

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

**Erhaltener Vorteil einer initialen kombinierten antithrombozytären
Therapie nach koronarer Stentimplantation.
Klinischer Verlauf der Patienten der ISAR-Studie nach 4 Jahren.**

Michael Röhl

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. Dr. A. Schömig
2. Univ.-Prof. Dr. F.-J. Neumann

Die Dissertation wurde am 29.05.2000 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.07.2000 angenommen.

Dekan: Professor Dr. Wagner
Referent: Professor Dr. Schömig

meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung.....	6
1.1. Koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt.....	6
1.2. Möglichkeiten der therapeutischen Intervention.....	7
1.2.1. Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) und koronare Stentimplantation.....	7
1.2.2. Alternative oder ergänzende Verfahren.....	15
1.2.2.1. Hochfrequenzrotablation.....	15
1.2.2.2. Laserangioplastie.....	16
1.2.2.3. Transluminale Extraktions-Atherektomie (TEC)..	17
1.2.2.4. Cutting-Balloon.....	17
1.2.2.5. Koronarchirurgie.....	18
2. Zielsetzung der Arbeit.....	19
3. Methodik.....	20
3.1. Patienten.....	20
3.2. Koronarangiografie und koronare Stentimplantation.....	20
3.3. Postinterventionelle medikamentöse Nachbehandlung.....	22
3.4. Angiografische Analyse.....	22
3.5. Klinischer Verlauf und Patientenkontakt.....	24
3.6. Datenanalyse und Statistik.....	25
4. Ergebnisse.....	26
4.1. Charakteristika von Patienten, Läsionen und Interventionen.....	26
4.2. Klinischer Verlauf dreißig Tage, ein Jahr und vier Jahre nach Stentimplantation.....	29
4.3. Restenose und Zielläsionsrevaskularisierung.....	33
4.4. Überlebensanalysen.....	34

5. Diskussion.....	36
5.1. Kardiale Ereignisse im Langzeitverlauf nach koronarer Stentimplantation.....	36
5.2. Überlebensraten ohne kardiale Ereignisse.....	38
5.3. Reduktion der Restenose nach koronarer Stentimplantation.....	39
5.4. Schlußfolgerungen.....	40
6. Zusammenfassung.....	41
7. Literaturverzeichnis.....	43
8. Abbildungsverzeichnis.....	57
9. Lebenslauf.....	58
10. Danksagung.....	59
11. Veröffentlichungen.....	60
12. Abkürzungsverzeichnis.....	61

1. Einleitung

1.1. Koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt

Die koronare Herzkrankheit ist die Manifestation der Atherosklerose an den Koronararterien und stellt heute die Hauptindikation zur invasiven kardiologischen Diagnostik dar^{56, 43}. Über einen multifaktoriellen Prozeß kommt es zu einer Myokardischämie, die sich klinisch als Angina pectoris, Myocardinfarkt, Herzrhythmusstörung, plötzlicher Herztod oder Herzinsuffizienz äußert. Der Krankheitsverlauf kann aber auch klinisch stumm sein⁵⁶.

Epidemiologisch sind durch Atherosklerose verursachte Erkrankungen, trotz wesentlicher Fortschritte in Diagnostik und Therapie, die derzeit häufigsten Erkrankungs- und Todesursachen bei Männern über dem 40. und Frauen über dem 50. Lebensjahr. Seit etwa 1970 hat die Inzidenz aber infolge primärer und sekundärer Prophylaxe sowie durch die Fortschritte in Diagnostik und Therapie abgenommen^{56, 78}. Die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit und der kardialen Todesfälle ist von Land zu Land und von Kontinent zu Kontinent sehr unterschiedlich, was seine Ursache in unterschiedlichen Ernährungs- und Lebensbedingungen der einzelnen Länder und Kulturkreise hat^{56, 84}.

Morphologisch unterscheidet sich die Koronarsklerose nicht von der allgemeinen Arteriosklerose. Auch sie spielt sich im wesentlichen in der Intima ab, die beim Menschen im Gegensatz zu vielen Tierarten bereits unter physiologischen Bedingungen diffus verdickt ist und viele glatte Muskelzellen einschließt. Den glatten Muskelzellen kommt bei der Entstehung der arteriosklerotischen Polster eine Schlüsselrolle zu, indem sie in der Intima auch die wesentlichen Bestandteile des arteriosklerotischen Polsters, die kollagenen und elastischen Fasern bilden. Die koronarsklerotischen Veränderungen werden für den Patienten in der Regel dann gefährlich, wenn sie eine deutliche Lumeneinengung des betroffenen Gefäßes bedingen. In größeren arteriosklerotischen Polstern lassen sich an der schlecht ernährten Basis degenerative Veränderungen mit Nekrosen nachweisen. Diese weichen, nekrotischen Massen werden von einer festeren bindegewebigen Deckplatte bedeckt, die einreißen kann. Dieser Polsterriß ist fast immer die Ursache einer Koronarthrombose beim Herzinfarkt⁵⁶. Auch kann sich ein Polster

teilweise von der Intima ablösen und in das Lumen des Gefäßes hineinklappen. Die Koronarsklerose schreitet in der Regel langsam fort. Ihr Wachstum erfolgt jedoch nicht regelmäßig und kontinuierlich, sondern in Wachstumsschüben⁵⁶.

Klinisch kommt es bei den betroffenen Patienten zur stabilen oder instabilen Angina pectoris oder zum Myokardinfarkt. Dabei korreliert der Grad der Stenose oft nicht mit der Intensität der Beschwerden. Auch gibt es klinisch stumme Verläufe. Ursächlich ist u.a. eine individuell unterschiedliche Ausprägung der Kollateralisierung oder Begleiterkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus.

1.2. Möglichkeiten der therapeutischen Intervention

1.2.1. Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) und koronare Stentimplantation

Die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), die 1977 erstmals von A. Grüntzig eingeführt wurde, gehört heute zu den Standardtherapieverfahren bei der Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit⁵⁶. In den vereinigten Staaten von Amerika werden jährlich mehr als 1.000.000 koronare Ballondilatationen durchgeführt. Dabei wird eine primäre Erfolgsrate von 91% angegeben⁵. Auch in Deutschland hat die Bedeutung der PTCA und die Zahl der eingerichteten Herzkatheterlabore in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen. In den USA und in Deutschland wird die PTCA nun sogar häufiger als die Bypass-Operation durchgeführt.

Der PTCA geht die Darstellung der Koronargefäße mittels der Koronarangiografie voraus. Das Prinzip der PTCA beruht auf einem Katheter mit expandierbarem Ballon an der Katheterspitze, der über einen Führungsdraht in den Stenosebereich der Koronararterie vorgeschoben wird. Nach der Platzierung im Stenosebereich wird der Ballon aufgedehnt⁴³.

Anfänglich wurde die Vergrößerung des Lumens nach PTCA einer Kompression der arteriosklerotischen Plaque und deren Verdrängung in die Gefäßwand zugeschrieben³¹. Dieses ist jedoch physikalisch nicht möglich, da eine wäßrige Flüssigkeit, die auch in den arteriosklerotischen Polstern den Hauptanteil des Gewebes ausmacht, nahezu inkompressibel ist. Ähnliches gilt auch für die

Faserbestandteile. Aufgrund von intravasalen Ultraschalluntersuchungen und pathoanatomischen Befunden scheint vielmehr eine Überdehnung der Gefäßwand mit Zunahme des Äußeren Gefäßdurchmessers und ein Plaqueeinriß mit Einriß der Intima und/ oder Teilen der Media verantwortlich zu sein^{63, 65}. Während der PTCA kommt es zu einer Dehnung der äußeren Gefäßanteile aus Adventitia und Media. Die nicht elastischen Anteile der Intima und des arteriosklerotischen Plaque reißen jedoch ein. Durch weitere Dehnung und Hämatombildung im entstandenen Zwischenraum hebt sich der Plaque oder Intimalappen teilweise von der Gefäßwand ab. Daraus resultiert eine der Hauptkomplikationen der PTCA, die Dissektion der Koronararterie, die in bis zu 45% auftritt¹⁹ und zu einem akuten Verschuß der betroffenen Arterie führen kann². Je komplexer die initiale Stenosemorphologie ist, desto höher ist die Dissektionswahrscheinlichkeit, die bei komplexen Stenosen bis zu 90% betragen kann²⁰. Neben der direkten mechanischen Flußbehinderung durch den Intimalappen („flap“) führt die Gefäßverletzung zur Freisetzung vasoaktiver Substanzen mit Vasospasmus sowie zur Aktivierung des Gerinnungssystems mit vermehrter Thrombozytenaggregation und Thrombusbildung. Die Häufigkeit akuter Gefäßverschlüsse nach PTCA wird mit 1,8-11% angegeben^{11, 18, 51, 22, 29, 77}, wobei 75% der akuten Verschlüsse bereits im Katheterlabor auftreten und 25% in den ersten 24 Stunden bis fünf Tage nach PTCA⁴³. Wenn akute Verschlüsse nicht rechtzeitig beseitigt werden, können sie zum Myocardinfarkt führen, der unter den Ursachen der Früh Todesfälle nach PTCA mit einer Häufigkeit von 50% an erster Stelle steht⁷⁷. Falls der Akutverschuß nicht durch eine erneute PTCA behandelbar ist, wird der Patient einer notfallmäßigen aortokoronaren Bypassoperation (ACVB) zugeführt, die in 30% der akuten Verschlüsse notwendig wird¹⁶ und die Ischämieschäden am Myokard möglichst gering halten soll. Die Mortalität des Notfalleingriffs liegt bei 12% gegenüber 1% bei elektiver ACVB-Operation¹⁰.

In vielen Zentren wird eine Läsion nach erfolgter PTCA frühzeitig mit einer Gefäßstütze (Stent) behandelt, auch vor dem Hintergrund der Restenoseentwicklung, die unter den späten Komplikationen der PTCA mit Abstand am häufigsten ist und die Methode seit ihrer Einführung im Jahre 1977

begleiten. Abhängig von wissenschaftlichen oder klinischen Fragestellungen sind sehr unterschiedliche Definitionen der Restenose vorhanden ⁴⁶. Für klinische Belange wird von einer Restenose gesprochen, wenn der angiographische Stenosegrad bei Kontrolle >50% beträgt, was einer in situ Lumeneinengung von >75% entspricht. Je nach Definition werden Restenoserraten zwischen 15-50% angegeben ^{4, 36, 59, 73}. Nach neueren Erkenntnissen wird eine Restenoserrate von ca. 30% angenommen ^{6, 42, 55}, wobei sich die wesentlichen Lumenveränderungen in den ersten sechs Monaten nach PTCA entwickeln ^{2, 73, 72}. Als Ursachen der Restenose werden die elastische Rückstellung (Recoil) der Gefäßwand in den ersten Minuten nach PTCA, die Thrombusbildung und Thrombusorganisation an der Dilatationsstelle, eine Intimahyperplasie mit Proliferation der glatten Muskelzellen der Media mit Migration in die Intima sowie eine Zunahme der intrazellulären Matrix beschrieben ^{1, 53}. Eine weitere bedeutende Rolle bei der Entwicklung einer Restenose scheint das fehlende Remodeling der Gefäße nach PTCA zu spielen, eine kompensatorische Zunahme des äußeren Gefäßdurchmessers der Koronararterie bei progredienter lumenmindernder Arteriosklerose. Hierdurch wird die stenosierende Komponente des atherosklerotischen Plaque bis zu einem Stenosegrad von ca 40% zum Teil kompensiert. Es wird vermutet, daß bis zu 60% des späten Lumenverlustes nach PTCA durch die fehlende kompensatorische Zunahme des äußeren Gefäßdurchmessers bedingt sein kann ⁵⁷.

Um Akutverschlüsse und Restenosen nach erfolgreicher PTCA zu vermeiden, wurden verschiedene therapeutische Ansätze entwickelt. Da Thromben als ein Risikofaktor für Akutverschlüsse gelten, erschien eine Vorbehandlung der Patienten vor der PTCA mit Heparin sinnvoll. Auch unter dem Aspekt eine Thrombenbildung am Katheter zu vermeiden. Es konnte gezeigt werden, daß bei Patienten, denen vor der Intervention Heparin verabreicht wurde, die Anzahl akuter Verschlüsse signifikant auf 6% gegenüber 33% ohne vorherige Heparin-gabe gesenkt werden konnte ⁴⁷. Desweiteren konnten prospektive, randomisierte Studien zwischen 1987 und 1990 zeigen, daß durch eine Vorbehandlung der Patienten mit Acetylsalicylsäure (ASS) ⁷⁰, Dipyridamol ⁴⁸ und Ticlopidin ⁸⁷ die Inzidenz akuter thrombotischer Verschlüsse nach PTCA um 45

bis 77% gesenkt werden konnte ³⁰. So konnten z.B. White et al. 1987 ⁸⁷ an 333 Patienten, die vier bis fünf Tage vor PTCA entweder mit ASS plus Dipyridamol, Ticlopidin oder einem Placebo behandelt wurden, zeigen, daß die Inzidenz früher postinterventioneller Komplikationen in der Ticlopidin-Gruppe (2%) und in der ASS plus Dipyridamol-Gruppe (5%) signifikant niedriger war als in der Placebo-Gruppe (16%). Eine weitere Studie konnte zudem zeigen, daß die Gabe von Acetylsalicylsäure die Häufigkeit von Myokardinfarkten während und nach PTCA senkt ⁴⁸. Leider zeigten diese Studien auch, daß die beschriebenen Substanzen keinen Einfluß auf die Entwicklung von Restenosen im Langzeitverlauf nach sechs Monaten nach PTCA haben. Auch Kalziumantagonisten ^{15, 88} und ACE-Hemmer (Enalapril) ⁶⁶ zeigten keinen positiven Effekt auf die Restenoseentwicklung. Die Entwicklung der GPIIb-IIIa-Antagonisten (Abciximab, Aggrastat und Eptifibatide) macht hier Hoffnung für die Zukunft. In der EPIC-Studie ⁸⁰ konnte 1994 anhand von 2099 Hochrisikopatienten gezeigt werden, daß eine periinterventionelle Behandlung mit Abciximab (Reopro®) die postinterventionellen ischämischen Komplikationen von 12,8% in der Placebogruppe auf 8,3% in der Abciximab-Gruppe senken konnte ³⁰. Dabei konnte der initiale positive Effekt von Abciximab auch nach sechs Monaten, einem Jahr und nach drei Jahren nachgewiesen werden. Als schwerer Nachteil der Abciximab-Therapie erwiesen sich jedoch die schweren Blutungskomplikationen am femoralen Gefäßzugang oder nach koronarer Bypassoperation, die bei 14% der Abciximab-Patienten auftraten, während in der Placebogruppe lediglich 7% der Patienten eine schwere Blutungskomplikation hatten. Dagegen traten Hirnblutungen nicht signifikant häufiger auf als in der Placebogruppe (0,4% versus 0,3%). Die nachfolgende EPILOG-Studie ⁸¹ konnte dann u.a. auch zeigen, daß es bei einer Kombination von Abciximab mit niedrigdosiertem Heparin statt mit Standardheparin keine signifikanten Unterschiede mehr in der Häufigkeit der Blutungskomplikationen im Vergleich mit der Placebogruppe gab.

Durch die intrakoronare Stentimplantation nach PTCA konnte die Restenoserate signifikant gesenkt werden ^{57, 62}. Der Wirkungsmechanismus beruht im wesentlichen auf der akuten Verhinderung des Recoils durch einbringen einer

expandierbaren Gefäßstütze (Stent). Die Intimahyperplasie bleibt hingegen weitgehend unbeeinflusst oder kann sogar verstärkt auftreten.

