

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

Statin-Therapie nach koronarer Stentimplantation und das Überleben nach einem Jahr

Nebih Prebreza

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.- Prof. A. Kastrati
2. apl. Prof. Dr. M. P. Gawaz

Die Dissertation wurde am 26. 02. 2003 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.07.2003 angenommen.

Meinen Eltern, meiner Frau und meinem Sohn gewidmet

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Abkürzungen	4
2. Hintergrund	5
2.1. Epidemiologie	5
2.2. Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung	5
2.3. Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung	6
2.3.1. Nikotinkonsum	6
2.3.2. Diabetes mellitus	7
2.3.3. Hypercholesterinämie	7
2.4. Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A-Reduktaseinhibitoren (Statine)	9
2.4.1. Wirkungsmechanismus der Statine	9
2.4.2. Lipidsenkender Mechanismus der Statine	9
2.4.3. Andere Wirkungsmechanismen der Statine	10
2.5. Klinische Studien mit Statinen	11
2.5.1. Statin-Therapie bei der Primär- und Sekundärprävention	11
2.5.2. Statin-Therapie nach der Koronarintervention	13
3. Zielsetzung der Studie	14
4. Methoden	14
4.1. Patientenkollektiv	14
4.2. Die Prozedur der Stentimplantation	15
4.3. Die Medikation während und nach der Intervention	16
4.4. Qualitative angiographische Beurteilung	16
4.5. Quantitative Koronarangiographie	17
4.6. Datensammlung und Dokumentation	20
4.7. Primärer Endpunkt der Studie	20
4.8. Definitionen	20
4.9. Statistische Analyse	22
5. Ergebnisse	24
5.1. Klinische angiographische und prozedurale Patientencharakteristika	24
5.2. Angiographische Restenose	30
5.3. Klinische ungünstige Ereignisse	31
6. Diskussion	43
7. Einschränkung der Studie	47
8. Konklusion	48

9. Zusammenfassung	49
10. Literatur	50
11. Lebenslauf	58
12. Danksagung	59
Abb. 1. Quantitative Koronarangiographie	19
Tabelle 1. Demografische und klinische Patientencharakteristika bei Aufnahme	25
Tabelle 2. Angiographische und prozedurale Patientencharakteristika	27
Tabelle 3. Quantitative Koronarangiographie-Messungen	28
Tabelle 4. Pharmakologische Therapie periprozedural und bei Entlassung	29
Abb. 2. Angiographische Restenose bei Patienten mit und ohne Statine	30
Abb. 3. Die kumulative 1-Jahres Mortalitätskurve von Patienten mit und ohne Statine	32
Abb. 4. Die kumulative 1-Jahres Mortalitätskurve von Patienten die Statine vor oder erst nach Aufnahme erhielten	33
Abb. 5. Zielgefäß- Revaskularisation bei Patienten mit und ohne Statine	34
Abb. 6. Die Analyse der Statin-Wirkung auf die 1-Jahres Mortalitätsrate für jede Ein-Jahres-Therapieperiode	36
Abb. 7. Die Analyse der Statin-Wirkung auf die 1-Jahres Mortalitätsrate in verschiedenen Subgruppen	38
Abb. 8. Die Analyse der Statin-Wirkung auf die 1-Jahres Mortalitätsrate in 4 Patienten Quartilen definiert auf der Basis der Neigungszahl	40
Abb. 9. Abhängigkeit des Todesrisikos von den grundlegenden Patientencharakteristika abgeleitet vom proportionalen Zufallsmodell nach Cox	42

1. Abkürzungen

KHK	Koronare Herzkrankheit
MLD	minimaler Lumendurchmesser
RD	Referenzdurchmesser
TIMI flow	Thrombolysis in Myocardial Infarction flow
HR	hazard ratio
KI	Konfidenz-Intervall
OR	odds ratio
CRP	C-reaktives Protein
CK	Creatinkinase
LDL	Lipoproteine niedriger Dichte
HDL	Lipoproteine hoher Dichte
VLDL	Lipoproteine sehr niedriger Dichte
LCA	linke Koronararterie
RCA	rechte Koronararterie
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RCX	Ramus circumflexus
HMG-Co A	Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A
CYP	Cytochrome P

2. Hintergrund

2.1. Epidemiologie

Die koronare Herzerkrankung ist in den Industrieländern die häufigste Todesursache. Allein in den USA sterben jährlich rund 1 Million Menschen an den Folgen der koronaren Herzerkrankung [National Center for Health statistics, 2000]. In Deutschland sind im Jahr 2000 rund 395.043 Menschen (47,1% aller Todesursachen) an den Folgen der Krankheiten des Kreislaufsystems, davon 167.681 Patienten an den Folgen der koronaren Herzerkrankung (20 % aller Todesfälle) gestorben. [Statistisches Jahrbuch 2002 des statistisches Bundesamtes].

2.2. Pathophysiologie der koronarer Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Sie ist ein multifaktorielles Krankheitsbild, das die Herzkranzarterien isoliert oder diffus befällt und unterschiedlich schnell progredient verläuft. In circa 95% der Fälle manifestiert sich die Atherosklerose mit Stenosen der epikardialen Koronararterien. Eine allgemein akzeptierte pathogenetische Theorie der Atherosklerose, die mit einer Vielzahl experimenteller Beweise übereinstimmt, ist die Response-to-Injury-Theorie (Reaktion auf eine Schädigung). 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 (vor allem Cholesterin) werden in den Makrophagen der Intima eingelagert (Schaumzellen). Durch eine Hyperlipidämie wird dieser Prozess besonders stimuliert. In den streifenartige 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, die die charakteristische Läsion einer fortschreitenden Atherosklerose darstellt. Die komplizierteste Läsion der Atherosklerose ist eine kalzifizierte fibröse Plaque, die in unterschiedlichem Maß Nekrose, Thrombose und Ulzeration enthält. Aus dem allmählichen Verschluss durch die dick werdenden Plaques und die Bildung von Thromben resultiert eine Stenosierung, die zur klinischen Manifestation einer Ischämie führen kann. Bedingt durch flusslimitierende Koronarstenosen kommt es zu einem Missverhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf. Schweregrad und Dauer der hierdurch hervorgerufenen Ischämie bestimmen die Manifestation in Form von stabiler oder instabiler Angina pectoris, stummer Myokardischämie, ischämisch bedingter Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und akutem Myokardinfarkt [Fuster et al. 1992].

2.3. Risikofaktoren der koronarer Herzerkrankung

Hypercholesterinämie, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie sind die wichtigsten Risikofaktoren die ursächlich an der Entstehung der koronaren Herzerkrankung beteiligt sind. Diese Faktoren schließen sich gegenseitig nicht aus, sondern beeinflussen sich wechselseitig in deutlichem Maße.

2.3.1. Nikotinkonsum

Nicotinkonsum ist nicht nur einer der stärksten Risikofaktoren sondern stellt auch ein Faktor dar, der durch Reduktion oder Eliminierung das Risiko für die Entwicklung einer Atherosklerose deutlich vermindert. Die Mechanismen der atherogenen Wirkung sind Schäden am Endothel, erhöhte Thrombozytenaggregation und Oxydation von Lipoproteinen. Rauchen hat außerdem ungünstige Effekte auf das Lipidprofil, insbesondere erniedrigt es den HDL-Spiegel. Nikotin wirkt

vasokonstriktorisch und steigert die Ischämie. In einer Reihe von Studien konnte bestätigt werden dass das Rauchen die Häufigkeit der Entstehung einer koronaren Herzerkrankung beeinflusst [Schanzenbächer und Kochsiek,1994].

2.3.2. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist ein nachgewiesener Risikofaktor für die Entstehung einer Koronarsklerose. Die Lipidstörung bei Diabetes mellitus ist komplex. Meist zeigt sich folgende Lipidtrias: die Triglyzeride sind erhöht, das HDL-Cholesterin ist erniedrigt und das LDL-Cholesterin erhöht. Diese Lipidkonstellation führt zu einer endothelialen Dysfunktion und somit zur Atherosklerose. Insgesamt haben Diabetiker im Vergleich zu stoffwechselgesunden Personen ein drei bis fünffach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, und besitzen das gleiche kardiovaskuläre Risiko wie Nichtdiabetiker nach einem Infarkt. Dies wurde auch in einer großen finnischen Studie gezeigt, in der die kardiovaskuläre Letalität über sieben Jahre prospektiv bei Patienten mit und ohne Typ-2-Diabetes bzw. mit und ohne vorausgegangenem Myokardinfarkt untersucht worden ist [Haffner et al. 1998]. Im Zusammenhang mit einer diabetischen Polyneuropathie treten häufig stumme, d.h. vom Patienten nicht wahrgenommene Myokardinfarkte, auf. Neueste Daten zeigen, dass über ein Drittel der Patienten mit insulinabhängiger Diabetes mellitus im Alter von 55 Jahren an einer koronaren Herzerkrankung starben [Harrison et al.2000].

2.3.3. Hypercholesterinämie

Sowohl die Hypercholesterinämie als auch die Hypertriglyzeridämie sind wichtige Faktoren für die Atherosklerose und korrelieren mit einem erhöhten Risiko einer koronaren Herzerkrankung.

Cholesterin ist maßgeblich an der Bildung von Plaque aus Lipiden beteiligt, die sich über Schaumzellen an die Gefäßwand eingelagert werden und so den Prozess der Atherosklerose auslösen. Zugleich ist Cholesterin ein essentieller Stoff, der sowohl über die Nahrung zugeführt, als auch in die Leber gebildet wird. Die Lipoproteine sehr niedriger Dichte (VLDL) und die Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) transportieren Cholesterin und Phospholipide von der Leber zum peripheren Gewebe, um dort metabolisiert zu werden. Die Lipoproteine hoher Dichte (HDL) führen das im Gewebe gebildete Cholesterin wieder in die Leber zurück und haben somit eine protektive Wirkung, weil es die Konzentration des freien Cholesterins im Blut senken. Dabei sind insbesondere ein niedriges HDL-Cholesterin (<35 mg/dl; der Normbereich liegt je nach Methode bei 35-55 mg/dl) in Kombination mit einem hohen LDL-Cholesterin (>190 mg/dl) als prognostisch ungünstig anzusehen und führen zu einem erhöhten Herzinfarkttrisiko. Körperliche Aktivität und eine fettarme Ernährung vermindern die VLDL- und LDL-Werte im Blut, gleichzeitig lässt sich eine Erhöhung des schützenden HDL sowie eine Verhinderung bzw. Verminderung von Übergewicht feststellen. Eine Erhöhung des HDL >55 mg/dl bei Männern oder >65 mg/dl bei Frauen geht mit einem eindeutig verminderten Herzinfarkttrisiko einher [Schanzenbächer und Kochsiek 1994].

Durch langfristige Cholesterinsenkung kann eine Verminderung des Herzinfarkttrisikos und der Gesamtmortalität: sowohl bei der Primärprävention als auch bei der Sekundärprävention von KHK-Patienten erreicht werden. Die Richtlinien für die Behandlung von Hypercholesterinämien basieren auf den LDL-Cholesterinwerten. Für die Primärprävention gilt, dass Patienten mit weniger als 2 Risikofaktoren eine lipidsenkende Therapie benötigen, wenn das LDL-Niveau vor der Medikation über 190 mg/dl liegt, während Patienten mit mehr als 2 Risikofaktoren

bereits bei einem LDL-Niveau über 160 mg/dl therapiert werden sollen [Abookire et al. 2001].

2.4. Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A-Reduktaseinhibitoren (Statine)

Die Anwendung von 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-Co A) Reduktaseinhibitoren, den Statinen, hat die Behandlung von Hypercholesterinämien revolutioniert. Statine sind die meistverschriebenen Medikamente für die Behandlung von Hypercholesterinämien, da sie LDL-Cholesterin effektiv senken und zudem nebenwirkungsarm sind [Maron et al.2000].

2.4.1. Wirkungsmechanismus der Statine

2.4.2. Lipidsenkender Mechanismus der Statine

Statine inhibieren kompetitiv die 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A-Reduktase, das Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese, was zur Abnahme der intrazellulären Cholesterinkonzentration in Hepatozyten, somit zur gegenregulatorischen Zunahme der LDL-Rezeptoren an der Hepatozytenoberfläche und dadurch zur Abnahme des Plasma LDL-Cholesterins führt [Herold et al. 2000].

Die Mehrzahl der Statine wird via Cytochrome P450 (CYP) 3A4 metabolisiert und biotransformiert [Lennernas et al. 1997]. Statine zeigen einen hohen LDL-Senkungs-Effekt, während der HDL-Erhöungs-Effekt moderater ist (Maron et al. 2000). Die Triglyzerid-Senkung durch Statine ist direkt proportional zum Triglyzerid-Basis-Niveau und zur Fähigkeit LDL zu senken. Zahlreiche Studien an unterschiedlichen Patientenkollektiven belegen, dass Atorvastatin im Vergleich zu den anderen Statinen die stärkste Senkung der LDL-Cholesterin-Werte bewirkt. In der ACCESS-Studie (Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study) zeigte Atorvastatin bereits nach 6 Wochen eine Senkung des LDL-Wertes um ca 36%.

