

Aus der Medizinischen Klinik II
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H. Thiele

**Randomisierter Vergleich eines Polymer-freien, Sirolimus-
freisetzenden Stents mit einem Polymer-basierten,
Paclitaxel-freisetzenden Stent bei Patienten mit Diabetes
mellitus: 5-Jahres-Follow-up**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -
vorgelegt von
Anja Heinz
aus Tschimkent/Kasachstan

Lübeck 2016

1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Steffen Desch
2. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Georg Royl
Tag der mündlichen Prüfung: 8.8.16
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 8.8.16
-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Für meine Eltern

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

PCI	perkutane Koronarintervention
BMS	bare-metal Stent
DES	drug-eluting Stent
SES	Sirolimus-eluting Stent
PES	Paclitaxel-eluting Stent
EES	Everolimus-eluting Stent
ZES	Zotarolimus-eluting Stent
TLR	target lesion revascularisation (Revaskularisation der Zielläsion)
TVR	target vessel revascularisation (Revaskularisation des Zielgefäßes)
MACE	major adverse cardiovascular events (schwerwiegende, unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse)
CK-MB	Creatinkinase vom Myokardtyp
ACR	Academic Research Consortium
OR	odds ratio
KI	Konfidenzintervall
SD	standard deviation
IQR	Interquartilsabstand
CABG	coronary artery bypass graft (Aorto-koronarer Bypass)
EF	Ejektionsfraktion
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Glykohämoglobin
OAD	orale Antidiabetika

LAD left anterior descending (Abzweig der linken Koronararterie)
KHK koronare Herzerkrankung
LDL low density lipoprotein

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1:	Klinische und angiographische Ausgangsparameter.....	27
Tab. 2:	Klinische Endpunkte nach 5 Jahren.....	33

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1a:	Gesamtmortalität innerhalb von 5 Jahren.....	28
Abb. 1b:	Myokardinfarktrate innerhalb von 5 Jahren.....	29
Abb. 1c:	Revaskularisationen der Zielläsion innerhalb von 5 Jahren.....	30
Abb. 1d:	Revaskularisationen des Zielgefäßes innerhalb von 5 Jahren.....	31
Abb. 2:	Landmark – Analyse für den kombinierten MACE-Endpunkt.....	32

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINFÜHRUNG.....	10
1.1	Die Entwicklung der perkutanen Koronarintervention.....	10
1.2	Drug-eluting Stents der ersten Generation.....	10
1.3	Drug-eluting Stents der zweiten Generation.....	13
1.4	Drug-eluting Stents der dritten Generation und neue Tendenzen	15
1.5	Stentsysteme und Diabetes mellitus	16
2	AUFGABENSTELLUNG	18
3	MATERIALIEN UND METHODEN	19
3.1	Überblick über das Studiendesign.....	19
3.2	Stentsysteme.....	20
3.3	Randomisierung	20
3.4	Intervention.....	21
3.5	Klinisches Follow-up.....	21
3.6	Endpunkte	22
3.7	Statistische Analysen	24
4	ERGEBNISSE	25
5	DISKUSSION	34
6	ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT	39
7	LITERATURVERZEICHNIS	40
8	DANKSAGUNG	46
9	LEBENS LAUF	47

10 PUBLIKATIONEN 48

1 EINFÜHRUNG

1.1 Die Entwicklung der perkutanen Koronarintervention

Historisch betrachtet stellt die perkutane Koronarintervention (PCI) ein junges Verfahren der modernen Medizin dar. Sie umfasst eine Reihe von Techniken, welche die kardiovaskuläre Medizin revolutioniert haben. 1977 führte der deutsche Arzt Dr. Andreas Grüntzig die erste Ballondilatation am wachen Patienten durch¹. Bis heute stellt dieses Verfahren eine der wichtigsten und am häufigsten durchgeführten interventionellen Therapieoptionen zur Revaskularisierung verengter Koronararterien dar².

Die PCI wurde in den letzten Jahrzehnten dramatisch weiterentwickelt. Eine wesentliche Komponente war die Einführung zunächst unbeschichteter, metallischer Gefäßstützen, den sogenannten bare-metal Stents (BMS). Ihre Entwicklung sollte die Sicherheit und Effektivität der Ballondilatation verbessern, indem interventionell aufgedehnte Gefäße stabilisiert werden³. Die BMS neigten jedoch mit einer Rate von 16-44% zur Ausbildung von Restenosen. Die Entwicklung einer erneuten Stenose war dabei stark abhängig von verschiedenen Faktoren. So wiesen beispielsweise kleinkalibrige Gefäße mit langen Läsionen die höchste Wiederverengungstendenz auf⁴. Die Restenose ist Folge der Gefäßverletzung nach Stentimplantation⁵. Es kommt zur Einwanderung und Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen mit anschließender, übermäßiger Produktion extrazellulärer Matrix. Diese Prozesse tragen zur Bildung einer sogenannten Neointima bei⁶. Folglich mussten an den betroffenen Gefäßabschnitten häufig erneute Eingriffe vorgenommen werden.

1.2 Drug-eluting Stents der ersten Generation

Aus diesem Grund werden seit Beginn des neuen Jahrtausends im Rahmen der PCI auch drug-eluting Stents (DES) eingesetzt.

Dabei handelt es sich um Stentsysteme, deren metallische Oberfläche in der Regel mit einem Polymer beschichtet ist, in welches ein Medikament eingebracht ist.

Nach der Implantation setzen die DES kleine Mengen des Arzneistoffes frei, um die Neubildung von Proliferationsgewebe zu hemmen. Bei den Polymeren handelt es

sich um chemische Verbindungen⁷. Die einzelnen Moleküle, auch Monomere genannt, verketteten sich durch den chemischen Vorgang der Polymerisierung zu einem Polymer⁸. Synthetisch hergestellte Polymere werden auch als „Kunststoffe“ bezeichnet und finden Verwendung in einer Vielzahl an Materialien.

Das Metallgerüst der DES der ersten Generation bestand aus Edelstahl mit einer Strebendicke von über 130 µm⁹.

Einer der ersten Vertreter dieser Generation war der Sirolimus-freisetzende, Polymer-basierte Cypher-Stent (Cordis)⁹. Sirolimus wird auch als Rapamycin bezeichnet und stellt ein Immunsuppressivum dar, welches erstmals aus dem Streptomyzeten *Streptomyces hygroscopicus* isoliert wurde. Dieses Myzel-bildende, grampositive Bakterium wurde wiederum im Boden der Insel Rapa Nui, welche zu den Osterinseln zählt, entdeckt. Durch den Inselnamen leitet sich auch die Bezeichnung „Rapamycin“ ab. Das Immunsuppressivum geht einen Komplex mit dem Protein „mammalian Target Of Rapamycin“ ein und blockiert dieses. Dies führt wiederum dazu, dass der Zellzyklus in der G1-Phase unterbrochen wird und es so zu einer Suppression des Immunsystems kommt¹⁰.

Ein weiterer früher DES war Taxus (Boston Scientific). Dieses Stentsystem wurde ein Jahr nach Cypher zugelassen, ist ebenfalls mit einem Polymer beschichtet und setzt Paclitaxel frei. Hierbei handelt es sich um ein Taxan aus der Gruppe der Zytostatika. Ursprünglich wurde es durch das National Cancer Institute, dessen Forscher auf der Suche nach natürlich vorkommenden Substanzen mit stark antiproliferativen Eigenschaften waren, aus der Rinde der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) isoliert. Paclitaxel stabilisiert innerhalb der Zellen die Mikrotubuli und hemmt somit die Zellteilung in den G0/G1- und G2/M-Phasen des Zellzyklus⁹.

Der größte Vorteil der neuen Stentsysteme bestand in einer verminderten Häufigkeit von Restenosen und in der Folge einer Reduktion der Rate erneuter Revaskularisationen im betroffenen Gefäßabschnitt (target lesion revascularization = TLR) um 50–70%. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtmortalität, der kardial bedingten Mortalität oder der Myokardinfarktrate¹¹.

Spezifische Studien, die Sirolimus eluting stents (SES) mit den BMS verglichen, kamen zu dem Ergebnis, dass v.a. Patienten mit Läsionen in kleinkalibrigen Gefäßen von den SES profitierten. Die RAVEL-Studie schloss Patienten mit einer einzelnen Läsion in einer nativen Koronararterie ein. Hier zeigte ein SES hervorragende

Resultate. Die Patienten in der Sirolimusgruppe wiesen nach sechs Monaten keine Restenosen auf, während sich in der Kontrollgruppe mit Metallstents eine Restenoserate von 27% zeigte¹². Die darauf folgenden SIRIUS-Studien konnten bei Patienten mit komplexeren Koronarläsionen ähnliche Ergebnisse aufweisen. So zeigte sich beispielsweise in der E-SIRIUS-Studie, welche Patienten mit einer Ein-Gefäß-Erkrankung einschloss (der Lumendurchmesser des arteriosklerotischen Gefäßes betrug zwischen 2,5 und 3 mm, die Läsionslänge wurde mit 15-32 mm angegeben), innerhalb der SES-Gruppe eine Gesamtreduktion von 81% hinsichtlich erneuter Revaskularisationen¹³. Die E-SIRIUS-Studie konnte zeigen, dass die SES in der Behandlung einer einzelnen langen, atherosklerotischen Läsion in einem Koronargefäß, mit einem Durchmesser von weniger als 3 mm, den BMS überlegen sind¹³. Auch die C-SIRIUS-Studie konnte eine Überlegenheit der SES gegenüber BMS beweisen. Diese Analyse schloss erneut Patienten mit langen Läsionen in kleinen Koronargefäßen ein. Angiographische Restenosen traten in der Sirolimus-Gruppe bei 2,3% der Patienten auf, während die Rate im Vergleichsarm bei 52,3% lag¹⁴.

Auch für die Paclitaxel freisetzende Stents (PES) wurden Effektivität und Sicherheit mit den herkömmlichen BMS verglichen. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Studien TAXUS I, II, IV, V konnte für die PES ebenfalls eine signifikante Reduktion der Revaskularisationsrate um 47% gegenüber BMS zeigen. Allerdings wurde auch eine erhöhte Rate an späten Stentthrombosen nachgewiesen¹⁵.

Es bestand der Verdacht für einen Anstieg der Rate an akuten Myokardinfarkten nach Implantation der neuen Stentsysteme (SES sowie PES)¹⁶. Dieses Phänomen war hauptsächlich zu beobachten, sobald die betroffenen Patienten die duale Plättchenaggregationshemmung absetzten¹⁶. Die erhöhte Myokardinfarktrate der DES gegenüber den BMS konnte auf ein höheres Risiko für spät auftretenden Stentthrombosen zurückgeführt werden. Als ursächlich wurden Faktoren wie eine verstärkte Inflammation innerhalb der Gefäßwände, eine verzögerte Heilung im Gefäß sowie eine schlechten Endothelialisation beschrieben^{17, 18}. Ein wichtiger Grund für diese Komplikationen scheinen die verwendeten Polymere der ersten DES zu sein. Diese sind biologisch nicht resorbierbar und verblieben somit dauerhaft im Gefäß.

Diese verbleibenden Polymere können zu einer verstärkten Hypersensibilisierung sowie Inflammation innerhalb des Gefäßes führen¹⁹.

In-vitro-Studien konnten zwischenzeitlich auch einen Zusammenhang zwischen der Strebendicke eines Stents und der Rate an späten Stentthrombosen herstellen^{20, 21}.

Das wachsende Verständnis für den multifaktoriellen Pathomechanismus, welcher zur Entstehung der Stentthrombosen führt, konnte neue Entwicklungen antreiben und generieren.

1.3 Drug-eluting Stents der zweiten Generation

Es folgte eine zweite Generation an Medikamenten-freisetzenden Stents. Deren Grundgerüst bestand aus Kobalt und Chrom, später auch aus Platin und Chrom. Der weitere Aufbau dieser Stentsysteme zeichnete sich durch neue antiproliferative Medikamente sowie langlebige, biokompatible Polymere aus. Weiterhin wiesen sie deutlich dünnere Streben (80 - 90 µm) als deren Vorgänger auf. Die wichtigsten Vertreter dieser Generation sind die Everolimus freisetzenden drug-eluting stents (EES) wie beispielsweise Xience™ V (Abbott Vascular, Illinois)^{22, 23}. Das halbsynthetische Immunsuppressivum Everolimus stellt ein Derivat des Sirolimus (Rapamycin) dar und zeichnet sich durch den gleichen Wirkmechanismus aus. Wie beim Sirolimus bildet Everolimus einen Komplex mit dem „mammalian Target Of Rapamycin“-Protein und inaktiviert dieses. Somit wird der Zellzyklus in der G1-Phase unterbrochen²³. Nachfolgende Studien erbrachten für die neuen Stentsysteme exzellente Ergebnisse. Die SPIRIT-II-Studie verglich beispielsweise mit dem Taxus-Stent und einem EES zwei DES miteinander. Die kardiale Mortalität war in der Everolimus-Gruppe signifikant geringer als im Vergleichsarm (1,5% vs. 7,3%). Es zeigte sich für die EES ein vermindertes Aufkommen kardial bedingter Todesfälle und Myokardinfarkte sowie eine geringere TLR-Rate. Das Auftreten von Stentthrombosen war in der EES-Gruppe zahlenmäßig geringer (0,9% vs. 2,8%). Insgesamt demonstrierte die SPIRIT-II-Studie in einem 5-Jahres-Follow-up eine langfristige und kontinuierliche Sicherheit und Wirksamkeit der EES²⁴. Diese und ähnliche Ergebnisse wurden anschließend durch weitere Studien wie SPIRIT III und SPIRIT IV verifiziert^{25, 26}.

Neben den EES kamen Zotarolimus-freisetzende Stents (ZES) wie Endeavor auf den Markt. Zotarolimus ist ein synthetisches Analogon des Sirolimus, welches ausschließlich für die Verwendung innerhalb der drug-eluting Stents konzipiert wurde. Die ZES weisen ein flaches Profil sowie sehr dünne Stentstreben auf. Weiterhin basieren sie auf einem biokompatiblen Phosphorylcholin-Polymer, welches die äußere Membran der Erythrozyten nachahmt. Bei diesem Stentsystem werden mehr als 90% des Wirkstoffes innerhalb der ersten Wochen nach Implantation an die Umgebung abgegeben. All diese neuen Eigenschaften der ZES sind entwickelt worden, um die Dauer der dualen Plättchenaggregation weiter zu reduzieren, die Heilung innerhalb des Gefäßes zu beschleunigen und um das Auftreten von Stentthrombosen weiterhin zu minimieren²⁷. Die Ergebnisse für ZES waren zunächst nicht vielversprechend. Die ENDEAVOR-III-Studie verglich beispielsweise ZES mit SES. In einem zunächst 9monatigem Follow-up war ein signifikant erhöhter, segmentaler Lumenverlust (in-segment late lumen loss) in der Zotarolimus-Gruppe nachzuweisen²⁸.

Die ENDEAVOR-IV-Studie verglich hingegen ZES mit PES. Auch diese Untersuchung konnte in einem Beobachtungszeitraum von zunächst neun Monaten keine Überlegenheit des ZES gegenüber dem PES aufzeigen. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch nach einem Zeitraum von zwölf Monaten²⁹.

Eine weitere Analyse, welche ZES und SES einschloss, war die SORT-OUT-III-Studie. Diese verglich in einem vorerst einjährigen Studienzeitraum den Zotarolimus-freisetzenden Endeavor-Gefäßstent und den Sirolimus-freisetzenden Cypher-Select-plus-Stent hinsichtlich der Endpunkte Myokardinfarktrate, kardiales Versterben und Revaskularisation des Zielgefäßes (target vessel revascularisation = TVR). In diesem Zeitraum schienen ZES den SES unterlegen zu sein. Das Auftreten von schwerwiegenden, unerwünschten kardialen Ereignissen (major adverse cardiovascular events = MACE) wurde für die Zotarolimus-Gruppe mit 8% angegeben, wohingegen MACE im Sirolimus-Arm nur bei 3,9% auftraten. Auch bezüglich der Stentthromboserate zeigte sich für die ZES keine Überlegenheit (1,1% vs. 0,3%)³⁰. Allerdings konnten Follow-up-Analysen der SORT-OUT-III-Studie die ersten Ergebnisse relativieren.

Nach Langzeituntersuchungen über fünf Jahre zeigte sich eine Überlegenheit der ZES gegenüber den SES. Das Auftreten für MACE lag nun für die Zotarolimus-Gruppe bei 9%, im Sirolimus-Arm bei 11,6% angegeben wurde. Stentthrombosen

traten unter ZES seltener auf als nach Implantation eines SES (0,1% vs. 1,8%). Die Follow-up-Untersuchungen zeigten, dass die Notwendigkeit für TLR im Zotarolimus-Arm bei 30% lag, in der SES-Vergleichsgruppe lag die Inzidenz bei 77%³⁰.

1.4 Drug-eluting Stents der dritten Generation und neue Tendenzen

Die DES der dritten Generation weisen neuartige Polymere auf. Diese Verbindungen resorbieren sich nach einer gewissen Zeit, was das Auftreten von Stentthrombosen durch verbleibende Polymere verhindern soll²². Ein Vertreter dieser neuen Generation ist Nobori (Terumo Corporation, Tokyo, Japan), ein Biolimus-freisetzender Stent, dessen Grundgerüst aus Edelstahl und einer Strebenstärke von 112 µm besteht. Die abluminale Oberfläche des Stents ist mit einem Polymer überzogen. Dieses besteht aus einer vielkettigen Milchsäure, welche innerhalb von einigen Monaten zu Lactat, Wasser und Carbondioxid abgebaut wird. Nach der Freisetzung des Biolimus in die Umgebung und der Metabolisierung des Polymers verbleibt letztlich ein metallischer Stent (BMS) im Gefäß²². Biolimus ist ein neues Derivat des Sirolimus und wirkt ebenfalls über die Hemmung des „mammalian Target Of Rapamycin“-Proteins. Allerdings weist Biolimus, verglichen mit anderen Substanzen wie Sirolimus oder Everolimus, eine stärkere Lipophilie auf³¹. Die ersten Ergebnisse bisher durchgeführter Studien konnten zeigen, dass die DES der dritten Generation ihren Vorgängern (SES, PES, EES, ZES) nicht unterlegen sind, den Patienten dennoch ein hohes Maß an Effektivität und Sicherheit bieten³²⁻³⁴.

Neben den biodegradierbaren Polymeren wurden gänzlich polymerfreie Stents entwickelt. Ein Vertreter der polymerfreien Stents ist der in dieser Studie untersuchte Yukon Choice (Translumina GmbH, Hechingen, Germany). Hierbei handelt es sich um einen Stent, welcher aus dünnen Stentstreben rostfreien Stahls besteht und zudem eine Besonderheit aufweist: Die Stentoberfläche ist versehen mit Mikroporen. Diese werden während eines Beschichtungsvorgangs, welcher ohne die Verwendung von Polymeren erfolgt, mit dem antiproliferativ wirksamen Sirolimus überzogen³⁵. Eine genauere Beschreibung dieses Stentsystemes und des Beschichtungsvorganges wird unten beschrieben.

Diesen neuen Technologien ist gemein, dass sie bereits in einigen ersten Studien untersucht wurden. Allerdings fehlen noch Langzeitergebnisse von größeren Patientenkollektiven. Aus diesem Grund können noch keine konkreten Aussagen hinsichtlich Effektivität und Sicherheit dieser Stentsysteme getroffen werden. Einen Beitrag zu weiteren Analyse stellt diese Studie dar.

1.5 Stentsysteme und Diabetes mellitus

Diabetes mellitus („honigsüßer Durchfluss“, altgriechisch *diabainein*, „hindurchgehen“, „hindurchfließen“ und Latein *mellitus* „honigsüß“) beschreibt eine Stoffwechselstörung verschiedener Ätiologie. Charakteristisch für den Diabetes mellitus sind eine chronische Hyperglykämie sowie Störungen innerhalb des Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinmetabolismus. Ursächlich sind Defekte in der Insulinsekretion und der Insulinwirkung. Ein Diabetes mellitus kann zu Langzeitschäden und Dysfunktionen multipler Organsysteme führen. Patienten mit dieser Stoffwechselerkrankung haben nachweislich ein erhöhtes Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen sowie eine periphere arterielle Verschlusskrankheit³⁵.

Aus diesem Grund ist es Gegenstand der Forschung, ein sicheres Stentsystem für Diabetes mellitus-Patienten zu detektieren. Eine große Meta-Analyse, welche 42 Studien einschloss, verglich beispielsweise BMS mit allen gängigen DES. Es zeigte sich, dass die Implantation eines DES zu einer signifikanten Reduktion an TVR führte (37% TVR bei DES- vs. 69% TVR nach BMS-Implantation)³⁶.

Spezielle Studien verglichen einzelne Stentsysteme mit den BMS. So zeigte sich u.a. in einer SIRIUS-Substudie ein geringeres Auftreten von MACE bei Patienten mit Diabetes mellitus, welche einen SES implantiert bekommen hatten (25% bei BMS vs. 9% bei SES). Auch die TLR-Rate zeigte eine Reduktion innerhalb des Sirolimus-Arms (22,3% bei BMS vs. 6,9% bei SES). Es konnte wiederholt gezeigt werden, dass die Frequenz an erneuten Interventionen bei Diabetes-mellitus-Patienten deutlich höher ist als in Vergleichsgruppen von Patienten ohne Diabetes mellitus³⁷. Neben einer Überlegenheit gegenüber den BMS zeigten DES hinsichtlich Effektivität und Sicherheit untereinander erhebliche Unterschiede auf³⁶. Möglicherweise scheinen die EES die größte Effektivität und Sicherheit aufzuweisen^{36, 38}. Verglichen mit den

Stentsystemen der ersten Generation zeigen EES signifikant geringere Raten hinsichtlich Gesamtmortalität und Stentthrombosen³⁸.

Die SPIRIT-V-Diabetic-Study verglich in diesem Zusammenhang den Everolimus-freisetzenden Xience-V-Stent mit dem Paclitaxel-freisetzenden Taxus-Liberté-Stent bei Patienten mit Diabetes mellitus. Dabei zeigte sich, dass EES die intimale Hyperplasie deutlich besser inhibieren als PES³⁹.

Auch SES und PES wurden miteinander verglichen. Dabei waren SES den PES hinsichtlich der Reduktion von TLR und Restenoserate überlegen, während sich keine Unterschiede bei Stentthrombosen, Myokardinfartraten und kardial bedingter Mortalität zeigten⁴⁰. Abschließend lässt sich für Patienten mit Diabetes mellitus sagen, dass DES den BMS überlegen sind, während es innerhalb der DES deutliche Unterschiede hinsichtlich Effektivität und Sicherheit gibt (EES~SES>PES~ZES>BMS)³⁶.

2 AUFGABENSTELLUNG

Aufgabe der Studie war es, aufzuzeigen, inwieweit sich der Polymer-freie, Sirolimus-freisetzende Yukon-Choice-Stent und der Polymer-basierte Paclitaxel-freisetzende Taxus-Liberté-Stent im klinischen Langzeit-Outcome und in der Inzidenz von Restenosen bei Patienten mit Diabetes mellitus unterscheiden.

3 MATERIALIEN UND METHODEN

3.1 Überblick über das Studiendesign

Die vorliegende Analyse stellt die 5-Jahres-Daten der prospektiven, randomisierten und kontrollierten LIPSIA-Yukon-Studie vor³⁵. In diese wurden zwischen September 2006 und Dezember 2008 240 Patienten mit interventionspflichtiger Koronarstenose und Diabetes mellitus randomisiert. Eine Patientengruppe wurde einem Polymer-freien, Sirolimus-freisetzenden Stent (Yukon Choice, Translumina) zugeordnet, die andere einem Polymer-basierten Paclitaxel-freisetzenden Stent (Taxus Liberté, Boston Scientific). Die Studie wurde in drei deutschen Herzzentren durchgeführt (Herzzentrum Leipzig, Universitätsklinik; Herzzentrum Chemnitz; Zentralklinik Bad Berka). Es wurden Patienten beider Geschlechter mit Diabetes mellitus, angiographisch nachgewiesener Stenose von über 50% in einem nativen Koronargefäß und Angina-pectoris-Symptomatik bzw. einem positiven Stresstest eingeschlossen. Ein Diabetes mellitus wurde als vorhanden betrachtet, sofern die Erkrankung in medizinischen Befunden vorbeschrieben war oder die Patienten orale Antidiabetika bzw. Insulin benötigten. Ausschlusskriterien waren ein Kompletverschluss der Koronararterie, Zielläsionen im linken Hauptstamm bzw. an der Hauptstammbifurkation, Stenosen innerhalb eines bereits implantierten Stents oder eines Bypasses, die Indikation zur operativen Bypassversorgung, Kontraindikationen oder Allergien auf Kontrastmittel bzw. auf andere für die Studie wichtige Medikamente, ein akuter Myokardinfarkt innerhalb der letzten 48 Stunden, andere schwere Komorbiditäten, Koagulopathien, maligne Erkrankungen und Schwangerschaft. Das Studienprotokoll wurde durch die lokalen Ethikkommissionen genehmigt und entspricht allen Prinzipien der Deklaration von Helsinki. Alle Patienten wurden vor Studienbeginn aufgeklärt und erteilten die schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme. Die Studie ist registriert unter www.clinicaltrials.gov (Identifikationsnummer NCT00368953).

3.2 Stentsysteme

Beide Stentsysteme bzw. deren Vorgänger wurden bereits in verschiedenen kontrollierten Studien untersucht⁴¹⁻⁴⁵.

Das Polymer-freie Yukon-Choice-Stentsystem besteht aus einem Edelstahlstent mit dünnen Streben (87 µm). Die Stentoberfläche ist mit Mikroporen versehen, welche als Reservoir für das antiproliferativ wirksame Immunsuppressivum Sirolimus dienen. Dadurch wird eine kontinuierliche Abgabe der antiproliferativen Substanz ohne Verwendung eines Polymers ermöglicht. Die Beschichtung des Yukon-Stents mit dem Immunsuppressivum dauert abhängig von der Stentlänge ungefähr 4-8 Minuten und wird in der Regel direkt im Katheterlabor vorgenommen. Dabei wird mit Hilfe einer speziellen Beschichtungsmaschine eine alkoholische Lösung, welche 2% Sirolimus enthält, auf die Stentoberfläche gesprüht³⁵. Anschließend wird der Alkohol mittels Druckluft entfernt. Dadurch trocknet die Oberfläche und der Stent ist für die Implantation bereit⁴⁶. Da der Stent während der Beschichtung bereits auf dem Ballon positioniert ist, entsteht die Kombination aus einem, nur an der abluminalen Seite beschichteten, Stent mit einem antiproliferativ beschichteten Ballon.

Der Taxus-Liberté-Stent besteht ebenfalls aus einem Edelstahlstent mit dünnen Streben. Um die kontinuierliche Freisetzung der antiproliferativ wirksamen Substanz Paclitaxel zu ermöglichen, ist die Oberfläche dieses Stentsystems mit dem Polymer Translute beschichtet⁴⁷.

3.3 Randomisierung

Die Internet-basierte Randomisierung wurde, nach erfolgreicher Passage der Zielläsion mittels des Führungsdrahtes, mit Hilfe einer computergenerierten Liste von Nummern durchgeführt.

3.4 Intervention

Aufgrund der verfügbaren Stentgrößen musste die Zielläsion für die Versorgung mit einem Stent von maximal 24 mm Länge und einem Durchmesser von maximal 3,5 mm geeignet sein. Für den Fall der Notwendigkeit eines weiteren Stents (bzw. mehrerer weiterer Stents) wurde die Verwendung des initial randomisierten Stenttyps empfohlen (z.B. bei unzureichender Abdeckung der Läsion mit nur einem Stent, bei Dissektion, etc). Lediglich in außergewöhnlichen Fällen (z.B. technischen Schwierigkeiten) war es erlaubt, auf ein anderes Stentsystem zu wechseln.

Unmittelbar vor der Stentimplantation erhielten alle Patienten, sofern nicht bereits im Vorfeld erhalten, eine Initialdosis von 600 mg Clopidogrel. Postinterventionell mussten die Patienten täglich 75 mg Clopidogrel für 12 Monate einnehmen. Zusätzlich wurde die lebenslange Einnahme von täglich 100 mg Acetylsalicylsäure empfohlen. Nach der Herzkatheterintervention verblieben alle Patienten für mindestens weitere 24 Stunden in der Klinik.

3.5 Klinisches Follow-up

Die Langzeitdaten wurden mittels strukturierter Telefoninterviews erhoben. Die Gespräche wurden von medizinisch ausgebildeten und geschulten Studienmitarbeitern geführt. Diese hatten keine Kenntnis über die Randomisierung der Patienten. Wichtige Ereignisse in der Krankengeschichte der Patienten, welche über die Gespräche nicht genau zu verifizieren waren, wurden über behandelnde Ärzte und auswärtige Kliniken erfragt. Klinische Ereignisse wurden nachfolgend von einem Komitee aus 3 Kardiologen beurteilt, welche nicht über die Gruppenzuteilung der Patienten informiert waren.

3.6 Endpunkte

Die klinischen Endpunkte Tod, Myokardinfarkt, Apoplex, Stentthrombose, TLR, TVR sowie die Revaskularisation einer Koronararterie außerhalb des Zielgefäßes (non target vessel revascularization) wurden erhoben. Weiterhin wurde ein kombinierter Endpunkt aus unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen ausgewertet. Dieser setzte sich zusammen aus Tod kardiovaskulärer Genese und unbekannter Ursache, Myokardinfarkt, definitiver Stentthrombose und TLR.

Im Folgenden werden die einzelnen Endpunkte genauer erläutert.

Todesfälle wurden als gesichertes oder vermutetes, kardiovaskulär bedingtes Versterben oder als nicht kardial bedingter Tod klassifiziert. Genauere Angaben über die Todesursache eines Studienteilnehmers konnten durch Informationen behandelnder Ärzte oder Angehöriger eruiert werden. Kardiovaskulär bedingtes Versterben wurde als Tod durch Myokardinfarkt, Arrhythmien, plötzlichen Herztod, Linksherzversagen oder Komplikationen, die während der Herzkatheterintervention auftraten, definiert. Weiterhin wurden zerebrovaskuläre Erkrankungen, Pulmonalarterienembolien oder andere Gefäßerkrankungen zu den kardiovaskulär bedingten Todesursachen gezählt. Jede Todesart, die nicht den eben genannten Kriterien zugeordnet werden konnte, wurde als nicht kardial bedingter Tod klassifiziert⁴⁸. Blieben die Todesumstände eines Patienten gänzlich ungeklärt, wurde dies als Tod unklarer Genese angeführt.

Ein periinterventioneller Myokardinfarkt wurde im Falle eines Anstiegs der Creatinkinase vom Myokardtyp (CK-MB) über das 3fache des Referenzwertes innerhalb von 48 Stunden nach der Stentimplantation diagnostiziert. Anschließend wurde die Diagnose Myokardinfarkt bei einem CK-MB-Anstieg über den Referenzwert in mindestens zwei Blutproben gestellt.

Stentthrombosen wurden nach den Kriterien des Academic Research Consortium (ACR) in definitiv, wahrscheinlich und möglich unterteilt⁴⁸. Eine Stentthrombose gilt demnach als definitiv, wenn angiographisch oder per Obduktion ein Gefäßthrombus verifiziert wurde. Ein Verschluss des entsprechenden Gefäßes ist dabei nicht obligat. Wichtig für diese Definition ist allerdings das Auftreten eines Thrombus in Kombination mit klinischen, paraklinischen oder elektrokardiographischen Zeichen einer akuten Ischämie. Als wahrscheinlich gilt eine Stentthrombose bei Nachweis

eines Myokardinfarkts ohne Durchführung einer Koronarangiographie. Weiterhin werden unklare Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach Stentimplantation als wahrscheinliche Stentthrombose gewertet. Als mögliche Stentthrombose wird jeder ungeklärte Todesfall gewertet, sofern dieser in einem Zeitraum von über 30 Tagen nach Implantation auftritt. Manifestierte sich eine Stentthrombose innerhalb von 24 Stunden nach Stentimplantation, so wird dieses als akut bezeichnet. Subakute Stentthrombosen können innerhalb von 30 Tagen postinterventionell auftreten, späte Ereignisse manifestieren sich nach frühestens 31 Tagen. Eine sehr späte Stentthrombose tritt hingegen erst nach über einem Jahr auf⁴⁹.

Eine erneute Gefäßrevaskularisation war indiziert, wenn die Koronarangiographie eine Gefäßstenose über 50% zeigte und die Patienten Angina-pectoris-Symptome angaben, wenn ein nicht invasiver, kardialer Stresstest Ischämiezeichen erbrachte oder die invasive Messung der fraktionellen Flussreserve pathologische Werte aufwies.

Die Zielläsion wurde als der Teil der Koronararterie definiert, welcher sich bis 5 mm proximal sowie 5 mm distal des implantierten Stents erstreckte. Jede klinisch indizierte Revaskularisation der Zielläsion mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) sowie jede Versorgung des Zielgefäßes durch Bypasschirurgie aufgrund einer Restenose oder Komplikation im Bereich der Zielläsion wurde als TLR definiert⁴⁸. Jede erneute PCI oder Bypasschirurgie am Zielgefäß, die Zielläsion eingeschlossen, wurde als TVR definiert⁴⁸. Eine PCI oder eine bypasschirurgische Versorgung, welche an einer Koronararterie außerhalb des Zielgefäßes stattfand, wurde als nicht-TV R klassifiziert.

Ein Apoplex wurde diagnostiziert, sobald fokale neurologische Defizite zentralen Ursprungs, welche über 24 Stunden persistierten und durch einen Neurologen bestätigt wurden, vorhanden waren.

3.7 Statistische Analysen

Alle Daten wurden nach dem Intention-to-treat Prinzip analysiert. Kategorische Variablen werden als Anzahl und Prozentsatz der Patienten beschrieben und wurden mittels Chi-Quadrat-Test bzw., im Falle kleiner Ereignisraten, mittels des exakten Tests nach Fisher verglichen. Odds Ratio (OR) und dazugehörige 95%-Konfidenzintervalle (KI) werden angeführt. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder Median mit entsprechendem Interquartilsabstand (IQR) dargestellt. Gruppenvergleiche bei kontinuierlichen Daten erfolgten mithilfe zweier Testverfahren. Für normal verteilte Variablen wurde ein *t*-Test für unabhängige Stichproben verwendet, für nicht normal verteilte Variablen der Wilcoxon-Rangsummentest. Zur Analyse klinischer Endpunkte wurden das Kaplan-Meier-Verfahren und der Log-rank-Test verwendet. Für den kombinierten MACE-Endpunkt wurde eine Landmark-Analyse durchgeführt. Als Landmark wurde der Zeitpunkt 1 Jahr gewählt. Als statistisch signifikant wurde ein Wahrscheinlichkeitswert von <0.05 angenommen. Für die statistische Auswertung wurden die Programme SPSS (Version 17.0; SPSS Inc., Chicago, USA) und MedCalc (Version 12.1.4.0; MedCalc Software, Mariakerke, Belgien) verwendet.

4 ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 240 Patienten randomisiert und den jeweiligen Stentsystemen zugeordnet. Nachdem zwei Patienten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme zurückzogen und zwei weitere Teilnehmer versehentlich doppelt randomisiert wurden, ergab sich schließlich eine Gesamtzahl von 236 Patienten, welche weiter analysiert wurden. 120 dieser 236 Patienten erhielten den Polymer-freien und Sirolimus-freisetzenden Yukon-Choice-Stent. Den übrigen 116 Patienten wurde der Polymer-basierte Paclitaxel-freisetzende Taxus-Liberté-Stent implantiert. Die klinischen und angiographischen Ausgangsparameter waren zwischen den beiden Gruppen vergleichbar (Tabelle 1).

Langzeitdaten waren bei 98,3% der Patienten nach einem Median von 5,0 Jahren (IQR 4,2 bis 5,2) verfügbar. Vier Patienten konnten trotz vielfacher Versuche über mehrere Monate nicht kontaktiert werden. Die Ergebnisse der klinischen Endpunkte sind für beide Stentsysteme in Tabelle 2 sowie den Abbildungen 1a-d und 2 aufgeführt. Die Gesamtmortalität lag bei 15,5% (n=36). Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten der Yukon-Choice- und der Taxus-Liberté-Gruppe (OR 1,25; 95% KI: 0,61 bis 2,55; p=0,67; Tabelle 2 und Abbildung 1a). Gesicherter oder vermuteter Tod kardiovaskulärer Ursache zeigte sich innerhalb der Yukon-Gruppe in 7,6% (n=9) der Fälle. Innerhalb der Taxus-Liberté-Gruppe verstarben 8,8% (n=10) der Patienten an einer kardivaskulären Erkrankung (OR 0,86; 95% KI: 0,37 bis 2,20; p=0,94). Jeweils ein Patient in jeder Stentgruppe erlitt eine Stentthrombose (0,8% versus 0,9%; OR 0,97; 95% KI: 0,06 bis 15,63; p=1,0). Weiterhin zeigten sich zwischen den Stentsystemen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Myokardinfarktrate (9,3% versus 7,9%; OR 1,20; 95% KI: 0,48 bis 3,01; p=0,88; Tabelle 2 und Abbildung 1b). Es ergaben sich auch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich TLR (15,3% versus 15,8%; OR 0,96; 95% KI: 0,47 bis 1,95; p=1,0; Tabelle 2 und Abbildung 1c), TVR (18,6% versus 23,7%; OR 0,74; 95% KI: 0,39 bis 1,39; p=0,44; Tabelle 2 und Abbildung 1d), nicht-TVR (18,6% versus 26,3%; OR 0,64; 95% KI: 0,34 bis 1,20; p=0,21) und Insulten (3,4% versus 4,4%; OR 0,77; 95% KI: 0,20 bis 2,92; p=0,96). Die Inzidenz des kombinierten MACE-Endpunkts war zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (29,7% versus 31,6%; OR 0,91; 95% KI: 0,52 bis 1,60; p=0,86; Tabelle 2). Die Landmark-Analyse des MACE-

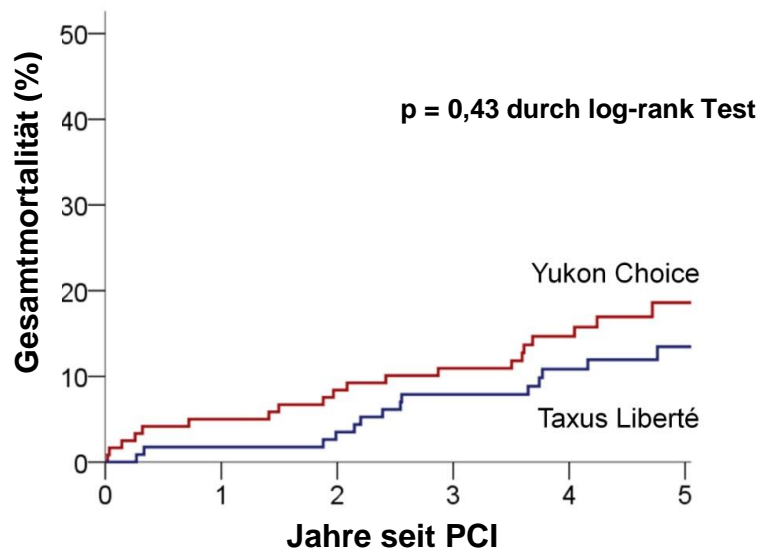
Endpunkts konnte weder im ersten Jahr nach Stentimplantation noch in der Periode vom ersten bis zum fünften Jahr nach Stentimplantation einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen aufzeigen (Abbildung 2).

Tabelle 1. Klinische und angiographische Ausgangsparameter

Variable	Yukon Choice (n = 120)	Taxus Liberté (n = 116)	p
Alter in Jahren	67,0 ± 9,5	67,3 ± 9,1	0,81
Männliches Geschlecht	83 (69)	79 (68)	0,97
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Raucher	28 (23)	31 (27)	0,65
Arterieller Hypertonus	118 (98)	112 (97)	0,65
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	17 (14)	11 (10)	0,36
Positive Familienanamnese hinsichtlich koronarer Herzkrankheit	46 (38)	50 (43)	0,54
Vorheriger Myokardinfarkt	26 (22)	26 (22)	1,0
Vorherige PCI	38 (32)	33 (28)	0,69
Vorherige CABG	6 (5)	12 (10)	0,19
Body mass index, kg/m ²	31,0 ± 4,8	30,5 ± 4,7	0,39
EF des linken Ventriels, %	57,6 ± 12,6	57,3 ± 11,0	0,87
GFR, ml/min/1,73 m ²	73,8 ± 23,4	74,7 ± 22,2	0,79
HbA1C, %	7,2 ± 1,5	7,1 ± 1,2	0,75
Diabetes mellitus			
Diätetisch geführt	24 (20)	17 (15)	0,36
Diät und OAD	42 (35)	50 (43)	0,25
Insulin	54 (45)	49 (42)	0,77
Angiographische Parameter			
Läsionslänge, mm	13,7 ± 4,5	13,6 ± 6,4	0,87
Kleinster Lumendurchmesser, mm	0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,3	0,73
Referenzdurchmesser, mm	2,90 ± 0,58	2,98 ± 0,58	0,34
Stenose, % Lumendurchmesser	79 ± 9	80 ± 9	0,45
Komplexe Läsion (Typ B2/C)	39 (33)	47 (41)	0,25
Gefäßverkalkung	18 (15)	28 (23)	0,16
Stentlänge, mm	16,2 ± 4,3	17,3 ± 4,9	0,13
Stentdurchmesser, mm	3,0 ± 0,3	2,9 ± 0,3	0,52
>1 implantierter Stent	18 (19)	14 (15)	0,63

Die Daten sind angegeben als Mittelwert ± SD oder n (%).

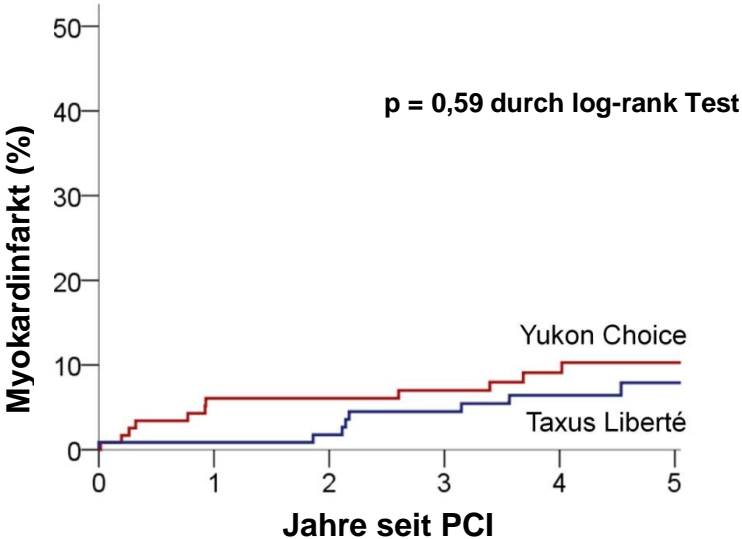
Abbildung 1a Gesamt mortalität innerhalb von 5 Jahren



Patientenanzahl

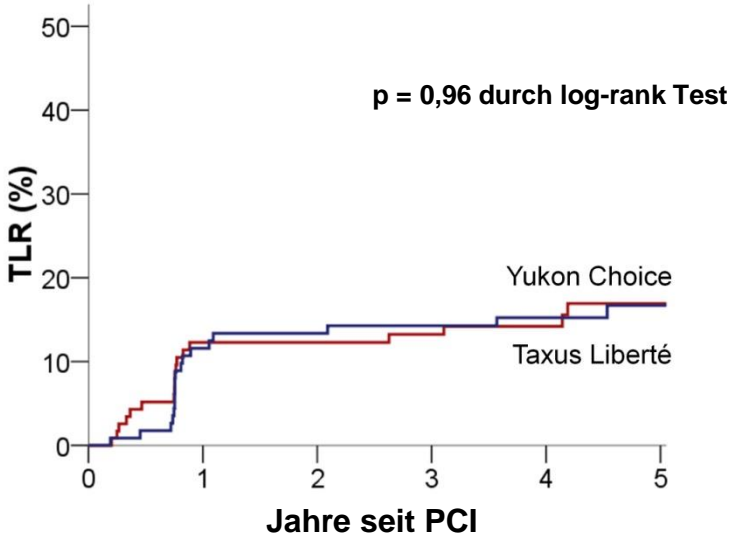
Yukon Choice	120	112	108	105	81	38
Taxus Liberté	116	112	110	105	84	48

Abbildung 1b Myokardinfarkte innerhalb von 5 Jahren



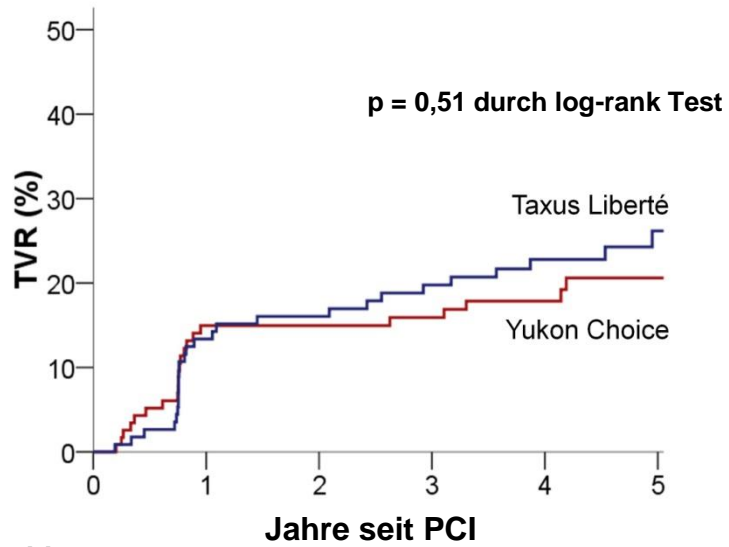
Patientenzahl	0	1	2	3	4	5
Yukon Choice	120	106	102	98	76	34
Taxus Liberté	115	111	108	100	78	45

Abbildung 1c Revaskularisationen der Zielläsion innerhalb von 5 Jahren



Patientenanzahl						
	0	1	2	3	4	5
Yukon Choice	120	98	94	90	69	31
Taxus Liberté	116	99	96	91	73	40

Abbildung 1d Revaskularisationen des Zielgefäßes innerhalb von 5 Jahren



Patientenanzahl

Yukon Choice	120	95	91	87	66	29
Taxus Liberté	116	97	93	85	66	38

Abbildung 2

Landmark-Analyse für den kombinierten MACE-Endpunkt

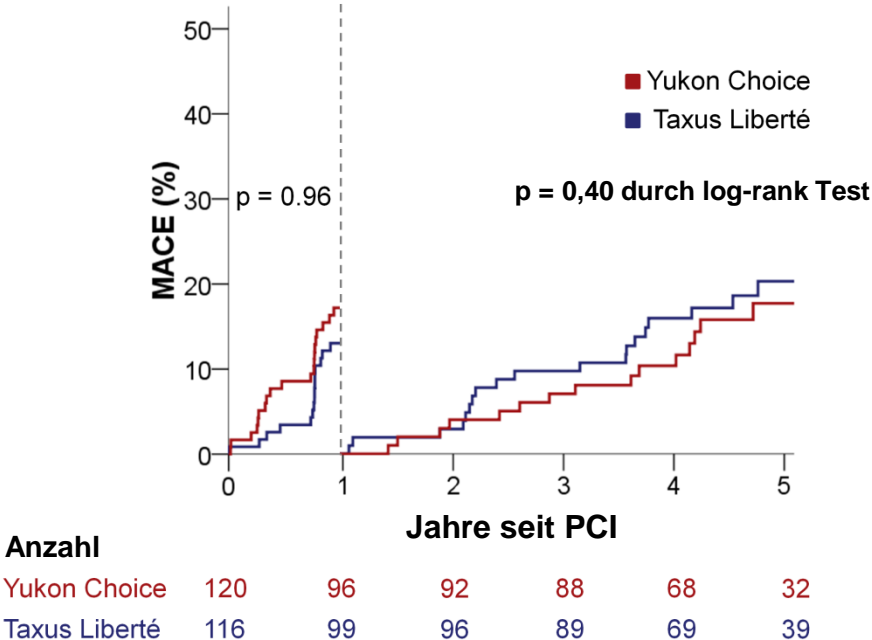


Tabelle 2. Klinische Endpunkte nach 5 Jahren

Variable	Yukon Choice (n = 118)	Taxus Liberté (n = 114)	Odds ratio (95% Konfidenz- interval)	p
Gesamtmortalität	20 (16,9)	16 (14,0)	1,25 (0,61 bis 2,55)	0,67
Definitiver oder vermuteter kardiovaskulär bedingter Tod	9 (7,6)	10 (8,8)	0,86 (0,37 bis 2,20)	0,94
Tod unklarer Genese	6 (5,1)	6 (5,3)	0,96 (0,30 bis 3,08)	1,0
Nicht kardial bedingter Tod	5 (4,2)	-		0,08
Myokardinfarkt	11 (9,3)	9 (7,9)	1,20 (0,48 bis 3,01)	0,88
Stentthrombose	13 (11,0)	15 (13,2)	0,82 (0,37 bis 1,80)	0,77
Definitiv	1 (0,8)	1 (0,9)	0,97 (0,06 bis 15,63)	1,0
Wahrscheinlich	1 (0,8)	-		1,0
Möglich	11 (9,3)	14 (12,3)	0,61 (0,32 bis 1,69)	0,61
TLR	18 (15,3)	18 (15,8)	0,96 (0,47 bis 1,95)	1,0
TVR	22 (18,6)	27 (23,7)	0,74 (0,39 bis 1,39)	0,44
Nicht-TV R	22 (18,6)	30 (26,3)	0,64 (0,34 bis 1,20)	0,21
Apoplex	4 (3,4)	5 (4,4)	0,77 (0,20 bis 2,92)	0,96
MACE	35 (29,7)	36 (31,6)	0,91 (0,52 bis 1,60)	0,86

Die Daten sind dargestellt als n (%).

5 DISKUSSION

Die LIPSIA-Yukon-Studie ist eine prospektive, multizentrische Studie, welche den Polymer-freien, Sirolimus-freisetzenden Yukon-Choice-Stent mit dem Polymer-basierten Paclitaxel-freisetzenden Taxus-Liberté-Stent in einer Hochrisikogruppe von Patienten mit Diabetes mellitus vergleicht³⁵. Dieses 5-Jahres-Follow-up der Studie konnte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich klinischer Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Apoplex zwischen den beiden Stentsystemen zeigen. Damit bestätigte dieses Follow-up die 9-Monats-Daten der Studie³⁵.

Es gibt einige mögliche Ansatzpunkte, die dieses Ergebnis erklären könnten. So könnte der Stichprobenumfang der Studie zu gering sein, um Unterschiede im klinischen Outcome zu detektieren. Dies trifft insbesondere auf das Auftreten seltener Ereignisse wie Stentthrombosen zu.

Die beiden Stentsysteme unterscheiden sich in Bezug auf den angiographischen Late Lumen Loss³⁵. Das Ausmaß dieses Unterschieds ist aber möglicherweise nicht groß genug, um Unterschiede auch in klinischen Endpunkten zur Folge zu haben.

Beschaffenheit und Architektur des Yukon-Choice-Stents könnten ebenso eine Rolle für das Zustandekommen der Resultate spielen. So wären aufgrund des Polymer-freien Stentdesigns eine veränderte Freisetzungskinetik des Wirkstoffs oder auch eine Änderung der Wirkstoffaufnahme in die Gefäßwand denkbar. Möglich ist auch, dass es während des Beschichtungsvorgangs des Stentsystemes mit dem Immunsuppressivum zu Dosisänderungen des sich freisetzenden Sirolimus kommt.

Frühere Studien mit dem Yukon-Choice-Stent-System

Neben der hier vorliegenden Analyse wurden bereits Ergebnisse zweier weiterer randomisierter Studien publiziert. Diese verglichen Yukon-Stents der ersten Generation (Strebendicke 115 μm), welche mit einer 2%igen Sirolimuslösung beschichtet waren, mit polymerbeschichteten DES^{50, 51}.

In der ISAR-TEST-Studie wurde der Polymer-freie Yukon-Stent (Translumina) mit dem Polymer-basierten, Paclitaxel-freisetzenden Taxus Express 2 verglichen⁴³. Das polymerfreie Stentsystem war hinsichtlich des Late Lumen Loss innerhalb von 6-8 Monaten nicht unterlegen. Auch die Rate an Restenosen war in beiden Studiengruppen vergleichbar. Ein 5-Jahres-Follow-up zeigte eine Gesamtmortalität von 10,2 % innerhalb der Yukon-Gruppe und 16,2% innerhalb der Taxus-Express-2-Gruppe ($p=0-10$). Die Raten für das Auftreten von Myokardinfarkten (8,1% versus 5,0%; $p=0,16$), TLR (16,5% versus 16,4%; $p=0,89$) und Stentthrombosen (0,5% versus 1,6%; $p=0,32$) unterschieden sich nicht signifikant⁵². Die klinischen Ereignisraten der genannten Studie sind vergleichbar mit denen der vorliegenden Analyse. Dies ist bemerkenswert, da nur 29% der Patienten der ISAR-TEST-Studie an einem Diabetes mellitus litten, während die LIPSIA-Yukon-Studie ausschließlich Patienten mit dieser Stoffwechselerkrankung einschloss.

Die ISAR-TEST-3-Studie hingegen nutzte den Polymer-basierten Sirolimus-freisetzenden Cypher als Vergleichstent zum Yukon-System⁴². Die Prävalenz des Diabetes mellitus lag in dieser Studienpopulation bei 27,4%. Nach 9 Monaten erwies sich der Yukon-Stent in Bezug auf den Late Lumen Loss als unterlegen. Weiterhin zeigte sich nach einem Jahr eine Tendenz zu einer erhöhten Rate von TLR innerhalb der Yukon-Gruppe. Nach 2 Jahren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich klinischer Endpunkte, obwohl das Polymer-basierte Stentsystem nun einen leichten Anstieg hinsichtlich TLR aufwies⁵⁰.

Eine Registerstudie, welche sowohl Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit als auch akuten Koronarsyndromen erfasste, zeigte eine signifikant höhere Rate an TVR bei Patienten nach Implantation eines Yukon-Stents (13,7% versus 4,4%; $p=0,005$). Hier wurde als Vergleichstent der Polymer-basierte Taxus Liberté-Stent verwendet⁵². Allerdings sollten diese Ergebnisse aufgrund des retrospektiven und nicht randomisierten Studiendesignes mit Vorsicht interpretiert werden.

Das Yukon-Choice-Stent-System im klinischen Kontext

Das Yukon-Choice-Stent-System offenbart ein einzigartiges Design. Dieses wird durch die Beschichtung der rauen Metalloberfläche des Stents mit dem antiproliferativen Wirkstoff sowie dessen Ablagerung in den Mikroporen ermöglicht. Theoretisch erscheint dies vorteilhaft. Vor allem seitdem bekannt wurde, dass Polymere innerhalb von Gefäßstents zu einer prolongierten lokalen Inflammation sowie zu einer verspäteten Re-Endothelialisation neigen. Diese Prozesse sind durchaus denkbare Faktoren für die Genese von Stentthrombosen. Allerdings zeigen alle derzeit verfügbaren Analysen, einschließlich der hier aktuell vorliegenden, dass der Yukon-Stent keinen klinischen Vorteil gegenüber Polymer-basierten Vergleichstents bietet. Dies scheint sowohl für Patienten mit als auch ohne Diabetes mellitus zu gelten.

Auch die zunehmende Verwendung DES neuerer Generationen muss berücksichtigt werden, wenn es um die Interpretation dieser Resultate geht. Die derzeit vorliegenden Daten aus Meta-Analysen kontrollierter, randomisierter Studien bei Patienten mit Diabetes mellitus ergaben, dass - innerhalb der Polymer-basierten Stents – solche, die Sirolimus oder Everolimus freisetzen, den Paclitaxel-freisetzenden hinsichtlich TLR überlegen sind. In Bezug auf Mortalität, Stentthrombosen und Myokardinfarktraten sind allerdings keine signifikanten Unterschiede zu beobachten³⁶.

Auch im Bereich der Polymere gibt es weiterhin Bemühungen um Fortschritt. Neben der Verbesserung konventioneller nicht abbaubarer Polymere gibt es seit einiger Zeit bioresorbierbare Polymere. Auch der Gedanke einer vollständigen Eliminierung von Polymeren wurde nicht gänzlich verlassen. Die laufende Forschung auf diesem Gebiet ist hauptsächlich darauf ausgerichtet, die Dauer der bislang notwendigen dualen Plättchenaggregationshemmung zu reduzieren, um Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko eine Alternative zu den bisher verwendeten BMS zu bieten⁵³.

Insgesamt stellen die derzeit verfügbaren Daten den klinischen Nutzen des Yukon-Stentsystems in Frage.

Revaskularisation bei Patienten mit Diabetes mellitus

Die Basistherapie einer koronaren Gefäßerkrankung bei Diabetikern umfasst Allgemeinmaßnahmen und eine optimale medikamentöse Therapie. An Revaskularisationsmöglichkeiten stehen die PCI und die Bypasschirurgie zur Verfügung⁵⁴. Die Indikation zur Revaskularisation richtet sich nach dem Vorhandensein von Symptomen und einer myokardialen Ischämie. Bei stabiler KHK ist bei Patienten mit anatomisch komplexer Mehrgefäßerkrankung und akzeptablem Operationsrisiko die Bypasschirurgie die Methode der Wahl. Eine PCI kann insbesondere bei Patienten mit 1 - oder 2 - Gefäßerkrankung ohne anatomische Komplexität als Alternative in Betracht gezogen werden. Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt sollten einer PCI zugeführt werden⁵⁴.

Allgemein zeigen vorliegende Analysen, dass Diabetiker mit koronarer Mehrgefäßerkrankung, insbesondere bei Beteiligung der LAD, von einer chirurgischen Intervention i.S. einer Bypass-Operation profitieren. Eine Subgruppe der SYNTAX-Studie verglich Paclitaxel freisetzende Stents der 1. Generation mit einer Bypassoperation. Dabei wurden 452 Patienten mit Diabetes mellitus sowie 3 - Gefäß - KHK eingeschlossen, unabhängig davon, ob die LAD betroffen war oder nicht. Nach 5 Jahren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen PCI und Bypass-Operation in Bezug auf das Auftreten von Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt, allerdings eine erhöhte Rate an erneut notwendigen Revaskularisationseingriffen⁵⁵.

Eine weitere Analyse stellt in diesem Zusammenhang die FREEDOM-Studie dar. Dabei wurden 1900 Diabetiker mit einer Mehrgefäß-KHK randomisiert und mittels PCI oder CABG behandelt. Für die PCI wurden Paclitaxel oder Sirolimus freisetzende Stentsysteme verwendet. Innerhalb von 5 Jahren zeigte sich eine geringere Inzidenz des primären Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) bei Bypass-operierten Patienten gegenüber PCI-Patienten (18.7% versus 26.6% $P=0.005$). Auch die Einzelendpunkte Gesamtmortalität (10.9% versus 16.3% $P=0.049$) und das Auftreten von Myokardinfarkten (13.9% versus 6.0% $P<0.001$) waren nach CABG geringer. Allerdings zeigte die Studie auch, dass die Schlaganfallrate innerhalb des PCI - Armes geringer ausfiel (2.4% versus 5.2% $P<0.03$). Insgesamt ergaben beide Analysen, dass Diabetiker mit einer

Mehrfäßkrankung eher von einer Bypass-Operation profitieren als von einer PCI⁵⁴.

Insgesamt sollte bei Diabetikern, unabhängig davon, ob sie eine PCI oder eine Bypassoperation erhielten, die Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren in den Vordergrund rücken. Aktuelle Leitlinien für Patienten mit Diabetes mellitus empfehlen eine engmaschige Kontrolle der Blutdrucklage von <130/80 mmHg, niedrige Werte für LDL <100mg/dL sowie LDL <70mg/dL für Hochrisikopatienten. Weiterhin wird eine strikte Blutzuckerkontrolle mit einem HbA1c von <7% empfohlen. Hinzu kommen Nikotinkarenz sowie die geregelte medikamentöse Therapie mit Aspirin, ggf. in Kombination mit Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor⁵⁶.

Limitationen

Einige Einschränkungen der aktuellen Analyse müssen benannt werden. Der primäre Endpunkt der LIPSIA-Yukon-Studie war der Late Lumen Loss nach 9 Monaten. Die Fallzahlplanung basierte daher auf einem angiographischen Endpunkt. Es ist daher möglich, dass die Stichprobe zu klein ist, um Unterschiede im klinischen Outcome zu detektieren i.S. eines statistischen Fehlers der zweiten Art (ein Unterschied lässt sich nicht aufzeigen, selbst wenn dieser tatsächlich besteht).

Vergleichs-Stent der vorliegenden Arbeit ist der Polymer-basierte Paclitaxel-freisetzende Taxus-Liberté-Stent, der bis vor wenigen Jahren breit eingesetzt wurde. Dieses Stentsystem ist allerdings mittlerweile durch neuere Stents weitgehend abgelöst und wird daher in der klinischen Praxis kaum noch eingesetzt.

In die Studie wurden ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler koronarer Herzkrankheit eingeschlossen. Die Resultate sollten daher nicht unkritisch auf andere Patientengruppen übertragen werden.

6 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

Die klinischen Langzeitergebnisse Polymer - freier Stentsysteme bei Patienten mit Diabetes mellitus wurden bislang noch nicht umfangreich untersucht. Ziel der hier vorliegenden Studie war es, zu analysieren, ob es einen signifikanten Unterschied hinsichtlich Effektivität und Sicherheit zwischen dem Polymer – freien, Sirolimus freisetzenden Yukon Choice - Stent und dem auf Polymer basierenden, Paclitaxel freisetzenden Taxus Liberté - Stent bei Patientin mit Diabetes mellitus gibt. Die Studie stellte eine Langzeitanalyse der LIPSIA Yukon Studie dar.

In der LIPSIA Yukon Studie wurden 240 Patienten mit Diabetes mellitus und einer signifikanten koronaren Herzkrankheit mit Indikation zur Stentimplantation randomisiert. Die Patienten wurden entweder dem Yukon Choice - Stent oder dem Taxus Liberté - Stent zugeordnet. Die klinischen Langzeitergebnisse wurden mittels strukturierter Telefoninterviews erhoben. Anschließend wurden alle Daten und Ereignisse durch ein zentrales Komitee beurteilt.

Die Langzeitdaten konnten im Median 5 Jahre nach initialer Stentimplantation bei 98.3% der Patienten erhoben werden. Die Gesamtmortalität (16.9% versus 14.0%, $P = 0.67$) und das Versterben an kardiovaskulären Ursachen (7.6% versus 8.8%, $P = 0.94$) waren in der Yukon Choice – und in der Taxus Liberté – Gruppe ähnlich. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von Myokardinfarkten (9.3% versus 7.9%, $P = 0.88$), Stentthrombosen (0.8% versus 0.9%, $P = 1.0$) oder Schlaganfällen (3,4% versus 4,4%, $P = 0.96$). Auch hinsichtlich der Notwendigkeit einer Revaskularisation der Zielläsion (15.3% versus 15.8%, $P = 1.0$), des Zielgefäßes (18.6% versus 23.7%, $P = 0.44$) oder eines Gefäßes abseits des Zielgefäßes (18.6% versus 26.3%, $P = 0.21$) gab es keine signifikanten Unterschiede.

In der 5-Jahres-Langzeitanalyse gab es bei Patienten mit Diabetes mellitus keine signifikanten Unterschiede bezüglich Effektivität und Sicherheit zwischen dem Polymer-freien, Sirolimus-freisetzenden Yukon-Choice-Stent und dem Polymer-basierten Paclitaxel-freisetzenden Taxus-Liberté-Stent. Angesichts einer aus Vordaten bekannten Überlegenheit des Taxus-Liberté-Stent-Systems in Bezug auf den angiographischen Endpunkt Late Lumen Loss sowie neuerer Stententwicklungen ist der klinische Nutzen des Yukon-Choice-Stent-Systems bei Patienten mit Diabetes mellitus jedoch fraglich.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61-8.
2. Cook S, Walker A, Hugli O, Togni M, Meier B. Percutaneous coronary interventions in Europe: prevalence, numerical estimates, and projections based on data up to 2004. *Clin Res Cardiol* 2007;96:375-82.
3. Erbel R, Haude M, Hopp HW, et al. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1672-8.
4. Farooq V, Gogas BD, Serruys PW. Restenosis: delineating the numerous causes of drug-eluting stent restenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:195-205.
5. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:183-93.
6. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1897-907.
7. Kahovec J, Fox R, Hatada K. Nomenclature of regular single-strand organic polymers (IUPAC Recommendations 2002). *Pure and Applied Chemistry* 2002;74:1921-56.
8. International Union of Pure and Applied Chemistry, Gold Book, <http://goldbook.iupac.org/P04740.html>, accessed May 17, 2015.
9. Chitkara K, Pujara K. Drug-eluting Stents in Acute Coronary Syndrome: Is There a Risk of Stent Thrombosis with Second-Generation Stents? *Eur J Cardiovasc Med* 2010;1:20-4.
10. Sehgal SN. Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem* 1998;31:335-40.
11. Spaulding C. Safety and efficacy update on first-generation drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2008;102:18J-23J.
12. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.

13. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362:1093-9.
14. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1110-5.
15. Stone GW, Ellis SG, Colombo A, et al. Long-term safety and efficacy of paclitaxel-eluting stents final 5-year analysis from the TAXUS Clinical Trial Program. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:530-42.
16. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2584-91.
17. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007;115:1440-55; discussion 55.
18. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, et al. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1500-10.
19. Inoue T, Croce K, Morooka T, Sakuma M, Node K, Simon DI. Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1057-66.
20. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation* 2001;103:2816-21.
21. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1283-8.
22. Schurtz G, Delhaye C, Hurt C, Thieuleux H, Lemesle G. Biodegradable polymer Biolimus-eluting stent (Nobori(R)) for the treatment of coronary artery lesions: review of concept and clinical results. *Med Devices (Auckl)* 2014;7:35-43.
23. Whitbeck MG, Applegate RJ. Second generation drug-eluting stents: a review of the everolimus-eluting platform. *Clin Med Insights Cardiol* 2013;7:115-26.

24. Onuma Y, Miquel-Hebert K, Serruys PW. Five-year long-term clinical follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery disease: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention* 2013;8:1047-51.
25. Forrest JK, Lansky AJ, Meller SM, et al. Evaluation of XIENCE V everolimus-eluting and Taxus Express2 paclitaxel-eluting coronary stents in patients with jailed side branches from the SPIRIT IV trial at 2 years. *Am J Cardiol* 2013;111:1580-6.
26. Gada H, Kirtane AJ, Newman W, et al. 5-year results of a randomized comparison of XIENCE V everolimus-eluting and TAXUS paclitaxel-eluting stents: final results from the SPIRIT III trial (clinical evaluation of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1263-6.
27. Sethi A, Bahekar A, Bhuriya R, et al. Zotarolimus-eluting stent versus sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:544-56.
28. Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2440-7.
29. Leon MB, Mauri L, Popma JJ, et al. A randomized comparison of the Endeavor zotarolimus-eluting stent versus the TAXUS paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary lesions 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:543-54.
30. Maeng M, Tilsted HH, Jensen LO, et al. Differential clinical outcomes after 1 year versus 5 years in a randomised comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents (the SORT OUT III study): a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2014;383:2047-56.
31. Tada N, Virmani R, Grant G, et al. Polymer-free biolimus a9-coated stent demonstrates more sustained intimal inhibition, improved healing, and reduced inflammation compared with a polymer-coated sirolimus-eluting cypher stent in a porcine model. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:174-83.
32. Chevalier B, Silber S, Park SJ, et al. Randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberte paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the NOBORI 1 trial--Phase 2. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:188-95.

33. Danzi GB, Piccolo R, Galasso G, Piscione F. Nobori biolimus-eluting stent vs. permanent polymer drug-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2014;78:1858-66.
34. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:1940-8.
35. Desch S, Schloma D, Mobius-Winkler S, et al. Randomized comparison of a polymer-free sirolimus-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent in patients with diabetes mellitus: the LIPSIA Yukon trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:452-9.
36. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ* 2012;345:e5170.
37. Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIRollmUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004;109:2273-8. Epub 004 May 3.
38. Yan P, Dong P, Li Z. Second- versus first-generation drug-eluting stents for diabetic patients: a meta-analysis. *Arch Med Sci* 2014;10:213-21.
39. Grube E, Chevalier B, Guagliumi G, et al. The SPIRIT V diabetic study: a randomized clinical evaluation of the XIENCE V everolimus-eluting stent vs the TAXUS Liberte paclitaxel-eluting stent in diabetic patients with de novo coronary artery lesions. *Am Heart J* 2012;163:867-75 e1.
40. Zhang F, Dong L, Ge J. Meta-analysis of five randomized clinical trials comparing sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010;105:64-8.
41. Hausleiter J, Kastrati A, Wessely R, et al. Prevention of restenosis by a novel drug-eluting stent system with a dose-adjustable, polymer-free, on-site stent coating. *Eur Heart J* 2005;26:1475-81. Epub 2005 Jun 23.
42. Mehilli J, Byrne RA, Wiecek A, et al. Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. *Eur Heart J* 2008;29:1975-82.

43. Mehilli J, Kastrati A, Wessely R, et al. Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation* 2006;113:273-9. Epub 2006 Jan 3.
44. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
45. Turco MA, Ormiston JA, Popma JJ, et al. Polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS Liberte stent in de novo lesions: the pivotal TAXUS ATLAS trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1676-83.
46. Wessely R, Hausleiter J, Michaelis C, et al. Inhibition of neointima formation by a novel drug-eluting stent system that allows for dose-adjustable, multiple, and on-site stent coating. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:748-53.
47. Garratt KN, Lee DP, Rose EM, et al. Rationale and design of the TAXUS Liberte Post-Approval Study: examination of patients receiving the TAXUS Liberte stent with concomitant prasugrel therapy in routine interventional cardiology practice. *Am Heart J* 2012;163:142-8 e6.
48. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-51.
49. Wohrle J. [Stent thrombosis in the era of drug-eluting stents]. *Herz* 2007;32:411-8.
50. Byrne RA, Kufner S, Tiroch K, et al. Randomised trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis: 2-year follow-up results. *Heart* 2009;95:1489-94.
51. King L, Byrne RA, Mehilli J, Schomig A, Kastrati A, Pache J. Five-year clinical outcomes of a polymer-free sirolimus-eluting stent versus a permanent polymer paclitaxel-eluting stent: final results of the intracoronary stenting and angiographic restenosis - test equivalence between two drug-eluting stents (ISAR-TEST) trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81:E23-8.
52. Ruef J, Storger H, Schwarz F, Haase J. Increased restenosis rates 12 months after coronary implantation of the sirolimus-eluting YUKON-choice stent compared to the paclitaxel-eluting TAXUS Stent. *Clin Cardiol* 2010;33:E33-8.
53. Urban P, Abizaid A, Chevalier B, et al. Rationale and design of the LEADERS FREE trial: A randomized double-blind comparison of the BioFreedom drug-coated stent vs the Gazelle bare metal stent in patients at high bleeding risk using a short (1 month) course of dual antiplatelet therapy. *Am Heart J* 2013;165:704-9.

54. Silvain J, Vignalou JB, Barthelemy O, Kerneis M, Collet JP, Montalescot G. Coronary revascularization in the diabetic patient. *Circulation* 2014;130:918-22.
55. Kappetein et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(5):1006–1013.
56. Armstrong EJ, Rutledge JC, Rogers JH. Coronary artery revascularization in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2013;128:1675-85.

7 DANKSAGUNG

.Ein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Steffen Desch, der mich in jeder Hinsicht unterstützte und mir nützliche Anregungen gab. Weiterhin möchte ich mich bei meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Thomas Stiermaier, bedanken, ohne dessen Studie ich diese Arbeit nicht hätte verfassen können. Ich danke Herrn Professor Dr. med. Steffen Desch und Herrn Dr. med. Thomas Stiermaier für jeden Verbesserungsvorschlag sowie für das geduldige Lesen und Korrigieren meiner Dissertation.

Ein großer Dank gilt meinen Eltern, die mir in all den Jahren eine unglaubliche Stütze waren und mir mein Medizinstudium ermöglicht haben.

Ich möchte mich zudem bei Florian Träder bedanken, dessen technisches Verständnis eine große Hilfestellung war.

Erwähnt seien auch die Menschen, die meinen Werdegang bis zum heutigen Tage leider nicht mehr miterleben durften.

8 LEBENS LAUF

Name: Anja Heinz

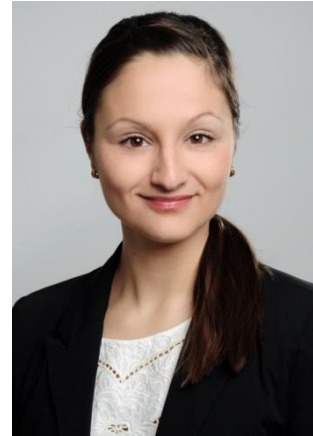
Geburtstag: 19.07.1986

Geburtsort: Tschimkent, Kasachstan

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Eltern: Irina Heinz (Dipl.-Ing.)

Klaus Heinz (Dipl.-Ing.)



Schule und Studium

Sept. 1993 - Juli 1999	Grundschule in Kolkwitz
Sept. 1999 – Juni 2006	Heinrich – Heine – Gymnasium in Cottbus
24.06.2006	Abitur am Heinrich – Heine Gymnasium in Cottbus
Okt. 2007 – Mai 2014	Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
18. März 2010	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Universität Leipzig
13. Mai 2014	Erhalt des Zeugnisses über die Ärztliche Prüfung
Feb. 2013 – Jan.2014	Praktisches Jahr in den Fächern Kardiologie und Hämatologie am Klinikum Chemnitz; Anästhesie, Intensivmedizin, Palliativ – und Schmerztherapie am HELIOS Klinikum Borna; Visceral – und Gefäßchirurgie am HELIOS Klinikum Borna sowie Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie am Universitätsklinikum Leipzig.

Beruflicher Werdegang

08/2014 – 04/2015	Assistenzärztin am Institut für Infektionsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel.
Mai 2015	Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Medizin, St. Josef Krankenhaus Haan GmbH, Haan.

9 PUBLIKATIONEN

Stiermaier T, Heinz A, Schloma D, Kleinertz K, Dänschel W, Erbs S, Linke A, Boudriot E, Lauer B, Schuler G, Thiele H, Desch S.

Five-year clinical follow-up of a randomized comparison of a polymer-free sirolimus-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent in patients with diabetes mellitus (LIPSIA Yukon trial).

Catheter Cardiovasc Interv 2014;83:418-24.