Vor zwölf Jahren wurde durch Sigwart ⁷⁶ die erste Koronare Stentimplantation mit einem Wallstent am Menschen durchgeführt. Wegen der hohen Rate an akuten Stentthrombosen wurden Stents in den darauffolgenden Jahren äußerst zurückhaltend eingesetzt. Erst als 1994 in zwei randomisierten Studien gezeigt werden konnte, daß in ausgewählten Fällen durch Stentimplantation geringere Rezidivraten erzielt werden konnten ^{24, 71}, hat sich das Implantationsverhalten geändert. Diese Entwicklung wurde von einem stetig verbesserten Stentdesign, verbesserter Implantationstechniken und von einer effektiveren antithrombotischen Therapie begleitet und unterstützt, sodaß heute etwa 30% der Koronarangioplastien mit einer Stentimplantation abgeschlossen werden. Dabei ist der Anteil der PTCA's mit Stenting an der Gesamtanzahl der PTCA's von Zentrum zu Zentrum unterschiedlich.

Das Wirkprinzip der Stents ist relativ einfach: Erzielung eines größeren, glatten Gefäßlumens durch Beseitigung der Dissektion, Verhinderung des Recoils der Gefäßwand sowie Verhinderung des Gefäßremodelings im Langzeitverlauf. Die Implantation der Stents ist bei den modernen Stents technisch nicht wesentlich schwieriger als die konventionelle Ballonangioplastie.

Abbildung 1a: Koronarangiografie einer hochgradigen proximalen LAD-Stenose

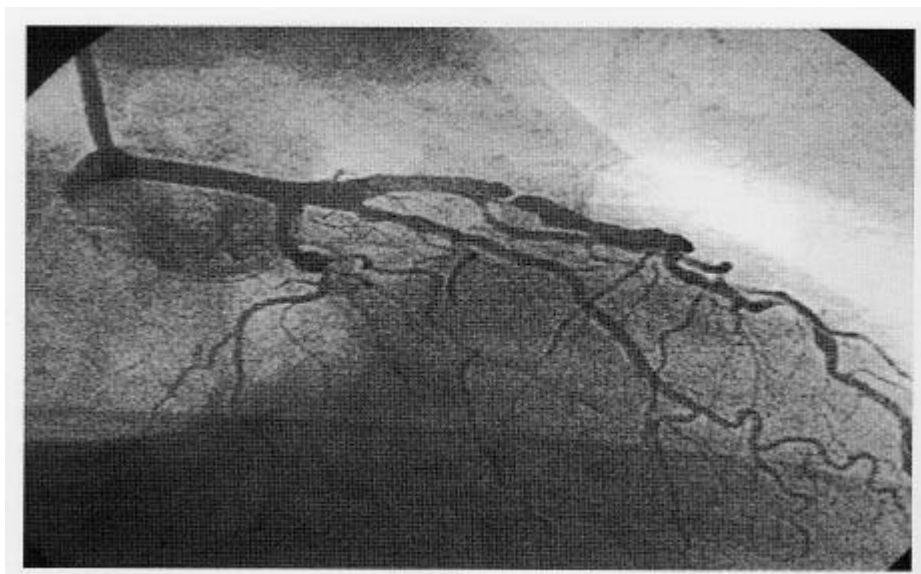
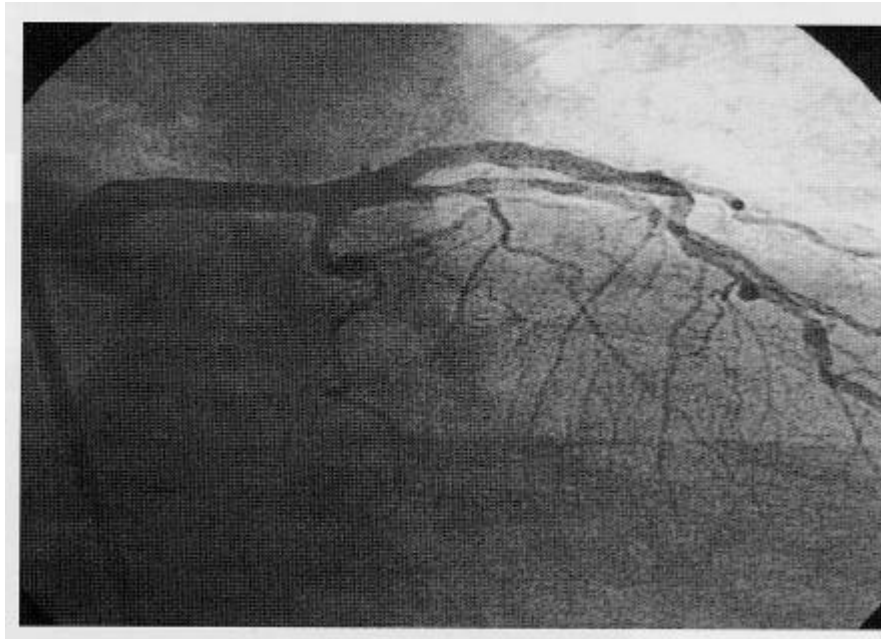


Abbildung 1b: Gleiche Stelle nach Ballondilatation und Stentimplantation



Während über lange Jahre lediglich drei verschiedene Stents zur Verfügung standen, sind zur Zeit über zwanzig unterschiedliche Stenttypen erhältlich.

Nach dem Aufbau lassen sich zwei Grundformen unterscheiden ⁴³:

- Slotted tube Stent: der Stent besteht aus einem Metallrohr mit ausgestanzter Gitterstruktur
- Coil Stent: der Stent besteht aus einem gewickelten Drahtfilament oder mehreren Drahtmodulen.

Nach der Applikationsart wird unterschieden zwischen:

- ballonexpandierbaren Stents (z. B. Palmaz-Schatz-Stent von Cordis/Johnson & Johnson, Wiktor-GX- und Wiktor-i-Stent von Medtronic, Multi-Link-Stent von Guidant/ACS, Gianturco Roubin II-Stent von Cook) und
- selbstexpandierende Stents (z. B. Magic-Wallstent von Schneider, Cardicoil-Stent von Medtronic Instent)

Als Material werden verwendet: Edelstahl (z. B. Palmaz-Schatz-Stent), Tantalum (z. B. Wiktor-GX und Wiktor-i-Stent), Nitinol (z. B. Cardicoil-Stent) und Kobalt-Legierungen mit Platin-Kern (z. B. Magic-Wallstent). Allen Metallen ist gemeinsam, daß sie aufgrund ihrer positiven Ladung, die im Gegensatz zur negativen Ladung der Blutelemente steht, eine hohe Thrombogenität haben ⁴³.

Ursprünglich war die „bail-out“-Situation (drohender oder manifester akuter Koronararterienverschluß während einer PTCA) die Hauptindikation zum Einbringen eines Stents in ein Koronargefäß. Heute werden Stents hauptsächlich elektiv, bei nicht ausreichendem Primärergebnis der PTCA implantiert. Dabei ist die Definition eines „nicht ausreichenden“ Primärergebnisses nicht einheitlich und unterliegt der Beurteilung des jeweiligen Operateurs. Die Erfolgsrate der Stentimplantation beträgt, abhängig von der Indikation, >95% ⁴³.

Trotz wirksamer antithrombotischer Therapien stellt die subakute Stentthrombose weiterhin die häufigste ischämische Komplikation nach einer koronaren Stentimplantation dar, die in 2-3% unter elektiven Bedingungen und in bis zu 10-17% nach „bail-out“-Stenting auftritt ^{58, 60}. Die Behandlung der Patienten mit Heparin, oraler Antikoagulation oder ASS konnte die Inzidenz nur ungenügend senken und hatte den Nachteil eines beträchtlichen Risikos für schwere postinterventionelle Blutungen und vaskuläre Komplikationen. Die ISAR-Studie ⁶⁹ konnte als erste randomisierte Studie zeigen, daß eine kombinierte antithrombozytäre Therapie aus Acetylsalicylsäure plus Ticlopidin einer Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon) nicht nur hinsichtlich einer signifikant niedrigeren Rate an Blutungskomplikationen überlegen ist (Blutungskomplikationen traten nur in der Gruppe der antikoagulierten Patienten auf). Auch die Inzidenz primärer Ereignisse wie Tod, Myokardinfarkt, aortokoronare Bypassoperation oder Re-Angioplastie innerhalb der ersten dreißig Tage war signifikant niedriger (1,6% versus 6,2%). In der Ticlopidingruppe war das Risiko eines Myokardinfarktes um 82% und das Risiko einer Re-Intervention um 78% geringer als in der Gruppe der antikoagulierten Patienten. Auch das Auftreten von subakuten Gefäßverschlüssen in behandelten Koronargefäßen war mit 0,8% versus 5,4% signifikant geringer. Weitere Studien, wie die multizentrische STARS-Studie ⁴⁹, die FANTASTIC-Studie ⁸ und die MATTIS-Studie ⁸⁵ konnten die Vorteile der kombiniert-antithrombozytären Therapie bestätigen. Bei Patienten mit koronarer Stentimplantation wurde in der EPISTENT-Studie ⁸¹, in der EPILOG-Studie ⁸² und in der EPIC-Studie ⁸⁰ inzwischen die Wirksamkeit der GPIIb-IIIa-Antagonisten in Kombination mit der

kombinierten antithrombozytären Therapie mit gutem Erfolg für die Ergebnisse innerhalb der ersten dreißig Tage überprüft.

Eine weitere Komplikation der koronaren Stentimplantation ist der Seitastverschluß, dessen Häufigkeit mit 6-13% angegeben wird ¹³ und dessen Folgen abhängig sind von der Gefäßgröße und dem Vorhandensein von Kollateralen. Häufig bleibt der Seitastverschluß ohne klinische Folgen ³⁸. Die gitterartige Struktur des Stent gewährleistet auch nach Reepithelisierung die Blutzufuhr zum Seitast ²⁵. Auch die Entwicklung von Y-Stents konnte hier Abhilfe schaffen. Weiter kann es zum Stentverlust/Stentembolisation kommen, was besonders nach Selbstmontage von Stents auf dem Ballon und vor allem bei kürzeren Stents < 15/16mm mit einer Inzidenz von 2,5-5% auftritt ^{21, 67}.

Eine bedeutende Langzeitkomplikation stellen die Stent-Restenosen dar, die nahezu ausschließlich durch Hyperplasie der glatten Muskelfasern der Intima entstehen ⁴³, was in histologischen Schnitten und bei intrakoronaren Ultraschalluntersuchungen an In-Stent-Restenosen dargestellt werden konnte.

Abbildung 2a: Koronarangiografie einer In-Stent Restenose

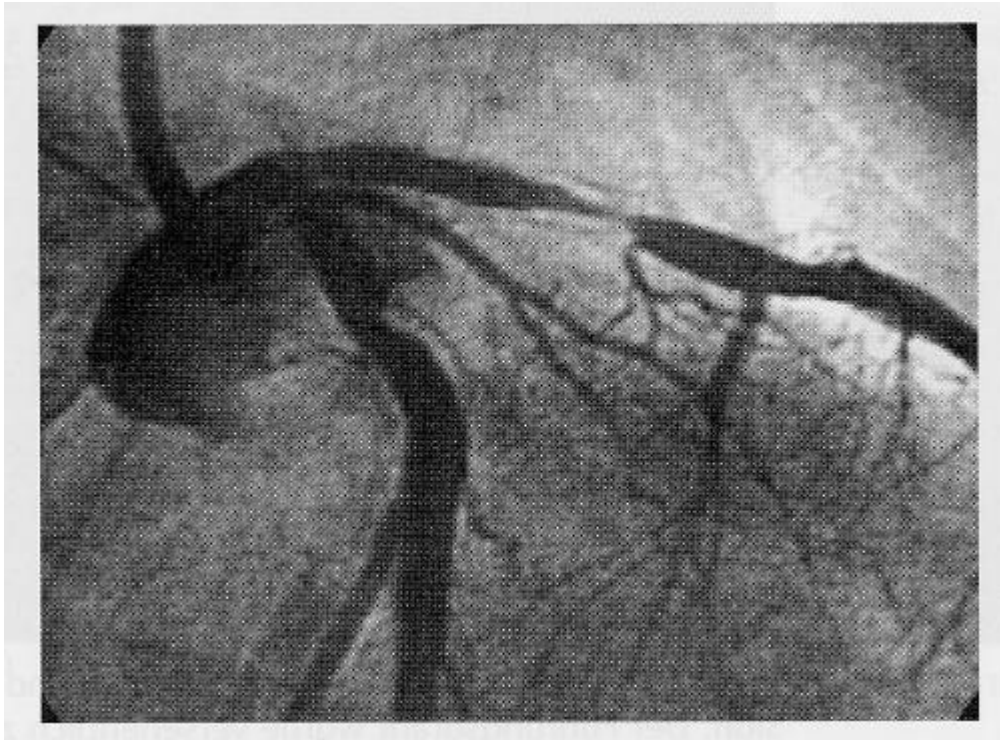
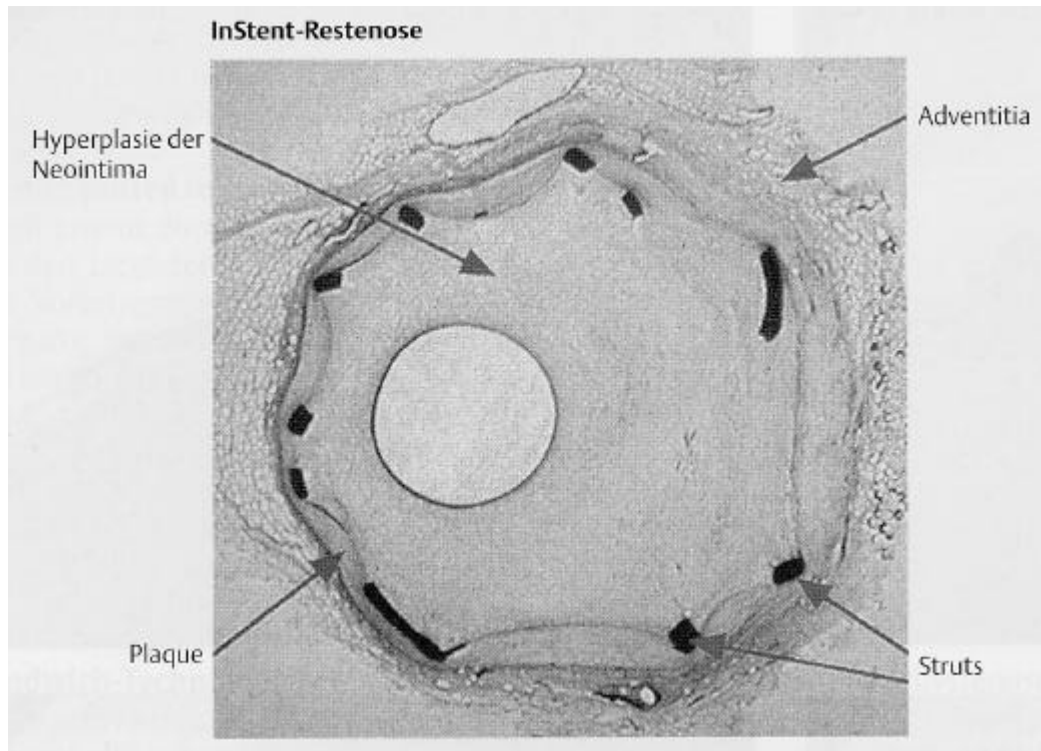


Abbildung 2b: Histologischer Schnitt durch die oben gezeigte In-Stent Restenose



Um den Restenosen entgegenzuwirken, wurden verschiedene Strategien entwickelt. Neben Versuchen mit verschiedenen Stentbeschichtungen ^{75, 74, 37}, Stentmaterialien und Stentformen wurden auch radioaktive Stents unterschiedlicher radioaktiver Isotope eingesetzt ^{26, 50, 27, 35, 33, 45, 34, 28, 14}, die lokal einer Intimahyperplasie entgegenwirken sollen. Eine weitere Hoffnung für die Zukunft ruht auf der Gentherapie, nachdem eine genetische Prädisposition für eine Intimahyperplasie nachgewiesen werden konnte.

