

I. MEDIZINISCHE KLINIK UND POLIKLINIK
DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN
KLINIKUM RECHTS DER ISAR
(DIREKTOR: UNIV.-PROF. DR. A. SCHÖMIG)

**Restenose nach Stentimplantation mit und ohne Vordehnung bei
Patienten mit symptomatischer koronarer Herzerkrankung**

Lena Johanna Ruile-Etzel

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. Priv.-Doz. Dr. J. Mehilli
2. Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

**Die Dissertation wurde am 28.07.2008 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 22.07.2009
angenommen.**

1. Einleitung	1
1.1 Ballonangioplastie	1
1.1.1 Nachteile der Ballonangioplastie	1
1.2 Stents	2
1.3 Restenose	3
1.3.1 Mechanismus der Restenosierung.....	3
1.3.2 Möglichkeiten zur Reduktion von Restenosen	4
1.4 Direct Stenting-Technik.....	5
2. Ziel der Studie	6
3. Methoden	7
3.1 Studienpopulation	7
3.2 Einschlusskriterien	7
3.3 Ausschlusskriterien	7
3.4 Koronare Stentimplantations-Technik.....	7
3.5 Definitionen	8
3.6 Qualitative Beurteilung der Angiographien	10
3.7 Quantitative Bewertung der Angiographien	10
3.8 Medikamentöse Therapie	12
3.9 Endpunkte der Studie	12
3.10 Patientennachsorge	12
3.11 Statistische Auswertung.....	13
4. Ergebnisse	14
4.1. Klinische Charakteristika, Interventionsmerkmale und Ergebnisse	14
nach 30 Tagen	14
4.2. Angiographische Ergebnisse	19
4.3 1-Jahres-Ergebnisse	22
5. Diskussion	23
6. Zusammenfassung	26
7. Literatur	27
8. Abkürzungen	33

1. Einleitung

Die perkutane koronare Intervention gehört heute neben der medikamentösen Therapie und der Bypassoperation zu den Standardverfahren in der Therapie der koronaren Herzerkrankung. Die perkutanen Verfahren zeichnen sich durch eine, im Vergleich zur aortokoronaren Bypass-Operation, nur geringen Invasivität und einer hohen primären Erfolgsrate aus. Auch im Vergleich zu der medikamentösen thrombolytischen Therapie sind die interventionellen Verfahren bei der Akuttherapie von Koronarstenosen überlegen. [DANAMI-2-Study, 2003]

1.1 Ballonangioplastie

Nach tierexperimentellen Vorarbeiten wurde das Verfahren der perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie erstmals 1977 von Andreas Grüntzig in Zürich erfolgreich angewendet. Bei der Ballonangioplastie wird mittels eines arteriellen Katheters ein Ballon an die Engstelle geführt, der dann entfaltet wird. Sie ist heute eine der Standardmethoden zur Behandlung koronarer Stenosen.

Der Wirkmechanismus der Ballonangioplastie beruht zum einen auf der Ruptur der arteriosklerotischen Plaque und zum anderen auf der Erweiterung des Gefäßdurchmessers im Bereich der Gefäßverengung.

1.1.1 Nachteile der Ballonangioplastie

Die Ballonangioplastie bringt neben den beschriebenen erwünschten Effekten auch Nachteile mit sich. Die Aufdehnung der Stenose mit dem Ballon bedeutet ein erhebliches Trauma für die Gefäßwandschichten. Neben der endothelialen Denudierung, d.h. der Abschilferung von Endothelzellen, kann es auch zur Entstehung von subintimalen Hämatomen, extensiven Dissektionen und zur Aktivierung der Gerinnung kommen.

Die Zerstörung der Endothelzellschicht tritt schon bei geringen Entfaltungsdrücken ab ≥ 3 bar auf. Es entstehen häufig Fissuren der Intima, Media und gelegentlich auch der Adventitia des dilatierten Gefäßes. Diese Traumata können dann makroskopisch zur Ausbildung einer aneurysmatischen Erweiterung der Gefäßwand führen.

Auf zellulärer Ebene tritt durch die Zerstörung des Endothels Heparansulfat aus, das hier synthetisiert wird. Dieses Heparansulfat ist Bestandteil der extrazellulären Intimamatrix und besitzt Bindestellen für einen Großteil der extrazellulären

Wachstumsfaktoren. Durch Bindung von Endoglukosidasen an Heparansulfat reduziert sich die Anzahl dieser Rezeptoren. Es kommt zur Ausbildung von freien Radikalen, die sowohl direkte schädigende Wirkung besitzen, als auch die Expression verschiedener Gene beeinflussen.

Darüber hinaus kommt es durch die Endothelzerstörung zur Unterbrechung der endothelialen Stickoxidproduktion. Dies führt zur Reduktion der wachstums- und thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung des Stickoxids im Bereich des Defekts. [Machraoui et al., 2001]

Durch die Dehnung der Gefäßwand mit dem Ballon werden außerdem elastische Rückstellkräfte aktiviert, die den positiven Effekt der Aufdehnung fast vollständig aufheben und den zunächst vergrößerten Lumendurchmesser wieder verringern können.

Nach einer Ballonangioplastie kommt es in ca. 25-45 % der Fälle im Verlauf zu einem erneuten Auftreten der Lumeneinengung, einer sogenannten Restenose. Sie wird definiert als eine > 50 %ige angiographisch festgestellte Stenose eines zuvor dilatierten Koronarsegments. Die Inzidenz dieser Komplikation ist in den letzten 20 Jahren nahezu unverändert hoch geblieben. Kommt es zu einer Restenose, so tritt dies bei 95% der Fälle innerhalb der ersten 6 Monate nach koronarer Intervention auf.

1.2 Stents

Um diesem Phänomen der elastischen Rückstellkräfte entgegenzuwirken, wurden gitterartige Gefäßstützen entwickelt, die sogenannten Stents. Diese werden im Bereich der Zielläsion implantiert und sollen das Gefäß nach der Aufdehnung offen halten. Sie wurden erstmals 1986 in Toulouse, Frankreich, implantiert.

Stents verhindern außerdem große Dissektionen, die durch die Aufdehnung der Stenose mit dem Ballon entstehen können, da sie in demjenigen Bereich entfaltet werden, der hierfür am anfälligsten ist. Dies führt dazu, dass nach der Implantation von Stents weniger frühe Komplikationen auftreten.

Fischman und Serruys konnten in Studien beweisen, dass es bei der Anwendung von Koronarstents auch zu einer Senkung der Restenoseraten kommt. [Fischman et al., 1994; Serruys et al., 1994]. Dies führte zu einer raschen Verbreitung dieser Methode. Die Reduktion der Restenoserate - im Vergleich mit der alleinigen Ballonangioplastie - wird auf den initial größeren Gefäßlumengewinn und die

Verringerung der elastischen Schrumpfung der Arterienwand durch den Widerstand des Stents erklärt. [Fischman et al., 1994; Serruys et al., 1994]. Jedoch konnte bislang trotz der Einführung von Stents die neointimale Hyperplasie nicht verhindert werden, da der Stentimplantation die für die Gefäßwand traumatische Ballondilatation vorausgeht. Im Vergleich zur alleinigen Ballonangioplastie wird die Verdickung der Neointima sogar gefördert. [Mintz et al., 1996]

1.3 Restenose

1.3.1 Mechanismus der Restenosierung

Bereits in mehreren Studien wurde versucht, den Mechanismus und die Risikofaktoren für die Entstehung von Restenosen ausfindig zu machen. Ziel dieser Studien war es, das Risiko für das Auftreten von Restenosen vorherzusagen bzw. deren Entstehung zu vermeiden. Man nimmt heute an, dass die Entstehung einer Restenose ein multifaktorieller Prozess ist, der mehrere Phasen durchläuft. Im Gegensatz zu den atherosklerotischen Veränderungen, die in einem langsamen Prozess entstehen, bilden sich Restenosen sehr viel schneller. Meist treten sie schon 3-4 Monate nach einer Ballonangioplastie auf.

Rogers konnte im Tiermodell zeigen, dass durch die Verletzung der Gefäßwand bei der Ballondilatation ein Reiz zur intimalen Hyperplasie ausgelöst wird. [Rogers et al., 1996]. Nach der Ballonangioplastie setzt im dilatierten Bereich ein Heilungsprozess ein, der durch die Proliferation und Migration von sogenannten „smooth muscle cells“ in Richtung der Intima gekennzeichnet ist. Darüber hinaus wandern im Bereich der Schädigung inflammatorische Zellen - wie Makrophagen und Monozyten - ein, welche die Muskelproliferation zusätzlich fördern. Zusätzlich kommt es zur Freisetzung von extrazellulärer Matrix. All diese Vorgänge führen letztlich zur Entstehung einer neuen, meist hyperplastischen Intima.