Nach 54 Therapiewochen wurde der LDL-Wert mit Atorvastatin um über 76% gesenkt, bei den anderen Statine lag die Reduktion im Bereich von 35 bis 60% [Andrews et al. 2001).

2.4.3. Andere Wirkungsmechanismen der Statine

Ein anderer Mechanismus der Statine kardiovaskuläre Risiken zu reduzieren ist die Verbesserung der Endothel-Funktion. Neuere Studien zeigen, dass Statine durch Induzierung der Transkription des NO-Synthase-Gens in humanen Endothelzellen eine Hochregulation der Endothel-Nitrit Oxyde-Produktion bewirken und somit eine endotheliale Vasodilatation vermitteln.

Zusätzlich reduzieren Statine die Oxidierbarkeit von LDL-Cholesterin. Die Oxidierung von LDL-Cholesterin ist die Voraussetzung für dessen Aufnahme durch Makrophagen, gleichzeitig hemmt es die NO-Synthase in Endothelzellen, wirkt zytotoxisch und stimuliert thrombotische und inflammatorische Prozesse. Statine hemmen das Wachstum von Lymphozyten und anderen mononukleären Zellen über einen Weg, der nicht in Zusammenhang mit dem Cholesterin-Stoffwechsel steht [Newmann et al. 1997].

Statine führen zu einer verringerten Rate von Thrombusbildung und zu einer Verbesserung des fibrinolytischen Profils. Durch Hemmung des Mevalonatstoffwechselweges kommt es zu einer erhöhten Tissue-Plasminogenaktivator-Aktivität sowie zu einer reduzierten Plasminogenaktivator-Inhibitor-Aktivität. Der Gewebefaktor (tissue-Factor) ist wichtig bei den extrinsischen Gerinnungskaskaden und kann in lipidreichen Makrophagen der atherosklerotischen Läsion nachgewiesen werden. In neuesten Untersuchungen bei hypercholesterinämischen Patienten mit KHK wurde nachgewiesen, dass mit

Statine behandelte Patienten eine reduzierte Gewebefaktoraktivität und somit eine geringere Thrombogenität aufweisen [Fenton et al.2002].

Erhöhte Werte des C-reaktiven Proteins (CRP), das eigentlich ein Messwert für entzündliche Aktivitäten im Körper ist, sind mit einem erhöhten Risiko für koronare Ereignisse verbunden. Dies trifft auch dann zu, wenn keine gleichzeitige Hyperlipidämie vorhanden ist. Die Statin-Therapie (besonders Pravastatin und Lovastatin) vermindert das Niveau des C-reaktiven Proteins unabhängig von einer tatsächlichen Senkung des Fettspiegels. In einer randomisierten fünf-Jahres Studie von Ridker et al. mit 5.700 Patienten wurden die Raten koronarer Ereignisse bei Patienten mit normalen Cholesterin- aber erhöhten CRP-Werten signifikant gesenkt [Ridker et al. 2001].

Kwak et al. demonstrierten, dass Statine die ? Interferone und die Expression des Haupt-Histokompatibilitäts-Komplexes Typ II an die antigenpräsentierenden Zellen inhibieren. Dies stellt einen neuen Mechanismus dar, bei dem Statine die Immunantwort modulieren können. Statine reduzieren die MHC II-Expression an arteriellen Zellen, was zu einer verminderten T-Zell Antwort führt. Das macht Statine nützlich für die Behandlung von atherosklerotischen Plaques sowie anderen chronischen Entzündungen [Kwak et al. 2000].

2.5. Klinische Studien mit Statinen

2.5.1 Statin-Therapie bei der Primär- und Sekundärprävention

Die Reduzierung kardiovaskulärer Risiken durch den cholesterinsenkenden Effekt der Statin-Therapie ist durch viele primäre [Shepherd et al.1995; Downs et al. 1998] und sekundäre [4S 1994; Sacks et al. 1996] Präventionsstudien nachgewiesen.

In der WOSCOPS-Studie (The West of Scotland Coronary Prevention Study) wurden 6.595 Männer mit Hypercholesterinämie aber ohne Geschichte für Myokardinfarkt in

Plazebo - oder Pravastatintherapie (40 mg/d) randomisiert. Zum primären Endpunkt der Studie wurde eine mehr als 30%-ige Reduzierung der Koronarereignisse durch Statin-Therapie innerhalb von 5 Jahren nachgewiesen [Schepherd et al. 1955].

Das gleiche Ergebnis zeigte die AFCAPS/TexCAPS-Studie (The Air Force /Texas Coronary Artery Prevention Study), die insgesamt 5.608 Männer und 997 Frauen umfasste. [Downs et al. 2001].

Die erste große Sekundärpräventions-Studie (The Scandinavian Simvastatin Survival Study-4S), die 4.444 Patienten mit Angina pectoris oder primärem Myokardinfarkt umfasste, stellte dar, dass bei hypercholesterinämischen KHK-Patienten mit stabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt durch die Simvastatin-Therapie die Gesamtmortalität um 30%, und die koronarbedingte Mortalität um 42% gesenkt werden konnte. Die Reduzierung koronarer Ereignisse wurde beobachtet sowohl bei Männern als auch bei Frauen, bei jüngeren und bei älteren Patienten, sowie bei Patienten mit begleitenden Risiko-Faktoren wie Rauchergewohnheiten, Hypertonie und Diabetes [Stein et al.1998; Pyorala et al.1997].

Bestätigt wurde der Nutzen der Statin-Therapie in der CARE-Studie (The Cholesterol And Recurrent Events) die insgesamt 4.159 Patienten umfasste. Obwohl die KHK-Patienten in dieser Studie keine ausgeprägte Hypercholesterinämie hatten, sondern ein durchschnittliches Cholesterin-Niveau aufzeigten, war die mit Pravastatin erzielte Cholesterinsenkung mit einer Reduktion von tödlichen und nicht-tödlichen Myokardinfarkten um 24% assoziiert [Sacks et al.1996].

Die LIPID-Studie (The long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) die insgesamt 9.014 Patienten umfasste, zeigte deutlich einen Mortalitätssenkenden Effekt der Statin-Therapie um 24% unabhängig von Cholesterin-Plasma-Werten [Maron et al. 2000].

In der HPS-Studie (Heart Protection Study) ist der Beweis für den Nutzen einer Statin-Therapie bei einem breitem Spektrum von Risikopatienten erbracht worden. Die Studie schloss insgesamt 20.536 Patienten ein, die mit Simvastatin 40 mg/d oder Plazebo behandelt wurden. Die koronare Mortalität wurde um 18% reduziert. Von einer Statin-Therapie profitierten sowohl Frauen, Diabetiker und ältere Patienten als auch Patienten mit initial niedrigen Gesamtcholesterin- sowie LDL-Cholesterin-Werten [Heart Protection Study Collaborative Group 2002].

Obwohl man weiß, dass die Statin-Therapie bei einer breiten Spanne von Indikationen vorteilhaft ist, ist der Anteil der Patienten, die mit diesem Medikament behandelt wurden, kleiner als erwartet [Grundy et al. 1997; Stafford et al. 1997; Abookire et al. 2001]. Zwei aktuelle Studien stellen dar, dass nur 18-28% der Patienten mit akuten Koronarsyndromen Statine bei Entlassung erhalten haben [Aronow et al. 2001; Stenestrand et al. 2001], obwohl ein Trend zur steigender Anwendungsrate beobachtet wurde [EUROASPIRE I and II Group 2001]. Eine weitere Studie, die koronare Stentimplantation mit Bypass-Operation bei Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris vergleicht, zeigt ebenfalls, dass nur ca. 35% dieser Patienten nach dem Eingriff mit Statinen behandelt wurden [Serruys et al. 2001].

2.5.2 Statin-Therapie nach der Koronarintervention

Eine gemeinsame Charakteristik aller bisherigen Studien mit Statinen ist die Tatsache, dass die KHK-Patienten in diesen Studien überwiegend medikamentös behandelt wurden, während der Anteil der Patienten die durch eine Koronarintervention behandelt wurden klein ist. In der FLARE-Studie (The Fluvastatin Angioplasty Restenosis) wurde der Effekt der Statin-Therapie auf die Restenosen nach einer elektiven koronaren Ballondilatation untersucht. Das

Überleben ohne Myokardinfarkt konnte verbessert werden, allerdings konnte keinerlei Wirkung auf die Restenosen nachgewiesen werden [Serruys et al.1999].

Auch die prospektive randomisierte Studie von Weintraub et al. die den Effekt der Statin-Therapie auf die Restenosen nach einer koronaren Ballondilatation untersuchte, zeigte dass die Statin-Therapie eingesetzt vor einer koronaren Ballondilatation in den ersten sechs Monaten nach der Intervention eine Restenose nicht vorbeugen oder verzögern konnte [Weintraub et al. 1994]

Es ist immer noch unklar, welchen Vorteil die Statin-Therapie bei Patienten mit stabiler Angina pectoris oder akuten Koronarsyndromen, die sich einer perkutanen Koronar-Intervention unterziehen, bringt.

3. Zielsetzung der Studie

Das Ziel unserer Studie war, den Effekt der Statin-Therapie auf das Überleben von KHK-Patienten, die sich einer perkutanen transluminalen Koronarintervention und einer koronaren Stentimplantation unterzogen haben, durch die Analyse der 1-Jahres-Mortalitätsrate zu ermitteln.

4. Methoden

4.1. Patientenkollektiv

Diese Studie beinhaltet Patienten mit koronaren Herzerkrankung, die sich während eines Zeitraumes von Oktober 1995 bis September 1999 einer koronaren Stentimplantation im Deutschen Herzzentrum und der 1. Medizinischen Klinik Rechts der Isar unterzogen haben. Während dieser Periode wurde an 5.030 Patienten eine Stentimplantation vorgenommen. Ausgenommen wurden dabei 4 Patienten-Gruppen: Patienten im Alter von über 80 Jahren (n=341), Patienten mit bösartigem Tumor und einer Lebenserwartung <1 Jahr (n=57), Patienten, die bereits vor dem

Eingriff einen kardiogenen Schock erlitten (n=73), sowie solche Patienten, die während des Krankenhausaufenthalts durch den indizierten Eingriff starben (n=39). Daher reduziert sich die Patientenpopulation auf 4.520 Patienten. Alle Patienten haben ihr schriftliches Einverständnis sowohl zu der Intervention als auch zur Auswertung der personenbezogenen Daten gegeben.

4.2. Die Prozedur der Stentimplantation

Die Stentimplantation wurde gemäß den Standard-Protokollen durchgeführt, das heißt Stenting nach der Ballondilatation. Dabei wurden verschiedene Stenttypen verwendet. Hauptsächlich kamen folgende Stentmodelle zum Einsatz: Palmaz-Schatz-Stents (Johnson&Johnson Interventional Systems, Warren NJ), ID-Stents (Inflow Dynamics, München, Deutschland), Multi-Links (Guidant, Advanced Cardiovascular Systems, Santa Clara, Calif.), Jostent (Jomed International AB, Helsingborg, Sweden). Zur Stentimplantation wurde die Arteria femoralis in der Leiste in Judkintechnik punktiert und der Führungskatheter bis ins Koronarostium vorgeschoben. Die Stents waren dabei meistens auf dem Ballon vormontiert. Über den Führungskatheter wurde dann der Ballonkatheter mit dem Stent in das Gefäß vorgeschoben. Nach Kontrolle der richtigen Position des Stents innerhalb der Koronararterie durch Kontrastmittelapplikation unter röntgenologischer Durchleuchtungstechnik wurde der Ballon expandiert und der Stent somit an die Gefäßwand gepresst. Sowohl die Wahl der Ballongröße als auch der maximale Druck, mit dem dieser aufgeblasen wurde, lag im Ermessen des Operateurs. Das Ergebnis wurde durch die angiographischen Daten ermittelt.

4.3. Die Medikation während und nach der Intervention

Während des Eingriffs wurden Heparin 15.000 I.E. und Aspirin 500 mg intravenös verabreicht. Patienten, bei denen durch schlechte Grundvoraussetzungen oder Eingriffsbesonderheiten ein höheres Risiko für eine Stent-Thrombose zu erwarten war, erhielten eine zusätzliche Therapie mit Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorantagonisten, Abciximab 0,25 mg/kg KG als Bolus, gefolgt von 0,125 µg/kg/min (bis maximal 10µg/min) als kontinuierliche Infusion für 12 Stunden [Topol et al.1999]. Diese Entscheidung wurde jeweils vom verantwortlichen Arzt getroffen. Zudem haben alle Patienten zwei mal täglich 100 mg Aspirin dauerhaft und zwei mal täglich 250 mg Ticlopidine für 4 Wochen erhalten. Die begleitende Therapie, verordnet bei Entlassung, wurde dem Urteil des anwesenden Arztes überlassen.

4.4. Qualitative angiographische Beurteilung

Die Qualitative Beurteilung wurde vom Operateur zum Zeitpunkt der Intervention gegeben.

Läsionen wurden gemäß dem modifizierten Klassifizierungssystem des American College Cardiology/American Heart Association [Ellis et al.1990; Kastrati et al.1999], wie folgt klassifiziert:

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

Typ B: Mittellange Stenose (10-20 mm), exzentrisch, mäßige bis schwere Gefäßverkalkung, totaler Verschluss (<3 Monate alt) mit thrombotischem Material.

Wenn nur eines dieser Kriterien vorliegt handelt es sich um den Typ B1, bei zwei oder mehr vorhandenen B-Kriterien um den Typ B2;

Typ C: Diffuse Stenosen (>20 mm), totaler Verschluss (>3 Monate alt), starke Gefäßkrümmung, Stenose im degenerierten Venenbypass. Läsionen, die in die Gruppe B2 und C gehörten, wurden als komplex definiert.

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

TIMI-Grad 0 oder 1 bedeutet keine oder minimale Perfusion, das Kontrastmittel füllt nicht das gesamte Gefäß aus (totaler Verschluss);

TIMI-Grad 2 bedeutet teilweise Perfusion, das gesamtes Gefäß wird gefüllt, jedoch mit Flussverzögerung;

TIMI-Grad 3 bedeutet komplette Perfusion ohne Flussverzögerung.

Zudem wurde die linksventrikuläre Funktion bewertet. Ergab sich dabei eine Ejektionsfraktion von weniger als 50%, wurde die linksventrikuläre Funktion als reduziert angesehen.

4.5. Quantitative Koronarangiographie (QCA)

Die koronaren Lumen-Dimensionen wurden mit einem automatischen Grenzerkennungssystem gemessen (Medis Imaging Systems, Neunen, Niederlande). Als Kalibrierung wurde die Spitze des kontrastmittelgefüllten Katheters (6 French für diagnostische Eingriffe und 7 French für Stentimplantationen) verwendet. Die erste Auswertung erfolgte vor der Implantation des Stents, die zweite unmittelbar danach. Bei der Reangiographie wurde die dritte Auswertung angefertigt. Für alle Messungen während des Studienverlaufes wurden die gleichen Projektionen verwendet. Als Werte wurden minimaler Lumendurchmesser (MLD), Referenzdurchmesser (RD), sowie der maximale Durchmesser des aufgeblasenen Ballons gemessen. Der Erfolg der Intervention und somit die akute Lumenzunahme wurde anhand der Differenz aus MLD vor und nach der Stentimplantation ermittelt.

Ebenso wurde ein späterer Lumenverlust der nach der Implantation bis zum Zeitpunkt des Reangiographie-Termins stattgefunden hatte, aus der Differenz zwischen der MLD unmittelbar nach dem Eingriff und der MLD aus dem Angiogramm, welches zum Reangiographie-Zeitpunkt angefertigt wurde, berechnet.

Abbildung 1

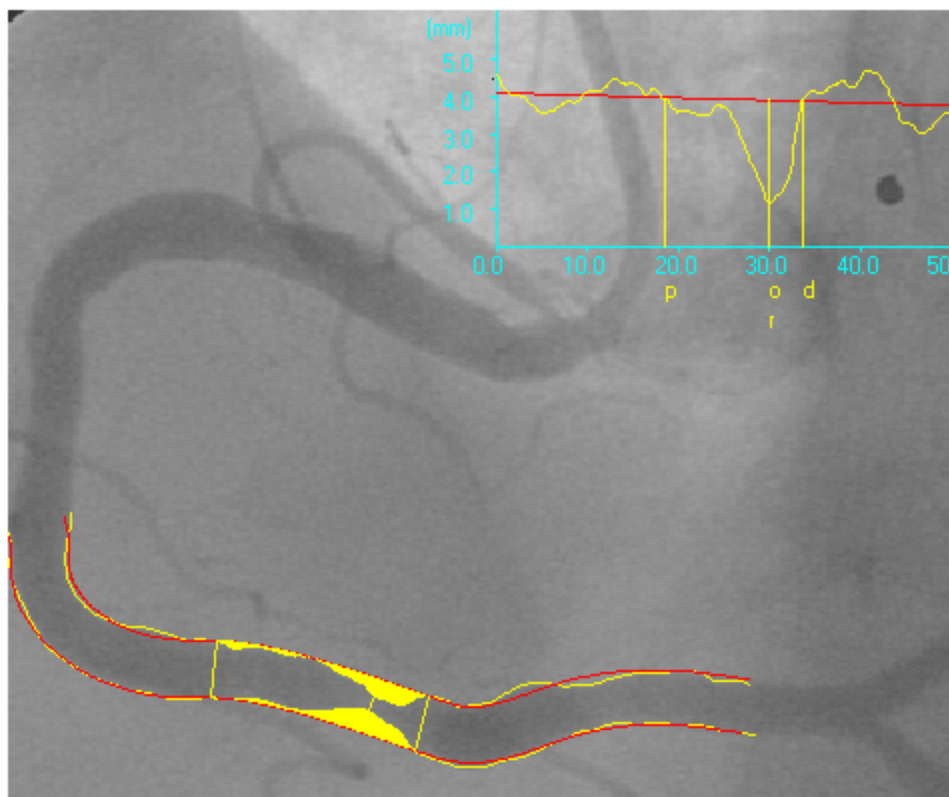
Quantitative Koronarangiographie

Die Abbildung zeigt die quantitative Koronarangiographie-Vermessung mittels CMS Medis System.

“o”: minimaler Lumendurchmesser (MLD), stellt die Gefäßeinengung dar

“r”: Referenzdurchmesser (RD), stellt die Gefäßgröße dar

“p” und “d“: proximaler und distaler Stenoserand.



4.6. Datensammlung und Dokumentation

Demographische und klinische Informationen wurden nach der Patienten-Erlaubnis aufgezeichnet. Auch angiographische Details sowie eingriffsspezifische Daten, die in Verbindung mit der Stent-Läsion stehen wurden während des Eingriffs aufgezeichnet. Die CK wurde vor und unmittelbar nach dem Eingriff, jeweils alle 8 Stunden für die ersten 24 Stunden nach dem Eingriff, sowie danach täglich bis zur Entlassung bestimmt.

Die Betreuung nach Entlassung schloss ein Telefon-Interview nach 30 Tagen, einen Klinik-Aufenthalt nach 6 Monaten mit Kontrollangiographie, sowie ein weiteres Telefon-Interview nach einem Jahr ein. Es wurde versucht, bei allen Patienten eine Kontrollangiographie nach 6 Monaten durchzuführen. Bei einer erneuten kardialen Ischämie vor Ablauf von 6 Monaten wurde die Kontrollangiographie vorgezogen. Nach einem Jahr wurden die gesamten Informationen, die der Patient, der verantwortliche Arzt und die ambulante Klinik zur Verfügung stellten, sowie Daten aus Krankenhäusern in die Computer-Datenbank eingegeben. Von 4.419 der 4.520 überprüften Patienten lagen die kompletten Informationen vor.

4.7. Primärer Endpunkt der Studie

Den primären Endpunkt der Studie stellt die Gesamtmortalitätsrate ein Jahr nach perkutaner Koronarintervention dar. Die Mortalitätsrate wurde ermittelt sowohl bei den Patienten, die Statine nach der Intervention erhielten, als auch bei den Patienten, die keine Statine erhielten.

4.8. Definitionen

Als Hypercholesterinämie wurde das Plasma-Cholesterin-Niveau von mehr als 240 mg/dl ohne Statin-Therapie definiert. Als Nikotinabusus wurde ein Nikotinkonsum

innerhalb der letzten 6 Monaten angesehen. Die Informationen über das Bestehen einer Diabetes mellitus wurden aus der vergangenen Krankengeschichte des Patienten abgeleitet oder gründeten auf die erhöhte Glucose-Werte von über 140 mg/dl in nüchternem Zustand. Arterielle Hypertonie wurde als dauerhaft erhöhter Blutdruck mit Werten von über 160 mm Hg systolisch und über 95 mm Hg diastolisch (nach Riva-Rocci) definiert.

Angina pectoris wurde nach dem CCS (Canadian Cardiovascular Society) - Klassen definiert:

CCS Klasse I: Normale physische Aktivität wie gehen oder Treppensteigen verursacht keine Angina. Sie tritt jedoch auf bei ausgesprochen schwerer oder anhaltender Belastung während der Arbeit oder bei Freizeitaktivitäten.

CCS Klasse II: Leichte Limitation der normalen Aktivität durch Angina pectoris. Diese tritt auf bei schnellerem Gehen oder Treppensteigen, beim Gehen oder Treppensteigen in normalem Tempo, postprandial, in Kälte, unter emotionalem Stress oder in den ersten Stunden nach dem Aufwachen.

CCS Klasse III: Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch Angina pectoris. Angina pectoris tritt auf beim Geradeausgehen von 100-200m und beim Treppensteigen von einer Etage in normalem Tempo.

CCS Klasse IV: Unmöglichkeit der körperlichen Belastung ohne Beschwerden. Symptome können auch in Ruhezustand auftreten. Die Diagnose einer instabiler Angina pectoris basierte auf der Anamnese einer Crescendo Angina oder auf jeder innerhalb von 6 Wochen neu aufgetretenen Angina pectoris [Rutherford et al 1988]. Die Diagnose eines Myokardinfarkts basierte auf dem Vorhandensein neuer pathologischer Q-Wellen oder auf einem 3-fach über der Norm liegenden CK- oder MB-CK-Wert. Auf Basis der von Krankenhaus-Aufzeichnungen erhaltenen Informationen, von Sterbeurkunden, von Telefonkontakt mit Verwandten des

Patienten oder von behandelnden Ärzten wurden die Todesfälle als kardiovaskulär bzw. nicht-kardiovaskulär eingestuft.

Als erfolgreiche Prozedur bei der Angiographie wurde die Stentimplantation mit einer residuellen Stenose von weniger als 30% und TIMI-Grad 2 oder mehr betrachtet [TIMI Study Group 1985].

Die Diagnose einer reduzierten linksventrikulären Funktion setzt die Präsenz einer Hypokinesie in mindestens 2 Segmenten bei einer qualitativen linksventrikulären Funktionsanalyse voraus.

Die Restenose wurde als Lumeneinengung $>50\%$ des ursprünglichen Lumendurchmessers definiert. Eine erneute Revaskularisation des Zielgefäßes wurde durch eine Ballondilatation oder Bypass-Operation an der Stelle des Koronargefäßes durchgeführt, an dem die ursprüngliche Stentimplantation stattgefunden hatte, bedingt durch angiographisch nachgewiesene Restenosen mit Symptomen oder Anzeichen von Ischämie.

Als ernstes ungünstiges kardiales Ereignis wurde neben dem Tod jeglicher Ursache auch ein nichttödlicher Myokardinfarkt sowie eine erneute Revaskularisation angesehen.

4.9. Statistische Analyse

Der Unterschied zwischen Patientengruppen mit und ohne Statine wurde bestimmt unter Benutzung des χ^2 -Tests für die kategorischen Daten und des t-Tests für die kontinuierlichen Daten. Das Überleben wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode dargestellt; Unterschiede in den Überlebens-Parametern, die auf deren Signifikanz in log-rank Tests und odds ratios plus 95% Konfidenz-Intervall (KI) getestet sind, wurden per Computer berechnet. Die Homogenität des Behandlungseffekts quer

durch alle Patientengruppen wurde mit dem Test nach Breslow und Day ermittelt [Breslow et al.1980].

Besondere Beachtung haben wir zwei zusätzlichen Belangen geschenkt. Erstens: Da diese Studie Patienten beinhaltet, die während einer 4-Jahres-Periode behandelt wurden, haben wir versucht, die Einflüsse, die auf zeitbezogene Unterschiede zwischen Statinpatienten und Nicht-Statinpatienten entfallen (z.B. technologischer Fortschritt, größere Erfahrung) herauszuarbeiten durch Erstellung von separaten 1-Jahres-Analysen (1., 2., 3. und 4. Jahr ab Beginn der Studie) und der Ermittlung, ob sich ein homogener Behandlungseffekt über die Jahre ergab. Zweitens: Wir erstellten eine spezifische Analyse, um die potentielle Beziehung zwischen der jeweiligen Grundsituationen der Patienten, den demographischen und klinischen Besonderheiten und der Wahrscheinlichkeit, dass der behandelnde Arzt Statine bei Entlassung verschreibt, darzustellen. Zu diesem Zweck haben wir ein logistisches Regressionsmodell angewandt, das Alter, Geschlecht, systemische arterielle Hypertonie, Raucher-Gewohnheiten, Cholesterin-Werte, Diabetes, vorausgegangene Myokardinfarkte oder aortokoronare Bypass-Operationen, Schwere der Angina bei Einlieferung, Mehrgefäßerkrankung, linksventikuläre Funktion, Gefäß, in welchem die Läsion gefunden wurde, Läsionskomplexität, restenotische Läsion, Läsionslänge, Gefäßgröße, Durchmesser der Stenose vor dem Eingriff und Länge des eingesetzten Stents als Kovariante mit einschließt. Mit diesem Modell haben wir eine Neigungszahl [Rubin et al.1997; Joffe et al.1999] für jeden Patienten ermittelt, die die geschätzte Neigung, bei Entlassung mit Statinen behandelt zu werden, darstellt. Auf Basis dieser Neigungszahl wurde die Gruppe in Quartile aufgeteilt, die 4 Kategorien verkörpern, von der Kategorie mit der geringsten Neigung für Statine bei Entlassung, bis zur Gruppe mit der höchsten Neigung. Die Analyse der Sterblichkeitsrate gemäß dem Statinstatus wurde ebenso für jedes Quartil separat erstellt.

Zusätzlich benutzten wir multivariable Methoden, um die unabhängige Wirkung von Statinen auf die 1-Jahres-Mortalität herauszuarbeiten. Zu diesem Zweck haben wir das proportionale Zufallsmodell nach Cox angewandt, das folgende Parameter mit einschloss: Statin-Status, Alter, Geschlecht, systemische arterielle Hypertonie, Raucher-Gewohnheiten, Cholesterin-Werte, Diabetes, vorausgegangene Myokardinfarkte oder aortokoronare Bypass-Operationen, Schwere der Angina bei Einlieferung, Mehrgefäßerkrankung, linksventrikuläre Funktion, Gefäß, in welchem die Läsion gefunden wurde, Läsionskomplexität, restenotische Läsion, Läsionslänge, Gefäßgröße, Durchmesser der Stenose vor dem Eingriff, Länge des eingesetzten Stents, Administration von Abciximab im Rahmen des Eingriffs und begleitende Therapie mit β -Blockern oder ACE-Hemmern. Zusätzlich wurde sowohl die 1-Jahres-Periode, in der, der Eingriff durchgeführt wurde, als auch die Neigungszahl für jeden Patienten als potentielle Elemente miteinbezogen. Die Variablen, die in das finale Modell einfließen, wurden unter Benutzung einer schnellen Technik zur rückwärtsgerichteten Faktoren-Eliminierung ermittelt [Harell et al.1997]. Um die adjusted odds ratio (OR) zu ermitteln, benutzten wir einen Äquivalenz-Parameter von Zufalls-Verhältnissen, abgeleitet vom Cox-Modell. Das Signifikanz-Niveau wurde auf $P < 0,05$ festgelegt.

5. Ergebnisse

5.1. Klinische angiographische und prozedurale Patientencharakteristika

Von den 4.520 Patienten, die in dieser Studie analysiert wurden, 3.585 Patienten wurden mit einer Statin-Therapie während 935 Patienten ohne Statin-Therapie entlassen. Der Medikamententyp, der den einzelnen Patienten nach dem Eingriff verabreicht wurde, wurde nicht in die Computer-Datenbank eingegeben, doch gemäß der pharmazeutischen Daten zur Statin-Einsetzung in unserer Abteilung während

des Forschungs-Zeitraumes wurde Simvastatin in 49% aller Fälle verschrieben, Atorvastatin in 25%, Pravastatin in 16%, Lovastatin in 7%, Cerivastatin in 2% und Fluvastatin in 1% aller Fälle.

Tabelle 1

Demografische und klinische Patientencharakteristika bei Aufnahme

	Mit Statinen (n=3.585)	Ohne Statine (n=935)	P Wert
Alter (Jahren)	63±10	64±10	<0,001
Frauen, n (%)	781 (21,8)	214 (22,9)	0,47
Arterielle Hypertonie, n (%)	2.575 (71,8)	608 (65,5)	<0,001
Raucher, n (%)	1.028 (28,7)	262 (28,0)	0,69
Cholesterin, mg/dl	212±48	197±43	<0,001
Diabetes mellitus, n (%)	705 (19,5)	216 (22,7)	0,03
Vorausgegangener MI, n (%)	1.196 (33,4)	239 (25,6)	<0,001
Vorausgegangene Bypass-Operation, n (%)	443 (12,4)	91 (9,7)	0,03
Klinische Manifestation einer KHK:			0,09
-Akuter Myokardinfarkt, n (%)	713 (19,9)	199 (18,0)	
-Instabile Angina pectoris, n (%)	935 (26,1)	224 (24,0)	
-Stabile Angina pectoris, n (%)	1.937 (54,0)	542 (58,0)	

Die Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen bzw. Prozentangaben

Patienten die keine Statine erhielten, waren signifikant älter als die Patienten die Statine erhielten (64 ± 10 vs 63 ± 10 $P < 0,001$). Der Anteil an Frauen unter dem Patientengruppen mit und ohne Statine war nicht signifikant unterschiedlich (21,8% vs 22,9% $P = 0,47$). Bezüglich der Risikofaktoren konnte man signifikante Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen beobachten: arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämien und Diabetes mellitus waren signifikant häufiger in der Patientengruppe mit Statinen, ebenso die vorausgegangenen Myokardinfarkte, Bypass-Operationen, und die Instabile Angina pectoris.

Tabelle 2

Angiographische und prozedurale Patientencharakteristika

	Mit Statinen (n=3.585)	Ohne Statine (n=935)	P Wert
Mehrfäßerkrankung, n (%)	2.577 (71,9)	644 (68,9)	0,07
LV-Ejektionsfraktion , (%)	56,7±13,5	55,9±15,4	0,23
Läsionslokalisation :			0,02
-LCA, n (%)	65 (1,8)	10 (1,1)	
-LAD, n (%)	1.459 (40,7)	424 (45,4)	
-LCX, n (%)	714 (19,9)	176 (18,8)	
-RCA, n (%)	1.100 (30,7)	280 (29,9)	
-Bypass- Graft, n (%)	247 (6,9)	45 (4,8)	
Komplexe Läsion, n (%)	2.702 (75,4)	662 (70,2)	0,004
Restenotische Läsion, n (%)	635 (17,7)	154 (16,5)	0,37

Die Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen bzw. Prozentangaben

Das Auftreten von Mehrgefäßerkrankungen und komplexen Läsionen war in der Patientengruppe mit Statinen häufiger zu finden (71,9% vs 68,9% P=0,07) und (75,4% vs 70,2% P=0,004).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen (56,7±13,5 vs 55,9±15,4 P=0,23).

Tabelle 3

Quantitative Koronarangiographie-Messungen

	Mit Statinen (n=3.585)	Ohne Statine (n=935)	P Wert
Läsionslänge, mm	12,7±7,3	12,5±7,4	0,33
Gefäßgröße, mm	3,04±0,52	3,01±0,53	0,04
Durchmesserstenose vor Intervention, %	79,2±15,9	76,4±16,5	0,001
Durchmesserstenose nach Intervention, %	5,3±8,1	5,7±8,9	0,24
Totale Länge von implantierten Stents, mm	21,4±13,9	19,4±13,9	<0,001

Die Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen bzw. Prozentangaben

Man konnte Unterschiede der Gefäßgrößen vergleichsweise zwischen beiden Patientengruppen beobachten (3,04±0.52 vs 3,01±0.53 P=0,04). Die prozentuelle Durchmesserstenose vor Intervention in der Patientengruppe mit Statinen war größer (79,2±15,9 vs 76.4±16,5 P=0,001) und zeigte nach der Intervention keinen signifikanten Unterschied mehr (5,3±8,1 vs 5,7±8,9 P=0,24).

Die totale Länge von implantierten Stents war bei Patienten mit Statinen größer als bei Patienten ohne Statine (21,4±13,9 vs 19,4±13,3 P=<0,001).

Tabelle 4

Pharmakologische Therapie periprozedural und bei Entlassung

Begleittherapie bei der Entlassung:	Mit Statinen (n=3.585)	Ohne Statine (n=935)	P Wert
Periprozedurale Abciximab-Therapie n (%)	1.198 (33,4)	204 (21,8)	<0,001
- Aspirin, n (%)	3.518 (98,1)	917 (98,1)	0,91
- Betablocker, n (%)	3.296 (91,9)	412 (44,1)	<0,001
- ACE-Hemmer, n (%)	2.824 (78,8)	382 (40,9)	<0,001
- Nitrate, n (%)	642 (17,9)	152 (16,3)	0,24
- Kalziumantagonisten, n (%)	171 (4,8)	42 (4,5)	0,7

Die Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen bzw. Prozentangaben

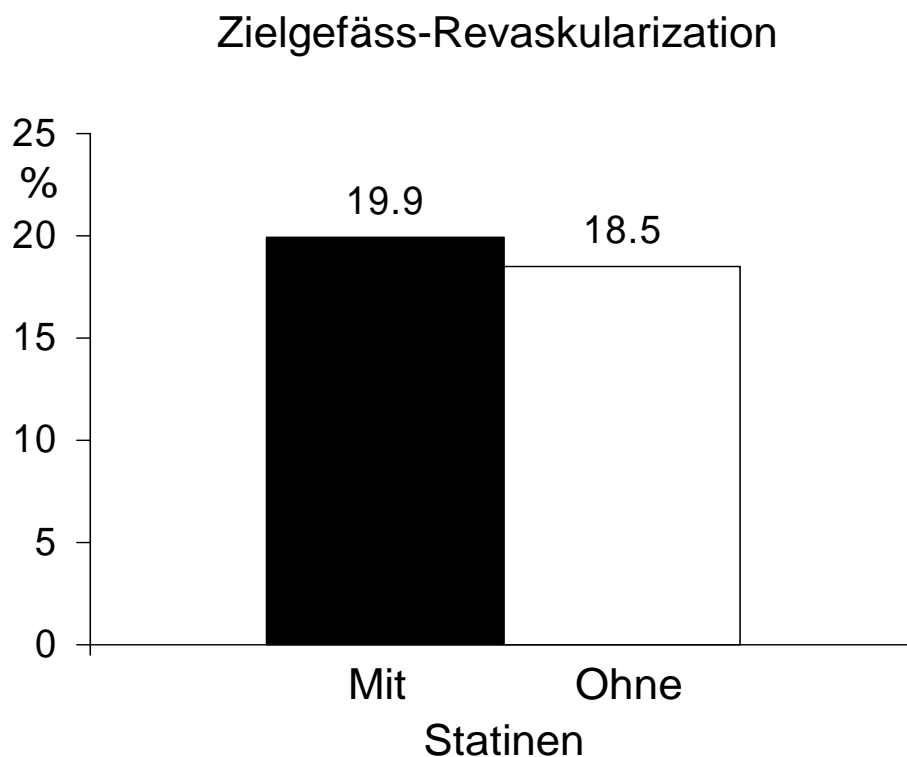
Patienten mit Statinen erhielten signifikant häufiger eine periinterventionelle Therapie mit Abciximab als die Patienten ohne Statine (33.4% vs 21.8%, $p < 0.001$) ebenso die Begleittherapie bei Entlassung mit Betablockern und mit ACE-Hemmern war signifikant häufiger in der Patientengruppe mit Statinen als in der Patientengruppe ohne Statine.

5.2. Angiographische Restenose

Bei 3629 von insgesamt 4520 Patienten die diese Studie umfasste wurde eine erneute angiographische Untersuchung durchgeführt. Eine Restenose wurde bei 32,1% der Patienten die mit Statinen behandelt wurden sowie bei 31,1% der Patienten die nicht mit Statinen behandelt wurden, festgestellt. Somit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen im Hinblick auf die Restenose gezeigt werden ($P=0,69$) (Abb.2).

Abbildung 2

Angiographische Restenose bei Patienten mit und ohne Statine



5.3. Klinische ungünstige Ereignisse

Die Abbildung 3 zeigt die kumulative 1-Jahres Sterblichkeitskurve von beiden Gruppen. Dabei lag die 1-Jahres-Sterblichkeitsrate bei 2,6% bei den Patienten mit Statinen und bei 5,6% bei Patienten ohne Statine. Daher ging die Statin-Therapie bei Entlassung mit einer unadjusted odds ratio (OR) von 0.46 (95% KI, 0.33- 0.65) einher, anzeigend eine 54%ige Reduktion des Mortalitätsrisikos nach einem Jahr.

Bei alleiniger Betrachtung der Patientengruppe mit Statinen ergab sich kein Unterschied in der 1-Jahres-Mortalität zwischen den 1.384 Patienten, die Statine bereits vor Einweisung erhielten (2,7%) und den 2.201 Patienten, die Statine erst nach Einweisung erhielten (2,5%, $P= 0,71$) (Abb.4). Nur 16 Patienten (0,5%), die Statine erhielten und 6 Patienten (0,6%), die keine Statine erhielten, starben durch nicht- kardiovaskuläre Umstände während der 1-Jahres-follow up-Phase ($P=0,44$).

Die Komplikation eines Myokardinfarkts wurde bei 4,5% der Patienten mit Statinbehandlung beobachtet sowie bei 5,1% der Patienten ohne Statinbehandlung ($P=0,38$). Über 66% aller Fälle von Myokardinfarkt traten bereits innerhalb von 24 Stunden nach dem Eingriff auf. Nach einem Jahr lag der Prozentsatz von Myokardinfarkt bei 6,7% in der Statin-Gruppe und bei 10,1% in der Gruppe ohne Statine, was zu einer OR von 0,66 (0,52-0,84), $P<0,001$ führt. Eine Zielgefäß - Revaskularisation war notwendig bei 19,9% der Patienten mit Statinen und bei 18,5% der Patienten ohne Statine ($P=0,34$) (Abb. 5).

Abbildung 3

Die kumulative 1-Jahres Mortalitätskurve von Patienten mit und ohne Statine

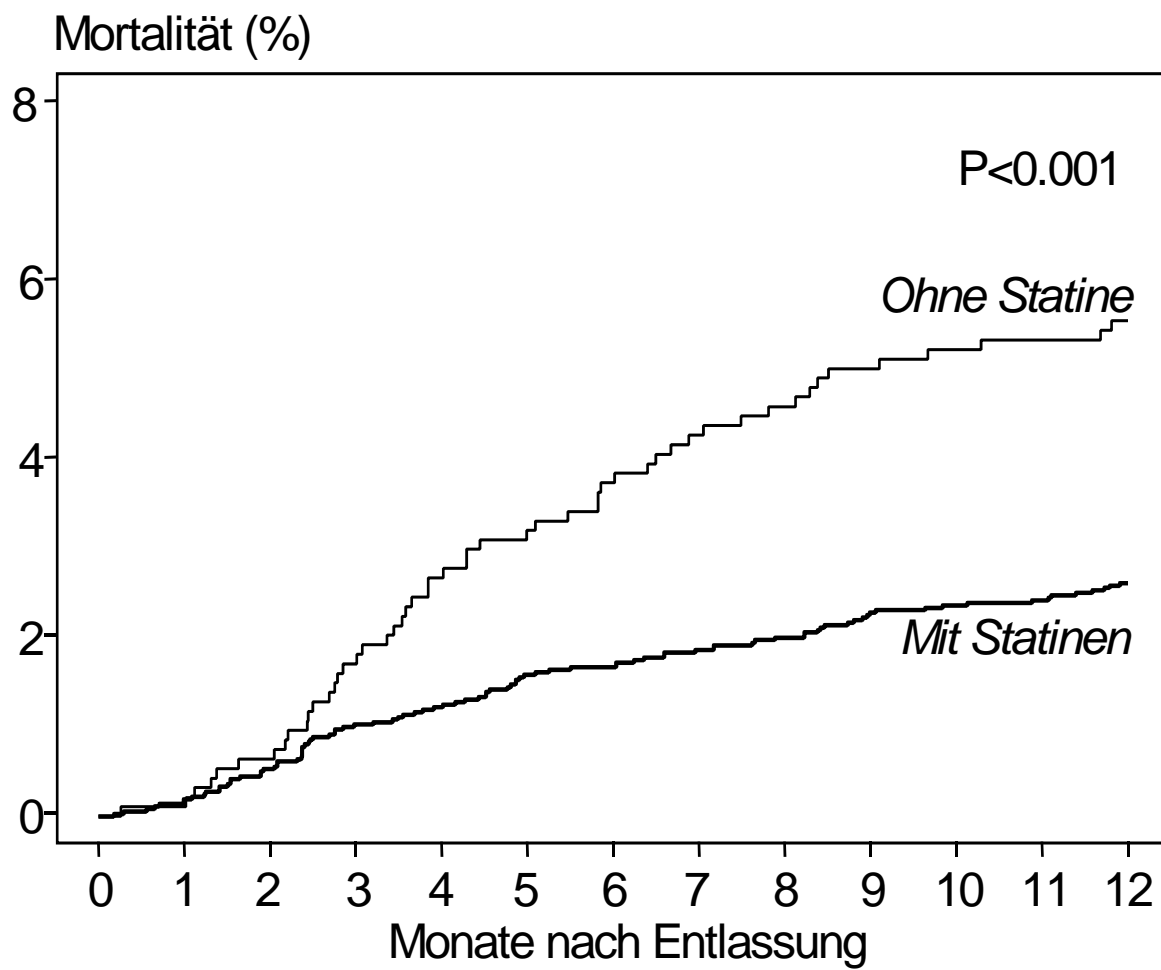


Abbildung 4

Die kumulative 1-Jahres Mortalitätskurve von Patienten die Statine vor oder erst nach Aufnahme erhielten

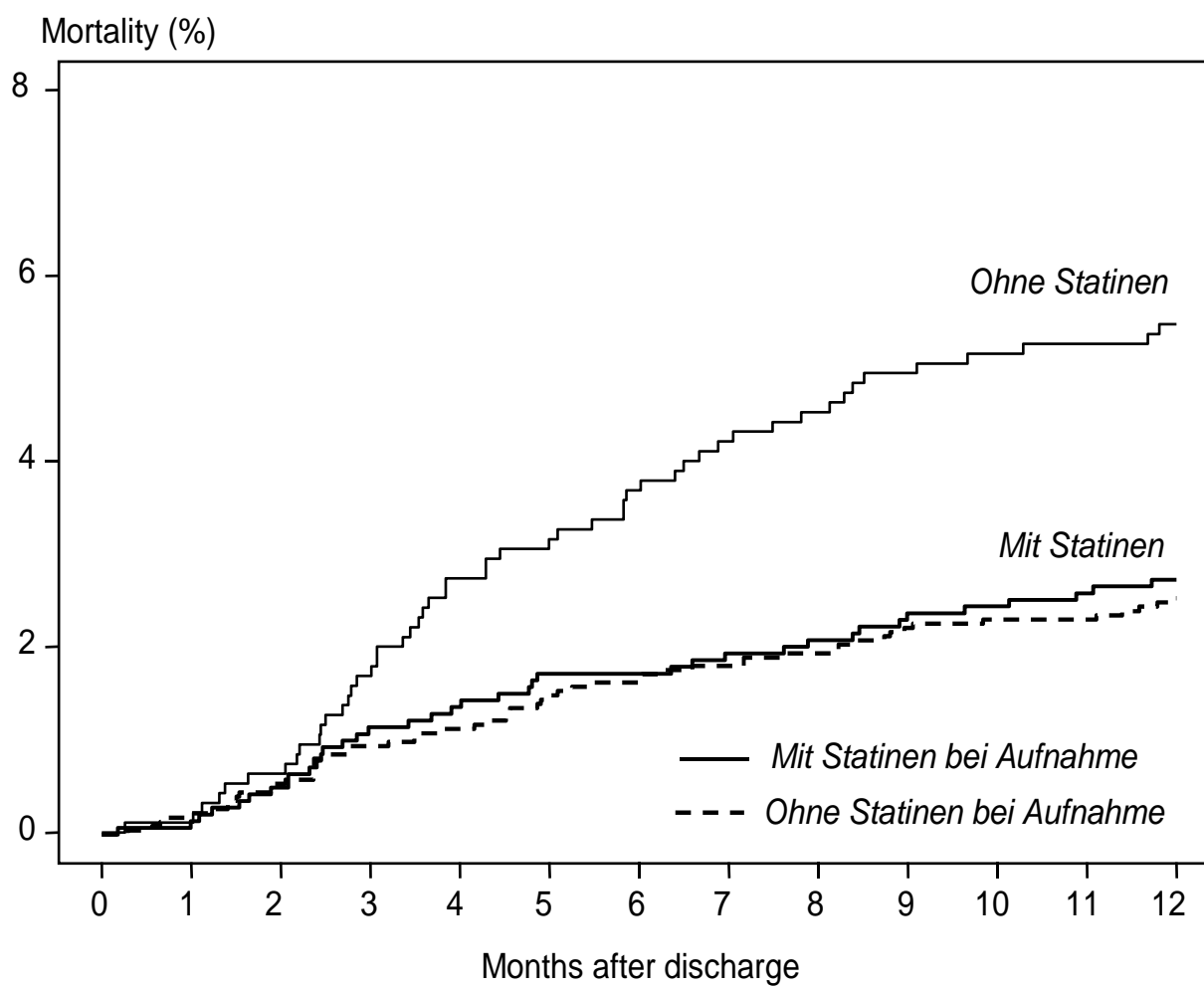
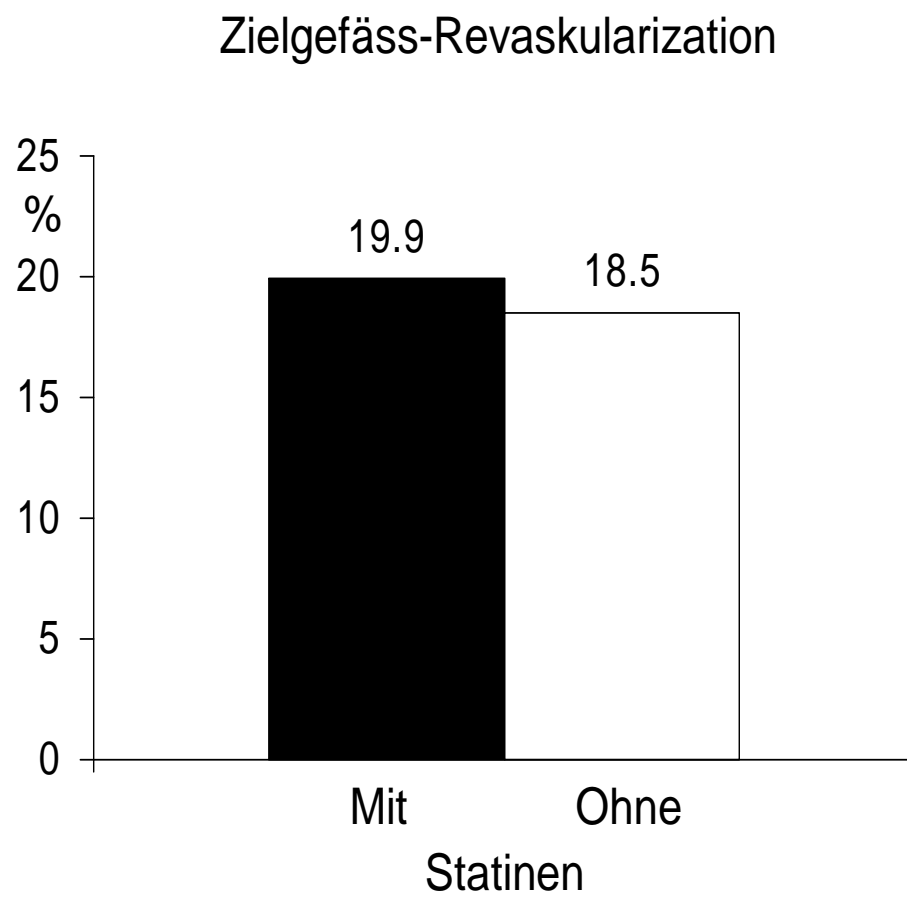


Abbildung 5

Die Zielgefäß-Revaskularisation bei Patienten mit Statinen und ohne Statine

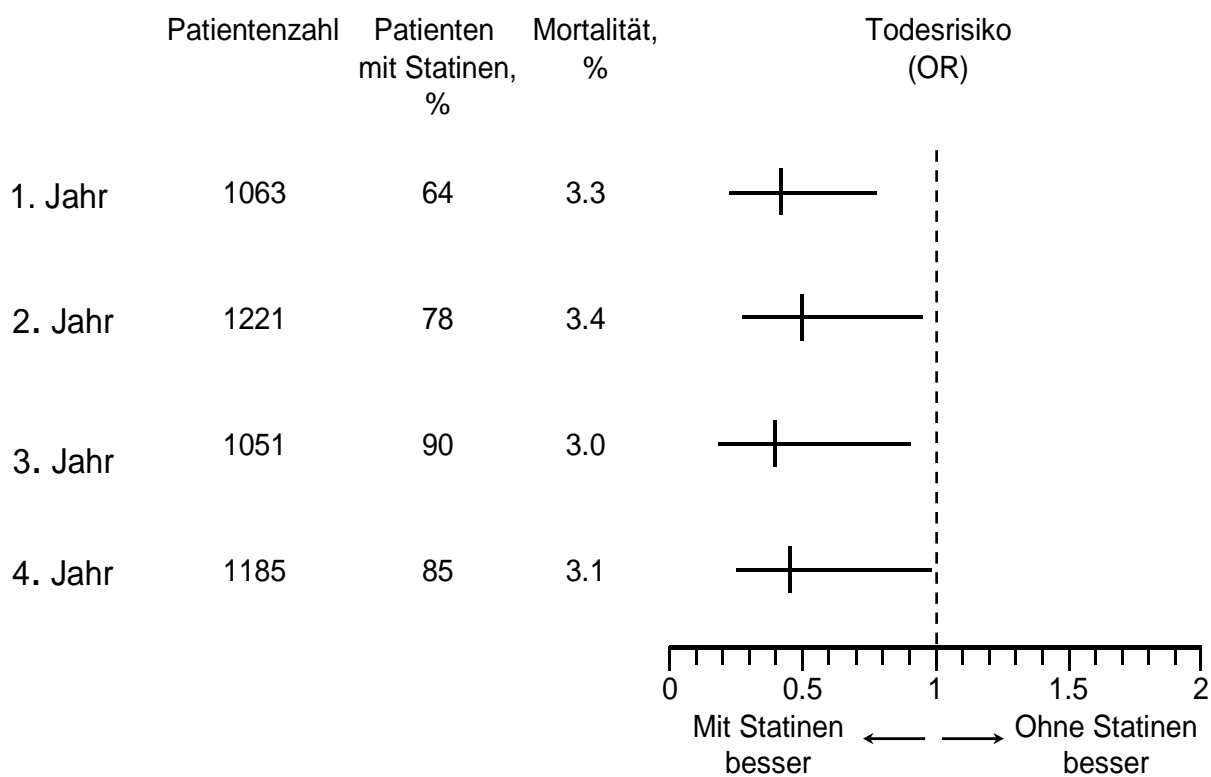


Der Effekt der Statin-Therapie wurde für jede Ein-Jahres-Therapieperiode separat analysiert.

Die Abbildung 6 stellt die Ergebnisse dieser Analyse dar. Das Verhältnis von Patienten mit Statinen variierte zwischen 64% im ersten Jahr und 90% im dritten Jahr. Die Mortalitätsrate schwankte zwischen 3,0% im dritten Jahr und 3,4% im zweiten Jahr ($P=0,95$). Herauszustellen ist dabei, dass durch eine Statin-Therapie bei Entlassung eine konsistente Risikoreduzierung von 52-60% in allen 4 Perioden erreicht wurde ($P=0,96$ gemäß Test für Homogenität).

Abbildung 6

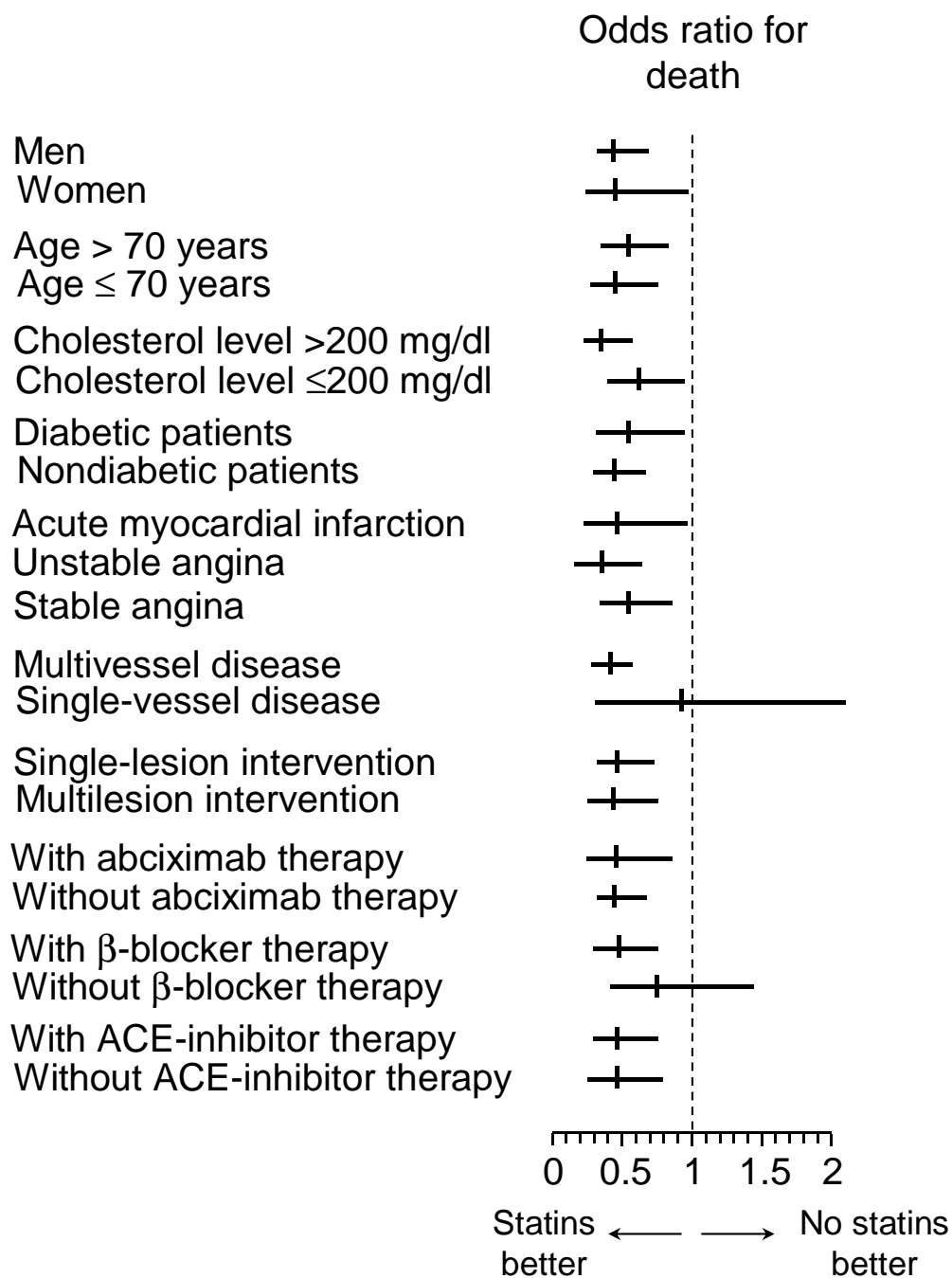
Die Analyse der Statin-Wirkung auf die 1-Jahres-Mortalitätsrate für jede Ein-Jahres-Therapieperiode



Die Abbildung 7 zeigt auf, dass Statine eine signifikante Reduktion des Todesfall-Risikos in verschiedenen Subgruppen herbeiführten. Auch Patienten mit einem geringen Cholesterin-Niveau von <200 mg/dl hatten einen definitiven Vorteil von einer Statin-Therapie, im Verhältnis jedoch zu einem geringeren Grad als Patienten mit einem Cholesterin-Niveau von >200 mg/dl. Basierend auf der Analyse bezüglich der Weiterbehandlung von Koronar-Arterien-Erkrankungen zum Zeitpunkt des Eingriffs scheint sich der Vorteil der Statin-Therapie bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung größer zu sein als bei Patienten mit Eingefäßerkrankung. Darüber hinaus hat sich die Statin-Therapie in den kleinen Subgruppen, in denen Patienten nicht mit β -Blockern behandelt wurden, als weniger relevant und nicht signifikant erwiesen.

Abbildung 7

Die Analyse der Statin-Wirkung auf die 1-Jahres Mortalitätsrate in verschiedenen Subgruppen



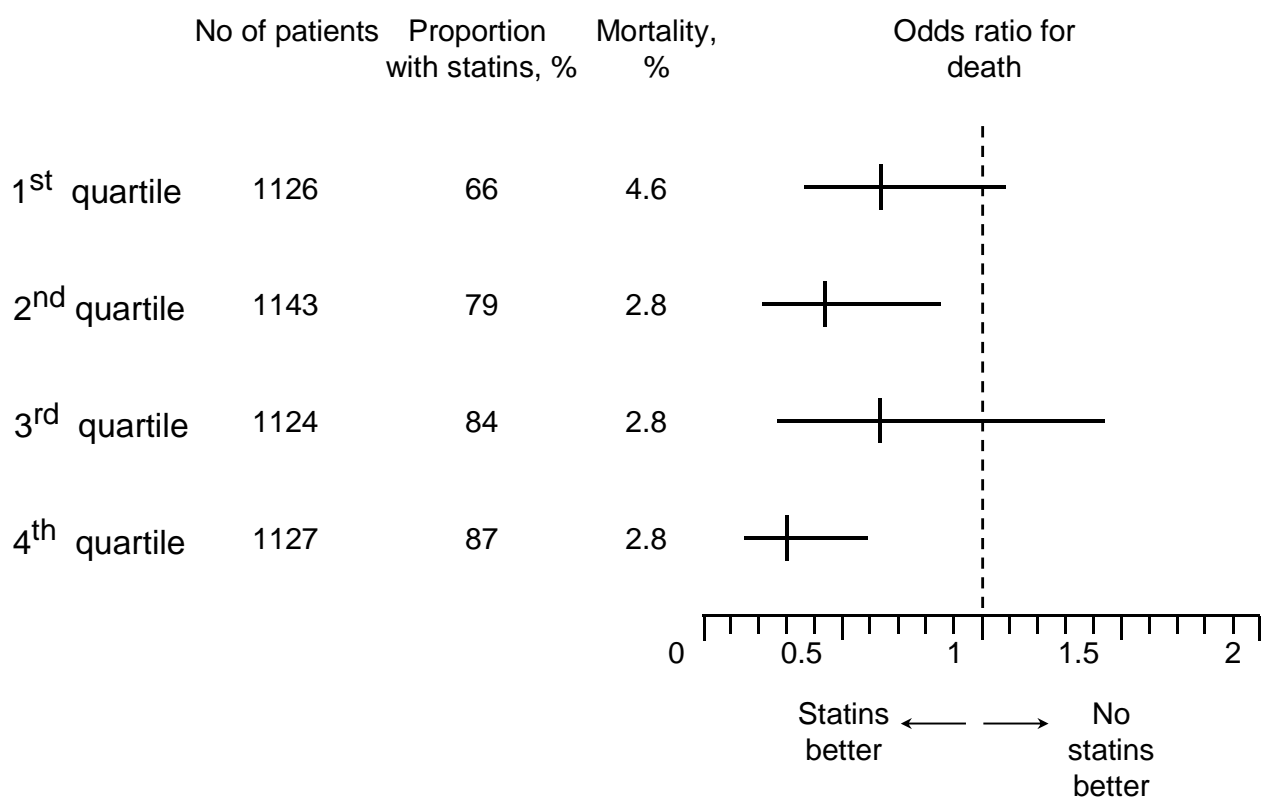
Auf Basis von Hintergrund-Informationen haben wir ein logistisches Regressionsmodell konstruiert, um eine Neigungszahl für jeden Patienten zu ermitteln, d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit Statinen behandelt werden kann (siehe Methoden). Die Variablen, von denen die Möglichkeiten einer Statinbehandlung abhängig sind, wurden wie folgt ermittelt (gestaffelt nach sinkender Bedeutung): Cholesterin-Werte, vorausgegangener Myokardinfarkt, systemische arterielle Hypertonie, Alter, Schweregrad der Stenose und Stentlänge während des Eingriffes. Die Personengruppe wurde auf Basis ihrer Neigungszahlen unterteilt in 4 Untergruppen mit jeweils gleicher Anzahl von Patienten (Quartile), wobei die niedrigste Teilgruppe aus Patienten bestand, bei denen eine Statinbehandlung am wenigsten wahrscheinlich war.

Die Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse der spezifischen Analyse der Neigungszahlen. Die 1-Jahres-Mortalitätsrate variierte zwischen 2,8% im zweiten, dritten und vierten Quartil und 4,6% im niedrigsten Quartil ($P=0,024$). Die odds ratios für diese Versuchsreihe zeigen eine mehr oder weniger signifikante Risikoreduzierung in allen Quartilen, ohne einen signifikanten Unterschied im Behandlungseffekt ($P=0,37$ gemäß Test für Homogenität). Unter Zuhilfenahme des proportionalen Zufallmodells nach Cox haben wir für die Statin-Therapie eine nach Berücksichtigung von anderen Kovariaten angepasste Risikoreduzierung berechnet. Eine Statin-Therapie bei Entlassung reduzierte das Risiko um 49%, OR 0,51 (0,36-0,71).

Abbildung 8

Die Analyse der Statin-Wirkung auf die 1-Jahres Mortalitätsrate

in 4 Patienten-Quartilen definiert auf der Basis der Neigungszahl

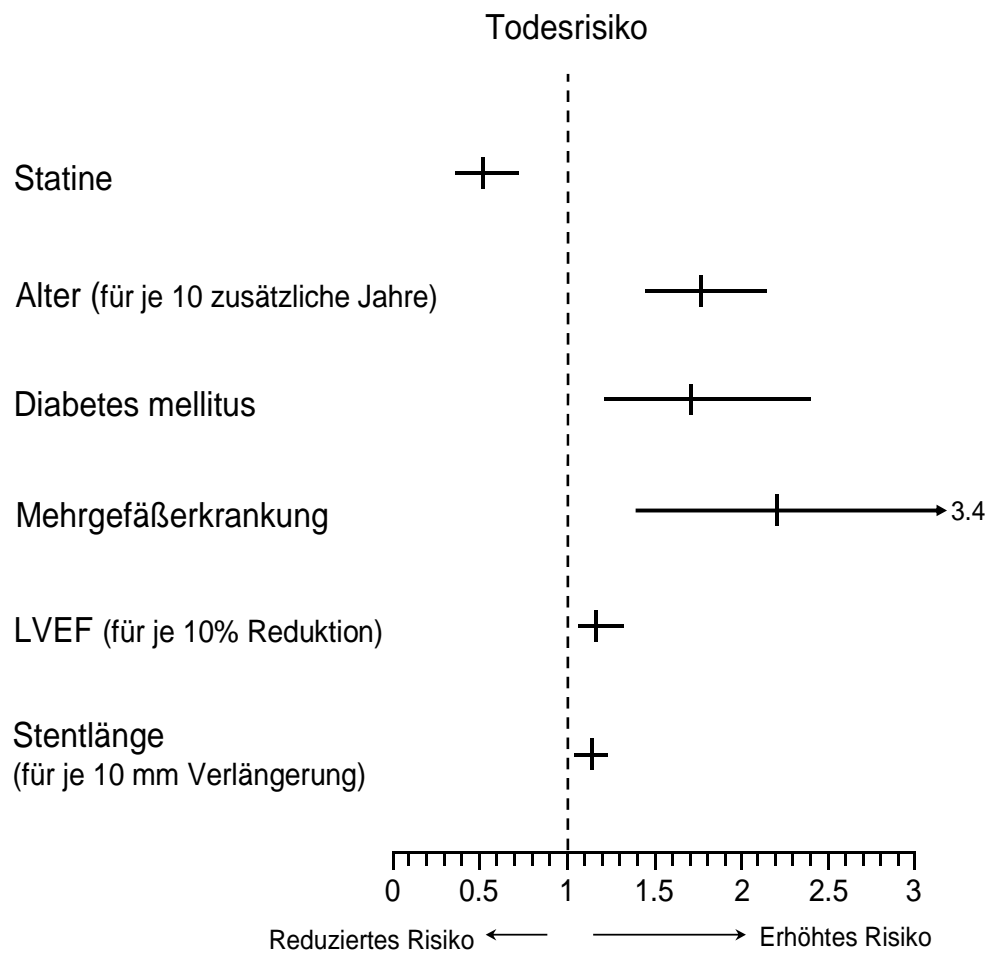


Neigungszahl = die geschätzte Neigung von Patienten mit Statinen behandelt zu werden auf Basis der jeweiligen Patientencharakteristika

Die Abbildung 9 stellt die signifikanten Variablen für die 1-Jahres-Sterblichkeit in Verbindung mit einer Statin-Therapie bei Entlassung (gestaffelt nach sinkender Bedeutung) dar: Alter, Diabetes, linksventrikuläre Funktion, Umfang der Koronararterienerkrankung und Stentlänge. Weiterhin haben wir separate multivariable Modelle für die Benutzung von β -Blockern und ACE-Hemmern nach Beendigung der Statin-Therapie konstruiert. Die Benutzung von β -Blockern bewirkte dabei eine Reduzierung des Todesfall-Risikos, was auch die unadjusted OR von 0,56 (0.39-0.81) zeigt. Auch die Benutzung von ACE-Hemmern reduzierte das Todesfall-Risiko in ähnlichem Maße, OR 0.67 (0,47-0,95).

Abbildung 9

Abhängigkeit des Todesrisikos von den grundlegenden Patientencharakteristika
abgeleitet vom proportionalen Zufallsmodell nach Cox



LVEF = Linksventrikulärer Ejektionsfraktion

6. Diskussion

Statine haben multiple zelluläre Effekte; herauszuheben sind dabei begünstigende Effekte auf Plasma-Lipoproteine, Endothel-Funktion, Plaque-Aufbau und Stabilität, Thrombose, Entzündung und Immun-Reaktion [Maron et al.2000; Palinski et al.2000; Laufs et al.2000]. Ein Teil dieser Effekte wird durch lipid-unabhängige Mechanismen ausgelöst, wodurch die Statine für eine potentiell sinnvolle Therapie bei einer großen Gruppe von Patienten mit koronarer Herzerkrankung in Frage kommen [Maron et al.2000].

Neuere Studien zeigen, dass Statine eine Hochregulation der Endothel-Nitrit Oxyde-Produktion bewirken womit eine endotheliale Vasodilatation vermittelt wird und somit eine Reduzierung der kardiovaskulären Risiken erreicht werden kann. Statine hemmen das Wachstum von Lymphozyten und anderen mononukleären Zellen über einen Weg der nicht in Zusammenhang mit dem Cholesterin-Stoffwechsel steht [Newmann et al.1997]. Statine bewirken eine Gewebefaktoraktivität-Reduzierung und somit führen zu einer verringerten Rate von Thrombusbildung [Fenton et al. 2002]. Statine können die Immunantwort modulieren womit eine Behandlung von atherosklerotischen Plaques positiv beeinflusst werden kann [Kwak et al.]. In der MIRACL-Studie (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) konnte gezeigt werden dass durch die frühzeitige Statin-Therapie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt in relativ kurzer Zeit die Plaque-Stabilität verbessert und damit die Rupturneigung vermindert werden kann [Stenestrand et al. 2001].

Eine aktuelle Studie von Chan et al. zeigte dass bei den Patienten, die sich einer PTCA oder Stentimplantation unterzogen und Statine eingenommen haben, eine Senkung der Sterblichkeitsrate sowohl nach 30 Tagen als auch nach sechs Monaten

vorhanden war, ausgenommen Patienten mit akutem Myokardinfarkt [Chan et al.2002]. Walter et al. fanden heraus, dass durch Statine die Rate von negativen Ereignissen nach der Stentimplantation bei Patienten mit CRP-Erhöhung und bei Trägern von P1 A2 Allelen der Thrombozyten-Glykoprotein IIIa-Gene sinkt [Walter et al.2001], die Wirkung auf Mortalität aber konnte aufgrund der begrenzten Zahl der Patienten nicht untersucht werden.

Die vorliegende Studie bietet einzigartige Informationen über den Wert einer Statin-Therapie nach koronarer Stentimplantation bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Die Daten wurden im Hinblick auf die Bewertung der klinischen Ergebnisse gesammelt, die aus der gängigen Praxis resultieren, Statin-Medikamente nach perkutanen Koronar-Interventionen zu verschreiben. Die Studie zeigt, dass sich die Überlebenschancen für Patienten, die Statine nach koronarer Stentimplantation erhielten, signifikant verbesserten im Vergleich zu den Patienten, die diese Behandlung nicht erhielten. Die Verbesserung, die durch Statine herbeigeführt wurde, zeigte sich unabhängig vom Einfluss anderer demographischer, klinischer, angiographischer und eingriffsspezifischer Faktoren, sowie von der Art der begleitenden pharmakologischen Behandlung. In Verbindung mit den Ergebnissen aus vorhergehenden Sekundärpräventions-Studien bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die auf herkömmliche Art und Weise behandelt wurden erweitern die Erkenntnisse der vorliegenden Studie das Spektrum für Patienten, die von einer Statin-Therapie profitieren um die Personen, die mit Stentimplantation behandelt wurden. Behandlungen, die in Verbindung mit einer Statin-Medikation stehen, werden von einer großen Menge an klinischen und nicht-klinischen Faktoren beeinflusst, wie bereits in der Studie von Stafford et al. in den USA dargestellt ist [Stafford et al.1997].

Ein schlechterer Versicherungs-Status, der oft auf einen niedrigeren sozioökonomischen Stand des Patienten hinweist, wurde als der hauptsächlich relevante nicht-klinische Faktor herausgearbeitet, weswegen teurere Leistungen, wie z.B. die Statin-Behandlung, nicht durchgeführt werden [Stafford et al.1997]. Bezogen auf unsere Studie ist der Einfluss dieses Faktors jedoch eher unwahrscheinlich bei der Entscheidung, ob Statine nach der Stentimplantation verabreicht wurden, da alle Patienten gut versichert waren und die mit der Therapie in Verbindung stehenden Kosten auch von der jeweiligen Versicherung übernommen wurden. Eine weitere mögliche Quelle der Beeinflussung ist die Inhomogenität der klinischen Charakteristika. Es wurden verschiedene Anstrengungen unternommen, das Risiko der Beeinflussung in Verbindung mit der nicht randomisierten Natur unserer Studie zu reduzieren. Wir haben bei der Analyse alle Patienten ausgeschlossen, die keine hohe Überlebenschance nach einem Jahr nach Eingriff besaßen, sowie Patienten über 80 Jahren, Personen mit bösartigem Tumor und Patienten mit kardiogenem Schock. Die natürlicherweise bestehenden Unterschiede der Hintergrund-Eigenschaften zwischen behandelter Gruppe und Kontroll-Gruppe haben wir mit Hilfe der Neigungszahl überwacht [Rubin et al.1997; Joffe et al.1999]. Diese erlaubt eine Wahrscheinlichkeits-Berechnung für die Behandlung mit Statinen pro Patient, ausgehend von den verfügbaren Informationen vor der Entscheidung des behandelnden Arztes. Obwohl besondere Patienten-Eigenschaften eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Patienten mit sich bringen, Statine nach dem Eingriff zu erhalten, stellen 2 Aspekte unserer Analyse die starke unabhängige Rolle der Statine in Bezug auf eine verbesserte 1-Jahres-Überlebenschance heraus:

Erstens: Der Behandlungs-Effekt zeigte sich homogen durch alle Patientengruppen mit unterschiedlichen Neigungszahlen; d.h. unabhängig davon, wie groß die Wahrscheinlichkeit eines Patienten war, Statine zu erhalten, ergab sich bei der

Personengruppe, die letztendlich mit Statinen behandelt wurde, eine niedrigere Mortalitätsrate im Vergleich zu den Patienten, die nicht mit Statinen behandelt wurden.

Zweitens: unabhängig von der anscheinenden Abhängigkeit zwischen Neigungszahl und 1-Jahres-Mortalität, die sich bei dem kleinsten Quartil in einem erhöhten Risiko zeigt, war es die Statin-Therapie und nicht die Neigungszahl, die als unabhängiger Indikator für die Mortalität aus dem multivariablen Modell, das beide Variablen mit einbezieht, hervorging. Die multivariable Analyse demonstriert den unabhängigen positiven Einfluss der Statine auf die Sterblichkeit im Unterschied zu der negativen Rolle der bekannten Risiko-Faktoren wie z.B. hohes Alter, Diabetes, Mehrgefäßerkrankung, beeinträchtigte linksventikuläre Funktion und Stentlänge.

7. Einschränkung der Studie

Trotz der unzähligen Versuche, die potentielle selektive Beeinflussung zu korrigieren, kann die vorliegende Studie nicht für unerkannte Basis-Unterschiede zwischen 2 Behandlungsgruppen oder anstelle randomisierter Studien herangezogen werden. Eine weitere Einschränkung dieser Studie ist dadurch gegeben, dass sie keine mechanistischen Erkenntnisse zum gewünschten Einfluss der Statine auf das Überleben nach der Stentimplantation bieten kann. Trotz der Kostenübernahme von der jeweiligen Versicherungen, man konnte nicht mit Sicherheit feststellen ob die Patienten über den gesamten Zeitraum auch Statine eingenommen haben. Die Inzidenzrate eines Myokardinfarktes stellt sich nicht signifikant unterschiedlich bei Statinpatienten und Nicht-Statinpatienten dar. Das Konzept der Studie ermöglicht jedoch eine zusammenfassende Auswertung des Verlaufes dieser Vorgänge nur während der ersten Tage nach dem Eingriff, wenn herzspezifische Enzyme systematisch bestimmt sind. In der Tat wurde ein Großteil der Fälle eines Myokardinfarktes innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Stentimplantation diagnostiziert. Zusätzlich lässt der ähnliche Vorgang der Zielgefäß-Revaskularisation bei beiden Gruppen vermuten, dass die Reduzierung der Sterblichkeit bei Statin-Therapie nicht durch den Einfluss auf Restenose vermittelt wird. Auf der gleichen Ebene waren es die Patienten mit Mehrgefäßerkrankung, die am meisten von der Statin-Therapie profitierten, was darauf schließen lässt, dass der durchschlagende Effekt dieser Therapie über die Ballondilatation hinaus ausgedehnt wird.

Obwohl die Wirkung der Statin-Therapie auf die Restenose nach Ballon-Angioplastie in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von randomisierten Studien beurteilt werden kann [Serruys et al.1999; Weintraub et al.1994], sind unsere Restenose-Erkenntnisse gegensätzlich zu einer früheren retrospektiven Analyse von 525

Patienten nach Stentimplantation [Walter et al.2000]. In der damaligen Studie von Walter et al. wurde eine Zielgefäß-Revaskularisation bei 27,9% der Patienten mit Statinen und bei 36,7% der Patienten ohne Statine ($P < 0.05$) beobachtet. Obwohl wir für dieses unterschiedliche Ergebnis keine Erklärung liefern können, lässt uns diese ungewöhnlich hohe Revaskularisations-Rate zu dem Schluss kommen, dass Walter et al. eine Patientengruppe mit besonders hohem Risiko für Restenose mit einbezogen haben.

8. Konklusion

Zusammenfassend lässt sich als Ergebnis dieser Studie herausstellen, dass Statine das Überleben nach koronarer Stentimplantation verlängern, unabhängig von den einzelnen Patienten-Eigenschaften, die am Tag des Eingriffes aufgezeichnet wurden. Wenn diese Erkenntnisse mit den Ergebnissen von randomisierten sekundären Präventionsstudien mit Statinen verbunden werden, unterstützt das Ergebnis dieser Studie die Anwendung von Statinen bei allen Patienten, die sich einer koronaren Stentimplantation unterziehen und keine Kontraindikationen zu dieser Therapie haben.

9. Zusammenfassung

Hintergrund. Die Koronare Stentimplantation stellt heutzutage eine übliche Behandlungsmöglichkeit für Patienten dar, die an symptomatischer koronarer Herzerkrankung leiden. Obwohl aufgezeigt werden konnte, dass im Rahmen der Sekundärprävention mit Statinen behandelte KHK-Patienten, die nichtinvasiv behandelt wurden, verbesserte Überlebenschancen aufwiesen, ist nicht bekannt, ob dieser Nutzen auch bei Patienten erwartet werden kann, die sich einem perkutanen koronaren Eingriff mit intraluminaler Stentimplantation unterzogen haben.

Zielsetzung. Unser Anliegen war es, den Einfluss der Statin-Therapie auf das einjährige Überleben herauszuarbeiten, bei Patienten, die vorher mit koronarer Stentimplantation behandelt wurden.

Methoden. Diese Studie umfasst 4.520 Patienten unter 80 Jahren, die sich einer Koronaren Stentimplantation unterzogen haben und während eines Zeitraumes von Oktober 1995 bis September 1999 aus dem Krankenhaus entlassen wurden. Wir haben die 1-Jahres-Mortalitätsrate von 3.585 Patienten, die Statine nach dem Stentimplantation erhielten, verglichen mit einer Gruppe von 935 Patienten, die diese nicht erhielten.

Ergebnisse. Die Mortalitätsrate nach einem Jahr lag bei 2,6% bei den Patienten, die Statine erhielten, und bei 5,6% bei Patienten, die nicht mit Statinen behandelt wurden. Die Statin-Therapie bei Entlassung ging mit einer Reduzierung des Mortalitätsrisikos von 54% einher (OR 0,46; 95% KI 0,33-0,65). Nach Anpassung anderer Kovariaten liegt die Risikoreduzierung durch die Statin-Therapie bei 49% (OR 0,51; 95% KI 0,36-0,71). Die Reduzierung des Mortalitätsrisikos war bei den meisten Subgruppen von Patienten erkennbar.

Konklusion. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Statin-Therapie die Überlebenschancen nach koronarer Stentimplantation verlängert, unabhängig von den Besonderheiten der Patienten am Tage des Eingriffs.

10. Literaturverzeichnis

1. Abookire SA, Karson AS, Fiskio J, Bates DW. Use and monitoring of "statin" lipid-lowering drugs compared with guidelines. *Arch Intern Med* 2001;161:53-58.
2. AHA(2002). "2002 heart and stroke statistical update". Dallas, TX American Heart Association. Alexander JH, Al-Khatib S, Cantor W. Highlights from the American College of Cardiology 48th Annual Scientific Sessions: March 7 to 10, 1999. *Am Heart J* 1999;138:175-190.
3. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile: A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-362.
4. Andrews TC, Ballantyne CM, Hsia JA, Kramer JH. Achieving and Maintaining National Cholesterol Education Program Low density Lipoprotein Cholesterol Goals with five statins. *American Journal of Medicine* 2001;111:185-191.
5. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, Houghtaling PL, Wolski KE, Lincoff AM, Harrington RA, Califf R, Ohman EM, Kleiman NS, Keltai M, Wilcox RG, Vahanian A, Armstrong PW, Lauer MS. Effects of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001;357:1063-1068.
6. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Vol. 1 Lyon: International agency for research on cancer;1980
7. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated Pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 1986;232

8. Calif RM, Willerson JT. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: prevention of occlusion and restenosis. *W.B. Saunders, Philadelphia* 1992;389-408.
9. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet* 2001;357:995-1001.
10. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP. Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:691-696.
11. Davies M. The composition of coronary artery plaque. *N Engl J Med* 1997;336:1312-1313.
12. Davies M. Acute coronary thrombosis: the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J* 1995;16 (Suppl L).3-7.
13. Davies MJ. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377-381.
14. de Feyter PJ, van den Brand M, Laarman GJ, van Domberg R, Serruys PW, Suryapranata H. Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Frequency, prediction, clinical course, management and follow up. *Circulation* 1991;83:927-936.
15. de Feyter PJ, de Jaegere PPT, Serruys P. Incidence, predictors and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. *Am Heart J* 1994; 127:643-651.
16. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM. Primary prevention of acute

- coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/ TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-1622.
17. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease: implications for patient selection. *Circulation* 1990;82:1193-1202.
 18. Fenton JW II, Jeske WP, Catalfamo JL, Brezniak DV, Moon D, Shen GX. Statin drugs and dietary isoprenoids downregulate protein prenylation in signal transduction and are antithrombotic and prothrombolytic agents. *Biochemistry (Moscow)* Vol 67, No1, 2002;85-91
 19. Fuster VBL, Badimon JJ, Chesebro JH. The Pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndroms. *N Engl J Med* 1992;326
 20. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, Houston-Miller N, Kris Etherton P, Krumholz HM, LaRosa J, Ockene IS, Pearson TA, Reed J, Smith SC, Washington R. When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997;95:1683-1685.
 21. Guidelines: Management of stable angina pectoris: Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997; 394-413.
 22. Harrell FE, Jr. Predicting outcomes: Applied survival analysis and logistic regression Charlottesville: *University of Virginia*; 1997.
 23. Harrisons Innere Medizin. Deutsche Ausgabe 2000, der 14 Auflage, *McGraw-Hill*.

24. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22
25. Herold G. *Innere Medizin*; 2000.
26. Joffe MM, Rosenbaum PR. Propensity scores. *Am J Epidemiol* 1999;150:327-333.
27. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Dirschinger J, Mehilli J, Schülen H, Blasini R, Neumann FJ. Prognostic value of the modified American College of Cardiology/American Heart Association stenosis morphology classification for longterm angiographic and clinical outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1999;100(12):1285-1290.
28. Laufs U, Endres M, Custodis F, Gertz K, Nickenig G, Liao JK, Böhm M. Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of rho GTP-ase gene transcription. *Circulation* 2000;102:3104-3110.
29. Lennernas H, Fager G. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of the HMG-Co A reductase inhibitors: similarities and differences. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32:403-425.
30. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000 ;101:207-13
31. Mörl H, Haders P, von Fallois J. *Koronare Herzerkrankung; Diagnostik und Therapie in der Praxis; Berlin – New York – de Gruyter, 1998.*
32. National Center for Health statistics. Unpublished tabulations from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991, furnished by Chris Sempos on July 26, 2000.

33. Newmann A, Clutterbuck RD, Powles RL, Catowsky D, Millar JL. A comparison of the effect of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, simvastatin, lovastatin and pravastatin on leukaemic and normal bone marrow progenitors. *Leuk Lymphoma*. 1997;24:533-537. Palinski W. Immunomodulation : a new role for statins? *Nat Med* 2000;6:1311-1312.
34. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekhus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G, . for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care*. 1997;20:614-620.
35. Riecker G, Klinische Kardiologie. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo-Honkong-Barcelona-Budapest, 1996; 4. Auflage, 407-429.
36. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M. for the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C – reactive protein for the Targeting of statin therapie in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001;344:1959-1965.
37. Rubin DB. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann Intern Med* 1997;127:757-763.
38. Rutheford JD, Braunwald E, Cohn PF. Chronic ischemic heart disease. *Heart diseases: a textbook of cardiovascular medicine*. E. Braunwald. Philadelphia, W.B. Saunders Company: 1988;1314-1378
39. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun C-C, Davies BR, Braunwald E, The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarktion in patients with

- average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
40. Schanzenbächer P, Kochsiek K. Koronare Herzkrankheit. In: Classen M, Diehl V, Kocksiek K, *Innere Medizin, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore*, 1994, 3 Auflage, 1085-1095.
41. Schepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ . Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-1307.
42. Schömig A, Dietz R, Kübler W, Hsu E, Kranzhöfer R. Outcome after emergency implantation of coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:198A.
43. Schömig A, Dietz R, Kübler W, Kranzhöfer R, Hoidn J, Simon M, Kastrati A. Primärerfolg und Komplikationen bei notfallmäßiger Stentimplantation von Koronarstents. *Zeitschrift f. Kardiologie* 1992;81:109.
44. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery-stents. *N Engl J Med* 1996; 334:1084-1089
45. Schwartz GG, Olson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-1718.
46. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonier H, Schonberger J, Buller N, Bonser R, van den Brand M, van Herwerden LA, Morel MA, van Haut BA.. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117-24.

47. Serruys PW, Foley DP, Jackson G, Bonnier H, Macaya C, Vrolix M, Branzi A, Shepherd J, Suryapranata H, de Feyter PJ, Melkert R van Es GA, Pfister PJ. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin anangiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 1999;20:58-69.
48. Stafford RS, Blumenthal D, Pasternak RC. Variations in cholesterol managements practices of U.S. physicians. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:139-146.
49. Stein EA, Davidson MH, Dobs AS, Schrott H, Dujovne CA, Bays H, Weiss SR, Melino MR, Stepanavage ME, Mitchel YB, Efficacy and safety of simvastatin 80mg/day in hypercholesterolemic patients. *Am J Cardiol*. 1998;82:311-316.
50. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430-436
51. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Randomised trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994;344:1383-1389.
52. The Long-Term Intervention with pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.
53. The EPISTENT Investigators, randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92.

54. TIMI Study Group, "The thrombolysis in myocardial infarction trial (TIMI)" *N Engl J Med* 1998; 339(23):1702-1704.
55. Topol EJ. Coronary-artery stents- gauging, gorging and gouging. *N Engl J Med* 1998;339(23):1702-1704)
56. Walter DH, Schachinger V, Elsner M, Mach S, Auch-Schwelk W, Zeiher AM. Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation. *Am J Cardiol* 2000;85:962-968.
57. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, Rosin P, Auch-Schwelk W, Schachinger W, Zeiher AM. . Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:2006-20012.
58. Walter DH, Schachinger V, Elsner M, Mach S, Auch-Schwelk W, Zeiher AM. Statin therapy is associated with reduced restenosis rates after coronary stent implantation in carries of the PI (A2) allele of the platelet glycoprotein IIIa gene. *Eur Heart J* 2001;22:587-595.
59. Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein JI, Kosinski AS, King SB III, Ivanhoe R, Cedarholm JC, Stillabower ME, Talley JD, DeMaio SJ, O Neil WW, Frazier JE II, Cohen-Berstein CL, Robbins DC, Brown CL III, Alexander RW. Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. Lovatatin Restenosis Trial Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:1331-1337.
60. Willerson J, Golino PEJ, Cambell W, Buja M. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions. *Circulation* 1989;80
61. Wilson RF. Assessing the severity of coronary artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334(26):1735-1737. Editorial.

11. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Prebreza
Vorname: Nebih
Geburtsdatum/-ort: 25.04.1967, Belacevac/Kosova
Familienstand: Verheiratet, 1 Kind

Schulbildung:

1973-1981 Grundschole in Belacevac
1981-1985 Medizinische Mittelschole für Krankenpflager in Prishtina

Hochschulbildung:

Okt. 1985-Sept1992 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Prishtina
Nov.1998-Sept.2000 Studium der Humanmedizin an der TU München
2. Ärztliche Prüfung im Sept. 2000
3. Ärztliche Prüfung im Nov. 2001
Febr.2002-dato Arzt im Praktikum, Anaesthesie Gemeinschaft in München

12. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Adnan Kastrati und Herrn Professor Dr. med. Albert Schömig für die freundliche Überlassung der Arbeit. Zudem verschafften sie mir durch die hervorragenden Bearbeitungsmöglichkeiten sehr gute Voraussetzungen zur Erstellung dieser Doktorarbeit.

Ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Julinda Mehilli für die Hilfsbereitschaft und die geduldige Betreuung während der praktischen Arbeit und der Auswertung der Ergebnisse. Sie vermittelte mir den Umgang mit der Datenverarbeitung des Deutschen Herzzentrums und des Herzkatheterlabors der Klinik Rechts der Isar. Zudem gab sie mir Einblick in die medizinwissenschaftliche Arbeitsweise und verhalf mir zum Verständnis vieler medizinischer Zusammenhänge. Bei allen Fragen war sie mit Rat zur Seite.

Zuletzt danke ich auch den Mitarbeitern der klinischen Forschungsabteilung der Kardiologie am Deutsches Herzzentrum, Frau Holle, Frau Rodriguez, Frau Hösl und Frau Koch für die gute Zusammenarbeit und ihre praktische Unterstützung während der Datensammlung. Die Arbeit während der Zeit in dieser Abteilung hat mir viel Spaß gemacht.