1.2.2. Alternative oder ergänzende Verfahren

1.2.2.1. Hochfrequenzrotablation

Das Prinzip der Hochfrequenzrotablation ist das Abtragen und die Zerkleinerung von arteriosklerotischem Material zur Stenosebeseitigung mit einem diamantbesetzten Bohrkopf, der mit 150-190000U/min. angetrieben wird und über einen Katheter in das koronare Gefäßsystem eingebracht wird. Dabei kommt es nicht zu einer Kompression oder kontrollierten Dissektion der Plaques wie bei der

PTCA, sondern zur Abtragung und Zerkleinerung des arteriosklerotischen Materials. Durch Verschieben des Bohrkopfes wird der harte, unelastische Plaque abgetragen und es entstehen feinste Partikel der Größe 5-10µm, die abgeschwemmt und resorbiert werden. Weiche, elastische Gefäßanteile weichen dem Bohrkopf aus und werden nicht verletzt. Ziel der Rotablation ist die Wiederherstellung eines glatten, rundlichen Gefäßlumens ohne Dissektion. Eingesetzt wird das Verfahren bei verkalkten Stenosen, komplexen Stenosen im angulierten Segment, Koronarstenosen oder -verschlüssen, die mit dem Draht, aber nicht mit dem Ballon erreichbar sind, bei nicht dilatierbaren, harten Koronarstenosen, bei Ostiumstenosen und bei Rezidivstenosen im Stent⁴³.

Komplikationen des Verfahrens sind AV-Blockierungen/Asystolie, häufig bei Rotablation der rechten Koronararterie oder des R. circumflexus, „no-reflow- oder „slow-flow“-Phänomen, was einer deutlichen Verzögerung des Koronarflusses nach Rotablation entspricht und sowohl mit einem transmuralen als auch mit einem nichttransmuralen Myokardinfarkt einhergehen kann und die Restenosen. Die angiographische Restenoserate (> 50% Rezidivstenose) liegt zwischen 30-46%, wobei nicht eindeutig ist, mit welcher Behandlungsstrategie (alleinige Rotablation oder Rotablation plus Ballon) eine geringere Rezidivrate erzielt werden konnte. Die bisherigen Studien haben hier widersprüchliche Resultate geliefert^{7, 86}.

1.2.2.2. Laserangioplastie

„Lasersysteme erzeugen eine kohärente, parallele Lichtstrahlung hoher Energiedichte mit einer bestimmten, einheitlichen Wellenlänge. Die Energie kann kontinuierlich oder gepulst abgegeben werden“⁴³.

Unter den unterschiedlichen Lasersystemen hat sich in der Kardiologie der Excimer-Laser mit einer Wellenlänge von 300nm durchgesetzt. „Die hochenergetischen Laserstrahlen im ultravioletten Bereich werden in gepulster Form appliziert und bewirken ein Abtragen der Plaques durch Aufbrechen chemischer Bindungen mit Fragmentierung der Oberflächenmoleküle (photochemischer Effekt). Da auch Blut Strahlung im ultravioletten Bereich absorbiert, ist zur Ablation der direkte Kontakt des Laserkatheters mit dem

Atherom erforderlich (Kontaktlaser)“⁴³. Komplikationen der Laserangioplastie ergeben sich aus den Dampfblasen, die an der Katheterspitze entstehen und die zu ungerichteten Schädigungen der Gefäßwand führen können, die von Dissektionen bis hin zur Perforation des Gefäßes reichen können. Um die Dampfblasenbildung zu unterbinden erfolgt während der Laserapplikation eine kontinuierliche Spülung mit einer Kochsalzlösung. Die Spülbehandlung hat zu einem deutlichen Rückgang der Dissektionen geführt¹⁷. Die klinischen Erfahrungen mit Lasersystemen zur Rekanalisation stenosierter Koronargefäße ist noch begrenzt, so daß die Indikation einer Laserangioplastie relativ eng gehalten wird. Ein weiterer Grund ist die höhere Komplikationsrate gegenüber allen anderen interventionellen Verfahren, was insbesondere die Inzidenz der Dissektionen betrifft, die bei 11-22% liegt³. Außerdem sind die hohen Anschaffungskosten der Lasersysteme zu nennen, die einer weiteren Verbreitung der Methode derzeit noch entgegen stehen.

1.2.2.3. Transluminale Extraktions-Atherektomie (TEC)

Bei diesem Verfahren wird ein Hohlkatheter, an dessen Spitze zwei Messer mit 750U/min rotieren, über einen Führungsdraht in den Bereich der Stenose vorgeschoben. Das thrombotisch-atheromatöse Material wird durch die rotierenden Messer abradert und über den Katheter abgesaugt. Propagiert wird das Verfahren für die Rekanalisation degenerativer Venen-Bypässe oder bei großen intrakoronaren Thrombenmassen⁴³. Während das Verfahren in den USA regelmäßig eingesetzt wird, liegen im europäischen Raum weniger Erfahrungen mit dieser Methode vor. Die primäre Erfolgsrate wird bei Koronararterien mit 93% und bei Venen-Bypässen mit 94% angegeben, wobei die Restenoserraten bei Koronararterien bei 51% und bei den Venen-Bypässen bei 58% liegen³⁹.

1.2.2.4. Cutting-Ballon

Ein relativ neues Verfahren, bei dem eine Längsinzision des Atheroms mittels drei bis vier Mikromesser, die auf einem non-compliant Ballon montiert sind, durchgeführt wird. Dadurch soll die dilatationsbedingte Gefäßverletzung und die damit einhergehenden reaktiven Prozesse der Restenoseentwicklung auf den

Inzisionsbereich begrenzt werden. Das Verfahren eignet sich konstruktionsbedingt nicht für Gefäßverkalkungen.

1.2.2.5. Koronarchirurgie

Die aortokoronare Bypassoperation wird zumeist in Hypothermie (24-32 Grad C) am stillstehenden Herzen durchgeführt. Dabei wird nach Abklemmen der Aorta die obere und untere Hohlvene kanüliert und eine Kardioplegielösung infundiert. An einigen Zentren wird die Koronarchirurgie bereits am schlagenden Herzen durchgeführt, wobei das Herz durch spezielle Systeme nur an der Nahtstelle weitgehend ruhiggestellt wird. Als Bypass-Material eignen sich Arterien (z.B. Arteria mammaria interna, Arteria gastroepiploica), Venen (z.B. Vena saphena magna) und synthetisches Material ⁵⁶. Die Arteria mammaria interna-Bypass-Versorgung hat sich als die geeignetste Bypass-Versorgung herausgestellt. Ihre Restenoseraten sind im Langzeitverlauf geringer (10% nach 10 Jahren ⁵⁴) als die der Vena saphena-Bypässe (50% nach zehn Jahren ¹²). Dieses wird darauf zurückgeführt, daß Arterien morphologisch besser als Venen an das Hochdrucksystem angepasst sind. Armvenen, synthetisches Material und die eher dünnlumige Arteria radialis sind mit schlechten Offenheitsraten verbunden ⁶⁴.

Zur Arteria mammaria interna-Bypassversorgung wird die linke (LIMA) oder rechte (RIMA) Arteria mammaria interna aus ihrem Gefäßbett freipräpariert und distal der Stenose auf das zu versorgende Koronargefäß in überwendlicher Nahttechnik aufgenäht. Zur Venen-Bypass-Versorgung muß die Vene zunächst freipräpariert und aus ihrem Gefäßbett entnommen werden. Anschließend wird sie an der Aorta ascendens und distal der Koronarstenose aufgenäht. Mit den synthetischen Bypässen wird ebenso verfahren. Auch ist eine Versorgung als sog. „Jump-Graft“ möglich, wobei der Bypass proximal und distal der Stenose aufgenäht wird und so lediglich direkt die Stenose überbrückt.

2. Zielsetzung der Arbeit

Die koronare Stentimplantation hat sich zu einem etablierten Verfahren entwickelt, um die Langzeitergebnisse nach erfolgter PTCA zu verbessern, gerade im Hinblick auf die Häufigkeit von Restenosen, erneute Zielläsionsrevaskularisierungen und negative kardiale Ereignisse.

Der Hauptgrund negativer kardialer Ereignisse innerhalb des ersten Monats nach Stentimplantation ist die subakute Stentthrombose.

Die ISAR-Studie ⁶⁹ und drei weitere randomisierte Studien (Leon 1998-STARSTrial ⁴⁹, Bertrand 1996-FANTASTIC-Trial ⁸, Urban 1998-MATTIS-Trial ⁸⁵) konnten den Vorteil einer kombinierten antithrombozytären Therapie mit Acetylsalicylsäure und Ticlopidin im Vergleich mit einer Antikoagulationstherapie aus Acetylsalicylsäure und Cumarinen für kardiale Ereignisse in den ersten Monaten nach Intervention verifizieren.

Die Zielsetzung dieser Arbeit ist es, zu zeigen, daß der initiale Vorteil einer kombinierten antithrombozytären Therapie nach erfolgter Stentimplantation auch im Langzeitverlauf über 4 Jahre erhalten bleibt und diese Daten mit den entsprechenden Langzeitdaten der initial antikoaguliert behandelten Patienten zu vergleichen. Zu diesem Zweck haben wir die Patienten der ISAR-Studie von 1996 über weitere Jahre betreut.

3. Methodik

3.1 Patienten

Die Grundlage der vorliegenden Arbeit ist eine weitergehende Analyse aller 517 Patienten der ISAR-Studie ⁶⁹ unserer Klinik, die 1996 publiziert wurde. Während des Studienzeitraums von Oktober 1994 bis September 1995 wurden alle Patienten, die eine PTCA mit erfolgreicher Stentimplantation erhalten hatten, postinterventionell auf eine der beiden antithrombotischen Therapieregime randomisiert. So erhielten 257 Patienten eine postinterventionelle kombinierte antithrombozytäre Therapie und 260 Patienten eine Antikoagulationsbehandlung, jeweils über einen Zeitraum von vier Wochen. Ausgeschlossen waren Patienten, die sich im kardiogenen Schock befanden oder maschinell beatmet werden mußten.

3.2 Koronarangiografie und koronare Stentimplantation

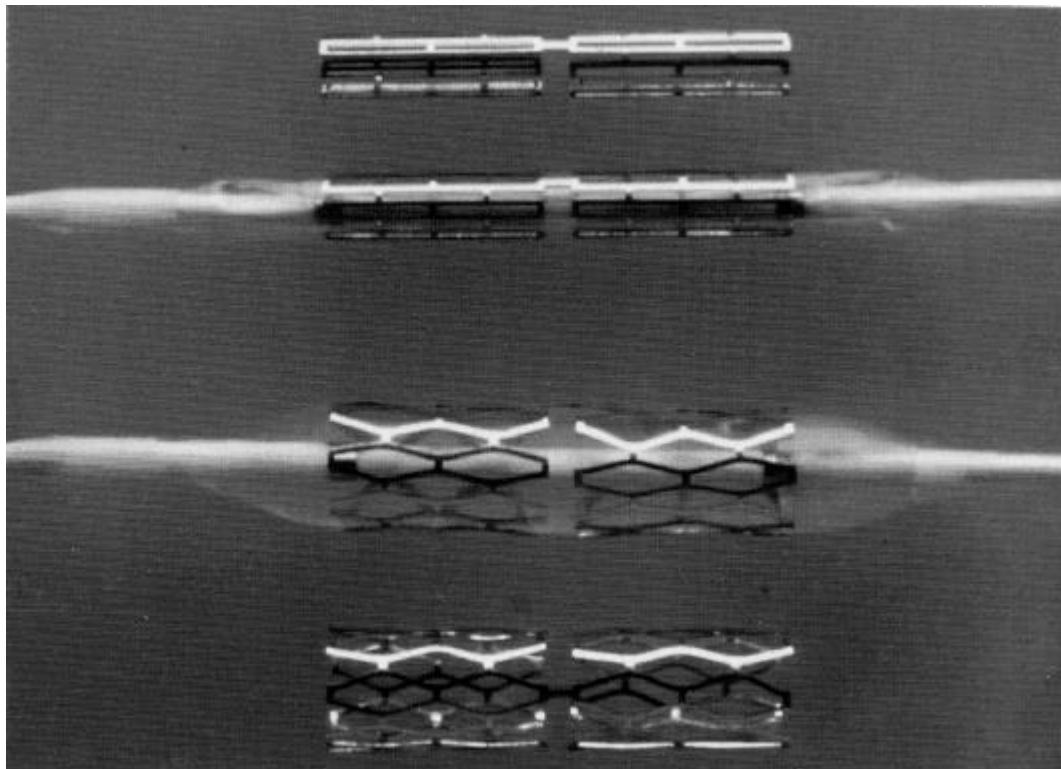
Vor der geplanten PTCA und Stentimplantation wurden keine alternativen Verfahren wie z.B. Rotablator, Laser oder andere Verfahren benutzt.

Die Intervention begann mit der Punktion der A. femoralis unterhalb des rechten oder linken Leistenbandes und dem Platzieren einer arteriellen Schleuse. Über diese Schleuse wurde ein Führungsdraht eingebracht, über den wiederum der Koronarangiographie-Katheter, zumeist Judkins- oder Amplatz-Katheter, geschoben wurde. Unter Durchleuchtungskontrolle wurde der Katheter nun über die Aorta descendens und den Aortenbogen in die Aorta ascendens vorgeschoben. Dabei wurde der Führungsdraht durch zurückziehen entfernt. Durch Drehen des Katheters wurden die Koronarostien der linken und rechten Koronararterie, die oberhalb der Aortenklappen-Ebene der Aorta ascendens entspringen, sondiert. Bei korrekter Lage des Katheters wurde nun durch Kontrastmittelapplikation über den Katheter die entsprechende Koronararterie in der Durchleuchtung dargestellt. Stenosen stellen sich in der Koronarangiografie durch eine Kontrastmittelaussparung im Durchleuchtungsbild des Gefäßes dar, während

komplette Verschlüsse einen plötzlichen Abbruch des Gefäßes im Koronarangiogramm verursachen.

Vor der geplanten PTCA wurden den Patienten 15.000 I.E. Heparin und 500mg Acetylsalicylsäure intravenös appliziert. Über die verbliebene arterielle Schleuse wurde nun ein Führungskatheter eingebracht, der zumeist die Form der üblichen Koronarangiographie-Katheter hatte. Durch diesen Führungskatheter wurde der Ballon-Katheter in die Koronararterien eingeführt. Das zumeist verwendete Ballon-Katheter-System war das Rapid-exchange-System (Monorail-System) von Express, Scimed, Verviers, Belgium. Als Stents wurden meistens 7mm- oder gegliederte 15mm-Palmaz-Schatz-Stents von Johnson & Johnson oder von Warren, N. J. verwendet.

Abbildung 3: Palmaz-Schatz Koronarstent der Firma Johnson & Johnson Interventional Systems. Das Bild zeigt den Stent in ungedehntem Zustand, in ungedehntem Zustand auf einen Ballon montiert, in gedehntem Zustand auf dem Ballon und in gedehntem Zustand nach Entfernung des Ballons



Die Stents wurden per Hand auf dem Ballon fixiert und mit dem Ballon-Katheter durch den Führungskatheter und über den Führungsdraht in den Bereich der

Stenose vorgeschoben. Durch Dilatation wurde der Stent expandiert und in die Gefäßwand gedrückt. Bei Bedarf wurden mehrere Stents hintereinander platziert.

