

Aus der Abteilung für Kardiologie der 1. Medizinischen Klinik des Zentrums für Innere  
Medizin der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. C. A. Nienaber

**Ergebnisse nach Implantation des Bare Metal Stents Coroflex<sup>TM</sup>**  
**Effizienz und Sicherheit von Bare Metal Stents**  
**in der Ära der Drug Eluting Stents**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von

**Schröder, Anja, geb. am 15.04.1974 in Parchim**

aus Kuhs, OT Zehlendorf

Rostock, 28.07.2010

**Dekan:** Prof. Dr. Emil Christian Reisinger  
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hüseyin Ince  
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Liebold  
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Hendrik Bonnemeier

Tag der öffentlichen Verteidigung: 11.10.2011

*Meinen Kindern, Josefine und Lorenz, gewidmet.*

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>12</b>
1.1 Historische Entwicklung von Bare Metal- und Drug Eluting Stents .....	12
1.2 Evidenzbasierte Medizin-Klassifizierung .....	13
1.3 Die Koronare Herzkrankheit .....	14
1.4 Definitionen.....	17
1.4.1 Restenose.....	17
1.4.2 Stentthrombose.....	19
1.4.3 Quantitative Coronar Analysis .....	21
1.4.4 Major Adverse Cardiac Events .....	21
1.4.5 Revaskularisation, Target Lesion- und Target Vessel Revascularization.....	22
1.4.6 Target Vessel Failure .....	22
1.4.7 Stenosemorphologie, Läsionstypen (ACC-/AHA-Klassifikation).....	22
1.4.8 Coronary Artery Disease (CAD)-Einteilung.....	23
1.5 Koronaranatomie .....	23
1.6 Koronarangiographie/ Perkutane Koronarintervention.....	24
1.7 Die Bare Metal Stents: Coroflex™ und Coroflex Blue™ .....	29
1.8 Medikamente-freisetzende Koronarstents/ Wirkprinzip .....	31
<b>2. Aufgabenstellung</b> .....	<b>36</b>
<b>3. Patienten und Methoden</b> .....	<b>37</b>
3.1 Studienaufbau.....	37
3.2 Einschlußkriterien .....	38
3.3 Ausschlußkriterien .....	38
3.4 Prozedur der Stentimplantation.....	38
3.5 Primäre Endpunkte.....	39
3.6 Sekundäre Endpunkte.....	39
3.7 Statistische Methoden .....	40

<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>41</b>
4.1	Patienten- und Läsionscharakteristika der Gesamtgruppe .....	42
4.2	Prozedurcharakteristika der Gesamtgruppe .....	44
4.3	Angiographische Ergebnisse der Gesamtgruppe.....	46
4.4	Klinische Ergebnisse (MACE) der Gesamtgruppe .....	47
4.5	Ergebnisse in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	50
4.5.1	Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika .....	50
4.5.2	Restenose- und MACE-Raten .....	51
4.6	Ergebnisse in Abhängigkeit vom Diabetes mellitus .....	54
4.6.1	Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika .....	54
4.6.2	Restenose- und MACE-Raten .....	55
4.7	Ergebnisse in Abhängigkeit vom Implantationsverfahren.....	58
4.7.1	Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika .....	58
4.7.2	Restenose- und MACE-Raten .....	60
4.8	Ergebnisse in Abhängigkeit vom Gefäß-/Stentdurchmesser.....	63
4.8.1	Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika .....	63
4.8.2	Restenose- und MACE-Raten .....	65
4.9	Ergebnisse in Abhängigkeit von der Läsions-/Stentlänge.....	68
4.9.1	Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika .....	68
4.9.2	Restenose- und MACE-Raten .....	70
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>73</b>
5.1	Wirksamkeit und Sicherheit von BMS und DES .....	73
5.2	Ergebnisse in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	81
5.3	Ergebnisse in Abhängigkeit vom Diabetes mellitus .....	86
5.4	Ergebnisse in Abhängigkeit vom Implantationsverfahren.....	92
5.5	Ergebnisse in Abhängigkeit vom Gefäß-/Stentdurchmesser.....	96
5.6	Ergebnisse in Abhängigkeit von der Läsions-/Stentlänge.....	101
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>105</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>108</b>
	<b>Thesen.....</b>	<b>128</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>132</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

A.	Arteria
AHA-/ACC	American Heart Association/American College of Cardiology
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
ACVB	Aorto-Coronarer Venen Bypass
ARC	Academic Research Consortium
ASPECT	<b>ASian Paclitaxel Eluting Stent Clinical Trial</b>
BASKET, -LATE	<b>Basel-Stent-Kosten-Effektivitäts-Trial</b> , -Folgestudie von BASKET
BENESTENT	<b>Belgium Netherlands STENT Study</b>
BMS	Bare Metal Stent, unbeschichteter Stent
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting, Bypassoperation
CAD	Coronary Artery Disease, Koronare Herzkrankheit
CCS	Canadian Class Classification, Angina-Klassifikation
DES	Drug Eluting Stent, Medikamente-freisetzender Stent
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung
d. h.	das heißt
€	Euro
EbM	Evidenzbasierte Medizin
ELUTES	<b>European evaluation of pacliTaxel Eluting Stent</b>
ENDEAVOR II	Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Medtronic AVE ABT-578 Eluting Driver Coronary Stent in De Novo Native Coronary Artery Lesions
ENDEAVOR IV	Randomized Comparison of Zotarolimus-Eluting and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients with Coronary Artery Disease
evtl.	eventuell
FIM-Studie	First in Man-Studie
FREEDOM	<b>Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease</b>
GHOST	<b>Guthrie Health system Off label StenT study</b>
GP-IIb/IIIa-Inhibitor	Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor
IE	Internationale Einheit
i.S.	im Sinne
RR	In-Segment-Restenose
ISR	In-Stent-Restenose

IVUS	intravaskuläre Ultraschalluntersuchung
k.A.	keine Angabe
KHK	Koronare Herzkrankheit
kum.	Kumulativ
LAST	late angiographic stent thrombosis, späte Stentthrombosen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Major Adverse Cardiac Event, Zahl der schweren kardialen Ereignisse
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events, Zahl der schweren kardialen und cerebrovaskulären Ereignisse
mg	Milligramm
mm	Millimeter
n	Patientenanzahl
NSTEMI	non-ST-elevation myocardial infarction, Myokardinfarkt ohne ST-Hebung
o.g.	oben genannte
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PAINT	Percutaneous Intervention with biodegradable-polymer based paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting versus bare stents for de novo coronary lesions
PCI	percutaneous coronary intervention, perkutane Koronarintervention
PES	Paclitaxel-Eluting Stent
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
QCA	Quantitative Coronary Angiography
RAVEL	<b>R</b> andomized Study with the Sirolimus- <b>VE</b> LOCITY Balloon Expandable Stent
RCA	Right Coronary Artery
RCT	Randomized Controlled Trial
RCX	Ramus circumflexus
REAL	<b>RE</b> gistro <b>Angio</b> Plastiche dell'Emilia Romagna
RESEARCH	<b>R</b> apamycin- <b>EL</b> uting Stent <b>E</b> valuated <b>A</b> t <b>R</b> otterdam <b>C</b> ardiology <b>H</b> ospital
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SCAAR	Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry
SES	Sirolimus-Eluting Stent
SIRIUS	<b>SI</b> ROLIMUS-Eluting Stent in de novo Native Coronary Lesions

SPSS	Statistical Products and Service Solutions
STRESS	<b>Stent Restenosis Study</b>
s. S.	siehe Seite
Std.	Stunden
STEALTH-Studie	STent Eluting A9 BioLimus Trial in Humans
STEMI	ST-elevation myocardial infarction, ST-Hebungsinfarkt
s.u.	siehe unten
TAXUS	<b>Treatment of de novo coronary disease using a single pAclitaXel elUting Stent</b>
TIMI	“Thrombolysis in Myocardial Infarction”
TLR	Target Lesion Revascularisation, Gesamtzahl der erneuten revaskularisierenden Eingriffe an der dilatierten Stenose
TRENDS	from the Multilink <b>Tetra Randomised EuropeanN Direct Stent Study</b>
TRUE-Register	<b>Taxus in Real-life Usage Evaluation</b>
T-SEARCH	<b>Taxus-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital</b>
TVR	Target Vessel Revascularisation, Gesamtzahl der erneuten revaskularisierenden Eingriffe am dilatierten Gefäß
TVF	Target Vessel Failure, Stenose oder Verschluss des PCI-Gefäßes im Verlauf
vs.	versus
z. T.	zum Teil
z. B.	zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Die zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland nach der ICD-10 im Jahre 2007 (63)
- Abbildung 2: Verlauf der Arteriosklerose (68)
- Abbildung 3: Stent in der Koronararterie, Foto: Boston Scientific (113)
- Abbildung 4: In-Stent-Restenose nach Implantation eines klassischen Edelstahl-Stents (links) und komplikationsfreie Einheilung eines Drug-Eluting Stents (rechts) (66)
- Abbildung 5: Wahrscheinlichkeit einer Stentthrombose [ARC-Definition (138)]
- Abbildung 6: TIMI-Thrombolysis In Myocardial Infarction (99)
- Abbildung 7: links: BMS 24 Monate nach Implantation, rechts Cypher-Stent mit inkompletter Endothelialisierung 16 Monate nach Implantation (52)
- Abbildung 8: Koronararterien (68)
- Abbildung 9: PCI mit alleiniger Ballondilatation (links) und mit Stentimplantation (rechts) (64)
- Abbildung 10: Coroflex™Stent (162)
- Abbildung 11: Inzidenz angiographischer (links) und klinischer (rechts) Restenosen aus ISAR-STEREO (74)
- Abbildung 12: Zellzyklus (65)
- Abbildung 13: Freisetzungskinetik des Resolute-Stent (67)
- Abbildung 14: Verteilung der Patienten auf die Beobachtungszeiträume Koronarintervention (PCI) und zur Kontroll-Koronarangiographie
- Abbildung 15: Patienten – Fragebogen
- Abbildung 16: Stenosegrade der Gesamtgruppe
- Abbildung 17: Implantationsdrücke der Gesamtgruppe
- Abbildung 18: durchschnittliche Stenosegrade vor und nach perkutaner Koronarintervention (PCI) und zur Kontroll-Koronarangiographie
- Abbildung 19: Ergebnisse der Gesamtgruppe
- Abbildung 20: geschlechtsspezifische Ergebnisse
- Abbildung 21: Ergebnisse in Abhängigkeit vom Diabetes mellitus
- Abbildung 22: Ergebnisse in Abhängigkeit vom Implantationsverfahren
- Abbildung 23: Ergebnisse in Abhängigkeit vom Gefäß-/Stentdurchmesser
- Abbildung 24: Ergebnisse in Abhängigkeit von der Läsions-/Stentlänge

## Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: traditionelle Klassifizierung der Evidenzgrade (138)
- Tabelle 2: Charakteristische Parameter zur Beurteilung der Qualität einer randomisierten Studie nach Kriterien der EbM (138)
- Tabelle 3: Canadian Class Classification (CCS): Stadieneinteilung der stabilen Angina pectoris (68)
- Tabelle 4: Auswahl von 13 bei Studien verwendeten Restenosekriterien (134)
- Tabelle 5: Entwicklung der Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der BRD 1984–2007 (Erwachsene) Bis 1990 sind nur die Zahlen der alten Bundesländer erfasst [Zahlen der DGK (18)]
- Tabelle 6: Anzahl und Quote von Stents (Zahl der Fälle – behandelte Patienten) von 2000–2007 (DE-Stents in der Gesamtzahl der Stents enthalten) [Zahlen der DGK (18)]
- Tabelle 7: Coroflex™ - BMS-Studien
- Tabelle 8: Aufbau verschiedener medikamentenbeschichteter Stents (11, 67,90)
- Tabelle 9: ISAR-TEST-2: TLR and Binary Restenose nach zwei Jahren (21)
- Tabelle 10: Signifikanzniveaus
- Tabelle 11: Patienten - und Läsionscharakteristika der Gesamtgruppe
- Tabelle 12: Prozedurcharakteristika der Gesamtgruppe
- Tabelle 13: angiographische Ergebnisse der Gesamtgruppe
- Tabelle 14: Ergebnisse der Gesamtgruppe
- Tabelle 15: Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika in Abhängigkeit vom Geschlecht
- Tabelle 16: Ergebnisse in Abhängigkeit vom Geschlecht
- Tabelle 17: Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika in Abhängigkeit vom Diabetes mellitus
- Tabelle 18: Ergebnisse in Abhängigkeit vom Diabetes mellitus
- Tabelle 19: Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika in Abhängigkeit vom Implantationsverfahren
- Tabelle 20: Ergebnisse in Abhängigkeit vom Implantationsverfahren
- Tabelle 21: Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika in Abhängigkeit vom Gefäß-/Stentdurchmesser
- Tabelle 22: Ergebnisse in Abhängigkeit vom Gefäß-/Stentdurchmesser

- Tabelle 23: Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika in Abhängigkeit von der Läsions-/Stentlänge
- Tabelle 24: Ergebnisse in Abhängigkeit von der Läsions-/Stentlänge
- Tabelle 25: Studienergebnisse im Vergleich
- Tabelle 26: Auszüge aus den Tabellen 15 und 16
- Tabelle 27: Ergebnisse in Abhängigkeit vom Geschlecht im Vergleich zu anderen Studien
- Tabelle 28: Auszüge aus den Tabellen 17 und 18
- Tabelle 29: Ergebnisse in Abhängigkeit vom Diabetes mellitus im Vergleich zu anderen Studien
- Tabelle 30: Auszug aus den Tabellen 19 und 20
- Tabelle 31: Ergebnisse in Abhängigkeit vom Implantationsverfahren im Vergleich zu anderen Studien
- Tabelle 32: Auszug aus den Tabellen 21 und 22
- Tabelle 33: Ergebnisse nach Implantation verschiedener Stentgrößen, Huang et al., [2008 (69)]
- Tabelle 34: Ergebnisse in Abhängigkeit vom Gefäß-/Stentdurchmesser im Vergleich
- Tabelle 35: Auszug aus den Tabellen 23 und 24
- Tabelle 36: Ergebnisse in Abhängigkeit von der Läsions-/Stentlänge im Vergleich

## 1. Einleitung

### 1.1 Historische Entwicklung von Bare Metal- und Drug Eluting Stents

Mit der ersten Ballondilatation eines Koronargefäßes am Menschen, die Grüntzig et al. am 16. September 1977 in Zürich durchführten, eröffneten sich neue Wege zur Behandlung der Koronaren Herzkrankheit (51). Jedoch zeigte sich eine hohe Rate an Akutverschlüssen von 2 - 12 % sowie eine 30 - 50 %ige Restenoserate, so dass häufige Reinterventionen oder Bypassoperationen notwendig waren. 1987 wurde die Implantation eines unbeschichteten Stents (Bare Metal Stent) bei einem akuten Gefäßverschluß nach Ballondilatation erstmalig von Sigwart et al. durchgeführt (31, 61, 87, 137). Weitere Stentimplantationen erfuhren den Durchbruch über die Veröffentlichungen der Ergebnisse der START-, STRESS- und BENESTENT-Studien (10, 43, 133). Gegenüber der alleinigen Ballondilatation konnte man eine Reduktion der Restenoseraten um ca. 10 - 15 % nachweisen (START: 37,0 vs. 22,0 %, STRESS: 42,1 vs. 31,6 %, BENESTENT: 32,0 vs. 22,0 %). Das Problem der akuten (bis 24 Stunden nach Stentimplantation) und subakuten Stentthrombosen (24 Stunden bis 30 Tage nach Stentimplantation) konnte durch die Einführung der dualen Thrombozytenaggregationshemmung (Gabe von Acetylsalicylsäure und Ticlopidin oder Clopidogrel) auf klinisch akzeptable Werte von ca. 1,0 % deutlich minimiert werden (7, 90, 131). Durch die Entwicklung der medikamente-freisetzenden Stents (Drug Eluting Stents), seit ca. 2002, konnte die Restenoserate deutlich verbessert und somit die Notwendigkeit revaskularisierender Maßnahmen klinisch relevant gesenkt werden [erste Studien: RAVEL: von 26,6 auf 0 % (98) und SIRIUS: von 21,0 auf 8,6 % (103, 104)]. Die anfängliche Euphorie über die Wirksamkeit der Drug Eluting Stents wurde bereits 2003 durch erste Fallberichte über das Auftreten von späten- (> 30 Tage nach Stentimplantation) und sehr späten Stentthrombosen (> ein Jahr nach Stentimplantation) unterbrochen (77, 136). Es konnte beobachtet werden, dass diese Stentthrombosen häufiger auftraten als nach Implantation von Bare Metal Stents, ohne dass dadurch die Mortalitäts- und Myokardinfarkt-Raten wesentlich erhöht waren (44, 151). Demzufolge wurden etliche Studien veranlaßt, um die Wirksamkeit und Sicherheit nach Implantation von Drug Eluting- vs. Bare Metal Stents zu vergleichen. Mittlerweile weiß man, dass nach Implantation der modernen Drug Eluting Stents (z.B. Xience V, ein Everolimus-freisetzender Stent) von einer geringeren Inzidenz an späten Stentthrombosen (0,9 %) ausgegangen werden kann [Studie: SPIRIT II (24)]. Die Auswahl des zu implantierenden Stents erfolgt heute anhand des individuellen Patientenrisikos (Comorbiditäten, Gefäßmorphologie) für das Auftreten eines Myokardinfarktes, kardialen Todes oder erneut notwendiger Interventionen.

## 1.2 Evidenzbasierte Medizin-Klassifizierung

Definiert wird Evidenzbasierte Medizin (EbM) ursprünglich als der bewußte, ausdrückliche und wohlüberlegte Gebrauch der jeweils besten Informationen für Entscheidungen in der Versorgung eines individuellen Patienten. EbM beruht auf dem jeweiligen aktuellen Stand der klinischen Medizin, auf der Grundlage klinischer Studien und medizinischer Veröffentlichungen, die einen Sachverhalt erhärten oder widerlegen (54, 129, 153).

Im Folgenden ist ein traditionell übliches System der Evidenzgrade dargestellt, welches übereinstimmend von den US-amerikanischen Gesellschaften [American College of Cardiology (ACC) und American Heart Association (AHA)], der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) klassifiziert wurde (138).

**Tabelle 1:** traditionelle Klassifizierung der Evidenzgrade (138)

Evidenzgrad A:	Daten aus mehreren ausreichend großen, randomisierten Studien oder Metaanalysen
Evidenzgrad B:	Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien
Evidenzgrad C:	Konsensus-Meinung von Experten basierend auf Studien und klinischer Erfahrung

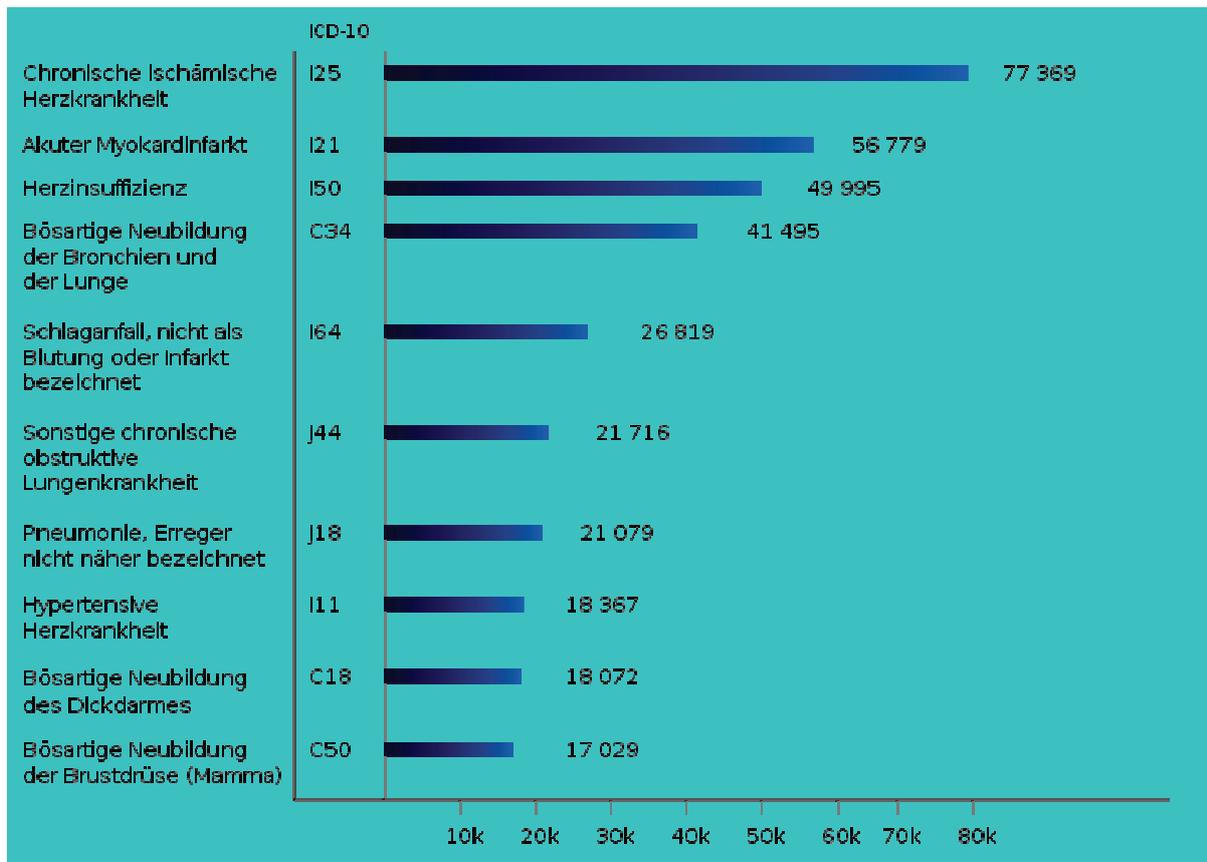
Da es mittlerweile eine fast unübersehbare Zahl randomisierter Studien gibt und schon zwei dieser Studien ausreichen würden, den Evidenzgrad A zu erhalten, wurde in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie, Wert auf einen primären klinischen Endpunkt gelegt, da nur dieser eine ausreichende statistische Aussagekraft („Power“) garantiert, um belastbare Rückschlüsse auf den klinischen Verlauf zuzulassen. Daher wurde ein weiteres System zur Beurteilung der Qualität einer randomisierten Studie entwickelt, wie in nachfolgender Tabelle dargestellt. Im Diskussionsteil werden einige Studien nach diesem EbM-Score beurteilt (138).

**Tabelle 2:** Parameter zur Beurteilung der Qualität einer randomisierten Studie nach den Kriterien der EbM (138)

Primärer klinischer Endpunkt	Ja = 3, nein = 0
Doppelblind (einschließlich Ärzte)	Ja = 1, nein = 0
Beobachtungsintervall > 6 Monate	Ja = 1, nein = 0
Multicenter (mindestens 3)	Ja = 1, nein = 0
Externes unabhängiges Komitee für Datensicherheit	Ja = 1, nein = 0
Primärer Endpunkt erreicht	Ja = 1, nein = 0
Power von $\geq 80\%$ für den primären Endpunkt	Ja = 1, nein = 0
Anteil der nachbeobachteten Patienten für primären klinischen Endpunkt $\geq 95\%$ und für angiographischen primären Endpunkt $\geq 80\%$	Ja = 1, nein = 0
Maximal möglicher EbM-Score	10

### 1.3 Die Koronare Herzkrankheit

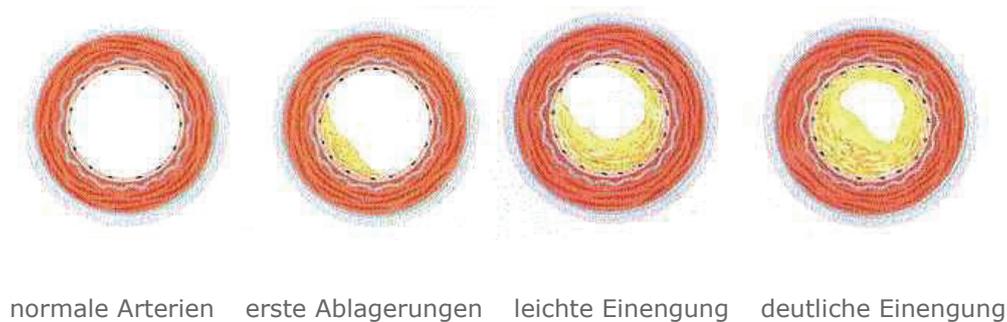
Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Atherosklerose an den Koronararterien, welche die häufigste Todesursache in den industriellen Ländern mit einer, verglichen mit dem Lungen- oder Mammakarzinom, fünf- bis sechsfach erhöhten Letalität darstellt. Laut Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes starben in Deutschland im Jahr 2007 fast 77 369 Menschen an einer chronischen ischämischen Herzkrankheit. Somit lag die KHK an erster Stelle der Todesursachen in Deutschland [Abb. 1 (63)].



**Abbildung 1:** Die zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland nach der ICD-10 im Jahre 2007 (63)

Die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer Atherosklerose sind die arterielle Hypertonie, chronischer Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie sowie das Lebensalter, Geschlecht, Adipositas, familiäre Disposition und psychosoziale Faktoren (Patienten mit Depressionen und fehlendem sozialen und emotionalem Rückhalt). Diese stören die normalen Funktionen des Gefäßendothels, wie die örtliche Kontrolle des Gefäßtonus, das Aufrechterhalten einer antikoagulatorischen endothelialen Oberfläche und/oder die Abwehr von Entzündungsreaktionen. Es kommt zur Gefäßkonstriktion, Bildung intravasaler Gerinnsel und deletärer Interaktionen zwischen Blutmonozyten und

Thrombozyten mit der Entstehung von artherosklerotischen Plaques, welche zu segmentalen Verringerungen der Querschnittsfläche führen und/oder rupturieren können [Abb. 2 (16, 58, 132, 156, 163)].



**Abbildung 2:** Verlauf der Arteriosklerose (68)

Die Lokalisation und das Ausmaß der durch die Sklerose verursachten Stenosen bestimmen das Ausmaß des von der Ischämie betroffenen Myokards und damit die Schwere des klinischen Bildes. Klinisch unterscheidet man zwischen einer stabilen Angina pectoris, die das führende Symptom der chronischen KHK darstellt und nach der Canadian Class Classification (CCS) in verschiedene Stadien eingeteilt wird (Tab. 3), sowie einer instabilen Angina pectoris. Die instabile Angina pectoris ist definiert als jede erstmalig aufgetretene Angina pectoris bei zuvor asymptomatischen Patienten, Angina pectoris in Ruhe („Ruheangina“), sowie eine entsprechende Symptomatik, die in Stärke, Dauer und/oder Frequenz zunimmt („Crescendo-Angina“). Die Unterscheidung beider Formen hat eine große differentialdiagnostische Bedeutung.

**Tabelle 3:** Canadian Class Classification (CCS): Stadieneinteilung der stabilen Angina pectoris (68)

Stadium	Definition
CCS 0	Keine Angina pectoris, auch nicht bei stärkster körperlicher Belastung
CCS I	Angina pectoris nur bei sehr starker körperlicher Belastung
CCS II	Angina pectoris bei mäßiger körperlicher Belastung, z. B. bei raschem Treppensteigen
CCS III	Angina pectoris bei normalen täglichen Aktivitäten (z. B. bei längerem Gehen)
CCS IV	Angina pectoris bei jeder körperlichen Belastung oder bereits in Ruhe

Die instabile Angina pectoris, der akute Myokardinfarkt mit und ohne ST-Streckenhebung sowie der plötzliche Herztod werden als akutes Koronarsyndrom zusammengefasst. Die Übergänge sind häufig fließend, so dass man anhand der Myokard-Nekrose-Marker zwischen instabiler Angina pectoris und akutem Myokardinfarkt, sowie anhand des Elektrokardiogramms, hinsichtlich der unterschiedlichen therapeutischen Maßnahmen, eine Einteilung in ST-Hebungsmyokardinfarkte (STEMI) und Myokardinfarkte ohne ST-Hebung (NSTEMI) vornimmt. Komplikationen, wie Herzrhythmusstörungen (z.B. ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern), ein kardiogener Schock aufgrund eines akuten Linksherzversagens, ein Papillarmuskelabriß mit akuter Mitralklappeninsuffizienz, die Entwicklung eines Herzwandaneurysmas mit möglicher Folge der Thrombusbildung, die eine arterielle Embolie hervorrufen kann und/oder durch eine Ruptur entstehende Herzbeutelamponade sowie durch Autoimmunphänomene ausgelöste Perikarditiden (Dressler-Syndrom) können erschwerend hinzukommen (33, 55).

Zur Diagnostik der stabilen Angina pectoris (aber auch bei unklarer Herzinsuffizienz, malignen ventrikulären Herzrhythmusstörungen, nach überlebten Herztod) gehören neben der ausführlichen Anamnese und dem Status, die nicht-invasiven Methoden, wie z.B. Elektrokardiogramm, Echokardiographie, Fahrradergometrie, Myokardszintigraphie, Langzeit-Blutdruck und -Elektrokardiogramm. Bei einem akuten Koronarsyndrom sind eine rasche Diagnostik und ggf. interventionelle Maßnahmen zu veranlassen. In seltenen Fällen ist eine Not-Bypassoperation indiziert, z.B. bei Mehrgefäßerkrankungen, insbesondere bei Diabetikern mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion oder Hauptstammstenosen sowie nach interventionellen Komplikationen (130).

Von besonderer Bedeutung bei der Therapie einer bestehenden KHK ist die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, insbesondere Vermeidung von Myokardinfarkten und Entwicklung einer Herzinsuffizienz, Erhalt und Verbesserung der Lebensqualität durch Vermeidung von Angina pectoris und Erhaltung der Belastungsfähigkeit sowie Reduktion der Sterblichkeit. Um diese Ziele zu erreichen, ist eine leitliniengerechte medikamentöse Kombinationstherapie [Thrombozytenaggregationshemmer, Statine, Antihypertensiva, insbesondere Betablocker und Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer), Antidiabetika], Rehabilitationsmaßnahmen (bei Zustand nach Myokardinfarkt) sowie Reduktion der Risikofaktoren, also Umstellung des Lebensstiles (Nikotinkarenz, sportliche Betätigung, bewußte Ernährung), notwendig (167).

Die wesentlichen prognostischen Indikatoren für den Verlauf einer KHK sind: der Funktionszustand des linken Ventrikels, Lokalisation und Schwere von Koronarstenosen,

Schwere und Häufigkeit ischämischer Episoden, Stadien der Herzinsuffizienz, überstandene Episoden eines Lungenödems und Herzvergrößerungen. Bei Personen mit einer normalen linksventrikulärer Ejektionsfraktion und einer nur leichten Angina pectoris, aber kritischen Stenosen ( $\geq 70\%$ ) von einen, zwei oder drei epikardialen Gefäßen, beträgt die 5-Jahres-Sterblichkeit annähernd 2,0 - 11,0 %. Läsionen der Arteria (A.) sinistra sind mit einem größeren Risiko als Läsionen der A. circumflexa oder der A. dextra verbunden. Stenosen über 50 % des linken Hauptstammes gehen mit einer Mortalität von etwa 15 % pro Jahr einher (60, 132).

## 1.4 Definitionen

### 1.4.1 Restenose

Die Restenose ist ein rein angiographischer Parameter, der auf einer willkürlich festgesetzten Grenze einer Diameterstenose basiert und daher mit „ja“ oder „nein“ angegeben wird [„binäre“ oder „dichotome“ Restenoserate (104)].

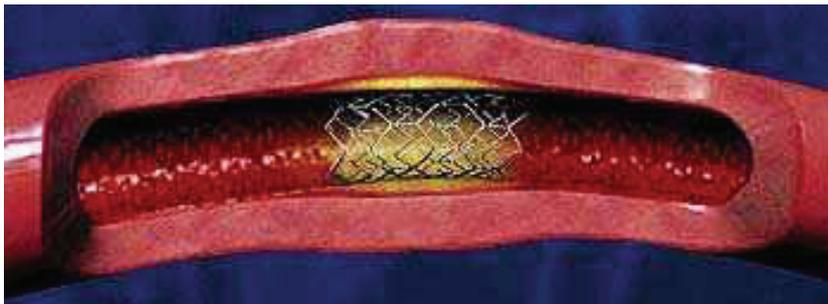
1993 beschrieben Serruys et al. eine Auswahl von 13 verschiedenen Restenosekriterien nach Ballondilatation, von denen alleine vier vom National Heart, Lung, and Blood Institut (NHLBI) in den USA herrühren [Tab. 4, (134)].

**Tabelle 4:** Auswahl von 13 bei Studien verwendeten Restenosekriterien (134)

1. Verlust von mindestens 50 % des initialen PTCA-Gewinns zum Zeitpunkt der Follow-up-Angiographie (NHLBI 4)
2. Lumenabnahme bis auf Werte der prä-PTCA-Diameter-Stenose + 10 % (NHLBI 3)
3. Zunahme der Diameterstenose von $< 50\%$ auf $\geq 50\%$ von post PTCA bei der Follow-up-Angiographie
4. wie unter 3., aber mit $\geq 70\%$ bei der Follow up-Angiographie von post PTCA bei der Follow up-Angiographie (NHLBI 2)
5. Zunahme der Diameterstenose von $\geq 20\%$ von post PTCA zur Follow-up-Angiographie
6. Zunahme der Diameterstenose von $\geq 30\%$ von post PTCA zur Follow-up-Angiographie (NHLBI 1)
7. Diameterstenose von $\geq 50\%$ bei der Follow-up-Angiographie
8. Diameterstenose von $\geq 70\%$ bei der Follow-up-Angiographie
9. Flächen-Stenose von $\geq 85\%$ bei der Follow-up-Angiographie
10. Lumenverlust von $\geq 1\text{ mm}^2$ von post PTCA bei der Follow-up-Angiographie
11. Verlust des minimalen Lumen-Diameters von $\geq 0,72\text{ mm}$ von post PTCA zur Follow-up-Angiographie
12. Verlust des minimalen Lumen-Diameters von $\geq 0,5\text{ mm}$ von post PTCA zur Follow-up-Angiographie
13. Diameter-Stenose von über 50 % bei der Follow-up-Angiographie bei initial erfolgreicher Dilatation (Diameter-Stenose $< 0\%$ , Gewinn $> 10\%$ unmittelbar nach PTCA).

Diese unterschiedlichen Definitionen bedingen unterschiedliche Restenosehäufigkeiten in der Literatur, die eine direkte Vergleichbarkeit erschweren können. Neben der Restenose-Definition ist zusätzlich sowohl das Zeitintervall (Follow up), nach welchem die Restenosierung untersucht wurde, als auch die Vollständigkeit des nachuntersuchten Kollektivs von Bedeutung. Bei einer Reangiographiequote von 60 % ist davon auszugehen, dass die Restenose-Häufigkeit zu hoch gefunden wird, da vornehmlich solche Patienten zur Reangiographie erscheinen, die wieder symptomatisch geworden sind (9).

Nach einer Stentimplantation ist auf eine Trennung zwischen „In-Stent“-Restenose (ISR), die die Restenose im Stent-Segment meint, und der „In-Segment“-Restenose (RR), die das Stent-Segment und 5 mm des proximalen und distalen Stenrandes betrifft, zu achten. Heute ist es allgemein üblich, den Stentbereich und zusätzlich die Ränder (Peristentbereich) zu analysieren. In der aktuellen Literatur wird meistens die In-Segment-Restenose angegeben, definiert als eine Diameterstenose von  $\geq 50\%$  bei der Follow-up-Angiographie (Abb. 3).



**Abbildung 3:** Stent in der Koronararterie, Foto: Boston Scientific (113)

Die Ursachen für die In-Stent Restenose sind komplexe Reaktionen auf die dilatations- und Stent-bedingte Gefäßwandverletzung, die durch ein Zusammenspiel immunologischer und biochemischer Reaktionen eine Gefäßwandhyperplasie induzieren und somit eine Verringerung des Diameters im zuvor behandelten Gefäßabschnitt bedingen. Zur Verhinderung der In-Stent Restenose wurden Drug-Eluting Stents (DES) entwickelt, die über einen bestimmten Zeitraum ein Medikament freisetzen, welches das Wachstum der glatten Muskelzellen reduziert und die Endothelialisierung des Stents positiv beeinflusst (Abb. 4).



**Abbildung 4:** In-Stent-Restenose nach Implantation eines klassischen Edeltahl-Stents (links) und komplikationsfreie Einheilung eines Drug-Eluting Stents (rechts) (66)

### 1.4.2 Stentthrombose

Eine Stentthrombose (ST) ist definiert als ein Totalverschluß im Stent mit plötzlichem Einsetzen der Symptome, einem Anstieg der biochemischen Marker und Auffälligkeiten im Elektrokardiogramm wie bei einem Myokardinfarkt. Stentthrombosen werden nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens definiert. Wir unterscheiden zwischen akuten ST (< 24 Stunden), subakuten ST (< 30 Tage), späten ST (> 30 Tage) und sehr späten ST (> ein Jahr). Auch hinsichtlich der Stentthrombosen zeigten sich in der Literatur zunächst unterschiedliche Definitionen bis das Academic Research Consortium (ARC) erstmals ein Konsensus zur einheitlichen Definition einer Stentthrombose fand. Hierbei werden (angiographisch oder autoptisch) definitive, wahrscheinliche und mögliche Stentthrombosen differenziert. [Abb. 5 (26, 94, 138, 164)].

Wahrscheinlichkeit einer Stentthrombose (ST)	
Definitive ST	Angiographisch gesichert: – TIMI-Fluss 0 mit Verschluss im Stentsegment oder – TIMI-Fluss 1–3 im Stentbereich, beginnend mit Anhalt für einen Thrombus <i>und</i> klinischen/EKG/enzymatischen Zeichen eines akuten Koronarsyndroms  Pathologisch gesichert: Nachweis eines Thrombus durch Thrombektomie oder bei der Autopsie
Wahrscheinliche ST	Jeglicher unerklärter Tod <30 Tage nach Stentimplantation Herzinfarkt im Versorgungsbereich der gestenteten Koronararterie ohne andere erkennbare Ursache
Mögliche ST	Unerklärter Tod $\geq$ 30 Tage nach Stentimplantation

**Abbildung 5:** Wahrscheinlichkeit einer Stentthrombose [ARC-Definition (138)] (TIMI-Definition – Abb. 6)

TIMI-Fluss	Beschreibung
0	kein <u>antegrader</u> Fluss <u>distal</u> des Verschlusses
1	Kontrastmittel lässt sich distal darstellen, füllt jedoch nicht das gesamte Gefäßbett
2	Kontrastmittel füllt distal das gesamte Gefäß aus, An- und Abstrom sind jedoch verzögert
3	normaler Fluss

**Abbildung 6:** TIMI-Thrombolysis In Myocardial Infarction (99)

Stentthrombosen sind selten (zwischen 0,4 und 1,3 %), aber aufgrund ihrer hohen Letalität, eine gefürchtete Komplikation (118). Kurz nach Einföhrug der Drug-Eluting Stents vermutete man ein erhöhtes Risiko für späte und sehr späte Stentthrombosen, aber ohne dass dadurch die Mortalitäts- und Myokardinfarktrate wesentlich erhöht war (44, 151). Aktuelle Studien (mit einheitlicher ARC-Definition einer Stentthrombose) zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Stentthrombose-Rate nach Implantation eines BMS vs. DES bei Patienten mit einer stabilen Angina pectoris (86, 117, 168) oder nach akutem Myokardinfarkt [PASSION-Studie (34)].

Die Ursachen einer ST sind nicht definitiv geklärt. Man vermutet ein multifaktorielles Geschehen, insbesondere abhängig vom Zeitpunkt nach Stentimplantation (fröh, spät oder sehr spät). Bezüglich der akuten Stentthrombose spielt das Implantationsverfahren, das antithrombozytäre Management, und das Ausmaß der Verletzung während der Implantation eine große Rolle, bei den späten - und sehr späten Stentthrombosen dann die Dauer bis zur vollständigen Endothelialisierung und Einheilung in die arterielle Wand (Abb. 7). Das Einheilen eines Drug Eluting Stents kann bis zu zwei Jahre dauern. Späte Stentthrombosen können mit einer Malapposition [inkomplettes Anliegen der Stentstreben an der Gefäßwand (62)] in Verbindung gebracht werden (152). Mechanismen der Malapposition können lokale Hypersensitivitätsreaktionen sein, die zur partiellen Ablösung der Gefäßwand vom Stent führen. Als Auslöser dieser Reaktionen stehen Komponenten der Polymer-Beschichtung von DES in Verdacht. Notaristefano et al. betonen die sorgfältige Auswahl der Stents in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil des Patienten, die technisch präzise Implantation, die entsprechenden Instruktionen an den Patienten, als Basis zur Verminderung der Gefahr, eine Stentthrombose zu erleiden (109, 118).



**Abbildung 7:** links: BMS 24 Monate nach Implantation, rechts Cypher-Stent mit inkompletter Endothelialisierung 16 Monate nach Implantation (52)

### 1.4.3 Quantitative Coronar Analysis

Die Quantitative Coronar Analysis (QCA) entspricht einer angiographischen Meßmethode zur Bestimmung verschiedener Parameter, wie z.B. dieser:

- Referenzgefäßdurchmesser (RVD in mm)
- Stenosen- und Läsionslängen (LL in mm)
- Schweregrade einer Stenose als prozentuale Diameterstenose (DS in %)
- minimaler Lumendurchmesser (MLD in mm)
- „binäre“ Restenoserate (RR in %)
- Late Lumen Loss (LLL in mm, Maß für die neointimale Proliferation)
- Late Lumen Loss Index (LLLI in %).

Für die Parameter DS, MLD, RR, LLL, LLLI sollte auf eine getrennte Angabe für die entsprechende Stentbereiche (in-Stent und in-Segment) geachtet werden, da z.T. sehr unterschiedliche Ergebnisse zu verzeichnen sind (142).

### 1.4.4 Major Adverse Cardiac Events

Als Major Adverse Cardiac Events (MACE) bezeichnet man die postinterventionell nach einem bestimmten Zeitraum aufgetretenen klinischen Ereignisse, die aus einer Summe der Einzelparametern, wie Tod (kardial, koronar, jegliche Ursache), Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI) und Target Vessel Revascularisation (TVR) bestehen (104).

Die Zeiträume werden in unseren Untersuchungen wie folgt definiert:

- innerhalb von 24 Stunden nach Stentimplantation = innerklinische MACE

- nach einem Tag bis durchschnittlich 181 Tagen nach Stentimplantation = außerklinische MACE
- Summe aus innerklinischer und außerklinischer MACE = kumulative MACE

In einigen Studien wird zusätzlich das cerebrovaskuläre Ereignis hinzugefügt und somit die „Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events“ (MACCE) angegeben (108).

#### **1.4.5 Revaskularisation, Target Lesion- und Target Vessel Revascularization**

Die Revaskularisation ist eine katheterassoziierte interventionelle- oder chirurgische Maßnahme (Bypassoperation) zur Wiederherstellung eines koronaren Gefäßdurchflusses, der durch eine stenosierende Läsion beeinflusst war. Man unterscheidet zwei verschiedene Termini hinsichtlich einer Revaskularisation.

Unter der Target Lesion Revascularisation (TLR) versteht man die Behandlung einer lokal begrenzten Gefäßläsion, die zuvor schon mittels PTCA dilatiert, gestentet oder operativ behandelt wurde und durch eine Restenose einer erneuten interventionellen oder operativen Therapie bedarf.

Unter der Target Vessel Revascularisation (TVR) wird die erneute interventionelle oder wenn nötig operative Behandlung des gesamten Zielgefäßes bezeichnet (104, 139, 142).

#### **1.4.6 Target vessel failure**

Als Target Vessel Failure (TVF) wird das „Versagen“ des behandelten Gefäßes am Ende des Beobachtungszeitraumes als insgesamte Ereignisrate angegeben. Sie entspricht nicht unbedingt der kumulativen MACE, da einige Patienten mehrere Ereignisse gleichzeitig erlitten (z.B. Myokardinfarkt mit nachfolgendem Tod zählt bei der TVF einmal, bei der MACE zweimal, da es zwei verschiedene Ereignisse sind, aber diese an ein und demselben Gefäß bzw. Patienten auftraten). Daher ist jede TVR auch gleichzeitig eine TVF, aber nicht jede TVF ist eine TVR (104, 142).

#### **1.4.7 Stenosemorphologie, Läsionstypen (ACC-/AHA-Klassifikation)**

Die *Typ A*-Läsion ist eine fokale Stenose (< 10 mm), von glatter Kontur, konzentrisch, einfach zugänglich, nicht ostial oder an einem anguliertem Segment (< 45 %) gelegen, unter 100 % (nicht okklusiv) stenosiert, mit keinen oder geringen Kalzifizierungen, ohne Involvierung eines größeren Seitenastes und ohne Hinweis für Thromben.

Die *Typ B*-Läsion wird in eine *Typ B1*-Läsion (ein Kriterium dieser Gruppe) und in eine *Typ B2*-Läsion (zwei oder mehrere Kriterien) eingeteilt. Kriterien der *Typ B*-Läsionen stellen dar: tubulär, (10 – 20 mm Länge), mittlere bis schwere Kalzifizierung, exzentrisch, Verschluss (<

3 Monate alt), mittlere Torquierung eines proximalen Gefäßes, ostial, mittelgradig anguliert ( $> 45^\circ$  bis  $< 90^\circ$ ), Bifurkationsläsion, die Doppeldrahttechnik erfordert, irreguläre Kontur, etwas thrombotisches Material.

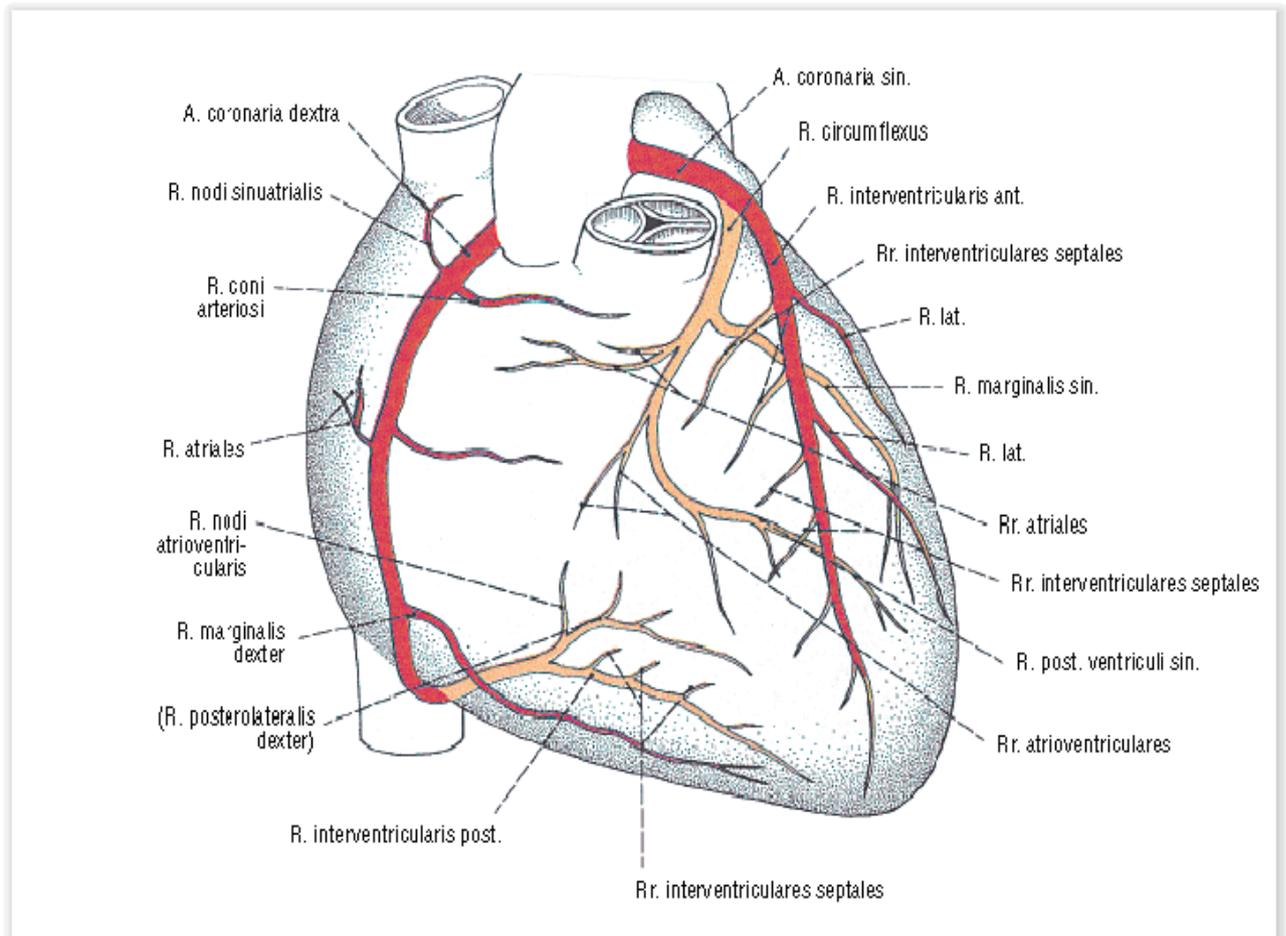
Die *Typ C*-Läsion (ein Kriterium ist ausreichend) beinhaltet: diffuse Läsionen ( $> 20$  mm), chronische Verschlüsse ( $\cong 3$  Monate), exzessive Torquierungen eines proximalen Gefäßes ( $> 90^\circ$ ), größere ungeschützte Seitenäste, extrem angulierte Segmente einschließlich degenerativer Venen-Bypasses mit brüchigen Läsionen (120, 127).

#### **1.4.8 Coronary Artery Disease (CAD)-Einteilung**

Wenn nur eines der drei Gefäßsysteme (RIVA, RCX, RCA) mit einer  $> 50\%$ igen Stenose betroffen ist, spricht man von einer Ein-Gefäßerkrankung (*CAD I*). Sind zwei Gefäßsysteme befallen, spricht man von einer Zwei-Gefäßerkrankung (*CAD II*); wenn drei befallen sind, von einer Drei-Gefäßerkrankung (*CAD III*) (9).

### **1.5 Koronaranatomie**

Beim ausgeglichenen Versorgungstyp sind die Kaliber der rechten und der linken Koronararterie in etwa gleich groß. Die Arteria (A.) coronaria sinistra (left coronary artery, LCA) teilt sich in zwei größere Äste auf. Der erste, Ramus interventricularis anterior [RIVA (RIA), left anterior descending, LAD], gibt Seitenäste für die Kammer (Rami septales) und Seitenäste lateral zur seitlichen Vorderwand (Rami diagonales, RD) ab. Der zweite, Ramus circumflexus (RCX, left circumflex artery, LCX), dessen Seitenäste beim hohen (frühen) Abgang als Rami marginales (Rms, obtuse marginal branch, OM) bezeichnet werden und der weiter distal Seitenäste als Rami posterolaterales (1. und 2. links, RPLS, 1. oder 2. posterolateral branch, PL und rechts RPLD, right posterolateral branch) abgibt. Die rechte Kranzarterie (RCA, right coronary artery) teilt sich im Bereich der Crux cordis in den Ramus interventricularis posterior [RIVP (RIP), posterior descending artery, PDA] und in das Posterolateralsystem mit ein bis drei posterolateralen Endästen auf [(13) Abb. 8].



**Abbildung 8:** Koronararterien (68)

## 1.6 Koronarangiographie/ Perkutane Koronarintervention

Die Koronarangiographie ist eine medizinische Untersuchungsmethode zur Darstellung der Koronargefäße. Die Perkutane Koronarintervention ist eine revaskularisierende Maßnahme, die zum Ziel hat, die myokardiale Reperfusion wiederherzustellen (mittels Ballondilatation und/oder Stentimplantation). Beide Maßnahmen gehören heute zu den Standardtechniken.

In Deutschland wurden im Jahr 2007 an 472 Zentren bzw. 761 Linksherzkathetermeßplätzen 830 685 diagnostische Herzkatheter und 298 726 Koronarinterventionen durchgeführt; entsprechend einer Interventionsquote von 35,96 %. Seit Ende der 80iger war ein stetiger Anstieg dieser diagnostischen und therapeutischen Methode zu verzeichnen, wie nachfolgende Tabelle verdeutlicht [Tab. 5 (15, 18)].

**Tabelle 5:** Entwicklung der Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der BRD 1984–2007 (Erwachsene)  
Bis 1990 sind nur die Zahlen der alten Bundesländer erfasst [Zahlen der DGK (18)]

Jahr	Diagnostische Herzkatheter (D)	Koronarinterventionen (I)	Interventionsquote I/D (%)
1984	56.797	2809	4,94
1985	66.463	4491	6,75
1986	91.344	7999	8,75
1987	114.040	12.083	10,59
1988	131.407	16.923	12,88
1989	146.089	23.360	15,99
1990	175.997	32.459	18,44
1991	214.267	44.528	20,78
1992	246.115	56.267	22,86
1993	279.882	69.804	24,94
1994	357.747	88.380	24,70
1995	409.159	109.669	23,80
1996	452.016	125.840	27,84
1997	478.837	135.925	28,38
1998	515.510	153.257	29,73
1999	561.623	166.132	29,58
2000	594.898	180.336	30,31
2001	611.882	195.280	31,91
2002	641.973	208.178	32,42
2003	652.781	221.867	33,98
2004	711.607	248.909	34,97
2005	770.704	269.503	34,97
2006	805.161	290.761	36,11
2007	830.658	298.726	35,96

Im Jahre 2000 wurden 180 336 perkutane koronare Interventionen durchgeführt, wobei Stents in 68,35 % der Fälle implantiert wurden. Im Jahre 2007 zeigte sich bereits eine Stent-Implantationsquote von 87,65 % bei 298 726 Koronarinterventionen. Seit 2002 werden Drug Eluting Stents verwendet, deren Implantationshäufigkeit bis 2007 rapide zugenommen hat (31,34 % aller Stents sind Drug Eluting Stents), wie in Tab. 6 dargestellt.

**Tabelle 6:** Anzahl und Quote von Stents (Zahl der Fälle – behandelte Patienten) von 2000–2007  
(DE-Stents in der Gesamtzahl der Stents enthalten) [Zahlen der DGK (18)]

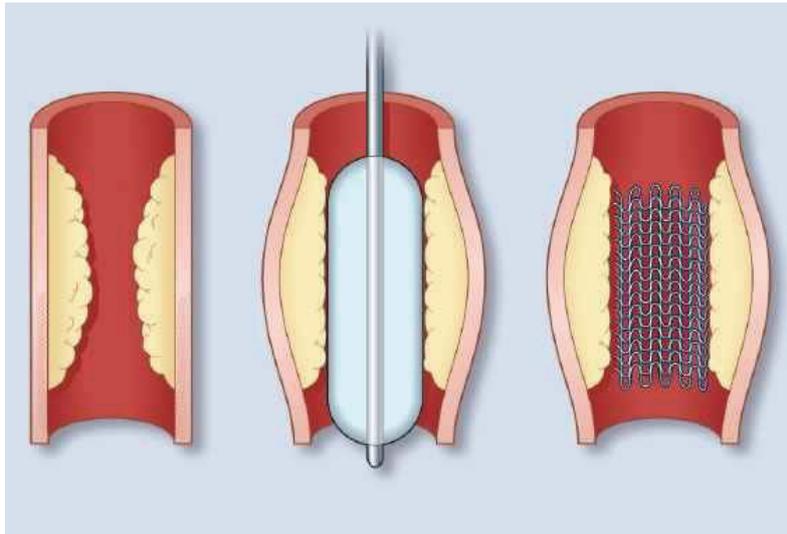
Jahr	PCI	Stent		DE-Stent	
		Anzahl	Quote (%) PCI/Stent	Anzahl	Quote (%) DE-Stents/Gesamtstents
2000	180.336	123.265	68,35	-	
2001	195.280	148.157	75,87	-	
2002	208.178	163.507	78,54	2888	1,77
2003	221.867	177.183	79,86	9156	5,17
2004	248.909	200.239	80,45	27.404	13,69
2005	269.503	231.590	85,93	64.619	27,90
2006	290.761	248.917	85,61	85.367	34,30
2007	298.726	261.835	87,65	82.068	31,34

### Untersuchungsvorgang

Der die Koronarangiographie ausführende Kardiologe, hat stets die Indikation, die häufig zunächst vom Hausarzt, Notarzt oder Krankenhausarzt gestellt wird, zu überprüfen und ggf. zusätzliche Voruntersuchungen zu veranlassen. Vor der Untersuchung ist dem Patienten eine ausführliche Aufklärung über den Untersuchungsablauf, über Nutzen, Risiken und Folgen der geplanten diagnostischen und/oder therapeutischen Untersuchung (PCI und/oder Bypassoperation) als auch über Alternativen und andere Therapieoptionen zu geben. Eine Einverständniserklärung des Patienten muss in schriftlicher Form vorliegen.

Die Linksherzkatheteruntersuchung ist über verschiedene Zugangswege möglich (Aa. radiales, Aa. brachiales, Aa. femorales). Als Punktions technik ist die sogenannte modifizierte „Seldinger-Technik“ (direkte Punktion der Arterie ohne Durchstechen der Gefäßhinterwand) üblich. In der Regel wird eine Schleuse eingelegt, die ein weitgehend atraumatisches Einführen und Wechseln der Katheter ermöglicht. Vorteile einer Schleuse sind ein geringer Blutverlust beim Wechseln der Katheter (durch ein hämostatisches Ventil) und ein zusätzlich vorhandener Seitenarm als vaskulärer (arterieller) Zugang (13).

Der für das interventionelle Vorgehen genutzte Führungskatheter ist in der Regel im Durchmesser größer als der für die alleinige diagnostische Untersuchung. Über sein Lumen wird ein flexibler steuerbarer Führungsdraht bis und über die Stenose gebracht, wobei dieser dann als Schiene dient, über der der Angioplastieballon oder Stent zur Erweiterung der Koronarstenose eingebracht wird. Der Ballon ist durch Metallmarker im Röntgenbild in seiner Position zu identifizieren. Nach Erreichen der richtigen Position wird der Ballon mit einer inkompressiblen Flüssigkeit (Gemisch aus Kochsalzlösung und Kontrastmittel) gefüllt. Es können Druckwerte von bis zu 10 atm und mehr notwendig sein, um eine vollständige Entfaltung des Ballons zu erreichen. Bei stabilem Befund mit Reststenosen unter 25 % ohne Dissektion oder Retraktion können die Instrumentarien entfernt werden. Bei notwendiger Stentimplantation wird ein feines röhrenförmiges Maschengitter (Stent), in der Regel aus nichtrostenden Metalllegierungen, in die zu dilatierende Stenose vorgeschoben. Nach Kontrolle der richtigen Lage wird dieser Stent über die Insufflation des Ballons mit hohen Drücken vollständig expandiert und in die Gefäßwand hineingedrückt. Der Stent verbleibt am Ort und wird in den nächsten Wochen und Monaten vollständig endothelialisiert (Abb. 9).



**Abbildung 9:** Koronarstenose (rechts), Ballondilatation (Mitte), Stentimplantation (rechts) (64)

### Komplikationen

Eine der häufigsten Komplikationen nach alleiniger Ballondilatation ist die Dissektion, ein durch den Ballon erzeugter Wandinriß, der auf den subintimalen Raum begrenzt sein, aber auch bis in die Media verlaufen kann und in der Regel durch eine Stentimplantation behoben werden kann. Angiographisch werden etwa 30 % aller Dissektionen erkannt, aber über die intravasale Ultraschalluntersuchung wurde festgestellt, dass die Dilatation fast immer von inneren Wandinrissen begleitet ist. Selten kann es zu Perforationen der Gefäßwände (0,1 - 3 %), zu akuten transmuralen Myokardinfarkten durch Koronarembolien (1 %) und zu Todesfällen kommen (im kardiogenen Schock bis 50 %, bei elektiver PTCA bis 0,4 %). Vaskuläre Komplikationen beinhalten das Entstehen von Hämatomen, arteriellen Fisteln, Aneurysmata spuria im Bereich der Punktionsstelle und arterielle Thrombosen (bis zu 9 %). Unter der Stentimplantation kann es durch Abstreifen des auf dem Ballon aufgebracht Stents zum Stentverlust kommen. Andererseits ist diese aber auch durch eine frühe Ruptur des Ballons beim Absetzen des noch nicht entfalteteten Stents möglich (7, 33, 54).

### Indikationen zur Koronarangiographie

Die Indikation zur Koronarangiographie besteht insbesondere bei:

- einer Angina pectoris der CCS-Klasse III oder IV, neu oder unter Therapie (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A)
- bei Hochrisikokriterien bei nicht-invasiver Testung unabhängig vom Schweregrad der Angina pectoris (I, A/C)

- bei Angina pectoris CCS-Klasse I oder II mit Intoleranz oder fehlender Ansprechbarkeit auf eine medikamentöse Therapie, oder bei wiederkehrender Angina pectoris trotz medikamentöser Therapie (IIa, C)
- Verschlechterung eines Belastungstest-Befundes bei identischem Protokoll (IIa, C)
- Patienten mit Angina und Verdacht auf eine koronarer Herzkrankheit (hohe Vortestwahrscheinlichkeit), bei denen aufgrund einer Behinderung oder anderer Erkrankung keine Belastungsuntersuchung durchgeführt werden kann (IIa, C)
- Verdacht auf hochgradige Stenose in den proximalen Gefäßabschnitten oder im linken Hauptstamm in der CT-Angiographie im Mehrzeilen-Spiral-CT (IIa, C)
- Individuen bei denen berufsbedingt (z. B. Fremdgefährdung) ein sicherer Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit bei entsprechendem Verdacht (abnormale Belastungsuntersuchungen ohne Hochrisikomerkmale oder andere Risikomerkmale) unabdingbar ist (IIa, C)
- Asymptomatische Männer oder postmenopausale Frauen ohne bekannte KHK mit  $\geq 2$  Risikofaktoren mit abnormalem Befund in nicht-invasiven Untersuchungen (IIa, C)
- Asymptomatische Patienten mit früherem Myokardinfarkt und Ischämienachweis (IIa, C)

Diese Auflistung beinhaltet nur die Indikationen nach Empfehlungsgrad I (Evidenz und/ oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist) und IIa (Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme). Ab dem Empfehlungsgrad IIb ist der Nutzen/Effektivität einer Maßnahme weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt. Ab dem Empfehlungsgrad III ist eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht möglich oder nicht heilsam und im Einzelfall schädlich (54).

#### Indikationen zur Stentimplantation (BMS vs. DES)

In der PCI-Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wurde für die Stentimplantationen in native Koronargefäße, als auch für venöse Bypassgefäße, der höchste Empfehlungs- und Evidenzgrad ausgesprochen. Aus den Ergebnissen der Studien wurden folgende Empfehlungen zum gezielten bzw. zurückhaltenden Einsatz von Medikamente freisetzenden Koronarstents gegeben (139, 138):

- Einsatz von DES bevorzugt bei erhöhtem Risiko einer Restenose:
  - a) KHK mit zu einer Symptomatik/Myokardischämie führenden de novo Koronarstenose mit einem Gefäßdurchmesser  $\leq 3,0$  mm und/oder einer Stenosenlänge  $\geq 15$  mm

- b) nach erfolgreicher Wiedereröffnung eines chronisch verschlossenen Koronargefäßes
- c) in-Stent-Restenose eines unbeschichteten Koronarstents
  - Einsatz von DES zurückhaltend bei erhöhtem Risiko einer Stentthrombose, insbesondere bei:
    - a) deutlich eingeschränkter LVEF (< 30 %)
    - b) Niereninsuffizienz
    - c) diffuser KHK mit Mehrgefäß-PCI
    - Eher keine DES, wenn die Möglichkeit einer bzw. Compliance zur verlängerten Clopidogrelgabe nicht gegeben oder nicht eruierbar ist
      - a) Anamnese hinsichtlich zu erwartender Compliance schwierig zu erheben
      - b) Multimorbide Patienten mit hoher Tablettenzahl
      - c) Demnächst geplante Operation
      - d) erhöhtes, nicht zu beseitigendes Blutungsrisiko
      - e) Bekannte ASS-Unverträglichkeit oder Clopidogrelallergie
      - f) bei strikter Indikation zur Dauerantikoagulation (in Abhängigkeit vom Einzelfall)

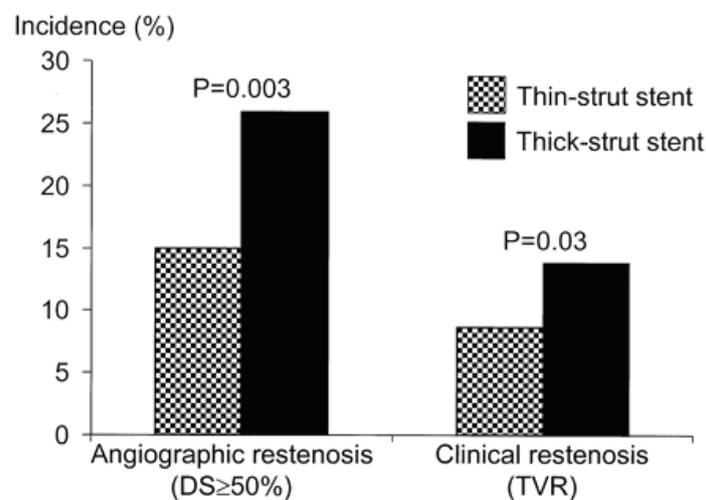
### 1.7 Die Bare Metal Stents: Coroflex™ und Coroflex Blue™

Das Coroflex™ Koronar Stent System von der Firma B. Braun Cardiomedical Company, Berlin, ist seit 1999 zugelassen. Es ist ein mit Lasern aus Röhren geschnittener „gefensterter“ Stent („slotted tube“) aus rostfreiem Stahl 316 L mit einem Profil von < 1 mm. Der Stent ist aus einem bioverträglichen und korrosionsfreien Material hergestellt und in den Längen 8, 13, 16, 19 und 25 mm verfügbar. Der Coroflex™ ist auf dem Larus-Ballon (Hochdruckballonkatheter) aufgesetzt. Ein 16 mm langer Stent besteht aus zehn sinusoidalen Ringelementen, die über flexible Brücken verbunden sind. Diese Verbindungselemente sind an der Mitte der Ringelemente angebracht. Daraus ergibt sich eine 1 - 3 %ige Verkürzung der Elemente während der Stententfaltung. Die Geometrie, die Länge und der Durchmesser der Brücken zeigen eine sehr gute Flexibilität und Biessamkeit. Die extrem flache Kreuzung mit einem Profil von < 1 mm und die Flexibilität bewirken ballonähnliche Eigenschaften. So paßt sich der Stent gut der Gefäßanatomie und den Gefäßbewegungen an, verbunden mit einer geringen Verletzungsgefahr des Koronargefäßes und gutem Seitenastschutz [(162) Abb. 10].



**Abbildung 10:** Coroflex™ Stent (162)

Eine Weiterentwicklung des Coroflex™ stellt der Coroflex Blue™ dar, ein Kobalt-Chrom-Bare Metal Stent. Mit nur 65 µm Strebendicke ist Coroflex Blue derzeit einer der dünnsten Stents auf dem Markt. Ein geringes Stentprofil und dünne Streben sind wichtige Faktoren für eine möglichst niedrige Restenoserate, wie in den STEREO-Studie dargestellt wurde [ISAR-STEREO, ISAR-STEREO-2 (74, 114)]. Hausleiter et al. berichteten aber auch, dass dabei Subgruppen zu betrachten sind. Nach Implantation von Bare Metal Stents mit dünner oder dickerer Stentstrebe in Typ A- und B1 Läsionen waren in deren Untersuchungen keine Unterschiede in der Restenoserate zu messen (16,7 % in beiden Gruppen); nach Implantation in komplexere Läsionen (B2 und C) wiederum schon [50 µm-14,5 % vs. 140 µm-29,0 %, Abb. 11 (57)].



**Abbildung 11:** Inzidenz angiographischer (links) und klinischer (rechts) Restenosen aus ISAR-STEREO (74)  
Thin-strut Stent- Strebendicke - 50µm , Thick-Strut Stent- Streben-dicke - 140 µm,  
DS-Diameterstenose, TVR-Target Vessel Revascularization

Kalmbach et al. veröffentlichten im Jahre 2002 die Ergebnisse nach Implantation eines Coroflex™ bei 113 Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris an einfachen de novo Läsionen mit mittleren Durchmessern von  $\geq 2,5$  mm. Nach sechs Monaten lag die mittels QCA bestimmte Restenoserate bei 15,6 %. Ein Patient (0,88 %) erlitt innerklinisch einen NSTEMI und drei Patienten (2,65 %) verstarben innerhalb der sechs Monate an einer nicht kardialen Ursache [Tab. 7 (72)].

Bocksch et al. veröffentlichten im Januar 2010 ihre Untersuchungen (internationales, prospektives, multizentrisches Register) nach Implantation des Coroflex™ Blue bei 2315 Patienten (mittleres Alter 64,3 Jahre, 19,8 % Diabetiker, 37,3 % akute Myokardinfarkte). Die Patienten litten an einer symptomatischen KHK. Der Stent wurde in einzelnen de-novo-Läsionen oder Restenose-Läsionen implantiert. Komplexe Läsionen waren bei 60,3 % der Patienten nachgewiesen (Typ B (2) / C-Läsionen). Nach sechs Monaten lag die TLR-Rate bei 5,5 %; die MACE bei 9,2 % (ohne Patienten mit akutem Myokardinfarkt, hier lag die MACE bei 13,0 %). Die Rate an akute und/ oder subakuten Stentthrombosen betrug 1,6 % [Tab. 7 (12)].

**Tabelle 7:** Coroflex™ - BMS-Studien

Studie	Stent	BD	n	RR in %	TLR in %	MACE in %	ST in %
Coroflex™	BMS	7	372	14,8	11,3	12,6	0
Coroflex™ (72)	BMS	6	113	15,6	k.A.	k.A.	k.A.
Coroflex Blue™ (12)	BMS	6	2315	k.A.	5,5	9,2	1,6

BD - Beobachtungsdauer in Monat, k.A.-keine Angabe

## 1.8 Medikamente-freisetzende Koronarstents/ Wirkprinzip

Mit dem Einsatz Medikamente-freisetzender Stents (Drug Eluting Stents, DES) konnte im Vergleich zu den Bare Metal Stents (BMS) eine deutliche Reduktion der Restenoserate nach initial erfolgreicher Behandlung von einfachen de novo Stenosen (von ca. 25 - 30 % auf unter 10 %) erreicht werden. Erste positive klinische Erfahrungen mit Restenoseraten von 0 % nach Implantation von Sirolimus-Eluting-Stents (SES) konnten 2001/2002 erreicht werden [First In Men-Studie, Patientenanzahl (n) = 45 und RAVEL-Studie, n = 238, randomisierte, europäische Multizenterstudie (101)]. RAVEL wurde nach 1-, 3- und 5 Jahren ausgewertet, wobei die Target Lesion Revascularization (TLR) nach SES-Implantation bei 0,8 %, 6,2 %, 10,3 % vs. 24,1 %, 25,0 % und 26,0 % nach BMS-Implantation lag ( $p < 0,001$ ). Die MACE nach 5 Jahren lag bei 25,8 % nach SES- vs. 35,2 % nach BMS-Implantation ( $p = 0,03$ ). Die Stentthrombose-Raten (nach ARC-Definition) waren ähnlich in beiden Gruppen (100).

Silber et al. fassten in den Positionspapieren der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung (DGK) die wichtigsten Studien zusammen, um einen Überblick über die bis dahin bestehende Studienlage zu geben. Letztmalig wurde eine Aktualisierung des Positionspapieres 2008 vorgenommen. Bereits 2007 analysierte man 71 randomisierte Studien an 28 984 Patienten. Bis 2008 sind weitere 23 randomisierte Studien ergänzend betrachtet worden. Insgesamt gab es zu dem Zeitpunkt mehr als 41 Studien, die die Ergebnisse nach Implantation eines BMS vs. DES und mehr als 28 Studien, die die Ergebnisse nach Implantation zweier DES bei stabiler KHK mit de novo Stenosen vergleichen (138, 139).

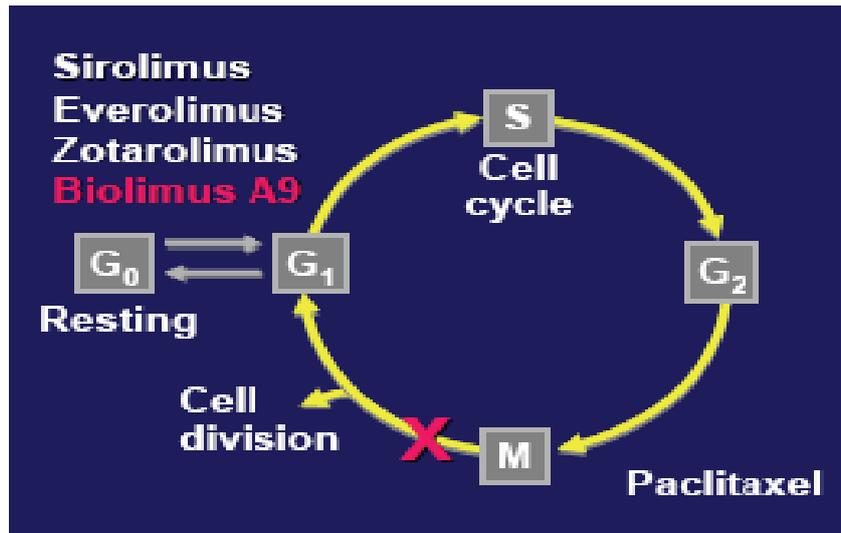
Unzählige weitere Studien folgten, um die Effizienz und Sicherheit der DES im Vergleich zu den BMS, sowie die verschiedenen DES untereinander, zu überprüfen, insbesondere bei Hochrisikopatienten mit komplexen Läsionen (17, 27, 56, 76, 167]. Dazu zählen bekanntermaßen z.B. die Diabetiker (79, 147), Patienten mit chronischen Gefäßverschlüssen (172), Bifurkationsläsionen (42) oder in In-Stent-Restenosen (93, 125, 144, 170). Ausserdem analysierte man die Ergebnisse nach Stentimplantationen bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkten (18, 53, 115, 157), nach Implantation von Stents in Bypassgefäße (14, 47) und bei chronischer Niereninsuffizienz etc. (150).

#### Aufbau und Wirkprinzip von Drug eluting Stents

Ein DES besteht aus drei Hauptkomponenten:

- einem Metallgerüst, der Stentplattform
- einem Polymer („coating“) und
- einer Wirksubstanz

Die Polymere sind in der Lage, die Wirksubstanzen zu speichern und unter definierten Bedingungen wieder an die Umgebung abzugeben. Diese Substanzen, wie Paclitaxel (Derivat von Taxol, antiproliferative Substanz) oder die Immunsuppressiva: Sirolimus, Everolimus, Zotarolimus, Biolimus A 9, haben eine hemmende Wirkung auf Proliferation, Migration, Zellteilung und Inflammation ohne systemisch schädigend in den Organismus einzugreifen und sind bereits aus der Onkologie und der Transplantationsmedizin bekannt (5, 6). Die genannten Substanzen greifen insbesondere in die frühe Phase des Zellwachstums (G1) sowie in die Phase der DNA-Synthese (S) ein. Gleichzeitig wird die Produktion von Zytokinen im Rahmen der Entzündungsreaktion in der Gefäßwand gehemmt und so eine Überwucherung und Reokklusion des Stents vermieden [(154) Abb 12].

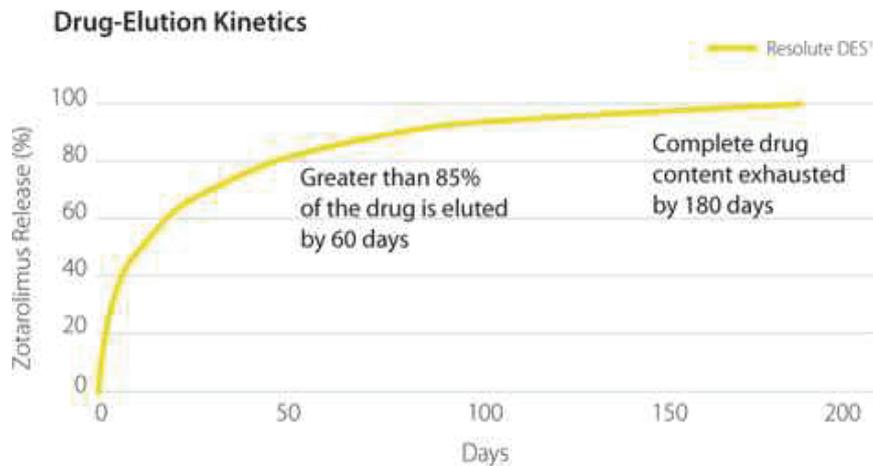


**Abbildung 12:** Zellzyklus (65)

[G<sub>1</sub> - erste Wachstumsphase, S - DNA-Synthesephase, G<sub>2</sub> - zweite Wachstumsphase, M - Mitosephase (Zellteilung), G<sub>0</sub> – Ausstieg aus Zellzyklus, nicht mehr teilungsfähige Zellen oder Zelltod (Apoptose)]

Die in den Polymeren gespeicherten Wirksubstanzen stehen in unterschiedlichen Dosierungen, angegeben in  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  oder  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  Stentoberfläche oder  $\mu\text{g}/\text{mm}$  Stentlänge, zur Verfügung. Etliche Studien verglichen die Effizienz und Sicherheit innerhalb identischer Wirksubstanzen mit unterschiedlichen Dosierungen, wie z.B. in ASPECT wurden zwei ungleich dosierte Stents [(1,3 oder 3,1  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  (247)] verglichen; in ELUTES waren es vier [0,2-, 0,7-, 1,4-, 2,7  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  (45)]. Die Wirksubstanzen werden auf unterschiedliche Weise freigesetzt. Man spricht hierbei von der Freisetzungskinetik. Der Cypher-Stent z.B. besteht aus einem Metallgerüst, dem BMS Bx-Velocity, der mit einer dünnen Polymerschicht (Basecoat) überzogen ist, in die Sirolimus in einer definierten Konzentration von 140  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  eingebracht ist. Eine Diffusionsbarriere (Topcoat), mit der der gesamte Stent überzogen ist, sorgt für eine verzögerte Freisetzung des Medikaments über 30 Tage nach Stent-Implantation [Halbwertszeit = eine Woche (104)]. Der Taxis-Stent (Boston Scientific) hingegen verwendet die Express-Plattform (ein BMS) mit der Translute-Polymerbeschichtung (1  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  Paclitaxel). Dieser Stent ist mit unterschiedlichen Freisetzungskinetiken erhältlich: die „Slow-release“-Kinetik und die „Moderate-Release“-Kinetik. „Slow-release“-Kinetik bedeutet hierbei, dass 10 % des Wirkstoffs innerhalb von zehn Tagen (Konzentrationsmaximum innerhalb der ersten 48 Stunden) freigesetzt werden und etwa 90 % im Trägerpolymer ohne messbare Paclitaxel-Freisetzung verbleiben. Bei der „Moderate-Release“-Kinetik wird eine achtfach höhere Wirkstoff-Freisetzung innerhalb der ersten zehn Tage erreicht, hier bleiben 75 % des Wirkstoffs zurück (25). In der nachfolgenden Abbildung ist die Freisetzungskinetik

des Endeavor-Resolute™, ein DES, dargestellt. Dieser Stent enthält Zotarolimus in einer Dosierung von 1,6 µg/ mm<sup>2</sup> Stentoberfläche, wobei über 85 % innerhalb von 60 Tagen freigesetzt werden und der Rest nach 180 Tagen ausgeschöpft wird. Die hydrophilen Eigenschaften des Stents sorgen für Biokompatibilität und endotheliale Heilung, die hydrophoben Eigenschaften für verbesserte Abgabe der Wirksubstanz und deutliche Hemmung des neointimalen Wachstums [(67) Abb. 13].



**Abbildung 13:** Freisetzungskinetik des Resolute-Stent (67)

Weitere heute üblicherweise genutzte Drug-Eluting Stents sind in der unten dargestellten Tabelle aufgelistet. Cypher und Taxus zählen zur sogenannten ersten Generation von Drug-Eluting Stents, die bis heute weltweit millionenfach implantiert wurden (Tab. 8). Mit der Entwicklung von Endeavor (Zotarolimus-freisetzender Stent) und Xience V/ Promus (Everolimus-freisetzender Stent) begann der Einsatz der zweiten Generation von Stents (11). Die Biolimus A 9-freisetzenden Stents Nobori und BioMatrix sind charakterisiert durch ein bioresorbierbares (selbstaflösendes) PLA-Polymer (PLA = Poly Lactic Acid = Polymilchsäure).

**Tabelle 8:** Aufbau verschiedener medikamentenbeschichteter Stents (11, 67, 90)

	Firma	Stentplattform	Träger „coating“	Wirksubstanz	Dosierung.
Coroflex Please	B Braun	Coroflex	Polysulfon-Polymer	Paclitaxel	1µg/mm <sup>2</sup>
Cypher, Cypher Select,	Cordis (J&J)	BX-Velocity/ Select	Polymer aus Basecoat und Topcoat	Sirolimus (Rapamycin)	140 µg/cm <sup>2</sup>
Taxus Express Taxus Liberte	Boston Scientific	NIRxConformer/ Express/ Liberte	Translute	Paclitaxel	1µg/mm <sup>2</sup>
Endeavor/ Endeavor Sprint	Medtronic	Driver	Phosphorylcholine-Polymer	Everolimus	10 µg/ mm Stentlänge
Endeavor Resolute	Medtronic	Driver	BioLinx Polymer	Zotarolimus	1,6 µg/mm <sup>2</sup>
Xience V/ Xience Prime Promus	Abbott/ Boston Scientific	Multi-Link (ML) Vision	Fluoriertes CoPolymer	Everolimus	k.A.
BioMatrix	Biosensors	316L-Stainless-Steel-Stent	Parylene C PLAPolymer	Biolimus A9	15,6 µg / mm Stentlänge
Nobori	Terumo	316L-Stainless-Steel-Stent	Parylene C PLAPolymer	Biolimus A9	15,6 µg / mm Stentlänge

k.A.-keine Angabe, PLA Polymer-Poly Lactic Acid = Polymilchsäure)

Aktuelle Studien von 2009 und 2010 (ISAR-Test-2, Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Three Limus-Eluting Stents) von Byrne et al. (Deutsches Herzzentrum München) verglichen die klinischen und angiographischen Ergebnisse hinsichtlich der Effizienz und Sicherheit nach Implantation einer neuen Generation von DES, die Dual-DES (setzen Sirolimus und Probucol frei, Probucol ist ein lipophiles Antioxidanz, welches die Freisetzungskinetik von Sirolimus steigert), mit Cypher (SES) und Endeavor (ZES). Signifikante Unterschiede zeigten sich hinsichtlich der binären Restenoserate und der TLR nach zwei Jahren, insbesondere zwischen Dual-DES und SES (Tab. 6). Das „Potenzial“ dieser Stents sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein, wie Byrne et al. am 15. März 2010 in Atlanta berichteten (20, 21).

**Tabelle 9:** ISAR-TEST-2: TLR and Binary Restenose nach zwei Jahren (21)

	Dual DES	Cypher	Endeavor	p
<b>TLR</b>	7,7 %	10,7 %	14,3 %	0,009
<b>Binäre Restenose</b>	13,9 %	18,8 %	20,9 %	0,045

Nach Einführung der bioresorbierbaren Polymere, die mit verschiedenen Wirksubstanzen beschichtet werden, besteht die Hoffnung in der Entwicklung von komplett resorbierbaren Stents (124).

## 2. Aufgabenstellung

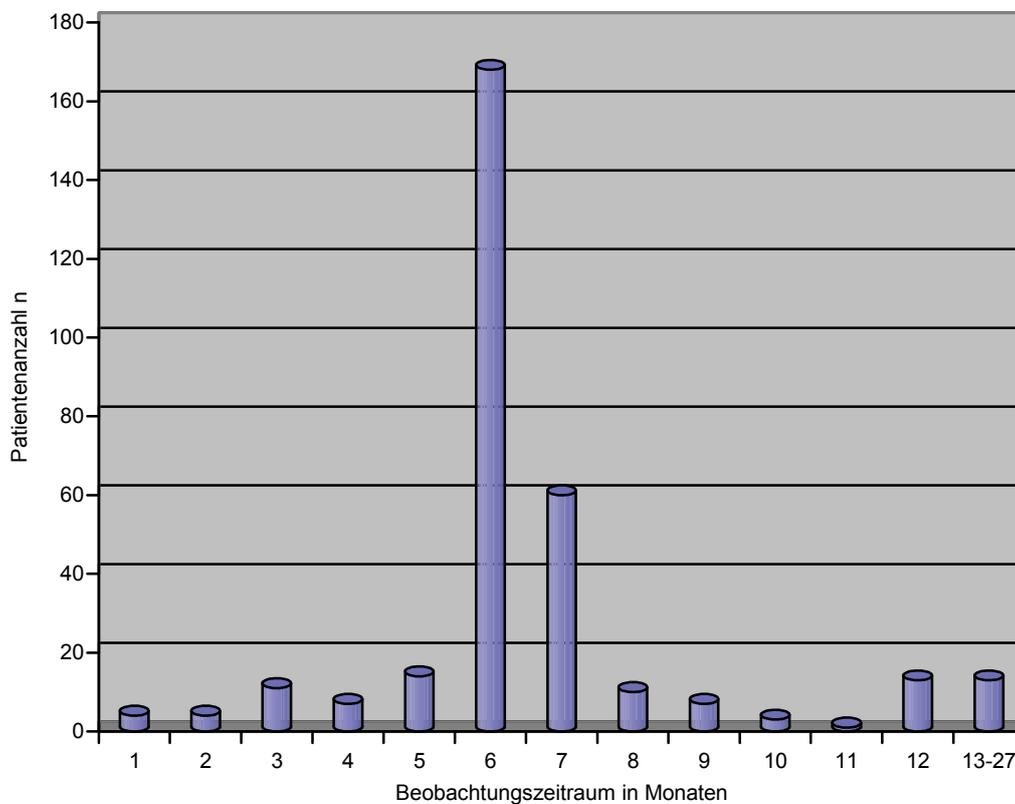
Seit der Einführung der Drug eluting Stents (DES) stieg deren Interventionquote rapide an. Im Jahr 2002 implantierte man in Deutschland 1,77 % DES pro gesamter Stentanzahl (DES und BMS); 2007 lag die Rate bereits bei 31,34 % (18). Anfänglich hätten man vermuten können, dass aufgrund der deutlich verbesserten angiographischen und klinischen Ergebnisse nach DES-Implantation, ein Einsatz der Bare Metal Stents (BMS) nicht mehr zu vertreten wäre. Aufgrund der bald aufkommenden Sicherheitsbedenken hinsichtlich der späten Stenthrombosen nach DES-Implantation, wurde diese Entwicklung abgebremst. Es erfolgten unzählige weitere Vergleichsstudien mit BMS und DES, um herauszubekommen, wann welcher Stents die optimalsten Ergebnisse erreicht. Obwohl man heute weiß, dass nach Implantation der modernen DES (z.B. Xience V, Resolute) nur noch mit einer geringen Inzidenz von späten Stenthrombosen von 0,2 - 0,6 % zu rechnen ist, haben die BMS weiterhin ihren Stellenwert in der interventionellen Kardiologie behalten, „nur“ das Indikationsspektrum hat sich verändert.

Ziel unserer Untersuchungen war es, die angiographischen und klinischen Ereignisse nach Implantation des Coroflex™ - BMS zu ermitteln und mit den Ergebnissen anderer Studien zu vergleichen. Darüber hinaus erfolgten Subgruppenanalysen bezüglich der Ergebnisse in Abhängigkeit vom Geschlecht, von einer zusätzlichen Diabeteserkrankung, vom Implantationsverfahren, vom Gefäßdurchmesser und der Stenosenlänge. Die aktuelle Studienlage wurde herangezogen und der Coroflex™ insbesondere mit den BMS dieser Studien verglichen. Im Ergebnis unserer Untersuchungen wurde ermittelt, bei welchem Patientengut die Implantation von BMS unbedenklich erfolgen kann und wann ein DES vorrangig zu verwenden ist.

### 3. Patienten und Methoden

#### 3.1 Studienaufbau

In unseren Auswertungen wurden die Ergebnisse von 645 Patienten aufgenommen, die in der Zeit von Januar 2001 bis Juni 2003 in der Abteilung für Kardiologie der 1. Medizinischen Klinik des Zentrums für Innere Medizin, einen Coroflex™ - BMS in eine de novo Stenose implantiert bekamen. Es erfolgte eine retrospektive offene unkontrollierte Analyse mit entsprechenden Ein- und Ausschlußkriterien, die unter 3.2 und 3.3 dargelegt werden. Bei allen Patienten war eine Kontroll-Koronarangiographie, ausschließlich visuell-angiographisch zur Bestimmung der Restenoserate im Segment nach sechs Monaten geplant. Ausserdem erhoben wir die innerklinischen - (bis 24 Stunden post implantationem), außerklinischen - (nach 24 Stunden bis durchschnittlich  $6,8 \pm 2,7$  Monaten nach Stentimplantation) und kumulativen (im gesamten Beobachtungszeitraum) klinischen Ereignisse (Major adverse cardiac events - MACE). Bei einem geringen Anteil der Patienten war wegen kardialer Beschwerden eine vorzeitige Kontrolluntersuchung notwendig, andere stellten sich aus individuellen Gründen erst nach 27 Monaten vor (Abb. 14).



**Abbildung 14:** Verteilung der Patienten auf die Beobachtungszeiträume

### **3.2 Einschlußkriterien**

91,7 % (n = 341) der Patienten wurden wegen einer stabilen Angina pectoris und/oder anderer Zeichen einer myokardialen Ischämie der Stentimplantation unterzogen. 8,3 % (n = 31) der Patienten sind wegen eines akuten Koronarsyndromes ohne ST-Hebung (instabile Angina pectoris oder Postinfarktangina) interventionell behandelt worden. Es wurden nur einzelne de novo Läsionen mit einem Stenosegrad von 51 – 99 % in die Studie einbezogen.

### **3.3 Ausschlußkriterien**

Bei 19,7 % der Patienten wurden chronische Verschlüsse des Gefäßes nachgewiesen. Diese stellten den größten Anteil der Ausschlußkriterien dar, gefolgt von akuten Myokardinfarkten mit ST-Hebung mit 18,3 %, In-Stent-Restenosen mit 5,1 % und intrakoronaren Thromben mit 4,2 %. Unter jeweils einem Prozent lag die Häufigkeit von Hauptstammläsionen (0,8 %), ostialen Läsionen (0,9 %) und einer LVEF von < 25 % (0,4 %). Bifurkationsstenosen und/oder schwere Kalzifikationen waren bei unserem Patientengut nicht aufgetreten. Des Weiteren sind Patienten mit einer bekannten terminalen Niereninsuffizienz (8,4 %) nicht in die Studie aufgenommen worden. Stentimplantationen in Venengrafts wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

### **3.4 Prozedur der Stentimplantation**

Über evtl. Komplikationen während oder nach der Intervention wurden die Patienten ausführlich aufgeklärt. Eine Einverständniserklärung lag von allen Patienten in schriftlicher Form vor.

Vor der Intervention erhielten alle Patienten eine Dauertherapie mit 100 mg Aspirin sowie einer loading dose von und 300 mg (> 6 Stunden) bzw. 600 mg (< 6 Stunden) Clopidogrel per os. Während der Intervention wurde ein intraarterieller Heparinbolus von 5000 IE verabreicht. Die Gabe eines GP IIb/IIIa-Inhibitors wurde nach Ermessen des Untersuchers bestimmt. Der Coroflex<sup>TM</sup> war in den Größen 8, 13, 16, 19 und 25 mm verfügbar. Es wurden Stents mit den Durchmessern 2,5, 3,0, 3,5, 4,0 mm implantiert. Anschließend erfolgte eine Dauertherapie mit ASS 100 mg sowie 1 x 75 mg Clopidogrel über vier Wochen (nach BMS-Implantation).

### **3.5 Primäre Endpunkte**

Als primäre Endpunkte waren einerseits die angiographische Bestimmung der binäre Restenoserate im Segment (> 50 %ige Restenose im Stent-Segment und 5 mm des proximalen und distalen Stenrandes) und andererseits die klinische Ereignisrate im Sinne der Major Adverse Cardiac Events (MACE= kardialer Tod, Myokardinfarkt und/ oder erneut notwendige Revaskularisation im zuvor behandelten Gefäß) definiert. Die MACE wurde innerklinisch (bis 24 Stunden nach Stentimplantation), außerklinisch (1 – 181 Tage nach Stentimplantation) und kumulativ (Summe der innerklinischen und außerklinischen MACE) ermittelt.

Ein Vergleich zwischen den diagnostisch ermittelten numerischen Stenosegraden und den numerischen Restenosegraden bei der Kontrolluntersuchung nach dem Beobachtungszeitraum ließ uns statistisch beweisen, wie viele Patienten von der Stentimplantation profitierten.

### **3.6 Sekundäre Endpunkte**

Als sekundäre Endpunkte wurden die akuten periinterventionellen Revaskularisationen (Bypass und/oder PTCA) aufgrund einer Stentthrombose bzw. eines akuten Stentverschlusses, sowie die nicht-kardiale Todesrate im Beobachtungszeitraum definiert.

Die Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika sowie die angiographischen und klinischen Ergebnisse unserer Studie sind im Ergebnisteil dargestellt.

### 3.7 Statistische Methoden

Zur statistischen Datenanalyse wurde das Anwendersystem SPSS (Statistical Products and Service Solutions) Studentenversion 13.0 genutzt (82).

Für die retrospektiven Untersuchungen unserer Studie sind die Krankenakten, die PTCA-Protokolle und die Fragebögen ausgewertet und die relevanten Daten in die vorbereitete SPSS-Tabelle übertragen worden.

Über Häufigkeitstabellen erfolgte eine Überprüfung der Daten auf Eingabefehler und Plausibilität. Des Weiteren wurden statistische Kenngrößen (numerische und prozentuale Häufigkeiten, Mittelwerte, Standardabweichungen) ermittelt.

*Qualitative Merkmale*, wie z.B. Geschlecht, Indikation, Läsionstypen, Akutereignisse etc., wurden numerisch codiert und Zahlen im Sinne eines nominalen Meßniveaus zugewiesen.

Die *quantitativen Merkmale*, wie z.B. Stenosegrade, Stentlängen, Stentgrößen etc., wurden zahlenmäßig erfasst.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test ergab bei allen quantitativen Zielgrößen eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$ , so dass eine unbekannte Verteilung (nicht normalverteilt) vorlag. Demzufolge wurde für die quantitative Zielgröße (Stenose-Restenosegrad) der zwei abhängigen Stichproben der gesamten Kohorte (entsprechend Vorher-Nachher-Vergleich) der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen und für die unabhängigen Stichproben (Subgruppen, z.B. Vergleich der Restenoseraten in Abhängigkeit vom Geschlecht) der U-Test von Mann-Whitney (Rangsummentest) bei zwei Stichproben und bei mehreren Stichproben der Kruskal-Wallis-Test (z.B. Vergleich der Restenoseraten in Abhängigkeit von der Stentgröße) verwendet. Lagen die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Test bei  $p < 0,05$ , so waren weitere Testungen nach dem U-Test von Mann-Whitney notwendig.

Für die qualitativen Zielgrößen bei der Subgruppenanalyse (unabhängige Stichproben, z.B. Vergleich der MACE-Raten in Abhängigkeit vom Geschlecht) wurde der Chi-Quadrat-Test notwendig.

Über die statistischen Tests wurde übergeprüft, ob die Ergebnisse nicht nur durch den Zufall erklärbar waren, sondern verallgemeinert werden konnten, also signifikant waren. Es erfolgte die gebräuchliche Einteilung in Signifikanzniveaus wie in folgender Tabelle dargestellt:

**Tabelle 10:** Signifikanzniveaus

Irrtumswahrscheinlichkeit p	$\geq 0,05$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,001$
Bedeutung	nicht signifikant	signifikant	sehr signifikant	hoch signifikant
Symbol	ns	*	**	***

#### 4. Ergebnisse

Unter Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlußkriterien sind 372 (57,7 %) von den 645 Patienten in die Auswertung einbezogen worden.

Bei 304 der 372 Patienten (81,7 %) wurde eine angiographische Kontrolluntersuchung durchgeführt. Bei den übrigen Patienten wurde das klinische Befinden anhand eines Fragebogens ermittelt (Abb. 15).

Patientenname:	
Geburtsdatum:	
Stentimplantation am:	
Stentlokalisierung:	
Ist die Patn./ der Pat. zwischenzeitlich verstorben?	Ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
Wenn ja, bitte die Ursachen angeben!	
Akuter Myokardinfarkt	<input type="radio"/>
Akutes Linksherzversagen	<input type="radio"/>
Extrakardiale Ursache	<input type="radio"/>
Unbekannte Ursache	<input type="radio"/>
Hat die Patn./ der Pat. derzeit kardiale Beschwerden?	Ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
Wenn ja, welcher Art?	
Angina pectoris	<input type="radio"/>
Dyspnoe	<input type="radio"/>
Eher andere Ursache	<input type="radio"/>
(neuralgieforme)	
Hat die Patn./ der Pat. in einem anderen Krankenhaus eine Kontrolluntersuchung bzw. Notfallkoronarangiographie erhalten?	
Ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>	
Wenn ja, bitte Befundkopie faxen oder senden!	
Hat die Patn./ der Pat. zwischenzeitlich eine Bypassoperation erhalten?	Ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
Wenn ja, bitte Epikrise faxen oder senden!	
Diabetiker?	Ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
Niereninsuffizienz?	Ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
Bitte zurücksenden oder faxen! Vielen Dank für Ihre freundliche Unterstützung.	
Fax:	Adresse:
Bei Rückfragen bitte anrufen:	oder per e-mail:

**Abbildung 15:** Patienten - Fragebogen

#### 4.1 Patienten- und Läsionscharakteristika der Gesamtgruppe

(Tab. 11)

##### Alter und Geschlechterverteilung der Patienten

Das mittlere Alter der untersuchten Patienten lag bei  $63,2 \pm 10,0$  Jahren, 75,8 % (n = 282) waren Männer. Der jüngste Patient war 25 Jahre und der älteste 86 Jahre alt.

##### Begleiterkrankungen

An der zusätzlichen Diagnose eines Diabetes mellitus litten 25,6 % (n = 89) der Patienten. Bei 73,0 % (n = 272) der untersuchten Patienten war eine Hyperlipoproteinämie nachweisbar. 69,0 % (n = 257) der Patienten litten an einer arteriellen Hypertonie. 21,0 % (n = 78) der Patienten waren Raucher.

Indikation zur Stentimplantation siehe Einschlußkriterien (3.2)

##### Läsionslokalisation

Bei 43,8 % (n = 163) der Patienten wurde eine Läsion am RIVA diagnostiziert, gefolgt von Läsionen in der RCA bei 29,0 % (n = 108) und im RCX bei 27,2 % (n = 101) der Patienten.

##### CAD-Einteilung

Bei der überwiegenden Anzahl der Patienten (60,8 %, n = 226) konnte eine Eingefäßerkrankung diagnostiziert werden. Eine Zweigefäßerkrankung zeigte sich bei 32,0 % (n = 119) der Patienten. Nur 7,3 % (n = 27) litten an einer Dreigefäßerkrankung.

##### Läsionstypen (ACC-/AHA-Klassifikation)

Mit 76,1 % (n = 283) war die Typ B2-Läsion am häufigsten vertreten, gefolgt von den Typ B1-Läsionen mit einem Anteil von 20,4 % (n = 76). Mit 2,4 % (n = 9) waren nur wenige einfache Typ A-Läsionen nachweisbar und bei 1,1 % (n = 4) wurde der komplizierteste Läsionstyp (Typ C) diagnostiziert.

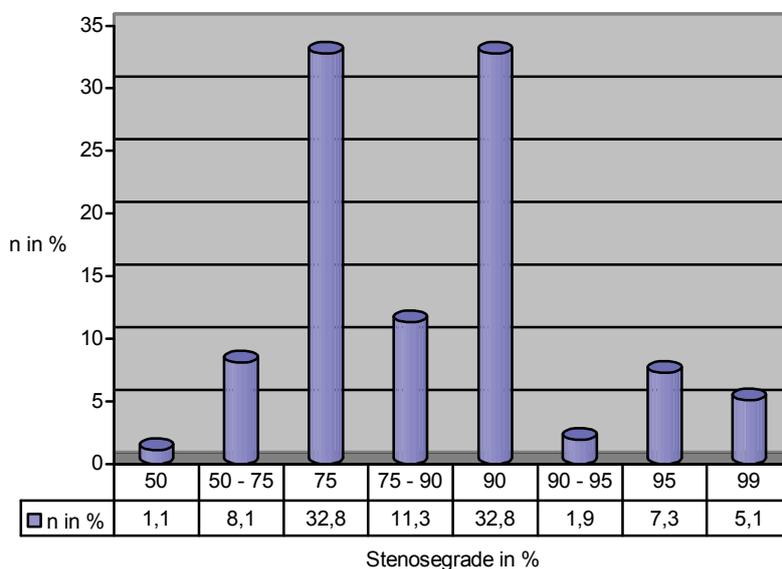
##### Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

33,4 % (n = 101) Patienten zeigten eine während der Herzkatheteruntersuchung gemessene eingeschränkte LVEF von 25 bis < 60 %. Beim überwiegenden Anteil von 66,6 % (n = 201) wurde eine normale LVEF von  $\geq 60$  % ermittelt.

##### Stenosegrade

Prinzipiell wurden diese während der Koronarangiographie rein visuell eingeschätzt und wie in der unten dargestellten Abbildung nach ACC-/AHA-Kriterien in Gruppen eingeteilt (50 %, 50 - 75 % etc.). 90 und 75 %ige Stenosen waren bei jeweils 32,8 % (n = 122) der Patienten am häufigsten aufgetreten. Weitere behandlungsbedürftige Stenosen zeigten eine Enge von 75 - 90 % bei 11,3 % (n = 42), gefolgt von 50 - 75 % bei 8,1 % (n = 30) der Patienten und den 95 %igen Stenosen bei 7,3 % (n = 27) der Patienten. Ein subtotaler Verschluss (99 %ige Stenose)

war bei 5,1 % (n = 18) der Patienten diagnostiziert worden; 90 - 95 %ige Stenosen waren bei 1,9 % (n = 7) nachweisbar. Weitere vier Patienten (1,1 %) wurden bei einer 50 %igen Stenose interventionell behandelt (Abb. 16).



**Abbildung 16:** Stenosegrade der Gesamtgruppe

**Tabelle 11:** Patienten - und Läsionscharakteristika der Gesamtgruppe

Charakteristika in %	alle Patienten (n = 372)
Alter (Jahre)	63,2 ± 10,0
Männer	75,8
Diabetiker	25,6
stabile Angina pectoris	91,7
instabile Angina pectoris	8,3
Hyperlipidproteinämie	73,0
Hypertonie	69,0
Nikotinabusus	21,0
Zielgefäß: RIVA	43,8
RCA	29,0
RCX	27,2
CAD II - III	39,3
Läsionstyp: A	2,4
B1	20,4
B2	76,1
C	1,1
LVEF: 25 - 60 %	33,4
≥ 60 %	66,6

## 4.2 Prozedurcharakteristika der Gesamtgruppe

(Tab. 12)

### GP IIb/IIIa-Inhibitor

Die zur Standardmedikation zusätzliche Gabe eines GP IIb/IIIa-Inhibitors (Abciximab<sup>®</sup>) wurde bei 18,3 % (n = 68) der Patienten durchgeführt.

### Implantationsverfahren

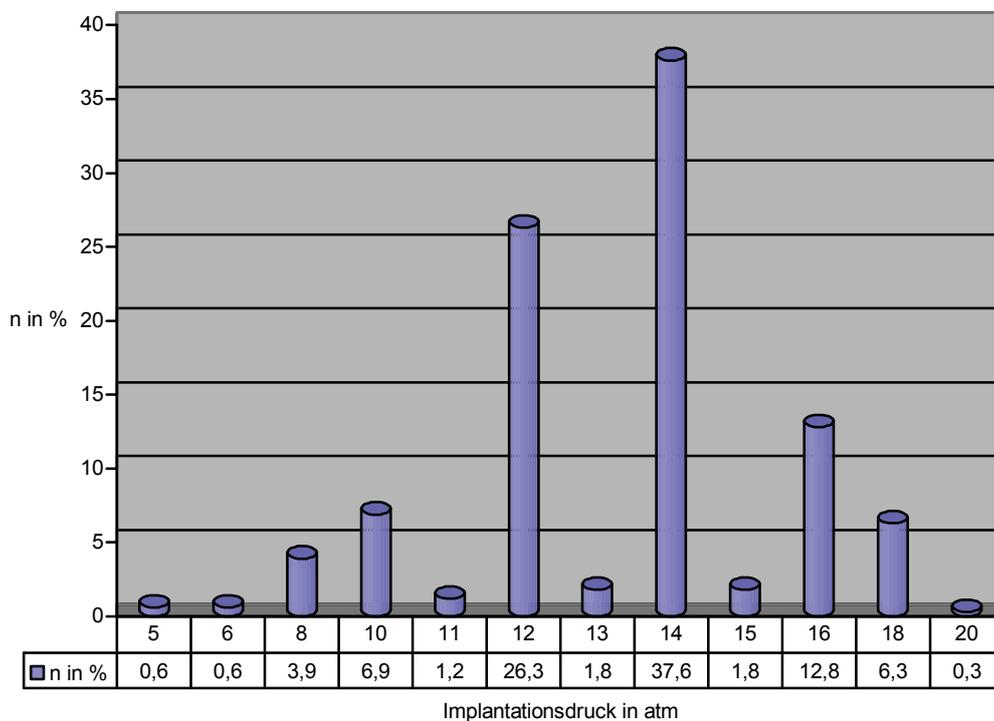
61,3 % (n = 228) der Patienten erhielten eine direkte Stentimplantation vs. 38,7 % (n = 144), bei denen zuvor eine Ballondilatation durchgeführt wurde.

### Implantationsdruck

Der überwiegende Anteil von Stents wurde mit einem Implantationsdruck von 12 atm (26,3 %) und 14 atm (37,6 %) implantiert. Nur in wenigen Fällen war nur ein Druck von 5 atm (0,6 %) oder von 20 atm (0,3 %) notwendig (Abb. 17).

### Stentanzahl

Es wurde bei 63,4 % (n = 236) der Patienten nur ein einzelner Stent implantiert; die übrigen Patienten erhielten zwei bis vier Stents. Im Durchschnitt wurden 1,5 Stents pro Patient implantiert.



**Abbildung 17:** Implantationsdrücke der Gesamtgruppe

Gefäß-/Stentdurchmesser

Es wurden vorwiegend Stents der Größe 3,0 mm (55,9 %, n = 208) implantiert, gefolgt von den 3,5 mm-Stents (29,0 %, n = 108). Der 4,0 mm-Stent wurde bei 8,9 % (n = 33) der Patienten notwendig. Der kleinste Stent (2,5 mm) wurde bei 6,2 % (n = 23) der Patienten eingesetzt. Somit betrug der durchschnittliche Durchmesser der Gefäßläsionen  $3,2 \pm 0,4$  mm.

Läsions-/Stentlängen

Sehr häufig wurden Stents der Länge 13 mm (45,7 %, n = 170) eingesetzt, gefolgt von den kürzesten Stents mit 8 mm (34,9 %, n = 130) und den 16 mm-Stents bei 18,0 % (n = 67) der Patienten. Der längste Stent von 25 mm wurde bei 0,8 % (n = 3) der Patienten implantiert. Die ebenfalls verfügbare Länge von 19 mm erhielten zwei (0,5 %) Patienten. Somit betrug die Länge der behandelten Gefäßläsionen durchschnittlich  $11,9 \pm 3,3$  mm.

Nachdilatationen

9,7 % (n = 36) der Patienten erhielten eine Nachdilatation im Stent. Es wurden überwiegend 3,0 mm Ballons benutzt (58,3 %, n = 21), gefolgt von den 3,5 mm Ballons mit 27,8 % (n = 10). Bei der überwiegenden Anzahl der Stents (27,8 %, n = 10) wurde mit einem Druck von 6 atm nachdilatiert, minimal mit 4 atm (19,4 %, n = 7), maximal mit 26 atm (5,6 %).

**Tabelle 12:** Prozedurcharakteristika der Gesamtgruppe

Charakteristika in %	alle Patienten (n = 372)
GP IIb/IIIa-Inhibitor	18,3
direkte Stentimplantation	61,3
singulärer Stent	63,4
mittlere Stentanzahl/Patient (Stück)	1,5
Gefäß-/Stentdurchmesser (mm)	
2,5	6,2
3,0	55,9
3,5	29,0
4,0	8,9
Läsions-/Stentlänge (mm)	
8	34,9
13	45,7
16	18,0
19	0,5
25	0,8
mittlere Gefäß-/Stentgröße (mm)	$3,2 \pm 0,4$
mittlere Läsions-/Stentlänge (mm)	$11,9 \pm 3,3$
Nachdilatation	9,7

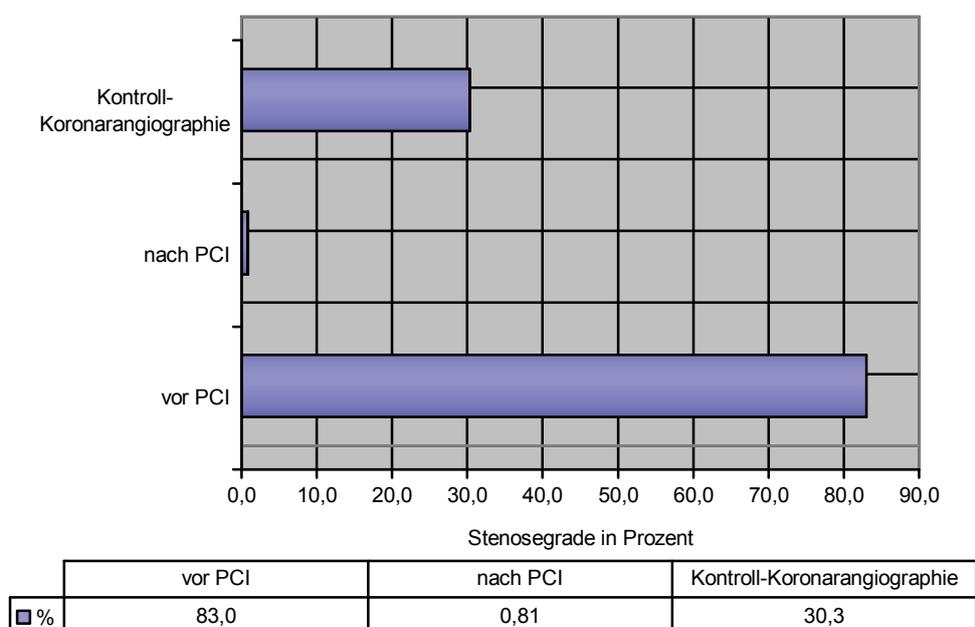
### 4.3 Angiographische Ergebnisse der Gesamtgruppe

(Tab. 13)

#### Durchschnittliche Stenosegrade vor und nach perkutaner Koronarintervention (PCI) und zur Kontroll-Koronarangiographie

Vor der Stentimplantation waren Stenosegrade von durchschnittlich  $83,0 \pm 10,5$  % zu messen. Nach der Stentimplantation war bei 80,4 % (n = 299) der Patienten ein erfolgreiches Ergebnis ohne Reststenose zu verzeichnen. Bei 10,2 % (n = 38) der Patienten zeigten sich lediglich Wandunregelmäßigkeiten. Dissekte nach Stentimplantation entstanden bei 6,7 % (n = 25) der Patienten. Bei 2,2 % (n = 8) der Patienten zeigte sich eine bis 25 %ige -, bei 0,5 % (n = 2) der Patienten eine bis 50 %ige Reststenose.

Nach der Stentimplantation waren Reststenosegrade von durchschnittlich  $0,81 \pm 5,13$  % und zur Kontrollangiographie  $30,3 \pm 23,7$  % erkennbar (Abb. 18).



**Abbildung 18:** durchschnittliche Stenosegrade vor und nach perkutaner Koronarintervention (PCI) und zur Kontroll-Koronarangiographie

#### In-Segment-Restenose

Bei 14,8 % (n = 45) der Patienten wurde bei der Kontrollangiographie eine Restenoserate von über 50 % diagnostiziert (Tab. 10, Abb. 16).

#### Vorher-Nachher-Vergleich (Wilcoxon-Test)

Im Vergleich der vor Stentimplantation gemessenen durchschnittlichen Stenosegrade mit den durchschnittlichen Restenosegraden nach ca. sechs Monaten nach Stentimplantation war ein

hoch signifikanter Unterschied zu verzeichnen (Wilcoxon-Test,  $p < 0,001$ ). Bei 280 Patienten zeigte sich ein eindeutig positiver Erfolg durch die Stentimplantation, bei 16 Patienten hat sich innerhalb des halben Jahres nach Stentimplantation ein schlechteres Ergebnis als zuvor gezeigt, und bei acht Patienten war der zuvor bestehende Stenosegrad erneut erkennbar.

**Tabelle 13:** angiographische Ergebnisse der Gesamtgruppe

Charakteristika in %	alle Patienten (n = 372)
RR	14,8
Stenosegrade vor PCI	83,0 ± 10,5
Stenosegrade nach PCI	0,81 ± 5,13
Stenosegrade bei Kontroll-PCI	30,3 ± 23,7
Reststenose nach Stentimplantation	
Dissekat	6,7
Reststenose bis 25 %	2,2
Reststenose bis 50 %	0,5
Wandunregelmässigkeiten < 25 %	10,2

#### 4.4 Klinische Ergebnisse (MACE) der Gesamtgruppe

(Tab. 14, Abb. 19)

##### innerklinische Ereignisse (innerhalb von 24 Stunden)

Insgesamt lag die innerklinische Ereignisrate (innerklinische MACE) bei 0,8 % (n = 3), wobei eine Patientin einen Myokardinfarkt erlitt (und nach fünf Tagen verstarb). Ein Patient wurde wegen eines Dissekates einer RCA-Re-PTCA unterzogen. Bei einem weiteren Patienten kam es unter der Intervention zum Stentverlust, wobei der Stent nicht zu bergen war, so dass dieser zu einer Not-Bypassoperation überwiesen wurde. Die innerklinische TLR-Rate (erneut notwendige interventionelle und/ oder operative Maßnahme) lag somit bei 0,5 % (n = 2).

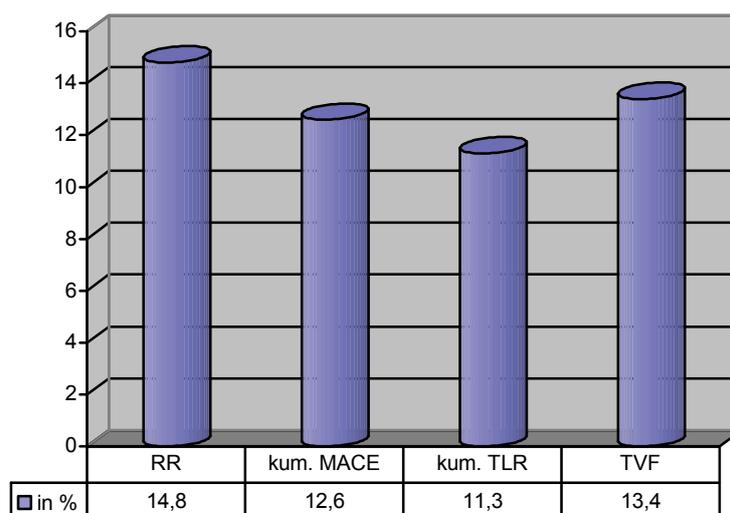
##### außerklinische Ereignisse (1 -181 Tage)

1,1 % (n = 4) der Patienten verstarben an einer kardialen Ursache. Ein Patient (0,3 %) erlitt einen Myokardinfarkt. Bei 39 (11,1 %) Patienten wurde infolge einer Restenose eine Re-PTCA durchgeführt und ein Patient erhielt eine Re-PTCA, die keine ausreichende Reperfusion erbrachte, so dass anschließend eine Not-Bypassoperation notwendig wurde. Somit lag die außerklinische TLR bei 11,4 % (n = 40) und die außerklinische MACE bei 12,9 % (n = 45) im Zeitraum von 24 Stunden bis durchschnittlich sechs Monaten nach Stentimplantation.

##### kumulative Ereignisse (0 – 181 Tage)

Die kumulative MACE lag insgesamt bei 12,6 % (n = 47). Vier Patienten (1,1 %) verstarben

an einem kardialen Tod (einer davon erlitt zuvor einen Myokardinfarkt), zwei Patienten (0,6 %), erlitten einen Myokardinfarkt (einer innerklinisch, einer außerklinisch, einer verstarb), zwei Patienten (0,6 %) wurden einer Bypassoperation unterzogen und 41 (11,1 %) der Patienten wurden wegen einer höhergradigen Restenose interventionell behandelt (einer innerklinisch und 40 außerklinisch). Ein Patient musste sich, wie o.g., einer Re-PTCA und einer Bypassoperation unterziehen. Die kumulative Rate an erneut notwendigen Revaskularisationen (TLR) lag somit bei 11,3 % (n = 42).



**Abbildung 19:** Ergebnisse der Gesamtgruppe

### TVF

Im Beobachtungszeitraum lag die TVF (das Versagen im Zielgefäß) bei 13,4 % (n = 47).

### ereignisfreies Überleben

Das ereignisfreie Überleben nach dem Beobachtungszeitraum bei Zustand nach Coroflex™ Stent-Implantation lag somit bei 87,2 % (n = 319).

### sekundäre Endpunkte

Eine 75-jährige Patientin erlitt einen Myokardinfarkt innerhalb von 24 Stunden nach Stentimplantation und erlag diesem fünf Tage später. Hierbei ist von einer wahrscheinlichen Stentthrombose auszugehen (akute ST). Eine erneute Angiographie wurde nicht durchgeführt, auch keine Autopsie, so dass wir diese wahrscheinliche ST, nicht als definitive ST bezeichnen können (nach der ARC-Definition, die erst 2006 eingeführt wurde).

Nicht-kardiale Todesursachen im Beobachtungszeitraum zeigten sich bei vier (1,1 %) unserer Patienten und bei zwei (0,5 %) der Patienten blieb die Todesursache unklar.

**Tabelle 14:** Ergebnisse der Gesamtgruppe

Charakteristika in n (%)		alle Patienten (n = 372)
RR		45 (14,8)
innerklinische Ereignisse	kardialer Tod	0
	Myokardinfarkt	1 (0,3)
	TLR	2 (0,5)
	CABG	1 (0,3)
	Re-PTCA	1 (0,3)
innerklinische MACE		3 (0,8)
außerklinische Ereignisse	kardialer Tod	4 (1,1)
	Myokardinfarkt	1 (0,3)
	TLR	40 (11,4)
	CABG	1 (0,3)
	Re-PTCA	39 (11,1)
außerklinische MACE		45 (12,9)
kumulative Ereignisse	kardialer Tod	4 (1,1)
	Myokardinfarkt	2 (0,6)
	TLR	42 (11,3)
	CABG	2 (0,6)*
	Re-PTCA	41 (11,1)*
kumulative MACE		47 (12,6)
ereignisfreies Überleben		319 (87,2)
TVF		47 (13,4)
Stentthrombosen		0
anderer Tod		4 (1,1)
unklarer Tod		2 (0,5)

Die TLR entspricht nicht immer der Summe aus CABG und PTCA, weil einige Patienten beide Prozeduren erhalten haben.

\*Ein Patient erhielt eine Re-PTCA und eine Bypassoperation.

## 4.5 Ergebnisse in Abhängigkeit vom Geschlecht

### 4.5.1 Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika

(Tab. 15)

75,8 % (n = 282) Männer und 24,2 % (n = 90) Frauen bekamen einen Coroflex™-Stent implantiert (Verhältnis Männer : Frauen - ca. 3:1). Sehr signifikante Unterschiede zeigten sich hinsichtlich des Alters, wobei die Frauen um durchschnittlich vier Jahre älter als die Männer waren (66,2 vs. 62,3 Jahre, p = 0,001). Bei den Frauen war ein deutlich höherer Anteil an Diabetikern als bei den Männern zu verzeichnen (35,3 vs. 22,4 %, p = 0,018). Eine hoch signifikant höhere Rate an Mehrgefäßerkrankten zeigte sich bei den Männern (42,6 vs. 28,9 %, p = 0,008). Bezüglich des Implantationsverfahrens wurde das direkte Stenting mit 64,2 vs. 52,2 % (p = 0,043) häufiger bei den Männern durchgeführt. Bei der Anzahl der verwendeten Stents pro Läsion wurden bei den Frauen durchschnittlich 1,6 vs. 1,4 Stents bei den Männern benötigt (p = 0,018). Die behandelten Gefäßdurchmesser bei den Männern waren um durchschnittlich 0,1 mm signifikant größer (3,2 vs. 3,1 mm, p = 0,013).

Bezüglich der klinischen Beschwerdesymptomatik (Angina pectoris), der Stenose Lokalisationen, der Läsionstypen, der LVEF, der zusätzlichen Gabe eines GP IIb/IIIa-Inhibitors, der Läsions-/Stentlängen und der Implantationsdrücke zeigten sich keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 15:** Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika in Abhängigkeit vom Geschlecht

Charakteristika in %	Männer (n = 282)	Frauen (n = 90)	p-Wert
Alter (Jahre)	62,3 ± 9,8	66,2 ± 9,8	<b>0,001</b>
Diabetes mellitus	22,4	35,3	<b>0,018</b>
stabile Angina pectoris instabile Angina pectoris	91,8 8,2	91,1 8,9	0,827
Zielgefäß: RIVA RCA RCX	41,1 30,5 28,4	52,2 24,4 23,3	0,182
CAD II - III	42,6	28,9	<b>0,008</b>
Läsionstyp: A B1 B2 C	2,5 21,3 75,2 1,1	2,2 17,8 78,9 1,1	0,907
LVEF: 25 - 60 % ≥ 60 %	34,7 65,3	29,9 70,1	0,441
GP IIb/IIIa-Inhibitor	18,1	18,9	0,864
direkte Stentimplantation	64,2	52,2	<b>0,043</b>
mittlere Stentanzahl (Stück)	1,4	1,6	<b>0,018</b>
mittlere Stentgröße (mm)	3,2 ± 0,4	3,1 ± 0,4	<b>0,013</b>
mittlere Stentlänge (mm)	12,0 ± 3,2	11,6 ± 3,4	0,297
mittlerer Implantationsdruck (atm)	13,3 ± 2,4	13,7 ± 2,4	0,211

#### 4.5.2 Restenose- und MACE-Raten

(Tab. 16, Abb. 20)

Bei mehr Männern (15,0 %, n = 35) als Frauen (14,1 %, n = 10) wurde bei der Kontrollangiographie eine RR von über 50 % festgestellt. Der Vergleich beider erbrachte jedoch keine signifikanten Unterschiede (p = 0,846).

Hinsichtlich der innerklinischen MACE zeigten sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede. Die prozentuale Anzahl ergab eine nur gering erhöhte Ereignisrate bei den Frauen (1,1 vs. 0,7 %, p = 0,711).

Außerklinisch waren ebenfalls keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede erkennbar. Prozentual gesehen zeigte sich auch hier eine höhere Ereignisrate bei den Frauen

(14,1 vs. 12,5 %,  $p = 0,690$ ).

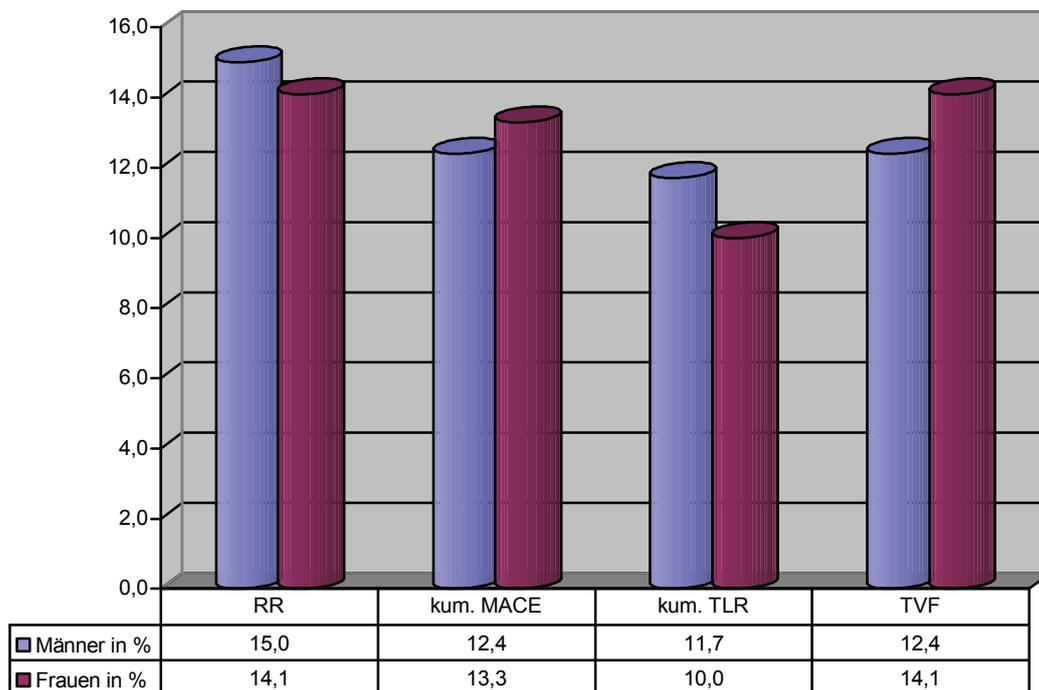
In der kumulativen MACE waren somit keine signifikanten Unterschiede erkennbar. Insgesamt war eine gering höhere Ereignisrate bei den Frauen sichtbar (13,3 vs. 12,4 %,  $p = 0,819$ ). Gleichmaßen konnten hinsichtlich der kumulativen TLR keine signifikanten Differenzen erkannt werden, wobei die Frauen hier ein günstigeres Ergebnis zeigten (10,0 vs. 11,7 %,  $p = 0,657$ ).

Das ereignisfreie Überleben nach dem Beobachtungszeitraum bei Zustand nach Coroflex™-Stentimplantation lag somit bei den Männern bei 87,4 % vs. bei den Frauen bei 86,5 % ( $p = 0,835$ ).

Im Beobachtungszeitraum lag die TVF bei den Frauen mit 14,1 % höher als bei den Männern mit 12,4 %. Es konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden ( $p = 0,835$ ).

Zusammenfassend zeigte sich, dass Frauen eine niedrigere Restenose- und TLR-Rate zeigten als Männer, aber in der kumulativen MACE und der TVF wiederum höhere Raten erzielten.

Insgesamt waren hinsichtlich aller Ereignisse keine signifikanten Unterschiede nach Coroflex™-Stentimplantation in Abhängigkeit vom Geschlecht zu verifizieren.



**Abbildung 20:** geschlechtsspezifische Ergebnisse

**Tabelle 16:** Ergebnisse in Abhängigkeit vom Geschlecht

Charakteristika in n (%)		Männer (n = 282)	Frauen (n = 90)	p-Wert
RR		35 (15,0)	10 (14,1)	0,846
innerklinische Ereignisse	kardialer Tod	0	0	0,423
	Myokardinfarkt	0	1 (1,1)	
	TLR	2 (0,7)	0	
	CABG	1 (0,4)	0	
	Re-PTCA	1 (0,4)	0	
innerklinische MACE		2 (0,7)	1 (1,1)	0,287
außerklinische Ereignisse	kardialer Tod	2 (0,8)	2 (2,4)	0,780
	Myokardinfarkt	0	1 (1,2)	
	TLR	31 (11,7)	9 (10,6)	
	CABG	0	1 (1,2)*	
	Re-PTCA	31 (11,7)	9 (10,6)*	
außerklinische MACE		33 (12,5)	12 (14,1)	0,125
kumulative Ereignisse	kardialer Tod	2 (0,7)	2 (2,2)	0,657
	Myokardinfarkt	0	1 (1,1)	
	TLR	33 (11,7)	9 (10,0)	
	Bypass	1 (0,4)	1 (1,1)*	
	Re-PTCA	32 (11,3)	9 (10,0)*	
kumulative MACE		35 (12,4)	12 (13,3)	0,141
ereignisfreies Überleben		242 (87,4)	77 (86,5)	0,819
TVF		35 (12,4)	12 (14,1)	0,835
unklarer Tod		1 (0,4)	1 (1,1)	
anderer Tod		4 (1,4)	0	

\*ein Patient erhielt eine Re-PTCA und eine Bypassoperation

## 4.6 Ergebnisse in Abhängigkeit vom Diabetes mellitus

### 4.6.1 Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika

(Tab. 17)

89 (25,6 %) Diabetiker wurden den 259 (74,4 %) Nicht-Diabetikern gegenübergestellt. Von den 89 Diabetikern waren 59 Männer (66,3 %) und 30 Frauen (33,7 %). Von den 259 Nicht-Diabetikern waren 204 Männer (78,8 %) und 55 Frauen (21,2 %,  $p = 0,018$ ). Damit zeigte sich ein signifikant höherer Anteil von Diabeteserkrankten bei den Frauen. Weitere signifikante Unterschiede zeigten sich in Bezug auf die LVEF in Abhängigkeit vom Diabetes mellitus, wobei bei 43,2 % der Diabetiker eine eingeschränkte LVEF vs. 30,2 % der Nicht-Diabetiker nachzuweisen war ( $p = 0,035$ ). Tendenziell signifikante Unterschiede zeigten sich beim verwendeten Implantationsdruck, wobei bei den Diabetikern durchschnittlich ein 0,5 atm höherer Druck für die Stentimplantation nötig wurde ( $p = 0,065$ ).

Bezüglich des Alters der Patienten, der Indikationen zur Stentimplantation, der Stenoselokalisierung, der Mehrgefäßerkrankten (CAD II - III), der Läsionstypen, der zusätzlichen Gabe eines GP IIb/IIIa-Inhibitors, des Implantationsverfahrens, der Stentanzahl, der Gefäß-/Stentgrößen und Läsions-/Stentlängen waren keine signifikanten Differenzen in Abhängigkeit vom Diabetes mellitus nachzuweisen.

**Tabelle 17:** Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika in Abhängigkeit vom Diabetes mellitus

Charakteristika in %	D (n = 89)	ND (n = 259)	p-Wert
Alter (Jahre)	63,3 ± 9,3	63,3 ± 10,2	0,987
Männer	66,3	78,8	<b>0,018</b>
Frauen	33,7	21,2	
stabile Angina pectoris	92,1	91,5	0,853
instabile Angina pectoris	7,9	8,5	
Zielgefäß			0,388
RIVA	40,4	45,6	
RCA	27,0	29,3	
RCX	32,6	25,1	
CAD II - III	34,8	39,4	0,159
Läsionstyp			0,249
A	2,2	2,3	
B1	14,6	22,4	
B2	83,1	73,7	
C	0	1,5	
Ejektionsfraktion			<b>0,035</b>
25 - 60 %	43,2	30,2	
≥ 60 %	56,8	69,8	
GP IIb/IIIa-Inhibitor	15,7	19,3	0,453
direkte Stentimplantation	61,8	62,2	0,951
mittlere Stentanzahl (Stück)	1,6	1,4	0,173
mittlere Stentgröße (mm)	3,2	3,2	0,869
mittlere Stentlänge (mm)	12,2	11,8	0,196
mittlerer Implantationsdruck (atm)	13,8	13,3	0,065

#### 4.6.2 Restenose- und MACE-Raten

(Tab. 18, Abb. 21)

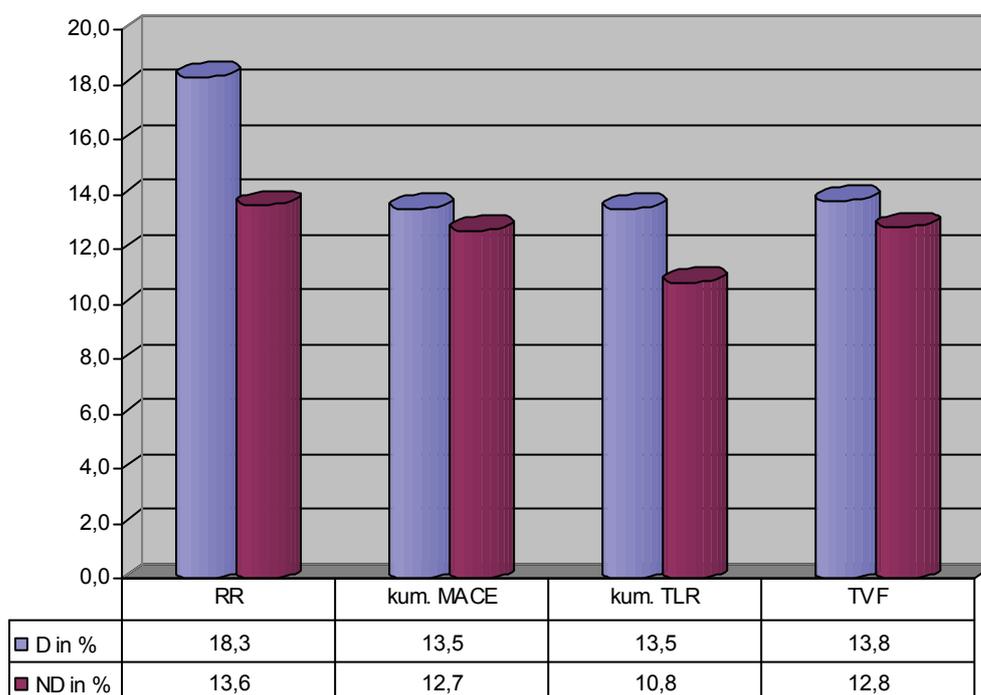
Im Vergleich der Diabetiker und Nicht-Diabetiker ergaben sich hinsichtlich der Restenoserraten, trotz einer deutlich erhöhten Anzahl von Restenosen bei den Diabetikern, keine signifikanten Unterschiede (18,3 vs. 13,6 %,  $p = 0,326$ ).

Bei den Diabetikern war kein innerklinisches Ereignis aufgetreten vs. 0,8 % bei den Nicht-Diabetikern ( $p = 0,406$ ). Außerklinisch konnten wir ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens eines kardialen Ereignisses feststellen (Diabetiker-13,8 % vs. Nicht-Diabetiker-12,5 %,  $p = 0,495$ ).

Kumulativ ergaben sich ähnliche Ergebnisse ohne signifikante Unterschiede (Diabetiker-13,5 % vs. Nicht-Diabetiker-12,7 %,  $p = 0,857$ ). Die TLR lag bei den Diabetikern mit 13,5 % höher als bei den Nicht-Diabetikern mit 10,8 %, aber ohne Signifikanz ( $p = 0,916$ ).

Das ereignisfreie Überleben lag bei den Diabetikern somit bei 86,5 vs. 87,0 % bei den Nicht-Diabetikern ( $p = 0,916$ ).

Die TVF lag im Beobachtungszeitraum bei 13,8 % bei den Diabetikern und bei 12,8 % bei den Nicht-Diabetikern ohne nachweisbaren Unterschied ( $p = 0,820$ ).



**Abbildung 21:** Ergebnisse in Abhängigkeit vom Diabetes mellitus

**Tabelle 18:** Ergebnisse in Abhängigkeit vom Diabetes mellitus

Charakteristika in n (%)		D (n = 89)	ND (n = 259)	p-Wert
RR		18,3	13,6	0,326
innerklinische Ereignisse	kardialer Tod	0	0	0,557
	Myokardinfarkt	0	1 (0,4)	
	TLR	0	1 (0,4)	
	CABG	0	0	
	Re-PTCA	0	1 (0,4)	
innerklinische MACE		0	2 (0,8)	0,708
außerklinische Ereignisse	kardialer Tod	0	4 (1,6)	0,403
	Myokardinfarkt	0	1 (0,4)	
	TLR	12 (13,8)	27 (10,5)	
	CABG	1 (1,1)*	0	
	Re-PTCA	12 (13,7)*	27 (10,5)	
außerklinische MACE		12 (13,8)	32 (12,5)	0,325
kumulative Ereignisse	kardialer Tod	0	3 (1,2)	0,916
	Myokardinfarkt	0	1 (0,4)	
	TLR	12 (13,5)	28 (10,8)	
	Bypass	1 (1,1)*	0	
	Re-PTCA	12 (13,5)*	28 (10,8)	
kumulative MACE		12 (13,5)	33 (12,7)	0,445
ereignisfreies Überleben		77 (86,5)	220 (87,0)	0,857
TVF		12 (13,8)	33 (12,8)	0,746
unklarer Tod		0	2 (0,8)	0,820
anderer Tod		0	4 (1,5)	

\* eine Patient erhielt eine Re-PTCA und eine Bypassoperation

## 4.7 Ergebnisse in Abhängigkeit vom Implantationsverfahren

### 4.7.1 Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika

(Tab. 19)

Von den 372 Patienten wurde bei 144 (38,7 %) Patienten eine Stentimplantation mit Prädilatation (PS) durchgeführt; 228 (61,3 %) der Patienten erhielten eine direkte Stentimplantation (DS).

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeigten sich signifikante Unterschiede. Von den 144 Patienten, die zuvor prädilatiert wurden, waren 101 männlich (70,1 %) und 43 weiblich (29,9 %). Von den 228 direkt gestenteten waren 181 männlich (79,4 %) und 47 weiblich (20,6 %,  $p = 0,043$ ). Das bedeutet deutlich weniger Frauen erhalten eine direkte Stentimplantation. Ein Grund dafür könnte bei unseren Patienten das im Durchschnitt sehr signifikant höhere Alter der Frauen sein (66,2 vs. 62,3 Jahre,  $p = 0,001$ ).

In Abhängigkeit vom Implantationsverfahren zeigten sich bezüglich der Lokalisationen der Gefäßläsionen sehr signifikante Unterschiede ( $p = 0,001$ ). Prädilatationen wurden zu je ca. einem Drittel im RIVA, im RCX und in der RCA vorgenommen. Eine direkte Stentimplantation wurde zu über 50 % alleinig am RIVA durchgeführt.

Sehr signifikant ( $p = 0,004$ ) waren die Unterschiede hinsichtlich der Stentanzahl, wobei bei den Patienten, bei denen eine Prädilatation durchgeführt wurde, eine höhere durchschnittliche Stentanzahl verwendet wurde (1,6 vs. 1,4 Stück).

Ebenso sehr signifikante Differenzen waren bei den implantierten Stentgrößen und den Implantationsdrücken erkennbar. Die direkt gestenteten Läsionen wurden mit einem im Durchschnitt größeren Stent versorgt (3,2 vs. 3,1 mm,  $p = 0,001$ ). Ein direktes Stenting erforderte im Durchschnitt einen um 1,2 atm höheren Implantationsdruck (13,8 vs. 12,6 atm,  $p = 0,001$ ).

Die Unterschiede bezüglich der Stentlängen waren signifikant; die direkt gestenteten Läsionen waren um 0,6 mm kürzer als die der zuvor prädilatierten (11,6 vs. 12,4 mm,  $p = 0,039$ ). Für die Praxis bedeutet das, dass einfache Läsionen eher direkt gestentet werden und oft keine Prädilatation notwendig ist.

Tendenziell signifikante Unterschiede zeigten sich hinsichtlich des Alters [um 2,2 Jahre jünger waren die direkt gestenteten Patienten ( $p = 0,079$ )], der Läsionstypen ( $p = 0,092$ ) und der LVEF ( $p = 0,084$ ). Typ B2- (81,9 vs. 72,4 %) und Typ C-Läsionen (1,4 vs. 0,9 %) waren häufiger mittels Prädilatation vor Stentimplantation behandelt worden, hingegen wurden mittels des direkten Stentings mehr Typ A (3,5 vs. 0,7 %) und Typ B1-Läsionen (23,2 vs.

16,0 %) behandelt. Bei den direkt gestenteten Patienten war ein ca. 10,0 % höherer Anteil von Patienten mit einer normalen LVEF erkennbar. Hier ist erkennbar, dass jüngere Patienten, einfache Läsionen sowie Patienten mit einer normalen LVEF eher direkt gestentet werden können.

Die Anteile an Diabetikern, an stabilen und instabilen Angina pectoris-Fällen, der Mehrgefäßerkrankten sowie der zusätzlichen Gabe eines GP IIIb/IIa-Inhibitors waren ähnlich häufig in beiden Gruppen verteilt (ns).

**Tabelle 19:** Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika in Abhängigkeit vom Implantationsverfahren

Charakteristika in %	PD (n = 144)	DS (n = 228)	p-Wert
Alter (Jahre)	64,6 ± 10,1	62,4 ± 9,8	0,079
Männer	70,1	79,4	<b>0,043</b>
Frauen	29,9	20,6	
Diabetes mellitus	25,8	25,5	0,951
stabile Angina pectoris	93,1	90,8	0,441
instabile Angina pectoris	6,9	9,2	
Zielgefäß			<b>0,001</b>
RIVA	31,9	51,3	
RCA	33,3	26,3	
RCX	34,7	22,4	
CAD II - III	38,9	39,4	0,509
Läsionstyp			0,092
A	0,7	3,5	
B1	16,0	23,2	
B2	81,9	72,4	
C	1,4	0,9	
Ejektionsfraktion			0,084
25 - 60 %	39,5	29,8	
≥ 60 %	60,5	70,2	
GP-IIIb/IIa-Inhibitor	20,1	17,1	0,461
mittlere Stentanzahl (Stück)	1,6	1,4	<b>0,004</b>
mittlere Stentgröße (mm)	3,1	3,2	<b>0,001</b>
mittlere Stentlänge (mm)	12,4	11,6	<b>0,039</b>
mittlerer Implantationsdruck (atm)	12,6	13,8	<b>0,001</b>

#### 4.7.2 Restenose- und MACE-Raten

(Tab. 20, Abb. 22)

Signifikante Unterschiede waren hinsichtlich der Restenoseraten erkennbar, wobei die direkt gestenteten Patienten mit 11,2 vs. 21,3 % signifikant günstigere Ergebnisse zeigten ( $p = 0,018$ ). Hierzu muss man sagen, dass bei Patienten mit einfachen Läsionen oft ein direktes Stenting möglich ist. Patienten mit einfachen Läsionen haben vielleicht schon primär ein geringeres Risiko eine schwere Restenose zu erleiden.

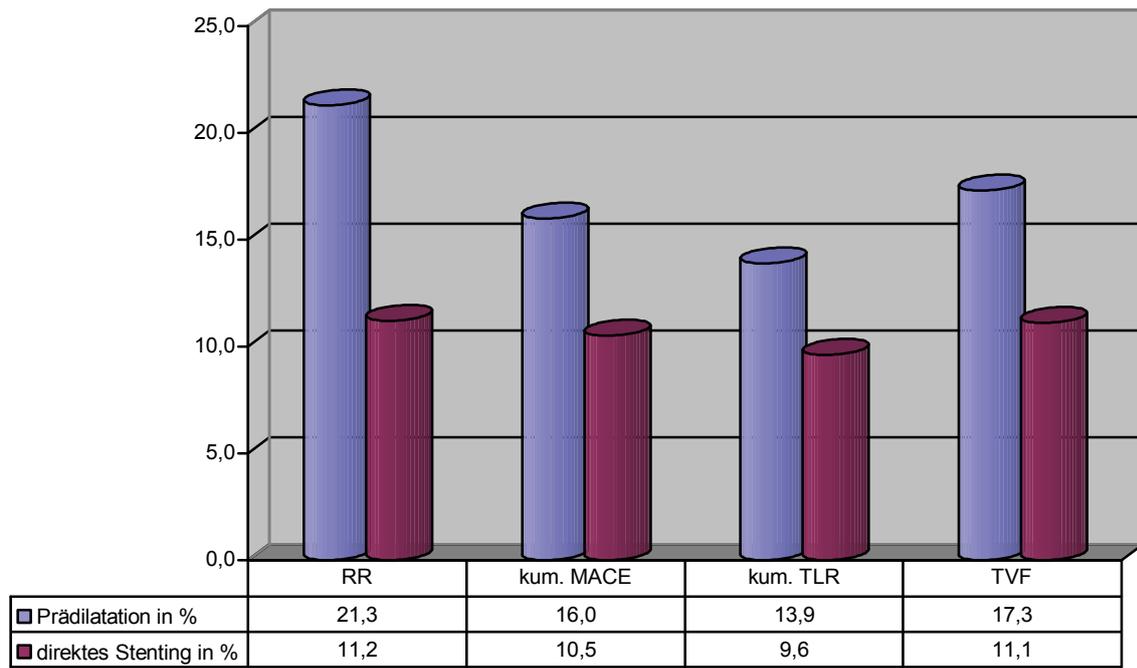
Bezüglich der innerklinischen MACE waren in Abhängigkeit vom Implantationsverfahren signifikante Unterschiede erkennbar. Bei den direkt gestenteten Läsionen waren keine innerklinischen Ereignisse vs. 2,1 % bei den prädilatierten Läsionen aufgetreten ( $p = 0,029$ ).

Die außerklinische MACE zeigte keine signifikanten Unterschiede, wobei bei den direkt gestenteten Patienten die Rate an Re-PTCA deutlich geringer war (10,2 vs. 13,5 %) und somit die MACE mit 15,8 % bei den prädilatierten höher lag als bei den direkt gestenteten Patienten mit 11,1 % ( $p = 0,199$ ).

Kumulativ ergaben sich ähnliche Ergebnisse mit nicht signifikanten Unterschieden in Abhängigkeit vom Implantationsverfahren, allerdings mit numerischem Vorteil nach direktem Stenting (10,5 vs. 16,0 %,  $p = 0,124$ ).

Gleiches war erkennbar hinsichtlich der TLR, die mit 13,9 % bei den prädilatierten höher lag als bei den direkt gestenteten Patienten mit 9,6 % ( $p = 0,208$ ).

Das ereignisfreie Überleben lag bei den prädilatierten bei 83,5 vs. 89,4 % bei den direkt gestenteten Patienten. Diese Differenz erwies sich ebenfalls als nicht signifikant, wenn auch tendenzielle Signifikanzen sichtbar waren ( $p = 0,097$ ). Die TVF lag im Beobachtungszeitraum bei 17,3 % bei den prädilatierten und bei 11,1 % bei den direkt gestenteten. Somit waren tendenziell signifikante Unterschiede erkennbar ( $p = 0,097$ ).



**Abbildung 22:** Ergebnisse in Abhängigkeit vom Implantationsverfahren

**Tabelle 20:** Ergebnisse in Abhängigkeit vom Implantationsverfahren

Charakteristika in n (%)		PS (n = 144)	DS (n = 228)	p-Wert
RR		23 (21,3)	22 (11,2)	<b>0,018</b>
innerklinische Ereignisse	kardialer Tod	0	0	<i>0,074</i>
	Myokardinfarkt	1 (0,7)	0	
	TLR	2 (1,4)	0	
	CABG	1 (0,7)	0	
	Re-PTCA	1 (0,7)	0	
innerklinische MACE		3 (2,1)	0	<b>0,029</b>
außerklinische Ereignisse	kardialer Tod	2 (1,5)	2 (0,9)	<i>0,332</i>
	Myokardinfarkt	1 (0,8)	0	
	TLR	18 (13,5)	22 (10,1)	
	CABG	0	1 (0,5)*	
	Re-PTCA	18 (13,5)	22 (10,2)*	
außerklinische MACE		21 (15,8)	24 (11,1)	0,199
kumulative Ereignisse	kardialer Tod	1 (0,7)	2 (0,9)	<i>0,208</i>
	Myokardinfarkt	1 (0,7)	0	
	TLR	20 (13,9)	22 (9,6)	
	Bypass	1 (0,7)	1 (0,4)*	
	Re-PTCA	19 (13,2)	22 (9,6)*	
kumulative MACE		23 (16,0)	24 (10,5)	0,124
ereignisfreies Überleben		116 (83,5)	203 (89,4)	<i>0,097</i>
TVF		23 (17,3)	24 (11,1)	<i>0,097</i>
unklarer Tod		1 (0,7)	1 (0,4)	
anderer Tod		4 (2,8)	0	

\* eine Patient erhielt eine Re-PTCA und eine Bypassoperation

## 4.8 Ergebnisse in Abhängigkeit vom Gefäß-/Stentdurchmesser

### 4.8.1 Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika

(Tab. 21)

Von den 372 Patienten erhielten 23 (6,2 %) einen 2,5 mm-Stent, 208 (55,9 %) einen 3,0 mm-Stent, 108 (29,0 %) einen 3,5 mm-Stent und 33 (8,9 %) einen 4,0 mm-Stent.

Hoch signifikante Differenzen waren hinsichtlich der Lokalisation der Stenosen erkennbar, wobei über die Hälfte der Stents von 2,5 und 4,0 mm in den RCX (52,2 und 57,6 %) und knapp die Hälfte aller Stents der Größen 3,0 und 3,5 mm in den RIVA (47,6 und 44,4 %) implantiert wurden. Eine Erklärung ist dafür nicht zu finden, wahrscheinlich ein Zufall.

Ebenso hoch signifikante Unterschiede zeigten sich hinsichtlich des Implantationsverfahrens, wobei mit Zunahme der Stentgröße (Gefäßdurchmesser) mehr direkte Stentimplantationen erfolgen konnten (4,0 mm - 78,8 %, 3,5 mm - 64,8 %, 3,0 mm - 61,1 %, 2,5 mm - 21,7 %). Bezüglich der mittleren Stentanzahl waren sehr signifikante Ergebnisse auffällig ( $p = 0,009$ ), mit der höchsten Menge an Stents bei den 3,0 und 4,0 mm Gefäß-/Stentdurchmessern.

Signifikante Unterschiede zeigten sich auch bei den Stentlängen ( $p = 0,034$ ), wobei in die längsten Läsionen einen 3,5 mm großen Stent implantiert wurde.

Tendenziell signifikante Unterschiede gab es hinsichtlich der Geschlechterverteilung (größere Stents - häufiger bei Männer 3,5 mm - 82,4 %, 4,0 mm - 84,8 %), der CAD II - III (je größer die Stents, je häufiger Mehrgefäßbeteiligung, 3,5 mm - 43,6 %, 4,0 mm - 42,4 %), und hinsichtlich des Implantationsdruckes (je größer die Läsion, je höher der Implantationsdruck, 3,5 mm - 13,5 atm, 4,0 mm - 14,2 atm).

Bezüglich des Alters der Patienten, der Diabetiker-Verteilung, der Indikationen, der Läsionstypen, der LVEF und der zusätzlichen Gabe eines GP IIb/IIIa-Inhibitors zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Stentgröße.

**Tabelle 21:** Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika in Abhängigkeit vom Gefäß-/Stentdurchmesser

Charakteristika in %	2,5 mm (n = 23)	3,0 mm (n = 208)	3,5 mm (n = 108)	4,0 mm (n = 33)	p-Wert
Alter (Jahre)	64,3 ± 12,0	63,5 ± 9,9	62,6 ± 10,1	62,7 ± 8,7	0,723
Männer	69,6	71,6	82,4	84,8	0,090
Frauen	30,4	28,4	17,6	15,2	
Diabetes mellitus	19,0	27,6	21,6	31,0	0,535
stabile Angina pectoris	91,3	92,8	91,7	84,8	0,502
instabile Angina pectoris	8,7	7,2	8,3	15,2	
Zielgefäß					< 0,001
RIVA	30,4	47,6	44,4	27,3	
RCA	17,4	21,6	37,0	15,2	
RCX	52,2	30,8	18,5	57,6	
CAD II - III	39,1	36,5	43,6	42,4	0,098
Läsionstyp					0,463
A	0	3,8	0	3,0	
B1	17,4	20,7	20,4	21,2	
B2	82,6	73,6	79,6	75,8	
C	0	1,9	0	0	
Ejektionsfraktion	47,1	31,2	38,5	20,8	0,208
25 - 60 %	52,9	68,8	61,5	79,2	
≥ 60 %					
GP IIb/IIIa-Inhibitor	13,0	17,8	19,4	21,2	0,863
direkte Stentimplantation	21,7	61,1	64,8	78,8	< 0,001
mittlere Stentanzahl (Stück)	1,3	1,6	1,4	1,6	0,009
mittlere Stentlänge (mm)	11,1	11,7	12,6	12,0	0,034
mittlerer Implantationsdruck (atm)	13,3	13,2	13,5	14,2	0,079

#### 4.8.2 Restenose- und MACE-Raten

(Tab. 22, Abb. 23)

Die Restenoserate lag mit 27,8 % bei den kleinsten Stents am höchsten, unterschied sich jedoch nicht signifikant zu den anderen Gruppen ( $p = 0,145$ ). Die größten Stents erbrachten eine deutlich geringere Restenoserate von nur 8,6 %. Die mittleren Stentgrößen zeigten Restenoseraten von 16,9 und 9,9 %.

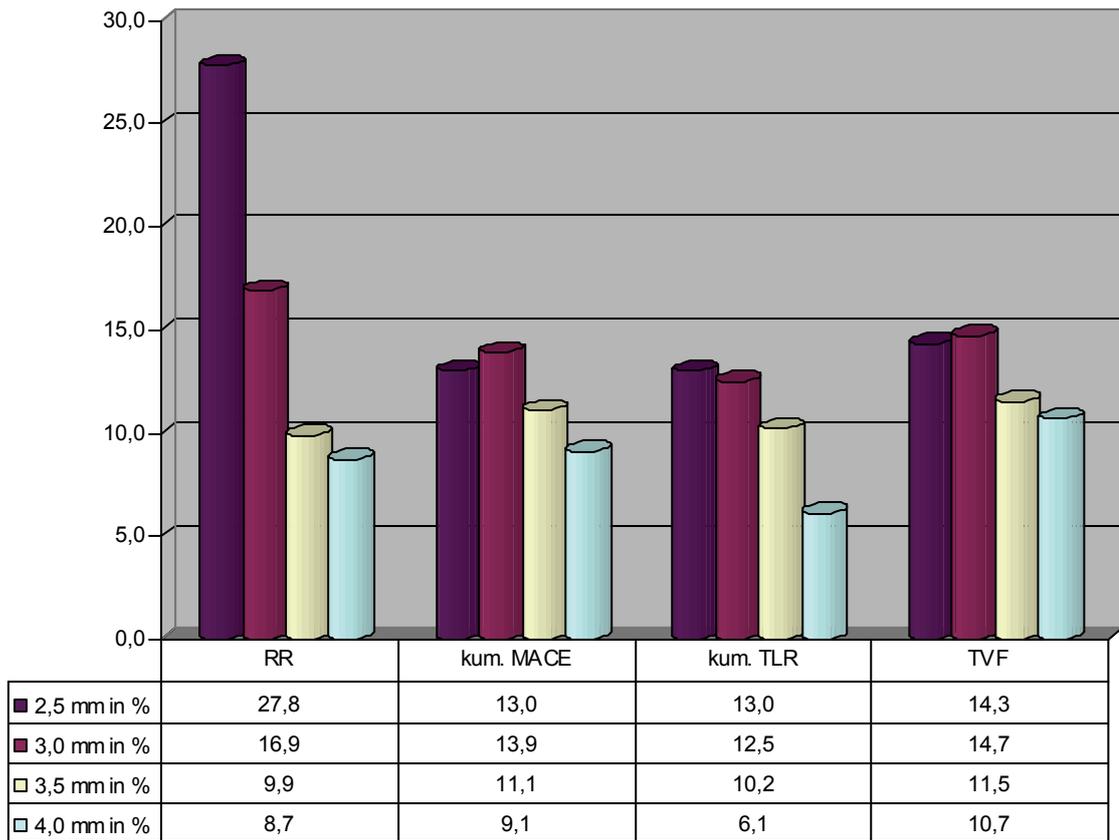
Bezüglich der innerklinischen Ereignisse waren in Abhängigkeit von der Stentgröße keine signifikanten Unterschiede erkennbar; bei den 2,5 und den 4,0 mm-Stents waren keine innerklinischen Ereignisse aufgetreten ( $p = 0,531$ ).

Außerklinisch konnten wir keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens eines kardialen Ereignisses feststellen, wobei die höchsten MACE nach Implantation des 3,0 mm-Stents mit 14,7 % und des 2,5 mm-Stents mit 14,3 % auftraten, die niedrigsten nach Implantation eines 3,5 mm-Stents (9,6 %,  $p = 0,625$ ).

Kumulativ ergaben sich ähnliche Ergebnisse mit den höchsten MACE-Raten bei den kleinsten Stents [(2,5 mm - 13,0 %, 3,0 mm - 13,9 %, 3,5 mm - 11,1 %, 4,0 mm - 9,1 %) ( $p = 0,819$ )]. Hinsichtlich der kumulativen TLR zeigte sich die niedrigste Rate nach Implantation eines 4,0 mm-Stents (6,1 %), die höchste hingegen nach Implantation eines 2,5 mm-Stents (13,0 %,  $p = 0,704$ ). Erklärung: Primär erfolgreiche Interventionen an kleinlumigen Gefäßen haben ein höheres Risiko für Restenosen als an größeren Gefäßen.

Das ereignisfreie Überleben lag somit bei Implantation eines 4,0 mm-Stents mit 90,9 % am höchsten, am niedrigsten bei 3,5 mm-Stentimplantation mit 86,1 % ( $p = 0,819$ ).

Nach Implantation der 3,0 mm-Stents zeigte sich insgesamt die höchste TVF-Rate mit 14,7 %. Auch hier konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Stentgröße nachgewiesen werden ( $p = 0,851$ ).



**Abbildung 23:** Ergebnisse in Abhängigkeit vom Gefäß-/Stentdurchmesser

**Tabelle 22:** Ergebnisse in Abhängigkeit vom Gefäß-/Stentdurchmesser

Charakteristika in n (%)		2,5 mm (n = 23)	3,0 mm (n = 208)	3,5 mm (n = 108)	4,0 mm (n = 33)	p-Wert
RR		5 (27,8)	29 (16,9)	9 (9,9)	2 (8,7)	0,145
innerklinische Ereignisse	kardialer Tod	0	0	0	0	0,178    0,770
	Myokardinfarkt	0	1 (0,5)	0	0	
	TLR	0	0	2 (1,9)	0	
	CABG	0	0	1 (0,9)	0	
	Re-PTCA	0	0	1 (0,9)	0	
innerklinische MACE		0	1 (0,5)	2 (1,9)	0	0,531
außerklinische Ereignisse	kardialer Tod	0	2 (1,0)	1 (1,0)	1 (3,6)	0,556    <b>0,029</b>
	Myokardinfarkt	3	1 (0,5)	1 (1,0)	0	
	TLR	3 (14,3)	26 (13,2)	9 (8,7)	2 (7,1)	
	CABG	0	1 (0,5)	0	0	
	Re-PTCA	3 (14,3)	26 (13,2)	9 (8,7)	2 (7,1)	
außerklinische MACE		3 (14,3)	29 (14,7)	10 (9,6)	3 (10,1)	0,628
kumulative Ereignisse	kardialer Tod	0	2 (1,0)**	1 (0,9)	1 (3,0)	0,704    0,128
	Myokardinfarkt	0	2 (1,0)**	0	0	
	TLR	3 (13,0)	26 (12,5)	11 (10,2)	2 (6,1)	
	Bypass	0	1 (0,5)*	1 (0,9)	0	
	Re-PTCA	3 (13,0)	26 (12,5)*	10 (9,3)	2 (6,1)	
kumulative MACE		3 (13,0)	29 (13,9)	12 (11,1)	3 (9,1)	0,819
ereignisfreies Überleben		19 (86,4)	177 (85,9)	95 (88,8)	28 (90,3)	0,844
TVF		3 (14,3)	26 (14,7)	12 (11,5)	3 (10,7)	0,851
unklarer Tod		0	0	0	2 (6,1)	
anderer Tod		1 (4,3)	2 (1,0)	1 (0,9)	0	

\* ein Patient erhielt eine Re-PTCA und eine Bypassoperation

\*\* ein Patient erlitt beides - MI und kard. Tod

## 4.9 Ergebnisse in Abhängigkeit von der Läsions-/Stentlänge

### 4.9.1 Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika

(Tab. 23)

Von den 372 Patienten erhielten 130 (34,9 %) einen 8 mm -, 170 (45,7 %) einen 13 mm - und 67 (18,0 %) einen 16 mm langen Stent.

Hoch signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) waren in Abhängigkeit von der Stentlänge auf die Verteilung der Läsionstypen zu erkennen. 91,0 % der 16 mm langen Stents und 87,6 % der 13 mm langen Stents wurden in die komplexeren Typ B2-Läsionen implantiert. Insgesamt 45,4 % der 8 mm Stents wurden in die einfacheren Typ A- und/oder Typ B1-Läsionen platziert.

Signifikante Unterschiede ( $p = 0,034$ ) waren hinsichtlich des Implantationsverfahrens auffällig. Die kürzesten (8 und 13 mm Stents) wurden eher direkt gestentet (64,6 % und 64,7 %). Der 16 mm lange Stent wurde häufiger erst nach einer Prädilatation implantiert (50,7 %).

Bezüglich der Stentgrößen in Abhängigkeit von der Stentlänge bestanden ebenfalls signifikante Unterschiede ( $p = 0,014$ ), wobei bei den kürzesten Läsionen auch die kleinsten Stentgrößen implantiert wurden.

Hinsichtlich des Alters der Patienten, der Geschlechterverteilung, der Häufigkeit von Diabetikern, der Indikation zur Stentimplantation, der Lokalisation der Stenosen, der Häufigkeit an Mehrgefäßerkrankten, der LVEF, der zusätzlichen Gabe eines GP IIb/IIIa-Inhibitors, der Stentanzahl und des Implantationsdruckes zeigten sich in Abhängigkeit von den Stentlängen keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 23:** Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika in Abhängigkeit von der Läsions-/Stentlänge

Charakteristika in %	8 mm (n = 130)	13 mm (n = 170)	16 mm (n = 67)	p-Wert
Alter (Jahre)	63,7 ± 9,6	62,9 ± 9,5	63,0 ± 11,7	0,558
Männer	72,3	77,6	77,6	0,722
Frauen	27,7	22,4	22,4	
Diabetes mellitus	22,8	24,8	33,3	0,379
stabile Angina pectoris	92,3	92,4	89,6	0,524
instabile Angina pectoris	7,7	7,6	10,4	
Zielgefäß				0,534
RIVA	47,7	41,8	40,3	
RCA	22,3	33,5	29,9	
RCX	30,0	24,7	29,9	
CAD II - III	33,1	40,6	47,8	0,389
Läsionstypen				< <b>0,001</b>
A	5,4	1,2	0	
B1	40,0	10,6	9,0	
B2	53,1	87,6	91,0	
C	1,5	0,6	0	
Ejektionsfraktion				0,240
25 - 60 %	38,1	28,1	36,7	
≥ 60 %	61,9	71,9	63,3	
GP IIb/IIIa-Inhibitor	13,8	19,4	23,9	0,384
direkte Stentimplantation	64,6	64,7	49,3	<b>0,034</b>
mittlere Stentanzahl (Stück)	1,5	1,4	1,5	0,156
mittlere Stentgröße (mm)	3,1	3,2	3,2	<b>0,014</b>
mittlerer Implantationsdruck (atm)	13,4	13,2	13,5	0,773

Die Stentlängen 19mm (n = 2) und 25mm (n = 3) wurden wegen der geringen Fallzahl nicht mit einbezogen.

#### 4.9.2 Restenose- und MACE-Raten

(Tab. 24, Abb. 24)

Gemessen an der durchschnittlichen Restenoserate der Gesamtgruppe (14,8 %) war eine äußerst hohe Restenoserate nach Implantation der längsten 16 mm - Stents nachweisbar (24,6 %). Die günstigsten Ergebnisse waren nach Implantation der mittellangen 13 mm Stents erkennbar (10,4 %). Nach Implantation der kürzesten 8 mm Stents war eine Restenoserate von 15,6 % zu verzeichnen. Signifikante Unterschiede waren nicht gegeben ( $p = 0,137$ ).

Mit 3,0 % waren die häufigsten innerklinischen Ereignisse nach Implantation des längsten Stents von 16 mm auffällig. Signifikante Unterschiede zeigten sich zu den Ergebnissen nach Stentimplantationen von 8 mm (0 %) und 13 mm (0,6 %) nicht ( $p = 0,270$ ).

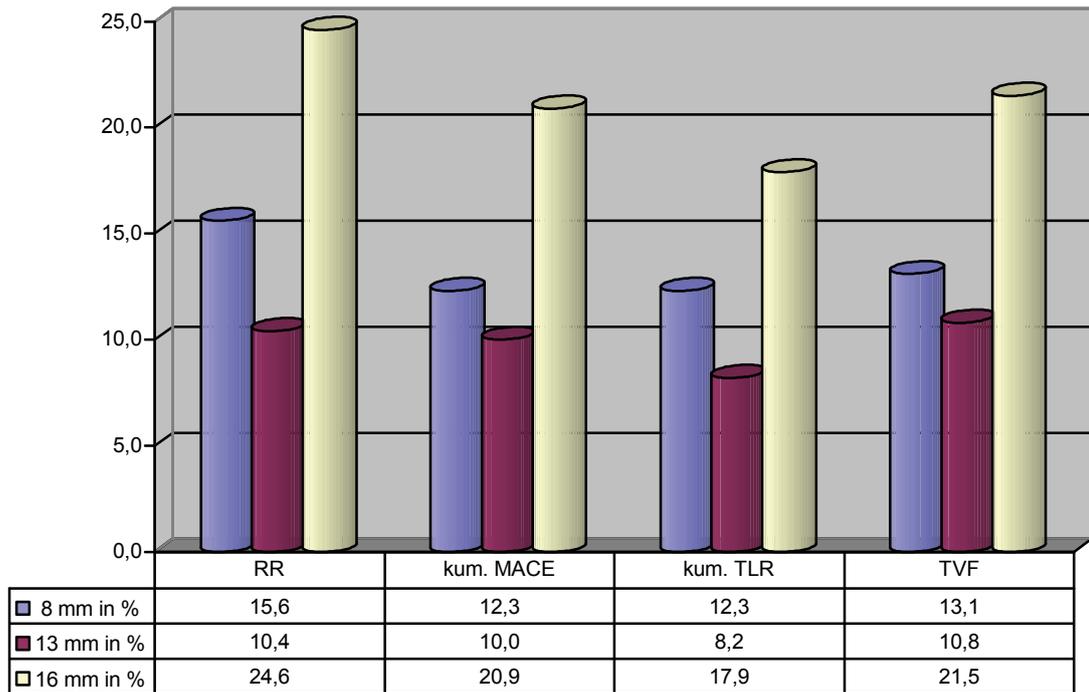
Die außerklinische Ereignisrate lag bei den 16 mm Stents am höchsten mit 20,0 %, gefolgt von den 8 mm Stents mit 13,1 %. Die günstigsten Ergebnisse zeigten sich nach Implantation eines 13 mm langen Stents (10,1 %). Signifikanten Differenzen konnten nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,133$ ).

Hinsichtlich der kumulativen MACE zeigten sich adäquate Ergebnisse mit den geringsten Ereignissen nach Implantation der 13 mm langen Stents (10,0 %) und den ungünstigsten Ergebnissen nach Implantation mit dem 16 mm langen Stent (20,9 %). Auch hier waren die Differenzen nicht signifikant ( $p = 0,203$ ).

Hinsichtlich der Notwendigkeit erneuter Revaskularisationen war die niedrigste Rate ebenfalls bei den mittellangen Stents erkennbar (8,2 %), aber ohne signifikante Unterschiede zu den anderen Stents ( $p = 0,259$ ).

Das ereignisfreie Überleben lag insgesamt am höchsten (89,8 %) nach Implantation des 13 mm langen Stents ohne signifikante Differenzen zu den Ergebnissen nach 8 mm und 16 mm Stent-Implantationen ( $p = 0,226$ ).

Die TVF lag im Beobachtungszeitraum mit 21,5 % nach den 16 mm - Stentimplantationen am höchsten vs. 10,8 % nach den 13 mm - Stentimplantationen ( $p = 0,246$ ).



**Abbildung 24:** Ergebnisse in Abhängigkeit von der Läsions-/Stentlänge

**Tabelle 24:** Ergebnisse in Abhängigkeit von der Läsions-/Stentlänge

Charakteristika in n (%)		8 mm (n = 130)	13 mm (n = 170)	16 mm (n = 67)	p-Wert
RR		17 (15,6)	14 (10,4)	14 (24,6)	0,137
innerklinische Ereignisse	kardialer Tod	0	0	0	0,758    0,587
	Myokardinfarkt	0	0	1 (1,5)	
	TLR	0	1 (0,6)	1 (1,5)	
	CABG	0	1 (0,6)	0	
	Re-PTCA	0	0	1 (1,5)	
innerklinische MACE		0	1 (0,6)	2 (3,0)	0,270
außerklinische Ereignisse	kardialer Tod	0	2 (1,3)	2 (3,1)	0,340    <b>&lt; 0,001</b>
	Myokardinfarkt	0	1 (0,6)	0	
	TLR	16 (13,1)	13 (8,2)	11 (16,9)	
	CABG	0	1 (0,6)*	0	
	Re-PTCA	16 (13,1)	13 (8,2)*	11 (16,9)	
außerklinische MACE		16 (13,1)	16 (10,1)	13 (20,0)	0,133
kumulative Ereignisse	kardialer Tod	0	2 (1,2)	2 (3,0)**	0,259    <b>&lt; 0,001</b>
	Myokardinfarkt	0	1 (0,6)	1 (1,5)**	
	TLR	16 (12,3)	14 (8,2)	12 (17,9)	
	Bypass	16 (12,3)	1 (0,6)	0	
	Re-PTCA	0	13 (7,7)	12 (17,9)	
kumulative MACE		16 (12,3)	17 (10,0)	14 (20,9)	0,203
ereignisfreies Überleben		52 (78,8)	150 (89,8)	114 (87,7)	0,226
TVF		16 (13,1)	17 (10,8)	14 (21,5)	0,246
unklarer Tod		0	1 (1,2)	0	
anderer Tod		0	2 (1,2)	1 (1,5)	

\* ein Patient erhielt eine Re-PTCA und eine Bypassoperation

\*\* ein Patient erlitt einen MI und verstarb

## 5. Diskussion

### 5.1 Wirksamkeit und Sicherheit von BMS und DES

Den wichtigsten Parameter für die Wirksamkeit nach Stentimplantation stellt die Target Vessel Revaskularization (TVR), die erneut notwendige Revaskularisation im behandelten Gefäß und/ oder die Target Lesion Revaskularization (TLR), die erneute Behandlung in einem zuvor behandelten Gefäßabschnitt (lokal begrenzte Läsion) dar. Als wichtigste Parameter für die Sicherheit nach Stentimplantation sind Gesamtmortalität (Tod jeglicher Ursache, kardiovaskulär bedingter Tod), Myokardinfarkt (STEMI, NSTEMI), instabile Angina pectoris und Stentthrombose (ST) zu beurteilen. In vielen Studien wird das „Versagen“ im Zielgefäß (Target Vessel Failure = TVF) oder in der Zielläsion (Target Lesion Failure = TLF) angegeben, welche definiert sind aus einer Summe aller Raten an kardialen Todesfällen, Myokardinfarkten und der TLR oder TVR. Die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation kann sich sowohl aus Gründen der Wirksamkeit (Restenose) als auch aus Gründen der Sicherheit (Stentthrombose, Myokardinfarkt) ergeben, so dass in die TVR auch Sicherheitsaspekte einfließen. Oft werden einige dieser Parameter zusammengefasst und als „Major Adverse Cardiac Events“ (MACE) oder „Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events“ (MACCE) angegeben, die somit Parameter der Wirksamkeit und Sicherheit beinhalten (138).

Nachfolgend sind die Ergebnisse der bedeutsamsten Studien hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit nach Implantation von Bare Metal- vs. Drug Eluting Stents, sowie die angiographischen- und klinischen Ergebnisse der verschiedenen Drug Eluting Stents untereinander, dargelegt. Wir konzentrierten uns vorrangig auf die Studien, die die Ergebnisse nach Stentimplantation in de novo-Koronarstenosen bei Patienten mit stabiler Koronarer Herzkrankheit auswerteten.

Die SIRIUS-Studie stellte die erste größere, prospektive, randomisierte, doppelblinde, Multicenter-Studie (53 Zentren) dar, die die Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit nach Implantation eines unbeschichteten Stents (BMS-Gruppe, n = 525) mit den Ergebnissen nach Implantation eines Sirolimus-freisetzenden Stents (SES-Gruppe, n = 533) in native Koronargefäße verglich. Die Patienten zeigten eine Koronare Herzkrankheit mit komplexen Läsionen, da 26,0 % der Patienten Diabetiker waren; ein hoher Anteil der Patienten längere Läsionen zeigten (im Durchschnitt 14,4 mm), sowie Implantationen in schmale Gefäße erfolgten (im Durchschnitt 2,80 mm). Als primärer Endpunkt wurde das „Versagen“ im Zielgefäß (TVF = kardialer Tod, Myokardinfarkt, erneute Revaskularisation-

perkutan oder/ und operativ) nach 270 Tagen definiert. Die TVF lag mit 21,0 % in der BMS-Gruppe signifikant höher als in der SES-Gruppe mit 8,6 % ( $p < 0,001$ ); insbesondere durch eine höhere TLR-Rate von 16,6 vs. 4,1 % ( $p < 0,001$ ). Die binäre Restenoserate (hier definiert als Stenose  $\geq 50$  % des Lumendurchmessers) im Segment konnte um ca. 76,0 % nach SES-Implantation reduziert werden (36,3 vs. 8,9 %,  $p < 0,001$ ). Auch hinsichtlich der klinischen Ereignisse war eine deutliche Reduktion nach SES-Implantation zu verzeichnen (kumulative MACE: 18,9 vs. 7,1 %,  $p < 0,001$ ). Die Rate an Stentthrombosen war in beiden Gruppen ähnlich (0,8 vs. 0,4 %,  $p = \text{ns}$ ). Darunter waren keine akuten Stentthrombosen (bis 24 Stunden nach Stentimplantation), eine subakute Stentthrombose (24 Stunden bis 30 Tage nach Stentimplantation) in jeder Gruppe und vier späte Stentthrombosen (30 bis 270 Tage nach Stentimplantation), eine in der SES-Gruppe und drei in der BMS-Gruppe aufgetreten [2003 (104)] (Tab. 25).

Nach Auswertung der 5-Jahres-Ergebnisse der SIRIUS-Studie waren anhaltend signifikante Differenzen mit TLR-Raten von 24,2 vs. 9,4 % ( $p < 0,001$ ) und MACE-Raten von 33,5 vs. 20,3 % ( $p < 0,001$ ) nach BMS- vs. SES-Implantation erkennbar. Die Stentthromboserate zeigte ähnlich Werte in beiden Gruppen (4,2 vs. 3,9 %) [2009 (161)].

In TAXUS II, einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Multicenter-Studie (38 Zentren), wurden die Ergebnisse nach Implantation von Bare Metal- ( $n = 270$ ) vs. Paclitaxel Eluting Stents (PES) in de novo-Läsionen verglichen, wobei PES mit zwei Freisetzungskinetiken verwendet wurden [TAXUS-SR-Stent ( $n = 131$ ) und TAXUS-MR-Stent ( $n = 135$ )]. Als primärer Endpunkt war die prozentuale Volumenobstruktion im Stent (mittels intravaskulärem Ultraschall gemessen) nach sechs Monaten angegeben (BMS vs. SR-PES: 23,2 vs. 7,9 %, BMS vs. MR-PES: 20,5 vs. 7,8 %). Als sekundäre Endpunkte wurden die angiographische Restenoserate nach sechs Monaten (BMS vs. SR-PES: 20,1 vs. 5,5 %, BMS vs. MR-PES: 23,8 vs. 8,6 %) und die MACE nach sechs Monaten (BMS vs. SR-PES: 19,5 vs. 8,5 %, BMS vs. MR-PES: 20,0 vs. 7,8 %) bestimmt. Nach zwölf Monaten erfolgte eine erneute Bestimmung der MACE (BMS vs. SR-PES: 22,0 vs. 10,9 %, BMS vs. MR-PES: 21,4 vs. 9,9 %). Es zeigten sich deutliche Reduktionen der MACE-Raten nach SR- und MR-PES-Implantation, insbesondere durch niedrigere TLR-Raten nach sechs Monaten (PES-SR vs. BMS: 4,6 vs. 12,0 %, PES-MR vs. BMS: 3,1 vs. 14,6 %) und nach zwölf Monaten (PES-SR vs. BMS: 4,7 vs. 12,9 %, PES-MR vs. BMS: 3,8 vs. 16,0 %) [2003 (25)] (Tab. 25).

Die 5-Jahres-Ergebnisse aus TAXUS II (nur eine BMS-Gruppe angegeben) ergaben TLR-Raten von: BMS: 18,4 %, SR-PES: 10,3 %, MR-PES: 4,5 % ( $p < 0,001$ ). Hinsichtlich der MACE-Raten zeigten sich ebenfalls überlegene Ergebnisse nach Implantation der PES-

Stents (BMS: 27,6 %, SR-PES: 20,4 %, MR-PES: 15,1 %,  $p = 0,01$ ). Stentthrombosen waren bei zwei Patienten nach BMS-Implantation nach über zwei Jahren aufgetreten; in der TAXUS-Gruppe hingegen keine [2009 (140)].

In der TAXUS IV-Studie, einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, Multicenter-Studie (73 Zentren) verglich man die Ergebnisse nach BMS- vs. SR-PES-Implantation nach neun und zwölf Monaten. Primärer Endpunkt war die TVR nach neun Monaten. Die MACE wurde definiert als eine Summe aus kardialem Tod, Myokardinfarkt und TVR. Die TLR konnte signifikant von 15,1 auf 4,4 % ( $p < 0,0001$ ) reduziert werden, die TVR von 17,1 auf 7,1 %, ( $p < 0,0001$ ). Hinsichtlich der MACE (20,0 vs. 10,8 %,  $p < 0,0001$ ) und der subakuten Stentthrombosen (0,6 vs. 0,8 %) waren keine signifikanten Unterschiede erkennbar. Die Restenoserate hingegen konnte um ca. 70 % reduziert werden (BMS vs. PES: 26,6 vs. 7,9 %,  $p < 0,001$ ) [2004 (148)] (Tab. 25).

TAXUS-IV-Langzeitstudien zeigten nach fünf Jahren anhaltend signifikante Unterschiede hinsichtlich der TVR nach BMS- vs. PES-Implantation (27,4 vs. 16,9 %,  $p < 0,0001$ ). Betrachtete man die Ergebnisse nach einem bis fünf Jahren nach Stentimplantation zeigte sich eine ähnliche TVR-Rate pro Jahr nach BMS- vs. PES-Implantation (4,1 vs. 3,3 %/ Jahr,  $p = 0,16$ ). Hinsichtlich der MACE waren weiterhin signifikante Unterschiede nach fünf Jahren zu verzeichnen (32,8 vs. 24,0 %,  $p < 0,0001$ ). Stentthrombosen traten in beiden Gruppen über den langen Zeitraum selten auf (2,1 vs. 2,2 %,  $p = 0,87$ ) [2009 (39)].

2006 erschienen die Ergebnisse nach Implantation eines BMS vs. Zotarolimus- (ABT 578) Eluting-Stents (ZES), veröffentlicht in ENDEAVOR II, einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Multicenter-Studie (72 Zentren). Als primärer Endpunkt wurde die TVF nach neun Monaten definiert, welche von 15,5 auf 7,9 % reduziert werden konnte ( $p < 0,0001$ ). Die TLR-Raten lagen nach neun Monaten bei 11,8 vs. 4,6 % ( $p < 0,0001$ ). Die Restenoserate konnte um ca. 62 % reduziert werden (35,0 vs. 13,2 %,  $p < 0,0001$ ). Hinsichtlich der MACE war ebenfalls eine signifikante Reduktion nach ZES-Implantation erreicht worden (14,4 vs. 7,3 %,  $p < 0,0001$ ). Stentthrombosen traten in beiden Gruppen selten auf (1,2 vs. 0,5 %,  $p = ns$ ) [2006 (40)] (Tab. 25).

Eisenstein et al. veröffentlichten im Dezember 2009 die 4-Jahres-Ergebnisse von ENDEAVOR II. Die TVR konnte in der Endeavor-Gruppe von 21,5 auf 10,4 % ( $p < 0,001$ ) gesenkt werden ohne dass dabei signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von kardialem Tod (5,2 vs. 5,0 %,  $p = 0,90$ ) oder Myokardinfarkten (4,4 vs. 3,2 %,  $p = 0,29$ ) vorhanden waren [2009 (36)].

In ENDEAVOR IV (prospektive, randomisierte, einfachblinde, kontrollierte Studie)

untersuchte man die 2-Jahres-Ergebnisse nach PES- vs. ZES-Implantation. Primäre Endpunkte stellten die TVF und die Rate an Stentthrombosen dar. Hinsichtlich der TVF zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (PES vs. ZES: 13,1 vs. 11,1 %,  $p = 0,232$ ). Sehr späte Stentthrombosen traten bei sechs Patienten nach PES- und einem nach ZES-Implantation auf ( $p = 0,069$ ). Die TLR lag bei 4,6 vs. 5,9 % ( $p = 0,295$ ). Zusammenfassend konnten hinsichtlich der Wirksamkeit ähnliche Ergebnisse nach PES- vs. ZES-Implantation nachgewiesen werden, mit tendenziell weniger sehr späten Stentthrombosen nach ZES-Implantation [2009 (91)] (Tab. 25).

Auch eine aktuelle Auswertung von ENDEAVOR IV nach neun Monaten zeigte hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit keine Unterschiede nach PES- vs. ZES-Implantation bei Patienten mit einfachen und mittelschweren de novo-Koronar-Läsionen [2010 (92)] (Tab. 25). Die Wirksamkeit und Sicherheit eines weiteren DES, des Everolimus-Eluting-Stent (EES), wurden in SPIRIT vorgestellt, wobei nur SPIRIT FIRST (prospektive, randomisierte, kontrollierte, Multicenterstudie), einen Vergleich mit einem BMS an wenigen Patienten (BMS -  $n = 32$ , EES -  $n = 28$ ) darstellte. Der primäre Endpunkt war der späte Lumenverlust im Stent (In-Stent-Late-Loss) nach 180 Tagen. Die wichtigsten sekundären Endpunkte stellten die Volumen-Obstruktion im Stent nach 180 Tagen (IVUS-Messung) und die MACE nach 180 Tagen dar. Eine deutlich geringere neointimale Hyperplasie zeigte sich nach EES-Implantation (10 vs. 38  $\text{mm}^3$ ,  $p < 0,001$ ). Ein schweres unerwünschtes kardiales Ereignis trat bei 2 Patienten in der EES-Gruppe vs. 6 in der BMS-Gruppe auf. Die Restenoserate lag bei 25,9 vs. 0 % ( $p < 0,01$ ) [2005 (135)].

In SPIRIT II, III und IV wurden Vergleiche zwischen den EES- und PES durchgeführt. In COMPARE wurden EES und PES an einem unselektionierten Patientengut (real-world) eines Zentrums verglichen [2009 (78)].

Die SPIRIT IV-Ergebnisse erbrachten günstigere Ergebnisse nach EES- ( $n = 2458$ ) vs. PES-Implantation ( $n = 1229$ ). Primärer Endpunkt war hier die TLF (hier definiert als Summe aus kardialen Tod, Myokardinfarkten im behandeltem Gefäß und der TLR) nach einem Jahr (PES- vs. EES: 6,8 vs. 4,2 % ( $p = 0,001$ )). Alle einzelnen Parameter zeigten signifikante Unterschiede [Myokardinfarkt-Rate von 3,1 vs. 1,9 % ( $p = 0,02$ ), TLR-Rate von 4,6 vs. 2,5 % ( $p = 0,001$ ), Stentthrombose-Rate von 0,85 vs. 0,17 % ( $p = 0,004$ )] [2009 (78)] (Tab. 25).

In SPIRIT III verglich man die klinischen Ergebnisse nach Implantation von PES ( $n = 332$ ) vs. EES ( $n = 669$ ) nach zwei Jahren. Hinsichtlich der TLR zeigten sich signifikante Unterschiede nach PES- vs. EES-Implantation (11,3 vs. 6,1 %,  $p = 0,006$ ). Hinsichtlich der definitiven oder wahrscheinlichen Stentthrombosen nach zwei Jahren waren keine

Unterschiede erkennbar (1,7 vs. 1,3 %,  $p = 0,77$ ). Die MACE lag bei 13,8 vs. 7,7 % ( $p = 0,005$ ) [2009 (149)] (Tab. 25).

In SPIRIT V, einer internationalen Studie (100 Zentren) mit insgesamt 2663 Patienten, werden einerseits die zusätzlichen klinischen Erfahrungen nach Implantation von PES vs. EES bei Diabetikern untersucht und andererseits Registerdaten (real-world) aufgenommen [2009 (78)].

James et al. veröffentlichten im Mai 2009 die Auswertungen des schwedischen SCAAR-Registers, welches die Effizienz und Sicherheit der DES vs. BMS ( $n = 47\ 967$ ,  $n\text{-DES} = 10294$ ,  $n\text{-BMS} = 18659$ ) im Langzeitverlauf (im Mittel 2,7 Jahre) überprüfte. Auch in dieser großen „real world“-Analyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz von kardialen Todesfällen und/ oder Myokardinfarkten nach BMS- vs. DES-Implantation, jedoch eine klinisch relevante Reduktion der Restenoserate nach DES-Implantation, insbesondere bei Hochrisikopatienten (74%ige Reduktion) [2009 (71)].

Im Gegensatz zur ersten Generation der DES, die nicht-bioresorbierbare Polymere benutzen, werden seit 2007 bioresorbierbare Polymere (PLA-Poly Lactic Acid, Polymilchsäure) eingesetzt. Bereits seit 1995 erfolgten Untersuchungen an Tiermodellen hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit beim Einsatz von selbstauflösenden (bioresorbierbaren) Polymeren [1995 (30)].

Die STEALTH-Studie war die erste Studie am Menschen, die die Sicherheit und Effizienz des BioMATRIX-Stents (Stent aus bioresorbierbarem Polymer, mit Biolimus A 9 beschichtet) im Vergleich zum BMS (S-Stent) darstellte. 80 Patienten erhielten einen Biolimus-freisetzenden Stent und 40 Patienten einen BMS in eine de novo-Läsionen implantiert. Der primäre Endpunkt der Studie war der späte Lumenverlust in der Läsion (in-Lesion Late Lumen Loss) nach 6 Monaten, welcher maßgeblich in der Biolimus-eluting Stent-Gruppe reduziert werden konnte (0,14 vs. 0,40 mm,  $p = 0,004$ ). Der späte Lumenverlust im Stent (In-Stent-Late Loss) lag bei 0,26 vs. 0,74 mm ( $p < 0,001$ ) in der Biolimus- vs. BMS-Gruppe. Als sekundärer Endpunkt war das ereignisfreie Überleben nach sechs Monaten definiert. Es betrug 96,3 % in der Biolimus-Gruppe vs. 97,5 % in der Kontroll-Gruppe ( $p = 0,72$ ). Ebenso waren auch keine signifikanten Differenzen hinsichtlich der TLR und der Restenoseraten erkennbar (3,9 % in der Biolimus-Gruppe vs. 7,7 % in der BMS-Gruppe,  $p = \text{ns}$ ). [2005 (50)] (Tab. 25).

In PAINT erfolgte ein Vergleich der Ergebnisse nach Implantation von PES- (InfiniumR,  $n = 111$ ) oder SES- (SupralimusR,  $n = 106$ ) beschichteten Stents mit bioresorbierbaren Polymeren im Vergleich zu einem BMS (Millennium MatrixR,  $n = 57$ ). Die angiographischen Parameter wurden nach neun Monaten und die MACE nach zwölf Monaten bestimmt. Beide

DES reduzierten den späten Lumenverlust im Stent (0,54 - 0,44 mm, 0,32 - 0,43 mm vs. 0,90-0,45 mm), die TVR und die MACE ( $p < 0,05$  für beide) im Vergleich zur BMS-Gruppe. In der SES-Gruppe zeigten sich niedrigere Raten des späten Lumenverlustes als in der PES-Gruppe ( $p < 0,01$ ), aber ähnliche klinische Ergebnisse nach einem Jahr (kardialer Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose zwischen beiden DES-Studiengruppen). Insgesamt vermuten die Autoren, dass die Beschichtung mit Sirolimus bessere angiographische Ergebnisse erbringt [2009 (88, 89)].

In ISAR-TEST-4 (prospektive, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte deutsche Studie) verglich man die Wirksamkeit und Sicherheit nach Implantation von einem DES mit bioresorbierbarem Polymer (EES-Xience V,  $n = 652$ ) mit einem DES mit permanentem Polymer (SES-Cypher,  $n = 652$ ) bei Patienten mit stabiler Koronarer Herzkrankheit in de novo Läsionen nach einem Jahr. Als primärer Endpunkt wurde die MACE bestimmt [(13,8 vs. 14,4 %,  $p = 0,66$ ), TLR (8,8 vs. 9,4 %,  $p = 0,58$ )]. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Stentthrombose-Rate (1,0 vs. 1,5 %,  $p = 0,29$ ) nach Implantation des bioresorbierbaren Polymer-Stents vs. permanenten Polymer-Stent [2009 (19)] (Tab. 25).

Erste Vergleiche zwischen dem Nobori-Stent (bioresorbierbares Polymer, Biolimus A9-freisetzend,  $n = 54$ ) und dem Cypher (permanentes Polymer, Sirolimus-freisetzend,  $n = 53$ ) stellten Ostojic et al. vor. Der späte Lumenverlust im Stent lag nach neun Monaten bei 0,10 vs. 0,13 mm ( $p = 0,660$ ). Die binäre Restenoserate betrug 1,7 vs. 6,3 % ( $p = 0,32$ ); die MACE nach 12 Monaten 1,9 vs. 4,1 % [2008 (112)].

In der NOBORI 1-Studie-Phase 2 (randomisiert, 29 Zentren in Europa, Asien und Australien) verglich man die Ergebnisse nach Implantation des Biolimus A9-freisetzenden bioresorbierbarem Polymer-Stent -NOBORI- ( $n = 153$ ) mit dem PES -Taxus Liberté- ( $n = 90$ ) in zuvor unbehandelte Läsionen. Nach neun Monaten zeigte sich ein geringerer In-Stent-Lumenverlust (primärer Endpunkt) in der Nobori-Gruppe vs. PES-Gruppe (0,11 mm vs. 0,32 mm,  $p < 0,001$ ). Die binäre Restenoserate lag bei 0,7 vs. 6,2 % ( $p = 0,02$ ); die MACE bei 4,6 vs. 5,6 % und die ST-Rate bei 0 vs. 4,4 % [2009 (23)] (Tab. 25).

Innerhalb der BMS der aufgeführten Studien waren hinsichtlich der Restenose-, der TLR- und der MACE-Raten mit dem Coroflex™ überaus gute Ergebnisse zu erreichen, die auf die primär günstigeren Ausgangscharakteristika im Vergleich zu den anderen Studien zurückzuführen sind (kürzere Läsionslängen, größere Gefäßlumina).

Nach Darstellung einer Auswahl von Studien war klar zu erkennen, dass die Drug-Eluting Stents wirksamer sind als die Bare-Metal-Stents (geringere Restenose-, TLR-/TVR- Raten)

mit z.T. besserem Sicherheitsprofil (geringere MACE-Raten) ohne eine höhere Rate an subakuten als auch späten und sehr späten Stentthrombosen. Die Ergebnisse nach Implantation von Drug-Eluting Stents mit unterschiedlichen Wirksubstanzen unterscheiden sich kaum. Die ersten Untersuchungen mit bioresorbierbaren Polymeren zeigen gute Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, insbesondere mit der Biolimus A 9-Beschichtung.

Unzählige weitere Studien vergleichen Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedensten Stenttypen untereinander, insbesondere bei speziellen Fragestellungen, z.B. nach akutem Myokardinfarkt, nach Implantation in kurze oder lange Läsionen, in schmale Gefäße, bei Diabetikern, Dialysepatienten, in Bypasses, in komplizierte Läsionen (Bifurkationen, chronische Verschlüsse etc). Die Notwendigkeit solcher Untersuchungen ist unumstritten, da nicht alle DES (sowie auch BMS) gleichermaßen effektiv und sicher sind.

Fazit dieser Studien-Recherche und der von Experten:

*Die Stentauswahl kann nicht für alle Patienten standardisiert werden.*

Viele Faktoren sind zu berücksichtigen, wie die genaue Kenntnis des Patientenrisikos (Comorbiditäten) eine Restenose zu erleiden, die kritische Beurteilung der vorliegenden Läsion einschließlich der Gefäßmorphologie, das vorsichtige Implantieren des Stents sowie eine korrekte medikamentöse Nachbehandlung [2009 (155)].

**Tabelle 25:** Studienergebnisse im Vergleich

Studie	Stent	n	BD (Mon.)	Diab. (%)	Dm. (mm)	Länge (mm)	TVF (%)	RR (%)	MACE (%)	TLR (%)	ST (%)
Coroflex™	BMS	372	7	25,6	3,2	11,9	k.A.	14,8	12,6	11,3	0,3 w
SIRIUS [2003 (104)]	BMS	525	9	26,0	2,81	14,4	21,0	36,3	18,9	16,6	0,8
	SES	533			2,78	14,4	8,6*	8,9*	7,1*	4,1*	0,4
TAXUS II [2003 (25)]	BMS	136	6	16,0	2,8	10,5	k.A.	20,1	19,5	12,0	k.U.
	PES-S	131		11,0	2,8	10,6	k.A.	5,5*	8,5*	4,6*	
	BMS	134		14,0	2,7	10,7	k.A.	23,8	20,0	14,6	
	PES-M	135		17,0	2,7	10,2	k.A.	8,6*	7,8*	3,1*	
TAXUS II [2003 (25)]	BMS	136	12	16,0	2,8	10,5	k.A.	k.A.	22,0	12,9	k.U.
	PES-S	131		11,0	2,8	10,6	k.A.	k.A.	10,9*	4,7*	
	BMS	134		14,0	2,7	10,7	k.A.	k.A.	21,4	16,0	
	PES-M	135		17,0	2,7	10,2	k.A.	k.A.	9,9*	3,8*	
TAXUS IV [2004 (148)]	BMS	652	12	24,2	2,75	13,4	17,1	26,6	20,0	15,1	0,6
	PES	662			2,75	13,4	7,1*	7,9*	10,8*	4,4*	0,8
ENDEAVOR II [2006 (40)]	BMS	599	9	20,1	2,76	14,4	15,5	35,0	14,4	11,8	1,2
	ZES	598			2,74	14,1	7,9*	13,2*	7,3*	4,6*	0,5
ENDEAVOR IV [2009 (91)]	PES	775	24	31,0	2,73	13,4	13,1	k.A.	k.A.	4,6	1,1
	ZES	773			2,70	13,8	11,1	k.A.	k.A.	5,9	0,9
ENDEAVOR IV [2010 (92)]	PES	775	8-12	31,0	2,73	13,4	7,1	10,4	k.A.	3,2	k. U.
	ZES	773			2,70	13,8	6,6	15,3	k.A.	4,5	
SPIRIT IV [2010 (78)]	PES	1229	12	32,0	2,75	14,7	6,8	k.A.	6,8	4,6	0,85
	EES	2458					4,2*	k.A.	4,2*	2,5*	0,17*
SPIRIT III [2009 (149)]	PES	332	24	27,9	2,76	14,7	k.A.	k.A.	13,8	11,3	1,7
	EES	669		29,6	2,77	14,7	k.A.	k.A.	7,7*	6,1*	1,3
STEALTH [2005 (50)]	BMS	40	6	k.A.	2,97	13,8	k.A.	7,7	k.A.	0 v	k.A.
	DESPLA	80		k.A.	2,95	15,4	k.A.	3,9	k.A.	1,3 v	k.A.
ISAR-TEST-4 [2009 (19)]	SES	652	12	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	14,4	9,4	1,5
	EESPLA	652		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	13,8	8,8	1,0
NOBORI 1 [2009 (23)]	DESPLA	153	9	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	4,6	0,7*	0
	PES	90		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	5,6	6,2*	4,4

- bedeutet:  $p < 0,05$ , BD-Beobachtungsdauer, RR-Restenoserate, Diab.-Diabetikeranteil, Dm.-Durchmesser
- BMS-Bare Metal Stent, DES-Drug-Eluting Stent, SES-Sirolimus-Eluting Stent, PES-Paclitaxel-Eluting Stent, ZES-Zotarolimus-Eluting Stent, EES-Everolimus-Eluting Stent
- SR-slow release-kinetik, MR-moderate release kinetik
- k.A. - keine Angabe, k.U.-keine signifikanten Unterschiede, w-wahrscheinliche ST
- v-TVR, f-TVF,
- PLA-Poly Lactic Acid, Polymilchsäure, bioresorbierbares Polymer

## 5.2 Ergebnisse in Abhängigkeit vom Geschlecht

In früheren Studien zeigten sich hinsichtlich der Ergebnisse nach alleiniger Ballondilatation signifikante innergeschlechtliche Unterschiede mit einem Nachteil für die Frauen. Diesen erklärte man sich durch das Vorhandensein ungünstigerer Ausgangsfaktoren im Vergleich zu den Männern (z.B. höheres Alter der Frauen, höhere Anzahl von Patientinnen mit instabiler Symptomatik, mit Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus). Außerdem zeigten Frauen kleinere Gefäßdurchmesser, gewundenere Gefäße und andere Plaque-Zusammensetzungen als Männer, was zu höheren Dissektionsraten und einer höheren Anzahl von Komplikationen führte. Weiterhin konnte in einigen Untersuchungen gezeigt werden, dass bei den Frauen eine höhere postinterventionelle Komplikationsrate (insbesondere akute/subakute Stenthrombosen) auftrat [2001 (158), 2003 (121)].

Auch unsere Untersuchungen zeigten signifikante Unterschiede hinsichtlich der Patienten- und Läsionscharakteristika in Abhängigkeit vom Geschlecht. Die Frauen waren um ca. vier Jahre älter als die Männer, zeigten einen höheren Anteil an Diabetikerinnen (35,3 vs. 22,4 %), eine höhere durchschnittlich verwendete Stentanzahl/Läsion (1,6 vs. 1,4 Stück) sowie weniger direkte Stentimplantationen [wahrscheinlich als Ausdruck einer höheren Anzahl von komplexeren Läsionen bei den Frauen (52,2 vs. 64,2 %)]. Hingegen zeigten Männer signifikant häufiger Mehrgefäßbeteiligungen als Frauen (42,6 vs. 28,9 %). All diese Unterschiede hätten uns annehmen lassen können, dass die Coroflex™-Stentimplantation bei den Frauen mit ungünstigeren Ergebnissen hinsichtlich aller Endpunkte verläuft. Es zeigten sich keinerlei signifikante Differenzen hinsichtlich der Restenoserate (Männer vs. Frauen, 15,0 vs. 14,1 %) als auch der kumulativen MACE (12,4 vs. 13,3 %) nach Coroflex™-Implantation (Tab. 26).

**Tabelle 26:** Auszüge aus den Tabellen 15 und 16

Charakteristika in %	Männer (n = 282)	Frauen (n = 90)	p-Wert
Alter (Jahre)	62,3 ± 9,8	66,2 ± 9,8	<b>0,001</b>
Diabetes mellitus	22,4	35,3	<b>0,018</b>
CAD II - III	42,6	28,9	<b>0,008</b>
direkte Stentimplantation	64,2	52,2	<b>0,043</b>
mittlere Stentanzahl (Stück)	1,4	1,6	<b>0,018</b>
mittlere Stentgröße (mm)	3,2 ± 0,4	3,1 ± 0,4	<b>0,013</b>
RR	15,0	14,1	0,864
kumulative MACE	12,4	13,3	0,819

Moriel et al. [2003 (102)] untersuchten die Rolle des Geschlechtes nach Stentimplantation an 560 Patienten (119 Frauen und 441 Männer) über einen dreijährigen Zeitraum. Nach ca. zehn Monaten wurden 58,0 % der Frauen und Männer einer Kontrollangiographie unterzogen. Die Restenoserraten waren ähnlich (36,0 vs. 32,0 %). Der kombinierte Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisation) konnte bei 24,0 % der Frauen und 26,0 % der Männer nachgewiesen werden. In dieser Studie sah man, dass eine Stentimplantation nicht mit einem höheren Risiko (hinsichtlich der frühen und späten MACE, als auch der Restenoserrate) für die Frauen verbunden war (Tab. 27).

Lansky et al. [2005 (83)] beschäftigten sich in einer Subgruppenanalyse der TAXUS IV-Studie mit den geschlechtsspezifischen Unterschieden nach PES-SR- (n = 662, davon 187 Frauen) vs. BMS-Implantation (n = 652, davon 180 Frauen). Die Frauen waren älter als die Männer, beinhalteten mehr Hypertonikerinnen, Diabetikerinnen, niereninsuffiziente Patientinnen, Patientinnen mit einer instabilen Angina pectoris und/oder einer Herzinsuffizienz als die Männer, hingegen aber weniger Raucherinnen. Die Frauen zeigten nach PES-Implantation eine höhere 1-Jahres-TLR-Rate als die Männer (7,6 vs. 3,2 %, p = 0,03). Es zeigten sich ähnliche Restenoserraten zwischen Männern und Frauen nach PES-Implantation (8,6 vs. 7,6 %, p = 0,80) als auch hinsichtlich des späten Lumenverlustes (0,22 vs. 0,23 mm, p = 0,90). Im Vergleich nach BMS- vs. PES-Implantation bei den Frauen waren signifikante Reduktionen der 9-Monats-Restenoserraten (8,6 vs. 29,2%, p = 0,0001) und der 1-Jahres-TLR (7,6 vs. 14,9%, p = 0,02) erkennbar. Zusammenfassend konnte hiermit gezeigt werden, dass die Frauen (mit ihrem primär höheren Risikoprofil) signifikant von einer PES-Implantation profitieren (Tab. 27).

Solinas et al. [2007 (143)] verglichen die Ergebnisse nach SES- vs. BMS-Implantation in Abhängigkeit vom Geschlecht aus vier randomisierten Studien (RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS und C-SIRIUS). 878 Patienten erhielten einen SES (629 Männer und 249 Frauen), 870 Patienten einen BMS (622 Männer und 248 Frauen). Die Frauen waren älter, hatten häufiger einen Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Herzinsuffizienzen. Zusammen waren die klinischen Ergebnisse ähnlich bei beiden Geschlechtern. Es zeigte sich nach SES- vs. BMS-Implantation eine signifikant reduzierte In-Segment-Restenoserrate bei den Frauen (6,3 vs. 43,8 %) und Männern (6,4 vs. 35,6 %). Auch die MACE konnte bei beiden Geschlechtern gleichermaßen nach SES-Implantation signifikant reduziert werden, insbesondere durch eine geringere TLR/TVR-Rate (Tab. 27).

Auch Kataoka et al. [2009 (75)] konnten nach SES-Implantation an 1374 Patienten nachweisen, dass die Hochrisiko-Gruppe, die älteren Frauen ( $\geq 75$  Jahre), gleichermaßen von

diesem Stent profitieren, wie die Männer.

Abbott et al. [2007 (1)] verglichen die geschlechtsspezifischen Ergebnisse nach DES- vs. BMS-Implantation [DES (486 Frauen, 974 Männer), BMS (631 Frauen, 1,132 Männer)]. Sie nutzen die (unselektionierten) Register-Daten des NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute). Auch hier konnten ungünstigere Patienten- und Läsionscharakteristika bei den Frauen nachgewiesen werden. Hinsichtlich der innerklinischen Ereignisse zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Differenzen nach BMS- vs. DES-Implantation. Die Rate an Stentthrombosen war nach einem Jahr ähnlich zwischen Frauen und Männern nach DES-Implantation (1,3 vs 1,2 %,  $p = 0,85$ ). Nach einem Jahr waren nach DES-Implantation weniger erneute Interventionen notwendig (Frauen: 14,1 vs. 9,5 %,  $p = 0,02$ ; Männer: 12,0 vs. 8,8 %,  $p = 0,02$ ). Die Todes- und Myokardinfarkt-Raten lagen ähnlich nach BMS- vs. DES-Implantation unabhängig vom Geschlecht. Insgesamt zeigten sich auch hier positive Ergebnisse nach DES-Implantation für Frauen und Männer gleichermaßen (Tab. 27).

Onuma et al. [2009 (110)] untersuchten den Einfluss des Geschlechts auf die 3-Jahres-Ergebnisse nach BMS- vs. DES-Implantation in de novo Koronarläsionen [aus den RESEARCH- und T-SEARCH-Registern]. Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie mit 4936 Patienten (28,2 % Frauen), die zwischen 2000 und 2004 einen BMS ( $n = 2131$ ) oder einen DES ( $n = 2805$ ) implantiert bekamen, durchgeführt. Im Vergleich mit Männern waren die Frauen fünf Jahre älter und hatten mehr Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus und Bluthochdruck. Bei beiden Patientengruppen gab es keine Unterschiede in Abhängigkeit vom Geschlecht für das Risiko zu versterben (Tod jeglicher Ursache), einen Myokardinfarkt zu erleiden oder sich einer TLR nach drei Jahre unterziehen zu müssen. Die TVR- und MACE-Raten lagen nach drei Jahren deutlich niedriger bei den Frauen, die einen DES vs. BMS erhielten.

Erneut untersuchten Presbitero et al. [2008 (120)] die geschlechtsspezifischen Ergebnisse nach PES-Implantation (642 Männer und 168 Frauen), jetzt vergleichsweise mit den BMS's (2811 Männer und 704 Frauen). In der PES-Gruppe waren Frauen älter als Männer (68 vs. 63 Jahre,  $p < 0,001$ ), mehr Diabetiker (39,9 vs. 29,7 %,  $p < 0,05$ ), kleinere Gefäße ( $< 2,5$  mm in 34,9 vs. 24,8 %,  $p = 0,003$ ), eher links anteriore Läsionen (56,6 vs. 43,2 %,  $p < 0,001$ ). Männer hatten häufiger Mehrgefäßerkrankungen (78,8 vs. 62,5 %,  $p < 0,001$ ), Dyslipidämien (73,2 vs. 65,4 %,  $p < 0,05$ ), Raucher (74,3 vs. 34,5 %,  $p < 0,001$ ) und vorbehandelte Gefäße (49,7 vs. 36,1 %,  $p < 0,05$ ). Auch in der BMS-Gruppe zeigte sich ein höheres Risikoprofil für die Frauen. Während der innerklinischen Zeit beobachtete man keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Nach zwölf Monaten lagen die Raten von kardialem Tod, akutem

Myokardinfarkt und späten Stentthrombosen jeweils nach PES-Implantation bei 2,0 %, 3,7 % und 0 % bei den Frauen und 2,1 %, 3,2 % und 1,2 % bei den Männern ( $p = ns$ ).

Lansky et al. [2009 (84)] verglichen die Ergebnisse nach PES- vs. EES-Implantation aus SPIRIT III. 669 Patienten, davon 200 Frauen, bekamen einen EES und 332 Patienten, davon 114 Frauen, einen PES implantiert. Die Frauen waren älter und litten häufiger an Diabetes mellitus als die Männer. Nach einem Jahr lag die MACE (11,1 vs. 5,7%,  $p = 0,004$ ), die TVF (13,7 vs. 7,5 %,  $p = 0,003$ ), die TVR (10,8 vs. 4,6 %,  $p = 0,0007$ ), und die TLR (7,2 vs. 2,7 %,  $p = 0,002$ ) höher bei den Frauen als bei den Männern (der gesamten Gruppe). Frauen, die einen EES erhielten, zeigten geringere späte Lumenverluste im Stent als die, die einen PES erhielten (0,19 vs. 0,42 mm,  $p = 0,01$ ). Es waren ähnliche klinische Ereignis-Raten nach 30 Tagen bei Frauen nach EES- vs. PES-Implantation erkennbar, hingegen lag die MACE (8,2 vs 16,1%,  $p = 0,04$ ) und die TVR (3,1 vs 8,9%,  $p = 0,03$ ) nach einem Jahr signifikant niedriger nach EES-Implantation. Die Stentthrombose-Raten waren vergleichbar zwischen den Frauen, die einen EES oder PES erhielten. FAZIT: Frauen in der SPIRIT III-Studie hatten schon per se eine höhere MACE und TVF-Rate als Männer. Insgesamt profitieren die Frauen von der Implantation eines EES (Tab. 27).

Zusammenfassend ist zu bemerken, dass in allen Studien bei den Frauen ein eindeutig höheres primäres Risikoprofil nachzuweisen war. Die ursprünglich ungünstigeren Ergebnisse bei den Frauen nach alleiniger Ballondilatation konnten durch die Einführung der Stentimplantation aufgehoben werden. Hinsichtlich der klinischen und angiographischen Ergebnisse zeigten sich kaum noch Unterschiede in Abhängigkeit vom Geschlecht wie auch unsere Untersuchungen anhand des Coroflex™ zeigten. Mit Einführung der Drug-Eluting Stents waren insgesamt deutlich niedrigere Ereignisraten zu erreichen mit zum Teil signifikanten Vorteilen für die Frauen im Vergleich zu den Männern.

**Tabelle 27:** Ergebnisse in Abhängigkeit vom Geschlecht im Vergleich zu anderen Studien

Charakteristika in %		n	BD	RR	MACE	TLR	ST
Coroflex™	BMS-F	90	7	14,1	13,3	10,0	k.A.
	BMS-M	282		15,0	12,4	11,7	k.A.
Moriel et al. [2003 (102)]	BMS-F	119	36	36,0	24,0	k.A.	k.A.
	BMS-M	441		32,0	26,0	k.A.	k.A.
Lansky et al. [2005 (83)]	BMS-F	180	9-12	29,2*	k.A.	14,9*	k.A.
	PES-F	187		7,6*	k.A.	7,6*	k.A.
	PES-M	475		8,6*	k.A.	3,2*	k.A.
Solinas et al. RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS [2007 (143)]	BMS-F	248	k.A.	43,8*	k.A.	k.A.	k.A.
	BMS-M	622		35,6*	k.A.	k.A.	k.A.
	SES-F	249		6,3*	k.A.	k.A.	k.A.
	SES-M	629		6,4*	k.A.	k.A.	k.A.
Abbott et al. [2007 (1)]	BMS-F	631	12	k.A.	k.A.	14,1*	k.A.
	BMS-M	1132		k.A.	k.A.	12,0*	k.A.
	DES-F	486		k.A.	k.A.	9,5*	1,3
	DES-M	974		k.A.	k.A.	8,8*	1,2
Lansky et al. [2009 (84)]	PES-F	114	12	k.A.	16,1*	8,9* (TVR)	k.A.
	ZES-F	200		k.A.	8,2*	3,1* (TVR)	k.A.
	DES-F	314		k.A.	11,1*	7,2*	k.A.
	DES-M	667		k.A.	5,7*	2,7*	k.A.

\* -  $p < 0,05$ , BD - Beobachtungsdauer in Monaten, k.A.-keine Angabe

### 5.3 Ergebnisse in Abhängigkeit vom Diabetes mellitus

Diabetiker stellen aufgrund ihrer besonderen Stoffwechselsituation eine Hochrisikogruppe dar. Nach einer perkutanen Koronarintervention ist nicht nur eine erhöhte Rate an Akutereignissen, sondern auch eine deutlich höhere Restenoserate mit entsprechend schlechterem Langzeitergebnis zu erwarten (139). Oft zeigen sich bei der diagnostischen Koronarangiographie Mehrgefäßbeteiligungen, bereits eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktionen und lange Läsionen in schmalen Gefäßen. In unseren Untersuchungen war festzustellen, dass sich hinsichtlich der Komplexität der Läsionen bei den Diabetikern kaum Unterschiede vergleichsweise zu den Nicht-Diabetikern fanden. Die Läsionstypen waren zwischen den Diabetikern und Nicht-Diabetikern ähnlich verteilt (Typ B 2-Läsionen: 83,1 vs. 73,7 %, Typ C-Läsionen: 0 vs. 1,5 %). Es konnten keine längeren und/oder schmalere Gefäßläsionen als bei den Nicht-Diabetikern nachgewiesen werden, sowie auch kein höherer Stentbedarf/Läsion. Desweiteren wurden bei beiden Gruppen über 60 % direkte Stentimplantationen durchgeführt, was auch ein indirektes Zeichen für weniger komplexere Läsionen darstellen kann, da die eher an einfachen Läsionen durchgeführt werden. Nach Coroflex™-Implantation zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), wobei diese bei den Diabetikern im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern häufiger bereits reduziert war (LVEF von 25 - 60 % bei 43,2 vs. 30,2 %,  $p = 0,035$ ). Bei den Diabetikern war ein signifikant höherer Anteil an Frauen als bei den Nicht-Diabetikern zu verzeichnen. Trotz deutlich geringerer Restenoserate nach Implantation des Coroflex™ bei den Diabetikern im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern (18,3 vs. 13,6 %,  $p = 0,326$ ) zeigte sich keine signifikanten Unterschiede. Hinsichtlich der MACE (13,5 vs. 12,5 %) und der TLR (13,5 vs. 10,8 %) waren die numerischen Unterschiede nicht so deutlich; auch hier konnten wir keine signifikanten Unterschiede nachweisen. (Tab. 28).

Unsere klinischen und angiographischen Endergebnisse spiegelten nicht die anderer Studien wieder, was einerseits auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen ist und andererseits darauf, dass die Diabetiker, die einen Coroflex™ implantiert bekamen, keine wesentlich schlechteren Ausgangscharakteristika im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern zeigten.

**Tabelle 28:** Auszüge aus den Tabellen 17 und 18

Charakteristika in n (%)	D (n = 89)	ND (n = 259)	p-Wert
Männer	66,3	78,8	<b>0,018</b>
Frauen	33,7	21,2	
CAD II - III	34,8	39,4	0,159
Läsionstyp			0,249
A	2,2	2,3	
B1	14,6	22,4	
B2	83,1	73,7	
C	0	1,5	
Ejektionsfraktion			<b>0,035</b>
25 - 60 %	43,2	30,2	
≥ 60 %	56,8	69,8	
direkte Stentimplantation	61,8	62,2	0,951
mittlere Stentanzahl	1,6	1,4	0,173
mittlere Stentgröße (mm)	3,2	3,2	0,869
RR	18,3	13,6	0,326
kumulative MACE	12 (13,5)	33 (12,7)	0,857

In RAVEL, eine der ersten SES-Studien [2004 (2)], waren von den 238 Patienten 44 an Diabetes mellitus erkrankt. 19 der Diabetiker erhielten einen SES vs. 25 einen BMS. Die Restenoserate nach SES- vs. BMS-Implantation lag bei 0 vs. 42,0 % ( $p < 0,001$ ); die TLR-Rate bei 0 vs. 36,0 ( $p = 0,007$ ) die MACE bei 4,5 vs. 27,3 % ( $p < 0,01$ ), das ereignisfreie Überleben bei 90,0 vs. 52,0 % ( $p < 0,01$ ) (Tab. 29).

Auch in SIRIUS [2003 (104)] wurden bei den Diabetikern ( $n = 279$ , 26,0 % der Gesamtgruppe) die Ergebnisse nach Implantation des BMS ( $n = 148$ ) vs. des SES ( $n = 131$ ) verglichen. Es war eine In-Segment-Restenoserate von 50,5 vs. 17,6 % (65,1 %ige relative Reduktion,  $p < 0,001$ ) und eine TLR-Rate von 22,3 vs. 6,9 % (69,1 %ige Reduktion,  $p < 0,001$ ) zu verzeichnen (Tab. 29).

Moussa et al. [2004 (106)] verglichen Diabetiker ( $n = 279$ , s.o.) und Nicht-Diabetiker ( $n = 778$ , SES: 402, BMS 376) aus SIRIUS nach BMS- vs. SES-Implantation. Nach 270 Tagen war eine Reduktion der TLR bei den Diabetikern nach BMS vs. SES-Implantation von 22,3 auf 6,9 % ( $p < 0,001$ ) und bei den Nicht-Diabetikern von 14,1 auf 2,99 % ( $p < 0,001$ ) zu erreichen. Die MACE konnte bei den Diabetikern nach BMS- vs. SES-Implantation auf 25,0 auf 9,2 % ( $p < 0,001$ ) reduziert werden; bei den Nicht-Diabetikern von 16,5 auf 6,5 % ( $p < 0,001$ ) (Tab. 29).

In ISAR-DIABETES [2005 (32)] wurden die Ergebnisse nach PES- (n = 125) vs. SES-Implantation (n = 125) an Diabetikern ausgewertet. Primärer Endpunkt war der späte Lumenverlust im Segment. Sekundäre Endpunkte stellten die Restenoserate im Segment und die TLR nach neun Monaten dar. Der späte Lumenverlust betrug 0,24 mm mehr nach PES- vs. SES-Implantation (p = 0,002). Die In-Segment Restenose lag nach PES-Implantation höher als nach SES-Implantation (16,5 vs. 6,9 %, p = 0,03) und die TLR bei 12,0 vs. 6,4 % (p = 0,13) (Tab. 29).

In DIABETES [2005 (128)] wurden die Ergebnisse nach BMS- (80 Patienten; 111 Läsionen) vs. SES-Implantation (80 Patienten; 111 Läsionen) an Diabetikern verglichen. Primärer Endpunkt war der späte Lumenverlust im Segment nach neun Monaten [SES vs. BMS: 0,47 auf 0,06 mm (p < 0,001)]. Die TLR-Rate reduzierte sich von 31,3 auf 7,3 % und die MACE von 36,3 auf 11,3 %, beide p < 0,001). Nach neun Monaten war bei zwei Patienten aus der BMS-Gruppe eine Stentthrombose aufgetreten (Tab. 29).

In SCORPIUS [2007 (8)] wurden Diabetiker nach BMS- (n = 102) vs. DES-Implantation (n = 98) verglichen. Primärer Endpunkt war auch hier der späte Lumenverlust im Segment. In der SES- vs. BMS-Gruppe fand sich ein später Lumenverlust von 0,18 vs. 0,74 mm. Die In-Segment Restenoserate lag bei 8,8 vs. 42,1 % (p < 0,0001), die TLR bei 5,3 vs. 21,1 % (p = 0,002), die MACE bei 14,7 vs. 35,8 % (p < 0,001) nach SES- vs. BMS-Implantation (Tab. 29).

In DESSERT [2008 (96)], einer italienischen randomisierten Multicenter-Studie wurden die Ergebnisse nach BMS- (n = 75, 109 Läsionen) vs. SES-Implantation (n = 75, 109 Läsionen) an Diabetikern verglichen. Primärer Endpunkt war der späte Lumenverlust im Stent, nach acht Monaten mittels QCA bestimmt. Der späte Lumenverlust lag nach BMS- vs. SES-Implantation bei 0,96 mm vs. 0,14 (p < 0,001), die binäre In-Segment-Restenoserate bei 38,8 vs. 3,6 % (p < 0,001), die 1-Jahres-MACE bei 40,0 vs. 22,1 % (p = 0,023) und die TLR bei 30,0 vs. 5,9 % (p < 0,001) (Tab. 29).

Weber et al. [2008 (160)] werteten das deutsche Cypher-Register (Sirolimus-Stents) aus. Es wurden 1948 Diabetiker mit 4707 Nicht-Diabetikern verglichen. Die MACE lag sechs Monate nach SES-Implantation signifikant höher bei den Diabetikern als bei den Nicht-Diabetikern (16,4 vs. 13,0 %) (Tab. 29).

In einer Studie von Hermiller et al. [2005 (59)] wurde die Diabetikergruppe (n = 318) aus der TAXUS IV-Studie untersucht. Nach neun Monaten war eine Reduktion der Restenoserate um 81,0 % nach PES- vs. BMS-Implantation bei den Diabetikern zu verzeichnen (6,4 vs. 34,5 %, p < 0,0001). Die TLR sank nach 12 Monaten um 65,0 % (7,4 vs. 20,9 %, p = 0,0008) und die

MACE um 44,0 % (15,6 vs. 27,7 %,  $p = 0,01$ ). Es zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der subakuten ST-Raten (0,6 vs. 1,2 %) (Tab. 29).

Patti et al. [2008 (117)] berichteten die Ergebnisse aus neun Studien (Metaanalyse), die insgesamt 1141 Diabetiker nach DES- vs. BMS-Implantation beinhaltete. Das Follow-up ging über sechs Monate. Die Restenoserate betrug 8,0 vs. 41,0 % ( $p < 0,00001$ ) und die TLR 8,0 vs. 27,0 % ( $p < 0,00001$ ). Es gab keine Unterschiede hinsichtlich der Stentthrombose-Raten (1,1 vs. 1,2 %,  $p = 0,98$ ) und der Mortalität (2,4 vs. 2,3 %,  $p = 0,91$ ). Myokardinfarkte traten hingegen signifikant seltener nach DES-Implantation auf (3,5 vs. 7,2 %,  $p = 0,02$ ) (Tab. 29).

Mahmud et al. [2008 (95)] untersuchten die Ergebnisse nach SES- vs. PES-Implantation an 11000 Diabetikern anhand eine Metaanalyse (über Literaturrecherche in MEDLINE/EMBASE von Januar 2002 bis Februar 2007). Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (13 Studien,  $n = 2422$ ) und Register (16 Register,  $n = 10156$ ) einbezogen. Aus den Studien zeigten sich ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der TLR (PES: 8,6 %, SES: 7,6%) und der MACE (PES: 15,4 %, SES: 12,9 %); ebenso die aus den Registern [TVR (PES: 5,8 vs. SES: 7,2 %), MACE (PES: 10,1 vs. SES: 11,9 %)]. Somit konnte nachgewiesen werden, dass PES und SES nach Implantation bei Diabetikern ähnlich gute Ergebnisse erreichen.

Stenstrand et al. [2009 (146)] veröffentlichten die Ergebnisse der Diabetiker nach DES- ( $n = 4775$ ) vs. BMS- ( $n = 4956$ ) Implantation aus dem SCAAR-Register, die über vier Jahre nachbeobachtet wurden. Der kombinierte Endpunkt kardialer Tod und Myokardinfarkt zeigte keine Unterschiede zwischen DES- vs. BMS-Implantation, hingegen lag die Restenoserate nach DES-Implantation um 50,0 % niedriger als nach BMS-Implantation. Die DES-Implantation war assoziiert mit einer Reduktion der Restenoseraten in allen Subgruppen der Diabetikern, mit einem besonderen Erfolg nach Implantation in schmale Gefäße ( $< 3$  mm) oder langen Läsionen ( $> 20$  mm).

Lasala et al. [2009 (85)] verglichen aus dem ARRIVE-Register ( $n = 7492$ , behandelt mit dem TAXUS Express Stent, ein Paclitaxel-Eluting Stent = PES) 2112 Diabetiker mit 5380 Nicht-Diabetikern. Die 2-Jahres-TLR war ähnlich in beiden Gruppen (8,2 vs. 7,7 %,  $p = 0,59$ ), ebenso die Rate an Stentthrombosen (2,6 vs. 2,4 %,  $p = 0,55$ ) und Myokardinfarkten (3,8 vs. 3,0 %,  $p = 0,09$ ). Auch in den Subgruppen mit schmalen Gefäßen, Bifurkationsläsionen etc. zeigten sich keine Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern nach PES-Implantation. Die 2-Jahres-Mortalität war signifikant höher bei den Diabetikern (9,7 vs. 5,3 %,  $p < 0,001$ ). Der Anstieg der Mortalität konnte nicht im Zusammenhang mit stentbezogenen Komplikationen gesehen werden (8,9 vs. 10,1 %,  $p = 0,13$ ) (Tab. 29).

Akin et al. [2010 (3)] veröffentlichten aktuell die Ergebnisse der deutschen Drug-Eluting Stent-Studie an Diabetikern (DES.DE), wobei hier zwischen Oktober 2005 und Oktober 2006

1659 Diabetiker und 3559 Nicht-Diabetiker mit einem Paclitaxel-Eluting oder Sirolimus-Eluting Stent an 98 Zentren behandelt und verglichen wurden. Als primärer Endpunkt galt die MACCE (Kombination aus kardialen Tod, Myokardinfarkt, Insult und TVR) nach einem Jahr. Die Diabetiker, die einen DES implantiert bekamen, zeigten eine signifikant höhere Gesamt-Todes-Rate (5,6 vs. 3,4 %;  $p < 0,01$ ), Myokardinfarkt-Rate (4,8 vs. 3,4 %;  $p = 0,05$ ), Insult-Rate (1,7 vs. 0,9 %;  $p < 0,05$ ) und MACCE-Rate (10,9 vs. 7,1 %;  $p < 0,001$ ) sowie Stentthrombose-Rate (4,9 vs. 3,3 %;  $p < 0,01$ ) als die Nicht-Diabetiker. Diese Daten bewiesen, dass trotz des Einsatzes von DES, die Diabetiker weiterhin ein signifikant höheres Risiko für unerwünschte kardiale und cerebrale Ereignisse haben (Tab. 29).

Jain et al. [2010 (70)] untersuchten die Ergebnisse nach Implantation von Zotarolimus-Eluting Stents (ZES, Endeavor) bei Diabetikern vs. Nicht-Diabetikern nach zwölf Monaten (E-Five Register). Dieses Register stellt eine prospektive, multizentrische (188 Zentren, 37 Länder) Untersuchung an 8314 Patienten mit symptomatischer Koronarer Herzkrankheit dar, die einen ZES implantiert bekamen. 2721 (32,7 %) der Patienten leiden zusätzlich an Diabetes mellitus; 682 davon sind insulinabhängig. Primärer Endpunkt der Studie war die MACE, sekundäre - die TLR, TVF und die Stentthrombose-Rate. Die Diabetiker zeigten eine höhere MACE-Rate (9,7 vs. 6,4 %,  $p < 0,001$ ), TLR-Rate (5,3 vs 4,0,  $p = 0,028$ ) und Stentthrombose-Rate (1,5 vs. 0,9 %,  $p = 0,041$ ) (Tab. 29).

Insgesamt kann von einem eindeutigen Vorteil nach Implantation von Drug-Eluting Stents im Vergleich zu den Bare Metal Stents bei den Diabetikern ausgegangen werden. Es wird jedoch deutlich, dass die Diabetiker auch nach einer Drug-Eluting Stentimplantation signifikant schlechtere Ereignisraten zeigen als die Nicht-Diabetiker. Daher sollte bei besonders hohem Risiko für Komplikationen nach Stentimplantation (komplexen Mehrgefäßerkrankung) ggf. eine Bypassoperation veranlasst werden. Derzeit kann keine endgültige Empfehlung diesbezüglich abgegeben werden. Die Ergebnisse der FREEDOM-Studie ( $n = 2000$ ) sind abzuwarten, welche die Ergebnisse nach DES-Implantation vs. Bypassoperation an Diabetikern mit Mehrgefäßbeteiligung überprüft [(2008 (41)]. „Die Entscheidung, welche Methode der Revaskularisation zu bevorzugen ist, muss auf einer engen Analyse des individuellen Risikoprofils, der individuellen Komorbidität und - Koronarmorphologie beruhen“, so Dörr, R. [2010, 35]

**Tabelle 29:** Ergebnisse in Abhängigkeit vom Diabetes mellitus im Vergleich zu anderen Studien

Charakteristika in %	D/ ND/Stent	n	BD	RR	MACE	TLR	ST
Coroflex™	D-BMS	89	7	18,3	13,5	13,5	0
	ND-BMS	259		13,6	12,7	10,8	0
RAVEL Abizaid et al. [2004 (2)]	D-BMS	19	12 (klin.)	42,0*	27,3*	36,0*	k.A.
	D-SES	25	6 (angiog.)	0	4,5	0	k.A.
SIRIUS Moses et al. [2003 (104)]	D-BMS	148	9	50,5	k.A.	22,3	k.A.
	D-SES	131		17,6*	k.A.	6,9*	k.A.
SIRIUS Moussa et al. [2004 (106)]	D-BMS	148	9	k.A.	25,0*	22,3*	k.A.
	ND-BMS	376		k.A.	16,5*	14,1*	k.A.
	D-SES	131		k.A.	9,2*	6,9*	k.A.
	ND-SES	402		k.A.	6,5*	2,99*	k.A.
ISAR-Diabetes [2005(32)]	D-SES	125	9	6,9	k.A.	6,4	k.A.
	D-PES	125		16,5*	k.A.	12,0	k.A.
DIABETES Sabate et al. [2005 (128)]	D-BMS	80	9	k.A.	36,3*	31,3*	2,5
	D-SES	80		k.A.	11,3	7,3	0
SCORPIUS Baumgart et al. [2007 (8)]	D-BMS	102	12	42,1*	35,8*	21,1*	0
	D-SES	98		8,8	14,7	5,3	0
DESSERT Maresta et al. [2008 (96)]	D-BMS	75	12	38,8*	40,0*	30,0*	k.A.
	D-SES	75		3,6*	22,1*	5,9*	k.A.
Cypher-Register Weber et al. [2008 (160)]	D-SES	1948	6	k.A.	k.A.	16,4	k.A.
	ND-SES	4707		k.A.	k.A.	13,0	k.A.
TAXUS IV Hermiller et al. [2005 (59)]	D-BMS	insges. 318	9 - 12	34,5*	27,7*	20,9*	k.U.
	D-PES			6,4	15,6	7,4	
Patti et al. [2008 (117)]	D-BMS	insges.	6	41,0*	k.A.	27,0*	1,2
	D-DES	1141		8,0	k.A.	8,0	1,1
ARRIVE-Register Lasale et al. [2009 (85)]	D-PES	2112	24	k.A.	k.A.	8,2	2,6
	ND-PES	5380		k.A.	k.A.	7,7	2,4
DES.DE Akin et al. [2010 (3)]	D-DES	1659	12	k.A.	10,9*	k.A.	4,9*
	ND-DES	3559		k.A.	7,1* (MACCE)	k.A.	3,3*
E-Five-Register Jain et al. (70)	D-ZES	2721	12	k.A.	9,7*	5,3*	1,5*
	ND-ZES	5593		k.A.	6,4*	4,0*	0,9*

\* -  $p < 0,05$ , BD - Beobachtungsdauer in Monaten, k.U.-keine signifikanten Unterschiede, k.A.-keine Angabe

#### 5.4 Ergebnisse in Abhängigkeit vom Implantationsverfahren

Hinsichtlich der Patienten- und Läsionscharakteristika konnten signifikante Unterschiede erkannt werden, wobei die direkt gestenteten Patienten günstigere Ausgangsbedingungen als die zuvor prädilatierten zeigten. Sie waren jünger, zeigten größere Gefäßdurchmesser (3,2 vs. 3,1 mm), kürzere Läsionen (11,6 vs. 12,4 mm), eine geringere Stentanzahl/Läsion und weniger Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (29,8 vs. 39,5 %). Nach dem direkten Stenting war eine signifikant geringere Restenoserate von nur 11,2 vs. 21,3 % festzustellen. Bezüglich der kumulativen MACE zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Implantationsverfahren (10,5 vs. 16,0 %) (Tab. 29).

**Tabelle 30:** Auszug aus den Tabellen 19 und 20

Charakteristika in %	PD (n = 144)	DS (n = 228)	p-Wert
Alter (Jahre)	64,6 ± 10,1	62,4 ± 9,8	0,079
Männer	70,1	79,4	<b>0,043</b>
Frauen	29,9	20,6	
Diabetes mellitus	25,8	25,5	0,951
Zielgefäß RIVA	31,9	51,3	<b>0,001</b>
RCA	33,3	26,3	
RCX	34,7	22,4	
Läsionstyp A	0,7	3,5	0,092
B1	16,0	23,2	
B2	81,9	72,4	
C	1,4	0,9	
LVEF 25 - 60 %	39,5	29,8	0,084
LVEF ≥ 60 %	60,5	70,2	
mittlere Stentanzahl (Stück)	1,6	1,4	<b>0,004</b>
mittlere Stentgröße (mm)	3,1	3,2	<b>0,001</b>
mittlere Stentlänge (mm)	12,4	11,6	<b>0,039</b>
mittlerer Implantationsdruck (atm)	12,6	13,8	<b>0,001</b>
RR	21,3	11,2	<b>0,018</b>
kumulative MACE	23 (16,0)	24 (10,5)	0,124

In TRENDS, einer prospektiven, klinischen, randomisierten Multicenter-Studie, wurden 1000 Patienten aufgenommen, die einen BMS mit oder ohne Prädilataion (PD, n = 499 oder DS, n = 501) implantiert bekamen. Nach 30 Tagen lag die MACE in beiden Gruppen ähnlich (PD - 3,8 % vs. DS - 2,6 %, p = ns); nach 180 Tagen ebenso (PD - 10,8 % vs. DS - 9,8 %, p = ns). Die mittels QCA bestimmte binäre In-Stent-Restenoserate zeigte nach sechs Monaten keine

signifikanten Unterschiede (PD - 11,4 % vs. DS - 12,3 %,  $p = ns$ ), auch nicht die Restenoserate im Segment (PD - 12,2 % vs. DS - 13,4 %,  $p = ns$ ). Man benötigte beim direkten Stenting weniger Kontrastmittel und Kathetermaterial; die Interventionszeit war kürzer [2006 (29)] (Tab. 31).

Carrie et al. [2001, 2003 (22, 37)] veröffentlichten ihre Ergebnisse nach direkter Stentimplantation ( $n = 173$ ) vs. Stentimplantation mit Prädilatation ( $n = 165$ ) an Patienten mit einer stabilen Angina pectoris in der BET-Studie (**B**enefit **E**valuation of **D**irect **C**oronary **S**Tenting, prospektiv, randomisiert). Nach sechs Monaten lag die Inzidenz der MACE nach direkter Stentimplantation bei 5,3 vs. 11,4 % ( $p = ns$ ). Durch das direkte Stenting konnte eine signifikante Reduktion der Interventionszeit von durchschnittlich 635 auf 424 Sekunden ( $p < 0,0001$ ) ermöglicht werden. Ein weiterer Vorteil lag in der signifikanten Reduktion der interventionsbezogenen Kosten von durchschnittlich 1164 auf 956 \$ ( $p < 0,0001$ ) durch die Anwendung des direkten Stentings. Nach durchschnittlich 16,4 Monaten erfolgte an derselben Patientengruppe eine weitere klinische Kontrolle, wobei dann nach dem direkten Stenting eine höhere (wenn auch nicht signifikante) MACE erkennbar war (DS - 18,2 % vs. PD - 11,3 %  $p = ns$ ). Hinsichtlich der TLR waren keine signifikanten Unterschiede erkennbar (DS - 7,0 % vs. PD - 5,2 %,  $p = ns$ ) (Tab. 31).

Auch in der Untersuchung von Weber et al. [2003 (159)], der RADICAL-Studie, wurden die Restenoseraten, der Interventionserfolg, die Strahlenexpositionszeit, die verbrauchte Kontrastmittelmenge und das klinische Resultat in Abhängigkeit von einer Stentimplantation mit Prädilatation ( $n = 125$ ) vs. des direkten Stentings ( $n = 125$ ) innerhalb von durchschnittlich 7,9 Monaten beobachtet. Das direkte Stenting führte zu einer 25,0 %igen Verringerung der binären Restenoserate (DS - 15,7 % vs. PD - 20,9 %,  $p = ns$ ). Ähnlich dazu gab es eine Reduktion (wenn auch nicht signifikant) hinsichtlich der MACE (DS - 16,8 %, PD - 21,6 %,  $p = ns$ ). Die Strahlenbelastungszeit lag bei der direkten Stentimplantation signifikant niedriger (4,7 vs. 5,1 min,  $p < 0,0001$ ), die Menge des verbrauchten Kontrastmittels war in beiden Gruppen ähnlich (Tab. 31).

Silber et al. [2004 (141)] veröffentlichten Daten aus der TAXUS II-Studie [Vergleich von Paclitaxel-Eluting Stent (PES),  $n = 266$  und Bare Metal Stent (BMS),  $n = 270$ ]. Ein direktes Stenting wurde lediglich bei 49 Patienten durchgeführt (PES,  $n = 23$ , BMS,  $n = 26$ ). Innerhalb der PES-Gruppe zeigten sich nach sechs Monaten keine signifikanten Unterschiede zwischen den prädilatierten und direkt gestenteten Patienten: MACE (7,5 vs. 4,3 %), Restenoserate (4,8 vs. 4,3 %), des minimalen Lumenverlustes (0,28 vs. 0,33 mm) oder der Volumenobstruktion (IVUS-Messung, 7,95 vs. 5,61 %). Auch in der BMS-Gruppe waren keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Implantationsverfahren erkennbar. Zwischen der direkt

gestenteten PES- und der direkt gestenteten BMS-Gruppe gab es nach sechs Monaten hingegen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Restenoseraten (4,3 vs. 30,8 %), des späten Lumenverlustes (0,33 vs. 0,80 mm), der Volumenobstruktion (5,61 vs. 22,5 %) und der MACE (4,3 vs. 19,3 %). Die geringe Anzahl von Patienten ließ aber keine Signifikanzen berechnen. Bekanntermaßen konnten die Strahlenbelastungszeit, die Prozedurdauer, die myokardiale Ischämiezeit und die Kosten reduziert werden (Tab. 31).

Zahn et al. [2007(171)] werteten anhand des Cypher-Registers (122 Krankenhäuser) die Ergebnisse nach SES-Stentimplantation mit oder ohne Prädilatation aus (n = 1727, 38,9 % der Kohorte). In den einzelnen Kliniken wurde das direkte Implantationsverfahren unterschiedlich häufig angewendet (0 – 77,8 %). Es zeigten sich keine höheren Ereignisraten nach direktem Stenting im Vergleich zur Prädilatation (Mortalitäts-Rate: 1,4 vs. 1,9 %, p = 0,1854), TVR-Rate: 7,9 vs. 8,7 %, p = 0,3388 und MACCE-Rate: 10,8 vs. 12,1 %, p = 0,2088) (Tab. 31).

Ormiston et al. [2008 (111)] untersuchten die Ergebnisse nach direkter PES-Implantation (Multicenter-Studie an de novo Koronarläsionen). Diese Patienten wurden (nach Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien) mit den ausschließlich prädilatierten Patienten der TAXUS ATLAS Studie verglichen. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Stenose im Gefäßsegment nach neun Monaten. Diese lag im behandelten Gefäßsegment nach dem direkten Stenting vs. einer Prädilatation bei 24,41 vs. 29,14 % (ns). Es zeigten sich signifikant niedrigere Restenoseraten von 5,9 vs. 11,4 % (p = 0,0229) und TLR-Raten von 2,9 vs. 7,8 % (p = 0,0087) nach dem direktem Stenting vs. einer Stentimplantation mit Prädilatation. Zusätzlich betonten die Autoren auch hier, die mittels direktem Stenting zu erreichenden Vorteile, wie die verkürzte Interventionszeit und weniger Interventionskomplikationen (Tab. 31).

Vergleichende Studien hinsichtlich der Ergebnisse in Abhängigkeit von einer direkten Stentimplantation oder einer Stentimplantation mit Prädilatation sind rar und erbringen unterschiedliche Ergebnisse. Hinsichtlich der Strahlenbelastungszeit, der Prozedurdauer, der myokardialen Ischämiezeit, der interventionsbezogenen Komplikationen, des Kontrastmittelverbrauchs und auch der Kosten konnte häufig ein Benefit nach dem direkten Stenting nachgewiesen werden, hinsichtlich der Restenoseraten und der MACE eher selten. Insgesamt sind diese Studienvergleiche kritisch zu bewerten und ohne Randomisierung, ähnlichen Ein- und Ausschlusskriterien, sowie längerer Beobachtungsdauer reell nicht verwertbar. Insgesamt hängt das Implantationsverfahren von der Komplexität der Läsion ab und wird unabhängig von den Kosten und anderer Vorteile des direkten Stentings, immer während der Untersuchung entschieden werden.

**Tabelle 31:** Ergebnisse in Abhängigkeit vom Implantationsverfahren im Vergleich zu anderen Studien

Charakteristika in %	PD/DS	n	BD	RR	MACE	TLR
Coroflex™	PD-BMS	144	7	21,3*	16,0	13,9
	DS-BMS	228		11,2*	10,5	9,6
TRENDS Dawkins et al. [2006 (29)]	PD-BMS	499	6	12,2	10,8	k.A.
	DS-BMS	501		13,4	9,8	k.A.
Carrie et al. [2001, 2003 (22, 37)]	PD-BMS	k.A.	6	k.A.	11,4	k.A.
	DS-BMS			k.A.	5,3	k.A.
	PD-BMS		16	k.A.	11,3	5,2
	DS-BMS			k.A.	18,2	7,0
RADICAL Weber et al. [2003 (159)]	PD-BMS	125	7,9	20,9	21,6	k.A.
	DS-BMS	125		15,7	16,8	k.A.
TAXUS II Silber et al. [2004 (141)]	PD-BMS		6	k.A.	k.A.	k.A.
	DS-BMS	26		30,8*	19,3*	k.A.
	PD-PES			4,8	7,5	k.A.
	DS-PES	23		4,3*	4,3*	k.A.
Cypher-Register Zahn et al. [2007 (171)]	PD-SES	insg.		k.A.	12,1	8,7 (TVR)
	DS-SES	1727		k.A.	10,8	7,9 (TVR)
Orniston et al. [2008 (111)]	PD-PES	k.A.	k.A.	11,4*	k.A.	7,8*
	DS-PES			5,9*	k.A.	2,9*

\*-p < 0,05, k.A.-keine Angabe, PD-Prädilatation, DS-direktes Stenting

### 5.5 Ergebnisse in Abhängigkeit vom Gefäß-/Stentdurchmesser

In unserer Studie verglichen wir die Patienten, die Stents der Größen 2,5, 3,0, 3,5 und 4,0 mm implantiert bekamen. Im Durchschnitt lagen die Gefäß-/Stentdurchmesser bei  $3,2 \pm 0,4$  mm. Hinsichtlich der Restenoseraten und der kumulativen MACE zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Stentgröße, obwohl die günstigsten Ergebnisse nach Implantation des 4 mm Coroflex™-Stents erreicht werden konnten. Anhand der Patienten- und Läsionscharakteristika war erkennbar, dass die größten Stents bei deutlich mehr Männern, bei dem überwiegendem Anteil von Diabetikern, instabilen Patienten und eher direkt implantiert wurden, sowie bei weniger Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (Tab. 34).

**Tabelle 32:** Auszug aus den Tabellen 21 und 22

Charakteristika in n (%)	2,5 mm (n = 23)	3,0 mm (n = 208)	3,5 mm (n = 108)	4,0 mm (n = 33)	p-Wert
Männer	69,6	71,6	82,4	84,8	0,090
Frauen	30,4	28,4	17,6	15,2	
Diabetes mellitus	19,0	27,6	21,6	31,0	0,535
stabile Angina pectoris	91,3	92,8	91,7	84,8	0,502
instabile Angina pectoris	8,7	7,2	8,3	15,2	
25 - 60 %	47,1	31,2	38,5	20,8	0,208
≥ 60 %	52,9	68,8	61,5	79,2	
direkte Stentimplantation	21,7	61,1	64,8	78,8	< 0,001
RR	5 (27,8)	29 (16,9)	9 (9,9)	2 (8,7)	0,145
kumulative MACE	3 (13,0)	29 (13,9)	12 (11,1)	3 (9,1)	0,819

In einer größeren italienischen Arbeit von Akiyama et al. [1998 (4)] verglich man die Akut- und Folgeereignisse nach einer BMS-Stentimplantation bei  $> 3$  mm-Läsionen (Gruppe I:  $n = 696$ ) und  $< 3$  mm-Läsionen (Gruppe II:  $n = 602$ ). Es gab keine Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von subakuten Stentthrombosen (Gruppe I: 1,5 % vs. Gruppe II: 1,4 %,  $p = ns$ ). Die Restenoserate lag in Gruppe I mit 19,9 vs. 32,6 % signifikant niedriger ( $p = 0,001$ ). Im klinischen Verlauf konnte bei den Patienten, die an einem kleineren Gefäß behandelt wurden, eine signifikant niedrigere Rate an ereignisfreiem Überleben festgestellt werden (63,0 vs. 71,3 %,  $p = 0,007$ ) (Tab. 34).

Elezi et al. [1998 (38)] verglichen drei BMS-Stentgruppen (insgesamt  $n = 2602$ ) mit unterschiedlichen Stentdurchmessern ( $< 2,8$  mm, 2,8 - 3,2 mm,  $> 3,2$  mm). Das ereignisfreie Überleben nach einem Jahr lag bei den kleinsten Stents bei 69,5 %, in der mittlere Größe bei

77,5 % und bei den größten Stents bei 81,0 % ( $p < 0,001$ ). Die Restenoserate war bei den kleinsten Stents am höchsten (38,6 %), gefolgt von der mittleren Größe mit 28,4 % und bei den größten Stents 20,4 % ( $p < 0,001$ ) (Tab. 34).

In der SIRIUS-Studie [2003 (104)] stellte man fest, dass bei den kleinsten Gefäßen die Restenoserate mit den SES auf 18,4 vs. 42,9 % ( $p < 0,001$ ) mit dem BMS signifikant reduziert werden konnte. Die TLR konnte ebenfalls signifikant von 20,6 auf 7,3 % ( $p < 0,001$ ) mit dem SES reduziert werden (Tab. 34).

Silber gab in seiner Übersicht über DES an, dass in der SIRIUS-Studie bei einem Referenzgefäßdurchmesser von 2,5 - 3,5 mm bei den BMS zu den SES eine MACE-Rate von 18,9 vs. 7,1 % erreicht werden konnte [2007 (138)] (Tab. 34).

In der SIRIUS 2,25 mm-Substudie verglichen Moses et al. [2006 (105)] 100 Patienten aus der SIRIUS-Studie (prospektiv, nicht-randomisiert), die einen 2,25 mm SES-Stent in eine de novo Läsion implantiert bekamen mit den BMS aus STRESS/BENESTENT und RAVEL und SIRIUS, Referenzgefäß  $< 3$  mm). Nach sechs Monaten lagen die Restenoseraten bei 16,9 vs. 30,6 %,  $p = 0,12$ ; 36,5 %,  $p < 0,001$ ; 45,9 %,  $p < 0,001$  und die TLR bei 4,0 vs. 15,0 % in jeder der drei Gruppen,  $p = 0,01$  bis  $< 0,001$  (Tab. 34).

Quizhpe et al. [2007 (123)] untersuchten, ob DES (SES und PES,  $n = 250$ ) im Vergleich zu den BMS ( $n = 250$ ) nach Implantation in große Gefäße überlegene Ergebnisse nach einem Jahr erbringen. Interventionen bei akutem STEMI und Bypassläsionen wurden ausgeschlossen. Die BMS- und DES-Kohorten zeigten ähnliche mittlere Gefäßdurchmesser (3,19 vs. 3,18 mm,  $p = 0,1$ ). Die Läsionen waren signifikant länger in der Gruppe mit DES (13,4 vs. 14,3 mm,  $p = 0,0018$ ). Nach einem Jahr waren 95,2 % der Patienten mit DES und 91,2 % der Patienten, die BMS behandelt wurden frei von Ereignissen ( $p = 0,2$ ). Ein Trend zu höheren TLR-Rate war in der BMS-Gruppe erkennbar (4,8 vs. 1,6 %,  $p = 0,07$ ) (Tab. 34).

Steinberg et al. [2007 (145)] verglichen die klinischen Ergebnisse nach DES- ( $n = 233$ ) vs. BMS-Implantation ( $n = 233$ ) in großen Koronararterien ( $\geq 3,5$  mm). Es erfolgten Auswertungen nach 30 Tagen, sechs Monaten und einem Jahr. Die Patienten- und Läsionscharakteristika waren ähnlich in beiden Gruppen. Die TLR, TVR und die MACE waren ähnlich niedrig in beiden Gruppen und nach allen Beobachtungszeiträumen. Nach einem Jahr zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der klinischen Ereignisrate (DES - 8,5 % BMS - 7,7 %,  $p = 0,80$ ). Es gab keine subakuten- oder späten Thrombosen in beiden Gruppen. Die Autoren resümierten, dass eine DES in großen Koronararterien keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber BMS verleiht; beide Stentarten zeigen günstige klinische Ergebnisse nach einem Jahr (Tab. 34).

Yan et al. [2008 (167)] analysierten 672 Patienten, die einen DES oder BMS in ein  $\geq 3,5$  mm Gefäß in eine de novo Läsion implantiert bekamen. Von den 672 Interventionen in 844 Läsionen, erhielten 39,5 % (n=333) einen DES und 60,5 % (n=511) einen BMS. Mit einem DES wurden vor allem die Hochrisikopatienten behandelt (ältere Patienten, Diabetiker, eingeschränkte linksventrikulären Ejektionsfraktion, komplexe Läsionen). Es gab keine signifikanten Differenzen nach DES- vs. BMS-Implantation hinsichtlich der 1-Jahres Mortalitäts-Rate (0,5 vs. 2,9 %, p = 0,07), der TVR (3,6 vs. 4,8 %, p = 0,54), der Myokardinfarkt-Rate (6,3 vs. 3,4 %, p = 0,15), der Rate an Stentthrombosen (0,9 vs. 1,0 %, p = 0,88) und der kumulativen MACE (9,4 vs. 9,4 %, p = 0,90). (Tab. 34).

Godino et al. [2008 (46)] untersuchten an einem großen „real world“ Patientengut (n = 675, 926 Läsionen, TRUE-Register) die angiographischen und klinischen Ergebnisse nach Implantation eines PES an kleinen ( $\geq 2,25$  bis  $< 2,75$  mm, 390 Läsionen) und sehr kleinen Gefäßen ( $< 2,25$  mm, 536 Läsionen) per QCA. Primärer Endpunkt war die angiographische In-Stent-Restenoserate und die 1-Jahres-MACE. Die Implantation in sehr kleine Gefäße zeigte eine deutlich höhere In-Stent-Restenoserate als in die kleinen Gefäße (21,7 vs. 11,4 %, p < 0,001) und auch eine erhöhte In-Segment-Restenoserate (29,3 vs. 22,5 %, p = 0,055). Nach einem Jahr lag die kumulative MACE aller  $< 2,75$  mm-Läsionen bei 17,3 %, die Stentthrombose-Rate bei 0,9 % (Tab. 34).

Huang et al. [2008 (69)] untersuchten Patienten, die einen BMS in lange Läsionen verschiedener Gefäßdurchmesser implantiert bekamen. Es erfolgten nach drei und sechs Monaten QCA-Untersuchungen mit den Ergebnissen, wie in Tabelle 33 dargestellt.

**Tabelle 33:** Ergebnisse nach Implantation verschiedener Stentgrößen, Huang et al., [2008 (69)]

Charakteristika	$\geq 4,0$ mm (n = 68)	$3,5 \leq 4,0$ mm (n = 113)	$3,0 \leq 3,5$ mm (n = 90)	$2,5 \leq 3,0$ mm (n = 22)
Läsionslänge vor Implantation in mm	20,92	20,01	20,13	23,08
Läsionslänge nach Implantation in mm	28,40	29,85	30,20	26,42
RR nach 3 Monaten	8,8*	15,0*	33,3	72,7
RR nach 6 Monaten	17,6*	25,7*	41,1	72,7
TVR nach 3 Monaten	19,1	30,1*	54,4*	72,2*
TVR nach 6 Monaten	30,9	44,2*	66,7*	81,8*

Na et al. [2009 (107)] untersuchten die Ergebnisse nach DES-Implantationen (n = 196) vs. BMS-Implantationen (n = 44) in große Gefäße ( $\geq 3,5$  mm) an einfachen de novo Läsionen. Nach sechs Monaten erfolgten angiographische und klinische Beurteilungen. Die Grundcharakteristika waren ähnlich, die In-Stent-Restenoserate lag höher nach BMS-vs.

DES-Implantation (21,0 vs. 17 %,  $p = 0,007$ ). Hinsichtlich der TLR/TVR und der MACE zeigten sich keine signifikanten Differenzen (5,3 vs. 3,6 %,  $p = 0,62$  und 5,3 vs. 4,6 %,  $p = 0,86$ ) (Tab. 34).

Menozzi et al. [2009 (98)] zeigten in ihren Untersuchungen (SES-SMART-Studie, multizentrisch, prospektiv, randomisiert, einfach-blind) an 257 Patienten, die einen BMS vs. SES in ein schmales Gefäß implantiert bekamen folgende klinische Ergebnisse nach zwei Jahren. Die MACCE lag nach SES- vs. BMS-Implantation in schmale Gefäße bei 12,6 vs. 33,1 % ( $p < 0,0001$ ), was nicht nur durch eine Verringerung der TLR (7,9 vs. 29,9 %,  $p < 0,001$ ), sondern auch durch eine Verringerung der Myokardinfarkt-Rate bedingt war (1,6 vs. 10,2 %,  $p = 0,018$ ) (Tab. 34).

Wykrzykowska et al. [2009 (166)] veröffentlichten die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse der LEADERS-Studie (randomisierte Multizenterstudie,  $n = 1707$ ) nach Implantation von Biolimus-(bioresorbierbare Polymere-Stents, ( $n = 429$ ) vs. Sirolimus-eluting Stents ( $n = 434$ ) in Gefäße mit Durchmessern von  $\leq 2,5$  mm (betriff immerhin 50,6 % der Gesamtkohorte!). Es zeigte sich nach Biolimus- vs. Sirolimus-Implantation eine MACE von 12,1 vs. 11,8 % ( $p = 0,89$ ) und eine TLR von 9,6 vs. 7,4 % ( $p = 0,26$ ). Im Vergleich zwischen den kleinen und größeren Gefäßen nach Biolimus-Implantation zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der TLR (9,6 vs. 2,6 %,  $p = 0,0013$ ) und der MACE (12,1 vs. 7,1 %,  $p = 0,0412$ ). In der Sirolimus-Stentgruppe zeigte sich hingegen keine signifikanten Unterschiede nach Implantation in kleine vs. große Gefäße (TLR: 7,4 vs. 5,1 %,  $p = 0,2594$  und MACE: 11,8 vs. 10,3 %,  $p = 0,5546$ ). Zusammenfassend scheinen Biolimus- und Sirolimus-Stents in kleinen Gefäßen gleichwertige Behandlungsergebnisse zu bringen (Tab. 34).

Insgesamt werden unsere Ergebnisse aus denen anderer Studien unterstützt und bestätigen zum wiederholten Male, dass die Stentimplantation in größere Gefäße einen eindeutigen Vorteil hinsichtlich aller Endpunkte im Vergleich zur Implantation in kleinere Gefäße erbringt. In den meisten Studien konnte bewiesen werden, dass es kaum signifikante Unterschiede hinsichtlich der Restenoserate und der MACE nach Implantation eines BMS oder DES in große Gefäße gibt und somit ein BMS unbedenklich eingesetzt werden kann. Bei schmalen Gefäßen sollte ein DES bevorzugt werden.

**Tabelle 34:** Ergebnisse in Abhängigkeit vom Gefäß-/Stentdurchmesser im Vergleich

	Stentgröße	n	BD	RR %	MACE %	TLR in %
Coroflex™	BMS - 2,5 mm	23	7	27,8	13,0	13,0
	BMS - 3,0 mm	208		16,9	13,9	12,5
	BMS - 3,5 mm	108		9,9	11,1	10,2
	BMS - 4,0 mm	33		8,7	9,1	6,1
Akiyama et al. [1998 (4)]	BMS < 3 mm	602	k.A.	32,6*	k.A.	k.A.
	BMS > 3 mm	696		19,9*	k.A.	k.A.
Elezi et al. [1998 (38)]	BMS < 2,8 mm	2602	12	38,6	k.A.	k.A.
	BMS 2,8-3,2 mm	(insg.)		28,4	k.A.	k.A.
	BMS > 3,2 mm			20,4	k.A.	k.A.
SIRIUS Moses et al. [2003 (104)] [2007 (138)]	BMS - 2,3 mm	k.A.	9	42,9*	18,9*	20,6*
	SES - 2,3 mm			18,4*	7,1*	7,3*
SIRIUS 2,25 mm Moses et al. [2006 (105)]	BMS-STR./BENE., < 3 mm	k.A.	6	30,6	k.A.	15,0*
	BMS - RAVEL, < 3 mm	k.A.		36,5*	k.A.	15,0*
	BMS - SIRIUS, < 3 mm	525		45,9*	k.A.	15,0*
	SES - SIRIUS 2,25 mm	100		16,9*	k.A.	4,0*
Quizpe et al. [2007 (123)]	BMS	250	12	k.A.	k.A.	4,8
	DES	250		k.A.	k.A.	1,6
Steinberg et al. [2007 (145)]	BMS ≥ 3,5 mm	233	12	k.A.	7,7	k.A.
	DES ≥ 3,5 mm	233		k.A.	8,5	k.A.
Yan et al. [2008 (167)]	BMS > 3,5 mm	511	12	k.A.	9,4	4,8 (TVR)
	DES > 3,5 mm	333		k.A.	9,4	3,6 (TVR)
TRUE Godino et al. [2008 (46)]	PES ≥ 2,25 < 2,75 mm	390	12	22,5	17,3	k.A.
	PES < 2,25 mm	536		29,3	k.A.	k.A.
Na et al. [2009 (107)]	BMS ≥ 3,5 mm	44	6	21,0* (ISR)	5,3	5,3
	DES ≥ 3,5 mm	196		17,0* (ISR)	4,6	3,6
SES-SMART Menozzi et al. [2009 (98)]	BMS	257	24	k.A.	33,1	29,9
	SES			k.A.	12,6*	7,9*
LEADERS Wykrzykowska et al. [2009 (166)]	Bio-DES ≤ 2,5 mm	429	k.A.	k.A.	12,1	9,6
	Siro-DES ≤ 2,5 mm	434		k.A.	11,8	7,4
	Bio-DES > 2,5 mm	k.A.		k.A.	7,1	2,6
	Siro-DES > 2,5 mm	k.A.		k.A.	10,3	5,1

\* - p &lt; 0,05, BD - Beobachtungsdauer in Monaten, k.A.-keine Angabe

## 5.6 Ergebnisse in Abhängigkeit von der Läsions-/Stentlänge

In unserer Studie verglichen wir die Ergebnisse nach Implantation des Coroflex der Längen 8 -, 13 - und 16 mm implantiert bekamen. Die durchschnittliche Stenose-/Stentlänge betrug  $11,9 \pm 3,3$  mm. Hinsichtlich der Restenoseraten und der kumulativen MACE zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Stentlänge. Die ungünstigsten Ergebnisse zeigten sich nach Implantation der längsten 16 mm-Stents. Anhand der Patienten- und Läsionscharakteristika war bereits erkennbar, dass bei diesen Patienten schon primär ein höheres Risikoprofil für eine Restenose und demzufolge für eine höhere Ereignisrate vorlag [höchster Anteil an Diabetikern (33,3 %), Patienten mit einer instabile Angina pectoris (10,4 %), Mehrgefäßbeteiligungen (47,8 %) und komplexeren Läsionen vom Typ B2 (91,0 %)] (Tab. 35).

**Tabelle 35:** Auszug aus den Tabellen 23 und 24

Charakteristika in n (%)	8 mm (n = 130)	13 mm (n = 170)	16 mm (n = 67)	p-Wert
Diabetes mellitus	22,8	24,8	33,3	0,379
stabile Angina pectoris	92,3	92,4	89,6	0,524
instabile Angina pectoris	7,7	7,6	10,4	
CAD II - III	33,1	40,6	47,8	0,389
Läsionstypen A	5,4	1,2	0	<b>&lt; 0,001</b>
B1	40,0	10,6	9,0	
B2	53,1	87,6	91,0	
C	1,5	0,6	0	
Restenoserate	17 (15,6)	14 (10,4)	14 (24,6)	0,137
kumulative MACE	16 (12,3)	17 (10,0)	14 (20,9)	0,203

Kastrati et al. [1999 (73)] verglichen die Ergebnisse nach BMS-Implantation in  $\geq 15$  mm lange Läsionen (n = 573) und  $< 15$  mm lange Läsion (n = 2163). Das ereignisfreie Überleben nach einem Jahr war geringer bei Patienten mit den längeren Läsionen (73,3 vs. 80,0 %,  $p < 0,001$ ). Nach sechs Monaten konnte angiographisch eine signifikant höhere Restenoserate in den längeren Stentsegmenten nachgewiesen werden (36,9 vs. 27,9 %,  $p < 0,001$ ). Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens subakuter Stentthrombosen (Tab. 36).

Kornowski et al. [2000 (81)] veröffentlichten ihre Ergebnisse nach BMS-Implantation in  $\geq 25$  mm lange Läsionen (n = 116) vs.  $< 20$  mm Läsionen (n = 110). Die mittlere Stentlänge lag bei den langen- vs. kurzen Läsionen bei 28 vs. 15 mm. Die innerklinische Ereignis-Rate

(innerhalb von 24 Stunden nach Stentimplantation) unterschied sich signifikant mit ungünstigerem Ergebnis für die Patienten mit langen Läsionen (3,4 vs. 1,0 %,  $p = 0,04$ ). Es traten häufiger innerklinische NSTEMI nach Implantation von BMS in längere Läsionen auf (23,0 vs. 11,0 %,  $p = 0,001$ ). Die TLR-Raten (14,5 vs. 13,8 %,  $p = 0,69$ ), die Mortalitäts-Raten (2,5 vs. 3,5 %,  $p = 0,49$ ) und die Myokardinfarkt-Raten (2,7 vs. 1,2 %,  $p = 0,48$ ) unterschieden sich zwischen langen und kurzen Läsionen nach einem Jahr nicht. Die ereignisfreie Überlebensrate lag in beiden Gruppen ähnlich hoch bei 81,0 % (Tab. 36).

Mayoux et al. [2000 (97)] analysierten in einer retrospektiven Recherche die Ergebnisse nach BMS-Implantation in lange Läsionen ( $n = 202$ , 213 Läsionen, 20 mm lange Stents). Es erfolgte ein Vergleich zu Patienten, die eine kürzeren Stent erhielten ( $n = 530$ , 630 Läsionen, < 20 mm lange Stents). In der „langen Stentgruppe“ konnten nach sechs, zwölf und 24 Monaten TLR-Raten von 9,8 %, 14,3 % und 20,6 % ermittelt werden; die kumulative MACE lag entsprechend bei 12,7 %, 21,1 % und 40,0 %. Es gab keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu der "kurzen Stentgruppe“. Allerdings zeigten sich tendenziell schlechtere Ergebnisse nach sechs Monaten für die „lange Stentgruppe“ (Tab. 36).

Danzi et al. [2002 (28)] untersuchten die klinischen Ergebnisse nach Implantation von BMS in Gefäßen mit einem Durchmesser von < 2,5 mm. 128 Patienten erhielten einen kurzen Stent ( $\leq 16$  mm) und 124 Patienten einen längeren Stents ( $\geq 18$  mm). Die mittlere Stentlänge lag bei 14 mm in der „kurzen-Stentgruppe“ und bei 25 mm in der „langen-Stentgruppe“. Die innerklinische MACE lag bei 1,6 vs. 2,4 % ( $p = \text{ns}$ ). Nach elf Monaten gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz von Mortalität und Myokardinfarkt (5,0 vs. 6,6 %,  $p = \text{ns}$ ); eine Revaskularisation war aber tendenziell häufiger bei den Patienten mit langen Stents notwendig (21,7 vs. 13,9 %,  $p = \text{ns}$ ) (Tab. 36).

Grube et al. [2007 (49)] beurteilten die Sicherheit und Wirksamkeit nach Implantation von PES vs. BMS in lange komplexe Läsionen (28 % schmale Gefäße, durchschnittlich 20,6 mm Läsionslänge) aus TAXUS VI (prospektive, doppelblinde, Multicenter-Studie). Nach neun Monaten war eine deutliche Reduktion der TVR um 53 % nach PES-Implantation erkennbar (9,1 vs. 19,4 %,  $p = 0,0027$ ). Die klinische Ereignisrate nach ein und zwei Jahren lag bei 16,4 % und 21,3 % in der PES-Gruppe vs. 22,5 % und 25,1 % in der BMS-Gruppe. Die TVR nach zwei Jahren lag nach PES- vs. BMS-Implantation bei 13,9 vs. 21,9 % ( $p = 0,0335$ ) (Tab. 36).

2009 (48) wurden die 5-Jahres-Ergebnisse nach PES- vs. BMS-Implantation in lange komplexe Läsionen veröffentlicht. Die kumulative MACE war ähnlich in beiden Gruppen (31,3 vs. 27,7 %,  $p = 0,61$ ) einschließlich ähnlicher Raten an Stentthrombosen. Die TVR lag bei 22,2 vs. 23,7 % ( $p = 0,45$ ) mit einer TLR-Rate von 14,6 vs. 21,4 % ( $p = 0,0325$ , relative

Reduktion um 32,0 %). Hiermit wurde dargestellt, dass nach fünf Jahren ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der MACE und TVR nach PES- vs. BMS-Implantation in lange komplexe Läsionen zu erreichen war, allerdings mit einer signifikanten Reduktion der TLR-Rate nach DES-Implantation (Tab. 36).

Yang et al. [2008 (169)] veröffentlichten ihre Untersuchungen nach BMS-(n = 150) vs. DES-Stentimplantation (n = 85) an Patienten mit einer einfachen de novo Läsionen in mittelgroßen und großen Gefäßen ( $\geq 3,0$  mm) mit einer Stentlänge von  $\leq 18$  mm. Ausgeschlossen wurden Diabetiker, Hauptstammstenosen und linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $\leq 30$  %. Beide Gruppen zeigten ähnliche Stentlängen (16,16 vs. 16,06 mm) und Stent-Durchmesser (3,85 vs. 3,19 mm). Die Restenoseraten (0 vs. 1,2 %,  $p \geq 0,05$ ) und TLR-Raten (2,0 vs. 2,4 %,  $p > 0,05$ ) unterschieden sich nicht signifikant nach sechs Monaten. Auch nach einem bis drei Jahren zeigten sich keine Differenzen hinsichtlich der TLR (1,3 vs. 1,2 %,  $p = 1,00$ ), der Myokardinfarkt-Rate (0 vs. 1,2 %,  $p = 0,36$ ) und der kardialen Todes-Rate (0,7 vs. 1,2 %,  $p = 1,00$ ) nach BMS- vs. DES-Implantation. Nach drei Jahren lag die kumulative TLR bei 6,0 vs. 5,9 %,  $p = 0,97$ ) und die MACE bei 8,7 vs. 10,6 % ( $p = 0,63$ ) (Tab. 36).

Wykrzykowska et al. [2009 (165)] berichteten über eine Substudie von LEADERS (n = 1707 Patienten). Es wurden die Ergebnisse nach Biolimus-(n = 153) vs. SES-Implantation (n = 151) in Stenosenlängen von  $< 20$  mm oder  $> 20$  mm (mittels QCA bestimmt) verglichen. Das angiographische und klinische Outcome wurde nach neun und zwölf Monaten bestimmt. Die binäre Restenoseraten im Segment nach Biolimus- vs. Sirolimus-Implantation in die  $> 20$  mm-Stenosen lagen bei 23,2 vs. 13,1 % ( $p = 0,042$ ). Hinsichtlich der MACE nach Implantation beider Stents in lange Stenosen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (17,0 vs. 14,6 %;  $p = 0,62$ ), aber es lag eine tendenzielle Signifikanz bei der TLR-Rate nach Biolimus- vs. Sirolimus-Implantation vor (12,4 vs. 6,0 %,  $p = 0,07$ ). Die definitive Stentthrombose rate lag bei 3,3 % in der Gruppe mit den langen Stents und zwischen 1,3 und 1,7 % bei den kürzeren Stents (Tab. 36).

Somit kann man resümieren, dass nach Implantation der Coroflex<sup>TM</sup>-Stents (im Vergleich zu den BMS anderer Studien), insbesondere der mittellangen 13 mm-Stents, aber auch nach Implantation der 8 mm-Stents, optimale Ergebnisse hinsichtlich der klinischen und angiographischen Parameter zu erreichen sind, die sich z.T. kaum von denen nach DES-Implantation unterscheiden. Bei längeren Läsionen sollte jedoch die Implantation eines medikamentenbeschichteten Stents bevorzugt werden.

**Tabelle 36:** Ergebnisse in Abhängigkeit von der Läsions-/Stentlänge im Vergleich

Studie	Stentlänge	n	BD	RR in %	MACE in %	TLR in %
Coroflex™	BMS - 8 mm	130	7	15,6	12,3	12,3
	BMS - 13 mm	170		10,4	10,0	8,2
	BMS - 16 mm	67		24,6	20,9	17,9
Kastrati et al. [1999 (73)]	BMS < 15 mm	2163	6 -12	27,9	k.A.	k.A.
	BMS ≥ 15 mm	573		36,9*	k.A.	k.A.
Kornowski et al. [2000 (81)]	BMS < 20 mm	110	12	k.A.	18,5	13,8
	BMS ≥ 25 mm	116		k.A.	19,7	14,5
Mayoux et al. [2000 (97)]	BMS < 20 mm	530	12	k.A.	k.A.	k.A.
	BMS = 20 mm	202		k.A.	21,1	14,3
Danzi et al. [2002 (28)]	BMS ≤ 16 mm, < 2,5 mm SD	128	11	k.A.	18,9	13,9
	BMS ≥ 18 mm, < 2,5 mm SD	124		k.A.	28,3	21,7
TAXUS VI Grube et al. [2007 (49)]	BMS - 20,6 mm,	446	9-12	k.A.	22,5	19,4* (TVR)
	PES - 20,6 mm,		9-12	k.A.	16,4	9,1* (TVR)
	BMS - 20,6 mm,		24	k.A.	25,1	21,9 (TVR)
	PES - 20,6 mm,		24	k.A.	21,3	13,9* (TVR)
TAXUS VI [2009 (48)]	BMS – 20,6 mm,	446	60	k.A.	27,7	21,4
	PES-MR – 20,6 mm,		60	k.A.	31,3	14,6*
Yang et al. [2008 (169)]	BMS - ≥ 3 mm SD, ≤ 18 mm,	150	6	0	k.A.	2,0
	DES- ≥ 3 mm SD, ≤ 18 mm,	85	6	1,2	k.A.	2,4
	BMS - ≥ 3 mm SD, ≤ 18 mm,	150	12 - 36	k.A.	2,0	1,3
	DES- ≥ 3 mm SD, ≤ 18 mm,	85	12 - 36	k.A.	3,6	1,2
	BMS - ≥ 3 mm SD, ≤ 18 mm,	150	> 36	k.A.	8,7	6,0
	DES- ≥ 3 mm SD, ≤ 18 mm,	85	> 36	k.A.	10,6	5,9
LEADERS Wykrzykowska (2009 (165))	Biolimus- > 20 mm	153	9-12	23,2	17,0	12,4
	SES-> 20 mm	151	9-12	13,1*	14,6	6,0

\* - p < 0,05, BD - Beobachtungsdauer in Monaten, SD-Stentdurchmesser, k.A.-keine Angabe

## 6. Zusammenfassung

Die Fortschritte in der Therapie der Koronaren Herzerkrankung sind enorm und stetig, insbesondere seit Einführung der Implantation von Koronarstents in den 80iger Jahren. Das anfängliche Problem der akuten und subakuten Stentthrombosen nach Implantation eines Bare Metal Stents konnte mit der medikamentösen Begleittherapie (Thrombozytenaggregationshemmer) deutlich minimiert werden. Die hohe Restenoserate bot Grund zur Weiterentwicklung der Stents. Es erfolgten wissenschaftliche Untersuchungen hinsichtlich des Stentdesigns bis hin zur Entwicklung der medikamente-freisetzenden Stents. Heute werden die Metallgerüste mit zweierlei Polymeren verbunden (permanent oder bioresorbierbar) und diese mit unterschiedlichen antiproliferativen Wirksubstanzen beschichtet, wie z.B. mit Sirolimus, Paclitaxel, Zotarolimus, Everolimus oder Biolimus A 9. Nach Einführung der ersten Generation von Drug-Eluting Stents (Sirolimus- und Paclitaxel-Beschichtung) gab es anfangs Befürchtungen hinsichtlich einer erhöhten Rate an späten (30 Tage bis ein Jahr) und sehr späten (> ein Jahr) Stentthrombosen. Nach Auswertung von randomisierten Studien, Metaanalysen und Registerdaten weiß man heute, dass nach Implantation der modernen Drug-Eluting Stents keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der späten und sehr späten Stentthrombosen im Vergleich zu den Bare Metal Stents zu erwarten sind. Nach Einsatz der Drug-Eluting Stents kommt es zu deutlichen reduzierten Restenoseraten und kardialen Ereignisraten, insbesondere bezüglich der erneut notwendigen Revaskularisationen. Die Mortalitäts- und Myokardinfarktraten unterscheiden sich kaum nach Bare Metal Stent- vs. Drug-Eluting Stentimplantation. Etliche Studien zeigten aber auch, dass nicht jeder Stent gleichermaßen effektiv und sicher ist, sondern das individuelle Risikoprofil des Patienten (Comorbiditäten und Gefäßmorphologie einschließlich der Komplexität der Läsion) das Einsatzspektrum der verschiedenen Stentarten bestimmt. Somit werden auch heute noch Bare Metal Stents eingesetzt, insbesondere bei Patienten mit einem geringeren Risiko eine Restenose zu erleiden oder bei Patienten die aufgrund von Kontraindikationen keinen Drug-Eluting Stent erhalten dürfen.

Nach Auswertung der angiographischen und klinischen Ergebnisse nach Coroflex-Stentimplantation bei 372 Patienten, verglichen wir diese mit den Ergebnissen nach Bare Metal Stent- vs. Drug Eluting Stent-Implantation aus verschiedenen Studien. Zur besseren Vergleichbarkeit konzentrierten wir uns auf die Studien, die die Ergebnisse nach Stentimplantation an de novo Läsionen in zuvor unbehandelte Gefäße darstellten. Bei der angiographischen Kontrolle (nach durchschnittlich sieben Monaten, bei 81,7 % der Patienten)

konnte nach Coroflex-Implantation eine Restenoserate von 14,8 %, eine kumulative MACE-Rate von 12,6 % und eine Rate an erneut notwendigen Reaskularisationen von 11,3 % nachgewiesen werden. Es trat eine (wahrscheinliche) subakute Stentthrombose auf.

Die Subgruppenanalysen erbrachten folgende Ergebnisse:

- Frauen zeigten ähnliche Restenoseraten und MACE-Raten nach Coroflex™-Implantation wie Männer, obwohl sie primär ein mehrfach höheres kardiovaskuläres Risikoprofil zeigten (höheres Lebensalter, größerer Anteil an Diabetikern, Mehrgefäßerkrankten, kleiner Gefäßläsionen). Diese Ergebnisse stimmten mit denen aus der Literatur überein.
- Es gab hinsichtlich der Restenose- und MACE-Raten nach Implantation des Coroflex™ keine signifikanten Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Diese Ergebnisse deckten sich nicht mit denen aus der Literatur. Ein Grund dafür könnte sein, dass in unserer Analyse die Diabetiker und Nicht-Diabetiker ein ähnliches nicht-signifikantes Ausgangsrisiko zeigten. Desweiteren erfolgte die Implantation des Coroflex™ im Durchschnitt in kürzere und größere Stenosen (schon daher ein geringeres Risiko für eine Restenose bestand).
- Nach direkter Coroflex™-Implantation im Vergleich zur Stentimplantation mit Prädilatation war nur bei der Hälfte der Patienten eine kritische Restenose nachzuweisen. Hinsichtlich der kumulativen MACE zeigten sich keine signifikanten Differenzen. In der Literatur zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse, die ohne randomisierte kontrollierte Studiengruppen nicht vergleichbar sind. Eine direkte Stentimplantation wird oft an einfachen Läsionen durchgeführt, die somit bereits mit einer geringeren Restenose- und MACE-Rate verbunden sind.
- Die Implantation des unbeschichteten Coroflex™-Stents ist hinsichtlich der klinischen und angiographischen Ergebnisse in größeren Gefäßen (3,5- und 4,0 mm) sehr gut vertretbar, kleine Läsionen sollten eher mit einem medikamente-beschichteten Stent behandelt werden.
- Die Implantation eines Coroflex™-Stents erbringt in Abhängigkeit von der Stentlänge hinsichtlich aller Endpunkte ähnliche Ergebnisse, wobei die Implantation des 13 mm langen Stents optimalste Ergebnisse erbrachte und bei sehr langen Läsionen eher ein medikamente-beschichteter Stent implantiert werden sollte.

Schlussfolgerung:

Die Anwendung des Coroflex™-Stents ist besonders gut geeignet bei Männern und Frauen gleichermaßen und in größere (3,5 und 4 mm) und mittellangen Läsionen (13 mm).

Drug-eluting Stents sollten bevorzugt bei Hochrisiko-Patienten eingesetzt werden, insbesondere bei Diabetikern, in kleine ( $\leq 3,0$  mm) und lange Läsionen ( $\geq 15$  mm), da hier häufig komplexe Läsionen vorliegen. Zurückhaltend sollte der Einsatz von Drug-Eluting Stent bei Patienten mit Complianceproblemen (verlängerte kostenintensive Clopidogrelgabe), bei bevorstehenden Operationen, bei allgemein erhöhtem Blutungsrisiko, bekannter Clopidogrelallergie und bei strikter Indikation zur Dauerantikoagulation erfolgen (144).

**LITERATURVERZEICHNIS**

1. Abbott JD, Vlachos HA, Selzer F, Sharaf BL, Holper E, Glaser R, Jacobs AK, Williams DO; National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry (2007) Gender-based outcomes in percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 99 (5): 626-31
2. Abizaid A, Costa MA, Blanchard D, Albertal M, Eltchaninoff H, Guagliumi G, Geert-Jan L, Abizaid AS, Sousa AG, Wuelfert E, Wietze L, Sousa JE, Serruys PW, Morice MC; RAVEL Investigators (2007) Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. Insights from the RAVEL Trial. *Eur Heart J* 25 (2): 107-12
3. Akin I, Bufe A, Schneider S, Reinecke H, Eckardt L, Richardt G, Burska D, Senges J, Kuck KH, Nienaber CA (2010) Clinical outcomes in diabetic and non-diabetic patients with drug-eluting stents: results from the first phase of the prospective multicenter German DES.DE registry. *Clin Res Cardiol* 99 (6): 393-400
4. Akiyama T, Moussa I, Reimers B, Ferraro M, Kobayashi Y, Blengino S, DiFrancesco L, Finci L, DiMario C, Colombo A (1998) Angiographic and clinical outcome following coronary stenting of small vessels – A comparison with coronary stenting of large vessels. *J Am Coll Cardiol* 32 (6): 1610-18
5. Babapulle MN, Eisenberg MJ (2002) Coated stents for the prevention of restenosis: Part I. *Circulation* 106: 2734-40
6. Babapulle MN, Eisenberg MJ (2002) Coated stents for the prevention of restenosis: Part II. *Circulation* 106: 2859-66
7. Barragan P, Pietri P, Villain P, Silvestri M, Roquebert PO (1996) Antiplatelet therapy during coronary endoprosthesis placement. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 89 (11 Suppl): 1515-20
8. Baumgart D, Klauss V, Baer F, Hartmann F, Drexler H, Motz W, Klues H, Hofmann S, Volker W, Pfannebecker T, Stoll HP, Nickenig G (2007) One year results of the SCORPIUS study: a German multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 50: 1627-34
9. Besthorn, HP. Interventionelle Kardiologie, Koronarangiographie und PTCA-Indikation, Technik, Nachsorge. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, New York 1998
10. Betruj A, Masotti M, Serra A, Alonso J, Fernandez-Aviles F, Gimeno F, Colman T, Zueco J, Delcan E, Calabuig J (1999) Randomized comparison of coronary stent

- implantation and ballon angioplasty in the treatment of De Novo coronary artery lesions (START): a four-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 34 (5): 1498-506
11. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Moretti C, Agostoni P, Sillano D, Laudito A, Sheiban I (2008) Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting stents (Xience V): systematic review and direct-indirect comparison meta-analyses with paclitaxel-eluting stents (Taxus) and sirolimus-eluting stents (Cypher). *Minerva Cardioangiol* 56 (1): 55-65
  12. Bocksch W, Pomar F, Dziarmaga M, Tresukosol D, Ismail O, Janek B, Carlsson J, Simon JP; on behalf of the Coroflex Blue Registry Investigators (2010) Clinical safety and efficacy of a novel thin-strut cobalt-chromium coronary stent system: Results of the real world Coroflex Blue Registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 75 (1): 78-85
  13. Bonzel T, Hamm CW: Leitfaden Herzkatheter. Steinkopff, Printed in Germany, 2009
  14. Brodie BR, Wilson H, Stuckey T, Nussbaum M, Laurent S, Bradshaw B, Humphrey A, Metzger C, Hermiller J, Krainin F, Juk S, Cheek B, Duffy P, Simonton CA; STENT Group (2009) Outcomes with drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein graft intervention results from the STENT (strategic transcatheter evaluation of new therapies) group. *JACC Cardiovasc Interv.* 2 (11): 1105-12
  15. Bruckenberg E: Auszug aus dem Herzbericht 2007 mit Transplantationschirurgie, 20. Bericht, Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland sowie vergleichende Daten aus Österreich und der Schweiz. [http://www.bruckenberg.de/pdf/hzb20\\_07auszug.pdf](http://www.bruckenberg.de/pdf/hzb20_07auszug.pdf)
  16. Bunker SJ, Colquhoun DM, Esler MD, Hickie IB, Hunt D, Jelinek VM, Oldenburg BF, Peach HG, Ruth D, Tennant CC, Tonkin AM (2003) "Stress" and coronary heart disease: psychosocial risk factors. *Med J Aust* 178 (6): 272-6
  17. Buszman PE, Buszman PP, Kiesz RS, Bochenek A, Trela B, Konkolewska M, Wallace-Bradley D, Wilczyński M, Banasiewicz-Szkróbka I, Peszek-Przybyła E, Krol M, Kondys M, Milewski K, Wiernek S, Debiński M, Zurakowski A, Martin JL, Tendera M (2009) Early and long-term results of unprotected left main coronary artery stenting: the LE MANS (Left Main Coronary Artery Stenting) registry. *J Am Coll Cardiol* 54 (16): 1500-11
  18. Buuren F v, Horstkotte D (2009) 24. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. Eine Datenerhebung mit Unterstützung der Kommission für Klinische Kardiologie und der Arbeitsgruppen Interventionelle Kardiologie (für die ESC) und Angiologie der Deutschen Gesellschaft

- für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung über das Jahr 2007. *Kardiologe* 3: 512-18
19. Byrne RA, Kastrati A, Kufner S, Massberg S, Birkmeier KA, Laugwitz KL, Schulz S, Pache J, Fusaro M, Seyfarth M, Schömig A, Mehilli J (2009) Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Investigators. Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial. *Eur Heart J* 30 (20): 2441-9
  20. Byrne RA, Kastrati A, Tiroch K, Schulz S, Pache J, Pinieck S, Massberg S, Seyfarth M, Laugwitz KL, Birkmeier KA, Schömig A, Mehilli J; ISAR-TEST-2 Investigators (2010) 2-Year Clinical and Angiographic Outcomes from a Randomized Trial of Polymer-Free Dual Drug-Eluting Stents versus Polymer-Based Cypher and Endeavor, Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol* [Epub ahead of print]
  21. Byrne RA, Mehilli J, Iijima R, Schulz S, Pache J, Seyfarth M, Schömig A, Kastrati A (2009) A polymer-free dual drug-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial vs. polymer-based drug-eluting stents. *Eur Heart J* 30 (8): 923-31
  22. Carrie D, Khalife K, Citron B, Izaaz K, Hamon M, Juiliard JM, Leclercq F, Fourcade J, Lipiecki J, Sabatier R, Boulet V, Rinaldi J-P, Mourali S, Fatouch M, Mokhtar EE, Aboujaoude F, Elbaz M, Grolleau R, Steg PG, Puel J (2001) Benefit Evaluation of Direct Stenting Study Group: Comparison of direct stenting with and without balloon predilatation in patients with stable angina pectoris. BET (Benefit Evaluation of Direct Coronary Stenting) Study Group. *Am J Cardiol* 87(6): 693-8
  23. Chevalier B, Silber S, Park SJ, Garcia E, Schuler G, Suryapranata H, Koolen J, Hauptmann KE, Wijns W, Morice MC, Carrie D, van Es GA, Nagai H, Detiege D, Paunovic D, Serruys PW; NOBORI 1 Clinical Investigators (2009) Randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberté paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the NOBORI 1 trial--Phase 2. *Circ Cardiovasc Interv* 2 (3): 188-95
  24. Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, Ruzylo W, Manari A, Varenne O, Suttorp MJ, Tijssen JG, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Henriques JP, Serruys PW, Piek JJ (2009) Two-year clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: the SPIRIT II trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2 (4): 339-47

25. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, Dudek D, Fort S, Schiele F, Zmudka K, Guagliumi G, Russell ME; TAXUS II Study Group (2003) Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 108 (7): 788-94
26. Cutlip D E, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, Mcfadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW (2007) Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 115 (17): 2344-51
27. Daemen J, van Twisk PH, Kukreja N, van Domburg RT, Boersma E, de Jaegere P, Serruys PW (2009) The relative safety and efficacy of bare-metal and drug-eluting stents in low and high-risk patient subsets. An epidemiological analysis of three sequential cohorts of consecutive all comers (n = 6129). *Euro Intervention* 4 (4): 464-74
28. Danzi GB, Sesana M, Capuano C, Di Blasi A, Baviera L, Baglini R (2002) Long-term clinical outcomes after coronary angioplasty using long stents in small coronary vessels. *Catheter Cardiovasc Interv* 56 (3): 300-4
29. Dawkins KD, Chevalier B, Suttorp MJ, Thuesen L, Benit E, Bethencourt A, Morjaria U, Veldhof S, Dorange C, van Weert A; TRENDS Investigators (2006) Effectiveness of "direct" stenting without balloon predilatation (from the Multilink Tetra Randomised European Direct Stent Study [TRENDS]). *Am J Cardiol*; 97 (3): 316-21
30. De Scheerder IK, Wilczek KL, Verbeken EV, Vandorpe J, Lan PN, Schacht E, De Geest H, Piessens J (1995) Biocompatibility of polymer-coated oversized metallic stents implanted in normal porcine coronary arteries. *Atherosclerosis* 114 (1): 105-14
31. Detre KM, Holmes DR, Holubkow R, Cowley MJ, Bourassa MG, Faxon DP, Dorros GR, Bentivoglio LG, Kent KM, Myler RK (1990) Incidence and consequences of periprocedural occlusion. The 1985-1986 National Heart, Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 82 (3): 739-50
32. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schühlen H, von Beckerath N, Ulm K, Wessely R, Dirschinger J, Schömig A; ISAR-DIABETES Study Investigators (2005) Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 353 (7): 663-70

33. Dietz R, Rauch B (2003) Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-/ Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiol* 92: 501-21
34. Dirksen MT, Vink MA, Suttorp MJ, Tijssen JG, Patterson MS, Slagboom T, Kiemeneij F, Laarman GJ; Paclitaxel-Eluting Stent versus Conventional Stent; in Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation (PASSION) investigators (2008) Two year follow-up after primary PCI with a paclitaxel-eluting stent versus a bare-metal stent for acute ST-elevation myocardial infarction (the PASSION trial): a follow-up study. *EuroIntervention* 4 (1): 64-70
35. Dörr R (2010) Bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *Herz* 35(3): 182-90
36. Eisenstein EL, Wijns W, Fajadet J, Mauri L, Edwards R, Cowper PA, Kong DF, Anstrom KJ (2009) Long-term clinical and economic analysis of the Endeavor drug-eluting stent versus the Driver bare-metal stent: 4-year results from the ENDEAVOR II trial (Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Medtronic AVE ABT-578 Eluting Driver Coronary Stent in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2 (12): 1178-87
37. Elbaz M, El Mokhtar E, Khalifé K, Citron B, Izaaz K, Hamon M, Juliard JM, Leclercq F, Fourcade J, Lipiecki J, Sabatier R, Boulet V, Rinaldi JP, Mourali S, Fatouch M, Asmar A, Steg PG, Puel J, Carrié D (2002) Is direct coronary stenting the best strategy for long-term outcome? Results of the multicentric randomized benefit evaluation of direct coronary stenting (BET) study. *Am Heart J* 144 (4): 37
38. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, Neumann FJ, Schomig A (1998) Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 32 (7): 1866-73
39. Ellis SG, Stone GW, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann T, Turco M, Caputo R, Bergin PJ, Bowman TS, Baim DS; TAXUS IV Investigators (2009) Long-term safety and efficacy with paclitaxel-eluting stents: 5-year final results of the TAXUS IV clinical trial (TAXUS IV-SR: Treatment of De Novo Coronary Disease Using a Single Paclitaxel-Eluting Stent). *JACC Cardiovasc Interv* 2 (12): 1248-59
40. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Münzel T, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Bonan R, Kuntz RE; ENDEAVOR II Investigators (2006) 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
41. Farkouh ME, Dangas G, Leon MB, Smith C, Nesto R, Buse JB, Cohen DJ, Mahoney E, Sleeper L, King S 3rd, Domanski M, McKinlay S, Fuster V (2008) Design of the Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) Trial. *Am Heart J* 155 (2): 215-23
  42. Ferenc M, Gick M, Kienzle RP, Bestehorn HP, Werner KD, Comberg T, Zhao M, Buettner HJ, Neumann FJ (2010) Long-term outcome of percutaneous catheter intervention for de novo coronary bifurcation lesions with drug-eluting stents or bare-metal stents. *Am Heart J* 159 (3): 454-61
  43. Fischmann DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M et al. (1994) A randomized comparison of coronary stent placement and ballon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators, STRESS Study Group. *N Engl J Med* 331(8): 496-501
  44. Flores-Ríos X, Abugattás-de Torres JP, Campo-Pérez R, Piñón-Esteban P, Aldama-López G, Salgado-Fernández J, Calviño-Santos R, Vázquez-Rodríguez JM, Vázquez-González N, Castro-Beiras A (2010) Effect of Stent thrombosis on the risk-Benefit Balance of Drug-Eluting Stents and Bare Metal Stents.; *Rev Esp Cardiol* 63 (5): 528-35
  45. Gershlick A, De Scheerder I, Chevalier B, Stephens-Lloyd A, Camenzind E, Vrints C, Reifart N, Missault L, Goy JJ, Brinker JA, Raizner AE, Urban P, Heldman AW (2004) Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaluation of pacliTaxel Eluting Stent (ELUTES) trial. *Circulation* 109 (4): 487-93
  46. Godino C, Furuichi S, Latib A, Morici N, Chieffo A, Romagnoli E, Tamburino C, Barbagallo R, Cera M, Antoniucci D, Goktekin O, Di Mario C, Reimers B, Grube E, Airolidi F, Sangiorgi GM, Colombo A (2008) Clinical and angiographic follow-up of small vessel lesions treated with paclitaxel-eluting stents (from the TRUE Registry). *Am J Cardiol* 102 (8):1002-8
  47. Goswami NJ, Gaffigan M, Berrio G, Plessa AL, Pfeiffer AM, Markwell SJ, Mishkel GJ (2010) Long-term outcomes of drug-eluting stents versus bare-metal stents in saphenous vein graft disease: results from the Prairie "Real World" Stent Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 75 (1): 93-100

48. Grube E, Dawkins K, Guagliumi G, Banning A, Zmudka K, Colombo A, Thuesen L, Hauptman K, Marco J, Wijns W, Joshi A, Mascioli S (2009) TAXUS VI final 5-year results: a multicentre, randomised trial comparing polymer-based moderate-release paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent for treatment of long, complex coronary artery lesions. *EuroIntervention* 4 (5): 572-7
49. Grube E, Dawkins KD, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, Thuesen L, Hauptman K, Marco J, Wijns W, Popma JJ, Buellesfeld L, Koglin J, Russell ME (2007) TAXUS VI 2-year follow-up: randomized comparison of polymer-based paclitaxel-eluting with bare metal stents for treatment of long, complex lesions. *Eur Heart J* 28 (21): 2578-82
50. Grube E, Hauptmann KE, Buellesfeld L, Lim V, Abizaid A (2005) Six-month results of a randomized study to evaluate safety and efficacy of a Biolimus A9 eluting stent with a biodegradable polymer coating. *EuroIntervention* 1 (1): 53-7
51. Grüntzig A, Hirzel H, Goebel N, Gattiker R, Turina M, Myler R, Stertz S, Kaltenbach M (1978) Percutaneous transluminal dilatation of chronic coronary stenoses. First experiences. *Schweiz Med Wochenschr* 108 (44): 1721-3
52. Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Valsecchi O, Tespili M, Motta T, Virmani R (2003) Images in cardiovascular medicine. Sirolimus-eluting stent implanted in human coronary artery for 16 months: pathological findings. *Circulation* 107 (9): 1340-1
53. Gurvitch R, Lefkovits J, Warren RJ, Duffy SJ, Clark DJ, Eccleston D, Yan BP, Reid C, Brennan A, Andrianopoulos N, Ajani AE (2009) Clinical outcomes of drug-eluting stent use in patients with ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* [Epub ahead of print]
54. Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, Terres W, Voelker W (2008) Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clin Res Cardiol* 97: 475–512
55. Hamm CW (2004) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie: Akutes Koronarsyndrom (ACS) ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiol* 93:72-90
56. Harjai KJ, Orshaw P, Shenoy C, Acharji S, Sporn D, Aboufares A, Stapleton D (2008) Clinical outcomes following drug-eluting versus bare metal stent implantation for lesion subsets excluded from pivotal clinical trials: findings from the GHOST Study (Guthrie Health System Off-Label StenT Study). *J Interv Cardiol* 21 (4): 315-24
57. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Pache J, Dotzer F, Sattelberger U, Dirschinger J, Schömig A (2003) Impact of lesion complexity on the capacity of a trial

- to detect differences in stent performance: results from the ISAR-STEREO trial. *Am Heart J* 146 (5): 882-6
58. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, Gersh BJ (1988) Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS registry. *N Engl J Med* 319 (21): 1365-9
  59. Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Wong SC, Russell ME, Ellis SG, Mehran R, Stone GW, TAXUS IV-Investigators (2005) Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS IV trial. *J Am Coll Cardiol* 45 (8): 1172-9
  60. Herold G: *Innere Medizin*, 2006: 218
  61. Holmes DR, Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kelsey SF, Detre KM et al. (1984) Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* 53 (12): 77C-81C
  62. Hou JB, Liu HM, Ma LJ, Yang S, Meng LB, Han ZG, Zhang S, Yu B (2010) Morphologic characteristics of late stent malapposition after drug-eluting stents implantation by optical coherence tomography follow-up. *Chin Med J (Engl)* 123 (5): 581-4
  63. <http://de.wikipedia.org/wiki/Todesursache>
  64. <http://www.apotheken-umschau.de/Koronare-Herzkrankheit>
  65. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4253oph2\\_19\\_Mauri.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4253oph2_19_Mauri.pdf)
  66. <http://www.ibmt.med.uni-rostock.de/nachwuchsgruppe.html>
  67. [http://www.medtronicstents.com/en/en\\_resolute\\_biolinx\\_polymer.html](http://www.medtronicstents.com/en/en_resolute_biolinx_polymer.html)
  68. <http://www.theHeart.de>
  69. Huang Z, Shigeru N, Osamu K (2008) Angiographic follow-up of 293 patients receiving placement of long coronary stents with different diameters. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 28 (8): 1419-21
  70. Jain AK, Lotan C, Meredith IT, Feres F, Zambahari R, Sinha N, Rothman MT; E-Five Registry Investigators (2010) Twelve-month outcomes in patients with diabetes implanted with a zotarolimus-eluting stent: results from the E-Five Registry. *Heart* 96 (11): 848-53
  71. James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Carlsson J, Scherstén F, Nilsson T, Wallentin L, Lagerqvist B; SCAAR Study Group (2009) Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 360 (19): 1933-45

72. Kalmbach C, Rutsch W, Figulla HR (2002) Clinical and angiographic results with the Coroflex Coronary Stent System. *J Interv Cardiol* 15 (5): 363-9
73. Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann FJ, Schomig A (1999) Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol* 83 (12): 1617-22
74. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schühlen H, Neumann FJ, Fleckenstein M, Pfafferott C, Seyfarth M, Schömig A (2001) Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation* 103 (23): 2816-21
75. Kataoka Y, Yasuda S, Morii I, Kawamura A, Miyazaki S (2009) Improved long-term prognosis of elderly women in the era of sirolimus-eluting stents. *Circ J* 73 (7): 1219-27
76. Kelbaek H, Kløvgaard L, Helqvist S, Lassen JF, Krusell LR, Engstrøm T, Bøtker HE, Jørgensen E, Saunamäki K, Aljabbari S, Thayssen P, Galløe A, Jensen GV, Thuesen L (2008) Long-term outcome in patients treated with sirolimus-eluting stents in complex coronary artery lesions: 3-year results of the SCANDSTENT (Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease) trial. *J Am Coll Cardiol* 51 (21): 2011-6
77. Kerner A, Gruberg L, Kapeliovich M, Grenadier E (2003) Late stent thrombosis after implantation of a sirolimus-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 60 (4): 505-8
78. Kirchner RM, Abbott JD (2009) Update on the everolimus-eluting coronary stent system: results and implications from the SPIRIT clinical trial program. *Vasc Health Risk Manag* 5: 1089-97
79. Ko DT, Chiu M, Austin PC, Bowen J, Cohen EA, Tu JV (2008) Safety and effectiveness of drug-eluting stents among diabetic patients: a propensity analysis. *Am Heart J* 156 (1): 125-34
80. Kerner W, Brückel J, Böhm BO (2004) Evidenzbasierte Leitlinie DDG – Aktualisierung: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. [http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Klassifikation\\_Update\\_2004.pdf](http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Klassifikation_Update_2004.pdf)
81. Kornowski R, Bhargava B, Fuchs S, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Hong MK, Kent KM, Mehran R, Stone GW, Leon MB (2000) Procedural results and late clinical outcomes after percutaneous interventions using long (> or = 25 mm) versus short (< 20 mm) stents. *J Am Coll Cardiol* 5 (3): 612-8

82. Krentz H: Statistische Analysen und Datenverwaltung mit SPSS in der Medizin. Version 3.0, 01.09.2001
83. Lansky AJ, Costa RA, Mooney M, Midei MG, Lui HK, Strickland W, Mehran R, Leon MB, Russell ME, Ellis SG, Stone GW; TAXUS-IV-Investigators (2005) Gender-based outcomes after paclitaxel-eluting stent implantation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 45 (8): 1206-12
84. Lansky AJ, Ng VG, Mutlu H, Cristea E, Guiran JB, Midei M, Newman W, Sanz M, Sood P, Doostzadeh J, Su X, White R, Cao S, Sudhir K, Stone GW (2009) Gender-based evaluation of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system: clinical and angiographic results from the SPIRIT III randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 74 (5): 719-27
85. Lasala JM, Cox DA, Morris DL, Breall JA, Mahoney PD, Horwitz PA, Shaw D, Hood KL, Mandinov L, Dawkins KD (2009) Two-year results of paclitaxel-eluting stents in patients with medically treated diabetes mellitus from the TAXUS ARRIVE program. *Am J Cardiol* 103 (12): 1663-71
86. Leibundgut G, Nietlispach F, Pittl U, Brunner-La Rocca H, Kaiser CA, Pfisterer ME (2009) Stent thrombosis up to 3 years after stenting for ST-segment elevation myocardial infarction versus for stable angina--comparison of the effects of drug-eluting versus bare-metal stents. *Am Heart J* 158 (2): 271-6
87. Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, Cotsonis GA, Meier B, Douglas JS, King SB, Gruentzig AR (1986) Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation* 73 (4): 710-7
88. Lemos PA, Moulin B, Perin MA, Oliveira LA, Arruda JA, Lima VC, Lima AA, Caramori PR, Medeiros CR, Barbosa MR, Brito FS Jr, Ribeiro EE, Martinez EE; PAINT trial investigators (2009) Randomized evaluation of two drug-eluting stents with identical metallic platform and biodegradable polymer but different agents (paclitaxel or sirolimus) compared against bare stents: 1-year results of the PAINT trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 74 (5): 665-73
89. Lemos PA, Moulin B, Perin MA, Oliveira LA, Arruda JA, Lima VC, Lima AA, Caramori PR, Medeiros CR, Barbosa MR, Brito FS Jr, Ribeiro EE, Martinez EE; PAINT study (2009) Rationale and design for the PAINT randomized trial. *Arq Bras Cardiol* 93 (6): 547-53, 590-7
90. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE (1998) A clinical trial

- comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 339: 1665-71
91. Leon MB, Kandzari DE, Eisenstein EL, Anstrom KJ, Mauri L, Cutlip DE, Nikolsky E, O'Shaughnessy C, Overlie PA, Kirtane AJ, McLaurin BT, Solomon SL, Douglas JS Jr, Popma JJ; ENDEAVOR IV Investigators (2009) Late safety, efficacy, and cost-effectiveness of a zotarolimus-eluting stent compared with a paclitaxel-eluting stent in patients with de novo coronary lesions: 2-year follow-up from the ENDEAVOR IV trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2 (12): 1208-18
  92. 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; ENDEAVOR IV Investigators (2010) A randomized comparison of the ENDEAVOR zotarolimus-eluting stent versus the TAXUS paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary lesions 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol* 55 (6): 543-54
  93. Liistro F, Fineschi M, Grotti S, Angioli P, Carrera A, Ducci K, Gori T, Falsini G, Pierli C, Bolognese L (2009) Long-term clinical outcome of alternative treatment strategies for drug-eluting stents restenosis. *EuroIntervention* 5 (4): 454-9
  94. Lüscher F, Silber S (2007) Drug Eluting Stents: Durchbruch oder Zeitbombe? *Herz* 32: 265-7
  95. Mahmud E, Bromberg-Marin G, Palakodeti V, Ang L, Creanga D, Demaria AN (2008) Clinical efficacy of drug-eluting stents in diabetic patients: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 51 (25): 2385-95
  96. Maresta A, Varani E, Balducelli M, Varbella F, Lettieri C, Uguccioni L, Sangiorgio P, Zoccai GB; DESSERT Investigators (2008) Comparison of effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with diabetes mellitus (from the Italian Multicenter Randomized DESSERT Study). *Am J Cardiol* 101 (11): 1560-6
  97. Mayoux G, Cantie P, Mourali S, Elbaz M, Fourcade J, Carrié D, Puel J (2000) Implantation of long coronary stents. Immediate and long-term results. *Arch Mal Coeur Vaiss* 93 (1): 11-8
  98. Menozzi A, Solinas E, Ortolani P, Repetto A, Saia F, Piovaccari G, Manari A, Magagnini E, Vignali L, Bonizzoni E, Merlini PA, Cavallini C, Ardissino D; SES-SMART Investigators (2009) Twenty-four months clinical outcomes of sirolimus-

- eluting stents for the treatment of small coronary arteries: the long-term SES-SMART clinical study. *Eur Heart J* 30 (17): 2095-101
99. Mewis, Riessen, Spyridopoulos (Hrsg.): *Kardiologie compact - Alles für Station und Facharztprüfung*. 2. Auflage. Thieme, Stuttgart, New York 2006
  100. Morice MC, Serruys PW, Barragan P, Bode C, Van Es GA, Stoll HP, Snead D, Mauri L, Cutlip DE, Sousa E (2007) Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-year results of the RAVEL trial. *J Am Coll Cardiol* 50 (14): 1299-304
  101. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Hayashi EB, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R, the RAVEL study group (2002) A randomized comparison of a Sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 346 (23): 1773-80
  102. Moriel M, Feld S, Almagor Y, Balkin JA, Klutstein MW, Meerkin D, Rosenmann D, Winkler H, Tzivoni D (2003) Results of coronary artery stenting in women versus men: a single center experience. *Isr Med Assoc J* 5 (6): 398-402
  103. Moses JW, Kipshidze N, Leon MB (2002) Perspectives of drug-eluting stents: the next revolution. *Am J Cardiovasc Drugs* 2 (3): 163-72
  104. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE, for the SIRIUS Investigators (2003) Sirolimus - Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a native Coronary Artery (SIRIUS). *N Engl J Med* 349 (14): 1315-23
  105. Moses JW, Nikolsky E, Mehran R, Cambier PA, Bachinsky WB, Leya F, Kuntz RE, Popma JJ, Schleckser P, Wang H, Cohen SA, Leon MB; SIRIUS 2,25 Investigators (2006) Safety and efficacy of the 2,25-mm sirolimus-eluting Bx Velocity stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: the SIRIUS 2,25 trial. *Am J Cardiol* 98 (11): 1455-60
  106. Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, Midwall J, Simonton CA, Keim E, Wang P, Kuntz RE, Moses JW (2004) Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients. a SIRIUS (Sirolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with De Novo coronary artery lesions) Substudy. *Circulation* 109 (19): 2273-8
  107. Na JO, Kim JW, Choi CU, Choi UJ, Shin SY, Lim HE, Kim EJ, Rha SW, Park CG, Seo HS, Oh DJ (2009) Bare-metal stents versus drug-eluting stents in large

- (>/=3.5mm) single coronary artery: Angiographic and clinical outcomes at 6 months. *J Cardiol* 54 (1): 108-14
108. Nienaber CA, Akin I, Schneider S, Senges J, Fetsch T, Tebbe U, Willich SN, Stumpf J, Sabin GV, Silber S, Richardt G, Kuck KH; DES.DE Study Group (2009) Clinical outcomes after sirolimus-eluting, paclitaxel-eluting, and bare metal stents (from the first phase of the prospective multicenter German DES.DE Registry. *Am J Cardiol* 104 (10): 1362-9
  109. Notaristefano S, Sbarzaglia P, Cavallini C (2008) Late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: epidemiological, clinical and pathophysiological aspects. *G Ital Cardiol (Rome)* 9 (10): 674-83
  110. Onuma Y, Kukreja N, Daemen J, Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Cheng JM, van Twisk PH, van Domburg R, Serruys PW; Interventional Cardiologists of Thoraxcenter, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands (2009) Impact of sex on 3-year outcome after percutaneous coronary intervention using bare-metal and drug-eluting stents in previously untreated coronary artery disease: insights from the RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) and T-SEARCH (Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) Registries. *JACC Cardiovasc Interv* 2 (7): 603-10
  111. Ormiston JA, Mahmud E, Turco MA, Popma JJ, Weissman N, Cannon LA, Mann T, Lucca MJ, Lim ST, Hall JJ, McClean D, Dobies D, Mandinov L, Baim DS (2008) Direct stenting with the TAXUS Liberté drug-eluting stent: results from the Taxus Atlas Direct Stent Study. *JACC Cardiovasc Interv* 1 (2): 150-60
  112. Ostojic M, Sagic D, Beleslin B, Jung R, Perisic Z, Jagic N, Nedeljkovic M, Mangovski L, Milosavljevic B, Stojkovic S, Orlic D, Antonic Z, Miloradovic V, Topic D, Paunovic D (2008) First clinical comparison of Nobori -Biolimus A9 eluting stents with Cypher- Sirolimus eluting stents: Nobori Core nine months angiographic and one year clinical outcomes. *EuroIntervention* 3 (5): 574-9
  113. Overbeck P: Medikamente-freisetzende Stents stellen besondere Anforderungen an die antithrombotische Therapie, *Ärzte Zeitung*, 02.06.2005
  114. 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 (2003) Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol* 41 (8): 1283-8

115. Palmieri C, Ravani M, Trianni G, Gianetti J, Vaghetti M, Rizza A, Paradossi U, Beqiri A, Berti S (2010) Drug-eluting stents versus bare-metal stents in acute ST-segment elevation myocardial infarction. a single-center experience with long-term follow up. *J Invasive Cardiol* 22 (4): 151-8
116. Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK, Lee CW, Choi D, Jang Y, Lam R, Weissman NJ, Mintz GS (2003) A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med* 348 (16): 1537-45
117. Patti G, Nusca A, Di Sciascio G (2008) Meta-analysis comparison (nine trials) of outcomes with drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 102 (10): 1328-34
118. 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 (2006) Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 48 (12): 2584-91
119. Pilgrim T, Windecker S (2009) Drug-eluting stent thrombosis. *Minerva Cardioangiol* 57 (5): 611-20
120. Presbitero P, Belli G, Zavalloni D, Rossi ML, Lisignoli V, Barberis G, Gasparini GL, Scaturin M, Morengi E, Pagnotta P (2008) "Gender paradox" in outcome after percutaneous coronary intervention with paclitaxel eluting stents. *EuroIntervention* 4 (3): 345-50
121. Presbitero P, Carcagni A (2003) Gender differences in the outcome of interventional cardiac procedures. *Ital Heart J* 4 (8): 522-7
122. Qin Q, Lu YR, Li Y, Kou L, Feng JP, Chen G, Li CJ (2010) Association between plasma adiponectin level and in-stent restenosis after coronary stenting. *Zhao BR.Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 38 (3): 239-42
123. Quizhpe AR, Feres F, de Ribamar Costa J Jr, Abizaid A, Maldonado G, Costa R, Abizaid A, Cano M, Moreira AC, Staico R, Mattos LA, Tanajura LF, Chaves A, Centemero M, Sousa AM, Sousa JE (2007) Drug-eluting stents vs bare metal stents for the treatment of large coronary vessels. *Am Heart J* 154 (2): 373-8
124. Räber L, Windecker S (2010) Current Status of Drug-Eluting Stents. *Cardiovasc Ther* [Epub ahead of print]
125. 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 (2010) A

- comparison of clinical presentations, angiographic patterns and outcomes of in-stent restenosis between bare metal stents and drug eluting stents. *EuroIntervention* 5 (7): 841-6
126. Ryan TJ, Baumann WB, Kennedy JW, Kereiakes DJ, King SB, Mc Callister BD, Smith SC, Ulliyot BJ (1993) Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 88 (6): 2987-3007
  127. Ryan TJ, Klocke FJ, Reynolds WA (1990) Clinical competence in percutaneous transluminal coronary angioplasty: a statement for physicians from the ACP/ACC/AHA Task Force on Clinical Privileges in Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 15: 1469-74
  128. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolín R, Goicolea J, Bañuelos C, Escaned J, Moreno R, Fernández C, Fernández-Avilés F, Macaya C; DIABETES Investigators (2005) 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 (14): 2175-83
  129. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS (1996) Evidence-based Medicine. What It Is and What It Isn't. *British Medical Journal* 312: 71-2
  130. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO Jr, Ryan TJ, Smith SC Jr. (1999) ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 99 (17): 2345-57
  131. Schomig A, Neumann, FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasiniv R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K (1996) A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 334 (17): 1084-9
  132. Selwyn AP: *Harrisons Innere Medizin* 1, 16. Auflage, ABW-Wissenschaftsverlag, Berlin, 2005

133. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P (1994) A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. BENESTENT Study Group. *N Engl J Med* 331 (8): 489-95
134. Serruys PW, Foley DP, Kirkeeide RL, King SB 3rd. (1993) Restenosis revisited: insights provided by quantitative coronary angiography. *Am Heart J* 126 (5): 1243-67
135. Serruys PW, Ong AT, Piek JJ, Neumann FJ, van der Giessen WJ, Wiemer M, Zeiher A, Grube E, Haase J, Thuesen L, Hamm C, Otto-Terlouw PC (2005) A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *EuroIntervention* 1 (1): 58-65
136. Sharifkazemi MB, Zamirian M, Aslani A (2007) A current problem in cardiology: very late thrombosis after implantation of sirolimus eluting stent. *Cardiology* 108 (4): 273-4
137. Sigwart U, Urban P, Golf S, Kaufmann U, Imbert C, Fischer A, Kappenberger L (1998) Emergency stenting for acute occlusion after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 78 (5 Pt 1): 1121-7
138. Silber S, Borggrefe M, Böhm M, Hoffmeister HM, Dietz R, Ertl G, Heusch G (2007) Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit Medikamente freisetzenden Koronarstents (DES). *Der Kardiologe* 1: 84-111
139. Silber S, Borggrefe M, Böhm M, Hoffmeister HM, Dietz R, Ertl G, Heusch G (2008) Medikamente freisetzende Koronarstents (DES) und Ballonkatheter (DEB): Aktualisierung des Positionspapieres der DGK. *Clin Res Cardiol* 97: 548-63
140. Silber S, Colombo A, Banning AP, Hauptmann K, Drzewiecki J, Grube E, Dudek D, Baim DS (2009) Final 5-year results of the TAXUS II trial: a randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for de novo coronary artery lesions. *Circulation* 120 (15): 1498-504
141. Silber S, Hamburger J, Grube E, Pfisterer M, Belardi J, Webb J, Zmudka K, Nienaber C, Hauptmann K, Rutsch W, Dawkins K, Drzewiecki J, Koglin J, Colombo A (2004) Direct stenting with TAXUS stents seems to be as safe and effective as with predilatation. A post hoc analysis of TAXUS II. *Herz* 29 (2): 171-80
142. Silber S (2004) Wann sind Drug-eluting Stents als wirksam zu bezeichnen? *Z Kardiol* 93: 649-63
143. Solinas E, Nikolsky E, Lansky AJ, Kirtane AJ, Morice MC, Popma JJ, Schofer J, Schampaert E, Pucelikova T, Aoki J, Fahy M, Dangas GD, Moses JW, Cutlip DE,

- Leon MB, Mehran R (2007) Gender-specific outcomes after sirolimus-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 50 (22): 2111-6
144. Steinberg DH, Gaglia MA Jr, Pinto Slottow TL, Roy P, Bonello L, De Labriolle A, Lemesle G, Torguson R, Kineshige K, Xue Z, Suddath WO, Kent KM, Satler LF, Pichard AD, Lindsay J, Waksman R (2009) Outcome differences with the use of drug-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis of bare-metal stents versus drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 103 (4): 491-5
145. Steinberg DH, Mishra S, Javaid A, Slottow TL, Buch AN, Roy P, Okabe T, Smith KA, Torguson R, Xue Z, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Suddath WO, Waksman R (2007) Comparison of effectiveness of bare metal stents versus drug-eluting stents in large (> or =3,5 mm) coronary arteries. *Am J Cardiol* 99 (5): 599-602
146. Stenestrand U, James SK, Lindbäck J, Fröbert O, Carlsson J, Scherstén F, Nilsson T, Lagerqvist B; for the SCAAR/SWEDEHEART study group (2009) Safety and efficacy of drug-eluting vs. bare metal stents in patients with diabetes mellitus: long-term of follow-up in the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J*[Epub ahead of print]
147. Stenestrand U, James SK, Lindbäck J, Fröbert O, Carlsson J, Scherstén F, Nilsson T, Lagerqvist B; SCAAR/SWEDEHEART study group (2010) Safety and efficacy of drug-eluting vs. bare metal stents in patients with diabetes mellitus: long-term follow-up in the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 31(2): 177-86
148. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME; TAXUS-IV Investigators (2004) A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 350 (3): 221-31
149. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, Farhat N, Caputo R, Xenopoulos N, Applegate R, Gordon P, White RM, Sudhir K, Cutlip DE, Petersen JL; SPIRIT III Investigators (2009) Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial. *Circulation* 119 (5): 680-6
150. Syed AI, Ben-Dor I, Collins SD, Gonzalez MA, Gaglia MA Jr, Torguson R, Satler LF, Suddath WO, Pichard AD, Lindsay J, Waksman R (2010) Sirolimus-eluting stents

- versus paclitaxel-eluting stents in patients with chronic renal insufficiency. *J Interv Cardiol* 23 (1): 33-9
151. Thuesen L, Holm NR (2010) Late coronary stent thrombosis. *Minerva Med* 101 (1): 25-33
  152. Tiroch KA, Byrne RA, Kastrati A (2010) Pharmacological prevention and management of restenosis. *Expert Opin Pharmacother* [Epub ahead of print]
  153. Torpy JM, Lynm C, Glass RM (2006) Evidence-based medicine. *JAMA* 296 (9): 1192
  154. Toutouzas K, Di Mario C, Falotico R, Takagi T, Stankovic G, Albiero R, Corvaja N, Colombo A (2002) Sirolimus-eluting stents: a review of experimental and clinical findings. *Z Kardiol* 91 Suppl 3: 49-57
  155. Valgimigli M, Airolidi F, Zimarino M (2009) Stent choice in primary percutaneous coronary intervention: drug-eluting stents or bare metal stents? *J Cardiovasc Med* 10 Suppl 1: 17-26
  156. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F et al. (1995) Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 274 (2): 131-6
  157. Violini R, Musto C, De Felice F, Nazzaro MS, Cifarelli A, Petitti T, Fiorilli R (2010) Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction 3-year results of the SESAMI (sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 55 (8): 810-4
  158. Watanabe CT, Maynard C, Ritchie JL (2001) Comparison of short-term outcomes following coronary artery stenting in men versus woman. *Am J Cardiol* 88 (8): 848-52
  159. Weber F, Schneider H, Warzok F, Petzsch M, von Knorre GH, Nienaber CA (2003) Randomized comparison of direct and provisional stenting in De Novo coronary artery lesions: the RADICAL study. *Z Kardiol* 92 (2): 173-81
  160. Weber FD, Schneider H, Wiemer M, Pfannebecker T, Tebbe U, Hamm CW, Senges J, Schneider S, Nienaber CA (2008) Sirolimus eluting stent (Cypher) in patients with diabetes mellitus: results from the German Cypher Stent Registry. *Clin Res Cardiol* 97 (2): 105-9
  161. Weisz G, Leon MB, Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Popma JJ, Teirstein PS, Cohen SA, Wang H, Cutlip DE, Moses JW (2009) Five-year follow-up after sirolimus-eluting

- stent implantation results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial. *J Am Coll Cardiol* 53 (17): 1488-97
162. Wheeldon NM: The Coroflex coronary Stent System. B Braun Melsungen AG, Berlin
163. Willet WC, Dietz WH, Colditz GA (1999) Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 341: 427-34
164. Wöhrle J (2007) Stent thrombosis in the era of drug-eluting stents. *Herz* 32 (5): 411-8
165. Wykrzykowska JJ, Räber L, de Vries T, Bressers M, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, Eberli F, Corti R, Wijns W, Morice MC, di Mario C, Regar E, Jüni P, Windecker S, Serruys PW (2009) Biolimus-eluting biodegradable polymer versus sirolimus-eluting permanent polymer stent performance in long lesions: results from the LEADERS multicentre trial substudy. *EuroIntervention* 5 (3): 310-7
166. Wykrzykowska JJ, Serruys PW, Onuma Y, de Vries T, van Es GA, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, Corti R, Eberli F, Wijns W, Morice MC, di Mario C, van Geuns RJ, Juni P, Windecker S (2009) Impact of vessel size on angiographic and clinical outcomes of revascularization with biolimus-eluting stent with biodegradable polymer and sirolimus-eluting stent with durable polymer the LEADERS trial substudy. *JACC Cardiovasc Interv* 2 (9): 861-70
167. Yan BP, Ajani AE, New G, Duffy SJ, Farouque O, Shaw J, Sebastian M, Lew R, Brennan A, Andrianopoulos N, Reid C, Clark DJ; Melbourne Interventional Group Investigators (2008) Are drug-eluting stents indicated in large coronary arteries? Insights from a multi-centre percutaneous coronary intervention registry. *Int J Cardiol* 130 (3): 374-9
168. Yan BP, Duffy SJ, Clark DJ, Lefkovits J, Warren R, Gurvitch R, Lew R, Sebastian M, Brennan A, Andrianopoulos N, Reid CM, Ajani AE; Melbourne Interventional Group (2008) Rates of stent thrombosis in bare-metal versus drug-eluting stents (from a large Australian multicenter registry). *Am J Cardiol* 101 (12): 1716-22
169. Yang YJ, Kang S, Xu B, Chen JL, Qiao SB, Qin XW, Yao M, Chen J, Wu YJ, Liu HB, Yuan JQ, You SJ, Li JJ, Dai J, Gao RL (2008) Short- and long-term outcomes of single bare metal stent versus drug eluting stent in nondiabetic patients with a simple de novo lesion in the middle and large vessel. *J Transl Med* 6: 42
170. Yock CA, Isbill JM, King SB 3rd, Hlatky MA (2010) Repeat coronary revascularization procedures after successful bare-metal or drug-eluting stent implantation. *J Invasive Cardiol* 22 (1): 27-33

171. Zahn R, Nienaber CA, Hamm CW, Weber F, Zeymer U, Kelm M, Levenson B, Bonzel T, Tebbe U, Sabin G, Richardt G, Senges J (2007) The sirolimus-eluting coronary stent in clinical practice: impact of direct stenting versus stenting with balloon pre-dilatation. *EuroIntervention* 2 (4): 459-66
172. Zhang J, Han YL, Li Y, Wang SL, Jing QM, Wang XZ, Ma YY, Luan B, Wang G, Wang B (2010) Long-term efficacy and safety of drug-eluting stent implantation for patients with multiple coronary chronic total occlusions. *Chin Med J (Engl)* 123 (7): 789-93

## Thesen

1. Mit der ersten Ballondilatation eines Koronargefäßes am Menschen, im Jahre 1977, eröffneten sich neue Wege zur Behandlung der Koronaren Herzkrankheit. Jedoch zeigte sich eine hohe Rate an Akutverschlüssen von 2 - 12 % sowie eine 30 - 50 %ige Restenoserate, so dass häufige Reinterventionen oder Bypassoperationen notwendig waren. 1987 wurde die Implantation eines unbeschichteten Stents (Bare Metal Stent) bei einem akuten Gefäßverschluss nach Ballondilatation erstmalig von Sigwart et al. durchgeführt. In der weiteren Entwicklung konnte man gegenüber der alleinigen Ballondilatation eine Reduktion der Restenoseraten um ca. 10 - 15 % erreichen. Das Problem der akuten (bis 24 Stunden nach Stentimplantation) und subakuten Stentthrombosen (24 Stunden bis 30 Tage nach Stentimplantation) konnte durch die Einführung der dualen Thrombozytenaggregationshemmung (Gabe von Acetylsalicylsäure und Ticlopidin oder Clopidogrel) auf klinisch akzeptable Werte von ca. 1,0 % deutlich minimiert werden.
2. Durch die Entwicklung der medikamente-freisetzenden Stents (Drug Eluting Stents), seit ca. 2002, konnten man die immer noch bestehende 25 - 35 %ige Restenoserate nach Implantation von Bare Metal Stents weiter reduzieren und somit die Notwendigkeit revaskularisierender Maßnahmen klinisch relevant senken. Die anfängliche Euphorie über die Wirksamkeit der Drug Eluting Stents wurde bereits 2003 durch erste Fallberichte über das Auftreten von späten- (> 30 Tage nach Stentimplantation) und sehr späten Stentthrombosen (> ein Jahr nach Stentimplantation) unterbrochen. Mittlerweile weiß man, dass nach Implantation der modernen Drug-Eluting Stents (z.B. Xience V, ein Everolimus-freisetzender Stent) von einer geringeren Inzidenz an späten Stentthrombosen (0,9 %) ausgegangen werden kann.
3. Die Koronare Herzkrankheit ist die häufigste Todesursache der Bevölkerung industrieller Länder, welche trotz moderner medikamentöser und interventioneller (PTCA, Stentimplantation, Bypassoperation) Therapiemöglichkeiten, mit einer sehr hohen Letalitätsrate verbunden ist. Aufgrund zunehmender Risikofaktoren, wie z.B. die arterielle Hypertonie, chronischer Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie sowie das Lebensalter, Geschlecht, Adipositas, familiäre Disposition und psychosoziale Faktoren, ist eine steigende Anzahl von Koronarinterventionen zu erwarten.

4. In der interventionellen Kardiologie gibt es zahlreiche Studien, Metaanalysen und Registerdaten, die die klinischen und angiographischen Ergebnisse nach Bare Metal- vs. Drug-Eluting Stentimplantation, sowie der verschiedensten Drug-Eluting Stents untereinander vergleichen.
5. Ziel unserer Arbeit war es, die angiographischen- und klinischen Ergebnisse nach Implantation des Bare Metal Stents Coroflex™ darzulegen und mit Ergebnissen anderer Studien zu vergleichen. Des Weiteren werteten wir die Ergebnisse in Abhängigkeit vom Geschlecht, vom Implantationsverfahren, dem Gefäßdurchmesser und der Stenosenlänge aus und beurteilten die Ergebnisse von Diabetikern und Nicht-Diabetikern.
6. Es wurden retrospektiv die Daten von 645 Patienten aufgenommen, die in der Zeit von Januar 2001 bis Juni 2003 an der Abteilung für Kardiologie der 1. Medizinischen Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock einen Coroflex™-Stent in eine de novo-Läsion implantiert bekamen.
7. Die Datenerfassung, wie Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Diabetiker, Indikation zur Stentimplantation etc.), Läsionscharakteristika (Lokalisation des behandelten Gefäßes, Läsionstyp, linksventrikuläre Ejektionsfraktion etc.), Prozedurcharakteristika (Stentgröße, Stentlänge, Implantationsdruck etc.) und angiographische- und klinische Ereignissraten erfolgte in eine vorbereitete Tabelle (nach dem Anwendersystem SPSS).
8. Zunächst wurden Häufigkeitstabellen sowie statistische Kenngrößen ermittelt. Es wurden quantitative und qualitative Merkmale entsprechend eingeordnet und numerisch codiert. Nach Testung auf Normalverteilung kamen der Wilcoxon-Test, der U-Test von Mann-Whitney, der Kruskal-Willis-Test und der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung.
9. Unter Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlußkriterien konnten letztendlich 372 (57,7%) von den 645 Patienten in die Auswertung einbezogen werden. Bei 304 der 372 Patienten (81,7%) wurde eine angiographische Kontrolluntersuchung nach durchschnittlich sieben Monaten durchgeführt. Die übrigen Patienten erhielten einen Fragebogen zur Bestimmung des klinischen Befindens.
10. Mit dem von uns untersuchten Coroflex™-Stent konnten In-Segment-Restenoseraten von 14,8% nachgewiesen werden. Bezüglich der kumulativen MACE waren 12,6 % zu erreichen, insbesondere durch eine deutlich reduzierte TLR-Rate von 11,3 %. Eine Patientin erlitt einen Myokardinfarkt und verstarb nach fünf Tagen. Hier wird eine

wahrscheinliche subakute Stentthrombose nach Coroflex™-Implantation aufgetreten sein.

11. Weiterhin erfolgten Auswertungen der Ergebnisse verschiedener Subgruppen. Zunächst untersuchten wir die Abhängigkeit der klinischen und angiographischen Ergebnisse vom Geschlecht. Nach Implantation des Coroflex™ waren keine signifikanten Unterschiede innergeschlechtlich erkennbar, trotz eines höheren primären Risikoprofils bei den Frauen. Diese Angaben stimmten mit denen aus der Literatur überein. Seit Einführung der Drug-Eluting Stents zeigen sich zum Teil noch bessere Ergebnisse bei den Frauen.
12. Bezüglich der Ergebnisse in Abhängigkeit von einer zusätzlichen Diabeteserkrankung zeigten sich nach Coroflex™-Implantation keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Restenoserate als auch nicht der kumulativen MACE. Diese Ergebnisse stimmten nicht mit denen aus der Literatur überein. In den weltweiten Untersuchungen sind bei den Diabetikern nach Bare Metal Stentimplantation immer signifikant ungünstigere Ergebnisse als bei den Nicht-Diabetikern nachzuweisen. Nach dem Einsetzen von Drug-Eluting Stents bei Diabetikern konnte die kardialen Ereignisraten und die Restenoseraten deutlich minimiert werden. Es sind aber immer noch signifikante Unterschiede zu den Nicht-Diabetikern zu erkennen.
13. In einer weiteren Subgruppe wurde die Abhängigkeit vom Implantationsverfahren, entsprechend der Stentimplantation mit oder ohne Prädilatation, analysiert. Hierbei waren signifikante Unterschiede hinsichtlich der In-Segment-Restenoserate, aber nicht der kumulativen MACE erkennbar. Aus der Literatur war zu entnehmen, dass die direkte Stentimplantation im Vergleich zu der mit Prädilatation keine signifikanten Vorteile hinsichtlich der angiographischen und klinischen Ergebnisse erbringt. Die meisten einfachen Läsionen werden direkt gestentet, so dass daher schon ein geringeres Risiko für eine kritische Restenose besteht. Insgesamt sind diese Vergleiche kritisch zu bewerten und ohne Randomisierung und Kontrollgruppe nicht verwertbar. Trotzdem sollte die direkte Stentimplantation nach Möglichkeit angestrebt werden, um den Patienten die Vorteile der kürzeren Interventions-, Ischämie- und Strahlenbelastungszeiten zu geben.
14. In Abhängigkeit vom Gefäß-/Stentdurchmesser konnten wir keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die angiographischen und klinischen Parameter feststellen. Tendenziell zeigte sich ein eindeutiger Vorteil für die Patienten, die einen Stent in großlumigere Gefäße (3,5 und 4 mm) implantiert bekamen. Diese Ergebnisse

konnten durch andere Studien gestützt werden. In kleinlumige Gefäße sollte eher ein Drug-Eluting Stent implantiert werden.

15. Hinsichtlich der Abhängigkeit von der Läsions-/Stentlänge konnten wir ebenso tendenzielle, aber nicht signifikante Unterschiede mit einem Vorteil für die Patienten, bei denen ein kürzerer Stent (13 mm) implantiert werden konnte, ermitteln. Aus der Literatur ist bekannt, dass längere Stenosen eher mit einem Drug-Eluting Stent behandelt werden sollten.

16. Schlussfolgerung:

Die Anwendung des Coroflex™-Stents ist besonders gut geeignet bei Männern und Frauen gleichermaßen sowie in größeren Gefäßen und in mittellangen Läsionen (13 mm).

Drug eluting Stents sollten bevorzugt bei Hochrisiko-Patienten implantiert werden, insbesondere bei Diabetikern, in kleinlumige Gefäße und bei langen Stenosen. Diese Stents sollten zurückhaltend eingesetzt werden bei Complianceproblemen (verlängerte kostenintensive Clopidogrelgabe), bei bevorstehenden Operationen, bei allgemein erhöhtem Blutungsrisiko, bekannter Clopidogrelallergie und bei strikter Indikation zur Dauerantikoagulation.

## **Danksagung**

Diese Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2003 bis Dezember 2009 an der Abteilung für Kardiologie der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik für Innere Medizin der Universität Rostock unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Nienaber angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Nienaber und Herrn Prof. Ince für die Betreuung meiner Doktorarbeit und die Unterstützung bei der Fertigstellung.

Mein ganz spezieller Dank gilt Herrn Dr. Schneider für die unermüdliche, zu jeder Zeit mögliche Unterstützung, sowohl über seine wissenschaftlichen Erfahrungen als auch über die rein emotionale Auflockerung bei der Zusammenstellung der vielen Patientendaten.

Herzlichen Dank an Fr. Krenz aus dem Institut für Biomathematik bei der Unterstützung hinsichtlich der statistischen Aufgaben, an Frau Baaske aus dem Sekretariat der Kardiologie für die Bereitstellung von Patientendaten, an Frau Dassow aus dem Archiv der Inneren Medizin für die Unterstützung bei der Aktenrecherche sowie an Frau Busch aus dem Sekretariat der Onkologie/Pulmologie der Rehaklinik Lohmen für die Korrektur der Arbeit.

Herrn Dr. V. Heffler danke ich für die stete Diskussionsbereitschaft und Unterstützung besonders in der schwierigen Anfangszeit bei der Niederschrift der Arbeit.

Ganz herzlichen Dank vor allem an meine Eltern, dass sie mir das Studium der Medizin überhaupt ermöglicht haben und mich auf meinem Weg jederzeit unterstützten. Aber nicht nur während des Studiums, sondern auch während der vielen Stunden der Zusammenstellung dieser Schrift waren sie stets und ständig für uns und unser erstes Baby da.

Die letzten nicht enden wollenden Stunden der Korrektur fielen mir leichter, Dank meines Mannes, der mir mit Geduld und gutem Zuspruch eine große Unterstützung war.