

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)  
Deutsches Herzzentrum München Technische Universität München,  
Klinikum rechts der Isar

**Antibiotische Behandlung gegen Chlamydia pneumoniae und  
Neointima-Proliferation nach Einsatz von koronarem Stent**

Nader Joghetaei

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. Hon.-Prof. Dr. F.-J. M. Neumann, Albert-Ludwigs-  
Universität Freiburg (schriftliche Beurteilung)  
1. Priv.-Doz. Dr. I. Ott (mündliche Prüfung)  
2. Univ.-Prof. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 15.03.2006 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 27.09.2006 angenommen.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Zusammenfassung</b> .....	<b>4</b>
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>5</b>
2.1 Koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt.....	5
2.2 Therapeutische Intervention mittels PTCA mit Stentimplantation.....	6
2.3 Rolle einer vaskulären Infektion bezüglich der koronaren Herzerkrankung.....	7
<b>3. Zielsetzung der Arbeit</b> .....	<b>9</b>
<b>4. Methodik</b> .....	<b>9</b>
4.1 Auswahl der Patienten.....	9
4.2 Postinterventionelle medikamentöse Nachbehandlung.....	10
4.3 Studienprotokoll.....	10
4.4 Klinischer Verlauf und Patientenkontakt.....	11
4.5 Angiographische Analyse.....	11
4.6 Statistische Analyse.....	12
<b>5. Ergebnisse</b> .....	<b>13</b>
5.1 Charakteristika von Patienten, Cpn-Titer, klinischen und angiogr. Befunden.....	13
5.2 Klinischer Verlauf vier Wochen, sechs Monate und ein Jahr nach Stent.....	14
5.3 Korrelation zwischen Behandlung und Cpn-Titer.....	14
<b>6. Diskussion</b> .....	<b>15</b>
6.1 Charakterisierung der Studienpopulation.....	15
6.2 Reaktionen der koronaren Gefäßwand auf eine Stentimplantation.....	15
6.3 Der Effekt von Roxithromycin auf die Restenose.....	16

6.4 Schlussfolgerung.....	18
<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>19</b>
<b>8. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>24</b>
<b>9. Lebenslauf.....</b>	<b>28</b>
<b>10. Danksagung.....</b>	<b>29</b>
<b>11. Veröffentlichungen.....</b>	<b>30</b>

## 1. Zusammenfassung

Eine vaskuläre Infektion mit *Chlamydia pneumoniae* kann entzündliche Reaktionen verstärken, die eine wichtige Rolle in der Neointima-Bildung spielen. Diese stellt die Hauptursache der Restenose nach einer Stentimplantation dar. Das Ziel unserer Studie war es, zu untersuchen, ob die antibiotische Behandlung einer Infektion mit *C pneumoniae* eine Restenose nach einer koronaren Stent-Implantation verhindert.

Wir haben 1010 Patienten mit erfolgreicher Stentimplantation eingeschlossen in eine randomisierte Doppelblindstudie. Die Patienten haben das Makrolid-Antibiotikum Roxithromycin oder Placebo in einer Dosierung von 300 mg täglich für 28 Tage erhalten. Der primäre Endpunkt war die Häufigkeit einer Restenose (Durchmesser-Stenose  $\geq 50\%$ ) in der Nach-Angiographie. Der sekundäre Endpunkt war die Zielgefäßrevaskularisationsrate innerhalb des ersten Jahres nach der Stent-Implantation. Eine weitere Analyse galt dem Behandlungseffekt hinsichtlich des *C pneumoniae*-Titers im Serum. Die Analysen erfolgten gemäss dem Prinzip des „intention to treat“.

Die Rate der angiographischen Restenose betrug 31% (157 Läsionen) in der Roxithromycin-Gruppe und 29% (148) in der Placebo-Gruppe (relatives Risiko 1,08 [95%-Konfidenzintervall 0,92-1,26];  $p=0,43$ ). Dies entspricht einer Zielgefäßrevaskularisationsrate von 19% bzw. 17% (1,13 [0,95-1,36];  $p=0,30$ ). Die kombinierte 1-Jahres Rate von Tod und Myokardinfarkt betrug 7% in der Roxithromycin-Gruppe und 6% in der Placebo-Gruppe ( $p=0,45$ ). Wir zeigten eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und *C pneumoniae* Antikörpertiter ( $p=0,038$  für Restenose,  $p=0,006$  für Revaskularisation), die Roxithromycin bei hohen

Titern bevorzugte (adjustierte odds ratio betrug bei einem Titer von 1/512 entsprechend 0,44 [0,19-1,06] und 0,32 [0,13-0,81]).

Ein nicht selektiver Gebrauch von Roxithromycin ist inadäquat für die Prävention einer Restenose nach koronarer Stent-Implantation. Es gibt jedoch einen differenzierten Effekt, der vom Cpn-Titer abhängig ist. Roxithromycin reduzierte die Restenose bei Patienten mit hohen Titern.

## **2. Einführung**

### 2.1 Koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt

Die koronare Herzerkrankung hat die Menschheit wahrscheinlich schon, seit es diese Spezies gibt, geplagt, aber sie ist erst im letzten Jahrhundert auf der Liste der Todesursachen an erste Stelle gerückt. Die erste Beschreibung der Symptome dieser Erkrankung erfolgte 1768 durch den englischen Arzt William Heberden.

Basierend auf den von Centers for Disease Control (CDC) herausgegebenen Daten verstirbt jeder zweite Amerikaner an kardiovaskulären Erkrankungen. Die jährliche Gesamtzahl beläuft sich in den USA auf über 975.000, von welchen etwa 500.000 an einem Myokardinfarkt versterben. Die grosse Mehrzahl dieser Fälle basiert auf koronarer Herzerkrankung, unter welcher etwa fünf Millionen Amerikaner leiden <sup>31</sup>.

Bei Patienten, die einen Herzinfarkt erleiden, finden sich in 40-50% ST-Hebungen im EKG. Etwa 25 bis 30% aller Herzinfarkte, die nicht tödlich enden, werden vom Patienten nicht bemerkt und werden durch routinemäßig erfolgte EKG-Untersuchungen oder Autopsien entdeckt. Die frühe Mortalitätsrate beläuft sich bei fünf bis 30 %, was von Patient zu Patient unterschiedlich ist, wobei die Hälfte aller Todesfälle, die meistens durch Kammerflimmern bedingt sind, sich ereignen, bevor der Patient das Krankenhaus erreicht. Unter den Patienten, die das Krankenhaus erreichen, sterben etwa 25 % in den ersten 48 Stunden. Männer erleiden ihren ersten Herzinfarkt typischerweise zehn Jahre früher als Frauen <sup>32</sup>. Myokardinfarkte mit einer ST-Hebung im EKG resultieren in über 90 % der Fälle aus einem thrombotischen Verschluss einer Koronararterie. Zu den nicht- atherosklerotischen Ursachen zählen Emboli(Vorhofflimmern, Endokarditis), Kokainabusus, Trauma oder Kontusion, Arteritis, Vasospasmus sowie Dissektion. Myokardinfarkte ohne eine ST-Hebung (NSTEMI) im EKG

sind typischerweise durch einen Thrombus bedingt, der eine vorbestehende Stenose nicht vollständig verschließt. Es wird angenommen, dass etwa zwei Drittel aller Myokardinfarkte durch jene Plaques verursacht werden, die eine Stenose von weniger als 50 % im Gefäßlumen bedingen. Eine Entzündung der Gefäßwand spielt bei der Plaqueruptur eine entscheidende Rolle<sup>33</sup>.

## 2.2 Therapeutische Intervention mittels PTCA mit Stentimplantation

In den letzten Jahren hat die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), vor allem in Kombination mit einer Stentimplantation, die interventionelle Kardiologie revolutioniert. Die PTCA wurde von Dr. Andreas Grüntzig entwickelt, der dieses Verfahren zum ersten Mal an einem Menschen im Jahre 1977 an der Universitätsklinik von Zürich angewendet hat. Hierbei wird unter Lokalanästhesie eine Femoralarterie punktiert und über diesen Zugang, unter fluoroskopischer Sicht, ein Katheter in die gewünschte Koronararterie positioniert wird (Figur 3). Durch Gabe von Kontrastmittel wird eine Stenose bzw. Okklusion dargestellt. Ein zweiter Katheter, mit einem expandierbaren Ballon an der Spitze, wird sodann in den Führungskatheter eingeführt und in die gewünschte Position manövriert. Ein flexibler Draht wird dabei distal der Läsionsstelle positioniert und nun wird versucht, den Ballon im nicht entfalteten Zustand durch die Läsion zu befördern. Mit einem Gemisch aus Kontrastmittel und Kochsalz wird der Ballon mehrere Male für 30 bis 120 Sekunden oder länger expandiert. Aufgrund von intravasalen Ultraschalluntersuchungen und pathoanatomischen Befunden weiss man, dass eine Überdehnung der Gefäßwand mit Zunahme des äußeren Gefäßdurchmessers und ein Plaqueeinriss mit Einriss der Intima und/ oder Teilen der Media für den Gewinn an Lumendurchmesser verantwortlich ist<sup>36,37</sup>. Sofern die Implantation eines Stents ebenfalls vorgesehen ist, wird dies in der gleichen Sitzung bewerkstelligt. Die häufigste späte Komplikation der PTCA/Stentimplantation ist die Restenose, die typischerweise zwei bis sechs Monate nach der Intervention auftritt und häufig die Folge von Neointima-Hyperplasie und „remodeling“ des Gefäßes ist. Die Inzidenz beträgt 30-40 % für eine PTCA und 15-20 % für eine Stentimplantation. Eine Reihe von Faktoren klinischer, anatomischer und interventionsbedingter Art begünstigen die Restenose. Neuere Studien haben herausgefunden, dass jene Stents mit dünnen Maschen weniger Restenose und Reinterventionen zur Folge haben als jene mit dickeren Maschen<sup>35</sup>.

## 2.3 Rolle einer vaskulären Infektion bezüglich der koronaren Herzerkrankung

Der potentielle Zusammenhang zwischen infektiösen Erregern und Atherosklerose hat beträchtliche Aufmerksamkeit erlangt <sup>1</sup>. Chlamydia pneumoniae (Cpn), eine häufige Ursache von Atemwegs-Infektionen, ist einer der Kandidaten, die für diesen Zusammenhang am wahrscheinlichsten in Frage kommen <sup>2-7</sup>. So haben beispielsweise Thom et al. in einer Fall-Kontroll-Studie bei Männern, die 55 Jahre alt oder jünger waren sowie Frauen, die 65 Jahre oder jünger waren, die Assoziation zwischen koronarer Herzerkrankung und vorangegangener Infektion mit C. pneumoniae, ermittelt durch den IgG-Titer, untersucht <sup>2</sup>. Hierbei wurden 171 Fälle eingeschlossen, die eine angiographisch ermittelte Koronarstenose von zumindest 50 % in einer Koronararterie aufwiesen, sowie 120 Kontrollpatienten, die keine bekannte koronare Herzerkrankung hatten. Nach Adjustierung hinsichtlich des Alters, Geschlechts, und der Jahreszeit, zu der die Blutabnahme stattfand, betrug die odds ratio (OR) für die Assoziation zwischen koronarer Herzerkrankung und positivem Antikörperbefund 2,6 (95 % Konfidenzintervall, 1,4-4,8). Unter den Rauchern betrug die OR 3,5, bei den Patienten, die noch nie geraucht hatten, betrug die OR 0,8 (95 %-Konfidenzintervall, 0,3-1,9). Diese Studie konnte das Vorhandensein einer Verbindung zwischen der koronaren Herzerkrankung und der Cpn-Infektion stützen, aber es bleibt weiterhin offen, wie diese Ergebnisse zu interpretieren sind <sup>2</sup>.

Die putative Rolle der Cpn wird ihrer Fähigkeit zugerechnet, entzündliche Reaktionen in der Gefäßwand zu verstärken, die die Progression von Atheromen und Initialisierung von thrombotischen Komplikationen kontrollieren <sup>1</sup>. Die Infektion einer Zelle mit Cpn verursacht eine Aktivierung verschiedener prothrombotischer und proinflammatorischer Gene auf Transkriptionsebene. Hierzu gehören Gene, die für tissue factor und Adhäsionsmoleküle kodieren, wie zum Beispiel ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) und E-Selektin <sup>8-10</sup>. Fryer et al. <sup>9</sup> haben venöse Endothelzellen mit

den verschiedenen Chlamydien-Spezies wie *C. pneumoniae* und *C. trachomatis* infiziert und festgestellt, dass in diesen infizierten Zellen die Expression von tissue factor um das Vierfache angestiegen war, und dass dieser Anstieg sein Maximum 18 Stunden nach erfolgter Infektion aufwies. Zudem stieg die Expression von tissue factor an, obwohl ein Tetracyclin-Antibiotikum hinzugegeben worden war, was vermuten lässt, dass jener chlamydiale Faktor, der verantwortlich war für die Stimulation der tissue factor-Synthese in den infizierten venösen Endothelzellen, bereits vorher gebildet worden war. Eine zusätzliche Erkenntnis, die sich aus der Beobachtung der infizierten Zellen ergab, war, dass die Adhäsion der Thrombozyten signifikant gestiegen war, wenn die Endothelzellen durch Chlamydien-Spezies infiziert wurden.

Die Neointima-Bildung nach perkutaner Angioplastie wird, so wie die koronare Herzerkrankung in nativen Gefäßen, durch entzündliche Prozesse ausgelöst, die durch die Verletzung des Gefäßes während der Intervention hervorgerufen werden<sup>11-18</sup>. Farb et al. haben die Morphologie humaner Koronararterien früh und spät nach einer Stentimplantation histologisch untersucht. Hierbei ist es ihnen gelungen, den zeitlichen Ablauf der histologischen vaskulären Reaktionen auf die Stentimplantation zu verfolgen. In einer frühen Phase (11 Tage) nach der Stentimplantation, waren Fibrin, Thrombozyten und Entzündungszellen der akuten Phase fast immer in unmittelbarer Nachbarschaft von Stentmaschen vorhanden. Entscheidend für die Schwere der Entzündung war der Kontakt des Stents mit der Gefäßwand der Arterie. Es bestand eine erhöhte Anzahl an inflammatorischen Zellen, wenn die Stentmaschen in unmittelbarer Nachbarschaft mit der verletzten Media oder dem "lipid core" der Plaques waren, als wenn die Stentmaschen nahe bei den fibrösen Plaques waren. Hinzu kam, dass eine Neointima, die glatte Muskelzellen enthielt, sich etwa zwei Wochen nach der Stentimplantation nachweisen ließ. Wenn man sich die späteren Veränderungen (30 Tage) vergegenwärtigt, so zeigte sich, dass das histologische Ergebnis der Stentimplantation durch Neointima-Wachstum im Stent bestimmt wird und nicht durch die Größe der Arterien und Stents beeinflusst ist<sup>13</sup>.

Die Neointima-Bildung ist eines der gegenwärtig schwierigsten Probleme in der interventionellen Kardiologie. Nach koronarer Stentimplantation, der am meisten eingesetzten Behandlungsmethode, ist die Neointima-Bildung für über 90 % des späten Lumenverlustes (late lumen loss) verantwortlich<sup>19</sup>. Eine effektive pharmakologische Prävention konnte bis jetzt noch nicht gefunden werden.



In Tiermodellen konnte die Neointima-Bildung durch das antiinflammatorische Zytokin Interleukin 10<sup>14</sup>, tissue factor pathway inhibitor-1<sup>15</sup>, und durch Hemmung von ICAM-1-assoziiertes Adhäsion via Mac-1 Antikörper oder Mac-1 knock-out<sup>16,17</sup> unterdrückt werden. Somit sind Oberflächenrezeptoren, die bei der Infektion einer Zelle mit Cpn hochreguliert werden<sup>8-10</sup>, an den entscheidenden Mechanismen der Neointima-Bildung beteiligt. Krüll et al. haben die durch C.pneumoniae hervorgerufene Aktivierung von Endothelzellen untersucht und konnten in diesem Zusammenhang eine vermehrte Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle aufzeigen, die gefolgt war von einer zunächst lockeren („rolling“), dann festen Adhäsion und schließlich Transmigration der Leukozyten (Monozyten, Granulozyten). Zusätzlich konnte eine vermehrte Expression von E-Selektin, ICAM-1 und VCAM-1 auf Zelloberfläche sowie auf mRNA-Ebene demonstriert werden<sup>8</sup>. Da Cpn in bis zu 79 % der Läsionen humaner Koronar-Arterien gefunden wird<sup>21</sup>, könnte eine Unterdrückung der Gefäßinfektion mit Cpn die Neointima-Bildung reduzieren.

### **3. Zielsetzung der Arbeit**

Auf dem Boden dieser Überlegungen führten wir die randomisierte, plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie durch, genannt ISAR-3 (Intracoronary-Stenting-and-Antibiotic-Regimen). In dieser Studie haben wir den Effekt von Roxithromycin, einem Makrolid-Antibiotikum, wirksam gegen Chlamydien, auf Restenose nach Stentimplantation untersucht. Wir haben ebenso die Beziehung zwischen Behandlungseffekt und Cpn-Titer im Serum erfasst.

### **4. Methodik**

#### **4.1 Auswahl der Patienten**

Die Grundlage der vorliegenden Arbeit ist eine weitergehende Analyse aller 1010 Patienten der ISAR-3 Studie unserer Klinik, die 2001 publiziert wurde<sup>38</sup>. Patienten mit erfolgreicher Stentimplantation waren geeignet, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Wir haben Patienten ausgeschlossen, die eine Kontraindikation für

Roxithromycin hatten, Indikation für eine antibiotische Behandlung aufwiesen und die sich mit der Teilnahme an der Studie nicht einverstanden erklärten.

Die Studie wurde von unserer Ethik-Kommission genehmigt.

#### 4.2 Postinterventionelle medikamentöse Nachbehandlung

Die Stentimplantation erfolgte wie bereits andernorts beschrieben <sup>21</sup>. Die Verabreichung von Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten war dem Operateur überlassen. Im Allgemeinen wurden die Glykoprotein- IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten Patienten mit akuten Koronarsyndromen oder Diabetes mellitus verabreicht. Alle Patienten erhielten Ticlopidin 250 mg zweimal täglich für vier Wochen und Aspirin 100 mg, zweimal täglich, als Dauermedikation.

#### 4.3 Studienprotokoll

Wir haben uns für eine prospektiv angelegte, randomisierte und Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie entschieden. Innerhalb von zwei Stunden nach der Stentimplantation erhielten die Studienpatienten entweder Roxithromycin (Rulid<sup>®</sup>), in Form von 300 mg Tabletten, oder das identisch erscheinende Placebo einmal täglich für jeweils vier Wochen. Die doppelblinde Zuteilung zu den Behandlungsgruppen basierte auf Nummern, die vom Computer in zufälliger Reihenfolge erstellt wurden.

Wir verabreichten die erste Dosis der Studienmedikation unmittelbar nach der Randomisierung. Zur selben Zeit erfolgte die Blutabnahme zur Bestimmung von Serum-Immunglobulin gegen Cpn-Antigene mittels Mikro-immunofluoreszenz-Test ( Fa. Lab Systems, Helsinki, Finnland ). Bis zur heutigen Zeit stellt dieser Test die sensitivste und spezifischste Methode zur Diagnose einer Cpn-Infektion dar <sup>22</sup>. Wir bestimmten drei Titerstufen: 1/32, 1/128 und 1/512. Hierbei wird das Patientenseum in den o.a. Verdünnungsreihen auf Objektträger aufgetragen, die mit Antigenen von C.psittachi, C.trachomatis und C.pneumoniae beschichtet sind. Nach erfolgter Inkubation werden die

Objektträger gewaschen, getrocknet und mit Fluoreszenz-markierten Antikörpern versehen. Nach erneutem Waschen und Trocknen werden die Proben unter einem Fluoreszenzmikroskop nach ihrer Fluoreszenzstärke bei der jeweiligen Verdünnungsstufe untersucht und somit die Titerstufe im Falle einer stattgehabten Infektion semiquantitativ ermittelt.

Die Plasma-Konzentrationen von Kreatin-Kinase ( CK ) und ihrem Isoenzym CK-MB wurden systematisch ermittelt für 48 Stunden nach der Intervention.

#### 4.4 Klinischer Verlauf und Patientenkontakt

Die Compliance wurde durch die Angabe über die Anzahl der eingenommenen Tabletten im Zeitraum von 30 Tagen nach der Stentimplantation erfasst. Die Patienten erhielten nach sechs Monaten eine routinemäßig durchgeführte Koronarangiographie. Wir haben die Patienten nach einem Jahr telefonisch kontaktiert und sie über etwaige kardiale und/oder nichtkardiale Komplikationen und ihr subjektives Befinden befragt. Für Patienten, die in diesem Rahmen über kardiale Symptome berichteten, wurde mindestens eine klinische und elektrokardiographische Untersuchung ambulant oder durch den behandelnden Arzt durchgeführt. Nach einem Jahr wurden alle Patienten-Informationen, die aus erneuten Krankenhausaufenthalten stammten, vom behandelnden Arzt zur Verfügung gestellt wurden oder in unserer Ambulanz erstellt wurden, in eine gemeinsame Datenbank überführt.

#### 4.5 Angiographische Analyse

Die angiographischen Befunde wurden auf CD gespeichert und noch vor der Entblindung der Studienpopulation analysiert. Die quantitative Analyse wurde, wie andernorts beschrieben, durchgeführt<sup>21</sup>.

Wir ermittelten den minimalen Referenz-Durchmesser des Gefäßlumens, den Stenosegrad in Prozent und den Durchmesser des maximal aufgedehnten Ballons durch ein Analyse-System ( CMS, MEDIS Medical Imaging Systems, Nuenen, the Netherlands ).

Eine akute Lumen-Zunahme (acute gain) wurde berechnet als die Differenz zwischen dem minimalen Lumendurchmesser nach der Stentimplantation und vor der Gefäßdilatation, der späte Lumenverlust (late loss) als die Differenz zwischen dem minimalen Lumendurchmesser

nach der Stentimplantation und dem minimalen Lumendurchmesser zum Zeitpunkt des follow-up, die Netto-Zunahme als die Differenz zwischen dem minimalen Lumendurchmesser zum Zeitpunkt des follow-up und dem minimalen Lumendurchmesser vor der Gefäßdilatation. Der Verlustindex wurde berechnet als das Verhältnis des späten Verlustes zur akuten Zunahme.

Der primäre Endpunkt war das Auftreten von angiographischer Restenose, definiert als eine Durchmesser-Stenose (50 % zum Zeitpunkt der follow-up-Angiographie). Als unseren sekundären Endpunkt bestimmten wir die Rate der Revaskularisation im Zielgefäß innerhalb eines Jahres nach dem Einschluss in die Studie. Wir definierten die Zielläsionsrevaskularisation als eine Bypass-Operation an der Koronararterie oder eine wiederholte perkutane Angioplastie in jenem Gefäß, das mit Stent versorgt wurde. Diese wurde durchgeführt bei Symptomen oder Zeichen einer Ischämie in Gegenwart von angiographischer Restenose. Im Hinblick auf unsere primären und sekundären Endpunkte führten wir eine spezifizierte Analyse der Interaktion zwischen der zugeteilten Behandlungsmethode und dem Cpn-Titerlevel.

Wir untersuchten ebenso andere angiographische Indices der Restenose, inklusive später Verlust, Verlust-Index und Durchmesser-Stenose in Prozent, sowie das Auftreten von schwerer Stenose, definiert als eine Durchmesser-Stenose  $\geq 70$  %.

Wir dokumentierten zusätzlich noch die Todesfälle welcher Ursache auch immer sowie die Rate der Herzinfarkte. Ein Herzinfarkt wurde definiert als das Vorhandensein neuer Q Wellen in zwei oder mehr zusammenhängenden elektrokardiographischen Ableitungen oder ein Anstieg der Kreatin-Kinase oder ihres Isoenzym Kreatin-Kinase MB auf mindestens den dreifachen Wert des oberen Referenzwertes in zwei Blutproben während des Krankenhausaufenthaltes oder auf den zweifachen Wert des oberen Referenzwertes nach der Entlassung. Damit dieses Endpunktkriterium erfüllt werden konnte, mussten Patienten, die sich ursprünglich wegen einem Herzinfarkt vorgestellt hatten, neue ST-Streckenveränderungen aufweisen und einen Anstieg der Kreatin-Kinase von mindestens 50 % des früheren Wertes in wenigstens zwei Blutproben haben, die zumindest den dreifachen Wert des oberen Referenzwertes erreichten.

#### 4.6 Statistische Analyse

Zur Berechnung der Größe der Proben nahmen wir eine angiographische Restenoserate von 30 % in der Kontrollgruppe an <sup>21</sup>. Das Studiendesign wurde so eingerichtet, dass wir mit

einer Teststärke von 80 % eine Verringerung der Restenoserate mit einem Signifikanzniveau von 0,05 detektieren konnten.

Entsprechend diesen Annahmen waren 389 Patienten für jede Behandlungsgruppe erforderlich. Um eventuell fehlenden Re-Angiographien Rechnung zu tragen, beabsichtigten wir, 1000 Patienten einzuschließen.

Alle Analysen wurden gemäß dem Prinzip des „intention-to-treat“ durchgeführt.

Die Daten werden präsentiert als Mittelwert (Standardabweichung), oder Anzahl und Prozentsatz.

Wir erfassten die Unterschiede zwischen den Gruppen mittels eines zweiseitigen chi-Quadratstestes für kategoriale Variablen. Für kontinuierliche Variablen gebrauchten wir den ungepaarten t-Test. Wir analysierten die Überlebensrate mit der Kaplan-Meier Methode und ermittelten die Unterschiede bezüglich der Überlebensrate durch den „log-rank-Test“.

Zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der zugeteilten Behandlungsmethode und dem Cpn-Titer verwendeten wir, unter Berücksichtigung der angiographischen und klinischen Restenose, die logistische Regressionsanalyse. Die odds ratios, die den Behandlungseffekt auf die Restenosevariablen zum Ausdruck bringen, haben wir sowohl mit als auch ohne die Anpassung an das Alter, Geschlecht, die kardiovaskulären Risikofaktoren und Gefäßgröße berechnet. Ein p-Wert, der im zweiseitigen Test kleiner als 0,05 ausfiel, wurde als ein Indikator für statistische Signifikanz erachtet.

## **5. Ergebnisse**

### 5.1 Charakteristika von Patienten, Cpn-Titer, klinischen und angiographischen Befunden

Es wurden nacheinander 1010 Patienten in die Studie eingeschlossen (Abb.) mit 1239 Läsionen, die wir behandelt haben (Abb.2). Ein positiver Cpn-Titer fand sich in 64,8 % der Studienpopulation; die Verteilung der Höhe der Cpn-Titer ergab keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen (Abb.1). Es ergaben sich ebenso keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen hinsichtlich der grundlegenden demographischen, klinischen und angiographischen Charakteristika (Abb.1&2). Ebenso wenig fanden sich signifikante Unterschiede bezüglich der prozeduralen Variablen (Abb.3). Die Studienmedikation wurde von Patienten gut vertragen, wobei 90,3 % der Patienten, die der

Roxithromycin-Gruppe zugeteilt wurden und 91,3 % der Placebo-Gruppe die Studienmedikation über den kompletten Zeitraum einnahmen ( $p = 0,60$ ).

Wir erhielten eine Nach-Angiographie in 849 Patienten mit 1027 Läsionen, wobei der Anteil der Patienten aus der Roxithromycin-Gruppe 82,6 % betrug und der Anteil der Patienten aus der Placebo-Gruppe 85,5 % ( $p=0,21$ ). Unser primärer Endpunkt wies keine signifikanten Unterschiede in den zwei Gruppen auf (Abb.4). Die angiographische Restenoserate betrug 30,4 % in der Roxithromycin-Gruppe und 28,3 % in der Placebo-Gruppe ( $p=0,45$ ). Die entsprechenden Prozentzahlen für die Zielläsionsrevaskularisation betrugen 19,3 % bzw. 17,0 % ( $p=0,30$ ; Abb.4). Es ließen sich bei anderen Indikatoren der Restenosebildung ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen finden.

## 5.2 Klinischer Verlauf vier Wochen, sechs Monate und ein Jahr nach der Stentimplantation

Während der gesamten Studiendauer ergab sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede für die kombinierte Inzidenz von Tod und Herzinfarkt (Bild 1). Nach einem Jahr waren 16 Patienten (3,2 %) aus der Roxithromycin-Gruppe und 13 Patienten (2,6 %) aus der Placebo-Gruppe verstorben (relatives Risiko (95 %-Konfidenzintervall (1,23[0,75-2,00];  $p= 0,58$ ); die Herzinfatkrate betrug 4,0 % bzw. 3,4 % (relatives Risiko 1,18 [0,76-1,83];  $p= 0,61$ ).

## 5.3 Korrelation zwischen Behandlung und Cpn-Titer

Ohne die Angleichungen für Co-Variablen fanden wir einen offensichtlich Titer-abhängigen Gradienten bezüglich des Behandlungseffektes, der eine statistische Signifikanz für Zielgefäßrevaskularisation und für Restenose  $\geq 70$  % erlangte (Tabelle 4). Der Zusammenhang zwischen Behandlung und Cpn-Titer ließ sich durch eine Multivarianzanalyse bestätigen, wobei eine Adjustierung vorgenommen wurde für demographische Variablen, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Gefäßgröße (angiographische Restenose  $\geq 50$  %,  $p=0,038$ ; Restenose  $\geq 70$  %,  $p=0,011$ ; Zielläsionsrevaskularisation,  $p = 0,006$ ).

Wie in der Abb.2 dargelegt, verringerten sich die odds ratios, die den Behandlungseffekt auf die angiographische und klinische Restenose zum Ausdruck bringen, mit steigendem Cpn-

Titer: bei negativen oder geringen Titern (1/32) begünstigten diese odds ratios das Placebo. Bei hohen Titern fand sich ein präventiver Effekt von Roxithromycin auf die Restenose, der bei den höchsten Titern von 1/512 eine statistische Signifikanz erlangte. Es gab keinen erkennbaren Zusammenhang zwischen der kombinierten Rate von Tod und Herzinfarkt (nicht adjustiert  $p=0,82$ ; adjustiert  $p=0,95$ ).

## **6.Diskussion**

### 6.1 Zentrale Aussage der Studie

Unsere randomisierte, Placebo-kontrollierte, Doppelblindstudie untersuchte den Effekt einer gegen Cpn gerichteten Medikation bei der Neointima-Bildung nach erfolgreicher koronarer Stentimplantation. Sie umfasste eine große Gruppe bestehend aus dem gesamten Spektrum von Patienten, die sich einer perkutanen koronaren Intervention unterziehen, wobei Hochrisiko-Gruppen überwogen, wie zum Beispiel akute Koronarsyndrome und komplexe Läsionen. In der gesamten Studienpopulation konnten wir keinen signifikanten Effekt von Roxithromycin auf die klinischen oder angiographischen Korrelate der Neointima-Bildung finden.

Roxithromycin konnte, verglichen mit einem Placebo-Präparat, die angiographische Restenose oder die der Zielgefäßrevaskularisation nicht reduzieren. Dieses Ergebnis ist aber nicht auf einen homogen in der gesamten Studienpopulation ausgebliebenen Effekt von Roxithromycin zurückzuführen, vielmehr ist dies die Folge von zwei sich gegenüberstehenden Effekten, die von den Cpn-Titern abhängen: bei negativen oder niedrigen Titern lässt unsere Studie vermuten, Roxithromycin habe einen ungünstigen Effekt auf Restenose, wohingegen sie bei hohen Titern eine Verringerung der Restenose durch Roxithromycin aufzeigt.

### 6.2 Reaktionen der koronaren Gefäßwand auf eine Stentimplantation

Die kausale Beziehung zwischen entzündlichen Reaktionen und Neointima-Bildung nach perkutaner koronarer Intervention ist gut dargelegt durch mechanistische Studien am Tiermodell<sup>14-17</sup>. Sie wird auch durch Studien an Patienten bestätigt<sup>18,25</sup>.

Komatsu et al. haben mit Stents behandelte Koronararterien von Patienten untersucht, die zwei Tage bis 21 Monate nach der Stentimplantation gestorben waren. Hierbei haben sie ihr Hauptaugenmerk auf histologische und immunhistochemische Aspekte im Verlaufe des Reparaturprozesses gelegt, die in Folge der Stentimplantation und der konsekutiv induzierten Entzündung initialisiert werden. Dabei haben sie festgestellt, dass, neun bis zwölf Tage nach der Stentimplantation, die betroffenen Stellen Thromben und eine frühe Neointima gebildet hatten, wobei letztere zahlreiche Makrophagen und Aktin-negative Spindelzellen aufwies. Vom 64. Tag an haben sämtliche mit Stent versehene Stellen eine Neointimaschicht erkennen lassen, wenn auch in unterschiedlichen Ausmaßen. In nicht-restenosierten Bereichen war die durch Neointima-Bildung hervorgerufene Verdickung deutlich weniger als in stenotischen Bereichen, wengleich hierbei keine qualitativen Unterschiede feststellbar waren; auch hier enthielt die Neointima Makrophagen, aber sie enthielt bevorzugt Aktin-positive glatte Muskelzellen<sup>12</sup>.

Wir ermittelten den Effekt einer gegen Cpn gerichteten Behandlung in einem klinischen Bezug, der sich für diese Fragestellung gut eignet. Die Neointima-Bildung ist für mehr als 90 % des angiographisch erkennbaren späten Lumenverlustes nach Stentimplantation verantwortlich<sup>26</sup>. Unserer Untersuchung kam daher der enge Zeitrahmen zugute, in dem sich eine Neointima bildet. Histopathologische post-mortem Studien am Menschen<sup>12,13</sup> und am Tier<sup>11</sup> nach koronarer Stentimplantation zeigen, dass entzündliche Reaktionen an einem mit Stent versorgten Segment innerhalb von Stunden einsetzen und gegen Ende der ersten Woche nach der Stentimplantation ihren Höhepunkt erreichen. Gleichzeitig wandern vaskuläre glatte Muskelzellen aus der Media aus und proliferieren in der Intima. Die meisten der entzündlichen und proliferativen Reaktionen sind innerhalb des ersten Monats abgeschlossen<sup>11-13</sup>, und ein weiterer später Lumenverlust aufgrund extrazellulärer Matrixbildung geht im Allgemeinen nicht über einen längeren Zeitraum von sechs Monaten hinaus<sup>27,28</sup>. Somit reicht eine vierwöchige antibiotische Behandlung aus, um jene Zeitspanne zu decken, in der die hauptsächlich entzündlichen Reaktionen ablaufen, die dann zur Neointima-Bildung führen. Der Effekt einer derartigen Restenosebehandlung kann innerhalb des ersten Jahres nach der Intervention erfasst werden<sup>27,28</sup>. Deshalb ist die Neointima-Bildung besonders geeignet sein,



um die neuen Behandlungsstrategien zu untersuchen, die auf dem vermutlichen Zusammenhang zwischen Cpn und vaskulärer Entzündung basiert sind.

### 6.3 Der Effekt von Roxithromycin auf die Restenose

Es konnte in der gesamten Population kein Effekt von Roxithromycin anhand angiographischer und klinischer Variablen ausgemacht werden. Trotzdem fanden wir eine graduelle Assoziation zwischen Behandlungseffekt und Immunglobulin G-Titern für Cpn, die, unabhängig von den Hauptrisikofaktoren, statistisch signifikant war. Dieses Ergebnis wird bekräftigt durch die Konsistenz zwischen den Analysen, die auf angiographischen Variablen basiert sind und jenen, die auf dem klinischen Ergebnis beruhen. Nichtsdestotrotz war es eine sekundäre, wenn auch präspezifizierte, Analyse, die den graduellen Behandlungseffekt auf Restenose im Zusammenhang mit Cpn-Titer verdeutlichte.

Aus diesem Grunde müssen unsere Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden und können nicht in die klinische Praxis umgesetzt werden, solange sie nicht durch weitere Studien bestätigt worden sind.

Unsere Studie wirft, mit den erwähnten Einschränkungen, ein neues Licht auf die vaskulären Effekte einer Cpn-Infektion. Sie zeigt einen Roxithromycin-Effekt an, der von der chronischen Reaktion des Wirtes auf die Cpn-Infektion abhängt. Wenn diese Reaktion stark ausgeprägt ist, entwickelt eine Behandlung gegen Cpn einen deutlich günstigen Effekt auf die Neointima-Bildung. Aus einem mechanistischen Standpunkt unterstützen unsere Ergebnisse deutlich die Rolle der Cpn im Rahmen der Neointima-Bildung. Desweiteren unterstreichen sie die prognostische Bedeutung systemischer Entzündungsmarker bei Patienten, die sich einer perkutanen koronaren Intervention unterziehen<sup>18</sup>.

Aus einem klinischen Standpunkt erscheint es bemerkenswert, dass der graduelle Titer-abhängige Behandlungseffekt von Roxithromycin insbesondere sich bei klinisch relevanten Restenosen hervorhob, also jenen mit hochgradigen Restenosen und jenen, die eine erneute Intervention benötigten. Im Hinblick auf die hochgradigen Restenosen erbrachte Roxithromycin einen starken und statistisch robusten und präventiven Effekt in Patienten mit den höchsten Cpn-Titern. Dieses Ergebnis bestätigt unser Konzept, dass eine kurzfristige Unterdrückung der durch Cpn angekehrbelten entzündlichen Reaktionen ausreichen kann, um die Neointima-Bildung zu hemmen. Somit erweisen unsere Studienergebnisse für Patienten

mit deutlich erhöhten Cpn-Titern eine neue Behandlungsoption hinsichtlich der Prävention einer Restenose nach der Stentimplantation.

Es erscheint plausibel, dass die Auswirkung einer Cpn-Infektion auf die Neointima-Bildung - und somit der Effekt einer antibiotischen Behandlung nach Stentimplantation - vom Ausmaß der Immunreaktionen gegen das Pathogen abhängt. Das Ausmaß dieser Reaktionen kann entsprechend dem Pathogen und/oder den Wirtsbedingungen unterschiedlich sein, was aus der Variabilität der Titerhöhe ersichtlich wird. Der potentiell ungünstige Effekt von Roxithromycin bei niedrigen Titern ist schwieriger zu deuten. Unvorhergesehene und ungünstige Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder eine bis dato unbekannte Interaktion mit der Neointima-Bildung könnten als spekulative Erklärungen hierfür angebracht werden.

Da die antibiotische Unterdrückung der Cpn während der gesamten kritischen initialen Phase der Neointima-Bildung<sup>11-13</sup> aufrechterhalten werden konnte, und da Komplikationen im Rahmen einer Stentimplantation in einem vorhersehbaren und gut definierten Zeitrahmen auftreten<sup>27,28</sup>, besaß unsere Studie das adäquate Design, um den Roxithromycin-Effekt auf Restenose nach koronarer Stentimplantation zu erfassen. Das Studiendesign erlaubt es uns jedoch nicht, unsere Ergebnisse auf die natürliche Progression der koronaren Herzerkrankung zu extrapolieren. Abgesehen von Überlegungen hinsichtlich der Größe der Studienpopulation und der Dauer der Nachverfolgung, können wir nicht mit Sicherheit sagen, ob unsere Behandlung ausreichte, um eine vaskuläre Infektion mit Cpn zu eradizieren, oder vielmehr nur vorübergehend zu unterdrücken. Es ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich, eine derartige Eradikation nachzuweisen. Eine Eradikation könnte nötig sein, um eine dauerhafte Prävention der Atheromprogression und ischämischer Komplikationen zu gewährleisten. Die kombinierte Inzidenz von Tod und Herzinfarkt während des ersten Jahres nach der Stentimplantation wurde durch Roxithromycin nicht verringert, genauso wenig konnten wir einen Titer-abhängigen Behandlungseffekt vorfinden. Wir sehen uns nicht imstande, Schlussfolgerungen aus diesen Ergebnissen zu ziehen, weil unsere Studie nicht über die notwendige Teststärke verfügt hat, um diese selteneren Ereignisse zu analysieren.

#### 6.4 Schlussfolgerung

Als Schlussfolgerung lässt sich sagen, dass ein nicht selektiver Gebrauch von Roxithromycin nicht zur Verringerung der Restenose nach Stentimplantation empfohlen werden kann. Bei Patienten jedoch, die hohe Immunglobulin G-Titer für Cpn aufweisen, könnte eine

antibiotische Behandlung gegen Cpn eine exzessive Neointima-Bildung nach koronarer Stentimplantation reduzieren. Falls eine Bestätigung hierfür durch weitere Studien erbracht werden kann, könnte Roxithromycin eine neue Behandlungsoption für die Prävention von Restenose nach koronarer Stentimplantation in Patienten mit hohen Cpn-Titern darstellen.

## 7. Literaturverzeichnis

- 1 Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.
- 2 Thom DH, Grayston JT, Siscovick DS, Wang SP, Weiss NS, Daling JR. Association of prior infection with Chlamydia pneumoniae and angiographically demonstrated coronary artery disease. JAMA. 1992 Jul 1;268(1):68-72.
- 3 Linnanmaki E, Leinonen M, Mattila K, Nieminen MS, Valtonen V, Saikku P. Chlamydia pneumoniae-specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. Circulation. 1993 Apr;87(4):1130-4.
- 4 Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. Circulation 1997; 96: 404-7.
- 5 Maass M, Bartels C, Kruger S, Krause E, Engel PM, Dalhoff K. Endovascular presence of Chlamydia pneumoniae DNA is a generalized phenomenon in atherosclerotic vascular disease. Atherosclerosis. 1998 Oct;140 Suppl 1:S25-30.
- 6 Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, Zhao L, Trehan S, Schwobe EP, Carlquist JF. Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. Circulation. 1998 Feb 24;97(7):633-6.

- 7 Hu H, Pierce GN, Zhong G.  
The atherogenic effects of chlamydia are dependent on serum cholesterol and specific to *Chlamydia pneumoniae*. *J Clin Invest*. 1999 Mar;103(5):747-53.
- 8 Krüll M, Klucken AC, Wuppermann FN, Fuhrmann O, Magerl C, Seybold J, Hippenstiel S, Hegemann JH, Jantos CA, Suttorp N. Signal transduction pathways activated in endothelial cells following infection with *Chlamydia pneumoniae*. *J Immunol*. 1999 Apr 15;162(8):4834-41.
- 9 Fryer RH, Schwobe EP, Woods ML, Rodgers GM.  
*Chlamydia* species infect human vascular endothelial cells and induce procoagulant activity. *J Investig Med*. 1997 Apr;45(4):168-74.
- 10 Dechend R, Maass M, Gieffers J, Dietz R, Scheidereit C, Leutz A, Gulba DC.  
*Chlamydia pneumoniae* infection of vascular smooth muscle and endothelial cells activates NF-kappaB and induces tissue factor and PAI-1 expression: a potential link to accelerated arteriosclerosis. *Circulation*. 1999 Sep 28;100(13):1369-73.
- 11 Carter AJ, Laird JR, Farb A, Kufs W, Wortham DC, Virmani R.  
Morphologic characteristics of lesion formation and time course of smooth muscle cell proliferation in a porcine proliferative restenosis model. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Nov 1;24(5):1398-405.
- 12 Komatsu R, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Becker AE.  
Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans: macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses. *Circulation*. 1998 Jul 21;98(3):224-33.
- 13 Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, Virmani R.  
Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*. 1999 Jan 5-12; 99(1):44-52.

- 14 Feldman LJ, Aguirre L, Ziol M, Bridou JP, Nevo N, Michel JB, Steg PG.  
Interleukin-10 inhibits intimal hyperplasia after angioplasty or stent implantation in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation*. 2000 Feb 29;101(8):908-16.
- 15 Oltrona L, Speidel CM, Recchia D, Wickline SA, Eisenberg PR, Abendschein DR.  
Inhibition of tissue factor-mediated coagulation markedly attenuates stenosis after balloon-induced arterial injury in minipigs. *Circulation*. 1997 Jul 15;96(2):646-52.
- 16 Simon DI, Dhen Z, Seifert P, Edelman ER, Ballantyne CM, Rogers C.  
Decreased neointimal formation in Mac-1(-/-) mice reveals a role for inflammation in vascular repair after angioplasty. *J Clin Invest*. 2000 Feb;105(3):293-300.
- 17 Rogers C, Edelman ER, Simon DI.  
A mAb to the beta2-leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/18) reduces minimal thickening after angioplasty or stent implantation in rabbits. *PNAS* 1998; **95**: 10134-39.
- 18 Buffon A, Liuzzo G, Baisucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A.  
Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34(6):1512-21.
- 19 Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB.  
Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1996 Sep 15;94(6):1247-54.
- 20 Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, Radicke E, Thomson MJ, Karagounis LA, Woods ML, Anderson JL.  
Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Jun;27(7):1555-61.
- 21 Dirschinger J, Kastrati A, Neumann FJ, Boekstegers P, Elezi S, Mehilli J, Schuhlen H, Pache J, Alt E, Blasini R, Steinbeck G, Schomig A.  
Influence of balloon pressure during stent placement in native coronary arteries on early

- and late angiographic and clinical outcome: A randomized evaluation of high-pressure inflation. *Circulation*. 1999 Aug 31;100(9):918-23.
- 22 Wang S. The microimmunofluorescence test for *Chlamydia pneumoniae* infection: technique and interpretation. *J Infect Dis*. 2000 Jun;181 Suppl 3:S421-5.
- 23 Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schuhlen H, Wilhelm M, Dirschinger J. Interlesion dependence of the risk for restenosis in patients with coronary stent placement in multiple lesions. *Circulation*. 1998 Jun 23;97(24):2396-401.
- 24 Harrell FEJ. *Predicting outcomes: applied survival analysis and logistic regression*. Charlottesville: University of Virginia, 1997; 113-92.
- 25 Kastrati A, Koch W, Berger PB, Mehilli J, Stephenson K, Neumann FJ, von Beckerath N, Bottiger C, Duff GW, Schomig A. Protective role against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Dec;36(7):2168-73.
- 26 Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Walsh C, Mackell P, Leon MB. Chronic arterial responses to stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Nov 1;28(5):1134-9.
- 27 Kastrati A, Schomig A, Dietz R, Neumann FJ, Richardt G. Time course of restenosis during the first year after emergency coronary stenting. *Circulation*. 1993 May;87(5):1498-505.
- 28 Asakura M, Ueda Y, Nanto S, Hirayama A, Adachi T, Kitakaze M, Hori M, Kodama K. Remodeling of in-stent neointima, which became thinner and transparent over 3 years: serial angiographic and angioscopic follow-up. *Circulation*. 1998 May 26;97(20):2003-6.
- 29 Gurfinkel E, Bozovich G, Beck E, Testa E, Livellara B, Mautner B.

- Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes. The final report of the ROXIS Study. *Eur Heart J.* 1999 Jan;20(2):121-7
- 30 Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, Allen A, Trehan S, Nielson C, Hall S, Brady J, Egger M, Horne B, Lim T.  
Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection: The Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with *Chlamydia* (ACADEMIC) study. *Circulation.* 1999 Mar 30;99(12):1540-7.
- 31 Deckelbaum L, Chapter 11: Heart Attacks and Coronary Artery Disease,  
Yale Heart Book, S.133-134.
- 32 Cannon CP, Sharis PJ, Chapter 4: Myocardial Infarction, Evidence-Based Cardiology,  
Sharis Peter J., Cannon Christopher P., 2<sup>nd</sup> ed., 2003, S.198.
- 33 Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR,  
Santamore WP.  
Can coronary angioplasty predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation,* 1988 Nov, 78: 1157-66.
- 34 Cleman MW, Chapter 24: Coronary Angioplasty and Interventional Cardiology,  
Yale Heart Book, S.306-308
- 35 Adnan Kastrati, Julinda Mehilli, Josef Dirschinger, Franz Dotzer, Helmut Schühlen, Franz-Josef Neumann, Martin Fleckenstein, Conrad Pfafferott, Melchior Seyfarth, and Albert Schömig  
Intracoronary stenting and angiographic results: Strut Thickness Effect on Restenosis Outcomes (ISAR-STEREO) Trial. *Circulation* 2001;103:2816-2821.
- 36 Platko, W.P., Hollmann, J., Withlow, P.L., Franco, I. Percutaneous transluminal angioplasty of saphenous vein grafts stenosis: Long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 14 (1989): 1645-1650

37 Puma, J.A., Sketch, M.H., Tchong, J.E., Harrington, R.A., Philips, H.R., Stack, R.S., Califf, R.M. Percutaneous revascularization of chronic coronary occlusion: an overview. J Am Coll Cardiol 26 (1995): 1-11

38 Neumann FJ, Kastrati A, Miethke T, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Valina C, Joethaei N, da Costa CP, Wagner H, Schömig A.  
Treatment of Chlamydia pneumoniae infection with roxithromycin and effect on neointima proliferation after coronary stent placement (ISAR-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2001; 357: 2085-89.

## 8. Tabellenverzeichnis

	Roxithromycin (n = 506)	Plazebo (n = 504)
Alter (Mittelwert [SD] Jahre)	64,6 (11,4)	64,3 (11,4)
Frauen	100 (20%)	117 (23%)
Cpn-Titer		
Negativ	165 (33%)	191 (38%)
1/32	194 (38%)	168 (33%)
1/128	124 (25%)	122 (24%)
1/512	23 (5%)	23 (5%)
Aktiver Raucher	114 (23%)	110 (22%)
Serum-Cholesterin (Mittelwert [SD]), (mmol/l)	5,38 (1,32)	5,35 (1,16)
Arterielle Hypertonie	379 (75%)	392 (78%)
Diabetes mellitus	99 (20%)	103 (20%)
Vorherige Ballonangioplastie	136 (27%)	130 (26%)
Vorherige koronare Bypass-Operation	69 (14%)	73 (15%)
Vorheriger Myokardinfarkt	175 (35%)	186 (37%)
Linksventrikuläre Auswurfraction (Mittelwert [SD]) (%)	57,2 (12,5)	56,3 (13,3)
Akuter Myokardinfarkt	71 (14%)	81 (16%)
Instabile Angina pectoris	184 (36%)	177 (35%)
Mehrfässerkrankung	371 (73%)	362 (72%)
Abciximab	231 (46%)	251 (50%)

Die Angaben erfolgen in Zahlen (%), sofern nicht anders angegeben ;  
SD = standard deviation (Standardabweichung)

Tabelle 1: Grund-Charakteristika der Studienpopulation



	Roxithromycin (n = 622)	Plazebo (n = 617)
<b>Komplexe Läsionen</b>	506 (81%)	504 (82%)
<b>Zielläsion</b>		
LM	16 (3%)	13 (2%)
LAD	236 (38%)	249 (40%)
LCX	140 (23%)	113 (18%)
RCA	187 (30%)	191 (31%)
Venen-Bypass	43 (7%)	51 (8%)
<b>Gefäss-Grösse (Mittelwert [SD]) (mm)</b>	3,06 (0,51)	3,07 (0,52)
<b>Nach Stentimplantation</b>		
MLD (Mittelwert [SD]) (mm)	2,99 (0,51)	2,99 (0,51)
Durchmesser-Stenose(Mittelwert [SD]) (%)	5,7 (7,2)	5,8 (8,2)

n = Anzahl der Läsionen; LM = Hauptstamm; LAD = left anterior descending  
LCX = left circumflex; RCA = right coronary artery;  
MLD = mean luminal diameter (mittlerer Lumendurchmesser)

Tabelle 2: Angiographische und interventionelle Basis-Charakteristika

	Roxithromycin (n = 509)	Plazebo (n = 518)	Relatives Risiko (95% Konfidenzintervall)/Δ	p
<b>Luminale Stenose</b>				
≥ 50 %	157 (31%)	148 (29%)	1,08 (0,92-1,26)	0,43
≥ 70 %	96 (19%)	90 (17%)	1,09 (0,89-1,33)	0,54
<b>Zielläsionsrevaskularisation*</b>	120 (19%)	105 (17%)	1,13 (0,95-1,36)	0,3
Ballonangioplastie	106 (17%)	89 (14%)	1,18 (0,98-1,43)	0,21
Bypass-Operation	17 (3%)	18 (3%)	0,94 (0,58-1,51)	0,84
MLD (Mittelwert [SD]) (mm)	1,78 (0,95)	1,81 (0,98)	-0,03 (-0,15 bis 0,09)	0,58
Luminale Stenose (Mittelwert [SD]) (%)	40,3 (28,6)	39,5 (28,9)	0,8 (-2,8 bis 4,4)	0,64
Später Lumenverlust (Mittelwert [SD]) (mm)	1,20 (0,84)	1,17 (0,85)	0,03 (-0,07 bis 0,13)	0,57
Lumenverlust-Index (Mittelwert [SD])	0,52 (0,42)	0,52 (0,43)	0,00 (-0,05 bis 0,05)	0,94
Netto-Lumengewinn (Mittelwert [SD]) (mm)	1,20 (0,93)	1,19 (1,00)	0,01 (-0,11 bis 0,12)	0,93

Angaben erfolgen in Zahlen (%), sofern nicht anders angegeben;

Δ = mittlere Differenz (95% Konfidenzintervall)

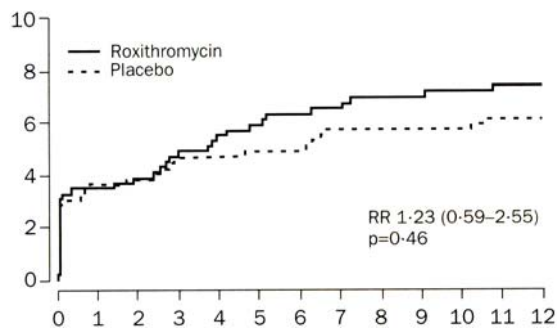
\* Die Analyse beruht auf allen Läsionen; 622 Roxithromycin und 617 Placebo;

Tabelle 3: Quantitative angiographische Daten bei angiographischem follow-up, und Zielläsionsrevaskularisation während des Jahres nach der Stentimplantation

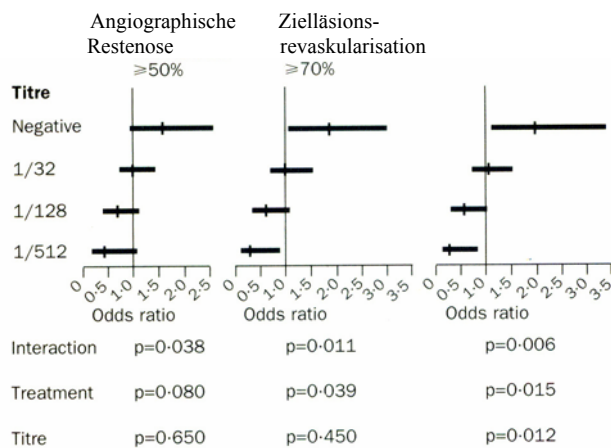
Titer	Anzahl der Läsionen	Odds ratio (95% Konfidenzintervall)		
		Restenosis >50%	Restenosis >70%	Zielläsionsrevaskularisation
Negativ	429	1,46 (0,98-2,18)	1,75 (1,08-2,85)	1,87 (1,17-2,98)
1/32	443	1,12 (0,85-1,46)	1,10 (0,80-1,50)	1,19 (0,88-1,62)
1/128	312	0,85 (0,56-1,30)	0,69 (0,43-1,11)	0,76 (0,49-1,20)
1/512	55	0,65 (0,33-1,30)	0,43 (0,20-0,95)	0,49 (0,23-1,03)
P*	..	0,09	0,01	0,01

\* Grad der Signifikanz für die Interaktion zwischen der zugewiesenen Behandlung und dem C. pneumoniae-Titer.

Tabelle 4: Odds ratios für den Effekt der Behandlung auf Restenose und Zielgefäß-Revaskularisation in Bezug auf C. pneumoniae-Titer

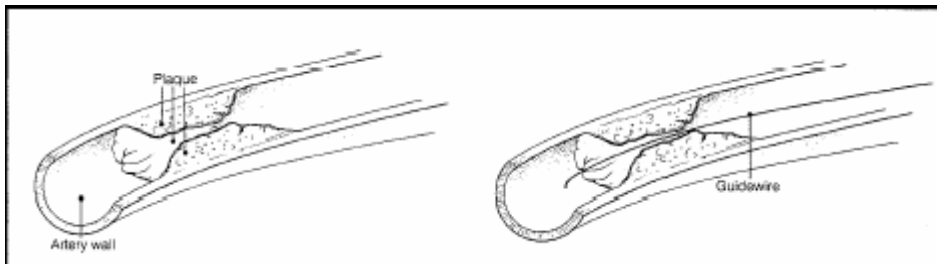


Figur 1: Kumulative Häufigkeit von Tod und Herzinfarkt während des Jahres nach Randomisierung, dargestellt als Kaplan-Meier Kurve. RR= relative risk (relatives Risiko) (95% Konfidenzintervall)

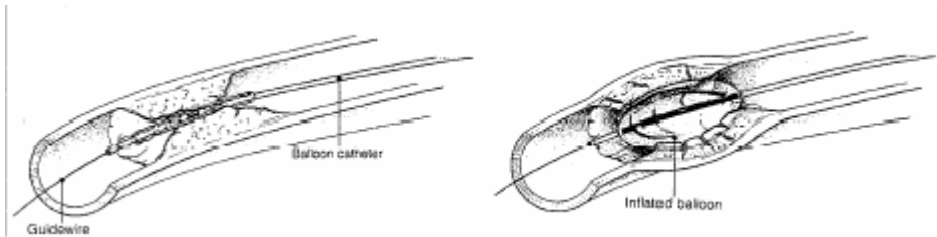


Figur 2: Angeglichene Odds Ratios für den Behandlungseffekt auf die angiographische Restenose und Zielläsionsrevaskularisation entsprechend dem Cpn-Titer

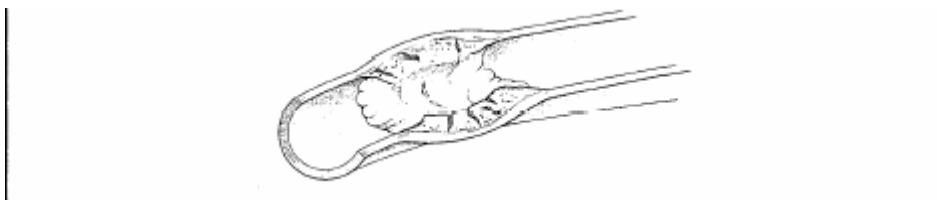
Figur 3:



Das linke Diagramm zeigt eine eröffnete Arterie mit Plaque-Bildung.  
Im rechte Diagramm wird ein dünner Draht distal der Läsion vorgeschoben.



Über den Führungsdraht wird der Ballon, ungedehnt, durch die Läsion befördert (links), nun wird der Ballon aufgedehnt und das Plaque-Material gegen die Gefäßwand gedrückt (rechts).



Nach der Erweiterung des Gefäßlumens wird der Katheter entfernt.

## 9. Lebenslauf

Nader Joghetaei  
Härtingerstr.3A  
81247 München

Tel.: 089/57956858

e-mail: [nader\\_j@hotmail.com](mailto:nader_j@hotmail.com)

geb. am 03.02.1974 in Teheran, Iran

Familienstand: verheiratet

### Schulbildung

1980-1984 Grundschule, Teheran/Iran

1984-1986 Gymnasium, Teheran/Iran

1986-1996 Rupprecht Gymnasium, München,

### Studium

1996-1998 Vorklinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin an der LMU

1998-1999 Zivildienst im DHZ München

1999 USMLE Step1

1999-2002 Klinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin an der LMU

2002 USMLE Step2

2003 Clinical Skills Assessment

2002-2003 Praktisches Jahr:

-Klinikum Grosshadern und University of Chicago/USA (Innere Medizin)

-University of Wisconsin/USA und Baylor College of Medicine/USA (Chirurgie)

-Cornell University/USA und Klinikum Grosshadern (Anästhesie)

### Famulaturen

2000 Krankenhaus 3. Orden, München (Innere Medizin)  
2000 Deutsches Herzzentrum München (Herzchirurgie)  
2002 Harvard Medical School, Boston/USA (Cardiac ICU)

#### Promotion

1998-2001 Promotionsthema: Klinische Studie zur Wirkung einer Chlamydia pneumoniae-Infektion auf Neointima-Wachstum nach Behandlung mit Roxithromycin.

#### Experimentelle Forschung

2000-2001 Unterschiede in den Expressionsmustern von intrazellulären Zytokinen und Oberflächenmarkern bei Patienten mit stabiler vs. instabiler Angina vs. akutem Myokardinfarkt und deren Korrelation mit Seropositivität für Chlamydia pneumoniae and CMV.

### **10. Danksagung**

Herrn Professor Dr. med. Franz-Josef Neumann danke ich für die freundliche Überlassung dieser Arbeit und die ausgezeichneten Bearbeitungsmöglichkeiten.

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

Herrn Dr. med. Christian Rabis danke ich für die kollegiale und freundschaftliche Zusammenarbeit.

## 11. Veröffentlichungen

11.1 Treatment of Chlamydia pneumoniae infection with roxythromycin and effect on neointima proliferation after coronary stent placement ISAR-3: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2001 Jun 30;357 (9274):2085-9.  
Neumann F, Kastrati A, Miethke T, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Jogethaei Nader, da Costa P, Wagner H, Schömig A.

11.2 Role of IgG-seropositivity to Chlamydia pneumoniae in early thrombotic events after coronary stent placement.  
C Prazeres da Costa, Neumann FJ, A Kastrati, I Stallforth, M Schmid, N Jogethaei, S Prebeck, H Wagner, and T Miethke.  
Atherosclerosis, Jan 2003; 166: 171-6.