Nach der Intervention wurden die Patienten am Monitor überwacht. Die arterielle Schleuse wurde bei einer partiellen Thromboplastinzeit (PTT) von etwa sechzig Sekunden gezogen, durchschnittlich drei Stunden nach der Intervention. Die Punktionsstelle wurde zunächst für ca. dreißig Minuten manuell komprimiert, bevor schließlich ein Druckverband angelegt wurde.

3.3. Postinterventionelle medikamentöse Nachbehandlung

Direkt nach Fixierung des Druckverbandes auf der Punktionsstelle erhielten alle Patienten die jeweils randomisierte postinterventionelle antithrombotische Therapie über einen Zeitraum von vier Wochen.

Die 257 Patienten der kombiniert-antithrombozytären Therapiegruppe wurden nach folgendem Schema behandelt:

- PTT-wirksame i.v.-Heparinisierung (Ziel-PTT 80-100sec.) über zwölf Stunden und 2-mal täglich 100mg Acetylsalicylsäure
- überlappend Ticlopidin 250mg (Tiklyd®, Sanofi-Winthrop) 2-mal täglich über achtundzwanzig Tage
- überlappend 100mg Acetylsalicylsäure als Dauermedikation

Die 260 Patienten, die für eine postinterventionelle Antikoagulation randomisiert wurden, erhielten eine Behandlung nach folgendem Schema:

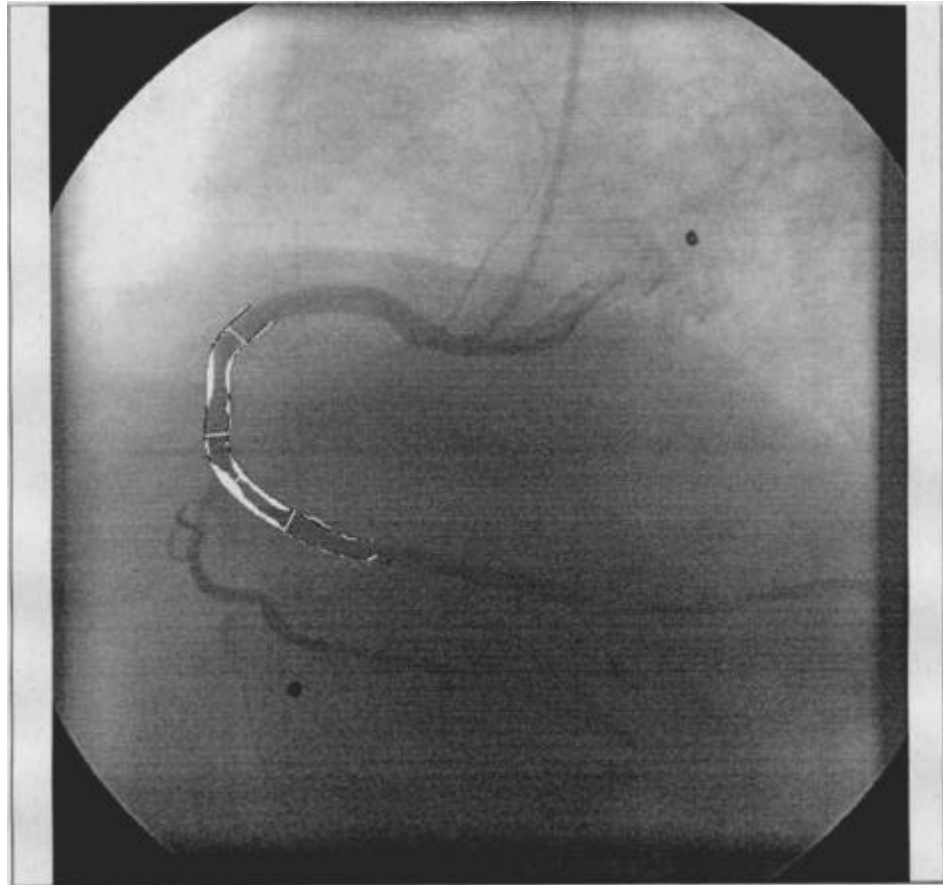
- PTT-wirksame i.v. Heparinisierung (Ziel-PTT 80-100sec.) über zwölf Stunden und 2-mal täglich 100mg Acetylsalicylsäure
- überlappend den Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon (Marcumar®, Hofmann-La-Roche) mit einer Ziel-INR von 3,5-4 über achtundzwanzig Tage
- überlappend 100mg Acetylsalicylsäure als Dauermedikation

3.4. Angiographische Analyse

Die quantitative Auswertung der Koronarangiogramme (QCA) wurde nach der Intervention mit einem automatischen Kantendeckungssystem (CMS; Medis

Medical Imaging Systems) durchgeführt, das entweder digitalisierte Bilder von einem 35mm-Film oder digitale Bilder, die auf einem digitalen Band gespeichert wurden, analysiert.

Abbildung 4: Vermessung einer Stenose mit der quantitativen Koronarangiografie (QCA)



Dabei wurden der minimale Lumendurchmesser (MLD) und der Referenzdurchmesser (RD) vor und nach der Intervention sowie nach sechs Monaten bei der regelmäßig durchgeführten Kontroll-Koronarangiographie gemessen und ausgewertet. Als Kalibrierung wurde die nicht verengende Spitze des kontrastmittelgefüllten Katheters (6 French für diagnostische Eingriffe und 8 French für Stentimplantationen) verwendet. Desweiteren wurde postinterventionell die linksventrikuläre Funktion anhand von Wandbewegungsstörungen im linksventrikulären Angiogramm bewertet.

Der Erfolg der Intervention und somit die Lumenzunahme (acute gain) wurde anhand der Differenz aus MLD vor bzw. nach der Stentimplantation ermittelt. Im

weiteren klinischen Verlauf wurde eine eventuelle spätere Lumeneinengung (late loss) zum Zeitpunkt der Kontroll-Koronarangiographie aus der Differenz der MLD unmittelbar nach dem Eingriff, sowie der MLD aus dem Angiogramm der durchgeführten Kontroll-Koronarangiographie ermittelt. Bei der Berechnung des Verlustindex (loss index) wurde der late loss und die acute gain miteinander ins Verhältnis gesetzt. Eine Restenose lag vor, wenn zum Zeitpunkt der Kontroll-Koronarangiographie die Lumeneinengung größer oder gleich 50% betrug.

3.5. Klinischer Verlauf und Patientenkontakt

Postinterventionell blieben alle Patienten für mindestens zehn Tage in stationärer Behandlung. In dieser Zeit wurden täglich oder bei ischämieverdächtiger Symptomatik Elektrokardiogramme geschrieben. Die Kreatininkinase-Werte im Serum wurden während der ersten vier Tage täglich und anschließend 3-mal pro Woche bestimmt. Alle Patienten wurden einen Monat nach der Intervention in unserer Ambulanz klinisch untersucht. Zudem war nach Ablauf von sechs Monaten bei allen Patienten routinemäßig eine Kontroll-Koronarangiographie vorgesehen. Bei Patienten, die die Kontrollangiographie ablehnten, wurde zumindest eine erneute klinische Untersuchung in unserer Ambulanz angestrebt.

Ein Jahr nach Intervention und von nun an jedes weitere Jahr wurden die Patienten über Telefon oder per Brief kontaktiert oder in unserer Ambulanz gesehen und nach einem Standardschema nach Beschwerden und eventuellen erneuten Ereignissen im Sinne eines neuen Infarktes oder einer erneuten Intervention befragt. Die Ergebnisse wurden in einer relationalen Datenbank aufgenommen und gespeichert.

Definitionen:

Negative Hauptereignisse wurden wie folgt differenziert:

- kardialer Tod (einschließlich aller interventionsbedingter Todesfälle und alle Todesfälle unbekannter Ursache)
- nichtkardialer Tod (wurde nur dann angenommen, wenn sicher eine nichtkardiale Todesursache dokumentiert war)

- Myokardinfarkt (MI; definiert nach mindestens zwei der folgenden Kriterien: typische Thoraxschmerzen mit einer Dauer von mehr als dreißig Minuten, vorher nicht vorhandene und neuaufgetretene abnorme Q-Zacken oder ein Kreatinkinase-Anstieg auf das Zweifache der Norm mit begleitender signifikanter Erhöhung des Isoenzym MB)
- Erneute Zielläsionsrevaskularisierung durch Bypass-Operation oder PTCA

3.5. Datenanalyse und Statistik

Alle Daten wurden kontinuierlich erhoben und in einer relationalen Datenbank gespeichert. Alle Analysen wurden auf der Basis einer „Intention-to-treat-Analyse“ durchgeführt. Die Ergebnisse werden als Anzahlen, in Prozent oder als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

Vergleiche zwischen den beiden Therapiegruppen wurden für diskrete Variablen mit einem χ^2 -Test oder Fisher's Exact-Test und für kontinuierliche Variablen mit einem unpaarigen, zweigeteilten T-Test durchgeführt, sofern sie normal verteilt waren. Sonst wurde der Mann-Whitney U-Test eingesetzt.

Überlebensanalysen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Unterschiede im Überleben wurden mit dem log-rank-Test bestimmt. Statistisch signifikant waren p-Werte $< 0,05$.

4. Ergebnisse

4.1. Charakteristika von Patienten, Läsionen und Interventionen

Im Verlauf der ISAR-Studie ⁶⁹ wurde zwischen Oktober 1994 und September 1995 bei 517 aufeinanderfolgenden Patienten mit einer oder mehreren Koronarstenosen eine PTCA mit ein- oder mehrfach Stenteinlage durchgeführt. Zuvor wurden alle Patienten auf eine der beiden postinterventionellen antithrombotischen Therapieregime randomisiert.

So erhielten 257 Patienten postinterventionell eine kombinierte antithrombozytäre Therapie mit Acetylsalicylsäure und Ticlopidin (Ticlyd®, Sanofi-Winthrop) und 260 Patienten eine Vollantikoagulation mit Phenprocoumon (Marcumar®, Hofmann-La Roche).

Die klinischen Basiskriterien der Patienten werden in Tabelle 1 getrennt nach den beiden postinterventionellen Therapieregimen gezeigt.

Tabelle 1: Klinische Basiskriterien der Patienten, getrennt nach den beiden postinterventionellen Therapieregimen

	Kombiniert- antithrombozytäre Therapie (n = 257)	Therapie der vollen Antikoagulation (n = 260)	p-Wert
Alter (in Jahren)	61,6 ± 11,5	61,5 ± 10,7	0,89
Weiblich (%)	23,3	23,5	0,94
Kardiovaskuläre Risikofaktoren (%):			
- arterielle Hypertonie	61,5	63,8	0,64
- Diabetes mellitus	15,6	19,6	0,27
- Raucher oder Ex-Raucher	51,8	53,8	0,70
- Hypercholesterinämie	31,9	35,4	0,46
Akuter Myokardinfarkt in den letzten 72 h (%)	23,7	23,8	0,94
Instabile Angina pectoris (%)	46,3	43,1	0,52
Vorangegangener Myokardinfarkt (%)	42,0	45,0	0,55
Vorangegangene Bypass-Operation (%)	7,8	12,7	0,09
Vorangegangene PTCA (%)	18,3	20,8	0,55

Das Durchschnittsalter lag mit 61,6 in der Gruppe der Patienten mit der kombinierten antithrombozytären Therapie bzw. mit 61,5 Jahren in der

vollantikoagulierten Gruppe etwa gleich. Der Anteil weiblicher Patienten betrug lediglich 23,3% bzw. 23,5%.

Bei der Betrachtung der kardiovaskulären Risikofaktoren wurden die klassischen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Nikotin berücksichtigt. Der Risikofaktor Nikotin schließt sowohl aktuelle Raucher als auch Ex-Raucher ein, wenn diese nicht mindestens zehn Jahre abstinent waren. Bei der Betrachtung beider Therapiegruppen zeigt sich, daß die Verteilung der Risikofaktoren in beiden Gruppen sehr homogen war. Es existierten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der Risikofaktoren auf die beiden Therapiegruppen. So betrug die Rate der Patienten mit arterieller Hypertonie in der kombiniert-antithrombozytär behandelten Patientengruppe 61,5% gegenüber 63,8% in der vollantikoagulierten Patientengruppe. Die Verteilung des Risikofaktors Diabetes mellitus betrug 15,6% versus 19,6%. Der Anteil der Raucher bzw. Exraucher war mit 51,8% in der Gruppe der kombinierten antithrombozytären Therapie gegenüber 53,8% in der Gruppe der vollantikoagulierten Therapie in etwa gleich hoch. Für den Risikofaktor Hypercholesterinämie betrug die Verteilung 31,9% für die Patienten mit der kombiniert-antithrombozytären Therapie versus 35,4% für die Patienten der voll-antikoagulierten Therapiegruppe.

Die weitere Betrachtung klinischer Faktoren wie akuter Myokardinfarkt in den letzten zweiundsiebzig Stunden vor der Intervention, instabile Angina pectoris, vorangegangener Myokardinfarkt, vorangegangene Bypass-Operation sowie eine vorangegangene PTCA ausserhalb unserer Klinik zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschied für eine der beiden Therapiegruppen. In der Gruppe der kombiniert antithrombozytär behandelten Patienten lag der Anteil der bereits früher mit einer PTCA behandelten Patienten bei 18,3% gegenüber einem Anteil von 20,8% in der Gruppe der vollantikoagulierten Patienten. Ebenfalls sehr ausgeglichen war die Verteilung für die Faktoren akuter Myokardinfarkt innerhalb zweiundsiebzig Stunden vor der Intervention (23,7% zu 23,8%), instabile Angina pectoris (46,3% zu 43,1%) und vorangegangener Myocardinfarkt (42,0% zu 45,0%). Lediglich der Unterschied in der Anzahl der Patienten mit vorangegangener Bypass-Operation differierte mit 7,8% in der Gruppe der

kombiniert-antithrombozytär behandelten Patienten gegenüber 12,7% in der Patientengruppe mit der Vollantikoagulation um 4,9%, was aber mit $p=0,09$ ebenfalls noch nicht signifikant war.

Die Unterschiede der angiographischen und interventionsbezogenen Charakteristika der beiden Therapiegruppen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Angiografische und interventionsbezogene Charakteristika, getrennt nach den beiden postinterventionellen Therapieregimen

	Kombiniert-antithrombozytäre Therapie (n = 257)	Therapie der vollen Antikoagulation (n = 260)	p-Wert
Einschränkung der linksventrikulären Funktion (%)	22,6	22,3	0,94
Patienten mit Mehrgefäßerkrankung (%)	74,7	70,8	0,31
Ziel-Gefäß (%):			0,78
- Hauptstamm	1,8	1,4	
- LAD	42,5	40,9	
- LCx	15,4	19,2	
- RCA	36,3	32,7	
- Venöser Bypass	4,0	5,7	
Gesamtanzahl der behandelten Läsionen	273	281	
Anzahl behandelter Läsionen pro Patient	$1,08 \pm 0,33$	$1,08 \pm 0,29$	0,81
Komplexe Läsionen (ACC/AHA Typ B2 oder C; %)	85,7	89,7	0,20
Messwerte vor der Intervention:			
- Gefäßdurchmesser (mm)	$3,04 \pm 0,55$	$3,03 \pm 0,55$	0,59
- Stenosegrad (%)	$78,4 \pm 15,4$	$79,0 \pm 14,5$	0,44
- Länge der Läsion (mm)	$10,7 \pm 6,0$	$11,1 \pm 6,6$	0,43
Messwerte während der Intervention:			
- Gemessener Ballondurchmesser (mm)	$3,38 \pm 0,48$	$3,36 \pm 0,48$	0,62
- Maximaler Ballondruck (atm)	$16,0 \pm 2,6$	$15,8 \pm 2,6$	0,43
- Länge des gestenteten Segmentes (mm)	$21,2 \pm 12,5$	$20,7 \pm 12,5$	0,67
- Stenosegrad nach erfolgreicher Intervention (%)	$2,4 \pm 11,5$	$2,9 \pm 12,4$	0,77
- Akuter Lumengewinn (mm)	$2,41 \pm 0,59$	$2,45 \pm 0,59$	0,46

Nahezu homogen war die Verteilung der Patienten mit vorbestehender Einschränkung der linksventrikulären Funktion. 22,6% der Patienten in der Gruppe der kombinierten antithrombozytären Therapie und 22,3% der Patienten in der Gruppe der Therapie mit voller Antikoagulation hatten vor der Intervention eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion. Der Anteil der Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung betrug 74,7% versus 70,8%. Die Gesamtzahl der behandelten Läsionen betrug 273 in der Gruppe der kombiniert-antithrombozytär behandelten Patienten gegenüber 281 in der Gruppe der vollantikoagulierten Patienten. Die Anzahl der behandelten Gefäße pro Patient betrug somit $1,08 \pm 0,33$

bzw. $1,08 \pm 0,29$. Auch die Verteilung der Zielgefäße (Hauptstamm 1,8% versus 1,4%, LAD 42,5% versus 40,9%, LCx 15,4% versus 19,2%, RCA 36,3% versus 32,7% und venöser Bypass 4,0% versus 5,7%) zeigte keine signifikanten Unterschiede. Komplexe Läsionen vom Typ B2 oder C gemäß der ACC/AHA-Kriterien hatten 85,7% der Patienten in der Gruppe der kombinierten antithrombozytären Therapie gegenüber 89,7% der vollantikoagulierten Patienten.

Die vor der Intervention gemessenen Gefäßdurchmesser, Stenosegrade und Läsionslängen unterschieden sich in beiden Gruppen (kombiniert-antithrombozytäre versus vollantikoagulierte Therapie) mit $3,04 \pm 0,55$ versus $3,03 \pm 0,55$ (Gefäßdurchmesser in mm), $78,4 \pm 15,4$ versus $79,0 \pm 14,5$ (Stenosegrad in %) bzw. $10,7 \pm 6,0$ versus $11,1 \pm 6,6$ (Länge der Läsion in mm) nicht signifikant voneinander.

Während der Intervention wurden der Ballondurchmesser, der maximale Ballondruck, die Länge des gestenteten Segmentes, der Stenosedurchmesser nach erfolgreicher Aufdehnung sowie der akute Lumengewinn gemessen. Im Vergleich der beiden Patientenkollektive zeigte sich auch hier eine sehr gleichmäßige Verteilung der Messwerte auf beide Therapiegruppen (kombiniert-antithrombozytäres Therapieregime versus volle Antikoagulation): Gemessener Ballondurchmesser in mm ($3,38 \pm 0,48$ versus $3,36 \pm 0,48$), maximaler Ballondruck in atm ($16,0 \pm 2,6$ versus $15,8 \pm 2,6$), Länge des gestenteten Segmentes in mm ($21,2 \pm 12,5$ versus $20,7 \pm 12,5$), Stenosegrad nach erfolgreicher Intervention in % ($2,4 \pm 11,5$ versus $2,9 \pm 12,4$) sowie der akute Lumengewinn in mm ($2,41 \pm 0,59$ versus $2,45 \pm 0,59$).

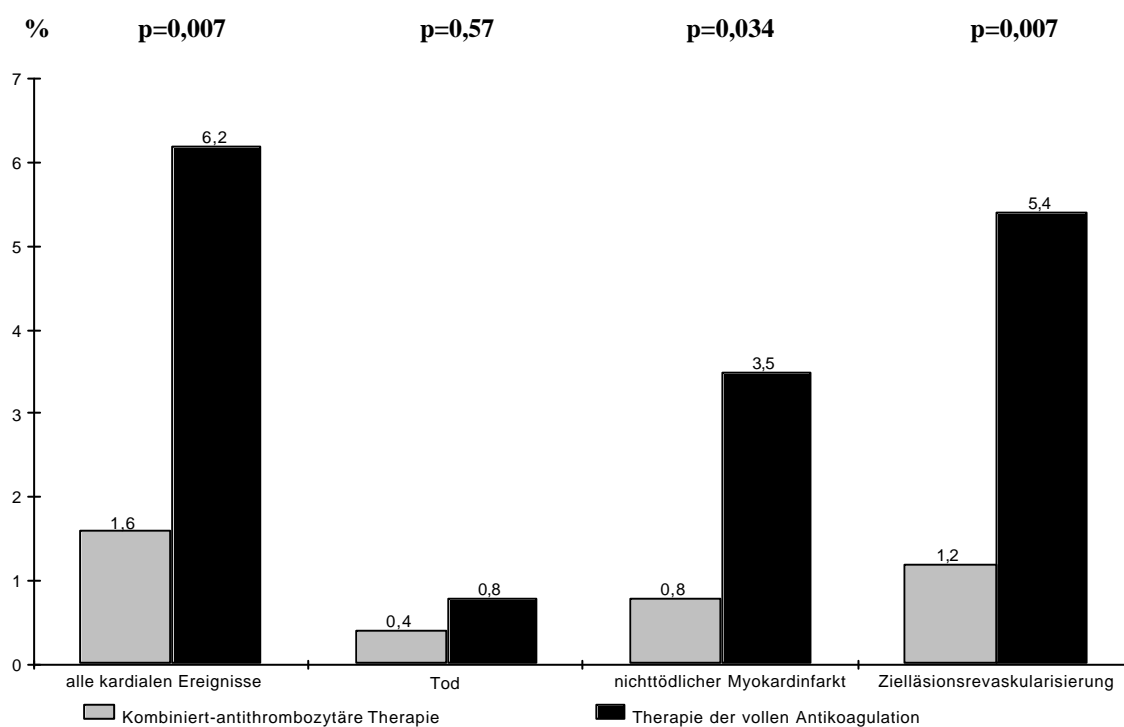
4.2. Klinischer Verlauf dreißig Tage, ein Jahr und vier Jahre nach Stentimplantation

Klinische Verlaufsuntersuchungen konnten nach dreißig Tagen bei allen Studienpatienten durchgeführt werden. Nach sechs Monaten konnten 99,6% und nach einem Jahr 96,5% der Patienten nachuntersucht werden. Verlaufsdaten nach vier Jahren konnten für 93,1% der Studienpatienten erhoben werden. Dabei gab es

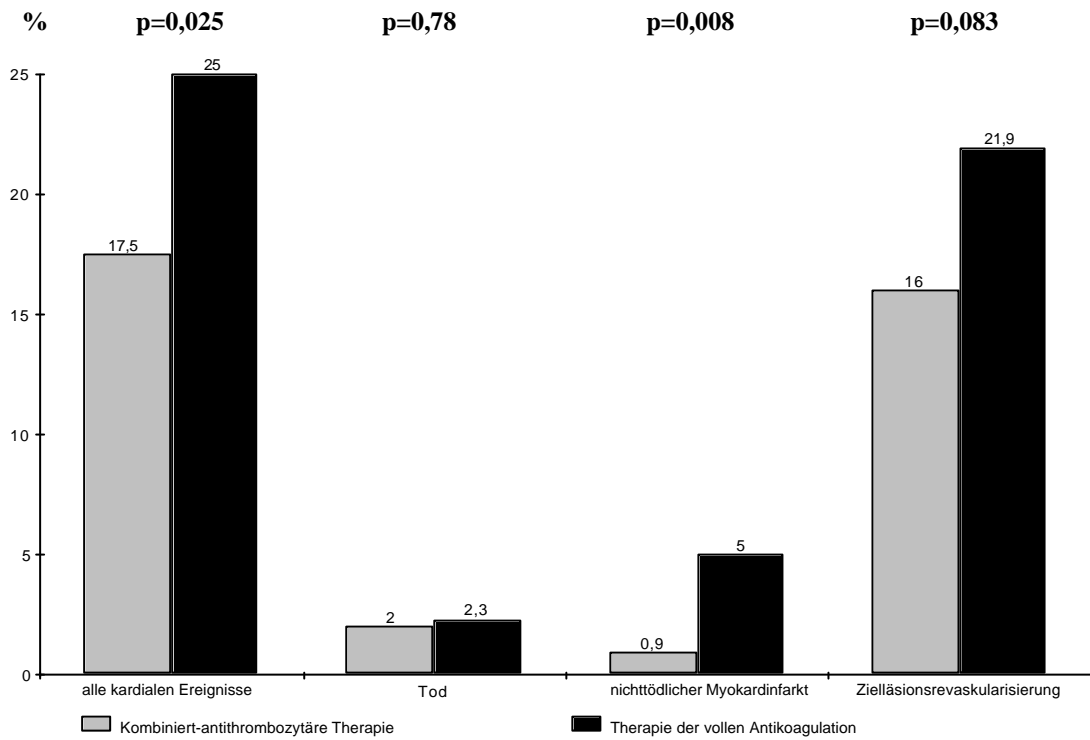
keine signifikanten Unterschiede in der Zahl der jeweils nicht erreichten Patienten beider Therapiegruppen.

Figur 1 A-C veranschaulicht die prozentualen Raten negativer kardialer Ereignisse nach dreißig Tagen, nach einem Jahr und nach vier Jahren, verteilt auf die beiden postinterventionellen Therapiegruppen kombinierte Thrombozyteninhibition und Vollantikoagulation. Erhoben wurden Daten für alle kardialen Ereignisse, für Tod, für den nichttödlichen Myokardinfarkt und für eine erneute Zielläsionsrevaskularisierung in den jeweiligen Zeiträumen.

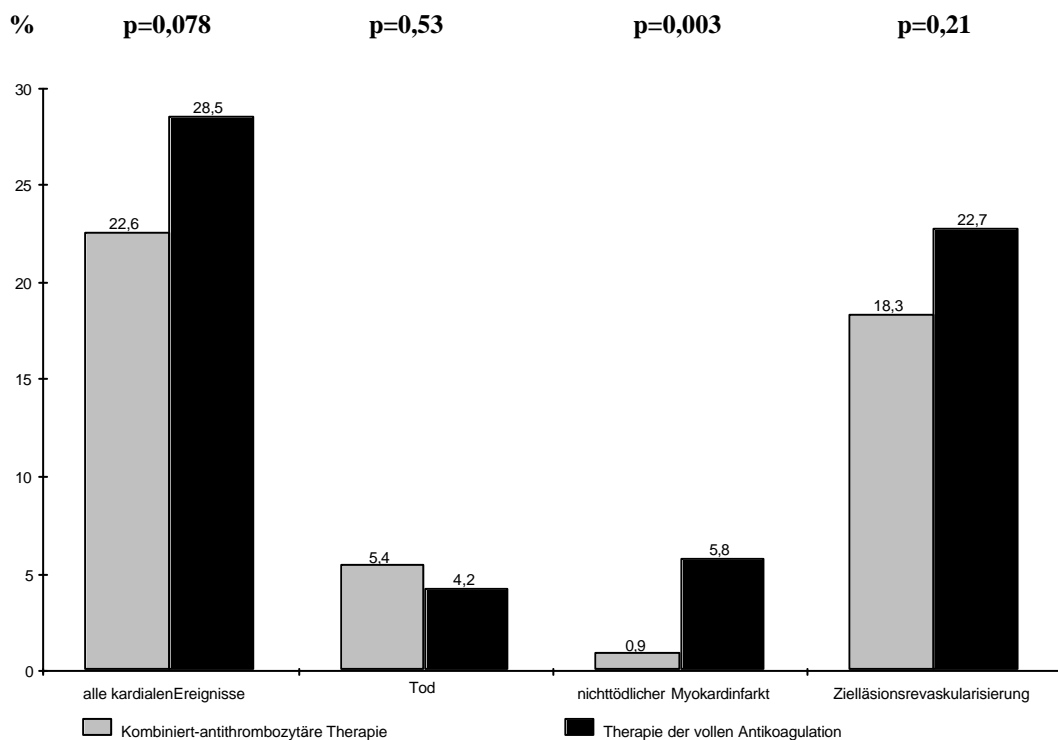
Figur 1 A: Inzidenz kardialer Ereignisse nach dreißig Tagen im prozentualen Vergleich beider Therapiegruppen



Figur 1 C: Inzidenz kardialer Ereignisse nach einem Jahr im prozentualen Vergleich beider Therapiegruppen



Figur 1 C: Inzidenz kardialer Ereignisse nach vier Jahren im prozentualen Vergleich beider Therapiegruppen



Nach dreißig Tagen hatten die Patienten, die postinterventionell eine kombiniert-antithrombozytäre Therapie erhalten hatten, signifikant weniger kardiale Ereignisse (1,6% versus 6,2%, $p=0,007$) und eine signifikant niedrigere Zahl an Zielläsionsrevaskularisierungen (1,2% versus 5,4, $p=0,007$). Wie in der ISAR-Studie von 1996 ⁶⁹ bereits dargestellt werden konnte, war die geringere Zahl an erneuten Zielläsionsrevaskularisierungen in der kombiniert-antithrombozytären Therapiegruppe auf eine signifikant niedrigere Anzahl an subakuten Stentverschlüssen zurückzuführen (0,8% versus 5,4%, $p=0,004$) ⁶⁹. Weitere Vorteile der kombiniert-antithrombozytär behandelten Patienten nach 30 Tagen waren eine deutlich niedrigere Rate an nichttödlichen Myokardinfarkten (0,8% versus 3,5%) und eine niedrigere Mortalitätsrate (0,4% versus 0,8%).

Nach einem Jahr hatten die kombiniert-antithrombozytär behandelten Patienten immer noch signifikante Vorteile in den Raten aller kardialen Ereignisse (17,5% versus 25%, $p=0,025$) und nichttödlicher Myokardinfarkte (0,9% versus 5,0%, $p=0,008$). Nach wie vor gab es eine deutlich niedrigere Rate an erneuten Zielläsionsrevaskularisierungen (16,0% versus 21,6%⁹ und leichte Vorteile in Bezug auf die Mortalität (2,0% versus 2,3%).

Nach vier Jahren konnte für die Therapiegruppe mit der kombinierten Thrombozyteninhibition ein weiter bestehender signifikanter Vorteil in der Rate der nichttödlichen Myokardinfarkte ermittelt werden (0,9% versus 5,8%, $p=0,003$). Die Rate an allen kardialen Ereignissen war zwar mit 22,6% versus 28,5% ($p=0,21$) nicht mehr signifikant, aber immer noch deutlich. Auch bestand weiter ein deutlicher Vorteil in der Rate der Zielläsionsrevaskularisierungen (18,3% versus 22,7%). Die Ermittlung der Mortalitätsrate nach vier Jahren ergab einen geringen Vorteil für die Therapiegruppe mit der Vollantikoagulation (4,2% versus 5,4%).

Nach dreißig Tagen konnte im Vergleich beider Therapiegruppen bei der Rate aller kardialen Ereignisse ein absoluter Vorteil von 4,6% der kombiniert-antithrombozytär behandelten Patienten ermittelt werden, der sich während der Langzeitbeobachtung noch geringfügig auf 7,5% nach einem Jahr bzw. 5,9% nach vier Jahren erhöhte. Die Gesamtrate aller negativen kardialen Ereignisse nach mehr als dreißig Tagen war für beide Therapiegruppen mit 21,2% für die

kombinierte Thrombozyteninhibition und 22,5% für die Vollantikoagulation (berechnet für die nach dreißig Tagen lebenden Patienten, $p=0,78$) nicht signifikant unterschiedlich. Die Rate an negativen kardialen Ereignissen nach mehr als einem Jahr (berechnet für die nach einem Jahr lebenden Patienten) war in beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied (5,2% versus 3,6%, $p=0,50$).

