

Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin II

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Rottbauer

**Einfluss passiver Stentbeschichtungen bei
koronaren de-novo Läsionen**

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

vorgelegt von

Haiko Kinzel
aus Oberstdorf

2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Gutachter: Prof. J. Wöhrle

2. Gutachter: PD C. Skrabal

Tag der Promotion: 07.12.2012

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis-----	IV
1. Einleitung-----	1
1.1 Akutes Koronarsyndrom-----	1
1.2 Problematik der Restenose-----	2
1.3 Passive Stentbeschichtungen-----	4
1.4 Fragestellung-----	5
2. Material und Methode-----	6
2.1 Studiendesign-----	6
2.2 Die Koronarintervention-----	7
2.3 TriMaxx-Stent-----	9
2.4 Chrono-Stent-----	10
2.5 Quantitative Koronaranalysen-----	11
2.6 Morphologische Klassifikationen-----	14
2.7 TIMI-Klassifikationen-----	17
2.8 Statistische Auswertungen-----	18
3. Ergebnisse-----	19
3.1 Basisdaten-----	19
3.2 Prozedurale Daten und quantitative Koronaranalyse-----	21
3.3 Angiographisches Follow up-----	26
4. Diskussion-----	33
5. Zusammenfassung-----	39
6. Literaturverzeichnis-----	41
Danksagung-----	56
Lebenslauf-----	57

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin converting enzym
ACT	Activated Clotting Time
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
AG	Acute gain
AHA	American Heart Association
ARC	Academic Research Consortium
ASS	Acetylsalicylsäure
atm	Atmosphäre
Basket	Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial
BMS	Bare metal stent (Edelstahlstents, ohne Medikamentenfreisetzung)
CD Rom	Compact Disc-read only memory
die	Tag
DES	Drug eluting stent (Medikamentenfreisetzender Stent)
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
F	French (Kathetermaßeinheit: 1F=1/3mm)
ISR	In-Stent Restenose
I.E.	Internationale Einheiten
Kg	Kilogramm
LL	Late loss
LLI	Late loss index

MACE	Major adverse cardiac event (Schwere kardiale Ereignisse)
mg	Milligramm
MLD	Minimaler Lumendurchmesser
mm	Millimeter
n	Anzahl
Non-STEMI	Nicht ST-Strecken-Hebungsinfarkt
PCI	Percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronarintervention)
Per Os	orale Applikationsform
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RD	Referenzdurchmesser
RIVA	Ramus intraventricularis anterior (Linke Koronararterie)
STEMI	ST-Strecken-Hebungsinfarkt
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction=Klassifikation zur Koronarperfusionsbeurteilung
TLR	Target Lesion Revascularisation (Revaskularisation der Zielläsion)
TVR	Target Vessel Revascularisation (Revaskularisation im Zielgefäß))
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
Vs.	versus

1. Einleitung

1.1 Akutes Koronarsyndrom

Herz-Kreislauf-Krankheiten sind in den Industrienationen die häufigste Todesursache im Erwachsenenalter und belasten das Gesundheitssystem nachhaltig. [40,36,54,21,49,48,9] Laut Statistischem Bundesamt starben im Jahre 2009 in Deutschland insgesamt 356.462 Personen an den Folgen von Herz-Kreislauf-Krankheiten. [59] Eine schwerwiegende Komplikation stellt hierbei der akute Myokardinfarkt dar. [40] Im Jahre 2009 starben in Deutschland insgesamt 60.153 Personen an einem derartig plötzlich eintretenden Ereignis. Dies ist ein Anteil von 7,0% aller gestorbenen Frauen und Männer in Deutschland. [59] Aktuell wird das akute Koronarsyndrom anhand seiner klinischen Symptome, dem 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) und der durchgeführten Laborbeurteilung, in drei Identitäten unterteilt. Den akuten ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI), Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) und die instabile Angina pectoris. [21,56]

Die Atherosklerose als Grundlage dieser Erkrankung ist ein polyätiologischer Mechanismus. [19] Nicht nur eine genetische Disposition trägt dazu bei, sondern auch Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Rauchen, Adipositas, negativer Stress, sitzende Tätigkeiten begleitet von Bewegungsmangel und natürlich das Altern. [19,48,17] Dem akuten Koronarsyndrom liegt die Ruptur oder Erosion einer instabilen fibroatheromatösen Plaque zugrunde. Fissuren und Ulcerationen auf der Oberfläche der Endothelzellschicht führen zur Freilegung subintimaler Strukturen, welche die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten begünstigt. Die Verringerung des Durchmessers der Koronarien mit

Verminderung des koronaren Blutflusses bis hin zum thrombotischen Verschluss ist die Folge. [47,62,23]

1.2 Problematik der Restenose

Die perkutane koronare Intervention (PCI) hat in den letzten drei Jahrzehnten einen außerordentlichen revolutionären Fortschritt getätigt und stellt sich aktuell als komplikationsarme und effiziente Methode der Myokardrevaskularisierung dar. Sie hat die aortokoronare Bypassoperation zur Behandlung der koronaren Herzerkrankung in vielen Fällen abgelöst. [14,63,50,28,41] Trotz der verschiedenen technischen Möglichkeiten, wie Ballondilatation, Debulking oder der Stentimplantation, stellt das Auftreten von Restenosen einen limitierenden Faktor in der Therapie dar. [63,24,62] Ebenso scheint in einigen Untersuchungen das Auftreten einer Restenose mit einer hohen Letalität verbunden zu sein. [78] Laut der Emory-Definition kann von einer Restenose gesprochen werden, falls die Diameterstenose $> 50\%$ des Gefäßdurchmessers in einer Kontrollangiographie nach sechs Monaten beträgt. [57] Sie wird nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens in akute (innerhalb 24 h nach Implantation), subakute (1-30 Tage), späte (31 Tage bis ein Jahr) und später als ein Jahr differenziert. [78]

Folgende Faktoren begünstigen die Restenose nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA):

- Recoil: Die elastischen Rückstellkräfte der Gefäßwand können eine erneute Wiederverengung der dilatierten Areale bewirken.
- Neointimale Hyperplasie: Durch Bildung von extrazellulärer Matrix, Proliferation und Migration glatter Muskelzellen.

- Negatives Remodelling: Ein Schrumpfungsprozess an der Läsion als Folge einer Gefäßwandverletzung. [63]

Im Zuge der Weiterentwicklung brachten unbeschichtete Stents einen deutlichen Vorteil gegenüber der herkömmlichen Ballondilatation. Das Recoil dilatierter Gefäßabschnitte, welches einen erheblichen Nachteil der alleinigen Ballondilatation darstellte, konnte nun inhibiert werden. Ebenso wurde das negative Gefäßremodelling günstig beeinflusst. Die neointimale Hyperplasie, als biologische Reaktion auf implantierte Koronarstents, wurde leider nicht tangiert. Sie ist vielmehr als iatrogene überschießende Antwort durch Migration und Proliferation glatter Muskelzellen zu sehen. [63,59]

Der ersten Angioplastie 1977 folgte Ende der 80 er Jahre die Implantation von Koronarstents. [64] Die routinemäßige Stentimplantation brachte einen entscheidenden Benefit in der Patientenversorgung und wurde nach Grundgedanken von Judkins weiter forciert. [61] Gefäßstützen wurden anfänglich nur bei Dissektionen mit drohendem Gefäßverschluss eingesetzt. Die Implantation dieser Edelmetallmaterialien forcierte die schon beschriebene Intimahyperplasie und führte letztlich bei initial unzureichenden Möglichkeiten der Thrombozyteninhibierung auch zur Thrombosierung. Um die Restenoserate zu senken wurde die intrakoronare Brachytherapie entwickelt. Sie konnte die neointimale Hyperplasie reduzieren. [24,59] Leider verzögerte sich aber auch die Endothelialisierung, was das Risiko später Thrombosen in erheblichem Maße begünstigte.

Anfang des neuen Jahrtausends wurden nun Drug-eluting Stents (DES) vermehrt implantiert. Die ersten wirkungsvoll eingesetzten Substanzen auf diesem Gebiet waren Sirolimus und Paclitaxel. [63] Hierdurch konnte die Restenoserate auf unter 10% gesenkt werden. [14] Laut den Zahlen vom Jahre 2007 beträgt die Stentimplantationsrate circa 80%, davon wurden ungefähr

50% Drug-eluting Stents (DES) und 50% Bare-metal Stents (BMS) eingesetzt. [60] Seither steigt die Implantationsrate von DES. [76,21,75]

Das Ziel der interventionellen Kardiologie bleibt die weitere Minimierung des Auftretens von Stentthrombosen und Restenosen. [14,34]

1.3 Passive Stentbeschichtungen

Drug-eluting-Stents (DES) haben im Vergleich zu Bare-metal Stents (BMS) ihre signifikante und klinisch relevante Reduktion der hospitalen Restenoserate validiert. Weiterentwicklungen passiver Stentbeschichtungen sind wichtig, da verfügbare DES nie in alle Patienten, aufgrund der Notwendigkeit einer verlängerten dualen thrombozyteninhibierenden Therapie, eingesetzt werden können und sich die Spanne der klinischen Notwendigkeit zur Revaskularisation an der Zielläsion (Target Lesion Revascularisation=TLR) zwischen DES und BMS mit passiven Stentbeschichtungen weiter verschmälert. Gründe hierfür sind chirurgische Eingriffe die nicht verschoben werden können oder der unklare Compliance Status vieler Patienten. Vielfach liegen dringende Notfälle vor in denen mit dem Patient gar nicht gesprochen werden kann und daher keine Informationen vorliegen. Passive Stentbeschichtungen benötigen keine verlängerte duale plättchenhemmende Therapie. Sie optimieren die Oberfläche im Sinne einer Reduktion der Thrombogenität und Reduktion der Reaktion der Gefäßwand in Bezug auf eine neointimale Proliferation. Darüber hinaus erlaubt die passive Beschichtung koronarer Stents die Bindung von antiproliferativ und antiinflammatorisch wirkenden Substanzen an die Stentoberfläche. Die Beschichtung dient demzufolge einer Verbesserung der Biokompatibilität. Durch dieses alternative Vorgehen lassen sich biokompatible Eigenschaften eines Beschichtungsmaterials mit den guten mechanischen Eigenschaften

eines Trägermaterials verbinden. [71,72] Vorteil der DES ist rein eine Reduktion der TLR oder Revaskularisierung im Zielgefäß (Target Vessel Revascularisation=TVR) ohne einen Effekt auf die Mortalität zu erzielen. Gross et al. (2008) konnten in einer Vergleichsanalyse von 14 randomisiert kontrollierten Studien zwischen einem Sirolimus freisetzenden und einem BMS über einen Beobachtungszeitraum von 12 bis 59 Monaten, basierend auf den individuellen Patientendaten, keinen Unterschied für die Mortalität oder die Kombination aus Mortalität und Myokardinfarktrate feststellen. [20] Die wenigen Daten, welche zu modernen passiven Stentbeschichtungen vorliegen, weisen auf ähnlich gute Resultate hin, wie sogar bei einigen DES. Als Vergleich konnte Tecnic Carbo Stent (BMS) in Studien ähnliche In-Stent Late loss Werte im Vergleich zum Endeavor Stent (DES) erzielen. [16,11]

1.4 Fragestellung

In der vorliegenden Studie wurden zwei passiv beschichtete Stents in einer konsekutiven Serie bei Patienten mit de-novo Läsionen untersucht. Gegenübergestellt wurden der Chrono-Stent und der TriMaxx-Stent. Ziel der Studie war der Vergleich der beiden Stents in Bezug auf den angiographischen Endpunkt später Lumenverlust im gestenteten Areal, als Maß für die neointimale Proliferation. Sekundäre angiographische Endpunkte waren der Lumenverlust, minimaler Lumendiameter, prozentualer Stenosegrad und binäre Restenoserate im gesamten Segment und dem proximal als auch distal angrenzenden Areal. Sekundärer klinischer Endpunkt war die Häufigkeit von Revaskularisationen der Zielläsion nach sechs Monaten.

