

I. Medizinische Klinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

# **Geschlechtsspezifische Unterschiede beim Auftreten von Restenosen nach koronarer Stentimplantation**

Anna Katharina von Plato

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. apl. Prof. Dr. J. Mehilli

2. Univ.-Prof. Dr. St. Massberg

Die Dissertation wurde am 21/07/2010 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 06/04/2011 angenommen.

**MEINEN ELTERN, MEINEM MANN UND MEINEN KINDERN**

Nicht Kunst und Wissenschaft allein,  
Geduld will bei dem Werke sein.

(Johann Wolfgang von Goethe)

# **INHALTSVERZEICHNIS**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. EINLEITUNG</b>  | <b>4</b>  |
| 1.1 Epidemiologie   | 4         |
| 1.2 Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung                 | 4         |
| 1.3 Therapie der koronaren Herzerkrankung                         | 5         |
| 1.4 Restenose   | 6         |
| 1.5 Risikofaktoren für die Restenoseentwicklung                   | 7         |
| 1.6 Pathomechanismus der Restenose                                | 8         |
| 1.7 Kardiovaskuläres Risiko und geschlechtsbezogenen Unterschiede | 9         |
| <br>  |           |
| <b>2. ZIELSETZUNG DER ARBEIT</b>                                  | <b>11</b> |
| <br>  |           |
| <b>3. METHODIK</b>  | <b>12</b> |
| 3.1 Studienpopulation   | 12        |
| 3.2 Die Stentimplantation   | 12        |
| 3.3 Pharmakologische Therapie                                     | 12        |
| 3.4 Definitionen  | 13        |
| 3.5 Quantitative Koronarangiographie (QCA)                        | 15        |
| 3.6 Follow-up und Endpunkte der Studie                            | 16        |
| 3.7 Statistische Analyse  | 16        |
| <br>  |           |
| <b>4. ERGEBNISSE</b>  | <b>18</b> |
| 4.1 Grundlegende klinische Merkmale und Verfahren                 | 18        |
| 4.2 Klinischer Verlauf nach 30 Tagen                              | 21        |
| 4.3 Restenosen  | 21        |
| 4.4 Klinischer Verlauf nach einem Jahr                            | 27        |
| <br>  |           |
| <b>5. DISKUSSION</b>  | <b>29</b> |
| <br>  |           |
| <b>6. SCHLUSSFOLGERUNG</b>  | <b>33</b> |

|                                 |           |
|---------------------------------|-----------|
| <b>7. ZUSAMMENFASSUNG</b>       | <b>34</b> |
| <b>8. ABKÜRZUNGEN</b>           | <b>35</b> |
| <b>9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> | <b>36</b> |
| <b>10. TABELLENVERZEICHNIS</b>  | <b>36</b> |
| <b>11. LITERATURVERZEICHNIS</b> | <b>37</b> |
| <b>12. DANKSAGUNG</b>           | <b>49</b> |

## **1. EINLEITUNG**

### **1.1. Epidemiologie**

Die koronare Herzkrankheit stellt in den Industrieländern die häufigste Todesursache dar: Die Lebenszeitprävalenz in Deutschland beträgt für Männer 30 % und für Frauen 15 %. Krankheiten des Kreislaufsystems führen in aller Regel erst im höheren Lebensalter zum Tode. Auch bei Frauen ist heutzutage die koronare Herzkrankheit in den meisten Industrienationen eine der häufigsten Todesursachen [Gillum 1994, Kannel, Vokonas 1992, Wenger 1990]. In Deutschland lag der Anteil der an dieser Todesursache verstorbenen Frauen (58,5%) 2005 wesentlich über dem der Männer (41,5%). Frauen starben entsprechend häufiger an einer Kreislauferkrankung, weil sie im Durchschnitt älter werden als Männer.

Die häufigsten spezifischen Todesursachen waren dabei die ischämischen Herzkrankheiten mit 148 641 Verstorbenen (76 638 Frauen und 72 003 Männer). Am Herzinfarkt, der zur Gruppe der Kreislauferkrankungen gehört, verstarben 67 149 Personen, davon 54,8% Männer (36 803 Verstorbenen) und 45,2% Frauen (30 346 Verstorbenen). [Statistisches Bundesamt Deutschland 2006].

### **1.2. Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung**

Als koronare Herzerkrankung bezeichnet man die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen. Die Herzkranzarterien können isoliert oder diffus befallen werden und die Erkrankung kann unterschiedlich schnell progredient verlaufen.

Eine weit verbreitete pathogenetische Theorie der Atherosklerose ist die Response-to-Injurie-Theorie. Durch mechanische oder toxische Stimuli kommt es zu einer Verletzung des Gefäßendothels oder zu einer veränderten Funktion der Endothelzellen. Somit liegen die subendothelialen Strukturen frei. Die im Blut enthaltenen Lipide (v. a. Cholesterin) werden in den Makrophagen der Intima, den sog. Schaumzellen, eingelagert. Durch eine Hyperlipidämie wird dieser Prozess besonders stimuliert. In den Fetteinlagerungen, die dadurch entstehen, findet eine

Adhäsion von Leukozyten (v. a. Monozyten und T-Zellen) statt. Der Kern von lipidhaltigen Zellen und nekrotischem Material wird durch Einwanderung und Proliferation von glatten Muskelzellen, Makrophagen und Kollagen aus der Media in die Intima mit einer bindegewebigen Kapsel gedeckt. So entsteht die fibröse Plaque, welche die charakteristische Läsion einer fortschreitenden Atherosklerose darstellt [Fuster et al. 1992]

### **1.3. Therapie der koronaren Herzerkrankung**

Seit der Entwicklung des diagnostischen Herzkatheters in den 50er Jahren und der ersten Behandlung einer Gefäßstenose mittels Ballon 1964 von Charles Dotter und Melvin Judkins folgte eine stetige Weiterentwicklung der transluminalen Angioplastie. 1977 gelang Andreas Grüntzig in Zürich die erste perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA). Damals konnten nur die proximalen Koronargefäßabschnitte in den geraden Segmenten erreicht werden. Die Weiterentwicklung des Kathetermaterials, der Zugangsschleusen, die Fortschritte der Medizintechnik, und die digitale Bildverarbeitung machten die PTCA stetig sicherer in ihrer Anwendung und führten dazu, dass heutzutage fast jeder wichtige Abschnitt des Koronargefäßsystems zu erreichen ist.

Heute werden jährlich 1,2 Millionen Herzkatheteruntersuchungen und über 500 000 perkutane transluminale Koronarangioplastien (PTCA) durchgeführt. Bei etwa 80% dieser Patienten wird mindestens ein koronarer Stent implantiert [American Heart Association 2003].

Die technologischen Fortschritte führten zur Weiterentwicklung der interventionellen Verfahren, wie z. B. die Laserangioplastie, die Atherektomie und die Rotablation. Während diese Verfahren in den letzten Jahren rückläufig waren, werden Stents seit 1986 zunehmend implantiert [Schweizer, Kirch 1999].

Die Verfügbarkeit koronarer Stents hat vor allem wegen der Materialverbesserung zur signifikanten Änderung therapeutischer Strategien geführt und ist heute nicht nur bei drohendem Gefäßverschluss auf Grund eines entstandenen Dissektats, sondern auch als primäre Maßnahme zur Vorbeugung einer Restenose anerkannt. So zeigten

die STRESS- (Stent Restenosis Study 1994) und BENESTENT- (Belgium-Netherlands Stent Investigators 1994) Studien eine signifikante Reduktion der Restenoserate nach primärer Stentimplantation im Vergleich zur alleinigen PTCA [Carozza 2000].

Somit wurde seit der Einführung koronarer Stents 1986 die Behandlung der koronaren Herzerkrankung deutlich verbessert, jedoch bleibt das Auftreten von Restenosen ein bisher weitgehend ungelöstes Problem.

#### **1.4. Restenose**

Als Restenose bezeichnet man die Wiederverengung eines Koronargefäßes nach erfolgter Dilatation eines stenosierten Gefäßabschnittes. Diese Wiederverengung stellt heutzutage ein großes Problem in der interventionellen Kardiologie dar. Obwohl sich durch perkutane Koronarinterventionen kurzfristig gute Behandlungserfolge erzielen lassen, wird der längerfristige Erfolg durch das Auftreten von Restenosen beeinträchtigt. Restenosen treten, in Abhängigkeit von Stenose-lokalisierung und –morphologie, der verwendeten Technik und individuellen Faktoren des Patienten (Alter, Risikofaktoren, Komorbidität) - in ca. 30-50 % der Fälle auf. [Vogt, Schöls 2003]. Für die In-Stent-Restenose, für die überwiegend eine Neointimahyperplasie verantwortlich gemacht wird, wird in mehreren Studien von verschiedenen ätiologischen Faktoren ausgegangen: Gefäßanatomie, Ballondruck, Läsionslänge, Stentmaterial [Neumann 1997; Fischer 2001; Ellis 1990, Rubartelli 1998].

Die Problematik der Restenose nach Angioplastie der Koronararterien (PTCA) hat bedeutende klinische und volkswirtschaftliche Relevanz, da derzeit 20-50 % der Patienten mit symptomatischen Stenosen der Koronargefäße sich einer erneuten PTCA wegen einer Restenose im Dilatationsgebiet unterziehen müssen [Herlein 1998].

## 1.5. Risikofaktoren für die Restenoseentwicklung

Als wesentliche Risikofaktoren für eine Restenose gelten Gefäßgröße, Diabetes mellitus, vorherige Stenosemorphologie und Stenoselänge [Kastrati 1997]. Darüber hinaus sind eine Reihe genetischer Veranlagungen sowie beeinflussbarer Größen verantwortlich, die einzeln oder gemeinsam zu einem erhöhten Restenoserisiko beitragen. Hierzu zählen: Geschlecht, Alter, Östrogenkonzentration, Adipositas, Fibrinogenspiegel, Rauchen, familiär gehäufte atherosklerotische Vorerkrankungen, LDL-Spiegel, Lipoprotein a und CRP.

Hasdai und Mitarbeiter untersuchten retrospektiv in ihrer 1997 publizierten Studie den Einfluss des Rauchverhaltens auf den Langzeiterfolg nach PTCA mit gutem Primärergebnis innerhalb eines Untersuchungszeitraumes von 16 Jahren. Hierbei wurde deutlich, dass Patienten, die ihr Rauchverhalten nicht aufgaben, ein höheres Risiko besaßen einen primären Endpunkt, wie z. B. Myokardinfarkt oder Tod zu erleiden, als die Kontrollgruppe.

In der EPILOG-Studie (Evaluation in PTCA to Improve Long-term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa Blockade) wurden insgesamt 2792 Patienten eingeschlossen, hiervon hatten 638 Patienten als Nebendiagnose einen Diabetes mellitus. Die Einteilung erfolgte in eine Diabetesgruppe und in eine Nicht-Diabetesgruppe. Zwischen den beiden Gruppen wurde eine erhöhte Thrombozytenaktivierung sowie eine verstärkte Expression des GP-IIb/IIIa-Komplexes auf der Thrombozytenoberfläche festgestellt [Elezi 1998].

Die ECAT-AP-Studie (European-Concerted-Action-on-Thrombosis-Angina-Pectoris) zeigte, dass Fibrinogen ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Restenose darstellt.

In Abhängigkeit von genetischen Veränderungen und Umwelteinflüssen ergeben diese Faktoren gemeinsam ein individuelles Risikoprofil.



## 1.6. Pathomechanismus der Restenose

Die Entwicklung einer Restenose ist multifaktoriell bedingt und die Ursachen sind bis heute nicht ausreichend geklärt.

Durch die mechanisch wirkenden Kräfte, die während der Dilatation herrschen, entsteht vor Ort eine Schädigung der inneren Gefäßschichten. Dies führt zu einer Aktivierung der Proliferation glatter Muskelzellen.

Durch die oben beschriebene Schädigung wiederum kommt es zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems mit Thrombozytenanlagerung. Die Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus den Thrombozyten führt zusätzlich zur Proliferation von Gefäßwandzellen. Ist die Entzündungsphase beendet, schließt sich die Bildung einer Neointima an. Kommt es bei diesem Prozess zu einer überschießenden Reaktion, führt dies zu einer Wiederverengung des Gefäßabschnittes [Vogt 2003].

Eine Stentimplantation kann dazu führen, dass das initial erreichte Rekanalisationsgebiet erhalten bleibt und das Gefäß re-endothelialisiert. Im Rahmen des natürlichen Regenerationsprozesses nach Stentimplantation tritt jedoch wesentlich häufiger eine Intimahyperplasie auf [Hehrlein 1998]. Die Proliferation von glatten Muskelzellen bzw. Myofibroblasten und deren Migration in die Intima gilt als entscheidender Faktor für die Entwicklung einer Intimahyperplasie [Hehrlein 1998]. Überschreitet die Intimaproliferation eine kritische Schwellengröße, tritt eine angiographisch und gegebenenfalls auch klinisch nachweisbare Restenose auf. Die stenosierende Wirkung der Intimahyperplasie kann durch eine Gefäßerweiterung, das sog. kompensatorische Remodeling, ausgeglichen werden [Glagov 1987].

Es ist bisher noch nicht ausreichend geklärt, welche Signale zum kompensatorischen und welche zum pathologischen Remodeling führen. Durch eine Stentimplantation kann das pathologische Remodeling verhindert werden; allerdings kommt es hierbei zu einer Zunahme der Intimahyperplasie.

Die Restenose nach Stentimplantation entsteht somit überwiegend durch die neointimale Proliferation bzw. die Intimahyperplasie, während die Restenose nach

PTCA sowohl durch das pathologische Remodeling als auch durch die Intimahyperplasie bedingt ist [Mintz 1996, Ikari 1995].

### **1.7. Kardiovaskuläres Risiko und geschlechtsbezogene Unterschiede**

Wie oben erwähnt ist die KHK auch bei Frauen eine der häufigsten Todesursachen. Allerdings ist ihr Auftreten vor der Menopause selten, was bedeutet, dass die KHK bei Frauen in höherem Lebensalter auftritt als bei Männern [Kannel, Vokonas 1992]. Einige weitere Veröffentlichungen kamen zu der Schlussfolgerung, dass Frauen mit KHK eine schlechtere Prognose als Männer mit der selben Erkrankung haben [Stone et al. 1996; Vaccarino et al. 1999].

Die KHK ist bei Frauen bei Diagnosestellung in der Regel weiter fortgeschritten als bei Männern [Wenger 1990], dazu tragen neben dem Alter folgende Faktoren bei:

Bei Frauen ist die Symptomatik der KHK oft untypisch und wird daher falsch eingeschätzt [Knopp 1998].

Bei Frauen ist die Inzidenz von nicht-koronar-bedingtem Thoraxschmerz häufiger als bei Männern [Weber 1999].

Bei Frauen sind die nichtinvasiven Untersuchungen oft weniger wegweisend als bei Männern [Hung 1984].

In vielen Publikationen findet man Übereinstimmung, was das geschlechtsspezifische Risikoprofil betrifft. Frauen mit koronarer Herzerkrankung weisen häufiger Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie auf. Wobei Diabetes mellitus für Frauen einen größeren koronaren Risikofaktor als für Männer darstellt [Miettinen et al. 1998].

Rauchen stellt ebenfalls einen wichtigen Risikofaktor für Männer und Frauen dar. Es gibt Studien, die belegen, dass Rauchen für Frauen im mittleren Lebensalter ein größeres Risiko darstellt als für Männer. Zusätzlich ist der nachteilige Effekt auf die Reduktion des HDL Cholesterins bei Frauen ausgeprägter als bei Männern [Njolstad et al. 1996; Cullen et al. 1998].

Verglichen mit Männern sind Frauen mit KHK älter und weisen häufiger Komorbidität auf, zeigen daher also ein Hochrisikoprofil. Es wäre daher nahe liegend, dass Frauen mit KHK ein weniger erfolgreiches Behandlungsergebnis als Männer zeigten. Studien, die den geschlechtsspezifischen Einfluss auf Behandlungsergebnisse nach perkutaner Koronarintervention untersuchten, zeigten, dass Frauen – nach einer Zeitspanne von 30 Tagen, in denen sie ein wesentlich höheres Risiko für thrombotische Ereignisse aufwiesen – ein vergleichbares oder sogar besseres Ergebnis als Männer erzielten [Kelsey 1993, Welty 1994, Bell 1995, Malenka 1996, Jacobs 1998, Mehilli 2000, Peterson 2001].

Die seltenere Notwendigkeit für gezielte Gefäßrevaskularisierung, über die bei Frauen berichtet wird, kann dies zum Teil erklären [Kelsey 1993, Bell 1995, Jacobs 1998, Hussain 1997]. Einerseits ist die Notwendigkeit einer Reintervention nach Stentimplantation bei Frauen niedriger als bei Männern [Mehilli 2000], auf der anderen Seite klagen Frauen nach Intervention häufiger über Angina pectoris und nehmen häufiger antianginöse Medikamente ein [Kelsey 1993, Welty 1994, Ruygrok 1996]. Diese widersprüchlichen Ergebnisse können die Geschlechtsspezifität in der Behandlung bei kardialen Ereignissen widerspiegeln, über die in verschiedenen Studien berichtet wird [Ayanian, Epstein 1991, Maynard 1996, Rathore 2001, Ghall 2002].

## **2. ZIELSETZUNG DER ARBEIT**

Die koronare Stentimplantation ist die am weitesten verbreitete Therapie unter den interventionellen Therapieansätzen und es wurde bisher keine umfassende geschlechtsabhängige Analyse von Restenosen nach diesem Eingriff durchgeführt.

Daher war das Ziel unserer Studie, den Einfluss des Geschlechts auf Restenosen in einer großen Kohorte von Patienten, nach Stentimplantation, mit Hilfe von Angiographie und klinischem Follow-up zu untersuchen.

### **3. METHODIK**

#### **3.1. Studienpopulation**

Zwischen Januar 1996 und Dezember 1999 erfolgte am Deutschen Herzzentrum München und an der 1. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München bei 4374 Patienten – 1025 Frauen und 3349 Männer – bei stabiler und instabiler Angina pectoris eine Stentimplantation.

#### **3.2. Die Stentimplantation**

Alle koronaren Eingriffe wurden nach dem Standardverfahren durchgeführt [Schömig 1996], das heißt Stenting nach Ballondilatation. Im Regelfall wurde zur Stentimplantation die Arteria femoralis in der Leiste nach der Seldinger-Punktionstechnik punktiert und der Führungskatheter bis in das Koronarostium vorgeschoben. Die Stentimplantation erfolgte nach ein- oder mehrmaliger Vordehnung mit einem Ballon unter Kontrolle der richtigen Position des Stents innerhalb der Koronararterie durch Kontrastmittelapplikation unter röntgenologischer Durchleuchtungstechnik. Die Entscheidung, welcher Stent verwendet werden sollte, wurde individuell vom Untersucher getroffen.

Die Beurteilung des Endresultats erfolgte allein nach der visuellen Einschätzung der Stentposition durch den Untersucher im Angiogramm. Nach ziehen der arteriell liegende Schleuse wurde die Punktionsstelle manuell so lange wie nötig komprimiert und anschließend ein Druckverband positioniert. Dieser wurde für mind. 6-12 Stunden belassen [Schömig 1994]. Das Verfahren galt als erfolgreich, wenn weniger als 30% Stenosen auftraten und die TIMI-Flussrate nach der Stentimplantation – nach Thrombolyse bei Myokardinfarkt – 2 oder 3 betrug.

#### **3.3. Pharmakologische Therapie**

Sobald die Entscheidung zur perkutanen Koronarintervention getroffen war, wurde den Patienten während des Eingriffs 70U/kg KG Heparin intravenös injiziert. Alle Patienten erhielten als antithrombozytäre Therapie nach Intervention 100 mg Aspirin

per os 2x/d für einen unbegrenzten Zeitraum und 250 mg Ticlopidin per os 2x/d für vier Wochen. Patienten mit einem höheren Risiko für Stentthrombosen (Läsionen, die einen Thrombus enthielten, große verbleibende Dissektionen, verschlechterter Fluss während der Intervention) erhielten zusätzlich Abciximab. (Bolus von 0.25 mg/kg KG, gefolgt von einer Infusion für 12 Stunden in einer Dosierung von 0.125 µg/kg KG/Minute, max. 10 µg/Minute).

### 3.4. Definitionen

Läsionen wurden gemäß den modifizierten Kriterien des American College of Cardiology und der American Heart Association klassifiziert [Ellis et al. 1990, Kastrati et al. 1999]. Dabei wurden die Läsionen entsprechend ihrer Charakteristika eingeteilt:

Typ A: kurze Stenose (< 10 mm), konzentrisch, wenig oder kein Kalk, kein totaler Verschluss, kein thrombotisches Material.

Typ B: tubuläre Stenose (10-20 mm), exzentrisch, geringe bis schwere Gefäßverkalkung, totaler Verschluss (< 3 Monate alt) mit thrombotischem Material. Bei Vorliegen nur eines dieser Kriterien handelt es sich um eine Typ B1-Stenose, bei Vorhandensein zwei oder mehrerer dieser Kriterien handelt es sich um eine Typ B2-Stenose.

Typ C: Diffuse Stenosen (> 20 mm), totaler Verschluss (> 3 Monate alt), stark geschlängeltes Gefäß, degenerativ veränderter koronarer Venen-Bypass.

Läsionen der Gruppe Typ B2 und C wurden als komplex eingestuft.

Der Grad der anterograden Koronarperfusion distal der Stenose wurde sowohl vor als auch nach Intervention anhand der TIMI-Fluss Kriterien bewertet:

TIMI-Grad 0: kein antegrader Kontrastmittelfluss distal des Koronarverschlusses.

TIMI-Grad 1: minimaler antegrader Kontrastmittelfluss distal des Koronarverschlusses ohne Kontrastierung des Gefäßes.

TIMI-Grad 2: antegrader Kontrastmittelfluss mit im Vergleich zu normalen Koronararterien verlangsamer, aber kompletter Kontrastierung distal der Stenose gelegener Gefäßabschnitte.

TIMI-Grad 3: antegrader Kontrastmittelfluss mit sofortiger kompletter Kontrastierung distal der Stenose gelegener Gefäßabschnitte.

Von einem vorhandenen Diabetes mellitus wurde bei vorbestehender antidiabetischer Therapie, durch Informationen der betreuenden Hausärzte oder einem wiederholt gemessenem erhöhten nüchtern-Blutzuckerwert ( $> 140$  mg/dl) ausgegangen.

Ein Cholesterinwert im Plasma  $> 240$  mg/dl wurde als Hypercholesterinämie definiert.

Als Raucher wurden alle Patienten eingestuft, die in den letzten 6 Monaten geraucht hatten.

Von einer arteriellen Hypertonie wurde bei einem Blutdruck von 140/90 mmHg oder höher ausgegangen, bzw. bei bestehender antihypertensiver Medikation.

Die Einteilung der belastungsinduzierten Angina pectoris erfolgte nach der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society [Rutherford 1988, Smith 2002]:

CCS 0: stumme Ischämie

CCS I: keine Angina bei normaler körperlicher Belastung, Angina bei schwerer körperlicher Belastung.

CCS II: geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP.

CCS III: erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP.

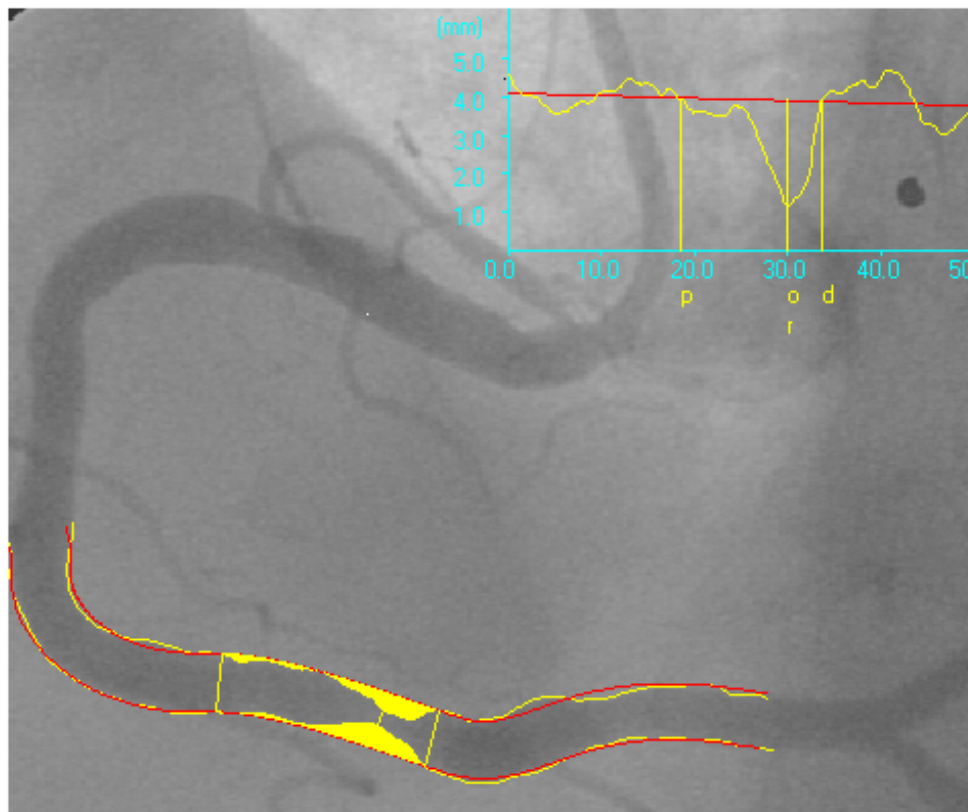
CCS IV: Angina bei geringer körperlicher Belastung oder Ruheschmerz.

Die Diagnose des Myokardinfarktes wurde bei Auftreten von mindestens zwei der folgenden Kriterien gestellt: klinische Episode von anhaltenden Brustschmerzen, das Neuauftreten von pathologischen Q-Wellen im EKG und der Anstieg der Ck (oder MB Isoenzyme) auf ein Niveau, welches mindestens 2x so hoch wie der Normwert bei zwei aufeinander folgenden Blutabnahmen war.

Die Restenose wurde als Lumeneinengung  $>50\%$  des ursprünglichen Lumendurchmessers definiert.

### 3.5. Quantitative Koronarangiographie (QCA)

Die Messungen des Gefäßlumens wurde mit einem automatischen Grenzerkennungssystem gemessen (Medis Imaging Systems, Neunen, Niederlande). Als Kalibrierung wurde die Spitze des kontrastmittelgefüllten Katheters verwendet. Die erste Auswertung erfolgte vor, die zweite nach Implantation des Stents. Eine dritte Auswertung wurde bei der Reangiographie angefertigt. Es wurden für alle Messungen die gleichen Projektionen verwendet.



#### *Quantitative Koronarangiographievermessung mittels CMS Medis System*

Als Werte wurden der minimale Lumendurchmesser (MDL), der Referenzdurchmesser (RD), sowie der maximale Durchmesser des aufgeblasenen Ballons gemessen. Der Erfolg der Intervention und somit die akute Lumenzunahme wurde anhand der Differenz aus MDL vor und nach der Stentimplantation ermittelt. Ebenso wurde ein späterer Lumenverlust, der nach der Implantation bis zum Zeitpunkt der Reangiographie stattgefunden hatte, aus der Differenz zwischen MDL



unmittelbar nach dem Eingriff und dem MDL aus dem Angiogramm der Reangiographie berechnet.

### **3.6. Follow-up und Endpunkte der Studie**

Alle Patienten sollten sich planmäßig nach 6 Monaten einer Kontrollangiographie unterziehen. Die klinische Nachsorge beinhaltete ein telefonisches Interview nach 30 Tagen, sowie ein Krankenhausbesuch nach 6 Monaten und eine wiederholte telefonische Befragung ein Jahr nach dem Eingriff.

Primärer Endpunkt der Analyse war das Auftreten von angiographisch gesicherten Restenosen mit einem Stenosedurchmesser  $\geq 50\%$  bei der Nachsorge-Angiographie. Sekundärer Endpunkt war die klinische Restenose mit der Notwendigkeit einer gezielten Gefäßrevaskularisierung (PTCA oder CABG), auf Grund von Symptomen oder Anzeichen einer Ischämie bei zusätzlich angiographisch gesicherter Restenose. Zusätzlich wurden Tod oder das Auftreten eines Myokardinfarktes registriert. Die Diagnose des Myokardinfarktes wurde bei Auftreten von mindestens zwei der folgenden Kriterien gestellt: klinische Episode von anhaltenden Brustschmerzen, das Neuauftreten von pathologischen Q-Wellen im EKG und der Anstieg der Ck (oder MB Isoenzyme) auf ein Niveau, welches mindestens 2x so hoch wie der Normwert bei zwei aufeinander folgenden Blutabnahmen, war.

### **3.7. Statistische Analyse**

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Diskrete Variablen wurden als Zahlenwerte oder Anteile (in %) ausgedrückt.

Die Vergleiche zwischen Frauen und Männern wurden für kontinuierliche Variablen auf Basis des student's- t-Test durchgeführt, für diskrete Variablen auf Basis eines  $\chi^2$ -Tests oder eines exakten Tests nach Fisher.

Zusätzlich wurden zwei Subgruppenanalysen mit Focus auf Diabetes und geringe Gefäßgröße durchgeführt. Beide gelten als große Risikofaktoren für Restenosen und

weisen typischerweise eine unterschiedliche Verteilung zwischen Männern und Frauen auf.

Wir benutzten eine logistische Regressionsanalyse um den unabhängigen Effekt des Geschlechts auf angiographisch gesicherte Restenosen zu ermitteln - unter Korrektur von potentiellen Störfaktoren. In diesem Modell wurden sämtliche klinischen und angiographischen grundlegenden Variablen berücksichtigt. Durch die Eingabe der entsprechenden Korrelationsfaktoren in das multivariate Restenosemodell wurde der mögliche Zusammenhang zwischen Diabetes und der Gefäßgröße auf der einen Seite und dem Geschlecht auf der anderen Seite geprüft.

Jene Variablen, die aus der multivariaten Analyse als unabhängige prädisponierende Restenosefaktoren hervorgingen, wurden in eine Klassifikation und in einen Regressionsbaum (CART-Modell) eingebettet. Diese Analyse ermöglichte die Schichtung von Frauen und Männern in Untergruppen mit unterschiedlichem Restenoserisiko.

Überlebensrate und Überlebensrate ohne Myokardinfarkt wurden durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode analysiert und Unterschiede zwischen Männern und Frauen auf Basis eines log-Rank-Tests geprüft. Ein COX-Regressionsmodell mit Berücksichtigung aller klinischen und angiographischen Basischarakteristika, inklusive des Korrelationsfaktors "Geschlecht – Diabetes", wurde zur Prüfung der unabhängigen Prädiktoren für Mortalität aufgesetzt. Auswertungen wurden mit einem S-Plus-Statistikprogramm vorgenommen. Zur Prüfung der statistischen Signifikanz wurde ein zweiseitiger P-Wert von 0,05 angewendet.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1. Grundlegende klinische Variablen und Verfahren

Wie erwartet zeigten Männer und Frauen Unterschiede in den grundlegenden klinischen Merkmalen (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Basisdaten der klinischen Eigenschaften**

| <i>Eigenschaften</i>                  | <i>Frauen</i><br>(n=1025) | <i>Männer</i><br>(n=3349) | <i>P Value</i> |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
| Alter, Jahre                          | 69±10                     | 64±11                     | <0.001         |
| Arterielle Hypertonie, %              | 78                        | 70                        | <0.001         |
| Diabetes mellitus, %                  | 28                        | 20                        | <0.001         |
| Raucher (aktiv), %                    | 22                        | 44                        | <0.001         |
| Hypercholesterinämie, %               | 62                        | 54                        | <0.001         |
| Instabile Angina pectoris, %          | 38                        | 33                        | 0.007          |
| Vorausgegangener<br>Myokardinfarkt, % | 31                        | 37                        | <0.001         |
| Vorausgegangene<br>Bypasschirurgie, % | 10                        | 15                        | <0.001         |

Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± SD oder als Prozent angegeben.

Verglichen mit Männern waren Frauen ca. 5 Jahre älter und hatten ein schlechteres kardiovaskuläres Risikoprofil, wiesen jedoch seltener einen Myokardinfarkt oder einen aorto-koronaren-Bypass in der Vorgeschichte auf. Bemerkenswerterweise gab es einen signifikant größeren Anteil an Diabeteserkrankungen unter Frauen.

Weiterhin konnte man wichtige angiographische Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Basisdaten der angiographischen Eigenschaften**

| <b>Eigenschaften</b>                      | <b>Frauen</b><br>(n=1025) | <b>Männer</b><br>(n=3349) | <b>P Value</b> |
|---|---------------------------|---------------------------|----------------|
| LV Auswurfraction, %                      | 57.8±14                   | 56.9±14                   | 0.08           |
| Mehrfäßerkrankung, %                      | 68                        | 78                        | <0.001         |
| Gefäß                                     |                           |                           | <0.001         |
| Linker Hauptstamm, %                      | 3                         | 1                         |                |
| LAD, %                                    | 44                        | 40                        |                |
| LCx, %                                    | 18                        | 23                        |                |
| RCA, %                                    | 31                        | 28                        |                |
| Bypass, %                                 | 4                         | 8                         |                |
| Komplexe Läsionen (B2/C), %               | 71                        | 73                        | 0.21           |
| Chronische Verschlüsse, %                 | 8                         | 9                         | 0.80           |
| Restenotische Läsionen, %                 | 17                        | 20                        | 0.02           |
| Multiläsionsinterventionen, %             | 26                        | 30                        | 0.01           |
| Läsionslänge, mm                          | 12.2±6.8                  | 12.8±7.5                  | 0.01           |
| Gefäßgröße, mm                            | 2.89±0.50                 | 2.95±0.53                 | 0.004          |
| Stenosedurchmesser vor der<br>Prozedur, % | 75.9±16.2                 | 75.9±15.8                 | 0.99           |

Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± SD oder als Prozent angegeben.

LV= *linker Ventrikel*.

Bei Frauen bestand eine geringere Wahrscheinlichkeit, an einer Mehrgefäßerkrankung zu leiden und somit sich einer Behandlung an mehreren Läsionen zu unterziehen, andererseits aber eine größere Wahrscheinlichkeit, eine Läsion in der LAD aufzuweisen. Im Besonderen haben Frauen kleinere Gefäße aber kürzere Läsionen als Männer.

Wie auf Grund der Gefäßgröße und der Länge der Läsion erwartet, wurden bei Frauen kleinere Ballons und kürzere Stents verwendet (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Prozedurale Eigenschaften**

| <b><i>Eigenschaften</i></b>      | <b><i>Frauen</i></b><br>(n=1025) | <b><i>Männer</i></b><br>(n=3349) | <b><i>P Value</i></b> |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Maximaler Ballondurchmesser, mm  | 3.15±0.52                        | 3.22±0.53                        | <0.001                |
| Verhältnis von Ballon-zu-Gefäß   | 1.09±0.11                        | 1.10±0.12                        | 0.13                  |
| Stenttyp                         |                                  |                                  | 0.13                  |
| MULTI-LINK†, %                   | 27.4                             | 27.5                             |                       |
| Inflow‡, %                       | 26.9                             | 24.9                             |                       |
| JOSTENT  , %                     | 13.8                             | 14.0                             |                       |
| Palmaz-Schatz¶, %                | 12.0                             | 11.2                             |                       |
| PURA-A§, %                       | 7.6                              | 10.0                             |                       |
| NIR#, %                          | 5.6                              | 6.7                              |                       |
| andere, %                        | 6.7                              | 5.6                              |                       |
| Länge der gestenteten Region, mm | 19.7±12.6                        | 20.6±13.2                        | 0.05                  |
| Stenosedurchmesser, %            | 5.1±9.4                          | 5.2±9.8                          | 0.90                  |
| Abciximabtherapie, %             | 27                               | 29                               | 0.18                  |

Die Ergebnisse sind als Mittelwert  $\pm$  SD oder als Prozent angegeben.

*DS=Stenosedurchmesser.*

*†Guidant, Advanced Cardiovascular Systems, Santa Clara, Calif.*

*‡Inflow Dynamics, Munich, Germany.*

*||JOMED International AB, Helsingborg, Sweden.*

*¶Johnson&Johnson Interventional Systems, Warren, NJ.*

*§Devon Medical, Hamburg, Germany*

*#Scimed, Boston Scientific Europe, Verviers, Belgium*

Keine Unterschiede wurden hingegen hinsichtlich des implantierten Stenttyps und der Häufigkeit mit welcher Abciximab als begleitende Therapie gegeben wurde beobachtet. Das Verfahren wurde mit einer Erfolgsrate von 98.9 % bei Männern und Frauen abgeschlossen.

Bezüglich der medikamentösen Therapie nach Entlassung konnten bei Frauen und Männern keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Statinen (75 vs 76 %;  $P=0.28$ ),  $\beta$ -Blockern (beide 80 %,  $P=0.57$ ), ACE-Hemmern (67 vs 69 %,  $P=0.35$ ) oder Nitraten (20 vs 19 %,  $P=0.24$ ) festgestellt werden. Frauen wurden jedoch häufiger Calciumantagonisten verabreicht als Männern. (6 vs 4 %,  $P=0.01$ ).

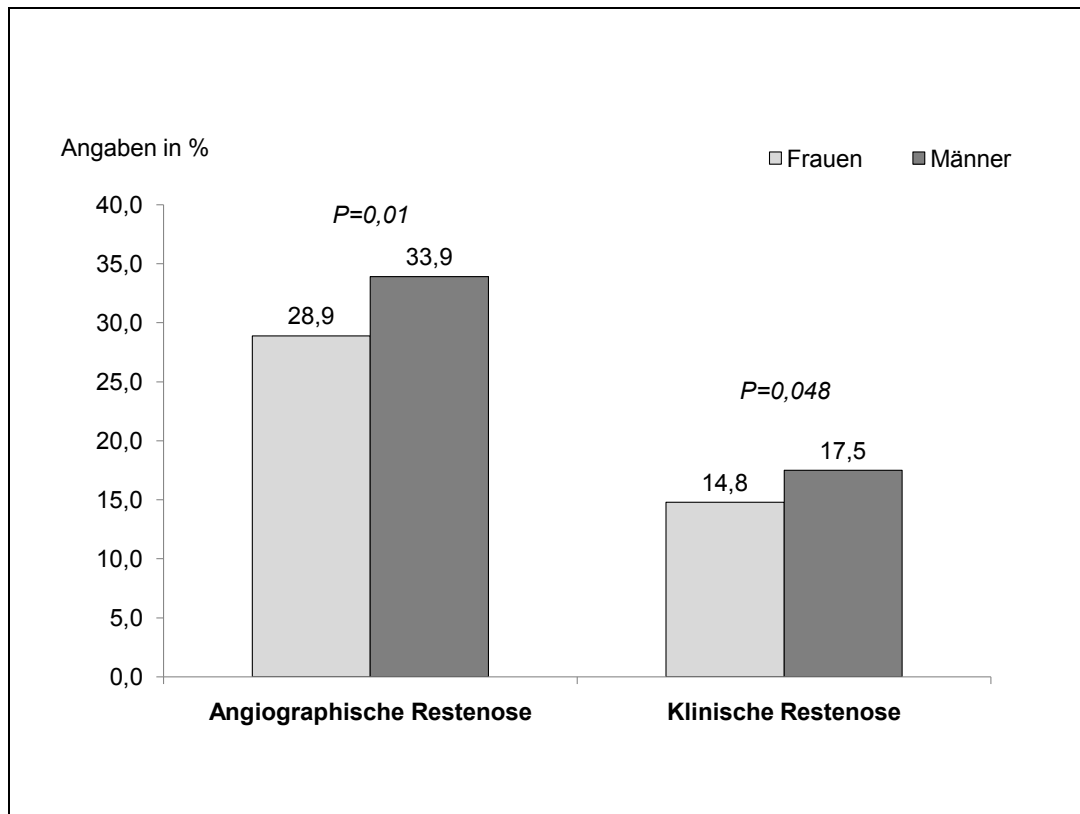
## **4.2. Klinischer Verlauf nach 30 Tagen**

Während der ersten 30 Tage nach dem Eingriff starben 21 Frauen (2.0 %) und 33 Männer (1.0 %),  $P=0.007$ ). 17 Frauen (1.7 %) und 31 Männer (0.9 %) erlitten einen Myokardinfarkt ( $P=0.049$ ). Danach betrug die Inzidenz innerhalb der ersten 30 Tage für Mortalität oder Myokardinfarkt unter Frauen 3.2 % und unter Männern 1.8 % ( $P=0.004$ ). Frauen zeigten zudem in diesem Zeitabschnitt ein höheres Risiko für notfallmäßige Gefäßrevaskularisierungen (3.0 % vs 2.2 % bei Männern,  $P=0.14$ )

## **4.3. Restenose**

Die Hauptanalyse war auf angiographisch gesicherte Restenosen in der Nachsorge fokussiert. Es gab bezüglich des Anteils von Frauen und Männern, welche sich einer Kontroll-Angiographie 6 Monate nach Intervention unterzogen, keinen signifikanten Unterschied (79 % vs 80 %  $P=0.48$ ).

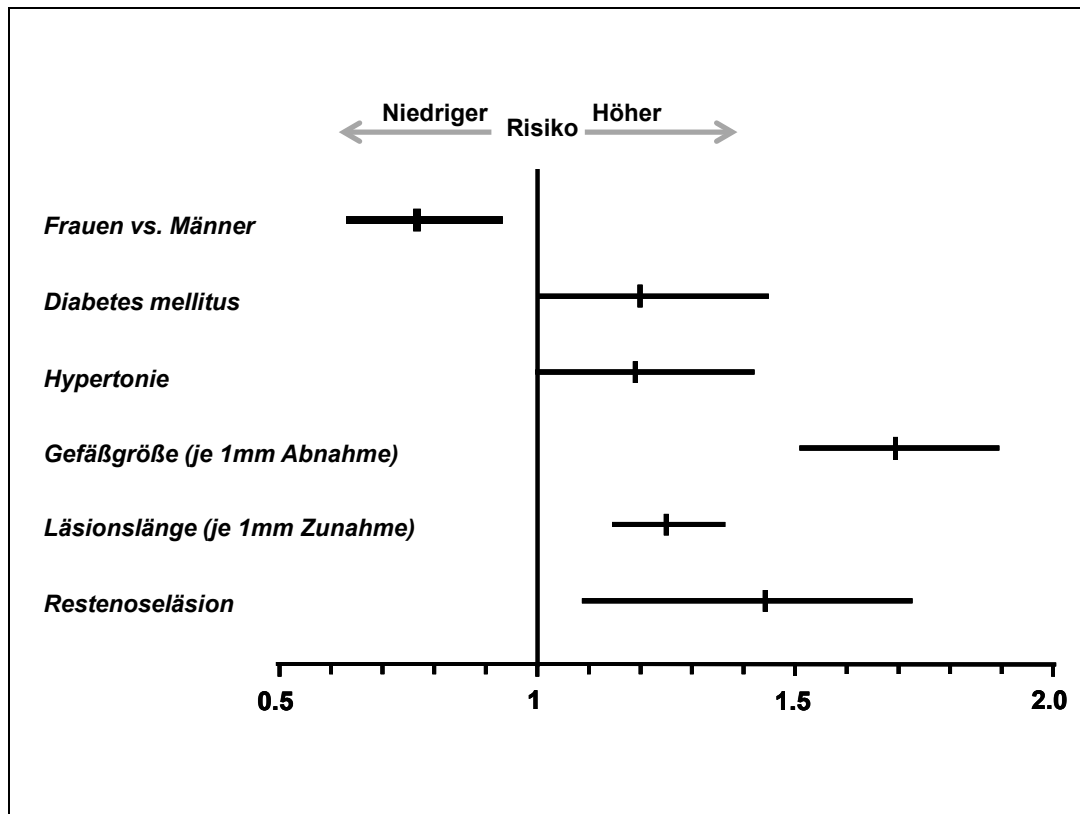
**Abbildung 1: Angiographische und klinische Restenose in Abhängigkeit vom Geschlecht**



Wie in Abbildung 1 dargestellt, zeigten Frauen ein niedrigeres Risiko für Restenosen nach Stentimplantation als Männer (28.9 % vs 33.9 %,  $P=0.01$ ). Zusätzlich lagen hochgradige Stenosen (Stenosedurchmesser  $\geq 70$  %) seltener bei Frauen als bei Männern vor (17.2 % vs 21.1 %,  $P= 0.02$ ).

Zur Bereinigung des möglichen Einflusses von Störfaktoren für Restenosen (andere, als das Geschlecht) haben wir ein multivariates Regressionsmodell angewendet. Alle klinischen Grundlagen und angiographischen Variablen (Geschlecht, Alter, Hypertonie, Diabetes, Hypercholesterinämie, instabile Angina pectoris, vorausgegangener Myokardinfarkt, vorausgegangene Bypass-Operation, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Mehrgefäßerkrankung, vorbehandelte Gefäße, komplexe Läsionen, Läsionslänge, Gefäßgröße und Stenosedurchmesser) wurden in diesem Modell berücksichtigt. Wie in Abbildung 2 dargestellt, zeigten Frauen ein um 23 % reduziertes Risiko für eine Restenose, adjustierte odds ratio von 0.77 (95%-iges Konfidenzintervall, 0.63-0.93).

**Abbildung 2: Unabhängige Vorhersagefaktoren für Restenosen mit korrigierter Odds-ratio und 95% Konfidenzintervall**



Die multivariate Analyse stellte Diabetes ( $P=0.045$ ), Hypertonie ( $P=0.047$ ), geringe Gefäßgröße ( $P<0.001$ ), Stenosegrad ( $P<0.001$ ), Läsionslänge ( $P<0.001$ ) und Restenoseläsion ( $P<0.001$ ) als unabhängige Faktoren mit einem erhöhten Restenoserisiko nach Stentimplantation hervor. Die Analyse des Zusammenspiels von Diabetes und Geschlecht ergab in diesem Modell ein  $P=0.05$ , wohingegen es keinen signifikanten Zusammenhang von Gefäßgröße und Geschlecht gab.

Als wir Diabetiker und Nicht-Diabetiker getrennt von einander untersuchten, ergab sich zwischen Männern und Frauen nur bei Nicht-Diabetikern ein Unterschied in Bezug auf die Restenoserate. In der Untergruppe von Diabetikern lag die Restenoserate bei 36.8 % bei den Frauen und 36.1 % bei den Männern ( $P=0.86$ ). In der Untergruppe der Nicht-Diabetiker betrug die Restenoserate 26.0 % bei Frauen und 33.3 % bei Männern ( $P<0.001$ , siehe Abbildung 3A).

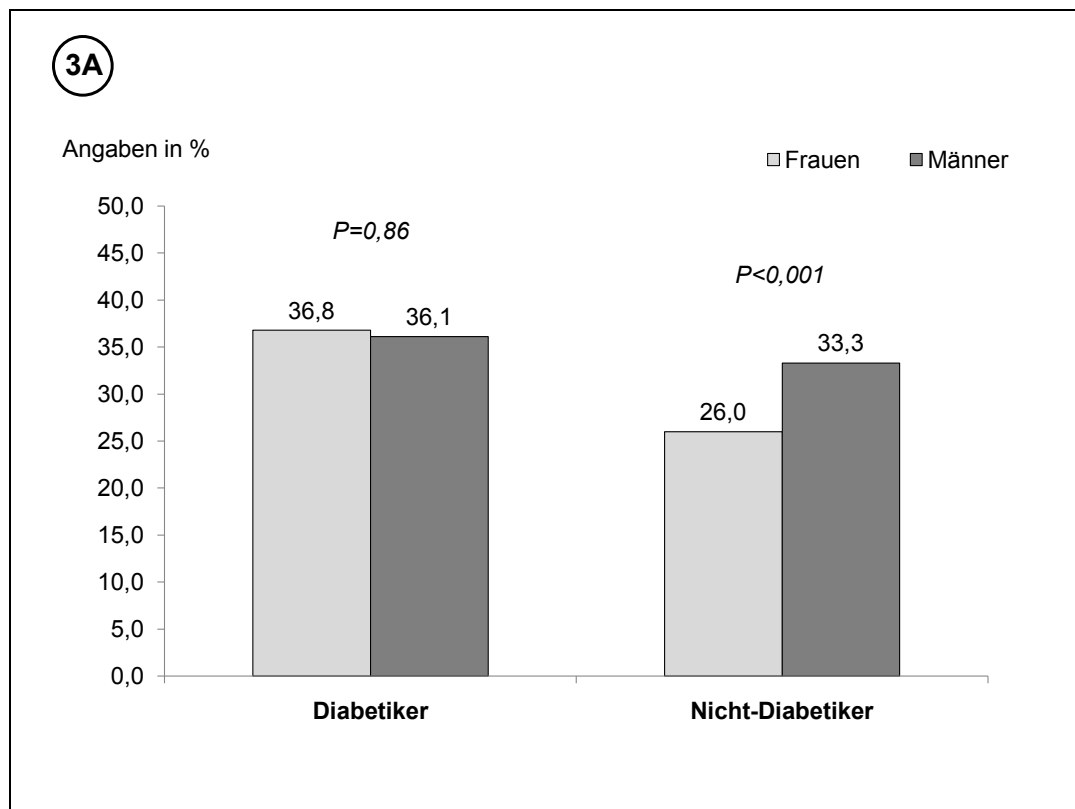


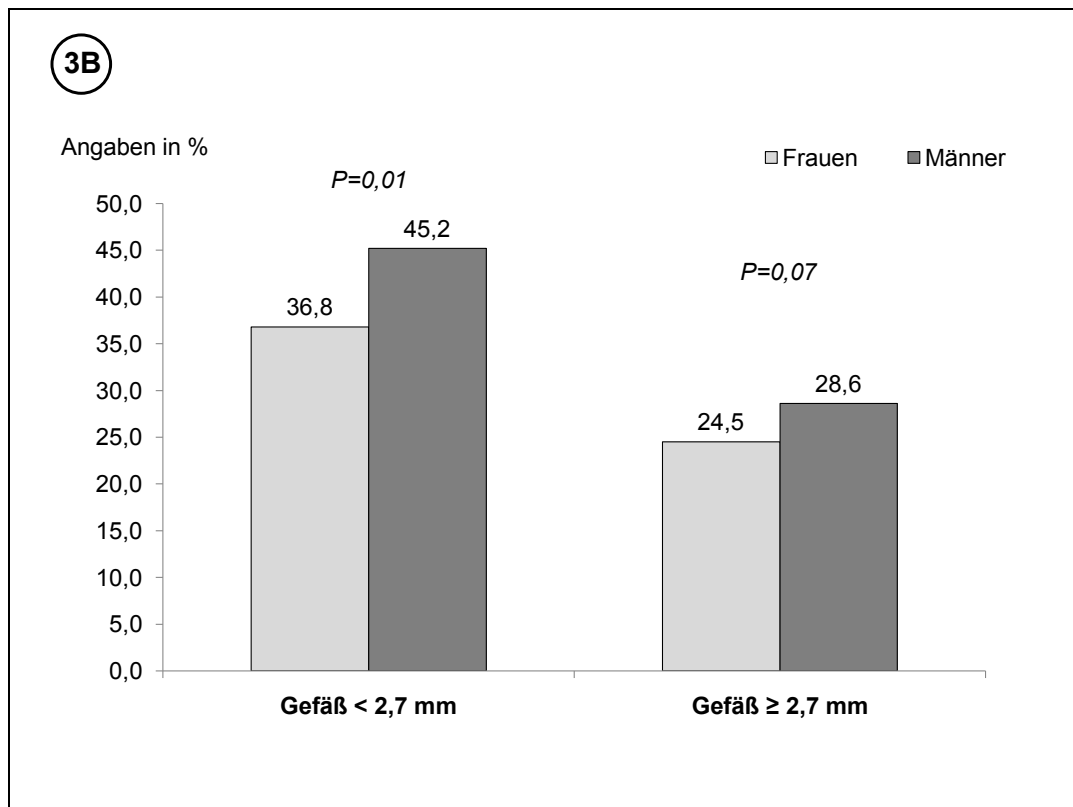
Vergleicht man Diabetikerinnen und Diabetiker hinsichtlich ihrer Behandlungsmethode zeigen sich folgende Restenoseraten: 41.3 % vs 37.0 % für Patienten mit Insulintherapie ( $P=0.54$ ), 37.3 % vs 40.3 % für Patienten, die mit oralen Antidiabetika behandelt wurden ( $P=0.64$ ) und 29.6 % vs 28.4 % für Patienten, die nur diätetisch behandelt wurden ( $P=0.86$ ).

Als wir die Interventionen in kleinen Gefäßen und die in größeren Gefäßen getrennt untersuchten, zeigten Frauen eine niedrigere Restenoserate als Männer, unabhängig der Gefäßgröße, jedoch stellte sich der Unterschied deutlicher bei kleineren Gefäßen dar.

In der Untergruppe der Patienten mit geringer Gefäßgröße betrug die Restenoserate 36.6 % bei Frauen und 45.2 % bei Männern ( $P=0.01$ ). In der Untergruppe der Patienten mit größerem Gefäßdurchmesser lag die Restenoserate für Frauen bei 24.5 % und für Männer bei 28.6 % ( $P=0.07$ , siehe Abbildung 3B).

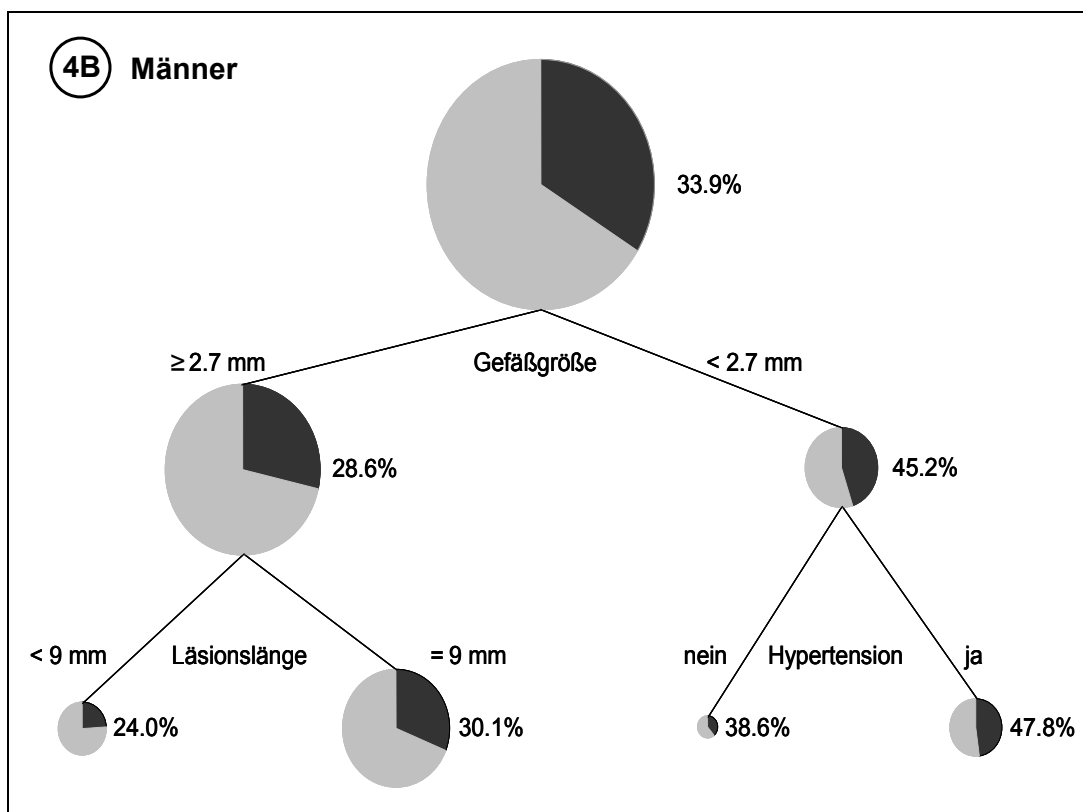
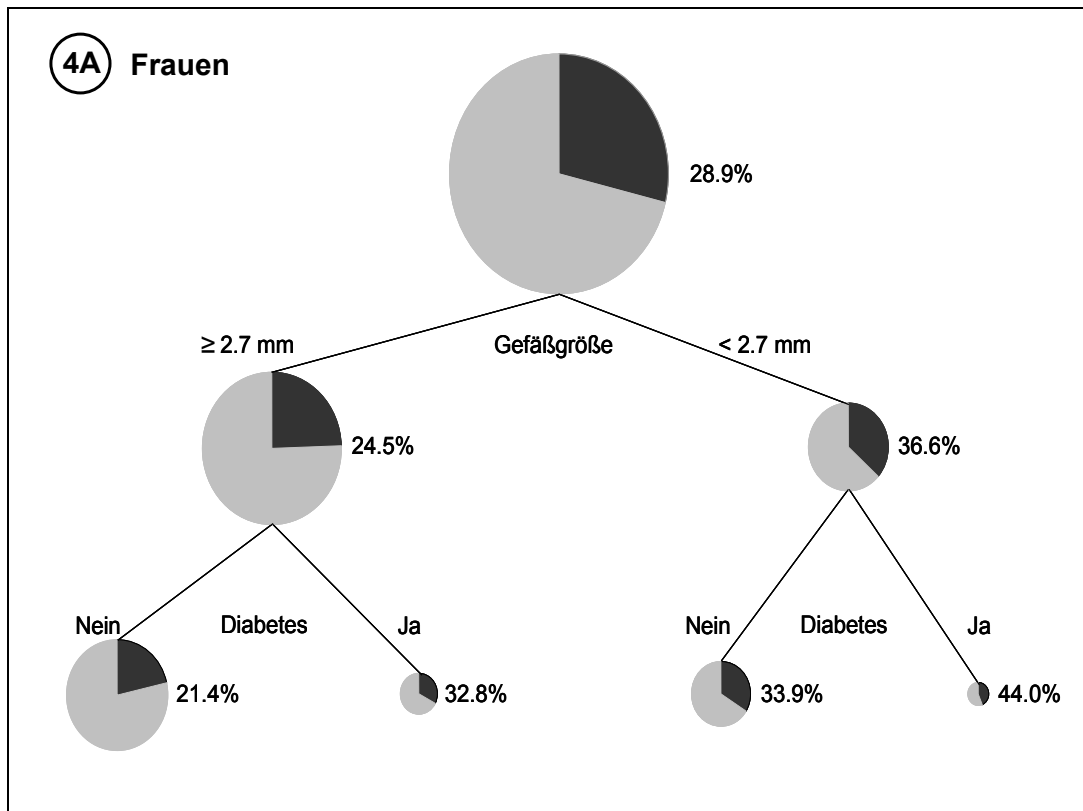
**Abbildung 3: Restenosehäufigkeit von Frauen und Männern für Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker (3A) und kleine vs. größere Gefäße (3B)**





Wir prüften für Männern und Frauen getrennt, welche Faktoren eine größere prognostische Aussagekraft für das Risiko von Restenosen haben. Diese Analyse wurde mit Hilfe des CART-Modells durchgeführt, auf Basis dessen eine Reihe von Teilmengen mit unterschiedlichen Restenoserisiken sowohl bei Männern als auch bei Frauen ermittelt werden konnten. Obwohl eine geringe Gefäßgröße den größten Prädispositionsfaktor bei beiden Geschlechtern darstellte, unterschieden sich die Faktoren zwischen Männern und Frauen auf der 2. Ebene: nur bei Frauen spielte Diabetes eine relevante Rolle (siehe Abbildung 4A und 4B).

**Abbildung 4: CART-Modelle für Frauen (4A) und Männer (4B) auf Basis der unabhängigen Restenose-Risikofaktoren**



*Die Kreisgröße ist entsprechend der Größe der Teilmenge skaliert. Dunkel schattierte Anteile zeigen den Umfang von Patienten mit Restenose für die betrachtete Untergruppe, wobei auf jeder Betrachtungsebene die jeweils relevantesten Risikofaktoren berücksichtigt werden.*

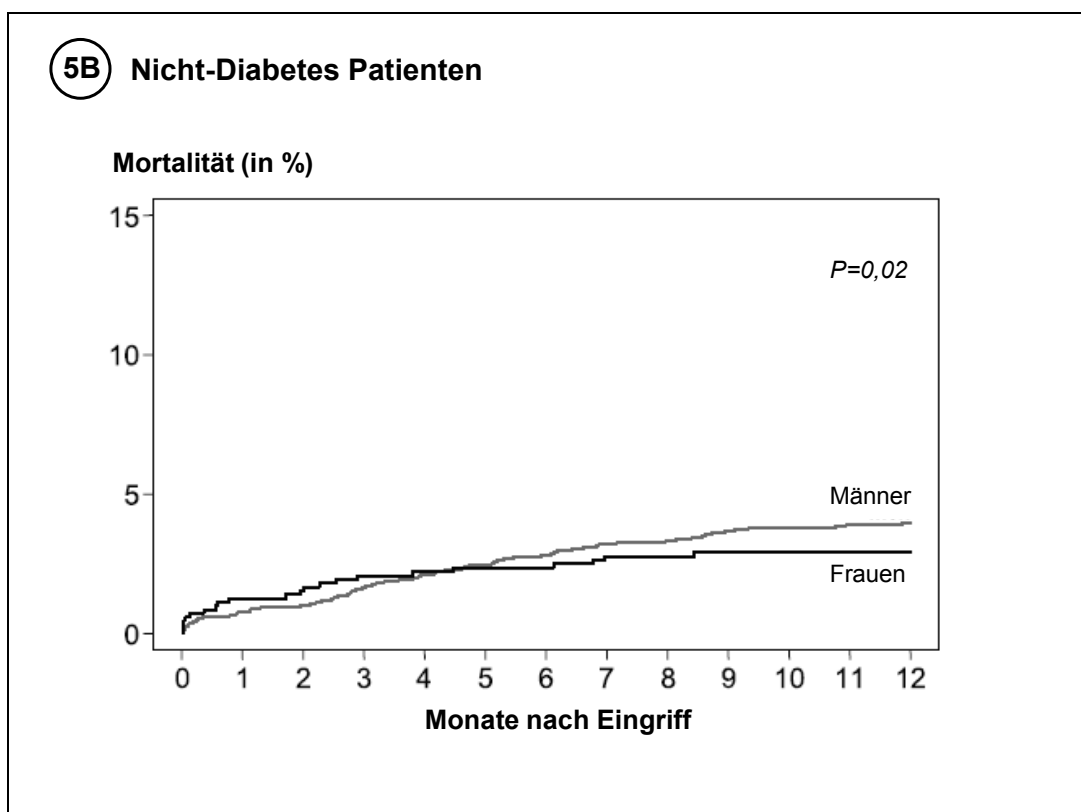
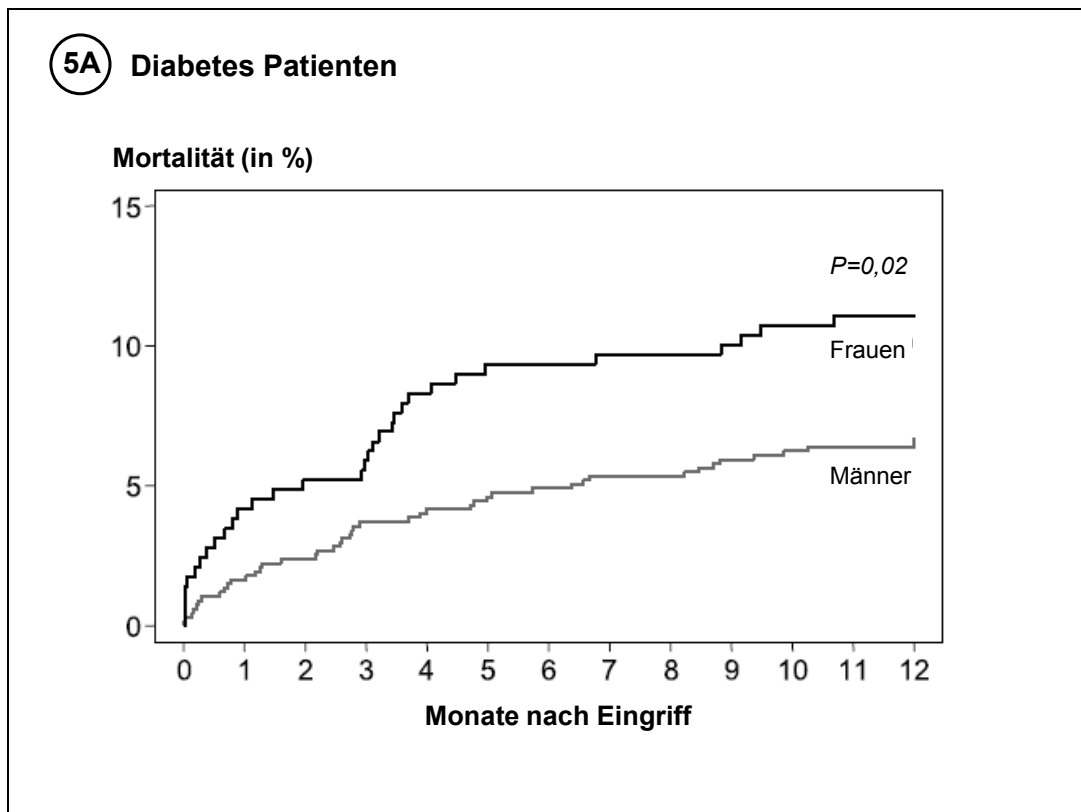
#### **4.4. Klinischer Verlauf nach einem Jahr**

Am Ende des 1-Jahres-Follow-ups zeigte sich das erhöhte Risiko für diese ungünstigen Verläufe nicht mehr. Die 1-Jahres-Mortalität betrug bei Frauen 5.2 % und bei Männern 4.5 % ( $P=0.36$ ). Die Inzidenz von Tod oder nicht-tödlichem Myokardinfarkt lag für Frauen bei 7.2% und für Männer bei 6.0 % ( $P= 0.14$ ). Darüber hinaus war die Inzidenz von klinischen Restenosen (gezielte Gefäßrevaskularisierung auf Grund von Restenosen) bei Frauen niedriger als bei Männern (14.8 % vs 17.5 %,  $P=0.048$ , siehe Abbildung 1).

Bei der Kontaktaufnahme im Rahmen der Nachsorge zeigten sich bei 15.4 % der Frauen und 17.9 % der Männer pectanginöse Beschwerden ( $P=0.06$ , siehe Abbildung 1). Unter ausgewählten Patienten, die sich keiner Kontroll-Angiographie unterzogen, lag die 1-Jahres-Mortalität für Frauen bei 10 % und für Männer bei 12.3 % ( $P=0.41$ ); die Rate für gezielte Gefäßrevaskularisierungen lag unter Frauen bei 1.7 % und unter Männern bei 3.7 % ( $P=0.18$ ).

Alle grundlegenden Merkmale (siehe obiges Stenosemodell) wurden in ein COX-Regressionsmodell für Mortalität eingegeben. Nach Bereinigung dieser Faktoren lag das unabhängige Mortalitätsrisiko bei Frauen deutlich tiefer als bei Männern, hazard ratio von 0.55 (95 % Konfidenzintervall, 0.34-0.89,  $P=0.02$ ). Zudem konnte bei der Betrachtung der 1-Jahres-Mortalität ein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Diabetes ( $P=0.009$ ) festgestellt werden, welcher graphisch in Abb. 5 dargestellt ist. Bei Diabetikerinnen zeigte sich eine höhere Mortalität als bei Diabetikern, wobei sich kein Unterschied zwischen Nicht-Diabetikerinnen und Nicht-Diabetikern feststellen ließ (siehe Abbildung 5).

**Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve; Mortalitätsrate in Monaten nach Intervention für Diabetes (5A) und Nicht-Diabetes Patienten (5B)**



## 5. DISKUSSION

Die Analyse dieser unselektierten Population von 4374 Patienten mit systematischem angiographischem Follow-up ermöglichte es uns, geschlechtsspezifische Unterschiede angiographischer und klinischer Restenosen nach koronarer Stentimplantation umfassend zu untersuchen. Die grundlegende und neue Erkenntnis der Studie ist, dass Frauen nach koronarer Stentimplantation ein niedrigeres Restenoserisiko zeigen, obwohl sie häufiger zwei der Hauptrisikofaktoren aufweisen, nämlich Diabetes mellitus und eine geringe Gefäßgröße.

Diese Erkenntnis kann bedeutsame Auswirkungen auf das klinische Vorgehen haben, wenn man folgende zwei Punkte berücksichtigt: dass die Therapie durch koronare Stentimplantation bei Patienten mit KHK zwar weit verbreitet ist, der interventionelle Therapieansatz jedoch bei Frauen zu geringe Anwendung findet [Ayanian 1991, Maynard et al 1996, Rathore et al 2001, Ghall et al 2002].

Der Erfolg invasiver Behandlungstherapien bei Frauen mit KHK war in den letzten zwei Jahrzehnten Gegenstand intensiver Untersuchungen. Wir haben gezeigt, dass sich nach Stentimplantation bei Männern und Frauen was den Behandlungserfolg betrifft, Unterschiede im zeitlichen Verlauf feststellen lassen [Mehilli 2000], ein Phänomen, über welches auch bei einfacher Ballonangioplastie ohne stenting berichtet wurde [Cowley 1985 et al]. Obwohl Frauen innerhalb der ersten 30 Tage ein höheres Risiko aufwiesen, war am Ende der 1-Jahres-Periode der Behandlungserfolg vergleichbar zu dem bei Männern [Mehilli 2000].

Die Ergebnisse der genannten Studie lassen ein erhöhtes Thromboserisiko bei weiblichen Patienten vermuten. Das Fehlen angiographischer Daten lässt jedoch die Frage offen, ob Unterschiede in der Restenosewahrscheinlichkeit maßgeblich für die anschließende Angleichung des Behandlungserfolgs zwischen den Geschlechtern sind. [Mehilli 2000]. Tatsächlich bestätigt unsere Studie das erhöhte Mortalitätsrisiko für Frauen innerhalb der ersten 30 Tage. Die ebenfalls festzustellende höhere Inzidenz für Myokardinfarkt innerhalb dieser Periode verstärkt die These, dass thrombotische Mechanismen als Erklärung für die Frühsterblichkeit bei Frauen dienen. Zusätzlich gibt die vorliegende Studie eine wahrscheinliche Erklärung für den

besseren Behandlungserfolg nach 30 Tagen: Frauen weisen ein geringeres Restenoserisiko auf als Männer.

Restenosen stellen die Haupteinschränkung für eine perkutane Koronarintervention dar, Stentimplantation eingeschlossen. Obwohl die exakten Mechanismen einer Lumeneinengung größtenteils unbekannt sind, wurden eine Reihe klinischer und Läsions-bezogener Faktoren gefunden, welche mit einem höheren Restenoserisiko einhergehen [Hausleiter et al 1997, Bouters et al 1998]. Diabetes stellt sicherlich den relevantesten Prognosefaktor für Restenosen innerhalb des Stents dar [Elezi et al 1998, Abizaid et al 1998]. Unter den Läsions-bezogenen Faktoren ist eine geringe Gefäßgröße mit Abstand der entscheidende Faktor für Restenosen [Elezi 1998, Akiyama et al 1998]. Zusätzlich sind auch lange Läsionen mit einem höheren Restenoserisiko verbunden [Kastrati 1999].

Berücksichtigt man die relative Bedeutung obiger Faktoren für die Vorhersagbarkeit von Restenosen [Kastrati 2001], würde man vermuten, dass Frauen ein höheres Restenoserisiko aufweisen als Männer. Entgegen den Erwartungen zeigt die vorliegende Studie jedoch, dass Frauen eine geringere Inzidenz von Restenosen innerhalb des Stents aufweisen. Hinsichtlich des Auftretens von angiographisch diagnostizierten Restenosen konnten wir einen Unterschied von 5% zugunsten von Frauen feststellen, welche ein 15 % niedrigeres Auftreten im Vergleich zu Männern darstellt. Berücksichtigt man im vorliegenden Datensatz den relativen Anteil von Frauen und Männern, sind mehr als 3000 Patienten mit einer Nachsorge-Angiographie erforderlich, um die statistische Signifikanz solch einer Größenordnung zu gewährleisten. Dies erklärt zumindest teilweise, warum das niedrigere Restenoserisiko bei Frauen nicht bereits in früheren Patientenkohorten aufgetreten ist.

Vor dem Hintergrund einer Reihe von Unterschieden in den grundlegenden Variablen, welche gegenläufige Effekte auf Restenosen haben können, wurde der unabhängige Einfluss des Geschlechts mit einer multivariaten Analyse ermittelt. Frauen zeigten demnach ein 23 % niedrigeres (korrigiertes) Risiko für Restenosen. Da dies der erste Bericht über den Zusammenhang zwischen Geschlecht und Restenoserisiko ist, stellt die Erkenntnis dieser Tatsache eine große

Herausforderung dar. Es bestehen zunehmend mehr Anhaltspunkte für die protektive Wirkung von Östrogenen nicht nur bei Arteriosklerose, sondern es vermindert auch die Reaktion der Gefäßwand nach Verletzung. Gefäßendothelzellen und glatte Muskelzellen binden zwar auch Östrogen, aber die Anzahl der funktionellen Östrogenrezeptoren in arteriosklerotisch veränderten Arterien ist bei Frauen höher, als bei Männern [Rossouw 2002].

Östrogene reduzieren die Rate des oxidativen Abbaus von Stickoxiden (NO) in der Arterienwand, fördern die Prostacyclinbildung und verringern die Synthese von Tromboxan A<sub>2</sub> und Endothelin I; demzufolge fördern sie die Vasodilatation von geschädigten Koronararterien und hemmen die entzündliche Reaktion auf ballonverursachte Verletzungen [Mikkola et al 1995, Chen et al 1996]. Zusätzlich können Östrogene durch die Erhöhung der Zellmigration und der Beschleunigung des Endothelzellwachstums Restenosen vorbeugen, was zu erhöhter Verfügbarkeit von NO führt [Cornwell et al 1994, Dai-Do et al, 1996]. Auf der anderen Seite könnte Östrogen - auf Grund der Reduktion von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ I Spiegeln und erhöhter Plasminaktivität - die Expression von Matrix-Metalloproteinase-9 erhöhen und damit die Akkumulation von extrazellulärer Matrix verhindern [Rossouw 2002].

Das Fehlen prospektiver Informationen hinsichtlich Hormonersatztherapie bei Frauen sollte jedoch als Einschränkung bei der vorliegenden Studie berücksichtigt werden. Jüngste Erkenntnisse randomisierter Studien zeigen allerdings, dass postmenopausale Hormontherapien bei Frauen mit KHK nicht zur Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse eingesetzt werden sollten [Grady et al 2002].

Medikamentenabsondernde Stents setzen sich immer mehr als vielversprechender Behandlungsansatz bei der Vorbeugung von Restenosen durch [Morice et al, 2002]. Auf Grund der hohen Behandlungskosten dieser Therapie und der noch teilweise unerforschten Langzeitwirkung erscheint die Risikoklassifikation von Patienten, welche sich einer Stentimplantation unterziehen, die sinnvolle Strategie zu sein, um Subgruppen von Patienten zu identifizieren, welche am meisten und kosteneffektivsten von medikamentenabsondernden Stents profitieren können. Hinsichtlich dieses Aspekts geben die Erkenntnisse der vorliegenden Studie



spezifische Hilfestellung. Die Ergebnisse unterstützen eine separate Risikoklassifikation für Frauen und Männer, da das Spektrum der Risikofaktoren geschlechtsabhängig ist. Die weibliche Subgruppe mit dem höchsten Restenoserisiko wird über das Auftreten von Diabetes mellitus und geringer Gefäßgröße definiert. Die entsprechende männliche Subgruppe wird über das Vorhandensein von arterieller Hypertonie und geringer Gefäßgröße definiert.

Eine weitere wichtige Erkenntnis der vorliegenden Studie ist, dass der negative Einfluss von Diabetes mellitus auf Restenosen sich in großem Umfang auf Frauen beschränkt. Diese Erkenntnis ist neu und bedarf sicherlich weiterer spezifisch angelegter Untersuchungen, welche die Mechanismen dieser Interaktion bestätigen und klären können. Durch die Kombination der vorliegenden Ergebnisse mit jenen einer früheren Studie [Mehilli 2000] wird deutlich, dass Diabetes einen besonderen Risikofaktor für Frauen darstellt, sowohl für frühe Stentthrombosen als auch für späte Stentrestenosen. Weitere Studien sind in Zukunft ebenso erforderlich um dieses zusätzliche Risiko bei Diabetikerinnen durch straffe Blutzuckerkontrollen zu reduzieren. Die vorliegenden Daten unterstützen das Konzept, dass Diabetikerinnen gezielt mit optimierter antithrombotischer und antirestenotischer Therapie behandelt werden sollen. Mit dieser Therapie kann der ohnehin schon günstigere Behandlungserfolg bei Frauen nach Stentimplantation weiter verbessert werden.

## **6. SCHLUSSFOLGERUNG**

Verglichen mit Männern wiesen Frauen ein niedrigeres Risiko für Restenosen nach koronarer Stentimplantation auf, obwohl bei Frauen häufiger zwei Hauptrisikofaktoren vorhanden waren, Diabetes mellitus und eine geringere Gefäßgröße.

Es stellten sich auch geschlechtsspezifische Unterschiede bei den prädisponierenden Faktoren für Restenosen heraus – Diabetes mellitus zeigte einen besonders starken Einfluss bei Frauen.

## 7. ZUSAMMENFASSUNG

Die Studie zielte darauf ab, den Zusammenhang zwischen Restenose und Geschlecht in einer großen Kohorte von Patienten nach Stentimplantation zu untersuchen. Hierzu wurde ein umfassendes angiographisches und klinisches Follow-up durchgeführt.

Die Studie schloss eine Kohorte von 4374 Patienten ein (1025 Frauen und 3349 Männer), denen bei stabiler und instabiler Angina pectoris ein koronaren Stent implantiert wurde. Bei 80 % der Patienten wurde nach sechs Monaten eine Nachsorge-Angiographie durchgeführt. Klinische Ereignisse wurden für eine Dauer von einem Jahr nach dem Eingriff erfasst. Hauptendpunkte der Studie waren angiographisch gesicherte und klinisch diagnostizierte Restenosen im Follow-up.

Im Vergleich zu Männern waren Frauen älter, waren häufiger an Diabetes mellitus erkrankt, zeigten eine geringere Gefäßgröße und kürzere Gefäßläsionen. Klinisch erfasste Restenosen (die einer Reintervention bedurften) traten bei 14,8 % der Frauen und 17,5 % der Männer auf ( $P = 0,048$ ). Die Inzidenz von angiographisch gesicherten Restenosen war bei Frauen signifikant niedriger als bei Männern (28,9 % vs 33,9 %  $P = 0,01$ ). Nach Korrektur anderer Variablen bzw. Risikofaktoren wiesen Frauen eine 23%-ige Reduktion des Restenoserisikos auf: odds ratio 0,77 ( 95 % Konfidenzintervall 0,63-0,93). Während eine geringere Gefäßgröße ein Risikofaktor bei beiden Geschlechtern darstellte, beschränkte sich der Einfluss von Diabetes mellitus auf Restenosen meist auf Frauen.

## 8. ABKÜRZUNGEN

|         |   |   |
|---------|---|---|
| ACC/AHA | = | American College of Cardiology / American Heart Association                                     |
| ACE     | = | Angiotensin-I-Konversionenzym   |
| CABG    | = | Aortokoronarer Bypass (Coronary Aortic Bypass Graft)  |
| CK      | = | Creatininkinase   |
| EF      | = | Auswurfraction des linken Ventrikels (Ejection Fraction)  |
| HDL     | = | Lipoprotein hoher Dichte (High Density Lipoprotein)   |
| KHK     | = | Koronare Herzerkrankung   |
| KI      | = | Konfidenzintervall  |
| LAD     | = | Ramus interventrikularis anterior (Left Anterior Descending Artery)                             |
| LDL     | = | Lipoprotein niedriger Dichte (Low Density Lipoprotein)  |
| MLD     | = | minimaler Lumendurchmesser (Minimal Lumen Diameter)   |
| OR      | = | odds ratio  |
| p       | = | Irrtumswahrscheinlichkeit   |
| PTCA    | = | perkutane transluminale Koronarangioplastie   |
| RD      | = | Referenzdurchmesser (Reference Diameter)  |
| RePTCA  | = | erneute PTCA im Bereich der vorbehandelten Läsion   |
| SD      | = | Standardabweichung  |
| TIMI    | = | Koronarflussklassifikation nach der TIMI Research Group (Thrombolysis in Myocardial Infarction) |

## 9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1:** Geschlechtsbezogene angiographische und klinische Restenose.
- Abbildung 2:** Unabhängige Vorhersagefaktoren für Restenosen mit adjustierter Odds-ratio und 95% Konfidenzintervall.
- Abbildung 3:** Restenosehäufigkeit von Frauen und Männern für Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker (3A) und niedrige vs. höhere Gefäßgröße (3B)
- Abbildung 4:** CART-Modelle für Frauen (4A) und Männer (4B) auf Basis der unabhängigen Restenose-Risikofaktoren.
- Abbildung 5:** Kaplan-Meier-Kurve, Mortalitätsrate in Monaten nach Intervention für Diabetes- (5A) und Nicht-Diabetes-Patienten (5B)

## 10. TABELLENVERZEICHNIS

- Tabelle 1:** Basisdaten der klinischen Eigenschaften
- Tabelle 2:** Basisdaten der angiographischen Eigenschaften
- Tabelle 3:** Prozedurale Eigenschaften

## 11. LITERATURVERZEICHNIS

Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wu H, Popma JJ, Leon MB.

The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation.

J Am Coll Cardiol 1998;32:584-9.

Akiyama T, Moussa I, Reimers B, Ferraro M, Kobayashi Y, Blengino S, Di Francesco L, Finci L, di Mario C, Colombo A.

Angiographic and clinical outcome following coronary stenting of small vessels: a comparison with coronary stenting of large vessels.

J Am Coll Cardiol 1998;32:1610-8.

American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2004 Update. Dallas, Tex.: American Heart Association; 2003

Ayanian JZ, Epstein AM.

Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease.

N Engl J Med 1991;325:221-5

Bauters C, Hubert E, Prat A, Bougrimi K, van Belle E, McFadden EP, Amonyel P, Lablanche J-M, Bertrand M.

Predictors of restenosis after coronary stent implantation.

J Am Coll Cardiol 1998;31:1291-8.

Bell MR, Grill DE, Garratt KN, Berger PB, Gersh BJ, Holmes DR.

Long-term outcome of women compared with men after successful coronary angioplasty.

Circulation 1995;91:2876-81

Carrozza JP.

In-Stent Restenosis: Should an Old Device Treat a New Problem?

J Am Coll Cardiol 2000;35,No.6:1577-9

Chen SJ, Li H, Durand J, Oparil S, Chen Y-F

Estrogen reduces myointimal proliferation after balloon injury of rat carotid artery.

Circulation 1996;93:577-84.

Cornwell TL, Arnold E, Boerth NJ, Lincoln TM.

Inhibition of smooth muscle cell growth by nitric oxide and activation of cAMP-dependent protein kinase by cGMP.

Am J Physiol 1994;267:C1405-13.

Cowley MJ, Mullin SM, Kelsey SF, Kent KM, Gruentzig AR, Detre KM, Passamani ER.

Sex differences in early and long-term results of coronary angioplasty in the NHLBI PTCA Registry.

Circulation 1985;71:90-7.

Cullen P, Schulte H, Assmann G.

Smoking , lipoproteins and coronary heart disease risk. Data from the Munster Heart Study (PROCAM).

Eur Heart J 1998;19(11):1632-41

Dai-Do D, Espinosa E, Liu G, Rabelink TJ, Julmy F, Yang Z, Mahler F, Lüscher TF.

17 beta-estradiol inhibits proliferation and migration of human vascular smooth muscle cells: similar effects in cells from postmenopausal females and in males.

Cardiovasc Res 1996;32:980-5.

Dirschinger J, Kastrati A, Schühlen H, Walter H, Hausleitner J, Hadamitzky M, Wehinger A, Pache J, Neumann F-J, Schömig A.

Antithrombotische Therapie und Restenoserate nach Stentimplantation: Angiographische Ergebnisse der ISAR-Studie.

Suppl. 2 Z Kardiol; Band 86,380,77;1997

Dirschinger J, Neumann F-J, Schühlen H, Walter J, Hausleitner J, Hadamitzky M, Mazzilli N, Wehinger A, Pache J, Schömig A.

Antithrombotische Therapie nach intrakoronarer Stentimplantation: Ein-Jahres-Ergebnisse der ISAR-Studie.

Suppl. 2 Z Kardiol; Band 86,135,1997

Duissillant GR, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, 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

Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, Neumann FJ, Schömig A.

Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement.

J Am Coll Cardiol 1998;32 (7):1866-1873.

Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schömig A.

Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement.

Circulation 1998;98:1875-80.

Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, di Sciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM.

Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel disease: implications for patients selection.

Circulation 1990;82:1193-202.



Fischer A, Wieneke H, Brauer H, Erbel R.

Metallische Biowerkstoffe für koronare Stents.

Z Kardiologie 90;251-262,2001

Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH.

Coronary artery disease: Progression and acute coronary syndromes.

N Engl J Med 1992;326:310-318

Ghali WA, Faris PD, Galbrath PD, Norris CM, Curtis MJ, Saunders LD, Dzavik V, Mitchell LB, Knudtson ML.

Sex differences in access to coronary revascularization after cardiac catheterization: importance of detailed clinical data.

Ann Intern Med 2002;136:723-32

Gillum RF.

Trends in acute MI and CHD death in the U.S.

J Am Coll Cardiol 1994;23:1273-7.

Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ.

Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries.

N Engl J Med 1987;316:1371-1375

Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Walters D, Vittinghoff E, Wenger N.

Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II).

JAMA 2002;288:49-57.

Haude M, Welge D, Baumgart D, Görge G, Ge J Erbel R.

Argumente gegen eine konventionelle Ballondehnung von Rezidiven im Stent.

Z Kardiologie 87: Suppl 3 72-77,1998

Hausleiter J, Schühlen H, Elezi S, Walter H, Hadamitzky M, Pache J, Wehinger A, Dirschinger J, Schömig A.

Der Einfluss hoher Inflationsdrücke auf das angiographische Akut- und Langzeitergebnis nach koronarer Stentimplantation.

Suppl 2, Z Kardiol, Band 86,293,48;1997

Hehrlein C, Bode C, Brachmann J, Kübler W.

Prävention und Behandlung der Restenose nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie.

Z Kardiol 87;699-706 (1998).

Hehrlein C, Zimmermann M, Pill J, Metz J, Kübler W, von Hodenberg E.

The role of elastic recoil after balloon angioplasty of rabbit arteries and its prevention by stent implantation.

Eur Heart J 1994;15:277-280

Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB.

Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study.

Circulation 1996;94:1247-1254

Hung J, Chaitman BR, Lam J, Lesperance J, Dupras G, Fines P, Bourassa MG.

Non invasive diagnostic test choices for the evaluation of coronary artery disease in women : A multivariate comparison of cardiac fluoroscopy, exercise electrocardiography and exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy.

J Am Coll Cardiol 1984

Hussain KMA, Estrada AQ, Kogan A, Dadkhah S, Foschi A.

Trends in success rate after percutaneous transluminal coronary angioplasty in men and women with coronary artery disease.

Am Heart J 1997;134:719-27.

Ikari Y, Hara K, Tamura T, Saeki F, Yamaguchi T.

Luminal loss and site of restenosis after Palmaz-Schatz coronary stent implantation.

Am J Cardiol 1995;76:117-120

Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bittner V, Mock MB, Weiner BH, Dean L, Winston C, Drew L, Sopko G.

Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI).

Circulation 1998;98:1279-85

Kannel WB, Vokonas PS.

Demographics of the prevalence, incidence and management of coronary heart disease in the elderly and in women.

Ann Epidem 1992; 2: 5-14.

Kastrati A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hauslatter J, Walter H, Neumann FJ, Schömig A.

Predictive factors of Restenosis after coronary stent placement.

J Am Coll Cardiol 1997;30:1428-1436.

Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann F-J, Schömig A.

Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement.

Am J Cardiol 1999;83:1617-22

Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Dirschinger J, Mehilli J, Schühlen H, Blasini R, Neumann F-J.

Prognostic value of the modified American College of Cardiology/American Heart Association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement.

Circulation 1999;100:1285-90.

Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Ulm K, Schühlen H, Seyfarth M, Schmitt C, Blasini R, Neumann FJ, Schömig A.

Restenosis after coronary placement of various stent types.

Am J Cardiol 2001;87:34-9

Kelsey SF, James M, Holubkov AL, Holubkov R, Cowley MJ, Detre KM.

Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in women. 1985-1986

National Heart, Lung and Blood Institute's Coronary Angioplasty Registry.

Circulation 1993;87:720-7

Knopp RH.

Estrogen, Female Gender and Heart Disease. In: Topol EJ (ed). Textbook of Cardiovascular Medicine. Lippincott-Raven Publishers, 1998

Mahdi NA, Pathan AZ, Harrell L, Leon MN, Lopez J, Butte A, Ferrell M, Gold HK, Palacios IF.

Directional Coronary Atherectomy for the Treatment of Palmaz-Schatz In-Stent Restenosis.

The American Journal of Cardiology Vol. 82 december 1, 1345-1351, 1998

Malenka DJ, O'Connor GT, Quinton H, Weinberg D, Robb FJ, Shubrooks S, Kellet MA Jr., Hearne MJ, Bradley WA, Verlee P.

Differences in outcomes between women and men associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. A regional study of 13,061 procedures. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group.

Circulation 1996;94:1199-1204

Maynard C, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP.

Influence of sex on the use of cardiac procedures in patients presenting to the emergency department. A prospective multicenter study.

Circulation 1996;94:1193-8

Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, Bollwein H, Neumann F-J, Schömig A.  
Differences in prognostic factors and outcome between women and men undergoing coronary artery stenting.

JAMA 2000;284:1799-805

Miettinen HS, Lehto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner SM, Pyorala K, Tuomilehto J.

Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group.

Diabetes Care 1998; 21(1): 69-75

Mikkola T, Turunen P, Avela K, Orpana A, Viinikka L, Ylikorkala O.

17 beta estradiol stimulates prostacyclin, but not endothelin-1, production in human vascular endothelial cells.

J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1832-6.

Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong SC, Hong MK, Kovach JA, Leon MB.

Arterial remodeling after coronary angioplasty. A serial intravascular ultrasound study.

Circulation 1996 ;94:35-43

Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragou P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R.

A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization.

N Eng J Med 2002;346:1773-80.

Neumann F-J, Gawaz M, Schömig A.

Glykoproteine der Thrombozytenmembran als Angriffspunkte für pharmakologische Interventionen in der Therapie der koronaren Herzkrankheit.

Dtsch. Med. Wschr.122, 1224-1230, 1997

Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larson PG.

Smoking, serum lipids, blood pressure and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark study.

Circulation 1996; 93(3): 450-6

Peterson ED, Lansky AJ, Kramer J, Anstrom K, Lanzilotta MJ.

Effect of gender on the outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention.

Am J Cardiol 2001;88:359-64

Rathore SS, Chen J, Wang Y, Radford MJ, Vaccarino V, Krumholz HM.

Sex differences in cardiac catheterization: the role of physician gender.

JAMA 2001;286:2849-56.

Rozenman Y, Gilon D, Welber S, Sapoznikov D, Gotsman MS.

Clinical and angiographic predictors of immediate recoil after successful coronary angioplasty and relation to late restenosis.

Am J Cardiol 1993;72:1020-1025

Rossouw JE.

Hormones, genetic factors and gender differences in cardiovascular disease.

Cardiovasc Res 2002;53:550-7.

Rubartelli P, Niccoli L, Verna E, Giachero C, Zimarino M, Fontanelli A, Vassanelli C, Campolo L, Martuscelli E, Tommasini G.

Stent Implantation Versus Balloon Angioplasty in Chronic Coronary Occlusions: Results From the GISSOC Trial.

J Am Coll Cardiol 1998;32:90-96

Rutherford JD, Braunwald E, Cohn PF (1988).

Chronic ischemic heart disease

Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.

E. Braunwald, Philadelphia. WB

Saunders Company: 1314-78

Ruygrok PN, van Domberg RT, Serrnys PWJC, van den Brand MJB, de Feyter PJ, de Jaegere PPT.

Women fare no worse than men 10 years after attempted coronary angioplasty.

Cathet Cardiovasc Diagn 1996;39:9-15.

Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K.

A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stents.

N Engl J Med 1996;334:1084-9

Schömig A, Kastrati A, Mudra H, Blasini R, Schühlen H, Klauss V, Neumann FJ.

Four-year experience with Palmaz-Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure.

Circulation 1994;90:2716-24

Schöneberger AA, Schmidt K.

Antiplatelet and Anticoagulant Therapy after Coronary- Artery Stenting.

N Engl J Med 1996;Vol.335,15:1160, 1996

Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, Edwards RE, Camrud AR, Vliestra RE, Holmes DR.

Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model.

J Am Coll Cardiol 1992;19:267-274

Schweizer J, Kirch W.

Restenoseprophylaxe nach Gefäßinterventionen - Ansatzpunkte in der medikamentösen Behandlung.

Arzneimitteltherapie, 17. Jahrgang, Heft 5:151-154,1999

Smith ER.

The angina grading system of the Canadian Cardiovascular Society.

Can J Cardiol 2002;18:439-42

Statistisches Bundesamt Deutschland 2006; Pressemitteilung Nr. 395 vom 21.09.2006. Todesursache: Herzinfarkt

Stone PH, Thompson B, Anderson HV, Kronenberg MW, Gibson RS, Rogers WJ, Diver DJ, Theroux P, Warnica JW, Nasmith JB, Kells C, Kleiman N, McCabe CH, Schactman M, Knatterud GL, Braunwald E.

Influence of race, sex and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: The TIMI III registry.

JAMA 1996;275(14):1104-12

The STRESS Investigators. 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 25;331(8):496-501

TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial.

N Engl J Med 1985;312:932-6

Vaccarino V, Parson L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM.

Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants.

N Engl J Med 1999;341(4):217-25



Vogt AM, Schöls W.

Drug-eluting Stents – Grundlagen, Indikationen und klinische Ergebnisse.

J Kardiol 2003;10(7-8)

Weber Th, Kirchgatterer A, Auer J, Wimmer L, Lang G, Mayr H, Maurer E, Punzengruber C, Eber B.

Klinische Präsentation und koronarangiographische bei instabiler Angina pectoris.

Acta Med Austriaca 1999;26:12-6.

Welty FK, Mittleman MA, Healy RW, Muller JE, Shubrooks SJ Jr.

Similar results of percutaneous transluminal coronary angioplasty for women and men with postmyocardial infarction ischemia.

J Am Coll Cardiol 1994;23:35-9.

Wenger NK.

Gender, coronary artery disease, and bypass surgery.

Ann Intern Med 1990;112:557-8

Wenger NK, Speroff L, Packard B.

Cardiovascular health and disease in women.

N Engl J Med 1993;329:247-56

## **12. DANKSAGUNG**

Mein Dank gilt Frau Prof. J. Mehilli für die Überlassung dieses interessanten Dissertationsthemas und die gute Betreuung während der Durchführung dieser Arbeit.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Stentgruppe sei zudem für ihre freundliche und hilfreiche Unterstützung gedankt.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, die immer an mich glauben und deren Rückhalt mir gewiss ist. Und natürlich meinem Mann Philipp, der mich während dieser Zeit immer liebevoll unterstützt und motiviert hat und mir unter nicht ganz einfachen Bedingungen den Rücken frei gehalten hat, damit ich diese Arbeit beenden konnte.