

UNIVERSITÄTSKLINIKUM ULM
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. V. Hombach

Therapie koronarer de-novo-Läsionen mit einem Kobalt-Chrom-Stent

Dissertation

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

vorgelegt von

Stephanie Claudia Hoffmann
geboren in Memmingen

2008

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Jochen Wöhrle

2. Berichterstatter: PD Dr. Martin Hoffmann

Tag der Promotion: 19.02.2009

für meine Eltern
in Liebe und Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
1 EINLEITUNG	1
1.1 Perkutane Koronarintervention	1
1.2 Problematik der Restenosierung	1
1.3 Fragestellung	6
2 MATERIAL UND METHODEN	7
2.1 Studiendesign	7
2.2 Der Kobalt-Chrom-Stent	9
2.3 Perkutane Koronarangioplastie	11
2.4 Quantitative Koronaranalyse	12
2.5 Morphologische Klassifikationen	15
2.6 TIMI-Klassifikation	18
2.7 Statistische Auswertung	19
3 ERGEBNISSE	20
3.1 Basisdaten	20
3.2 Prozedurale Daten und Quantitative Koronaranalyse	22
3.3 Angiographisches Follow-Up	26
3.4 Subgruppe Diabetes mellitus	30
4 DISKUSSION	32
5 ZUSAMMENFASSUNG	38
6 LITERATURVERZEICHNIS	40
DANKSAGUNG	49
LEBENS LAUF	50

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	American College of Cardiology
ACS	Acute Coronary Syndrome (akutes Koronarsyndrom)
ACT	Activated Clotting Time
ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
AG	Acute Gain = Akuter Lumengewinn
AHA	American Heart Association
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AP	Angina Pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
BASKET	"Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial"
BMI	Body Mass Index, in kg/m ²
BMS	Bare-Metal-Stents (Stents aus Edelstahl, ohne Medikamentenfreisetzung)
DES	Drug-Eluting Stent (Medikamentenfreisetzender Stent)
die	Tag
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
F	French; 1 French entspricht 1/3 Millimeter
FUP	Follow-Up
Gp-IIb/IIIa	Glykoprotein-IIb/IIIa

IE	Internationale Einheiten
ISAR-STEREO	"Intracoronary Stenting and Angiographic Results – Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome"
ISR	In-Stent-Restenose
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Linke Koronararterie
LL	Late Loss = Lumenverlust beim Follow-Up
LLI	Late Loss Index
MACE	Major adverse cardiac event (schwerwiegendes kardiales Ereignis)
MI	Myokardinfarkt
ML	Multi-Link
MLD	Minimaler Lumendurchmesser
n	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
PCI	percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention)
p.o.	per os (orale Einnahme)
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty (perkutane transluminale Koronarangioplastie)
QCA	quantitative Koronaranalyse
RCA	Rechte Koronararterie

RCX	Ramus circumflexus
RD	Referenzdurchmesser
SCAAR	Svenska Coronar Angiografi –och Anoplastik Registret
SD	Standardabweichung
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TIMI	"Thrombolysis in myocardial infarction" (Klassifikation zur Koronarperfusionsbeurteilung)
TLF	Target Lesion Failure (Restenose an der Zielläsion)
TLR	Target Lesion Revascularisation (Revaskularisation an der Zielläsion)
TVF	Target Vessel Failure (Restenose im Zielgefäß)
TVR	Target Vessel Revascularization (Revaskularisation im Zielgefäß)

1 EINLEITUNG

1.1 *Perkutane Koronarintervention*

Die perkutane Koronarintervention (PCI) ist eine etablierte Methode Patienten mit einer symptomatischen Herzkranzgefäßerkrankung zu behandeln. Dabei nimmt vor allem die Stentimplantation einen wichtigen Platz ein und hat die alleinige Ballonangioplastie verdrängt. [18,28,55,57] So werden in über 90% der heutzutage durchgeführten Koronarinterventionen Stents eingesetzt. Der Vorteil dabei im Vergleich zur Ballonangioplastie ist eine niedrigere Rate an frühen Komplikationen und späten Restenosen. [18,57]

Trotz allem aber besteht weiterhin in 20-40% der Fälle das Problem von Wiederverengung (Restenose) des Gefäßlumens im Bereich des gestenteten Areals als auch in einer Häufigkeit von 1,2% das Auftreten von Stentthrombosen. [18,56,57] Durch Verbesserungen der antithrombotischen Therapie konnte die Thrombose-rate erfolgreich gesenkt werden, allerdings ohne Einfluss auf die Restenosierungsrate zu nehmen. [39]

1.2 *Problematik der Restenosierung*

Im Vergleich zur reinen Ballonangioplastie bedeutet das Einbringen eines Stents einen größeren und länger anhaltenden Eingriff in das Gefäßmilieu. Dies resultiert vor allem aus einer vielfach stärkeren Verletzung der Intima, was wiederum einen größeren Reiz für eine intimale Proliferation darstellt. [10,17,21,69]

Daher wird seit einiger Zeit nach Möglichkeiten gesucht, wie dieser Prozess der neointimalen Proliferation positiv zu beeinflussen ist. Bereits 1995 konnte gezeigt werden, dass sich die geometrische Konfiguration des Stents auf die Verletzung des Gefäßes und die damit verbundene neointimale Hyperplasie auswirkt. [51]

Im Rahmen der Erforschung einer günstigen Beeinflussung der In-Stent-Restenose-Rate durch Veränderung des Stent-Designs [4,11,20,27,29,35,56,61,65] wurde auch die Stentdicke variiert und in der ISAR-STEREO Studie (Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome) untersucht. [30]

Dabei konnte gezeigt werden, dass eine geringere Strebendicke mit einer geringeren Restenose-Rate korreliert und somit auch eine niedrigere Anzahl an Re-Interventionen erfordert (siehe Abb. 1).

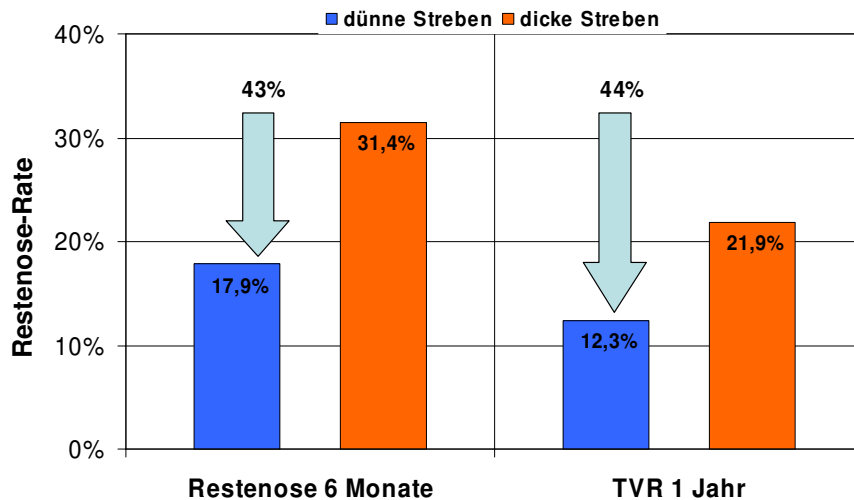


Abb. 1: Restenose-Rate nach 6 Monaten und TVR (Target-Vessel-Revascularisation = Reintervention im Zielgefäß) nach 1 Jahr (ISAR-STEREO = Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome) [30]

So fiel die Restenoserate beim angiographischen Follow-up nach 6 Monaten bei dem Patientenkollektiv, das die Stents mit den dünneren Stentstreben erhalten hatte, mit 17,9% um 43% niedriger aus als bei den Patienten mit den dickeren Stentstreben (31,4% Restenoserate). Auch die Revaskularisierung im Zielgefäß (Target Vessel Revascularisation = TVR) bei den Stents mit den dünnen Streben war nach einem Jahr mit 12,3% um 44% kleiner als bei den Stents mit den dicken Streben (21,9%).

Um möglichst dünne Streben zu erzielen, wird mithilfe einer Kobalt-Chrom-Legierung ein härterer Stahl erzeugt, der es erlaubt eine dünnere Strebendicke als bei den bisherigen Edelstahlstents herzustellen, ohne dabei Einbußen in Bezug auf die radiale Stärke zu haben. [31] Bei dem Vision- und dem Mini-Vision-Stent (Abbott Vascular) handelt es sich um solche Kobalt-Chrom-Stents. Kobalt-Chrom besitzt eine vergleichbare Biokompatibilität zu Edelstahl und ersetzt diesen in der Orthopädie inzwischen zu einem großen Teil. Ebenso wird Kobalt-Chrom bereits seit den späten 60er Jahren des 20. Jahrhunderts bei Herzklappen eingesetzt und hat damit seine Biokompatibilität im Blutstrom bewiesen.

So wurden im DaVinci-Register bei 1287 mit Vision behandelten Patienten gute klinische Ergebnisse erzielt. Im Follow-up-Zeitraum von 9 Monaten bestand eine Target Vessel Failure (TVF = Restenose im Zielgefäß) Rate - bestehend aus Tod, Myokardinfarkt und Target Vessel Revascularisation (TVR = Revaskularisierung im Zielgefäß) - von 9,2%. [23]

Auch medikamentenfreisetzende Stents (Drug-Eluting-stent = DES), die die intimale Hyperplasie inhibieren, haben einen positiven Effekt auf die Restenosierung und reduzieren die binäre Restenose-Rate und die Target Lesion Revascularisation (TLR = Revaskularisierung an der Zielläsion) effektiver als die bisherigen Edelstahlstents (Bare-Metal-Stents = BMS). [2,6,15,37,44,45,63,64]

Zu berücksichtigen bei der Interpretation der Daten der randomisierten Doppelblindstudien zu DES und BMS [2,7,50,62,64] ist jedoch, dass diese Studien zum Vorteil der medikamentenfreisetzenden Stents konzipiert worden waren. Obwohl mit BMS häufig eine Strategie des Spot-Stentings mit Abdeckung der nur höchstgradig stenosierte Areale verfolgt wurde, wurde in den Vergleichsstudien eine Abdeckung der ganzen Läsion angestrebt. Hierdurch wurde auch das mit Bare-Metal-Stents gestentete Areal verlängert. Ein längeres Stentareal wiederum korreliert mit dem Auftreten einer Restenose. Zweitens fiel die TLR-Rate beim angiographischen Follow-up höher aus als beim klinischen Follow-up. [50] Obwohl beim Taxus-Stent eine niedrigere Rate an TVR bei den Patienten mit klinischem Follow-up bestand, konnten diese Daten mit dem Endeavor-Stent nicht bestätigt werden. [50] Dieser Unterschied kann einerseits durch den höheren Late Loss (LL = Lumenverlust beim Follow-up) beim Endeavor-Stent erklärt werden. Andererseits spielt der damit verbundene durch den angiographischen Follow-up aktivierte oculo-stenotische Reflex eine Rolle. Vergleichsstudien von DES (Taxus versus Cypher) wie die SORT-OUT II [19] mit einem rein klinischen Follow-up bestätigen, dass die Ereignisraten ohne Kontrollangiographie deutlich niedriger sind. Gleiches zeigte sich in großen Registerstudien wie z.B. dem schwedischen SCAAR Register (siehe Abb.2). [34]

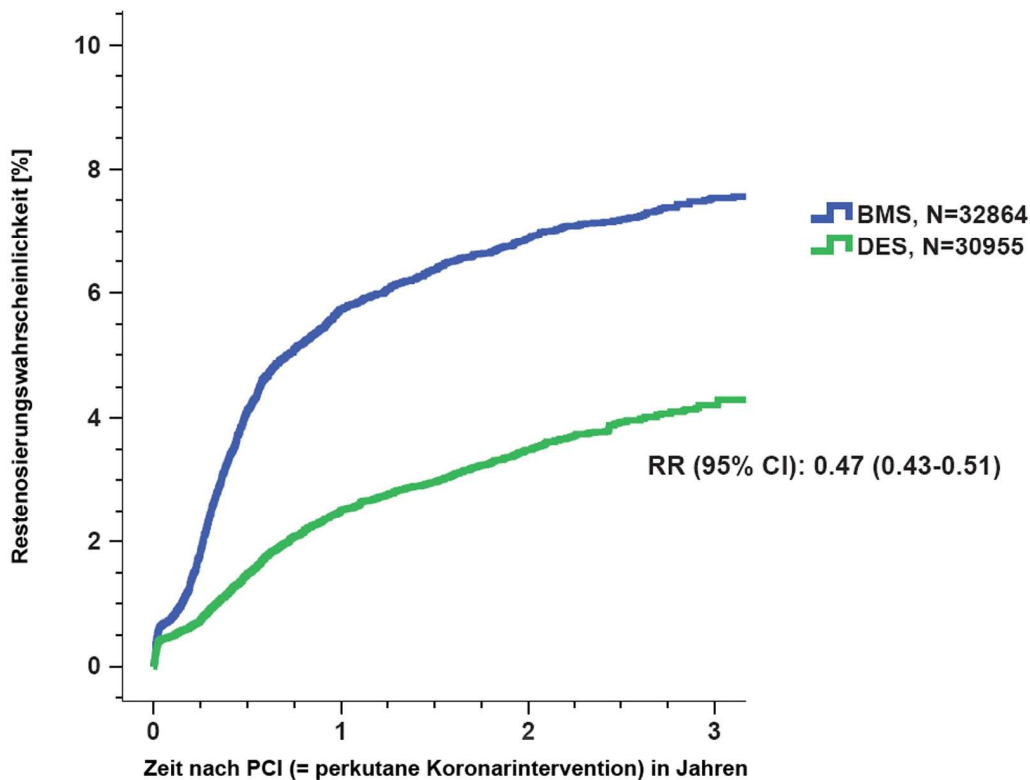


Abb. 2: Notwendigkeit zur Revaskularisation bei medikamentenfreisetzenden Stents (drug-eluting stents = DES; Cypher, Taxus) im Vergleich zu Edelstahlstents (bare-metal stents = BMS) aus dem SCAAR Register (Svenska Coronar Angiografi –och Anioplastik Registret) (RR: Relatives Risiko, CI: Konfidenzintervall) [34]

Die durch einen höheren Late Loss im angiographischen Follow-up induzierte höhere Reinterventionsrate gilt sowohl für Studien, welche DES und BMS als auch zwei DES vergleichen zu Ungunsten des Stents mit dem höheren Late Loss. [42] Drittens wurden in Taxus-IV, SIRIUS oder Endeavor II die BMS mit einer älteren Plattform verwendet (Express, BX Velocity, Driver), welche deutlich dickere Strebendicke haben als moderne BMS. Durch die Kobalt-Chrom-Technologie kann die Strebendicke weiter reduziert werden, welches vermutlich den Vorteil der DES schmälern kann.

In der BASKET-Studie wurde die klinische Effektivität zwischen medikamentenfreisetzenden Stents (Taxus, Cypher) und den neueren BMS aus Kobalt-Chrom (Vision) untersucht. [26,49]

Nach sechs Monaten bestand zwischen DES und BMS ein nicht signifikanter Unterschied von absoluten 3,2% hinsichtlich der klinisch benötigten TVR. Auch

nach 18 Monaten konnte gezeigt werden, dass sich die beiden Gruppen in Bezug auf kardial verursachten Tod und akuten Myokardinfarkt nicht unterschieden. Allerdings wurde festgestellt, dass die DES eine niedrigere MACE-Rate (major adverse cardiac event) haben, die vor allem auf eine geringere Anzahl an Revaskularisationen zurückzuführen ist (siehe Abb. 3).

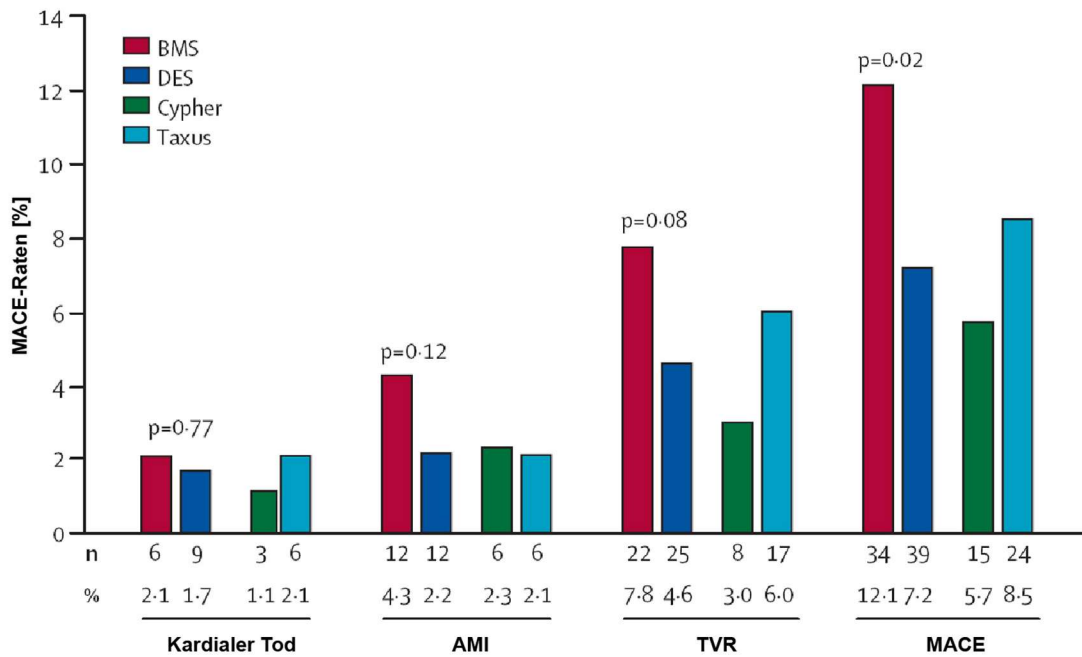


Abb. 3: Vergleich von zwei medikamentenfreisetzenden Stents (=DES: Taxus, Cypher) und einem Bare-Metal-Stent (=BMS: Vision) in Hinblick auf kardialen Tod, akuten Myokardinfarkt (AMI), Revaskularisation (TVR) und MACE (major adverse cardiac event) nach einem Zeitraum von 6 Monaten (BASKET-Studie) [26,49]

1.3 Fragestellung

In dieser Studie wurden die nicht medikamentenfreisetzenden Kobalt-Chrom-Stents Vision und Mini-Vision in einer konsekutiven Serie bei de-novo Stenosen untersucht.

Da bisher angiographische Daten sowohl für den Vision- als auch für den Mini-Vision-Stent fehlten, war das Ziel der vorliegenden Studie die Auswertung der angiographischen Ergebnisse für diese beiden Stents.

Ziel der Studie war die Evaluation und der Vergleich der beiden Stents in Bezug auf den angiographischen Endpunkt Late Loss (späten Lumenverlust) im gestenteten Areal als auch im gesamten Segment inklusive des proximalen und distalen Kantenareals. Klinischer Endpunkt war die Häufigkeit von Revaskularisationen an der Zielläsion (Target Lesion Revascularization = TLR).

In einer Subgruppenanalyse wurden die Resultate der Patienten mit einem Diabetes mellitus separat betrachtet.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Die Durchführung der Studie erfolgte monozentrisch in der Klinik für Innere Medizin II an der Universität Ulm. Die Einschlussphase war von Dezember 2004 bis September 2005. Eingeschlossen wurden Patienten mit mindestens einer signifikanten de-novo Stenose in einer nativen Koronararterie, welche aus klinischer Indikation ausschließlich mit den Kobalt-Chrom Stents Vision oder Mini-Vision behandelt worden sind.

Nicht eingeschlossen wurden Patienten, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien vorhanden war:

- Stenose $\leq 50\%$
- Chronischer Verschluss eines Koronargefäßes
- Stent-Implantation in einen Venenbypass
- Hauptstammstenose
- Bifurkationsstenose, bei der Haupt- und Seitenast gestentet wurden
- Patienten mit Kontraindikation für die Einnahme von Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder Heparin
- Notwendigkeit zur Therapie der gleichen Läsion mit anderen Stentmodellen

Erfasst wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren, das Bestehen einer Niereninsuffizienz, bereits vorausgegangene Myokardinfarkte, Bypass-Operationen als auch die klinische Symptomatik. Als kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden folgende Elemente mit aufgenommen: männliches Geschlecht, familiäre Belastung, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Hyperlipoproteinämie, Adipositas (anhand des Body Mass Indexes) und Diabetes mellitus (insulinabhängig versus nicht-insulinabhängig).

Lagen Angina-Pectoris-Beschwerden vor, wurden diese in stabile und instabile Angina Pectoris unterschieden. Eine weitere Aufgliederung der instabilen Angina Pectoris wurde nach der Braunwald-Klassifizierung vorgenommen: [14]

- Schweregrad I: neu aufgetretene Angina Pectoris oder Verstärkung einer bestehenden Angina Pectoris; keine Ruheschmerzen
- Schweregrad II: Angina in Ruhe innerhalb des letzten Monats, aber nicht innerhalb der letzten 48 Stunden
- Schweregrad III: Angina in Ruhe innerhalb der letzten 48 Stunden
 - A: extrakardiale Auslöser
 - B: keine auslösenden Ursachen
 - nach Infarkt (max. 2 Wochen)

Hinsichtlich der Medikation wurde die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel), Statinen, oralen Antikoagulantien (Marcumar) und periinterventionell gegebenen Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten (Abciximab, Tirofiban, Eptifibatid) berücksichtigt.

Den quantitativen angiographischen Vermessungen (siehe Kapitel 2.4), der morphologischen Klassifikation nach AHA/ACC (American Heart Association/American College of Cardiology) in die Kategorien A, B1, B2 und C (siehe Kapitel 2.5) und der Perfusionsbeurteilung der Koronarien mittels der TIMI-Klassifikation ("Thrombolysis in Myocardial Infarction"; siehe Kapitel 2.6) lagen die auf CD-ROM gespeicherten Durchleuchtungssequenzen der durchgeführten Koronarangiographien und die technischen Angaben aus den Katheterprotokollen zugrunde.

Bei allen Patienten war nach sechs Monaten ein Wiedervorstellungstermin vorgesehen, bei dem die Patienten sowohl klinisch als auch koronarangiographisch untersucht wurden. Über den gesamten Zeitraum wurde das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen (major adverse cardiac events = MACE) erfasst. Diese waren definiert als Auftreten von mindestens einem der folgenden Kriterien:

- Auftreten eines akuten Myokardinfarkts
- Revaskularisation an der Zielläsion mittels Ballonangioplastie, Stentimplantation oder operativer Myokardrevaskularisation
- Tod des Patienten, unabhängig von der Todesursache

Zur quantitativen angiographischen Vermessung wurden die auf CD-ROM gespeicherten Durchleuchtungssequenzen der durchgeführten Koronarangiographien verwendet. Dabei war der primäre angiographische Endpunkt der Late Loss im gestenteten Areal. Der sekundäre Endpunkt bestand aus dem Late Loss im Gesamt-Segment (gestentetes Areal inklusive des proximalen und distalen Segments von je 5 mm).

Der sekundäre klinische Endpunkt war die Inzidenz von Revaskularisationen an der Zielläsion (TLR = Target Lesion Revascularisation) innerhalb des Follow-up-Zeitraums von sechs Monaten.

Patienten, die im Anschluss an die Akutbehandlung nicht zum Wiedervorstellungstermin erschienen waren, wurden telefonisch nach folgenden Punkten befragt:

- Auftreten von Angina Pectoris-Beschwerden
- Notwendigkeit einer erneuten Herzkatheteruntersuchung, einer erneuten PTCA (perkutane transluminale Koronarangioplastie) / Stentimplantation
- Auftreten eines Myokardinfarktes
- Stationärer Aufenthalt aufgrund einer kardialen Ursache
- Tod des Patienten

2.2 Der Kobalt-Chrom-Stent

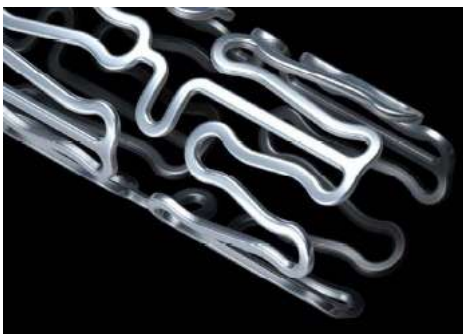


Abb. 4: ML Vision™-Stent [1]

Für die Therapie der de-novo Läsionen wurden ausschließlich die nicht-medikamenten-freisetzenden Kobalt-Chrom-Stents ML Vision™ und ML Mini-Vision™ (Abbott Vascular) verwendet.

Dabei ist der ML Vision™ in den Durchmessern 2,75, 3,0, 3,5 und 4,0 mm erhältlich, der ML Mini-Vision™ in den Durchmessern

2,0, 2,25 und 2,5 mm. Es werden jeweils die Längen 8, 12, 15, 18, 23, 28, 33 und 38 mm angeboten.

Die Vision-Stents mit einem Durchmesser von 2,75 mm und 3,0 mm sowie die Mini-Vision-Stents sind identisch zu einem 6-Kronen-Design. Die Strebendicke

reicht von 0,0030" (link) über 0,0036" (Strebe) zu 0,0040" für den proximalen Ring. Die Vision-Stents der Durchmesser 3,5 mm und 4,0 mm bestehen aus einem 9-Kronen-Design mit einer Strebendicke von 0,0030" (link) über 0,0032" (Strebe) zu 0,0040" für den proximalen Ring.

Durch die Verwendung der Kobalt-Chrom-Technologie (einer Legierung aus den hauptsächlichen Bestandteilen Cobalt, Chrom, Wolfram und Nickel) konnte bei diesen Stents eine geringe Strebendicke von bis zu 0,0032" (=0,08 mm) erreicht werden. Diese spezielle Legierung resultiert im Vergleich zu den Edelstahl-Stents in einem stärkeren und belastbareren Material. Dadurch ist es möglich ohne Einbußen in der radialen Stärke dünnere Streben zu erzielen und somit einen flexibleren und besser platzierbaren Stent zu erhalten.

Des Weiteren ist Kobalt-Chrom durch die Bestandteile Kobalt und Wolfram röntgendichter, was wiederum dazu beiträgt, die Strebendicke gering halten zu können und gleichzeitig eine vergleichbare Sichtbarkeit während der Koronarangioplastie zu haben, um den Stent einerseits richtig platzieren und andererseits bei der späteren quantitativen Analyse die genaue Lage bestimmen zu können.

Die Zusammensetzung von L-605 Kobalt-Chrom und 316L Edelstahl stimmt in einem Teil überein, so dass sowohl Kobalt-Chrom als auch Edelstahl eine Chromoxid-Oberfläche haben, die ihnen eine vergleichbare Biokompatibilität verleiht (siehe Abb. 5). [9,38]

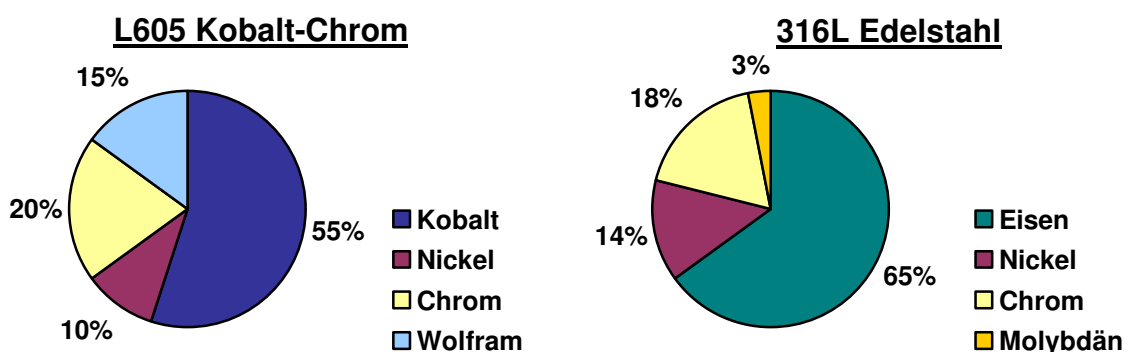


Abb. 5: Zusammensetzung der Legierungen L605 Kobalt-Chrom und 316L Edelstahl [9,38]

2.3 Perkutane Koronarangioplastie

Alle im Rahmen der Studie erfolgten Herzkatheteruntersuchungen wurden nach Judkins durchgeführt. [13] Dabei wurde in der Regel nach erfolgter Lokalanästhesie die Arteria femoralis in der rechten oder linken Leiste punktiert. Die Punktion erfolgte in Seldinger-Technik unter Verwendung eines Führungsdrahts mit anschließender Schleuseneinlage.

Bei allen Patienten wurde zuerst eine diagnostische Koronarangiographie durchgeführt, der die therapeutische perkutane Koronarintervention mit Implantation eines oder mehrerer Stents folgte.

Zu Beginn der diagnostischen Untersuchung wurde im Regelfall eine Laevokardiographie in zwei aufeinander senkrecht stehenden Projektionen durchgeführt. Dabei wurden Ejektionsfraktion (EF) und Enddiastolisches Volumen (EDV) bestimmt.

Über die Schleuse wurden für die Koronarangioplastie im Koronarostium Führungskatheter der Größe 6 oder 7 French (F) platziert. Nach der koronarangiographischen Lokalisation der Zielläsion wurde diese mit dem Führungsdraht passiert. Über den eingebrachten Führungsdraht wurde die Zielstenose mit einem Ballonkatheter dilatiert. Die Stentimplantation(en) erfolgte(n) entweder direkt im Anschluss an die Ballondilatation oder ohne vorherige Ballondilatation als direktes Stenting. Dabei sollten die Stents mit mindestens 12 atm. in Hochdrucktechnik eingebracht werden.

Die Untersuchungen wurden in Form von Durchleuchtungssequenzen in den verschiedenen Projektionsebenen im Dicom-Format auf CD-ROM aufgezeichnet.

Während des Eingriffs wurden die Patienten per EKG sowie durch Messung des Aortendrucks kontinuierlich überwacht.

Wenn keine weitere Koronarintervention oder Kontrollkoronarangiographie für den nächsten Tag geplant war, wurde die Schleuse noch am gleichen Tag nach Abklingen der Heparinwirkung und laborchemischer Gerinnungskontrolle entfernt und den Patienten für 24 Stunden ein Druckverband an der Punktionsstelle angelegt.

Periinterventionelle Medikation:

Allen Patienten wurde vor der Intervention ein Heparin-Bolus von 5.000 bis 10.000 IE (internationale Einheiten) gegeben, gegebenenfalls gefolgt von weiteren

Heparinapplikationen bis zu einer *activated clotting time* größer als 250 Sekunden. Als Kontrastmittel diente Iomeprol (Imeron[®], ALTANA Pharma, Deutschland). Alle Patienten erhielten als Dauermedikation 100mg/die Acetylsalicylsäure (ASS) p.o. Nach der Stentimplantation wurde den Patienten 75mg/die Clopidogrel p.o. für vier Wochen und im Falle eines akuten Koronarsyndroms über einen Zeitraum von 12 Monaten empfohlen, entsprechend den Leitlinien der European Society of Cardiology [59].

2.4 Quantitative Koronaranalyse

Es wurde vor und nach jeder Angioplastie eine Koronarangiographie der Zielläsion durchgeführt und im Dicom-Format auf CD-ROM gespeichert. Nach Durchsicht der Angiogramme und deren morphologischer Befundung wurden geeignete Einzelbilder ausgewählt und gespeichert. Soweit möglich wurden letztere aus der Diastole nach der intrakoronaren Gabe von Nitroglycerin gewählt, um die Stenose morphologisch gut erkennen und beurteilen zu können. Mit Hilfe der CAAS QCA for Research 2.0 Software (Pie Medical Imaging, Maastricht, Niederlande) wurden alle Koronarangiogramme ausgewertet. Dabei wurden bei allen Koronarangiogrammen, sofern technisch möglich, zwei aufeinander senkrecht stehende Projektionen gewählt und vermessen; die Ergebnisse wurden anschließend arithmetisch gemittelt. Diese quantitativen Vermessungen der Koronarläsionen erfolgten jeweils von der gleichen Person, die weder die klinischen noch die prozeduralen Daten kannte.

Zur Vermessung der Stenose wurde die Gefäßmittellinie durch die Zielläsion markiert, wobei ein proximaler und ein distaler Referenzbereich miteinbezogen wurden. Entsprechend dem Helligkeitsprofil ermittelte der Rechner daraus die Gefäßkonturen und berechnete die genaue Gefäßmittellinie sowie die unterschiedlichen absoluten und relativen Durchmesser- und Flächenwerte. Als Referenz für die bestimmten Absolutwerte diente der für jede Projektion dargestellte, kontrastmittelleere Führungskatheter, dessen Größe aus den Katheterprotokollen bekannt war. Eine manuelle Korrektur war möglich, falls es zu offensichtlichen Fehlern des Computers kam (z.B. wenn die Software die Gefäßkonturen nicht optimal wiedergegeben hatte). Diese Verfahrensweise und die dazu benutzte

Software entsprechen den internationalen Standards für die quantitative Koronar-analyse. [40,60]

Folgende Parameter wurden bei der Vermessung bestimmt:

- Minimaler Lumendurchmesser (MLD)

Der minimale Lumendurchmesser ist der kleinste absolute Gefäßinnendurchmesser im Bereich der Stenose; er wurde in der Regel durch die automatische Vermessung des Computers für jede Projektion ermittelt. Nachfolgend wurden die beiden Werte aus den Einzelprojektionen gemittelt.

- Referenzdurchmesser (RD)

Über eine Interpolation der proximal und distal der Stenose liegenden ausreichend langen normalen Gefäßabschnitte errechnete die Software den Referenzdurchmesser. Dabei wurden Gefäßabgänge und Bifurkationen soweit möglich nicht in die Referenzsegmente mit einbezogen, da sie durch Kalibersprünge die Ermittlung des Referenzdurchmessers beeinträchtigen und so zu Messfehlern führen.

- Diameterstenose in Prozent

Aus dem MLD und dem Referenzdurchmesser errechnete sich für jede Projektion nach der Formel $(1-MLD/RD) \times 100\%$ die prozentuale Diameterstenose. Danach wurden die Werte beider Projektionsebenen arithmetrisch gemittelt.

Ergebnisse mit negativem Vorzeichen nach erfolgreicher Dilatation wurden automatisch gleich Null Prozent gesetzt.

- Flächenstenose in Prozent

- Stenosenlänge in Millimeter

- Gesamtlänge in Millimeter

Entspricht dem Stentareal plus 5 mm proximal als auch distal (Kanten-segment)

Bei der Vermessung der Bilder vor der Angioplastie ("pre"), nach der Intervention ("post") und sechs Monate nach der Intervention ("fup") wurden die Grenzen für die Berechnungen (s.o.) folgendermaßen gesetzt (siehe Abb. 6):

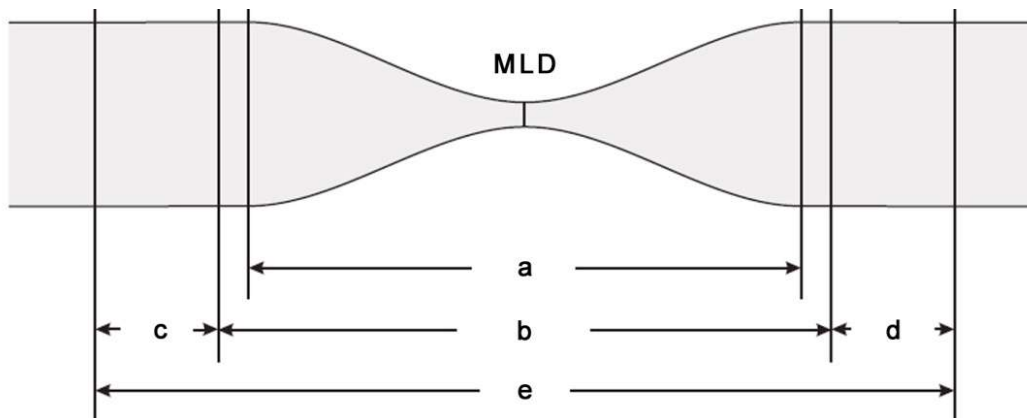


Abb. 6: Quantitative Koronaranalyse der Läsion

- a: Länge der Stenose bzw. Länge der Restenose in Bezug auf den MLD (=minimaler Lumendurchmesser)**
- b: Länge des gestenteten Areals**
- c: proximales Segment (5 mm proximal des gestenteten Areals)**
- d: distales Segment (5 mm distal des gestenteten Areals)**
- e: Gesamtsegment (Länge des gestenteten Areals + proximales Segment + distales Segment)**

- Länge der Stenose (a) bzw. Länge der Restenose (sofern im Follow-Up vorhanden)
- Länge des gestenteten Areals (b)
- proximales Segment (5 mm proximal des gestenteten Areals) (c)
- distales Segment (5 mm distal des gestenteten Areals) (d)
- Gesamtsegment (Länge des gestenteten Areals + proximales Segment + distales Segment) (e)

Eine Restenose lag vor, wenn bei der Follow-up-Angiographie eine Diameterstenose von mehr als 50% mittels quantitativer Koronaranalyse bestimmt wurde.

Der akute Lumengewinn (Acute Gain = AG) errechnete sich aus der Differenz des MLD vor und nach der Angioplastie:

- AG: MLD post Intervention – MLD pre Intervention

Der primäre Endpunkt der Studie – der Lumenverlust beim Follow-up (Late Loss = LL) – errechnete sich aus der Differenz des MLD direkt und sechs Monate nach der Angioplastie:

- LL: MLD post Intervention – MLD bei Follow-up

Der Late Loss Index (LLI) errechnete sich aus dem Verhältnis zwischen Late Loss und Acute Gain:

- LLI: $\frac{LateLoss}{AcuteGain}$

Vorgehen bei Verschluss des Gefäßes:

Bei Verschluss eines Gefäßes wurde der Anteil des Gefäßes bis zum Verschluss verwendet, um den Referenzdurchmesser bestimmen zu können. Der MLD wurde auf 0 mm, die Diameterstenose und die Flächenstenose auf 100% gesetzt. Das proximale Segment konnte problemlos bestimmt werden, wohingegen das distale Segment in der "pre"-Aufnahme nicht beurteilt werden konnte.

2.5 Morphologische Klassifikationen

Die Koronarstenosen wurden morphologisch nach den von Ellis et al. modifizierten Kriterien der AHA/ACC Klassifikation in die Kategorien A, B1, B2 und C eingeteilt. [12,14]

Dabei werden folgende Parameter berücksichtigt:

- Läsionslänge (<10mm/10-20mm/>20mm)
- Stenoseform (konzentrisch/exzentrisch)
- Zugänglichkeit bei der PTCA (leichte/mäßige/exzessive Schlingelung)
- Abwinklung (<45°/45°-90°/>90°)
- Wandkontur (glatt/irregulär)
- Verkalkung (keine/gering/mäßig-schwer)
- Verschluss des Gefäßes (akut/chronisch)
- Abgangsstenose, degenerierter Venenbypass
- Bifurkationsstenose, Ostiumstenose
- Thrombus (vor PTCA).

Je nach Verteilung und Häufung der Kriterien erfolgt die Einteilung in die Stenosegrade A bis C (siehe Tabelle 1). Eine Typ B1-Stenose liegt vor, wenn nicht

mehr als 1 B-Kriterium vorliegt. Bei mehr als einem B-Kriterium handelt es sich um eine Typ B2-Stenose. Ab 1 C-Kriterium spricht man von einer Typ C-Stenose.

Tabelle 1: Morphologische Klassifikation der Koronarstenosen, modifiziert nach der AHA/ACC (= American Heart Association/American College of Cardiology) [12,14]

	Typ A	Typ B	Typ C
Länge	<10mm	10-20mm	>20mm
Stenoseform	konzentrisch	exzentrisch	-
Zugänglichkeit bei PTCA	leicht	mäßige Schlängelung	exzessive Schlängelung
Abwinklung	gering <45°	mäßig 45°-90°	extrem >90°
Wandkontur	glatt	irregulär	-
Verkalkung	keine gering	mäßig-schwer	-
Verschluss	keiner	<3 Monate alt	>3 Monate alt
		Abgangsstenose	degenerierter Venenbypass
	kein großer Seitenast beteiligt	Bifurkationsstenose mit 2 Führungsdrähten Ostiumstenose	keine Protektion beteiligter großer Seitenäste möglich
Thrombus (vor PTCA)	keiner	intraluminal	-

PTCA: perkutane transluminale Koronarangioplastie

Dissektionen:

Traten während der Koronarangioplastie Dissektionen auf, wurden diese nach dem Klassifikationssystem des "National Heart, Lung and Blood Institute" in die Typen A bis F eingeteilt. [25] Als Grundlage dienten hierfür die angiographischen Aufnahmen der Koronarangioplastie, die auf CD-ROM abgespeichert waren.

Eine Typ A-Dissektion liegt vor, wenn während des Kontrastmitteleinstroms eine Aufhellung im Gefäßlumen sichtbar war.

Bei einer Typ B-Dissektion liegen während des Kontrastmitteleinstroms doppelumige Areale vor, die sich allerdings bei Kontrastmittelausstrom wieder auflösen. Bei Typ C-Dissektionen kommt es zu einem extravasalen Kontrastmitteldepot, das auch nach Kontrastmittelausstrom persistiert.

Typ D-Dissektionen stellen sich als spiralförmiger Füllungsfehler des Lumens dar, wohingegen es bei Typ E-Dissektionen zu neuen, persistierenden Füllungsfehlern

kommt. Eine Typ F-Dissektion bedeutet letztlich den Verschluss der Koronararterie.

In-Stent-Restenose (ISR):

Wenn bei der Follow-up-Untersuchung Restenosen festgestellt wurden, wurden diese zur besseren Vergleichbarkeit nach der Klassifikation von In-Stent-Restenosen (ISR) nach Mehran et al. eingeteilt. [43]

Dabei wird zuerst in fokale (ISR I) und diffuse (ISR II, III und IV) Restenosen unterschieden; anschließend werden diese weiter differenziert (siehe Abb. 7 und 8).

Klasse I: Restenosen sind ≤ 10 mm lang und liegen entweder

- am Gelenk oder der Lücke des Stents (IA) oder
- am proximalen **oder** distalen Rand des Stents (IB) oder
- an einer fokalen Stelle des Stents (IC) oder
- sind multifokal verteilt (ID).

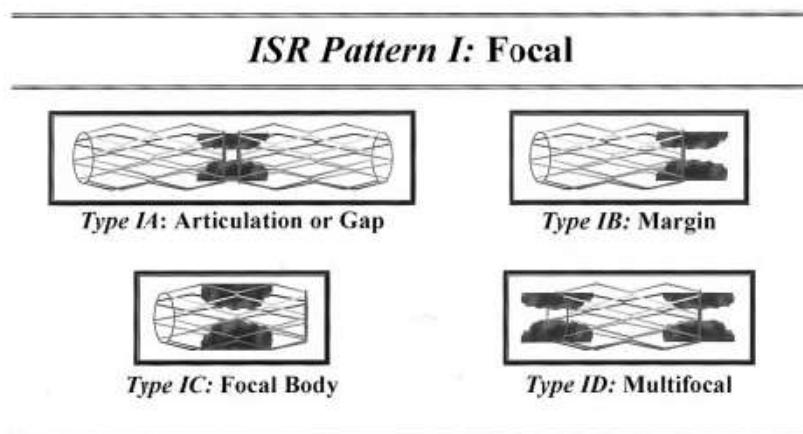


Abb. 7: In-Stent-Restenose-Muster ISR I nach Mehran [43]

Klasse II: Restenosen sind > 10 mm lang und

- sind begrenzt auf den Stent, ohne die Stentenden zu überschreiten
- "diffuse intra-stent" Restenose

- Klasse III: Restenosen sind > 10 mm lang und
- reichen über die Stentenden hinaus
 - "diffuse proliferative" Restenose

- Klasse IV:
- kompletter Verschluss des Gefäßes
 - TIMI Fluss von 0

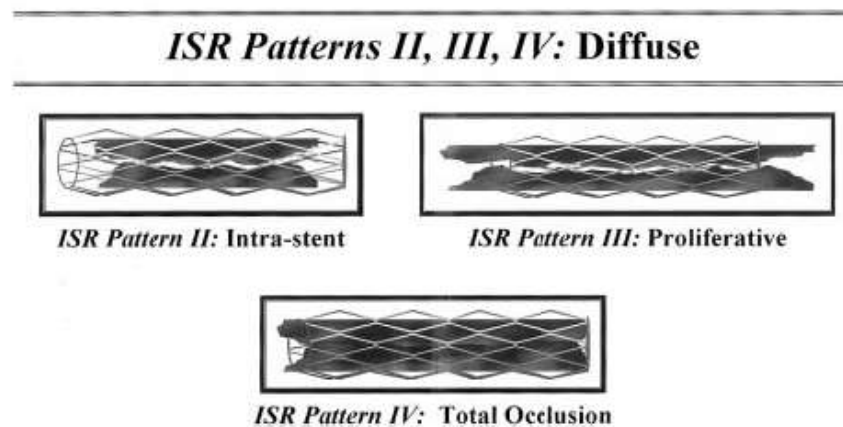


Abb. 8: In-Stent-Restenose-Muster ISR II-IV nach Mehran [43]

2.6 TIMI-Klassifikation

Außer der quantitativen Koronaranalyse und der morphologischen Einteilung der Koronarstenosen nach AHA/ACC wurde vor und nach jeder Koronarangioplastie die Perfusion der Koronarien mithilfe der TIMI-Klassifikation (Thrombolysis in myocardial infarction) beurteilt. [5] Hierzu wird das angiographische Füllungsverhalten des Kontrastmittels im poststenotischen Anteil der stenosierten Koronararterie betrachtet. Daraus lassen sich vier Klassen ableiten, die Auskunft über den Blutfluss in diesem Gefäßareal geben:

TIMI 0:

- Keine Perfusion
- Da das Gefäß vollständig verschlossen ist, füllt sich der poststenotische Gefäßabschnitt nicht mit Kontrastmittel.

TIMI 1:

- Kontrastmitteldurchtritt ohne Perfusion
- Aufgrund einer hochgradigen Stenose erfolgt sowohl die Füllung mit Kontrastmittel als auch die Auswaschung des Kontrastmittels des poststenotisch gelegenen Gefäßanteils nur stark verzögert und unvollständig im Vergleich zu normal perfundierten Gefäßen.

TIMI 2:

- Partielle Perfusion
- Der poststenotische Gefäßabschnitt wird vollständig mit Kontrastmittel angefüllt und ausgewaschen, allerdings deutlich verzögert im Vergleich zu normal perfundierten, nicht-stenotierten Gefäßen.

TIMI 3:

- Vollständige Perfusion
- Der poststenotische Gefäßabschnitt wird vollständig und zeitgerecht mit Kontrastmittel angefüllt und ausgewaschen und lässt somit auf einen normalen Blutfluss im Gefäß schließen.

2.7 Statistische Auswertung

Stetige Merkmale sind als Mittelwert \pm einer Standardabweichung wiedergegeben. Zur Analyse von eventuellen Unterschieden zwischen den Gruppen Vision-/Mini-Vision-Stent und zwischen Untergruppen wurden für stetige parametrische Merkmale der t-Test angewandt. Diskrete Merkmale sind als Summen und als Prozentangaben dargestellt und wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests (χ^2 -Test) auf Verteilungsunterschiede untersucht. Ein $p < 0,05$ wurde als statistische Signifikanz definiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit STATISTICA 7.1 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

3 ERGEBNISSE

3.1 Basisdaten

Während eines Zeitraums von 19 Monaten wurden 247 konsekutiv behandelte Patienten mit de-novo-Läsionen in einem nativen Koronargefäß eingeschlossen. 158 Patienten mit Vision-Stents und 89 Patienten mit Mini-Vision-Stents behandelt.

In Tabelle 2 ist die absolute Anzahl implantierter Stents dargestellt. Insgesamt wurden den 247 Patienten 375 Stents, davon 234 Vision-Stents und 141 Mini-Vision-Stents eingesetzt. Der Großteil der Patienten erhielt nur einen Stent, wohingegen nur vier Patienten mehr als drei Stents benötigten.

Tabelle 2: Absolute Anzahl implantierter Vision- und Mini-Vision-Stents der in die Studie eingeschlossenen Patienten (Dezember 2004 – September 2005, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Ulm)

Anzahl implantierter Stents/Patient, n	Vision-Stent, n	Mini-Vision-Stent, n
1	148	85
2	25	19
3	9	3
4	1	1
5	1	1
Gesamtanzahl implantierter Stents	234	141

Die relevanten klinischen Angaben wie auch die kardiovaskulären Risikofaktoren der untersuchten Patienten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

In Bezug auf das kardiale Risikoprofil unterschieden sich die beiden Patientengruppen nicht. Die Verteilung der kardialen Risikofaktoren, der kardialen Vorgeschichte und der betroffenen Gefäße (im Schnitt lag bei den Patienten eine 2-Gefäß-KHK vor) auf die Gruppen war ausgewogen.

Tabelle 3: Klinische Basisdaten und kardiologisches Risikoprofil

	Total	Vision	Mini-Vision	p
Anzahl Patienten, n	247	158	89	
Lebensalter (in Jahren)	64,7 ± 11,9	63,8 ± 12,2	66,2 ± 11,2	0,13
<u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u>				
männliches Geschlecht, n (%)	182 (73,7)	118 (74,7)	64 (71,9)	0,63
arterielle Hypertonie, n (%)	180 (72,9)	109 (69,0)	71 (79,8)	0,09
Nikotinabusus, n (%)	138 (55,9)	85 (53,8)	53 (59,6)	0,45
Hyperlipoproteinämie/ Erhalt eines Statins, n (%)	228 (92,3)	146 (92,4)	82 (92,1)	0,60
Body Mass Index, kg/m ²	28,3 ± 4,2	28,6 ± 4,5	27,7 ± 3,6	0,13
Diabetes mellitus, n (%)	68 (27,5)	40 (25,3)	28 (31,5)	0,32
orale Antidiabetika	53 (77,9)	34 (85)	19 (67,9)	
Insulintherapie	15 (22,1)	6 (15)	9 (32,1)	
Elektive PCI, n (%)	41 (16,6)	24 (15,2)	17 (19,1)	
<u>ACS</u> , n (%)	206 (83,4)	134 (84,8)	72 (80,9)	0,43
STEMI	103 (50,0)	77 (57,5)	26 (36,1)	0,035
NSTEMI	73 (35,4)	41 (30,6)	32 (44,4)	
Instabile AP	30 (14,6)	16 (11,9)	14 (19,4)	
kardiogener Schock, n (%)	19 (7,7)	15 (9,5)	4 (4,5)	0,09
Anzahl betroffener Gefäße	2,0 ± 0,8	2,1 ± 0,8	2,0 ± 0,8	0,23

PCI: perkutane Koronarintervention; ACS: Akutes Koronarsyndrom; STEMI: ST-Hebungsinfarkt; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; AP: Angina Pectoris

Auch die Anteile an Patienten mit akutem Koronarsyndrom (83,4%) waren gleichmäßig auf die Patienten mit Vision-Stent und die mit Mini-Vision-Stent verteilt. Davon hatten 103 Patienten (50,0%) einen ST-Hebungsinfarkt und 73 Patienten (35,4%) einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt. Bei 30 Patienten (14,6%) lag eine instabile Angina Pectoris vor. Allerdings hatten Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, die mit einem Vision-Stent behandelt wurden, signifikant öfter ST-Hebungsinfarkte verglichen mit den Patienten, die einen Mini-Vision-Stent er-

hielten ($p < 0,035$; siehe Tabelle 3). Ein kardiogener Schock lag häufiger bei den Patienten mit Vision-Stent vor, jedoch nicht signifikant.

3.2 Prozedurale Daten und Quantitative Koronaranalyse

Bei den 247 Patienten wurden insgesamt 293 Läsionen mit einem Stent versorgt; davon 184 Läsionen mit Vision-Stent und 109 Läsionen mit Mini-Vision-Stent (siehe Tabelle 4). Dabei gab es keinen Unterschied bezüglich der implantierten Stents pro Läsion mit im Mittel 1,28 Stents pro Läsion.

Hinsichtlich der Morphologie der Läsionen (AHA/ACC) sowie der versorgten Verschlüsse und der Koronarperfusion vor und nach der Intervention (TIMI-Klassifikation) unterschieden sich die beiden Patientengruppen nicht.

Auch bezüglich des Vorliegens eines akuten Koronarsyndroms, eines Diabetes mellitus und einer de-novo-Stenose oder Restenose glichen sich die beiden Gruppen.

In etwa einem Drittel der Fälle lag ein Verschluss vor, wobei der Zusammenhang in der hohen Rate an Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom zu sehen ist.

In Bezug auf die Zielgefäße gab es leichte Unterschiede. So wurde der Mini-Vision-Stent häufiger in die LAD (linke Koronararterie) implantiert, wohingegen der Vision-Stent häufiger in der RCA (rechte Koronararterie) eingebracht wurde. In den Ramus circumflexus hingegen wurden Vision- und Mini-Vision-Stent gleich häufig implantiert.

Die zusätzliche periinterventionelle Gabe von Bivalirudin und Gp-IIb/IIIa-Antagonisten unterschied sich in beiden Gruppen nicht.

In Hinblick auf die Anzahl der Inflationen kam es zu keinem Unterschied in den Gruppen; allerdings kamen in der Vision-Gruppe höhere Inflationsdrücke zum Einsatz (16,9 atm vs. 15,6 atm). Auch der maximale Durchmesser war in der Regel höher als in der Mini-Vision-Gruppe. Das Verhältnis von Ballon zu Arterie war hingegen nahezu identisch.

Tabelle 4: Charakteristika der Zielläsion

	Total	Vision	Mini-Vision	p
Anzahl Läsionen, n	293	184	109	
ACS, n (%)	245 (83,6)	157 (85,3)	88 (80,7)	0,30
Diabetes mellitus, n (%)	79 (27,0)	46 (25)	33 (30,3)	0,33
Zielgefäß, n (%)				
LAD	117 (39,9)	66 (35,9)	51 (46,8)	
RCX	71 (24,2)	38 (20,7)	33 (19,0)	<0,0014
RCA	105 (35,8)	80 (43,5)	25 (22,9)	
Anzahl Stents pro Läsion, n	1,28 ± 0,64	1,27 ± 0,63	1,29 ± 0,63	0,78
de-novo-Stenose, n (%)	282 (96,2)	175 (95,1)	107 (98,2)	n.s.
Restenose, n (%)	9 (3,1)	7 (3,8)	2 (1,8)	n.s.
Verschlüsse, n (%)	94 (32,1)	62 (33,7)	32 (29,4)	0,44
AHA/ACC, n (%)				
Typ A/B1	171 (58,4)	107 (58,2)	64 (58,7)	0,92
Typ B2/C	122 (41,6)	77 (41,8)	45 (41,3)	
Stenosenlänge, mm	10,2 ± 4,8	10,3 ± 4,2	10,2 ± 5,7	0,85
RD vor PCI, mm	2,49 ± 0,42	2,70 ± 0,34	2,13 ± 0,27	<0,001
MLD vor PCI, mm	0,49 ± 0,26	0,42 ± 0,40	0,33 ± 0,26	0,036
Diameterstenose vor PCI, %	84,7 ± 13,2	84,8 ± 13,8	84,5 ± 12,1	0,85
Anzahl Inflationen, n	2,91 ± 1,90	2,94 ± 2,82	2,87 ± 1,68	0,76
maximaler Inflationsdruck, atm	16,4 ± 2,8	16,9 ± 2,7	15,6 ± 2,7	<0,001
Hochdruck-Inflation (≥12atm), n (%)	263 (89,8)	174 (94,6)	89 (81,7)	<0,001
maximaler Ballondurchmesser, mm	2,81 ± 0,41	3,05 ± 0,30	2,40 ± 0,18	<0,001
Verhältnis Ballon zu Arterie	1,14 ± 0,14	1,14 ± 0,12	1,15 ± 0,16	0,71
Bivalirudin, n (%)	7 (2,4)	5 (2,7)	2 (1,8)	0,63
Gp-IIb/IIIa-Antagonist, n (%)	125 (42,7)	83 (45,1)	42 (38,5)	0,27

ACS: Akutes Koronarsyndrom; PCI: Perkutane Koronarintervention; LAD: Linke Koronararterie; RCX: Ramus circumflexus; RCA: Rechte Koronararterie; AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology; RD: Referenzdurchmesser; MLD: Minimaler Lumendurchmesser GpIIb/IIIa: Glykoprotein IIb/IIIa

Ob ein Vision- oder Mini-Vision-Stent implantiert wurde, zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die postinterventionelle Perfusion im Zielgefäß (siehe Tabelle 5):

Von den Vision-Patienten erreichten 85,3% TIMI 3 und 14,7% TIMI 2.

Bei den Mini-Vision-Patienten kam es bei 89% zu TIMI 3-Fluss und bei 10,1% zu TIMI 2-Fluss.

Lediglich bei einem Patienten aus der Mini-Vision-Gruppe konnte nach der Intervention nur TIMI 1-Fluss erzielt werden.

Tabelle 5: Koronargefäßperfusion vor und nach PCI (=perkutane Koronarintervention) anhand TIMI-Klassifikation ("Thrombolysis in Myocardial Infarction")

	Total (n=293)	Vision (n=184)	Mini-Vision (n=109)	p-Wert
TIMI pre PCI, n	1,46 ± 1,05	1,45 ± 1,09	1,49 ± 0,99	0,78
TIMI post PCI, n	2,86 ± 0,35	2,85 ± 0,35	2,88 ± 0,35	0,52
<u>TIMI pre, n (%)</u>				
TIMI 0	87 (29,7)	57 (31,0)	30 (27,5)	
TIMI 1	20 (6,8)	15 (8,2)	5 (4,6)	0,078
TIMI 2	149 (50,9)	84 (45,7)	65 (59,6)	
TIMI 3	37 (12,6)	28 (15,2)	9 (8,3)	
<u>TIMI post, n (%)</u>				
TIMI 0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
TIMI 1	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,1)	0,23
TIMI 2	38 (13,0)	27 (14,7)	11 (10,1)	
TIMI 3	254 (86,7)	157 (85,3)	97 (89,0)	

Bei der quantitativen Koronaranalyse unterschieden sich die beiden Gruppen nicht in Bezug auf die Stenosenlänge und die Diameterstenose vor und nach der Intervention (siehe Tabelle 4 und 6). Die mittlere Läsionslänge bei den nicht verschlossenen Gefäßen lag bei 10,2 mm.

Hinsichtlich des Referenzdurchmessers (RD) und des Minimal Luminal Diameter (MLD) gab es allerdings sowohl im Stent-Segment als auch im Gesamtsegment Abweichungen in den beiden Gruppen (siehe Tabelle 6).

Sowohl vor als auch nach der Angioplastie war der Referenzdurchmesser im Mittel in der Vision-Gruppe größer als in der Mini-Vision-Gruppe. Der mittlere RD bei den Patienten, die mit einem Vision-Stent behandelt wurden, lag vor der Intervention bei 2,7 mm und nach der Intervention bei 2,8 mm; bei den Patienten mit Mini-Vision-Stent bestand ein mittlerer RD von 2,1 mm vor der Intervention und 2,2 mm nach der Intervention.

In Bezug darauf und auf den signifikant niedrigeren MLD bei den Mini-Vision-Patienten (2,61 mm vs. 2,08 mm) unterschied sich sowohl im Stent-Segment als auch im Gesamt-Segment der Lumengewinn durch die Intervention (Acute Gain) in den Gruppen signifikant. Im Vision-Arm kam es zu einem größeren Gewinn als im Mini-Vision-Arm (im Stent-Segment: im Mittel 2,19 mm vs. 1,75 mm; im Gesamtsegment: im Mittel 1,94 mm vs. 1,52 mm).

Tabelle 6: Quantitative Koronaranalyse vor und nach Koronarangioplastie

	Total	Vision	Mini-Vision	p
Acute Gain, mm				
Gesamtsegment	1,78 ± 0,51	1,94 ± 0,51	1,52 ± 0,39	<0,001
Stent-Segment	2,03 ± 0,49	2,19 ± 0,50	1,75 ± 0,34	<0,001
MLD post PCI, mm				
Gesamtsegment	2,17 ± 0,43	2,36 ± 0,38	1,84 ± 0,30	<0,001
Stent-Segment	2,41 ± 0,41	2,61 ± 0,34	2,08 ± 0,27	<0,001
Diameter Stenose post PCI, %				
Gesamtsegment	13,4 ± 8,3	12,9 ± 7,8	14,4 ± 9,0	0,14
Stent-Segment	7,5 ± 6,1	7,7 ± 6,2	7,0 ± 6,0	0,34
RD post PCI, mm	2,57 ± 0,43	2,79 ± 0,34	2,20 ± 0,26	<0,001

MLD: Minimaler Lumendurchmesser; RD: Referenzdurchmesser; PCI: percutaneous coronary intervention (=perkutane Koronarintervention)

3.3 Angiographisches Follow-Up

Bei der quantitativen Koronaranalyse im Rahmen der Follow-up-Untersuchung wurden im Zeitraum von 6 Monaten nach dem initialen Eingriff insgesamt 150 von 293 Läsionen (51,2%) angiographisch vermessen. Hierbei waren 84 von 184 (45,7%) Vision-Stents und 66 von 109 (60,6%) Mini-Vision-Stents angiographisch nachbeobachtet worden (siehe Tabelle 7).

Dabei unterschied sich der Referenzdurchmesser signifikant: Beim Vision-Stent-Arm lag im Mittel ein RD von 2,71 mm, beim Mini-Vision-Stent-Arm ein RD von 2,16 mm vor.

Auch hinsichtlich des MLD nach 6 Monaten kam es zu einem signifikanten Unterschied. In allen betrachteten Segmenten (Stent-, Gesamt-, proximales und distales Segment) war der MLD bei den Patienten mit Vision-Stent größer als bei den Patienten mit Mini-Vision-Stent.

Auf die ganze Studienpopulation gesehen, ergab die quantitative Koronaranalyse beim Follow-Up im gestenteten Areal eine Diameterstenose von 35,9% mit einem Late Loss von 0,72 mm und einem Late Loss Index von 0,38. Der Late Loss war proximal des gestenteten Segments 0,13 mm und distal des gestenteten Segments 0,08 mm. Im gesamten Segment ergab sich eine Diameterstenose von 36,3% mit einem Late Loss von 0,55 mm und einem Late Loss Index von 0,32.

Dabei unterschieden sich die beiden Patientengruppen sowohl im gestenteten Areal als auch im Gesamtsegment.

Die prozentuale Diameterstenose war beim Mini-Vision-Arm wiederum signifikant größer als beim Vision-Arm (im Mittel 44,2% beim Mini-Vision im Vergleich zu im Mittel 29,5% beim Vision-Stent im Stent-Segment) und auch der Late Loss im gestenteten Segment fiel mit 0,82 mm in der Mini-Vision-Gruppe höher aus als mit 0,64 mm in der Vision-Gruppe.

Ebenso war der Late Loss Index sowohl im Stent-Segment als auch im Gesamt-Segment größer bei den Patienten, die einen Mini-Vision-Stent erhalten haben als bei den Patienten, die mit einem Vision-Stent behandelt wurden.

Tabelle 7: Quantitative Koronarangiographie

	Total	Vision	Mini-Vision	p
Anzahl Läsionen, n (%)	150/293 (51,2)	84/184 (45,7)	66/109 (60,6)	
RD, mm	2,47 ± 0,41	2,71 ± 0,35	2,16 ± 0,27	<0,001
MLD, mm				
Gesamtsegment	1,57 ± 0,78	1,86 ± 0,70	1,21 ± 0,73	<0,001
Stent-Segment	1,62 ± 0,81	1,93 ± 0,72	1,24 ± 0,77	<0,001
proximales Segment	2,36 ± 0,62	2,64 ± 0,50	1,98 ± 0,57	<0,001
distales Segment	2,10 ± 0,49	2,31 ± 0,44	1,81 ± 0,40	<0,001
Diameterstenose, %				
Gesamtsegment	36,3 ± 29,1	29,5 ± 24,9	45,0 ± 31,9	<0,002
Stent-Segment	35,9 ± 29,4	29,5 ± 24,7	44,2 ± 32,9	<0,003
proximales Segment	10,7 ± 15,5	8,7 ± 9,2	13,5 ± 20,9	0,069
distales Segment	9,7 ± 11,5	9,4 ± 9,9	10,1 ± 13,5	0,72
Late Loss, mm				
Gesamtsegment	0,55 ± 0,67	0,47 ± 0,63	0,65 ± 0,71	0,097
Stent-Segment	0,72 ± 0,69	0,64 ± 0,67	0,82 ± 0,71	0,108
proximales Segment	0,13 ± 0,40	0,12 ± 0,36	0,15 ± 0,46	0,67
distales Segment	0,08 ± 0,38	0,08 ± 0,39	0,08 ± 0,37	0,99
Late Loss Index				
Gesamtsegment	0,32 ± 0,42	0,23 ± 0,34	0,43 ± 0,48	<0,005
Stent-Segment	0,38 ± 0,38	0,29 ± 0,31	0,49 ± 0,42	<0,002

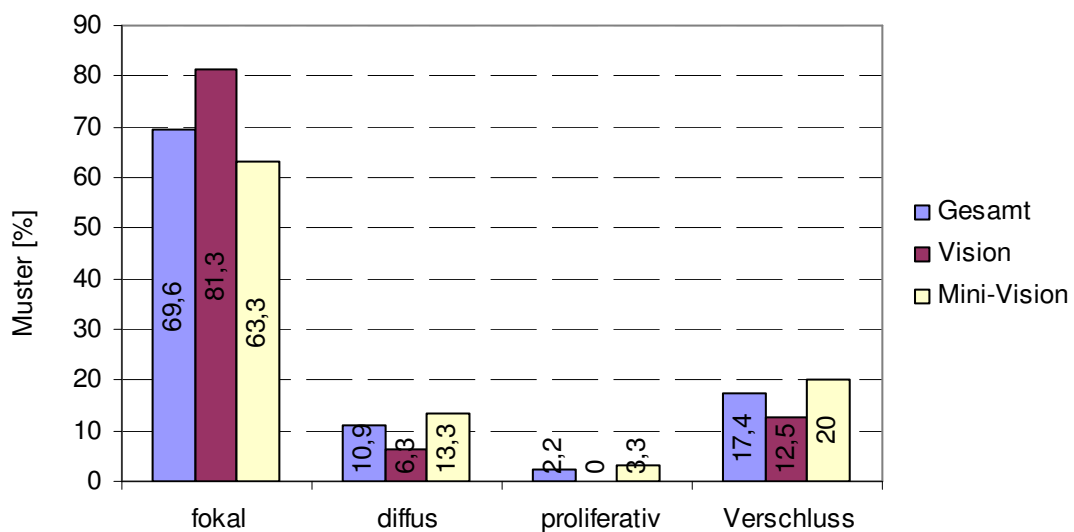
RD: Referenzdurchmesser; MLD: Minimaler Lumendurchmesser

Betreffend die binäre angiographische Restenoserate im Stent- und Gesamt-Segment kam es zu signifikanten Unterschieden (siehe Tabelle 8). Für die gesamte Studienpopulation ergab sich eine binäre Restenoserate von 30,0% im gestenteten Areal. Sie lag im Mittel beim Mini-Vision-Arm höher als beim Vision-Arm. So traten durchschnittlich bei den Vision-Patienten in 17,9%, bei den Mini-Vision-Patienten in 45,5% der Fälle Restenosen im Stentsegment auf. Kein Unterschied jedoch zeigte sich hinsichtlich der Resultate im proximalen und distalen Segment.

Tabelle 8: Restenose-Charakteristika

	Total	Vision	Mini-Vision	p
Anzahl Läsionen, n	150	84	66	
Binäre Restenose Rate, n (%)				
Gesamtsegment	46 (30,7)	16 (19,1)	30 (45,5)	<0,001
Stent-Segment	45 (30,0)	15 (17,9)	30 (45,5)	<0,001
proximales Segment	6 (4,0)	4 (4,8)	2 (3,0)	0,59
distales Segment	2 (1,3)	1 (1,2)	1 (1,5)	0,86
Länge der Restenose, mm	7,9 ± 4,4	7,4 ± 5,3	8,2 ± 3,9	0,58
Restenose-Muster, n (%)				
Fokal	32 (69,6)	13 (81,3)	19 (63,3)	
diffus	5 (10,9)	1 (6,3)	4 (13,3)	0,61
proliferativ	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (3,3)	
Verschluss	8 (17,4)	2 (12,5)	6 (20,0)	
Revaskularisationen, n (%)	25/36 (54,3)	10/16 (62,5)	15/30 (50,0)	n.s.

Das Muster der Restenosen wurde hinsichtlich der Klassifizierung von Mehran [43] eingeteilt.

**Abb. 9: In-Stent-Restenose-Muster nach Mehran [43]**

Dabei konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden (siehe Tabelle 8 und Abb.9). Die durchschnittliche Länge der Restenosen betrug weniger als 10 mm und insgesamt waren am häufigsten fokale Restenosen (69,6%) vertreten. Dann folgten Verschlüsse (17,4%), diffuse Restenosen (10,9%) und nur in 2,2% der Fälle kam es zu proliferativen Restenosen.

Bei den Patienten mit Vision-Stent wurde in 10 von 16 Fällen (62,5%), bei den Patienten mit Mini-Vision-Stent in 15 von 30 Fällen (50,0%) eine erneute Revaskularisation der restenosierten Läsion durchgeführt.

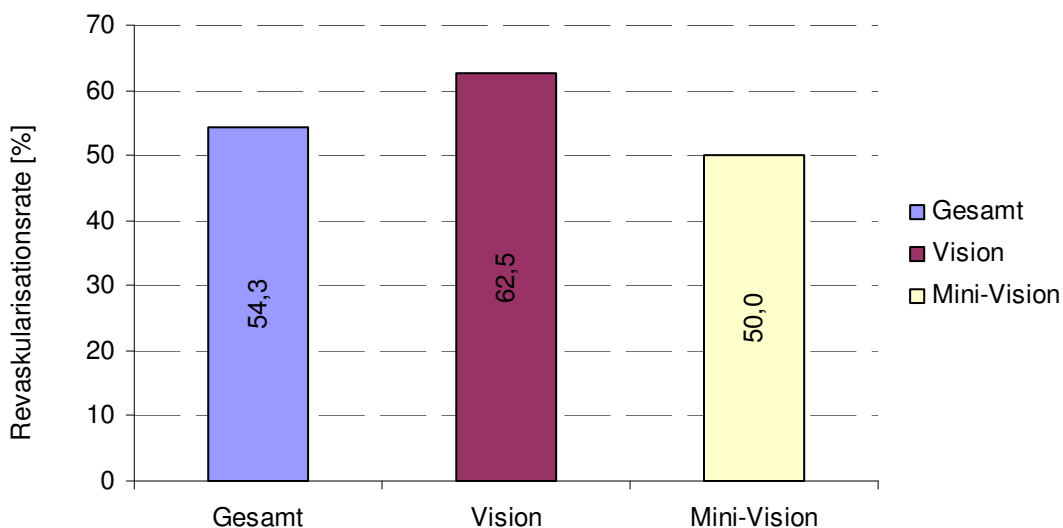


Abb. 10: Revaskularisationen der In-Stent-Restenosen

Bei acht Patienten (8/293 (2,73%) Läsionen) kam es im Verlauf des Follow-ups zu einer Stentthrombose. Die Häufigkeit war in den zwei Gruppen nicht verschieden mit 2,72% in der Vision-Gruppe und 2,75% in der Population mit Mini-Vision-Stents. Von den Stentthrombosen traten die meisten (7/8) subakut auf. Es kam lediglich zu einer Spätthrombose. Sechs der acht Patienten hatten einen Q-wave-Myokardinfarkt. Bei allen erfolgte eine erneute perkutane Koronarintervention.

3.4 Subgruppe Diabetes mellitus

Patienten mit Diabetes mellitus und ohne Diabetes mellitus unterschieden sich in den Resultaten der quantitativen Koronaranalyse (siehe Tabelle 9 und 10).

Tabelle 9: Quantitative Koronaranalyse des Stentsegments. Patienten mit versus ohne Diabetes mellitus

	kein Diabetes	Diabetes	p
RD, mm			
pre	2,46 ± 0,42	2,39 ± 0,46	0,36
post	2,56 ± 0,42	2,45 ± 0,45	0,18
fup	2,49 ± 0,39	2,39 ± 0,48	0,20
MLD, mm			
pre	0,33 ± 0,32	0,41 ± 0,30	0,18
post	2,37 ± 0,42	2,28 ± 0,41	0,27
fup	1,73 ± 0,77	1,34 ± 0,84	<0,012
Diameterstenose, %			
pre	86,7 ± 12,4	82,3 ± 12,1	0,07
post	8,7 ± 6,5	8,2 ± 7,0	0,68
fup	32,1 ± 28,2	45,7 ± 29,4	<0,016
Acute Gain, mm	2,04 ± 0,47	1,87 ± 0,44	0,056
Late Loss, mm	0,64 ± 0,69	0,94 ± 0,65	0,025
Late Loss Index	0,32 ± 0,36	0,53 ± 0,37	0,003

RD: Referenzdurchmesser; MLD: Minimaler Lumendurchmesser

Tabelle 10: Quantitative Koronaranalyse des Gesamtsegments. Patienten mit versus ohne Diabetes mellitus

	kein Diabetes	Diabetes	p
RD, mm			
pre	2,46 ± 0,42	2,39 ± 0,46	0,36
post	2,48 ± 0,41	2,38 ± 0,44	0,26
fup	2,45 ± 0,38	2,33 ± 0,49	0,15
MLD, mm			
pre	0,33 ± 0,32	0,41 ± 0,30	0,18
post	2,15 ± 0,41	2,06 ± 0,45	0,26
fup	1,67 ± 0,74	1,31 ± 0,81	<0,016
Diameterstenose, %			
pre	86,7 ± 12,4	82,3 ± 12,1	0,07
post	13,4 ± 7,9	14,3 ± 8,0	0,56
fup	32,8 ± 27,7	44,8 ± 30,2	0,031
Acute Gain, mm	1,82 ± 0,45	1,64 ± 0,50	0,052
Late Loss, mm	0,47 ± 0,65	0,75 ± 0,69	0,038
Late Loss Index	0,27 ± 0,39	0,46 ± 0,44	<0,013

RD: Referenzdurchmesser; MLD: Minimaler Lumendurchmesser

Bei pre- und postinterventionell nicht unterschiedlichen Referenzdiametern, MLD-Werten und akutem Lumengewinn, war im Follow-up der MLD bei Patienten mit Diabetes mellitus signifikant kleiner als bei Patienten ohne Diabetes mellitus (im Mittel 1,34 mm im Vergleich zu 1,73 mm). Die Diameterstenose beim Follow-up war mit im Mittel 45,7% bei den Diabetes-Patienten deutlich höher als bei den Nicht-Diabetes-Patienten mit 32,1%. Der Late Loss und Late Loss Index war jeweils signifikant höher in der Population mit Diabetes mellitus versus den nicht-diabetischen Patienten sowohl im Stentareal als auch im Gesamtsegment.

4 DISKUSSION

In der BASKET Studie, einer randomisierten Studie mit klinischem Follow-up nach sechs Monaten, in der zwei medikamentenfreisetzende Stents (Taxus und Cypher) und ein Bare-Metal-Stent (Vision) hinsichtlich der Effektivität (MACE-Rate und Kosten) verglichen wurden, fiel der Kobalt-Chrom-Stent Vision durch sehr gute klinische Ergebnisse auf. [26,49] Auch im DaVinci-Kollektiv, einem Register zur prospektiven Erfassung und Nachbeobachtung von 1287 Patienten nach Vision-Implantationen, zeigte der Vision-Stent eine sehr gute klinische Wirksamkeit. Die vorliegende Studie fügt den klinischen Daten dieser beiden Studien erstmals angiographische Ergebnisse hinzu. So lag in der BASKET-Studie nach 6 Monaten die Target Vessel Revascularisation (TVR)-Rate mit dem Vision-Stent (7,8%) nur 3,2% unter der DES-Gruppe, die den Taxus- oder Cypher-Stent erhalten hatten. Im DaVinci-Kollektiv bestand lediglich eine Target Vessel Failure Rate von 9,2%. Dabei wurden im DaVinci-Kollektiv nur Gefäße ab einem Referenzdurchmesser von 3,0 mm betrachtet. In der vorliegenden Studie lag der Referenzdurchmesser hingegen bei $2,70 \pm 0,34$ mm. Die angiographischen Resultate dieser Studie unterstützen die guten klinischen Ergebnisse des Kobalt-Chrom-Stents Vision in der BASKET Studie und im DaVinci-Kollektiv. So betrug beim Vision-Stent nach 6 Monaten der Late Loss nur 0,64 mm und die binäre Restenoserate 17,9%.

Da die Streben der Stents zu einer gesteigerten Thrombogenese führen und einen Anreiz für neointimale Proliferation darstellen, wurde in der ISAR-STEREO I und II Studie der Effekt der Strebendicke auf die Restenoserate überprüft. [30] Dabei wurden zwei unbeschichtete Edelstahlstents mit unterschiedlicher Strebendicke verglichen, wobei gezeigt werden konnte, dass die Stents mit dünneren Streben mit einem reduzierten Risiko auf eine Restenose assoziiert sind. Sowohl die binäre Restenoserate (15,0% versus 25,8%) als auch die TVR-Rate (8,6% versus 13,8%) war signifikant niedriger. Die angiographische Restenoserate konnte durch die dünnen Streben somit um 42% gesenkt werden. Beim Vision-Stent wurden im Vergleich zu den bisherigen Edelstahlstents durch die Legierung aus Kobalt-Chrom wesentlich dünnere Streben erzielt ohne Einbußen in der radialen Stärke zu haben. Somit konnte ein flexiblerer Stent mit dünnen Streben von bis zu

0,0032" (= 0,08 mm) hergestellt werden, auf den die Idee besserer klinischer Ergebnisse durch dünnere Stentstreben übertragen werden kann.

Im Vergleich zu BMS reduzieren DES die Restenoserate. Zwischen verschiedenen medikamentenfreisetzenden Stents konnte allerdings kein Unterschied in Bezug auf den klinischen oder angiographischen Ausgang gezeigt werden. [2,52,68] In den bisherigen Studien wurden zumeist herkömmliche Stents mit den medikamentenfreisetzenden Stents verglichen. [6,37,45,63,64] Dabei wurden die medikamentenfreisetzenden Stents den jeweiligen baugleichen, nicht-medikamentenfreisetzenden Stentplattformen gegenübergestellt. Der Late Loss bei BxVelocity (Stentplattform des Cypher-Stents) war $1,00\pm 0,70$ mm in der SIRIUS Studie. [45] In der TAXUS-IV und TAXUS-V Studie ergaben sich für den Express (Stentplattform für den Taxus-Express) ein Late Loss von $0,92\pm 0,58$ mm bzw. $0,90\pm 0,62$ mm. [62,63,64] Im Vergleich zu diesen beiden von der FDA empfohlenen Stents, war der Late Loss mit dem noch nicht von der FDA zugelassenen Endeavor-Stent sogar noch höher ($1,03\pm 0,58$ mm). [15] Alle diese Stents waren mit einem höheren Late Loss assoziiert als sie der Vision-Stent in der vorliegenden Studie präsentiert hat ($0,64\pm 0,67$ mm). Auch in Bezug auf die binäre Restenoserate zeigte der Vision-Stent in dieser Studie mit 17,9% bessere Resultate als in der SIRIUS, TAXUS-IV, TAXUS-V und ENDEAVOR II Studie, obwohl basierend auf dem hohen Anteil von Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom als auch dem Referenzdiameter eine Population mit höherem Restenoserisiko untersucht worden war. So lag die binäre Restenoserate beim BxVelocity in der SIRIUS Studie bei 35,4% [45], beim Express in der TAXUS-IV bzw. TAXUS-V Studie bei 24,4% bzw. 14,5% [62,63,64] und beim Endeavor-Stent sogar bei 35,5% [15]. Auch wenn die Werte für Late Loss und die binäre Restenoserate bei den medikamentenfreisetzenden Stents (Cypher, Taxus, Endeavor) besser liegen als beim Vision-Stent in der vorliegenden Studie, unterstützen die Werte die Vorstellung, dass moderne Stents verglichen zu den bisherigen nicht-medikamentenfreisetzenden Stents mit besseren angiographischen sowie klinischen Ergebnissen vergesellschaftet sind. Auch die Ergebnisse der BASKET-Studie mit nur geringfügig unterschiedlicher TVR-Rate zwischen Patienten mit medikamentenfreisetzenden Stents und Patienten mit Vision-Stents unterstreichen diese Vermutung. [26,49]

In randomisierten Studien, in denen DES mit den neueren BMS mit dünnen Stentstreben verglichen wurden, zeigte sich zwar ein Unterschied betreffend der angiographischen Ergebnisse im Follow-Up, allerdings unterschieden sich die Stents nicht in Bezug auf den klinischen Ausgang. [46,47] Nach 12 Monaten zeigte der Cypher-Stent eine TVF-Rate von 28% im Vergleich zum Vision-Stent mit einer TVF-Rate von 32%. [46] So lag im Stentareal der Late Loss beim DES (Cypher) bei $0,10 \pm 0,41$ mm versus $0,68 \pm 0,53$ mm beim Vision-Stent ($p < 0,001$) und die binäre Restenoserate bei 10% versus 23% ($p = 0,14$). [46] Diese Unterschiede fallen jedoch wesentlich geringer aus als bei den Studien, bei denen die DES mit den alten BMS Plattformen verglichen wurden (SIRIUS, TAXUS-IV, TAXUS-V, Endeavor II), was sich wiederum mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie deckt und die Vorstellung stützt, dass die neueren BMS mit dünneren Stentstreben bessere angiographische und klinische Resultate erbringen als die bisherigen BMS und somit der klinische Ausgang durchaus mit dem einiger DES vergleichbar ist. So ist der Late Loss des Zotarolimus freisetzenden Endeavor-Stents (Endeavor II Studie [15]) mit $0,61 \pm 0,46$ mm nicht wesentlich verschieden zu den erhobenen Daten des Vision-Stents mit $0,72 \pm 0,69$ mm bei einem sogar kleineren Referenzdiameter.

Das Muster der In-Stent-Restenose (ISR) nach Mehran [43] fiel in der vorliegenden Studie vorwiegend fokal aus (69,6% der In-Stent-Restenosen). Damit unterscheidet es sich im Vergleich zu bisherigen Studien, in denen die alten BMS (BxVelocity, Express) mit DES (Cypher, Taxus) verglichen wurden. [45,63] Die In-Stent-Restenosen waren bei den DES lokalisiert, wohingegen sie bei den älteren BMS zumeist diffus verteilt waren. [36,45,63] Somit fällt auch die eventuell folgende Behandlung der In-Stent-Restenosen potenziell leichter.

Bei sehr kleinen Gefäßen ist das Risiko auf eine Restenosierung aufgrund des geringeren Gesamtdurchmessers höher als bei größeren. Im Hinblick darauf sind besonders in sehr kleinen Koronarien medikamentenfreisetzende Stents von Vorteil; sie erzielen auch dort eine geringe Late Loss Rate und somit gute klinische Ergebnisse. Die ISAR-SMART III Studie verglich den Taxus-Stent und den Cypher-Stent in sehr kleinen Gefäßen mit einem Referenzdiameter kleiner als 2,8 mm. [42] Dabei war im gestenteten Areal der Late Loss beim Taxus-Stent $0,56 \pm 0,59$ mm und $0,25 \pm 0,55$ mm beim Cypher-Stent. Des Weiteren hatte der

Taxus-Stent eine binäre Restenoserate von 14,9% und der Cypher-Stent 8,0%. Mit der vorliegenden Studie konnten erste angiographische Ergebnisse für den Mini-Vision-Stent, der in den Durchmessern 2,0, 2,25 und 2,5 mm angeboten wird, aufgezeigt werden. Dabei waren ein Late Loss von $0,82 \pm 0,71$ mm und eine binäre Restenoserate von 45,5% bei einem Referenzdurchmesser von lediglich 2,1 mm akzeptabel. Jedoch erscheint es in sehr kleinen Gefäßen mit einem Referenzdurchmesser kleiner 2,5 mm empfehlenswerter medikamenten-freisetzende Stents zu verwenden, um den Late Loss und die binäre Restenoserate möglichst gering zu halten und somit gute klinische Resultate zu erzielen.

Nach der Koronarangioplastie kommt es in 1-2% der Fälle zu akuter (< 1 Tag) und subakuter (1-30 Tage) Stentthrombose, die deutlich häufiger auftritt als eine späte (>30 Tage). [3,33,41,58,66] Diese geringe Inzidenz ist vor allem auf die kombinierte Antikoagulationstherapie zurückzuführen, die das Risiko für eine akute Stentthrombose und die damit verbundenen ischämischen Komplikationen (Myokardinfarkt und Tod) senken. [16,24,66] Mauri et al. untersuchten 2007 das Auftreten von Stentthrombosen bei medikamentenfreisetzenden Stents (Sirolimus, Paclitaxel) im Vergleich zu Bare-Metal-Stents. [41] Dabei konnten sie keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz der Stentthrombose feststellen: bei 1,5%/1,8% der Patienten aus der Sirolimus-/Paclitaxel-Stent-Gruppe versus bei 1,7%/1,4% der BMS-Gruppe konnte eine sichere oder wahrscheinliche Stentthrombose nachgewiesen werden. Die Inzidenz der Stentthrombose von 2,73% in der vorliegenden Studie liegt etwas höher als die Werte von Mauri et al. Hinsichtlich der Tatsache, dass in dieser Studie das Kollektiv aus einem hohen Prozentsatz an Patienten mit akutem Koronarsyndrom bestand und dass der durchschnittliche Referenzdurchmesser mit 2,47 mm deutlich geringer als bei der Studie von Mauri et al. (2,7 mm) ausfiel, ist dieses Ergebnis akzeptabel. Bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom besteht ein höheres Risiko, wieder einen Verschluss eines Gefäßes zu erleiden. Ebenso stellt ein geringer Gefäßdurchmesser ein erhöhtes Risiko für das Auftreten subakuter Stentthrombosen dar. [54,66]

Diabetes mellitus Subkollektiv

Einer der Prädiktoren für eine Restenose nach einer Koronarintervention ist das Vorliegen eines Diabetes mellitus, dessen Prävalenz in der Bevölkerung weltweit von Jahr zu Jahr steigt. Etwa 20% – 25% der Patienten, die eine perkutane Koronarintervention erhalten, sind Diabetiker (in dieser Studie bestand bei 27,5% der Patienten ein Diabetes mellitus). [22] Dabei sprechen Diabetiker oft nicht im gleichen Maße wie Nicht-Diabetiker auf die Behandlung an und zeigen ein schnelleres Fortschreiten der Krankheit sowie eine höhere Restenose-Rate verbunden mit einem erhöhten Maß an Morbidität und Mortalität. [7,32] Die Veränderungen von Hormonen und Gefäßeigenschaften bei Diabetikern führen nach einer Gefäßverletzung zu einer beschleunigten Proliferation glatter Muskelzellen und damit zu einer exzessiven intimalen Hyperplasie. [7,32] Auch weisen Patienten mit Diabetes mellitus kleinere Gefäßdurchmesser, längere Läsionslängen und eine größere Neigung zu Plaquebildungen auf als Patienten ohne Diabetes mellitus. [7,67] Dies alles trägt dazu bei, dass Diabetiker mit den bisherigen unbeschichteten Edelstahlstents ein schlechteres Langzeitergebnis zu erwarten haben als Nicht-Diabetiker. So fielen bereits bei den ersten Implantationen von Palmaz-Schatz-Stents ein kleinerer MLD, eine größere Diameterstenose und eine höhere Restenoserate bei den Diabetes-Patienten auf. [22,32] Die Ergebnisse waren jedoch trotz allem besser als bei der alleinigen Ballonangioplastie. [32] Erst mit dem Aufkommen der medikamentenfreisetzenden Stents konnte das Fortschreiten verlangsamt werden und Sabaté et al. zeigten, dass Sirolimus Stents die Restenoserate bei Diabetikern effizienter senken als unbeschichtete Edelstahlstents. [8,22,45,53] Kürzlich konnte nachgewiesen werden, dass die positiven Resultate, die mit dem TAXUS-Stent bei Nicht-Diabetikern erzielt werden, ebenso auf Hochrisiko-Patienten (Diabetiker) übertragen werden können. [7] Im Vergleich zu Edelstahlstents wurde die Target Vessel Revaskularisation um 59% gesenkt. In der vorliegenden Studie wiesen die Diabetiker ebenfalls signifikant schlechtere Ergebnisse auf als die Nicht-Diabetiker (Late Loss 0,94 mm versus 0,64 mm). Jedoch lagen die Werte sowohl für die Diameter-Stenose (45,7% versus 41,4%) als auch den Late Loss (0,94 mm versus 0,98 mm) im bekannten Rahmen. [7] Es konnte allerdings nicht der gleiche positive Effekt wie mit den medikamentenfreisetzenden Stents erzielt werden. So kam es sowohl für die Diameterstenose (45,7% versus 22,3%) als auch für den Late Loss (0,94 mm versus

0,43 mm) zu signifikant schlechteren Ergebnissen als in der Analyse der Diabetes-Patienten im TAXUS-Programm. [7]

Limitationen

Die Patienten wurden konsekutiv in die Studie eingeschlossen und nicht randomisiert im Vergleich zu einem anderen Stent. Der angiographische Endpunkt war der späte Lumenverlust. Da jedoch die angiographische Follow-up-Rate mit 51,2% relativ gering ausfiel, verschiebt sich die Aussagekraft der Ergebnisse. Die geringe angiographische Follow-up-Rate könnte einerseits durch die Beschaffenheit des Patientenkollektivs erklärt werden. Ein Großteil der Patienten (83,4%) wurde mit einem akuten Koronarsyndrom aufgenommen. Andererseits war auch ein hoher Prozentsatz an Läsionen mit einem kleinen Referenzdurchmesser vertreten.

Insgesamt werden durch eine geringere angiographische Follow-up-Rate die Ergebnisse in Richtung der Patienten mit mehr Beschwerden verlagert, welche eventuell mit mehr Restenosen vergesellschaftet sind. Dies wäre mit einem höheren und nicht mit einem niedrigeren Late Loss verbunden und bestärkt somit das wesentliche Ergebnis der vorliegenden Studie und deren Interpretation.

Schlussfolgerung

Die Verwendung des Vision-Stents in de-novo-Läsionen ist für einen unbeschichteten Stent mit einem geringen Late Lumen Loss (0,64 mm im Stent-Segment) und einer geringen binären Restenoserate von nur 18% assoziiert, was möglicherweise auf die dünne Strebendicke zurückgeführt werden kann.

Allerdings zeigte der Mini-Vision-Stent in sehr kleinen Gefäßen (RD 2,13 mm) einen höheren Lumenverlust (0,82 mm im Stent-Segment) sowie eine höhere binäre Restenoserate von 46%, welche innerhalb der bisher bekannten Werte für Gefäße mit einem solchen Referenzdiameter lagen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Restenosierung nach perkutaner Koronarangioplastie und der damit verbundenen Notwendigkeit einer wiederholten Koronarintervention mit den entsprechenden Risiken und Kosten ist eine wesentliche Limitation der interventionellen Kardiologie. Durch medikamentenfreisetzende Stents (Drug-Eluting-Stents = DES) konnte im Vergleich zu nicht-medikamentenfreisetzenden Stents (Bare-Metal-Stents = BMS) die Rate an Restenosierungen und die Notwendigkeit zur Reintervention gesenkt werden. Dennoch kann die hierfür notwendige längere duale thrombozyteninhibierende Therapie nicht bei jedem Patienten angesetzt werden, so dass Optimierungen im BMS-Bereich weiterhin relevant sind.

Für medizinische Edelstahlstents konnte gezeigt werden, dass eine dünnere Strebendicke mit einer geringeren Restenoserate korreliert. Moderne Stents (Vision- und Mini-Vision-Stents) sind aus einer Kobalt-Chrom-Legierung hergestellt. Hierdurch kann die Dicke der Streben weiter reduziert werden ohne Reduktion der radialen Stärke. In zwei klinischen Studien (Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial; DaVinci-Register) konnten mit den Vision-Stents gute klinische Resultate aufgezeigt werden. Ob diese Resultate mit einem niedrigen angiographischen Lumenverlust (Late Loss) im gestenteten Areal einhergehen, war bislang nicht untersucht.

Es wurden 247 Patienten mit de-novo-Läsionen in nativen Koronararterien eingeschlossen. 158 Patienten mit 184 Läsionen wurden mit Vision-Stents und 89 Patienten mit 109 Läsionen mit Mini-Vision-Stents therapiert. Ein angiographisches Follow-up und eine quantitative Koronaranalyse wurde nach sechs Monaten durchgeführt. Primärer Endpunkt war der Late Loss im gestenteten Segment. In Bezug auf die klinischen Basisdaten und das kardiologische Risikoprofil unterschieden sich Vision- und Mini-Vision-Patienten nicht. Ein akutes Koronarsyndrom lag in 83,4%, ein Diabetes mellitus in 27,5% der Fälle vor. In nicht okkludierten Koronarstenosen betrug die mittlere Läsionslänge 10,2 mm. Der Referenzdurchmesser (RD) war in der Vision-Gruppe mit 2,79 mm größer als in der Mini-Vision-Gruppe mit 2,20 mm. Der akute Lumengewinn war signifikant höher in der Vision-Population verglichen zur Mini-Vision-Population (2,19 mm vs. 1,75 mm).

Der Late Loss betrug in der Vision-Gruppe im Stentareal (Gesamtsegment) $0,64 \pm 0,67$ mm ($0,47 \pm 0,63$ mm) und die binäre Restenoserate betrug 17,9% (19,1%). Beide Parameter waren in der Mini-Vision-Gruppe mit $0,82 \pm 0,71$ mm ($0,65 \pm 0,71$ mm) und 45,5% (45,5%) höher. In den Segmenten proximal und distal des Stents bestanden zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Restenoserate und des Late Loss keine Unterschiede. Die durchschnittliche Länge der Restenosen war mit 7,9 mm kurz. Die Klassifikation der Restenose war mit 69,6% überwiegend fokal, in 30,4% jedoch diffus und okklusiv.

Patienten mit versus ohne Diabetes mellitus unterschieden sich nicht hinsichtlich des Referenzdiameter als auch der minimalen Lumendiameter. Nach sechs Monaten war der minimale Lumendiameter bei diabetischen Läsionen signifikant niedriger verglichen mit nicht-diabetischen ($1,34 \pm 0,84$ mm vs. $1,73 \pm 0,77$ mm), welches mit einem signifikant höheren Late Loss korrelierte ($0,94 \pm 0,65$ mm vs. $0,64 \pm 0,69$ mm; $p < 0,03$).

Die Verwendung des Vision-Stents in de-novo-Läsionen ist für einen nicht-medikamentenfreisetzenden Stent mit einem geringen Late Loss und einer geringen binären Restenoserate assoziiert. Dies kann auf die dünne Strebendicke basierend auf der neuen Kobalt-Chrom-Technologie zurückgeführt werden. Somit stützen die Werte die Vorstellung, dass die neueren BMS mit dünneren Stentstreben bessere angiographische und klinische Resultate erbringen als die bisherigen Edelstahlstents. Allerdings zeigte der Mini-Vision-Stent in sehr kleinen Gefäßen einen höheren Lumenverlust sowie eine höhere binäre Restenoserate, weshalb hier der Einsatz von DES bevorzugt werden sollte.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Abbott Vascular:
http://www.abbotvascular.com/av_dotcom/url/content/en_US/10:10/general_content/Abtdiv_General_Content_0000003.htm (01.06.2007)
- 2) Berger A, Stauffer J, Seydoux C, Siegenthaler M, Benoit A, Goy J: Three-Year Follow-Up of the First Prospective Randomized Comparison between Paclitaxel and Sirolimus Stents: The TAXi-LATE Trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 70: 163-166 (2007)
- 3) Camenzind E, Steg PG, Wijns W: Stent Thrombosis Late After Implantation of First-Generation Drug-Eluting Stents. A Cause for Concern. *Circulation* 115:1440-1455 (2007)
- 4) Carter AJ, Brodeur A, Collingwood R, Ross S, Gibson L, Wang C, Haller S, Coleman L, Virmani R: Experimental Efficacy of an Everolimus Eluting Cobalt Chromium Stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 68: 97-103 (2006)
- 5) Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, Markis JE, Mueller H, Passamani ER, Powers ER, Rao AK, Robertson T, Ross A, Ryan TJ, Sobel BE, Willerson J, Williams DO, Zaret BL, Braunwald E. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 76: 142-154 (1987)
- 6) Dawkins K, Grube E, Guagliumi G, Banning A, Zmudka K, Colombo A, Thuesen L, Hauptman K, Wijns W, Popma J, Koglin J, Russell M: Clinical Efficacy of Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stents in the Treatment of Complex, Long Coronary Artery Lesions From a Multicenter, Randomized Trial: Support for the Use of Drug-Eluting Stents in Contemporary Clinical Practice. *Circulation* 112: 3306-3313 (2005)

- 7) Dawkins KD, Stone GW, Colombo A, Grube E, Ellis SG, Popma JJ, Serruys PW, Lam P, Koglin J, Russell ME: Integrated analysis of medically treated diabetic patients in the TAXUS® program: benefits across stent platforms, paclitaxel release formulations, and diabetic treatment. *EuroIntervention* 2: 61-68 (2006)
- 8) Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schühlen H, von Beckerath N, Ulm K, Wessely R, Dirschinger J, Schömig A: Paclitaxel-Eluting or Sirolimus-Eluting Stents to Prevent Restenosis in Diabetic Patients. *N Engl J Med* 353: 663-670 (2005)
- 9) DRMS Metals USA: <http://www.drmsmetals.com/data/Ni-Co/alloyL605.htm> (01.08.2007)
- 10) Edelman ER, Rogers C: Pathobiologic Responses to Stenting. *Am J Cardiol* 81: 4E-6E (1998)
- 11) Edelman ER, Rogers C: Stent-Versus-Stent Equivalency Trials: Are Some Stents More Equal Than Others? *Circulation* 100: 896-898 (1999)
- 12) Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Ubeydullah D, Topol EJ, Bulle TM: Coronary Morphologic and Clinical Determinants of Procedural Outcome With Angioplasty for Multivessel Coronary Disease. Implications for Patient Selection. *Circulation* 82: 1193-1202 (1990)
- 13) Engel H, Lichtlen P: Technik der Koronarangiographie, Judkins-Technik. In: Lichtlen P (Hrsg.) *Koronarangiographie, Beiträge zur Kardiologie, Band 11, 2. Aufl*, peri-med Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH, S. 144-158 (1990)
- 14) Erbel R, Engel HJ, Kübler W, Meinertz T, Neuhaus KL, Sauer G, Strauer BE, Bonzel T, Ewen K: Richtlinien der interventionellen Koronartherapie. *Z Kardiol* 86: 1040-1063 (1997)
- 15) Fajadet J, Wijns W, Laarman G, Kuck K, Ormiston J, Münzel T, Popma J, Fitzgerald P, Bonan R, Kuntz R: Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of the Endeavor Zotarolimus-Eluting Phosphorylcholine-Encapsulated Stent for Treatment of Native Coronary Artery Lesions: Clinical and Angiographic Results of the ENDEAVOR II Trial. *Circulation* 114: 798-806 (2006)

- 16) Farb A, Burke A, Kolodgie F, Vimani R: Pathological Mechanisms of Fatal Late Coronary Stent Thrombosis in Humans. *Circulation* 108: 1701-1706 (2003)
- 17) Ferns G, Avades T: The mechanisms of coronary restenosis: insights from experimental models. *Int J Exp Path* 81: 63-88 (2000)
- 18) Fischman D, Leon M, Baim D, Schatz R, Savage M, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein P, Fish R, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shakhovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S: A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 331: 496-501 (1994)
- 19) Galloe AM, Thuesen L, Kelbæk H, Thayssen P, et al. Comparison of Paclitaxel- and Sirolimus-Eluting Stents in Everyday Clinical Practice. The SORT OUT II Randomized Trial. *JAMA* 299: 409-416 (2008)
- 20) Garasic JM, Edelman ER, Squire JC, Seifert P, Williams MS, Rogers C: Stent and Artery Geometry Determine Intimal Thickening Independent of Arterial Injury. *Circulation* 101: 812-818 (2000)
- 21) Gibbons G, Dzau V: The Emerging Concept of Vascular Remodeling. *N Engl J Med* 330: 1431-1438 (1994)
- 22) Gilbert J, Raboud J, Zinman B: Meta-Analysis of the Effect of Diabetes on Restenosis Rates Among Patients Receiving Coronary Angioplasty Stenting. *Diabetes Care* 27: 990-994 (2004)
- 23) Hamm CW, Auch-Schweik W, Bonzel T for the DaVinci Registry participants. DaVinci Registry. EuroPCR 2005. www.europcr.com
- 24) Harrington RA, Califf RM: Late Ischemic Events After Clopidogrel Cessation Following Drug-Eluting Stenting. *J Am Coll Card* 48: 2592-2595 (2006)
- 25) Huber M, Mooney J, Madison J, Mooney M: Use of a Morphologic Classification to Predict Clinical Outcome After Dissection from Coronary Angioplasty. *Am J Cardiol* 68: 467-471 (1991)

- 26) Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, Bernheim A, Zutter A, Zellweger M, Grize L, Pfisterer ME: Incremental cost-effectiveness of drug eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet* 366: 921-929 (2005)
- 27) Kastrati A, Dirschinger J, Boekstegers P, Elezi S, Schühlen H, Pache J, Steinbeck G, Schmitt C, Ulm K, Neumann FJ, Schömig A: Influence of Stent Design on 1-Year Outcome After Coronary Stent Placement: A Randomized Comparison of Five Stent Types in 1,147 Unselected Patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 50: 290-297 (2000)
- 28) Kastrati A, Schömig A, Dirschinger J, Mehilli J, Dotzer F, von Welser N, Neumann FJ: A Randomized Trial Comparing Stenting With Balloon Angioplasty in Small Vessels in Patients With Symptomatic Coronary Artery Disease. *Circulation* 102: 2593-2598 (2000)
- 29) Kastrati A, Schömig A, Dirschinger J, Mehilli J, von Welser N, Pache J, Schühlen H, Schilling T, Schmitt C, Neumann F-J: Increased Risk of Restenosis After Placement of Gold-Coated Stents: Results of a Randomized Trial Comparing Gold-Coated With Uncoated Stents in Patients with Coronary Artery Disease. *Circulation* 101: 2478-2483 (2000)
- 30) Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schühlen H, Neumann F, Fleckenstein M, Pfafferott C, Seyfarth M, Schömig A: Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome (ISAR-STEREO) Trial. *Circulation* 103: 2816-2821 (2001)
- 31) Kereiakes D, Cox D, Hermiller J, Midei M, Bachinsky W, Nukta E, Leon M, Fink S, Marin L, Lansky A: Usefulness of a cobalt chromium stent alloy. *Am J Cardiol* 92: 463-466 (2003)
- 32) Kornowski R, Lansky A: Current Perspectives on Interventional Treatment Strategies in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 50: 245-254 (2000)

- 33) Kuchulakanti P, Chu W, Torguson R, Ohlmann P, Rha S, Clavijo L, Kim S, Bui A, Gevorkian N, Xue Z, Smith K, Fournadjieva J, Suddath W, Satler L, Pichard A, Kent K, Waksman R: Correlates and Long-Term Outcomes of Angiographically Proven Stent Thrombosis With Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents. *Circulation* 113: 1108-1113 (2006)
- 34) Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L: SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 356: 1009-1019 (2007)
- 35) Lansky AJ, Roubin GS, O'Shaughnessy CD, Moore PB, Dean LS, Raizner AE, Safian RD, Zidar JP, Kerr JL, Popma JJ, Mehran R, Kuntz RE, Leon MB: Randomized Comparison of GR-II Stent and Palmaz-Schatz Stent for Elective Treatment of Coronary Stenoses. *Circulation* 102: 1364-1368 (2000)
- 36) Lemos P, Saia F, Ligthart J, Arampatzis C, Sianos G, Tanabe K, Hoye A, Degertekin M, Daemen J, McFadden E, Hofma S, Smits P, de Feyter P, van der Giessen W, van Domburg R, Serruys P: Coronary Restenosis After Sirolimus-Eluting Stent Implantation: Morphological Description and Mechanistic Analysis From a Consecutive Series of Cases. *Circulation* 108: 257-260 (2003)
- 37) Lemos P, Serruys P, van Domburg R, Saia F, Arampatzis C, Hoye A, Degertekin M, Tanabe K, Daemen J, Liu T, McFadden E, Sianos G, Hofma S, Smits P, van der Giessen W, de Feyter P: Unrestricted Utilization of Sirolimus-Eluting Stents Compared With Conventional Bare Stent Implantation in the "Real World": The Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry. *Circulation* 109: 190-195 (2004)
- 38) Lenntech: <http://www.lenntech.com/Stainless-steel-316L.htm> (01.08.2007)
- 39) Leon M, Baim D, Popma J, Gordon P, Cutlip D, Ho K, Giambartolomei A, Diver D, Lasorda D, Williams D, Pocock S, Kuntz R: A Clinical Trial Comparing Three Antithrombotic-Drug Regimens After Coronary-Artery Stenting. *N Engl J Med* 339: 1665-1671 (1998)

- 40) Lespérance J, Bourassa M, Schwartz L, Hudon G, Laurier J, Eastwood C, Kazim F: Definition and measurement of restenosis after successful coronary angioplasty: Implications for clinical trials. *Am Heart J* 125: 1394-1408 (1993)
- 41) Mauri L, Hsieh W, Massaro JM, Ho KKL, D'Agostino R, Cutlip DE: Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 356: 1020-1029 (2007)
- 42) Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, et al. Intracoronary drug-eluting stenting to abrogate restenosis in small arteries (ISAR-SMART 3) Study Investigators. Randomized trial of Paclitaxel- and Sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J* 27: 260-266 (2006)
- 43) Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Stone GW, Leon MB: Angiographic Patterns of In-Stent Restenosis: Classification and Implications for Long-Term Outcome. *Circulation* 100:1872-1878 (1999)
- 44) Morice M, Serruys P, Sousa E, Fajadet J, Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnàr F, Falotico R: A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Recascularization. *N Engl J Med* 346: 1773-1781 (2002)
- 45) Moses J, Leon M, Popma J, Fitzgerald P, Holmes D, O'Shaughnessy C, Caputo R, Kereiakes D, Williams D, Teirstein P, Jaeger J, Kuntz R: Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. *N Engl J Med* 349: 1315-1323 (2003)
- 46) Ortolani P, Marzocchi A, Marrozzini C, Palmerini T, Saia F, Taglieri , Aquilina M, Baldazzi F, Silenzi S, Cooke RMT, Bacchi Reggiani ML, Branzi A: Randomized Comparative Trial of a Thin-Strut Bare Metal Cobalt-Chromium Stent Versus a Sirolimus-Eluting Stent for Coronary Revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 69: 790-798 (2007)
- 47) Pache J, Dibra A, Mehilli J, Dirschinger J, Schömig A, Kastrati A: Drug-Eluting stents compared with thin-strut bare stents for the reduction of restenosis: a prospective, randomized trial. *Eur Heart J* 26: 1262-1268 (2005)

- 48) 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* 41: 1283-1288 (2003)
- 49) Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, Jeger R, Bader F, Osswald S, Kaiser C: Late Clinical Events After Clopidogrel Discontinuation May Limit the Benefit of Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Card* 48: 584-2591 (2006)
- 50) Pinto DS, Stone GW, Ellis SG, et al. Impact of routine angiographic follow-up on the clinical benefits of Paclitaxel-eluting stents: results from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 48: 32-36 (2006)
- 51) Rogers C, Edelman E: Endovascular Stent Design Dictates Experimental Restenosis and Thrombosis. *Circulation* 91: 2995-3001 (1995)
- 52) Roy P, Torguson R, Okabe T, Slottow T, Steinberg D, Smith K, Xue Z, Gevorkian N, Satler L, Kent K, Suddath W, Pichard A, Waksman R: Comparison Between Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Complex Patient and Lesions Subsets. *Catheter Cardiovasc Interv* 70: 167-172 (2007)
- 53) Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo D, Gomez-Hospital J, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, Goicolea J, Banuelos C, Escaned J, Moreno R, Fernandez C, Fernandez-Aviles F, Macaya C: Randomized Comparison of Sirolimus-Eluting Stent Versus Standard Stent for Percutaneous Coronary Revascularization in Diabetic Patients: The Diabetes and Sirolimus-Eluting Stent (DIABETES) Trial. *Circulation* 112: 2175-2183 (2005)
- 54) Schühlen H, Kastrati A, Dirschinger J, Hausleiter J, Elezi S, Wehinger A, Pache J, Hadamitzky M, Schömig A: Intracoronary Stenting and Risk for Major Adverse Cardiac Events During the First Month. *Circulation* 98: 104-111 (1998)
- 55) Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Schwaiger M: Coronary Stenting plus Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Blockade compared with Tissue Plasminogen Activator in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 343: 385-391 (2007)

- 56) Serruys P, Lijten H, Beatt K, Geuskens R, De Feyter P, van den Brand M, Reiber J, Katen H, van Es G, Hugenholtz P: Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. *Circulation* 77: 361-371 (1988)
- 57) Serruys P, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy J, van den Heuvel P, Delcan J, Morel M: A Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 331: 489-495 (1994)
- 58) Serruys PW, Daemen J: Late Stent Thrombosis. A Nuisance in Both Bare Metal and Drug-Eluting Stents. *Circulation* 115: 1433-1439 (2007)
- 59) Silber S. ESC guidelines for percutaneous coronary interventions – reply. *Eur Heart J* 26: 2476-2477 (2005)
- 60) Smith S, Feldman T, Hirshfeld J, Jacobs A, Kern M, King S, Morrison D, O'Neill W, Schaff H, Whitlow P, Williams D, Antman E, Smith S, Adams C, Anderson J, Faxon D, Fuster V, Halperin J, Hiratzka L, Hunt S, Jacobs A, Nishimura R, Ornato J, Page R, Riegel B: ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention – Summary Article: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 113: 156-175 (2006)
- 61) Sousa J, Costa M, Abizaid A, Abizaid A, Feres F, Pinto I, Seixas A, Staico R, Mattos L, Sousa A, Falotico R, Jaeger J, Popma J, Serruys P: Lack of Neointimal Proliferation After Implantation of Sirolimus-Coated Stents in Human Coronary Arteries: A Quantitative Coronary Angiography and Three-Dimensional Intravascular Ultrasound Study. *Circulation* 103: 192-195 (2001)
- 62) Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease. *JAMA* 294: 1215-1223 (2005)

- 63) Stone G, Ellis S, Cox D, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann J, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma J, Russell M: A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 350: 221-231 (2004a)
- 64) Stone G, Ellis S, Cox D, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann J, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma J, Russell M: One-Year Clinical Results with the Slow-Release, Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting TAXUS Stent: The TAXUS-IV Trial. *Circulation* 109: 1942-1947 (2004b)
- 65) Virmani R, Guagliumi G, Musumeci G, Grieco N, Motta T, Mihalcsik L, Tespili M, Valsecchi O, Kolodgie F: Localized Hypersensitivity and Late Coronary Thrombosis Secondary to a Sirolimus-Eluting Stent: Should We Be Cautious? *Circulation* 109: 701-705 (2004)
- 66) Wang F, Stouffer G, Waxman S, Uretsky B: Late Coronary Stent Thrombosis: Early vs. Late Stent Thrombosis in the Stent Era. *Catheter Cardiovasc Interv* 55: 142-147 (2002)
- 67) West N, Ruygrok P, Disco C, Webster M, Lindeboom W, O'Neill W, Mercado N, Serruys P: Clinical and Angiographic Predictors of Restenosis After Stent Deployment in Diabetic Patients. *Circulation* 109: 867-873 (2004)
- 68) Windecker S, Remondino A, Eberli F, Jüni P, Räber L, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Tüller D, Seiler C, Roffi M, Corti R, Sütsch G, Maier W, Lüscher T, Hess O, Egger M, Meier B: Sirolimus-Eluting and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization. *N Engl J Med* 353: 653-662 (2005)
- 69) Yutani C, Imakita M, Ishibashi-Ueda H, Tsukamoto Y, Nishida N, Ikeda Y: Coronary atherosclerosis and interventions: Pathological sequences and restenosis. *Path Intern* 49: 273-290 (1999)

DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Jochen Wöhrle, Leiter der Arbeitsgruppe "Interventionelle Kardiologie" für die Überlassung des Themas und für die außerordentlich gute Betreuung bedanken.

Ebenso danke ich allen Mitarbeitern der Abteilung für ihre Hilfe, ihr Engagement und ihr freundliches Entgegenkommen bei allen kleineren und größeren Problemen. Dabei möchte ich mich besonders bei den Mitarbeiterinnen im "Hasenstall", namentlich bei Frau Senta Karl und Frau Eva Schlumpberger, bedanken. Sie waren stets bereit alle meine Fragen zu beantworten und auftretende Probleme zusammen mit mir zu lösen.

Mein großer Dank gilt zudem meinen Eltern. Ich bin ihnen für ihre große Hilfe und stetige Unterstützung sehr dankbar; dabei weiß ich sowohl ihre moralische, als auch ihre praktische Unterstützung in allen Lebenslagen sehr zu schätzen.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name: Stephanie Claudia Hoffmann
Geburtsdatum: 16.08.1982
Geburtsort: Memmingen

Schulbildung:

September 1988 – Juli 1992 Grundschohle in Grönenbach
September 1992 – Juli 1998 Rupert-Ness-Gymnasium in Ottobeuren
August 1998 – Juni 1999 71st High School in Fayetteville, N.C., U.S.A.
September 1999 – Juni 2002 Bernhard-Strigel-Gymnasium in Memmingen
Juni 2002 Allgemeine Hochschulreife

Studium:

Oktober 2002 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Ulm
September 2004 Physikum
April 2006 – Mai 2007 Kurs "Akupunktur und Traditionelle Chinesische Medizin" an der Akademie für Wissenschaft, Wirtschaft und Technik der Universität Ulm e.V. (Abschluss: A-Diplom)
August 2007 – Juli 2008 Praktisches Jahr
1. Tertial: Chirurgie an der TUFTS University, School of Medicine, Boston, MA, U.S.A.
2. Tertial: Anästhesie am Klinikum Kempten
3. Tertial: Innere Medizin am Klinikum Kempten
Oktober 2008 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung