

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

Einfluß des Stentdesigns auf das Langzeitergebnis nach koronarer Stentimplantation:  
ein randomisierter Vergleich von fünf Stenttypen in 1.147 Patienten

Jens Matthias Mathews

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. A. Schömig
2. Univ.-Prof. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 06.02.2001 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin  
am 13.06.2001 angenommen.

Meinen Eltern gewidmet

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b><u>I. EINLEITUNG .....</u></b>	<b><u>6</u></b>
1. Historische Entwicklung des Herzkatheters .....	6
2. Grundlagen der koronaren Stentimplantation .....	7
3. Indikationen der Stentimplantation.....	9
4. Pharmakologische Begleittherapie .....	10
<b><u>II. ZIELSETZUNG DER ARBEIT .....</u></b>	<b><u>12</u></b>
<b><u>III. METHODIK.....</u></b>	<b><u>13</u></b>
1. Patienten.....	13
2. Koronare Stentimplantation und begleitende Therapie .....	13
3. Angiographische Bewertung .....	16
4. Definitionen und Endpunkte in der Studie .....	17
5. Statistische Methoden .....	18
<b><u>IV. ERGEBNISSE .....</u></b>	<b><u>20</u></b>
1. Analyse des primären Studienendpunktes .....	24
2. Analyse des sekundären Studienendpunktes .....	25
<b><u>V. DISKUSSION .....</u></b>	<b><u>27</u></b>
Einschränkungen der Studie.....	30
Schlußfolgerung.....	31
<b><u>VI. ZUSAMMENFASSUNG .....</u></b>	<b><u>32</u></b>
<b><u>VII. LITERATURVERZEICHNIS.....</u></b>	<b><u>33</u></b>
<b><u>VIII. DANKSAGUNG .....</u></b>	<b><u>45</u></b>

## **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1a: Ein moderner montierter Stent vor Ballonexpansion .....	8
Abbildung 1b: Der Stent aus Abbildung 1a bei nun expandiertem Ballon.....	9
Abbildung 2: Der Inflow-Stent .....	14
Abbildung 3: Das Design des MULTI-LINK-Stent .....	15
Abbildung 4: Der NIR-Stent .....	15
Abbildung 5: Das artikulierte Modell des Palmaz-Schatz-Stent .....	16
Abbildung 6: Die Form des Pura-A-Stents.....	16

## **TABELLENVERZEICHNIS**

Tabelle 1: Verteilung des Alters, Geschlechts und der Risikofaktoren .....	20
Tabelle 2: Kardiale Risikoprofile in den Gruppen.....	20
Tabelle 3: Verteilung der Koronarerkrankungen in den Gruppen .....	21
Tabelle 4: Begleitende Medikation der Patientengruppen .....	21
Tabelle 5: Verteilung der behandelten Gefäße und der Läsionstypen .....	22
Tabelle 6: Angiographische und implantationsbezogene Daten .....	23
Tabelle 7: Ergebnisse der Überlebensanalyse nach 12 Monaten .....	25
Tabelle 8: Ergebnisse der angiographischen Kontrolluntersuchung .....	
nach 6 Monaten.....	26

## **GRAPHIKVERZEICHNIS**

Graphik 1: Kaplan-Meier-Kurve: Überleben ohne Ereignis .....	24
Graphik 2: Häufigkeit der Restenosen und der RePTCA.....	27

## **ABKÜRZUNGEN**

- PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie
- RePTCA = Wiederholung der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie i  
Bereich der vorbehandelten Läsion
- CABG = (Coronary Aortic Bypass Graft) Aortokoronares Bypassgefäß
- LAD = (Left Anterior Descending Artery) Ramus interventricularis anterior
- LCx = (Left Circumflex Artery) Ramus circumflexus
- RCA = (Right Coronary Artery) Arteria coronaria dextra
- TIMI = (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Koronarflußklassifikation nach  
der TIMI Research Group [62]
- ACC/AHA = American College of Cardiology / American Heart Association
- MLD = (Minimal Lumen Diameter) minimaler Lumendurchmesser
- RD = (Reference Diameter) (Normal-)Referenzdurchmesser
- SD = Standardabweichung
- EF = (Ejection Fraction) Auswurffraktion des linken Ventrikels

## **I. Einleitung**

### **1. *Historische Entwicklung des Herzkatheters***

1929 brachte Werner Forßmann im Selbstversuch einen Katheter in seine linke Vena basilica ein und schob ihn zum rechten Vorhof vor. Er wollte damit die Möglichkeit prüfen, Medikamente sicherer intrakardial zu verabreichen [23]. Das Potential für Diagnostik und Intervention dieses Experiments, für das er zusammen mit Richards und Cournards erst 1956 den Nobelpreis für Medizin erhielt, wurde lange Zeit verkannt.

In den 50er und 60er Jahren wurde der diagnostische Herzkatheter zur Darstellung der Koronargefäße entwickelt. Die Methode des transfemorale Zugangs und die Katheter nach Melvin Judkins [35] sind bis heute das Routineverfahren in der Sondierung und Darstellung der Koronargefäße.

Die Idee, mittels eines Katheters eine Gefäßstenose zu behandeln, in dem die Engstelle mit einem Ballon erweitert wird, wurde 1964 von Charles Dotter und seinem Kollegen Melvin Judkins erstmals in die Realität umgesetzt. Sie dilatierten erfolgreich ein peripheres Gefäß einer Patientin mit Arteriosklerose und nannten dieses Verfahren „transluminale Angioplastie“ [17]. Dieser Erfolg konnte zunächst nicht reproduziert werden.

13 Jahre Materialentwicklung und Forschung waren notwendig, bis es im September 1977 Andreas Grüntzig in Zürich gelang, mit dem von ihm entwickelten Ballonkatheter die erste „perkutane transluminale Koronarangioplastie“ (PTCA) durchzuführen [27]. Mit seinem Ballon dehnte er eine Verengung des Ramus interventricularis anterior (LAD) eines 37jährigen Patienten auf.

Die Weiterentwicklung des Kathetermaterials sowie der Zugangsschleusen, die Einführung steuerbarer Führungsdrähte, die Verbesserung der Medizintechnik bis hin zur digitalen Bildverarbeitung und die wachsende Erfahrung der Operateure machten die Technik der PTCA sicherer in der Anwendung. Weltweit werden heute weit über 500.000 Angioplastien pro Jahr durchgeführt. Die primäre Erfolgsrate liegt bei über 90 % [5].

Jedoch blieben im wesentlichen zwei Probleme bestehen: der akute Verschluss des dilatierten Gefäßes und die Restenosierung im chronischen Verlauf. Somit waren weitere Entwicklungen und Alternativen notwendig. Im Zuge dessen griff man die Idee auf, mit Hilfe einer tunnelförmigen Endoprothese, einem Stent, das Lumen des erkrankten Gefäßes zu erweitern und offen zu halten. Dieses Prinzip war bereits in vielen anderen Bereichen der Medizin eingesetzt.

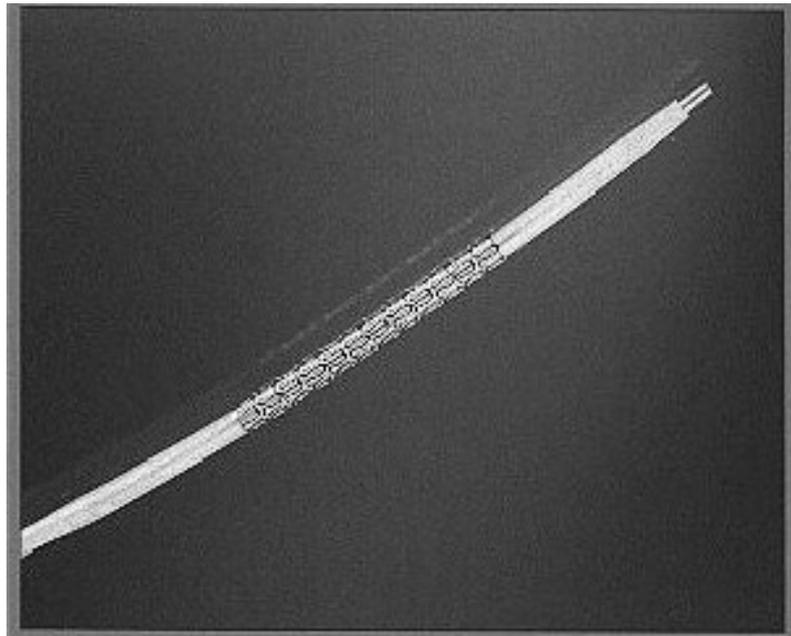
## **2. Grundlagen der koronaren Stentimplantation**

1986 wurden die ersten koronaren Wallstents von Jaques Puel, Ulrich Sigwart und Patrick Serruys implantiert [57]. In fünf europäischen Zentren wurde in einer offenen Studie diese neue Technik getestet. Es gab dabei zunächst kein Studienprotokoll und jeder Untersucher wählte selbst, welche Art von Läsion er behandelte und wie er seine Patienten antikoagulierte. Nicht nur native, auch venöse Bypass-Gefäße wurden behandelt. Der verwendete Wallstent war eine selbstexpandierende Gefäßstütze. Bei der Implantation verbarg er sich zusammengepreßt in einer Schutzhülle. Wurde diese zurückgezogen, entfaltete sich die Prothese [26,49]. Das Implantat war flexibel und elastisch und paßte sich somit gut der Gefäßwand an. Der Wallstent wurde in weiteren Studien erfolgreich zur Behandlung von Akutkomplikationen nach PTCA eingesetzt, das Hauptproblem war jedoch eine hohe Rate akuter Okklusionen des Stents [13,26,55,56,64]. Deswegen wurden Stents zunächst zurückhaltend eingesetzt.

1994 konnte in zwei großen Studien, der STRESS- und der Benestent-Studie, nachgewiesen werden, daß in bestimmten Fällen eine Stentimplantation die Akutergebnisse und die Rezidivrate verbessern können [22,53]. Diese Erkenntnisse änderten die Einstellung zur Implantation von Gefäßprothesen in Koronargefäße. Die Verbesserung der antithrombotischen Therapie (siehe I.4.), des Stentdesigns und der Implantationstechnik unterstützten diese Entwicklung. In den Studien wurde ein ballonexpandierbares Stentmodell verwendet, das auf Experimente von J. R. Palmaz im Jahr 1986 zurückgeht [44,45]. Der Stent ist eine gitterförmige Röhre aus rostfreiem Edelstahl, der auf einen Ballon aufgebracht wird. Im Zielgefäß wird er durch die Ballondilatation in der Stenose expandiert und behält seine neue Form bei. Somit verhindert der verbleibende Stent nach Rückzug des Ballons den elastischen

Rückfall der Arterienwand („acute elastic recoil“). Durch die Beseitigung des Dissektionslumens wird ein größeres, glattes Gefäßlumen erzielt. Im Verlauf bildet sich in der Prothese eine neue Intima (Neointima) [44,45,46]. Kommt es jedoch zu einer überschießenden Gewebereaktion im Bereich des Implantats, restenosiert das Gefäß und der Patient muß bei klinischer Relevanz einer erneuten Reperfusionenmaßnahme zugeführt werden.

Neben selbst- und ballonexpandierbaren Stents unterscheidet man nach dem Aufbau zwei Grundformen von Stents: der „slotted tube Stent“ besteht aus einem Metallröhrchen, aus dem die Gitterstruktur ausgestanzt wird, der „coil Stent“ hingegen besteht aus einem gewickeltem Drahtfilament oder mehreren Drahtmodulen. In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich ballonexpandierbare Tubestents aus Edelstahl verwendet (siehe III.2.).



**Abbildung 1a: Ein moderner montierter Stent vor Ballonexpansion**



**Abbildung 1b: Der Stent aus Abbildung 1a bei nun expandiertem Ballon**

Eine wichtige Rolle bei der Implantation eines ballonexpandierenden Stents spielt der Implantationsdruck. Auf der einen Seite will man primär ein möglichst großes Lumen erreichen: „big is better“, je größer der erzielte Durchmesser, desto besser ist das Ergebnis im Verlauf [41]. Andererseits könnte das Ausmaß der Gefäßverletzung, und damit der Restenose, mit der Höhe des angewandten Druckes einhergehen. Implantierte man also zunächst, wie Colombo [11], mit hohen Drücken von über 15 atm, um gute Ergebnisse zu erhalten, konnten Dirschinger et al. 1999 nachweisen, daß ein hoher Druck keine Vorteile im Kurz- und Langzeitergebnis bringt und der „ideale“ Druck zwischen 12 und 14 atm liegt [16]. Aktuell werden die Stents deshalb mit einem Ballondruck in diesem Bereich in die Gefäßwand gepresst.

### **3. *Indikationen der Stentimplantation***

Wie schon erwähnt änderte sich das Verhalten bei der Stentimplantation nach den Studien von Serruys und Fischman [22,53]. In manchen Zentren übertraf der Anteil der Stentimplantationen sogar die der konventionellen Angioplastie. Zum Beispiel erhielten im Durchschnitt 69 % aller Patienten in 12 Zentren in den Vereinigten Staaten, die 1997 interventionell behandelt wurden, eine Stentimplantation. Das ent-

spricht dem 12-fachem Volumen der Behandlungen von 1994 [47]. Galt zunächst nur die „bail-out“-Situation, das heißt der akute oder drohende thrombotische Verschuß des Gefäßes nach einer Ballondilatation, als Indikation, implantiert man heute auch elektiv bei unbefriedigendem PTCA-Ergebnis. Die Entscheidung liegt im Endeffekt beim jeweiligen Untersucher. Eine Residualstenose nach Ballondilatation von mehr als 30 % und / oder ein verbleibender Einriß in der Intima („Dissektion“) gilt dabei als suboptimales Dilatationsergebnis der PTCA. Auch eine komplexe Stenosemorphologie, eine Rezidivstenose nach PTCA sowie Venenbypässe und Ostiumstenosen werden im heutigen Trend elektiv mit Stent versorgt.

Kontrovers diskutierte Indikationen sind bislang Stenosen in Gefäßen kleiner als 3 mm [6], eine nicht mit Medikamenten beherrschbare Thrombusbelastung des Gefäßes und eine diffuse Artherosklerose der Koronarien, wie sie beispielsweise gehäuft bei Diabetikern auftritt [24].

In aktuellen Studien werden die Indikationen und Möglichkeiten der Stentimplantation gegen konventionelle Therapien, wie zum Beispiel der systemischen Thrombolyse i akuten Myokardinfarkt, abgegrenzt [51]. Somit wird sich das Indikationsspektrum der Gefäßprothesen in Zukunft erwartungsgemäß weiter ausdehnen.

#### **4. *Pharmakologische Begleittherapie***

Einen wesentlichen Anteil an den Fortschritten der koronaren Intervention hat die Entwicklung in der Pharmakologie. Grundlagenforscher und Kliniker haben dazu beigetragen, die Mechanismen der Gerinnung und der Thrombozytenfunktion besser zu verstehen. Aus den daraus gewonnen Erkenntnissen konnten neue Therapiekonzepte und Medikamente entwickelt werden. Somit konnte die Anwendung der Koronarstents sicherer gemacht und die Komplikationsrate gesenkt werden.

Die Stentimplantation geht mit einem hohen Risiko eines akuten thrombotischen Verschlusses einher. Daher behandelte man die Patienten der Benestent- und STRESS-Studien antikoagulatorisch mit intravenösem Heparin (überlappend mit Cumarin), Acetylsalicylsäure und Cumarin. Diese intensive Antikoagulation bedingte ein hohes Risiko von Blutungskomplikationen [22,53]. 1996 zeigte die ISAR-Studie, daß eine Kombinationstherapie aus den Thrombozytenaggregationshemmern Acetylsalicylsäure und Tiklopidin plus Heparin das Risiko eines kardialen Geschehens nach Stentimplantation senken kann und vor allem ein deutlich redu-

ziertes Blutungsrisiko mit sich bringt [52]. Somit war eine neue pharmakologische Strategie etabliert. Den erhofften Rückgang der Restenoserate erbrachte die neue antithrombotische Therapie im Rahmen der ISAR-Studie jedoch nicht [38].

Ebenfalls erfolgreich war die Einführung von Abciximab, einem monoklonale Antikörper-Fab-Fragment gegen Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche. Die Antikörper blockieren die Anbindungsstellen von Fibrinogen und hemmen somit höchst effektiv die Thrombenbildung in der Endstrecke der Gerinnungskaskade. Die Reduktion der frühen Ereignisraten während und nach koronaren Interventionen konnte in der EpiLog-, der Capture- und der EpiStent-Studie bewiesen werden [59,60,61]. Das Medikament eignet sich durch Reduktion des Myokardinfarkttrisikos zur Behandlung von Patienten mit erhöhtem Risiko einer Stentthrombose [61].

In der vorliegenden Studie entsprach die pharmakologische Begleittherapie diesen Erkenntnissen (vergleiche III.2.).

## **II. Zielsetzung der Arbeit**

In der Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit hat sich die Implantation eines koronaren Stents gegenüber der konventionellen perkutanen transluminalen Ballonangioplastie (PTCA) im Hinblick auf das Langzeitergebnis bis zu 7 Monaten sowohl klinisch als auch angiographisch als vorteilhaft erwiesen [22,53]. Trotz dieses Erfolges bleiben die Probleme einer akuten Gefäßthrombose oder der chronischen Restenose des behandelten Gefäßes bestehen. Es wurden große Anstrengungen unternommen, um diesen Komplikationen im Rahmen und in Folge einer Stentimplantation entgegenzuwirken. Sowohl mit systemischen [42,52] als auch mit lokalen Behandlungsstrategien [12,39,54,58] sollte die Methode der koronaren Stentimplantation noch effektiver werden. Mit einer verbesserten antithrombotischen Therapie wurde das Risiko einer Stentthrombose minimiert [42,52], das Risiko einer Restenose im Langzeitergebnis konnte jedoch nicht gemindert werden [38]. Ein erfolgsversprechender Ansatz ist die lokale Radiotherapie im Rahmen einer Stentimplantation [39,58].

Ferner forderte die Erkenntnis, daß das erzielte Gefäßlumen mehr Einfluß auf die Restenose besitzt als die angewandte Methode an sich [41], erhebliche Anstrengungen, das Ergebnis der Stentimplantation zu optimieren [11]. Bis noch vor wenigen Jahren ist dem Design des Stents und der entsprechenden Reaktion der arteriellen Gefäßwand wenig Aufmerksamkeit geschenkt worden. Experimentelle Erkenntnisse weisen auf die Bedeutung des Designs für eine Thrombenentstehung und die Entwicklung der Neointima hin [10,14,25,28,31,48]. In klinischen Studien sollte man nun diese Ergebnisse verifizieren.

Gegenstand dieser randomisierten Studie war es zu untersuchen, ob sich unterschiedliche Stentdesigns in unterschiedlichen klinischen Langzeitergebnissen widerspiegeln.

### **III. Methodik**

#### **1. Patienten**

1147 Patienten wurden im Verlauf eines Jahres in die Studie aufgenommen, um einen von fünf Stenttypen implantiert zu bekommen. Dabei kamen all die Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit in Frage, bei denen kein Ausschlußkriterium gegen eine Stentimplantation sprach. Ausschlußkriterien waren kardiogener Schock, eine frühere Randomisierung und die abgelehnte oder nicht mögliche schriftliche Einwilligung in die Studie.

Die Randomisierungsabfolge war bereits vor dem Studienbeginn festgelegt worden. Die Patienten wurden per Zufall vor der Intervention mit Hilfe eines geschlossenen Umschlags einem der fünf Stentmodelle zugeordnet.

Die Grundsätze von Helsinki wurden im Rahmen der Studie eingehalten und von der Ethikkommission der Technischen Universität München überwacht.

Die fünf Gruppen unterschieden sich im Kollektiv in ihren demographischen Daten („baseline characteristics“) nicht signifikant voneinander. Diese Daten sind detailliert im Kapitel VI. „Ergebnisse“ aufgeführt.

#### **2. Koronare Stentimplantation und begleitende Therapie**

Während der Intervention erhielten die Patienten 15.000 i.E. Heparin und 500 mg Aspirin intravenös. Zusätzlich wurde Patienten mit erhöhtem Risiko einer Stentthrombose, nämlich im Fall eines akuten Myokardinfarkts oder eines persistierenden Thrombus im Stentgebiet, Abciximab verabreicht. Die Infusion von Heparin wurde nach der Intervention für 12 Stunden fortgesetzt. Alle Patienten erhielten zweimal täglich eine kombinierte Therapie aus 250 mg Tiklopidin und 100 mg Aspirin über einen Zeitraum von vier Wochen nach dem Eingriff. Aspirin wurde auf unbestimmte Zeit weiter verabreicht.

Mit einem non-oversized Ballon wurde die Zielläsion vordilatiert. Die Ballongröße für die Stentimplantation basierte auf der geschätzten Gefäßgröße in einem nicht betroffenen Gefäßabschnitt. Gewöhnlich wählte der behandelnde Arzt eine nominale

Ballongröße, die die abgeschätzte Gefäßgröße um nicht mehr als 10 % übertraf. Bis auf den MULTI-LINK-Stent (siehe unten) wurden alle Stents von Hand auf einen konventionellen Ballonkatheter aufgebracht. Der MULTI-LINK-Stent wurde so verwendet, wie er bereits vom Hersteller geliefert wurde. Alle Stents wurden mit einem Ballondruck  $> 10$  atm entfaltet. Der behandelnde Arzt achtete darauf, die komplette Läsion und / oder Dissektion abzudecken. Die Resultate des Eingriffs wurden anhand von Angiographien untersucht, ein intravasaler Ultraschall wurde nicht durchgeführt.

Die Implantation wurde als erfolgreich angesehen, wenn die Residualstenose weniger als 30 % und ein TIMI-Fluß („Thrombolysis in Myocardial Infarction“) [62] von  $\geq 2$  erreicht wurde.

Die in der Studie verwendeten Stents wurden mit Absicht so gewählt, daß sie die gleiche Materialzusammensetzung hatten: Alle Modelle waren aus unbeschichtete 316-L rostfreiem Edelstahl. Zusätzlich war Voraussetzung, daß die Institution mit jedem verwendeten Stenttyp bereits Erfahrung besaß. Die unten genannten Eigenschaften der Stents entsprechen denen der jeweiligen Hersteller:

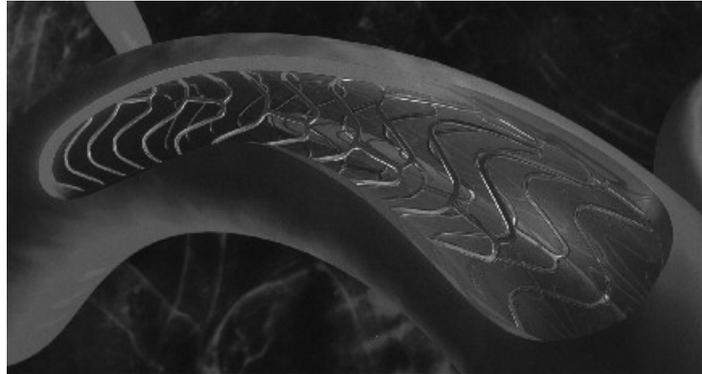
Der *Inflow*-Stent des Unternehmens „Inflow Dynamics“, München, ist ein geschlitzter Tube-Stent mit 0.075 mm starken Streben, das entspricht der sogenannten „Strutstärke“. Für die Studie wurden 7, 9, und 15 mm lange Stents verwendet.



**Abbildung 2: Der Inflow-Stent**

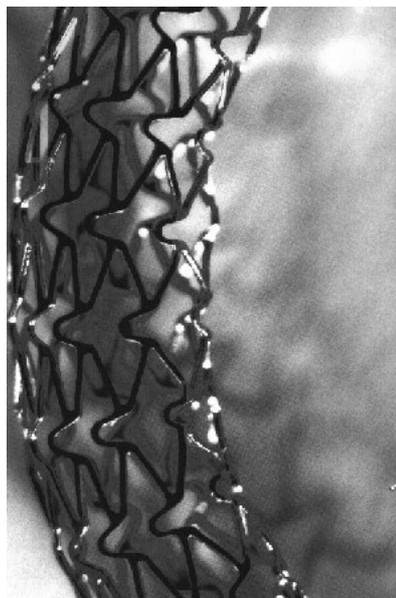
Der *MULTI-LINK*-Stent von „Guidant / Advanced Cardiovascular Systems“, Santa Clara, Californien, USA, ist aus einem Röhrchen gefertigt, also ebenfalls ein Tube-Stent. Er besteht aus 0.056 mm starken Streben und formt mehrere Ringe, die mit jeweils drei versetzten Stegen verbunden sind. In der Studie wurde der Stent mit 15 mm Länge verwendet. Dies war der einzige auf dem Ballon vormontierte Stent und wurde mit diesem Implantationssystem in der Studie verwendet.

Vom Hersteller konnten nur die Expansionsdiameter 3.0, 3.5 und 4.0 mm geliefert werden. Wenn die Randomisierung auf den MULTI-LINK-Stent entfiel, das zu versorgende Gefäß jedoch kleiner als 3.0 mm eingeschätzt wurde, ist einer der anderen vier Stenttypen gewählt worden, je nach Ermessen des Operateurs.



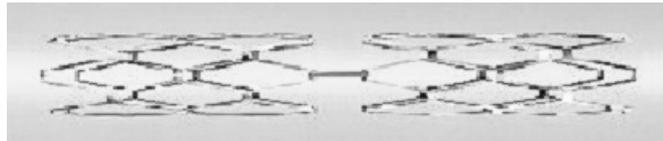
**Abbildung 3: Das Design des MULTI-LINK-Stent**

Der *NIR*-Stent von „Scimed / Boston Scientific Europe“, Verviers, Belgien, hat ein fortlaufend uniformes multizelluläres Design mit einer Strutstärke von 0.075 mm. In der Studie wurden die Längen 9 und 16 mm verwendet.



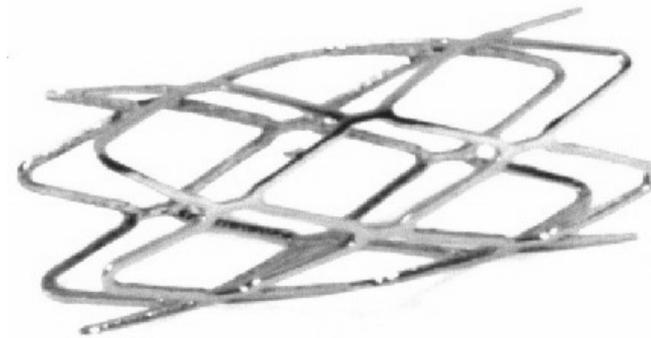
**Abbildung 4: Der NIR-Stent**

Der *Palmaz-Schat* -Stent des Herstellers „Johnson&Johnson Interventional Systems“, Warren, New Jersey, USA, ist in seinem klassischen Tube-Design mit 0.07 mm Strutstärke verwendet worden. Zwei Modelle des Palmaz-Schatz-Stents kamen zum Einsatz: das 8 mm lange, nicht-artikulierte und das 15 mm lange, artikulierte Modell.



**Abbildung 5: Das artikulierte Modell des Palmaz-Schatz-Stent**

Der *Pura-A*-Stent schließlich von „Devon Medical“, Hamburg, ist ebenfalls ein geschlitzter Tube-Stent. Er zeichnet sich durch eine Strutstärke von 0.12 mm und longitudinalen Y-Verbindungen aus. Der Stent wurde in den Längen 7 und 15 mm verwendet.



**Abbildung 6: Die Form des Pura-A-Stents**

### **3. *Angiographische Bewertung***

Die Läsionen wurden nach dem System des American College of Cardiology und der American Heart Association (ACC/AHA) eingeteilt [20]. Die links-ventrikuläre Funktion wurde anhand einer biplanen Angiographie untersucht. Dabei ist der Ventrikel in 7 Segmente unterteilt worden. Die Diagnose einer eingeschränkten

Ventrikelfunktion setzte eine Hypokinesie in mindestens zwei dieser Segmente voraus. Die quantitative angiographische Nachbearbeitung wurde von Untersuchern durchgeführt, die der eigentlichen Prozedur nicht beiwohnten und keine Kenntnis hatten, welchem Stenttyp der Patient zugeordnet war. Die digitalen Angiogramme wurden mit Hilfe des automatischen Erkennungssystems CMS von „Medis Medical Imaging Systems“, Nuuenen, Niederlande, analysiert. Die aufgezeichneten Angiogrammbilder wurden vor, unmittelbar nach der Intervention und zum Zeitpunkt des Follow-up aufgezeichnet und entsprachen den gleichen Einstellungen.

Die aus der Nachbearbeitung hervorgegangenen Parameter waren der minimale Lumendurchmesser („Minimal Lumen Diameter“: MLD), der Referenzdurchmesser („Reference Diameter“: RD), der Durchmesser der Stenose und der Durchmesser des maximal dilatierten Ballons während der Stentimplantation. Der akute elastische Recoil wurde anhand der Differenz aus maximal dilatiertem Ballon und des MLD a Ende des Eingriffs bestimmt. Der akute Lumengewinn war die Differenz aus MLD a Ende der Intervention und dem MLD vor der PTCA. Der Verlust von Lumen im Laufe der Zeit („Late Lumen Loss“) ergab sich aus dem Vergleich des MLD unmittelbar nach der Intervention und dem MLD zur Zeit des Follow-up. Der Index für Lumenverlust („Loss Index“) wurde aus der Differenz von Late Lumen Loss und de akuten Lumengewinn errechnet. Als reiner Lumengewinn war der ursprüngliche MLD vor der Intervention abzüglich des MLD zur Zeit des Follow-up angesehen worden.

#### **4. Definitionen und Endpunkte in der Studie**

Der primäre Endpunkt war das Überleben ohne entscheidendes Ereignis („Event“) ein Jahr nach der Implantation auf der Grundlage einer Intention-to-Treat Analyse. Als solches Event wurde das Versterben des Patienten an einer kardialen Ursache, Myokardinfarkt und die notwendige Revaskularisierung der Zielläsion durch PTCA oder aortocoronaren Bypass bezeichnet. Die Ursache des Versterbens wurde als kardial angenommen, wenn die Autopsie nicht eine andere Todesursache ergab. Die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts orientierte sich an den Kriterien der EPISTENT-Studie [61]: neue pathologische Q-Wellen im Elektrokardiogramm und / oder der Anstieg der Creatinkinase oder der MB-Isoenzyme über mindestens das dreifache der normalen Obergrenze. Die Laborwerte wurden vor und unmittelbar

nach der Intervention sowie alle 8 Stunden für 24 Stunden nach der Stentimplantation und danach täglich bis zur Entlassung bestimmt. Kardiale Vorfälle wurden während der Follow-up-Zeit aufgezeichnet. Bei den Nachsorgedaten handelte es sich um Ergebnisse aus den Krankenakten des wiederaufnehmenden Krankenhauses, Auskünften von behandelnden Ärzten oder sie basierten auf Telefongesprächen mit den Patienten. Gab es dabei Hinweise auf kardiale Symptome, wurden die Patienten angehalten, bei einem Arzt oder den Ambulanzen unserer Kliniken zumindest eine gründliche klinische Untersuchung und eine elektrokardiographische Kontrolle vornehmen zu lassen.

Der sekundäre Studienendpunkt basierte auf dem angiographischen Langzeitergebnis sechs Monate nach der Stentimplantation.

Zuerst wurde die Inzidenz der frühen Stentthrombose nach 30 Tagen untersucht. Die Diagnose wurde auf Grund eines TIMI-Flusses Grad 0 oder 1 [62] in einer neuerlichen Angiographie bei klinischen Hinweis auf eine Stentthrombose oder anhand des Autopsiebefundes gestellt.

Mit Hilfe der Angiographie nach 6 Monaten wurde der Grad der Restenosen kontinuierlich (Diameterstenose und Late Lumen Loss) oder binärisch (Inzidenz der Restenose wurde als Lumeneinengung von  $\geq 50\%$  definiert) gemessen.

## **5. Statistische Methoden**

Die Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten orientierte sich an der geschätzten Stichprobengöße für den primären Studienendpunkt, dem Auftreten eines der entscheidenden Events (siehe III.4.) innerhalb eines Jahres nach der Intervention. Das Ziel war, in einem Test die Hypothese, daß Unterschiede i Stentdesign mit verschiedenen Langzeitergebnissen einhergehen, zu untersuchen. Direkte, paarige Vergleiche jeweils zweier Stenttypen hätten den Rahmen der Studie gesprengt. Von der bisherigen Erfahrung gingen wir davon aus, daß ein Palmaz-Schatz-Stent mit einer 1-Jahres-Eventrate von 20 % assoziiert ist. Die Studie war so angelegt, daß sie mit 80 %iger Wahrscheinlichkeit einen signifikanten Unterschied in zwei Extremen des klinischen Outcomes zwischen den Stenttypen aufzeigt, falls man einen Ereignisrahmen von  $20 \pm 7\%$  veranschlagt. Wir wählten einen  $\alpha$ -Level von

0.005, der eine  $\alpha$ -Level von 0.05 entsprach, wenn man nach Bonferroni [66] berücksichtigt, daß es sich um einen Vergleich multipler Gruppen (5 Gruppen, 10 Vergleiche) bei einer angenommenen Stichprobengröße von 230 in jeder Gruppe handelt.

Alle Analysen wurden auf einer Intention-to-Treat Basis durchgeführt. Die Ergebnisse wurden ausgedrückt in Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (SD) oder in Prozentangaben (%). Globale Tests führten wir durch, indem wir den Chi-Square Test für kategoriale Daten und die Varianzanalyse für kontinuierliche Daten verwendeten, wobei wir die Anzahl der Gruppen berücksichtigten. Die Methode nach Kaplan-Meier wurde für die Überlebensanalyse verwendet. Unterschiede in den Überlebensparametern wurden nach dem Log-Rank Test für den Vergleich multipler Gruppen untersucht. Ein Cox-proportional-hazard Modell mit unserem primären Endpunkt als abhängige Variable und dem zugeordneten Stenttyp als unabhängige Variable wurde durchgeführt. In dieses Modell wurden ebenfalls Unterschiede in den demographischen Daten der verschiedenen Stentgruppen, sofern sie einen univariaten p-Wert von  $< 0.2$  aufwiesen, mit einbezogen. Statistische Signifikanz bestand ab einem p-Wert von  $\leq 0.05$ .

## IV. Ergebnisse

Während der einjährigen Einschlußphase wurden 1147 Patienten randomisiert, u einen der fünf Stenttypen zu erhalten. Die Patienten in den fünf Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren klinischen Eigenschaften. In Tabelle 1 ist die Verteilung des Alters, Geschlechts und des Risikoprofils in den Gruppen dargestellt. Beim Risikofaktor Diabetes Mellitus war mit  $p = 0.120$  ein Trend, aber keine signifikante Ungleichverteilung zu verzeichnen.

**Tabelle 1: Verteilung des Alters, Geschlechts und der Risikofaktoren\***

	Inflow (n=231)	MULTI-LINK (n=227)	NIR (n=229)	Palmaz-Schatz (n=233)	PURA-A (n=227)	p- Wert
Alter in Jahren	65.3±10.6	64.2±10.7	64.0±10.7	63.9±10.4	64.1±10.3	0.581
Frauen	22.1	22.0	21.4	28.8	20.7	0.232
Arterielle Hypertonie	70.1	66.1	71.6	65.7	67.0	0.568
Diabetes Mellitus	24.7	17.2	23.1	17.6	17.6	0.120
Raucher	33.8	34.8	34.1	29.2	37.4	0.452
Hypercholesterinämie	32.5	36.1	38.9	40.3	33.9	0.364

„Alter in Jahren“ als Mittelwert ± Standardabweichung, die anderen Daten in Prozent.

In Tabelle 2 sind die kardialen Risikoprofile aufgeführt. In diesen Charakteristika gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

**Tabelle 2: Kardiale Risikoprofile in den Gruppen\***

	Inflow (n=231)	MULTI-LINK (n=227)	NIR (n=229)	Palmaz-Schatz (n=233)	PURA-A (n=227)	p- Wert
Akuter Myokardinfarkt	20.8	21.6	17.0	17.6	22.0	0.537
Instabile Angina Pectoris	27.3	32.2	27.1	22.7	26.9	0.271
Vorausgegangene PTCA	14.7	10.6	10.9	11.2	9.3	0.435
Vorausgegangene Bypass-OP	10.8	9.7	11.8	14.2	10.6	0.613
Eingeschränkte EF	53.7	50.7	48.5	51.5	54.6	0.700

\*Alle Daten in Prozent; EF = Auswurfraction („ejection fraction“).

Bei der näheren Betrachtung der erkrankten Gefäße in Tabelle 3 fällt in der Inflow-Gruppe auf, daß mit 22.9 % etwas weniger Ein-Gefäß-Erkrankungen, mit 45.5 % jedoch etwas mehr Drei-Gefäß-Erkrankungen enthalten waren. Ein signifikanter Unterschied entsteht daraus jedoch nicht.

**Tabelle 3: Verteilung der Koronarerkrankungen in den Gruppen\***

	Inflow (n=231)	MULTI-LINK (n=227)	NIR (n=229)	Palmaz-Schatz (n=233)	PURA-A (n=227)	p- Wert
Anzahl der erkrankten Gefäße:						0.162
Ein-Gefäß-Erkrankung	22.9	33.9	31.0	34.7	29.1	
Zwei-Gefäß-Erkrankung	31.6	29.1	31.4	30.5	33.9	
Drei-Gefäß-Erkrankung	45.5	37.0	37.6	34.8	37.0	

\*Alle Daten in Prozent.

Die Einnahme von Medikamenten aus den Gruppen Betablocker, ACE-Hemmer und Statine war für die fünf zu vergleichenden Gruppen bei Erhebung der Langzeitergebnisse nahezu gleich verteilt. Aufgeschlüsselt sind diese Daten in Tabelle 4.

**Tabelle 4: Begleitende Medikation der Patientengruppen\***

	Inflow (n=231)	MULTI-LINK (n=227)	NIR (n=229)	Palmaz-Schatz (n=233)	PURA-A (n=227)	p- Wert
Beta-Blocker	50.6	50.7	48.5	51.9	52.0	0.946
ACE-Hemmer	48.9	45.4	42.4	45.9	45.8	0.734
Statine	47.2	49.8	45.9	49.8	48.5	0.899

\*Alle Daten in Prozent.

Die läsions- und implantationsbezogenen Daten waren ebenfalls vergleichbar. Die einzelnen behandelten Gefäße zeigen eine fast identische Verteilung. Ebenso verhält es sich mit den Läsionstypen, die nach dem System der ACC/AHA (American College of Cardiology / American Heart Association) beurteilt wurden [20]. Nur circa 18 % der Läsionen waren vom Typ der Benestent-Studie [53]. Die läsionsbezogenen Daten sind in Tabelle 5 zusammengefaßt.

**Tabelle 5: Verteilung der behandelten Gefäße und der Läsionstypen\***

	Inflow (n=231)	MULTI-LINK (n=227)	NIR (n=229)	Palmaz-Schatz (n=233)	PURA-A (n=227)	p- Wert
Gefäß						0.952
Linker Hauptstamm	0.9	0.9	1.3	1.7	1.8	
LAD	42.4	41.4	40.2	42.1	41.8	
LCx	19.0	20.7	21.4	17.6	16.3	
RCA	34.2	32.6	31.9	31.3	34.8	
BYPASS	3.5	4.4	5.2	7.3	5.3	
ACC/AHA LÄSIONSTYP						0.813
A	10.0	7.9	10.9	6.4	9.3	
B1	22.1	25.1	25.8	28.3	22.9	
B2	46.3	46.3	46.7	45.1	48.9	
C	21.6	20.7	16.6	20.2	18.9	
Benestent-Läsion	18.2	17.6	16.2	19.7	17.2	0.892
Chronischer Verschuß	5.6	4.0	7.9	7.3	5.7	0.493
Ostiumstenose	7.4	7.5	7.0	6.0	8.4	0.910
Akuter Verschuß vor Stenting	4.8	4.4	4.4	4.7	3.1	0.902

\*Alle Daten in Prozent; LAD: Ramus interventricularis anterior; LCx: Ramus circumflexus; RCA = Arteria coronaria dextra; ACC/AHA = American College of Cardiology / American Heart Association [20]; Benestent Läsion = Läsionskriterium nach der Belgisch-Niederländischen Stentstudie (Benestent) [53].

Die implantationsbezogenen und angiographischen Daten sind in Tabelle 6 gelistet. Wiederum gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den fünf Gruppen. I Mittel erhielten 16.5% der Patienten im Rahmen der Stentimplantation Abciximab wegen des erhöhten Risikos eines akuten Stentverschlusses. Insbesondere der elastische Recoil und der akute Lumengewinn war in den Gruppen nahezu gleich. Der primäre Erfolg der koronaren Interventionen lag zwischen 97.4 % und 99.1 %.

**Tabelle 6: Angiographische und implantationsbezogene Daten\***

	Inflow (n=231)	MULTI-LINK (n=227)	NIR (n=229)	Palmaz-Schatz (n=233)	PURA-A (n=227)	p- Wert
Länge der Läsion (mm)	11.1±5.4	11.8±5.8	11.2±4.9	11.1±6.9	10.7±5.7	0.492
Gefäßdurchmesser (mm)	3.03±0.52	3.03±0.50	2.95±0.45	2.98±0.54	3.02±0.54	0.236
Stenose Ausgangswert (%)	74.6±16.3	74.8±15.5	76.9±15.0	74.3±15.1	76.2±16.1	0.285
Ballondruck Maximal (atm)	13.9±3.9	14.0±3.6	13.9±3.6	14.0±3.5	14.1±3.6	0.942
Ballon zu Gefäß Ratio	1.07±0.10	1.07±0.10	1.08±0.08	1.08±0.10	1.09±0.09	0.117
Segmentlänge Gestetet (mm)	18.0±11.4	18.1±9.2	17.8±13.0	16.9±9.6	18.2±11.3	0.682
Restdissektion nach Stenting (%)	2.2	2.6	2.6	2.2	3.1	0.962
Abciximab Verabreicht (%)	16.9	14.5	15.7	17.2	18.9	0.775
Stenose nach Stenting (%)	6.3±7.2	6.3±8.7	6.0±8.4	6.0±7.6	5.9±7.6	0.978
Überlappende Stents (%)	21.6	16.3	18.3	22.3	18.9	0.448
Akuter elastischer Recoil (%)	0.34±0.18	0.35±0.20	0.35±0.21	0.36±0.21	0.39±0.21	0.178
Akuter Lumengewinn (mm)	2.12±0.63	2.12±0.60	2.12±0.58	2.08±0.55	2.17±0.64	0.598
Primärer Erfolg (%)	98.7	97.8	97.4	98.7	99.1	0.569

\*Daten sind Mittelwerte ± Standardabweichung oder Prozentangaben.

Bis auf 21 Patienten wurde bei allen ein klinisches Ein-Jahres-Follow-up erhoben, was einer Rate von 98.1 % entspricht.

Das angiographische Follow-up nach sechs Monaten wurde bei 82.7 % der Patienten durchgeführt, sofern sie nicht eines der besprochenen Ereignisse oder eine Stentthrombose innerhalb der ersten 30 Tage nach Implantation des Stents durchmachten. Der zeitliche Median betrug hierbei 186 Tage nach der Intervention, mit einer Streuung zwischen 168 und 202 Tagen.

## 1. Analyse des primären Studienendpunktes

Das Überleben ohne Ereignis nach einem Jahr unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen mit einem p-Wert von 0.014, was die Kaplan-Meier-Kurve in Graphik 1 verdeutlicht. Während dies für 69.4 % der Patienten in der NIR-Stent Gruppe der Fall war, überlebten ohne Event 82.4 % der Patienten, die dem MULTI-LINK-Stent zugeordnet waren. Auch wenn wir Unterschiede derjenigen demographischen Daten, in denen sich die fünf Gruppen mit einem p-Wert von  $< 0.2$  in der univariaten Analyse (Tabellen 1 bis 6) unterschieden, berichtigten, verblieb ein signifikanter Unterschied im Überleben ohne Ereignis mit  $p = 0.013$ .

**Graphik 1: Kaplan-Meier-Kurve: Überleben ohne Ereignis**

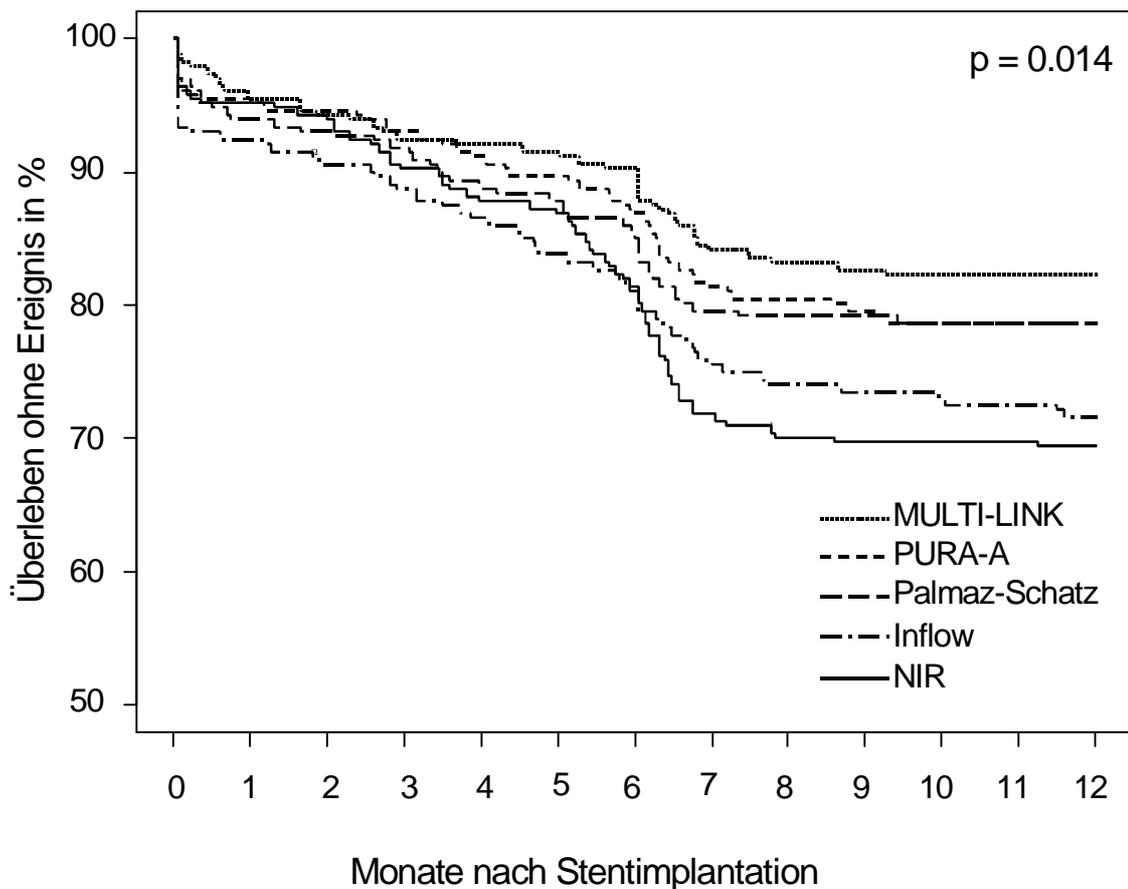


Tabelle 7 zeigt die detaillierte Analyse des Überlebens. Wie auch im Fall des Überlebens ohne Ereignis, zeigten sich signifikante Unterschiede im Überleben ohne Myokardinfarkt mit einem p-Wert von 0.022, wobei die Raten zwischen 88.2 % in der NIR-Stent-Gruppe und 95.2 % in der MULTI-LINK-Gruppe variierten. Im Überleben generell gab es, bezogen auf die kardialen Todesursachen, keinen signifikanten Unterschied. Dennoch zeichnet sich ein Trend ab, bei dem wiederum der NIR- und der MULTI-LINK-Stent die Unter- bzw. Obergrenze setzen. Während der einjährigen Beobachtungsphase verstarben neun Patienten an anderen als kardialen Ursachen: Sechs Patienten verstarben in Folge eines Karzinoms, drei aufgrund von Infektionen.

**Tabelle 7: Ergebnisse der Überlebensanalyse nach 12 Monaten\***

	Inflow (n=231)	MULTI-LINK (n=227)	NIR (n=229)	Palmaz-Schatz (n=233)	PURA-A (n=227)	p- Wert
Überleben (insgesamt)	96.1	98.2	93.4	96.6	96.9	0.197
Überleben ohne Myokardinfarkt	90.9	95.2	88.2	94.0	94.7	0.022
Überleben ohne Myokardinfarkt und Revaskularisierung der Zielläsion	71.9	82.4	69.4	79.0	78.9	0.014

\*Alle Daten in Prozent.

## **2. Analyse des sekundären Studienendpunktes**

Im Auftreten akuter Stentthrombosen während der ersten 30 Tage nach Implantation gab es keinen signifikanten Unterschied der fünf Gruppen. In 1.3 % bis 3 % (p-Wert 0.724) kam es zu solch einem Ereignis. Auch in den anderen Ereignissen Tod und nicht fataler Myokardinfarkt, Bypassoperation und RePTCA sowie anderen klinischen Vorkommen unterschieden sich die Gruppen nicht. Lediglich im Auftreten von Myokardinfarkten ohne pathologischen Q-Wellen (Non-Q-Wav -Infarkte) im EKG gab es mit einem p-Wert von 0.163 einen Trend zu beobachten: Acht dieser Infarkte traten bei Patienten der Inflow-Stent-Gruppe auf, einer in der MULTI-LINK-Gruppe.

Die Ergebnisse der quantitativen angiographischen Analyse sind in Tabelle 8 dargestellt. Ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Gruppen zeigte sich für Durchmesserstenosen (p-Wert = 0.046) mit Werten von 38 %  $\pm$  25 % in der MULTI-LINK-Gruppe bis 45.6 %  $\pm$  27.7 % in der Inflow-Gruppe.

Ein Trend zeigte sich auch für die Ergebnisse Late Lumen Loss und das Auftreten von Restenosen. Der Late Lumen Loss bewegte sich zwischen 1.01  $\pm$  0.70 mm für den MULTI-LINK und 1.20  $\pm$  0.82 mm für den NIR-Stent (p-Wert 0.085).

**Tabelle 8: Ergebnisse der angiographischen Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten\***

	Inflow (n=231)	MULTI-LINK (n=227)	NIR (n=229)	Palmaz-Schatz (n=233)	PURA-A (n=227)	p-Wert
Diameter Stenose (%)	45.6 $\pm$ 27.7	38.1 $\pm$ 25.0	45.0 $\pm$ 28.4	40.6 $\pm$ 25.5	43.2 $\pm$ 27.8	0.046
MLD (mm)	1.68 $\pm$ 0.94	1.90 $\pm$ 0.86	1.62 $\pm$ 0.90	1.76 $\pm$ 0.84	1.74 $\pm$ 0.93	0.048
Late Lumen Loss (mm)	1.20 $\pm$ 0.82	1.01 $\pm$ 0.70	1.20 $\pm$ 0.84	1.07 $\pm$ 0.84	1.18 $\pm$ 0.82	0.085
Late Loss Index	0.60 $\pm$ 0.43	0.51 $\pm$ 0.38	0.58 $\pm$ 0.46	0.54 $\pm$ 0.41	0.57 $\pm$ 0.45	0.275
Inzidenz der Restenose $\geq$ 50%	35.9	25.3	35.0	28.6	29.4	0.145
Inzidenz der Restenose $\geq$ 75%	20.4	10.7	22.8	13.2	17.8	0.012
RePTCA der Zielläsion (%)	21.0	14.0	24.4	15.4	15.0	0.040

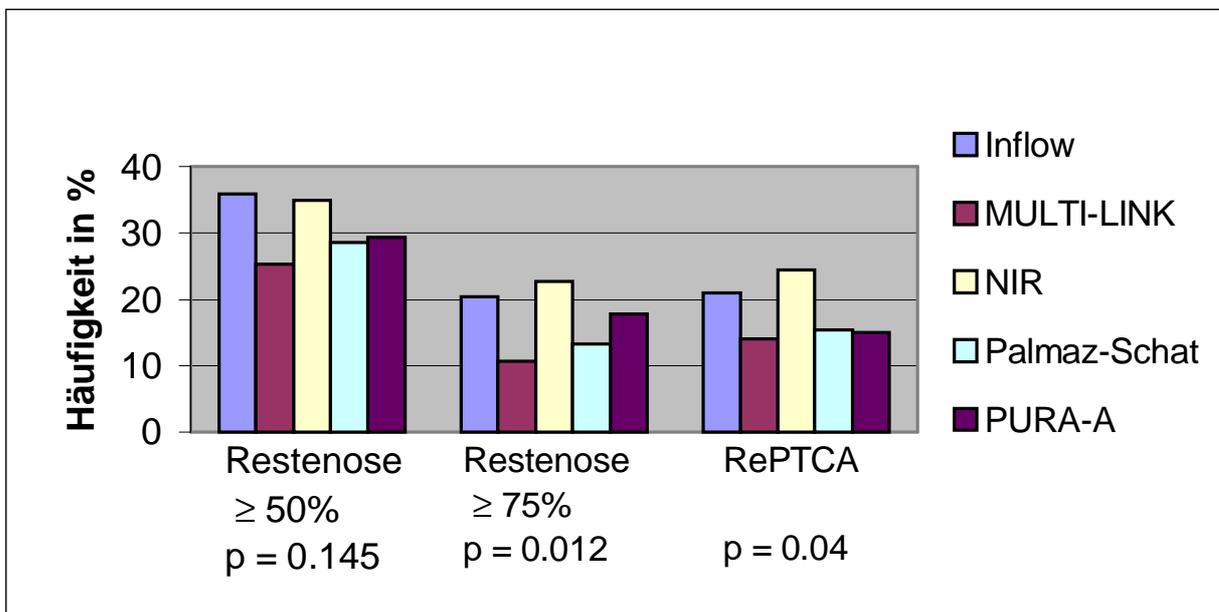
\*MLD = minimaler Lumendurchmesser; RePTCA = Wiederholung der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie.

Zu einer Restenose kam es bei 25.3 % der MULTI-LINK Patienten im Vergleich zu 35.9 % in der NIR-Stent-Gruppe (p-Wert = 0.145).

Die höhergradigen Restenosen mit mindestens 75 % Einengung des Gefäßdurchmessers traten in den Gruppen signifikant unterschiedlich auf. Am geringsten war die Quote mit 10.7 % in der MULTI-LINK-Gruppe, am höchsten in der des NIR-Stents mit 22.8 %, was einem p-Wert von 0.012 entspricht.

Eine wiederholte PTCA im Bereich der Zielläsion war zwischen 14 % für die MULTI-LINK Patienten und 24.4 % für die mit NIR-Stent notwendig, woraus sich ein signifikanter Unterschied mit p = 0.04 ergibt. Diese Ergebnisse sind in Graphik 2 veranschaulicht.

**Graphik 2: Häufigkeit der Restenosen und der RePTC**



## V. Diskussion

Die vorliegende Studie demonstriert, daß die Implantation von Koronarstents aus der gleichen Materialzusammensetzung, jedoch mit unterschiedlichem Design, mit signifikant unterschiedlichen Langzeitergebnissen einhergeht. Die Erkenntnisse aus den experimentellen Studien über den Einfluß des Stentdesigns werden somit bestätigt.

Die Vorteile einer Stentimplantation gegenüber der alleinigen Ballondilatation wurden vorrangig mit einem ballonexpandierbarem Modell, nämlich dem Palmaz-Schatz-Stent, demonstriert [22,50,53,65]. Die Ergebnisse aus diesen Studien wurden zunächst als allgemeingültig für alle vergleichbaren Stentmodelle interpretiert.

Kuntz et al. berichteten, daß der Verlust von Gefäßlumen im Verlauf („late lumen loss“) in erster Linie von dem initial erreichten Ergebnis im Stenosebereich abhängt, und nicht von der angewandten Methode, sei es PTCA, Stentimplantation oder Artherektomie [41]. Ein signifikantes Nachgeben der Stentstruktur im Durchmesser konnte im Langzeitverlauf nicht beobachtet werden [32,43]. Daraus zog man den Rückschluß, eine Stentimplantation ist der Ballonangioplastie überlegen, wenn der

Stent in der Lage ist im Rahmen der Intervention ein größeres Gefäßlumen zu erzielen. Diese Überlegenheit wurde für jeden Stenttyp angenommen. In einem ersten Vergleich von sechs verschiedenen Stentmodellen waren in der Tat alle akuten Ergebnisse vergleichbar [34]. Für die Langzeitergebnisse vermutete man deshalb ebenfalls vergleichbare Ergebnisse.

Auch in unserer vorliegenden Studie fand sich für alle Stentmodelle ein nahezu gleicher akuter Lumengewinn, was die sehr ähnlichen Bauartprinzipien der verwendeten Modelle widerspiegelt. Doch trotzdem haben sich die Resultate der Frühphase nicht in gleiche Langzeitergebnisse für die Patienten übertragen.

In einer neueren Studie gab es Hinweise, daß das Stentdesign und die Bauart des Implantats die Relation von akutem Lumengewinn und Lumenverlust im Verlauf beeinflusst [21]. Dabei gingen die Autoren von gleichem, zu vernachlässigendem, akutem Recoil der Stents aus und errechneten eine Ratio von akutem Gewinn und späterem Lumenverlust. In unserer Studie gab es, das sei erwähnt, keinen signifikanten Unterschied im akuten Recoil der Stentmodelle (vergleiche Tabelle 6), wenn auch ein Trend zu verzeichnen ist und es Hinweise auf dieses Phänomen aus Tiermodellen gibt [8]. Im Vergleich der angiographischen Ratios zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Stenttypen. Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, daß der Lumengewinn während der Prozedur nicht unbedingt mit dem Ausmaß der Verletzung der Gefäßwand, der im chronischen Restenoseprozeß eine Schlüsselrolle zukommt, einhergeht. In experimentellen Modellen konnte durch einen Wechsel des Stentdesigns gleicher Lumengewinn mit deutlich weniger Verletzung des arteriellen Gefäßes erreicht werden, woraus eine erheblich reduzierte Hyperplasie der Neointima resultierte [48].

Die Gestalt des Koronarstents ist jedoch nicht nur durch das Ausmaß der Gefäßverletzung für die Reaktion des Gefäßes verantwortlich [25]. Studien zeigen, daß die ausgelöste Entzündungsreaktion eine ebenso große Rolle in der Entwicklung der Neointima spielt [33,40]. Das Stentdesign steht deutlich mit der Adhäsion von Monozyten im behandelten Gefäß, gemessen 14 Tage nach der Implantation, in Zusammenhang [48].

Durch experimentelle Studien ist man zu der Einsicht gelangt, daß verschiedene Mechanismen das Verhältnis von Gefäßverletzung und / oder entzündlicher Reaktion und dem Design des implantierten Koronarstents bestimmen. Ein gleichmäßig

rundes Stentprofil mit gleichmäßigem Zwischenraum der Streben ruft weniger Reaktion in der Arterie hervor [25,28,63]. Dabei spielt es auch eine Rolle, wie viele Strebenabschnitte mit der Gefäßwand in Berührung kommen [48].

Schließlich können auch die Oberflächenbeschaffenheit und die elektrische Ladung des verwendeten Materials, die sich zwischen den einzelnen Gefäßprothesen unterscheiden können, die Interaktionen mit dem durchströmenden Blut und der Gefäßwand signifikant beeinflussen [14,31].

Die genauen Mechanismen der Ergebnisse in der vorliegenden Studie zu klären, war leider in diesem Rahmen nicht möglich. Die Hypothese dieser Arbeit war, daß das Stentdesign einen möglichen Einfluß auf das Langzeitergebnis der Patienten nach einer koronaren Intervention hat. Die Auswahl der einbezogenen Stentmodelle unterlag in dieser Studie keiner bestimmten Selektion. Voraussetzung war lediglich die Übereinstimmung des Materials und der Legierung der Stents, die allesamt aus rostfreiem 316L Stahl waren. Die fünf Stents waren die zu der Zeit der Planung der Studie verwendeten Stahlmodelle diesen Typs in unseren Kliniken. Der Palmaz-Schatz-Stent ist ohne Zweifel das am häufigsten untersuchte Modell, er wurde in zahlreichen Studien eingesetzt [22,37,53]. Die Ergebnisse in den Studien decken sich mit denen unserer für dieses Stentmodell. In Journalen und auf kardiologischen Kongressen wurden randomisierte Studien vorgestellt, in denen der Palmaz-Schatz-Stent mit dem MULTI-LINK-Stent bzw. dem NIR-Stent verglichen wurde [1-4,9,15,29,30]. Auch diese Ergebnisse und festgestellten Unterschiede für die Modelle spiegeln sich in der vorliegenden Arbeit wider. Wenn man jedoch einen direkten Vergleich von solchen Studien und der vorliegenden Arbeit anstellen will, ist es unbedingt erforderlich, das jeweilige eingeschlossene Patientengut näher zu betrachten. Für die vorliegende Studie wurde das Patientengut nicht selektiert. Circa 20 % der Patienten hatten einen akuten Myokardinfarkt. Nur 18 % der behandelten Läsionen waren vom Typ der Benestent-Studie [53]. Wie von Edelman und Rogers angeregt, sollten Studien zur Überprüfung von Stentimplantationen in der Klinik nicht in vorausgesuchten Patientengruppen stattfinden, das heißt ohne den Ausschluß von Patienten mit hohem Risiko. Nicht selektierte Populationen können Unterschiede aufzeigen, die in Gruppen mit niedrigem Risiko nicht deutlich werden [18].

### ***Einschränkungen der Studie***

Diese Studie war darauf ausgelegt, die Hypothese zu überprüfen, daß das Stentdesign das Langzeitergebnis der Patienten nach koronarer Stentimplantation beeinflusst. Der direkte paarige Vergleich von verschiedenen Modellen war nicht Ziel dieser Studie, sie besitzt auch nicht die notwendigen statistischen Voraussetzungen dazu.

Weitere Einschränkungen der Studie beziehen sich auf das verwendete MULTI-LINK-Modell. Es war das einzige Modell, das auf einem vormontierten Implantationssystem verwendet wurde. Solche Systeme haben im frühen Ergebnis keine Unterschiede zu manuell montierten Stents gezeigt [36], Daten über Vergleiche im Langzeitergebnis liegen jedoch nicht vor. Ein Einfluß auf die Ergebnisse unserer Studie kann also nicht ausgeschlossen werden.

Zudem war das MULTI-LINK-Modell nur in 3 mm und größer lieferbar. Da aber in Falle einer Randomisierung auf MULTI-LINK einer der anderen Stents zur Versorgung kleinerer Gefäße verwendet wurde, hätte das Ergebnis der Intention-to-Treat-Analyse allenfalls den Erfolg des MULTI-LINK verringert können. Trotzdem war dieses Modell in allen Disziplinen im Langzeitergebnis am erfolgreichsten. Dieser Trend war auch bei der Analyse der großen Gefäße zu erkennen, selbst bei vollständigem Ausschluß des MULTI-LINK errechnet sich ein signifikanter Unterschied im Langzeitergebnis der verbleibenden Stenttypen.

Schließlich muß als Einschränkung erwähnt werden, daß in den Folgeuntersuchungen keine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung durchgeführt wurde. Zwar wurde in Studien kein chronischer Verlust im Durchmesser des Stentgitters für das Palmaz-Schatz-Modell nachgewiesen [32,43]. Die Beurteilung der anderen Modelle der Studie im Gefäßbett ist jedoch somit im Langzeitverlauf nicht möglich. Es sollten daher keine Rückschlüsse auf Positionsveränderungen und chronischen Recoil der Implantate und deren Rolle in der Restenosierungsrate gezogen werden.

## **Schlußfolgerung**

Die vorliegende Studie demonstriert einen signifikanten Einfluß des Stentdesigns auf das Langzeitergebnis der Patienten nach einer koronaren Stentimplantation. Der Einfluß des Stentdesigns auf das Langzeitergebnis ist in aktuellen Studien bestätigt worden [19]. Die Vorteile einer Stentimplantation gegenüber einer alleinigen Ballonangioplastie in der interventionellen Kardiologie sollten anhand des verwendeten Stentmodells in randomisierten klinischen Studien relativiert werden. Die Beschaffenheit des Koronarstents kann den Erfolg einer Behandlung zu Positiven oder auch Negativen beeinflussen. In weiteren Studien sollte man versuchen die Mechanismen, die dieses Ergebnis bedingt haben, weiter aufzuklären. Die Optimierung des Implantationsvorgangs, die Erforschung von Mechanismen und Risikofaktoren der Restenose, auch genetischer Art, sowie neue pharmakologische und technische Innovationen, wie neue Stentmodelle, können dazu beitragen, diese erfolgreiche Behandlungsstrategie weiter zu entwickeln. Dabei sind Grundlagenforscher, Kliniker und die Industrie gefordert, natürlich auch die Gesundheitspolitik, die solchen Entwicklungen den notwendigen Rahmen geben sollte.

Nicht zuletzt ist es auch an den Patienten, durch möglichst gute Compliance, die bekannten Risikofaktoren in den Griff zu bekommen. David Wood berichtete auf dem europäischen Kardiologiekongress in Amsterdam im September diesen Jahres vorab über Ergebnisse der EUROSPIRE-Studie: Die Reduktion von Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie und Hypercholesterinämie bleibt noch weit von den heutigen Möglichkeiten entfernt.

Über 80.000 Menschen in Deutschland versterben jährlich an einem Herzinfarkt, Erkrankungen des Kreislaufsystems fordern nahezu doppelt so viele Todesopfer als alle bösartigen Erkrankungen zusammen [7]. Diese Zahlen sollten für Anstrengungen in der Zukunft Motivation genug sein.

## VI. Zusammenfassung

Gegenstand dieser Arbeit war, in einer randomisierten Studie zu untersuchen, ob sich unterschiedliche Stentdesigns in unterschiedlichen klinischen Langzeitergebnissen widerspiegeln. 1147 Patienten wurden im Verlauf eines Jahres in die Studie aufgenommen, um einen von fünf Stenttypen implantiert zu bekommen. Diese fünf Modelle (Inflow-, MULTI-LINK-, NIR-, Palmaz-Schatz- und Pura-A-Stent) sind aus gleichem Material (rostfreier 316L-Edelstahl) und von gleicher Bauart (ballonexpandierbare Tubestents).

Der primäre Endpunkt war das Überleben ohne entscheidendes Ereignis (Versterben des Patienten an einer kardialen Ursache, Myokardinfarkt oder notwendige Revaskularisierung der Zielläsion durch PTCA oder CABG) ein Jahr nach der Implantation. Er unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen mit einem p-Wert von 0.014. Während dies für 69.4 % der Patienten in der NIR-Stent Gruppe der Fall war, überlebten ohne Event 82.4 % der Patienten, die dem MULTI-LINK-Stent zugeordnet waren. Ebenfalls zeigten sich signifikante Unterschiede im Überleben ohne Myokardinfarkt mit einem p-Wert von 0.022, wobei die Raten zwischen 88.2 % in der NIR-Stent-Gruppe und 95.2 % in der MULTI-LINK-Gruppe variierten.

Der sekundäre Studienendpunkt basierte auf dem angiographischen Langzeitergebnis sechs Monate nach der Stentimplantation. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich hier für Durchmesserstenosen (p-Wert = 0.046) mit Werten von 38 % ± 25 % in der MULTI-LINK-Gruppe bis 45.6 % ± 27.7 % in der Inflow-Gruppe. Der Late Lumen Loss bewegte sich zwischen 1.01 ± 0.70 mm für den MULTI-LINK und 1.20 ± 0.82 mm für den NIR-Stent (p-Wert 0.085). Zu einer Restenose kam es bei 25.3 % der MULTI-LINK Patienten im Vergleich zu 35.9 % in der NIR-Stent-Gruppe (p-Wert = 0.145).

Das Stentdesign nimmt signifikant Einfluß auf klinische und angiographische Ergebnisse im Langzeitverlauf von Patienten mit koronarer Stentimplantation.

## VII. Literaturverzeichnis

1. Almagor Y, Feld S, Kiemeneij F, Serruys PW, Morice MC, Colombo A, Macaya C, Guernnonprez JL, Marco J, Erbel R, Penn IM, Bonan R, Leon MB. First international new intravascular rigid-flex endovascular stent study (FINESS): clinical and angiographic results after elective and urgent stent implantation. The FINESS trial investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:847-54.
2. Baim DS. Acute and 30-day clinical results of the NIRVANA trial (abstract). *Circulation* 1997;96(Suppl.I):I-594.
3. Baim DS. ASCENT trial - Evaluation of the ACS Multi-Link stent. *J Invas Cardiol* 1998;10(Suppl.B):53B-54B.
4. Baim DS, Cutlip DE, Midei M, Linnemeier TJ, Schreiber TL, Cox D, Saucedo JF, Ho KK, Robertson LK, Kuntz RE, Kereiakes D. Acute and late clinical events in the randomized parallel-group comparison of the ACS MULTI-LINK coronary stent system and the Palmaz-Schatz stent (abstract). *Circulation* 1997;96(Suppl.I):I593.
5. Bredlau CE, Roubin GS, Leimgruber PP, Douglas JS Jr, King SB, Grüntzig AR. In-hospital morbidity and mortality in patients undergoing elective coronary angioplasty. *Circulation* 1985;72:1044-1052.
6. Briguori C, Nishida T, Adamian M, Albiero R, Anzuini A, di Mario C, Colombo A. Coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary artery with complex lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;50:390-397.

7. Bundesamt für Statistik. Online-Report vom 07.09.2000: Todesursachenstatistik 1995 bis 1998 der Bundesrepublik Deutschland; <http://www.statistik-bund.de/basis/d/gesu/gesutab3.htm>.
8. Carozza JP Jr, Hosley S, Cohen D, Baim DS. In vivo assessment of stent expansion and recoil in normal porcine coronary arteries: differential outcome by stent design. *Circulation* 1999;100:756-760.
9. Carozza JP Jr., Hermiller JB Jr., Linnemeier TJ, Popma JJ, Yock PG, Roubin GS, Dean LS, Kuntz RE, Robertson L, Ho KK, Cutlip DE, Baim DS. Quantitative coronary angiographic and intravascular ultrasound assessment of a new nonarticulated stent: report from the Advanced Cardiovascular Systems MultiLink stent pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:50-6.
10. Carter AJ, Scott D, Bailey LR, Jones R, Fischell TA. Stent design: in the "ends" it matters (abstract). *Circulation* 1997;96(Suppl. I):I-402.
11. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-88.
12. Dangas G, Fuster V. Management of restenosis after coronary intervention. *Am Heart J* 1996;132:428-36.
13. de Feyter PJ, de Scheerder I, van den Brand M, Laarman GJ, Suryapranata H, Serruys PW. Emergency stenting for refractory acute coronary occlusion during coronary angioplasty. *Am J of Cardiol* 1990;66:1147-1150.

14. de Scheerder I, Wang K, Sohler J, Verbeken E, Zhou XR, Frooyen L, Van Humbeeck J, Van de Werf F. Metallic surface treatment using electrochemical polishing decreases thrombogenicity and neointimal hyperplasia after coronary stent implantation in a porcine model (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1998;31:277A.
15. di Mario C, Reimers B, Almagor Y, Moussa I, Di Francesco L, Ferraro M, Leon MB, Richter K, Colombo A. Procedural and follow up results with a new balloon expandable stent in unselected lesions. *Heart* 1998;79:234-41.
16. Dirschinger J, Kastrati A, Neumann FJ, Boekstegers P, Elezi S, Mehilli J, Schühlen H, Pache J, Alt E, Blasini R, Steinbeck G, Schömig A. Influence of Ballon Pressure during Stent Placement in Native Coronary Arteries on Early and Late Angiographic Outcome. A Randomized Evaluation of High-Pressure Inflation. *Circulation* 1999;100:918-923;
17. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: Description of a new technique and preliminary report of its application. *Circulation* 1964;30:654.
18. Edelman ER, Rogers C. Stent-versus-stent equivalency trials: are some stents more equal than others? *Circulation* 1999;100:896-898.
19. Elbaz M, Fourcade J, El Moktar E, Mourali S, Hobeika R, Andrieu M, Carrié D, Puel J. Multivariate analysis of clinical, angiographic and procedural parameters influencing long-term follow-up after coronary stenting (abstract). *European Heart Journal* 2000;21(Suppl.)169.

20. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease: implications for patient selection. *Circulation* 1990;82:1193-202.
21. Escaned J, Goicolea J, Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Fernandez-Ortiz A, Banuelos C, Macaya C. Propensity and mechanisms of restenosis in different coronary stent designs: complementary value of the analysis of the luminal gain-loss relationship *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1490-1497.
22. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shakhovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
23. Forßmann W. Die Sondierung des rechten Herzens. *Klin Wochenschr* 1929;8:2085.
24. Gaba MK, Gaba S, Clark LT. Cardiovascular disease in patients with diabetes: clinical considerations. *J Assoc Acad Minor Phys* 1999;10:15-22.
25. Garasic JM, Squire JC, Edelman ER, Rogers C. Stent and artery geometry determine intimal thickening independent of deep arterial injury (abstract). *Circulation* 1997;96(Suppl. I):I-402.

26. Goy JJ, Sigwart U, Vogt P, Staffer JC, Kaufmann U, Urban P, Kappenberger L. Long-term follow-up of the first 56 patients treated with intra-coronary self-expanding stents (The Lausanne Experience). *Am J Cardiol* 1991;67:569-572.
27. Grüntzig AR. Translumination dilation of coronary artery stenosis (letter to editor). *Lancet* 1978;1:263.
28. Gunn J, Malik N, Shpeherd L, Francis SE, Holt CM, Newman CMH, Crossman DC, Cumberland DC. In-stent restenosis: relationship to strut protrusion and asymmetrical deployment (abstract). *Eur Heart J* 1997;18:451.
29. Hamasaki N, Nakano Y, Nosaka H, Kimura T, Nakagawa Y, Yokoi H, Nobuyoshi M. Initial experience with the ACS Multi-Link stent: serial angiographic follow-up and comparison with Palmaz-Schatz stent in matched lesions. *J Invas Cardiol* 1998; 10:76-82.
30. Hamasaki N, Nakano, Y, Nosaka H, Kimura T, Nakagawa Y, Yokoi H, Nobuyoshi M. Initial Experience with the ACS Multi-Link Stent: Serial Angiographic Follow-Up and Comparison with the Palmaz-Schatz Stent in Matched Lesions. *J Invasive Cardiol* 1998;10:76-82.
31. Hehrlein C, Zimmermann M, Metz J, Ensinger W, Kübler W. Influence of surface texture and charge on the biocompatibility of endovascular stents. *Coron Artery Dis* 1995;6:581-6.
32. Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:1247-54.

33. Hofma SH, Whelan DM, van Beusekom HM, Verdouw PD, van der Giessen WJ. Increasing arterial wall injury after long-term implantation of two types of stent in a porcine coronary model. *Eur Heart J* 1998;19:601-9.
34. Itoh A, Hall P, Maiello L, Di Mario C, Moussa I, Blengino S, Ferraro M, Martini G, Di Francesco L, Finci L, Colombo A. Intracoronary stent implantation in native coronary arteries and saphenous vein grafts: a consecutive experience with six types of stents without prolonged anticoagulation. *Mayo Clin Proc* 1997;72:101-11.
35. Judkins MP. Selective coronary arteriography: A percutaneous transfemoral technique. *Radiology* 1967;89:815.
36. Kasaoka S, Son R, Eslami M, Pierman C, Currier J, Yeatman LA, Tobis JM. Comparison of the sheath delivery system versus bare stenting for coronary stent implantation. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998;43:386-94.
37. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky H, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1428-36.
38. Kastrati A, Schühlen H, Hausleiter J, Walter H, Zitzmann-Roth E, Hadamitzky M, Elezi S, Dirschinger J, Neumann FJ, Schömig A. Restenosis after coronary stent placement and randomization to a 4-week combined antiplatelet or anticoagulant therapy. Six-month angiographic follow-up of the intracoronary stenting and antithrombotic regimen (ISAR) trial. *Circulation* 1997;96:462-7.

39. King SB III., Williams DO, Chougule P, Klein JL, Waksman R, Hilstead R, Macdonald J, Anderberg K, Crocker IR. Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: results of the beta energy restenosis trial (BERT). *Circulation* 1998;97:2025-30.
40. Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:224-30.
41. Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M, Baim DS. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:15-25.
42. Leon MD, Baim DS, Gordon P, Giambartolomei A, Williams DO, Diver DJ, Senerchia C, Fitzpatrick M, Popma JJ, Kuntz RE. Clinical and angiographic results from the Stent Anticoagulation Regimen Study (STARS) (abstract). *Circulation* 1996;94(Suppl. I):I-685.
43. Mudra H, Regar E, Klauss V, Werner F, Henneke KH, Sbarouni E, Theisen K. Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents: in-stent neointimal proliferation without significant reference segment response. *Circulation* 1997;95:363-70.
44. Palmaz JR, Sibbit RR, Reuter SR, Tio FO, Rice WJ. Expandable intraluminal graft: a preliminary study. *Radiology* 1985;156:73-77.
45. Palmaz JR, Sibbit RR, Tio FO, Reuter SR, Peters JE, Garcia F. Expandable intraluminal vascular graft: a feasibility study. *Surgery* 1986;99:199-205.

46. Palmaz JR, Windeler SA, Garcia F, Tio FO, Sibbit RR, Reuter SR. Atherosclerotic rabbit aortas: expandable intraluminal grafting. *Radiology* 1986;160:723-726.
47. Peterson ED, Lansky AJ, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, Popma JJ, Satler LF, Lanzilotta MJ. Evolving trends in interventional device use and outcomes: results from the National Cardiovascular Network Database. *Am Heart J* 2000;139:198-207.
48. Rogers C, Edelman ER. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation* 1995;91:2995-3001.
49. Rousseau H, Puel J, Joffre F, Sigwart H, Duboucher C, Imber C, Knight C, Kropf L, Wallsten H. Self-expanding endovascular prosthesis: An experimental study. *Radiology* 1987;164:709-714.
50. Savage MP, Douglas JS Jr., Fischman DL, Pepine CJ, King SB III., Werner JA, Bailey SR, Overlie PA, Fenton SH, Brinker JA, Leon MB, Goldberg S. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 1997;337:740-7.
51. Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Schwaiger M. Coronary Stenting plus Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Blockade Compared with Tissue Plasminogen Activator in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2000;343:385-391.

52. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth E, Richardt G, Alt E, Schnütt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-9.
53. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van den Heuvel P, Delcan J, Morel MA. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
54. Serruys PW, Emanuelsson H, van der Giessen W, Lunn AC, Kimeney F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Suryapranata H, Legrand V, Goy JJ, Mateme P, Bonnier H, Morice MC, Fajadet J, Belardi J, Colombo A, Garcia E, Ruygrok P, de Jaegere P, Morel MA. Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries: Early outcome of the Benestent-II Pilot Study. *Circulation* 1996;93:412-22.
55. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, Meier B, Goy JJ, Vogt P, Kappenberg L, Sigwart U. Angiographic follow-up after placement of a self-expandable coronary artery stent. *N Engl J Med* 1990;324:13-17.
56. Sigwart U, Imbert C, Essinger A, Fischer A, Sadeghi H, Kappenberg L. One year of percutaneous coronary stenting. *Circulation* 1987;76:IV-26.

57. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-716.
58. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Morris NB, Leon MB, Tripuraneni P. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997;336:1697-703.
59. The Capture investigators. Randomised, placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-1435.
60. The EpiLog investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and lowdose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:1689-1696.
61. The EpiStent investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998;352:87-92.
62. TIMI Research Group: Immediate vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:2849-2858.

63. Tseng DY, Rogers C, Edelman ER. Effects of stent geometry, balloon compliance, and deployment pressure on balloon-artery interactions during stent placement: a finite element analysis approach (abstract). *Circulation* 1997;96(Suppl.I):I-402.
64. Urban P, Sigwart U, Golf S, Kaufmann U, Sadeghi H, Kappenberger L. Intravascular stenting for stenosis of aortocoronary venous bypass grafts. *Am J of Cardiol* 1989;5: 1085-1091.
65. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA. A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1997;336:817-22.
66. Wallenstein S, Zucker CL, Fleiss JL. Some statistical methods useful in circulation research. *Circ Res* 1980;47:1-9.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Kastrati A, Dirschinger J, Boekstegers P, Elezi S, Schühlen H, Pache J, Steinbeck G, Schmitt C, Ulm K, Neumann FJ and Schömig A.

Influence of Stent Design on 1-Year Outcome After Coronary Stent Placement: A Randomized Comparison of Five Stent Types in 1,147 Unselected Patients.

*Catherization and Cardiovascular Interventions* 2000;50:290-297.

## **VIII. Danksagung**

Dem Direktor des Deutschen Herzzentrums München und der I. Medizinischen Klinik im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Herrn Professor Dr. med. Albert Schömig, danke ich für die freundliche Überlassung dieser Arbeit. Besonders erwähnen möchte ich seine persönliche Unterstützung bei der Organisation der Follow-ups und der Koordination der Arbeitsgruppe.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Dirschinger für sein Engagement in der Arbeitsgruppe und der Koordination der Doktoranden in den beiden Kliniken. Er war trotz seiner zeitintensiven klinischen Tätigkeit jederzeit ein Ansprechpartner für Probleme der Arbeitsgruppe.

Herrn Professor Dr. med. Kastrati danke ich für die Unterstützung in der Gestaltung der Arbeit und der statistischen Auswertung. Er vermittelte mir komplexe Zusammenhänge der Stentimplantation und das Verständnis klinischer Studien.

Den Krankenschwestern sowie den Ärztinnen und Ärzten im Herzkatheterlabor, auf den Stationen und in der Arbeitsgruppe danke ich für die freundliche und kooperative Zusammenarbeit.

Meiner Freundin Kerstin Meckes verdanke ich die vielen Tipps im Umgang mit dem Computer beim Erstellen der Arbeit und die tatkräftige Unterstützung bis zur Vollendung des Manuskripts.

Meinem persönlichen Betreuer, Herrn Dr. med. Pache, danke ich herzlichst für die enge Zusammenarbeit während meiner Doktorandenzeit. Er vermittelte mir die Grundlagen der koronaren Intervention und der Koronarangiographie. Neben seiner klinischen Arbeit war er als erster Ansprechpartner für meine Fragen immer freundlich und geduldig.