4.3 Restenose und Zielläsionsrevaskularisierung

Nach sechs Monaten wurde bei allen Patienten eine erneute Koronarangiographie angestrebt, die bei 87,1% der Patienten durchgeführt werden konnte. So konnte für den Zeitraum der ersten sechs Monate eine Restenoserate von 26,8% in der postinterventionell initial mit der kombiniert-antithrombozytären Therapie behandelten Patienten und von 28,9% in der Therapiegruppe der initial vollantikoagulierten Patienten ermittelt werden. In einer vorangegangenen detaillierten Analyse dieser Daten konnte in keinem der Restenoseindizes ein signifikanter Unterschied festgestellt werden⁴⁰.

Der Vergleich der Raten an erforderlichen Zielläsionsrevaskularisierungen (PTCA oder Bypass-Operation) in beiden Therapiegruppen im zeitlichen Verlauf zeigte folgende Ergebnisse (siehe auch Figur 1, A-C):

Während der ersten dreißig Tage wurde bei lediglich 1,2% der kombiniert-antithrombozytär behandelten Patienten eine Zielläsionsrevaskularisierung notwendig, gegenüber 5,4% notwendiger Zielläsionsrevaskularisierungen in der Gruppe der vollantikoaguliert behandelten Patienten. Dieser Vorteil war mit $p=0,007$ signifikant.

Ein ebenfalls signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen bestand für die Gesamtrate an erneuten PTCA's innerhalb des ersten Jahres. Sie betrug 14,4% in der Patientengruppe der kombinierten Thrombozyteninhibition gegenüber 21,2% ($p=0,045$) in der Gruppe der vollantikoagulierten Patienten. Eine Zielläsionsrevaskularisierung mußte bei 16% der Patienten mit der kombiniert-antithrombozytären Therapie und bei 21,9% der Patienten mit der initialen Antikoagulation durchgeführt werden ($p=0,083$). Während die Indikation für Reinterventionen innerhalb der ersten dreißig Tage hauptsächlich auf

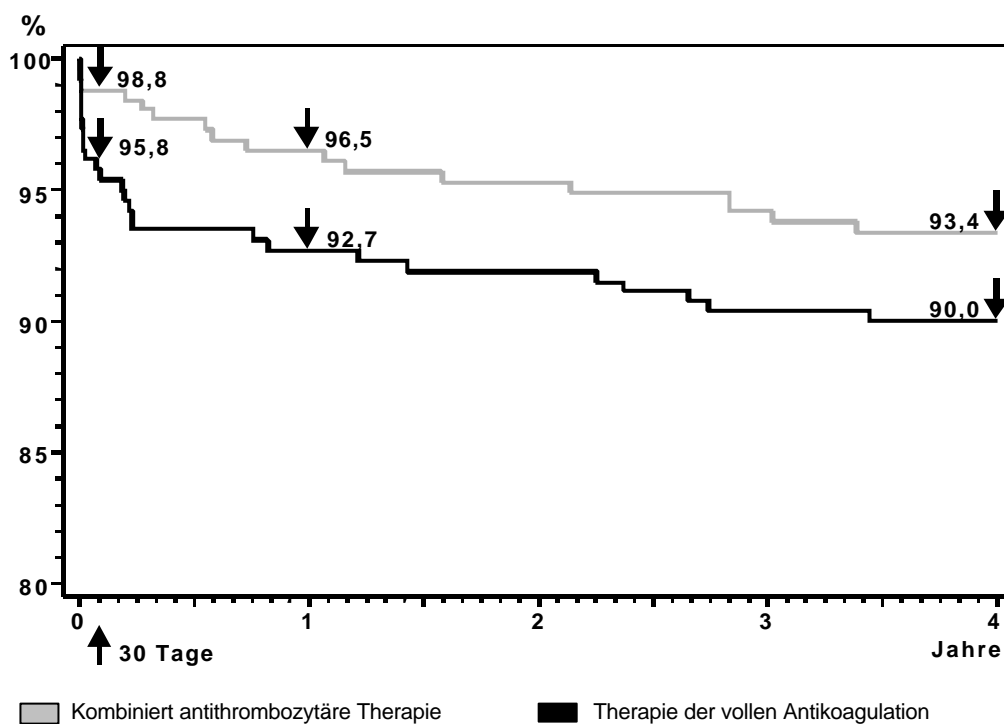
thrombotischen Ereignissen im Sinne von Stentthrombosen beruhte, wurde die Indikation zur Reintervention nach dreißig Tagen vornehmlich auf Grund symptomatischer Restenosen gestellt. Die ermittelte Rate an Zielläsionsrevaskularisierungen zwischen dem dreißigsten Tag und dem Ablauf des ersten Jahres war mit 14,8% versus 16,7% ($p=0,66$) in beiden Therapiegruppen (kombinierte antithrombozytäre Therapie versus Vollantikoagulation) annähernd gleich.

Nach vier Jahren betrug die Gesamtrate an erneuten PTCA's 16% nach initialer kombinierter Thrombozyteninhibition und 21,9% nach initialer Antikoagulation ($p=0,083$). Zielläsionsrevaskularisierungen waren nach dieser Zeit bei 18,3%, bzw. 22,7% ($p=0,21$) erforderlich.

4.4 Überlebensanalysen

Figur 2 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben ohne kardialen Tod oder Myokardinfarkt über einen Zeitraum von vier Jahren nach Intervention.

Figur 2: Überlebensraten ohne kardialen Tod oder Myokardinfarkt im Verlauf von 4 Jahren im Vergleich beider postinterventioneller Therapie regime



Im Vergleich beider Therapiegruppen (kombinierte antithrombozytäre Therapie versus Vollantikoagulation) betrug das Überleben ohne kardialen Tod oder Myokardinfarkt nach dreißig Tagen 98,8% versus 95,8% ($p=0,32$), nach einem Jahr 96,5% versus 92,7% ($p=0,054$) und nach vier Jahren 93,4% versus 90,0% ($p=0,15$). Die Überlebensrate ohne kardiale Ereignisse nach dreißig Tagen lag für die Gruppe mit kombinierter antithrombozytärer Therapie bei 98,4% gegenüber 93,8% ($p=0,004$) in der Gruppe mit Antikoagulation. Nach einem Jahr betrug sie 82,5% gegenüber 75,0% ($p=0,04$) und nach vier Jahren 77,4% vs. 71,5% ($p=0,12$).

5. Diskussion

Diese Studie analysiert den klinischen Langzeitverlauf über vier Jahre nach koronarer Stentimplantation. Dabei wird der Verlauf zweier Patientenkollektive verglichen, die 1996 in der ISAR-Studie ^{69, 40} auf zwei unterschiedliche postinterventionelle Therapieschemata randomisiert worden waren:

1. Kombinierte antithrombozytäre Therapie mit Acetylsalicylsäure und Tiklopidin
2. Antikoagulation mit Acetylsalicylsäure und Phenprocoumon und überlappende Heparintherapie.

Beide Therapieschemata wurden postinterventionell über vier Wochen gegeben.

5.1. Kardiale Ereignisse im Langzeitverlauf nach koronarer Stentimplantation

In der ISAR-Studie ⁶⁹ konnte gezeigt werden, daß durch die initiale kombinierte antithrombozytäre Therapie sowohl die kardialen Hauptkomplikationen als auch die Blutungskomplikationen gegenüber der Antikoagulation signifikant gesenkt werden können. Dieser Vorteil kam in erster Linie dadurch zustande, daß die antithrombozytäre Therapie die Rate an subakuten Stentthrombosen im Vergleich zur Antikoagulation signifikant senken konnte (0,8% in der Gruppe mit kombinierter antithrombozytärer Therapie vs. 5,4% in der Gruppe mit Antikoagulation; $p < 0,001$). Diese Ergebnisse wurden durch drei weitere randomisierte Studien bestätigt ^{49, 8, 85}. Leon et al. ⁴⁹ fanden in einer randomisierten Studie heraus, daß die kombinierte antithrombozytäre Therapie mit Aspirin und Tiklopidin die Rate an subakuten Stentthrombosen gegenüber einer Behandlung mit Aspirin alleine und einer kombinierten Antikoagulation mit Aspirin und Warfarin signifikant reduziert (0,5% versus 3,6% bzw. 2,7%; $p = 0,001$). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Bertrand et al. ⁸: nach elektiver Stentimplantation lag die Rate an kardialen Hauptereignissen (Tod, Myokardinfarkt und Stentthrombose) bei einer Therapie mit Aspirin und Tiklopidin signifikant unter der mit konventioneller Antikoagulation (2,4% versus 9,9%; $p = 0,01$).

Die vorliegende Studie zeigt, daß der initial signifikante Unterschied hinsichtlich der kardialen Hauptereignisse nach einem Jahr und nach vier Jahren erhalten bleibt. Neben der Erhaltung dieser initialen klinischen Ergebnisse zeigen diese Daten keinen zusätzlichen Nutzen der initialen kombinierten antithrombozytären Therapie innerhalb der ersten dreißig Tage. Die Daten des klinischen Langzeitfollow-up dieser Studie sind gut vergleichbar mit Ergebnissen für andere Patientengruppen mit initialer Antikoagulation: Die in der vorliegenden Studie berichtete kumulative Rate von Tod oder Myokardinfarkt nach vier Jahren in der Gruppe mit kombinierter antithrombozytärer Therapie, ist mit 6,6% deutlich niedriger als die vorher von anderen Gruppen publizierten Raten. So kamen Kimura et al. ⁴¹ in einer Analyse von 3-Jahresergebnissen bei 143 Patienten zwar zu ähnlichen Raten an Zielläsionsrevaskularisierungen (16,8%) und Myokardinfarkten (5,6%). Allerdings war die Mortalität mit 9,1% höher. Laham et al. ⁴⁴ berichteten über das Ergebnis vier bis sechs Jahre nach Stentimplantation bei 173 Patienten und fanden ebenfalls ähnliche Raten an Zielläsionsrevaskularisierungen (18,9%), aber höhere Raten für Myokardinfarkt (12,6%) und Mortalität (13,7%).

In der vorliegenden Studie fanden wir niedrige Raten an Tod, Myokardinfarkt und Zielläsionsrevaskularisierungsmaßnahmen in beiden Gruppen nach mehr als einem Jahr. Dies zeigt die Seltenheit an schweren negativen Ereignissen in der späten klinischen Phase und unterstützt die Hypothese, daß die meisten Ereignisse innerhalb des ersten Jahres nach perkutaner koronarer Intervention auftreten. Danach sind die weiteren Ereignisse in erster Linie auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen ⁷. In der vorliegenden Studie lag die Rate an Zielläsionsrevaskularisierungen nach einem Jahr bei 16% in der Gruppe mit kombinierter Thrombozyteninhibition und bei 21,9% in der Gruppe mit Antikoagulation nach einem Jahr und bei 18,3% bzw. 22,7% nach vier Jahren. Diese Daten sind gut vergleichbar mit den von Laham et al. ⁴⁴ ermittelten Werte: die Rate an Zielläsionsrevaskularisierungen nahm nach drei (17,7%) und fünf (19,8%) Jahren nicht mehr wesentlich zu, im Vergleich zu der Rate nach einem (14,4%) Jahr. Dabei waren späte (nach > 1 Jahr) Zielläsionsrevaskularisierungen nur bei drei Patienten (1,7%) auf Grund einer In-Stent-Restenose durchgeführt

worden. Ähnliches war bereits für die konventionelle PTCA gezeigt worden ⁵². Auch Betriu et al. ⁹ konnten feststellen, daß die Rate an späten Ereignissen niedrig war. Im Zeitraum zwischen sechs und durchschnittlich zweiundfünfzig Monaten traten beim Vergleich einer Gruppe mit konventioneller PTCA bei 0,5% und einer Gruppe mit koronarer Stentimplantation bei 0,9% der Patienten weitere Todesfälle auf. Weitere Myokardinfarkte traten bei 0% der Patienten mit PTCA gegenüber 0,4% bei koronarer Stentimplantation auf. Eine erneute Revaskularisierung der Zielläsion wurde bei 4,3% vs. 1,3% der Patienten durchgeführt. Insgesamt lag der Prozentsatz an Patienten mit nichttödlichen Myokardinfarkten bei 2,2% in der Stentgruppe und bei 2,8% in der PTCA-Gruppe. Die Rate an Todesfällen nach vier Jahren lag bei 2,7%, bzw. 2,4%. In der vorliegenden Studie lagen die Zahlen nach vier Jahren geringfügig höher: die Rate an Todesfällen nach vier Jahren lag bei 5,4% in der Gruppe mit kombinierter antithrombozytärer Therapie und bei 4,2% in der Gruppe mit konventioneller Antikoagulation. Die Rate an nichttödlichen Myokardinfarkten lag bei 0,9% bzw. bei 5,8% (p=0,03).

5.2. Überlebensraten ohne kardiale Ereignisse

In der vorliegenden Studie lag die Überlebensrate ohne kardialen Tod oder Myokardinfarkt bei 98,8% bzw. 95,8% nach dreißig Tagen, bei 96,5% bzw. 92,7% nach einem Jahr und bei 93,4%, bzw. 90% nach vier Jahren in den beiden Gruppen. Die Daten sind vergleichbar mit früher publizierten Daten für die koronare Stentimplantation mit konventioneller Antikoagulation. In einer, von unserer Arbeitsgruppe 1994 publizierten Studie ⁶⁸, lag die Überlebensrate ohne Myokardinfarkt nach zwei Jahren bei 91,1%. Die Überlebensrate ohne kardiale Ereignisse nach zwei Jahren betrug 70,7%, wobei der Hauptanteil der Ereignisse in beiden Studien innerhalb des ersten Jahres nach Stentimplantation auftrat. In der hier vorliegenden Studie lag die Überlebensrate ohne kardiale Ereignisse nach vier Jahren für die Gruppe mit kombinierter antithrombozytärer Therapie bei 77,4% und in der Gruppe mit Antikoagulation bei 71,5% (p=0,12). Kimura et al. ⁴¹ fanden nach einem Jahr eine Überlebensrate ohne kardiale Ereignisse von 80,4 % und nach drei Jahren von 74,6%. Diese Daten sind deutlich besser, als kürzlich

publizierte Daten einer israelischen Studie für die konventionelle PTCA ³². Hier fand sich eine Überlebensrate ohne kardiale Ereignisse von 32%, allerdings für den Zeitraum von zehn Jahren nach PTCA.

5.3. Reduktion der Restenose nach koronarer Stentimplantation

Die Restenoserate war in der vorliegenden Studie in beiden Gruppen gleich (26,8% mit kombinierter antithrombozytärer Therapie und 28,9% mit Antikoagulation). Durch die antithrombozytäre Therapie konnte, wie bereits zuvor publiziert ⁴⁰ keine Verbesserung der Restenoserate sechs Monate nach Stentimplantation erzielt werden. Verschiedene tierexperimentelle Studien hatten Hoffnung schöpfen lassen, daß durch eine effektive antithrombozytäre Therapie auch die Restenoserate günstig beeinflußt werden kann ⁸⁹. Neue Möglichkeiten und Hoffnungen zur effektiveren antithrombozytären Therapie ergeben sich durch den Einsatz der GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten. Eine erst kürzlich publizierte Studie ⁸³ konnte die Überlegenheit der Kombination dieser Medikamentengruppe mit der koronaren Stentimplantation gegenüber einer Vergleichsgruppe mit koronarer Stentimplantation ohne GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten zeigen. Hier konnte durch die Anwendung von Abciximab (Reopro®) eine 57%ige Reduktion des Mortalitätsrisikos nach einem Jahr erzielt werden. Die Studie konnte nur für Diabetiker eine signifikante Reduktion (22,4% in der Kontrollgruppe, vs. 13,7% in der Gruppe mit Abciximab) der Rate an Zielläsionsrevaskularisierungen zeigen, bei Nicht-Diabetikern war dieser Unterschied nicht signifikant. Eine weitere Studie hat den Effekt von Abciximab auf die Restenoserate in einem Kollektiv von Patienten mit akutem Myokardinfarkt untersucht ⁶¹ und hier nach dreißig Tagen eine signifikant niedrigere Rate an Zielläsionsrevaskularisierungen gefunden (5,0% mit Abciximab vs. 10,5% in der Kontrollgruppe mit Standardheparindosierung, $p=0,038$), wobei sich dieser Effekt allerdings nach einem Jahr wieder verlor. Hier konnte Abciximab das Auftreten des kombinierten Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt oder Zielläsionsrevaskularisierung) immer noch um 5,7% reduzieren, die Daten waren aber nicht mehr statistisch signifikant.

Die Restenoseraten waren in beiden Gruppen nach sechs Monaten etwa gleich (31,1% vs. 30,6%).

Eine weitere Reduktion kann eventuell noch durch die intrakoronare Bestrahlung oder durch radioaktive Stents erzielt werden. In einer kürzlich publizierten Studie stellen Teirstein et al.⁷⁹ Ihre Ergebnisse einer intrakoronaren Bestrahlung mit (192)Ir nach koronarer Ballonangioplastie dar. Hier lag die Restenoserate nach drei Jahren bei den Patienten mit (192)Ir-Bestrahlung mit 33% signifikant niedriger als bei den Patienten mit konventioneller Ballonangioplastie (64%, $p < 0,05$). Allerdings ist hier die Restenoserate nach Bestrahlung ähnlich hoch wie die nach koronarer Stentimplantation ohne Bestrahlung. Es bleibt abzuwarten, was Ergebnisse von Studien mit Bestrahlung nach koronarer Stentimplantation oder nach Implantation radioaktiver Stents im Langzeitergebnis zeigen werden.

5.4. Schlußfolgerungen

Die vorliegende Studie baut auf die Ergebnisse der ISAR-Studie^{69, 40} auf und ergänzt sie in drei Hauptpunkten:

1. Der initiale Nutzen der kombinierten antithrombozytären Therapie innerhalb der ersten vier Wochen nach Stentimplantation bleibt über die gesamte Studiendauer von vier Jahren erhalten.
2. Die angiographische Restenoserate nach sechs Monaten und die Häufigkeit an Zielläsionsrevaskularisierungsmaßnahmen während der vierjährigen Studiendauer werden durch die antithrombotische Therapie nicht beeinflusst.
3. Die klinische Rate an Restenosen zwischen dem ersten und dem vierten Jahr ist niedrig und unabhängig vom postinterventionellen antithrombotischen Therapieschema.

6. Zusammenfassung

In der ISAR-Studie konnte gezeigt werden, daß die kombinierte antithrombozytäre Therapie der konventionellen Antikoagulation hinsichtlich des frühen klinischen Ergebnisses überlegen ist. Es war jedoch unklar, ob dieser initiale Vorteil auch im Langzeitverlauf erhalten bleibt.

Die vorliegende Studie berichtet über den klinischen Verlauf vier Jahre nach koronarer Stentimplantation bei den Patienten, die in der ISAR-Studie entweder auf eine kombinierte antithrombozytärer Therapie oder auf konventionelle Antikoagulation randomisiert worden waren.

In der ISAR-Studie waren 517 Patienten nach erfolgreicher koronarer Implantation eines Palmaz-Schatz Stents auf zwei verschiedene antithrombotische Therapieschemata randomisiert worden. 257 Patienten erhielten eine kombinierte antithrombozytäre Therapie mit Acetylsalicylsäure (200mg/d) und Tiklopidin (500mg/d), 260 Patienten erhielten eine Antikoagulationsbehandlung mit Phenprocoumon (Ziel-INR 3,5-4,5) und initial überlappend Heparin (PTT 80-120s) und zusätzlich Acetylsalicyläure (200mg/d).

Nach dreißig Tagen hatten die Patienten mit kombinierter antithrombozytärer Therapie signifikant weniger kardiale Ereignisse (1,6% vs. 6,2% mit Antikoagulation; $p=0,007$). Insbesondere traten weniger Myokardinfarkte (0,8% vs. 3,5%; $p=0,034$) und weniger Zielläsionsrevaskularisierungsmaßnahmen (1,2% vs. 5,4%; $p=0,025$) auf. Nach einem Jahr lag die Rate für alle kardialen Ereignisse bei 17,5% vs. 25,0% ($p=0,025$), für nichttödliche Myokardinfarkte bei 0,9% vs. 5,0% ($p=0,003$) und für die Zielläsionsrevaskularisierungsmaßnahmen bei 16,0% vs. 21,9% ($p=0,083$). Nach vier Jahren waren diese Raten für alle kardialen Ereignisse 22,6% vs. 28,5% ($p=0,078$), für nichttödliche Myokardinfarkte 0,9% vs. 5,8% ($p=0,003$) und für die Zielläsionsrevaskularisierungsmaßnahmen 18,3% vs. 22,7% ($p=0,21$). Der absolute Unterschied in den Ereignisraten in den beiden Gruppen (4,6% nach dreißig Tagen) lag im Langzeitverlauf etwas höher (7,5% nach einem Jahr, 5,9% nach vier Jahren). Die Ereignisraten nach mehr als dreißig Tagen (21,1% vs. 22,5%; $p=0,78$) und einem Jahr (5,2% vs. 3,6%; $p=0,50$) waren in beiden Gruppen nicht unterschiedlich.

Diese Studie zeigt, daß der initiale Nutzen der kombinierten antithrombozytären Therapie , der sich während der ersten vier Wochen nach Intervention ergibt, in den folgenden vier Jahren erhalten bleibt. Unabhängig vom initialen antithrombotischen Therapieregim sind die Ereignisraten nach dem ersten Jahr sehr niedrig. Die angiographische Restenoserate und die Rate an Zielläsionsrevaskularisierungsmaßnahmen wird durch das antithrombotische Therapieschema nicht beeinflußt.

7. Literaturverzeichnis

1. Ardissio, D., Di Somma, S., Kubica, I., Barberis, P., Merlini, P.A., Elenter, E., De Servi, S., Bramucci, E., Specchia, G., Montemartini, C.: Influence of elastic recoil on restenosis after successful coronary angioplasty in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 71 (1993): 659-663
2. Baim, D. Interventional catheterization techniques, percutaneous transluminal balloonangioplasty, valvuloplasty and related procedures in Braunwald: Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Saunders, W.P., Philadelphia (1992): 1365-1381
3. Baumbach, A., Bittl, I., Fleck, E., Geschwind, H.J., Sanborn, T.A., Tchong, J.E., Karsch, K.R.: Acute complications of excimer laser coronary angioplasty: A detailed analysis of multicenter studies. *J Am Coll Cardiol* 23 (1996): 1305-1313
4. Beatt, K.J., Serruys, P.W., Hugenholtz, P.G. Restenosis after coronary angioplasty, new standards for clinical studies: *J Am Coll Cardiol* 15 (1990): 491-498
5. Beatt, K.J., Serruis, P.W., Luitjen, H.E., Rensing, B.J., Surapranata, H., de Feyter, P., van den Brand, M., Laarman, G.J., Roeland, J., van Es, G.A. Restenosis after coronary angioplasty: the paradox of increased lumen diameter and restenosis. *J Am Coll Cardiol* 19 (1992): 258-266
6. Becker, A.E., The urge to prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: Scylla and charybdis in disguise. *Circulation* 85 (1992): 1632-1633

7. Bertrand, M.E., Lablanche, J.M., Leroy, F., Bauters, C., De Jaegere, P., Serruys, P.W., Meyer, J., Dietz, U., Erbel, R. Percutaneous transluminal coronary ablation with rotablator (European Experience). *Am J Cardiol* 69 (1992): 470-474
8. Bertrand, M., Legrand, V., Boland, J., Fleck, E., Bonnier, J., Emmanuelson, H., Vrolix, M., Missault, L., Chierchia, S., Casaccia, M., Niccolini, L., Oto, A., White, C., Webb-Peploe, M., Van Belle, E., McFadden, E.P. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 98 (1998): 1597-1603
9. Betriu, A., Masotti, M., Serra, A., Alonso, J., Fernandez-Aviles, F., Gimeno, F., Colman, T., Zueco, J., Delcan, J.L., Garcia, E., Calabuig, J. Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): a four-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 34 (1999): 1498-506
10. Borkon, A.M., Failing, T.L., Piehler, J.M., Killen, D.A., Hoskins, M.L., Reed, W.A. Risk analysis of operative intervention for failed coronary angioplasty. *Ann Thorac Surg* 54 (1992): 884-891
11. Califf, R.M., Willerson, J.T. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: prevention of occlusion and restenosis. Saunders WB, Philadelphia (1992): 389-408
12. Campeau, L., Enjalbert, M., Lesperance, J. Atherosclerotic and late closure of aortocoronary saphenous vein grafts: sequential angiographic studies at 2 weeks, 1 year, 5 to 7 years, and 10 to 12 years after surgery. *Circulation* 68 (suppl II) (1993): 1

13. Caputo, R.P., Chafizadeh, E.R., Stoler, R.C., Lopez, I.J., Cohen, D.J., Kutz, R.E., Carrozza, J.P., Baim, D.S.: Stent Jail: A minimal-security prison. *Am J Cardiol* 77 (1996): 1226-1229
14. Carter, A.J., Laird, J.R., Bailey, L.R., Hoopes, T.G., Farb, A., Fischell, D.R., Fischell, R.E., Fischel, T.A., Virmani, R. Effects of endovascular radiation from a beta-particle-emitting stent in a porcine restenosis model: a dose-response study. *Circulation* 94 (1996): 2364-2368
15. Corcos, T., David, P.R., Guiteras, P. Failure of diltiazem to prevent restenosis after percutaneous transluminal angioplasty. *Am Heart J* 109 (1985): 926-931
16. Cripps, T.R., Morgan, J.N., Rickardg, A.F. Outcoma of extensive coronary artery dissection during coronary angioplasty. *Br Heart J* 66 (1991): 3-6
17. Deckelbaum, L.I., Natarjan, M.K., Bittl, J.A., Rohlfs, K., Scott, J., Chrisholm, R., Bowman, K.A., Strauss, B.H. Effect of intracoronary saline infusion on dissection during excimer laser coronary angioplasty: A randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 26 (1995): 1264-1269
18. De Feyter, P.J., de Jaegere, P.P.T., Serruys, P. Incidence, predictors and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. *Am Heart J* 127 (1994): 643-651
19. De Feyter, P.J., van den Brand, M., Laarmann, G.J. Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Frequency, prediction, clinical course, management and follow up. *Circulation* (1991): 927-936

20. Detre, K.M., Holmes, D.R., Holubkov, R., Cowley, M.J., Bourassa, M.G., Faxon, D.P., Dorros, G.R., Bentivoglio, L.G., Kent, K.M., Myler, R.K. Incidence and consequences of periprocedural occlusion. The 1985-1986 National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 82 (1990): 739-750
21. Eeckhout, E., Goy, J.J., Vogt, P., Stauffer, J.C., Siegwart, U., Kappenberger, L. Complications and follow-up after intracoronary stenting: Critical analysis of a 6-year single center experience. *Am Heart J* 127 (1994): 262-272
22. Ellis, S.G., Roubin, G.S., King, S.B., Douglas, J.S., Weintraub, W.S., Thomas, R.G., Cox, W.R. Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. *Circulation* 77 (1988): 372-379
23. Ellis, S.G., Roubin, G.S., King, S.B., Douglas, J.S., Shaw, R.E., Stertz, S.H., Myler, R.K. In-hospital cardiac mortality after acute closure after coronary angioplasty: analysis of risk factors from 8207 procedures. *J Am Coll Cardiol* 11 (1988): 211-206
24. Fischman, D.L., Leon, M.B., Baim, D., Scahtz, R.A., Savage, M.P., Renn, I., Detre, K., Veltri, L., Ricci, D., Nobuyoshi, M., Cleman, M., Heuser, R., Almond, D., Teirstein, P.S., Fish, R.D., Colombo, A., Brinker, J., Moses, J., Shaknovich, A., Hirshfeld, J., Bailey, S., Ellis, S., Rake, R., Goldberg, S., For the Stent Restenosis Study Investigators: A randomized comparison of coronary stent placement and ballon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 331 (1994): 496-501

25. Fischman, D.L., Savage, M.P., Leon, M.B., Schatz, R.A., Ellis, S., Cleman, M.W., Hirshfeld, J.W., Teirstein, P., Bailey, S., Walker, C.M., Goldberg, S. Fate of lesion-related side branches after coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 22 (1993): 1641-1646

26. Friedman, M., Felton, L., Beyers, S. The antiatherogenic effect of iridium 192 upon the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Inves* 43(1964): 185-192

27. Fischell, T.A., Kharma, B.K., Fischell, D.R., Loges, P.G., Coffey, C.W. Duggan, D.M., Naftilan, A.J. Low-dose beta-particle emission from „stent“ wire results in complete, localized inhibition of smooth muscle proliferation. *Circulation* 90 (1994): 2956-2963

28. Fischell, T.A., Carter, A.J., Laird, J.R. The beta-particle-emitting radioisotope stent (Isostent): animal studies and planned clinical trials. *Am J Cardiol* 78 (suppl 3A (1996): 45-50

29. Gaul, G., Hollman, J., Simpendorfer, C., Franco, I. Acute occlusion in multiple lesion coronary angioplasty: frequency and management. *J Am Coll Cardiol* 13 (1989): 283-288

30. Gawaz, M. „Das Blutplättchen“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1999, S. 132-140

31. Grünzig, A.R. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: six years experience. *Am Heart J* 107 (1994): 818

32. Halon, D.A., Flugelman, M.Y., Merdler, A., Renner, H., Shahla, J., Lewis, B.s. Long-term (10-year) outcome in patients with unstable angina pectoris treated by coronary balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 32 (1998): 1603-9

33. Hehrlein, C., Gollan, C., Donges, K., Metz, J., Reissen, R., Fehsenfeld, P., von Hodenberg, E., Kübler, W., Low-dose radioactive endovascular stents prevent smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia in rabbits. *Circulation* 92 (1995): 1570-1575
34. Hehrlein, C., Stintz, M., Kinscherf, R., Huttel, E., Friedrich, L., Fehsenfeld, P., Kübler, W. Pure beta-particle-emitting stents inhibit neointima formation in rabbits. *Circulation* 93 (1996): 641-645
35. Hehrlein, C., Zimmerman, M., Metz, J., Fehsenfeld, P., von Hodenberg, E. Radiactive coronary stent implantation inhibits neointimal proliferation in non atherosclerotic rabbits. *Circulation* 88 (suppl I)(1993): I-651. Abstract
36. Holmes, D.R. Jr., Ronald, E., Vlieska, R.E., Hugh, Ch.B., Smith, H.C., Vetrovec, G.W., Kent, K.M., van Raden, M.J., Mock, M.B. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report from the PTCA registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Am J Coll Cardiol* 53 (1984): 77C-81C
37. Hong, M.K., Beyar, R., Kornowski, R., Tio, F.O., Bramwell, O., Leon, M.B. Acute and chronic effects of self expanding nitinol stents in porcine coronary arteries. *Coron Artery Dis* 8 (1997): 45-48
38. Iniquez, A., Macaya, F., Alfonso, F., Goicolea, J., Hernandez, R., Zarco, P.: Early angiographic changes of side branches arising from a Palmaz-Schatz Coronary segment: Results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 23 (1994): 911-915
39. IVT coronary TEC Atherectomy clinical Database 1992. Investigators meeting.

40. Kastrati, A., Schühlen, H., Hausleiter, J., Walter, H., Zitzmann-Roth, E., Hadamitzky, M., Elezi, S., Ulm, K., Dirschinger, J., Neumann, F.-J., Schömig, A. Restenosis after coronary stent placement and randomization to a 4-week combined antiplatelet or anticoagulant therapy: six-month angiographic follow-up of the intracoronary stenting and antithrombotic Regimen (ISAR) Trial. *Circulation* 96 (1997): 462-467
41. Kimura, T., Yokoi, H., Nakagawa, Y., Tamura, T., Kaburagi, S., Sawada, Y., Sato, Y., Yokoi, H., Hamasaki, N., Nosaka, H., Noboyoshi, M. Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. *N Engl J Med* 334 (1996): 561-6
42. King, S.B. III. How do we define restenosis?. *Journal Interventional Cardiol* 4 (1991): 261-263
43. Krakau, I. "Das Herzkatheterbuch", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1999, S.39-297
44. Laham, RJ, Carozza, J.P., Berger, C., Cohen, D.J., Kuntz, R.E., Baim, D.S. Long-term (4- to 6-year) outcome of Palmaz-Schatz stenting: paucity of late clinical stent-related problems. *J Am Coll Cardiol* 28 (1996): 820-6
45. Laird, J.R., Carter, A.J., Kufs, W.M., Hoopes, T.G., Farb, A., Nott, S.H., Fischell, R.E., Fischell, D.R., Virmani, R., Fischell, T.A. Inhibition of neointimal proliferation with low-dose irradiation from beta-particle-emitting stent. *Circulation* 93 (1996): 529-536
46. Landau, C.R., Lange, A., Hillis, L.D. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *New Engl J Med* 330 (1994): 981-993

47. Laskey, M.A., Deutsch, E., Hirshfeld, J.W., Kussmaul, W.G., Barnathan, E., Laskey, W.K. Influence of heparin therapy on PTCA outcome in patients with coronary arterial thrombus. *Am J Cardiol* 65 (1990): 179-182

48. Lembo, N.J., Black, A.J.R., Roubin, G.S., Wilentz, G.R., Mufson, L.H., Douglas, J.S., King, S.B.III. Effect of pretreatment with aspirin versus aspirin plus dipyridamole on frequency and type of acute complications of PTCA. *Am J Cardiol* 65 (1990): 422-226

49. Leon, M.B., Baim, D.S., Popma, J.J., Gordon, P., Cutlip, D.E., Giambartolomei, A., Diver, D.J., Lasorda, D.M., Williams, D.O., Pocock, S.J., M., Kuntz, R.E. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators (STARS). *N Engl J Med* 339 (23) (1998): 1665-71

50. Liermann, D., Bottcher, H.D., Kollath, J., Schopohl, B., Strassmann, G., Strecker, E.P., Breddin, K.H. Prophylactic endovascular radiotherapie to prevent intimal hyperplasia after implantation in femoropopliteal arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol* 17 (1994): 12-16

51. Lincoff, A.M., Popma, I., Ellis, S.G., Macker, I.A., Topol, E.J. Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile. *J Am Coll Cardiol* 19 (1992): 926-935

52. Lincoff, A.M., Topol, E.J. Interventional catheterization techniques in „Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine“ Braunwald, E.A.B. (Hrsg.), W.B. Saunders company. A division of Harcourt Brace & Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sidney, Tokyo, 1997, 5. Auflage: 1371-73

53. Liu, M.W., Roubin, G.S., King, S.B.I. Restenosis after coronary angioplasty: potential biological determinants an role of intimal hyperplasia. *Circulation* 79 (1989): 1374-1387

54. Loop, F.D., Lytle, B.W., Cosgrove, D.M. New arteries for old. *Circulation* 79 (Suppl I)(1989): 40

55. Meier, B. Restenosis after coronary angioplasty. Rewiew of literature. *Europ Heart J* 9 C (1988): 1-6

56. Meyer, J., Bockisch, A., Darius, H, Heusch, G., Hort, W., Mohr-Kahly, S., Rupprecht, H.-J., Voigtländer, T. Koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt. In: „Sonderdruck aus Klinische Kardiologie, Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der Gefäße, Kapitel 5, Koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt“, Erdmann, E., Riecker, G. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New Yorck, Barcelona, Budapest, Hongkong, London, Mailand, Paris, Santa Clara, Singapur, Tokio, 1996, 4. Auflage, 421-431 und 490-503

57. Mintz, G., Kovach, J., Javier, S., Ditrano, C., Leon, M. Geometric remodeling is the predominant of a late lumen loss after coronary angioplasty. *Circulation* 88 (1993): 1-654 (Abstract)

58. Mak, K.H., Belli, G., Ellis, D., Moliterno, D. Subacute stent thrombosis: Evolving issue and current concepts. *J Am Coll Cardiol* 27 (1996): 494-503

59. Nabuyoshi, M., Kimura, T., Nosaka, H., Mioka, S., Ueno, K., Yokoi, H., Hamasaki, N., Hriuchi, H., Ohishi, H. Restenosis after succesful percutaneous transluminal coronary angioplasty: Serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 12 (1988): 616-623

60. Neumann, F.-J., Gawaz, M., Ott, I., May, A., Messmer, G., Schömig, A. Prospective evaluation of hemostatic predictors of subacute stent thrombosis after coronary Palmaz-Schatz stenting. *J Am Coll Cardiol* 27 (1996): 15-21
61. Neumann, F.J., Kastrati, A., Schmitt, C., Blasini, R., Hadamitzky, M., Mehilli, J., Gawaz, M., Schleef, M., Seyfarth, M., Dirschinger, J., Schömig, A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor Blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 35 (2000): 915-21
62. Piana, R.N., Moscucci, M., Cohen, D.J., et.al.: Palmaz-Schatz stenting for treatment of focal vein graft stenosis: Immediate results and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol* 23 (1994): 1296
63. Platko, W.P., Hollmann, J., Withlow, P.L., Franco, I. Percutaneous transluminal angioplasty of saphenous vein grafts stenosis: Long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 14 (1989): 1645-1650
64. Preito, I., Basil, E.F., Abdulnou, R.E. Upper extremity vein graft for aortocoronary bypass. *Ann Thorac Surg* 37 (1984): 218
65. Puma, J.A., Sketch, M.H., Tchong, J.E., Harrington, R.A., Philips, H.R., Stack, R.S., Califf, R.M. Percutaneous revascularization of chronic coronary occlusion: an overview. *J Am Coll Cardiol* 26 (1995): 1-11
66. Santoin, E.C., King, S.B. III. Intravascular stents intimal proliferation and restenosis. *J Am Coll Cardiol* 19 (1992): 877-879
67. Schatz, R.A., Baim, D.S., Leon, M.B., Levine, S., Ellis, S.G. Clinical experience with the Palmaz-Schatz-Stent: Initial results of a multicenter study. *Circulation* 83 (1991): 148

68. Schömig, A., Kastrati, A., Mudra, H., Blasini, R., Schühlen, H., Kluss, V., Richardt, G., Neumann, F.J. Four-year experience with Palmaz-Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure. *Circulation* 90 (1994): 2716-24
69. Schömig, A., Neumann, F.-J., Kastrati, A., Schühlen, H., Blasini, R., Hadamitzky, M., Walter, H., Zitzmann-Roth, E.M., Richard, G., Alt, E., Schmitt, C., Ulm, K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary stents. *N Engl J Med* 334 (1996): 1084-1089
70. Schwarz, L., Bourassa, M.G., Lesperance, J. Aspirin and dipyridamol in the prevention of recurrence after transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 318 (1988): 1714-1719
71. Serruys, P.W., de Jaegere, P., Kiemenig, F., Macaya, C., Rutsch, W., Heyndrickx, G., Emanuelsson, H., Marco, J., Legrand, V., Materne, P., Belardi, J., Sigwart, U., Colombo, A., Goy, J.J., van den Heuvel, P., Delcan, J., Morel, M.-A. for the BENESTENT Study Group. A comparison of balloon expandable-stent disease. *N Engl J Med* 331 (1994): 489-495
72. Serruys, P.W., Foley, D.P., de Feyter, P.J. Restenosis after coronary angioplasty: a proposal of new approaches based on quantitative angiography. *Br Heart J* 68 (1992): 417-424
73. Serruys, P.W., Luitjen, M.E., Beatt, K.J., Geusken, R., de Feyter, P.J., van den Brand, M., Reiber, J.H.C., Ten Katen, H.J., van Es, G.A., Hugenholtz, P.G. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: A time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3 and 4 month. *Circulation* 77 (1988): 361-371

74. Shets, S., Dev, V. Fishbein, M.C., Forrester, J.S., Litvack, F., Eigler, N.L. Reduced thrombogenicity of nitinol versus steel slotted stents in rabbit carotid arteries. *J Am Coll Cardiol* 25 (suppl) (1995): 240A. Abstract
75. Shets, S., Litvack, F., Dev, V., Fishbein, M.C., Forrester, J.S., Eigler, N. Subacute thrombosis and vascular injury resulting from slotted-tube nitinol and stainless steel stents in a rabbit carotid artery model. *Circulation* 94 (1996): 1733-1740
76. Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffre, F., Kappenberger, L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 316 (1987): 701-706
77. Sinclair, I.N., Mc Cabe, C.H., Sipperley, M.E., Baim, D.S. Predictors, therapeutic options and long-term outcome of abrupt reclosure. *Am J Cardiol* 61 (1988): 61G-66G
78. Statistisches Bundesamt 1994
79. Teirstein, P.S., Massullo, V., Jani, S., Popma, J.J., Russo, R.J., Schatz, R.A., Guarneri, E.M., Steuterman, S., Sirkin, K., Cloutir, D.A., Leon, M.B., Tripuraneni, P. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 101 (2000): 360-5
80. The EPIC Investigators: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein Iib/iiiia receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 330 (1994): 956-961
81. The EPISTENT Investigators. Randomised controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of Abciximab. *Lancet* 352 (1998): 85-90

82. The EPILOG Investigators. Effect of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor Abciximab with lower heparin dosages on ischemic complications of percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 336 (1997): 1689-1696

83. Topol, J., Daniel, B.M., Lincoff, A.M., Cohen, E., Burton, J., Kleiman, N., Talley, D., Sapp, S., Booth, J., Cabot, C.F., Anderson, k.M., Califf, R.M., für the EPISTENT Investigators. Outcome at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein Iib/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomized trial. *The Lancet* 354 (1999): 2019-2024

84. Tunstall-Pedoe, H., Kuulasmaa, K., Amougel, P., Arveiler, D., Rajakangas, A.M., Pajak, A. for the WHO Monica Project. Myocardial infarction and coronary death in the World Health Organisation MONICA Project: registration procedures, event rates, and case fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 90 90 (1994): 583-612

85. Urban, P., Macaya, C., Rupprecht, H.J., Kiemeneij, F., Emanuelsson, H., Fontanelli, A., Pieper, M., Wesseling, T., Sagnard, L., for the MATTIS Investigators. Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary Stenting in high risk patients (Mattis). *J Am Coll Cardiol* 31 (1998): 397 A. Abstract

86. Warth, D.C., Leon, M.B., O'Neal, W., Zacca, N., Polissar, N.L., Buchbinder, M. Rotational atherectomy multicenter registry: Acute results, complications and 6-month follow-up in 709 patients. *J Am Coll Cardiol* 24 (1994): 641-648

87. White, C.W., Knudson, M., Schmid, D., Ticlopidine or aspirin-dipyridamol prevents restenosis post PTCA-results from randomized plazebo controlled multicenter-trial. *Circulation* 76 (1987): N213

88. Whithworth, H.B., Roobin, G.S. Effect of nifedipine on recurrent stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 8 (1986): 1271-1276

89. Willerson, M.D., James, T. Stent restenosis. Can effective antithrombotic therapy be protective ? *Circulation* 96 (1997): 383-385

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1a,b (S. 11 und 12) und Abbildung 2a,b (S. 14 und 15) wurden mit freundlicher Genehmigung des Verlages Georg Thieme, Stuttgart, dem Buch „Das Herzkatheterbuch“, I. Krakau, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1999, S. 263 und S. 264 entnommen.

Abbildung 3 (S. 21) wurde freundlicherweise von der Firma Johnson & Johnson Interventional Systems zur Verfügung gestellt.

Abbildung 4 (S. 23) stammt aus der 1. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar.

9. Lebenslauf

Personalien

Name und Vorname:	Röhl, Michael
Geburtsdatum:	5. Februar 1971
Geburtsort:	Solingen
Familienstand:	ledig
Vater:	Helmut Röhl
Mutter:	Annehilde Röhl

Schulischer Werdegang

1977 – 1981	Besuch der Grundschule Ketzberg in Solingen
1981 – 1987	Besuch der Realschule Vogelsang in Solingen
1987 – 1988 und 1990 – 1992	Besuch des Gymnasiums Vogelsang in Solingen und Erwerb der Hochschulreife am 29. Mai 1992

Universitärer Werdegang

Sommersemester 1993 – Wintersemester 1993/94	Studium der Medizin an der Martin-Luther Universität in Halle-Wittenberg
Sommersemester 1994 – Wintersemester 1995/96	Studium der Medizin an der Rheinisch- Westfälischen Technischen Hochschule in Aachen und Erwerb der Ärztlichen Vorprüfung am 13. März 1996
seit dem Sommersemester 1996	Studium der Medizin an der Technischen Universität in München und Erwerb des 1. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung am 25. März 1997, des 2. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung am 25. März 1999 und des 3. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung am 16. Mai 2000

10. Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Albert Schömig danke ich für die freundliche Überlassung dieser Arbeit und die ausgezeichneten Bearbeitungsmöglichkeiten.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Adnan Kastrati und Herrn Dr. med. H. Schühlen für ihre Hilfsbereitschaft bei der Auswertung der Ergebnisse und ihre konstruktive Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

Herzlich danken möchte ich Frau Dr. med. Hanna Walter, die trotz eines Klinikwechsels diese Arbeit bis zum Ende weiter mitbetreute und mehrfach durchgelesen hat.

Meinem Kommilitonen Thomas Ludwig danke ich für die kollegiale und vergnügliche Zusammenarbeit und Kooperation.

Dank gilt auch meinem Bruder Markus für die freundliche Unterstützung bei der Erstellung und Bearbeitung des Bildmaterials.

11. Veröffentlichungen

Erste Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Walter, H., Röhl, M., Ludwig, T., Wehinger, A., Neumann, F.-J., Schömig, A.
Klinischer Langzeitverlauf nach koronarer Stentimplantation. Ergebnisse nach
mehr als 3 Jahren. Zeitschr f Kardiol 88 (suppl 1) 1999; 184: 843

Walter, H., Kastrati, A., Röhl, M., Ludwig, T., Wehinger, A., Neumann, F.-J.,
Schömig, A. Five-year clinical outcome after coronary stent placement. European
Heart Journal (suppl.) 1999. Posterpräsentation auf dem XXI. Kongreß der
Europäischen Gesellschaft für Kardiologie in Barcelona.

12. Abkürzungsverzeichnis

PTCA:	perkutane transluminale Koronarangioplastie
ACVB:	aortokoronarer Venenbypass
MLD:	minimaler Lumendurchmesser
RD:	Referenzdurchmesser
LAD:	left anterior descending artery (Ramus interventricularis anterior; RIMA)
LCx:	left circumflexum artery (Ramus circumflexus)
RCA:	right coronary artery (rechte Koronararterie)