2. Material und Methode

2.1 Studiendesign

Eingeschlossen in diese Analyse wurden konsekutiv Patienten mit folgenden Kriterien:

Einschlusskriterien:

- Stabile oder instabile Angina pectoris
- Akuter Myokardinfarkt mit oder ohne ST-Streckenhebung
- Signifikante de-novo Läsion (> 50% Durchmesserstenose in der quantitativen Koronaranalyse)
- Zur Stentimplantation geeignete Stenose(n) in einer oder mehreren Koronarien
- Native Koronarie oder Bypassläsion

Ausschlusskriterien:

- Stenose unter 50%
- Chronischer Koronarverschluss
- Kontraindikationen für die Applikation von Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel oder Heparin
- Patientenalter < 30 und > 80 Jahre
- Hauptstammstenose oder Läsionsmorphologie mit der Indikation einer chirurgischen Intervention

Primärer Studienendpunkt:

- Late loss als Maß der neointimalen Proliferation im Stentareal 6 Monate nach Implantation

Sekundäre Studienendpunkte:

- Häufigkeit von Revaskularisationen der Zielläsion (TLR) nach sechs Monaten
- Late Loss im Gesamt-Segment (gestentetes Areal inklusive des proximalen und distalen Segments von je 5mm)
- Minimaler Lumendiameter, prozentualer Stenosegrad und binäre Restenoserate im Gesamt-Segment (gestentetes Areal inklusive des proximalen und distalen Segments von je 5mm)

Nach erfolgreicher Koronarangioplastie erfolgte die medikamentöse Standardtherapie bei koronarer Herzerkrankung bestehend aus: 100mg Acetylsalicylsäure, Betablocker, ACE-Hemmer, Statin. Zur Vermeidung von Stentthrombosen wurde für die ersten 4 Wochen bei stabiler Angina pectoris und 12 Wochen bei akutem Koronarsyndrom nach koronarer Stentimplantation 75mg Clopidogrel täglich verordnet. Die elektive Patientenwiedervorstellung war nach einem Zeitraum von sechs Monaten vorgesehen. Zu diesem Zeitpunkt sollten die Patienten sowohl klinisch als auch koronarangiographisch erneut untersucht werden.

2.2 Die Koronarintervention

Die Herzkatheteruntersuchungen wurden in Judkins Technik durchgeführt. [15] Nach lokaler Hautinfiltration mittels eines Lokalanästhetikums erfolgte die Punktion der Arteria femoralis percutan distal des Ligamentum inguinale. In Seldinger Technik unter Verwendung eines Führungsdrahtes wurde eine Schleuse intraarteriell eingebracht. Hierüber wurden die Katheter für die jeweilige Koronararterie vorgeschoben. Zunächst wurde bei allen Patienten mittels Kontrastmittel eine diagnostische Koronarangiographie vollzogen,

dieser folgte anschließend die Koronarintervention mit Implantation der Stents.

Der Führungsdraht wurde über die Läsion hinaus nach distal platziert. Nach Verschieben eines Ballonkatheters an die Zielläsion wurde die Stenose vordilatiert. Direkt im Anschluss wurde in Hochdrucktechnik der Stent implantiert. Als weitere Option war die direkte Stentimplantation ohne vorausgegangene Ballondilatation möglich. Während des Eingriffes wurde der Patient mittels EKG und kontinuierlicher Aortendruckmessung überwacht. Zur Dokumentation der Durchleuchtungssequenzen wurden die Projektionsebenen digital auf Compact Disc-read only memory (CD-ROM) im Dicom Format gespeichert. Die Schleuse wurde üblicherweise nach Abklingen der Heparinwirkung und laborchemischer Gerinnungskontrolle entfernt. Um ein Nachbluten der Punktionsstelle zu minimieren wurde ein Druckverband für 24h angelegt.

Periinterventionelle Medikation:

Alle Patienten erhielten im Rahmen der Intervention dauerhaft 100 Milligramm pro Tag (mg/die) ASS per Os. Zu Beginn der Intervention wurde allen Patienten 5000 Einheiten Heparin als Bolus intravenös appliziert. Ziel war es eine activated clotting time (ACT) größer 250 Sekunden zu erreichen. Mögliche Koronarspasmen und die Standardisierung der Intervention erforderten die intrakoronare Applikation von Glyceroltrinitrat. Als injiziertes Kontrastmittel diente Imeron. Postinterventionell wurde allen Patienten lebenslang ASS 100mg/die, sowie die Leitliniengerechte Anwendung von Clopidogrel 75mg/die verordnet. [8]

2.3 TriMaxx-Stent

Der in der Arbeit untersuchte TriMaxx (Abbott Vascular, Redwood City, USA) Koronarstent verfügt über extrem dünne Verstreibungen des Stützgitters (74 μ m) und ein außergewöhnlich niedriges Durchgangsprofil. Der Stent erleichtert durch sein hohes Maß an Flexibilität und Anpassungsfähigkeit seine Platzierung in der Arterie. [2]

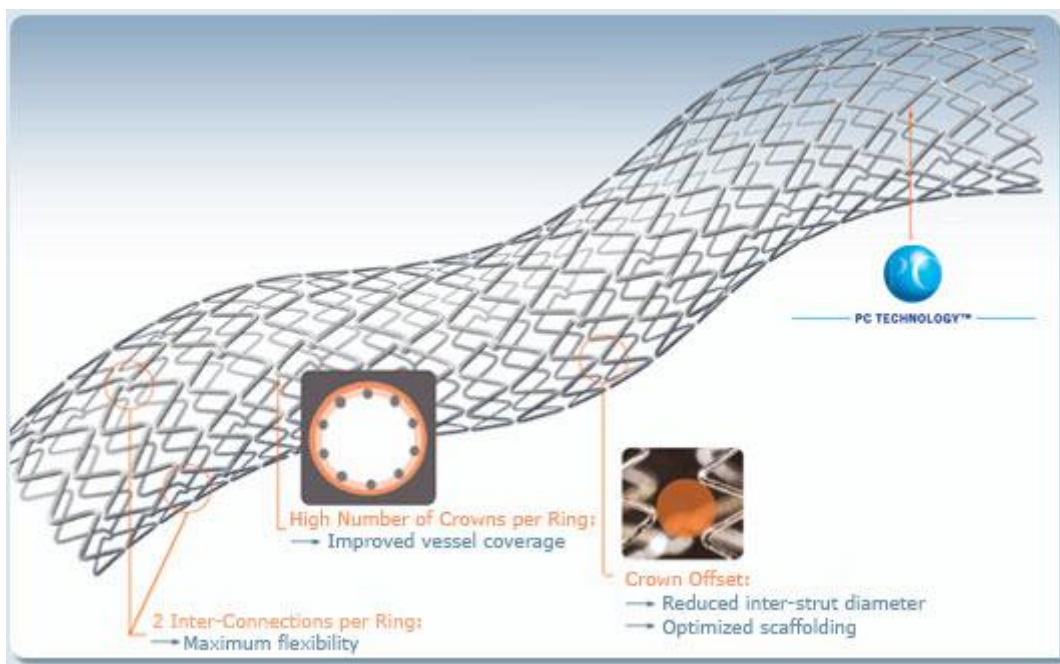


Abb.1: TriMaxx-Stent (Stentdesign) [23]

Der TriMaxx Koronarstent ist in Durchmessern von 2,25mm bis 4,0mm und Längen von 8mm bis 28mm verfügbar. Die Struktur basiert auf 316 L Edelstahl. Hauptbestandteile sind Eisen (65%), Nickel (14%), Chrom (18%) und Molybdän (3%). Die Oberflächenlegierung beinhaltet Chromoxid und eine Phosphorylbeschichtung. Das Triplex Design in Kombination mit Tantal ermöglicht die Darstellung bei geringer Strebendicke. Acht oder zehn Zellen bilden das Stützgerüst, zwei Konnektoren die Überbrückung für gesteigerte

Flexibilität. Die speziell gekrümmte Stützgerüstverbindung unterstützt diese Eigenschaften. Resultierend ist ein niedriger Interstrebendiameter. [1,5,37]

2.4 Chrono-Stent

Der Chrono Stent (Sorin Gruppe, Saluggia, Italien) besitzt ein innovatives Zelldesign. Sogenannte Flexkonnektoren sorgen für seine Konformabilität und gleichmäßige Gefäßwandabdeckung. Extrem dünne Stentstreben (80µm) und ein geringes Crossing Profile bieten Flexibilität, ohne die Radialkräfte zu beeinträchtigen. Die genaue Positionierung wird durch 0% Verkürzung bei der Stentexpansion ermöglicht. Überdies garantieren die beiden Röntgenmarker an den Stentenden eine präzise Positionierung an der Läsion.

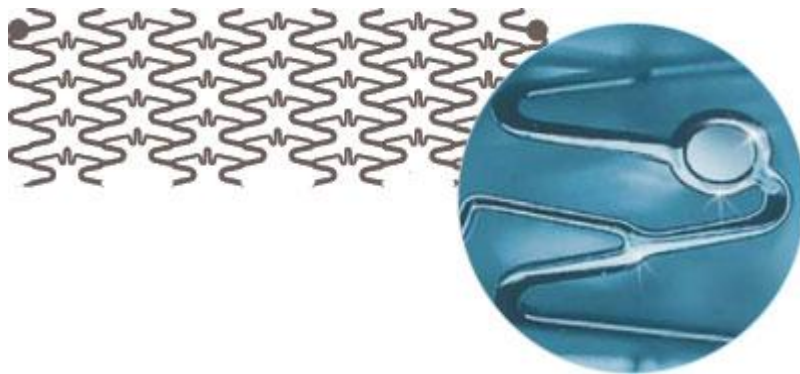


Abb.2: Chrono-Stent (Stentdesign) [67]

Die hämo-kompatible Carbofilmbeschichtung, sowie das Mirror-Polishing der Stentoberfläche führen zu einer Reduktion der Entzündungsreaktion des Gewebes und damit der Thrombosegefahr. Das Progressive Transition Delivery System sorgt für eine bessere Zugangsmöglichkeit. Der Chrono Koronarstent ist im Durchmesser von 2,25mm bis 4,0mm und Längen von 6mm bis 31mm verfügbar. Die Oberflächenlegierung in der Zusammensetzung Kobalt (55%), Chrom (20%), Nickel (10%) und Wolfram

(15%) birgt den Vorteil der geringen Strebendicken. Die Kombination aus Wolfram und Kobalt verbessert die Röntgengichte, die Platzierung während der Intervention und die Lagebestimmung zur späteren Analyse. Kobalt-Chrom L 605 ermöglicht somit eine Oberflächenstruktur mit guter Biokompatibilität. [67,5,13]

2.5 Quantitative Koronaranalysen

Zur quantitativen Koronarangiographie wurden zwei orthogonal stehende Projektionen in der Enddiastole ausgewählt. Als erste Projektion wurde diejenige mit der höchstgradigen Einengung definiert. Die Auswertung der gespeicherten Koronarangiogramme erfolgte mittels Pie Medical Software Version 2.1 (Pie Medical Imaging, Maastricht, Niederlande).

Zunächst wurde der kontrastmittelleere Führungskatheter im distalen Anteil als Referenz für die bestimmten Absolutwerte jeder Projektion herangezogen. Zur genauen Vermessung der Zielläsion wurde die Gefäßmittellinie markiert, wobei ein distaler und ein proximaler Referenzbereich miteinbezogen wurde. Die Software ermittelte aus diesen Daten und dem jeweiligen Helligkeitsprofil die Gefäßkonturen. Hieraus ermöglichte das Programm eine genaue Berechnung der Gefäßmittellinie sowie die unterschiedlichen absoluten und relativen Flächen / Durchmesserwerte. Eine manuelle Korrektur war bei offensichtlichen Fehlberechnungen der Gefäßkonturen über dieses System gegeben. Die benutzte Software und verwendete Verfahrensweise entsprach internationalen Standards für die quantitative Koronaranalyse. [39]

Parameter aus der Vermessung:

- Gesamtlänge in Millimeter (mm)
- Minimaler Lumendurchmesser (MLD)
- Referenzdurchmesser (RD)

Er stellte die Vergleichsgröße zur Stenose dar. Es wurden distal und proximal der Zielläsion ausreichend lange normale Gefäßabschnitte gewählt, die über Interpolation das Errechnen des Referenzdurchmessers erlaubten. Gefäßbifurkationen und Abgänge wurden hier nicht mit einbezogen.

- Diameterstenose in Prozent (%)

Sie errechnete sich aus dem minimalen Lumendurchmesser und dem Referenzdurchmesser für jede bestimmte Projektion. Die Formel lautet $(1 - \text{MLD} / \text{RD}) \times 100\%$. Die errechneten Werte wurden gemittelt, diejenigen mit negativem Vorzeichen wurden gleich null gesetzt.

- Gesamtlänge in Millimeter (mm)

Absoluter Durchmesserzugewinn in Millimeter (acute gain)

als der Differenz aus MLD nach Intervention – MLD vor Intervention

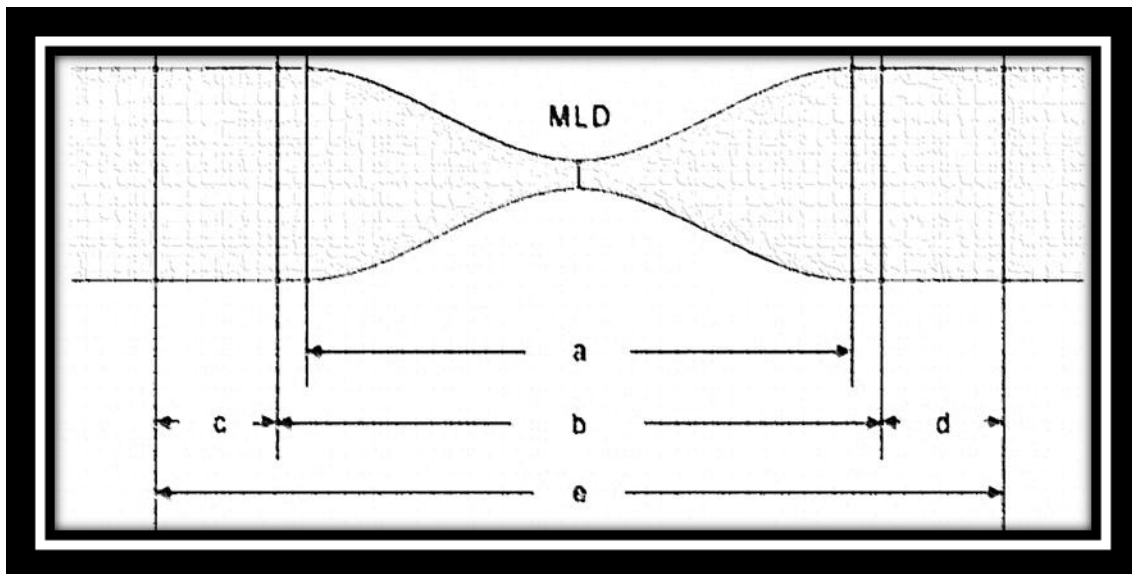
- Late Loss (LL)

Entspricht der Differenz aus MLD nach Intervention – MLD Follow up

- Late Loss Index (LLI)

Entspricht dem Verhältnis aus Late Loss und Acute Gain

Gefäßmorphologie



MLD: Minimaler Lumendurchmesser

Abstand a: Stenosen / Restenosenlänge

Abstand b: Implantierte Stentlänge

Abstand c: Segment 5mm proximal der Implantation

Abstand d: Segment 5mm distal der Implantation

Abstand e: Gesamtes Segment (Länge des gestenteten Areals + proximales Segment + distales Segment)

Abb.3: Quantitative Koronaranalyse der Läsion

Prozedere bei Gefäßverschluss:

Bei totaler Okklusion konnte der proximale Anteil problemlos vermessen werden, wohingegen der distale Abschnitt in der Aufnahme vor der Intervention nicht vermessen werden konnte. Ziel war es einen möglichst unveränderten proximalen Gefäßabschnitt aufzusuchen, um den Referenzdurchmesser zu bestimmen. Der MLD wurde als 0mm, die Flächenstenose und Diameterstenose als 100% definiert.

2.6 Morphologische Klassifikation

Zur morphologischen Beurteilung der untersuchten Koronarstenosen wurden diese nach Ellis et al. modifizierten Kriterien der AHA / ACC (American Heart Association / American College of Cardiology) Klassifikation in die Kriterien A, B1, B2 und C eingeteilt. [58]

Tabelle 1: Morphologische Klassifikation der Koronarstenosen, modifiziert nach der AHA / ACC (American Heart Association / American College of Cardiology) [58]

	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°	-
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 Führungs- drähten Ostiumstenose	keine Protektion beteiligter großer Seitenäste möglich
Thrombus (vor PTCA)	keiner	intraluminal	-

PTCA: perkutane transluminale Koronarangioplastie; mm: Millimeter

Die Verteilung und Häufigkeiten der aufgetretenen Merkmale entschied über die Kategorisierung. Ein Typ C Merkmal reichte aus um der Typ C Stenose zugeordnet zu werden. Eine Typ B 2 Stenose galt ab mindestens 2 Typ B Merkmalen. Eine Typ B 1 Stenose entsprach einem B Merkmal und eine Typ A Stenose einem A Merkmal.

Beurteilung der In-Stent-Restenosen (ISR)

Im Falle von Restenosen zum Zeitpunkt der Follow up Analysen wurden diese nach Mehran et al. klassifiziert. [7]

Hierzu wurden 4 Klassen unterteilt:

Klasse I: $\leq 10\text{mm}$ Länge mit Lage entweder

- IA: Stentlücke bei Überlappung oder am Gelenk
- IB: am proximalen oder distalen Stentrand
- IC: focal im Stent verteilt
- ID: multifocal verteilt

Klasse II: $> 10\text{mm}$ Länge

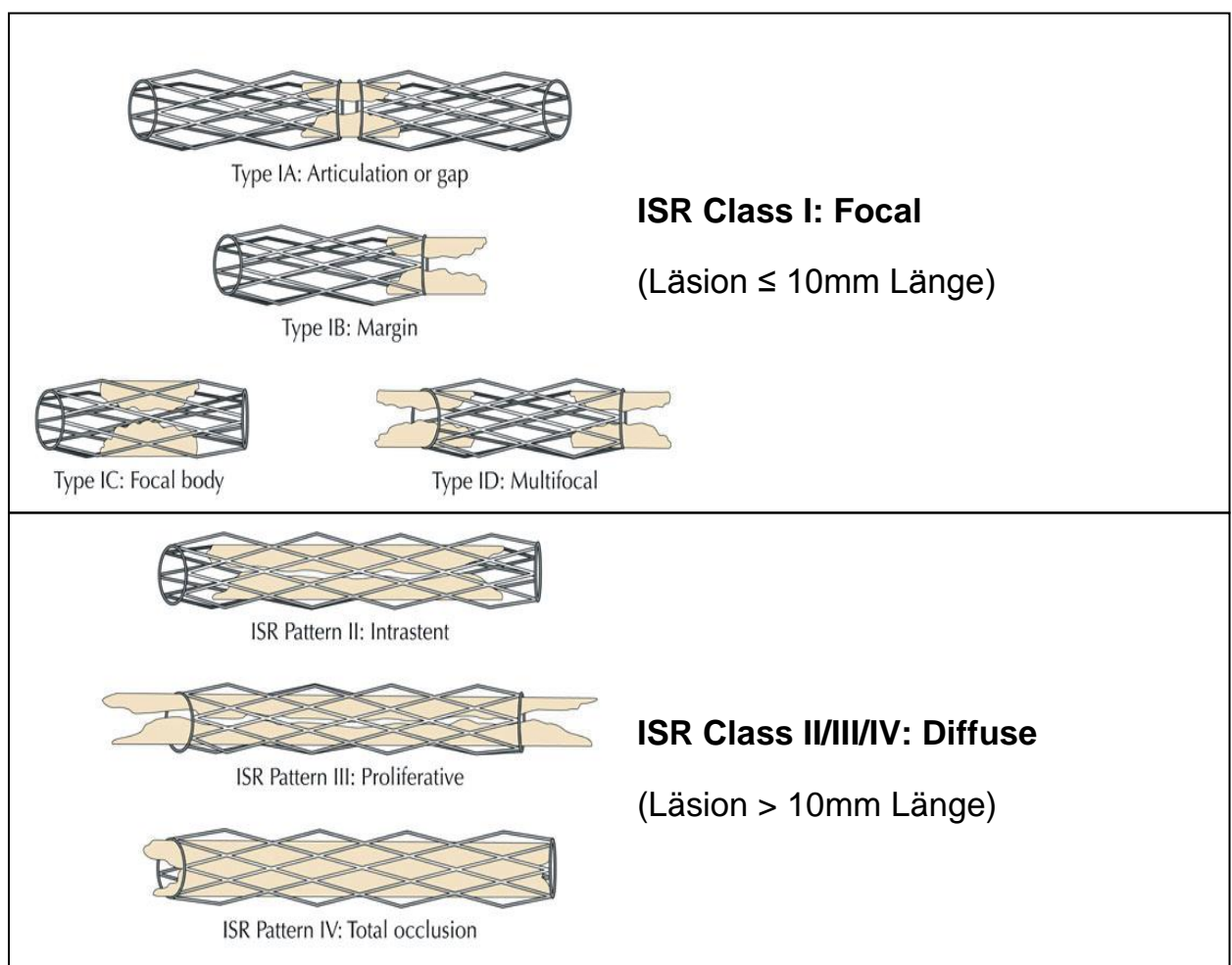
- Lage innerhalb des Stents, ohne Randüberschreitung
- Intra-Stent Restenose diffuser Art

Klasse III: > 10mm Länge

- Diffuse, proliferative Restenose
- Überragen des Stentendes

Klasse IV:

- Hierbei handelt es sich um die totale Okklusion des Gefäßes



ISR Pattern: In-Stent Restenose Muster; ISR Class: In-Stent Restenose Klasse I-IV

Abb.4: Mehran Klassifikation der In-Stent Restenose (ISR) [7]

Die koronare Stentthrombose wurde mit den Kriterien des Academic Research Consortium (ARC) definiert. Hierbei werden gesicherte (höchstes Level an Sicherheit, entweder angiographischer oder postmortaler Beweis der okklusiven Stentthrombose), wahrscheinliche (jeder unerklärliche Tod innerhalb 30 Tagen nach Stentimplantation, jeder Myokardinfarkt im Bereich der Stentimplantation ohne die angiographische Bestätigung der Stentthrombose und in Mangel eines anderen offensichtlichen Grundes) und mögliche Stentthrombosen (jeder unerklärliche Tod nach 30 Tagen bis Ende des Follow up) differenziert. [60,55]

Nach dem Zeitpunkt des Auftretens werden diese in akut (innerhalb 24 h nach Implantation), subakut (1–30 Tage), spät (31 Tage bis 1 Jahr) und sehr spät (später als 1 Jahr) unterschieden. [43,33,77]

2.7 TIMI Klassifikation

Das angiographische Füllungsverhalten der Koronararterien wurde nach der TIMI Klassifikation beschrieben. Anhand dieser Klassifikation wurden 4 Klassen differenziert. [10]

TIMI 0:

Der poststenotische Gefäßanteil füllt sich nicht mit Kontrastmittel. Vollständige Okklusion, keine Perfusion.

TIMI 1:

Kontrastmitteldurchtritt mit fehlender Perfusion. Das hochgradig stenotische Gefäß erlaubt die Kontrastmittelfüllung nur stark verzögert und unvollständig. Der Abfluss des Kontrastmittels aus dem betroffenen Areal ist ebenfalls verzögert.

TIMI 2:

Partielle Perfusion darstellbar. Die Kontrastmittelfüllung im poststenotischen Koronarbereich erfolgt in vollem Ausmaß, aber mit verzögertem Fluss. Der Kontrastmittelabfluss ist ebenfalls verzögert.

TIMI 3:

Die vollständige und zeitgerechte Kontrastmittelfüllung der dargestellten Koronararterie entspricht regulärem Blutfluss. Sie beschreibt vollständige Perfusion.

2.8 Statistische Auswertungen

Stetige Merkmale wurden als Mittelwert \pm eine Standardabweichung angegeben. Statistische Signifikanz wurde für $p < 0,05$ definiert. Zur Analyse von Unterschieden zwischen den beiden Behandlungsgruppen und zwischen Untergruppen wurde für stetige nichtparametrische Merkmale der U-Test, für stetige parametrische Merkmale der t-Test angewandt. Diskrete Merkmale sind als Summen und als Prozentangaben dargestellt. Sie wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests (χ^2 -Test) verglichen. Multivariate Analysen durch multiple Regression und multivariate faktorielle Kovarianzanalyse wurden eingesetzt, um Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zu erklären. Die statistische Auswertung erfolgte mit STATISTICA 7.1 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

3. Ergebnisse

3.1 Basisdaten

In dieser Studie wurden 251 konsekutive Patienten mit de-novo-Läsionen in nativen Koronargefäßen eingeschlossen.

Davon wurden 152 Patienten mit Chrono-Stent und 99 Patienten mit TriMaxx-Stent behandelt. In der Chrono-Gruppe waren es 182 Läsionen und in der TriMaxx-Gruppe 117 Läsionen.

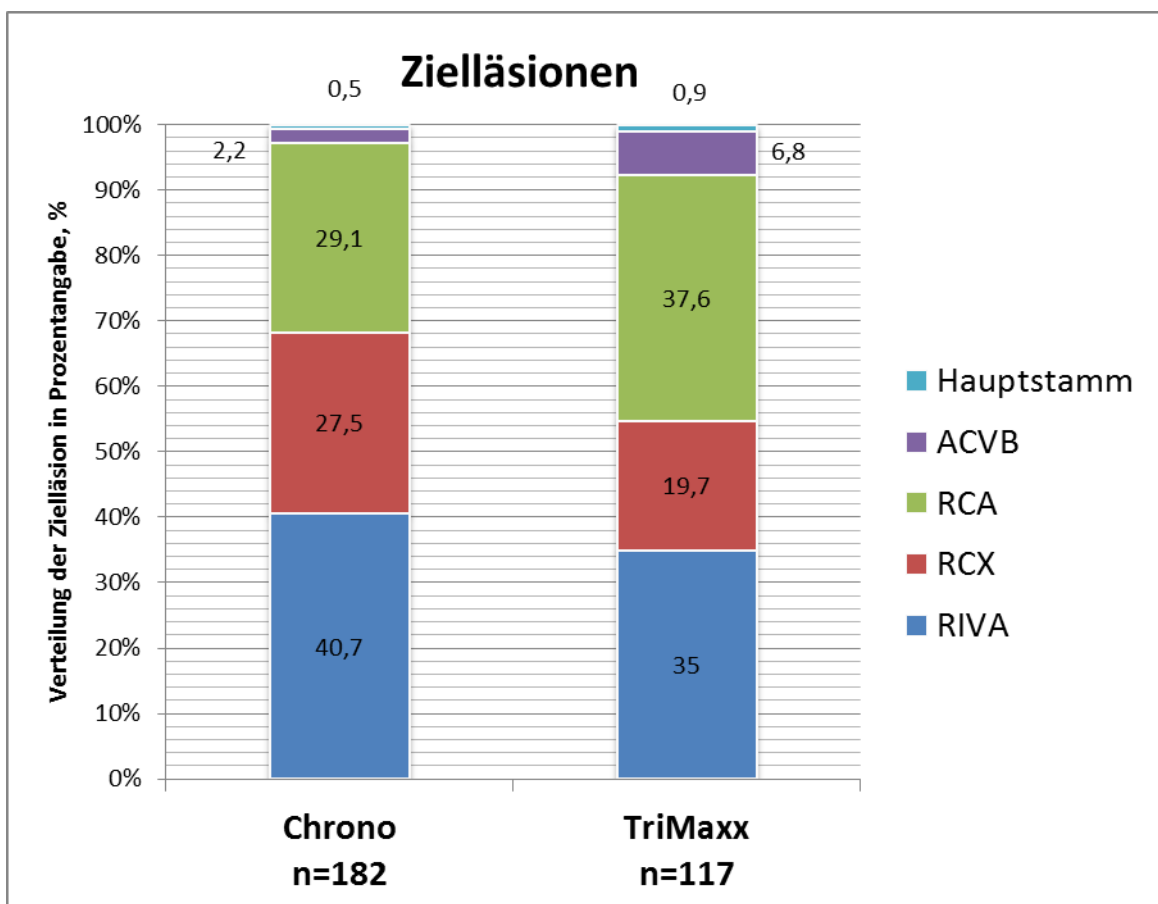
Hinsichtlich der demographischen Daten des Patientenkollektives, als auch der kardiovaskulären Risikodaten, bestanden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 2). Lediglich bezüglich der arteriellen Hypertonie, sowie der Hypercholesterinämie, gab es einen signifikanten Unterschied. Die klinische Symptomatik bei der Index-Prozedur war in beiden Gruppen vergleichbar.

Tabelle 2: Klinische Basisdaten und kardiologisches Risikoprofil (Universitätsklinikum Ulm im Jahre 04/2006 - 11/ 2007)			
	Chrono	TriMaxx	P
Patientenanzahl, n	152	99	
Lebensalter (in Jahren)	67,1±10,7	67,6±11,2	0,70
Männliches Geschlecht, n (%)	111 (73,0)	78 (78,8)	0,30
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Diabetes mellitus, n (%)	46 (30,3)	30 (30,3)	0,99
Arterielle Hypertonie, n (%)	105 (69,1)	87 (87,9)	<0,001
Hyperlipidämie, n (%)	134 (88,2)	77 (77,8)	0,03
Nikotinabusus, n (%)	59 (38,8)	46 (46,5)	0,23
Niereninsuffizienz, n (%)	18 (11,8)	13 (13,1)	0,09
Body Mass Index, kg/m ²	27,6±4,6	27,8±4,2	0,71
Vorherige Bypass-Op, n (%)	11 (7,2)	10 (10,1)	0,42
Kardiogener Schock	6 (3,9)	5 (5,1)	0,68
Klinische Angaben, n (%)			
Stabile Angina/asymptomatisch	23 (15,1)	15 (15,2)	1,00
Akutes Koronarsyndrom			
STEMI	57 (37,5)	38 (38,4)	0,89
Non-STEMI	51 (33,6)	33 (33,3)	0,97
Instabile Angina	21 (13,8)	13 (13,1)	0,88
Anzahl betroffener Gefäße	1,2±0,4	1,2±0,5	0,89

STEMI: ST-Strecken-Hebungsinfarkt; Non-STEMI: Nicht ST-Strecken-Hebungsinfarkt; n: Anzahl

3.2 Prozedurale Daten / quantitative Koronaranalyse

In Bezug auf die Zielgefäße, die Morphologie der Gefäßläsionen, die Läsionslänge, den minimalen Lumendiameter, der Referenzdiameter und der prozentuale Stenosegrade als auch der TIMI Klassifikation vor der Intervention unterschieden sich die beiden Patientengruppen nicht. (Tabelle 3/4) In Abbildung 5 wird die Verteilung der Zielläsion grafisch dargestellt.



ACVB: Aortokoronarer Venenbypass; RCA: Rechte Koronararterie; RCX: Ramus circumflexus; RIVA: Ramus intraventricularis anterior

Abb.5: Verteilung der Zielläsion auf Chrono- / TriMaxx-Stent vor der Intervention in Prozentangabe (Universitätsklinikum Ulm 04/2006 - 11/2007)

Obwohl die Häufigkeit akuter Koronarsyndrome und ST-Hebungsinfarkte in beiden Populationen ähnlich häufig war, wurde der Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorantagonist Abciximab häufiger in der Chrono-Population im Vergleich zur TriMaxx-Population verabreicht (33% vs. 17,9; Tabelle 3).

Es resultierten keine Unterschiede bezüglich der implantierten Stents, mit im Mittel $1,3 \pm 0,6$ Stents pro Läsion.

Die Zahl der Inflationen zeigte keinen Unterschied in beiden Kollektiven. Zur Anwendung kamen jedoch signifikant höhere Inflationsdrücke (17,6atm vs. 16,5atm), höhere maximale Ballondurchmesser (3,1mm vs. 2,9mm) und ein höheres Verhältnis Ballon zur Arterie in der Chrono-Population. (Tabelle 3)

Tabelle 3: Zielläsionseigenschaften des Chrono- / TriMaxx-Stent vor Intervention			
(Universitätsklinikum Ulm im Jahre 04/2006 - 11/2007)			
	Chrono	TriMaxx	P
Anzahl der Läsionen, n	182	117	
Stentanzahl, n	1,3±0,6	1,3±0,6	0,91
Stenosenlänge, mm	10,6±4,7	10,5±5,7	0,82
Gefäßreferenzdurchmesser, mm	2,86±0,54	2,84±0,57	0,82
Minimaler Lumendurchmesser, mm	0,70±0,52	0,80±0,60	0,13
Stenose, % des Lumendurchmesser	74,7±18,4	71,9±19,6	0,20
Verschlüsse, n (%)	50 (27,5)	28 (23,9)	0,48
TIMI 0 / 1 Fluss vor PCI	58 (31,9)	35 (29,9)	0,72
Anzahl Inflationen, n	3,2±2,0	3,2±2,8	0,95
Max. Inflationsdruck, atm	17,6±2,9	16,5±2,7	<0,001
Max. Ballondurchmesser, mm	3,1±0,5	2,9±0,5	<0,001
Verhältnis Ballon zur Arterie	1,09±0,16	1,04±0,21	0,022
Bivalirudin, n (%)	17 (9,3)	7 (6,0)	0,30
Abciximab, n (%)	60 (33,0)	21 (17,9)	0,004
Tirofiban, n (%)	8 (4,4)	1 (0,9)	0,08

PCI: Perkutane Koronarintervention; TIMI: Thrombolysis in mycardial infarction=Klassifikation zur Koronarperfusionsbeurteilung; atm: Atmosphäre
mm: Millimeter; n: Anzahl

Tabelle 4: Lokalisation / prozentuale Stentverteilung der Zielläsion vor Intervention (Universitätsklinikum Ulm im Jahre 04/2006 - 11/ 2007)			
	Chrono	TriMaxx	P
Zielgefäß, n (%)			
RIVA	74 (40,7)	41 (35,0)	0,33
RCX	50 (27,5)	23 (19,7)	0,12
RCA	53 (29,1)	44 (37,6)	0,13
ACVB	4 (2,2)	8 (6,8)	0,05
Hauptstamm	1 (0,5)	1 (0,9)	0,75

ACVB: Aortokoronarer Venenbypass; RCA: Rechte Koronararterie; RCX: Ramus circumflexus; RIVA: Ramus intraventricularis anterior; n: Anzahl

Angiographische Resultate

Ein TIMI-3 Fluss war in beiden Populationen nach Stentimplantation ähnlich häufig vorhanden. Der Referenzdiameter war mit 2,94mm für Gefäße nach Chrono-Stentimplantation und 3,02mm für Gefäße mit TriMaxx-Stentimplantation statistisch nicht verschieden. In der TriMaxx Gruppe war im Stentareal der minimale Lumendiameter signifikant größer als auch die prozentuale Reststenosierung signifikant kleiner. (Tabelle 5)

Für das gesamte Segment zeigten sich statistisch keine Unterschiede. Der Acute gain war in beiden Gruppen sowohl im Gesamtsegment, als auch im Stentsegment vergleichbar.

Tabelle 5: Prozedurale Ergebnisse nach Intervention			
(Universitätsklinikum Ulm im Jahre 04/2006 - 11/2007)			
	Chrono	TriMaxx	P
Anzahl der Läsionen, n	182	117	
TIMI 3 Fluss nach PCI	170 (93,4)	113 (96,6)	0,23
Gefäßreferenzdurchmesser, mm	2,94±0,53	3,02±0,52	0,25
Minimaler Lumendurchmesser, mm			
Gesamtsegment	2,17±0,50	2,18±0,51	0,84
Stent-Segment	2,41±0,46	2,61±0,44	<0,001
Stenose, % des Lumendurchmesser			
Gesamtsegment	22,7±9,2	23,6±10,2	0,45
Stent-Segment	17,8±7,8	12,5±7,3	<0,001
Acute gain, mm			
Gesamtsegment	1,47±0,64	1,38±0,62	0,25
Stent-Segment	1,71±0,62	1,81±0,62	0,18

PCI: Perkutane Koronarintervention; TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction=Klassifikation zur Koronarperfusionsbeurteilung; mm: Millimeter

3.3 Angiographisches Follow up

Die angiographische Nachbeobachtungsrate nach 6 Monaten betrug 54% (N=160/299). Es konnten 100 von 182 (54,9%) Läsionen des Chrono-Stent und 60 von 117 (51,3%) Läsionen des TriMaxx-Stent analysiert werden.

Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beim Referenzdiameter als auch beim minimalen Lumendiameter oder der prozentualen Diameterstenose (Tabelle 6).

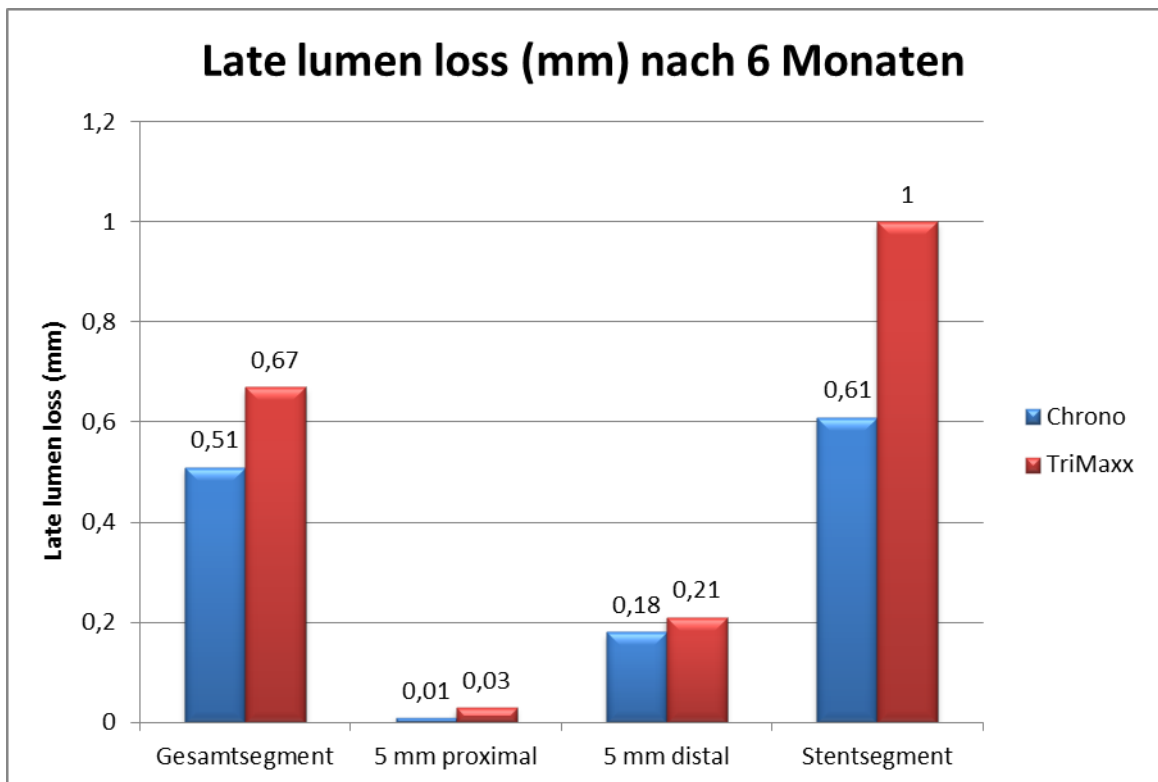
Der Late lumen loss (LLL) und Late loss index (LLI) war zwischen den beiden Gruppen verschieden. Im Gesamtsegment war der Late loss in der TriMaxx-Gruppe mit 1,0mm gegenüber 0,61mm der Chrono-Gruppe signifikant höher.

Im Stentareal mit Stentsegment waren die Late loss index Werte bei der TriMaxx-Gruppe mit 0,57mm gegenüber 0,37mm in der Chrono-Gruppe ($p < 0,004$) different. Für das gesamte Segment waren beide Werte ebenfalls höher in der TriMaxx-Gruppe im Vergleich zur Chrono-Population.

Kein Unterschied hingegen war im proximalen und distalen Areal in Bezug auf den Late loss zu erkennen. (Abb. 6)

Tabelle 6: Angiographische Nachbeobachtungsergebnisse nach 6 Monaten (Follow up) bezogen auf die Primärintervention der beiden Koronarstents Chrono / TriMaxx (Universitätsklinikum Ulm im Jahre 04/2006 - 11/2007)			
	Chrono	TriMaxx	P
Anzahl der Läsionen, n	100	60	
Stenosenlänge, mm	10,7±5,0	11,3±6,4	0,54
Referenzdurchmesser, mm	2,87±0,51	2,85±0,56	0,84
Minimaler Lumendurchmesser, mm			
Gesamtsegment	1,67±0,71	1,53±0,78	0,26
Proximales Segment	2,74±0,67	2,74±0,61	0,97
Stent-Segment	1,77±0,76	1,62±0,82	0,23
Distales Segment	2,16±0,81	2,12±0,87	0,76
Stenose, % des Lumendurchmesser			
Gesamtsegment	39,9±22,5	45,4±24,7	0,15
Proximales Segment	10,1±11,6	10,5±8,9	0,84
Stent-Segment	38,2±23,8	43,2±26,0	0,22
Distales Segment	19,8±23,1	18,1±27,9	0,68
Late lumen loss, mm			
Gesamtsegment	0,51±0,63	0,67±0,71	0,14
Proximales Segment	0,01±0,35	0,03±0,35	0,53
Stent-Segment	0,61±0,68	1,00±0,76	<0,001
Distales Segment	0,18±0,57	0,21±0,52	0,79
Late loss index			
Gesamtsegment	0,11±2,45	0,47±0,52	0,27
Stent-segment	0,37±0,40	0,57±0,45	0,004

mm: Millimeter; n: Anzahl



mm: Millimeter; Late lumen loss: Später Lumenverlust nach 6 Monaten (Follow up); Chrono / TriMaxx: Implantierte Stents; 5 mm proximal: Segment 5mm proximal der Implantation; 5mm distal: Segment 5mm distal der Implantation; Gesamtsegment: Länge des gestenteten Areals + proximales Segment + distales Segment; Stentsegment: Länge des gestenteten Areals

Abb.6: Angiographisches Resultat des späten Lumenverlustes (LLL, mm) nach 6 Monaten (Follow up) bezogen auf die Primärintervention der Koronarstents Chrono / TriMaxx (Universitätsklinikum Ulm im Jahre 04/2006 - 11/2007)

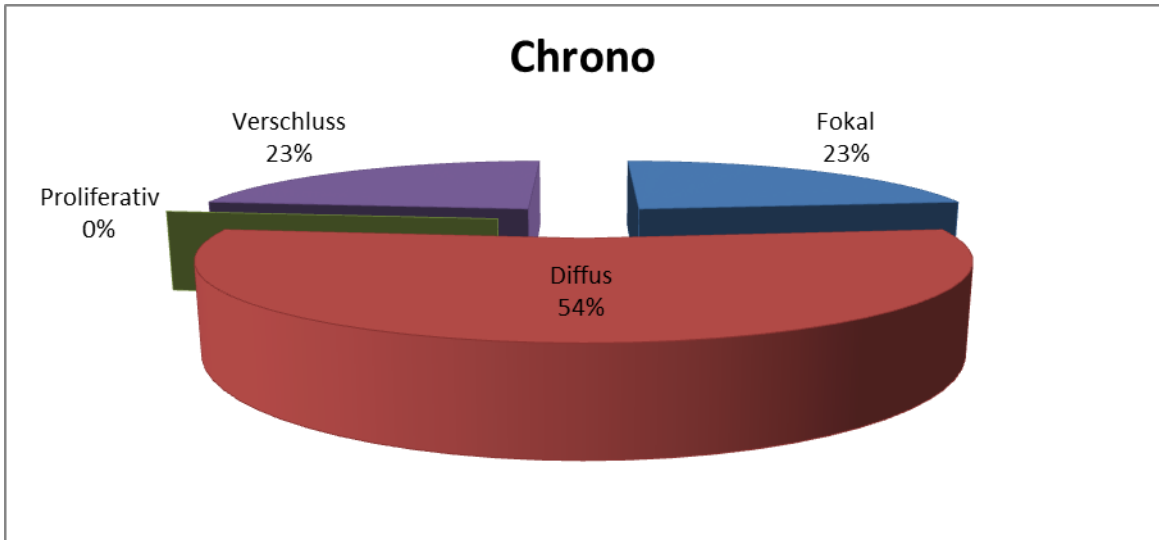
In jedem Segment lag die Restenoserate in der TriMaxx-Gruppe höher als in der Chrono-Gruppe. Die Stenosenlänge im 6-Monats Follow-up präsentiert Tabelle 6 (Chrono: $10,7 \pm 5,0$ mm vs. TriMaxx: $11,3 \pm 6,4$ mm). Das Muster der Restenose wurde hinsichtlich der Klassifizierung nach Mehran eingeteilt. [44]

Dabei konnten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden (siehe Tabelle 7 und Abb. 7/8). Am häufigsten waren fokale Restenosen (16,7%) des TriMaxx, gegenüber diffusen Restenosen (14,0%) des Chrono-Stent vertreten. Proliferative Restenosen (10,0%) zeigte ausschliesslich TriMaxx. Die Häufigkeit von Verschlüssen lag mit 6,0% bei Chrono und 5,0% bei TriMaxx nicht unterschiedlich (Tabelle 7).

Tabelle 7: Restenose-Charakteristika nach 6 Monaten			
(Universitätsklinikum Ulm im Jahre 04/2006 - 11/2007)			
	Chrono	TriMaxx	P
Anzahl der Läsionen, n	100	60	
Binäre Restenose Rate, n (%)			
Gesamtsegment	27 (27,0)	24 (40,0)	0,09
Proximales Segment	0	0	--
Stent-Segment	27 (27,0)	22 (36,7)	0,20
Distales Segment	6 (6,0)	6 (10,0)	0,35
Länge der Restenose, mm	9,5±5,7	10,3±6,5	0,43
Muster der Restenose, n (%)			
fokal	6 (6,0)	10 (16,7)	0,09
diffus	14 (14,0)	5 (8,3)	0,28
proliferativ	0 (0,0)	6 (10,0)	<0,002
Verschluss	6 (6,0)	3 (5,0)	0,79

Binäre Restenoserate (definiert als Anteil von Patienten mit $\geq 50\%$ Restenose)

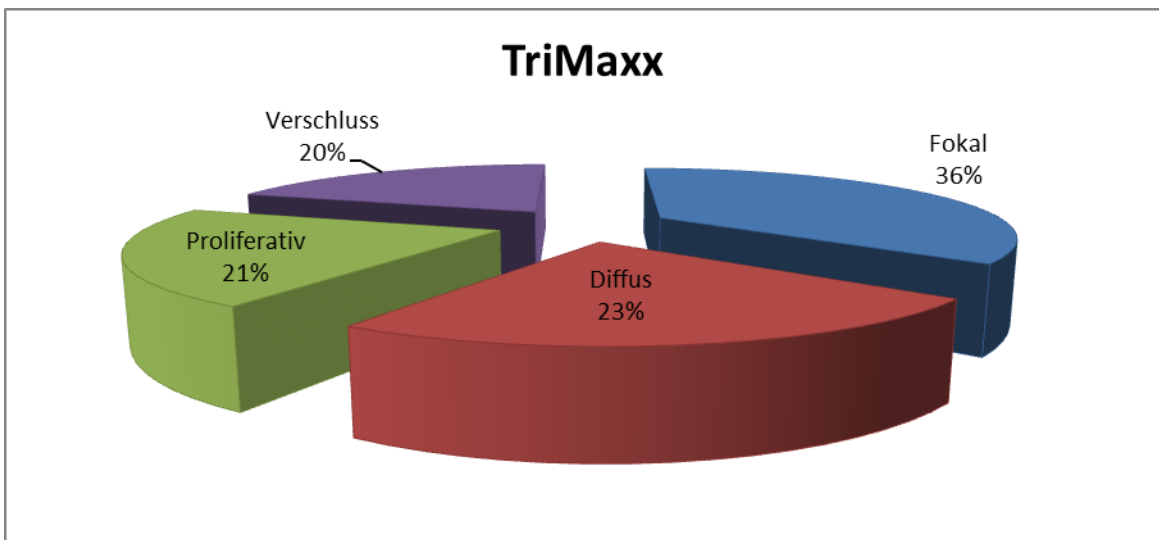
n: Anzahl; mm: Millimeter



Prozentuale Verteilung der In-Stent Restenose nach ihrer Morphologie in vier Subkategorien: Verschluss, Fokal, Proliferativ und Diffus (Prozentangabe, %)

Abb.7: In-Stent Restenose Muster nach Mehran [44]

(Universitätsklinikum Ulm im Jahre 04/2006 - 11/2007)



Prozentuale Verteilung der In-Stent Restenose nach ihrer Morphologie in vier Subkategorien: Verschluss, Fokal, Proliferativ und Diffus (Prozentangabe, %)

Abb.8: In-Stent Restenose Muster nach Mehran [44]

(Universitätsklinikum Ulm im Jahre 04/2006 - 11/2007)

Eine klinische Nachbeobachtungsrate von 98,8% (N=251/248) konnte erreicht werden. Auf die Population des Chrono-Stent fielen 152 Patienten und 99 Patienten auf die Population des TriMaxx-Stent. Insgesamt waren 3 Patienten der klinischen Kontrolle nicht zugänglich.

Bezüglich der Häufigkeit einer erneuten Revaskularisation bestand kein Unterschied mit 4,6% (N=7/182) in der Chrono Population und 3,0% (N=3/117) in der TriMaxx Gruppe.

Schwerwiegende Komplikationen wie Tod und Myokardinfarkt waren nicht verschieden. (Tabelle 8)

Nach ARC-Kriterien traten die meisten Stentthrombosen im subakuten Stadium auf (Chrono 3,3% vs.TriMaxx 3,0%). Zu keiner Stentthrombose kam es am Implantationstag und am ersten postinterventionellen Tag. Späte Stentthrombosen traten ausschließlich in der Chrono-Population auf.

Tabelle 8: Klinisches Resultat nach 6 Monaten			
(Universitätsklinikum Ulm im Jahre 04/2006 - 11/2007)			
	Chrono	TriMaxx	P
Patientenanzahl, n	152	99	
Nicht verfügbar	1	2	
Revaskularisation Zielläsion, n (%)	7 (4,6)	3 (3,0)	0,56
Herzinfarkt, n (%)			
Nicht Zielgefäß	2 (1,3)	1 (1,0)	0,84
Zielgefäß	10 (6,6)	6 (6,1)	0,89
Tod, n (%)	9 (5,9)	6 (6,1)	0,94
Zielläsion Revaskularisation, Myokardinfarkt zurückzuführen auf Zielgefäß/kardialen Tod, n (%)	27 (17,8)	14 (14,1)	0,51
Stentthrombose, n (%)			
Akut (Tag 0-1)	0	0	--
Subakut (Tag 2-30)	5 (3,3)	3 (3,0)	0,92
Spät (Tag 31-360)	2 (1,3)	0	0,26
Stentthrombose, n (%)			
Definitiv	7 (4,6)	3 (3,0)	0,55
Definitiv oder wahrscheinlich	7 (4,6)	3 (3,0)	0,55
Definitiv, wahrscheinlich, möglich	7 (4,6)	3 (3,0)	0,55

n: Anzahl

4. Diskussion

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass nach koronarer Stentimplantation ein deutlicher Unterschied im angiographischen 6-Monats Follow up zwischen den zwei Stents mit passiven Beschichtungen vorhanden war.

Der Late Loss im Stentareal, als wichtigster Parameter der neointimalen Proliferation, war signifikant höher nach Implantation des TriMaxx-Edelstahlstents im Vergleich zum Chrono-Karbo-Stent mit $1,00\pm 0,76$ mm versus $0,61\pm 0,68$ mm. Interessant ist, dass der Wert des Chrono-Stent damit an publizierte Werte von Drug-eluting Stents heranreicht. Für den Drug Eluting Endeavor Stent in der Endeavor IV Studie konnte ein In-stent Late loss von $0,67\pm 0,49$ mm dokumentiert werden. [35] Der TriMaxx-Stent hingegen liegt nur im Bereich von üblichen Bare-metal Stents. [81,38]

Der In-Stent Late Loss lag für einen Zotarolimus freisetzenden Drug-eluting Stent in der ENDEAVOR II Studie bei $0,61\pm 0,46$ mm. Konorza et al. (2007) bestätigten das anhaltend wirksame und günstige Sicherheitsprofil des ENDEAVOR-Stent. [35] In der ENDEAVOR III Studie lag der In-Stent Late loss bei $0,34\pm 0,44$ mm. [12,6,29] Hingegen sind für viele Bare-metal Stents Late Loss Werte um 1.0mm dokumentiert worden. Gregg et al. (2005) verglichen in der TAXUS IV Studie einen Bare-metal Stent (In-Stent Late loss $0,92\pm 0,58$ mm) mit einem Paclitaxel freisetzenden Stent mit signifikant niedrigerem Late loss. [69] Fajadet et al. (2006) zeigten in der ENDEAVOR II Studie (In-Stent Late loss $1,03\pm 0,58$ mm) eine Reduktion des In-Stent Late loss unter Zotarolimus Einsatz und Morice et al. (2002) mit einem In-Stent Late loss von $0,80\pm 0,53$ mm in der RAVEL Studie, einen signifikant niedrigeren In-Stent Late loss in der Sirolimus-Stent Gruppe. [16,45]

Die vorliegende Arbeit weist auf einen positiven Effekt der Carbofilm Oberfläche des Chrono-Stents hin. Untersuchungen des Carbofilms auf Edelstahlstents haben einen In-stent Late Loss von $0,69\pm 0,75$ mm und einen Late Loss von $0,74\pm 0,77$ mm im Gesamtsegment gezeigt. [80] Wöhrle et al.

(2009) zeigten, dass Carbofilm beschichtete Stents bei der Behandlung von Patienten mit STEMI oder NSTEMI mit einem niedrigen Late loss assoziiert waren. [81]

Die Annahme des positiven Effektes auf verminderte Thrombogenese und neointimale Proliferation wurden von der JUPITER II Studie, einer doppelt blinden Vergleichsstudie, ergänzt. Diese diente zur Evaluation der Sicherheit und Effektivität eines Janus Tacrolimus abgebenden Karbo-Stent, verglichen mit einem Tecnic Karbo-Stent. Der passiv beschichtete Tecnic-Stent präsentierte bei vergleichbaren Basisdaten ähnlich gute Ergebnisse mit einem In-Stent Late loss von 0,63mm, bei einer binären Restenoserate von 15,8% und einer TVR-Rate von 10,6%. Die Phantom IV Studie zur Untersuchung des Tecnic Karbo-Stent nach sechs Monaten (n=123), unterstützte ebenso das gute klinische und angiographische Resultat. Es traten keine schwerwiegenden Komplikationen (Tod/Myokardinfarkt) und eine niedrige TVR-Rate von 12,7% auf. [11] Dadurch konnte der sichere Einsatz eines weiteren karbofilmbeschichteten Stent bestätigt werden. [46] Chrono als Weiterentwicklung des Tecnic auf Kobalt-Chrom Basis mit nunmehr in konsekutiver Serie vergleichbaren sehr guten In-stent Late loss Werten von $0,61\pm 0,68$ mm und einer geringen TVR-Rate von 4,6%.

Hingegen scheint der TriMaxx-Stent, trotz aufwendiger Konstruktion, keine Vorteile im Vergleich zu einem Bare-metal Stent zu haben. Insgesamt ist die angiographische Datenlage der TriMaxx-Stents gering. Im Jahre 2005 präsentierte Abizaid angiographische und klinische Resultate einer Multicenter Studie. [3,4] Hier lag der Late loss im Stentareal bei $0,94\pm 0,58$ mm und die binäre Restenoserate bei 25%. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit präsentieren vergleichbare gering höhere In-Stent Late loss Werte ($1,00\pm 0,76$ mm) und eine höhere binäre Restenoserate (36,7%). Die gewonnene Datenlage stuft den TriMaxx-Stent somit als wenig effektiv im Hinblick auf die Reduktion einer neointimalen Proliferation ein. Die nicht

überzeugende Performance wird durch den In-Stent Late loss und die binäre Restenoserate, vergleichbar zu BxVelocity (Stentplattform des Cypher Stent) mit einer damals durch Zidar (2000) nachgewiesenen revolutionierend niedrigen TLR Rate 4,6% und TVR Rate 4,9% sowie durch Sketch et al. (2005) mit einem In-stent Late loss des Driver von 0,94mm nach 180 Tagen und den durch Foley et al. (2001) untersuchten MLDuet, der im europäischen und amerikanischen Multi-link Duet Register eine Restenoserate von 18,1% aufwies, untermauert. Unterstützt wird diese Aussage durch Kereiakes et al. (2003) die Vision-Stents als Teil eines multizentrischen internationalen Registers sowie durch Hermiller et al. (2004) die Express-(Stentplattform für den Taxus Stent) und Liberte-Stents (binäre Restenoserate von 16,2% bzw. 21,9%) ohne das Vorkommen einer Stentthrombose aufwiesen, untersuchten. [83,66,18,31,3]

Neuere alternative Bare-metal Stents mit dünnen Streben sind jedoch auch mit niedrigen Late loss Werten assoziiert. Hierbei erlaubt die Verwendung von Kobalt-Chrom dünnere Streben bei gleich hoher Radialkraft. Wöhrle et al. (2009) konnten in zwei Studien nachweisen, dass der Einsatz von solch modernen nicht-medikamentenfreisetzenden Kobalt-Chrom Stents zur Behandlung von de-novo Läsionen möglicherweise zu einem verbesserten Late loss und binärer angiographischer Restenoserate nach sechs Monaten führt. [80] Dazu wurden 184 Patienten Kobalt-Chrom Vision-Stents implantiert, mit einem In-stent Late loss von $0,64 \pm 0,67$ mm und einer binären Restenoserate von 17,9%. Ebenso ergab die Implantation bei 205 Patienten mit STEMI und 115 Patienten mit NSTEMI, simultan erfreuliche Werte. Angiographisch resultierten ein In-Stent Late loss von $0,69 \pm 0,75$ mm und eine binäre Restenoserate von 19,1%. Der Chrono-Stent mit 0,61mm und 27% kann im Vergleich als ebenso moderner BMS eingestuft werden.

In der ISAR-Stereo I und ISAR-Stereo II Studie wurde die Effektivität der Strebendicke auf die Restenoserate überprüft. Da die Stentstreben die

neointimale Proliferation fördern, wurden zwei Bare-metal Stents mit unterschiedlicher Dicke verglichen. In ISAR I wurden 651 Patienten randomisiert. Davon wurden 326 Patienten Stents mit dünneren Streben (50µm) und 325 Patienten Stents mit dickeren Streben (140µm) implantiert. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die angiographische Restenoserate mit 15,0% bzw. 25,8%. Die Restenoserate war damit signifikant niedriger bei Implantation von Stents mit dünneren Streben. In ISAR II wurden 611 Patienten randomisiert. 309 Patienten wurden Stents mit dünneren Streben (ACS-RX Multilink-Stent 50µm) und 302 Patienten Stents mit dickeren Streben (BX Velocity 140µm) implantiert. Hier lag die angiographische Restenoserate bei 17,9% bzw. 31,4%, und damit ebenfalls signifikant besser in der Gruppe mit Stents dünnerer Streben. Der Late loss des hier verwendeten dünneren ACS-RX Multilink-Stent lag mit $0,93\pm 0,61$ mm vergleichbar niedriger zu dem dickeren BX Velocity Produkt mit einem Late loss von $1,19\pm 0,69$ mm. Zusammenfassend präsentierten die Studien ein deutlich niedrigeres Restenoserisiko bei der Verwendung von dünnen Streben. [30,51]

Die dünne Strebendicke des Chrono Stent (80µm) in Kombination mit der Carbofilmbeschichtung resultierte bei dieser Untersuchung in niedrigem angiographischen Late loss und guten klinischen Daten mit einer Revaskularisationsrate von 4,6% über einen Zeitraum von 6 Monaten.

Unterstützt wird diese Aussage durch die BASKET Studie, eine randomisierte Studie mit klinischem Follow up nach sechs Monaten, in der zwei Drug-eluting Stents (Cypher n=264 / Taxus n=281) und ein Bare-metal Vision-Stent (n=281), hinsichtlich der Effektivität (MACE-Rate / Kosten), verglichen wurden. Nach 6 Monaten lag der Vision Stent mit 7,8% bezogen auf die TVR-Rate nur 3,2% unter der Gruppe, die die Drug-eluting Stents Taxus oder Cypher implantiert bekamen. Hoffmann et al. (2008) zeigten im DaVinci-Kollektiv, einem Register zur prospektiven Erfassung und

Nachbeobachtung von 1287 Patienten nach Vision-Implantationen, bei dem nur dickere Gefäße ab einem Referenzdurchmesser von 3,0mm betrachtet wurden, eine Target Vessel Failure Rate von 9,2%. [80] Bei großen Referenzdiametern muss daher nicht unbedingt ein Drug-eluting Stent verwendet werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten bei einem Referenzdurchmesser von $2,86 \pm 0,54$ mm in der Chrono-Gruppe einen geringen Late Loss von $0,61 \pm 0,68$ mm und eine binäre Restenoserate von 27%.

Die angiographischen Resultate dieser Studie unterstützen somit die guten klinischen Ergebnisse des Kobalt-Chrom-Stents Vision in der BASKET Studie und im DaVinci-Kollektiv [27,82,52,53,26]

Modernste Drug-eluting Stents (DES), welche z.B. Everolimus freisetzen sind einem DES der ersten Generation signifikant überlegen im Hinblick auf die Re-Interventionsrate als auch Stentthromboserate bei ausschließlich klinischem Follow-up. In der Spirit IV Studie zeigte Gregg et al. (2010), dass moderne Everolimus freisetzende Stents, verglichen mit älteren Paclitaxel freisetzenden Stents, geringere Raten an Revaskularisationen der Zielläsion (2.5% vs. 4.6%) und eine signifikante Reduktion der In-Stent Restenose im klinischen 1 Jahres Follow-up aufwiesen. [68]

Auch zeigt eine kürzlich publizierte Metaanalyse, dass der Everolimus freisetzende Stent mit einer niedrigeren Stentthromboserate assoziiert ist als DES der ersten Generation. [70,73,32] Trotz der sehr guten Resultate dieses modernsten DES, besteht nach DES Implantation die Notwendigkeit einer längeren dualen plättchenhemmenden Therapie. Ob hier eine 6 oder 12 monatige Therapie durchgeführt werden muss, wird noch in derzeit laufenden Studien untersucht. Mindestens werden üblicherweise 6 Monate duale Thrombozytenaggregation nach DES Implantation empfohlen. Iakovou et al. (2006) zeigten, dass ein vorzeitiges Absetzen mit einer hohen Gefahr einer Stentthrombose (29%) assoziiert ist. [25] Takeshi Kimura et al. (2009)

wiesen bei Patienten die frühzeitig Thienopyridine und Aspirin absetzten signifikant höhere Stentthromboseraten nach, als jene die sie in Intervallen fortsetzten. [74] Da nicht bei allen Patienten eine mehrmonatige duale Thrombozyteninhibition durchgeführt werden kann, bleibt hier Raum für Weiterentwicklungen von Stents mit passiven Stentbeschichtungen und guten angiographischen wie klinischen Resultaten.

Zusammenfassend ist die Implantation des karbofilmbeschichteten Chrono-Stents in de-novo-Läsionen mit einem niedrigen Late loss assoziiert. Der TriMaxx-Edelstahl-Stent hingegen zeigte einen höheren Lumenverlust sowie eine deutlich höhere Restenoserate im üblichen Bereich für Bare-metal Stents und bietet damit keinen Vorteil für die Patienten.

5. Zusammenfassung

Die Entwicklung einer Restenose nach koronarer Stentimplantation ist eine wesentliche Einschränkung in der interventionellen Kardiologie. Die Restenoserate nach Stentimplantation beträgt bis zu 40%. Die Proliferation und Migration glatter Muskelzellen werden durch verschiedene Reize ausgelöst und hierdurch die Bildung neointimalen Gewebes gefördert. Die ISAR-STEREO I/II Studien zeigten, dass dünne Stentstreben mit einer geringeren Restenoserate assoziiert sind als dicke Stentstreben.

In der aktuellen Arbeit wurde die Frage untersucht, ob zwischen einem TriMaxx-Stent mit einer Strebendicke von 74 μ m und einem Carbofilm beschichteten Kobalt-Chrom Stent mit einer Strebendicke von 80 μ m ein Unterschied im Hinblick auf den angiographisch gemessenen späten Lumenverlust besteht. Konsekutiv eingeschlossen wurden 251 Patienten mit koronaren de-novo Läsionen. 152 Patienten mit 182 Läsionen wurden mit Chrono-Stents mit einem Stenttdiameter von 2,25mm bis 4,0mm und 99 Patienten mit 117 Läsionen durch TriMaxx-Edelstahl Stents mit einem Stenttdiameter von 2,25mm bis 4,0mm untersucht.

Der primäre Endpunkt war der späte Lumenverlust (Late loss) als angiographisches Maß der neointimalen Proliferation im Stentareal 6 Monate nach der Implantation, ermittelt durch die quantitative Koronaranalyse.

Die klinischen Basisdaten und die angiographische Stenosemorphologie unterschieden sich in beiden Populationen nicht. Direkt nach Stentimplantation waren der minimale Lumendiameter und die Diameterstenosen zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht verschieden. Der primäre Endpunkt war in der Chrono-Population signifikant niedriger mit einem Late loss Wert von $0,61\pm 0,68$ mm verglichen mit $1,00\pm 0,76$ mm für den TriMaxx-Stent ($p<0,001$). Die Revaskularisationsrate war mit 4,6% in der Chrono-Gruppe nicht signifikant höher gegenüber 3,0% der TriMaxx-Gruppe.

Nach 6 Monaten war die binäre Restenoserate in der Chrono-Gruppe mit 27,0% niedriger, als in der TriMaxx-Gruppe mit 36,7% und korrelierte damit mit den erhobenen Late loss Werten.

Die Implantation des karbofilmbeschichteten Chrono-Stents in de-novo-Läsionen ist mit einem niedrigen Late loss assoziiert. Der TriMaxx-Edelstahl-Stent hingegen zeigte einen höheren Lumenverlust sowie eine deutlich höhere Restenoserate im Bereich für konventionelle Bare-metal Stents und bietet damit keinen Vorteil.

6. Literaturverzeichnis

[1] Abbott Vascular: TriMaxx coronary stent (2004)

[Online im Internet:] URL: http://www.summitmd.com/pdf/pdf/050715_lec9.pdf (Stand: 04.10.2006)

[2] Abizaid A, Popma JJ, Tanajura LF, Hattori K, Solberg B, Larracas C, Feres F, de Ribamar Costa J, Schwartz LB: Clinical and angiographic results of percutaneous coronary revascularization using a trilayer stainless steel-tantalum-stainless steel phosphorylcholine-coated stent-The TriMaxx trial. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 70:914-919 (2007)

[3] Abizaid A (2006) Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Sao Paulo, Brasil CRF /Columbia University New York, USA: A Novel Multimaterial Stent. Final Clinical Results: The Trimaxx Stent. [Online im Internet:] URL: <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=55104> (Stand: 24.07.2011)

[4] Abizaid A (2005) Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Sao Paulo, Brasil CRF /Columbia University New York, USA: Multicenter Clinical Trial Results with the Triplex Layer Abbott Trimaxx Stent. [Online im Internet:] URL: <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=57528> (Stand: 02.06.2010)

[5] Abizaid A (2004) Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Sao Paulo, Brasil CRF /Columbia University New York, USA: The TriMaxx and ZoMaxx Stents. Construction and Performance. [Online im Internet:] URL: <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=60892> (Stand: 05.05.2010)

- [6] Akin I, Schneider H, Ince H, Kische S, Rehders TC, Chatterjee T, Nienaber CA: Second- and third-generation drug-eluting coronary stents-Progress and safety. *Herz* 36:190-197 (2011)
- [7] Andrew O, Jiro A, McFadden E, Serruys P: 1 Erasmus MC, Thoraxcenter, Rotterdam, The Netherlands. Klassifikation und gegenwärtige Behandlungsmöglichkeiten der In-Stent Restenose: Gegenwärtiger Stand und zukünftige Entwicklungen. *Herz* 29:187-194 (2004)
- [8] Bonzel T, Erbel R, Hamm C.W, Levenson B, Neumann F.J, Rupprecht H.J, Zahn R: Perkutane Koronarintervention. *Clinical Research in Cardiology* 97:513-547 (2008)
- [9] Bundesministerium für Gesundheit (2012): [Online im Internet] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/redaktion/pdf_publicationen/Daten_des_Gesundheitswesens.pdf (Stand: 12.05.2012)
- [10] Chesebro J, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen L, Dalen J, Dodge H, Francis C, Hillis D, Ludbrook P, Markis J, Mueller H, Passamni E, Powers E, Rao A, Robertson T, Ross A, Ryan T, Sobel B, Willerson J, Williams D, Zaret B, Braunwald E, Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 76:142-154 (1987)
- [11] Danzi GB, Capuano C, Sesana M, Baglini R, Bartorelli AL, Trabattoni D, Migliorini A, Antoniucci D: Six-month clinical and angiographic outcomes of the Tecnic Carbostent coronary system: the phantom IV study. *Journal of Invasive Cardiology* 16:641-644 (2004)

[12] David E. Kandzari, MD, Martin B. Leon, MD, Jeffrey J. Popma, MD, Peter J. Fitzgerald, MD, Charles O'Shaughnessy, MD, Michael W. Ball, MD, Mark Turco, MD, Robert J. Applegate, MD, Paul A. Gurbel, MD, Mark G. Midei, MD, Sejal S. Badre, MS, Laura Mauri, MD, Kweli P. Thompson, MD, LeRoy A. LeNarz, MD, Richard E. Kuntz, MD: Comparison of Zotarolimus-Eluting and Sirolimus-Eluting Stents in Patients With Native Coronary Artery Disease. *Journal of American College of Cardiology* 48:2440-2447 (2006)

[13] DRMS Metals USA (2007): [Online im Internet:] URL: <http://www.drmsmetals.com/data/Ni-Co/alloyL605.htm> (Stand: 01.08.2007)

[14] Eberli FR, Roffi M: Nachbehandlung nach medikamentös beschichteten Stents. *Herz* 32:301-306 (2007)

[15] Engel H.J, Lichtlen P.R: Judkins Technik. In: Lichtlen P.R. *Koronarangiographie*. Perimed-Fachbuch-Verlagsgesellschaft, Erlangen, 2.Auflage:144-158 (1990)

[16] Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Münzel T, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Bonan R, Kuntz RE; ENDEAVOR II Investigators. Clinique Pasteur, Toulouse, France. 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)

[17] Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D: Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk

Change With Aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 103:1245-1249 (2001)

[18] Foley DP, Kererakes D, te Riele JA, Nishimura N, Veldhof S, Fink S, Yeung A, van Hoogenhuyze D, Lansky AM, van Es GA, Kutryk MJ, Serruys PW: Acute and 6-month clinical and angiographic outcome after implantation of the ACS Duet stent for single-vessel coronary artery disease: final results of the European and US ACS Multi-link Duet Registry. *Catheterization and Cardiovascular Intervention* 54:25-33 (2001)

[19] Gebbers JO: Atherosclerosis, cholesterol, nutrition, and statins-a critical review. *German Medical Science* 5:1612-3174 (2007)

[20] Gross C.M, Schmidt S. und Bergmann M.: Standortbestimmung der Drug-Eluting-Stents ein Jahr nach Beginn der Sicherheitsdiskussion. *Clinical Research in Cardiology Supplements* 3:85-89 (2008)

[21] Grumann Th, Bode C: Medikamenten-freisetzende Stents: Welcher Koronarpatient profitiert? *CME Compact* 2:2-11 (2005)

[22] Hamm C.W, Arntz H, Bode C, Giannitsis E, Katus H, Levenson B, Nordt Th, Neumann F.J, Tebbe U, Zahn R: Leitlinien Akutes Koronarsyndrom Teil 1. *Zeitschrift für Kardiologie* 93:72–90 (2004)

[23] Hector M. Garcia-Garcia, Nieves G, Granada J. F, Regar E, Serruys P.W.: Diagnosis and Treatment of coronary vulnerable plaques. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 6:209-222 (2008)

[24] Höher M, Wöhrle J, Wohlfrom M, Kamenz J, Nusser T, Grebe OC, Hanke H, Kochs M, Reske SV, Hombach V, Kotzerke J: Intracoronary Irradiation With a Rhenium-188-Filled Balloon Catheter. *Circulation* 107:3022-3027 (2003)

[25] Ioannis I, Antonio C: Thrombosis After Implantation of Drug-Eluting Stents-Reply. *The Journal of Medical Association* 295:36 (2006)

[26] Jeger RV, Brunner-La Rocca HP, Hunziker PR, Tsakiris DA, Kaiser CA, Pfisterer ME; BASKET Investigators. Drug-eluting stents and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in vessels at low anatomic risk: retrospective analysis of previously published data from the Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial. *Clinical Therapy* 31:2886-2893 (2009)

[27] 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 costeffectiveness of drug eluting stents compared with a third-generation baremetal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet* 366:921-929 (2005)

[28] Kaltenbach M: The first angioplasties in Germany. *Kardiologie* 94:152-162 (2005)

[29] Kandzari DE, Mauri L, Popma JJ, Turco MA, Gurbel PA, Fitzgerald PJ, Leon MB. Late-Term Clinical Outcomes With Zotarolimus- and Sirolimus-Eluting Stents 5-Year Follow-Up of the ENDEAVOR III (A Randomized Controlled Trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT-578] Eluting Coronary Stent System Versus the Cypher Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *Journal of the*

American College of Cardiology, *Cardiovascular Intervention* 4:543-550 (2011)

[30] Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schühlen H, Neumann FJ, 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 DJ, Cox DA, Hermiller JB, Midei MG, Bachinsky WB, Nukta ED, Leon MB, Fink S, Marin L, Lansky AJ; Guidant Multi-Link Vision Stent Registry Investigators. Usefulness of a cobalt chromium coronary stent alloy. *American Journal of Cardiology* 92:463-466 (2004)

[32] Kereiakes DJ, Sudhir K, Hermiller JB, Gordon PC, Ferguson J, Yaqub M, Sood P, Su X, Yakubov S, Lansky AJ, Stone GW.: Comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting coronary stents in patients undergoing multilesion and multivessel intervention: the SPIRIT III (A Clinical Evaluation of the Investigational Device XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System [EECSS] in the Treatment of Subjects With De Novo Native Coronary Artery Lesions) and SPIRIT IV (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Subjects With De Novo Native Coronary Artery Lesions) randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology, Cardiovascular Intervention* 3:1229-1239 (2011)

[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] Kollum M, Bode C: New developments in drug-eluting stents. *Herz* 36:177-189 (2011)

[35] Konorza T.F.M, Fajadet J: Randomisierte multizentrische Doppelblindstudie zur Behandlung der stenosierenden koronaren Herzkrankheit mit dem neuen zotarolimusbeschichteten Stent im Vergleich zum herkömmlichen Koronarstent mit cobalthaltiger Legierung-Langzeiteffekt und Sicherheit nach 3 Jahren-Endeavor II. *Herz* 32:428 (2007)

[36] Lange C, Ziese T: Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt, *Gesundheit in Deutschland Kapitel 1.2.2.1:23-26* (2006)

[37] Lenntech (2007): [Online im Internet:] URL:
<http://www.lenntech.com/Stainless-steel-316L.htm> (Stand: 01.08.2007)

[38] Leon MB, Mauri L, Popma JJ, Cutlip DE, Nikolsky E, O'Shaughnessy C, Overlie PA, McLaurin BT, Solomon SL, Douglas JS Jr, Ball MW, Caputo RP, Jain A, Tolleson TR, Reen BM 3rd, Kirtane AJ, Fitzgerald PJ, Thompson K, Kandzari DE: A randomized comparison of the ENDEAVOR zotarolimus-eluting stent versus the TAXUS paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary lesions 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *Journal of American College of Cardiology* 55:543-554 (2010)

[39] Lesperance J., Bourassa MG., Schwartz L., Hudon G., Laurier J., Eastwood C., Kazim F.: Definition and measurements of restenosis after

successful coronary angioplasty:implications for clinical trials. American Heart Journal 125:1394-1408 (1993)

[40] Löwel H: Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt aus der Reihe „Gesundheitsberichterstattung des Bundes“. Robert Koch-Institut 33:1-34 (2006)

[41] Martin R, Cremer J, Krian A, Meinertz T, Werdan K, Zerkowski H.R: Differenzialtherapie der chronischen koronaren Herzkrankheit. Deutsches Ärzteblatt 106:253-261 (2009)

[42] Marx N, Wöhrle J, Nusse T, Walcher D, Rinker A, Hombach V, König W, Höher M: Pioglitazone Reduces Neointima Volume After Coronary Stent Implantation. Circulation 112:2792-2798 (2005)

[43] Mauri L, Hsieh W, Massaro JM, Ho KKL, D'Agostino R, Cutlip DE: Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents. New England Journal of Medicine 356:1020-1029 (2007)

[44] 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)

[45] Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularisation. New England Journal of Medicine 346:1773–1780 (2002)

[46] Morice MC, Bestehorn HP, Carrié D, Macaya C, Aengevaeren W, Wijns W, Dubois C, de Winter R, Verheye S, Hoffmann S, Pachinger O, Di Mario C: Direct stenting of de novo coronary stenoses with tacrolimus-eluting versus carbon-coated carbostents. The randomized JUPITER II trial. *Euro Intervention* 2:45-52 (2006)

[47] Morteza N, Libby P, Erling F, Casscells S, Litovsky S, Rumberger J, Juan Jose Badimon, Christodoulos Stefanadis, Pedro Moreno, Gerard Pasterkamp, Zahi Fayad, Peter H. Stone, Sergio Waxman, Paolo Raggi, Mohammad Madjid, Alireza Zarrabi, Allen Burke, Chun Yuan, Peter J. Fitzgerald, David S. Siscovick, Chris L. de Korte, Masanori Aikawa, K. E. Juhani Airaksinen, Gerd Assmann, Christoph R. Becker, James H. Chesebro, Andrew Farb, Zorina S. Galis, Chris Jackson, Ik-Kyung Jang, Wolfgang Koenig, Robert A. Lodder, Keith March, Jasenka Demirovic, Mohamad Navab, Silvia G. Priori, Mark D. Rekhter, Raymond Bahr, Scott M. Grundy, Roxana Mehran, Antonio Colombo, Eric Boerwinkle, Christie Ballantyne, William Insull, Jr, Robert S. Schwartz, Robert Vogel, Patrick W. Serruys, MD, Goran K. Hansson, David P. Faxon, Sanjay Kaul, Helmut Drexler, Philip Greenland, James E. Muller, Renu Virmani, Paul M Ridker, Douglas P. Zipes, Prediman K. Shah, James T. Willerson: From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient. *Circulation* 108:1772 (2003)

[48] Mozaffarian D, Wilson Peter W.F, Kannel William B: Lifestyle Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Circulation* 117:3031-3038 (2008)

[49] Müller A, Schweizer J, Helms TM: Kardiologische Betreuungsmodelle. *Prävention und Gesundheitsförderung* 3:259-265 (2008)

[50] Newsome LT, Kutcher MA, Royster RL: Coronary Artery Stents: Part I. Evolution of Percutaneous Coronary Intervention. *Anesthesia & Analgesia* 107:552-569 (2008)

[51] Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dotzer F, Hausleiter J, Fleckenstein M, Neumann FJ, Sattelberger U, Schmitt C, Müller M, Dirschinger J, Schömig A. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *Journal of American College of Cardiology* 41:1283-1288 (2003)

[52] Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, Jeger R, Bader F, Osswald S, Kaiser C; BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *Journal of American College of Cardiology* 48:2584-2591 (2006)

[53] Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Rickenbacher P, Mueller C, Hunziker P, Nietlispach F, Leibundgut G, Bader F, Kaiser C; Basket. Long-term benefit-risk balance of drug-eluting vs. Bare-metal stents in daily practice: does stent diameter matter? Three-year follow-up of BASKET. *European Heart Journal* 30:16-24 (2009)

[54] Pohlen M., Bundenmeier H., Roeder N., Breithardt G., Reinecke H.: Risk predictors for adverse outcomes after percutaneous coronary interventions and their related costs. *Clinical Research of Cardiology* 97:441-448 (2008)

[55] Rathore S, Kinoshita Y, Terashima M, Katoh O, Matsuo H, Tanaka N, Kimura M, Tsuchikane E, Nasu K, Ehara M, Asakura K, Asakura Y, Suzuki

T.: A comparison of clinical presentations, angiographic patterns and outcomes of in-stent restenosis between bare metal stents and drug eluting stents. *Eurointervention* 5:841-846 (2010)

[56] Ronnier J, Arman T, Bertil L, Lars W, Ohman M, Mahaffey K, Newby K, Califf R, Simoons M, Topol E, Berger P, Lauer M: Troponin T Levels in Patients with Acute Coronary Syndromes, with or without Renal Dysfunction. *New England Journal of Medicine* 346:2047-2052 (2002)

[57] Roubin G, King S 3rd, Douglas J Jr.: Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Emory University Hospital experience. *American Journal of Cardiology* 60:39B-43B (1987)

[58] Ryan T, Baumann W, Kennedy J, Kereiakes D, King S, Mc Callister B, Smith S, Ulliyot B. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*: 2987-3007 (1993)

[59] Schelo S (2010): Todesursache Herzinfarkt, Pressemitteilung Nr.371, Statistisches Bundesamt. [Online im Internet:] URL: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2010/10/PD10_371_232.html (Stand: 18.10.2010)

[60] Scot G, Serruys P: Benefits of and Safety Concerns Associated With DES: Stent Thrombosis: Definition, Importance, Incidence & Causes Expert Reviews Cardiovascular Therapie 8:449-470 (2010)

[61] Serruys P, Kutryk M, Ong A: Coronary-Artery Stents. *The New England Journal of Medicine* 354:483-495 (2006)

[62] Sezer M: Hassas yüksek riskli plak (ince kapsüllü fibroaterom): Hassas kan/hassas hasta. *The Anatolian Journal of Cardiology* 6:8-12 (2006)

[63] Sheiban I, Carrieri L, Catuzzo B, Destefanis P, Oliaro E, Moretti C, Trevi GP: Drug-eluting stent: the emerging technique for the prevention of restenosis. *Minerva Cardioangiology* 50:443-453 (2002)

[64] Short R.: In Search of Andreas Roland Grüntzig, M.D. (1939-1985). *Circulation* 116:49-53 (2007)

[65] Silber S, Borggrefe M, Böhm M, Hoffmeister HM, Dietz R, Ertl G, Heusch G: Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten freisetzenden Koronarstents (DES). *Der Kardiologe* 1:84-111 (2007)

[66] Sketch MH Jr, Ball M, Rutherford B, Popma JJ, Russell C, Kereiakes DJ: Evaluation of the Medtronic (Driver) cobalt-chromium alloy coronary stent system. *American Journal of Cardiology* 95:8-12 (2005)

[67] Sorin Group Medical Technology, Milano Italy (2008):

[Online im Internet:] URL: <http://cidvascular.com/products/bms/chrono/> (Stand: 02.01.2008)

[68] Stone G, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang J, Caputo R, Doostzadeh J., Cao C, Simonton C, Sudhir K, Lansky A, Cutlip D, Kereiakes D: Everolimus-Eluting versus Paclitaxel-Eluting Stents in Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine* 362:1663-1674 (2010)

[69] Stone G, Ellis S, Cannon L, Mann J, Greenberg J, Spriggs D, O'Shaughnessy C, DeMaio S, Hall P, Popma J, Koglin J, Russell M: Comparison of a Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stent With a Bare Metal Stent in Patients With Complex Coronary Artery Disease. A Randomized Controlled Trial. *The Journal of the American Medical Association*. 294:1215-1223 (2005)

[70] Usman B, Mehran R, Sharma S, Brar S, Yu J, Suh J, Kim H, Park S, Kastrati A, de Waha A, Krishnan P, Moreno P, Sweeny J, Kim M, Suleman J, Pyo R, Wiley J, Kovacic J, Kini A, Dangas G,: Impact of the Everolimus-Eluting Stent on Stent Thrombosis. A Meta-Analysis of 13 Randomized Trials. *Journal of American College of Cardiology* 58:1569-1577 (2011)

[71] Silber S, Borggrefe M, Hasenfuß G, Falk V, Kastrati A, Weis M, Hamm C: *Der Kardiologe* 4:84–92 (2010)

[72] Silber S, Borggrefe M, Böhm M, Hoffmeister H, Dietz R, Ertl G, Heusch G: *Clinical Research in Cardiology* 97:548-563 (2008)

[73] Smits P, Kedhi E, Roybaards K, Joesoef K, Wassing J, Rademaker-Havinga T, McFadden E: 2-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial of Everolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice. The COMPARE (Comparison of the everolimus eluting XIENCE-V stent with the paclitaxel eluting TAXUS LIBERTÉ stent in all-comers: a randomized open label trial) Trial. *Journal of American College of Cardiology* 58:11-18 (2011)

[74] Takeshi K, Takeshi M, Yoshihisa N, Toshihiro T, Kazushige K, Hitoshi Y, Hideo N, Yoshikazu H, Toshiya M, Taiichiro M, Naoto I, Hidehiko H,

Yasuhiko H, Shunichi M, Shigeru O, Takashi H, Nobuo S, Masanobu N, Takahito S, Masakiyo N, Toru K, Kazuaki M; for the j-Cypher Registry Investigators. Antiplatelet Therapy and Stent Thrombosis after Sirolimus-Eluting Stent Implantation. *Circulation* 119:987-995 (2009)

[75] van Buuren F: 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Der Kardiologe* 4:502–508 (2010)

[76] van Buuren F, Horstkotte D: 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Der Kardiologe* 4:502-508 (2010)

[77] Wang F, Stouffer G, Waxman S, Uretsky B: Late Coronary Stent Thrombosis: Early vs. Late Stent Thrombosis in the Stent Era. *Catheter Cardiovascular Intervention* 55:142-147 (2002)

[78] Wöhrle J: Die Stentthrombose im Fokus von Drug-eluting Stents. *Herz* 32:411-418 (2007)

[79] Wöhrle J, Leon M.B: Randomisierte Studie zum Vergleich eines Zotarolimus freisetzenden Stents (Endeavor) und eines Paclitaxel freisetzenden Stents (Taxus) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Herz* 32:672 (2007)

[80] Wöhrle J, Nusser T, Hoffmann S, Kochs M: Angiographic results of the cobalt chromium Vision and Mini-Vision stents. *Canadian Journal of Cardiology* 25:581-584 (2009)

[81] Wöhrle J, Nusser T, Langenwalder S, Heombach V, Kochs M: Carbon-coated stents in patients with acute coronary syndromes. *Clinical Cardiology* 32:E1-6 (2009)

[82] Zellweger MJ, Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Osswald S, Weiss P, Mueller-Brand J, Pfisterer ME; BASKET Investigators: Value and limitations of target-vessel ischemia in predicting late clinical events after drug-eluting stent implantation. *Journal of Nuclear Medicine* 49:550-556 (2008)

[83] Zidar Dr (2000): Bx VELOCITY (TM) Stent Study of 300 Patients With de novo Lesions-The Venus Trail. [Online im Internet:] URL: <http://www2.prnewswire.com/cgi-bin/stories.pl?ACCT=104&STORY=/www/story/10-18-2000/0001342281&EDATE=> (Stand: 01.10.2009)

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. J. Wöhrle, Leitender Oberarzt der Abteilung Innere Medizin II, für die Überlassung des Themas sowie seine freundliche Unterstützung und den stets gern gewährten Rat.

Mein besonderer Dank für die Datenbearbeitung und das tatkräftige Engagement bei der Betreuung meiner Arbeit geht an Eva Schlumpberger, ohne die diese Arbeit nur schwerlich zustande gekommen wäre.

Darüber hinaus bin ich allen Mitarbeitern der Abteilung für ihr freundliches Entgegenkommen zu Dank verpflichtet. Den Oberärzten für die Durchführung der Koronarinterventionen, den Ärzten und Schwestern für die Betreuung der Studienpatienten sowie allen anderen, die an der Entstehung der Arbeit mitgewirkt haben.

Ich spreche an dieser Stelle allen Studienteilnehmern meinen Dank aus, die durch ihr Mitwirken die klinische Forschung ermöglichen.

Zuletzt möchte ich noch meiner lieben Frau und meinen Eltern herzlich danken. Ich weiß ihre große Hilfe und stetige Unterstützung sehr zu schätzen.

„Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt“