

Prospektive randomisierte Untersuchung der Neointimaproliferation in goldbeschichteten Koronarstents im Vergleich zu herkömmlichen Edelstahlstents mittels intravaskulären Ultraschalls

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von
Alexander Dechêne
aus
Aachen

Berichter: Herr Professor
Dr. med. Jürgen vom Dahl

Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Rüdiger Autschbach

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Juli 2005

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	2
2. Einleitung	4
3. Patienten und Methodik	7
3.1 Studiendesign	7
3.2 Patienten, Ein-/Ausschlusskriterien, Randomisierung	7
3.2.1 Patienten	7
3.2.2 Gruppen	7
3.2.3 Einschlusskriterien	8
3.2.4 Ausschlusskriterien	8
3.2.5 Randomisierung	9
3.3 Studienprotokoll	9
3.3.1 Einverständniserklärung und Votum der Ethikkommission	9
3.3.2 Stentimplantation	9
3.3.4 Der InFlow-Koronarstent	11
3.3.5 Klinische Nachbeobachtung.....	12
3.3.6 Sechs-Monats-Kontrolluntersuchung.....	12
3.3.7 Begleitmedikation zur Stentimplantation.....	15
3.3.8 Laboruntersuchungen:	16
3.4 Bildanalyse	16
3.4.1 Digitale quantitative Koronarangiographie	16
3.4.2 Quantitativer intravaskulärer Ultraschall	17
3.5 Statistische Analyse.....	19
3.6 Ergebnisurheberschaft	20

Inhalt

4. Ergebnisse	21
4.1 Klinische Daten	21
4.2 Stentimplantation	21
4.3 Klinische Nachbeobachtung	22
4.3 Sechs-Monats-Kontrolluntersuchung	22
4.4 Quantitative Koronarangiographie	23
4.5 Quantitativer intravaskulärer Ultraschall	24
4.5.1 Referenzsegment	24
4.5.2 Gemessene Gefäßgrößen:	24
4.5.3 Berechnete Gefäßgrößen	25
5. Diskussion	26
5.1 Methodische Studienlimitierungen	35
6. Zusammenfassung	36
6.1 Ergebnisse	36
6.2. Schlussfolgerung	37
7. Tabellenanhang	38
Zielgefäß.....	40
8. Abbildungsverzeichnis	46
9. Tabellenverzeichnis.....	47
10. Abkürzungsverzeichnis	48
11. Literaturverzeichnis.....	49
12. Danksagung	49
13. Curriculum vitae.....	60

2. Einleitung

Die Koronare Herzkrankheit und ihre Folge, der akute Myokardinfarkt, zählen zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. Pathophysiologische Grundlage ist die Atherosklerose der Koronararterien (1). Neben der Prävention gliedert sich die Therapie der KHK in medikamentöse, interventionelle und operative Behandlungsformen. Seit Einführung der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) durch Grüntzig im Jahre 1977 wurden die interventionellen Techniken weiter verfeinert und die Zahl der Behandlungen nimmt jährlich zu (2;3). Der Erfolg der PTCA als definitive Therapie ist jedoch durch eine unterschiedlich hohe Rate an Restenosierungen der dilatierten Gefäße begrenzt (4-7). Durch die Einführung einer effektiven antiaggregatorischen Therapie wurde der breite Einsatz der koronaren Stentimplantation ermöglicht (8;9). Durch die Stentimplantation sind nun auch komplexere Koronarläsionen der interventionellen Therapie zugänglich (10-13). Neben den Akutkomplikationen der PTCA (Dissektion, thrombotischer Verschluss, akuter Myokardinfarkt) limitiert jedoch das Auftreten von In-stent-Restenosen in 10-50% der Fälle (abhängig von der Läsion und weiteren Komorbiditäten) das Langzeitergebnis (13-16). Als histologisches Korrelat zeigte sich eine exzessive Bildung von Neointima im Bereich des implantierten Stents (17-19). Aufgrund der hohen jährlichen Behandlungszahlen kommt einer Senkung der In-stent-Resteno-Rate eine hohe medizinische und nicht zuletzt auch wirtschaftliche Bedeutung zu. In der Vergangenheit wurden zahlreiche Ansätze entwickelt, um diesem Problem zu begegnen (20-24):

- Minimierung der verwandten Stentlänge
- Veränderung des Stentdesigns
- Variation des Implantationsdrucks
- Intrakoronare Radiotherapie und Einsatz radioaktiver Stents
- Einsatz lokaler Medikamentenapplikation aus beschichteten Stents

Einleitung

- Verwendung von neuen antiproliferativen Stentmaterialien oder Beschichtungen.

Gold ist ein relativ inertes Metall und findet in der Medizin seit Jahrhunderten vielfach in vivo Verwendung, z.B. als Material für Zahnimplantate oder Knochenersatz. Es weist in vitro und im Tierexperiment eine verminderte Thrombogenität und erhöhte Biokompatibilität im Vergleich zur Edelstahloberfläche auf. Zusätzlich erhöht eine Goldbeschichtung von Koronarstents die Röntgendichte und damit die Sichtbarkeit für den Operateur (24-28). In der hier vorliegenden multizentrischen, randomisierten Studie wurde der Einfluss der Goldbeschichtung eines handelsüblichen Koronarstents im Vergleich zum unbeschichteten Edelstahlstent gleichen Designs auf den Grad der Neointimaprolieration untersucht. Zu diesem Zweck wurde der quantitative intravaskuläre Ultraschall (IVUS) eingesetzt, um das Neointimavolumen innerhalb des Stents möglichst exakt zu berechnen. Der IVUS ist die derzeitige Referenzmethode zur tomographischen Darstellung der Gefäßmorphologie. Er erlaubt einerseits die quantitative Beurteilung durch präzises Ausmessen der Lumina und Gefäßschichten, andererseits lassen sich durch die im Ultraschallbild verwendeten verschiedenen Graustufen wichtige Hinweise auf die Beschaffenheit und Zusammensetzung der abgebildeten Strukturen gewinnen. Durch eine dreidimensionale Rekonstruktion aus den einzelnen Schnittbildern können volumetrische Berechnungen z.B. des Neointimavolumens nach Stentimplantation angestellt werden. Im Tiermodell ließ sich eine starke Korrelation zwischen den aus IVUS-Untersuchungen errechneten und histomorphometrisch ex vivo gemessenen Ergebnissen für Neointimavolumen zeigen (29).

Einleitung

Das primäre Studienziel war die

- vergleichende quantitative Erfassung der Neointimaproliferation mittels intravaskulärem Ultraschall zwischen dem Stahl InFlow® Stent und dem goldbeschichteten InFlow® Stent sechs Monate nach Implantation bei Patienten mit KHK und Indikation zur Revaskularisation.

Sekundäres Studienziel war die

- quantitative angiographische Erfassung des minimalen Lumendurchmesser-Verlustes (MLD-Verlust) vom Zeitpunkt der Implantation bis zur Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten.

3. Patienten und Methodik

3.1 Studiendesign

Die Studie wurde als randomisierte prospektive, kontrollierte Multizenterstudie durchgeführt.

Die Herzkatheteruntersuchungen und Stentimplantationen wurden an fünf deutschen Studienzentren (Universitätsklinikum Aachen, Universitätsklinikum Charité Berlin, Universitätsklinikum Eppendorf Hamburg, Universitätsklinikum Regensburg und Krankenhaus Siegburg) vorgenommen.

Die quantitative Auswertung der Angiographie und der intrakoronaren intravaskulären Ultraschall-Untersuchungen wurde im Studienzentrum im Universitätsklinikum Aachen durchgeführt.

3.2 Patienten, Ein-/Ausschlusskriterien, Randomisierung

3.2.1 Patienten

Zwischen November 1997 und Dezember 1998 wurden insgesamt 204 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wiesen eine Indikation zur PTCA auf. Im Falle einer Mehrgefäßerkrankung wurde jeweils nur eine Koronararterie als Zielgefäß randomisiert und in der Studie berücksichtigt.

3.2.2 Gruppen

Die 204 eingeschlossenen Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt, Patienten der Gruppe A (n=101) wurden mit dem Stahl InFlow[®] Stent, Patienten der Gruppe B (n=103) mit dem goldbeschichteten InFlow[®] Stent(s) behandelt.

3.2.3 Einschlusskriterien

Alle Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Patient ist für eine Revaskularisation geeignet
- Vorliegen von Angina pectoris und/oder objektivem Ischämienachweis passend zum Zielgefäß mittels nicht-invasiver Belastungstests (Belastungs-EKG, Stressechokardiographie, Myokardszintigraphie)
- Angiographischer Nachweis einer relevanten Stenose (>50% Diameterstenose nach visueller Einschätzung des Operateurs) einer nativen Koronararterie
- Eignung des Zielgefäßes für eine Stentimplantation (Gefäßdurchmesser >2,4 mm, keine extremen Gefäßwindungen proximal der Implantationsstelle, keine extremen Verkalkungen des zu therapierenden Segments)
- Herz-Gefäßchirurgische Notfallversorgung ist gewährleistet
- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten zur Studienteilnahme liegt vor

3.2.4 Ausschlusskriterien

Beim Vorliegen folgender Umstände konnte der Patient nicht eingeschlossen werden:

- Alter <18 Jahre
- Bestehen einer Schwangerschaft
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage
- Gründe, die eine klinische Nachbeobachtung oder eine Kontrollangiographie schwierig oder unwahrscheinlich machen
- Akuter Myokardinfarkt <14 Tage vor Aufnahme in die Studie
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <30%
- Kontraindikationen für eine notfallmäßige Bypassoperation

Patienten und Methodik

- Kontraindikationen für eine Begleitmedikation mit Azetylsalicylsäure, Heparin oder Ticlopidin
- Vorliegen von gesteigerter Blutungsneigung, Thrombopenie, Thrombopathie oder einer anderen Gerinnungsstörung
- Planung einer Mehrgefäßintervention während desselben Krankenhausaufenthaltes
- Bypassgefäß als Zielgefäß
- Fehlen einer schriftlichen Einverständniserklärung

3.2.5 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte telefonisch nach Festlegung der Indikation zur Stentimplantation am Studienkoordinationszentrum an der RWTH Aachen mittels zentraler vorgegebener Zuordnung in Randomisationsblocks zu sechs Patienten zwischen den Gruppen.

3.3 Studienprotokoll

3.3.1 Einverständniserklärung und Votum der Ethikkommission

Von allen Patienten wurde mindestens 24 Stunden vor Beginn der Studienteilnahme das schriftliche Einverständnis nach einem Aufklärungsgespräch eingeholt. Das Studienprotokoll entsprach der Deklaration von Helsinki und wurde nach Vorlage bei der Ethikkommission der RWTH genehmigt.

3.3.2 Stentimplantation

Die Herzkatheteruntersuchung erfolgte in Judkins-Technik über die Arteria femoralis. Die Koronarangiographie erfolgte vor und nach Stentimplantation in mindestens zwei

Patienten und Methodik

orthogonalen Projektionsebenen. Der Führungskatheter wurde jeweils vor der initialen Injektion ohne Kontrastmittel im Zentrum des Bildverstärkers gefilmt, um einen optimalen Referenzdiameter für die quantitative Angiographie zu erhalten. Zur Vermeidung von Gefäßspasmen wurde den Patienten zu Beginn 0,2 mg Nitroglycerin intrakoronar injiziert. Zu Beginn der Prozedur wurde die Zielläsion jeweils mit einer oder mehreren Ballondilatationen vorbehandelt, um eine komplikationslose Passage des zu implantierenden Stents zu gewährleisten. Für die Stentimplantation wurden die unten beschriebenen Gefäßstützen der Firma InFlow-Dynamics verwendet, in Gruppe A der Stahl InFlow[®]-Stent, in Gruppe B der goldbeschichtete InFlow[®]-Stent. Die verwendete Stentlänge richtete sich nach der Koronarläsion. Es konnte zwischen 9, 11 und 15 mm Länge ausgewählt werden. Die Montage des Stents erfolgte von Hand auf einen vom Untersucher ausgewählten Ballon. Die Länge des Implantationsballons richtete sich nach der Länge des verwendeten Stents und lag zwischen 10 und 20 mm.

Die Stent-Implantation erfolgte mit einem Implantationsdruck von mindestens 8 atm, eine Nachdilatation mit einem gleich großen oder größeren Ballon z.B. bei nicht ausreichender Stententfaltung war zugelassen

Die Bewertung des Implantationsergebnisses sollte ausschließlich nach folgenden angiographischen Kriterien erfolgen:

- Der Stent war optimal expandiert ohne im Gefäßlumen sichtbare Stentfilamente.
- Der Gefäßdurchmesser im Läsionsbereich erreichte einen angemessenen Wert, der der Ballongröße entsprach, die nach einer Ratio von 1,0 bis 1,05 zum proximalen Referenz-Gefäßabschnitts-Durchmesser gewählt war.

Ein Erfolg der interventionellen Behandlung definierte sich wie folgt:

- Angiographisch optimale Stentexpansion mit einer Rest-Stenose von <20% ohne proximal oder distal verbliebene Stenose oder Dissektion.

Patienten und Methodik

Der Einsatz des intravaskulären Ultraschalls war nicht vorgesehen, um eine angiographisch geführte Stentimplantation zu gewährleisten.

Ein klinischer Erfolg ergab sich aus dem Nicht-Auftreten bedeutsamer Komplikationen (Major Adverse Cardiac Events, MACE) wie Tod, Myokardinfarkt oder weiterer Reinterventionsbedarf mittels PTCA oder Bypassversorgung während des weiteren Krankenhausaufenthalts.

3.3.4 Der InFlow-Koronarstent

Der InFlow[®] Koronarstent der Firma InFlow Dynamics, München, Deutschland ist ein lasergeschnittener tubulärer 316L Edelstahl-Stent, der ausschließlich als handmontierbarer Einzelstent in den Längen 7 mm, 9 mm, 11 mm, 15 mm und 23 mm (in der Studie nicht verwendet) zur Verfügung steht. Er ist für Gefäßdurchmesser von 2,5 bis 5 mm geeignet und besteht aus tubulären verbundenen sinusoidalen Wellen mit ovalen Filament-Kreuzungspartien mit den Massen 155x75 µm. Sechs wellenförmige Filamente formen eine 360°-Zirkumferenz, der Filamentdurchmesser beträgt 75 µm.

Der Metallanteil der Oberfläche des expandierten Stents hängt vom Gesamtdurchmesser ab und liegt für den Einsatzbereich zwischen 10% und 16%.

Die Stents für Gruppe B sind mit einer homogenen 5 µm dicken Goldbeschichtung versehen (durch ein spezielles Politurverfahren vor der Beschichtung wird eine dem Stahlstent gleiche Filamentstärke erreicht) und entsprechen ansonsten in allen Charakteristika dem InFlow[®]-Stahlstent (30)

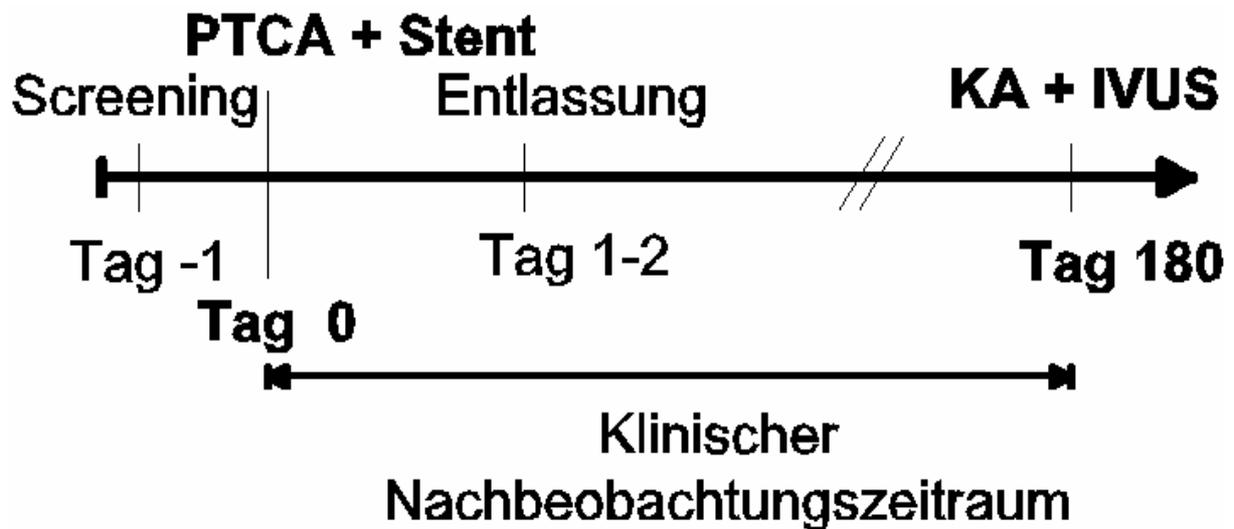


Abb. 1: Graphische Darstellung des chronologischen Studienablaufs

PTCA: Perkutane transluminäre Koronarangioplastie

KA: Kontrollangiographie

IVUS: Intravaskulärer Ultraschall

3.3.5 Klinische Nachbeobachtung

Die Patienten wurden während des Klinikaufenthalts und nach der Entlassung hinsichtlich studienbeeinflussender Ereignisse überwacht. Sechsmonatiges ereignisfreies Überleben wurde definiert als Überleben ohne MACE oder Zielgefäß-Reintervention zwischen Stentimplantation und Kontrolluntersuchung nach sechs Monaten.

3.3.6 Sechs-Monats-Kontrolluntersuchung

Zur routinemäßigen Kontrolluntersuchung nach sechs Monaten wurde eine ausführliche klinische Befragung und Untersuchung durchgeführt. Veränderungen der Medikation seit Studienbeginn wurden vermerkt. Es erfolgte eine erneute Koronarangiographie in Judkins-Technik. Nach Gabe von 0,2 mg Nitroglycerin i.c. erfolgte die IVUS-Untersuchung der

Patienten und Methodik

Koronararterie beginnend ca. 10 mm distal des Stents bis in das aortokoronare Ostium. Dazu wurde ein motorisiertes Rückzugssystem verwendet, das den Ultraschallkristall 0,5 mm pro Sekunde von distal nach proximal durch den Stent bewegte. Die Bildqualität wurde hinsichtlich der Verstärkung an die relativ echoarme Neointima angepasst. Vor Aufzeichnungsbeginn erfolgte jeweils eine Nahbereichskorrektur zur Elimination von Katheterartefakten. Die Ultraschallbilder wurden in Echtzeit mit EKG-Signal für die spätere Off-line-Auswertung auf einem hochauflösenden Videoband aufgezeichnet. Zusätzlich erfolgte eine digitale Archivierung auf Compact Disc. Gleichzeitig wurden auf einem IVUS-Protokollblatt Patienten- und Prozedurdaten, Anfang, Ende, Dauer und Position auf dem Videoband für jede einzelne Rückzugssequenz vermerkt.

Es wurden das Visions Five-64 FX Five-Array IVUS-Katheter- und –Konsolen-System der Endosonics Corporation, Rancho Cordova/California, USA (ein Phased-Array-System mit 64 zirkulär angeordneten unbewegten Ultraschallkristallen) sowie Videobänder der Firma BASF, Ludwigshafen, Deutschland verwendet.

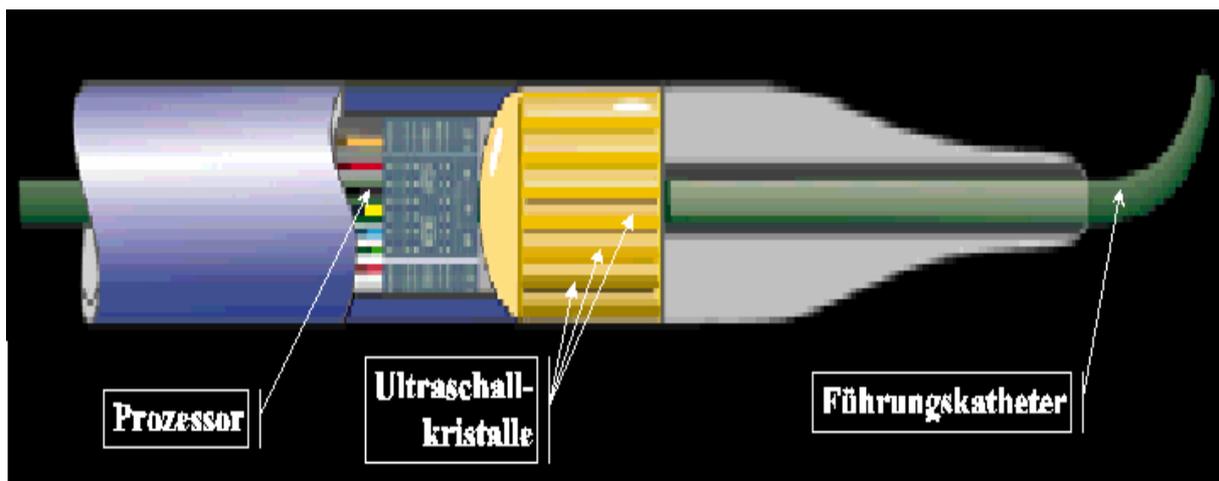


Abb. 2: Schematisierte Darstellung der IVUS-Katheterspitze

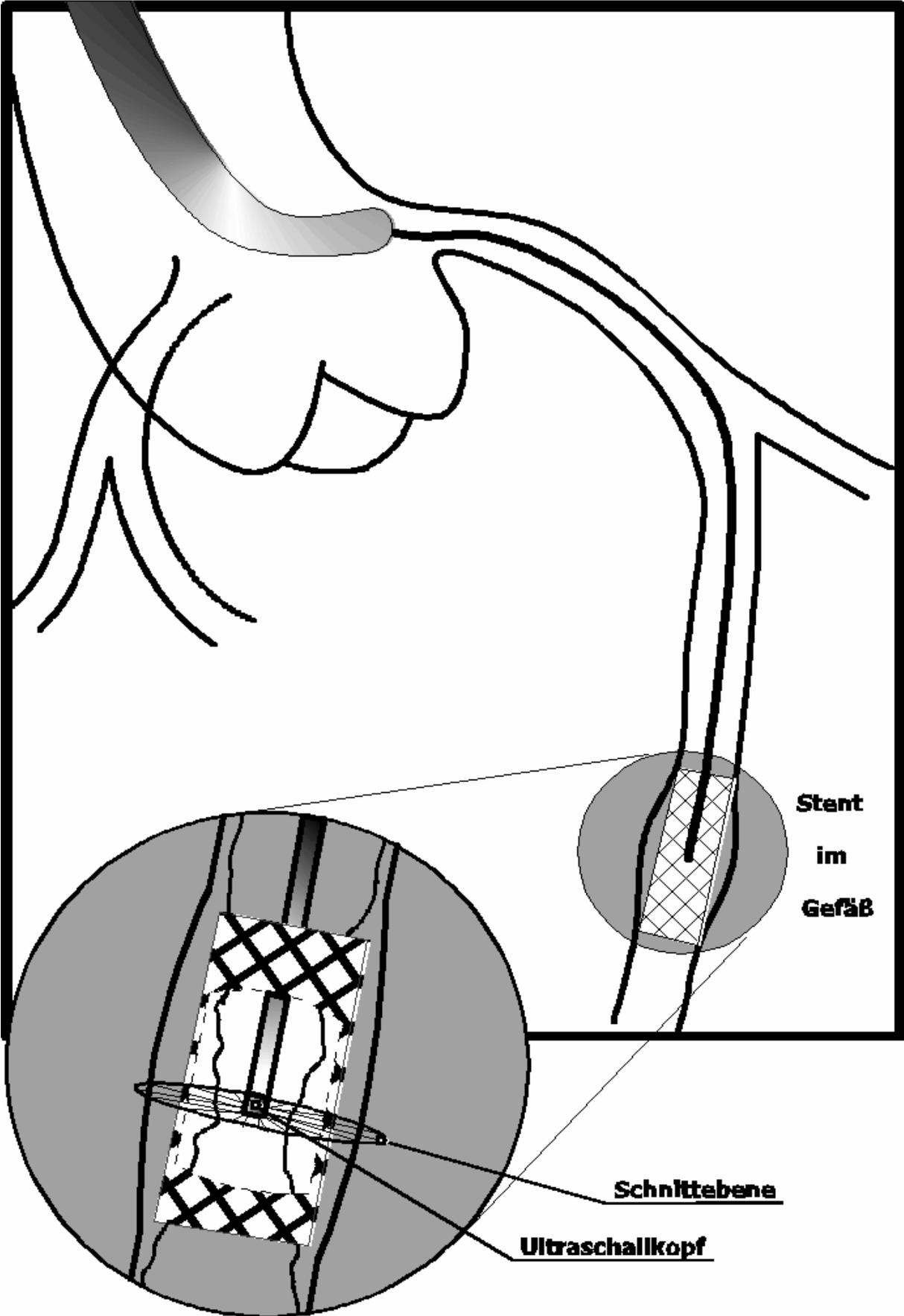


Abb. 3: Schematische Darstellung des Ultraschallkatheters in Koronararterie und Koronarstent

3.3.7 Begleitmedikation zur Stentimplantation

Heparin: Bei Interventionsbeginn wurden eine Bolusinjektion von 10.000 IE Heparin i.a. gegeben, weitere Heparinungen erfolgten unter ACT-Monitoring mit dem Ziel ACT>250 sec. Die effektive Heparinisierung wurde zwei Stunden vor Entfernung der arteriellen Schleuse beendet.

Nitrate: Standardmäßig wurde Nitroglycerin wie oben beschrieben i.c. injiziert, weitere Nitratinjektionen erfolgten nach Maßgabe der Untersucher.

Azetylsalicylsäure (ASS): Zu Beginn der Untersuchung wurden 250 bzw 500 mg ASS gewichtsadaptiert peroral gegeben, sofern nicht schon eine ASS-Dauertherapie vorlag. Nach Implantation erfolgte eine Dauerverordnung von 100 mg ASS täglich.

Ticlopidin: Die Einnahme von 500 mg Ticlopidin täglich wurde soweit möglich 24 Stunden vor der geplanten Stentimplantation begonnen und wurde jeweils für einen Monat nach der Intervention fortgesetzt. Zur Kontrolle eventueller Nebenwirkungen des Ticlopidin auf das hämatopoetische System erfolgten nach zwei Wochen und einem Monat Kontrollen des Blutbildes.

Weitere kardial wirksame Medikamente oblagen dem behandelten Arzt in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik des Patienten.

Zur Sechsmonatskontrolle wurden Heparin und Nitrate wie oben beschrieben eingesetzt.

Der Einsatz von GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten wurde wegen eventueller Einflüsse auf die Restenoseentwicklung vermieden, eine eventuell bestehende β -Blocker- oder

Calciumantagonisten-Medikation jeweils mindestens 24 Stunden vor der

Herzkatheteruntersuchung abgesetzt.

3.3.8 Laboruntersuchungen:

Neben den o.g. Blutbildkontrollen zur Überwachung eventueller Medikamententoxizitäten (s. 3.3.7) wurden anlässlich der Stentimplantation, der Kontrolluntersuchung und eventueller o.g. Komplikationen folgende Laborparameter bestimmt: Blutbild, Serum-Natrium, Serum-Kalium, Serum-Kreatinin (beim Vorliegen von Nierenfunktionsstörungen zusätzlich Serum-Harnstoff und Kreatininclearance), Nüchternblutglukose, Serum-CK und -CK-MB.

3.4 Bildanalyse

3.4.1 Digitale quantitative Koronarangiographie

Sämtliche Angiographiesequenzen wurden mittels des digitalen HICOR-Systems (Firma Siemens, Erlangen, Deutschland) aufgenommen und direkt digital auf CD-ROM gespeichert.

Die quantitative Auswertung der Koronarangiographien der Kontrolluntersuchungen wurde nach international anerkannten Untersuchungsstandards off-line mithilfe der digitalisierten Angiogramme von einem erfahrenen Untersucher ohne Kenntnisse der IVUS-Daten durchgeführt (31-34). Dazu wurde das Coronary Angiography Analysis System (CAAS) II (PieMedical Corp., Maastricht, Niederlande) verwendet. Als Größenreferenz wurde jeweils die mitgefilmte kontrastmittelfreie Führungskatheterspitze verwendet.

Es wurden folgende Meßparameter aus einem Bild der Diastolenphase erhoben: Läsionslänge, proximaler und distaler Referenz-Lumendurchmesser sowie minimaler Lumendurchmesser (MLD) innerhalb der Läsion. Der Referenz-Lumendurchmesser errechnete sich aus der Extrapolation der Verbindung zwischen proximalem und distalem Referenzdurchmesser an der Position des MLD. Die Durchmesserstenose am Ort des MLD wurde als Prozentualwert errechnet.

Eine nach angiographischen Kriterien vorliegende Restenose definierte sich als eine Durchmesserstenose $>50\%$ innerhalb des Stents oder bis 5 mm proximal oder distal.

3.4.2 Quantitativer intravaskulärer Ultraschall

Zur Bildanalyse wurden Aufzeichnungen der motorisierten Rückzüge durch das mit einem Stent behandelte Gefäßsegment verwendet (s. Abb. 3). Innerhalb des proximal und distal des Stent gelegenen Segmentes wurde vom Untersucher ein repräsentativer Referenzbereich mit klarer Konturabgrenzung der Wandschichten als Referenzsegment festgelegt.

Der Stentbereich mit den beidseits anschließenden 3 mm wurde in Schnitte im Abstand von je 1 mm zerlegt (s. Abb. 4). Die einzelnen Bilder wurden direkt in einen Standard-IBM-kompatiblen PC in das Auswertungsprogramm Tape Measure (Indec Corp., Santa Monica, California/USA) übertragen und digitalisiert, als Referenzmaß wurden die Millimeter-Abstandsmarken der IVUS-Konsole zur Kalibrierung herangezogen.

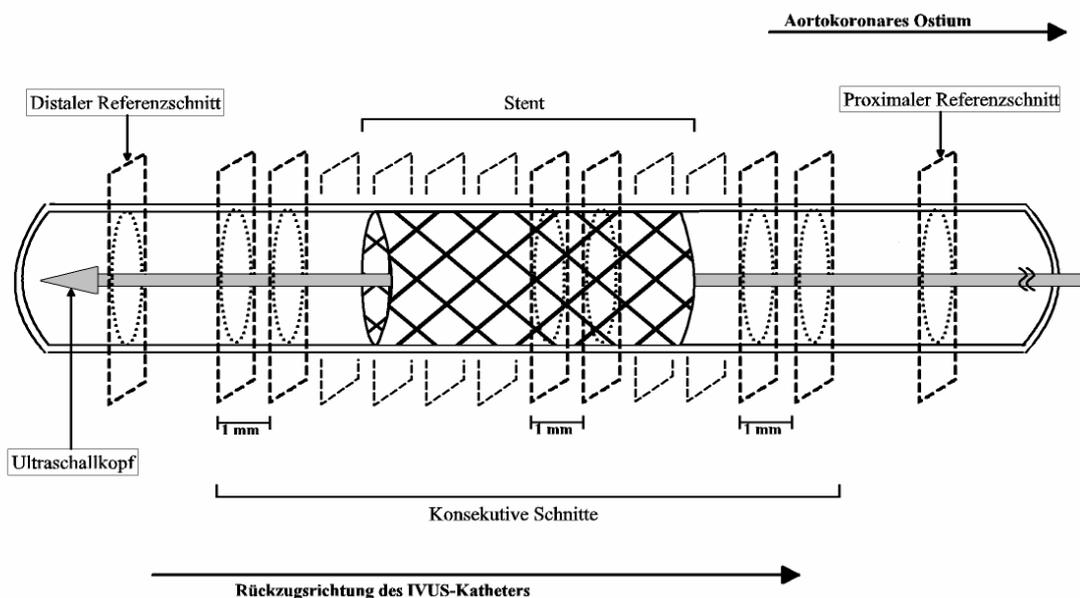


Abb. 4: Schematische Darstellung des Katheterrückzugs mit Stent und Schnittebenen

Patienten und Methodik

In jedem aufgezeichneten Schnittbild wurden die Umrisse der Membrana elastica externa (EEM), des Stents (soweit abgebildet) und der Blut/Intima-Grenze markiert und hinsichtlich maximalen und minimalen Durchmessers sowie des Flächeninhalts vermessen und aufgezeichnet (s. Abb. 5). In Segmenten, in denen die Intima den Katheter vollständig umschloss, wurde der Flächeninhalt des Gefäßlumens auf die physikalische (nicht die akustische) Größe des Katheters festgelegt (hier $0,9 \text{ mm}^2$).

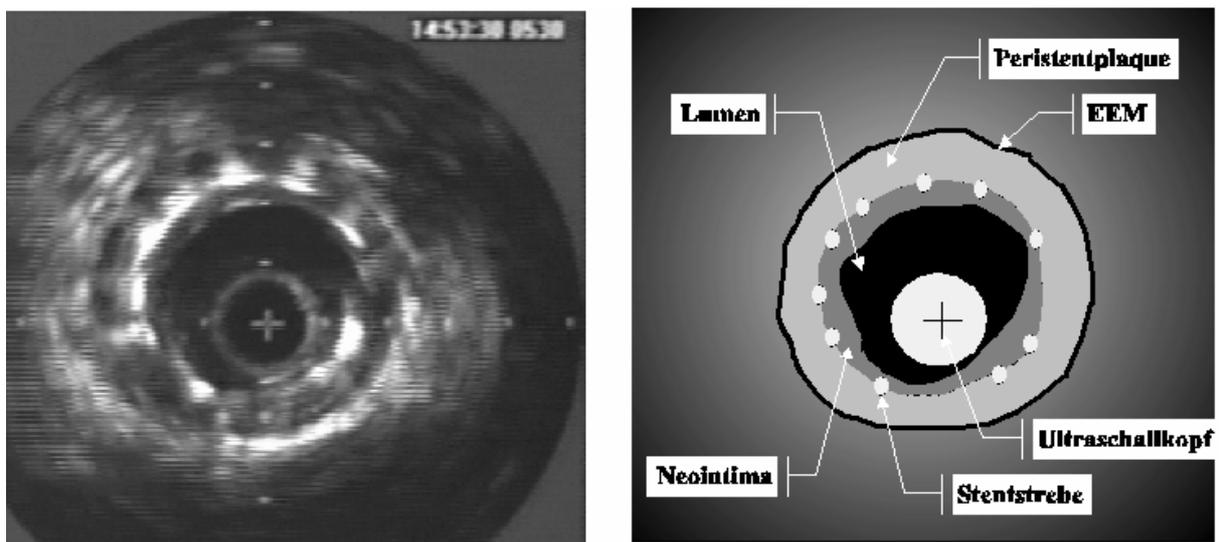


Abb. 5: Original- und schematisiertes Schnittbild einer Koronararterie im IVUS
EEM: Membrana elastica externa

Das Koronarlumen unmittelbar nach Stentimplantation wurde retrospektiv als die vom Stent nach sechs Monaten umschlossene Fläche festgelegt. Dabei wurde angenommen, dass keine Intima-Prolabierung in das Lumen unmittelbar nach der Intervention vorkam. Weiterhin wurde die Stentgeometrie über sechs Monate als Konstante angesehen.

