

I. Medizinische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar  
Technische Universität München  
Fakultät für Medizin  
(Direktor: Univ. Prof. Dr. A. Schömig)

**Einfluss des Ballondrucks bei der koronaren  
Stentimplantation auf die frühen und späten  
angiographischen und klinischen Ergebnisse**

Leila Horvath

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. A. Kastrati
2. apl. Prof. Dr. J. Dirschinger

Die Dissertation wurde am 11.01.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.06.2006 angenommen.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>3</b>
1.1 Einführung .....	4
1.2 Entwicklung der Stentimplantation zum Routineverfahren.....	4
1.3 Mechanismen der Restenose .....	6
<b>2 Methodik</b> .....	<b>8</b>
2.1 Zielsetzung .....	8
2.2 Patientenauswahl.....	8
2.3 Stentimplantation und Implantationsdruck .....	9
2.4 Koronarangiographische Auswertung.....	10
2.5 Definitionen und Studienendpunkte.....	13
2.6 Statistische Methoden .....	14
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>15</b>
3.1 Patienten- und Implantationsbezogene Charakteristika .....	15
3.2 Klinischer Verlauf über 30 Tage.....	19
3.3 Klinischer Verlauf über 1 Jahr .....	21
3.4 Angiographische Ergebnisse.....	23
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>25</b>
4.1 Hochdruckimplantation und frühe Komplikationen .....	25
4.2 Hochdruckimplantation und Restenose .....	26
4.3 Studienlimitationen .....	27
4.4 Prädiktoren der Restenose.....	28
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	<b>30</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>32</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

PTCA	= Perkutane transluminale Koronarangiographie
IVUS	= Intravaskuläre Ultraschall
TIMI	= Thrombolysis In Myocardial Infarction (Koronarflussklassifikation nach der TIMI Research Gruppe)
ACC/AHA	= American College of Cardiology/American Heart Association
MLD	= Minimal lumen diameter (Minimaler Lumendurchmesser)
RD	= Reference diameter (Referenzdiameter)
CK	= Kreatininkinase
LAD	= Left anterior descending coronary artery
LCX	= Left circumflex coronary artery
RCA	= Right coronary artery
CI	= Konfidenzintervall
CHAID	= Chi squared automatic interaction detection

# **1 Einleitung**

## **1.1 Einführung**

Seit Einführung der Stentimplantation werden in der invasiven Kardiologie signifikant bessere Ergebnisse erzielt als mit der konventionellen Angioplastie. Vor allem konnte die Restenoserate deutlich reduziert werden (30,10). Diese stellte noch immer das Hauptproblem der interventionellen Kardiologie dar. Das Modell einer künstlichen Gefäßstütze und die damit verbundene Anwesenheit eines Fremdkörpers im Gefäß brachte jedoch auch Risiken mit sich. Am meisten gefürchtet ist das Auftreten von thrombotischen Gefäßverschlüssen. Einerseits will man das Thromboserisiko möglichst niedrig halten, zumal In-Stent-Thrombosen schwierig zu beeinflussen sind, andererseits verursacht die notwendige, stärkere Antikoagulation vermehrt Blutungskomplikationen. Mit neuen pharmakologischen und mechanischen Ansätzen versucht man nun den Stentingvorgang weiter zu optimieren, der sich mittlerweile als Routineverfahren etabliert hat. Ein mechanischer Ansatz den Stent besser zu plazieren besteht in einer aggressiveren Implantationstechnik mit Anwendung höherer Druckwerte.

Eine multizentrische randomisierten Studie vergleicht das Verfahren der Hochdruckimplantation mit der herkömmlichen Niederdruckimplantation, und soll Gegenstand dieser Arbeit sein.

## **1.2 Entwicklung der Stentimplantation zum Routineverfahren**

1986 wurde zum ersten Mal von Sigwart in der Schweiz und von dem Franzosen Puel fast zeitgleich ein Stenteinsatz am menschlichen Herzen durchgeführt (24,31). Anfangs wurde der Stent zur Behebung von Komplikationen nach konventioneller Angioplastie eingesetzt. Durch die mechanische Aufrechterhaltung des Gefäßlumens kann das Zurückschnellen der Gefäßwand nach percutaner transluminaler coronarer Angioplastie (PTCA) weitgehend verhindert werden. Damit konnte auch ein Rückgang von notfallmäßigen Bypassoperationen verzeichnet werden, die früher bei drohenden Gefäßverschlüssen nach Angioplastie den einzigen Ausweg darstellten. Im Jahr 1994 zeigten zwei große randomisierte Multizenterstudien, BENESTENT (Belgium

Netherlands Stent Trial) und STRESS (Stent Restenosis Study), einen signifikant besseren Verlauf nach Stentimplantation im Vergleich zu der konventioneller Angioplastie auf: So konnte in der europäischen BENESTENT-1 Studie eine Senkung der Restenoserate von 32% auf 22% und in der amerikanischen STRESS-Studie von 42% auf 32% nachgewiesen werden (30,10). Die mit dem körperfremden Material verbundenen Risiken versuchte man mit einer strikten Antikoagulation zu begegnen, analog zum Vorgehen bei künstlichen Herzklappen. Bis 1994 wurde nach Stentimplantation eine vierwöchige Antikoagulation standardmäßig durchgeführt.

Antonio Colombo hat 1994 erstmals das Dogma des thrombogenen Stents in Frage gestellt (Rotterdam Stent Course, Dezember 1994 panel discussion). Im Beitrag „Who was thrombogenic: the stent or the doctor?“ kritisierte er die alleinige Fixierung auf die hämostatische Kontrolle und lenkte die Aufmerksamkeit erstmals auf die Optimierung des mechanischen Aspekts der Stentimplantation (29). Der Einsatz von intravaskulärer Ultraschalltechnik (IVUS) hatte Hinweise erbracht, dass der Stent häufig nicht optimal expandiert im Gefäß vorliegt. Aufgrund dieser unvollständigen und/oder asymmetrischen Stentausdehnung blieb im gestenteten Bereich eine residuelle, angiographisch oftmals nicht sichtbare Gefäßenge bestehen. Eine neue, aggressivere Strategie der Stentimplantation wurde daraufhin in Erwägung gezogen, basierend auf einer IVUS-kontrollierten Hochdruckdilatation mit Verwendung größerer Ballons bei gleichzeitigem Einsatz von Aspirin und Tiklopidin anstatt der Antikoagulation mit Marcumar. Mit dieser aggressiveren Implantationstechnik unter IVUS-Kontrolle erhoffte man sich eine bessere Expansion des Stents, die einen Verzicht auf die risikoreiche Antikoagulation ermöglichen sollte (5). Gleichzeitig mit dieser mechanischen Optimierung des Stentimplantationsverfahrens kamen auch in anderen Studien vermehrt Thrombozytenhemmstoffe anstelle der Antikoagulation zum Einsatz. In der 1995 veröffentlichten prospektiven, randomisierten ISAR-Studie von Schömig und Kollegen, wurde die Überlegenheit der kombinierten antithrombozytären Therapie bestehend aus Tiklopidin und Aspirin gegenüber der konventionellen Antikoagulation mit Phenprocoumon aufgezeigt. Sowohl für die kardiovaskulären als auch für die nicht- kardiovaskulären Komplikationen bestand im 30-Tage-Verlauf ein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen. Für die Patientengruppe mit der rein plättchenaggregationshemmenden Therapie ergab sich eine signifikant niedrigere Akutkomplikationsrate. Der verwendete Ballondruck in der ISAR-Studie lag zwischen 15,8 und 16,0 atm (27).

In einigen retrospektiven Studien wurde auf einen günstigen Effekt der Hochdruckdilatation für die Stenthrombose rate hingewiesen (1,23). In diesen Studien wurde jedoch gleichzeitig mit einem antithrombozytären Regime gearbeitet, so dass hier nicht zwischen den Effekten der Hochdruckdilatation und der antithrombozytären Therapie unterschieden werden kann.

Prospektive Studien, die allein die Effekte der Hochdruckdilatation untersuchen, wurden bisher nicht durchgeführt.

### **1.3 Mechanismen der Restenose**

Das Auftreten einer Restenose konnte durch den Stenteinsatz signifikant gesenkt, aber nicht gänzlich vermieden werden. Der Lumenverlust nach konventioneller Angioplastie wird hauptsächlich durch ein negatives arterielles Remodeling verursacht, eine chronische Gefäßantwort, die zu einer Gefäßschumpfung führt (21). Das Recoil wird dagegen innerhalb der ersten 24 h nach PTCA beobachtet. Man vermutet als Ursache eine mit der Elastizität der Gefäßwand verbundene Rückstellkraft bzw. eine abnorme Vasokonstriktion (9). Nur ein kleiner Anteil des Restenoseeffektes nach PTCA ist auf eine Neointimaprolieration zurückzuführen.

Im Gegensatz dazu wird die Restenose nach Stentimplantation fast ausschließlich durch eine Neointimaprolieration verursacht. Hierbei entstehen tiefere und umschriebene Verletzungen, die, ähnlich einer Fremdkörperreaktion, einen permanenten Entzündungsreiz darstellen. Nur ein geringer Teil der Restenose nach Stentimplantation wird durch einen akuten Recoil-Mechanismus verursacht (11,6). Experimentelle Tierstudien und die Anwendung von IVUS gaben weitere Hinweise auf den Pathomechanismus der Restenose nach Stentimplantation. Im Vordergrund steht dabei ein komplexes Ineinandergreifen von der bei PTCA entstandenen Wandverletzung, der Entzündungsreaktion, chronisch genähert durch den Fremdkörper im Gefäß und die damit verbundene Aktivierung von im Blut zirkulierenden Blutplättchen. Histopathologische Untersuchungen zeigten, dass die Neointima der Restenose nach Stentimplantation im Vergleich zur Restenose nach PTCA mehr glatte Muskelzellen und weniger Kollagen sowie eine ausgeprägte Apoptose erkennen lässt (22,18). Der Prozess der Neointimabildung beinhaltet die Aktivierung, Proliferation und Migration glatter Muskelzellen sowie die Produktion von extrazellulärer Matrix (33). Dieser Ablauf wird durch Wachstumsfaktoren, hormonelle und mechanische Faktoren

reguliert. Die Verletzung des Endothels bei der Ballondilatation führt außerdem zu einer Thrombozytenaktivierung und –aggregation, zu einer vermehrten Expression von Zelladhäsionsmoleküle wie zum Beispiel den Glykoprotein I Ib/IIIa-Rezeptor, sowie zu einer Sekretion von Wachstumsfaktoren, die wiederum die Proliferation der glatten Muskelzellen fördern (19).

Nachdem man mit histologische Studien gezeigt hatte, dass die Intimahyperplasie aus vorwiegend glatten Muskelzellen die Hauptkomponente der In-Stent–Stenose darstellt, konnten man nun mit IVUS genauere Aussagen über Lokalisation und Morphologie machen. Darüber hinaus erhielt man genauere Information über den zeitlichen Verlauf und Unterstützung bei der Abgrenzung der In-Stent-Stenose von einem chronischen Recoil des Gefäßes.

## **2 Methodik**

### **2.1 Zielsetzung**

Ziel dieser randomisierten Studie ist es, den Einfluss einer Hochdruckimplantationstechnik auf den Früh- und Langzeitverlauf nach Stentimplantation zu untersuchen.

### **2.2 Patientenauswahl**

Es handelt sich um eine prospektiv und randomisiert angelegte multizentrische Studie. Folgende Zentren nahmen teil: 1. Medizinische Klinik, Klinikum Rechts der Isar, das Deutsche Herzzentrum München und die 1. Medizinische Klinik, Klinikum Großhadern. In dieser Studie wurden Patienten mit einer Indikation zur Stentimplantation aufgrund einer koronaren Herzkrankheit konsekutiv eingeschlossen. Diese hatten sich schriftlich vorher mit der Studienteilnahme einverstanden erklärt. Ausgeschlossen wurden Patienten, die innerhalb von 48 Stunden vor der Intervention einen Herzinfarkt erlitten hatten, Patienten mit der Läsion in einem aortokoronaren Venenbypass, Patienten bei denen keine Zustimmung vorlag oder solche, die bereits in der Studie randomisiert worden waren. Die Patienten wurden in 2 Gruppen mit jeweils unterschiedlichen Stentimplantationstechniken randomisiert: eine Gruppe mit Niederdruckimplantation und eine Gruppe mit Hochdruckimplantation. Die Randomisierungssequenz wurde vor Beginn der Studie festgelegt. Mit Hilfe von versiegelten Umschlägen wurden die Patienten einer bestimmten Stent-Strategie zugeteilt. Nach sechs Monaten wurde bei allen Patienten eine angiographische Kontrolluntersuchung angestrebt, über die sie vorher aufgeklärt worden waren. Für die angiographische Auswertung waren nur Patienten mit einer primär erfolgreichen Stentimplantation und einem komplikationslosen Verlauf in den ersten 30 Tagen geeignet. Nach einem Jahr erfolgte eine erneute klinische Kontrolle. Die Studie wurde entsprechend den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und war von der Ethikkommission genehmigt worden.



### **2.3 Stentimplantation und Implantationsdruck**

Zur Routine vor jeder Intervention gehörten eine klinische Untersuchung, ein EKG und die laborchemischen Herzenzyme. Alle Patienten erhielten anschließend 15000 IE Heparin und Aspirin 500mg intravenös. Patienten mit höherem Risiko für eine Stenttrombose erhielten den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab (Reopro®). Die Heparinisierung wurde über 12 Stunden nach Abschluss der Prozedur fortgeführt. Nach der Intervention erhielten die Patienten 250 mg Tiklopidin zweimal täglich für 4 Wochen sowie 100mg Aspirin zweimal täglich auf unbestimmte Zeit. Die Stentimplantation erfolgte nach koronarangiographischer Darstellung des stenosierten Gefäßabschnittes mit anschließender percutaner transluminaler Koronarangioplastie. Die PTCA wurde mit einem Standardballonkatheter in „monorail Technik“ durchgeführt: Dabei wird der Ballon über einen zuvor eingebrachten Draht eingeführt, wobei dieser nur das ballontragende Ende des Katheters durchläuft und nicht den ganzen Katheter. Um die geeignete Ballongröße zu finden, orientiert man sich am Durchmesser des nichtstenosierten angrenzenden Gefäßabschnitts (Referenzdiameter). Für die Stentimplantation wurde ein Trägerballon so gewählt, dass die gewünschte Überdehnung circa 10% des Referenzdiameter betrug.

Es kamen verschiedene handelsübliche Edelstahlstents mit multizellulärem Design zum Einsatz, die zum Zeitpunkt der Studie in den Kliniken in Gebrauch waren. Folgende Stenttypen wurden implantiert: In-Flow (InFlow-Dynamics), MULTI-LINK (Guidant, Advanced Cardiovascular Systems), NIR (SciMed, Boston Scientific), Palmaz Schatz (Johnson&Johnson Interventional Systems) und PURA-A (Devon Medical). Nur der MULTI-LINK-Stent kam vormontiert auf dem vom Hersteller gelieferten Trägersystem zur Anwendung. Alle anderen Stents wurden für die Einbringung in das entsprechende Gefäß per Hand auf den nichtexpandierten Ballon geschoben und dort fixiert. Vor der Implantation wurde geprüft, ob ein absolut fester Sitz der Gefäßstütze gewährleistet war.

Bei der Auswahl des Implantationsdruckes orientierte man sich an die von Colombo et al angegebenen Werte: Werte von 15 bis 20 atm wurden als Hochdruck definiert, von 8-13 atm als Niederdruck. Höhere Druckwerte versuchte man, wegen der Gefahr einer Ballonruptur, zu vermeiden. Bei der Hochdruckimplantation wurden „non-compliant“ oder „minimal-compliant“ Ballons verwendet, die also bei Druckanstieg nicht oder kaum mit einem Anstieg des Ballondurchmessers reagieren. Damit wurde gewährleistet,

dass keine, oder nur eine geringfügige, nicht ausschlaggebende Änderung des Ballon/Gefäßverhältnisses auftritt, trotz Zunahme des Ballondruckes. Die exakte Lage des Ballons wurde zunächst mit Kontrastmittel radiologisch überprüft, danach wurde der Stent durch Expansion des Ballons implantiert.

Eine erfolgreiche Stentimplantation lag vor, wenn nach radiologischer Überprüfung mit Kontrastmittel der Stent an der gewünschten Stelle lag, die verbleibende Reststenose nicht mehr als 30% des Gefäßlumens ausmachte und der TIMI Fluss (Thrombolysis in Myocardial Infarction)  $\geq 2$  betrug.

## **2.4 Koronarangiographische Auswertung**

Das American College of Cardiology und die American Heart Association haben angiographische Kriterien veröffentlicht, mit denen der Erfolg nach kardiovaskulärer Intervention abgeschätzt werden kann. Mittlerweile ist diese ACC/AHA- Klassifikation in modifizierter Form eine wichtige qualitativ-angiographische Bewertungsgrundlage für die Komplexität einer Koronarstenose.

Die Stenose wird dabei in vier Typen unterteilt (siehe Tabelle 1):

Tabelle 1 ACC/AHA-Stenoseklassifikation

Klassifikation	Kriterien
A	<p>Kurz (Länge &lt; 10mm)</p> <p>Konzentrisch</p> <p>Gut erreichbar</p> <p>Keine Gefäßkrümmung (&lt;45 Grad)</p> <p>Glatte Gefäßkontur</p> <p>Wenig oder kein Gefäßkalk</p> <p>Kein vollständiger Verschuß</p> <p>Keine Beteiligung größerer Seitenäste</p> <p>Kein Thrombus</p>
<p>B</p> <p>B1: ein Kriterium</p> <p>B2 : 2 oder mehr Kriterien</p>	<p>Länge 10 bis 20 mm</p> <p>Exzentrisch</p> <p>Mäßige Gefäßkrümmung des proximalen Segments</p> <p>Mäßige Gefäßkrümmung (45-90 Grad)</p> <p>Unregelmäßige Gefäßkontur</p> <p>Mäßige bis schwere Gefäßkalkifizierung</p> <p>Vollständiger Verschuß (Alter &lt; 3 Monate)</p> <p>Keine Ostiumstenose</p> <p>Große Seitenastbeteiligung / Bifurkationsstenose</p> <p>Etwas Thrombus vorhanden</p>
C	<p>Diffus (Länge&gt;2cm)</p> <p>Ausgeprägte Gefäßkrümmung des proximalen Segments</p> <p>Starke Gefäßkrümmung</p> <p>Vollständiger Verschuß</p> <p>Große Seitenäste</p> <p>Degenerierter Venenbypass</p>

Mit der sogenannte TIMI-Graduierung, die sich an der TIMI Studie (Thrombolysis in Myokard Infarction) orientiert, wird der periphere Abfluss des injizierten Kontrastmittels wiedergegeben (32):

Grad 0: kein Kontrastmittelfluss distal der Stenose

Grad 1: Durchfluss durch das stenosierte Segment, jedoch nicht bis in die Peripherie sichtbar

Grad 2: Durchfluss bis in die Peripherie, jedoch sichtbar verlangsamt

Grad 3: normale Perfusion

Die linksventrikuläre Funktion wurde anhand von biplanen Ventrikulogrammen bewertet. Die Diagnose einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion wurde gestellt, wenn in mindestens 2 Wandabschnitten eine Hypokinesie bestand. Die Messungen wurden von einem technischen Assistenten durchgeführt, der am Eingriff selbst nicht beteiligt war und die qualitativen Bewertungen des Untersuchers nicht kannte. Vor und nach der Stentplatzierung wurden mit der quantitativen Koronarangiographie die verschiedenen Lumina vermessen. Mit der quantitativen Koronarangiographie, die mit automatischen Konturfindungsalgorithmen arbeitet, ist es möglich Stenosen zweidimensional und rekapitulierbar zu vermessen. Die ersten Computersysteme zur quantitativen Analyse von Koronarangiogrammen wurden in den Jahren 1977 und 1978 eingeführt. Seitdem sind diese unentwegt weiterentwickelt und verbessert worden, so dass sie heute dem Untersucher als eine objektive und reproduzierbare Methode zur Verfügung stehen. In dieser Studie wurden die quantitativen Analysen „off-line“ auf einem Computerauswertungssystem durchgeführt (CMS, Medis Medical Imaging Systems, Leiden, NL). Dieses System ermöglicht eine sehr genaue Vermessung selbst kleiner Koronargefäße. Folgende Messwerte wurden für jedes gestentete Segment erhoben: minimaler Lumendurchmesser (MLD) der Stenose, Referenzdurchmesser (RD), Stenosenlänge und Ballondurchmesser bei maximaler Ballonaufdehnung. Der Referenzdurchmesser ergibt sich aus dem Mittelwert vom proximalen und distalen Gefäßdurchmesser im nichtstenosierten Bereich. Der acute elastic Recoil wurde als Differenz zwischen Ballondurchmesser und MLD am Ende der Prozedur gemessen. Als akuten Lumengewinn (acute gain) wurde die Differenz zwischen dem MLD am Ende der Intervention und dem MLD vor der Intervention bezeichnet. Der Lumenverlust im Zeitraum zwischen dem Ende der Intervention und

der Kontrollangiographie (late loss) wurde aus der Differenz zwischen dem MLD unmittelbar nach Intervention und dem MLD bei der Kontrollangiographie berechnet. Der Verlustindex (loss index) entsprach dem Quotienten aus spätem Verlust und akutem Gewinn.

## **2.5 Definitionen und Studienendpunkte**

Primärer Endpunkt der Studie war die Einjahresüberlebensrate ohne Komplikationen. Folgende Ereignisse wurden als Komplikation gewertet: Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisation des Zielgefäßes (z.B. durch PTCA) und Bypassoperation. Ein akuter Herzinfarkt wurde diagnostiziert, wenn das klinische Zeichen Brustschmerz vorlag, im EKG pathologische Q-Zacken erkennbar waren, oder es zu einem Anstieg der Kreatininkinase (CK) um mehr als das doppelte des Normwertes kam. Die CK wurde vor und unmittelbar nach der Implantation bestimmt, alle 8 Stunden am ersten postinterventionellen Tag und danach einmal täglich bis zur Entlassung. Eine Revaskularisation wurde durchgeführt, wenn eine Restenose angiographisch gesichert werden konnte und Symptome einer Ischämie vorlagen. Kardiale Komplikationen wurden während des gesamten Beobachtungszeitraums (Follow-up) dokumentiert. Dies erfolgte mit Hilfe eines Fragebogens telefonisch mit dem Patienten selbst oder seinem Hausarzt, oder bei erneuter stationärer Vorstellung. Alle Todesursachen wurden als kardial eingestuft, wenn eine Autopsie nicht eine kardiale Todesursache ausschloss. Sekundärer Endpunkt der Studie waren das Auftreten von Stentthrombosen innerhalb der ersten 30 Tage (TIMI-Fluss Grad 0 oder 1 bei der Angiographie) und eine Restenose (Durchmesserstenose  $\geq$  50%) bei der angiographischen Kontrolluntersuchung.

## 2.6 Statistische Methoden

Grundlage für die Fallzahlschätzung war der primäre Endpunkt, das Auftreten von Komplikationen innerhalb des ersten Jahres nach Stentimplantation. Es wurde bei der Niederdruckimplantation von einer 20%-igen und bei der Hochdruckimplantation von einer 13%-igen Komplikationsrate ausgegangen. Um signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsstrategien mit einer Power von 80% und einem  $\alpha$  von 0,05 erfassen zu können, kalkulierte sich eine Patientenzahl von 466 pro Gruppe.

Beide Behandlungsgruppen wurden gemäß „Intention to treat“ miteinander verglichen. Diskrete Variablen werden als absolute oder relative Werte angegeben. Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden bei kategorischen Daten mit dem  $\chi^2$ -Test und bei kontinuierlichen Daten mit dem t-Test beurteilt. Kalkuliert wurde weiterhin das relative Risiko für Komplikationen, die mit einer Hochdruckimplantation assoziiert sind. Eine statistische Signifikanz wurde für p-Werte  $\leq 0,05$  angenommen. Die Bestimmung der mit Hochdruck assoziierten Risiken erfolgte durch Cox-Regressionsanalyse. Das Cox Proportional Hazard Model wurde zur Analyse herangezogen, da in diesem Model eine zeitabhängige Veränderung des Risikos berücksichtigt wird. Bei signifikanten p-Werten wurde das damit assoziierte Risiko (mit Angabe des 95% Konfidenzintervalls) berechnet. Diese Analysen wurden mit dem S-Plus Statistical Software Package durchgeführt.

## **3 Ergebnisse**

Von den 934 Patienten, die an der Studie teilnahmen, wurden 468 in die Hochdruck-Gruppe und 466 in die Niederdruckgruppe randomisiert.

### **3.1 Patienten- und Implantationsbezogene Charakteristika**

#### Patientencharakteristika:

Die Patientencharakteristika beider Gruppen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Beide Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren klinischen Ausgangscharakteristiken. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Intervention  $64,6 \pm 10,5$  in der Hochdruckgruppe und  $64,2 \pm 10,6$  Jahre in der Niederdruckgruppe. Der Frauenanteil lag bei 24,8% bei der Hochdruckgruppe und bei 23,6% bei der Niederdruckgruppe. In der Hochdruckgruppe lag der Anteil der Diabetiker bei 20,7% in der Niederdruckgruppe bei 21,5%. Eine instabile Angina Pectoris hatten 30,8% der Patienten in der Hochdruckgruppe und 29,2% der Patienten in der Niederdruckgruppe.

Tabelle 2 Patientencharakteristika

	Hochdruck (n=469)	Niederdruck (n=466)
Alter (Jahre)	64,6±10,5	64,2±10,6
Frauen (%)	24,8	23,6
Arterielle Hypertonie (%)	67,7	71,2
Diabetes (%)	20,7	21,5
Raucher (%)	30,8	32,0
Hypercholesterinämie	38,7	35,0
Instabile Angina pectoris (%)	30,8	29,2
Z.n. PTCA (%)	10,5	14,4
Z.n. koronarer Bypass-op (%)	6,6	8,4
Reduzierte LV-Funktion (%)	46,8	48,3
Gefäßkrankung (%)		
-1-Gefäßkrankung	31,8	29,8
-2-Gefäßkrankung	32,5	32,8
-3-Gefäßkrankung	35,7	37,4

Läsionsbezogene Charakteristika:

Die läsionsbezogenen Charakteristika sind in der Tabelle 3 dargestellt. Die Diameterstenose war höher bei Patienten in der Hochdruckgruppe, ansonsten waren die Daten in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.



Tabelle 3 Läsionsbezogene Charakteristika

	Hochdruck (n = 469)	Niederdruck (n = 466)
Interventionsgefäß (%)		
-Hauptstamm	1,9	1,3
-LAD	44,4	44,2
-LCx	19,5	20,8
-RCA	34,2	33,7
ACC/AHA Läsionstyp (%)		
-A	9,0	10,9
-B1	25,4	29,6
-B2	48,5	44,0
-C	17,1	15,5
Verkalkte Läsionen (%)	18,2	15,2
Chronische Verschlüsse (%)	7,7	5,8
Ostiumstenosen (%)	6,6	6,9
Läsionslänge (mm)	11,5±5,7	10,9±5,5
Gefäßgröße (mm)	2,98±0,5	2,94±0,46
DS vor Intervention (%)	75,0±14,2*	72,6±15,0

\* P<0.05 vs. Niederdruck

ACC/AHA= American College of Cardiology/American Heart Association;

LAD= R.descendens anterior; LCx= R.circumflexus; RCA= A.coronaria dextra;

DS= Diameterstenose

Prozeduralbezogene Charakteristika:

Die prozeduralen Charakteristika sind in Tabelle 4 dargestellt. Die primäre Erfolgsrate lag in der Hochdruckgruppe bei 98,3% und in der Niederdruckgruppe bei 98,9%. Der angewandte Druck unterschied sich in den beiden Gruppen im Mittel um ca. 6 atm.

Tabelle 4 prozeduralbezogene Charakteristika

	Hochdruck (n = 468)	Niederdruck (n = 466)
Maximaler Ballondruck (atm)	16,9±2,0*	11,1±2,1
Ballon- Gefäßverhältnis	1,09±0,10	1,08±0,09
Zahl der implantierten Stents	1,6±1,0	1,6±1,1
Stenttyp		
-Inflow (%)	25,9	27,7
-NIR (%)	20,7	21,9
-Palmaz-Schatz (%)	20,5	18,5
-PURA-A (%)	19,0	19,5
MULTI-LINK (%)	13,9	12,4
Residuelle Dissektion nach Stent (%)	2,4	2,6
DS nach Intervention (%)	5,4±8,4*	6,9±7,0
Elastischer Recoil (mm)	0.36±0.21	0.37±0.19
Akuter Lumengewinn (mm)	2,12±0,56*	1,97±0,52
Primäre Erfolgsrate (%)	98,3	98,9

\*P<0,05 vs. Niederdruck

Angabe als Mittelwert ± SD oder in %; DS= Diameterstenose

Bei 45 Patienten der Niederdruckgruppe, davon 14 mit verkalkten Läsionen, wurde ein über dem im Protokoll festgelegter Druck angewandt, um ein angiographisch besseres Ergebnis zu erzielen. Bei 24 dieser 45 Patienten (53%) war der Ballondruck jedoch nur 1 atm über dem oberen Grenzwert von 13 atm. Bei 48 Patienten der Hochdruckgruppe war der Implantationsdruck niedriger als im Protokoll vorgegeben, beispielsweise um eine mögliche Gefäßdissektion zu vermeiden. Bei 20 von ihnen lag der gewählte Druck ebenfalls bei 14 atm. Folgendes Histogramm gibt den bei beiden Gruppen tatsächlich verwendeten Implantationsdruck wieder:

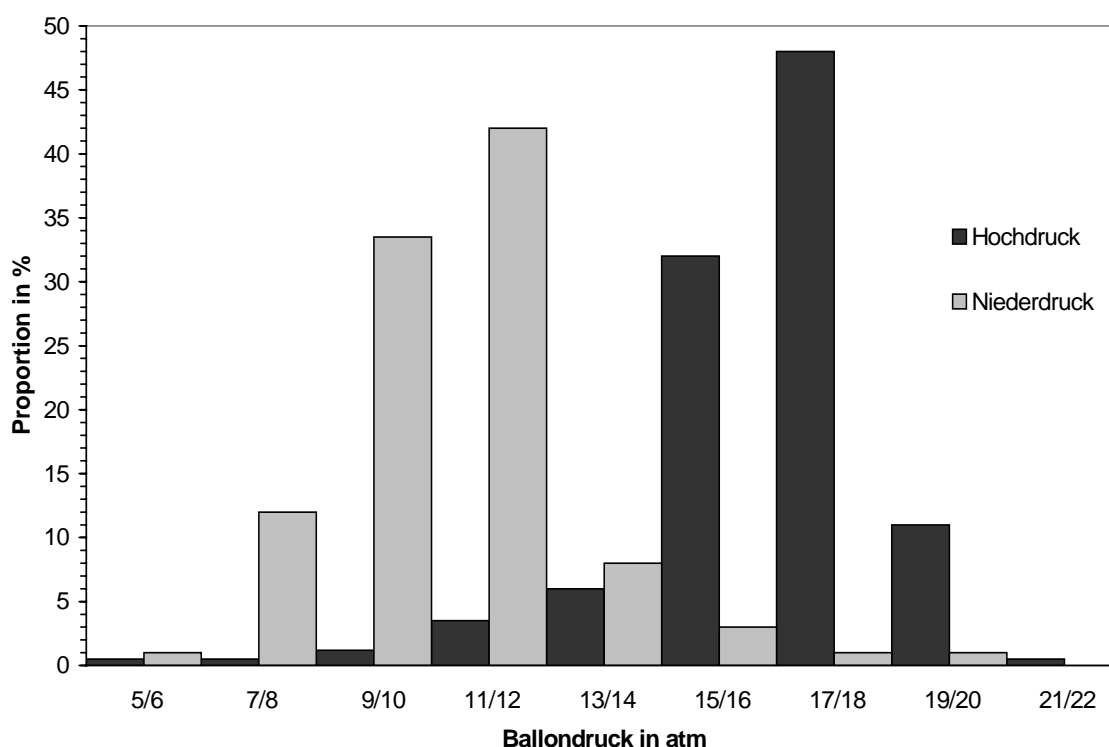


Abbildung 1 Implantationsdruck bei Patienten in der Hochdruck- und Niederdruckgruppe

### 3.2 Klinischer Verlauf über 30 Tage

In der Tabelle 5 wird der Unterschied zwischen beiden Implantationstechniken in Hinblick auf die Komplikationen Tod, Stentverschluss und Reintervention während der ersten 30 Tage dargestellt. In keiner der beiden Gruppen trat eine koronare Perforation auf. In der Gruppe mit Hochdruckdilatation verstarben 2 Patienten (0,4%), in der Niederdruckgruppe verstarben 4 Patienten (0,9%). Einen nichttödlichen Myokardinfarkt erlitten insgesamt 34 Patienten der Hochdruckpatienten, 4 von ihnen einen transmuralen Infarkt mit einer Q-Welle im EKG. In der Niederdruckgruppe erlitten insgesamt 18 Patienten einen Infarkt, davon 2 einen transmuralen Infarkt. Somit bestand eine signifikant höhere Inzidenz von nicht-transmuralen Infarkten in der Gruppe mit Hochdruckdilatation mit 6,4% gegenüber 3,4% in der Niederdruckgruppe innerhalb der ersten 30 Tage mit einem relativen Risiko von 1,87 (Konfidenzintervall 1,02 zu 3,42 siehe Abbildung 2). Eine koronare Bypassoperation mussten in jeder Gruppe bei jeweils einem Patienten durchgeführt werden. Eine Re-PTCA erhielten 9 (1,9%) der Hochdruck und 11 (2,4%) der Niederdruckpatienten. Eine Stentokklusion trat bei 8 (1,7%) der

Hochdruck- und bei 9 (1,9%) der Niederdruckpatienten auf. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die klinischen Ergebnisse mit dem jeweiligen relativen Risiko:

Tabelle 5 Patienten mit Komplikationen während der ersten 30 Tage

	Hochdruck (n=468)	Niederdruck (n=466)	Risiko für Komplikation (95%CI)
Stentokklusion	8 (1,7)	9 (1,9)	0,89 (0,30-2,56)
Tod	2 (0,4)	4 (0,9)	0,50 (0,05-3,46)
Nichttödlicher transmuraler Infarkt	4 (0,9)	2 (0,4)	2,00 (0,29-21,93)
koronare Bypassoperation	1 (0,2)	1 (0,2)	1,00 (0,01-78,00)
Re-PTCA	9 (1,9)	11 (2,4)	0,81 (0,03-2,14)
Eines der obigen Ereignisse	13 (2,8)	14 (3,0)	0,92 (0,40-2,10)

CI= Konfidenzintervall

Die Abbildung 2 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Myokardinfarkte in beiden Gruppen.

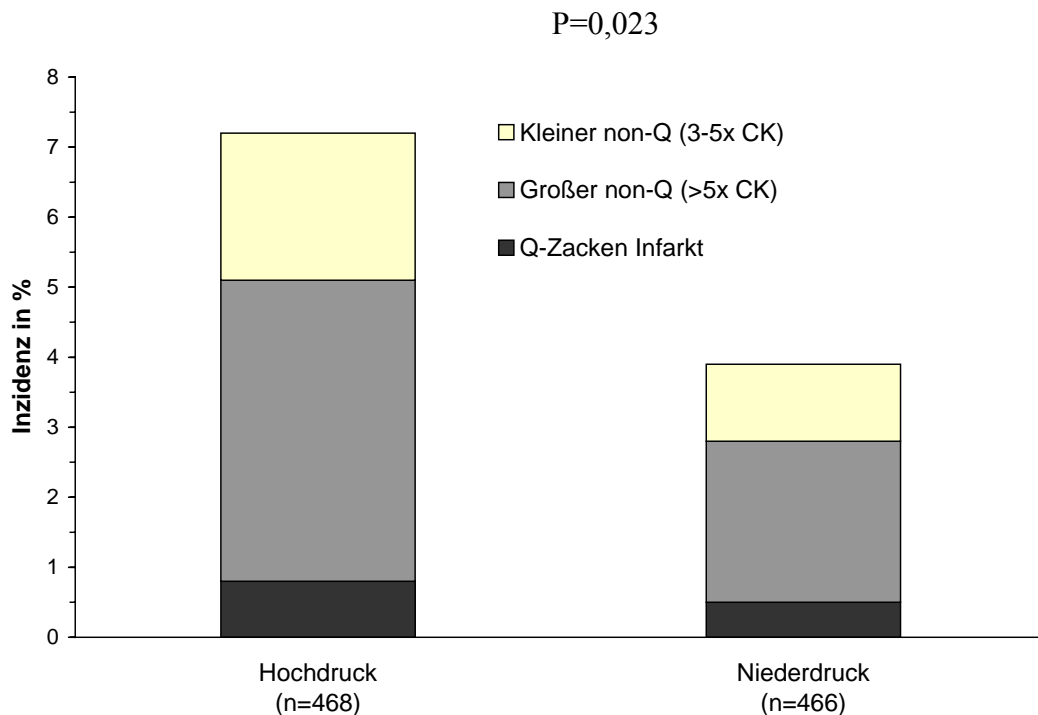


Abbildung 2 Häufigkeitsverteilung der Myokardinfarkte in beiden Gruppen

### 3.3 Klinischer Verlauf über 1 Jahr

Im Langzeitverlauf ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (siehe Tabelle 6). Den primären Endpunkt der Studie, den komplikationslosen 1-Jahres-Verlauf, erreichten 78,8% der Patienten in der Hochdruck- und 75,5% in der Niederdruckgruppe. Ebenso wenig unterschieden sich die Gesamtüberlebensrate und die Infarkt-freie-Überlebensrate:

Tabelle 6 Langzeitverlauf über ein Jahr

	Hochdruck (n=468)	Niederdruck (n=466)	Risiko für Komplikation (95%CI)
Gesamtüberlebensrate (%)	96,9	94,8	0,74 (0,40-1,37)
Überlebensrate (%) ohne Myokardinfarkt	94,9	93,8	0,82 (0,48-1,41)
Überlebensrate (%) ohne Myokardinfarkt und ohne Revaskularisation	78,8	75,5	0,85 (0,65-1,11)

CI= Konfidenzintervall

Hinsichtlich des primären Studienendpunktes ergaben sich auch in den verschiedenen Untergruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Tabelle 7 zeigt das Risiko für Komplikationen im 1-Jahresverlauf für die entsprechenden Untergruppen:

Tabelle 7 Risiko für Komplikationen im 1-Jahresverlauf (Tod, transmuraler Infarkt, Revaskularisation) bei Hochdruckimplantation in verschiedenen Untergruppen

	Risiko für Komplikationen (95%CI)
Patienten mit Inflow Stent	0,89 (0,55-1,42)
Patienten mit MULTI-LINK Stent	1,16 (0,37-3,69)
Patienten mit NIR Stent	1,00 (0,60-1,65)
Patienten mit Palmaz-Schatz Stent	0,84 (0,42-1,67)
Patienten mit PURA-A Stent	0,70 (0,36-1,34)
Patienten mit ACC/AHA-Läsionen Typ B2/C	0,79 (0,57-1,09)
Patienten mit verkalkten Läsionen	1,25 (0,65-2,40)
Patienten mit Stent in Gefäßen $\leq 2,8$ mm	0,78 (0,52-1,15)

In der Tabelle 8 sind die Ergebnisse der Untergruppen in Abhängigkeit vom tatsächlich benutzten Druck wiedergegeben. Es zeigen sich für beide Gruppen keine unterschiedlichen Resultate zwischen Patienten, bei denen der Druck von dem des Protokolls abwich, und Patienten, bei denen die Stents nach der Protokollvorgabe implantiert wurden.

Tabelle 8 Ergebnisse der Untergruppen, definiert durch den per Randomisation festgelegt und den tatsächlich angewandten Implantationsdruck

	Hochdruck (n=468)		Niederdruck (n=466)	
	Angewandter Druck 15-20 atm (n=420)	Angewandter Druck<15 atm (n=48)	Angewandter Druck 8-13 atm (n=421)	Angewandter Druck >13 atm (n=45)
Angewandter Druck (atm)	17,4±1,3	12,5±1,7	10,6±1,5	15,3±1,9
Stentokklusion (%)	1,7	2,1	1,9	2,2
Restenoserate (%)	30,9	26,5	31,9	26,3
Überlebensrate (%) -ohne Myokardinfarkt und ohne Revaskularisation	78,8	79,2	75,1	79,9

### 3.4 Angiographische Ergebnisse

372 (83%) Patienten aus der Hochdruck- und 370 (82,2%) Patienten aus der Niederdruckgruppe unterzogen sich einer Kontrollangiographie (siehe Tabelle 9). Die gemessene Restenoserate lag in der Hochdruckgruppe bei 30,4%, und in der Niederdruckgruppe bei 31,4%. Im Vergleich zur Niederdruckimplantation lag das relative Risiko in der Hochdruckgruppe für eine Restenose bei 0,97 (Konfidenzintervall 0,75-1,26). Auch die übrigen Daten aus der quantitativen Angiographie waren nicht verschieden: Die Diameterstenose betrug in der Hochdruckgruppe 41,4±25,8% und in der Niederdruckgruppe 43,5±28,1%. Später Lumenverlust und Verlustindex unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant. Der späte Lumenverlust betrug 1,13±0,79 mm in der Hochdruckgruppe und 1,10±0,79 mm in der Niederdruckgruppe.

Tabelle 9 Ergebnisse der Kontrollangiographie

	Hochdruck (n=468)	Niederdruck (n=466)	Risiko für Komplikationen (95%CI)
Diameterstenose (%)	41,4±25,8	43,5±28,1	
später Lumenverlust (mm)	1,13±0,79	1,10±0,79	
Verlustindex	0,55±0,39	0,59±0,47	
Restenoserate (%)	30,40	31,40	0,97 (0,75-1,26)
-Stenose (%)	26,60	25,50	1,05 (0,79-1,39)
-Verschlüsse (%)	3,80	5,90	0,63 (0,32-1,24)

CI= Konfidenzintervall

Die folgende Abbildung zeigt die Restenoserate in Abhängigkeit von der Randomisationsgruppe.

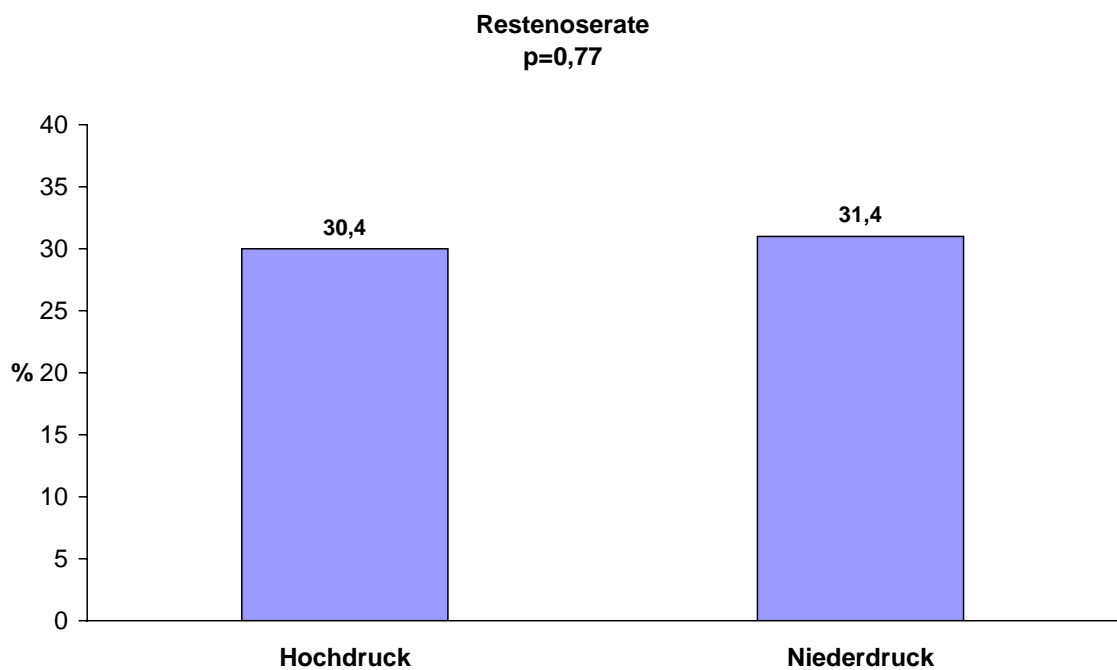


Abbildung 3 Restenoserate



## **4 Diskussion**

In dieser randomisierten Studie wurden bei 934 Patienten mit koronarer Herzkrankheit zwei verschiedene Strategien für die koronare Stentimplantation angewandt. Dabei wurde die Hochdrucktechnik mit der Niederdrucktechnik verglichen. In beiden Studiengruppen gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen innerhalb eines Jahres. Die Rate der periprozedural auftretenden nicht-transmuralem Myokardinfarkte in der Gruppe mit Hochdruckimplantation war sogar erhöht. Weiterhin zeigte sich, dass die systematische Anwendung von hohen Implantationsdrücken weder mit einer Reduktion von Restenoserate noch dem Auftreten von Stentthrombosen assoziiert ist.

### **4.1 Hochdruckimplantation und frühe Komplikationen**

Die Inzidenz von Stentthrombosen innerhalb der ersten dreißig Tage lag bei 1,8% in der aktuellen Studie. Diese Zahl deckt sich mit anderen Studien, in denen die Patienten ebenfalls mit Aspirin und Tiklopidin behandelt wurden (5,17,1,20). Es konnte kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf diese Komplikation zwischen den beiden Implantationsregimen nachgewiesen werden. Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass die Fallzahlberechnung nicht für den Endpunkt Stentthrombose ausgerichtet war. Frühere Studien berichteten über niedrigere Stentthromboseraten bei der gleichzeitigen Anwendung der Hochdrucktechnik und der kombinierten Therapie mit Aspirin und Tiklopidin (17,1). In zwei randomisierten Studien konnte ein unabhängiger günstiger Effekt der antithrombozytären Therapie auf das Auftreten von Stentthrombosen gezeigt werden (27,20). Diese Strategie war besonders von Vorteil für Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Stentthrombose (28). Die Anzahl früher klinischer Komplikationen wie z.B. transmuraler Infarkt, Reintervention und Tod waren in beiden Gruppen vergleichbar. Es fand sich jedoch nach der Hochdruckimplantation eine signifikant häufigere Erhöhung der Kreatininkinase (CK) als Zeichen eines nicht-transmuralem Infarktes. Vor kurzem hatten Califf und seine Kollegen in einer Studie darauf hingewiesen, dass nach einer koronarangiographischen Intervention bei 5-30% der Patienten ein Anstieg der CK nachweisbar ist. Dies zieht auch größere kardiovaskulären Komplikationen und auch höherer Kosten nach sich (4). Für die

häufigere CK-Erhöhung nach Hochdruckimplantation könnten myokardiale Nekrosen verantwortlich sein, entstanden durch vermehrte Mobilisation und periphere Embolisation von arteriosklerotischen Plaques oder häufigere Kompression von Seitenästen.

Einige Studien weisen sogar explizit auf eine suboptimale Stentexpansion trotz Hochdruckimplantation hin. Die Gruppe um Bermejo stellte zum Beispiel fest, dass trotz Druckwerte von  $24 \pm 2$  atm nur 57% des gewünschten Lumendurchmessers erreicht wurde. Die Gründe hierfür waren eine inadäquate Ballonexpansion und der elastic Recoil (3). Welche Strategie die beste ist, um optimale Stentausdehnung zu erlangen, wird sich noch in zukünftigen Studien zeigen.

## **4.2 Hochdruckimplantation und Restenose**

Das nach der Stentimplantation gewonnene Lumen sagt am meisten über die Restenoserate im weiteren Verlauf aus (16). Man ging davon aus, dass eine Stentimplantation mit höheren Druckwerten zu einem größeren Lumenzuwachs führt. Es zeigte sich tatsächlich unmittelbar nach Intervention ein geringer, aber signifikanter Unterschied bezüglich der Residualstenose. Auf der anderen Seite befürchtete man allerdings durch die Verwendung hoher Implantationsdrucke auch eine Exazerbation der hyperplastischen Gefäßantwort. Die aktuelle randomisierte Studie zeigt, dass die Restenoserate nach koronarer Stentimplantation mit dem angewandten Ballondruck nicht zusammenhängt. Alle angiographischen und klinischen Anzeichen der Restenose waren im Hochdruck- und im Niederdruckarm vergleichbar. Die Ergebnisse unterstützen somit nicht die gerechtfertigte Befürchtung, dass diese Methode als Stimulus für eine verstärkte neointimale Hyperplasie dient.

### 4.3 Studienlimitationen

Eine allgemeine Schwierigkeit, die verschiedenen Ergebnisse von Studien, die sich mit dem Implantationsdruck beschäftigen, miteinander zu vergleichen, ergibt sich vor allem aus der fehlenden einheitlichen Definition für Hochdruckimplantation. So erschwert zum Beispiel eine große Spannweite in der Hochdruckdefinition vor allem im unteren Bereich zwischen 12 und 14 atm eine klare Aussage über die klinischen Ergebnisse, da in anderen Studien diese Werte in den Niederdruckbereich eingeordnet wurden. Die in der vorliegenden Studie angewandten Drucke in der Gruppe mit Hochdruckdilatation entsprechen den von Colombo angewandten, der diese Strategie erstmals vorschlug (5). Sie entsprechen auch den Empfehlungen des American College of Cardiology Expert Consensus Document (14). Das gleiche gilt für die Definition einer Niederdruckimplantation. Die Pioniere der Stentimplantation verwendeten Druckwerte zwischen 6 und 10 atm, bzw. zwischen 9 und 12 atm (12,14). Der in dieser Studie verwendete Druck in der Niederdruckgruppe ist weiterhin vergleichbar mit den Druckwerten von  $10 \pm 8$  atm, die in der BENESTENT-Studie verwendet wurden (30).

Ein größerer akuter Lumengewinn kann auch durch Verwendung größerer Ballons oder mit einer Kombination aus größerem Ballon und hohem Druckwert erreicht werden. Um die Änderung des Ballon/Gefäßverhältnis über die Ballongröße möglichst zu verhindern, wurden in dieser Studie nur sogenannte non-compliant Ballons verwendet. Diese sind so beschaffen, dass sie einem ansteigendem Druck kaum nachgeben. Aber auch damit war das Ballon/Gefäßverhältnis nicht völlig unabhängig vom Inflationsdruck. Ändern sich Druck und Ballon/Gefäßverhältnis gleichsinnig, ist es schwierig die unabhängige Rolle des Inflationsdruckes zu beurteilen. Die vorliegenden Ergebnisse dürfen nicht auf Prozeduren übertragen werden, bei denen aus der Kombination von hohem Druck und Ballons mit hoher Compliance eine signifikante Zunahme des Ballon/Gefäßverhältnisses resultiert. Ziel war es vielmehr ein vergleichbares Ballon/Gefäßverhältnis in beiden Gruppen herzustellen, um eine unabhängige Rolle des Implantationsdruckes erfassen zu können.

Eine weitere Limitation folgt aus der Tatsache, dass nicht bei allen Patienten der durch die Randomisation vorgegebene Druckbereich eingehalten wurde. Allerdings waren die Abweichungen meist minimal und nur 6% der Patienten des Hochdruckarmes und 4,5% der Patienten des Niederdruckarmes wechselten in die jeweils andere Gruppe. Dies

zeigt, dass eine einheitliche Druckstrategie nicht für alle Arten von Läsionen verwendet werden kann.

#### **4.4 Prädiktoren der Restenose**

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der Rolle von klinischen, angiographischen und prozeduralen Prädiktoren für ein erhöhtes Restenoserisiko. Den prozeduralen Faktoren kommt dabei besondere Bedeutung zu, da sie vom Untersucher beeinflusst werden können. Als stärkster klinischer Faktor zeigte sich das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Man vermutet eine verstärkte Neointimaprolieration durch eine gesteigerte Plättchenaktivierung und eine stärkere Stimulation von Wachstumsfaktoren auf glatte Muskelzellen (2). Kastrati und seine Mitarbeiter konnten in einer Studie an 1349 Patienten aufzeigen, dass neben der Komplexität einer Stenose chronische Gefäßverschlüsse, eine LAD-Läsion und eine vorhergegangene PTCA unabhängige angiographische Risikofaktoren für das Auftreten von Restenose sind. Als stärkste unabhängige prozedurale Prädiktoren zeigten sich hier multiple Stents und eine MLD < 3mm nach Stentimplantation (16).

Längere Läsionen werden in der Regel mit multiplen, häufig überlappenden Stents versorgt. Die Läsionslänge, die Zahl der implantierten Stents sowie überlappende Technik wurden in einer multivarianten retrospektiven Analyse an 2736 Patienten ebenfalls als unabhängige Prädiktoren für Restenose identifiziert. Dabei hatte die Läsionslänge einen unabhängigen negativen Effekt, der durch die Implantation von multiplen und überlappenden Stents weiter verstärkt wurde. Man glaubt, dass eine längere Läsionen mit einem größeren Plaquevolumen verknüpft ist, das als wesentlicher Stimulus für die Proliferation glatter Muskelzellen gilt (15). Im Tiermodell am Schwein konnte gezeigt werden, dass das Überlappen von Stents zu einer neointimalen Hyperplasie führt (24). Auch in der klinischen Studie von Ellis und Kollegen zeigten sich höhere Restenoseraten (8). Intravasale Ultraschalluntersuchungen ergaben allerdings bei limitierter Patientenzahl keine vermehrte Intimabildung an den Überlappingsstellen, so dass hier weitere Studien abgewartet werden müssen (13). Zusätzliche unabhängige Risikofaktoren sind ein hoher Wert der prozentualen Diameterstenose vor Intervention und ein niedriger Ballon-Gefäß-Quotient.

Um den Einfluss des Ballon-Gefäß-Quotienten auf die Restenose genauer zu beurteilen, erfolgte in einer Studie der ISAR-Gruppe die Durchführung einer multiplen logistischen Regressionsanalyse mit einer Analyse des Einflusses zweier verschiedener Ballon/Gefäß-Quotienten auf die Wahrscheinlichkeit einer Restenose. Mit abnehmender Gefäßgröße steigt das Risiko für eine Restenose für beide Ballon/Gefäß-Quotienten progressiv an. Ein niedrigeres Restenoserisiko war bei dem höheren Ballon/Gefäß-Quotienten zu erwarten, gültig für alle ausgewerteten Gefäßgrößen. In der CHAID-Analyse wurde deutlich, dass Patienten mit kleinen Gefäßen in weitere Subgruppen unterteilt werden konnten. Dabei zeigte sich ein besonders großes Restenoserisiko bei Patienten mit Diabetes mellitus und gleichzeitig komplexen Läsionen (7).

Unterschiedliches Oberflächenmaterial und Stentdesign beeinflussen auch das Restenoserisiko. Experimentelle Untersuchungen hatten zum Beispiel herausgefunden, dass die Implantation von Stents mit „corrugated ring design“ (z.B. Multi-Link) im Vergleich zu solchen mit „slotted tube design“ (z.B. Palmaz-Schatz) mit einer signifikanten Reduktion der Gefäßwandverletzung, der Anzahl der adhärenen Monozyten und somit auch der neointimalen Hyperplasie assoziiert ist (25). Ebenso spielen Stentmaterial und die Beschichtung von Stents eine immer größere Rolle, zum Beispiel erwiesen sich goldbeschichtete Stents nicht als vorteilhafter in Hinblick auf die Entwicklung von Restenose. In letzter Zeit kommen immer mehr medikamentenbeschichtete Stents zur Anwendung. Diese sogenannten aktiven Stents zeigen eine große Effizienz in der Reduktion der Intimahyperplasie nach Stenting. Die medikamentenbeschichteten Stents erweisen sich auch als günstig in der Behandlung von Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen, Überlappungsphänomen, Diabetes mellitus und kleinen Gefäßen. Hinsichtlich des Benefits für die klinisch harten Endpunkten wie Infarktrate und Mortalität liegen bisher noch keine Daten vor.

## 5 Zusammenfassung

Die koronare Stentimplantation ist eine etablierte Methode zur Behandlung der stenosierenden koronaren Herzerkrankung. Die wesentlichen Limitationen dieser Behandlung liegen in der Entwicklung von thrombotischen Stentverschlüssen und in der Ausbildung einer Restenose. Zur Verminderung subakuter thrombotischer Stentverschlüsse, die häufig in einem Herzinfarkt resultieren, wurden früher die Patienten mit einer überlappenden Antikoagulation mit Heparin und Marcumar sowie mit Aspirin behandelt. Anhand von intravaskulären Ultraschalluntersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine inkomplette Stentexpansion eine wichtige Ursache für thrombotische Verschlüsse darstellt. Auf Basis dieser Ergebnisse schlugen Colombo und seine Mitarbeiter eine Hochdruckimplantationstechnik vor, die zu einer besseren Stentexpansion führen sollte. Gleichzeitig schlugen sie den Ersatz der Antikoagulation durch eine kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin und Tiklopidien vor (5). In anderen randomisierten Studien konnte mit dieser Kombinationstherapie bereits eine signifikante Reduktion der thrombotisch bedingten kardialen Komplikationen gegenüber der Antikoagulation erzielt werden (17).

Das Ziel dieser Studie war es daher, den unabhängigen Einfluss des Implantationsdruckes auf die Ergebnisse nach Stentimplantation zu untersuchen. Der primäre Endpunkt war die komplikationsfreie Überlebensrate nach 1 Jahr. Die Rate thrombotischer Stentverschlüsse innerhalb der ersten 30 Tage war ein sekundärer Endpunkt. Die angiographische Restenoserate wurde als weiterer sekundärer Studienendpunkt gewählt, um den Einfluss einer optimierten Stentexpansion auf das Langzeitergebnis zu untersuchen. Insgesamt wurden 934 Patienten in die beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Eine Hochdruckdilatation war durch Ballondrucke zwischen 15-20 atm definiert, während bei der Niederdruckimplantation Drucke zwischen 8-13 atm verwendet wurden. Bezüglich des primären Studienendpunktes ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die komplikationsfreie Überlebensrate nach 1 Jahr lag bei 78,8% und bei 75,5% in der Niederdruckgruppe (relatives Risiko 0,85; 95%-Konfidenzintervall 0,65-1,11).

Die Rate thrombozytischer Stentverschlüsse innerhalb der 30 ersten Tage unterschied sich zwischen beiden Gruppen ebenfalls nicht: 1,7% in der Hochdruckgruppe gegenüber 1,9% in der Niederdruckgruppe (relatives Risiko 0,85; 95%-Konfidenzintervall 0,30-2,56). Allerdings war die Hochdruckimplantation mit einem signifikant höherem Risiko für nicht-transmurale Infarkte assoziiert: 6,4% in der Hochdruckgruppe gegenüber 3,4% in der Niederdruckgruppe (relatives Risiko 0,85; 95%-Konfidenzintervall 1,02-3,42). Obwohl die Hochdruckimplantation zu einer signifikanten Verbesserung des angiographische Akutergebnisses führte, ergab sich kein signifikanter Vorteil in der Restenoserate. Die angiographische Restenoserate lag bei 30,4% in der Hochdruckgruppe gegenüber 31,4% in der Niederdruckgruppe (relatives Risiko 0,85; 95%-Konfidenzintervall 0,75-1,26).

Zusammenfassend ergibt sich durch die Verwendung einer Hochdruckimplantationstechnik kein Vorteil bei der Implantation von koronaren Stents. Die höhere Rate an nicht-transmuralem Infarkten in Kombination mit den höheren Kosten, die durch den Einsatz spezieller Hochdruckballons entstehen, geben Anlass, diese Hochdrucktechnik nicht als verbesserte Strategie für die Stentimplantation zu empfehlen. Der Ansatz, das mechanische Vorgehen der Stentimplantation Schritt für Schritt zu optimieren, wird weiter verfolgt.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Alberio R, Hall P, Itoh A, Blengino S, Nakamura S, Martini G, Ferraro M, Colombo A. Results of a consecutive series of patients received only antiplatelet therapie after optimized stent implantation: comparison of aspirin alone versus combines ticolopidine and aspirin therapy. *Circulation*. 1997;95(5):1145-1156
2. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:528-35
3. Bermejo J, Botas J, Garcia E, Elizaga J, Osende J, Soriano J, Abeytua M, Delcan JI. Mechanismus of residual stenosis after high–pressure stent implantation: a quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1998;98:112-118
4. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ, Cohen EA. Myonecrosis after revascularization procedures. *J-Am-Coll-Cardiol*. 1998;31(2):241-51
5. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation*. 1995;91(6):1676-1688
6. Duissillant GR, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LR, Popma JJ, Wong SC, Leon MB. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:720-724
7. Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schömig A. Vessel Size and Long-Term Outcome after Coronary Stent Placement. *Circulation*. 1998; 1875-1880
8. Ellis SG, Savage M, Fischmann D, Baim DS, Leon M, Goldberg S, Hirschfeld JW, Cleman MW, Teirstein PS, Walker C, Bailey S, Buchbinder M, Topol EJ, Schatz RA. Restenosis after placement of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries: Initial results of a multicenter experience. *Circulation*. 1992;86:1836-1844



9. Fischell TA, Derby G, Tse TM, Stadius ML. Coronary artery vasoconstriction routinely occurs after percutaneous transluminal angioplasty. *Circulation*. 1988; 78:1323-1334
10. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Noboyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shaknovich A, Hishfeld J, Bailey S, Ellis S, RakeR, Goldberg S. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994;331:496-501
11. Gordon PC, Gibson CM, Cohen DJ, Carrozza JP, Kuntz RE, Baim DS. Mechanisms of restenosis and redilation within coronary stents: Quantitative angiographic assessment. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21:1166-1174
12. Haude M, Erbel R, Straub U, Dietz U, Schatz R, Meyer J. Coronary vessel stent implantation in patients with symptomatic dissections following balloon dilatation. *Z-Kardiol*. 1990;79 (12) :843-9
13. Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF. Patterns and mechanism of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1996<, 94 (6):1247-54
14. Holmes DR, Hirshfeld J, Jr., Faxon D, Vlietstra RE, Jacobs A, King SB, 3rd. ACC Expert Consensus document on coronary artery stents. Document of the American College of Cardiology. *J-Am-Coll-Cardiol*. 1998; 32 (5):1471-82
15. Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann FJ, Schömig A. Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol*. 1999;83:1617-1622
16. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky H, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1428-1436

17. Karrison GJ, Morice MC, Benveniste E, Bunouf P, Aubry P, Cattan S, Chevalier B, Commenau P, Cribier A, Eiferman C, Grollier G, Guerin Y, Henry M, Lefevre T, Livarek B, Louvard Y, Marco J, Makowski S, Monassier JP, Pernes JM, Rioux P, Spaulding C, Zemour G. Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy: 30-day clinical outcome of the French Multicenter Registry. *Circulation*. 1996;94:1519-1527
18. Kollum M, Kaiser S, Kinscherf R, Metz J, Kübler W, Hehrlein C. Apoptosis after stent implantation compared with balloon angioplasty in rabbits. Role of macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:2383-2388
19. Le Breton H, Plow EF, Topol EJ. Role of platelets in restenosis after percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1643-1651
20. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KKL, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med*. 1998;339:1665-1671
21. Minz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler RF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB: Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1996; 94:35-43
22. Moreno PR, Palacios IF, Leon MN, Rhodes J, Fuster V, Fallon JT. Histopathologic comparison of human coronary in-stent and post-balloon angioplasty restenotic tissue. *Am J Cardiol*. 1999;84:462-466
23. Nakamura S, Hall P, Gaglione A, Tiecco F, Di Mario M, Maiello L, Martini G, Colombo A. High pressure assisted coronary stent implantation accomplished without intravascular ultrasound guidance and subsequent anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29:21-7

24. Puel J, Joffre F, Rousseau H, Guermonprez JL, Lancelin B, Morice MC, Valeix B, Imbert C, Bounhoure JP. Endo-prothèses coronariennes autoexpansives dans le prévention des resténoses après angioplastie transluminale. Arch Mal Cœur Vaiss. 1987 ;80 :1311-1312
25. Rogers C, Edelman ER. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. Circulation. 1995;91:2995-3001
26. Schatz RA, Goldberg S, Leon M, Baim D, Hirschfeld J, Cleman M, et al. Clinical experience with the Palmaz- Schatz coronary stent. J Am Coll Cardiol. 1991; 17 (6 Suppl B):155b-159b
27. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth E, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulation therapy after coronary–artery stenting. N Engl J Med. 1996;334 (17):1084-1089
28. Schühlen H, Hadamitzky M, Walter H, Ulm K, Schömig A. major benefit from antiplatelet therapie for patients at high risk for adverse cardiac events after coronary Palmaz- Schatz stent placement: analysis of a prospective risk stratification protocol in the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) trial. Circulation. 1997;95(8):2015-21
29. P.W. Serruys, Di Mario. „Who was thrombogenic: the Stent or the doctor?“ Circulation. 1995,91:189-3
30. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van den Heuvel P, Delcan J, Morel MA. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 1994;331:489-95

31. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappeenberger L. Intravascular stent to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 1987;316: 701-706
32. The thrombolysis in myocardial infarction trial (TIMI Trial. *N Engl J Med.* 1985;312:932-936
33. Topol EJ, Califf RM, Isner JM, Prystowsky EN, Serruys PW, Swain JL, Thomas JD, Thompson PD, Young JB. "Textbook of Cardiovascular Medicine". Lippincott-Raven-Verlag, Philadelphia-New York, 1997
34. Wang K, Zhou X, Verbeken E, Zhu X, De Scheerder I, Van de Werf F. Overlapping coronary stents results in an increased neointimal hyperplasia response. Insight from a porcine stent model. *Eur Heart J.* 1998;19:61