gesundheitsverhältnisse während der Epidemiologischen Transition (vom 18. bis ins frühe 20. Jahrhundert)*. Berlin: Druncker & Humblot; 2000.
2. Statistisches Bundesamt W. Todesursachen in Deutschland 2005. 2007.
3. Forssmann W. Die Sondierung des rechten Herzens. *Klinische Wochenschrift*. 1929;8(45):2085-2087.
4. Schlumpf M. 30 Jahre Ballonkatheter: Andreas Grüntzig, ein Pionier in Zürich. *Schweizerische Ärztezeitung*. 2004;85(7):346-351.
5. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application. *Circulation*. 1964;30:654-670.
6. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*. 1978;1(8058):263.
7. Teirstein PS. Living the dream of no restenosis. *Circulation*. 2001;104(17):1996-1998.
8. Silber S. [Antiproliferative coated stents and intracoronary brachytherapy: common traits and differences]. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2002;91(6):443-457.
9. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *The New England journal of medicine*. 1994;331(8):496-501.
10. Hehrlein C, Zimmermann M, Pill J, Metz J, Kubler W, von Hodenberg E. The role of elastic recoil after balloon angioplasty of rabbit arteries and its prevention by stent implantation. *European heart journal*. 1994;15(2):277-280.
11. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *The New England journal of medicine*. 1994;331(8):489-495.

12. Betriu A, Masotti M, Serra A, Alonso J, Fernandez-Aviles F, Gimeno F, Colman T, Zueco J, Delcan JL, Garcia E, Calabuig J. Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): a four-year follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(5):1498-1506.
13. Schatz RA. Insights from the STRESS trial. STent REStenosis Study. *Journal of interventional cardiology*. 1994;7(6):575-580.
14. van Buuren F, Horstkotte D. [21st report about the statistics of the heart catheterization laboratory in the German Federal Republic. Results of the joint inquiry of the Commission for Clinical Cardiology and of the Working Groups for Interventional Cardiology and Angiology of the German Society for Cardiology and Circulatory Research in the year 2004]. *Clin Res Cardiol*. 2006;95(7):383-387.
15. Hanke H, Kamenz J, Hassenstein S, Oberhoff M, Haase KK, Baumbach A, Betz E, Karsch KR. Prolonged proliferative response of smooth muscle cells after experimental intravascular stenting. *European heart journal*. 1995;16(6):785-793.
16. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Ulm K, Schuhlen H, Seyfarth M, Schmitt C, Blasini R, Neumann FJ, Schomig A. Restenosis after coronary placement of various stent types. *The American journal of cardiology*. 2001;87(1):34-39.
17. Oberhoff M, Herdeg C, Baumbach A, Karsch KR. Stent-based antirestenotic coatings (sirolimus/paclitaxel). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;55(3):404-408.
18. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama*. 2005;293(17):2126-2130.
19. Axel DI, Kunert W, Goggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Kuttner A, Wild DH, Brehm BR, Riessen R, Koveker G, Karsch KR. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation*. 1997;96(2):636-645.
20. Ganem B, Franke RR. Paclitaxel from primary taxanes: a perspective on creative invention in organozirconium chemistry. *The Journal of organic chemistry*. 2007;72(11):3981-3987.

21. Herdeg C, Oberhoff M, Siegel-Axel DI, Baumbach A, Blattner A, Kuttner A, Schroder S, Karsch KR. [Paclitaxel: a chemotherapeutic agent for prevention of restenosis? Experimental studies in vitro and in vivo]. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 2000;89(5):390-397.
22. Herdeg C, Oberhoff M, Baumbach A, Blattner A, Axel DI, Schroder S, Heinle H, Karsch KR. Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: biological effects and efficacy in vivo. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(7):1969-1976.
23. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *The New England journal of medicine*. 1995;332(15):1004-1014.
24. Herdeg C. GENIE™ catheter for liquid local drug delivery. *Eurointervention*. 2007;3:286-288.
25. Dommke C, Haase KK, Suselbeck T, Streitner I, Haghi D, Metz J, Borggrefe M, Herdeg C. Local paclitaxel delivery after coronary stenting in an experimental animal model. *Thrombosis and haemostasis*. 2007;98(3):674-680.
26. Herdeg C, Gohring-Frischholz K, Helber U, Geisler T, May A, Haase KK, Gawaz M. Successful local antiproliferative paclitaxel delivery in a repeatedly restenosed lesion of the right coronary artery after drug eluting-stent implantation. *Clin Res Cardiol*. 2008;97(1):49-52.
27. Bultmann A, Herdeg C, Li Z, Munch G, Baumgartner C, Langer H, Kremmer E, Geisler T, May A, Ungerer M, Gawaz M. Local delivery of soluble platelet collagen receptor glycoprotein VI inhibits thrombus formation in vivo. *Thrombosis and haemostasis*. 2006;95(5):763-766.
28. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*. 2003;107(1):38-42.
29. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, Smits PC, Selbach G, van der Giessen WJ, Staberock M, de Feyter P, Muller R, Regar E, Degertekin M, Ligthart JM, Disco C, Backx B, Russell ME. TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation*. 2003;107(4):559-564.
30. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Bohm M, Speck U. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-

- coated balloon catheter. *The New England journal of medicine*. 2006;355(20):2113-2124.
31. Newby AC. An overview of the vascular response to injury: a tribute to the late Russell Ross. *Toxicology letters*. 2000;112-113:519-529.
  32. Haudenschild CC. Pathobiology of restenosis after angioplasty. *The American journal of medicine*. 1993;94(4A):40S-44S.
  33. Gibson CM, Kuntz RE, Nobuyoshi M, Rosner B, Baim DS. Lesion-to-lesion independence of restenosis after treatment by conventional angioplasty, stenting, or directional atherectomy. Validation of lesion-based restenosis analysis. *Circulation*. 1993;87(4):1123-1129.
  34. Kuntz RE, Baim DS. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation*. 1993;88(3):1310-1323.
  35. Dangas G, Mintz GS, Mehran R, Lansky AJ, Kornowski R, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Stone GW, Leon MB. Preintervention arterial remodeling as an independent predictor of target-lesion revascularization after nonstent coronary intervention: an analysis of 777 lesions with intravascular ultrasound imaging. *Circulation*. 1999;99(24):3149-3154.
  36. Tauth J, Pinnow E, Sullebarger JT, Basta L, Gursoy S, Lindsay J, Jr., Matar F. Predictors of coronary arterial remodeling patterns in patients with myocardial ischemia. *The American journal of cardiology*. 1997;80(10):1352-1355.
  37. Lee PC, Gibbons GH, Dzau VJ. Cellular and molecular mechanisms of coronary artery restenosis. *Coronary artery disease*. 1993;4(3):254-259.
  38. Alfke H, Boger RH, Bode-Boger SM. [Restenosis after percutaneous transluminal angioplasty: I. Etiology and clinical significance]. *VASA. Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*. 1996;25(1):13-20.
  39. Bauriedel G, Kandolf R, Welsch U, Hofling B. [Mechanisms of re-stenosis after angioplasty]. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 1994;83 Suppl 4:31-41.
  40. Weintraub WS. The pathophysiology and burden of restenosis. *The American journal of cardiology*. 2007;100(5A):3K-9K.
  41. Lüllmann-Rauch R. *Histologie verstehen - lernen - nachschlagen ; 10 Tabellen*. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2003.

42. Nunes GL, Hanson SR, King SB, 3rd, Sahatjian RA, Scott NA. Local delivery of a synthetic antithrombin with a hydrogel-coated angioplasty balloon catheter inhibits platelet-dependent thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;23(7):1578-1583.
43. Mitra AK, Agrawal DK. In stent restenosis: bane of the stent era. *Journal of clinical pathology*. 2006;59(3):232-239.
44. Ferns GA, Raines EW, Sprugel KH, Motani AS, Reidy MA, Ross R. Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. *Science (New York, N.Y.)*. 1991;253(5024):1129-1132.
45. Jawien A, Bowen-Pope DF, Lindner V, Schwartz SM, Clowes AW. Platelet-derived growth factor promotes smooth muscle migration and intimal thickening in a rat model of balloon angioplasty. *The Journal of clinical investigation*. 1992;89(2):507-511.
46. Cotton LM, O'Bryan MK, Hinton BT. Cellular Signaling by Fibroblast Growth Factors (FGFs) and Their Receptors (FGFRs) in Male Reproduction. *Endocr Rev*. 2008.
47. Mali M, Elenius K, Miettinen HM, Jalkanen M. Inhibition of basic fibroblast growth factor-induced growth promotion by overexpression of syndecan-1. *The Journal of biological chemistry*. 1993;268(32):24215-24222.
48. Bennett MR, Evan GI, Schwartz SM. Apoptosis of human vascular smooth muscle cells derived from normal vessels and coronary atherosclerotic plaques. *The Journal of clinical investigation*. 1995;95(5):2266-2274.
49. Isner JM, Kearney M, Bortman S, Passeri J. Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis. *Circulation*. 1995;91(11):2703-2711.
50. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *Journal of the American Chemical Society*. 1971;93(9):2325-2327.
51. Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature*. 1979;277(5698):665-667.
52. Gelfand VI, Bershadsky AD. Microtubule dynamics: mechanism, regulation, and function. *Annual review of cell biology*. 1991;7:93-116.

53. Mandelkow E, Mandelkow EM. Microtubules and microtubule-associated proteins. *Current opinion in cell biology*. 1995;7(1):72-81.
54. Erickson HP, O'Brien ET. Microtubule dynamic instability and GTP hydrolysis. *Annual review of biophysics and biomolecular structure*. 1992;21:145-166.
55. Schiff PB, Horwitz SB. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1980;77(3):1561-1565.
56. Orr GA, Verdier-Pinard P, McDaid H, Horwitz SB. Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules. *Oncogene*. 2003;22(47):7280-7295.
57. Derry WB, Wilson L, Jordan MA. Low potency of taxol at microtubule minus ends: implications for its antimitotic and therapeutic mechanism. *Cancer research*. 1998;58(6):1177-1184.
58. Derry WB, Wilson L, Khan IA, Luduena RF, Jordan MA. Taxol differentially modulates the dynamics of microtubules assembled from unfractionated and purified beta-tubulin isotypes. *Biochemistry*. 1997;36(12):3554-3562.
59. Gelmon K. The taxoids: paclitaxel and docetaxel. *Lancet*. 1994;344(8932):1267-1272.
60. Manfredi JJ, Parness J, Horwitz SB. Taxol binds to cellular microtubules. *The Journal of cell biology*. 1982;94(3):688-696.
61. Parness J, Horwitz SB. Taxol binds to polymerized tubulin in vitro. *The Journal of cell biology*. 1981;91(2 Pt 1):479-487.
62. Wilson L, Miller HP, Farrell KW, Snyder KB, Thompson WC, Purich DL. Taxol stabilization of microtubules in vitro: dynamics of tubulin addition and loss at opposite microtubule ends. *Biochemistry*. 1985;24(19):5254-5262.
63. Kumar N. Taxol-induced polymerization of purified tubulin. Mechanism of action. *The Journal of biological chemistry*. 1981;256(20):10435-10441.
64. Pazdur R, Kudelka AP, Kavanagh JJ, Cohen PR, Raber MN. The taxoids: paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere). *Cancer treatment reviews*. 1993;19(4):351-386.

65. Nicolaou KC, Yang Z, Liu JJ, Ueno H, Nantermet PG, Guy RK, Claiborne CF, Renaud J, Couladouros EA, Paulvannan K, et al. Total synthesis of taxol. *Nature*. 1994;367(6464):630-634.
66. Sollott SJ, Cheng L, Pauly RR, Jenkins GM, Monticone RE, Kuzuya M, Froehlich JP, Crow MT, Lakatta EG, Rowinsky EK, et al. Taxol inhibits neointimal smooth muscle cell accumulation after angioplasty in the rat. *The Journal of clinical investigation*. 1995;95(4):1869-1876.
67. Heldman AW, Cheng L, Jenkins GM, Heller PF, Kim DW, Ware M, Jr., Nater C, Hruban RH, Rezai B, Abella BS, Bunge KE, Kinsella JL, Sollott SJ, Lakatta EG, Brinker JA, Hunter WL, Froehlich JP. Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. *Circulation*. 2001;103(18):2289-2295.
68. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Russell ME, Guagliumi G, Webb J, Hamburger J, Rutsch W, Kaiser C, Whitbourn R, Camenzind E, Meredith I, Reeves F, Nienaber C, Benit E, Disco C, Koglin J, Colombo A. Vascular responses at proximal and distal edges of paclitaxel-eluting stents: serial intravascular ultrasound analysis from the TAXUS II trial. *Circulation*. 2004;109(5):627-633.
69. Grube E, Dawkins KD, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, Thuesen L, Hauptman K, Marco J, Wijns W, Popma JJ, Buellfeld L, Koglin J, Russell ME. TAXUS VI 2-year follow-up: randomized comparison of polymer-based paclitaxel-eluting with bare metal stents for treatment of long, complex lesions. *European heart journal*. 2007;28(21):2578-2582.
70. Sehgal SN, Baker H, Vezina C. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *The Journal of antibiotics*. 1975;28(10):727-732.
71. Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *The Journal of antibiotics*. 1975;28(10):721-726.
72. Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplantation proceedings*. 2003;35(3 Suppl):7S-14S.
73. Gregory CR, Huie P, Billingham ME, Morris RE. Rapamycin inhibits arterial intimal thickening caused by both alloimmune and mechanical injury. Its effect on cellular, growth factor, and cytokine response in injured vessels. *Transplantation*. 1993;55(6):1409-1418.

74. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, Marx S, Roque M, Adelman S, Chesebro J, Fallon J, Fuster V, Marks A, Badimon JJ. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation*. 1999;99(16):2164-2170.
75. Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, Bailey LR, Llanos G, Wilensky R, Klugherz BD, Papandreou G, Narayan P, Leon MB, Yeung AC, Tio F, Tsao PS, Falotico R, Carter AJ. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation*. 2001;104(10):1188-1193.
76. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *The New England journal of medicine*. 2002;346(23):1773-1780.
77. Morice MC, Serruys PW, Barragan P, Bode C, Van Es GA, Stoll HP, Snead D, Mauri L, Cutlip DE, Sousa E. Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-year results of the RAVEL trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(14):1299-1304.
78. Schuler W, Sedrani R, Cottens S, Haberlin B, Schulz M, Schuurman HJ, Zenke G, Zerwes HG, Schreier MH. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: pharmacological properties in vitro and in vivo. *Transplantation*. 1997;64(1):36-42.
79. Grube E, Sonoda S, Ikeno F, Honda Y, Kar S, Chan C, Gerckens U, Lansky AJ, Fitzgerald PJ. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation*. 2004;109(18):2168-2171.
80. Crowe A, Bruelisauer A, Duerr L, Guntz P, Lemaire M. Absorption and intestinal metabolism of SDZ-RAD and rapamycin in rats. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 1999;27(5):627-632.
81. Farb A, John M, Acampado E, Kolodgie FD, Prescott MF, Virmani R. Oral everolimus inhibits in-stent neointimal growth. *Circulation*. 2002;106(18):2379-2384.
82. Silber S. SPIRIT-II First Randomized Trial to Compare the Everolimus-eluting Xience V / Promus Stent vs. Taxus Stent. *Herz*. 2006;31 706.

83. Beijk MA, Piek JJ. XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system: a novel second generation drug-eluting stent. *Expert review of medical devices*. 2007;4(1):11-21.
84. Büllsfeld L. SPIRIT III Clinical, Angiographic, and IVUS Results from the Pivotal U.S. Randomized SPIRIT III Trial of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System. *Herz*. 2007;32 248.
85. Foegh ML. Angiopeptin: a treatment for accelerated myointimal hyperplasia? *J Heart Lung Transplant*. 1992;11(3 Pt 2):S28-31.
86. Howell MH, Adams MM, Wolfe MS, Foegh ML, Ramwell PW. Angiopeptin inhibition of myointimal hyperplasia after balloon angioplasty of large arteries in hypercholesterolaemic rabbits. *Clin Sci (Lond)*. 1993;85(2):183-188.
87. Santoian ED, Schneider JE, Gravanis MB, Foegh M, Tarazona N, Cipolla GD, King SB, 3rd. Angiopeptin inhibits intimal hyperplasia after angioplasty in porcine coronary arteries. *Circulation*. 1993;88(1):11-14.
88. Foegh ML, Asotra S, Conte JV, Howell M, Kagan E, Verma K, Ramwell PW. Early inhibition of myointimal proliferation by angiopeptin after balloon catheter injury in the rabbit. *J Vasc Surg*. 1994;19(6):1084-1091.
89. De Scheerder I, Wilczek K, Van Dorpe J, Verbeken E, Cathapermal S, Wang K, Desmet W, Schacht E, Foegh M, De Geest H, Piessens J. Local Angiopeptin Delivery Using Coated Stents Reduces Neointimal Proliferation in Overstretched Porcine Coronary Arteries. *J Invasive Cardiol*. 1996;8(5):215-222.
90. Armstrong J, Gunn J, Arnold N, Malik N, Chan KH, Vick T, Stratford P, Cumberland DC, Holt CM. Angiopeptin-eluting stents: observations in human vessels and pig coronary arteries. *J Invasive Cardiol*. 2002;14(5):230-238.
91. Dalglish CE, Todd AR. Actinomycin. *Nature*. 1949;164(4176):820.
92. Serruys PW, Ormiston JA, Sianos G, Sousa JE, Grube E, den Heijer P, de Feyter P, Buszman P, Schomig A, Marco J, Polonski L, Thuesen L, Zeiher AM, Bett JH, Suttorp MJ, Glogar HD, Pitney M, Wilkins GT, Whitbourn R, Veldhof S, Miquel K, Johnson R, Coleman L, Virmani R. Actinomycin-eluting stent for coronary revascularization: a randomized feasibility and safety study: the ACTION trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(7):1363-1367.

93. Veal GJ, Cole M, Errington J, Parry A, Hale J, Pearson AD, Howe K, Chisholm JC, Beane C, Brennan B, Waters F, Glaser A, Hemsworth S, McDowell H, Wright Y, Pritchard-Jones K, Pinkerton R, Jenner G, Nicholson J, Elsworth AM, Boddy AV. Pharmacokinetics of dactinomycin in a pediatric patient population: a United Kingdom Children's Cancer Study Group Study. *Clin Cancer Res.* 2005;11(16):5893-5899.
94. MERCK & CO. I. Cosmegen(R) for injection (Actinomycin D). *Fach-/Gebrauchsinformation.*
95. Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated stents for the prevention of restenosis: Part II. *Circulation.* 2002;106(22):2859-2866.
96. Kataoka T, Grube E, Honda Y, Morino Y, Hur SH, Bonneau HN, Colombo A, Di Mario C, Guagliumi G, Hauptmann KE, Pitney MR, Lansky AJ, Stertzer SH, Yock PG, Fitzgerald PJ. 7-hexanoyltaxol-eluting stent for prevention of neointimal growth: an intravascular ultrasound analysis from the Study to COmpare REstenosis rate between QueST and QuaDS-QP2 (SCORE). *Circulation.* 2002;106(14):1788-1793.
97. Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, Takagi T, Chieffo A, Moshiri S, Montorfano M, Carlino M, Briguori C, Pagnotta P, Albiero R, Corvaja N, Colombo A. First clinical experience with a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system implantation for in-stent restenosis: immediate and long-term clinical and angiographic outcome. *Circulation.* 2002;105(16):1883-1886.
98. Grube E, Lansky A, Hauptmann KE, Di Mario C, Di Sciascio G, Colombo A, Silber S, Stumpf J, Reifart N, Fajadet J, Marzocchi A, Schofer J, Dumas P, Hoffmann R, Guagliumi G, Pitney M, Russell ME. High-dose 7-hexanoyltaxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularization: one-year results from the SCORE randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004;44(7):1368-1372.
99. Appelman YE, Piek JJ, Strikwerda S, Tijssen JG, de Feyter PJ, David GK, Serruys PW, Margolis JR, Koelemay MJ, Montauban van Swijndregt EW, Koolen JJ. Randomised trial of excimer laser angioplasty versus balloon angioplasty for treatment of obstructive coronary artery disease. *Lancet.* 1996;347(8994):79-84.
100. Bertrand ME, Lablanche JM, Leroy F, Bauters C, De Jaegere P, Serruys PW, Meyer J, Dietz U, Erbel R. Percutaneous transluminal coronary rotary ablation with Rotablator (European experience). *The American journal of cardiology.* 1992;69(5):470-474.

101. Adelman AG, Cohen EA, Kimball BP, Bonan R, Ricci DR, Webb JG, Laramée L, Barbeau G, Traboulsi M, Corbett BN, et al. A comparison of directional atherectomy with balloon angioplasty for lesions of the left anterior descending coronary artery. *The New England journal of medicine*. 1993;329(4):228-233.
102. Holmes DR, Jr., Savage M, LaBlanche JM, Grip L, Serruys PW, Fitzgerald P, Fischman D, Goldberg S, Brinker JA, Zeiher AM, Shapiro LM, Willerson J, Davis BR, Ferguson JJ, Popma J, King SB, 3rd, Lincoff AM, Tcheng JE, Chan R, Granett JR, Poland M. Results of Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation*. 2002;106(10):1243-1250.
103. Serruys PW, Foley DP, Pieper M, Kleijne JA, de Feyter PJ. The TRAPIST Study. A multicentre randomized placebo controlled clinical trial of trapidil for prevention of restenosis after coronary stenting, measured by 3-D intravascular ultrasound. *European heart journal*. 2001;22(20):1938-1947.
104. Lincoff AM, Topol EJ, Ellis SG. Local drug delivery for the prevention of restenosis. Fact, fancy, and future. *Circulation*. 1994;90(4):2070-2084.
105. Edelman ER, Adams DH, Karnovsky MJ. Effect of controlled adventitial heparin delivery on smooth muscle cell proliferation following endothelial injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1990;87(10):3773-3777.
106. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(1):193-202.
107. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *European heart journal*. 2006;27(23):2784-2814.
108. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *The New England journal of medicine*. 2007;356(10):1009-1019.
109. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabate M, Suttorp MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schomig A. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents

- with bare-metal stents. *The New England journal of medicine*. 2007;356(10):1030-1039.
110. De Scheerder I, Wang K, Wilczek K, Meuleman D, Van Amsterdam R, Vogel G, Piessens J, Van de Werf F. Experimental study of thrombogenicity and foreign body reaction induced by heparin-coated coronary stents. *Circulation*. 1997;95(6):1549-1553.
111. Hardhammar PA, van Beusekom HM, Emanuelsson HU, Hofma SH, Albertsson PA, Verdouw PD, Boersma E, Serruys PW, van der Giessen WJ. Reduction in thrombotic events with heparin-coated Palmaz-Schatz stents in normal porcine coronary arteries. *Circulation*. 1996;93(3):423-430.
112. Ahn YK, Jeong MH, Kim JW, Kim SH, Cho JH, Cho JG, Park CS, Juhng SW, Park JC, Kang JC. Preventive effects of the heparin-coated stent on restenosis in the porcine model. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999;48(3):324-330.
113. Matsumoto Y, Shimokawa H, Morishige K, Eto Y, Takeshita A. Reduction in neointimal formation with a stent coated with multiple layers of releasable heparin in porcine coronary arteries. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2002;39(4):513-522.
114. Haude M, Konorza TF, Kalnins U, Erglis A, Saunamaki K, Glogar HD, Grube E, Gil R, Serra A, Richardt HG, Sick P, Erbel R. Heparin-coated stent placement for the treatment of stenoses in small coronary arteries of symptomatic patients. *Circulation*. 2003;107(9):1265-1270.
115. Kedev S, Guagliumi G, Valsechi O, Tespili M. Heparin-coated versus uncoated Palmaz-Schatz stent in native coronary circulation. A randomized study with blind angioscopic assessment. *The International journal of artificial organs*. 2002;25(5):461-469.
116. Vrolix MC, Legrand VM, Reiber JH, Grollier G, Schaliij MJ, Brunel P, Martinez-Elbal L, Gomez-Recio M, Bar FW, Bertrand ME, Colombo A, Brachman J. Heparin-coated Wiktor stents in human coronary arteries (MENTOR trial). MENTOR Trial Investigators. *The American journal of cardiology*. 2000;86(4):385-389.
117. Lincoff AM, Furst JG, Ellis SG, Tuch RJ, Topol EJ. Sustained local delivery of dexamethasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restenosis in the porcine coronary injury model. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(4):808-816.

118. Muller DW, Golomb G, Gordon D, Levy RJ. Site-specific dexamethasone delivery for the prevention of neointimal thickening after vascular stent implantation. *Coronary artery disease*. 1994;5(5):435-442.
119. de Scheerder I, Wang K, Wilczek K, van Dorpe J, Verbeken E, Desmet W, Schacht E, Piessens J. Local methylprednisolone inhibition of foreign body response to coated intracoronary stents. *Coronary artery disease*. 1996;7(2):161-166.
120. Koppenstein S. Antiinflammatorische Stentbeschichtung mit einem C1-Esterase-Inhibitor zur Restenoseprophylaxe beim weißen Neuseelandkaninchen. *Dissertation*. 2006.
121. Nikolaychik V, Sahota H, Keelan MH, Jr., Chawla PS, Hernandez I, Ferguson JJ, 3rd, Kipshidze N. Influence of different stent materials on endothelialization in vitro. *J Invasive Cardiol*. 1999;11(7):410-415.
122. Harding SA, McKenna CJ, Flapan AD, Boon NA. Long-term clinical safety and efficacy of NIROYAL vs. NIR intracoronary stent. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;54(2):141-145.
123. Cremonesi A, Benit E, Carlier M, Colombo A, Piva R, Probst P, Wirtzfeld A, Pico-Bourdonnec C, Corcos T. Multicenter registry to evaluate the efficacy of the NIROYAL stent in de novo or restenotic coronary stenosis. *J Invasive Cardiol*. 2000;12(5):225-232.
124. Danzi GB, Capuano C, Sesana M, Di Blasi A, Predolini S, Antonucci D. Patterns of in-stent restenosis after placement of NIR gold-coated stents in unselected patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;55(2):157-162.
125. Hoffmann R, Mintz GS, Haager PK, Bozoglu T, Grube E, Gross M, Beythien C, Mudra H, vom Dahl J, Hanrath P. Relation of stent design and stent surface material to subsequent in-stent intimal hyperplasia in coronary arteries determined by intravascular ultrasound. *The American journal of cardiology*. 2002;89(12):1360-1364.
126. Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, Mehilli J, von Welser N, Pache J, Schühlen H, Schilling T, Schmitt C, Neumann FJ. Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents: results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;101(21):2478-2483.
127. vom Dahl J, Haager PK, Grube E, Gross M, Beythien C, Kromer EP, Cattelaens N, Hamm CW, Hoffmann R, Reineke T, Klues HG. Effects of

- gold coating of coronary stents on neointimal proliferation following stent implantation. *The American journal of cardiology*. 2002;89(7):801-805.
- 128.** Reifart N, Morice MC, Silber S, Benit E, Hauptmann KE, de Sousa E, Webb J, Kaul U, Chan C, Thuesen L, Guagliumi G, Coughlin M, Dawkins K. The NUGGET study: NIR ultra gold-gilded equivalency trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;62(1):18-25.
- 129.** Bolz A, Schaldach M. [Physical mechanisms of solid-protein interactions in the interface between amorphous silicon carbide and fibrinogen]. *Biomedizinische Technik*. 1992;37(11):244-253.
- 130.** Unverdorben M, Sattler K, Degenhardt R, Fries R, Abt B, Wagner E, Koehler H, Scholz M, Ibrahim H, Tews KH, Hennen B, Daemgen G, Berthold HK, Vallbracht C. Comparison of a silicon carbide coated stent versus a noncoated stent in humans: the Tenax- versus Nir-Stent Study (TENISS). *Journal of interventional cardiology*. 2003;16(4):325-333.
- 131.** Hamm CW, Hugenholz PG. Silicon carbide-coated stents in patients with acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;60(3):375-381.
- 132.** Heublein B, Pethig K, Elsayed AM. Silicon Carbide Coating N A Semiconducting Hybrid Design of Coronary Stents N A Feasibility Study. *J Invasive Cardiol*. 1998;10(5):255-262.
- 133.** Carrie D, Khalife K, Hamon M, Citron B, Monassier JP, Sabatier R, Lipiecky J, Mourali S, Sarfaty L, Elbaz M, Fourcade J, Puel J. Initial and follow-up results of the Tenax coronary stent. *Journal of interventional cardiology*. 2001;14(1):1-5.
- 134.** Kalnins U, Erglis A, Dinne I, Kumsars I, Jegere S. Clinical outcomes of silicon carbide coated stents in patients with coronary artery disease. *Med Sci Monit*. 2002;8(2):P116-20.
- 135.** Linder S, Pinkowski W, Aepfelbacher M. Adhesion, cytoskeletal architecture and activation status of primary human macrophages on a diamond-like carbon coated surface. *Biomaterials*. 2002;23(3):767-773.
- 136.** Gutensohn K, Beythien C, Bau J, Fenner T, Grewe P, Koester R, Padmanaban K, Kuehnl P. In vitro analyses of diamond-like carbon coated stents. Reduction of metal ion release, platelet activation, and thrombogenicity. *Thrombosis research*. 2000;99(6):577-585.

137. Antoniucci D, Bartorelli A, Valenti R, Montorsi P, Santoro GM, Fabbiocchi F, Bolognese L, Loaldi A, Trapani M, Trabattoni D, Moschi G, Galli S. Clinical and angiographic outcome after coronary arterial stenting with the carbostent. *The American journal of cardiology*. 2000;85(7):821-825.
138. Airoidi F, Colombo A, Tavano D, Stankovic G, Klugmann S, Paolillo V, Bonizzoni E, Briguori C, Carlino M, Montorfano M, Liistro F, Castelli A, Ferrari A, Sgura F, Di Mario C. Comparison of diamond-like carbon-coated stents versus uncoated stainless steel stents in coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2004;93(4):474-477.
139. Sick PB, Gelbrich G, Kalnins U, Erglis A, Bonan R, Aengevaeren W, Elsner D, Lauer B, Woinke M, Brosteanu O, Schuler G. Comparison of early and late results of a Carbofilm-coated stent versus a pure high-grade stainless steel stent (the Carbostent-Trial). *The American journal of cardiology*. 2004;93(11):1351-1356, A1355.
140. Haase J, Storger H, Hofmann M, Schwarz CE, Reinemer H, Schwarz F. Comparison of stainless steel stents coated with turbostratic carbon and uncoated stents for percutaneous coronary interventions. *J Invasive Cardiol*. 2003;15(10):562-565.
141. Elsner M, Auch-Schwelk W, Britten M, Walter DH, Schachinger V, Zeiher AM. Coronary stent grafts covered by a polytetrafluoroethylene membrane. *The American journal of cardiology*. 1999;84(3):335-338, A338.
142. Baldus S, Koster R, Elsner M, Walter DH, Arnold R, Auch-Schwelk W, Berger J, Rau M, Meinertz T, Zeiher AM, Hamm CW. Treatment of aortocoronary vein graft lesions with membrane-covered stents: A multicenter surveillance trial. *Circulation*. 2000;102(17):2024-2027.
143. Stankovic G, Colombo A, Presbitero P, van den Branden F, Inglese L, Cernigliaro C, Niccoli L, Bartorelli AL, Rubartelli P, Reifart N, Heyndrickx GR, Saunamaki K, Morice MC, Sgura FA, Di Mario C. Randomized evaluation of polytetrafluoroethylene-covered stent in saphenous vein grafts: the Randomized Evaluation of polytetrafluoroethylene COVERed stent in Saphenous vein grafts (RECOVERS) Trial. *Circulation*. 2003;108(1):37-42.
144. Schachinger V, Hamm CW, Munzel T, Haude M, Baldus S, Grube E, Bonzel T, Konorza T, Koster R, Arnold R, Haase J, Probst P, vom Dahl J, Neumann FJ, Mudra H, Hennen B, Thiele L, Zeiher AM. A randomized trial of polytetrafluoroethylene-membrane-covered stents compared with conventional stents in aortocoronary saphenous vein grafts. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(8):1360-1369.

145. Enger C, Wolinsky H. Porous balloon catheters. *Semin Interv Cardiol*. 1996;1(1):28-29.
146. Herdeg C. Lokale Applikation von niedermolekularem Heparin zur Restenoseprophylaxe nach experimenteller Ballondilatation. *Dissertation*. 1996.
147. Herdeg C, Oberhoff M, Baumbach A, Haase KK, Horch B, Kranzhoefer A, Karsch KR. Local drug delivery with porous balloons in the rabbit: assessment of vascular injury for an improvement of application parameters. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*. 1997;41(3):308-314.
148. Lambert CR, Leone JE, Rowland SM. Local drug delivery catheters: functional comparison of porous and microporous designs. *Coronary artery disease*. 1993;4(5):469-475.
149. Küttner A. Lokale Applikation von Paclitaxel im Kanninchenmodell zur Restenoseprophylaxe. Ein Vergleich zwischen dem porösen und mikroporösen Ballonkatheter. *Dissertation*. 2001.
150. Höfling B, Huehns TY. Intravascular local drug delivery after angioplasty. *European heart journal*. 1995;16(4):437-440.
151. Creel CJ, Lovich MA, Edelman ER. Arterial paclitaxel distribution and deposition. *Circulation research*. 2000;86(8):879-884.
152. Jordan MA, Toso RJ, Thrower D, Wilson L. Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by taxol at low concentrations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993;90(20):9552-9556.
153. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Bonan R, Kuntz RE. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation*. 2006;114(8):798-806.
154. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwald U, Beregi JP, Claussen CD, Oldenburg A, Scheller B, Speck U. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *The New England journal of medicine*. 2008;358(7):689-699.

- 155.** Herdeg C, Geisler T, Goehring-Frischholz K, Zuern C, Hartmann U, Haase KK, Gawaz M. Catheter-based local antiproliferative therapy in kissing balloon technique for in-stent stenosis of coronary artery bifurcation lesions. *The Canadian journal of cardiology*. 2008;24(4):309-311.

## Danksagung

Dem ärztlichen Direktor Herrn Professor Dr. Meinrad Gawaz danke ich für die Möglichkeit, in seinem Arbeitskreis meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen sowie für die Überlassung des interessanten Themas meiner Dissertation.

An dieser Stelle gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Christian Herdeg für seine wissenschaftliche Begleitung bei der Anfertigung meiner Arbeit und für die mir gewährten Freiräume.

Besonders dankbar bin ich ebenso Frau Dr. Katrin Göhring-Frischholz für ihre menschliche Betreuung während der Studie, ihren fachlichen Rat sowie ihre immerwährende Hilfsbereitschaft und Geduld.

Auch den Mitarbeitern des Herzkatheterlabors der Universitätsklinik Tübingen sowie Frau Maria Schlumpf vom UniversitätsSpital Zürich danke ich für ihre freundliche und entgegenkommende Unterstützung bei meiner Arbeit.

Mein wichtigster Dank gebührt jedoch meiner Freundin Pia Noreen Brüninghaus, die mir zu jeder Zeit beistand und eine unermüdliche Geduld für mich und meine Arbeit aufbrachte, Danke!

# Lebenslauf

## PERSÖNLICHE DATEN

Name: Graviel Zulueta La Rosa  
Geburtsdatum: 24. Januar 1983  
Geburtsort: Guben  
Staatsangehörigkeit: deutsch

## SCHULISCHER WERDEGANG

1989 - 1995 Grundschole Guben  
1995 - 1997 Copernicus-Realschole Guben  
1997 - 2002 Europaschole Marie & Pierre Curie Guben  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

## UNIVERSITÄRER WERDEGANG

2003 - 2005 Vorklinischer Abschnitt  
Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
07.09.2005 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2005 - 2009 Klinischer Abschnitt  
Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
24.11.2009 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

## PROMOTION

2006 - 2009 Promotionsarbeit in der Inneren Medizin für  
Kardiologie und Kreislaufkrankungen  
Universitätsklinikum Tübingen

Doktorvater: Professor Dr. Christian Herdeg  
Betreuerin: Dr. Katrin Göhring-Frischholz

Thema: LOCAL-TAX Studie. Lokale intrakoronare  
Gabe von Paclitaxel nach Stentimplantation  
zur Verhinderung einer Restenose im  
Vergleich zu Stentimplantation alleine und zur  
Implantation eines Paclitaxel-beschichteten  
Stents.