Die Fläche der Intimahyperplasie berechnete sich aus der Differenz zwischen der vom Stent umschlossenen Fläche und der Lumenquerschnittsfläche. Der Mittelwert der Intimafläche multipliziert mit der Stentlänge ergab das Intimahyperplasievolumen des einzelnen Stents.

3.5 Statistische Analyse

Für alle Variablen wurde eine deskriptive statistische Analyse mit dem Software-Programm SPSS (SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt, zusätzlich Fisher- und Wilcoxon-Rangsummen-Test. Für metrische Variablenpaare wurde eine lineare Regressions-Analyse zur Korrelationsbestimmung genutzt. Der Einfluss prognostischer Faktoren auf Zielvariablen wurde anhand logischer Regressionsmodelle untersucht. Ein Wert für $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Statistische Kenngrößen werden im Text und im Tabellenteil als Mittelwert \pm einfache Standardabweichung angegeben.

3.6 Ergebnisurheberschaft

Die Ermittlung der quantitativen Ergebnisse der Untersuchungen mittels intravaskulären Ultraschalls sowie der Berechnung der nicht unmittelbar gemessenen Größen fand allein durch den Autor dieser Arbeit statt, ebenso die Einordnung in den medizinischen bzw. wissenschaftlichen Kontext und die Diskussion sämtlicher Ergebnisse.

Die weiteren in dieser Arbeit aufgeführten Ergebnisse (Klinische Ausgangsdaten, angiographische Daten, statistische Auswertung) wurden nicht ausschließlich vom Autor ermittelt. Dieser hatte jedoch substantziellen Anteil an der Erhebung bzw. Berechnung auch dieser Ergebnisse.

Entscheidenden Anteil an der Erhebung der Ergebnis-Daten zur quantitativen Koronarangiographie hatte Herr Rainer Ritzer, Medizinische Klinik I der Universitätsklinik der RWTH Aachen.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten geschah unter der Leitung von Herrn Dipl.-math. Thorsten Reineke, Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der RWTH Aachen.

4. Ergebnisse

4.1 Klinische Daten

Die klinischen Ausgangsdaten aller 204 in die Studie eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Charakteristika der Zielläsionen sind in Tabelle 2 aufgetragen. Der einzige signifikante Unterschied besteht für eine vorbestehende arterielle Hypertonie (64 vs. 51%, $p=0,048$).

4.2 Stentimplantation

Die Stentimplantation war erfolgreich bei 98 von 101 Patienten (97%) in Gruppe A und bei 99 von 103 Patienten (96%) in Gruppe B. In Gruppe A war bei 2 Patienten (2%) auch nach zusätzlich vorangegangener Dilatation die Läsion nicht mit dem Stent zu überwinden, bei einem Patienten (1%) trat ein unkomplizierter Stentverlust auf. In Gruppe B trat ein unkomplizierter Stentverlust auf (1%), ein Stent konnte die Stenose nicht passieren (1%) und bei 2 Patienten (2%) war das Dilatationsergebnis so gut, dass kein Stent implantiert wurde. Der mittlere angiographisch bestimmte Stenosegrad vor Stentimplantation betrug in Gruppe A $70\pm 13\%$ und in Gruppe B $73\pm 13\%$ ($p=NS$). Die weiteren Parameter der PTCA und Stentimplantationen sind in Tabelle 4 verzeichnet.

Nach Stent-Implantation wiesen die Patienten in Gruppe A eine signifikant höhere Reststenose auf als die Patienten in Gruppe B (10 ± 11 vs. $4\pm 12\%$, $p=0,002$), auch der akute Lumengewinn war deutlich niedriger in Gruppe A ($1,69\pm 0,48$ vs. $1,89\pm 0,45$ mm, $p=0,02$).

Die Stentlängen und Ballongrößen sind für beide Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, jedoch lag der durchschnittliche Implantationsdruck in Gruppe A mit $13,9\pm 2,6$ atm (in 20% >16 atm) deutlich höher als in Gruppe B mit $12,9\pm 0,4$ atm (in 14% >16 atm). Entgegen dem Studienprotokoll wurden nach Indikationsstellung durch den Operateur 4 Patienten in Gruppe B GPIIb/IIIa-Inhibitoren (ReoPro[®]) verabreicht.

Ergebnisse

Ein Patient in jeder Gruppe (je 1%) entwickelte während des Krankenhausaufenthaltes einen nicht-transmuralem Myokardinfarkt (CK-Werte von 186 U/l bzw. 229 U/l). Ein Patient (1%) aus Gruppe B wurde wegen persistenter Beschwerden reangiographiert und musste aufgrund einer Dissektion direkt distal des implantierten Stents erneut einer PTCA unterzogen werden.

4.3 Klinische Nachbeobachtung

Während der klinischen Nachbeobachtungszeit starb kein Patient und es wurde keine Bypass-Operation notwendig. Zwei Patienten (2%) aus Gruppe A erlitten einen Myokardinfarkt, der nicht im Versorgungsgebiet des Zielgefäßes lag. Drei Patienten (3%) aus Gruppe B mussten sich vor Ablauf der Sechsmonatsfrist wegen klinischer Symptome einer Revaskularisationsmaßnahme am Zielgefäß unterziehen. Ereignisfreies Überleben nach erfolgreicher Stentimplantation zeigten somit 98% der Patienten in Gruppe A und 97% in Gruppe B.

4.3 Sechs-Monats-Kontrolluntersuchung

Die Kontrolluntersuchung fand für alle teilnehmenden Patienten nach 6 ± 2 Monaten statt. 9 Patienten aus Gruppe A (9%) und 10 Patienten aus Gruppe B (10%) verweigerten ihr Einverständnis zu einer invasiven Untersuchung. Von diesen Patienten konnten weder QCA- noch IVUS-Daten erhoben werden, ihre klinischen Daten wurden jedoch weiterverfolgt. Weitere 10 Patienten aus Gruppe A (10%) und 8 Patienten aus Gruppe B (8%) wurden aus logistischen Gründen oder technischen Schwierigkeiten nicht einer IVUS-Untersuchung unterzogen, bei 3 Patienten aus beiden Gruppen (3%) zeigte sich in der Angiographie eine Totalokklusion der Zielläsion, so dass ebenfalls kein intravaskulärer Ultraschall möglich war. Insgesamt wurde eine erfolgreiche IVUS-Untersuchung bei 74 Patienten aus Gruppe A (74%) und 72 Patienten aus Gruppe B (72%) durchgeführt.

Ergebnisse

Die statistische Analyse zeigte keine signifikanten Unterschiede der angiographischen Daten zwischen den protokollgemäß untersuchten Patienten und denen, die keine IVUS-Untersuchung erhielten.

4.4 Quantitative Koronarangiographie

Die wichtigsten Ergebnisse der Koronarangiographie sind in Tabelle 4 und 5 zusammengefasst. Eine Kontrollkoronarangiographie wurde bei 88 Patienten (88%) der Gruppe A und 89 Patienten (89%) aus Gruppe B durchgeführt.

Vor der Stentimplantation bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für Referenzdiameter ($2,78 \pm 0,55$ vs. $2,77 \pm 0,55$ mm, $p=NS$), MLD ($0,82 \pm 0,38$ vs. $0,77 \pm 0,41$ mm, $p=NS$) und Diameterstenose (70 ± 13 vs. $73 \pm 13\%$, $p=NS$).

Unmittelbar nach der Stentimplantation zeigten beide Gruppen keine signifikante Unterschiede bezüglich des erzielten MLD ($2,51 \pm 0,47$ vs. $2,66 \pm 0,45$ mm, $p=NS$), jedoch war (wie oben angegeben) der akute Lumengewinn in Gruppe A ($1,69 \pm 0,48$ mm) signifikant niedriger als in Gruppe B ($1,89 \pm 0,45$ mm, $p=0,02$), die postprozedurale prozentuale Durchmesserstenose signifikant höher (10 ± 11 vs. $4 \pm 12\%$, $p=0,002$).

Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung zeigte sich bei gleichen Referenzdiametern ($2,70 \pm 0,57$ vs. $2,69 \pm 0,48$ mm, $p=0,99$) keine signifikanten Unterschiede im MLD innerhalb des Stents ($1,71 \pm 0,71$ vs. $1,53 \pm 0,62$ mm, $p=NS$), jedoch im Lumenverlust seit Stentimplantation ($0,82 \pm 0,56$ vs. $1,17 \pm 0,51$ mm, $p=0,001$). Die Diameterstenose war in Gruppe A signifikant kleiner als in Gruppe B ($39 \pm 21\%$ vs. $45 \pm 19\%$, $p=0,02$).

4.5 Quantitativer intravaskulärer Ultraschall

4.5.1 Referenzsegment

Die proximalen Referenzsegmente zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bestimmt wurden die Gefäßquerschnittsfläche EEM-QSF ($17,29 \pm 4,89$ vs. $16,96 \pm 5,23$ mm², p=NS), die Lumenquerschnittsfläche Lumen-QSF ($8,35 \pm 2,88$ vs. $8,16 \pm 2,93$ mm², p=NS) sowie der minimale Lumendurchmesser MLD ($2,94 \pm 0,54$ vs. $2,90 \pm 0,55$ mm, p=NS).

Die distalen Referenzsegmente zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Es ergaben sich folgende Messergebnisse: Gefäßquerschnittsfläche EEM-QSF ($14,18 \pm 5,24$ vs. $14,62 \pm 6,55$ mm², p=NS), Lumenquerschnittsfläche Lumen-QSF ($6,82 \pm 3,01$ vs. $7,08 \pm 3,86$ mm², p=NS) und minimaler Lumendurchmesser MLD ($2,66 \pm 0,64$ vs. $2,66 \pm 0,73$ mm, p=NS)

Die Parameter sind in Tabelle 7a und 7b verzeichnet.

4.5.2 Gemessene Gefäßgrößen:

Stentmaße, mittlerer Lumendiameter, MLD, Lumenquerschnittsfläche im Stent

Die Unterschiede zwischen den Gruppen für den mittleren Lumendiameter im Stent ($2,43 \pm 0,44$ vs. $2,30 \pm 0,48$ mm, p=NS) und den minimalen Lumendiameter MLD im Stent ($2,25 \pm 0,40$ vs. $2,15 \pm 0,44$ mm, p=NS) erreichten keine Signifikanz, zeigten aber einen Trend hin zu einem geringeren Lumenquerschnitt in Gruppe B.

Die Stentquerschnittsflächen waren in beiden Gruppen vergleichbar ($7,94 \pm 2,34$ vs. $7,79 \pm 2,34$ mm², p=NS), ebenso das Stentgesamtvolumen ($101,7 \pm 48,3$ vs. $106,1 \pm 51,1$ mm³, p=NS). Die Lumenquerschnittsfläche ($4,81 \pm 1,73$ vs. $4,36 \pm 1,85$ mm², p=NS) zeigte, obwohl nicht signifikant, eine Tendenz zu niedrigeren Werten in Gruppe B.

Ergebnisse

4.5.3 Berechnete Gefäßgrößen

Neointimafläche, mittleres Neointimavolumen, Neointimaindex

Die Neointimafläche berechnet sich aus der Differenz zwischen der Stentquerschnittsfläche und der Lumenquerschnittsfläche. Sie zeigte sich signifikant niedriger ($3,14 \pm 1,16$ vs. $3,49 \pm 1,22$ mm², $p=0,04$) in Gruppe A als in Gruppe B. Das mittlere Neointimavolumen berechnete sich zu $40,9 \pm 22,6$ vs. $47,3 \pm 24,8$ mm³ mit $p=0,04$, es zeigte sich also ein größeres Neointimavolumen in Gruppe B.

Setzt man die Neointimafläche in Relation zur Stentgröße und dividiert die Neointimaquerschnittsfläche durch die Stentquerschnittsfläche, so erhält man den Neointimaindex des einzelnen Stents. Es ergaben sich signifikant niedrigere Neointimaindices für Gruppe A ($0,40 \pm 0,12$ vs. $0,45 \pm 0,12$, $p=0,003$). Gleiches gilt für den Quotienten aus Neointimavolumen und Stentquerschnittsfläche ($5,1 \pm 2,5$ vs. $6,0 \pm 2,5$ mm³/mm², $p=0,01$)

5. Diskussion

Die Verwendung von Koronarstents zur Verbesserung von Interventionsergebnissen im Vergleich zur alleinigen Anwendung der PTCA ist inzwischen allgemeine klinische Praxis. Zahlreiche Studien belegen die Effektivität, Sicherheit und Überlegenheit gegenüber der konventionellen PTCA (35;36). Eine wichtige Limitierung des Langzeitergebnisses ist die Bildung von Neointima im Stent (17-19). Eine ein kritisches Maß überschreitende Neointima-Neubildung kann eine erneute Intervention im Bereich der bereits behandelten Koronarläsion notwendig machen. Die vorliegende Studie vergleicht das quantitative Neointimawachstum in Koronarstents, die sich nur durch das Vorliegen bzw. Fehlen einer 5 µm dicken Goldbeschichtung unterscheiden. Der Goldstandard zur Darstellung und Qualifizierung der Gefäßwand der intrakoronare intravaskuläre Ultraschall (IVUS) (37;38). Zusätzlich wurden zum Zeitpunkt der Intervention und der Kontrolluntersuchungen digitale Koronarangiographien der gestenteten Läsionen durchgeführt und quantitativ ausgewertet. Zum Zeitpunkt der Implantation bestanden nach angiographischen Kriterien keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des minimalen Lumendurchmessers im Stent und die postprozedurale Stenosierung war in beiden Stenttypen vergleichbar, jedoch signifikant niedriger in der Goldstent-Gruppe als in der Stahlstent-Gruppe.

Der intravaskuläre Ultraschall nach sechs Monaten zeigte eine um ca. 12% signifikant größere Menge von Neointima bezogen auf den Stentquerschnitt im Bereich des Goldstents als im Stahlstent.

Gold ist ein relativ inertes Metall und findet in der Medizin vielfach in vivo Verwendung. Ein Effekt, den man sich in der interventionellen Kardiologie zu Nutze macht, ist die gegenüber 316L-Stahl sechsfach erhöhte Röntgendichte, die eine Optimierung der Platzierung und

Diskussion

Entfaltung von goldbeschichteten Stents erlaubt. Es zeigten sich darüber hinaus noch weitere Vorteile:

In vitro konnte eine hohe Biokompatibilität bei vergleichsweise niedriger Umgebungsreaktion bewiesen werden (39). Es wurde gezeigt, dass auf Gold-Oberflächen (verglichen mit Stahl) schneller eine funktionierende Endothelzellschicht wachsen kann (28).

Ein wichtiger Faktor für die Interaktion biologischer Zellen mit Prothesematerialien ist die Oberflächenspannung des Materials (25). Vorausgehende Untersuchungen zeigten eine deutliche Erhöhung dieser Meßgröße durch Beschichtung von Stahlstents mit Platin oder Gold, was in ersten Modellen mit einer signifikant niedrigeren Neointimaprolieration einherging (40).

Studien an Flussmodellen zeigten eine gegenüber nichtbeschichteten Stents herabgesetzte Thrombogenität (als Folgerung aus einer verminderten Thrombusmasse im goldbeschichteten Stent) und eine verminderte Plättchenaktivierung (messbar in einer verminderten Expression von aktivierungsabhängigen Glykoproteinen auf der Thrombozytenmembran) (24;26).

In Tiermodellen wurde gezeigt, dass goldbeschichtete Stents weniger makroskopische und histopathologische Veränderungen an der arteriellen Gefäßwand hervorrufen als Gefäßstützen aus anderen Materialien oder mit abweichenden Beschichtungen (Stahl, Silber, Teflon, Silikon oder Kupfer). Die Neubildung von Neointima war im Goldstent am geringsten ausgeprägt (41).

Diese Ergebnisse ließen eine Verminderung der Neointimabildung und damit eine geringere Rate an In-stent-Restenosen durch Goldbeschichtung eines sonst unveränderten Stahlstents erwarten.

Die hier vorliegenden Daten einer multizentrischen, randomisierten Studie an Patienten mit koronarer Herzerkrankung zeigen einen offensichtlichen Unterschied der Langzeitergebnisse nach intrakoronarer Implantation von unbehandelten bzw. goldbeschichteten Stahlstents.

Diskussion

Trotz der oben genannten augenscheinlichen Vorteile einer Gold-Beschichtung von Koronarstents ließ sich in vivo keine Langzeit-Überlegenheit für dieses Verfahren zeigen, sondern im Gegenteil eine signifikante Zunahme der den dauerhaften Erfolg limitierenden Neointimaproliferation. Damit wurde die Ausgangshypothese widerlegt.

Mögliche Erklärungsansätze für dieses überraschende Ergebnis sollen folgende Überlegungen liefern:

Die vorausgegangenen Untersuchungen waren sämtlich entweder in vitro z.B. an Flussmodellen oder an nativen Blutgefäßen von Tieren vorgenommen worden. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden alle Stentimplantationen in behandlungsbedürftig erkrankten menschlichen Koronararterien durchgeführt, die einer spezifischen und im Modell bisher nur unzureichend simulierbaren Pathophysiologie unterliegen.

Während im Tiermodell die Stentimplantation in nicht oder nur wenig vorgeschädigten unverkalkten Blutgefäßen mit relativ niedrigen Implantationsdrücken vorgenommen wurden, ist in den im Rahmen dieser Studie behandelten und teilweise deutlich verkalkten Koronararterien ein Implantationsdruck von im Mittel $13,9 \pm 2,6$ atm bzw. $12,9 \pm 0,4$ atm vom Untersucher angewandt worden, um eine bestmögliche Stententfaltung zu gewährleisten. Mit ansteigendem Ballondruck auf den Stent bei gleichzeitigem nur teilweise elastischem Gegendruck durch das zu expandierende Gefäß könnte es zum Aufbrechen der initial homogenen und glatten Oberfläche der Goldbeschichtung gekommen sein. So würde ein elektrochemischer Batterieeffekt zwischen benachbarten Stahl- und Goldstrukturen entstehen, was eine sekundäre Aktivierung von inflammatorischen und proliferativen Mechanismen in der Gefäßwand bedingt (42).

Die biochemischen Eigenschaften des Oberflächenmaterials hängen von der Reinheit der elementaren Zusammensetzung ab, darin vorhandene Spuren anderer Elemente bzw. Metalle können zu veränderten Oberflächeneigenschaften führen, die die Biokompatibilität des Materials herabsetzen (43). Die Präsenz derartiger Störeinflüsse in der Goldbeschichtung der

Diskussion

Stents wurde im vorliegenden Fall nicht durch zusätzliche Materialuntersuchungen ausgeschlossen.

Die Methode zur Beschichtung der Stents scheint einen Effekt auf die Homogenität und Integrität der Oberfläche zu haben. Untersuchungen ergaben, dass eine Galvanisierung des Stents mit nur einer Schicht Gold zu Unregelmäßigkeiten i.S. von Fissuren und Porositäten führt, sobald der Stent entfaltet ist (40). Dies kann einen Effekt auf Thrombogenität und Neointimabildung in vivo haben. Die in dieser Studie verwandten Stents wurden mit einer dreifachen Goldbeschichtung überzogen und im Anschluß mehrfachen Test bezüglich der geometrischen Homogenität der Oberfläche unterzogen (30). Elektronenmikroskopische Begutachtungen von expandierten InFlow-Goldstents zeigten in dieser Studie vorausgehenden in-vitro-Untersuchungen keine Hinweise auf eine Verletzung der Oberfläche (44). Es wurden im Rahmen der vorliegenden Studie die Untersuchungen des Stentmaterials bezüglich dieser Fragestellung nicht erneut durchgeführt. Es liegen auch keine Daten über die Oberflächenintegrität der Gefäßstützen nach Implantation in vivo vor.

Einem anderen Autor zufolge kann der technische Prozess der Goldbeschichtung zu einer Verunreinigung der Ausgangsmaterialien mit organischen Substanzen führen. Dies setzt die Biokompatibilität herab mit den oben genannten Folgen. Er zeigt, dass eine Nachbehandlung durch Erhitzen der bereits goldbeschichteten Stents zu einer glatteren Oberfläche führt und die biologische Antwort in Form von Neointimaproliferation und Aktivierung von Entzündungszellen der Versuchsorganismen geringer ausfällt als bei nicht-nachbehandelten Goldstents. Das Ausmaß der biologischen Antwort ist vergleichbar mit denen auf die völlig unbehandelten Stahlstents. Diesen Effekt wird auch teilweise auf eine Diffusion von Eisenmolekülen in die Goldschicht während des zusätzlichen Erhitzens zurückgeführt, was eine festere Verbindung zwischen beiden Metallen ermöglicht und so zu vorteilhafteren Eigenschaften bei der Expansion bzw. Implantation führt (45).

Diskussion

Die goldbeschichteten Stents wurden vor der Goldapplikation durch Polierung um 10µm im Durchmesser der einzelnen Stahlstreben reduziert. Dadurch wurden nach Aufbringung der Goldummantelung gleiche Abmessungen erzielt wie bei den unbehandelten Stents. Durch das Ersetzen eines Anteiles des vergleichsweise harten 316L-Stahls durch das wesentlich weichere Gold verlieren die Stents einen Teil ihrer radiären Stabilität. Das vom Stent begrenzte Gefäßlumen kann sich bei diesen Stents durch elastische Rückstellkräfte (Recoil) postprozedural in größerem Maße reduzieren als bei den Stahlstents aus insgesamt steiferem Material (45). Da die Ausmaße des Stents in unserer Untersuchung nur bei der Nachuntersuchung bestimmt wurden, nicht aber direkt anschließend an die Implantation, kann dieser Mechanismus nicht als Faktor für das ungünstige Langzeitergebnis der Goldstents ausgeschlossen werden.

Eine weitere klinische Studie an 731 Patienten, die mittels digitaler quantitativer Angiographie (ohne den Einsatz des IVUS) die Langzeitergebnisse von InFlow-Stahl- und – Goldstents verglich, zeigte ähnliche Ergebnisse: während sich kein Unterschied in der Rate an akuten thrombotischen Ereignissen ergab, wiesen die goldbeschichteten Gefäßstützen nach sechs Monaten in über 49% eine In-stent-Restenose (i.e. Durchmesserstenose $\geq 50\%$, angiographisch bestimmt) auf, während die unbehandelten Stahlstents dies nur in gut 38% taten. Die Rate an ereignisfreiem Überleben war in der Goldstent-Gruppe signifikant geringer als im Vergleichskollektiv (46).

Diese Ergebnisse stützen die Resultate der vorliegenden Studie, insofern beide den gleichen Stenttypus und die gleichen -materialien betreffen. Die Übertragbarkeit der Resultate der beiden vorgenannten Untersuchungen auf andere Stents mit anderer Konfiguration bzw. anderem Design ist allerdings limitiert.

Diskussion

Eine weitere Untersuchung, die die Langzeitergebnisse von über 4500 Patienten mit insgesamt acht verschiedenen Stentdesigns verfolgte, zeigte mehrere signifikante Prädiktoren für die Entwicklung einer In-Stent-Restenose. Nach Gefäßgröße und Durchführungsmodalitäten der Stentimplantation war das verwendete Stentdesign die Variable mit der größten Vorhersagekraft (47). Während auch hier der InFlow[®]-Goldstent als einziger beschichteter Stent im Studiendesign die mit über 50% höchste Rate an Restenosen aufwies, zeigte mit dem Multilink[®]-Stent eine Gefäßstütze mit differentem Design die geringste Rate mit 20%. Der InFlow[®]-Stahlstent zeigte hier eine intermediäre Restenoserate von über 37%. Da kein anderer goldbeschichteter Stenttyp verwandt wurde, ist kein Vergleich zwischen den InFlow[®]-Stents und einem gleich oder ähnlich vor- bzw. unbehandelten Paar einer anderen Bauart möglich.

Eine Goldbeschichtung alleine bedingt jedoch noch keine erhöhte Restenose-Rate unabhängig vom Stentdesign. Ein Vergleich zwischen dem NIR[®]-Stent (Stahl) und dem NIROYAL[®]-Stent (bis auf Goldbeschichtung gleicher Aufbau) in insgesamt 181 nicht randomisierten Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied für die MACE-Rate beider Gruppen in einem klinischen Follow-Up von durchschnittlich über elf Monaten. Auch in der Subgruppe der wegen erneuter Symptome wiederholt angiographierten Patienten ergaben sich keine Unterschiede in der relativen Zahl der angiographisch ermittelten Restenosen. Hier war also kein positiver oder negativer Effekt einer Goldbeschichtung feststellbar.

Eine weitere internationale randomisierte Multicenterstudie an über 600 Patienten zeigte in einem Vergleich der beiden zuletzt genannten Stents (NIR bzw. NIROYAL) gar mit 20,6% vs. 37,5% angiographisch definierter Restenoserate nach sechs Monaten eine deutliche Unterlegenheit des goldbeschichteten Stentdesigns hinsichtlich der Restenoserate (48).

Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden wie auch der zuvor genannten Studien führte schließlich zur Streichung sämtlicher kommerziell erhältlicher goldbeschichteter Stents aus dem Sortiment der betreffenden Firmen.

Die Fragestellung, das Studiendesign und die verwendeten bzw. untersuchten Materialien bilden den Stand der Forschung des Durchführungszeitraums der Studie ab (s.o.).

Seit diesem Zeitpunkt wurden weitere z.T. bedeutende Entwicklungen auf dem Bereich der Koronarintervention bzw –stents eingeführt, die andere Ansätzen zur Restenosevermeidung, –minimierung und –behandlung folgen.

Besonders hervorzuheben sind hier die intrakoronare Brachytherapie und die Einführung Medikamente freisetzender Stents (englisch „drug-eluting stents“, DES).

Die intrakoronare Brachytherapie ist ein Verfahren, das sich die drastische Herabsetzung der Mitoserate in glatten Muskelzellen, Fibroblasten und Endothelzellen nach Schädigung durch ionisierende Strahlen zunutze macht. Eingesetzt werden Beta- (i.e. Elektronen-) bzw. Gamma-Strahlen (i.e. Photonenstrahlung), die jeweils unterschiedliche Strahlungscharakteristika hinsichtlich Eindringtiefe und Energieabgabe besitzen. Grosse randomisierte Studien zeigten eine signifikante Reduktion der erneuten In-Stent-Restenoserate nach intrakoronarer Brachytherapie bereits restenosierter Stent-behandelter Koronarsegmente sowohl bei Verwendung von Beta-Strahlen (49-51) als auch bei Einsatz von Gamma-Strahlen (52;53). Im Vergleich der beiden Bestrahlungsarten ergeben sich Hinweise auf eine ähnlich gute Effektivität in der Reduktion von rekurrenten In-Stent-Restenosen (54). Nachteile, die zu einer Limitierung des Einsatzes führen, sind die Entwicklung von Koronarstenosen am Rand des bestrahlten Gebiets (wo keine volle Dosisapplikation stattfindet), eine deutliche Verlangsamung der Defektheilung von periinterventionellen Gefäßwandschäden sowie die Notwendigkeit einer relativ langen

Diskussion

Thrombozytenaggregationshemmung zur Vermeidung von Stent-Spätthrombosen aufgrund verzögerter Reepithelialisation (55-57). Daneben sind zur sicheren Durchführung der Methode hohe Ansprüche an die Katheterlaboratorien zu stellen und aufwendige Strahlenschutzmaßnahmen für Personal und Patient zu ergreifen.

Aus diesen Gründen ist die Hauptindikation dieser Therapiemethode in der Behandlung von bereits mit Stents versorgten, aber durch Intimaprolieration restenosierten Koronarsegmenten zu sehen.

Die Wirkungsweise der drug-eluting stents beruht auf einer lokalen Zytostatikaabgabe über einen definierten Zeitraum aus einer in den Stent integrierten Polymerschicht und der daraus resultierenden Inhibition von Zellproliferation als Ursache der Neointimaformation.

Heute verwandte Substanzen sind vor allem Rapamycin (Sirolimus) und seine Analoga sowie Paclitaxel. Große randomisierte Studien zeigten hier eine deutliche Reduktion der Neointimaformation bzw. Instent-Restenoserate nach Therapie mit DES von de-novo-Stenosen (58-61) wie auch von restenotischen Koronarabschnitten nach stattgehabter Vorbehandlung mit Koronarstents (62;63).

DES zeigten in einer kleinen Studie auch dann noch Wirksamkeit in der Verhinderung einer erneuten Instent-Restenosierung, wenn eine vorausgegangene Brachytherapie keinen dauerhaften Erfolg gezeitigt hatte (64).

Eine vollständige Unterdrückung der Instent-Restenosierung konnte jedoch auch mit den derzeit erhältlichen DES nicht erreicht werden (65;66).

Nachteile der DES sind zu allererst in den hohen Materialkosten zu suchen, die den Einsatz entscheidend einschränken. Auch müssen zur Evaluation weiterer Indikationen, insbesondere der präexistenten Instent-Restenose, noch grössere randomisierte Studien folgen (67).

Diskussion

Eine weitere vielversprechende Entwicklung in diesem Bereich sind ganz oder teilweise resorbierbare Koronarstents, die einen reduzierten Fremdkörperreiz auf die Gefäßwandstrukturen ausüben und so die Neointimaformation limitieren sollen (68;69).

Noch im Stadium der präklinischen Forschung befinden sich Koronarstents aus resorbierbarem Material mit Zytostatikabeschichtung, die die Vorteile einer Neointimaproliferations-Vermeidung durch pharmakologische und mechanische Prinzipien kombinieren sollen (70).

5.1 Methodische Studienlimitierungen

Die Anzahl der untersuchten Patienten war nicht groß genug, um für alle untersuchten Variablen, für die unterschiedliche Ergebnisse je nach Gruppe erwartet wurden, Differenzen auf Signifikanzniveau zu erhalten.

Die behandelten Koronarläsionen stellen nur einen Ausschnitt der tatsächlichen Bandbreite erkrankter Koronargefäße dar, es wurden keine kleinen Gefäße ($\leq 2,4$ mm Diameter) und keine sehr schwierig zu behandelnden Läsionen untersucht.

Der verwandte Stenttyp stellt nur ein Beispiel für eine große heterogene Gruppe von verschiedenen Stentdesigns dar, offensichtlich beeinflusst die Konfiguration der (unbehandelten) Gefäßstütze nicht nur direkt das Neointimawachstum (71), sondern hat zusätzlich einen Einfluss auf die Effekte einer Goldbeschichtung (72). Eine Aussage über analoge Versuche mit anderen Gefäßstützen ist somit nur sehr begrenzt möglich.

Zur Ermittlung der Konturen von Gefäßwandschichten, Gefäßlumen und Stent wurden IVUS-Messdaten herangezogen. Die Größe des Ultraschallkatheters (>1 mm Diameter) und das umgebende Katheterartefakt machen präzise Messungen des Gefäßlumens unterhalb 1 mm (kaliberschwache Koronararterien, subtotale Stenosen) unmöglich, da das Restlumen während des Rückzugs vom Katheter aufgedehnt wird.

Die Untersuchung der Gefäßparameter mit dem intravaskulären Ultraschall wurde zum Follow-Up-Zeitpunkt von ca. sechs Monaten einmalig durchgeführt. Es konnte daher nur angenommen werden, dass sich die Stentgeometrie seit Implantation nicht geändert hatte. Serielle Längsschnittuntersuchungen wurden nicht durchgeführt.

6. Zusammenfassung

6.1 Ergebnisse

Patienten mit einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit entwickeln nach Implantation eines InFlow[®]-Koronarstents aus 316L-Stahl in 24% der Fälle eine In-stent-Restenose nach angiographischen Kriterien. Der intravaskuläre Ultraschall zeigt eine zur Stentfläche relative Intimahyperplasie von $0,4 \pm 0,12 \text{ mm}^2/\text{mm}^2$ bei einem Neointimavolumen im Stent von $40,9 \pm 22,6 \text{ mm}^3$.

Demgegenüber weisen Patienten, die mit einem Stent mit einer $5 \mu\text{m}$ dicken Goldbeschichtung ansonsten gleicher Bauart behandelt wurden, eine Restenoserate von 36% auf. Das relative Ausmaß an Intimahyperplasie ist mit $0,45 \pm 0,12 \text{ mm}^2/\text{mm}^2$ hochsignifikant größer, das Neointimavolumen mit $47,3 \pm 24,8 \text{ mm}^3$ ebenfalls signifikant höher.

Dies zeigt eine ausschließlich durch die Goldbeschichtung des InFlow[®]-Koronarstents verursachte Zunahme der exzessiven Neointimaproliferation innerhalb der ersten sechs Monate nach der Implantation.

6.2. Schlussfolgerung

Die Goldbeschichtung des InFlow[®]-Koronarstents hat trotz geringgradig besserer Akutergebnisse hinsichtlich der erreichten Residualstenosen in interventionell behandelten Koronarstenosen in erkrankten Herzkranzgefäßen keine Langzeitvorteile gegenüber den baugleichen unbeschichteten Edelstahl-Gefäßstützen. Nach sechs Monaten zeigt sich im IVUS eine gegenüber der Vergleichsgruppe deutlich höhere Neointimaproliferation innerhalb des Stents, die zu einer erhöhten Rate an hämodynamisch wirksamen In-stent-Restenosen führt.

Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, ob dies auch für andere Materialien und Methoden der Beschichtung und für differente Stentdesigns gilt.

Erstmals wurde die Auswirkung der Goldbeschichtung von Koronarstents auf das Langzeitergebnis hinsichtlich Restenosebildung mittels intravaskulärem Ultraschalls an einer relativ großen Studienpopulation studiert. Diese Untersuchungsmethode lieferte sehr dezidierte Daten über Stenosemorphologie und den Stenosegrad, was einen deutlichen Genauigkeitsvorsprung gegenüber der bisher regelhaft verwendeten digitalen quantitativen Koronarangiographie bedingt.

7. Tabellenanhang

Tabelle 1: Klinische Ausgangsdaten des Patientenkollektivs

Merkmal	Gruppe A	Gruppe B	Signifikanzprüfung
	[%] N=101	[%] N=103	p
Frauen	24,8	17,5	0,23
Männer	75,2	82,5	
Alter (Jahre)	60±9	61±10	0,42
Angina CCS I/II	37	48	0,18
CCS III/IV	63	52	
Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie	64	51	0,048
Hypercholesterinämie	57	69	0,11
Raucher	72	69	0,34
Familienanamnese	18	16	0,7
Diabetes mellitus	49	37	0,11
Z.n. Myokardinfarkt	46	43	0,42
EF	62±12	58±14	0,32

Merkmal	Gruppe A	Gruppe B	Signifikanzprüfung
	[%] N=101	[%] N=103	p
Z.n. Bypass-OP	6	6	0,78
Z.n. PTCA	14	21	0,32
KHK	1-Gefäß	59	0,23
	2-Gefäß	28	
	3-Gefäß	10	

Abkürzungen: CCS = Canadian Cardiovascular Society-Klassifizierung;

EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%]; KHK = Koronare Herzkrankheit;

PTCA = Perkutane Transluminale Koronarangioplastie

Bezeichnungen: Gruppe A = behandelt mit Stahlstent; Gruppe B = behandelt mit Goldstent

Tabelle 2: Charakteristika der Zielläsionen

Merkmal	Gruppe A	Gruppe B	Signifikanzprüfung
	[%]	[%]	p
Zielgefäß			
LAD	45	41	0,24
RCA	39	38	
LCX	16	22	
Läsionstyp (AHA)			
A	4	5	0,24
B1/B2	71	78	
C1/C2	25	17	
Vollständige Verschlüsse	9	8	0,91

Abkürzungen: AHA = Klassifikation nach American Heart Association; LAD = Ramus interventricularis anterior; LCX = Ramus circumflexus; RCA = Arteria coronaria dextra

Bezeichnungen: Gruppe A = behandelt mit Stahlstent; Gruppe B = behandelt mit Goldstent

Tabelle 3: Stentcharakteristika während und nach der Implantation

Parameter	Gruppe A	Gruppe B	Signifikanzprüfung
	N = 98	N = 99	p
Stentlänge [mm]	13,2±4,6	12,8±4,8	0,18
Ballongröße [mm]	3,1±0,4	3,2±0,4	0,06
Implantationsdruck [atm]	13,9±2,6	12,9±0,4	0,013
Dilatationszeit [sec]	37±17	32±15	0,055
Zusätzliche Stents [%]	17	13	0,13
wg. Dissektion [%]	5	3	
wg. langer Läsion [%]	1	2	
wg. mangelhaftem Ergebnis [%]	11	8	
Einsatz von GPIIb/IIIa-Inhib.	0	4	0,06

Abkürzungen: GPIIb/IIIa-Inhib. = Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten

Bezeichnungen: Gruppe A = behandelt mit Stahlstent; Gruppe B = behandelt mit Goldstent

Tabelle 4: Ergebnisse der Quantitativen Koronarangiographie bei Stentimplantation

Parameter	Gruppe A	Gruppe B	Signifikanzprüfung
	N = 98	N = 99	p
Vor Stentimplantation			
Referenzdiameter [mm]	2,78±0,55	2,77±0,54	0,80
MLD [mm]	0,82±0,38	0,77±0,41	0,30
Diameterstenose [%]	70±13	73±13	0,37
Läsionslänge [mm]	7,2±2,7	7,2±2,7	0,97
Nach PTCA			
MLD [mm]	1,71±0,47	1,82±0,48	0,14
Diameterstenose [%]	40±17	35±18	0,09
Nach Stentimplantation			
MLD [mm]	2,51±0,47	2,66±0,45	0,08
Lumengewinn [mm]	1,69±0,48	1,89±0,45	0,02
Diameterstenose [%]	10±11	4±12	0,002

Abkürzungen: MLD = Minimaler Lumendurchmesser; PTCA = Perkutane transluminale Koronarangioplastie

Bezeichnungen: Gruppe A = behandelt mit Stahlstent; Gruppe B = behandelt mit Goldstent

Tabelle 5: Ergebnisse der Quantitativen Koronarangiographie bei der
Kontrolluntersuchung

Parameter	Gruppe A	Gruppe B	Signifikanzprüfung
	N = 88	N = 89	p
MLD Stent ± 5mm [mm]	1,69±0,70	1,47±0,57	0,04
MLD im Stent [mm]	1,71±0,71	1,53±0,62	0,07
Lumenverlust [mm]	0,82±0,56	1,17±0,51	0,001
Netto-Lumengewinn [mm]	0,85±0,69	0,73±0,59	0,18
Diameterstenose [%]	39±21	45±19	0,02
Restenose >50%	24	36	0,13
Reinterventionsbedarf [%]	18	28	0,25

Abkürzungen: MLD = Minimaler Lumendurchmesser

Bezeichnungen: Gruppe A = behandelt mit Stahlstent; Gruppe B = behandelt mit Goldstent

Tabelle 6: Ergebnisse der IVUS-Auswertung der Kontrolluntersuchung

Parameter	Gruppe A	Gruppe B	Signifikanzprüfung
	N = 74	N = 72	p
Durchschnittl. Lumendiameter [mm]	2,43±0,44	2,30±0,48	0,06
MLD [mm]	2,25±0,40	2,15±0,44	0,07
Stentquerschnittsfläche [mm ²]	7,94±2,34	7,79±2,34	0,42
Lumenquerschnittsfläche [mm ²]	4,81±1,73	4,36±1,85	0,07
Neointima-Fläche [mm ²]	3,14±1,16	3,49±1,22	0,04
Neointimavolumen [mm ³]	40,9±22,6	47,3±24,8	0,04
Gesamtvolumen im Stent [mm ³]	101,7±48,3	106,1±51,1	0,62
Neointimaquerschnitt/Stentquerschnitt	0,40±0,12	0,45±0,12	0,003
Neointimavolumen/Stentquerschnitt [mm ³ /mm ²]	5,1±2,5	6,0±2,5	0,01

Abkürzungen: MLD = Minimaler Lumendurchmesser

Bezeichnungen: Gruppe A = behandelt mit Stahlstent; Gruppe B = behandelt mit Goldstent

Tabelle 7: IVUS-Charakteristika der Referenzsegmente

Parameter	Gruppe A	Gruppe B	Signifikanzprüfung
Proximale Referenz	N = 69	N = 76	p
EEM-QSF [mm ²]	17,29±4,89	16,96±5,23	0,63
Lumen-QSF [mm ²]	8,35±2,88	8,16±2,93	0,53
MLD [mm]	2,94±0,54	2,90±0,55	0,59

Parameter	Gruppe A	Gruppe B	Signifikanzprüfung
Distale Referenz	N = 71	N = 73	p
EEM-QSF [mm ²]	14,18±5,24	14,62±6,55	0,97
Lumen-QSF [mm ²]	6,82±3,01	7,08±3,86	0,98
MLD [mm]	2,66±0,64	2,66±0,73	0,94

Abkürzungen: EEMQSF = von der Membrana elastica externa umschlossene

Querschnittsfläche; MLD = Minimaler Lumendurchmesser; PTCA = Perkutane transluminale Koronarangioplastie

Bezeichnungen: Gruppe A = behandelt mit Stahlstent; Gruppe B = behandelt mit Goldstent

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Graphische Darstellung des chronologischen Studienablaufs.....	12
Abb. 2: Schematisierte Darstellung der IVUS-Katheterspitze.....	13
Abb. 3: Schematische Darstellung des Ultraschallkatheters in Koronararterie und Koronarstent.....	14
Abb. 4: Schematische Darstellung des Katheterrückzugs mit Stent und Schnittebenen.....	17
Abb. 5: Original- und schematisiertes Schnittbild einer Koronararterie im IVUS	18

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Ausgangsdaten des Patientenkollektivs.....	38
Tabelle 2: Charakteristika der Zielläsionen.....	40
Tabelle 3: Stentcharakteristika während und nach der Implantation.....	41
Tabelle 4: Ergebnisse der Quantitativen Koronarangiographie bei der Stentimplantation.....	42
Tabelle 5: Ergebnisse der Quantitativen Koronarangiographie bei der Kontrolluntersuchung.....	43
Tabelle 6: Ergebnisse der IVUS-Auswertung der Kontrolluntersuchung.....	44
Tabelle 7: IVUS-Charakteristika der Referenzsegmente.....	45

10. Abkürzungsverzeichnis

ASS	Azetylsalizylsäure
CK(-MB)	Kreatinkinase (-Isoenzym MB)
EEM	Membrana elastica externa
EKG	Elektrokardiogramm
DES	drug-eluting stent(s)
i.c.	intrakoronar
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Ramus interventrikularis anterior
LCX	Ramus circumflexus
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Major Adverse Cardiac Event
MLD	Minimaler Lumendurchmesser
NS	nicht signifikant
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
QCA	Quantitative Koronar-Angiographie
QSF	Querschnittsfläche
RCA	Arteria coronaria dextra
Z. n.	Zustand nach

11. Literaturverzeichnis

1. *Statistisches Bundesamt*. Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland. Metzler und Poeschel Verlag, 2003.
2. *Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE*. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979;**301**:61-68.
3. *Mannebach H, Hamm C, Horstkotte D*. [18th report of the statistics of heart catheter laboratories in Germany. Results of a combined survey by the Committee of Clinical Cardiology and the Interventional Cardiology and Angiology Working Group (for ESC) of the German Society of Cardiology-Heart- and Cardiovascular Research 2001]. *Z Kardiol*. 2002;**91**:727-729.
4. *Baim DS*. Coronary angioplasty 1985: technical and clinical considerations. *Herz*. 1985;**10**:269-274.
5. *Califf RM, Fortin DF, Frid DJ et al*. Restenosis after coronary angioplasty: an overview. *J Am Coll Cardiol*. 1991;**17**:2B-13B.
6. *Gruentzig AR, King SB, III, Schlumpf M et al*. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The early Zurich experience. *N Engl J Med*. 1987;**316**:1127-1132.
7. *Holmes DR, Jr., Vlietstra RE, Smith HC et al*. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol*. 1984;**53**:77C-81C.

Literatur

8. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 1996;**334**:1084-1089.
9. Leon MB, Baim DS, Popma JJ et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;**339**:1665-1671.
10. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 1996;**334**:1084-1089.
11. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994;**331**:489-495.
12. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein- IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet.* 1998;**352**:87-92.
13. Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1994;**331**:496-501.
14. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994;**331**:489-495.

Literatur

15. Ellis SG, Savage M, Fischman D et al. Restenosis after placement of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries: Initial results of a multicenter experience. *Circulation*. 1992;**86**:1836-1844.
16. Haude M, Erbel R, Straub U et al. Short and long term results after intracoronary stenting in human coronary arteries: Monocentre experience with the balloon-expandable Palmaz-Schatz stent. *Br Heart J*. 1991;**66**:337-345.
17. Radke PW, Klues HG, Haager PK et al. Mechanisms of acute lumen gain and recurrent restenosis after rotational atherectomy of diffuse in-stent restenosis: a quantitative angiographic and intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;**34**:33-39.
18. Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1996;**94**:1247-1254.
19. Bai H, Masuda J, Sawa Y et al. Neointima formation after vascular stent implantation. Spatial and chronological distribution of smooth muscle cell proliferation and phenotypic modulation. *Arterioscler Thromb*. 1994;**14**:1846-1853.
20. Gunn J, Cumberland D. Does stent design influence restenosis? *Eur Heart J*. 1999;**20**:1009-1013.
21. Hoffmann R, Mintz GS, Mehran R et al. Tissue proliferation within and surrounding Palmaz-Schatz stents is dependent on the aggressiveness of stent implantation technique. *Am J Cardiol*. 1999;**83**:1170-1174.
22. Lincoff AM, Topol EJ, Ellis SG. Local drug delivery for the prevention of restenosis. Fact, fancy, and future. *Circulation*. 1994;**90**:2070-2084.

Literatur

23. Salame MY, Verheye S, Crocker IR et al. Intracoronary radiation therapy. *Eur Heart J*. 2001;**22**:629-647.
24. Herrmann RA, Rybnikar A, Resch R et al. Thrombogenicity of stainless steel coronary stents with a completely gold coated surface (abstr). *J Am Coll Cardiol*. 1998;413A.
25. Ignatius MJ, Sawhney N, Gupta A et al. Bioactive surface coatings for nanoscale instruments: effects on CNS neurons. *J Biomed Mater Res*. 1998;**40**:264-274.
26. Beythien C, Gutensohn K, Kuehnl P et al. Influence of "diamond-like" and gold coating on platelet activation: a flow cytometric analysis in a pulsed floating model (abstr). *J Am Coll Cardiol*. 1998;413A.
27. Tanigawa N, Sawada S, Kobayashi M. Reaction of the aortic wall to six metallic stent materials. *Acad Radiol*. 1995;**2**:379-384.
28. Nikolaychik V, V, Sahota H, Keelan MH, Jr. et al. Influence of Different Stent Materials on Endothelialization In Vitro. *J Invasive Cardiol*. 1999;**11**:410-415.
29. Mehran R, Mintz GS, Hong MK et al. Validation of the in vivo intravascular ultrasound measurement of in-stent neointimal hyperplasia volumes. *J Am Coll Cardiol*. 1998;**32**:794-799.
30. Alt E, Schomig A. The InFlow Coronary Stent. In: Serruys PW, editor. Handbook of coronary stents. London UK: M. Dunitz, 1996: 265-273.
31. Foley DP, Escaned J, Strauss BH et al. Quantitative coronary angiography (QCA) in interventional cardiology: Clinical application of QCA measurements. *Prog Cardiovasc Dis*. 1994;**36**:363-384.

Literatur

32. von Birgelen C, Kutryk MJ, Gil R et al. Quantification of the minimal luminal cross-sectional area after coronary stenting by two- and three-dimensional intravascular ultrasound versus edge detection and videodensitometry. *Am J Cardiol.* 1996;**78**:520-525.
33. vom Dahl J, Radke PW, Haager PK et al. Clinical and angiographic predictors of recurrent restenosis after percutaneous transluminal rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol.* 1999;**83**:862-867.
34. Strauss BH, Juilliere Y, Rensing BJ et al. Edge detection versus densitometry for assessing coronary stenting quantitatively. *Am J Cardiol.* 1991;**67**:484-490.
35. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994;**331**:489-495.
36. Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1994;**331**:496-501.
37. von Birgelen C, Kutryk MJ, Gil R et al. Quantification of the minimal luminal cross-sectional area after coronary stenting by two- and three-dimensional intravascular ultrasound versus edge detection and videodensitometry. *Am J Cardiol.* 1996;**78**:520-525.
38. von Birgelen C, van der LA, Nicosia A et al. Computerized assessment of coronary lumen and atherosclerotic plaque dimensions in three-dimensional intravascular ultrasound correlated with histomorphometry. *Am J Cardiol.* 1996;**78**:1202-1209.

Literatur

39. Zitter H, Plenk H, Jr. The electrochemical behavior of metallic implant materials as an indicator of their biocompatibility. *J Biomed Mater Res.* 1987;**21**:881-896.
40. Hehrlein C, Zimmermann M, Metz J et al. Influence of surface texture and charge on the biocompatibility of endovascular stents. *Coron Artery Dis.* 1995;**6**:581-586.
41. Tanigawa N, Sawada S, Kobayashi M. Reaction of the aortic wall to six metallic stent materials. *Acad Radiol.* 1995;**2**:379-384.
42. Fischell TA. Visible stents: all that glitters...is it gold? *J Invasive Cardiol.* 2000;**12**:233-235.
43. Tarnok A, Mahnke A, Muller M et al. Rapid in vitro biocompatibility assay of endovascular stents by flow cytometry using platelet activation and platelet-leukocyte aggregation. *Cytometry.* 1999;**38**:30-39.
44. Van Beusekamm H, Tuin J, Kutryk M. Stents up-close: electron micrographic appearance. *Handbook of Coronary Stents.* London, UK: Martin Dunitz, 1998: 317-343.
45. Edelman ER, Seifert P, Groothuis A et al. Gold-Coated NIR Stents in Porcine Coronary Arteries. *Circulation.* 2001;**103**:429-434.
46. Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J et al. Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents: results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000;**101**:2478-2483.
47. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J et al. Restenosis after coronary placement of various stent types. *Am J Cardiol.* 2001;**87**:34-39.

Literatur

48. Silber S, Reifart N, Morice M-C et al. The Nugget trial (NIR ultimate gold-gilded equivalency trial): 6 month post-procedure safety and efficacy results. *Circulation*. 2001;**104**:II-623.
49. Waksman R, Bhargava B, White L et al. Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. *Circulation*. 2000;**101**:1895-1898.
50. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC et al. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;**359**:551-557.
51. Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ et al. Randomized trial of ⁹⁰Sr/⁹⁰Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. *Circulation*. 2002;**106**:1090-1096.
52. Waksman R, White RL, Chan RC et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation*. 2000;**101**:2165-2171.
53. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med*. 2001;**344**:250-256.
54. Shirai K, Lansky AJ, Mintz GS et al. Comparison of the angiographic outcomes after beta versus gamma vascular brachytherapy for treatment of in-stent restenosis. *Am J Cardiol*. 2003;**92**:1409-1413.
55. Sabate M, Costa MA, Kozuma K et al. Geographic miss: a cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronary radiation therapy. *Circulation*. 2000;**101**:2467-2471.

Literatur

56. Kay IP, Sabate M, Van Langenhove G et al. Outcome from balloon induced coronary artery dissection after intracoronary beta radiation. *Heart*. 2000;**83**:332-337.
57. Teirstein P, Reilly JP. Late stent thrombosis in brachytherapy: the role of long-term antiplatelet therapy. *J Invasive Cardiol*. 2002;**14**:109-114.
58. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;**346**:1773-1780.
59. Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;**349**:1315-1323.
60. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation*. 2004;**109**:190-195.
61. Park SJ, Shim WH, Ho DS et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med*. 2003;**348**:1537-1545.
62. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2003;**107**:24-27.
63. Tanabe K, Serruys PW, Grube E et al. TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation*. 2003;**107**:559-564.

Literatur

64. Saia F, Lemos PA, Sianos G et al. Effectiveness of sirolimus-eluting stent implantation for recurrent in-stent restenosis after brachytherapy. *Am J Cardiol.* 2003;**92**:200-203.
65. Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;**349**:1315-1323.
66. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation.* 2004;**109**:190-195.
67. Zahn R, Hamm CW, Zeymer U et al. [Safety and current indications during "real life" use of sirolimus-eluting coronary stents in Germany. Results from the prospective multicenter German Cypher Registry]. *Herz.* 2004;**29**:181-186.
68. Hietala EM, Salminen US, Stahls A et al. Biodegradation of the copolymeric polylactide stent. Long-term follow-up in a rabbit aorta model. *J Vasc Res.* 2001;**38**:361-369.
69. Frohlich G, Strehlow C, Sperker W et al. Serial intravascular ultrasonographic measurements after implantation of biodegradable polymer-coated stents in porcine coronary arteries. *Coron Artery Dis.* 2003;**14**:409-412.
70. Vogt F, Stein A, Rettemeier G et al. Long-term assessment of a novel biodegradable paclitaxel-eluting coronary polylactide stent. *Eur Heart J.* 2004;**25**:1330-1340.
71. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J et al. Restenosis after coronary placement of various stent types. *Am J Cardiol.* 2001;**87**:34-39.

Literatur

- 72.** *Cremonesi A, Benit E, Carlier M et al.* Multicenter registry to evaluate the efficacy of the NIROYAL stent in de novo or restenotic coronary stenosis. *J Invasive Cardiol.* 2000;**12**:225-232.

Danksagung

12. Danksagung

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Peter Hanrath danke ich für die Möglichkeit der Promotion in der Medizinischen Klinik I -Kardiologie und Pneumologie- des Universitätsklinikums Aachen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Jürgen vom Dahl für die Überlassung des Themas und die Betreuung in den folgenden Jahren.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Philipp Haager, der mich vom ersten Besuch im Katheterlabor über die ungezählten Stunden am Videorekorder bis hin zu den vielen Abenden am Schreibtisch immer motiviert und unterstützt hat und der nicht nur deshalb maßgeblichen Anteil an der Fertigstellung der Arbeit besitzt.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und insbesondere meinen Eltern, ohne die ich nicht wäre.

13. Curriculum vitae

Name: Alexander Dechêne
Wohnort: Potsdamer Strasse 21
D 45145 Essen
Geburtstag: 08. August 1974
Geburtsort: Aachen, Nordrhein-Westfalen, Deutschland
Eltern: Magdalena Dechêne,
Medizinisch-Technische Assistentin
Dr. med Günter F.A. Dechêne,
Arzt für Innere Medizin

Schulbildung

1980 – 1984 Grundschule in Aachen
1984 – 1994 Kaiser-Karls-Gymnasium in Aachen

Wehrdienst

Oktober 1994 – September 1995 Grundwehrdienst in Eschweiler

Berufsausbildung

WS 1995 - WS 2001 Studium der Humanmedizin an der RWTH Aachen
Oktober 2000 – Oktober 2001 Praktisches Jahr
Luisenhospital Aachen (Innere Medizin, Chirurgie)
Klinikum der RWTH Aachen (Neurologie)
Januar 2002 – Juni 2003 Arzt im Praktikum
Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen
Seit Juli 2003 Assistenzarzt
der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie,
Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen