

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Innere Medizin II
Kardiologie, Angiologie, Pneumologie,
Sport- und
Rehabilitationsmedizin
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. W. Rottbauer

**Vergleich zwischen Zotarolimus- und
Everolimus-Eluting-Stents zur Therapie von Bypassstenosen**

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

vorgelegt von
Sergiu Dragomir

geboren in Brasov, Rumänien

2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jochen Wöhrle
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Kratzer
Tag der Promotion: 19.01.2018

Diese Arbeit ist meiner Großmutter Sofia Holdean gewidmet.

Vielen Dank

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1. Die operative Myokardrevaskularisation	1
1.2. Behandlung stenosierter Bypässe	1
1.3. Auswahl der Stents für die Bypassintervention: Drug-eluting Stents oder Bare-metal Stents	3
1.4. Zotarolimus-eluting Stents	4
1.5. Everolimus-eluting Stents	5
1.6. Fragestellung	7
2. METHODEN	8
2.1. Ein- und Ausschlusskriterien	8
2.2. Studiendesign	9
2.3. Zielparameter	9
2.4. Koronarintervention und quantitative Koronaranalyse	10
2.5. Follow-up und statistische Analyse	12
3. ERGEBNISSE	13
3.1. Klinische Daten	13
3.2. Angiographische Daten	14
3.3. Klinischer Follow-up nach 12 Monaten	16
4. DISKUSSION	19
5. ZUSAMMENFASSUNG	22
6. LITERATURVERZEICHNIS	23
7. DANKSAGUNG	29
8. LEBENSLAUF	30

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC/ AHA	American College of Cardiology/ American Heart Association
ACVB	Aorto-Coronarer Venenbypass
BMI	Body Mass Index
BMS	Bare-metal Stent
BVS	Bioresorbable Vascular Scaffold
CAAS	Cardiovascular Angiography Analysis System
CD-ROM	Compact Disc Read-Only Memory
DES	Drug-eluting Stent
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EES	Everolimus-eluting Stent
MACE	Major Adverse Cardiac Event
MLD	Minimal Lumen Diameter
mm	Millimeter
PES	Paclitaxel-eluting Stent
RCX	Ramus circumflexus, Ast der linken Koronararterie
RCA	Rechte Koronararterie
RD	Reference Diameter
RIVA	Ramus interventricularis anterior, Ast der linken Koronararterie
SES	Sirolimus-eluting Stent
TLR	Target Lumen Revascularisation
TVF	Target Vessel Failure
TVR	Target Vessel Revascularisation
ZES	Zotarolimus-eluting Stent

1. EINLEITUNG

1.1. Die operative Myokardrevaskularisation

Die erste koronare Bypassoperation wurde 1960 in den USA[1] (Bronx Municipal Hospital Center) durchgeführt. In diesem operativen Therapieverfahren werden körpereigene Arterien oder Venen zur Umleitung des Blutflusses über eine koronare Einengung als Gefäßbrücke verwendet. Bevorzugt werden die inneren Brustwandarterien oder die Vena saphena magna.

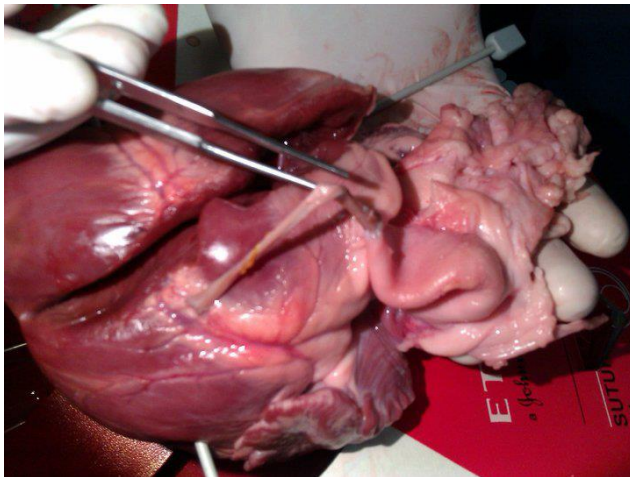


Abbildung 1. Aortokoronarer Bypass – venöser Graft ad Ramus interventricularis anterior (eigene Bildergalerie, Rumänien , 2011)

Da die Bypassoperation eine etablierte Intervention ist, die nun seit mehr als 50 Jahren routinemäßig durchgeführt wird, gibt es mittlerweile auch 30-jährige Follow-ups. Van Domburg et al.[1] zeigten, dass in einem 30-jährigen Intervall 94% der Patienten eine Re-Intervention gebraucht haben. Die von Weintraub et al.[2] nachgewiesene Überlebensrate 20 Jahre post Bypass-OP betrug in der Altersgruppe über 50 Jahre 38% und über 70 Jahre nur 11%.

1.2. Behandlung stenosierter Bypässe

Venöse Bypässe haben aber ein erhöhtes Risiko für eine rapide Entwicklung der atherosklerotischen Prozesse[3,4]. Das hat eine bedeutsame klinische Relevanz,

weil im Falle einer Graftstenose die herzchirurgische Re-Intervention nur mit einem entsprechend erhöhten Risiko durchgeführt werden kann (4,3% Krankenhausmortalität bei der ersten Re-Intervention, bzw. 5,1% und 6,4% bei der zweiten oder dritten Reintervention im Vergleich zu 1,5% bei der Primärintervention)[5].

Venöse Bypässe weisen histologische Besonderheiten nach der Implantation auf. In tierexperimentellen Studien an Mäusen konnten zwei wesentliche Prozesse nachgewiesen werden[6]: zum einen beobachtet man eine Infiltration der Gefäßwand mit Integrine (CD18, CD11b) die i. R. eines entzündlichen Prozesses die Anhaftung von Neutrophilen und Monozyten bewirken. Außerdem konnte eine überschießende Proliferation der vaskulären glatten Muskelzellen gezeigt werden. Beide Prozesse führen zu einer bis 18 fach erhöhten neointimalen Proliferation und erhöhen damit das Risiko für eine Bypass Re-Stenose. Der atherosklerotische Prozess wird zusätzlich durch die erhöhte Wandspannung in der Gefäßwand des venösen Grafts verstärkt. Diese erhöhte Spannung erhöht das Risiko einer Plaqueruptur. Dabei steigt die Spannung in der Gefäßwand direkt proportional zum Gefäßdurchmesser und zur Gefäßdicke und ist deutlich größer im venösen Graft (median 325 kPa) im Vergleich zu einem Nativgefäß (median 104 kPa)[7].

Ein weiterer Unterschied zwischen Bypass- und Nativgefäßstenosen ist der histologische Aufbau der Plaques. Aufgrund der höheren Anzahl an Schaumzellen und mehrkernigen Riesenzellen weisen venöse Grafts einen ausgeprägteren entzündlichen Prozess auf[8]. Degenerierte Graftläsionen zeigen im Vergleich zu einer de-novo Läsion einer nativen Koronararterie eine verminderte Kalzifizierung[8]. Aufgrund der beschriebenen histologischen Besonderheiten arteriosklerotisch veränderter Bypässe, bestehen besonders hohe Ansprüche an die in einer Koronarintervention implantierten Gefäßstützen. Im Allgemeinen profitieren Patienten, bei denen im degenerierten Bypass eine Gefäßstütze eingesetzt werden muss, mehr von einem medikamentenfreisetzenden Stent (Drug-eluting Stent, DES) im Vergleich zu einem einfachen Metall-Stent (Bare-metal Stent, BMS)[9,10,11,12,13].

1.3. Auswahl der Stents für die Bypassintervention: Drug-eluting Stents oder Bare-metal Stents

Die aktuellen Leitlinien[14] der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie empfehlen im Falle einer interventionellen Myokardrevaskularisation die Verwendung von Drug-eluting Stents. Zur Wahl des Drug-eluting Stents(DES) gibt es in der Leitlinie keine Stellungnahme. Da es keinen Gruppeneffekt bei den verschiedenen DES gibt, könnten Unterschiede im angiographischen und klinischen Outcome zwischen den verschiedenen DES aufgezeigt werden, die einen Vorteil bedeuten und damit zu einer Bevorzugung in der interventionellen Behandlung degenerierter Bypässe führen könnten.

Eine der größten Studien, die Bare-metal Stents (BMS) gegen DES in venösen Bypässen untersucht haben, war die ISAR-CABG (Drug-eluting versus Bare-metal Stents in saphenous vein graft lesions)[9]. In diese Studie wurden 610 Patienten mit de-novo Stenosen in venösen Bypässen eingeschlossen, 303 Patienten hatten eine DES- und 307 Patienten einen BMS implantiert bekommen. Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus Herzinfarkt, Tod und target lesion revascularisation (TLR). Jene Patienten, bei denen in der Koronarintervention ein DES implantiert wurde, zeigten ein geringeres Risiko für Herzinfarkt oder Tod und hatten eine geringere Anzahl an Re-interventionen in der Nachbeobachtung im Vergleich zum unbeschichteten Metalstent (BMS).

2010 wurde eine der größten Meta-Analysen[10] zu dieser Fragestellung veröffentlicht. In dieser Analyse wurden 4 randomisierte und 19 Kohortenstudien eingeschlossen, in denen die klinischen Ergebnisse von BMS gegen DES in venösen Bypässen untersucht und gegeneinander verglichen wurden. Auch wurde gezeigt, dass die Verwendung von DES zu einer Reduktion der Mortalität führt. Außerdem brachte dies eine Reduktion der schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignisse (MACE), sowie eine Reduktion der Rate der Revaskularisationen an der Zielläsion und eine Reduktion der Revaskularisation am Zielgefäß mit sich.

1.4. Zotarolimus-eluting Stents

Zotarolimus ist eine immunsupprimierende Substanz, welche für die lokale Freisetzung aus einem beschichteten Stent entwickelt wurde[15]. Die Freisetzung erfolgt mit Hilfe eines synthetischen Phosphorylcholin-Polymers und führt zu einer Unterdrückung der neointimalen Proliferation. Durch die Bindung an die mTOR (mechanistic Target of Rapamycine) - Proteinkinase hemmt Zotarolimus den Zellzyklus im Übergang von der G1 zur S Phase.

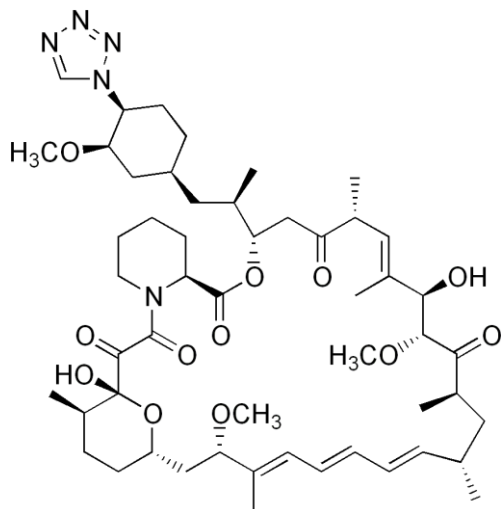


Abbildung 2. Chemische Formel von Zotarolimus ("Zotarolimus" by Edgar181 - Own work. Licensed under Public Domain via Wikimedia Commons)

Wie bei jedem Stent, der für eine Koronarintervention verwendet wird, zählen hauptsächlich drei Eigenschaften[16]:

- Platzierbarkeit,
- Effizienz und
- Sicherheit.

Der Stent besteht aus einem einzigen fortlaufenden Drahtstrang, welcher zu einem sinuskurven-ähnlichen Muster geformt ist und an Stentkronen verschweißt wird (Integrity, Medtronic Vascular Inc, Santa Rosa, Kalifornien, USA). Die Streben sind 0,0035 Zoll dick. Ein hochkomplexer Polymer (BioLinx, Medtronic Vascular Inc, Santa Rosa, Kalifornien, USA) sorgt für eine kontinuierliche Freisetzung von Zotarolimus über 180 Tage und verhindert durch sein amphiphiles Verhalten die Monozytenadhäsion[17].

1.5. Everolimus-eluting Stents

Everolimus ist ein Derivat von Rapamycin, das mit dem Protein mTOR und der Phosphoinositid-3-Kinase ein Komplex bildet und so die nachfolgende Proteinsynthese inhibiert. In der interventionellen Kardiologie werden die neointimalen antiproliferativen Effekte des Rapamycin genutzt, um Restenosen zu verhindern.

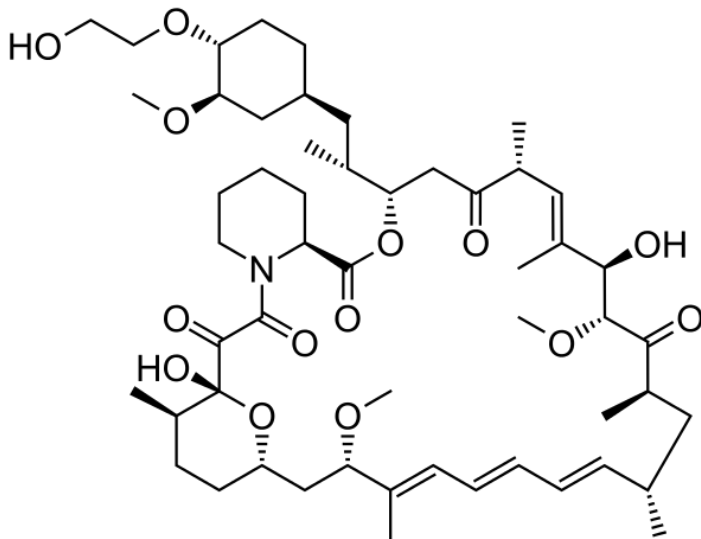


Abbildung 3. Chemische Formel von Everolimus (By Fvasconcellos - Own work, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1553349>)

Der Aufbau eines Everolimus-eluting Stent besteht wie bei allen Drug-eluting Stents aus drei Bestandteilen. Er besteht aus einer Stent-Plattform (Stahl, Kobalt-Chrom oder Kobalt-Platinum), einer Polymer-Beschichtung (als „drug carrier“) und der entsprechenden antiproliferativen Substanz.

Die von uns verwendeten Everolimus-eluting-Stents waren der Xience V der Firma Abbott (Abbott Vascular, Santa Clara, Kalifornien, USA) und der Promus der Firma Boston (Boston Scientific Corporation, Maple Grove, Minnesota, USA).

Der Xience Stent hat eine Kobalt-Chrom Struktur mit einem Multi-Link-Vision (Abbott Vascular, Santa Clara, Kalifornien, USA) Design und verwendet ein Everolimus-freisetzendes-Fluoropolymer mit einer hydrophoben Oberfläche. Diese soll Fibrinablagerungen verhindern, außerdem soll dadurch eine geringere Thrombogenität erreicht werden[18]. Die Streben des Xience Stents sind 0,0032 Zoll breit.

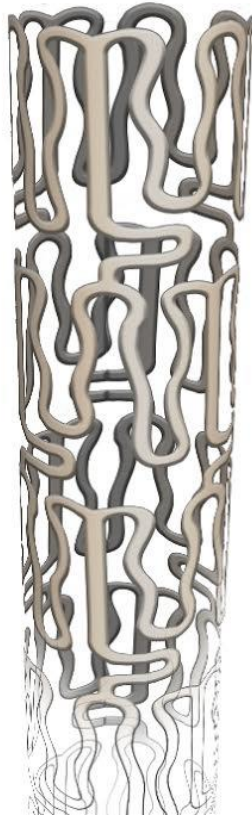


Abbildung 4. Schematische Darstellung des Multi-Link-Vision Designs(Abbott Vascular, Santa Clara, Kalifornien, USA) – Struktur der Streben eines Xience Stents (3D Rendering, mit freundlicher Genehmigung von Alex Urs)

Der Promus Stent basiert auf einer Platin-Chrom-Plattform und einem PVDF-HF-Polymer, welches das Everolimus kontinuierlich freisetzt. Die Streben sind jeweils 0.0032" breit was einen Stentdiameter kleiner als 3,5 mm ergibt und 0.0034" für einen Stentdiameter von 4,0 mm. Der Promus Stent hat ein Einzelhelix Design mit jeweils zwei Verbindungen zwischen den einzelnen Streben, die eine bessere Anpassungsfähigkeit in gewundenen Gefäßen zeigt.

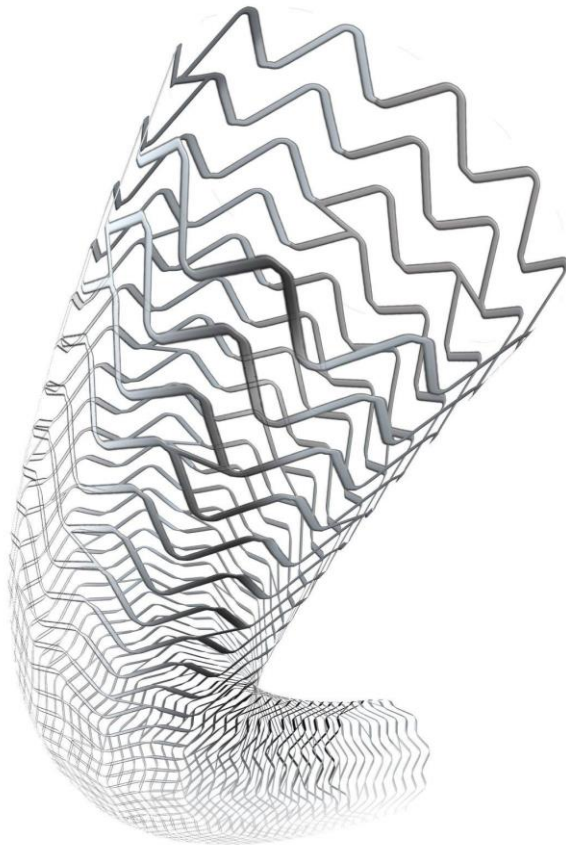


Abbildung 5. Schematische Darstellung des Boston Element Plus Designs (Boston Scientific Corporation, Maple Grove, Minnesota, USA) - Struktur der Streben eines Promus Stent (3D Rendering, mit freundlicher Genehmigung von Alex Urs)

1.6. Fragestellung

In dieser Untersuchung sollte die Frage objektiviert werden, ob postprozedural quantitativ angiographisch und in einem Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten Unterschiede in der Verwendung von Everolimus-eluting Stents und Zotarolimus-eluting Stents nach Koronarintervention an Stenosen in Venenbypässen vorhanden sind.

2. METHODEN

2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Analysiert wurden 417 Patienten nach einer chirurgischen Myokardrevaskularisation die in dem Zeitraum zwischen 05/2010 und 05/2013 eine Koronarintervention bekommen haben. Selektiert wurden die Fälle, in denen eine Koronarintervention in einem venösen Bypass mittels eines Everolimus-eluting Stent oder eines Zotarolimus-eluting Stent durchgeführt wurde.

Das positive Votum der Ethikkommission der Universität Ulm (Aktenzeichen: 166/17) liegt vor.

Ausschlusskriterien waren:

- Koronarinterventionen im Nativgefäß
- Nur PTCA ohne Stent-Implantation
- Andere DES außer ZES oder EES
- Interventionen mittels Bioresorbable Vascular Scaffold
- Interventionen mittels Bare-metal Stent

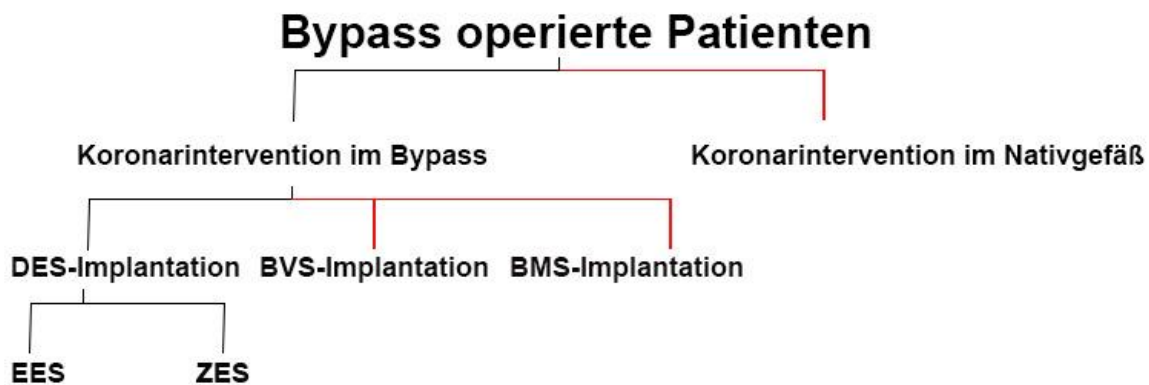


Abbildung 6. Studienschema (DES – Drug-eluting Stent, BVS- Bioresorbable Vascular Stent, BMS- Bare-metal Stent, EES- Everolimus-eluting Stents, ZES- Zotarolimus-eluting Stents)

2.2. Studiendesign

Von den initial 417 Fällen wurden 110 Fälle ausgewählt, bei welchen die Patienten eine Koronarintervention im venösen Bypass bekommen haben. Bei diesen wurde in 82 Fällen im Bereich eines venösen Bypasses eine der zu untersuchenden medikamenten-freisetzende Gefäßstütze (Zotarolimus-eluting Stents oder Everolimus-eluting Stents) implantiert.

Die Patienten haben postinterventionell eine duale Antiaggregationstherapie für mindestens sechs Monate erhalten.

Die 82 Interventionen in venösen Bypässen wurden prä- und postprozedural mittels der quantitativen und qualitativen Koronaranalyse evaluiert.

Zwölf Monate nach stattgehabter Intervention wurde eine klinische Nachbeobachtung durchgeführt. Dabei wurden die MACE (major adverse cardiac events), TVR (target vessel revascularisation) und ST (stent thrombosis) erfasst. Analysiert wurden folgende angiographische Parameter: Referenzdurchmesser, minimaler Lumendurchmesser, akuter Lumengewinn und später Lumenerlust.

2.3. Zielparameter

Der primäre Zielparameter dieser Analyse ist das Auftreten von MACE innerhalb einer klinischen Nachbeobachtung von 12 Monaten im Vergleich der ZES- und EES-Population. Sekundäre klinische Zielparameter waren die TVR und ST, sekundäre angiographische Zielparameter die post-prozedurale Diameterstenoserate.

Als schwerwiegendes unerwünschtes kardiales Ereignis (MACE, major adverse cardiac events) wurde eine Revaskularisation an der initialen Zielläsion, ein erneuter Myokardinfarkt und kardialer Tod anhand der American Research Consortium Kriterien definiert¹⁹. Als kardialer Tod wurde zusätzlich jeder Todesfall ohne eine andere gesicherte Todesursache betrachtet[19]. TVR wurde als Revaskularisation des initialen Zielgefäßes definiert. Eine Stentthrombose (ST) wurde als angiographischer Nachweis eines Thrombus 5mm vor dem Stent, im Stent oder 5mm nach dem Stent definiert[19]. In Abhängigkeit des Implantationszeitpunktes wurden Stentthrombosen dann differenziert in:

- frühe Stentthrombose (<24h),

- subakute Stentthrombose (< 30 Tage),
- späte Stentthrombose (31 Tage- 1Jahr) oder
- sehr späte Stentthrombose (>1 Jahr).

Die Definitionen der obigen klinischen Endpunkte wurden gemäß der Academic Research Consortium[11] Richtlinien definiert.

Tabelle 1: Definition der schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignisse, nach American Research Consortium Kriterien	
Kardialer Tod	Jeder Tod durch eine kardiale Ursache (z.B. Herzinfarkt, low-output Versagen, tödliche Herzrhythmusstörung), jeder Tod unklarer Ursache, und alle interventionsbedingten Todesfälle oder inkl. Patienten die sich in Behandlung befanden
Nichtkardialer Tod	Alle Fälle, die in der oberen Definition nicht mit eingeschlossen wurden, wie Tod durch Sepsis, Malignität, Lungenerkrankungen, Unfälle , Trauma oder Selbstmord
Frühe Stentthrombose	0-24 Stunden nach Implantation
Subakute Stentthrombose	24 Stunden – 30 Tage nach Implantation
Späte Stentthrombose	>30 Tage bis zu einem Jahr nach Implantation
Sehr späte Stentthrombose	>1 Jahr nach Implantation
Revaskularisierung der Zielläsion (TLR)	Wird als wiederholte perkutane Intervention oder Bypass-OP aufgrund einer Restenose oder Komplikation der Zielläsion definiert. Die Zielläsion wird als behandeltes Segment 5 mm vor und 5mm nach Stent gesehen.
Revaskularisierung des Zielgefäßes	Wird als wiederholte perkutane Intervention oder Bypass-OP in jedwelchem Segment des Zielgefäßes definiert. Als Zielgefäß wird die ganze Hauptkoronararterie gesehen, vor und nach der Zielläsion so wie alle Seitenäste.

2.4. Koronarintervention und quantitative Koronaranalyse

Die Koronarinterventionen wurden als Digital Imaging and Communications in Medicine-Format (DICOM) auf einem physikalischen Permanentpeicher (CD-ROM) aufgezeichnet.

Die Darstellung der Zielgefäße und ihre Vermessungen sowohl prä- als auch postprozedural wurden mit der CAAS-Software (Pie Medical Imaging BV - Maastricht, Niederlande) in zwei orthogonalen Schnittebenen durchgeführt.

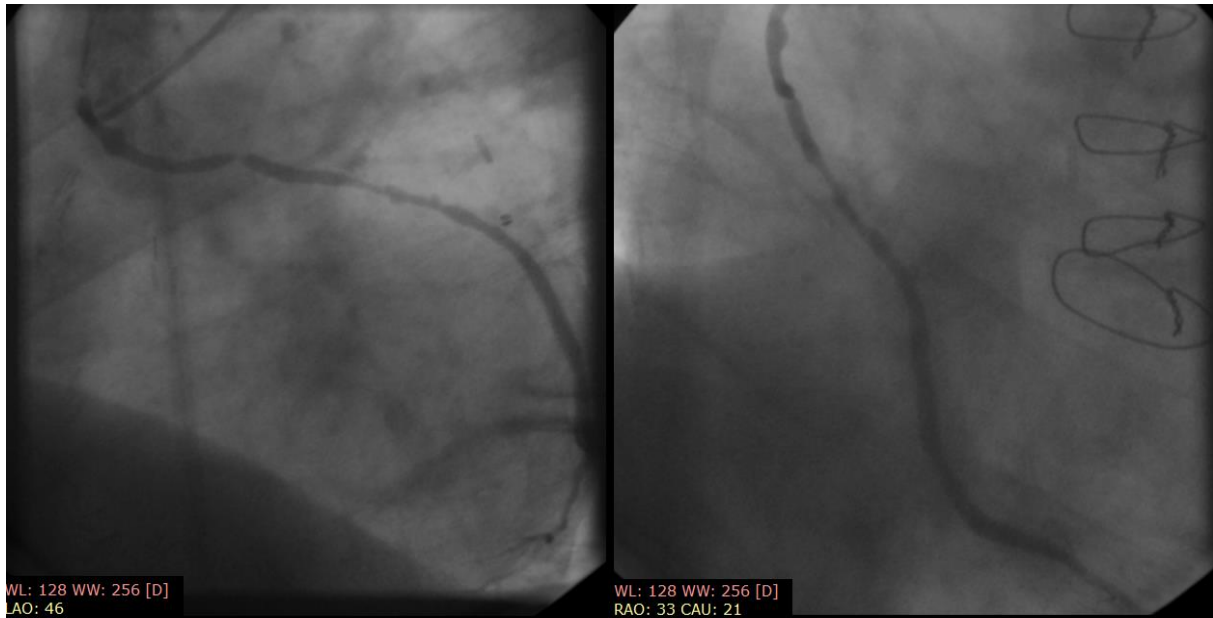


Abbildung 8 Präprozedurale Bilder mit Darstellung mehrerer Stenosen, in zwei orthogonalen Schnittebenen (mit freundlicher Genehmigung der Klinik für Innere Medizin II - Universitätsklinikum Ulm).

Analysiert wurden: Referenzdurchmesser, minimaler Lumendurchmesser, akuter Lumengewinn und später Lumenverlust.

Der akute Lumengewinn wird als Differenz zwischen dem post- und präprozeduralen minimalen Lumendurchmesser definiert.

Als später Lumenverlust wird die Differenz zwischen den minimalen Lumendurchmessern nach Intervention und im angiographischen Follow-up definiert.

Die Morphologie der Stenosen wurde in Anlehnung an die Definition der American-Heart-Association/American College of Cardiology beschrieben[20].

Tabelle 2: Einteilung der Koronarstenosen nach morphologischen Kriterien (American-Heart-Association/American College of Cardiology Kriterien)		
Typ A	Typ B	Typ C
<10 mm	10-20 mm	>20mm
konzentrisch	exzentrisch	übermäßige Verwindung
Angulierung < 45 Grad	45 – 90 Grad	>90 Grad
Glatter Kontur	Unregelmäßiger Kontur	
Geringe Kalzifizierung	Mäßige Kalzifizierung	
Nicht komplett verschlossen	Kompletter Verschluss < 3 Monaten alt	Kompletter Verschluss >3 Monaten alt
Nicht ostial	Ostial	
Keine wichtigen Seitenäste betroffen	Bifurkations-Stenose	Schonung der Seitenäste während der Intervention nicht möglich
Kein Thrombus	Minimale Thrombuslast	Bypass-Stenose

2.5. Follow-up und statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistica 7 Software (StatSoft inc. – USA). Stetige Parameter wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Qualitative Parameter wurden als prozentualer Anteil oder als absolute Zahl angegeben. Die angewandten statistischen Tests sind für stetige nichtparametrische Merkmale der U-Test und für stetige parametrische Merkmale der t-Test.

Diskrete Merkmale (Summen und Prozentangaben) wurden mit Hilfe des χ^2 -Tests verglichen. Für alle Parameter die bestimmt wurden, wurde ein $p < 0,05$ als statistisch signifikant definiert.

3. ERGEBNISSE

3.1. Klinische Daten

Von den 82 eingeschlossenen Patienten wurden bei 46 Patienten (56,1%) in der Koronarintervention mindestens ein Everolimus-eluting-Stent und bei 36 Patienten (43,9%) mindestens ein Zotarolimus-eluting-Stent implantiert.

Das Durchschnittsalter in der ZES-Gruppe lag bei $71,9 \pm 10,4$ Jahren und in der EES-Gruppe bei $70,4 \pm 8,5$ ($p=0,36$). In der EES-Gruppe waren 95,7% der Patienten männlich, in der ZES-Gruppe waren es 86,0% der Teilnehmer ($p=0,12$). Beide Gruppen wiesen jeweils einen hohen Anteil an übergewichtigen Patienten auf mit einem Durchschnitts-BMI von $27,6 \pm 3,6$ kg/m² in der EES- und $29,0 \pm 4,6$ kg/m² in der ZES - Gruppe.

Bei 88,9% (EES) und 91,7% (ZES) der Patienten war eine arterielle Hypertonie bekannt ($p=0,68$). Eine Hyperlipidämie war bei allen EES-Patienten vorhanden ($p=0,07$). In 40% (EES) bzw. 22,2% (ZES) der Fälle war ein fortbestehender oder Ex-Nikotinabusus aus der Anamnese eruierbar ($p=0,09$).

Bei 50% der ZES-Patienten und bei 44,4% der EES-Patienten lag zum Zeitpunkt der Intervention die Diagnose eines Diabetes mellitus vor ($p=0,62$). Eine Niereninsuffizienz war in 35,6% (EES) und 27,8% (ZES) der Fälle vorbekannt ($p=0,45$) (Tabelle 3).

Der Vorstellungsgrund war bei 65,2% der EES-Patienten eine stabile Angina und bei 34,8% ein akutes Koronarsyndrom. In der ZES-Gruppe haben sich 58,3% der Patienten aufgrund stabiler AP-Beschwerden vorgestellt, 41,7% der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Vorstellung ein akutes Koronarsyndrom ($p=0,52$).

Tabelle 3. Klinische Basisdaten und kardiovaskuläre Risikofaktoren in den beiden analysierten Gruppen, Universitätsklinikum Ulm, 2010-2013

	Everolimus eluting Stent	Zotarolimus eluting Stent	P Wert
Anzahl der Patienten	46	36	
Alter - in Jahren	70,4±8,5	71,9±10,4	0,36
Männer, N (%)	44 (95,7)	31 (86,1)	0,12
Arterielle Hypertonie, N(%)	40 (88,9)	33 (91,7)	0,68
Hyperlipoproteinämie, N (%)	45 (100,0)	34 (94,4)	0,07
Rauchen, N (%)	18 (40,0)	8 (22,2)	0,09
Diabetes mellitus, N (%)	20 (44,4)	18 (50,0)	0,62
Niereninsuffizienz, N (%)	16 (35,6)	10 (27,8)	0,45
Body mass index, kg/m ²	27,6±3,6	29,0±4,6	0,31
Stabile Angina, N (%)	30 (65,2)	21 (58,3)	0,52
Instable Angina, N (%)	16 (34,8)	15 (41,7)	0,52

3.2. Angiographische Daten

Die meisten Patienten hatten eine koronare Drei-Gefäßerkrankung bei Zustand nach operativer Myokardrevaskularisation (93,4% der EES-Patienten und 100% der ZES Patienten). Nur in 3 Fällen zeigte sich eine koronare Zwei-Gefäßerkrankung. In beiden Gruppen zeigten sich ähnliche präinterventionelle Referenzdurchmesser, 2,41±0,45 mm in der EES Gruppe und 2,26±0,62 mm in der ZES Gruppe (p=0,19). Die Gefäße zeigten eine Diameterstenose von 49,1±21,6% in der EES Gruppe bzw. 61,7±18,9% in der ZES-Gruppe. Der minimale Lumendurchmesser lag bei den EES-Patienten bei 1,25±0,57mm und bei den ZES-Patienten bei 0,94±0,53mm (p=0.02).

Tabelle 4. Merkmale der Koronarläsionen in den beiden analysierten Gruppen, Universitätsklinikum Ulm, 2010-2013			
	Everolimus eluting Stent	Zotarolimus eluting Stent	P Wert
Koronare Herzerkrankung, N (%)			
2-Gefäßerkrankung	3 (6,5)	0 (0,0)	0,06
3-Gefäßerkrankung	43 (93,4)	36 (100,0)	
Referenzdurchmesser, mm	2,41±0,45	2,26±0,62	0,19
Stenose, % vom Lumendurchmesser	49,1±21,6	61,7±18,9	0,01
Minimaler Lumendurchmesser, mm	1,25±0,57	0,94±0,53	0,02

Die Gesamtlänge der Stents betrug in der Everolimus-Gruppe 32,5±18,3 mm bzw. 41,6±26,3 mm in der Zotarolimus-Gruppe. Es zeigten sich ähnliche verwendete Implantationsdrücke für die Stents mit 16,9±4,6 atm in den beiden Gruppen. Es bestanden statistisch keine Unterschiede für den postinterventionellen Referenzdiameter oder den postinterventionellen minimalen Lumendurchmesser (Tabelle 4).

Es zeigte sich ein akuter Lumengewinn von 1,43±0,55mm in der EES-Gruppe und von 1,72±0,53mm in der ZES-Gruppe (p=0,02).

Tabelle 5. Prozedurale Daten und postinterventionelle Läsionsmerkmale in den beiden analysierten Gruppen, Universitätsklinikum Ulm, 2010-2013

	Everolimus eluting Stent	Zotarolimus eluting Stent	P Wert
Anzahl der Patienten	46	36	
Stents pro Läsion, N ± SD	1,70±0,76	2,06±1,26	0,40
Gesamte Stentlänge, mm	32,47±18,32	41,61±26,35	0,21
Maximaler Luftdruck, atm	16,91±4,56	16,36±3,66	0,90
Hochdruckimplantation 14atm, N (%)	39 (84,8)	27 (75,0)	0,27
Finaler Referenzdurchmesser, mm	3,13±0,41	3,21±0,56	0,38
Finaler mittlerer Lumendurchmesser, mm	2,68±0,41	2,67±0,56	0,82
Stenose postproc., % vom Lumendurchmesser	10,0±5,1	13,4±8,1	0,07
Akuter Lumengewinn, mm	1,43±0,55	1,72±0,53	0,02

3.3. Klinischer Follow-up nach 12 Monaten

Die Follow-up-Rate nach 12 Monaten lag in beiden Gruppen bei 88%.

Erfreulicherweise traten bei den klinischen Follow-ups im Zeitraum von 12 Monaten nur wenige unerwünschte kardiale Ereignisse auf. Es zeigten sich keine akuten, subakuten oder späten Stentthrombosen in den beiden Gruppen.

Es trat jeweils ein kardialer Tod pro untersuchte Gruppe auf. In der Everolimus-eluting-Stent-Gruppe erlitten zwei Patienten einen Myokardinfarkt. Die Notwendigkeit einer Revaskularisation des Zielgefäßes lag bei 7,7% in der EES-Gruppe im Vergleich zu 3,2% in der ZES Gruppe.

Tabelle 6. Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse in den beiden untersuchten Gruppen, Universitätsklinikum Ulm, 2010 - 2013

	Everolimus eluting Stent	Zotarolimus eluting Stent	P Wert
Stent-Thrombose, N (%)			
Akut	0 (0)	0 (0)	--
Subakut	0 (0)	0 (0)	--
Spät	0 (0)	0 (0)	--
Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse, N (%)	4 (8,7)	2 (5,6)	0,62
Kardialer Tod, N (%)	1 (2,2)	1 (2,7)	0,55
Myokardinfarkt , N (%)	2 (4,3)	0 (0,0)	0,21
Notwendigkeit einer Revaskularisation im Zielgefäß, N (%)	3 (6,5)	1 (2,7)	0,42

Eine Subgruppenanalyse der Patienten mit Diabetes mellitus ergab im Hinblick auf die untersuchten sekundären Endpunkte ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Zwei Patienten in der EES-Gruppe erlitten nach 12 Monaten einen Infarkt, beide Patienten mussten sich einer erneuten Revaskularisation des Zielgefäßes unterziehen. In der ZES-Gruppe trat bei den Diabetes-Patienten ein kardialer Tod auf.

Tabelle 7. Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse und Notwendigkeit einer Revaskularisation im Zielgefäß bei Diabetes-Patienten, Universitätsklinikum Ulm, 2010 - 2013

	Everolimus eluting Stent	Zotarolimus eluting Stent	P Wert
Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse, N (%)	2 (10,5)	1 (5,6)	0,58
Kardialer Tod, N (%)	0 (0,0)	1 (5,6)	0,23
Myokardinfarkt , N (%)	2 (10,5)	0 (0,0)	0,16
Notwendigkeit einer Revaskularisation im Zielgefäß, N (%)	2 (11,1)	0 (0,0)	0,15

4. DISKUSSION

Patienten, die aufgrund einer koronaren Herzkrankheit im Vorfeld bereits mit aortokoronaren Bypässen versorgt worden waren, und sich nun aufgrund einer Verengung im Bypass mit einer stabilen oder instabilen Angina pectoris im Krankenhaus vorstellten, profitieren im Falle einer Koronarintervention im venösen Graft eher von einer Drug-eluting Stent- als von einer Bare-metal Stentimplantation[9,10,11,12,13]. Umfangreiche vergleichende Studien und Meta-Analysen haben hier eine sichere und effizientere Intervention mittels medikamentenbeschichteten Stents gezeigt.

Im zwölfmonatigen Beobachtungszeitraum traten numerisch weniger schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse in der Zotarolimus-eluting-Stent-Gruppe (6,7%) als in der Everolimus-eluting-Stent-Gruppe (12,5%) auf. Außerdem waren auch weniger Reinterventionen im Zielgefäß (3,2% ZES vs 7,7% EES) nötig. In keiner der beiden Gruppen traten Stentthrombosen auf. Auch angiographisch ließen sich keine statistisch relevanten Unterschiede nachweisen.

Aus großen randomisierten Studien ist bekannt, dass der Zotarolimus-freisetzende Stent und der Everolimus-freisetzende Stent ähnliche Resultate im zwölfmonatigen klinischen Verlauf nach einer Koronarintervention im Nativgefäß zeigen[21]. Auch 36 Monate später, konnten keine statistisch signifikante Unterschiede nachgewiesen werden[22]. Die Studie von Valgiamigli et al.[23] zeigte sowohl eine Überlegenheit des Kobalt-Chrom Everolimus-eluting Stents im Vergleich zu den Bare-metal Stents im Nativgefäß, als auch das Auftreten weniger schwerwiegender kardialer Ereignisse im Vergleich zu den Zotarolimus- oder Paclitaxel-eluting-Stents. In großen randomisierten Studien (SPIRIT Studien II-IV)[24] konnte die Überlegenheit des EES im Vergleich zum PES im Hinblick auf die Rate der Stentthrombosen sowie der Reinterventionen nachgewiesen werden. Im Falle der Koronarintervention im akuten Myokardinfarkt konnte Chen et al.[25] ebenfalls eine Überlegenheit des EES gegenüber den PES nachweisen. Hier konnten weniger Re-Stenosen und Reinfarkte in der EES-Gruppe nachgewiesen werden.

Der Everolimus-freisetzende Stent hat im Vergleich zu Sirolimus-eluting Stent ähnliche, vom Trend her sogar bessere klinische Ergebnisse in einer zwölfmonatigen klinischen Verlaufsbeobachtung gezeigt[26].

Auch der Zotarolimus-freisetzende Stent hat sich in der Behandlung von Koronarstenosen bewährt. In einer fünfjährigen Verlaufsbeobachtung zeigte der ZES (Endeavor Drug-eluting Stent System Versus Taxus Paclitaxel-eluting Stent) signifikant weniger MACE im Vergleich zum PES[27]. Im Vergleich zu den Sirolimus-freisetzenden-Stents zeigten sich sowohl die Zotarolimus- wie auch die Paclitaxel-freisetzenden Stents im Hinblick auf die harten Endpunkte (MACE, Myokardinfarkte) als gleichwertig, jedoch ergab sich für den Endpunkt TLF eine signifikante Unterlegenheit für den ZES[28]. Diese Resultate konnten vor allem in einer Subgruppenanalyse bei Patienten mit Diabetes mellitus nachgewiesen werden. Hier[29] traten sogar weniger schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse in der Sirolimus-eluting Stent Gruppe als in der Zotarolimus- oder in der Paclitaxel-eluting Stents Gruppe auf. Im Vergleich zu den BMS zeigten die ZES sowohl bei der elektiven Koronarintervention, wie auch bei den notfallmäßigen Intervention bei ST-Hebungsinfarkt einen besseren klinischen Outcome[30].

In den venösen Bypässen können deutlich öfter beschleunigte atherosklerotische Prozesse[3,4] auftreten. Im Falle einer Graftstenose kann eine herzchirurgische Re-Intervention mit einem erhöhten Risiko im Vergleich zur Erstoperation durchgeführt werden (4,3% Krankenhausmortalität bei der ersten Re-Intervention, 5,1% und 6,4% bei der zweiten oder dritten Reintervention im Vergleich zu 1,5% bei der Primärintervention)[5].

Unter der dualen Antiaggregationstherapie mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel/Prasugrel/Ticagrelor traten in unserer Analyse, in einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten keine akuten, subakuten oder späten Stentthrombosen auf.

Silber et al.[31] zeigten dass im Falle einer frühzeitig abgesetzten dualen Plättchenhemmung, <1 Monat nach ZES eine signifikante Zunahme der MACE dokumentiert werden konnte. Jedoch im Falle einer Absetzung der dualen Antiaggregationstherapie zwischen 1 und 12 Monaten traten keine vermehrten Stentthrombosen auf im Vergleich zur 12 monatigen Therapie. Im Vergleich zur Sirolimus-eluting Stentimplantation traten bei Zotarolimus-eluting Stentimplantationen unter Monotherapie mit Acetylsalicylsäure weniger Stentthrombosen auf[32]. Tandjung et al.[33] untersuchten in ihrer 2013 publizierte Studie, was mit den Patienten passiert, die 12 Monaten nach ZES- oder EES-Implantation im Nativgefäß

die duale Antiaggregationstherapie abgesetzt haben und nur eine Monotherapie mit ASS weiter durchgeführt wurde. Nach einem klinischen Follow-up über 12 Monate, nachdem Beendigung der dualen Antiaggregationstherapie, zeigten sich ähnliche Resultate im Hinblick auf die untersuchten Endpunkte (TVF, kardialer Tod, Myokardinfarkt und TVR).

Ähnliche Resultate wie in unserer Subgruppenanalyse der Patienten mit Diabetes mellitus fanden sich in der Park et al. Studie[21], in welcher ZES versus EES bei Patienten mit Diabetes mellitus untersucht wurden. Nach 12-monatiger Nachbeobachtung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der ZES- und der EES-Gruppe was die Gesamtmortalität, Herzinfarkt und Notwendigkeit einer Revaskularisation betraf. Es traten jedoch mehr schwerwiegende, unerwünschte kardiale Ereignisse bei den Diabetes-Patienten[21] auf, im Vergleich zu den Patienten ohne Diabetes mellitus.

Ein eindeutiger Vorteil der DES-Implantationen in venösen Grafts konnte bereits nachgewiesen werden[34]. Es konnten jedoch keine relevanten Unterschiede zwischen DES der ersten oder zweiten Generation objektiviert werden[35,36]. In keinem der bisher publizierten Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Stentgruppen[37] (Everolimus-eluting Stents, Paclitaxel-eluting Stents, Sirolimus-eluting Stent oder Zotarolimus-eluting Stents) ist in einer der Gruppen eine statistisch relevante Zunahme an unerwünschten kardialen Ereignissen aufgetreten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie empfehlen im Falle einer Myokardrevaskularisation die Verwendung von Drug-eluting Stents. Sowohl im Hinblick auf die Intervention selbst, als auch die postprozeduralen Ergebnisse sind Interventionen an Bypässen mit einem erhöhten Risiko und schlechteren Ergebnissen vergesellschaftet. Da es keinen Gruppeneffekt zwischen den verschiedenen Drug-eluting Stents gibt, könnten einzelne Drug-eluting Stents einen Vorteil in der Behandlung von stenosierten Bypässen zeigen.

In der vorliegenden Arbeit wurden 417 Patienten untersucht, die im Zeitraum zwischen 05/2010 und 05/2013 eine Koronarintervention am stenosierten Bypass bekommen haben. Selektiert wurden jene Fälle, bei denen im Rahmen der Koronarintervention entweder Everolimus-eluting Stents oder Zotarolimus-eluting Stents implantiert wurden. Ziel dieser Arbeit war es, Unterschiede zwischen den implantierten Zotarolimus- und Everolimus-eluting Stents im Hinblick auf klinisch definierte Endpunkte zu untersuchen.

In keiner der Gruppen traten akute, subakute oder späte Stentthrombosen auf, in der Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten, unter dualer Antiaggregationstherapie (mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel/Prasugrel/Ticagrelor).

In der Everolimus-eluting Stent-Gruppe (46 Patienten) traten insgesamt vier (8,7%) schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse auf, im Vergleich zu zwei (5,6%) Ereignissen, die in der Zotarolimus-eluting Stent-Gruppe (36 Patienten) aufgetreten waren. Bei drei Patienten (6,5%), die mit einem Everolimus-eluting Stent behandelt worden sind, war eine Revaskularisierung des Zielgefäßes notwendig, im Vergleich zu einer Revaskularisierung des Zielgefäßes (2,7%) in der Zotarolimus-eluting Stent-Gruppe.

Somit kann zwar ein numerischer, jedoch statistisch nicht signifikanter Vorteil der Zotarolimus-eluting Stents gegenüber Everolimus-eluting Stents gezeigt werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ron T. van Domburg, Arie Pieter Kappetein, and Ad J.J.C. Bogers. The clinical outcome after coronary bypass surgery: a 30-year follow-up study. *European Heart Journal* 30: 453-458. 2009.
2. William S. Weintraub, MD Stephen D. Clements Jr, MD, L. Van-Thomas Crisco, MD, Robert A. Guyton, MD, Joseph M. Craver, MD; Ellis L. Jones, MD, Charles R. Hatcher Jr, M. Twenty-Year Survival After Coronary Artery Surgery - An Institutional Perspective From Emory University. *Circulation* 107: 1271-1277. 2003.
3. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *Journal of American Cardiology* 28: 625-626. 1996.
4. Preston LM, Calvin JE, Class S, Parrillo JE, Klein LW. Coronary angiographic morphology in unstable angina: comparative observations of culprit lesions in saphenous vein grafts versus native coronary arteries. *Journal of Invasive Cardiology* 14: 85-86. 2002.
5. Sabik JF 3rd, Blackstone EH, Houghtaling PL, Walts PA, Lytle BW. Is reoperation still a risk factor in coronary artery bypass surgery? *The Annals of Thoracic Surgery* 80: 1723-1727. 2005.
6. Zou Y, Dietrich H, Hu Y, Metzler B, Wick G, Xu Q. Mouse model of venous bypass graft arteriosclerosis. *American Journal of Pathology* 153: 1301-1310. 1998.
7. Richard T. Lee, MD, FACC, Howard M. Loree, PhD, Michael C. Fishbein, MD, FACC. High stress regions in saphenous vein bypass graft atherosclerotic lesions. *Journal of the American College of Cardiology* 24: 1639-1644. 1994.
8. Joseph G. Motwani, MD; Eric J. Topol, MD. Aortocoronary Saphenous Vein Graft Disease Pathogenesis, Predisposition, and Prevention. *Circulation* 97: 916-931. 1998.
9. Julinda Mehilli, MD, Jürgen Pache, MD, Mohamed Abdel-Wahab, MD, Stefanie

Schulz, MD, Robert A Byrne, MB BCh, Klaus Tiroch, MD, Jörg Hausleiter, MD, Prof Melchior Seyfarth, MD, Ilka Ott, MD, Tareq Ibrahim, MD, Massimiliano Fusaro, MD, Prof Karl-Ludwig Laugwitz, MD, Prof Steffen Massberg, MD, Prof Franz-Josef Neumann, MD, Prof Gert Richardt, MD, Prof Albert Schömig, MD, Adnan Kastrati, MD. Drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein graft lesions (ISAR-CABG): a randomised controlled superiority trial. *The Lancet* 378: 1071-1078. 2011.

10. Matthew E. Wiisanen, MD, Ahmed Abdel-Latif, MD, MSPH, Debabrata Mukherjee, MD, Khaled M. Ziada, MD. Drug-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Saphenous Vein Graft Interventions A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology - Cardiovascular Interventions* 3: 1263-1273. 2010

11. Hakeem A, Helmy T, Munsif S, Bhatti S, Mazraeshahi R, Cilingiroglu M, Effat M, Leesar M, Arif I. Safety and efficacy of drug eluting stents compared with bare metal stents for saphenous vein graft interventions: a comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies comprising 7,994 patients. *Catheterisation and Cardiovascular Interventions* 77: 343-355. 2011.

12. Vikas Aggarwal, MD, MPH; Maggie A. Stanislawski, MS; Thomas M. Maddox, MD, Msc; Brahmajee K. Nallamothu, MD, MPH; Gary Grunwald, PhD; Jill C. Adams, RN; P. Michael Ho, MD, PhD; Sunil V. Rao, MD; Ivan P. Casserly, MB, BCh; John S. Rumsfeld, MD, PhD; Emmanouil S. Brilakis, MD, PhD; Thomas T. Tsai, MD, MSc. Safety and effectiveness of drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein bypass graft percutaneous coronary interventions: insights from the Veterans Affairs CART program. *Journal of the American College of Cardiology* 64: 1825-1836. 2014.

13. Tolerico PH1, Cohen DJ, Kleiman NS, Berger PB, Brilakis ES, Piana RN, Shammo S, Keyes MJ, Kennedy KF, Massaro JM, Saucedo JF; EVENT Investigators. In-hospital and 1-year outcomes with drug-eluting versus bare metal stents in saphenous vein graft intervention: a report from the EVENT registry. *Catheterisation and Cardiovascular Interventions* 80: 1127-1136. 2012.

14 Stephan Windecker, Philippe Kolh, Fernando Alfonso, Jean-Philippe Collet, Jochen Cremer, Volkmar Falk, Gerasimos Filippatos, Christian Hamm, Stuart J. Head, Peter Jüni, A. Pieter Kappetein, Adnan Kastrati, Juhani Knuuti, Ulf

Landmesser, Günther Laufer, Franz-Josef Neumann, Dimitrios J. Richter, Patrick Schauerte, Miguel Sousa Uva, Giulio G. Stefanini, David Paul Taggart, Lucia Torracca, Marco Valgimigli, William Wijns, Adam Witkowski. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization 557. 2014.

15. Burke SE, Kuntz RE, Schwartz LB. Zotarolimus (ABT-578) eluting stents. *Advanced Drug Delivery Review* 58: 437-446. 2006.

16. Ako J, Bonneau HN, Honda Y, Fitzgerald PJ. Design Criteria for the Ideal Drug-Eluting Stent. *American Journal of Cardiology* 100, Supplement 2: S3-S9. 2007.

17. Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R, Kay IP, Muller D, Popma JJ, Cutlip DE, Fitzgerald PJ; ENDEAVOR I Investigators. Four-Year Clinical Follow-Up After Implantation of the Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent: ENDEAVOR I, the First-in-Human Study. *American Journal of Cardiology* 100, Supplement 2: S56-S61. 2007.

18. Juan Luis Gutiérrez-Chico, Robert Jan van Geuns, Evelyn Regar, Willem J. van der Giessen, Henning Kelbæk, Kari Saunamäki, Javier Escaned-Barbosa, Nieves Gonzalo, Carlo di Mario, Francesco Borgia, Eveline Nüesch, Héctor M. García-García, Sigmund Silber, Stephan Windecker, Patrick W. Serruys . Tissue coverage of a hydrophilic polymer-coated zotarolimus-eluting stent vs. a fluoropolymer-coated everolimus-eluting stent at 13-month follow-up: an optical coherence tomography substudy from the RESOLUTE All Comers trial. *European Heart Journal* 32: 2454-2463. 2011.

19. Donald E. Cutlip, MD; Stephan Windecker, MD; Roxana Mehran, MD; Ashley Boam, MSBE; David J. Cohen, MD; Gerrit-Anne van Es, PhD, MSc; P. Gabriel Steg, MD; Marie-angèle Morel, BSc; Laura Mauri, MD, MSc; Pascal Vranckx, MD; Eugene McFadden, MD; Alexandra Lansky, MD; Martial Hamon, MD; Mitchell W. Krucoff, MD; Patrick W. Serruys, MD. Clinical End Points in Coronary Stent Trials A Case for Standardized Definitions. *Circulation* 115: 2344-2351. 2007.

20. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, Williams DO, Winters WLJ: Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic

Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 78: 486-502. 1988.

21. Park KW, Lee JM, Kang SH, Ahn HS, Kang HJ, Koo BK, Rhew JY, Hwang SH, Lee SY, Kang TS, Kwak CH, Hong BK, Yu CW, Seong IW, Ahn T, Lee HC, Lim SW, Kim HS. Everolimus-eluting xience v/promus versus zotarolimus-eluting resolute stents in patients with diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology - Cardiovascular Interventions* 7: 471-481. 2014.

22. Lee JM, Park KW, Han JK, Yang HM, Kang HJ, Koo BK, Bae JW, Woo SI, Park JS, Jin DK, Jeon DW, Oh SK, Park JS, Kim DI, Hyon MS, Jeon HK, Lim DS, Kim MG, Rha SW, Her SH, Hwang JY, Kim S, Choi YJ, Kang JH, Moon KW, Jang Y, Kim HS. Three-year patient-related and stent-related outcomes of second-generation everolimus-eluting Xience V stents versus zotarolimus-eluting resolute stents in real-world practice (from the Multicenter Prospective EXCELLENT and RESOLUTE-Korea Registries). *American Journal of Cardiology* 114: 1329-1338. 2014.

23. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M2, Vranckx P3, Campo G, Tumscitz C, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Marchesini J, Parrinello G. Two-year outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the PRODIGY study (PROlonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading stent-induced Intimal hyperplasia study). *Journal of the American College of Cardiology - Cardiovascular Interventions* 7: 20-28. 2104.

24. Dangas GD, Serruys PW, Kereiakes DJ, Hermiller J, Rizvi A, Newman W, Sudhir K, Smith RS Jr, Cao S, Theodoropoulos K, Cutlip DE, Lansky AJ, Stone GW. Meta-analysis of everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program. *Journal of the American College of Cardiology - Cardiovascular Interventions* 6: 914-922. 2013.

25. Chen KY, Rha SW, Li YJ, Li GP, Oh DJ, Jeong MH, Kim YJ, Hur SH, Bae JH, Ahn TH; Comparisons of everolimus and Paclitaxel-eluting stents in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Interventional Cardiology* 28: 147-156. 2015.

26. Chen KY, Rha SW, Wang L, Li YJ, Li GP, Choi CU, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Jeong MH1, Ahn YK, Hong TJ, Kim YJ, Chae SC, Hur SH, Seong IW, Chae JK, Cho

MC, Bae JH, Choi DH, Jang YS, Chae IH, Kim HS, Kim CJ, Yoon JH, Ahn TH, Chung WS, Seung KB, Park SJ. One-year clinical outcomes of everolimus- versus sirolimus-eluting stents in patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 176: 583-588. 2014.

27. Kirtane AJ, Leon MB, Ball MW, Bajwa HS, Sketch MH Jr, Coleman PS, Stoler RC, Papadakos S, Cutlip DE, Mauri L, Kandzari DE; ENDEAVOR IV Investigators. The "final" 5-year follow-up from the ENDEAVOR IV trial comparing a zotarolimus-eluting stent with a paclitaxel-eluting stent. *Journal of the American College of Cardiology - Cardiovascular Interventions* 6: 325-333. 2013.

28. Kim JH, Park KW, Lim WH, Shin DH, Chae IH, Choi DJ, Kim HS. Comparison of 2-year clinical outcomes between zotarolimus-, sirolimus-, and paclitaxel-eluting stents in real life clinical practice. *Catheterisation and Cardiovascular Interventions* 83: 349-359. 2014.

29. Jang SJ, Park DW, Kim WJ, Kim YH, Yun SC, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Park SJ. Differential long-term outcomes of zotarolimus-eluting stents compared with sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in diabetic and nondiabetic patients: two-year subgroup analysis of the ZEST randomized trial. *Catheterisation and Cardiovascular Interventions* 81: 1106-1114. 2013.

30. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabaté M, Valgimigli M, Frati G, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Genereux P, Galatius S, Kirtane AJ, Stone GW. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 62: 496-504. 2013.

31. Silber S, Kirtane AJ, Belardi JA, Liu M, Brar S, Rothman M, Windecker S. Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. *European Heart Journal* 35: 1949-1956. 2014

32. Camenzind E, Boersma E, Wijns W, Mauri L, Rademaker-Havinga T, Ordoubadi FF, Suttorp MJ, Al Kurdi M, Steg PG; PROTECT Steering Committee and Investigators. Modifying effect of dual antiplatelet therapy on incidence of stent thrombosis

according to implanted drug-eluting stent type. *European Heart Journal* 35: 1932-1948. 2014.

33. Tandjung K, Sen H, Lam MK, Basalus MW, Louwerenburg JH, Stoel MG, van Houweligen KG, de Man FH, Linssen GC, Saïd SA, Nienhuis MB, Löwik MM, Verhorst PM, van der Palen J, von Birgelen C. Clinical outcome following stringent discontinuation of dual antiplatelet therapy after 12 months in real-world patients treated with second-generation zotarolimus-eluting resolute and everolimus-eluting Xience V stents: 2-year follow-up of the randomized TWENTE trial. *Journal of the American College of Cardiology* 61: 2406-2416. 2013.

34. Ko DT, Guo H, Wijesundera HC, Zia MI, Džavík V, Chu MW, Fremes SE, Cohen EA, Tu JV. Long-term safety and effectiveness of drug-eluting stents for the treatment of saphenous vein grafts disease: a population-based study *Journal of the American College of Cardiology - Cardiovascular Interventions* 4: 965-973. 2011.

35. Costopoulos C, Latib A, Naganuma T, Sticchi A, Chieffo A, Figini F, Carlino M, Montorfano M, Naim C, Kawaguchi M, Giannini F, Colombo A. Comparison of first- and second-generation drug-eluting stents in saphenous vein grafts used as aorto-coronary conduits. *American Journal of Cardiology* 112: 318-322. 2013.

36. Nagendra R, Pokala NR, Menon RV, Patel SM, Christopoulos G, Christakopoulos GE, Kotsia AP, Rangan BV, Roesle M, Abdullah S, Grodin J, Kumbhani DJ, Hastings J, Banerjee S, Brilakis ES. Long-term outcomes with first- vs. second-generation drug-eluting stents in saphenous vein graft lesions. *Catheterisation and Cardiovascular Interventions* 87: 35-40. 2016.

37. Taniwaki M, Räber L, Magro M, Kalesan B, Onuma Y, Stefanini GG, van Domburg RT, Moschovitis A, Meier B, Jüni P, Serruys PW, Windecker S. Long-term comparison of everolimus-eluting stents with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention of saphenous vein grafts. *EuroIntervention* 9: 1432-1420. 2014.

7. DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. J. Wöhrle möchte ich für die Hilfe und Unterstützung danken, die Er mir stets während der Gestaltung dieser Arbeit gezeigt hat.

Herrn Dr. med. Sinisa Markovic möchte ich für die Einführung in der quantitativen und qualitativen Koronaranalyse danken.

8. LEBENS LAUF

Persönliche Daten	
Name	Sergiu Dragomir
Geburtsjahr	1988
Geburtsort	Brasov, Rumänien
Schul- und Berufsbildung	
1994-1997	Grundschule Nr. 7 , Brasov (Rumänien)
1997-1998	Grundschule „Johannes Honterus“, Brasov (Rumänien)
1998-2006	Gymnasium „Johannes Honterus“, Brasov (Rumänien)
2006-2012	Medizinische Hochschule der Universität „Transilvania“, Brasov (Rumänien)
Ärztliche Tätigkeit	
01.02.2013 - 31.07.2013	Assistenzarzt Innere Medizin/Kardiologie Isar Herz Zentrum, München
01.08.2013 -	Assistenzarzt Innere Medizin/Kardiologie Universitätsklinikum Ulm, Ulm
Medizinische Tätigkeiten (Forschung)	
11.2013 -	Mitarbeiter der Arbeitsgruppe „Interventionelle Kardiologie“ Leitung: Prof. Dr. med. Jochen Wöhrle
Publikationen	
2016	Markovic S, Dragomir S, Walcher D, Bernhardt P, Imhof A, Rottbauer W, Wöhrle J. Clinical results of single and multiple bioresorbable drug-eluting scaffolds for treatment of de-novo coronary artery disease. Coronary Artery Disease. 2016. DOI:10.1097/MCA.0000000000000392.
2016	Gonska B, Von Keil A, Seeger J, Rodewald C, Dragomir S, Scharnbeck D, Rottbauer W, Wöhrle J. Influence of Calcium, implantation depth and oversizing on occurrence of conduction disturbances and need for pacemaker implantation after implantation of the balloon-expandable Edwards Sapien 3 valve. Eurointervention. 2016.