Langfristig führen diese Veränderungen der Gefäßwand zum sogenannten Remodeling. Hierunter versteht man eine Gefäßwandveränderung im Bereich der Läsion, die innerhalb einiger Wochen nach der Intervention zu einer neuen Gefäßgeometrie führen kann. Kommt es hierbei zu einer konstriktiven Veränderung, kann dies durch eine verminderte Elastizität der Lamina elastica zu einer erneuten Lumeneinengung führen. Das Ausmaß dieser späten Veränderungen ist von der primären Schädigung der Gefäßwand, die durch den Ballon verursacht wird, abhängig. [Lafont et al., 1995; Schwartz, 1997]

Angiographisch durchläuft die Restenose verschiedene Phasen. In den ersten 24 Stunden nach der Intervention tritt eine sofortige Reduktion des Lumens auf, die sich im ersten Monat stabilisiert bzw. verbessert. Jedoch kommt es dann im weiteren Verlauf zu einem progressiven Lumenverlust, der nach ca. 4 Monaten in einer Plateauphase endet. [Beatt KJ et al., 1988; Nobuyoshi et al., 1988]

Ein besonders hohes Risiko für die Ausbildung einer Restenose haben Patienten mit Diabetes mellitus. Auch die Anzahl der implantierten Stents, die Interventionsmethode (Ballonangioplastie mit oder ohne Stentimplantation), das intervenierte Gefäß (erhöhtes Risiko bei der LAD) und das Ausmaß der Residualstenose haben Einfluss auf die Rate an thrombotischen Komplikationen. [Bauters et al., 1998; Kastrati et al., 1997; Schwartz et al., 2002]

Nach wie vor ist die In-Stent-Rezidivstenose der wichtigste limitierende Faktor bei der Anwendung der koronaren Stents.

1.3.2 Möglichkeiten zur Reduktion von Restenosen

Um das Problem der Restenosierung zu lösen, wurden schon zahlreiche Ansätze verfolgt. Neben Versuchen mit unterschiedlichen Beschichtungen der Stents wurde unter anderem die medikamentöse, antikoagulatorische Begleittherapie modifiziert. [Gawaz et al., 1996; Topol et al., 1999]

Ein weiterer Ansatz zur Senkung der Restenoserraten war die Zuhilfenahme von IVUS (IntraVaskular Ultrasound Guidance). Man vermutete, dass sich mit Hilfe der Ultraschall-gesteuerten Stentimplantation - und damit einer optimierten Positionierung des Stents - bessere Langzeitergebnisse erzielen ließen. Jedoch ließ sich damit keine signifikante Verbesserung im klinischen Verlauf und in der Inzidenz der Restenose erreichen. [Mudra et al., 2001]

Andere Studien konnten belegen, dass ein großer akuter Lumengewinn das Restenoserrisiko senkt. [Kastrati et al., 1997] So entstand die Idee, durch eine Hochdruckballondilatation die Restenoserrate zu senken. Hierbei soll durch einen erhöhten Entfaltungsdruck des Ballons eine bessere Entfaltung des Stents erzielt und somit der akute Lumengewinn erhöht werden. Jedoch auch diese Methode erbrachte nicht den erwünschten Rückgang der Restenoserraten. [Dirschinger et al., 1999]

Die Entwicklung neuer Stentdesigns und die Verfeinerung der Stententfaltungstechniken führten schließlich zu neuen Methoden der Stentimplantation.

1.4 Direct Stenting-Technik

Durch moderne Stentsysteme bietet sich seit einiger Zeit die Möglichkeit, auf eine Vordehnung der Stenose mit einem Ballon zu verzichten. Das verengte Gefäß kann nun direkt mit Einbringen des Stentsystems erweitert werden.

Man vermutete, dass durch den Verzicht auf die Vordehnung die Gefäßwand erheblich geschont werde und sich somit der Reiz zur überschießenden Proliferation der Intima verringere. Durch die Gitterstreben des Stents ist die Kontaktfläche zwischen dem Ballon und der Intima auf die Zwischenräume beschränkt. Das Endothel im Bereich der Streben bleibt intakt und ist Ausgangspunkt für den Heilungsprozess nach der Intervention. Durch die geringere Wundfläche bleibt die Proliferation des Endothels im Tierversuch im Normbereich. [Rogers et al., 1996]

Auch komplexe Läsionen sind inzwischen durch die zunehmende Erfahrung der Operateure und die optimierten Stentsysteme, mit der Methode des Direct Stenting passierbar. In mehreren Studien wurde bereits die Durchführbarkeit sowie die Sicherheit dieses Verfahrens bestätigt. [Laarmann et al., 2001; Le Breton et al., 2001; Larrazet et al., 2001]

Die bisherigen Studien, die sich mit dem Einfluss der Direct Stenting-Technik auf die Restrenoseraten beschäftigen, schlossen jedoch jeweils nur ausgewählte Läsionen ein und wurden mit relativ kleinen Stichproben durchgeführt.

2. Ziel der Studie

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Auswirkungen der direkten koronaren Stentimplantation bei einem großen Patientenkollektiv und bei vielfältigen Läsionen zu untersuchen. Es galt herauszufinden, ob die Methode der direkten Stentimplantation dem konventionellen Verfahren mit vorheriger Ballondilatation - bezogen auf die Ausbildung von Restenosen - überlegen ist. Die vorliegende Studie ist eine randomisierte klinische Studie.

3. Methoden

3.1 Studienpopulation

Es wurden 910 Patienten konsekutiv randomisiert, die im Deutschen Herzzentrum, München, oder in der I. Medizinischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar einen Stent implantiert bekommen sollten.

Alle Patienten gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

Das Studienprotokoll erfüllte die Kriterien der Deklaration von Helsinki und war von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt worden.

Die Patienten wurden zufällig der Gruppe der Direct Stenting-Technik (DS) oder der des Conventional Stenting (CS) mit Vordehnung der Stenose zugeordnet.

Die Randomisierung erfolgte sofort nach erfolgreicher Passage des Führungsdrahtes durch die Zielstenose unter Verwendung von verschlossenen Briefumschlägen, welche die Randomisierungssequenz enthielten. Diese wurde vom Computer nach dem Zufallsprinzip vor Beginn der Untersuchung zugeteilt.

3.2 Einschlusskriterien

- stabile oder instabile Angina pectoris
- angiographisch nachweisbare, signifikante, neu aufgetretene Läsion ($\geq 70\%$ Stenosedurchmesser) in einem nativen Koronargefäß

3.3 Ausschlusskriterien

- Intervention aufgrund eines Myokardinfarktes (innerhalb von 30 Tagen)
- angiographisch nachgewiesener totaler Gefäßverschluss
- angiographisch nachgewiesene Läsionen des linken Hauptstammes
- stenosierte Gefäße mit einem Durchmesser $< 2,5$ mm.

3.4 Koronare Stentimplantations-Technik

Bei der konventionellen Stenting-Technik-Gruppe wurde der Stent nach der Standardmethode implantiert. Punktionsort war meist die Arteria femoralis, die mittels Seldinger-Technik punktiert wurde. Anschließend erfolgte zunächst eine Angiographie, gefolgt von der Ballondilatation mit 10 atm.. Nach Aufdehnung der Engstelle wurde dann der Stent implantiert.

In der Mehrzahl der Fälle wurde hierzu ein spezielles Stentimplantations-System verwendet, bei dem der Stent sich bereits über dem Ballon befindet. Alternativ wurde der Stent manuell über einen Ballon gestülpt. Das Ballon-Stent-System wurde durch einen 7 Fr Führungskatheter an die Zielläsion herangeführt. Um die exakte Position des Stents zu beurteilen, wurden Ballonkatheter mit strahlendichten Markierungen an beiden Enden verwendet. Die verwendeten Palmaz-Schatz-, Jomed- und Inflow ID-Stents besitzen nur eine geringe radiographische Darstellungsmöglichkeit.

Die Größe der Ballons wurde um 0,5 mm größer als der Gefäßdurchmesser gewählt. Trotzdem war es in manchen Fällen notwendig, mit einem zusätzlichen Ballon eine Nachdehnung durchzuführen.

Die arterielle Schleuse wurde entfernt, sobald die partielle Thromboplastinzeit unter 60 Sekunden gefallen war. Anschließend erfolgte die manuelle Kompression der Leiste, bis eine lokale Hämostase eintrat. Danach wurde ein Kompressionsverband angelegt. [Schömig et al., 1994]

Bei den Patienten der DS-Gruppe erfolgte die Platzierung des Stents auf die gleiche Weise, jedoch ohne eine vorherige Ballondilatation der Stenose.

Ließ sich der Stent nicht durch die Zielläsion führen, wurde er zurückgezogen und nach Vordehnung mit einem konventionellen Ballon erneut an die Zielläsion gebracht und entfaltet.

In beiden Gruppen entschied der Operateur, ob eine oder mehrere Nachdehnung/en erforderlich war/en. Dies geschah dann entweder mit „low compliance-Ballons“ oder dem Ballon des Stententfaltungssystems.

Betrug der erreichte Durchmesser der Stenose $< 30\%$ und war der TIMI (Thrombolysis in Myokardial Infarktion) flow Grad ≥ 2 , so wurde die Intervention als erfolgreich gewertet.

3.5 Definitionen

Die Diagnose der instabilen Angina pectoris wurde nach folgenden Kriterien gestellt:

- Zunahme von bereits bestehenden pectanginösen Beschwerden
- Beschwerden in Ruhe oder bei minimalster Belastung auftretend
- jede neu aufgetretenen Angina pectoris (nach mindestens einem Monat Beschwerdefreiheit)

Zusätzlich durften keine Veränderungen im Elektrokardiogramm und auch keine kardialen Enzymveränderungen auftreten, wie sie bei einem akuten Myokardinfarkt typisch sind. [Rutherford et al., 1988]

Hatte der Patient innerhalb der letzten 6 Monate vor Randomisierung geraucht, wurde er bei Studieneinschluss als Raucher geführt.

Ein Cholesterinspiegel von > 240 mg/dl galt definitionsgemäß als Hypercholesterinämie. Die Diagnose Diabetes mellitus wurde anhand der Anamnese des Patienten, der medikamentösen Therapie mit Insulin oder oralen Antidiabetika oder durch Messung erhöhter Blutzuckerspiegel (Nüchternwert > 140 mg/dl) gestellt. Die Blutabnahme zur Feststellung eines Diabetes mellitus erfolgte nüchtern, d.h. mindestens 8 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme, und das Ergebnis musste durch mindestens eine Kontrollmessung bestätigt werden.

Der Erfolg der Intervention wurde anhand der Koronarangiographie beurteilt. Die Intervention galt als erfolgreich, wenn die verbliebene Stenose nach Stentimplantation < 30 % betrug und ein TIMI flow > 2 bestand.

[TIMI Study Group, 1985]

Als Restenose galt eine Stenose im Bereich der Zielläsion, deren Durchmesser in der Kontrollangiographie ≥ 50 % betrug.

Eine Reduktion der linksventrikulären Funktion wurde diagnostiziert, wenn die qualitative Analyse der Ventrikulogramme eine Hypokinesie in mindestens 2 Segmenten ergab.

Unerwünschte Ereignisse waren Tod (unabhängig von der Ursache), Myokardinfarkt und die Notwendigkeit der Revaskularisierung des Zielgefäßes.

Zur Revaskularisierung des Zielgefäßes zählten sämtliche perkutane interventionelle Methoden und aortokoronare Bypass-Operationen, die bei angiographischer Restenose und Symptomen bzw. Zeichen einer Ischämie erforderlich wurden.

Die Diagnose Myokardinfarkt wurde gestellt, wenn mindestens 2 der folgenden Kriterien erfüllt waren:

- anhaltende thorakale Schmerzen
- eine oder mehrere neu aufgetretene pathologische Q-Zacken im Elektrokardiogramm
- eine Erhöhung der Kreatinkinase oder des MB-Isoenzym auf mindestens das Dreifache des oberen Normwertes.

3.6 Qualitative Beurteilung der Angiographien

Die Läsionen wurden nach den Kriterien des American College of Cardiology/ American Heart Association anhand verschiedener Merkmale beurteilt.

[Ellis et al., 1990; Kastrati et al., 1999]

Als Läsionsmerkmale galten z.B. Lokalisation, Länge, Kalzifizierung, proximale Gefäßkrümmung, Thrombosierung usw.. Diese Charakteristika wurden nun verwendet, um die Läsionen in 4 Klassen (A, B1, B2, und C) einzuteilen. Als komplex wurden Läsionen der Gruppen B2 und C gewertet.

Die koronare Perfusion distal der Stenose wurde nach den Kriterien der "Thrombolysis in Myokardial Infarction"-Studiengruppe beurteilt. [TIMI Study-Group, 1985] Ein TIMI flow von 0 oder 1 bedeutet, dass keine oder nur eine geringe Perfusion distal der Stenose vorhanden ist. Ein TIMI flow von 3 hingegen bedeutet eine schnelle anterograde Füllung des terminalen Segments der stenosierten Arterie und somit eine gute Perfusion. Eine Kalzifikation wurde durch sichtbare Strahlendichte in der Gefäßwand des Zielgefäßes identifiziert und in die Kategorien keine/leichte, mäßige und starke Kalzifikation eingeteilt. [Mintz et al., 1995] Die linksventrikuläre Funktion wurde mit doppelten Angiogrammen, unter Verwendung einer Gliederung in 7 Segmente, bewertet.

3.7 Quantitative Bewertung der Angiographien

Die Bilder wurden von einem 35 mm Cinefilm oder einer CD-ROM im DICOM-file Format in eine 512 x 512 x 8 bit Pixel Matrix digitalisiert, unter Abstufung in 256 unterschiedliche Grautöne.

Die quantitative Analyse erfolgte off-line mit Hilfe des "Cardiovascular Measurements Systems" (CMS Medis Medical Imaging Systems, Nuenen, Netherlands), einem Computerprogramm zur automatischen Auswertung der Angiogramme.

Aus den angiographischen Bildern wurden einzelne Projektionen, die die Läsionen am deutlichsten zeigten, ausgewählt und miteinander verglichen. Bewertet wurden Aufnahmen von vor, während und sofort nach der Stentimplantation, sowie am Ende der Intervention und beim Follow-up.

Zur Kalibrierung des Bildes benutzte man den Angiographie-Katheter, wodurch eine Berechnung der Dimensionen ermöglicht wurde.

Das koronare Segment, welches die Zielläsion enthielt, wurde mittels einer Verbindungslinie durch zwei manuell platzierte Punkte definiert. Zuletzt wurden die Arterienwände automatisch markiert. Zur besseren Beurteilung komplexer Läsionen wurde ein zusätzlicher Grauton-Umwandlungsalgorithmus verwendet. Nach visueller Kontrolle der Zeichnung durch den Arzt wurden die Messungen dann angezeigt (siehe Abb. 1).

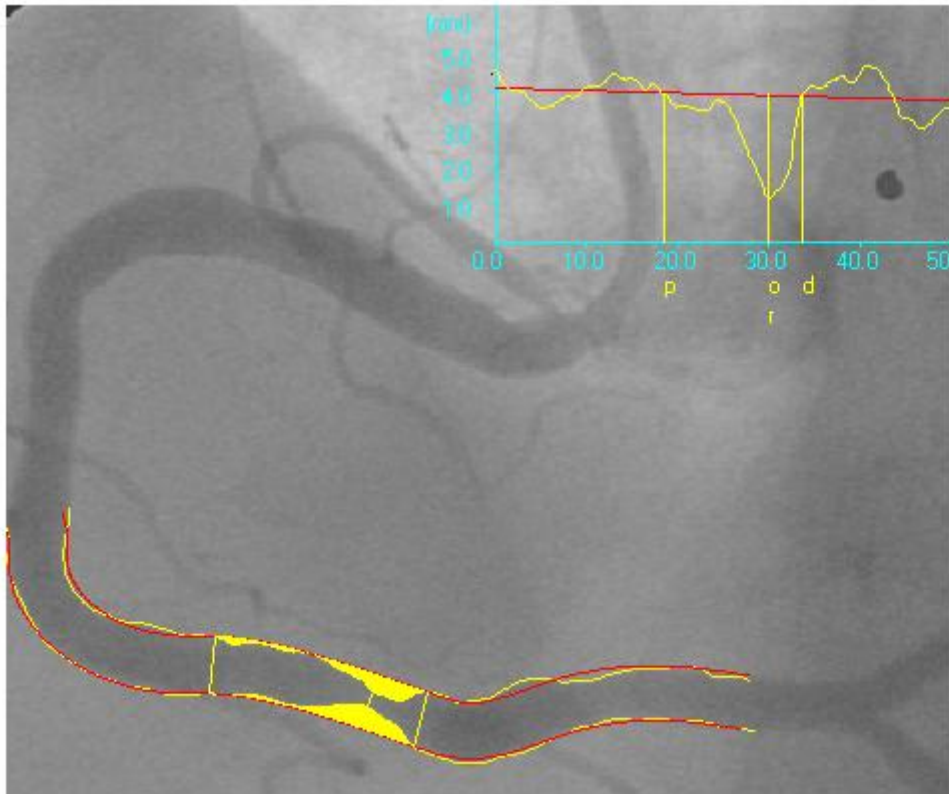


Abb.1: Quantitative Koronarangiographieauswertung mittels CMS MEDIS-System; die Zielläsion befindet sich in der rechten Koronararterie.

„o“: Obstruktion (MLD)

„r“: Referenzdurchmesser

„p“ und „d“: proximale und distale Begrenzung der Stenose

Relevante Parameter waren der minimale Lumendurchmesser (MLD, kleinster Gefäßdurchmesser innerhalb der Zielläsion), der Referenzdurchmesser (RD, geschätzter Gefäßdurchmesser vor Auftreten der Obstruktion), der Stenosedurchmesser [$DS = (1 - MLD/RD) * 100$] und der Durchmesser des maximal entfalteten Ballons während der Intervention.

Die Differenz aus MLD nach der Intervention und MLD vor der Ballondilatation ergab den akuten Lumengewinn. Der späte Lumenverlust wurde aus der Differenz zwischen MLD nach Intervention und MLD im Follow-up berechnet.

Der Lumenverlust-Index ergab sich aus dem Quotienten von späterem Lumenverlust und akuter Lumenzunahme.

Die quantitative Analyse der linksventrikulären Funktion erfolgte durch manuelle Nachzeichnung der Ventrikelkonturen bei enddiastolischen und endsystolischen Aufnahmen (RAO 30 Grad Projektion). Beide Umrisse wurden zur Berechnung der globalen Auswurffraktion verwendet.

3.8 Medikamentöse Therapie

Mindestens 2 Stunden vor Beginn erhielten alle Patienten 300-600 mg Clopidogrel und zusätzlich Acetylsalicylsäure und Heparin während der Intervention.

Anhand der klinischen Situation des Patienten und der Läsionsmerkmale vor und am Ende der Intervention entschied der Operateur, ob zusätzlich Abciximab verabreicht wurde. Nach der Intervention bekamen die Patienten täglich 75 mg Clopidogrel über 4 Wochen. Zudem wurde eine Therapie mit 200 mg Acetylsalicylsäure täglich begonnen.

3.9 Endpunkte der Studie

Der primäre Endpunkt der Studie war die angiographisch nachgewiesene Restenose im Follow-up.

Die sekundären Endpunkte waren die Revaskularisation der Zielläsion (PTCA oder Bypass-Operation) und die Inzidenz der Todesfälle und Myokardinfarkte ein Jahr nach Stentimplantation.

3.10 Patientennachsorge

Direkt vor und nach dem Eingriff sowie alle 8 Stunden in den ersten 24 Stunden nach der Intervention - und in Folge täglich bis zur Entlassung wurde eine Blutabnahme

vorgenommen. Bestimmt wurden die kardialen Enzyme (Kreatinkinase, MB-Isoenzym der Kreatinkinase, Troponin T), das Hämoglobin und die Thrombozytenzahl. Außerdem wurde vor, direkt nach sowie 24 Stunden nach der Koronarintervention ein Elektrokardiogramm abgeleitet.

Die klinischen Nachsorge-Protokolle basierten auf einer Telefonbefragung 30 Tage nach Entlassung des Patienten, bei der Auskünfte über den Gesundheitszustand eingeholt wurden. Von besonderem Interesse waren Symptome wie Angina pectoris und Dyspnoe. Außerdem wurde die Einhaltung und Verträglichkeit der verordneten Medikation erfragt. Bei Beschwerden wurden die Patienten zur Kontrolle in die Ambulanzen einbestellt. Dort erfolgte dann eine ausführliche klinische Untersuchung, die Anfertigung eines Elektrokardiogramms sowie eine Blutabnahme zur Bestimmung der kardialen Enzyme (Kreatinkinase, MB-Isoenzym der Kreatinkinase und Troponin T). Wurde ein Patient innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention in einem anderen Krankenhaus vorstellig, so wurden die dortigen Unterlagen angefordert und in die Datenbank aufgenommen. 6 Monate nach der Intervention wurden eine klinische und eine angiographische Untersuchung durchgeführt. Nach einem Jahr erfolgte dann eine erneute telefonische Befragung.

3.11 Statistische Auswertung

Die Berechnung der Stichprobengröße - es waren 450 Patienten in jeder Gruppe erforderlich - basierte auf folgenden Annahmen:

Restenoserate von 27 % in der CS-Gruppe, 30 % Reduktion mit DS, einen 2-seitigen α Level von 0,05, eine statistische Aussagekraft von 80 % und eine Kontroll-Angiographierate von mindestens 75 %.

Die Hauptanalyse wurde mit der "intention-to-treat basis" durchgeführt und die Resultate als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Verhältnis (%) angegeben.

Die Unterschiede zwischen den Gruppe wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests oder dem Fischer's Exact-Test für kategoriale Daten und dem t-Test für fortlaufende Daten berechnet.

Die Überlebensparameter wurden anhand des Log-Rank-Tests ermittelt.

Die Effektivität der DS-Methode wurde auch in Form des relativen Risikos (RR) dargelegt, mit einem Konfidenzintervall (CI) von 95%.

Die statistische Signifikanz wurde für 2-seitige P-Werte von $< 0,05$ angenommen.

4. Ergebnisse

4.1. Klinische Charakteristika, Interventionsmerkmale und Ergebnisse nach 30 Tagen

Insgesamt wurden 910 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Sie wurden nach dem Zufallsprinzip in 2 Gruppen unterteilt. In der ersten Gruppe (DS) wurde der Stent mit der direkten Methode ohne Vordehnung implantiert, die zweite Gruppe (CS) erhielt den Stent mit der konventionellen Stentimplantationstechnik. Im Hinblick auf die demographischen, klinischen und angiographischen Merkmale gab es zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Abb. 2 und 3). Dabei ist hervorzuheben, dass bei 72 % der Patienten beider Gruppen die Zielläsion als komplex definiert war.

Die Ausprägung der Kalzifizierung der Koronararterien war bei beiden Gruppen vergleichbar.

Abb. 2: Klinische Charakteristika der eingeschlossenen Patienten

	DS (n=456)	CS (n=454)	P
Alter, Jahre	65.7±10.7	65.5±11.3	0.84
Frauen, %	25.0	24.0	0.67
Diabetes mellitus, %	24.0	28.0	0.21
Raucher, %	19.1	21.4	0.39
Cholesterin, mg/dl	202±46	197±42	0.26
Blutdruck, mmHg			
- systolisch	145±29	145±29	0.96
- diastolisch	70±13	71±12	0.47
Instabile Angina Pectoris, %	27.6	30.2	0.39
Vorausgegangener Myokardinfarkt, %	32.8	30.4	0.42
vorausgegangene Bypass-Operation, %	10.9	8.2	0.15
Therapie bei Entlassung, %			
- Beta-Blocker	96.9	95.6	0.29
- ACE-Hemmer	88.4	87.4	0.66
- Statine	92.3	92.1	0.89
- Nitrate	5.3	4.2	0.44
- Calcium-Antagonisten	2.2	2.0	0.82

Alle Daten sind Mittelwerte ± Standardabweichung oder absolute Zahlen (%). (ACE=angiotensin-converting enzyme)

Abb. 3: Angiographische Charakteristika

	DS (n=456)	CS (n=454)	P
Linksventrikuläre			
Auswurffraktion, %	57.2±13.9	55.9±14.1	0.18
Anzahl erkrankter Gefäße, %			0.36
- eins	25.4	29.5	
- zwei	32.6	31.9	
- drei	42.0	38.6	
betroffenes Gefäß, %			0.19
- LAD	46.2	42.4	
- LCx	24.3	21.6	
- RCA	29.5	36.0	
komplexe (B2/C) Läsionen, %	71.7	72.2	0.86
Kalzium, %	31.5	29.0	0.41
restenotische Läsionen, %	4.6	4.0	0.63
Läsionslänge, mm	13.7±7.3	13.8±7.0	0.64
Gefäßgröße, mm	3.0±0.48	3.0±0.47	0.98
MLD vor der Intervention, mm	1.02±0.53	1.00±0.55	0.83
DS vor der Intervention, %	66.0±17.1	66.4±17.4	0.76

Alle Daten sind Mittelwerte ± Standardabweichung oder absolute Zahlen (%).

DS=Stenosedurchmesser; LAD=left anterior descending coronary artery; LCx=left circumflex coronary artery; LV=left ventricular; MLD=minimaler Lumendurchmesser; RCA=right coronary artery.

Die Interventionscharakteristika, wie z.B. Durchleuchtungsdauer, maximaler Ballondruck, Kontrastmittelverbrauch etc. sind in Abbildung 4 dargestellt.

Bei 21,9 % der Patienten aus der DS-Gruppe gelang es nicht, mit dem Stentsystem die Stenose zu passieren. In diesen Fällen musste folglich vor der Stentimplantation eine Ballonvordilatation durchgeführt werden. Bei keinem Patienten der DS-Gruppe wurde die Zielläsion verfehlt. Bei jeweils einem Patienten aus jeder Gruppe kam es während der Intervention zum Verlust des Stents in periphere Arterien.

Die angiographisch beurteilte Erfolgsrate war in beiden Gruppen gleich (Abb. 4). Zwischen beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf den intrakoronaren Blutfluss, gemessen an einem TIMI-flow Grad 3 und einem Stenosedurchmesser von unter 20 % nach der Intervention. In der DS-Gruppe betrug der Anteil an Patienten mit diesen Merkmalen 95,2 % und in der CS-Gruppe 93,2 % ($P=0,20$).

Der Material-, Zeit- und Strahlenaufwand war bei beiden Techniken gleich hoch. Dies wurde durch Messungen des Verbrauchs an Kontrastmittel, der Durchleuchtungsdauer und der Interventionsdauer ermittelt. Lediglich die Anzahl an Ballons, die pro Läsion benötigt wurden, lag naturgemäß bei der Methode ohne Vordehnung signifikant niedriger als beim konventionellen Verfahren (Abb. 4).

Abb. 4: Interventionsmerkmale und Materialverbrauch

	DS (n=456)	CS (n=454)	P
Intervention an mehreren Gefäßen, %	42.9	42.7	0.94
Durchführung der vorgesehenen Methode, %	78.3	99.1	<0.001
Interventionserfolg, %	98.5	98.7	0.78
maximaler Balloondruck, atm	12.9±2.4	12.8±2.2	0.32
Balloon-Gefäß- Ratio	1.16±0.14	1.15±0.14	0.44
Stent Typ			0.24
- MULTI-LINK†	54.8	59.5	
- AVE‡	22.4	19.8	
- BeStent‡	1.9	1.5	
- Velocity	15.1	11.5	
- BiodivYsio¶	5.8	7.7	
Stents/Läsion	1.25±0.52	1.22±0.53	0.90
endgültiger minimaler Lumendurchmesser, mm	2.93±0.47	2.93±0.49	0.99
endgültiger Stenosedurchmesser, %	5.2±9.9	4.9±11.7	0.76
akuter Lumengewinn, mm	1.91±0.58	1.92±0.61	0.76
Gabe von Abciximab, %	49.6	55.1	0.10
Anzahl an Ballons pro Läsion	0.6±0.5	1.4±0.6	<0.001
Kontrastmittelverbrauch, ml	361±136	360±141	0.84
Durchleuchtungszeit, min	12.5±9.3	11.7±7.9	0.20
Interventionsdauer, min	59.9±27.3	59.3±24.5	0.80

Alle Daten sind Mittelwerte ± Standardabweichung oder absolute Zahlen (%).

†Guidant Vascular Intervention Group, Santa Clara, CA, USA

‡Medtronic AVE, Santa Rosa, CA, USA

||Cordis, A Johnson&Johnson Company, Warren, NJ, USA

¶Biocompatibles Ltd, Farnham, Surrey, UK

Das klinische Follow-up konnte bei allen Patienten durchgeführt werden.

Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen innerhalb der ersten 30 Tage nach der Intervention verdeutlicht Abbildung 5. Die kombinierte Rate von Myokardinfarkt oder Tod innerhalb der ersten 30 Tage nach der Intervention betrug in der DS-Gruppe 5,9 % und in der CS-Gruppe 4,2 % (P=0,23). Dies entspricht einem RR von 1,4 [0,8-2,5].

Abb. 5: Unerwünschte Ereignisse innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention

	DS (n=456)	CS (n=454)	P
Tod	4 (0.9)	5 (1.1)	0.73
Nicht tödlicher Myokardinfarkt	23 (5.1)	15 (3.3)	0.14
-Q-wave	7 (1.6)	6 (1.3)	0.79
-non-Q-wave	16 (3.5)	9 (1.9)	0.16
dringliche Zielläsions- Revaskularisierung	5 (1.1)	6 (1.3)	0.76
-aortokoronare Bypass- OP	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99
-wiederholte PTCA	4 (0.9)	4 (0.9)	0.99

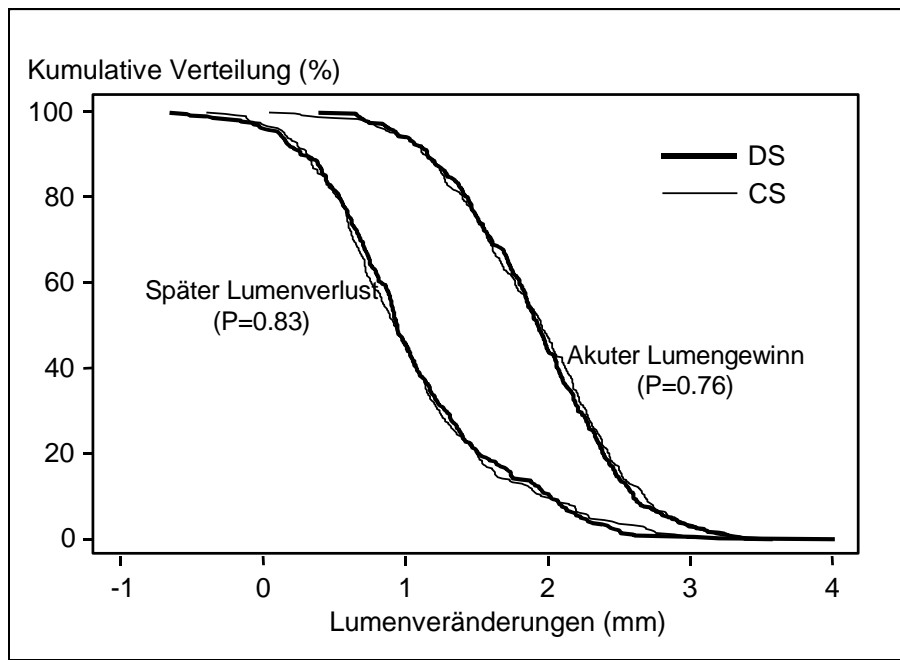
Daten entsprechen Anzahl an Patienten (%).

4.2. Angiographische Ergebnisse

Die angiographische Kontrolluntersuchung konnte in beiden Gruppen annähernd gleich häufig durchgeführt werden. Sie erfolgte nach 6 Monaten bei denjenigen Patienten, die erfolgreich interveniert werden konnten und bei denen keine unerwünschten Ereignisse während der ersten 30 Tage auftraten. In der DS-Gruppe wurde sie bei 77 % und in der CS-Gruppe bei 76 % durchgeführt (P=0,74).

Der häufigste Grund für nicht durchgeführte Kontrollangiographien war die Ablehnung der Untersuchung durch den Patienten.

In Graphik 1 sind der akute Lumengewinn nach Intervention und der Lumenverlust im Nachsorge-Zeitraum dargestellt. Es zeigt sich, dass hier keine Unterschiede zwischen den beiden Implantationstechniken bestehen.



Graphik 1

Vergleich des akuten Lumengewinns direkt nach der Intervention und des späteren Lumenverlustes im Follow-up beider Gruppen (Direct Stenting Gruppe DS und Konventionelle Stenting Gruppe CS). Darstellung als kumulative Kurven.

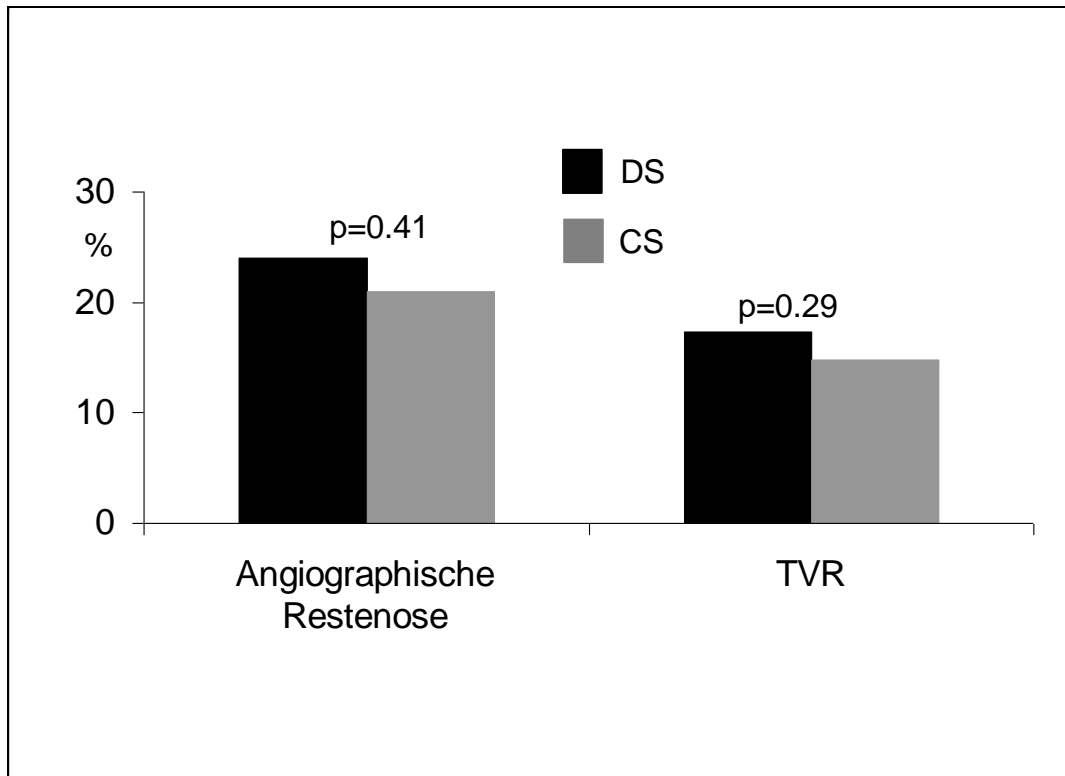
Die in der Kontrollangiographie ermittelten Daten wie Lumen- und Stenosedurchmesser, später Lumenverlust, Verlust-Index und Restenose-Inzidenz, werden in Abbildung 6 dargestellt.

Abb. 6: Ergebnisse der Follow-up Koronarangiographie nach 6 Monaten

	DS (n=343)	CS (n=338)	P
minimaler Lumendurchmesser, mm	1.89±0.77	1.89±0.75	0.98
Stenosedurchmesser, %	37.1±21.5	36.9±21.5	0.97
später Lumenverlust, mm	1.04±0.67	1.03±0.66	0.83
Verlust-Index	0.61±0.49	0.59±0.48	0.57
Restenose-Inzidenz, %	23.6	21.0	0.41

Alle Daten sind Mittelwerte±Standardabweichung oder absolute Zahlen in Prozent (%).

Der primäre Endpunkt der Studie, die Restenoserate, betrug in der Gruppe der direkten Stentimplantation 23,6 % und in der Gruppe der konventionellen Technik 21 % (P=0,41; siehe Graphik 2). Dies ergab ein RR von 1,1 [0,8-1,5].



Graphik 2.

Restenosemerkmale bei Kontrollangiographie, definiert als $\geq 50\%$ (links) und Zielläsionsrevaskularisierung (TVR, rechts), im Vergleich zwischen der Gruppe des Direct Stenting (DS) und der Gruppe des Konventionellen Stentings (CS).

Innerhalb der DS-Gruppe betrug die Restenoserate bei Patienten ohne Vordehnung 20,4 % und für diejenigen Patienten, die vorgedehnt werden mussten, 37,5 % (P= 0,004).

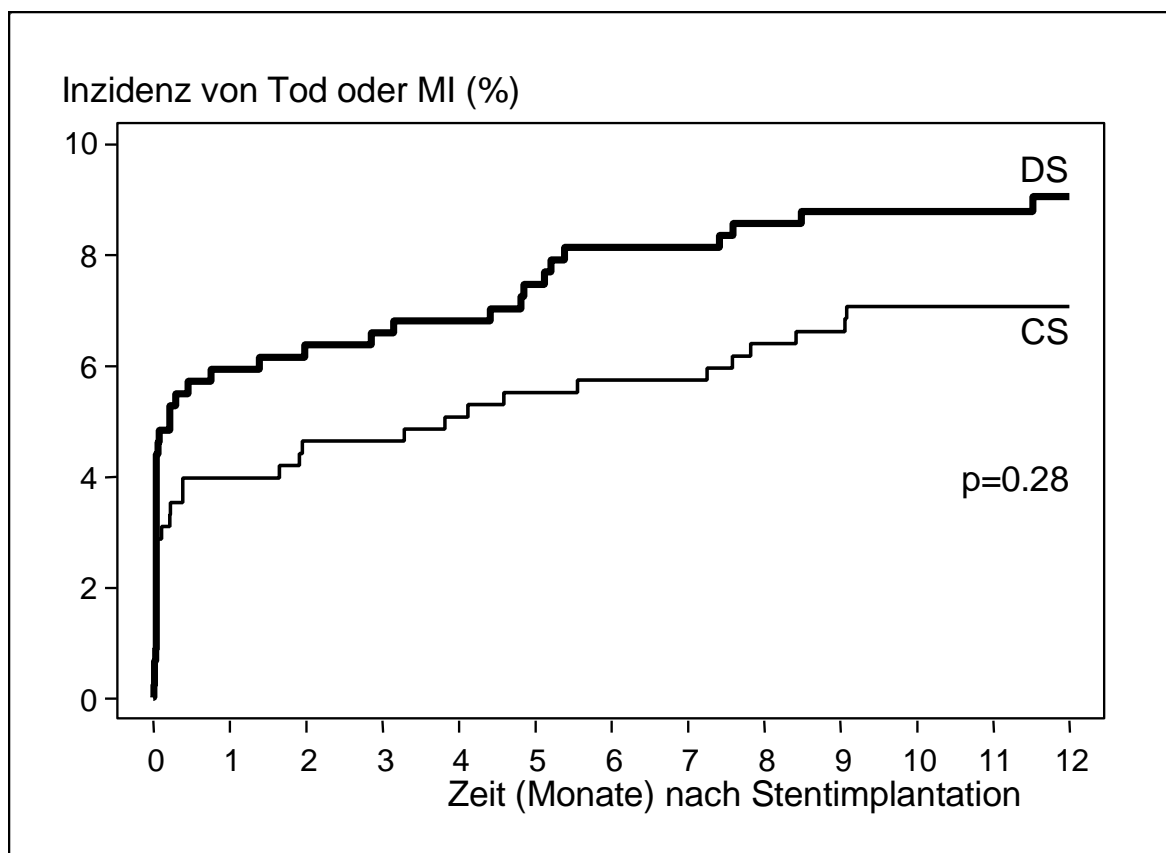
Bei Betrachtung der Patienten mit einfachen Läsionen (d.h. nicht kalzifiziert, Typ A oder B oder nicht im Gefäßostium gelegen), ergeben sich folgende Werte für die Restenoserate: 20,6 % in der Gruppe der direkten Stentimplantation und 18,9 % in der konventionellen Stentimplantations-Gruppe (P=0,7).

4.3 1-Jahres-Ergebnisse

Innerhalb des ersten Jahres nach der Intervention verstarben 15 Patienten der DS-Gruppe (3,3 %) und 16 Patienten der CS-Gruppe (3,5 %) ($P=0,86$).

Die kumulative Inzidenz von Myokardinfarkt oder Tod innerhalb des ersten Jahres wird in Graphik 3 gezeigt. In der DS-Gruppe betrug der Anteil an Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten oder verstarben, 9,0 % und in der CS-Gruppe waren es 7,0 % ($P=0,28$).

Das RR für das Auftreten von einem Myokardinfarkt oder Tod betrug beim Direct Stenting 1,3 [95 % CI; 0,8-2,0].



Graphik 3

Kumulative Inzidenz von Tod oder Myokardinfarkt (MI) nach einem Jahr für die Gruppen des Direct Stenting (DS) und des Konventionellen Stenting (CS)

Eine Revaskularisierung der Zielläsion wurde in der DS-Gruppe bei 17,3 % und in der CS-Gruppe bei 14,8 % der Patienten notwendig ($P=0,29$; siehe Graphik 2).

Dies ergibt ein RR von 1,2 [0,8-1,6]. Die Notwendigkeit einer Bypass-Operation war in beiden Gruppen annähernd gleich oft gegeben. Die Inzidenz lag hier in der DS-Gruppe bei 3,1 % und in der CS Gruppe bei 1.5 % (P=0,09).

5. Diskussion

Mehrere aktuelle beobachtende [Laarman et al., 2001; Wilson et al., 2000; Briguori et al., 1999; Finet et al., 2001] und randomisierte [Le Breton et al., 2001; Martinez-Elbal et al., 2002; Carrie et al., 2001; Baim et al., 2001; Brito et al., 2002] Studien beschäftigen sich mit der Bedeutung der Direct Stenting-Technik in der Behandlung der koronaren Herzerkrankung.

Hierbei wurden verschiedene Aspekte dieser Methode, wie z.B. die Durchführbarkeit, die Sicherheit (hinsichtlich Strahlenexposition und Kontrastmittelmenge), die Interventionsdauer, die Materialkosten, die klinischen Komplikationen und die Restenoserate untersucht.

Diese Studien zeigen, dass die direkte Stentimplantation eine sichere und technisch gut durchzuführende Methode ist, die zwar Zeit, Strahlendosis und Material einspart, jedoch im Vergleich zur konventionellen Methode im klinischen Ergebnis keine signifikanten Vorteile zeigt. [Le Breton et al., 2001; Martinez-Elbal et al., 2002; Carrie et al., 2001; Baim et al., 2001; Brito et al., 2002]

Zwei Kriterien der bisherigen Studien machen es jedoch schwer, die Direct Stenting-Technik präzise zu bewerten: die sorgfältig ausgewählten Läsionen und eine ungenügende statistische Aussagekraft durch zu geringe Fallzahlen (maximale Anzahl der eingeschlossenen Patienten der bisherigen randomisierten Studien < 420). Es kann somit keine zuverlässige Aussage bezüglich der Restenoseraten gemacht werden.

Zur Beurteilung des Einflusses der direkten Stentimplantation auf die Ausbildung von Restenosen haben wir daher in diese Studie ein breites Spektrum an Läsionen und eine große Anzahl an Patienten eingeschlossen. Die Patienten wurden systematisch nach 6 Monaten mittels Koronarangiographien kontrolliert. Ziel war es, eine umfassende Aussage bezüglich der Restenoseraten bei der direkten Stentimplantation treffen zu können.

Die wichtigsten Ergebnisse der Studie können wie folgt zusammengefasst werden:

Die direkte Stentimplantation ist bei der Mehrzahl der Patienten, die einen koronaren Stent implantiert bekommen müssen, eine technisch gut durchführbare Methode. In unserer Studie führte sie jedoch weder zu einer Reduktion der Restenoserate, noch zu einem besseren klinischen Ergebnis ein Jahr nach der Intervention.

Frühere Studien ergaben, dass der Verzicht auf die Vordehnung bei der Direct Stenting-Technik das Risiko einer großen Dissektion verringern könnte. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass der Stent über derjenigen Stelle entfaltet wird, die besonders dissektionsgefährdet ist. Des Weiteren nahm man an, dass diese Technik weniger traumatisch für die Gefäßwand sei. Zudem sei die Menge an losgelöstem atheromatösem, thrombotischem Material wahrscheinlich geringer, was ein geringeres Risiko für eine myokardiale Schädigung bedeuten würde. [Martinez-Elbal et al., 2002; Wilson et al., 2000]

In mehreren Studien wurde eine Verringerung der Troponinausschüttung und eine reduzierte Anzahl von non-Q-wave Myokardinfarkten bei der Direct Stenting-Technik beschrieben. [Martinez-Elbal et al., 2002; Carrie et al., 2001; Timurkaynak et al., 2002]

Im Unterschied zu diesen Studien konnten wir keine signifikante Unterschiede der beiden Methoden bezüglich der thrombotischen Komplikationen während der frühen Periode feststellen. Das 30-Tage-Risiko von Myokardinfarkt oder Tod war bei der Direct Stenting-Technik nicht geringer, als bei der konventionellen Technik.

Auch bei denjenigen Patienten der DS-Gruppe, die ohne eine Dilatation auskamen, zeigte sich in unserer Studie keine Reduktion der Inzidenz von Myokardinfarkt oder Tod. Die hohe Anzahl an Patienten mit gescheitertem DS-Versuch und letztendlich durchgeführter Dilatation konnte somit als Ursache für einen fehlenden signifikanten Vorteil der DS-Gruppe ausgeschlossen werden.

Bezogen auf das Auftreten von Restenosen zeigten sich im Tierversuch Vorteile der direkten Stentimplantation. Hier konnte gezeigt werden, dass bei der Direct Stenting-Technik der Ballon durch die Stentgitter von der luminalen Gefäßoberfläche getrennt ist. So wird das Endothel geschont und in verringertem Maße abgelöst. [Rogers et al., 1996]

Da das restliche Endothel die schnelle Reparatur der Gefäßwand fördert, reduziert sich in der Folge die neointimale Hyperplasie.

Frühere beobachtende klinische Studien ließen vermuten, dass die Direct Stenting-Technik mit geringeren Restenoseraten verbunden ist. [Laarman et al., 2001; Wilson et al., 2000; Brueck et al., 2002]

Diese Studien sind jedoch nur eingeschränkt aussagekräftig, da die strengen Einschlusskriterien für die Direct Stenting-Technik eine Teilgruppe von Läsionen hervorbringt, die von vorneherein ein geringeres Risiko für Restenosen haben. Dies wurde auch durch unsere Ergebnisse beim Vergleich innerhalb der Direct Stenting-Technik-Gruppe deutlich. Hier zeigte sich bei Patienten, die tatsächlich direkt gestentet wurden, im Vergleich mit denjenigen, die vordilatiert werden mussten, eine signifikant niedrigere Restenoserate. Tatsächlich haben 2 neuere Studien demonstriert, dass es bei ausgewählten Patienten keinen Unterschied bei der Restenoserate zwischen der Direct Stenting-Technik und der konventionellen Technik gibt. [Martinez-Elbal et al., 2002; Baim et al., 2001]

In Arbeiten von Hausleiter [Hausleiter et al., 2002] und Edelman [Edelman et al., 1999] wurde deutlich, dass der Ausschluss komplizierter Läsionen die Aussagekraft einer Studie bezüglich der Restenoserate bei unterschiedlichen Methoden vermindert.

Auch bei Patienten ohne speziell selektierte Läsionen, wie es in unserer Studie der Fall war, ging die Direct Stenting-Technik nicht mit einer geringeren Restenoserate einher. Dies ergab sich aus der Auswertung von Angiographien und der Notwendigkeit zur Reintervention innerhalb der Nachsorgeperiode.

Selbst bei isolierter Betrachtung der Patienten aus der DS-Gruppe, die ohne Vordehnung direkt gestentet werden konnten, sowie Patienten mit einfachen Läsionen (höhere Erfolgsrate für eine direkte Stentimplantation), konnte keine Reduktion der Restenoseraten nachgewiesen werden.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten wir zeigen, dass die direkte Stentimplantation eine bei den meisten Patienten gut durchzuführende Technik ist. Sie ist jedoch nicht geeignet, um gegenüber der konventionellen Methode eine Reduktion der thrombotischen und restenotischen Komplikationen zu erreichen. Auch die Interventions- und Durchleuchtungsdauer sowie der Verbrauch an Kontrastmittel lässt sich durch die Anwendung der direkten Stentimplantationstechnik nicht signifikant senken. Einzig die Anzahl verwendeter Ballons konnte im Vergleich zum konventionellen Verfahren signifikant gesenkt werden.

7. Literatur

Baim DS, Flatley M, Caputo R, O'Shaughnessy C, Low R, Fanelli C, Popma J, Fitzgerald P, Kuntz R; PRE-Dilatation vs Direct Stenting In Coronary Treatment (PREDICT) Trial. *Am J Cardiol* 2001;88:1364-1369.

Bauters C, Hubert E, Prat A, Bougrimi K, Van Belle E, McFadden EP, Amouyel P, Lablanche JM, Bertrand M.; Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998 May;31(6):1291-8.

Beatt KJ, Luijten HE, de Feyter PJ, van den Brand M, Reiber JH, Serruys PW. Change in diameter of coronary artery segments adjacent to stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: failure of percent diameter stenosis measurement to reflect morphologic changes induced by balloon dilation. *J Am Coll Cardiol* 1988 Aug;12(2):315-23.

Briguori C, Sheiban I, De Gregorio J, Anzuini A, Montorfano M, Pagnotta P, Marsico F, Leonardo F, Di Mario C, Colombo A. Direct coronary stenting without predilatation. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1910-1915.

Brito FS Jr, Caixeta AM, Perin MA, Rati M, Arruda JA, Cantarelli M, Castello H Jr, Machado BM, Silva LA, Ribeiro EE, da Luz PL; DIRECT Study Investigators. *Am J Cardiol* 2002;89:115-120.

Brueck M, Scheinert D, Wortmann A, Bremer J, von Korn H, Klinghammer L, Kramer W, Flachskampf FA, Daniel WG, Ludwig J.; Direct coronary stenting versus predilatation followed by stent placement. *J Cardiol* 2002 Dec1;90(11):1187-92.

Carrié D, Khalifé K, Citron B, Izaaz K, Hamon M, Juiliard JM, Leclercq F, Fourcade J, Lipiecki J, Sabatier R, Boulet V, Rinaldi JP, Mourali S, Fatouch M, El Mokhtar E, Aboujaoudé G, Elbaz M, Grolleau R, Steg PG, Puel J; Comparison of direct coronary stenting with and without predilatation in patients with stable angina pectoris. BET (Benefit Evaluation of Direct Coronary Stenting) Study Group. *Am J Cardiol* 2001;87:693-698.

Andersen HR, Nielsen TT, Vesterlund T, Grande P, Abildgaard U, Thayssen P, Pedersen F, Mortensen LS; DANAMI-2 (Danish multicenter randomized study on fibrinolytic therapy vs. Acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003 Aug;146(2):234-41.

