

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor Prof. Dr. med. K. Werdan)

**Vergleich der Sicherheit und Effektivität von Drug-eluting
Stents versus Bare-metal Stents anhand des
Patientenkollektivs des Universitätsklinikums Halle-Wittenberg**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
<Doktor der Medizin (Dr. med.)>

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Alexander Vogt
geboren am 29.08.1979 in Frankenberg

Betreuer: PD Dr. med. habil. A. Schlitt
Gutachter: Prof. Dr. R.-E. Silber
Prof. Dr. C. Espinola-Klein

Datum der
Verteidigung: 15. April 2011

Referat

Seit 2003 sind Medikamente freisetzende = Drug-eluting Stents (DES) ein fester Bestandteil der täglichen interventionell-kardiologischen Routine. Ihre Entwicklung und Einführung verfolgte das Ziel, die so genannte In-Stent-Restenose zu der es bei bis zu 30% der mit Bare-metal Stent (BMS) therapierten Patienten kam, zu verhindern. Dies geschieht mittels auf den Stent aufgetragenen Medikamenten, die lokal prolongiert freigesetzt werden und den der In-Stent-Restenose zugrunde liegenden Pathomechanismus, eine überschießende Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen der Gefäßintima, verhindern. Die beiden vorwiegend verwendeten Medikamente hierbei sind zum einen Rapamycin (Sirolimus, Cypher®, Cordis), das den Zellzyklus über eine Interaktion mit dem mammalian target of rapamycin (mTOR) in der G1-Phase arretiert, und zum zweiten Paclitaxel (Taxus®, Boston Scientific), das den Abbau der an der Mitose beteiligten Mikrotubuli hemmt.

Viele randomisierte klinische Studien, u.a. die RAVEL- oder SIRIUS-Studien, die zur allgemeinen Zulassung von DES führten, konnten einen Vorteil dieser gegenüber den bis dahin zur Verfügung stehenden BMS hinsichtlich des Auftretens der ISR nachweisen. Im Jahr 2006 mehrten sich allerdings Hinweise darauf, dass die Anwendung von DES durch verzögerte Endothelheilung das Auftreten später und sehr später Stentthrombosen begünstigen und somit die Mortalität erhöhen könnte. Dies war Anlass, in der vorliegenden Studie die Sicherheit der DES und BMS mit Mortalität als primären Endpunkt anhand des Patientenkollektivs des Universitätsklinikums Halle zu untersuchen.

Elektronische Daten und Patientenakten von 2.056 Patienten wurden retrospektiv analysiert sowie schriftlich und/oder telefonisch ein Follow-Up erhoben. Die Datensätze von 1.809 Patienten waren vollständig und konnten somit in die Untersuchung eingeschlossen werden. 376 Patienten (21,7%) waren verstorben, 85 (6,3%) hatten einen Myokardinfarkt. 429 (32,0%) hatten einen erneuten Krankenhausaufenthalt, bei 205 (14,9%) Patienten musste eine Re-PCI durchgeführt werden. Die Kaplan-Meier Kurve zeigt einen Vorteil im Überleben aufseiten der mit DES behandelten Patienten ($p < 0,001$). Auch die univariate Cox-Regressionsanalyse zeigt mit einer Hazard Ratio von 0,348 (95% CI 0,264-0,460, $p < 0,001$) diesen Vorteil, der in einer multivariaten Cox-Regression unter Einbezug klassischer Risikofaktoren mit einer HR von 0,415 (95% CI 0,313-0,556, $p < 0,001$) bestätigt wurde. Unter zusätzlicher Betrachtung „neuerer“ Risikofaktoren in einem weiteren multivariaten Modell zeigte sich für die Verwendung von DES kein Zusammenhang hinsichtlich des primären Endpunktes (HR 0,972, 95%CI 0,532-1,777, $p = 0,927$). Hierbei waren ein Hämoglobinwert über dem Referenzwert (HR 0,431, CI 0,246-0,756, $p = 0,003$), ein linksventrikuläre Ejektionsfraktion $> 50\%$ (HR 0,441, CI 0,257-0,757, $p = 0,003$) sowie eine Einschränkung der renalen Funktion, gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate signifikant und unabhängig mit dem Auftreten des Endpunktes korreliert.

Vogt, Alexander: Vergleich der Sicherheit und Effektivität von Drug-eluting Stents versus Bare-metal Stents anhand des Patientenkollektivs des Universitätsklinikums Halle-Wittenberg. Halle (Saale), Univ. Med. Fak. Diss., 78 Seiten, 2010.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 <i>Koronare Herzkrankheit</i>	1
1.1.1 Allgemeines	1
1.1.2 Pathogenese der Atherosklerose	2
1.1.3 Manifestationsformen: stabile Angina pectoris, Akutes Koronarsyndrom	3
1.1.4 Risikofaktoren	5
1.2 <i>Therapie des Akuten Koronarsyndroms</i>	6
1.2.1 Medikamentöse Therapie	6
1.2.2 Invasive Verfahren	7
1.2.3 PTCA	7
1.2.4 Komplikationen: Restenose	8
1.2.5 Atherektomie	10
1.2.6 Stents	11
1.2.7 Drug-eluting Stents	13
1.2.8 Stentthrombose	14
1.2.9 Hemmung der Thrombozytenaggregation	16
2. ZIELSTELLUNG	18
3. METHODEN	19
3.1 <i>Patienten</i>	19
3.2 <i>Datenerfassung</i>	19
3.2.1 Angaben zur Anamnese	19
3.2.2 Laborparameter	21
3.2.3 Daten zur PTCA	24
3.2.4 Echokardiografie	24
3.2.5 Herzkatheteruntersuchung und perkutane Koronarintervention	27
3.3 <i>Adverse Events</i>	30
3.4 <i>Follow-Up</i>	30
3.5 <i>Statistik</i>	33
4. ERGEBNISSE	34
4.1 <i>Patientencharakteristika: Risikofaktoren</i>	34
4.2 <i>Aufnahmediagnose und koronare Herzerkrankung</i>	36
4.3 <i>Laborwerte</i>	38
4.4 <i>Medikation bei Aufnahme</i>	40
4.5 <i>Patientencharakteristik Tendenz über Jahre</i>	42
4.5 <i>Unerwünschte Ereignisse während des stationären Aufenthaltes</i>	43
4.6 <i>Follow-Up</i>	45
4.7 <i>Einflussfaktoren auf das Überleben nach Stent-Implantation</i>	48
5. DISKUSSION	51
5.1 <i>Der Weg zum Drug-eluting Stent</i>	51
5.2 <i>Effektivität der Drug-eluting Stents</i>	52
5.3 <i>Langzeitsicherheit und –effektivität</i>	53
5.3 <i>Nebenerkrankungen</i>	56
5.4 <i>Ergebnisse des Universitätsklinikums Halle</i>	57
5.5 <i>Aktuelle Datenlage zur Sicherheit und Effektivität von Drug-eluting Stents</i>	58
5.6 <i>Risikofaktoren für erhöhte Mortalität</i>	61
5.7 <i>Fazit</i>	64
6. ZUSAMMENFASSUNG	66

7. LITERATUR	68
8. THESEN	77
9. ANHANG	79
9.1 <i>Lebenslauf</i>	79
9.2 <i>Selbstständigkeitserklärung</i>	81
9.3 <i>Erklärung über frühere Promotionsversuche</i>	81
9.3 <i>Danksagung</i>	82

Abkürzungsverzeichnis

ACB	Arterio-Coronarer Bypass
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
ACS	Acute coronary syndrome
AE	Adverse Event = unerwünschtes Ereignis
aHT	Arterielle Hypertonie
ARF	Acute renal failure
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body Mass Index
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
BMS	Bare-metal Stent
DES	Drug-eluting Stent
DLP	Dyslipoproteinämie
DM	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	Food and Drug Administration
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GP-IIb/IIIa	Glykoprotein-IIb/IIIa
Hb	Hämoglobin
HDL-C	High density Lipoprotein-Cholesterin
HR	Hazard Ratio
ISR	In-Stent-Restenose
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL-C	Low density Lipoprotein-Cholesterin
LIMA	Left internal mammarian artery
LMWH	Low molecular weight heparin = niedermolekulares Heparin
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Major adverse cardiac event
MACCE	Major adverse cardiac and cerebrovascular event
MI	Myokardinfarkt
mTOR	mammalian target of rapamycin
NO	Stickstoffmonoxid
NSTE-ACS	Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Elevation
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Elevationsmyokardinfarkt
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit

PTCA	Perkutane Transluminale Koronarangioplastie
PCI	Perkutane Koronarintervention
RCA	Right coronary artery
RCX	Ramus circumflexus
RIM	Ramus intermedius
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SAP	Stabile Angina pectoris
STEMI	ST-Strecken-Elevationsmyokardinfarkt
TIA	Transitorisch-ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UAP	Instabile Angina pectoris

1. Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit

1.1.1 Allgemeines

Bei der koronaren Herzkrankheit (KHK) handelt es sich um die Manifestation der Atherosklerose in den Koronararterien. Als Folge kommt es zu einer Minderdurchblutung und es entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im abhängigen Herzmuskelareal. Klinisch präsentiert sich die KHK mit ihren typischen Manifestationsformen wie Angina pectoris, Myokardinfarkt oder Herzrhythmusstörungen.

In Deutschland wie auch in den anderen westlichen Industrieländern spielt die koronare Herzerkrankung eine große Rolle für einen vorzeitigen Tod. So starben im Jahr 2007 in Deutschland 358.684 Menschen an Erkrankungen des Kreislaufsystems, wobei die ischämische Herzkrankheit mit 140.388 und der akute Myokardinfarkt mit 57.788 Todesfällen die Statistik deutlich anführen. Erkrankungen des Herzkreislaufsystems stehen als Ursache für ca. 43% aller Todesfälle deutlich vor malignen Erkrankungen und Neubildungen an erster Stelle. (1)

Zwar konnte aufgrund neuer Behandlungsansätze und konsequenterer Behandlung von Risikofaktoren die Zahl der atherosklerotisch bedingten Todesfälle in den vergangenen Jahren gesenkt werden, sie bleibt jedoch nach wie vor auf einem hohen Niveau. So lag im Jahre 1998 die Sterbeziffer der atherosklerotisch bedingten Todesfälle noch bei 100,3 und ging auf 66,5 im Jahre 2007 zurück. (1,2)

1.1.2 Pathogenese der Atherosklerose

Die Pathogenese der Atherosklerose und damit der KHK ist ein komplexes, multifaktorielles Geschehen, das über vielfältige schädigende Stimuli auf die Endothelzellen zu einer inflammatorischen Reaktion und zur Störung des Gleichgewichts derselben führt.

Im Frühstadium kommt es zur Einwanderung von Monozyten/Makrophagen in den subintimalen Raum. Durch Phagozytose von hier akkumulierten Serumlipoproteinen entstehen so genannten Schaumzellen. Dieses Stadium wird als frühes Atherom oder „Fatty Streak“ bezeichnet. Es kann bereits in frühen Lebensjahren gefunden werden und ist prinzipiell rückbildungsfähig. Schreitet der Prozess jedoch weiter fort, führt das inflammatorische Milieu zur Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen und Bindegewebe im Bereich der inflammatorischen Reaktion und bildet eine fibröse Plaque. In dieser bildet sich eine Deckplatte aus glatten Muskelzellen und Bindegewebe, welche den prokoagulatorischen lipid-, zell- und zelltrümmerhaltigen Kern der Plaque gegen den Blutstrom abtrennt. Das Wachstum der Plaque führt sukzessive zur Verengung des Gefäßquerschnittes und damit zur Gefährdung der Sauerstoffversorgung im Gefäßgebiet distal der Plaque. Die fortschreitende Stenosierung kann von den Arterien begrenzt über die Bildung von vasoaktiven Substanzen wie NO oder Endothelin mit einer Dilatation beantwortet werden.

Reißt bei einer fibrösen Plaque die den Plaque-Kern schützende Deckplatte, so liegt das hier befindliche thrombogene Material frei und führt über Gerinnungsaktivierung und Thrombozytenaggregation zur Bildung einer Plaquetrombose mit teilweisem oder komplettem Verschluss des Gefäßes (3,4). Dieser pathophysiologische Vorgang resultiert in der klinischen Manifestation eines Akuten Koronarsyndroms.

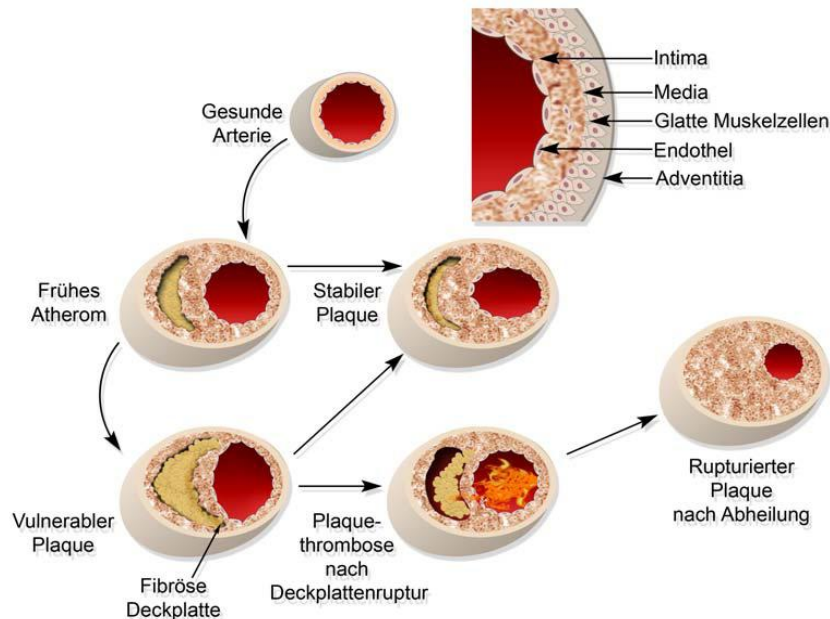


Abb. 1: Stadien der Atherosklerose (modifiziert nach 4)

1.1.3 Manifestationsformen: stabile Angina pectoris, Akutes Koronarsyndrom

Kommt es durch oben beschriebene atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwand oder einer Plaqueruptur zur Beeinträchtigung des Blutflusses, folgt daraus eine Ischämie der im Versorgungsgebiet der Arterie distal der Stenose liegenden Gewebsanteile. Dieser Zustand führt zur typischen klinischen Symptomatik mit retrosternalem Druck und Schmerz mit Ausstrahlung in den linken Arm, in den Nacken und den Hals begleitet von Angstgefühlen, Schweißausbrüchen und anderen vegetativen Zeichen. Insbesondere bei jüngeren Patienten, Frauen oder Diabetikern kann es zu atypischen oder einem Fehlen von typischen Symptomen kommen („stumme Myokardischämie“).

Anhand der Symptome sowie typischen Veränderungen im EKG und dem Anstieg bestimmter Laborparameter erfolgt eine Einteilung in die stabile Angina pectoris (SAP) und das Akute Koronarsyndrom (ACS) mit instabiler Angina pectoris (UAP), sowie Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt (NSTEMI) und ST-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI). Bei der SAP tritt die typische pectanginöse Symptomatik

belastungsabhängig auf und ist nach Ende der Belastung reversibel. Von einem ACS spricht man bei zunehmend schwererer und nichtreversibler, länger anhaltender oder erstmalig auftretender Symptomatik. Findet man hierbei im abgeleiteten 12-Kanal-EKG Ischämiezeichen spricht man von einer UAP. Finden sich zusätzlich erhöhte Werte bei den myokardspezifischen Laborparametern Troponin und/oder CK-MB spricht man von einem NSTEMI. Zeigen sich im 12-Kanal-EKG signifikante Hebungen der ST-Strecke, handelt es sich um einen STEMI.

Während es bei einem STEMI durch den sich nach der Plaque-Ruptur bildenden Thrombus meist zur vollständigen Okklusion des Gefäßdurchmessers mit nachfolgendem transmuralen Infarkt kommt, bleibt bei einem NSTEMI neben einem thrombozytenreichen Thrombus in der Regel ein Restlumen bestehen, das einen Blutfluss ermöglicht. Im Falle des NSTEMI kommt es ausgehend vom Thrombus zur distalen Embolisierung, die zu Mikroinfarkten führt.

Zur Sicherung der Diagnose ist ein möglichst innerhalb der ersten 10 Minuten nach Schmerzbeginn abgeleitetes 12-Kanal-EKG essentiell. Dieses sollte nach 6 und 24 Stunden, sowie bei Wiederauftreten pectanginöser Beschwerden wiederholt werden. Bei einem NSTE-ACS sind ST-Strecken Senkungen um mehr als 0,2 mV in zwei benachbarten Ableitungen hinweisend auf eine schlechte Prognose hinsichtlich Tod/Myokardinfarkt. Ein weiterer wichtiger Schritt in der Diagnostik ist die laborchemische Bestimmung myokardspezifischer Marker. Spezifischster und sensibelster Marker ist das Troponin, das nach 3-4 Stunden ansteigt und nach 48-72 Stunden Höchstwerte erreicht. Erhöhte Werte können bis zu 2 Wochen nachgewiesen werden.

Sprechen die erhobenen Befunde für eine akute Myokardischämie, sollte eine Koronarangiografie zur Bestimmung des Ausmaßes und der Lokalisation der Stenose(n) erfolgen. (5,6)

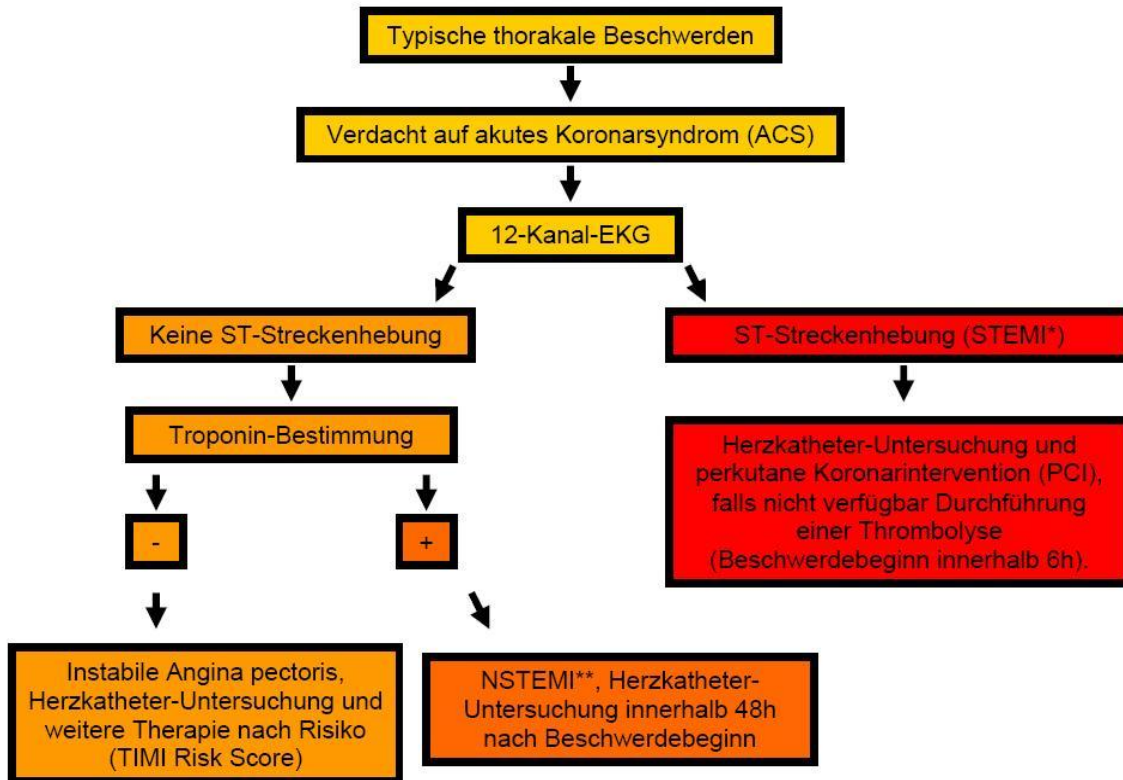


Abb. 2: Flowchart zu Diagnose und Therapie des ACS (nach 7)

1.1.4 Risikofaktoren

Unter anderem durch eine 1948 in der amerikanischen Stadt Framingham begonnene, epidemiologische Studie konnten zahlreiche Risikofaktoren identifiziert werden, die zur Entstehung der Atherosklerose beitragen. Diese Risikofaktoren lassen sich grob in zwei Gruppen unterteilen: Zum einen Risikofaktoren, die sich beeinflussen lassen. Hierzu zählen Dyslipoproteinämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas und Nikotinabusus. Nicht beeinflussbare Risikofaktoren sind dagegen das Alter, männliches Geschlecht oder genetische Prädisposition (8).

Neben diesen klassischen werden seit einiger Zeit neue Risikofaktoren wie erhöhte Homozystein-Plasmakonzentration, erhöhte Entzündungsparameter oder auch chronische Infektionen mit Chlamydia pneumoniae oder Herpes simplex Virus Typ 1 diskutiert (9,10).

Da bislang keine kausale Therapie der Atherosklerose zur Verfügung steht, ist die Reduzierung aller beeinflussbaren Risikofaktoren die Grundlage, um die Bildung und ein Fortschreiten der atherosklerotischen Veränderungen zu vermeiden. Hier steht an erste Stelle eine Umstellung von Ernährungs- und Lebensgewohnheiten, körperliche Aktivität und Verzicht auf Nikotin. Zusätzlich ist eine Senkung des LDL-Cholesterins, eine konsequente antidiabetische Therapie, sowie die Blutdrucksenkung auf (niedrig-) normale Werte unerlässlich (11).

1.2 Therapie des Akuten Koronarsyndroms

1.2.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie des Akuten Koronarsyndroms greift an verschiedenen Stellen an. Zum einen ist eine effektive Hemmung der Thrombozytenaggregation mittels Acetylsalicylsäure, Thienopyridinen und GP-IIb/IIIa-Inhibitoren entscheidend. Eine Hemmung der plasmatischen Gerinnung wird mit unfraktioniertem Heparin, niedermolekularen Heparinen, Faktor-Xa- oder direkten Thrombin-Inhibitoren erreicht. Zudem kommen Beta-Adreno-Rezeptorblocker und Nitrate zur Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauchs bzw. zur Verbesserung der myokardialen Durchblutung zum Einsatz. Darüber hinaus sollte den Patienten eine Schmerzmedikation zur Linderung der Beschwerden nicht vorenthalten werden (5).

Um die Symptomatik und die Prognose des Patienten zu verbessern, ist eine zeitnahe Wiedereröffnung eines stenosierten Gefäßes entscheidend. Hierbei ist die klassische Lysetherapie, bei der thrombolytisch wirkende Enzyme (Urokinase, Streptokinase) oder Aktivatoren des körpereigenen thrombolytischen Enzyms Plasminogen (recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA) zur Auflösung des in den Koronararterien befindlichen Thrombus intravenös systemisch verabreicht werden nur beim akuten STEMI innerhalb von 6 Stunden nach Beschwerdebeginn indiziert, wenn kein Herzkatheterlabor zeitnah erreichbar ist (6).

1.2.2 Invasive Verfahren

Zur Therapie hämodynamisch relevanter Stenosen stehen interventionelle Verfahren zur Verfügung. Ferner besteht die Möglichkeit einer aortokoronaren Bypassoperation. Ein Pionier auf dem Gebiet der invasiven Kardiologie war Andreas Grüntzig. Er führte am 16. September 1977 die erste perkutane transluminale Koronarangioplastie an einem 30jährigen Mann durch. Zunächst konnten allerdings nur Patienten mit einer koronaren 1-Gefäßerkrankung und proximalen, kurzen Stenosen mit dieser Methode therapiert werden (12). Diese Methode war zunächst komplikationsbehaftet.

Durch stetige Weiterentwicklung und Verfeinerung der technischen Methoden können mittlerweile komplexe Stenosen bei koronaren Mehrgefäßerkrankungen interventionell behandelt werden.

So ist die Zahl der diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen in Deutschland seit dem Jahr 1984 von ca. 57.000 auf 770.000 im Jahr 2005 gestiegen. Auch der Anteil der Interventionen stieg von zunächst 2.809 (4,94%) in 1984 auf ca. 270.000 (34,97%) in 2005. Der Anteil erfolgter Stent-Implantation lag bei 86%, wobei hiervon 27,9% wirkstofffreisetzende Stents waren (13).

1.2.3 PTCA

Unter perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) versteht man das Vorschieben eines in Seldinger-Technik über eine Arterie eingebrachten Führungskatheters in den Bereich der Koronararterien. Hier wird mittels Kontrastmittelgabe unter Durchleuchtung die zu therapierende Stenose lokalisiert und anschließend ein Ballonkatheter in den Bereich der Stenose vorgebracht und expandiert, um das Plaquematerial in die Gefäßwand zu drücken und so den Innendurchmesser des Gefäßes zu vergrößern.

1.2.4 Komplikationen: Restenose

Die bei der Ballonangioplastie auf die Gefäßwand einwirkenden Kräfte verursachen ein Trauma, das zu akuten und chronischen Komplikationen führen kann.

Zu den akuten Komplikationen zählen die Dissektion der Gefäßwand und der thrombotische Verschluss des Gefäßes. Bei einer Dissektion handelt es sich um einen Einriss innerhalb der Gefäßwand. Während kleinere Dissektionen meist folgenlos ausheilen, kann es bei größeren Läsionen zu einer erneuten Verlegung des Lumens durch Gefäßwandlappen und nachfolgender Strömungsverlangsamung und Hypoxie der distalen Gewebsabschnitte kommen. Zudem führt der Kontakt vorbeiströmenden Blutes mit subendothelialen prokoagulatorischen Faktoren, zur Bildung eines lumenreduzierenden Thrombus (14).

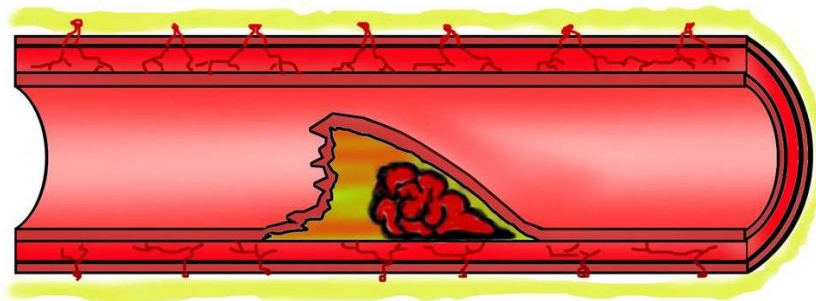


Abb. 3: Schematische Darstellung der Dissektion einer Arterie (aus 15)

Eine wichtige chronische Komplikation nach PTCA ist die Restenose. Zu ihrer Entstehung tragen mehrere Mechanismen bei, die einige Gemeinsamkeiten mit der Wundheilungsreaktion haben. Durch elastische Rückstellkräfte der bei der Ballonangioplastie gedehnten Gefäßwand kommt es zu einer erneuten Reduktion des Gefäßdurchmessers. Dieser Vorgang findet innerhalb der ersten Minuten bis zu einer Stunde nach PTCA statt und wird „elastic Recoil“ genannt.

Wie oben beschrieben, werden durch die Verletzung der Gefäßwand bei der PTCA prokoagulatorische Faktoren, extrazelluläre Matrix und Teile des Plaquekerns gegenüber dem Blutstrom freigelegt, die zur Adhäsion von zirkulierende Thrombozyten und der Bildung eines Thrombus führen. Zusätzlich exprimieren Endothelzellen als Reaktion auf die Gefäßwandverletzung Adhäsionsmoleküle, die die Einwanderung von Leukozyten zur Folge haben. Die genannten Zellen setzen eine Vielzahl von Zytokinen wie platelet derived growth factor (PDGF), basic fibroblast growth factor (FGF2), epidermal growth factor (EGF) und andere frei, woraufhin glatte Gefäßmuskelzellen aus der Gefäßmedia in die Intima einwandern, dort proliferieren und mit der Produktion extrazellulärer Matrix beginnen. Dieser Prozess resultiert in einer Zunahme des Gefäßwanddurchmessers und wird Neo-Intima-Bildung genannt (16).

Ein weiterer Vorgang, der bei der Restenosebildung eine Rolle spielt, ist das „geometric remodeling“. Dieser ist als physiologische Anpassungsreaktion der Gefäßwand auf mechanischen Stress zu verstehen, wobei besonders die Produktion von extrazellulären Matrixproteinen wie Kollagenen und Proteoglykanen durch Myofibroblasten zur Fibrosierung der Adventitia mit einer Reduktion des Gefäßdurchmessers und damit zum so genannten „negative remodeling“ führt (s. Abb. 4) (14,17,18).

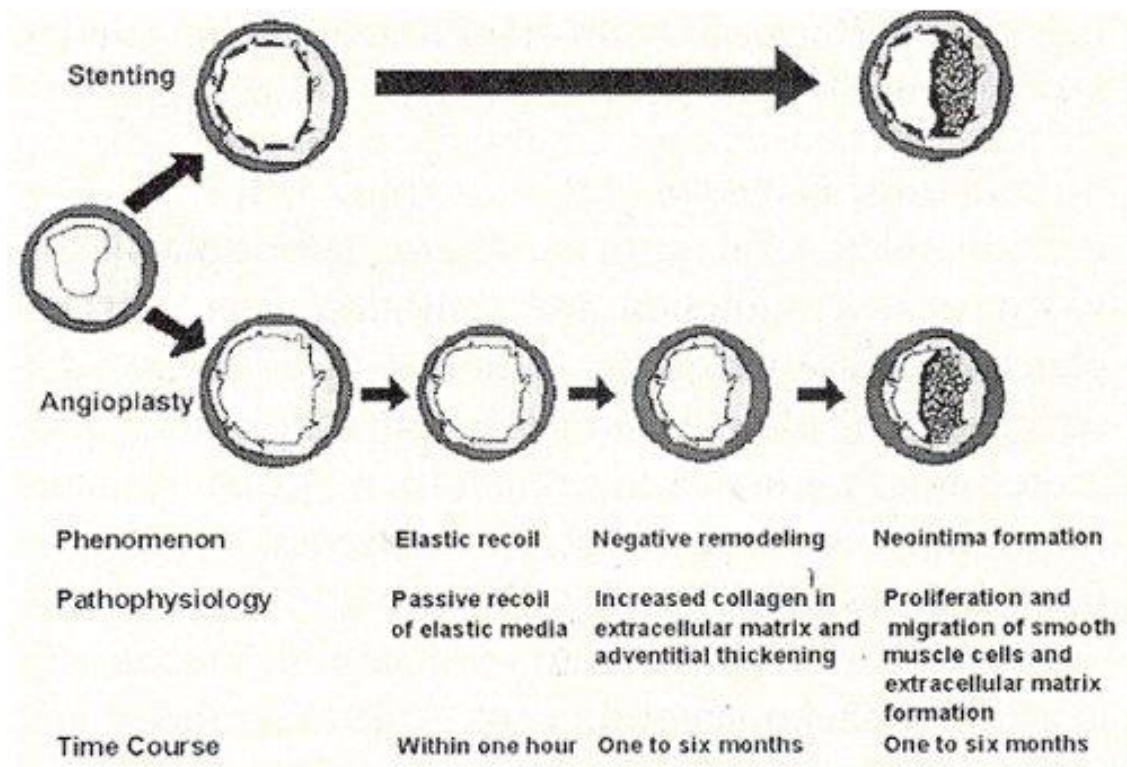


Abb. 4: Restenosebildung (aus 19)

1.2.5 Atherektomie

Trotz des großen Fortschritts, den die PTCA in der Behandlung atheromatöser Stenosen der Koronararterien bedeutete, blieb mit der in bis zu 60% der Fälle auftretenden Restenose ein wichtiges Problem ungelöst. Daher wurde eine Reihe von Techniken entwickelt, die auf die Entfernung des Plaque-Materials aus den Gefäßen abzielten. Hier sind die Hochfrequenzrotationsangioplastie, die Laserangioplastie, die direktionale Atherektomie und der Cutting-Balloon zu nennen, die jedoch alle bezüglich der Restenoserate hinter den Erwartungen zurück blieben.

Auch eine Reihe von systemisch verabreichten Medikamenten kam zur Behandlung der Restenose zum Einsatz. Leider ließ sich auch hiermit nicht der gewünschte Erfolg

erzielen. Auch die intrakoronare Brachytherapie, bei der kleine Dosen ionisierender Strahlung die Proliferation der Neointima hemmen, zeigte im Langzeitverlauf keine Erfolge hinsichtlich der Verhinderung von Restenosen, insbesondere in den Grenzzonen des bestrahlten Gebietes (20,21).

1.2.6 Stents

Eine Lösung für das Problem der Restenose schien mit der klinischen Einführung so genannter „Stents“ von Ulrich Sigwart 1986 in Lausanne gefunden. Als Stent bezeichnet man ein abhängig vom Aufbau selbst expandierendes oder mittels Ballon expandierbares, zylinderförmiges Metallgitter, welches über einen Katheter in die Stenose einer Koronararterie vorgebracht und dort implantiert werden kann.

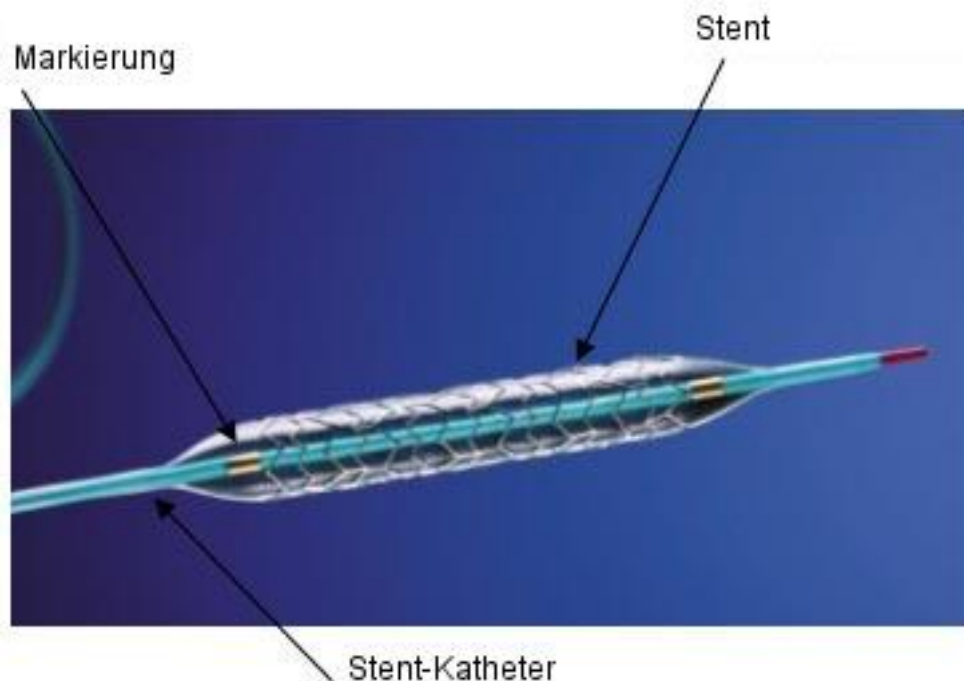


Abb. 5 : Beispiel eines Taxus®-Stents (22)

Mit einem Stent besteht die Möglichkeit die bei der Ballonangioplastie in die Arterienwand gedrängte atherosklerotische Plaque dort zu halten und so die an der Restenose beteiligten frühen elastischen Rückstellkräfte und das negative Remodeling der Gefäßwand zu verhindern.

In vielen Studien konnten die Vorteile der Stents gegenüber alleiniger Ballonangioplastie bezüglich der Restenoserate nachgewiesen werden. So zeigte die BENESTENT-Studie bei Patienten, die eine alleinige PTCA erhielten eine Restenoserate von 32%, wohingegen bei Patienten mit Stent-Implantation lediglich 22% eine Restenose (definiert als 50%iger Volumenverlust) auftrat (23). Zu vergleichbaren Ergebnissen kam auch die STRESS-Studie. Hier kam es bei 31,6% der mit Stent versorgten Patienten zu einer Restenose innerhalb von sechs Monaten. In der Gruppe der nur mit PTCA behandelten Patienten in 42,1% der Fälle. Zudem stellte sich auch unmittelbar nach Intervention bei Stent-Patienten ein größerer Gefäßdurchmesser dar als bei PTCA-Patienten (24).

Doch auch nach Einführung dieser so genannten Bare-metal Stents (BMS) bestand weiterhin das Problem der Restenose - deshalb In-Stent-Restenose genannt. Hier spielen weniger das Elastic-Recoil und das negative Remodeling, deren Ausmaß durch Stents reduziert werden konnte, als vielmehr die Hyperplasie der Intima die entscheidende Rolle. Begünstigt wird diese durch eine chronische entzündliche Reaktion der Gefäßwand im Sinne einer Fremdkörperreaktion auf den in die Koronararterienwand eingebrachten Stent. Die genauen Abläufe dieser Reaktion sind komplex, hier kommt es überwiegend zur Einwanderung glatter Muskelzellen in die sogenannte Neointima, die durch fortgesetzte Proliferation das Stentlumen vollständig verlegen können.

Um diesem Problem zu begegnen, kamen verschiedene systemisch verabreichte Medikamente zum Einsatz (21), doch erst die Verwendung so genannter Drug-eluting Stents (DES) konnte die Rate der In-Stent-Restenose deutlich senken (25,26).

1.2.7 Drug-eluting Stents

Bei Drug-eluting Stents ist das Metallgitter mit einem Polymer beschichtet, welches immunsuppressive Substanzen in das umgebende Gewebe freisetzt. Diese sollen eine überschießende Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen und damit eine überschießende Neointimabildung verhindern. Hierzu steht eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung, wobei im Wesentlichen zwei verschiedene Substanzen zum Einsatz kommen.

Zum einen Sirolimus (Rapamycin), das aus auf der Osterinsel Rapa Nui erstmals gefundenen Streptomyceten isoliert wurde. Es hemmt das Zellwachstum, indem es den Zellzyklus über eine Interaktion mit mTOR (mammalian Target of Rapamycin) in der G1 Phase arretiert und wurde zunächst bei nierentransplantierten Patienten zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen eingesetzt (27). Die Vorteile hinsichtlich der Restenoserate konnten in der RAVEL-Studie belegt werden. Hier kam es bei 27% der mit BMS behandelten Patienten im Verlauf von sechs Monaten zu einer Restenose gegenüber 0% bei Sirolimus-eluting Stents (25).

Zum zweiten Paclitaxel, eine aus der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnene Substanz. Sie hemmt den Abbau der an der Mitose beteiligten Mikrotubuli (27). Die TAXUS I-Studie konnte zeigen, dass auch Paclitaxel die Restenoserate im Vergleich zu Bare-metal Stents senken konnte (0% vs. 10%) (26).

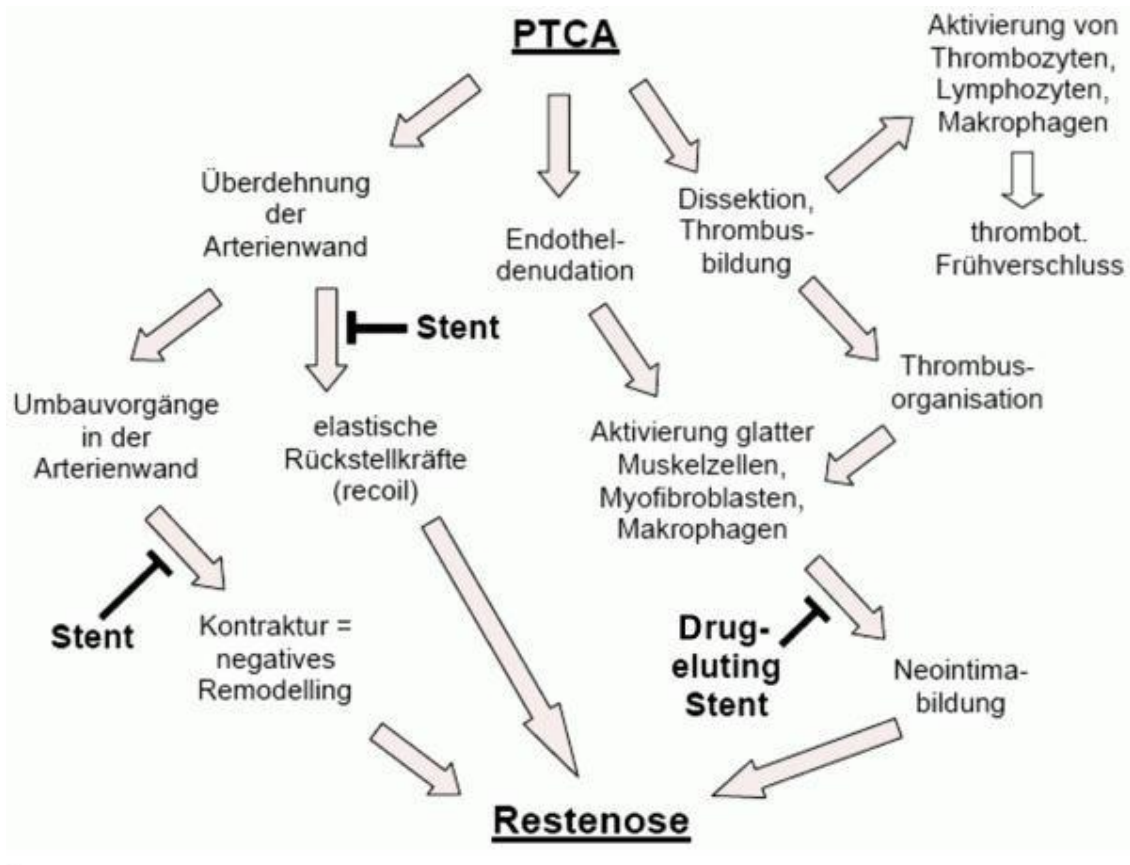


Abb. 6: Übersicht über Zusammenhänge der Restenosebildung (aus 28)

1.2.8 Stentthrombose

Neben der bekannten Gefahr der In-Stent-Restenose gewann mit der Stentthrombose ein weiteres Problem an Bedeutung. Sie kann prinzipiell sowohl in Bare-metal Stents, als auch in wirkstoffreisetzenden, polymerbeschichteten Stents auftreten. Obwohl ihr Auftreten mit ca. 1% der Fälle angegeben wird, ist sie hinsichtlich der hohen Anzahl weltweit implantierter Stents eine relativ häufige und mit einer Mortalität von bis 45% eine außerordentlich schwerwiegende Komplikation (29,30).

Die Stentthrombose ist als Reaktion der Thrombozyten auf eine Fremdoberfläche mit nachfolgender Aktivierung der Gerinnung und Bildung eines Thrombus zu verstehen.

Neben begünstigenden Faktoren wie unvollständiger Expansion des Stents, STEMI zum Zeitpunkt der Implantation, Lokalisation der Stenose in der LAD oder Überstenten von Gefäßabgängen, spielen bei Entstehung der Stentthrombose vor allem die bei der Verwendung von DES verzögerte Re-Endothelialisierung und Hypersensitivitätsreaktionen auf das verwendete Polymer die entscheidende Rolle (31,16).

Da die bei DES verwendeten immunsuppressiven Substanzen nicht nur wie erwünscht die überschießende Neointimabildung und damit die Bildung einer Restenose verhindern, sondern auch die wichtige Re-Endothelialisierung der Stent-Streben bremsen, bleiben diese längere Zeit gegen den Blutstrom offen. Die Stent-Streben können eine Aktivierung von Thrombozyten mit nachfolgender Thrombusbildung bis hin zum vollständigen Verschluss des Lumens verursachen. Eine als Reaktion auf den Stent eintretende Hypersensitivitätsreaktion schafft zusätzlich ein prothrombotisches Milieu (14,32).

Nach Implantation eines BMS ist die Re-Endothelialisierung nach ca. 4-6 Wochen abgeschlossen, sodass durch den Stent verursachte Thrombosen nur in diesem Zeitraum als frühe Stentthrombosen (<30d) auftreten. Im Fall von DES ist die Re-Endothelialisierung stark verzögert. Man geht davon aus, dass dieser Prozess auch nach 6 Monaten nicht vollständig abgeschlossen ist (33). Einzelne Quellen berichten von einer um bis zu 4 Jahren verzögerten Re-Endothelialisierung (34). Dies erklärt, warum Stentthrombosen hier auch als späte (<1a) oder sehr späte Stentthrombose (>1a) auftreten können.

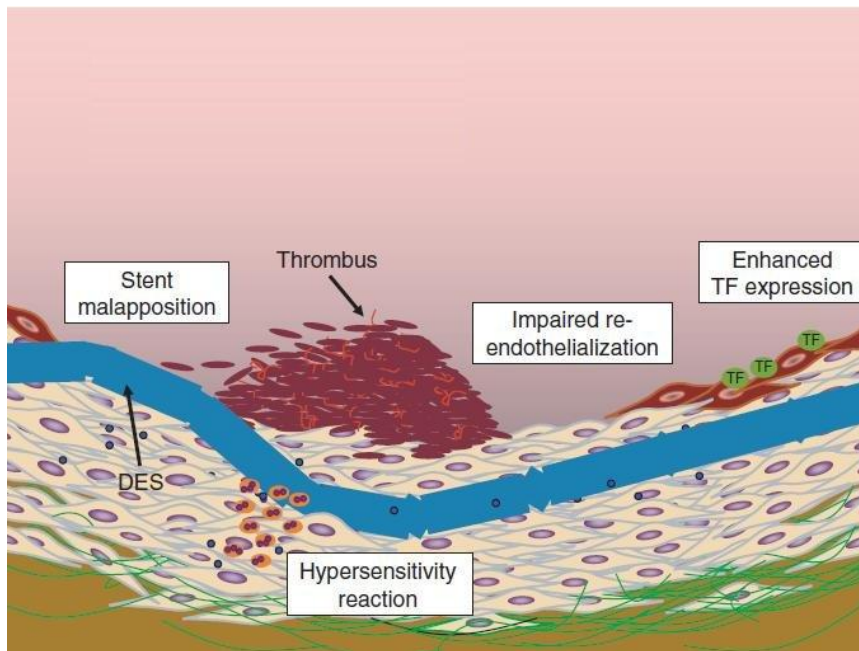


Abb. 7: Pathophysiologische Komponenten der Stentthrombose (aus 35)

1.2.9 Hemmung der Thrombozytenaggregation

Aus oben Genanntem wird die Wichtigkeit einer effektiven thrombozytenaggregationshemmenden Therapie deutlich. Im klinischen Alltag werden im allgemeinen Acetylsalicylsäure (ASS) und Thienopyridin-Analoga wie Clopidogrel eingesetzt. ASS hemmt die Cyclooxygenasen 1 und 2 und damit die Bildung von Thromboxan-A₂, was wiederum für die Aggregation von Thrombozyten wichtig ist. Clopidogrel hemmt den ADP-Rezeptor auf Thrombozyten und damit den zur Thrombozyt-Fibrin-Interaktion wichtigen GP-IIb/IIIa-Rezeptorkomplex.

Von ASS ist seit langem bekannt, dass es bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko das Auftreten von Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall reduzieren kann. Auch in Zusammenhang mit PTCA/PCI konnte dieser Effekt nachgewiesen werden. Daher sollte eine Einnahme von ASS unter entsprechenden Voraussetzungen lebenslang erfolgen.

Obwohl der Einsatz von Thienopyridinen wie Clopidogrel zur Verhinderung von Stentthrombosen aufgrund fehlender Zulassung streng genommen nach wie vor einem „Off-Label-Use“ entspricht, ist im klinischen Alltag deutlich geworden, dass eine

kombinierte Therapie von ASS und Thienopyridinen wie Clopidogrel die Komplikationsrate deutlich senkt. So werden heute abhängig von der Interventionsindikation nach BMS-Implantation 4 Wochen, nach DES-Implantation 6-12 Monate eine duale thrombozytenaggregationshemmende Therapie empfohlen (29).

2. Zielstellung

Ziel dieser Arbeit war es, die Sicherheit und Effektivität von Drug-eluting Stents im Vergleich zu Bare-metal Stents in einer retrospektiven Analyse mit Follow-Up im täglichen routinemäßigen Einsatz anhand des Patientenkollektivs der Universitätsklinik Halle-Wittenberg zu untersuchen. Die Sicherheit der Drug-eluting Stents wurde im Jahr 2006, drei Jahre nach deren Zulassung durch die FDA (US Food and Drug Administration), von einigen Autoren in Zweifel gezogen, da sich die Mortalität von mit Drug-eluting Stents behandelten Patienten ca. ein Jahr nach Implantation im Vergleich zu mit Bare-metal Stents behandelten Patienten einigen Studien zufolge zu erhöhen schien. Hierfür wurde vor allem die spät auftretende Stentthrombose verantwortlich gemacht.

3. Methoden

3.1 Patienten

Für die vorliegende Untersuchung wurden Akten und elektronische Datensätze von 2.056 Patienten, die in den Jahren 2004 bis 2006 im Herzkatheterlabor des Universitätsklinikums der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg mit einer Herzkatheteruntersuchung behandelt wurden, ausgewertet. Einschlusskriterium war die erfolgte Implantation eines oder mehrerer Bare-metal oder Drug-eluting Stents. Ausschlusskriterien war eine alleinige Ballondilatation oder frustrane Intervention ohne Stent-Implantation bzw. der Entschluss zu einem medikamentös-konservativen Prozedere. Die Datensätze von 1.809 Patienten erfüllten die Kriterien und wurden in die statistische Auswertung einbezogen. Die Erhebung der Baseline-Daten erfolgte von Januar 2006 bis Januar 2008.

3.2 Datenerfassung

Alle Daten wurden anhand eines hierfür entworfenen, standardisierten Erhebungsbogens erfasst und anschließend in eine unter Verwendung des Programms Microsoft Excel® eingerichteten Datenbank übertragen. Hierbei handelte es sich um personenbezogene Daten, wie Name und Anschrift, Angaben zur Anamnese, Medikation bei Aufnahme und Entlassung, Dauer des stationären Aufenthaltes, sowie labormedizinische Untersuchungen bei Aufnahme und nähere Angaben zur Herzkatheteruntersuchung.

3.2.1 Angaben zur Anamnese

In der Anamnese wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren erhoben: Größe und Gewicht, Rauchen, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, arterielle Hypertonie, Vorliegen einer positiven Familienanamnese für eine KHK, sowie einer positiven Eigenanamnese bezüglich eines Schlaganfalls oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA).

Anhand von Größe und Gewicht wurde der Body Mass Index (BMI) als Quotient aus dem Körpergewicht in Kilogramm und dem Quadrat der Körperlänge in Metern bestimmt, wobei ein Wert zwischen 18,5 und 25 kg/m² als Normwert anzusehen ist und ab einem BMI ≥ 30 kg/m² eine Adipositas vorliegt.

Als Raucher wurden diejenigen Patienten angesehen, die bis zum Zeitpunkt der Koronarintervention aktiv rauchten.

Ein Diabetes mellitus wurde diagnostiziert, wenn dieser aus der Anamnese bekannt war und/oder die Patienten bei Krankenhausaufnahme unter diätetischer oder medikamentöser antidiabetischer Therapie standen oder einen Nüchternblutzucker von ≥ 7 mmol/l aufwiesen.

Eine Hyperlipoproteinämie wurde angenommen, wenn diese vordiagnostiziert war, eine entsprechende Therapie mit Lipidsenkern oder ein Nüchterncholesterinwert von $>5,2$ mmol/l oder ein LDL-Cholesterin $>3,9$ vorlag.

Von einer bestehenden arteriellen Hypertonie wurde ausgegangen, wenn bereits vor dem aktuellen Krankenhausaufenthalt eine Hypertonie diagnostiziert war und/oder der Patient eine antihypertensive Medikation einnahm oder wenn ein Blutdruck von $>140/90$ mmHg gemessen wurde.

Als positive Familienanamnese hinsichtlich KHK wurde ein Myokardinfarkt, ein plötzlicher Herztod, eine PTCA oder eine aortokoronare Bypassoperation bei Verwandten ersten Grades vor dem 65. Lebensjahr gewertet. Von einer bestehenden KHK wurde bei zuvor erfolgter Koronarintervention, aortokoronarer Bypass-Operation (ACB) oder angiografischem Nachweis einer mindestens 50%-igen Koronarstenose in einem der dominanten Gefäße ausgegangen.

Als PAVK wurde eine entsprechende Angabe in der Anamnese oder das Vorliegen entsprechender Befunde (Ankle Brachial Pressure Index $<0,9$, sonografischer Nachweis) gewertet.

Ein Schlaganfall oder eine TIA wurde registriert, wenn dies aus der Anamnese hervorging.

3.2.2 Laborparameter

Zur Erhebung der Laborparameter wurde den Patienten im Rahmen des stationären Aufenthaltes bei Aufnahme in die Klinik venöses Blut entnommen und nach den Untersuchungsmethoden des Zentrallabors der Universitätsklinik Halle analysiert. Die Laborparameter wurden anhand der elektronisch gespeicherten Daten und den Daten der Patientenakten in die Datenbank übertragen, wobei die für diese Arbeit wesentlichen Analyseverfahren im Folgenden dargestellt sind:

Triglyceride

Zur Bestimmung der Triglyceridkonzentration wurde ein Verfahren angewendet, bei dem die Triglyceride zunächst durch das Enzym Lipase in Glycerin und freien Fettsäuren hydrolysiert werden. Anschließend folgen drei gekoppelte enzymatische Schritte unter Beteiligung der Enzyme Glycerinkinase, Glycerphosphatoxidase und Meerrettichperoxidase, die das Glycerin über Dichlorhydroxybenzolsulfonsäure unter Hinzunahme von 4-Aminoantipyrin (AAP) zu einem roten Chinonimin-Farbstoff umwandeln. Dieser Farbstoff kann photometrisch gemessen werden, wobei die Extinktionsänderung bei 520nm proportional zur Triglycerid-Konzentration ist.

Cholesterin

Um die Gesamt-Cholesterin Konzentration zu ermitteln, wurde ein Testverfahren angewendet, das sich einer enzymatischen, kolorimetrischen Methode mit Cholesterinesterase, Cholesterinoxidase und 4-Aminoantipyrin bedient (36). Bei der Hydrolyse von Cholesterinestern durch Cholesterinesterase (CE) entstehen Fettsäuren und freies Cholesterin. Dieses wird dann durch die Katalysatorwirkung von Cholesterinoxidase (CO) zu Cholesten-3-on und Wasserstoffperoxid oxidiert. Peroxidase katalysiert die Reaktion von Wasserstoffperoxid mit 4-Aminoantipyrin (4-AAP) und Phenol, wobei Chinonimin entsteht. Die Extinktionsänderung bei 520nm ist proportional zur Cholesterin-Konzentration (Synchron®, Beckman Coulter, Inc.).

HDL-Cholesterin

Zur Messung des HDL-Cholesterins (High density Lipoprotein – Cholesterin) wird ein Detergens verwendet, das ausschließlich HDL-Partikel löst und so HDL-Cholesterin freisetzt. In Anwesenheit von Chromogenen, Cholesterinesterase und Cholesterinoxidase wird ein Farbprodukt erzeugt, dessen Extinktion bei 560nm gemessen wird. Auch hierbei ist die Extinktionsänderung proportional zum gemessenen HDL-Cholesterin. Das gleiche Detergens hemmt durch eine Adsorption an deren Oberflächen die Reaktion von LDL, VLDL und Chylomikronen-Lipoproteinen (Synchron®, Beckman Coulter, Inc.).

LDL-Cholesterin

Vergleichbar zur Bestimmung der HDL-Cholesterins wird der Probe ein bestimmtes Detergens zugesetzt, das zunächst alle Nicht-LDL-Partikel löst und das enthaltene Cholesterin freisetzt, welches mit Cholesterinesterase und Cholesterinoxidase reagiert, wobei kein Farbprodukt entsteht. LDL-Partikel dagegen reagieren mit einem zweiten Detergens, das LDL-Partikel mit einem chromogenen Kuppler verbindet. Wieder wird die Extinktionsänderung bei 560nm gemessen, welche proportional zur enthaltenen LDL-Menge ist.

CRP

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein von der Leber unspezifisch als Reaktion auf entzündliche Prozesse oder Tumorerkrankungen gebildetes Akute-Phase Protein/Opsonin. Es ist hinweisend auf ebensolche Prozesse und kann zu deren Verlaufsbeurteilung herangezogen werden. Die Halbwertszeit beträgt 12-24h.

Zur Quantifizierung wird ein immunturbidimetrisches Verfahren verwendet, bei dem CRP mit monoklonalen Antikörpern zu unlöslichen Antigen-Antikörper-Komplexen reagiert, deren Konzentration proportional zur zeitlichen Extinktionsänderung bei 340nm ist (Synchron®, Beckman Coulter, Inc.).

Hämoglobin

Die Bestimmung des Hämoglobin-Wertes erfolgt nach der SLS-Methode (37) (SLS=“Sodiumlaurylsulfat“, Sysmex® Europe GmbH, Norderstedt). Diese Methode wird bereits seit Anfang der 1990er Jahre routinemäßig angewendet. Die hydrophoben Anteile des SLS binden an den Globin-Anteil des Hämoglobins und bewirken eine

Konformitätsänderung. Hierdurch wird die anschließende Oxidation des zweiwertigen Eisens zu Fe³⁺ möglich, an welches anschließend die hydrophilen Anteile des SLS binden. Dieser Komplex ist bei einem Absorptionsmaximum von 555 nm photometrisch messbar.

Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate

Kreatinin ist ein harnpflichtiges Stoffwechselprodukt des Muskelgewebes. Es wird in der Niere größtenteils glomerulär filtriert und nicht tubulär rückresorbiert, weshalb es im klinischen Alltag zur Beurteilung der Nierenfunktion bzw. der glomerulären Filtrationsrate herangezogen wird. Diese kann mittels verschiedener Formel anhand der Kreatinin-Konzentration bestimmt werden. In dieser Arbeit wurde die Formel nach Cockcroft-Gault verwendet:

$$\text{C-Krea (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter [a]}) \times \text{KG [kg]}}{0,82 \times \text{S-Krea } [\mu\text{mol/l}]} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Die Serum-Kreatinin-Konzentration wird im Zentrallabor der Universitätsklinik Halle automatisch mithilfe einer modifizierten Jaffe-Methode bestimmt (Synchron®, Beckman Coulter, Inc.). Hierzu wird eine definierte Menge Serum in eine alkalische Pikrat-Lösung gegeben. Das im Serum befindliche Kreatinin reagiert mit der Pikrinsäure zu einem gelb-roten Kreatinin-Pikrinsäure-Komplex. Die zeitliche Zunahme der Extinktion bei 520nm ist dabei direkt proportional der Kreatinin-Menge und wird zwischen 19 und 25 Sekunden nach Probenzugabe gemessen.

3.2.3 Daten zur PTCA

Bezüglich der perkutanen Koronarintervention wurden Daten zur Indikation, Anzahl der erkrankten Koronararterien, Anzahl, Maße und Art (BMS/DES) der implantierten Stents, sowie zur periprozeduralen Applikation von GPIIb/IIIa-Inhibitoren erhoben. Die Indikation zur Koronarangiografie wurde anhand des klinischen Beschwerdebildes, positiver myokardspezifischer Laborparameter und EKG Veränderungen in stabile und instabile Angina pectoris, sowie NSTEMI und STEMI eingeteilt. Bezüglich dem Vorliegen einer KHK wurde die Anzahl der betroffenen Gefäße erfasst, wobei ein Gefäß bei angiografisch festgestellter Stenose >50% des Gefäßquerschnittes als erkrankt angesehen wurde. Zur Applikation der GPIIb/IIIa-Inhibitoren registrierten wir das Medikament (Tirofiban, Integrilin, Abciximab) und die Bolus-Dosis bzw. die kontinuierlich intravenös verabreichte Dosis pro Zeiteinheit. Zudem wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion registriert, wenn sie entweder in einer transthorakalen Echokardiografie oder in der Laevokardiografie während der Herzkatheteruntersuchung bestimmt wurde.

3.2.4 Echokardiografie

Zur Durchführung einer transthorakalen Echokardiografie wird in der Klinik für Innere Medizin III der MLU Halle nach einem klinikinternen Standard verfahren. Hiernach wird der Patient in Linksseitenlage gelagert, wobei der Oberkörper um ca. 30° erhöht ist. Der linke Arm des Patienten wird hinter den Kopf, der rechte gestreckt an den Körper gelegt. Dies hat zur Folge, dass die Zwischenrippenräume größer werden und das Herz daher besser dargestellt werden kann. Zusätzlich wird kontinuierlich ein EKG abgeleitet.

Zunächst wird das Herz in der so genannten parasternalen langen Achse dargestellt. Hierzu wird der Schallkopf im dritten Interkostalraum linksparasternal in einer Ausrichtung von rechter Schulter auf linke Hüfte aufgesetzt, sodass im B-Mode das Aortenklappenmittelecho deutlich sichtbar, das Septum interventrikuläre in der Bildmitte waagrecht und das Perikard am unteren Bildrand zur Darstellung kommt. Zudem können in dieser Schnittebene Aorten- und Mitralklappenfunktion u.a. durch Hinzunahme farbkodierter Doppler-Flussdarstellung beurteilt werden. Im M-Mode,

einer eindimensionalen Darstellung der Grenzflächensignale eines Messstrahls gegen die Zeit, können bei Anlotung der Aortenklappe und des linken Vorhofes die Aortenklappenseparation, der Aortenwurzeldurchmesser und der Durchmesser des linken Vorhofs bestimmt werden. Anschließend wird der M-Mode-Strahl durch die Mitralsegelspitzen gelegt und so das Bewegungsmuster der Mitralklappe, die Dicke des Septums und der Hinterwand sowie der rechte Ventrikel beurteilt. Die Ejektionsfraktion nach Teichholz kann über die Messung linksventrikulärer Parameter errechnet werden.



Abb. 8: Parasternal lange Achse; RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel, Ao = Aorta/Aortenwurzel, LA = linker Vorhof (aus 38)

Nach Drehung des Schallkopfes um 90° in die parasternal kurze Achse stellt sich der linke Ventrikel kreisrund dar, der rechte Ventrikel liegt diesem bananenförmig auf. In dieser Achse kann nach Schwenken des Schallkopfes in die entsprechende Ebene die Aortenklappenöffnungsfläche berechnet sowie die Pulmonalklappenfunktion mittels PW- und Farbdoppler beurteilt werden (s. Abb. 9).

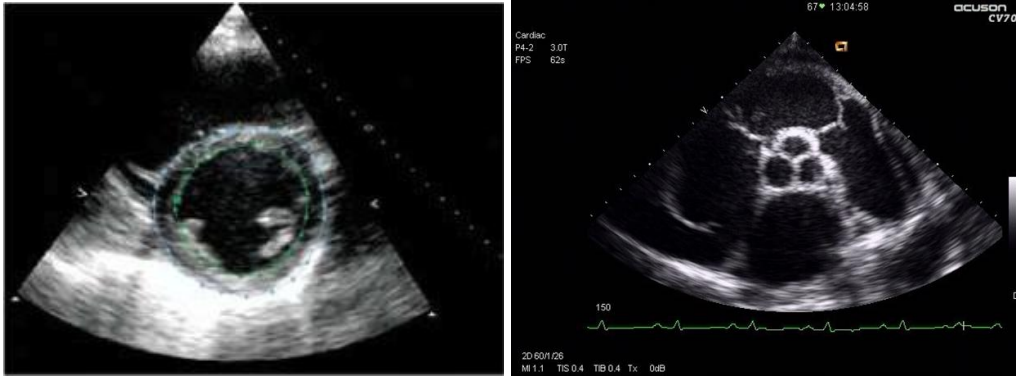


Abb. 9: Parasternal kurze Achse (aus 38)

Nach Aufsetzen des Schallkopfes im fünften Intercostalraum links medioclaviculär kann das Herz im 4-Kammer-Blick dargestellt werden. Hiermit lassen sich Insuffizienzen der Mitral- und Aortenklappe farbkodiert darstellen sowie die Flussgeschwindigkeiten im PW-Doppler errechnen. Außerdem kann die Ejektionsfraktion planimetrisch nach Simpson berechnet werden (s. Abb. 10)

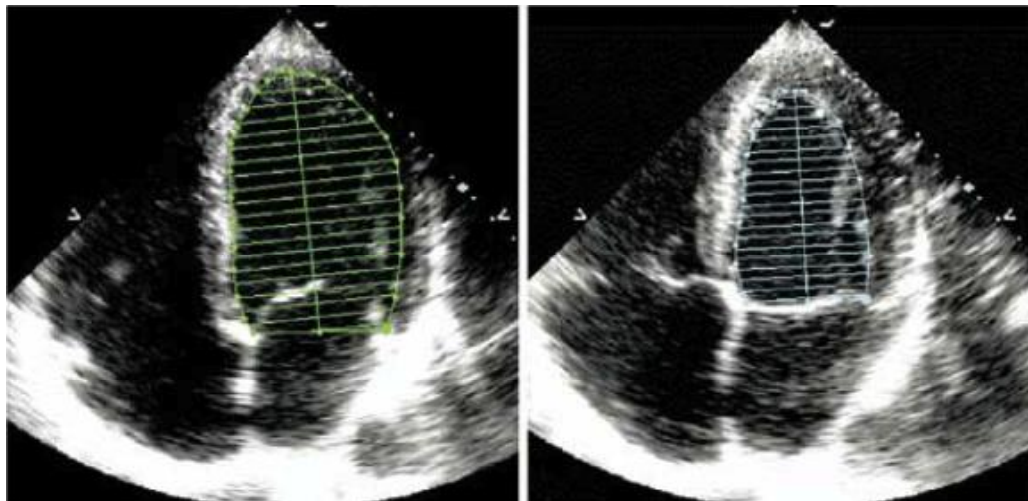


Abb. 10: 4-Kammer-Blick, Berechnung der EF nach Simpson (aus 39)

Kippt man die Bildebene nun ein wenig flacher, kommt der Bulbus aortae zur Darstellung (5-Kammer-Blick). Durch 90°-Drehung aus der Position des 4-Kammer-Blickes erhält man ein Bild des linken Ventrikels und des linken Vorhofes (2-Kammer-Blick).

3.2.5 Herzkatheteruntersuchung und perkutane Koronarintervention

Der Gefäßzugang für die perkutane Koronarintervention kann prinzipiell über die Arteria femoralis, Arteria radialis, Arteria ulnaris oder Arteria brachialis gewählt werden. In Seldinger-Technik wird das Gefäß punktiert und eine Schleuse eingeführt, über welche der Katheter zur Koronarangiografie bzw. PTCA eingeführt werden kann und das Blutgefäß nach außen abgedichtet wird. Über den Seitenzugang der Schleuse werden für eine diagnostische Koronarangiografie 30-50 IU/kg KG Heparin und im Falle von Interventionen 100 IU/kg KG Heparin gegeben. Um eine optimale koronare Vasodilatation zu erreichen erfolgt anschließend die Applikation von Nitroglycerin oder Isosorbiddinitrat. Danach wird ein Katheter mit vorangehendem weichem Führungsdraht vorgebracht und unter Röntgenkontrolle in den Ostien der Koronararterien platziert. Hier werden ca. 5-10 ml Röntgenkontrastmittel appliziert und das vom Kontrastmittel durchflossene Lumen der Koronararterien mittels Bildwandler in verschiedenen Winkeln abgebildet.



Abb. 11: RCA-Verschluss (right coronary artery) vor und nach Dilatation (aus

40)

Stellt sich hierbei eine Stenose dar, kann sie anhand des Durchmessers in Schweregrade eingeteilt werden. Der in % angegebene verbliebene Durchmesser lässt dabei Rückschlüsse auf die Größe des verbliebenen Gefäßquerschnittes zu (s. Abb. 12).

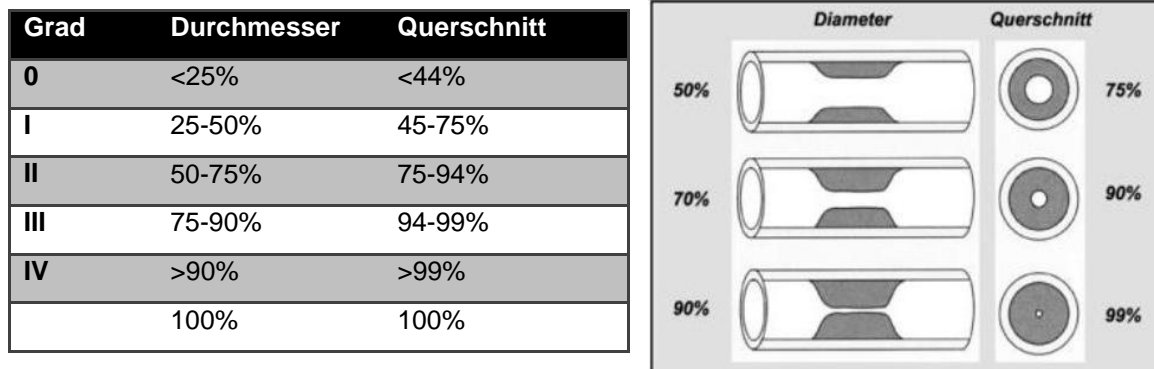


Abb. 12: Einschätzung des Stenosegrades; Vergleich von Durchmesser und Querschnitt (nach 41)

Soll die Stenose mittels Ballonangioplastie behandelt werden, wird ein feiner Führungsdraht bis in die Peripherie des betreffenden Gefäßes vorgeschoben. Dieser dient als Führungsschiene für den im nächsten Schritt in den Bereich der Stenose vorgebrachten Ballon-Katheter. In dieser Position wird der Ballon unter einem Druck von bis zu 25 bar mit einer inkompressiblen Flüssigkeit gefüllt, sodass die Stenose aufgedehnt wird. Direkt oder im Anschluss an eine Ballondilatation kann ein Stent im Bereich der Stenose implantiert werden. Hierbei kommen heute Systeme zur Anwendung, bei denen ein Stent bereits auf einem für die Expansion benötigten Ballonkatheter vormontiert ist. Dieser Katheter wird ebenfalls unter Röntgenkontrolle in der Stenose platziert und anschließend unter Druck expandiert. Abb. 13 stellt dies schematisch dar.

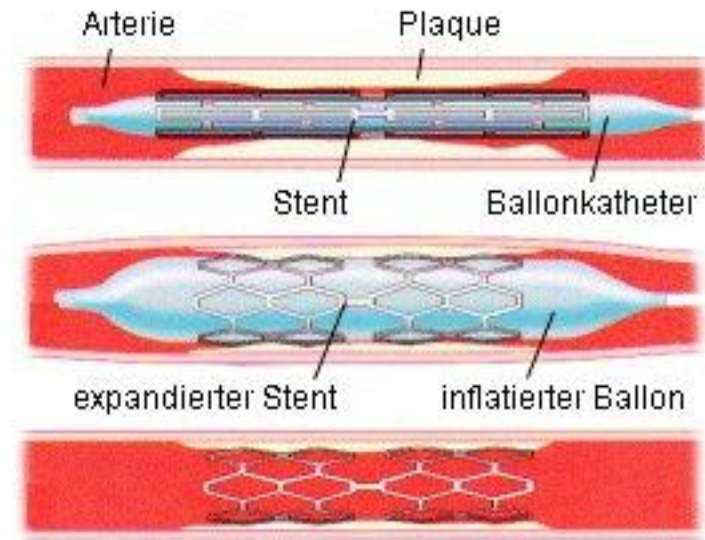


Abb. 13: Schematische Darstellung einer Stent-Implantation (nach 42)

Der Erfolg einer Revaskularisierung lässt sich anhand des nach der Intervention im distal der Stenose beobachteten Kontrastmittelflusses beurteilen. Zur semiquantitativen Beurteilung steht die TIMI-Klassifikation zur Verfügung (s. Tab. 1).

Tab. 1: Einteilung TIMI-Fluss

TIMI 0	Verschluss mit fehlender Darstellung im distalen Gefäßanteil
TIMI I	Verschluss mit Darstellung von wenigen Teilen des distalen Gefäßabschnittes
TIMI II	Darstellung des Gefäßes distal der Stenose mit verlangsamtem Fluss des Kontrastmittels im Vergleich zu anderen Gefäßarealen
TIMI III	Normaler Ein- und Abstrom des Kontrastmittels

Nach Abschluss der Untersuchung wird der Katheter aus dem Gefäß entfernt. Die Schleuse kann ebenfalls entfernt und die Punktionsstelle mittels spezieller Verschlussysteme (z.B. StarClose©, Angio-Seal©) verschlossen werden.

Im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung kann eine Laevokardiografie durchgeführt werden. Hierbei wird ein spezieller Katheter (Pigtail-Katheter) über die Aortenklappe hinweg in den linken Ventrikel eingeführt und Kontrastmittel appliziert. So können regionale Wandbewegungsstörungen qualitativ beurteilt und computergestützt die diastolischen und systolischen Volumina und daraus die linksventrikuläre Ejektionsfraktion berechnet werden. Zudem ist eine Messung des Druckes im linken Ventrikel und nach Rückzug des Katheters in die Aorta ascendens die Bestimmung des Gradienten über der Aortenklappe in Hinblick auf das Vorliegen einer Aortenklappenstenose möglich (43).

3.3 Adverse Events

Zum Entlassungszeitpunkt wurden die während des Aufenthaltes eingetretenen Ereignisse festgestellt. Im Einzelnen waren dies kardialer Tod, nichtkardialer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, notwendige erneute Koronarintervention, notwendige operative Revaskularisierung der Herzkranzgefäße und akutes Nierenversagen.

Blutungskomplikationen oder lokale Komplikationen wurden definiert als Blutung an der Punktionsstelle, Hämatom an der Punktionsstelle, Aneurysma, arteriovenöse Fistel, gastrointestinale Blutungen, intrakranielle Blutung sowie kleine, nicht relevante Blutungen anderer Lokalisation (z.B. Epistaxis, etc.). Zudem wurden aufgetretene Thrombosen und Embolien erfasst.

3.4 Follow-Up

Zur Erhebung der Follow-Up-Daten (FU) wurde den Patienten ein standardisierter zweiseitiger Fragebogen zugeschickt (s. Abb. 14). In einem beigefügten Schreiben wurde den Patienten der Grund der Datenerhebung dargelegt und sie um ihre Mithilfe gebeten. Die FU-Fragebögen konnten im ebenfalls beigefügten adressierten und ausreichend frankierten Rückumschlag zurückgesandt werden. Der Versand der

Fragebögen erfolgte im Dezember 2007 für das Jahr 2004, im Juni 2008 für die Patienten des Jahres 2005 und im Dezember 2008 für die des Jahres 2006.

MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT HALLE WITTENBERG
 Klinikum der Medizinischen Fakultät
 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III




Name:
 Herzkatheteruntersuchung:

1. Traten nach der Herzkatheteruntersuchung am _____ erstmals oder erneut ein Herzinfarkt auf? NEIN JA, am _____
2. Traten nach dem _____ erstmals oder erneut ein Schlaganfall oder eine plötzliche Bewusstlosigkeit auf? NEIN JA, am _____
3. Wurde nach dem _____ eine Bypass-Operation bei Ihnen durchgeführt? NEIN JA, am _____
4. Traten nach dem _____ erneut Herzbeschwerden mit der Notwendigkeit eines stationären Aufenthaltes auf? NEIN JA, am _____
- a) Wurde daraufhin ein Herzkatheter durchgeführt? NEIN JA
- b) Wurde eine Aufdehnung durchgeführt, bzw. ein Stent eingebaut? NEIN JA
- c) War der Grund des Aufenthaltes eine Herzrhythmusstörung (z.B. Vorhofflimmern/Vorhofflattern)? NEIN JA
5. Wurde bei Ihnen nach der Herzkatheteruntersuchung (am _____) eine Blutungskomplikation (z.B. Magenbluten, Darmbluten, Hirnblutung) festgestellt? NEIN JA, am _____
 Art der Blutung: _____
6. Traten bei Ihnen nach der Herzkatheteruntersuchung (am _____) eine Lungenembolie oder eine andere Embolie auf? NEIN JA, am _____

Bitte wenden!

Abb. 14: Follow-Up-Fragebogen, Seite 1

7. Bitte teilen Sie uns Ihre aktuelle Telefonnummer mit.

 _____
 _____

8. Bitte nennen Sie uns den Namen und die Anschrift Ihres Hausarztes.

9. Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit ein?

Bemerkungen:

Abb. 14: Follow-Up-Fragebogen, Seite 2

Anhand des Fragebogens wurden Ereignisse erfasst, die seit dem Baseline-Krankenhausaufenthalt auftraten. Bei den erfragten Ereignissen handelte es sich um einen erneuten Krankenhausaufenthalt, einen erstmals oder erneut aufgetretenen Myokardinfarkt, eine erneut durchgeführte perkutane Koronarintervention oder chirurgische Revaskularisierung, sowie Blutungskomplikationen und thromboembolische Ereignisse. Zudem wurde die aktuelle Medikation erfragt. Patienten, von denen bekannt war, dass sie aktuell einen erneuten Aufenthalt in der Universitätsklinik für Innere Medizin III hatten, wurden nicht angeschrieben, sondern der erneute Aufenthalt als Follow-Up registriert und die während diesem Aufenthalt erhobenen Befunde ausgewertet.

Das mittlere Follow-Up betrug 137 ± 60 Wochen und insgesamt 1.017 (56%) Patienten sandten einen ausgefüllten Fragebogen zurück.

506 Patienten, deren FU-Bögen nicht zurückgesandt wurden, wurden telefonisch kontaktiert und die für das Follow-Up relevanten Daten mündlich erhoben. Gelingt dies nicht, kontaktierten wir die betreffenden Hausärzte.

Konnten auf keinem der oben genannten Wege Informationen über die Patienten gewonnen werden, wurde eine schriftliche Anfrage an die zuständigen Einwohnermeldeämter mit der Bitte um Informationen über Umzug oder Tod, Todesdatum und soweit bekannt Todesursache gestellt. 39 Patienten waren laut Einwohnermeldeämtern verstorben. Bereits während des Baseline-Aufenthaltes starben 86 Personen.

Zu 79 Patienten waren keine Informationen zu gewinnen, was 4,4% des eingeschlossenen Patientenkollektivs entspricht.

3.5 Statistik

Zur Beschreibung kontinuierlicher, normal verteilter Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung, zur Beschreibung schief verteilter Median und das 25%- bzw. 75%-Quartil berechnet. Kategoriale Variablen wurden in % dokumentiert. Zum Vergleich der Mittelwerte metrischer, unabhängiger normalverteilter Variablen kam der T-Test zur Anwendung. Zum Vergleich schief verteilter Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Der Chi-Quadrat-Test wurde im Falle nominaler Variablen angewendet.

Die Berechnungen der Überlebenswahrscheinlichkeiten der Untergruppen erfolgten nach Kaplan Meyer Überlebenskurven mit Log-Rank-Test sowie uni- und multivariat unter Verwendung des Cox-Regressionstestes.

P-Werte von $<0,05$ wurden als signifikant angesehen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS 11.5®.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika: Risikofaktoren

Die Patienten dieser Untersuchung waren zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme im Mittel 66,2 ($\pm 11,3$) Jahre alt, wobei die mit DES behandelten Patienten mit 60,9 ($\pm 11,4$) Jahren im Mittel jünger waren als die Patienten der BMS-Gruppe mit 68,9 ($\pm 10,2$) Jahren ($p < 0,001$). Auch im Anteil männlicher Patienten unterschieden sich die DES- und die BMS-Gruppe deutlich. Während der Anteil männlicher Patienten in der DES-Gruppe 73,6% betrug, machte er in der BMS-Gruppe nur 67,2% aus ($p = 0,007$). Auch bezüglich der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren unterschieden sich die Gruppen. Während die mittels BMS behandelten Patienten signifikant häufiger unter einem Diabetes mellitus (27,6% vs. 38,6%, $p < 0,001$) und einer arteriellen Hypertonie (69,4% vs. 74,5%, $p = 0,020$) sowie einer Hyperlipoproteinämie (41,4% vs. 43,7%, $p = 0,005$) litten, wiesen die mit DES behandelten Patienten signifikant häufiger eine positive Familienanamnese auf (30,0% vs. 17,4%, $p < 0,001$). Auch der Anteil aktiver Raucher war mit 27,8% vs. 20,2% in der BMS-Gruppe höher ($p < 0,001$). Hinsichtlich einer bereits diagnostizierten koronaren Herzkrankheit, stattgehabtem Myokardinfarkt oder zuvor durchgeführter perkutaner Koronarintervention unterschieden sich beide Gruppen dagegen nicht signifikant. Der Mittelwert des Body Mass Index war mit 28,0 bzw. 28,2 in beiden Gruppen annähernd gleich (s. Tab. 2).

Tabelle 2: Klinische Charakteristika der DES- und BMS-Gruppe

Variable	Gesamt (n=1809)	DES (n=609)	BMS (n=1200)	p-Wert
Alter, M (SD)	66,2 (±11,3)	60,9 (±11,4)	68,9 (±10,2)	<0,001
männlich, n (%)	1.255 (69,4)	448 (73,6)	807 (67,2)	0,007
Anamnese, n (%)				
Raucher	410 (22,8)	169 (27,8)	241 (20,2)	<0,001
Diabetes	639 (34,9)	168 (27,6)	463 (38,6)	<0,001
Hypertonie	1309 (72,6)	422 (69,4)	890 (74,5)	0,020
HLP	657 (36,3)	249 (40,9)	408 (34,0)	0,005
F.Anamnese	392 (21,7)	183 (30,0)	209 (17,4)	<0,001
KHK	653 (36,1)	230 (37,8)	425 (35,4)	0,326
PAVK	137 (7,6)	37 (6,1)	100 (8,4)	0,087
MI	400 (22,1)	127 (20,9)	273 (22,8)	0,358
PTCA	321 (17,7)	118 (19,4)	203(16,9)	0,193
BMI, M (SD)	28,2 (4,5)	28,0 (4,6)	28,2 (4,5)	0,389

Kontinuierliche normalverteilte Variablen sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt, kategoriale Variablen in absoluten Zahlen bzw. %. DES = Drug-eluting Stent, BMS = Bare-metal Stent, HLP = Hyperlipoproteinämie, F.Anamnese = positive Familienanamnese, KHK = bekannte koronare Herzerkrankung, PAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, MI = stattgehabter Myokardinfarkt, PTCA = zuvor erfolgte perkutane Koronarintervention, BMI = Body Mass Index.

4.2 Aufnahmediagnose und koronare Herzerkrankung

Wie bereits zuvor beschrieben, wurde die Aufnahmediagnose der Patienten anhand klinischer Symptomatik, EKG-Veränderungen und laborchemischem Nachweis erhöhter myokardspezifischer Laborparameter in stabile Angina pectoris, instabile Angina pectoris, NSTEMI und STEMI eingeteilt. Wie im Profil der kardiovaskulären Risikofaktoren war auch hier ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen erkennbar. Die stabile Angina pectoris zeigte in beiden Gruppen im Vergleich zu den drei anderen Indikationen die geringste Häufigkeit als Grund zur Durchführung einer PTCA, allerdings in der DES-Gruppe mit 19,9% signifikant häufiger als in der BMS-Gruppe mit 11,6% ($p < 0,001$).

Während UAP, NSTEMI und STEMI insgesamt jeweils zu etwa 28% die Indikation zur Intervention stellten, fällt in der DES-Gruppe die Indikation UAP mit 37,2% stärker ins Gewicht als der STEMI mit 21,1%. Dieses Verhältnis stellt sich in der BMS-Gruppe mit 26,1% (UAP) bzw. 31,3% (STEMI) gewissermaßen umgekehrt dar (s. Tab. 3).

Die Anzahl der erkrankten Gefäße, eingeteilt in 1-, 2- und 3-Gefäßerkrankung, unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Allerdings wurde bei den Patienten insgesamt eine koronare 3-Gefäßerkrankung mit 42,1% (DES) bzw. 47,8% (BMS) deutlich häufiger festgestellt als eine 1- oder 2-Gefäßerkrankung ($p = 0,028$).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag in beiden Gruppen im Mittel im Normbereich von über 50%, war jedoch in der BMS-Gruppe mit $52 \pm 16\%$ signifikant niedriger als in der DES-Gruppe mit $56 \pm 15\%$ ($p < 0,001$, s. Tab. 3).

Tabelle 3: Aufnahme- und erkrankte Gefäße

Variable	Gesamt (n=1809)	DES (n=609)	BMS (n=1200)	p-Wert
Aufnahme- diagnose, n (%)				
SAP	260 (14,4)	121 (19,9)	139 (11,6)	<0,001
UAP	512 (28,3)	199 (32,7)	313 (26,1)	0,003
NSTEMI	506 (28,0)	153 (25,2)	353 (29,4)	0,058
STEMI	503 (27,9)	128 (21,1)	375 (31,3)	<0,001
akut¹	426 (84,6)	104 (80,9)	322 (85,6)	
subakut¹	68 (13,6)	20 (15,9)	48 (12,8)	
nicht akut¹	9 (1,8)	4 (3,2)	5 (1,4)	
andere	27 (1,5)	7 (1,2)	20 (1,7)	0,394
n-G-KHK, n(%)				
1	400 (22,1)	157 (26,0)	243 (20,3)	0,006
2	574 (31,7)	192 (31,7)	382 (31,9)	0,939
3	828 (45,8)	256 (42,3)	572 (47,8)	0,028
Gefäße², n (%) (n=1802)				
HS	18 (1,0)	12 (2,0)	6 (0,5)	0,003
RIVA	747 (41,5)	288 (47,4)	459 (38,4)	<0,001
RIM	36 (2,0)	7 (1,2)	29 (2,4)	0,068
RCX	354 (19,6)	115 (18,9)	239 (20,0)	0,576
RCA	582 (32,3)	170 (28,0)	412 (34,5)	0,006
LIMA	2 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)	0,624
ACB	63 (3,5)	14 (2,3)	49 (4,1)	0,051
LVEF, M (SD)	54 (±15)	58 (±15)	52 (±16)	<0,001

Werte dargestellt in absoluten Zahlen und %. SAP = stabile Angina pectoris, UAP = instabile Angina pectoris, NSTEMI = Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt, STEMI = ST-Elevations-Myokardinfarkt, HS = Hauptstamm, RIVA = Ramus interventricularis anterior, RIM = Ramus intermedius, RCX = Ramus circumflexus, RCA = Right coronary artery, LIMA = Left internal mammary artery, ACB = Arterio-Coronarer Bypass, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

¹ % von STEMI.

² Bei mehreren behandelten Gefäßen ist hier das zuerst behandelte Zielgefäß angegeben.

4.3 Laborwerte

In Tabelle 4 sind die Laborparameter der Patienten bei Aufnahme aufgeführt. Es fällt hierbei auf, dass die Fettstoffwechsel-Parameter Triglyceride, Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin als relevante Parameter hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren in beiden Gruppen im Mittel den Referenzwert von $<2,3$ mmol/l, $<6,2$ mmol/l bzw. $<3,9$ mmol/l nicht überschreiten, wobei jedoch Patienten der DES-Gruppe mit statistischer Signifikanz die höheren Werte aufwiesen (LDL-Cholesterin DES $3,46 \pm 1,25$ vs. BMS $3,23 \pm 1,18$ mmol/l). Im Gegensatz dazu lag das HDL-Cholesterin als protektiver Faktor in beiden Gruppen unter dem Referenzwert von $1,5$ mmol/l (DES $0,9$ mmol/l vs. BMS $1,0$ mmol/l, $p=0,007$).

Die medianen Werte der Entzündungsparameter CRP und Leukozyten, die ebenfalls prognostische Relevanz im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung haben, waren bei Patienten, die mit DES behandelt wurden, nicht erhöht (CRP $5,0$ ($5,0/9,1$) mg/l, Referenzbereich <5 mg/l; Leukozyten $8,5$ ($6,79/10,56$) Gpt/l, Referenzbereich $3,80 - 9,80$ Gpt/l). Bei den BMS-Patienten dagegen war der mediane Wert des CRP mit $6,2$ ($5,0/20,2$) mg/l leicht erhöht, während der Leukozyten-Wert mit $9,24$ ($7,13/12,28$) Gpt/l im oberen Referenzbereich lag.

Weitere relevante Parameter, wie Hämoglobin und die Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff lagen in beiden Gruppen innerhalb der Referenzwerte, wobei Kreatinin und Harnstoff im BMS-Kollektiv mit 91 ($71/115$) μ mol/l bzw. $5,8$ ($4,5/8,1$) mmol/l im Mittel höher lagen als im DES-Kollektiv mit 85 ($74/100$) μ mol/l bzw. $5,1$ ($4,0/6,6$) mmol/l (Tabelle 4). Entsprechend war die mittels Cockcroft-Gault-Formel aus Körpergewicht, Alter und Serum-Kreatinin-Konzentration errechnete glomeruläre Filtrationsrate in der DES-Gruppe mit 90 ($66/112$) ml/min höher als in der BMS-Gruppe mit 70 ($52/94$) ml/min ($p<0,001$).

Umgekehrtes gilt für den Hämoglobinwert. Dieser war in der DES-Gruppe mit $8,8$ ($\pm 1,0$) mmol/l höher als in der BMS-Gruppe mit $8,5$ ($\pm 1,2$) mmol/l ($p<0,001$).

Tabelle 4: Laborwerte

Variable	Gesamt	DES	BMS	p-Wert
Fibrinogen	3,8 (3/5,2)	3,4 (2,8/4,8)	4,0 (3,1/5,3)	0,003
Kreatinin	89 (76/109)	85 (74/100)	91 (71/115)	<0,001
GFR	76 (56/101)	90 (66/112)	70 (52/94)	<0,001
Harnstoff	5,6 (4,2/7,6)	5,1 (4,0/6,6)	5,8 (4,5/8,1)	<0,001
Triglyceride	1,4 (0,9/2,1)	1,5 (1,0/2,2)	1,4 (0,9/2,1)	0,020
Cholesterin	5,0 (4,1/5,9)	5,2 (4,2/6,1)	4,9 (4,1/5,9)	0,004
LDL-C	3,32 (\pm 1,2)	3,46 (\pm 1,25)	3,23 (\pm 1,18)	0,019
HDL-C	1,0 (0,8/1,2)	1,0 (0,8/1,2)	0,9 (0,8/1,2)	0,007
Leukozyten	8,94 (7,0/11,7)	8,5 (6,79/10,56)	9,24 (7,13/12,28)	<0,001
Hämoglobin	8,6 (\pm 1,16)	8,8 (\pm 1,0)	8,5 (\pm 1,2)	<0,001
Thrombozyten	223 (184/266)	223 (188/267)	223 (183/265)	0,652
CRP	5,2 (5/15)	5,0 (5,0/9,1)	6,2 (5,0/20,2)	<0,001

Kontinuierliche normalverteilte Variablen sind als Mittelwert \pm Standardabweichung, kontinuierliche schief verteilte Variablen als Median und 25%/75%-Quartile dargestellt. INR = international normalized Ratio, PTT = partielle Thromboplastinzeit, LDL-C = Low density lipoprotein – Cholesterin, HDL-C = High density Lipoprotein – Cholesterin, CRP = C-reaktives Protein.

4.4 Medikation bei Aufnahme

Tabelle 4 zeigt die Medikation der Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme. Bezüglich der antihypertensiven Therapie sind zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede erkennbar. Dennoch ist auffällig, dass ACE-Inhibitoren bei insgesamt nur 39,3% und Beta-Rezeptoren-Blocker bei insgesamt 54,2% der Patienten verschrieben wurde, was angesichts der Zahl der Patienten mit arterieller Hypertonie bei Aufnahme (ca. 73%) gering erscheint.

Ein hoher Anteil der Patienten (51,8%) wurde bereits bei Aufnahme mit thrombozytenaggregationshemmenden Medikamenten behandelt (ASS 34,7%, ASS + Clopidogrel 13,1%).

Signifikante Unterschiede finden sich im Bezug auf lipidsenkende Medikation zugunsten der DES-Gruppe, was angesichts der hier in der Anamnese häufiger vorkommenden Hyperlipoproteinämie logisch erscheint (siehe Tabelle 4). Die Tatsache, dass Patienten, die mit Implantation eines BMS behandelt wurden, tendenziell häufiger bereits bei Aufnahme unter Heparin-Therapie standen, könnte im ebenfalls deutlich höheren Anteil akuter Myokardinfarkte und damit der prähospitalen Heparin-Applikation begründet liegen (s. Tab. 5).

Die in der BMS-Gruppe häufiger bereits bei Klinikaufnahme bestehende Dauertherapie mit Digitalisglykosiden weist auf ein häufigeres Vorkommen von manifester chronischer Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern hin (5,3% in der DES-Gruppe vs. 8,7% in der BMS-Gruppe, $p=0,008$).

Tab. 5: Medikation bei Klinikaufnahme

Variable	Gesamt(n=1809)	DES (n=609)	BMS (n=1200)	p-Wert
Medikamenten-Anamnese, n (%)				
β-Blocker	964 (54,2)	330 (54,3)	634 (52,8)	0,676
ACEI	700 (39,3)	221 (36,3)	479 (39,9)	0,106
ARB	218 (12,2)	76 (12,5)	142 (11,8)	0,728
Diuretika	598 (33,6)	166 (27,3)	432 (36,0)	<0,001
Ca-Ant.	227 (12,8)	72 (11,8)	155 (12,9)	0,481
Lipidsenker				0,003
Statin	621 (34,9)	231 (38,0)	391 (32,6)	
Fibrat	10 (0,6)	4 (0,7)	6 (0,5)	
Andere	26 (1,5)	15 (2,5)	11 (0,9)	
Heparin				0,060
UFH	213 (12,0)	57 (9,4)	156 (13,0)	
LMWH	141 (7,9)	47 (7,7)	94 (7,8)	
TAA				0,439
ASS	618 (34,7)	207 (34,0)	411 (34,2)	
Clopi	84 (4,7)	31 (5,1)	53 (4,4)	
ASS+Clopi	234 (13,1)	84 (13,8)	150 (12,5)	
Digitalis	136 (7,6)	32 (5,3)	104 (8,7)	0,008
Antiarrhythmika				0,520
Amiodaron	39 (2,2)	13 (2,1)	26 (2,2)	
Sotalol	7 (0,4)	1 (0,1)	6 (0,5)	
Propafenon	2 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)	
andere	3 (0,2)	0	3 (0,2)	

Angaben Absolutwerte und (%). β-Blocker = Beta-Adrenorezeptoren-Blocker, ACEI = Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren, ARB. = Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Ca-Ant. = Calcium-Antagonisten, UFH = unfractioniertes Heparin, LMWH = niedermolekulares Heparin, TAA: Thrombozytenaggregationshemmer, ASS = Acetylsalicylsäure, Clopi = Clopidogrel

4.5 Patientencharakteristik, Tendenz über Jahre

Betrachtet man die Verteilung von klassischen Risikofaktoren und prognostisch relevanten Parametern bezogen auf die Jahre 2004-2006, stellt sich deren Verteilung auf Patienten, die mit DES bzw. BMS behandelt wurden, recht uneinheitlich dar.

Insgesamt stieg der Anteil implantierter Drug-eluting Stents von 29,5% (n=176) im Jahr 2004 auf 38,7% (n=220) im Jahr 2006 an. Auch der Anteil der weiblichen Patienten wuchs in der DES-Gruppe von 26,7% auf 30,8% im Jahr 2006. Zudem stieg das mittlere Alter der Patienten von 65 (\pm 11,2) auf 67 (\pm 11,5) Jahre (nicht in der Tabelle dargestellt). Detaillierte Daten hierzu gibt Tabelle 6 wieder.

Tab. 6: Patientencharakteristik aufgeteilt nach Jahren der Stent-Implantation

Jahr Variable	2004		2005		2006	
	DES (176)	BMS (421)	DES (211)	BMS (426)	DES (220)	BMS(349)
Männlich	129 (73,3)	285 (67,4)	165 (78,2)	287 (67,2)	153 (69,2)	236 (67,2)
Alter	60,1 (11,2)	67,0 (10,6)	61,3 (11,2)	68,7(10,1)	61,0 (11,8)	71,5 (9,1)
Anamn.						
Raucher	43 (24,4)	85 (20,2)	63 (29,9)	99 (29,9)	63 (28,6)	57 (16,4)
Diab.	49 (27,8)	160 (38,0)	59 (28,0)	160 (37,6)	59 (26,8)	203 (35,7)
Hypert.	117 (66,5)	299 (71,0)	145 (68,7)	321 (75,4)	159 (72,3)	271 (77,7)
HLP	67 (38,7)	149 (36,9)	97 (46,6)	144 (34,0)	85 (38,0)	115 (33,0)
FA	46 (26,1)	72 (17,1)	66 (31,1)	88 (20,6)	71 (32,2)	49 (14,0)
KHK	63 (35,8)	118 (28,0)	87 (41,2)	174 (40,8)	80 (36,4)	133 (38,1)
BMI	28,1 (5,0)	28,0 (4,5)	28,0 (4,3)	28,3 (4,5)	28,0 (4,3)	28,4 (4,6)
LVEF	57,1 (15,2)	51,6 (16,1)	57,0 (15,1)	52,5(15,8)	60,7 (13,5)	51,8(16,3)
STEMI	50 (28,4)	157 (37,1)	40 (19,0)	130 (30,4)	38 (17,2)	89 (22,2)
3-G-KHK	86 (48,9)	193 (45,8)	87 (41,4)	184 (43,2)	83 (37,9)	195 (55,7)
Kreatinin	84 (71/99)	89 (76/115)	87 (76/100)	90 (76/111)	83 (73/100)	94 (79/124)
GFR	89 (64/117)	73 (53/98)	89 (68/111)	75 (56/96)	90 (64/112)	63 (47/86)
LDL-C	3,5 (1,21)	3,0 (1,14)	3,23 (1,21)	3,39(1,23)	3,62 (1,31)	3,37(1,10)
Hb	8,73 (1,03)	8,5 (1,24)	8,86 (1,00)	8,48(1,23)	8,8 (1,01)	8,45(1,17)
CRP	5,5 (5/12,8)	8,7(5/30,3)	5 (5/9,1)	5 (5/14,5)	5 (5/6,3)	5,9 (5/19)

Angaben Absolutwerte und (%). Normalverteilte Variable als Mittelwert (\pm Standardabweichung), schief verteilte Variablen als Median (25%/75% Quartil). Anamn. = Anamnese, Diab. = Diabetes mellitus, Hypert. = arterielle Hypertonie, HLP = Hyperlipoproteinämie, FA = Familienanamnese, KHK = koronare Herzerkrankung, BMI = Body Mass Index, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, STEMI = ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt, 3-G-KHK = koronare Dreifäßerkrankung, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, LDL-C = Low density Lipoprotein-Cholesterin, Hb = Hämoglobin, CRP = C-reaktives Protein.

4.5 Unerwünschte Ereignisse während des stationären Aufenthaltes

Die Dauer des stationären Klinikaufenthaltes lag im Median bei 7 (4/11) Tagen, wobei der stationäre Aufenthalt der Patienten in der DES-Gruppe signifikant kürzer war (DES 6 (3/9) vs. BMS 8 (6/12), $p=0,042$). Während dieses Aufenthaltes traten die in den Tabellen 7 und 8 dargestellten Ereignisse bzw. Blutungskomplikationen auf.

Hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse fällt auf, dass kardialer und nicht kardialer Tod in der BMS-Gruppe (5,7% bzw. 1,1 %) deutlich häufiger waren, als in der DES-Gruppe (0,5% bzw. 0,2%, $p=0,035$ bzw. $p<0,001$). Auch lag die Zahl der Myokardinfarkte in der BMS-Gruppe über der der DES-Gruppe (0,3% vs. 1,3%, $p=0,042$). Bezüglich der anderen aufgelisteten Variablen lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen, wohl aber eine Tendenz zu einem geringeren Auftreten bei DES-Patienten. Betrachtet man die Gesamtzahl der Ereignisse, waren diese bei BMS-Patienten mit 150 (12,5%) im Vergleich zu DES-Patienten mit 19 (3,1%) deutlich häufiger ($p<0,001$).

Tab. 7: Unerwünschte Ereignisse während des stationären Aufenthaltes

Variable	Gestalt (n=1809)	DES (n=609)	BMS (n=1200)	p-Wert
MI	18 (1,0)	2 (0,3)	16 (1,3)	0,042
Stroke/TIA	7 (0,4)	0 (0,0)	7 (0,6)	0,059
Tod n. kardial	14 (0,8)	1 (0,2)	13 (1,1)	0,035
Tod kardial	72 (4,0)	3 (0,5)	69 (5,7)	<0,001
Tod vask.	3 (0,2)	0 (0,0)	3 (0,2)	0,217
Re-PCI	26 (1,4)	7 (1,2)	19 (1,6)	0,467
ACB	18 (1,0)	4 (0,7)	14 (1,2)	0,304
ARF	9 (0,5)	0	9 (0,7)	<0,001
Gesamt AE	169 (9,3)	19 (3,1)	150 (12,5)	<0,001

Angaben Absolutwerte und (%). MI= Myokardinfarkt, TIA = transitorische ischämische Attacke, Re-PCI = erneute perkutane Koronarintervention, ACB = Arterio-Coronarer-Bypass, ARF = akutes Nierenversagen, AE = unerwünschtes Ereignis.

Die in Tabelle 8 genannten Blutungskomplikationen traten bei BMS-Patienten mit 8,7% im Vergleich zu Patienten der DES-Gruppe mit 5,6% häufiger auf ($p < 0,001$). Dies betrifft im Einzelnen gastrointestinale Blutungen (DES 0,3% vs. BMS 1,3%, $p = 0,042$) und vor allem kleine, klinisch nicht relevante Blutungen (DES 0% vs. BMS 1,5%, $p = 0,002$). Bezogen auf die anderen aufgelisteten Blutungskomplikationen ist kein signifikanter Unterschied feststellbar. Mit der arteriellen Punktion im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung verbundene Komplikationen wie arteriovenöse Fisteln oder Aneurysmata waren in beiden Gruppen mit 0,5% bzw. 1,0% und 1,2% in vergleichbarer Häufigkeit zu finden.

Tab. 8: Blutungskomplikationen

Variable	Gesamt (n=1809)	DES (n=609)	BMS (n=1200)	p-Wert
Kleine Blutung	18 (1,0)	0 (0,0)	18 (1,5)	0,002
Leisten-BI.	17 (0,7)	5 (0,8)	12 (1,0)	0,718
Leisten-H.	40 (2,2)	16 (2,7)	24 (2,0)	0,380
GI-Blutung	18 (1,0)	2 (0,3)	16 (1,3)	0,043
IC-Blutung	4 (0,2)	0 (0,0)	4 (0,3)	0,155
Thrombose	11 (0,6)	2 (0,3)	9 (0,8)	0,280
Gesamt BI.	138 (7,7)	34 (5,7)	104 (8,7)	0,021
Aneurysma	21 (1,2)	6 (1,0)	15 (1,3)	0,629
AV-Fistel	9 (0,5)	3 (0,5)	6 (0,5)	0,991

Angaben Absolutwerte und (%). Leisten-BI: Leistenblutung, Leisten-H. = Leistenhämatom, GI-Blutung = gastrointestinale Blutung, IC-Blutung = Intracraniale Blutung, Gesamt-BI. = Blutungen gesamt, AV-Fistel = arteriovenöse Fistel.

4.6 Follow-Up

Die im Follow-Up, das 137 ± 60 Wochen betrug, erhobenen Daten über eingetretene Ereignisse zeigt Tabelle 9. Dabei fällt auf, dass Patienten, die mit Implantation eines DES behandelten wurden, während des Follow-Up-Zeitraumes seltener einen Schlaganfall erlitten (DES 3,1% vs. BMS 5,5%, $p=0,037$) oder einer operativen Revaskularisierung der Koronargefäße bedurften (DES 1,9% vs. BMS 5,3%, $p=0,002$). Besonders deutlich ist der Unterschied im Eintreten des primären Endpunktes Tod. Dieser findet sich bei BMS-Patienten mit 27,5% statistisch signifikant häufiger als bei DES-Patienten mit 10,2% ($p<0,001$).

Dagegen lässt sich hinsichtlich der Ereignisse erneuter Myokardinfarkt, Rehospitalisierung, erneuter Angiografie und/oder PCI, neu aufgetretenem Vorhofflimmern, Thrombosen und Blutungsereignissen zwar ein Trend zu einem selteneren Auftreten in der DES-Gruppe erkennen, ein statistisch signifikanter Unterschied ist dabei jedoch nicht feststellbar.

Tab. 9: Ereignisse im Follow-Up

Variable	Gesamt	DES	BMS	p-Wert
MI (n=1356)*	85 (6,3)	26 (5,1)	59 (7,0)	0,155
Schlaganfall (n=1381)*	63 (4,6)	16 (3,1)	47 (5,5)	0,037
ACB (n=1378)*	55 (4,0)	10 (1,9)	45 (5,3)	0,002
Rehosp. (n=1340)*	429 (32,0)	156 (30,3)	273 (33,1)	0,285
Angiogr. (n=1339)*	325 (24,3)	125 (24,2)	200 (24,3)	0,975
PCI (n=1375)*	205 (14,9)	70 (13,4)	135 (15,8)	0,222
VHF (n=1379)*	121 (8,8)	40 (7,6)	81 (9,5)	0,248
Thrombose (n=1376)*	23 (1,7)	8 (1,5)	15 (1,8)	0,753
Gesamt Bl. (n=1378)*	39 (2,8)	14 (2,7)	25 (2,9)	0,796
Kl. Blutung	14 (1,0)	6 (1,1)	8 (0,9)	0,700
Leisten-H.	1 (0,1)	0	1 (0,1)	0,435
Leisten-BI.	13 (0,9)	5 (1,0)	8 (0,9)	0,965
GI-Blutung	6 (0,4)	3 (0,6)	3 (0,4)	0,540
IC-Blutung	4 (0,3)	0	4 (0,5)	0,118
Embolie	1 (0,1)	0	1 (0,1)	0,435
Tod (n=1730)*	376 (21,7)	59 (10,2)	317 (27,5)	<0,001

Angaben als absolute Werte und %. MI = Myokardinfarkt, ACB = Arterio-Coronarer Bypass, Rehosp. = Rehospitalisierung, Angiogr. = erneute Koronarangiografie, PCI = erneute perkutane Koronarintervention, VHF = neu aufgetretenes Vorhofflimmern, kl. Blutung = kleine, nicht relevante Blutung, Leisten-H.. = Leistenhämatom, GI-Blutung = gastrointestinale Blutung, IC-Blutung = intracranielle Blutung.

* Werte in Klammern geben die Anzahl der Patienten an, über die entsprechende Information vorlag.

Die in Abb. 15 dargestellte Kaplan-Meier-Analyse bezogen auf das Ereignis Tod als den primären Endpunkt dieser Untersuchung bestätigt den in Tabelle 9 aufgeführten Unterschied zwischen DES- und BMS-Patienten. Hier zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art des verwendeten Stents und dem kumulativen Überleben ($p < 0,001$ im Log rank-Test).

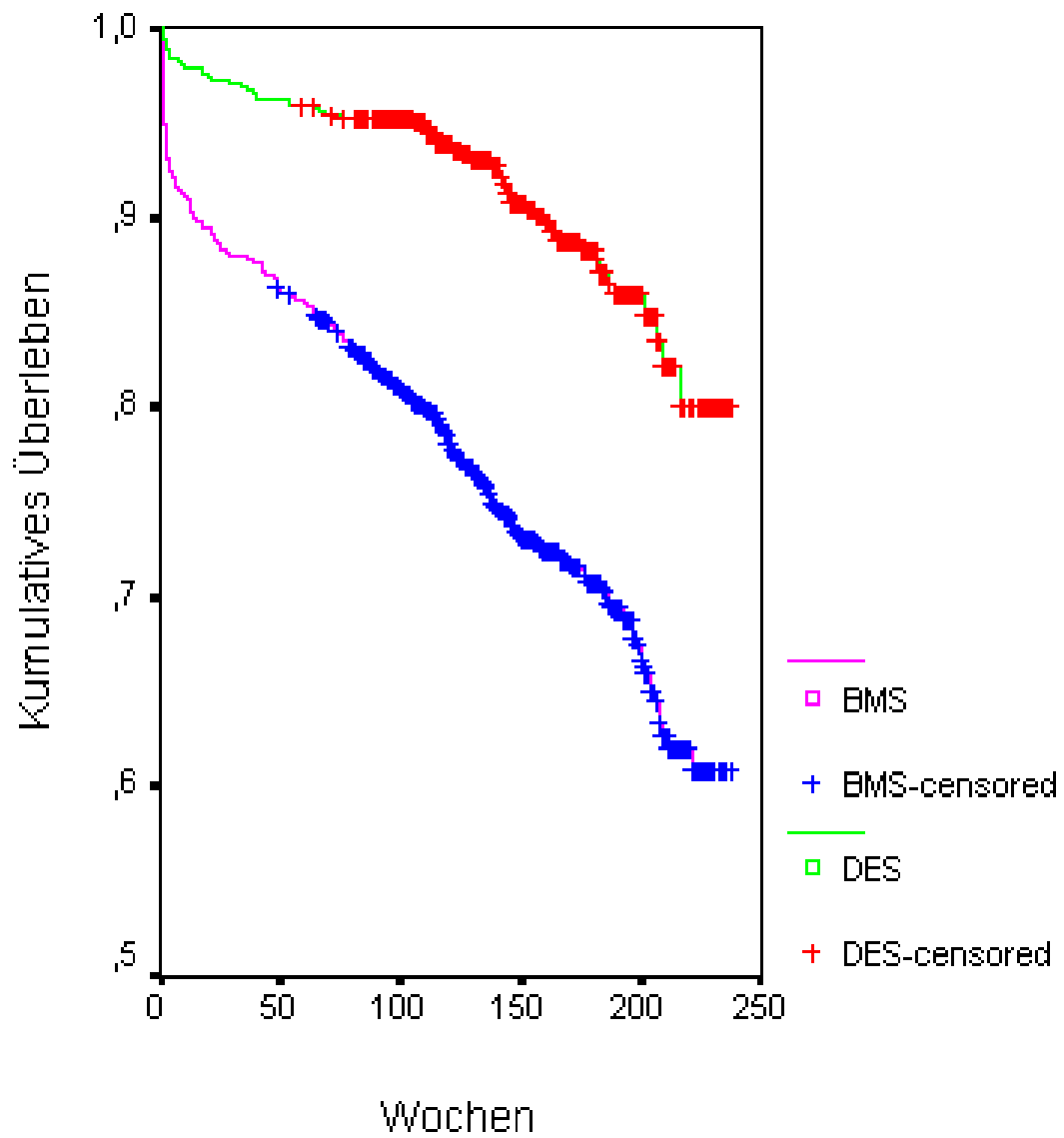


Abb. 15: Kaplan-Meier-Analyse: Überleben in Wochen nach Implantation von DES bzw. BMS

4.7 Einflussfaktoren auf das Überleben nach Stent-Implantation

Um den Einfluss klassischer Risikofaktoren und anderer prognostisch relevanter Faktoren, wie der glomerulären Filtrationsrate und der linksventrikulären Ejektionsfraktion auf das Überleben bei Patienten nach Implantation von Drug-eluting Stents zu untersuchen, erstellten wir drei Modelle. Mit Hilfe der Cox Regressionsanalyse wurde zunächst univariat der Einfluss von DES auf den primären Endpunkt untersucht. Im zweiten Modell wurden die klassischen Risikofaktoren männliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Rauchen, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und positive Familienanamnese in einer multivariaten Analyse mit einbezogen. Im dritten Modell erweiterten wir die vorbeschriebenen Faktoren um die Laborparameter Hämoglobin, CRP, LDL-Cholesterin, die glomeruläre Filtrationsrate sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Tab. 10: Cox Regression Analyse Modell 1 (univariat) und Modell 2 (multivariat) unter Einfluss klassischer Risikofaktoren

	HR	unteres CI	oberes CI	p-Wert
Modell 1				
DES	0,348	0,264	0,460	<0,001
Modell 2				
DES	0,561	0,421	0,749	<0,001
DM	0,547	0,442	0,677	<0,001
FA	0,588	0,420	0,825	0,002
Raucher	0,815	0,600	1,107	0,190
Weibl.	0,929	0,745	1,159	0,515
aHT	0,784	0,618	0,994	0,045
DLP	0,806	0,619	1,049	0,108
Alter	1,057	1,044	1,070	<0,001

HR = Hazard Ratio, CI = Konfidenzintervall, DES = Drug-eluting Stent, DM = Diabetes mellitus, FA = positive Familienanamnese, HLP = Hyperlipoproteinämie, aHT = arterielle Hypertonie, weibl. = weibliches Geschlecht, Hb = Hämoglobin, CRP = C-reaktives Protein, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, LDL-C = Low density Lipoprotein- Cholesterin, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

In der univariaten Analyse zeigt sich, wie bereits in der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 15) ersichtlich, ein Überlebensvorteil für Patienten, die mit einem Drug-eluting Stents behandelt wurden, mit einer Hazard Ratio von 0,348 gegenüber Bare-metal Stents (95% CI 0,264 – 0,460, $p < 0,001$).

Auch unter Einbezug der klassischen Risikofaktoren stellte die Verwendung von DES im Vergleich zu BMS einen Vorteil in Bezug auf die Reduktion des primären Endpunktes Tod dar (HR 0,561, CI 0,421-0,749, $p < 0,001$).

Im dritten Modell mit Berücksichtigung der oben beschriebenen zusätzlichen Risikofaktoren konnte dagegen keine unabhängige Beziehung von DES zum Eintreten des primären Endpunktes nachgewiesen werden. In diesem Modell fällt zudem auf, dass der Hämoglobinwert über dem Referenzwert von 7,3 mmol/l bei Frauen bzw. 8,7 mmol/l bei Männern (HR 0,431, CI 0,246 - 0,756, $p = 0,003$), eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion $> 50\%$ (HR 0,441, CI 0,257-0,757, $p = 0,0003$) sowie eine GFR von < 15 ml/min (HR 10,666, CI 2,951 - 38,546, $< 0,001$; im Vergleich zu einer GFR > 90 ml/min als Referenz) bzw. 15-30 ml/min (HR 5,731, CI 1,561 - 21,044, $p = 0,009$; im Vergleich zu einer GFR > 90 ml/min als Referenz) unabhängig mit dem Auftreten des primären Endpunktes Tod assoziiert waren (Tab. 11).

Tab. 11: Cox Regression Analyse Modell 3 multivariat unter Einfluss klassischer und neuer Risikofaktoren

	HR	unteres CI	oberes CI	p-Wert
Modell 3				
DES	0,972	0,532	1,777	0,927
DM	0,646	0,370	1,129	0,125
FA	0,918	0,490	1,719	0,789
Raucher	0,768	0,391	1,508	0,442
Weibl.	0,929	0,491	1,759	0,821
aHT	0,817	0,406	1,643	0,570
DLP	0,888	0,475	1,660	0,710
Alter	1,027	0,991	1,064	0,145
LDL-C	1,164	0,934	1,451	0,176
CRP	1,004	0,998	1,009	0,167
HB > Ref.	0,431	0,246	0,756	0,003
LVEF>50%	0,441	0,257	0,757	0,003
GFR				0,003
GFR <15*	10,666	2,951	38,546	<0,001
GFR 15-30*	5,731	1,561	21,044	0,009
GFR 30-60*	1,911	0,804	4,540	0,143
GFR 60-90*	1,696	0,807	3,563	0,163

HR = Hazard Ratio, CI = Konfidenzintervall, DES = Drug-eluting Stent, DM = Diabetes mellitus, FA = positive Familienanamnese, HLP = Hyperlipoproteinämie, aHT = arterielle Hypertonie, weibl. = weibliches Geschlecht, Hb>Ref. = Hämoglobin über dem Referenzwert, CRP = C-reaktives Protein, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, LDL-C = Low density Lipoprotein- Cholesterin, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

* bezogen auf eine GFR >90 ml/min als Referenz

5. Diskussion

5.1 Der Weg zum Drug-eluting Stent

In der Zeit nach dem Jahr 1977, in dem der deutsche Arzt Andreas Grüntzig in der Schweiz zum ersten Mal eine perkutane Koronarintervention am Menschen durchführte, war dieser Eingriff aufgrund technischer Einschränkungen auf umschriebene und gut zu erreichende, proximale Abschnitte des koronaren Gefäßsystems beschränkt und es kam zunächst nur die Aufdehnung koronarer Stenosen mittels Ballonangioplastie zum Einsatz. Die primäre Erfolgsrate der neuen Methode lag nach den ersten 50 Patienten bei nur 64% während sie bei weiteren 169 behandelten Patienten bereits auf 81% anstieg (44,45). Obwohl die PTCA zunächst mit einer hohen Komplikationsrate (akuter Gefäßverschluss, Dissektionen) verbunden war, konnte nachgewiesen werden, dass sie der klassischen Thrombolyse hinsichtlich Tod, Reinfarkt und Hospitalisierung bei akutem Myokardinfarkt überlegen war (46). Auch gegenüber der Bypass-Chirurgie zeigten sich im Verlauf Vorteile (47).

Kam eine Ballonangioplastie in den Anfangszeiten aufgrund von Stenoseeigenschaften und Begleiterkrankungen für nur ca. 10% der revaskularisierungsbedürftigen Patienten in Frage, führten weitere Verfeinerung der zu Einsatz kommenden Materialien, sowie die zunehmende Erfahrung der interventionell tätigen Kardiologen dazu, dass heute nahezu jeder Punkt im koronaren Gefäßsystem interventionell angegangen werden kann und somit ein weit größerer Teil der Patienten von dieser Methode profitiert (48,49).

Bis zur klinischen Einführung von Stents durch Sigwart (50) in der Schweiz und Puel in Frankreich blieb allerdings mit der Restenose, die bei ca. 30-40% der Patienten auftrat (Infarkt 4%, Tod 2%), ein Problem ungelöst (51,52). Obwohl Stents zunächst nur bei Gefäßdissektionen und Restenosen nach primär erfolgreicher Ballonangioplastie zum Einsatz kamen, stellte sich in mehreren Studien heraus, dass sich mit ihnen die Restenoserate im Vergleich zu alleiniger PTCA deutlich senken ließ. In der BENESTENT-Studie konnte durch Stents die Restenoserate auf 22% im Vergleich zu 32% bei Patienten mit alleiniger Ballonangioplastie gesenkt werden (23). Zu

vergleichbaren Ergebnissen kam die STRESS-Studie, in der die Restenoserate bei gestenteten Patienten ca. 32% im Vergleich zu ca. 42% bei mit Ballonangioplastie behandelten Patienten betrug (24). Auch das Auftreten kardiovaskulärer Endpunkte wie Tod, Myokardinfarkt, Bypass-Operation, cerebrovaskuläre Komplikationen oder die Notwendigkeit zur Re-Intervention lag in beiden Studien in der Stent-Gruppe mit ca. 20% deutlich niedriger als mit 35-30% in der Vergleichsgruppe. In den Langzeitergebnissen waren Stents der alleinigen Ballonangioplastie hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und Re-Interventionen ebenfalls überlegen (53,54).

So ließ sich zwar das Auftreten der Restenose durch den Einsatz von Stents deutlich reduzieren, sie blieb jedoch auch nach deren Einführung als In-Stent-Restenose ein Problem. Pathophysiologisch steht im Gegensatz zur Restenose hierbei allerdings, wie in Kapitel 1.2.6 bereits beschrieben, die Intimahyperplasie statt des „Elastic Recoil“ und „negativem Remodeling“ im Vordergrund und bedurfte daher anderer Behandlungsstrategien.

5.2 Effektivität der Drug-eluting Stents

Nachdem sich einige Ansätze, der In-Stent-Restenose (ISR) durch systemische Medikamenten-Applikation zu begegnen, nicht bewährt hatten, war das Ziel der 2003 von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen Drug-eluting Stents, die Intimaprolieration als zugrunde liegenden Pathomechanismus der ISR durch lokale Freisetzung immunsuppressiver Substanzen wie Sirolimus oder Paclitaxel zu unterdrücken.

In der RAVEL-Studie, die den Einsatz Sirolimus-freisetzender Stents (SES) mit Bare-metal Stents bei 238 Patienten verglich (SES 120, BMS 118), traten in der SES-Gruppe keine und in der BMS-Gruppe 26,6% Restenosen nach sechs Monaten auf. Auch die Rate an Major Adverse Cardiac Events (MACE) lag nach einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten in der SES-Gruppe mit 5,8% deutlich niedriger als bei Patienten der BMS-Gruppe mit 28,8% (55). Zu vergleichbaren Ergebnissen kam die SIRIUS-Studie, in die 1.058 Patienten (SES 533, BMS 525) eingeschlossen wurden. Hier lag nach 9 Monaten die Rate der MACE bei 7,1% in der

SES- und 18,9% in der BMS-Gruppe (56). In beiden Gruppen trat während der Nachbeobachtungszeit jeweils eine subakute Stentthrombose auf. Auch der europäische Ableger E-SIRIUS bestätigte diese Ergebnisse mit einer Restenoserate von 5,9% vs. 42,3% in der SES- verglichen mit der BMS-Gruppe (MACE 8,0% vs. 22,6%) (57).

Diese und Ergebnisse vieler weiterer Studien ließen den Anteil der DES, vor allem Sirolimus-eluting Stents (SES) aber auch Paclitaxel-eluting Stents (PES) als weiterer Vertreter der ersten Generation der DES, an der Gesamtzahl implantierter Stents innerhalb kurzer Zeit auf bis zu 80-90% steigen (58,59).

5.3 Langzeitsicherheit und –effektivität

Im Jahr 2006 stellte Camenzind auf dem Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) in Barcelona Metaanalysen randomisierter klinischer Studien zu Drug-eluting Stents vor. Wie einige andere Autoren kam Camenzind zu dem Schluss, dass DES verglichen mit BMS langfristig die Mortalität und das Auftreten von Myokardinfarkten um 38% bei SES und 16% bei PES erhöhten (60) und warnte vor einem unkritischen Einsatz der neuen Stents (61). Bereits 2003 hatte die FDA aufgrund einzelner Fallberichte auf Hypersensitivitätsreaktionen und Stentthrombosen nach Cypher-Stent-Implantation hingewiesen (62,63).

Im Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET), welche die längerfristigen Kosten der Behandlung mit SES und PES im Vergleich zu BMS im täglichen Einsatz eruieren sollte, hatten DES mit einem Auftreten eines kardialen Todes, Myokardinfarktes oder der Notwendigkeit zur erneuten Revaskularisierung bei 7,2% der 545 DES-Patienten (Cypher 264; Taxus 281) im Vergleich zu 12,1% der 281 BMS-Patienten noch einen Vorteil (64). Die sich an diese 6-Monats-Analyse anschließende BASKET-LATE-Studie zeigt nach 18 Monaten Nachbeobachtung und nach Beendigung der Clopidogrel-Therapie allerdings keinen Vorteil mehr diesbezüglich. Hier lag vielmehr die Rate später kardialer Todesfälle und Myokardinfarkte (Zeitraum 7-18 Monate) mit 4,9% bei DES-Patienten signifikant höher als bei BMS-Patienten mit nur 1,3%. Die Restenoserate lag bei DES-Patienten nur wenig niedriger und die Zahl der

Stentthrombosen mit 2,6% sogar doppelt so hoch wie bei BMS-Patienten mit 1,3% (65).

Nordmann et al. fanden in einer Metaanalyse randomisierter klinischer Studien, in denen DES mit BMS an insgesamt 8.221 Patienten verglichen wurden, eine Zunahme der Over-all Mortalität in der DES-Gruppe nach 2, 3 und 4 Jahren (Zunahme der Mortalität im Vergleich DES vs. BMS: 11%, 25% bzw. 46%). Die Odds Ratio für kardialen Tod lag nach 4 Jahren bei 1,24 zu Ungunsten der DES (58).

Auch die Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR-Registry), die in den Jahren 2003-2004 19.771 Patienten, davon 6.033 mit DES, beinhaltete, zeigte im Follow-Up mit einer Dauer von 1 bis 3 Jahren einen Anstieg des Relativen Risikos auf Seiten der DES nach einem halben Jahr um 20% verglichen mit BMS bezüglich des kombinierten Endpunktes Tod und Myokardinfarkt (66).

Als Hauptursache für den spät auftretenden Nachteil der DES hinsichtlich kardialer Todesfälle und Myokardinfarkte wurde vor allem die spät auftretende Stentthrombose angesehen. Bereits bei BMS war diese mit 0,6-0,8% (67) zwar seltene, aber in einer Vielzahl (30-45%) der Fälle tödliche Komplikation bekannt (67,68). Bei BMS ist mit diesem Problem in der Regel innerhalb der ersten 30 Tage als akute oder subakute Stentthrombose nach Stent-Implantation zu rechnen. Im Falle der DES wurde ihr Auftreten mit ca. 1-1,5% angegeben und es wurde von Stentthrombosen über 4 Jahre nach PCI berichtet (69).

Eine Schwierigkeit in der Beurteilung der Rolle der Stentthrombose als Ursache für die Mortalität nach Stent-Implantation bestand darin, dass diese in den Protokollen der Studien unterschiedlich definiert wurde. Um folgende Analysen diesbezüglich vergleichbar zu machen, entwickelte das Academic Research Consortium (ARC) 2007 eine Definition, die anhand angiografischer und klinischer Aspekte das Vorliegen einer Stentthrombose als definitiv, wahrscheinlich oder möglich einstufte (s. Tab. 12) (70).

Tab. 12: ARC-Kriterien der Stentthrombose (nach 70)

<p>Definitive Stentthrombose</p>	<p>Angiografische Bestätigung :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thrombus im oder 5mm proximal oder distal des Stents <p>Und eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - neu auftretende ischämietypische Symptome in Ruhe - ischämietypische EKG-Veränderungen Anstieg herzspezifischer Biomarker <p>Pathologische Bestätigung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis eines Thrombus in der Autopsie oder in durch Thrombektomie gewonnenem Material
<p>Wahrscheinliche Stentthrombose</p>	<p>Tod unklarer Ursache innerhalb von 30 Tagen nach Stent-Implantation</p> <p>Unabhängig vom Zeitabstand zur PCI, jeder akute Myokardinfarkt im Versorgungsgebiet des Gefäßes der jeweiligen Stent-Implantation ohne angiografische Bestätigung und ohne Vorliegen anderer offensichtlicher Gründe</p>
<p>Mögliche Stentthrombose</p>	<p>Ungeklärter Tod >30 Tage nach Stent-Implantation</p>

Ein enger Zusammenhang zwischen DES-Implantation und später Stentthrombose wurde mit der Beendigung der doppelten thrombozytenaggregationshemmenden Therapie durch das Absetzen von Clopidogrel zum Zeitpunkt der noch nicht vollständig endothelialisierten Stentstruts und anderer pathophysiologischer Prozesse (s. Einleitung Kapitel 1.2.8) diskutiert (71,65). In den oben genannten randomisierten klinischen Studien wurden ADP-Rezeptor-Antagonisten wie Clopidogrel oder Ticlopidin 2, 3, bzw. 6 Monate nach DES-Implantation gegeben. Dies schien angesichts der nach 6 Monaten steigenden Anzahl der Ereignisse zu kurz zu sein, war doch der Zusammenhang zwischen suffizienter Thrombozytenaggregation und Stentthrombose bereits von den BMS bekannt. Folgerichtig beinhalteten die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2005 die Empfehlung zur mindestens 6-12 Monate andauernden antithrombozytären Therapie nach DES-Implantation (29).

5.3 Nebenerkrankungen

Zudem zeigte sich in verschiedenen Untersuchungen, dass insbesondere Patienten mit Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, eingeschränkter Nierenfunktion, sowie Stent-Implantation in schmale Gefäße (<3mm) und lange Stenosen (>15mm), bei Mehrgefäßerkrankung und bei ACS ein erhöhtes Risiko für Stentthrombosen und damit Tod und Myokardinfarkt haben (68,72). Die meisten randomisierten klinischen Studien, so auch SIRIUS, TAXUS und RAVEL, bezogen sich bei den Ein- und Ausschlusskriterien jedoch auf Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris mit Stent-Implantation in Nativgefäße mit 2,5-3,5 mm Durchmesser und 15-30 mm Länge bei koronarer Eingefäßerkrankung. Auch Patienten mit den oben genannten Nebenerkrankungen waren in einigen dieser Studien unterrepräsentiert oder von der Teilnahme ausgeschlossen. Die ESC Leitlinien aus dem Jahr 2005 empfehlen den Einsatz von DES daher entsprechend den Einschlusskriterien oben genannter und anderer Studien unter Abwägung individueller Risiken für In-Stent-Restenosen und (späte) Stentthrombosen unter Beachtung prädisponierender Nebenerkrankungen und die mit der dualen Antithrombozyten-Therapie einhergehenden Blutungsrisiken (z.B. vor geplanten größeren Operationen) (29).

Daraus resultierte insofern ein Problem für die tägliche interventionell-kardiologische Praxis, als dass z.B. in dem von uns betrachteten Patientenkollektiv bei 27,6% der mit einer PCI mit DES-Implantation behandelten Patienten ein Diabetes mellitus vorlag, 46,3% einen akuten Myokardinfarkt und 42,3% eine koronare Dreigefäßerkrankung hatten. In Registerstudien lagen diese Anteile vergleichbar bei ca. 18-33% im Falle eines Diabetes mellitus und ca. 14-30% im Falle eines akuten Myokardinfarktes (73,74,66). Insofern können randomisierte klinische Studien, in denen zwar bei 16-25% der DES-Patienten ein Diabetes vorlag, jedoch Patienten mit akutem Myokardinfarkt und koronarer Mehrgefäßerkrankung völlig ausschlossen und nur bestimmte Läsions-Charakteristika zugelassen waren, nur mit Einschränkungen zur Aussage über die Sicherheit in der täglichen Praxis herangezogen werden.

Vor kurzem wurden Ergebnisse einiger Studien publiziert, die z.B. Diabetes mellitus als Einschlusskriterium angaben. Hierin stellten sich DES im Vergleich zu BMS als sicher und effektiv dar (75,76). Auch zum Einsatz der DES im Falle eines akuten Myokardinfarktes oder bei koronarer 3-Gefäß-Erkrankung liegen inzwischen

Ergebnisse randomisierter Studien vor, die den Einsatz der DES positiv bewerten (77-79). Gemeinsam ist diesen Studien jedoch, dass alle nur eine verhältnismäßig kleine Zahl an Patienten an wenigen Zentren einschlossen und bislang keine Langzeitergebnisse vorliegen. Da auch (Langzeit-)Ergebnisse großer multizentrischer Studien diesbezüglich abzuwarten bleiben, müssen zur Bewertung der Sicherheit und Effektivität der DES in solchen Patienten weiterhin auch retrospektive Analysen und Registerdaten berücksichtigt werden.

5.4 Ergebnisse des Universitätsklinikums Halle/Saale

Die auf dem ESC-Kongress 2006 von Camenzind geäußerten Bedenken gaben Anlass, in der vorliegenden Arbeit die Sicherheit und Effektivität von Drug-eluting Stents im Vergleich zu Bare-metal Stents mittels einer retrospektiven Datenanalyse und einem Follow-Up anhand des unselektionierten Patientenkollektivs in der routinemäßigen Behandlung in der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle zu überprüfen.

Im Patientenkollektiv der MLU Halle lag die Gesamtmortalität bei 10,2% in der DES- und 27,5% in der BMS-Gruppe ($p < 0,001$). Auch die Zahl der Myokardinfarkte lag mit 5,1% in der DES-Gruppe - wenn auch nicht signifikant - niedriger, als bei BMS-Patienten mit 7,0% ($p = 0,155$). Gleiches gilt für Re-Interventionen mit 13,4% bei DES-Patienten bzw. 15,8% bei BMS Patienten ($p = 0,222$).

Dieser Zusammenhang spiegelt sich auch in der Kaplan-Meier Analyse (s. Abb. 15) sowie in den Cox-Regressions-Analysen wieder (s. Tab. 10 und 11). Hier hatten die DES im Vergleich zu BMS in der univariaten Analyse mit einer Hazard Ratio von 0,348 (95% CI 0,264-0,460, $p < 0,001$) einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Überlebens. Auch in der multivariaten Analyse unter Einbezug klassischer Risikofaktoren blieb der Faktor DES mit einer HR von 0,415 (95%CI 0,313-0,550, $p < 0,001$) stabil. Im beschriebenen Modell 3 dagegen stellte sich DES nicht mehr mit statistischer Signifikanz bezogen auf die Reduktion des primären Endpunktes dar (HR 0,911, 95%CI 0,513-1,618, $p = 0,751$). Auffallend war, dass in diesem Modell lediglich der Hämoglobin-Wert (Hb), die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sowie die

linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) mit statistischer Signifikanz unabhängige Faktoren bezogen auf den primären Endpunkt waren (s. Tab. 11).

Einschränkend muss gesagt werden, dass DES-Patienten in unserer Untersuchung zum Zeitpunkt der PCI jünger waren (DES 60,9 vs. BMS 68,9, $p < 0,001$) und weniger Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus (DES 27,6% vs. BMS 38,7%, $p < 0,001$), eingeschränkte Nierenfunktion (DES 19,1% vs. BMS 36,0% , $p < 0,001$) aufwiesen und eine bessere linksventrikuläre Funktion (LVEF DES 58% vs. BMS 52%, $p < 0,001$) bzw. weniger kardiovaskuläre Risikofaktoren hatten. Auch der Einsatz der DES in akuten ST-Elevations-Infarkten (DES 21,1% vs. BMS 31,3%, $p < 0,001$) oder bei koronarer 3-Gefäß-Erkrankung (DES 42,3% vs. BMS 47,8%, $p = 0,028$) geschah entsprechend der zu diesem Zeitpunkt gültigen Leitlinien seltener.

Dennoch zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass bei im Universitätsklinikum der Martin Luther-Universität von 2004-2006 mit einer Stent-Implantation behandelten Patienten die Anwendung von DES im Vergleich zu BMS kein Anstieg der Mortalität oder Reinfarktrate auch in den multivariaten Modellen zu dokumentieren war.

Die Verwendung der DES im genannten Zeitraum war somit ein sicheres und insbesondere langfristig sicheres Therapieverfahren.

5.5 Aktuelle Datenlage zur Sicherheit und Effektivität von Drug-eluting Stents

Wenn man die in dieser Promotionsarbeit durchgeführten Analysen in Zusammenhang mit den seit der auf dem ESC-Kongress 2006 aufgeworfenen Frage nach der langfristigen Sicherheit und Effektivität von Drug-eluting Stents erschienenen Veröffentlichungen betrachtet, so stellt man fest, dass eine nahezu unüberschaubare Zahl von Untersuchungen zu dieser Fragestellung publiziert worden war.

Eine Meta-Analyse von Stettler et al. 2007 bezog Daten aus 38 randomisierten Studien mit insgesamt 18.023 Patienten, davon 6.331 mit DES und 4.921 mit BMS ein. Sie beinhaltete ein Follow-Up von bis zu 4 Jahren und verglich Sirolimus-eluting Stents (SES) mit BMS, Paclitaxel-eluting Stents (PES) mit BMS und SES mit PES. Die Analyse zeigte keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Mortalität mit einer Hazard Ratio von 1,00 (CI 0,82-1,25) für SES vs. BMS und 1,03 (CI 0,84-1,22) für

PES vs. BMS. Die Hazard Ratio bezüglich Myokardinfarkt lag in der Gesamt-DES-Gruppe signifikant niedriger. Zwar konnte für das Auftreten einer späten und einer sehr späten definitiven Stentthrombose definiert nach ARC-Kriterien eine Tendenz aufseiten der Drug-eluting Stents verglichen mit Bare-metal Stents gezeigt werden, diese war jedoch nicht signifikant (80).

Kritik an dieser Meta-Analyse wurde allerdings u.a. an den statistischen Methoden und an der Tatsache geübt, dass zwar randomisierte klinische Studien als Grundlage der Auswertung herangezogen wurden, diese jedoch nur eingeschränkt Rückschluss auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die tägliche Praxis geben können.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen jedoch auch Registerstudien, die sehr viel mehr die alltägliche Situation in der klinischen Praxis widerspiegeln. James et al. publizierte beispielhaft die Auswertung des SCAAR-Registers im Jahr 2009. Hierin kamen die Daten von 47.967 zwischen 2003 und 2006 in Schweden mittels PCI behandelten Patienten mit einem durchschnittlichen Follow-Up von 2,7 Jahren zur Auswertung. 10.294 Patienten erhielten nur einen DES. 19.681 mindestens einen DES. Das Relative Risiko (RR) für den Endpunkt Tod lag hier bei 0,94 (CI 0,85-1,05) und das RR für Myokardinfarkt bei 0,97 (95%CI 0,88-1,06) für DES verglichen mit BMS. Das RR für die Kombination beider Endpunkte wurde mit 0,96 (95%CI 0,89-1,03) angegeben. Damit ließ sich kein erhöhtes Langzeit-Risiko für Tod und/oder Myokardinfarkt für DES nachweisen. Die Restenose, als primärer Effektivitätspunkt war bei einem RR von 0,43 (95%CI 0,36-0,52) in der DES-Gruppe signifikant seltener zu erwarten (81).

Auch Daemen et al. konnte anhand des Rotterdamer RESEARCH-Registers zeigen, dass nach einem Follow-Up von drei Jahren die Rate der MACE in der DES-Gruppe mit 18,9% vs. 24,7% in der BMS-Gruppe (Hazard Ratio 0,73, 95%CI 0,56-0,96, $p=0,0026$) signifikant niedriger lag. Die Target Vessel Revascularisation (TVR, Re-Intervention im Index-Gefäß), als Kriterium der Effektivität lag im Falle einer DES-Implantation bei 7,5% verglichen mit 12,6% in der BMS-Kohorte. Die Patienten in diesem Register wurden „unrestricted“ behandelt, d.h. nicht ausschließlich unter Einhaltung der für die DES-Behandlung empfohlenen Indikationen (73). Die Ergebnisse des 4-Jahres-Follow-Ups bestätigten diese Beobachtungen mit einer MACE-Rate von 23,0% in der SES und 28,7% in der BMS-Gruppe. Keine

Unterschiede ließen sich hier in der Mortalität und interessanterweise in der Gesamtrate der Stentthrombosen beobachten, wobei die sehr späten Stentthrombosen mit 1,4% vs. 0% bei DES-Patienten deutlich häufiger auftraten, was allerdings durch ein mit 0,4% vs. 1,5% häufigeres Auftreten früher Stentthrombosen bei BMS-Patienten ausgeglichen wurde (82).

Die beschriebenen Studien, Registerstudien und retrospektive Beobachtungen sprechen aufgrund der nicht erhöhten Mortalität und MACE dafür, dass Drug-eluting Stents für den Einsatz bei Patienten sowohl innerhalb der Grenzen der beschriebenen Einschlusskriterien der zugrunde liegenden klinischen Studien, als auch in der von diesen Indikationen abweichenden routinemäßigen Praxis als sicher angesehen werden können, obgleich Ergebnisse randomisierter Studien mit primärem Sicherheitsendpunkt für die so genannten „Off-Label-Indikationen“ ausstehen. Diese Daten bestätigen die im Rahmen dieser Dissertationsarbeit vorgestellten Ergebnisse.

Als Gründe dafür, dass sich in Untersuchungen die Langzeitsicherheit der DES nach den Befürchtungen von 2006 als sicherer erwiesen hat, als zunächst angenommen, werden in der Literatur verbesserte Kenntnisse über Dosierung und Dauer der thrombozytenaggregationshemmenden und antithrombotischen Therapie sowie technische und untersucherabhängige Verbesserungen (z.B. Verhinderung von zu niedrigen Inflationsdrücken, inkomplette Stentapposition, optimale Stentgröße) während der PCI diskutiert (68,83,84). Zudem scheint das durch die Stentthrombose erhöhte Risiko im Falle der DES im Langzeitverlauf durch niedrigere Raten an Myokardinfarkten und notwendigen Re-Interventionen aufgrund von Restenosen ausgeglichen zu werden.

5.6 Andere Risikofaktoren für erhöhte Mortalität in der vorliegenden Arbeit

Der Einsatz der verschiedenen Stentgruppen zeigte sich in der multivariaten Analyse im Modell 3 der Cox-Regressions-Analyse (s. Kapitel 4) als prognostisch neutral für die in dieser Arbeit untersuchten Patienten, jedoch konnten unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden, die das ereignisfreie Überleben der Patienten voraussagten.

Das Modell 3 zeigte Diabetes mellitus, die glomeruläre Filtrationsrate, den Hämoglobin-Wert und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als unabhängige Prädiktoren für Mortalität im untersuchten Patientenkollektiv. Dies legt einen großen Einfluss der mit diesen Variablen assoziierten Erkrankungen auf das Überleben nach PCI nahe.

Diabetes mellitus:

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus ist seit langem als Risikofaktor für die Entstehung und Progression einer Atherosklerose bekannt. Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 dar. Das kardiovaskuläre Risiko bei Diabetes mellitus Typ 2-Patienten ist dabei vergleichbar mit dem von Patienten, die bereits einen Herzinfarkt erlitten haben (85).

Pathophysiologisch spielen dabei u.a. Dyslipidämie und chronische Inflammation, prothrombotische Veränderungen des Gerinnungssystems sowie eine gesteigerte Reaktivität der Thrombozyten eine maßgebliche Rolle. Zudem tritt bei Diabetes-Patienten häufiger eine verminderte Wirksamkeit thrombozytenggregationshemmender Medikamente auf (86). Demnach liegt auch das Risiko dieser Patienten, nach Implantation eines Stents eine Restenose oder eine Stentthrombose zu entwickeln und damit das Risiko für Tod und Myokardinfarkt, über dem von Patienten ohne diesen Risikofaktor (56,87).

In jüngerer Zeit publizierte, kleinere randomisierte Studien sowie größere Registerstudien konnten jedoch auch bei Patienten mit Diabetes mellitus einen Vorteil aufseiten der DES gegenüber BMS aufzeigen. Stenstrand et al stellten beispielhaft in einer erneuten Auswertung des schwedischen SCAAR-Registers mit Blick auf Diabetes-Patienten fest, dass die Notwendigkeit einer Revaskularisierung im Falle der

DES um 50% im Vergleich zu BMS reduziert werden konnte, während hinsichtlich der Ereignisse Tod und Tod/Myokardinfarkt keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellbar waren (88). Stettler et al konnten in einer Metaanalyse randomisierter Studien bezogen auf Diabetes-Patienten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Mortalität zwischen DES und BMS zeigen, wohl aber hinsichtlich einer notwendigen Re-Intervention einen Vorteil aufseiten der DES (89). Dies konnten auch Iijima et al. in einer Metaanalyse zeigen. Darüber hinaus kamen sie zu dem Schluss, dass auch die Zahl der Stentthrombosen in einem Nachbeobachtungszeitraum von 12-24 Monaten bei DES-Patienten nicht erhöht war (90). Auch in kleineren randomisierten Studien konnte eine signifikante Reduktion einer erneuten Revaskularisierung im Zielgefäß und der MACE-Rate bei vergleichbar häufigem Auftreten von Tod und/oder Myokardinfarkt festgestellt werden (75,76).

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist ebenfalls als Risikofaktor für die Entstehung und das Fortschreiten der Atherosklerose und damit kardiovaskulärer Erkrankungen bekannt (91). Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Zusammenhänge, die hierbei atherosklerotische Veränderungen begünstigen, sind hoch komplex und vielfältig und noch nicht vollends verstanden. Jedoch scheinen verschiedene systemische Veränderungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, wie chronische Inflammation, oxidativer Stress, Anämie, Veränderungen im Calcium-Phosphat-Haushalt mit erhöhter Kalzifizierung der Arterien, sowie prokoagulatorische Veränderungen und endotheliale Dysfunktion eine maßgebliche Rolle zu spielen (92,93).

Bei den in dieser Untersuchung betrachteten Patienten war das Vorliegen einer normalen Nierenfunktion (GFR >90 ml/min) statistisch signifikant mit einem Vorteil hinsichtlich des Überlebens im Vergleich zu Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verbunden (HR 0,5, 95% CI 0,326-0,765, p=0,001; Daten im Abschnitt Resultate nicht dargestellt). Andere Autoren konnten eine eingeschränkte Nierenfunktion bereits als unabhängigen Prädiktor hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse nach Stent-Implantation identifizieren (94,95). Shaw et al konnten 30 Tage nach PCI bei Patienten mit Niereninsuffizienz (GFR <60 ml/min) nahezu eine Verdopplung der MACE-Rate verglichen mit diesbezüglich gesunden Patienten zeigen

(9,1% vs. 4,6%, $p < 0,001$). Die Mortalität war ebenfalls signifikant erhöht (4,5% vs. 0,7%, $p < 0,001$). Vergleichbare Ergebnisse lieferte hier die 12-Monats-Analyse. In einem Logistischen Regressionsmodell konnte die Arbeitsgruppe die Verwendung von DES (OR 0,6, CI 0,5-0,9, $p < 0,01$), Diabetes mellitus (OR 1,5, CI 1,1-2,0, $p < 0,05$) und Niereninsuffizienz (OR 1,6, CI 1,2-2,3, $p < 0,01$) als unabhängige Prädiktoren bezogen auf das Eintreten von MACE nachweisen. Interessanterweise hatte die Wahl des Stents (DES vs. BMS) bei niereninsuffizienten Patienten bezüglich der MACE nach 12 Monaten keinen signifikanten Einfluss (95). Ähnliche Ergebnisse konnten Rosenblum et. al. bei 6.220 Patienten zeigen. Hier war die Notwendigkeit der Target Lesion Revascularisation (TLR) bei mit DES behandelten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 60 ml/min nach einem Jahr signifikant seltener gegeben als bei mit BMS behandelten Patienten (5% vs. 9,3%, $p < 0,0001$). Dieser Vorteil war bei einer Kreatinin-Clearance < 40 ml/min nicht mehr nachweisbar (96). Auch hier bleiben Ergebnisse aus randomisierten Studien, wie der RENAL-DES Studie und Register (z.B. CAD-REF Register) abzuwarten.

LVEF

Eine erhaltene linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF $> 50\%$) geht in unserer Analyse ebenfalls mit einem Vorteil hinsichtlich des Überlebens einher (HR 0,441, 95% CI 0,257-0,757, $p = 0,003$). Die LVEF, als Maß der linksventrikulären Funktion und Indikator für die Schädigung des Myokards nach ischämischen Ereignissen, wurde bereits von zahlreichen Autoren als unabhängiger Prädiktor nach erfolgter perkutaner Koronarintervention hinsichtlich dem Auftreten von Stentthrombosen (68,97) und Tod (94,98) beschrieben. Für Letzteres ist insbesondere der plötzliche Herztod ein Faktor, der zum Teil unbeeinflusst von einer koronaren Revaskularisation und anderen Risikofaktoren die Prognose der Patienten maßgeblich limitiert.

Hämoglobin

Der Hämoglobin-Wert oberhalb von 7,3 mmol/l für Frauen und 8,7 mmol/l für Männer zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Klinikum stellt in unseren Daten mit einer Hazard Ratio von 0,431 (95% CI 0,246-0,756, $p = 0,003$) ebenfalls einen Vorteil hinsichtlich des Überlebens dar. Zum Hämoglobin allein und seiner prognostischen Bedeutung bei PCI mit Stent-Implantation liegen insgesamt sehr wenige Daten vor, insbesondere zu Hämoglobin-Werten präinterventionell. Die Bedeutung einer Anämie definiert anhand

des Hämatokrit-Wertes bei PCI mit Stent-Implantation dagegen wurde von mehreren Autoren beschrieben. Nikolsky et. al. konnten feststellen, dass bei Vorliegen einer Anämie (definiert als Hämatokrit <39% für Männer bzw. <36% für Frauen) vor PCI bei akutem Myokardinfarkt nach einem Jahr mit einer signifikant höheren Mortalität (10,2% vs. 3,5%, $p < 0,001$) und kardialen Mortalität (6,1% vs. 2,5%, $p = 0,002$) einherging (99). Die gleiche Arbeitsgruppe identifizierte eine Anämie als unabhängigen Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität (100). Shishehbor et. al. konnten in diesem Zusammenhang feststellen, dass DES gegenüber BMS bei Patienten mit einer Anämie mit einer Reduktion der Mortalität verbunden war (101).

5.7 Fazit

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Datenanalyse handelt, kann dennoch geschlossen werden, dass sich der Einsatz der DES hinsichtlich der Frage nach der Sicherheit im Patientenkollektiv der Universitätsklinik Halle als sicher und effektiv erwiesen hat.

Auch sprechen die beschriebenen Studien, sowie Register und retrospektiven Beobachtungen aufgrund der nicht erhöhten Mortalität und MACE dafür, dass Drug-eluting Stents für den Einsatz bei Patienten sowohl innerhalb der Grenzen der beschriebenen Einschlusskriterien der zugrunde liegenden klinischen Studien, als auch in der von diesen Indikationen abweichenden routinemäßigen Praxis als sicher angesehen werden können, obgleich Ergebnisse randomisierter Studien mit primärem Sicherheitsendpunkt für die so genannten „Off-Label-Indikationen“ ausstehen.

Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich vorwiegend auf Sirolimus-eluting Stents (Cypher ®), die auch im Zeitraum von 2004-2006 in der Universitätsklinik Halle vorwiegend eingesetzt wurden. Langzeitergebnisse neuerer Wirkstoffe auf Drug-eluting Stents, wie Zotarolimus (Endeavor ®, Endeavor-Studien) oder Everolimus (Xience V ®, FUTURE- und SPIRIT-Studien), bleiben abzuwarten. Zudem versprechen neuentwickelte biokompatible oder absorbierbare Polymer-Beschichtungen, die Hypersensitivitäts- und Entzündungsreaktion im Rahmen der

Stentthrombose zu minimieren. Weiterhin sind komplett resorbierbare bzw. degradierbare Stents in der Entwicklung.

6. Zusammenfassung

Seitdem Andreas Grüntzig vor ca. 30 Jahren mit den ersten erfolgreichen perkutanen Koronarinterventionen den Grundstein für die interventionelle Kardiologie legte, hat diese Therapieform dank Verfeinerungen der zur Verfügung stehenden Technik und Entwicklung neuer Materialien einen großen Stellenwert in der täglichen Patientenversorgung. Durch Einführung koronarer Stents hat die perkutane Koronarintervention weiter an Bedeutung gewonnen und die Mortalität und die Rate der Restenosen konnte im Vergleich zur alleinigen Ballondilatation erheblich gesenkt werden.

Im Jahr 2003 wurden Drug-eluting Stents von der US Food and Drug Administration zugelassen, nachdem sich in vielen Studien zeigte, dass sie die Zahl der Restenosen und die Mortalität nach PCI weiter deutlich senken konnten. Kritik an den DES kam allerdings im Jahr 2006 auf, als einige Autoren feststellten, dass die Mortalität der mit DES behandelten Patienten im Vergleich zu den mit BMS behandelten im Langzeitverlauf anstieg. Verantwortlich hierfür wurde die späte Stentthrombose gemacht, die auftritt, wenn die Endothelialisierung der Stents nach Beendigung der thrombozytenaggregationshemmenden Therapie nicht vollständig abgeschlossen ist und somit prothrombotisches körperfremdes Material gegen den Blutstrom offen liegt. Zudem war der Einsatz der DES in Patientensubgruppen, die nicht explizit durch die Ein- und Ausschlusskriterien der randomisierten klinischen Studien erfasst wurden, Gegenstand der Kritik.

Ziel dieser Arbeit war es, die Sicherheit und Effektivität der DES im Vergleich zu BMS im täglichen routinemäßigen Einsatz der Jahre 2004 - 2006 an der Universitätsklinik Halle zu untersuchen. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass DES im Vergleich zu BMS in univariaten Analysen signifikant mit einem Vorteil hinsichtlich dem Überleben nach Stent-Implantation verbunden sind. Auch unter Einbezug klassischer Risikofaktoren in multivariaten Analysen bleibt dieser signifikante Vorteil bestehen. Lediglich unter zusätzlicher Betrachtung pathophysiologisch und prognostisch relevanter Faktoren ist dieser signifikante Vorteil nicht mehr nachweisbar. Vielmehr haben hierbei eine LVEF >50%, ein Hb-Wert über dem Referenzwert bzw. die glomeruläre Filtrationsrate signifikanten Einfluss auf das Überleben nach PCI.

Die Verwendung von DES im täglichen routinemäßigen Einsatz kann also als sicher angesehen werden und geht auch im Langzeitverlauf nicht mit einer Erhöhung der Mortalität einher.

7. Literatur

1. Statistisches Bundesamt, August 2008.
2. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (2008) Neuer Herzbericht: Herzinfarkt-Sterblichkeit sinkt, überdurchschnittliche Kostensteigerungen der Herzinfarkt-Behandlung. Presstext DGK 10/2008.
3. Ross R (1999) Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. *N Engl J Med.* 340:115-126.
4. Libby P (2002) Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 420:868-874.
5. Hamm C (2004) Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiol.* 93:72-90.
6. Hamm C (2004) Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. *Z Kardiol.* 93:324-341.
7. Schlitt A, Schubert S, Buerke M, Müller-Werdan U, Werdan K (2007) Moderne und etablierte Konzepte in der Gerinnungshemmung bei akutem Koronarsyndrom. *AMT* 25. Jahrgang 9: 330-337
8. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, Hartz SC (2000) Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J.* 139:272-281.
9. Elisaf M (2001) The treatment of coronary heart disease: an update. Part 1: An overview of the risk factors for cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin.* 17:18-26.
10. Ericson K, Saldeen TG, Lindquist O, Pählson C, Mehta JL. (2000) Relationship of Chlamydia pneumoniae infection to severity of human coronary atherosclerosis. *Circulation.* 101:2568-2571.
11. Dietz R, Rauch B (2004) Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung. *Z Kardiol.* 92:501-521.
12. Grüntzig A (1978) Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet.* 311:263.
13. van Buuren F, Horstkotte D (2008) 22. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Kardiologe.* 2:320-324.

14. Scott N (2006) Restenosis following implantation of bare metal coronary stents: pathophysiology and pathways involved in the vascular response to injury. *Adv Drug Deliv Rev.* 58:358-376.
15. Kochan J, Kanamalle U. Carotid and Vertebral Artery, Dissection: eMedicine Radiology. <http://emedicine.medscape.com/article/417341-overview> [Zugegriffen 7. März 2010].
16. Landzberg B, Frishman W, Lerrick K (1997) Pathophysiology and pharmacological approaches for prevention of coronary artery restenosis following coronary artery balloon angioplasty and related procedures. *Prog Cardiovasc Dis.* 39:361-398.
17. Mintz G, Popma J, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB (1996) Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation.* 94(1):35-43.
18. Welt F, Rogers C (2002) Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 22:1769-1776.
19. Dobesh P, Stacy Z, Ansara A, Enders J (2004) Drug Eluting Stents: Abstract and Introduction. *Pharmacotherapy.* 24. http://www.medscape.com/viewarticle/495864_2 [Zugegriffen 7. März 2010].
20. Arjomand H, Turi Z, McCormick D, Goldberg S (2003) Percutaneous coronary intervention: historical perspectives, current status, and future directions. *Am Heart J.* 146:787-796.
21. Bhargava B, Karthikeyan G, Abizaid AS, Mehran R (2003) New approaches to preventing restenosis. *BMJ.* 327:274-279.
22. FDA U.S. Food and Drug Administration (2009) TAXUS™ Express2™ Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System - P030025. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm081189.htm> [Zugegriffen 7. März 2010].
23. Serruys P, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P (1994) A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 331:489-495.
24. Fischman D, Leon M, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M (1994) A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 331:496-501.
25. Morice M, Serruys P, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnàr F, Falotico R (2002) A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. *N Engl J Med.* 346:1773-1780.

26. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME (2003) TAXUS: Six- and Twelve-Month Results From a Randomized, Double-Blind Trial on a Slow-Release Paclitaxel-Eluting Stent for De Novo Coronary Lesions (TAXUS I). *Circulation*. 107:38.
27. Rote Liste Service GmbH: Fachinformation, Rote Liste Service GmbH, 2008.
28. Auer J (2009) Klinische Studien/Klinische Praxis: Kann AT-I-Rezeptorblockade das Risiko für Restenose nach Implantation von "Bare-metal" Stents in Koronararterien reduzieren. *Journal für Kardiologie*. 16:240-241.
29. Silber S, Albertsson P Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jørgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W (2005) Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 26:804-847.
30. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P (2007) Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*. 115:813-818.
31. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R (2006) Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Card*. 48:203-205.
32. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, Gold HK, Virmani R (2007) Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*. 115:2435-2441.
33. Kotani J, Awata M, Nanto S, Uematsu M, Oshima F, Minamiguchi H, Mintz GS, Nagata S (2006) Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol*. 47:2108-2111.
34. Sousa JE, Costa MA, Farb A, Abizaid A, Sousa A, Seixas AC, da Silva LM, Feres F, Pinto I, Mattos LA, Virmani R (2004) Images in cardiovascular medicine. Vascular healing 4 years after the implantation of sirolimus-eluting stent in humans: a histopathological examination. *Circulation*. 110:e5-6.
35. Stähli BE, Camici GG, Tanner FC. (2008) Drug-eluting stent thrombosis. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 3:45-52.
36. Keil E, Fiedler H: Klinische Chemie systematisch. 1. Aufl. Uni-Med, Bremen, 2000, S. 97-104.
37. Oshiro I, Takenaka T, Maeda J (1982) New method for hemoglobin determination by using sodium lauryl sulfate (SLS). *Clin. Biochem*. 15:83-88.

38. Mereles D. Echobasics. Available at: <http://www.echobasics.de/impressum.html> [Zugegriffen Februar 20, 2010].
39. Schlitt A: TTE Standarduntersuchung KIM III, MLU Halle-Wittenberg, Halle, 2008.
40. Wikimedia Commons. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:HWI_PTCA.jpg [Zugegriffen 20. Februar 2010].
41. Erdmann E: Klinische Kardiologie. 6. Aufl. Springer, Berlin, 2008.
42. Coronary stenting. <http://www.health-res.com/EX/07-28-04/stent1.gif> [Zugegriffen 20. Februar 2010].
43. Bestehorn H: Interventionelle Kardiologie. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2001.
44. Grüntzig A, Senning A, Siegenthaler W (1979) Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Eng J Med.* 301:61-68.
45. Schlumpf M, King S (1993) Ten-year completed follow-up of percutaneous transluminal coronary angioplasty: the early Zurich experience. *J Am Coll Cardiol.* 22:353-360.
46. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Suryapranata H (1999) Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Eng J Med.* 341:1413-1419.
47. Faxon DP, Detre KM, McCabe CH, Fisher L, Holmes DR, Cowley MJ, Bourassa MG, Van Raden M, Ryan TJ. (1984) Role of percutaneous transluminal coronary angioplasty in the treatment of unstable angina. Report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty and Coronary Artery Surgery Study Registries. *Am J Cardiol.* 53:131C-135C.
48. Arjomand H, Turi ZG, McCormick D, Goldberg S (2003) Percutaneous coronary intervention: historical perspectives, current status, and future directions. *Am Heart J.* 146:787-796.
49. Holmes D, Williams D (2008) Catheter-Based Treatment of Coronary Artery Disease: Past, Present, and Future. *Circ Cardiovasc Interv.* 1:60-73.
50. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L (1987) Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Eng J Med.* 316:701-706.
51. Holmes D, Vliestra R Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kelsey SF, Detre KM (1984) Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol.* 53:77C-81C.

52. Meier B (1988) Restenosis after coronary angioplasty: review of the literature. *Eur Heart J.* 9 (Supp C):1-6.
53. Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, Suryapranata H, Mast G, Klugmann S, Urban P, den Heijer P, Koch K, Simon R, Morice MC, Crean P, Bonnier H, Wijns W, Danchin N, Bourdonnec C, Morel MA (1996) Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of Benestent trial. Benestent Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 27:255-261.
54. Betruj A, Masotti M, Serra A, Alonso J, Fernández-Avilés F, Gimeno F, Colman T, Zueco J, Delcan JL, García E, Calabuig J (1999) Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): a four-year follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 34:1498-1506.
55. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnár F, Falotico R (2002) A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Eng J Med.* 346:1773-1780.
56. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE (2003) Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 349:1315-1323.
57. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, Breithardt G (2003) Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet.* 362:1093-1099.
58. Nordmann A, Briel M, Bucher H (2006) Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 27:2784-2814.
59. Marso S (2008) Diabetes and Drug-Eluting Stents: What You Get and What You Don't. *J Am Coll Cardiol Interv.* 1:148-149.
60. Camenzind E (2006) Safety of drug-eluting stents: insights from meta analysis. 2006.
http://www.esccardio.org/congresses/world_congress_cardiology_2006/congressreports/pages/707009-camenzind.aspx [Zugegriffen 29. Dezember 2009].
61. Camenzind E, Steg PG, Wijns W (2007) Stent Thrombosis Late After Implantation of First-Generation Drug-Eluting Stents: A Cause for Concern. *Circulation.* 115:1440-1455.
62. FDA Public Health Web Notification: Final Update of Information for Physicians on Sub-acute Thromboses (SAT) and Hypersensitivity Reactions with Use of the Cordis CYPHER™ Sirolimus-eluting Coronary Stent. (2003)
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm062120.htm> [Zugegriffen 30. Dezember 2009].

63. FDA Public Health Web Notification: Updated Information for Physicians on Sub-acute Thromboses (SAT) and Hypersensitivity Reactions with Use of the Cordis CYPHER™ Sirolimus-eluting Coronary Stent (2nd archival). (2003) <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm064527.htm> [Zugegriffen 30.Dezember 2009].
64. Kaiser C, Brunner-La Rocca H, Buser P, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, Bernheim A, Zutter A, Zellweger M, Grize L, Pfisterer ME (2005) Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet*. 366:921-929.
65. Pfisterer M, Brunner-LaRocca H, Buser P, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, Jeger R, Bader F, Osswald S, Kaiser C (2006) Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 48:2584-2591.
66. Lagerquist B, James S, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L (2007) Long-Term Outcomes with Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Sweden. *N Engl J Med*. 356:1009-1019.
67. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE (2007) Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 356:1020-1029.
68. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A (2005) Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 293:2126-2130.
69. Korovesis S, Katritsis D (2009) Stent thrombosis four and a half years after implantation of a sirolimus-eluting stent. *Hellenic J Cardiol*. 50:423-425.
70. Cutlip D, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW (2007) Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 115:2344-2351.
71. McFadden E, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW (2004) Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 364:1519-1521.
72. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Jüni P, Sianos G, Hellige G, van Domburg RT, Hess OM, Boersma E, Meier B, Windecker S, Serruys PW (2007) Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 369:667-678.
73. Daemen J, Ong AT, Stefanini GG, Tsuchida K, Spindler H, Sianos G, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW (2006) Three-Year Clinical Follow-Up of the

Unrestricted Use of Sirolimus-Eluting Stents as Part of the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry. *Am J Cardiol.* 98:895-901.

74. Nienaber CA, Akin I, Schneider S, Senges J, Fetsch T, Tebbe U, Willich SN, Stumpf J, Sabin GV, Silber S, Richardt G, Kuck KH (2009) Clinical Outcomes After Sirolimus-Eluting, Paclitaxel-Eluting, and Bare Metal Stents (from the First Phase of the Prospective Multicenter German DES.DE Registry). *Am J Cardiol.* 104:1362-1369.

75. Maresta A, Varani E, Balducelli M, Varbella F, Lettieri C, Uguccioni L, Sangiorgio P, Zoccai GB (2008) Comparison of effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with diabetes mellitus (from the Italian Multicenter Randomized DESSERT Study). *Am J Cardiol.* 101:1560-1566.

76. Baumgart D, Klauss V, Baer F, Hartmann F, Drexler H, Motz W, Klues H, Hofmann S, Völker W, Pfannebecker T, Stoll HP, Nickenig G (2007) One-year results of the SCORPIUS study: a German multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 50:1627-1634.

77. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrié D, Slama MS, Merkely B, Erglis A, Margheri M, Varenne O, Cebrian A, Stoll HP, Snead DB, Bode C (2006) Sirolimus-Eluting versus Uncoated Stents in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 355:1093-1104.

78. Laarman G, Suttrop MJ, Dirksen MT, van Heerebeek L, Kiemeneij F, Slagboom T, van der Wieken LR, Tijssen JG, Rensing BJ, Patterson M (2006) Paclitaxel-Eluting versus Uncoated Stents in Primary Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med.* 355:1105-1113.

79. Chechi T, Vittori G, Biondi Zoccai GG, Vecchio S, Falchetti E, Spaziani G, Baldereschi G, Giglioli C, Valente S, Margheri M (2007) Single-Center Randomized Evaluation of Paclitaxel-Eluting Versus Conventional Stent in Acute Myocardial Infarction (SELECTION). *J Interv Cardiol.* 20:282-291.

80. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabaté M, Suttrop MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S, Jüni P (2007) Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet.* 370:937-948.

81. James S, Stenestrand U, Lindbäck J, Carlsson J, Scherstén F, Nilsson T, Wallentin L, Lagerqvist B (2009) Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med.* 360:1933-1945.

82. Daeman J, Kukreja N, van Twisk PH, Onuma Y, de Jaegere PP, van Domburg R, Serruys PW (2008) Four-year clinical follow-up of the rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital registry. *Am J Cardiol.* 101:1105-1111.

83. Sera F, Awata M, Uematsu M, Kotani J, Nanto S, Nagata S (2009) Optimal Stent-Sizing With Intravascular Ultrasound Contributes to Complete Neointimal Coverage

After Sirolimus-Eluting Stent Implantation Assessed by Angioscopy. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2:989-994.

84. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, Byrne RA, Ellert J, Massberg S, Goedel J, Bruskina O, Ulm K, Schömig A, Kastrati A (2009) Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J.* 30:2714-2721.

85. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M (1998) Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 339:229-234.

86. Cola C, Brugaletta S, Martín Yuste V, Campos B, Angiolillo DJ, Sabaté M (2009) Diabetes mellitus: a prothrombotic state implications for outcomes after coronary revascularization. *Vasc Health Risk Manag.* 5:101-119.

87. Flaherty J, Davidson CJ (2005) Diabetes and Coronary Revascularization. *JAMA.* 293:1501-1508.

88. Stenestrand U, James SK, Lindbäck J, Fröbert O, Carlsson J, Scherstén F, Nilsson T, Lagerqvist B (2010) Safety and efficacy of drug-eluting vs. bare metal stents in patients with diabetes mellitus: long-term follow-up in the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J.* 31:177-186.

89. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabaté M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, De Carlo M, Erglis A, Chechi T, Ortolani P, Schalij MJ, Diem P, Meier B, Windecker S, Jüni P (2008) Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ.* 337:a1331.

90. Iijima R, Byrne RA, Dibra A, Ndrepepa G, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tierala I, Mehilli J, Suttorp MJ, Violini R, Schömig A, Kastrati A (2009) Drug-eluting stents versus bare-metal stents in diabetic patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: a pooled analysis of individual patient data from seven randomized trials. *Rev Esp Cardiol.* 62:354-364.

91. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW (2008) Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 108:2154-2169.

92. Luft F (2000) Renal disease as a risk factor for cardiovascular disease. *Basic Res Cardiol.* 95(Suppl 1):172-76.

93. Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky BF (2004) The Renal Patient With Coronary Artery Disease: Current Concepts and Dilemmas. *J Am Coll Cardiol.* 44:1343-1353.

94. Berenguer A, Bordes P, Mainar V, Valencia J, Gómez S, Lozano T (2008) Predictors of death after coronary stenting with sirolimus-eluting stent in high-risk patients. *Int J Cardiol.* 132:342-347.
95. Shaw JA, Andrianopoulos N, Duffy S, Walton AS, Clark D, Lew R, Sebastian M, New G, Brennan A, Reid C, Ajani AE (2008) Renal impairment is an independent predictor of adverse events post coronary intervention in patients with and without drug-eluting stents. *Cardiovasc Revasc Med.* 9:218-223.
96. Rosenblum MA, Robbins MJ, Farkouh ME, Winston JA, Kim MC (2009) Diminished benefits of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with severe renal insufficiency. *Nephron Clin Pract.* 113:c198-202.
97. Voudris V, Kariofillis P, Thomopoulou S, Patsilidakos S, Manginas A, Spargias C, Pavlides G, Cokkinos DV (2009) Predictors for very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation in diabetic patients. *EuroIntervention.* 4:485-491.
98. Pavei A, Oreglia JA, Martin G, Tousek P, Sharif F, Farah B, Sauguet A, Fajadet J (2009) Long-term follow-up of percutaneous coronary intervention of unprotected left main lesions with drug eluting stents: predictors of clinical outcome. *EuroIntervention.* 4:457-463.
99. Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Mehran R, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Cohen DA, Negoita M, Lansky AJ, Stone GW (2004) Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: Analysis from the controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications (cadillac) trial. *J Am Coll Cardiol.* 44:547-553.
100. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tchong JE, Garcia E, Cox DA, Turco M, Stuckey TD, Na Y, Lansky AJ, Gersh BJ, O'Neill WW, Mehran R, Stone GW (2005) Prediction of Mortality After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction: The CADILLAC Risk Score. *J Am Coll Cardiol.* 45:1397-1405.
101. Shishehbor MH, Filby SJ, Chhatrwalla AK, Christofferson RD, Jain A, Kapadia SR, Lincoff AM, Bhatt DL, Ellis SG (2009) Impact of drug-eluting versus bare-metal stents on mortality in patients with anemia. *JACC Cardiovasc Interv.* 2:329-336.

8. Thesen

1. Viele randomisierte klinische Studien, darunter SIRIUS, TAXUS und RAVEL, konnten zeigen, dass Drug-eluting Stents die Restenoserate und die Mortalität nach Stent-Implantation im Vergleich zu Bare-metal Stents deutlich senken.
2. E. Camenzind und andere Autoren übten im Jahr 2006 Kritik am übermäßigen Einsatz der Drug-eluting Stents, nachdem sich Berichte über spät aufgetretene Stentthrombosen und damit verbundenen Todesfälle häuften und in einigen Untersuchungen die Mortalität nach DES-Implantation im Langzeitverlauf deutlich zu Ungunsten der Drug-eluting Stents anstieg.
3. Die Stentthrombose ist ein mit ca. 1% relativ seltenes, allerdings in bis zu 45% der Fälle tödlich verlaufendes und damit außerordentlich ernst zu nehmendes Ereignis.
4. Ziel dieser Arbeit war es, die Sicherheit und Effektivität der Drug-eluting Stents im Vergleich zu Bare-metal Stents anhand des Patientenkollektivs der Universitätsklinik Halle zu untersuchen.
5. Die Datensätze von 1809 Patienten waren vollständig und konnten in die Untersuchung eingeschlossen werden. Von 79 (4,4%) der Patienten ließen sich keine Daten im Follow-Up erheben. 376 (21,7%) waren verstorben, 85 (6,3%) hatten einen Myokardinfarkt. 429 (32,0%) hatten einen erneuten Krankenhausaufenthalt, bei 205 (14,9%) Patienten musste eine Re-PCI durchgeführt werden.
6. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Überlebens nach Stent-Implantation aufseiten der Drug-eluting Stents sowohl in der Kaplan-Meier-Analyse als auch in der univariaten Cox-Regressions-Analyse (HR 0,348, 95% CI 0,264 – 0,460, $p < 0,001$).
7. Dieser signifikante Vorteil ist auch in einer multivariaten Cox-Regressions-Analyse unter Einbezug der klassischen Risikofaktoren Geschlecht, Diabetes mellitus,

Rauchen, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und positive Familienanamnese nachweisbar (HR 0,561, 95% CI 0,421 – 0,749, $p < 0,001$).

8. Werden in der Cox-Regressions-Analyse zusätzlich andere Risikofaktoren wie Hämoglobin, CRP, LDL-Cholesterin, die glomeruläre Filtrationsrate sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit einbezogen, ist kein signifikanter Vorteil für Drug-eluting Stents hinsichtlich des primären Endpunktes Tod mehr nachweisbar (HR 0,972, 95% CI 0,532 – 1,777, $p = 0,927$).

9. Eine LVEF $> 50\%$ (0,441, 95% CI 0,257 – 0,757, $p = 0,003$), ein Hb-Wert über dem Referenzwert (7,3 mmol/l für Frauen, 8,7 mmol/l für Männer) (HR 0,431, 95% CI 0,246 – 0,756, $p = 0,003$) bzw. eine glomeruläre Filtrationsrate < 15 ml/min (HR 10,666, 95% CI 2,951 – 38,546, $p < 0,001$) und eine glomeruläre Filtrationsrate von 15-30 ml/min (HR 5,731, 95% CI 1,561 – 21,044, $p = 0,009$, jeweils bezogen auf eine GFR > 90 ml/min) haben signifikanten Einfluss auf das Überleben nach PCI.

10. Die Verwendung der Drug-eluting Stents kann im betrachteten Patientenkollektiv daher im Vergleich zu Bare-metal Stents als sicher bewertet werden. Eine Erhöhung der Mortalität im Langzeitverlauf nach DES-Implantation ist nicht zu beobachten.

9. Anhang

9.1 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum: 29.08.1979
Geburtsort: Frankenberg
Nationalität: deutsch
Adresse: Burgstrasse 43, 06114 Halle
Telefon 0345/44591370; 0177/6820386
E-mail: Vogt.Alex@gmx.net

SCHULBILDUNG

1986-1990 Grundschule, Frankenberg
1990-2000 Gymnasium Edertalschule, Frankenberg

HOCHSCHULBILDUNG

2000-2001 Studium der Geografie, Philipps Universität Marburg
2001-2002 Studium der Geografie, Universität zu Köln
2003-2006 Studium der Medizin, Georg-August-Universität
Göttingen; 04/2005 Ärztliche Vorprüfung
2006-2009 Studium der Medizin, Martin-Luther-Universität Halle
06/2009 Staatsexamen

PRAKTISCHES JAHR

Febr. 2008 - Juni 2008 Innere Medizin
Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Martin-Luther-Universität Halle

Juni 2008 – Sept. 2008 Chirurgie
Eric Williams Medical Sciences Complex,
Dep. of Clinical Surgical Sciences
University of the West Indies, Trinidad & Tobago, West
Indies

Okt. 2008 – Jan. 2009 Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Universitätsklinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin
Martin-Luther-Universität Halle

ARBEITSSTELLEN

Seit 08/2009

Assistenzarzt an der Universitätsklinik und Poliklinik für
Innere Medizin III, Martin-Luther-Universität Halle

9.2 Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 15 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Ort, Datum

Unterschrift

9.3 Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass es keine früheren Promotionsversuche gegeben hat. Die vorliegende Arbeit ist der erste Promotionsversuch, der von mir unternommen wird.

Ort, Datum

Unterschrift

9.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den an dieser Arbeit beteiligten Personen sehr herzlich danken. Allen voraus Herrn PD Dr. med. habil. Axel Schlitt, der mich über den gesamten Zeitraum dieser Dissertation betreute, bisweilen für die nötige Motivation sorgte und sich mehrmals sehr geduldig zeigte.

Des weiteren Herrn Prof. Dr. med. Karl Werdan, der mir die Möglichkeit zur Dissertation gegeben hat.

Frau Manuela Schlitt für die praktische Unterstützung und sehr hilfreiche und nützliche Tipps in Sachen Datenmanagement.

Anke Schölmerich und Kathrin Schneider für die gelungene Kooperation bei der Datenerhebung.

Meinen Mitbewohnern für das Falten vieler Briefe.

Und nicht zuletzt meiner Lebensgefährtin Iris Reindl für positive Verstärkung und immense Geduld.