Dirschinger J, Kastrati A, Neumann FJ, Boekstegers P, Elezi S, Mehilli J, Schühlen H, Pache J, Alt E, Blasini R, Steinbeck G, Schömig A.; Influence of Balloon Pressure During Stent Placement in Native Coronary Arteries on Early and Late Angiographic and Clinical Outcome. *Circulation* 1999;100:918-923.

Edelman ER; Vessel size, antioxidants, and restenosis: never too small, not too little, but often too late. *Circulation* 1998 Feb10;97(5):416-20.

Edelman ER, Rogers C.; Stent-versus-stent equivalency trials: are some stents more equal than others? *Circulation* 1999;100:896-898.

Elbaz M, El Mokhtar E, Khalifé K, Citron B, Izaaz K, Hamon M, Juliard JM, Leclercq F, Fourcade J, Lipiecki J, Sabatier R, Boulet V, Rinaldi JP, Mourali S, Fatouch M, Asmar A, Steg PG, Puel J, Carrié D; Is Direct Coronary Stenting the Best Strategy for Long-Term Outcome? Results of the Multicentric Randomized Benefit Evaluation of Direct Coronary Stenting (BET) Study. *Am Heart J.* 2002;144:e7.

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. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation* 1990 Oct;82(4):1516-202. 24.

Finet G, Weissman NJ, Mintz GS, Satler LF, Kent KM, Castagna MT, Ajani AE, Pichard AD.; Comparison of luminal enlargement by direct coronary stenting versus predilation coronary stenting by three-dimensional volumetric intravascular ultrasound analysis. *Am J Cardiol* 2001;88:1179-1182.

Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M; A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease.

Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994 Aug25;331(8): 496-501.

Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, May A, Schömig A; Platelet activation and coronary stent implantation. Effect of antithrombotic therapy. *Circulation* 1996;94:279-285.

Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Pache J, Dotzer F, Sattelberger U, Dirschinger J, Schömig A; Impact of lesion complexity on the capacity of a trial to detect differences in stent performance: results from the ISAR-STEREO trial.

Am Heart J. 2003 Nov;146(5):882-6.

Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskuläre Chirurgie,
Hrsg. v. Hombach; Schattauer, Stuttgart 2001

Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Dirschinger J, Mehilli J, Schühlen H, Blasini R, Neumann FJ; Prognostic value of the modified American College of Cardiology/ American Heart Association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent implantation. *Circulation* 1999 Sept.21;100(12):1285-90.

Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ; Predictive Factors of Restenosis after Coronary Stent Placement. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Nov.15;30(6):1428-36.

Kiemeneij F, Serruys PW, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Albertsson P, Fajadet J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, Disco CM, Morel MA; Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty : five year clinical follow-up of Benestent-I trial. *J Am Coll Cardiol* 2001 May;37(6):1598-603.

Laarman G, Muthusamy TS, Swart H, Westendorp I, Kiemeneij F, Slagboom T, van der Wieken R; Direct coronary stent implantation: safety, feasibility, and predictors of success of the strategy of direct coronary stent

implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001 Apr;52(4):443-8.

Lafont A, Durand E, Rahal S, de Oliveira M, Guerin Y, Fernandez F, Desnos M, Guerot C; Restenosis: Physiopathology, treatments and prevention. *Ann Cardiol Angiol* 1995 Sep; 44(7):349-53.

Larrazet F, Philippe F, Caussin C, Lancelin B, Aptecar E, Pernes JM, Laborde F, Dibie A ; Feasibility, safety, cost effectiveness and 1 year follow-up of coronary stenting without predilation: a matched comparison with the standard approach. *Int J Cardiol* 2001 Sep-Oct;80 (2-3):187-92.

Le Breton H, Bosch J, Commeau P, Brunel P, Gilard M, Breut C, Bar O, Geslin P, Tirouvanziam A, Maillard L, Moquet B, Barragan P, Dupouy P, Grollier G, Berland J, Druelles P, Rihani R, Huret B, Leclercq C, Bedossa M; Stent Without Balloon Predilation (SWIBAP) Study Group; Randomized comparison of coronary stenting with and without balloon predilatation in selected patients. *Heart* 2001 Sept;86(3):302-8.

Machraoui Abderrahman, Grewe Peter, Fischer, Alfons; Koronarstenting. Steinkopff-Verlag Darmstadt 2001:274-275.

Martínez-Elbal L, Ruiz-Nodar JM, Zueco J, López-Minguez JR, Moreu J, Calvo I, Ramirez JA, Alonso M, Vazquez N, Lezaun R, Rodriguez C; Direct coronary stenting versus stenting with balloon pre-dilation: immediate and follow-up results of a multicentre, prospective, randomized study. The DISCO trial. *Eur Heart J* 2002 Apr;23(8):633-40.

Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Chuang YC, Ditrano CJ, Leon MB; Patterns of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. *Circulation* 1995;91(7):1959-65.

Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB; Arterial remodeling after coronary Angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:35-43.

Mudra H, di Mario C, de Jaegere P, Figulla HR, Macaya C, Zahn R, Wennerblom B, Rutsch W, Voudris V, Regar E, Henneke KH, Schächinger V, Zeiher A; OPTICUS (OPTimization with ICUS to reduce stent restenosis) Study Investigators. Randomized Comparison of Coronary Stent Implantation Under Ultrasound or Angiographic Guidance to Reduce Stent Restenosis. *Circulation* 2001;104:1343.

Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, Yokoi H, Hamasaki N, Horiuchi H, Ohishi H; Restenosis after successful percutaneous transluminal Coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988 Sep;12(3) :616-23.

Rogers C, Parikh S, Seifert P, Edelman ER; Endogenous Cell Seeding: Remnant Endothelium After Stenting Enhances Vascular Repair. *Circulation* 1996; 94:2909-2914.

Rutherford JD, Braunwald E and Cohn PF (1988). Chronic ischemic heart disease. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. E. Braunwald. Philadelphia, WB Saunders Company: 1314-78.

Schwartz RS The vessel wall reaction in restenosis. *Semin Interv Cardiol* 1997 Jun;2(2):83-8.

Schwartz RS, Henry T. Pathophysiology of coronary *Rev Cardiovasc Med.* 2002;3(suppl 5):S4-S9.

Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al.; A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent study Group. *N Engl J Med* 1994 Aug 25;331(8):489-95.

Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K.
A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-9.

Schömig A, Kastrati A, Mudra H, Blasini R, Schühlen H, Klauss V, Neumann FJ.; Four-year experience with Palmatz-Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure. *Circulation* 1994;90:2716-24.

TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985 Apr 4;12(14):932-6.

Timurkaynak T, Ozdemir M, Cengel A, Ciftci H, Cemri M, Erdem G, Yalcin R, Boyaci B, Dortlemez O, Dortlemez H: Myocardial injury after apparently successful coronary stenting with or without balloon dilatation: direct versus conventional stenting. *J Invasive Cardiol* 2002;14:167-170.

Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, Cohen E, Burton J, Kleiman N, Talley D, Sapp S, Booth J, Cabot CF, Anderson KM, Califf RM. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. *The Lancet* 11 Dec 1999;354(9195):2019-24.

Wilson SH, Berger PB, Mathew V, Bell MR, Garratt KN, Rihal CS, Bresnahan JF, Grill DE, Melby S, Holmes DR Jr; Immediate and Late Outcomes after Direct Stent Implantation without Balloon Predilatation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:937-43.

8. Abkürzungen

atm	Maßeinheit für Druck: 1 atm = 101,325 Pa
CS	konventionelles Stenting
DS	direktes Stenting
Fr	French, Einheit für den Durchmesser medizinischer Katheter (1 Fr=0,33 mm)
RAO	Einstellung der Röntgenanlage (right anterior oblique)
LAD	Left anterior descending
RR	relatives Risiko
TIMI flow	Thrombolysis in Myocardial Infarction flow
RD	Referenzdurchmesser
DS	diameter stenosis
MLD	minimaler Lumendurchmesser
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty
CI	confidence interval, Konfidenzintervall

Danksagung

Für die freundliche Bereitstellung des Themas dieser Arbeit danke ich dem Direktor des Deutschen Herzzentrums München und der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, Herrn Professor Dr. med. Albert Schömig sowie Herrn Professor Dr. med. Adnan Kastrati.

Bei meiner persönlichen Betreuerin Frau PD Dr. med. Julinda Mehilli möchte ich mich für die intensive Betreuung während dieser Zeit und für ihre Hilfe und Geduld bei der Erstellung dieser Arbeit ganz besonders bedanken.

Zudem danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Stentgruppe, vor allem Frau Holle, Frau Hösl und Frau Rodrigues für ihre freundliche und sehr hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Studie ganz herzlich.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie, die mir bei der Entstehung dieser Arbeit stets mit Rat und Tat und zudem viel Geduld zur Seite stand.