

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

**Der Langzeiteffekt des Stentmaterials auf die Restenoserate  
und das klinische Ergebnis:  
Ein randomisierter Vergleich zwischen goldbeschichteten und  
unbeschichteten Stents nach deren Implantation bei 731 Patienten mit  
koronarer Herzerkrankung im 5-Jahres-Verlauf**

Christian Schaut

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

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

Prüfer der Dissertation:

1. Priv. - Doz. Dr. J. D. Pache
2. Univ. - Prof. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 15.03.2007 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.04.2007 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	3
1.1 Koronare Herzkrankheit und Stentimplantation.....	3
1.2 Allgemeine Beeinflussungsfaktoren für das Langzeitergebnis.....	6
1.3 Pharmakologische Begleittherapie.....	9
1.4 Prozedurale Faktoren mit Einfluss auf das Langzeitergebnis.....	12
2. Zielsetzung der Studie.....	14
3. Methodik.....	15
3.1 Studienpopulation.....	15
3.2 Koronare Stentimplantation und begleitende Therapie.....	15
3.3 Diagnostik und Patientennachsorge.....	17
3.4 Qualitative Auswertung der Koronarangiographie.....	18
3.5 Quantitative Auswertung der Koronarangiographie.....	19
3.6 Definitionen und Endpunkte der Studie.....	20
3.7 Statistische Auswertung.....	22
4. Ergebnisse.....	23
4.1 Klinische Charakteristika und Läsionscharakteristika.....	23
4.2 Prozedurale Daten.....	26
4.3 Zeitlicher Ablauf der Studie.....	27
4.4 Ergebnisse nach 30 Tagen.....	28
4.5 Angiographische Daten 6 Monate nach der Intervention.....	29
4.6 Klinische Ergebnisse beim 1-Jahres-Follow-up.....	30
4.7 Klinische Ergebnisse beim 5-Jahres-Follow-up.....	32
5. Diskussion.....	38
6. Schlussfolgerung.....	40
7. Zusammenfassung.....	42
8. Literaturverzeichnis.....	43
Danksagung.....	56
Lebenslauf.....	57

# **1. Einleitung**

## **1.1 Koronare Herzkrankheit und Stentimplantation**

In den Vereinigten Staaten von Amerika leiden über 13 Millionen Menschen an der koronaren Herzkrankheit, und jeder fünfte Todesfall wird ihr zugeschrieben. Damit ist sie nach wie vor die häufigste Todesursache überhaupt, obgleich die Anzahl der Todesfälle durch die koronare Herzkrankheit von 1993 bis 2003 um 30,2% gesunken ist. Diese positive Entwicklung ist insbesondere auf den zunehmenden Einsatz und die Weiterentwicklung der interventionellen Kardiologie zurückzuführen. Jährlich unterziehen sich ca. 1,4 Millionen Amerikaner einer Herzkatheteruntersuchung, davon mehr als 660 000 einer perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie. Bei etwa 84% dieser Patienten wird dabei mindestens ein koronarer Stent implantiert (Thom et al. 2006).

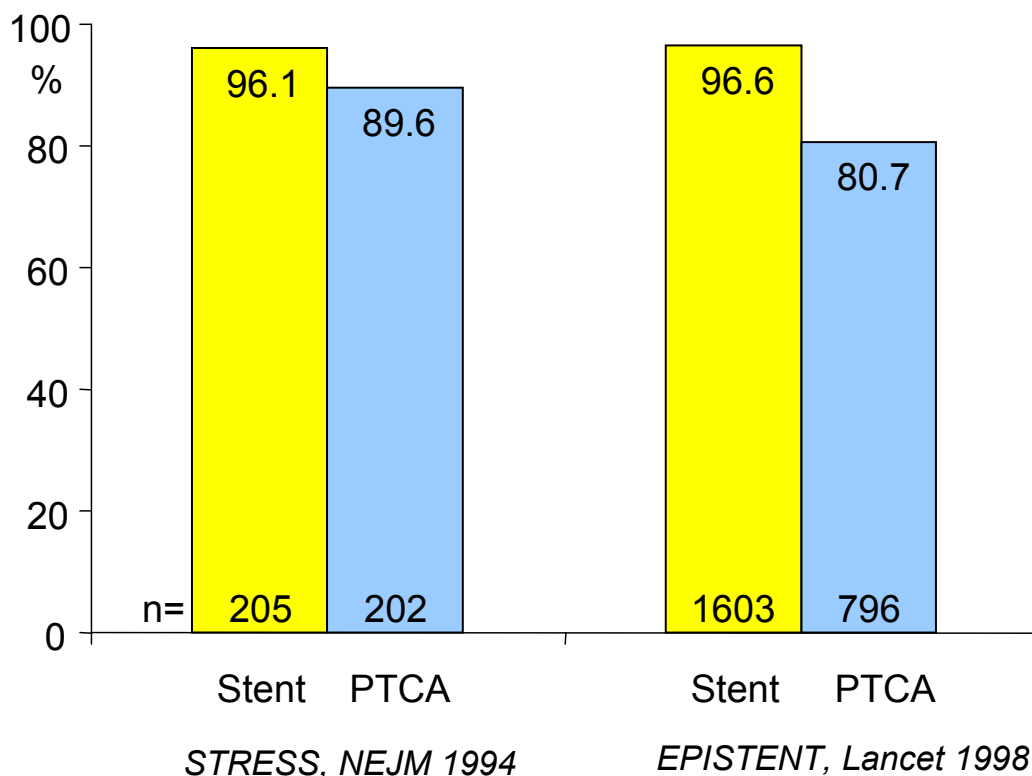
Ein Stent ist ein röhrenförmiges, aus rostfreiem Edelstahl hergestelltes Metallgeflecht mit gitterartiger Struktur. Er wird auf einen Ballon aufgebracht, der dann über einen Führungsdraht ins Zielgefäß eingebracht und aufgeblasen wird. Wichtig ist hierbei der Implantationsdruck: Einerseits sollte durch die Dilatation ein möglichst großes Lumen erreicht werden, denn je größer der erzielte Gefäßdurchmesser ist, desto besser ist das Endergebnis im Verlauf (Kuntz et al. 1993). Es besteht jedoch andererseits die Gefahr, dass ab einer gewissen Höhe des Druckes das Ausmaß einer Gefäßverletzung und damit das Risiko der Entstehung einer Restenose die Vorteile des großen Lumens überwiegen. Dirschinger et al. konnten 1999 nachweisen, dass der optimale Ballondruck zwischen 12 und 14 atm liegt und ein höherer Druck keine Vorteile bezüglich des Kurz- und Langzeitergebnisses bietet (Dirschinger et al. 1999).

Durch die Ballondilatation wird das Metallgeflecht des Stents im Stenosebereich an die Gefäßwand gedrückt. Dort behält der Stent seine expandierte Form bei und hält so auch nach Entfernung des Ballons die Arterie offen, wobei ein Rückfall der Arterienwand, der „acute elastic recoil“, weitgehend verhindert wird und durch die Beseitigung des Dissektionslumens ein größeres, glattes Gefäßlumen entsteht.

Durch Proliferation und Migration glatter Muskelzellen entsteht innerhalb des Stents schließlich ein neues Endothel, die Neointima (Palmaz et al. 1985; Palmaz et al. 1986; Palmaz et al. 1986; Bauters et al. 1997).

Die koronare Stentimplantation hat die unmittelbaren Erfolgsraten einer Intervention gegenüber der Ballonangioplastie erhöht (Fischman et al. 1994; Investigators 1998) (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Die Stentimplantation hat die Erfolgsraten einer Intervention erhöht



Erfolgreiche Interventionen mittels Stenting versus PTCA.

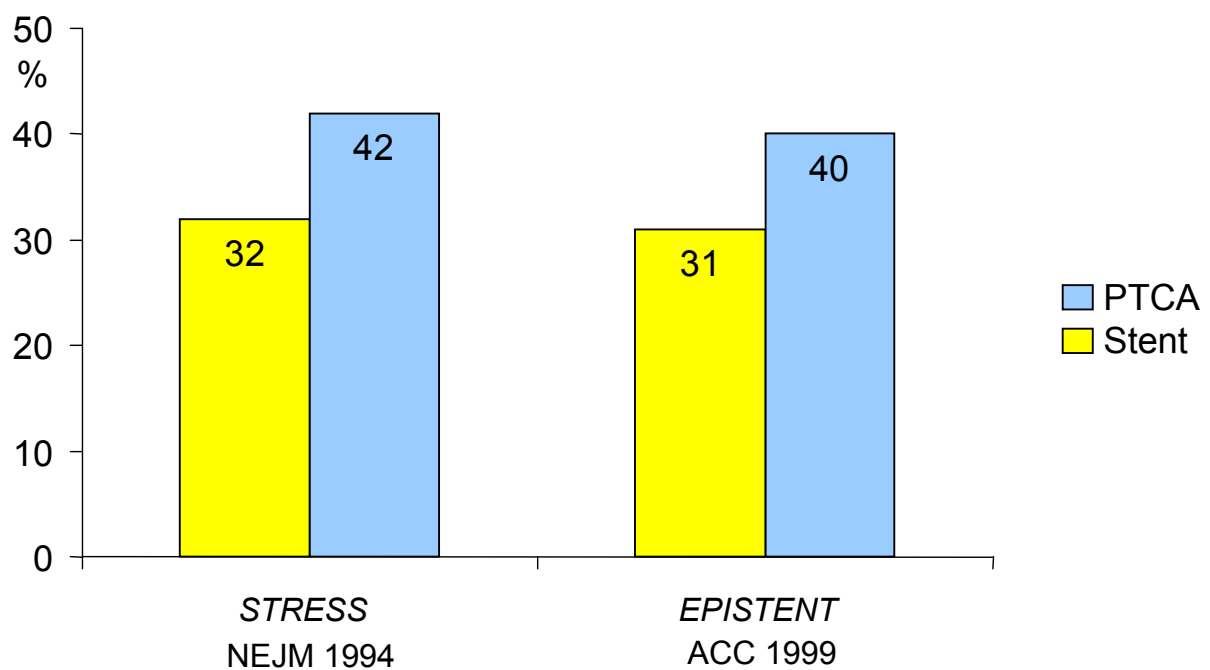
Eine Intervention wurde als erfolgreich definiert, wenn die verbleibende Stenose nach dem Eingriff <30% betrug.

In verschiedenen Studien wurde bereits nachgewiesen, dass sich auch die klinische und die angiographische Restenoserate durch Stentimplantation im Vergleich zur alleinigen PTCA erheblich senken lassen (Fischman et al. 1994; Serruys et al. 1994). Das Problem der Entstehung einer Restenose nach koronarer Stentimplantation bleibt dennoch bestehen (siehe Abbildung 2). Durch Verletzung des Gefäßendothels, die

auch Folge der Stentimplantation selbst sein kann, und als Reaktion des umliegenden Gewebes auf den Stent kommt es über cytokinetriggerter Leukozytenaktivierung und Aktivierung glatter Muskelzellen zur Neointimahyperplasie.

Durch zusätzliche Anlagerung von Thrombozyten kann letztlich eine Restenose im Stentbereich entstehen, aufgrund derer sich der Patient einer erneuten Revaskularisation unterziehen muss (Schwartz 1998; Scott 2006).

Abbildung 2: Restenose bleibt das größte Problem der koronaren Stentimplantation



Restenoserate nach koronarem Stenting versus PTCA in zwei randomisierten Studien.

Eine Restenose ist definiert als eine Einengung des Gefäßlumens um  $\geq 50\%$ .

## 1.2 Allgemeine Beeinflussungsfaktoren für das Langzeitergebnis

Eine stetige Verbesserung der Kurzzeit- und Langzeitergebnisse nach Stentimplantation wird durch Optimierung der begleitenden Therapie, des Stentdesigns und der Implantationstechnik erreicht.

Eine wesentliche Voraussetzung hierfür war die Identifikation von Bedingungen, die erheblichen Einfluss auf das Langzeitergebnis nach dem Einsetzen eines Stents nehmen und deshalb bei der Planung, Durchführung und Beurteilung von Studien berücksichtigt werden müssen.

Einige dieser bislang bekannten Faktoren werden in Abbildung 3 dargestellt (Abdelmeguid et al. 1996; Hoffmann et al. 1996; Kastrati et al. 1997; Abizaid et al. 1998; Bauters et al. 1998; Mehran et al. 1999; Laskey et al. 2000; Mehran et al. 2000).

### Abbildung 3: Faktoren mit Einfluss auf das Langzeitergebnis nach Stentimplantation

#### **Klinische Faktoren:**

- Alter
- Geschlecht
- Rauchen
- Diabetes Mellitus
- Arterieller Hypertonus
- Linksventrikuläre Funktion
- Akuter Myokardinfarkt
- Komorbidität

#### **Angiographische Faktoren:**

- Gefäßdurchmesser
- Läsionslänge
- Thromben / Atherosklerotische Plaques

#### **Technische Faktoren:**

- Stentdesign
- Stentlänge
- Stentmaterial (chemische Zusammensetzung)

#### **Prozedurale Faktoren:**

- Maximaler Ballondruck
- Ausmaß des akuten Lumengewinns
- Residualstenose oder –dissektion
- Anzahl der implantierten Stents
- Schwierigkeiten beim Einbringen des Stents
- Akuter oder drohender Gefäßverschluss
- Gabe von GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten

In verschiedenen Studien wurden nach Analyse des Zusammenhangs klinischer, läsionsbezogener und prozeduraler Daten mit dem Auftreten von Restenosen viele

Faktoren ermittelt, die einen prädiktiven Wert hinsichtlich einer möglichen Restenose besitzen:

Patienten mit Diabetes Mellitus, deren Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung ohnehin erhöht ist, wiesen auch nach Stentimplantation ein erhöhtes Restenoserisiko auf (Aronson et al. 1996; Kastrati et al. 1997; Elezi et al. 1998).

Das Vorliegen eines systemischen arteriellen Hypertonus wirkt sich über den Mechanismus der endothelialen Dysfunktion mit vermehrter Expression von Wachstumsfaktoren, die eine Intimaproliferation induziert, in ähnlicher Weise negativ aus (Hoffmann et al. 1996; Chien et al. 1998; Hu et al. 1998).

Auch die Anzahl der implantierten Stents nahm wesentlichen Einfluss auf das Langzeitergebnis. Im Falle mehrerer eingesetzter Stents musste aufgrund einer höheren Restenoserate fast doppelt so häufig eine Zielgefäßrevaskularisation durchgeführt werden. Als Gründe hierfür sind die größere Stentoberfläche, aber auch die größere Länge der ursprünglichen Läsion oder Dissektion selbst zu nennen (Kastrati et al. 1997). Eine Läsionslänge von mehr als 15 mm war gegenüber kurzen Läsionen (< 15 mm) mit einer signifikant niedrigeren Ein-Jahres-Überlebensrate ohne Auftreten unerwünschter Ereignisse assoziiert, und erwies sich in der multifaktoriellen Varianzanalyse als unabhängiger Risikofaktor für einen späten Lumenverlust und die Entstehung einer Restenose (Kastrati et al. 1999).

Der direkt nach Stenting gemessene kleinste Lumendurchmesser (MLD) einer Läsion erwies sich ebenso als aussagekräftiger Parameter im Hinblick auf die spätere Restenoserate. So stiegen bei einem MLD <3 mm das Restenoserisiko und die Revaskularisationsrate auf das Doppelte an (Kastrati et al. 1997), was den Grundsatz „bigger is better“ - je größer das erzielte Gefäßlumen, desto besser das Langzeitergebnis - in der interventionellen Kardiologie bekräftigt. Genau genommen korreliert aber ein größerer initialer Lumengewinn mit einem stärkeren späten Lumenverlust aufgrund größerer elastischer Rückstellkräfte, vermehrter Intimahyperplasie und Thrombozytenaktivierung, was jedoch letztlich durch das bessere Endergebnis - also die geringere relative Restenose - nicht zum Tragen kommt (Edelman et al. 1996).

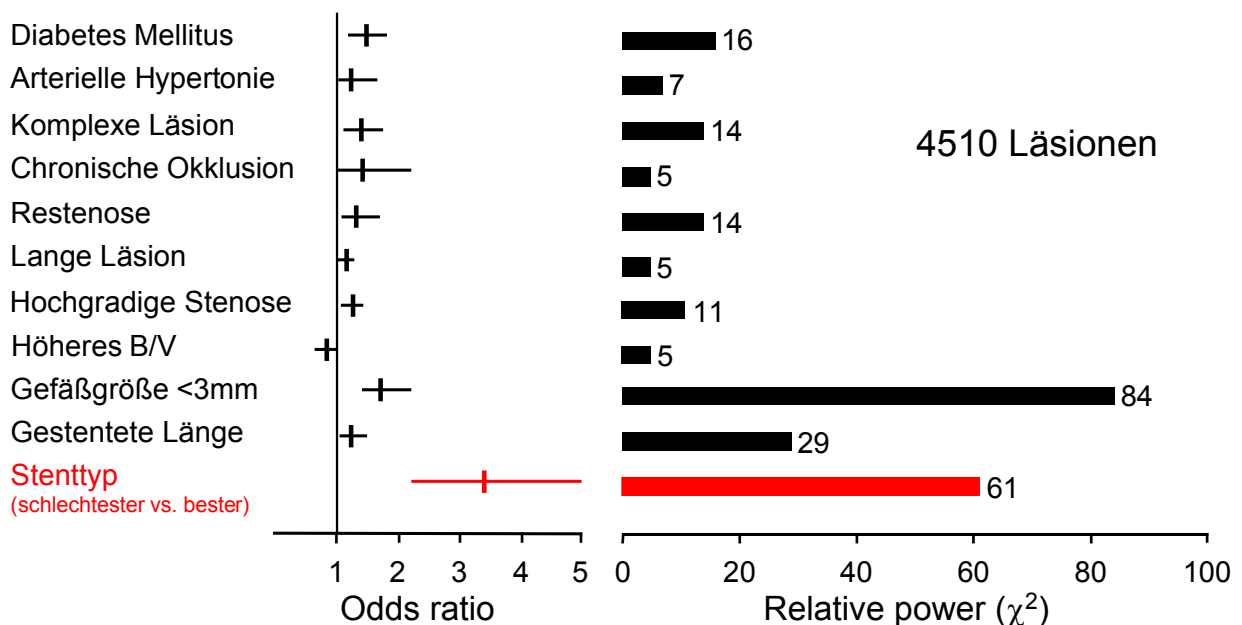
Ein weiterer bedeutender Faktor ist die Größe des Zielgefäßes. In einer 4510 Patienten umfassenden Studie stellte sich heraus, dass sich bei einer Gefäßgröße von 2,7 mm das

Restenoserisiko gegenüber einem 3,4 mm großen Gefäß um 79 % erhöht (Kastrati et al. 2001). Vorhergehende Studien hatten bereits ähnliche Ergebnisse gezeigt (Elezi et al. 1998).

Eine zusätzliche Erhöhung des Restenoserisikos - obgleich in geringerem Ausmaß - trat bei Lokalisation der Läsion in der LAD, Vorhandensein einer chronischen oder komplexen Läsion, sowie nach wiederholter PTCA auf (Kastrati et al. 1997; Kastrati et al. 2001).

Abbildung 4 zeigt eine Übersicht der genannten unabhängigen prädiktiven Faktoren für die Restenose, wobei der verwendete Stenttyp und die Gefäßgröße als stärkste Risikofaktoren hervortreten (Kastrati et al. 2001).

Abbildung 4: Unabhängige prädiktive Faktoren der Restenose



Im Falle eines kombinierten Auftretens einiger der genannten Risikofaktoren stieg das Restenoserisiko auf 59 %, während es für eine Läsion ohne einen der Faktoren auf nur 16 % gesenkt werden konnte (Kastrati et al. 1997).

Diese Ergebnisse zeigen, wie wichtig es gerade bei Risikopatienten, beispielsweise Diabetikern ist, während der Prozedur mit einer möglichst geringen Anzahl implantierter Stents ein optimales postinterventionelles Ergebnis zu erzielen, um das Restenoserisiko im Langzeitverlauf zu minimieren.



Natürlich sind von den genannten Faktoren, die das klinische Patientenprofil und die Beschaffenheit der Läsion betreffen, viele unabänderlich gegeben, und nur wenige im Sinne einer Minimierung des Restenoserisikos beeinflussbar.

Eine umso größere Bedeutung kommt somit den prozeduralen Faktoren und der pharmakologischen Therapie zu. Durch deren stetige Optimierung kann entscheidend auf den klinischen Verlauf nach Stentimplantation Einfluss genommen werden.

### **1.3 Pharmakologische Begleittherapie**

Einen großen Anteil am Fortschritt in der interventionellen Kardiologie hatte die Verbesserung der pharmakologischen Therapie im Rahmen der Stentimplantation.

Durch genaue Erkenntnisse über die Mechanismen der Blutgerinnung und insbesondere der Thrombozytenfunktion konnten Medikamente und Therapieansätze entwickelt werden, deren Ziel es war, die Häufigkeit von Komplikationen während und nach der Implantation von Stents zu minimieren.

Die größte Gefahr während der Intervention selbst ist das Auftreten eines akuten thrombotischen Gefäßverschlusses. Daher erfolgte Anfang der 90er Jahre die intensive antikoagulatorische Therapie mit Heparin i. v., Acetylsalicylsäure und Phenprocoumon, einem Cumarinderivat, das als Vitamin K-Antagonist die Synthese des Prothrombinkomplexes (Faktor II, VII, IX und X) in der Leber hemmt. Wie einige Studien belegen, kam es hierunter jedoch zu einer Häufung von Blutungskomplikationen (Fischman et al. 1994; Serruys et al. 1994).

Ticlopidin war das erste Thienopyridin, das im Zusammenhang mit der koronaren Stentimplantation eingesetzt wurde. Thienopyridine blockieren den P2Y<sub>12</sub> Adenosin 5'-Diphosphat (ADP)-Rezeptor und vermindern dadurch die ADP-vermittelte Thrombozytenaktivierung und -aggregation selektiv und irreversibel (Quinn et al. 1999; Hollopeter et al. 2001; Bhatt et al. 2003).

Durch den kombinierten Einsatz von Ticlopidin mit Acetylsalicylsäure konnte die Okklusionsrate nach Stentimplantation gegenüber der Gabe von Phenprocoumon signifikant reduziert werden, ohne dass ein erhöhtes Blutungsrisiko auftrat (Schömig et al. 1996; Leon et al. 1998). Diese Ergebnisse bezogen sich auf das Auftreten früher

Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention, und trugen dazu bei, dass sich dieses Therapiekonzept etablierte.

Die Langzeitergebnisse der ISAR-Studie haben gezeigt, dass nach initial deutlich geringerer Komplikationsrate bei vierwöchiger Therapie mit Ticlopidin gegenüber der Einnahme von Phenprocoumon keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit weiterer kardialer Ereignisse im 4-Jahres-Verlauf nach Stenting bestehen (Kastrati et al. 1997; Schühlen et al. 2001).

1995 wurde mit der Substanz Abciximab ein weiterer potenter Thrombozytenaggregationshemmer in Deutschland zugelassen. Abciximab ist ein monoklonaler Antikörper, der an Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptoren von Thrombozyten bindet und die Bindung der natürlichen Liganden wie Fibrinogen, von Willebrand-Faktor, Vitronektin und Fibronektin verhindert und somit höchst effektiv die Thrombenbildung hemmt (Faulds et al. 1994).

Zusätzlich hemmt Abciximab die Proliferation glatter Muskelzellen, die Neointimabildung und den inflammatorischen Prozess nach Gefäßwandverletzungen (Faulds et al. 1994; Simon et al. 1997; Collier 1999; Gawaz 1999).

Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblocker waren ein wichtiger Fortschritt im Bereich der antithrombozytären Therapie, da sie nach Gabe einer Aufsättigungsdosis ihre maximale Wirkung schneller erreichen als Ticlopidin und somit das Risiko früher kardialer Komplikationen während und nach Stentimplantation effektiv senken (Faulds et al. 1994; Kleiman et al. 1995; Bhatt et al. 2003). So verminderte Abciximab in den Studien CAPTURE, EPILOG und EPISTENT signifikant die Anzahl ischämischer Ereignisse nach 30 Tagen (The CAPTURE investigators 1997; The EPILOG Investigators 1997; Investigators 1998). Insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Stentthrombose oder bei Stenting nach akutem Myokardinfarkt zeigte sich ein günstiger Einfluss auf den klinischen Verlauf (Investigators 1998; Neumann et al. 2000). In der ESPRIT-Studie verminderte der Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblocker Eptifibatide signifikant die ischämischen Komplikationen 30 Tage nach Intervention auch bei Patienten mit einem niedrigeren Risikoprofil als bei denen, die in die EPISTENT-Studie eingeschlossen waren (The ESPRIT Investigators 2000).

Etwa zeitgleich mit der Einführung von Abciximab wurde auch Clopidogrel zugelassen. Es gehört wie Ticlopidin zur Gruppe der Thienopyridine und besitzt fast

identische pharmakologische Eigenschaften. Im Unterschied zu Ticlopidin kam es unter der Therapie mit Clopidogrel nicht zu vermehrten Neutropenien (CAPRIE Steering Committee 1996). Ein weiterer Vorteil von Clopidogrel liegt darin, dass eine maximale antithrombozytäre Wirkung wesentlich schneller erreicht wird als nach Einnahme von Ticlopidin (Herbert et al. 1993; Denninger et al. 1999).

Einige Studien zeigen Hinweise dafür, dass eine einmalige Gabe von 600 mg Clopidogrel schon nach zwei Stunden einen maximalen antithrombozytären Effekt hervorruft, der ähnlich ausgeprägt ist, wie nach Gabe von Abciximab (Thebault et al. 1999; Gawaz et al. 2001; Müller et al. 2001).

Zudem konnte die Sicherheit der Vorbehandlung mit einer hohen Aufsättigungsdosis Clopidogrel bei einer unselektierten Gruppe von Patienten nachgewiesen werden, die sich einer koronaren Stentimplantation mit oder ohne zusätzlicher Gabe von Abciximab unterzogen hatten (Pache et al. 2002).

Daher wurde zunehmend auf die zusätzliche kostenintensive Behandlung mit Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblockern verzichtet, die, zumindest bei Patienten mit niedrigem und mittlerem Risikoprofil, nach Aufsättigung mit Clopidogrel keine klinisch messbare Verbesserung des Ergebnisses innerhalb der ersten 30 Tage zeigte (Kastrati et al. 2004).

## 1.4 Prozedurale Faktoren mit Einfluss auf das Langzeitergebnis

Neben einer Optimierung der medikamentösen Therapie ist eine Evaluation der prozeduralen Faktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf das Langzeitergebnis von entscheidender Bedeutung, um die Rate später Komplikationen senken zu können.

Den verschiedenen Charakteristika der implantierten Stents wird ein erheblicher Einfluss auf die Entstehung einer Restenose und auch auf den klinischen Verlauf nach Stentimplantation zugesprochen (Palmaz et al. 2002; Lau et al. 2004). In vielen experimentellen Studien und klinischen randomisierten Vergleichsstudien wurde deshalb die Auswirkung des Stentdesigns, der Strut-Dicke und des Stentmaterials untersucht (Rogers et al. 1995; Barth et al. 1996; Sheth et al. 1996).

Eine Analyse des Langzeitergebnisses nach Implantation unterschiedlicher Stents zeigte trotz Randomisierung und Angleichung der verschiedenen Risikofaktoren, für die in den einzelnen Gruppen kein signifikanter Unterschied mehr ermittelbar war, einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Rate von Spätkomplikationen zwischen den verschiedenen Stentgruppen. Die Art des Stents war also eine unabhängige Variable in der Analyse und hatte selbst einen signifikanten prädiktiven Wert in Bezug auf das Langzeitüberleben ohne weiteres Ereignis (Kastrati et al. 2000). Die Strutdicke eines Stents wurde hinsichtlich ihres Einflusses auf die Restenoserate in vielen experimentellen Studien untersucht. Hervorzuheben ist die Feststellung, dass oberhalb einer Strutdicke von 75  $\mu\text{m}$  eine Endothelialisierung des Stents nahezu vollständig unterdrückt wird (Simon et al. 2000).

In der ISAR-STEREO-Studie, einer randomisierten Vergleichsstudie zweier Stents mit unterschiedlicher Strutdicke, aber identischem Stentdesign konnte bezüglich der Restenoserate eine Risikoreduktion von 42% zugunsten des Thin-Strut-Stents gezeigt werden (Kastrati et al. 2001). Später konnte diese Aussage durch die ISAR-STEREO-2-Studie auch für Stents unterschiedlicher Strutdicke (50  $\mu\text{m}$  vs. 140  $\mu\text{m}$ ) und unterschiedlichem Stentdesign (Interconnected-ring-design vs. Closed-cell-design) bekräftigt werden (Pache et al. 2003).

In Zusammenschau der Studienergebnisse über den Einfluss der Stentcharakteristika auf den klinischen Verlauf wurden Leitlinien für den Einsatz von Stents, sowie Empfehlungen für die Stentherstellung und anzuwendende Testverfahren

veröffentlicht. Diese zielten darauf ab, die reaktive Entzündungsreaktion, Neointima-Hyperplasie und thrombotische Ereignisse nach erfolgter Stentimplantation zu minimieren (Balcon et al. 1997).

Darüber hinaus war es erstrebenswert, die Röntgendichte und somit Sichtbarkeit des Stents unter Röntgendurchleuchtung zu erhöhen und somit während der Intervention die genaue Platzierung des Stents in der Zielläsion zu erleichtern. Diesbezüglich zeigte eine Beschichtung von Stents mit Gold, das gegenüber Stahl eine sechsfach erhöhte Röntgendichte aufweist, eine hohe Effektivität (Edelman et al. 2001).

Gold ist ein inertes Metall, es zeichnet sich durch eine hohe Biokompatibilität aus und findet in der Medizin vielfach in vivo Verwendung. Experimentelle Studien erbrachten Hinweise, dass die Goldbeschichtung eine verringerte Plättchenaktivierung, Thrombusentstehung und Neointimaproliferation im Stentbereich bewirkt (Tanigawa et al. 1995; Alt et al. 1998).

Diese Eigenschaften machen den Einsatz goldbeschichteter Stents bei koronaren Interventionen besonders attraktiv.

Mehrere durchgeführte klinische Studien konnten jedoch im kurz- und mittelfristigen Verlauf nach Stentimplantation diese Vorteile nicht bestätigen. Die Ergebnisse randomisierter Studien zeigen ganz im Gegenteil, dass goldbeschichtete Stents in vivo mit einer signifikant vermehrten Neointimaproliferation assoziiert sind (Kastrati et al. 2000; Park et al. 2002; Reifart et al. 2004). Entsprechend kam es bei Patienten mit Gold-Stents innerhalb des ersten Jahres nach Implantation zu einer höheren Rate angiographischer Restenosen als bei Patienten, die einen Stent aus rostfreiem Edelstahl erhalten hatten, was häufiger zu Revaskularisationen im Stentbereich führte (Kastrati et al. 2000; Park et al. 2002; Reifart et al. 2004).

## **2. Zielsetzung der Studie**

Im Rahmen einer bereits veröffentlichten randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die mit goldbeschichteten Koronarstents behandelt wurden, gegenüber Patienten, bei denen unbeschichtete Stahlstents mit identischem Design implantiert wurden, ein schlechteres klinisches Ergebnis nach einem Jahr aufwiesen. Dies war hauptsächlich auf ein höheres Restenoserisiko zurückzuführen (Kastrati et al. 2000).

Die vorliegende Studie soll überprüfen, ob bei derselben Studienpopulation auch im Langzeitverlauf bis 5 Jahre nach Stentimplantation ein Unterschied bezüglich des klinischen Ergebnisses bestehen bleibt, und insbesondere, ob sich zwischen der Gold-Stent- und der Stahl-Stent-Gruppe ein unterschiedliches Mortalitätsrisiko zeigt.

### **3. Methodik**

#### **3.1 Studienpopulation**

In der Zeit zwischen Juni 1997 und Februar 1998 wurden alle Patienten mit symptomatischer koronarer Herzerkrankung, die sich einer koronaren Stentimplantation unterzogen, hinsichtlich Ihrer Eignung für die Teilnahme an dieser Studie überprüft. Einschließende Zentren waren hierbei das Deutsche Herzzentrum München und die 1. Medizinische Klinik des Klinikums rechts der Isar in München. Insgesamt wurden 731 Patienten in die Studie eingeschlossen. Diese gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und willigten in die Durchführung einer angiographischen Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten sowie weitere klinische Verlaufskontrollen ein.

Das Studienprotokoll entsprach der Deklaration von Helsinki und wurde nach Vorlage bei der Ethikkommission der teilnehmenden Zentren genehmigt.

Ausschlusskriterien waren das Eintreten eines kardiogenen Schocks vor der Intervention, Lokalisation der Läsion in einem Bypassgefäß, bekannte Hypersensibilität auf Heparin, Aspirin oder Ticlopidin, Schwangerschaft, vorherige Randomisierung für eine andere Studie, sowie fehlendes schriftliches Einverständnis.

#### **3.2 Koronare Stentimplantation und begleitende Therapie**

Vor der Intervention wurden die Patienten randomisiert und erhielten jeweils einen der folgenden zwei Stenttypen:

##### 1. Der InFlow® Stahlstent:



Der InFlow® Stahlstent der Firma InFlow Dynamics, München, Deutschland ist ein

lasergeschnittener tubulärer 316L Edelstahl-Stent, der ausschließlich als handmontierbarer Einzelstent in den Längen 7 mm, 9 mm, 11 mm, 15 mm und 23 mm zur Verfügung steht. Er ist für Gefäßdurchmesser von 2,5 bis 5 mm geeignet und besteht aus tubulären verbundenen sinusoidalen Wellen mit ovalen Filament-Kreuzungspartien mit den Maßen 155x75 µm. Sechs wellenförmige Filamente formen eine 360°-Zirkumferenz, der Filamentdurchmesser beträgt 75 µm.

Der Metallanteil der Oberfläche des expandierten Stents hängt vom Gesamtdurchmesser ab und liegt für den Einsatzbereich zwischen 10% und 16% (Alt et al. 1998).

## 2. Der Inflow® Goldstent:



Der Inflow® Goldstent ist mit einer homogenen 5 µm dicken Goldbeschichtung versehen. Durch ein elektronisches Politurverfahren vor der Beschichtung wird letztlich eine dem Stahlstent gleiche Filamentstärke erreicht. Die Goldbeschichtung wird durch ein spezielles Verfahren in drei Lagen aufgetragen, wodurch eine homogene Verbindung von Gold und Stahl erreicht wird. Die elektronenmikroskopische Oberflächenuntersuchung des Stents zeigte eine gleichmäßige Goldbeschichtung ohne Risse oder Bruchstellen. Alle übrigen Charakteristika entsprechen denen des InFlow Stahlstents (Alt et al. 1998).

Die Herzkatheteruntersuchung, Ballonangioplastie und Stentimplantation erfolgten nach den lokalen Standard-Protokollen. Im Regelfall wurde die A. femoralis mit Hilfe der Punktionstechnik nach Seldinger punktiert. Die Stentimplantation erfolgte nach ein- oder mehrmaliger Vordehnung mit einem Ballon, wobei die Entscheidung über den verwendeten Ballondruck zur Stentexpansion durch den Untersucher selbst getroffen wurde.

Die Beurteilung des Endresultats erfolgte allein nach der visuellen Einschätzung der Stentposition durch den Interventionisten im Angiogramm. Eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung wurde nicht durchgeführt.



Die Intervention wurde als erfolgreich beurteilt, wenn nach Stentimplantation eine Residualstenose von weniger als 30% bestand und ein TIMI Flow (Thrombolysis in Myocardial Infarction Flow) Grad 2 oder höher erreicht wurde.

Sobald die partielle Thromboplastinzeit unter einen Wert von 60 Sekunden gefallen war, wurde die arteriell liegende Schleuse gezogen. Nach ausreichender manueller Kompression der Punktionsstelle wurde ein Druckverband angelegt, der für mindestens 6-12 Stunden belassen wurde (Schömig et al. 1994).

Die begleitende medikamentöse Therapie während des Eingriffs erfolgte bei allen Patienten mit Heparin 15000 IE und Acetylsalicylsäure 500 mg i.v.

Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko für ein thrombotisches Geschehen angenommen wurde (z.B. Patienten mit akutem Myokardinfarkt, verbleibender Dissektion oder thrombotischem Material im Läsionsbereich), erhielten zusätzlich Abciximab, wobei dann die Heparindosis halbiert wurde. Die Heparininfusion erfolgte nach dem Eingriff über weitere 12 Stunden.

Alle Patienten erhielten postinterventionell eine Kombinationstherapie bestehend aus Ticlopidin 2 x 250 mg täglich und Acetylsalicylsäure 2 x 100 mg täglich über einen Zeitraum von 4 Wochen. Die Einnahme von Acetylsalicylsäure erfolgte anschließend auf unbeschränkte Zeit.

### **3.3 Diagnostik und Patientennachsorge**

Entsprechend dem Studienprotokoll wurde bei allen Patienten während des stationären Aufenthalts unmittelbar vor und nach der Intervention, sowie 8, 16 und 24 Stunden nach Stentimplantation ein Elektrokardiogramm abgeleitet und im Blut die kardialen Enzymmarker (Kreatinkinase, MB-Isoenzym der Kreatinkinase und Troponin T) und das Blutbild bestimmt.

Ab dem zweiten postinterventionellen Tag wurden diese Untersuchungen bis zum Tag der Entlassung einmal täglich durchgeführt.

Eine Duplexsonographie der Punktionsstelle wurde nach Entfernung des Druckverbandes am ersten postinterventionellen Tag durchgeführt.

Im weiteren Studienverlauf wurden die Patienten bezüglich eventueller kardialer Komplikationen überwacht. Hierzu erfolgte die telefonische Befragung nach 30 Tagen, nach einem Jahr sowie fünf Jahre nach der Intervention.

Im Falle einer Schilderung kardialer Symptome wie Angina pectoris und Dyspnoe erfolgte die Wiedervorstellung in unserer Klinik oder beim Hausarzt zur klinischen Untersuchung und EKG-Diagnostik. Je nach Befund wurde eine Rekoronarangiographie durchgeführt.

Wurde ein Patient während des Studienzeitraumes aufgrund kardialer Komplikationen in anderen Kliniken behandelt und beispielsweise eine Koronarangiographie mit oder ohne erneute PTCA oder Stenting durchgeführt, dann wurden die Befundberichte von entsprechender Stelle angefordert.

Alle Informationen und erhobenen Befunde wurden in unserer Datenbank für die spätere Auswertung gespeichert.

Eine Koronarangiographie wurde direkt vor der Intervention, sowie nach Stentimplantation und erneut planmäßig nach 6 Monaten im Herzkatheterlabor des Deutschen Herzzentrums oder des Klinikums rechts der Isar durchgeführt und jeweils digital aufgezeichnet.

### **3.4 Qualitative Auswertung der Koronarangiographie**

Die Komplexität der Läsion wurde gemäß modifiziertem Klassifizierungssystem des American College of Cardiology /American Heart Association (Ellis et al. 1990; Kastrati et al. 1999) folgendermaßen eingeteilt:

- Typ A Läsion: wenig oder keine Verkalkung, keine totale Okklusion, kurze Stenose (< 10 mm), konzentrisch, gut zugänglich, kein Thrombus vorhanden
- Typ B Läsion: mäßige bis starke Verkalkung, totale Okklusion (< 3 Monate alt), mittellange Stenose (10 – 20 mm), exzentrisch, Thromben vorhanden; bei nur einem Kriterium Typ B 1, bei zwei oder mehr Typ B 2

- Typ C Läsion: Stenose in einem degenerativen Venenbypass, totale Okklusion (> 3 Monate alt), diffuse Stenosen (> 20 mm), starke Gefäßkrümmung, zerbrechliche Läsion

Hierbei werden Läsionen vom Typ B 2 und Typ C als komplexe Läsionen bezeichnet. Die Entscheidung, welchem Typ die Läsion zuzuordnen war, wurde vom Operateur zum Zeitpunkt der Intervention getroffen.

Die linksventrikuläre Funktion wurde mittels biplaner Angiogramme beurteilt. Hierzu wurde das Myokard des linken Ventrikels in 7 Segmente unterteilt. Die Diagnose einer reduzierten linksventrikulären Funktion erforderte eine nachweisliche Hypokinesie in mindestens zwei Segmenten.

### **3.5 Quantitative Auswertung der Koronarangiographie**

Die quantitative Auswertung der digitalisierten Koronarangiogramme erfolgte offline mit Hilfe des computergestützten, automatischen Randerkennungs-Systems CMS (automated edge-detection system CMS, Medis Medical Imaging Systems, Nuenen, Niederlande).

Bezüglich der Röntgendichte liegt der Goldstent zwischen dem Palmaz-Schatz und dem Wiktor Stent, der die höchste Dichte aufweist. Für beide genannten Stenttypen hat die quantitative Koronarangiographie eine ausreichende Genauigkeit gezeigt und war beim Wiktor Stent nur mit einem geringen Risiko behaftet, das tatsächlich vorhandene Gefäßlumen zu überschätzen (Pomerantsev et al. 1998).

Es wurden zur Auswertung identische Projektionen von Angiogrammen, die vor der Intervention, direkt nach der Intervention und beim Follow-up nach 6 Monaten aufgezeichnet worden waren, ausgewählt.

Zur Kalibrierung diente die Spitze des Katheters. Alle Messungen wurden unter Röntgendurchleuchtung nach intrakoronarer Injektion von Nitroglycerin zur Vermeidung von Gefäßspasmen durchgeführt.

Die erhobenen Parameter waren der minimale Lumendurchmesser (MLD), der Durchmesser der Stenose (DS) und der maximale Ballondurchmesser während der Stentimplantation.

Der akute elastische Rückfall der Gefäßwand (acute elastic recoil) berechnete sich aus der Differenz des Ballondurchmessers und dem MLD direkt nach der Intervention.

Der akute Lumenzuwachs (acute lumen gain) wurde aus der Differenz zwischen MLD nach Stenting und demjenigen vor dem Eingriff berechnet.

Der späte Lumenverlust (late lumen loss) ergab sich aus der Differenz des postinterventionell erreichten MLD und dem MLD zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

Als Lumenverlust-Index (loss index) bezeichnet man das Verhältnis zwischen spätem Lumenverlust und akutem Lumengewinn. Er diene als kontinuierlicher Index für den Nutzen des Stentings.

Als Restenose wurde eine Lumeneinengung von mindestens 50% bei der Kontroll-Koronarangiographie definiert, gemessen an jeglichem Punkt im Stentbereich und jeweils 5mm proximal und distal des Stents.

### **3.6 Definitionen und Endpunkte der Studie**

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die kumulative Inzidenz unerwünschter schwerer kardialer Ereignisse (MACE, major adverse cardiac events): Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt oder Zielläsionsrevaskularisation (mittels aorto-koronarer Bypassoperation oder erneuter perkutaner Koronarintervention).

Allen Todesfällen wurde eine kardiale Ursache zugeschrieben, wenn die Autopsie keine andere Todesursache ergab.

Die Diagnose eines Myokardinfarktes während des Nachbeobachtungszeitraumes erforderte das Vorhandensein typischer Angina pectoris Symptomatik und neu aufgetretener pathologischer Q-Zacken in mindestens 2 elektrokardiographischen Ableitungen.

Eine Zielläsionsrevaskularisation wurde bei Vorliegen einer angiographischen Restenose (definiert als Lumeneinengung von mindestens 50%) und Symptomen oder Anzeichen einer myokardialen Ischämie durchgeführt.

Eine arterielle Hypertonie war definiert als ein Blutdruck von mindestens 140/90 mmHg oder Einnahme antihypertensiver Medikation.

Informationen über einen Diabetes mellitus des Patienten stammten aus den Angaben von Hausärzten, aus der Medikation bei Aufnahme (Insulin oder orale Antidiabetika) oder beruhten auf wiederholt gemessenen erhöhten ( $> 140$  mg/dl) Nüchternblutzuckerkonzentrationen (keine Nahrungsaufnahme in den letzten 8 Stunden vor der Blutabnahme).

Als Raucher wurden entsprechend der WHO Kriterien alle Patienten eingestuft, die in den letzten 6 Monaten geraucht hatten.

Hypercholesterinämie war definiert als ein dokumentierter Cholesterinwert im Plasma über 240 mg/dl.

Die Klassifizierung der belastungsabhängigen Angina Pectoris erfolgte entsprechend der Einteilung der Canadian Cardiovascular Society:

- 0: Stumme Ischämie
- I: Keine AP bei normaler körperlicher Belastung, AP bei schwerer körperlicher Anstrengung
- II: Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
- III: Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
- IV: AP bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen

Die Diagnose der instabilen Angina Pectoris wurde bei jeder erstmalig aufgetretenen Angina, einer Crescendo-Angina, sowie einer Ruhe-Angina gestellt.

Ein sekundärer Endpunkt der Studie war die Inzidenz von Todesfällen im Follow-up Zeitraum von 5 Jahren.

Zusätzlich wurde die Häufigkeit notwendiger wiederholter Reinterventionen im Bereich der Zielläsion bei denjenigen Patienten ausgewertet, die sich bereits im ersten Jahr nach Stentimplantation einer Zielläsionsrevaskularisation unterzogen hatten.

### **3.7 Statistische Auswertung**

Sämtliche Analysen wurden auf einer Intention-to-treat Basis angefertigt.

Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, Median mit 25. und 75. Perzentile, absolute Zahlen oder als Prozentwerte angegeben.

Die Unterschiede in den Gruppen wurden mit dem 2-seitigen Chi-Quadrat Test oder dem exakten Test nach Fisher für kategorische Daten berechnet. Für den Vergleich von kontinuierlichen Daten wurde der Student t-Test oder der nichtparametrische Wilcoxon Rangsummen-Test verwendet.

Überlebenskurven fertigten wir nach der Kaplan-Meier-Methode an. Unterschiede bezüglich der Überlebensparameter wurden mit Hilfe des Log-Rank Tests für den Vergleich multipler Gruppen auf Signifikanz geprüft.

Der unabhängige Einfluss der Goldbeschichtung des Stents auf das Mortalitätsrisiko in einem Zeitraum von 5 Jahren nach Stentimplantation wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells nach Bereinigung von potentiellen Störgrößen untersucht. Für alle unabhängigen Variablen hinsichtlich der 5-Jahres-Mortalität wurde das relative Risiko (odds ratio) mit 95%-Konfidenzintervall berechnet.

Als statistisch signifikant wurden Differenzen mit einem P-Wert  $<0,05$  erachtet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Klinische Charakteristika und Läsionscharakteristika

Insgesamt wurden 731 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen erhielten 367 einen InFlow® Goldstent und 364 einen InFlow® Stahlstent.

Die klinischen Charakteristika und die Läsionscharakteristika der Patienten in beiden Gruppen sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Etwa ein Viertel der Gesamtpopulation waren Frauen, über 20% waren Diabetiker. Mindestens einen Myokardinfarkt hatten über 20% der Patienten bereits erlebt, und knapp die Hälfte aller Patienten wurde mit einem akuten Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris vorstellig.

Hinsichtlich der klinischen Charakteristika bestand außer eines durchschnittlich höheren Alters in der Stahlstent Gruppe kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studiengruppen.

Eine Stentimplantation erfolgte in 418 Läsionen in der Goldstent Gruppe und in 442 Läsionen in der Stahlstent Gruppe (entsprechend  $1,1 \pm 0,4$  versus  $1,2 \pm 0,5$  Läsionen pro Patient). Wie in Tabelle 2 dargestellt, zeigten die Läsionscharakteristika beider Studiengruppen keinen signifikanten Unterschied.

TABELLE 1: KLINISCHE CHARAKTERISTIKA DER PATIENTEN

	Gold Stent (n=367)	Stahl Stent (n=364)	P- Wert
Alter in Jahren	64±12	66±11	0,04
Weibliches Geschlecht, %	27	24	0,34
Arterielle Hypertonie, %	69	68	0,82
Diabetes mellitus, %	21	21	0,88
Raucher, %	39	36	0,41
Hypercholesterinämie, %	45	41	0,34
Vorausgegangener Myokardinfarkt, %	20	23	0,44
Vorausgegangene Bypass-Operation, %	8	9	0,68
Instabile Angina pectoris, %	24	26	0,62
Akuter Myokardinfarkt, %	25	20	0,15
Reduzierte linksventrikuläre Funktion, %	27	30	0,42
Mehrgefäßerkrankung, %	70	73	0,32

Die Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung oder in Prozent der Patienten in beiden Gruppen.



TABELLE 2: LÄSIONSSCHARAKTERISTIKA

	Gold Stent (n=418)	Stahl Stent (n=442)	P- Wert
Läsionslokalisation			0,68
LAD, %	41,4	41,4	
LCx, %	21,5	23,1	
RCA, %	28,5	26,2	
Komplexe Läsionen (Typ B2/C)*, %	76,8	79,8	0,72
Chronische Verschlüsse, %	6,9	4,5	0,13
Restenosen, %	11,0	13,6	0,25
Läsionslänge, mm	13,4±7,5	12,9±7,8	0,38
Gefäßgröße, mm	3,03±0,47	3,04±0,53	0,89
Minimaler Lumendurchmesser, mm	0,43±0,40	0,45±0,38	0,58
Stenosedurchmesser vor Stenting, %	85,2±12,5	84,4±12,4	0,31

Die Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung oder in Prozent der Läsionen in beiden Gruppen. LAD = Ramus interventrikularis anterior (left anterior descending coronary artery); LCx = Ramus circumflexus (left circumflex coronary artery); RCA = rechte Koronararterie (right coronary artery).

\*Die Komplexität der Läsionen wurde entsprechend der Richtlinien der geänderten Klassifikation des American College of Cardiology / der American Heart Association beurteilt.

## 4.2 Prozedurale Daten

Die prozeduralen Daten sind in Tabelle 3 dargestellt.

In der Goldstent Gruppe bestand gegenüber der Stahlstent Gruppe ein signifikant größeres Verhältnis von maximalem Ballondurchmesser zum Gefäßdurchmesser, und es wurde eine geringere residuelle Lumeneinengung nach Stenting erreicht.

Die Kriterien einer erfolgreichen Intervention (postinterventionell verbleibende Stenose <30%) waren bei 99,7% der Goldstent-Patienten und 98,4% der Stahlstent-Patienten erfüllt.

TABELLE 3: PROZEDURALE DATEN

	Gold Stent (n=418)	Stahl Stent (n=442)	P- Wert
Maximaler Ballondruck, atm	13,9±3,0	13,8±3,2	0,73
Ballon-zu-Gefäß-Verhältnis	1,06±0,07	1,05±0,07	0,01
Anzahl implantierter Stents	2,3±1,7	2,2±1,6	0,11
Länge des gestenteten Segments, mm	24,9±18,5	23,8±17,7	0,39
Minimaler Lumendurchmesser, mm	3,04±0,51	2,98±0,55	0,18
Residuelle Durchmesserstenose, %	2,3±7,1	3,3±7,1	0,07
Akuter elastischer Rückfall, mm	0,18±0,19	0,18±0,18	0,93
Akuter Lumengewinn, mm	2,60±0,57	2,53±0,59	0,11

Die Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung.

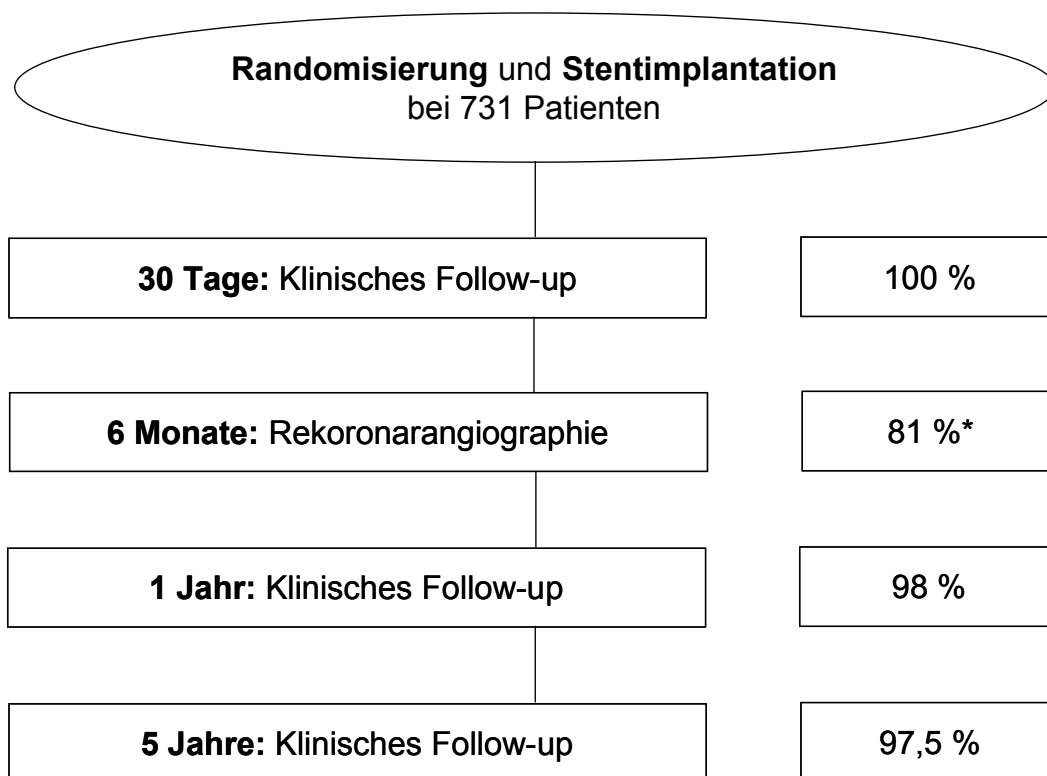
Bei 3 Patienten, die ursprünglich für einen Goldstent randomisiert waren, wurde mangels Verfügbarkeit des Goldstents zum Zeitpunkt der Intervention ein Stahlstent implantiert. Bei 36 Patienten, die einen Stahlstent hätten erhalten sollen, wurde aufgrund der vom Operateur als besonders wichtig eingeschätzten besseren Sichtbarkeit des Goldstents und der dadurch erleichterten exakten Positionierung ein Goldstent implantiert. Somit erhielten 0,8% der Patienten in der Stahlstent Gruppe und

9,9% der Patienten in der Goldstent Gruppe ( $P < 0,001$ ) nicht den initial durch Randomisierung zugewiesenen Stent.

### 4.3 Zeitlicher Ablauf der Studie

Abbildung 5 gibt einen Überblick über den zeitlichen Studienablauf und zeigt den Anteil der Patienten in beiden Gruppen an, für die zum entsprechenden Zeitpunkt ein Follow-up erreicht und somit auswertbare Daten verfügbar waren.

Abbildung 5: Zeitlicher Studienablauf



Die Abbildung zeigt den zeitlichen Ablauf der Studie und die zu jedem Zeitpunkt erreichte Follow-up-Rate in Prozent.

\*Hier ist der prozentuale Anteil aus einer Gruppe von Patienten angegeben, die innerhalb der ersten 30 Tage kein unerwünschtes kardiales Ereignis erlitten und deshalb für die Angiographie in Frage kamen.

#### 4.4 Ergebnisse nach 30 Tagen

Bei der Auswertung der klinischen Ergebnisse nach 30 Tagen waren bei 9 Patienten (2,5%) der Goldstent Gruppe und 3 Patienten (0,8%) der Stahlstent-Gruppe Stentthrombosen aufgetreten (P=0,083).

In Tabelle 4 ist die Anzahl der Patienten mit unerwünschten kardialen Ereignissen in beiden Gruppen dargestellt. Hier zeigte sich ein Trend zu einer höheren Inzidenz nichttödlicher Myokardinfarkte und Revaskularisationen in der Goldstent Gruppe. Insgesamt trat bei 29 Patienten (7,9%) mit Goldstent und 21 Patienten (5,8%) mit Stahlstent mindestens ein unerwünschtes kardiales Ereignis in einem Zeitraum von 30 Tagen auf (Kastrati et al. 2000).

---

TABELLE 4: UNERWÜNSCHTE KARDIALE EREIGNISSE INNERHALB VON 30 TAGEN

---

	Gold Stent (n=367)	Stahl Stent (n=364)	P- Wert
Tod	7 (1,9)	6 (1,7)	0,79
Nichttödlicher Myokardinfarkt	15 (4,1)	8 (2,2)	0,14
Bypass-Operation	0	2 (0,6)	0,49
Reintervention (PCI)	12 (3,3)	6 (1,7)	0,16
Mindestens eines der o.g. Ereignisse	29 (7,9)	21 (5,8)	0,25

---

Die Daten sind angegeben als Anzahl (Prozent) der Patienten in beiden Gruppen.

#### 4.5 Angiographische Daten 6 Monate nach der Intervention

Bei allen Patienten war 6 Monate nach Stentimplantation eine Kontroll-Koronarangiographie geplant. Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage starben oder bei denen aufgrund eingetretener Komplikationen eine frühzeitige Revaskularisation erforderlich war, waren hiervon ausgeschlossen. Dadurch standen zur Kontrollangiographie 681 Patienten zur Verfügung, von denen sich letztlich 550 (81%) der Untersuchung unterzogen.

Die Daten der quantitativen Auswertung der Koronarangiographie sind in Tabelle 5 aufgeführt. Die Inzidenz von Restenosen betrug 49,7% in der Goldstent Gruppe und 38,1% in der Stahlstent Gruppe (P=0,003). Auch die bestimmenden Faktoren einer Restenose, wie die Lumeneinengung im Stentbereich, der späte Lumenverlust und der Verlustindex zeigten signifikant schlechtere Daten auf der Seite der Goldstent Gruppe (siehe auch Abbildung 6).

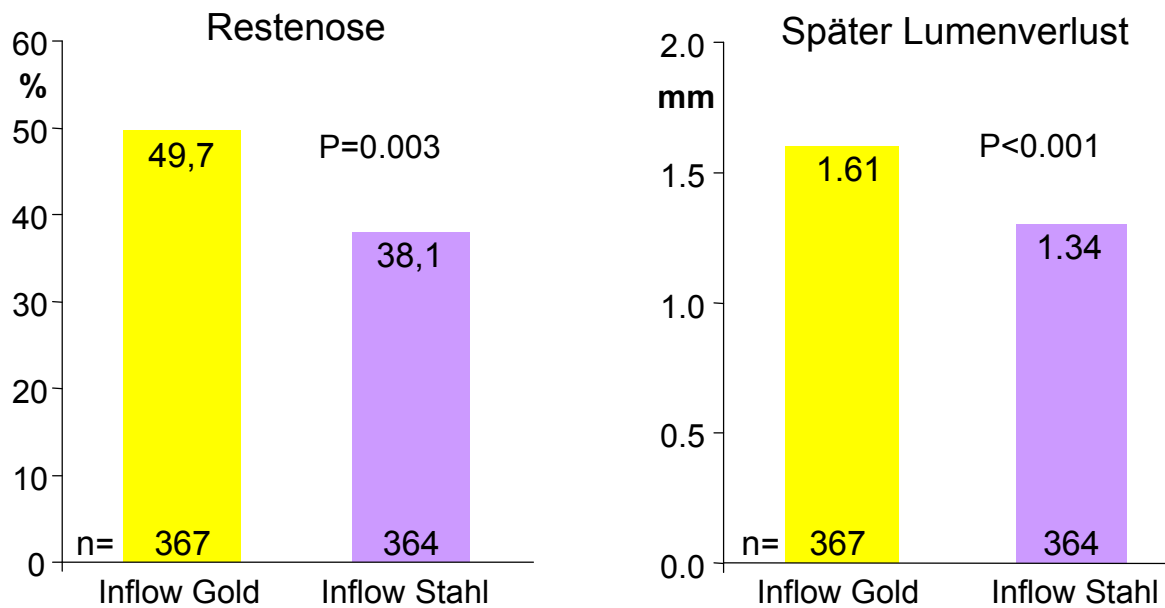
Alle berücksichtigten Parameter weisen auf ein signifikant höheres Restenoserisiko nach Implantation von Goldstents hin (Kastrati et al. 2000).

TABELLE 5: DATEN DER KONTROLLANGIOGRAPHIE NACH 6 MONATEN

	Gold Stent (n=316)	Stahl Stent (n=323)	P- Wert
Minimaler Lumendurchmesser, mm	1,43±1,03	1,68±1,0	0,002
Durchmesserstenose, %	53,3±31,9	45,3±29,7	0,001
Später Lumenverlust, mm	1,61±0,96	1,34±0,89	<0,001
Verlustindex	0,64±0,39	0,55±0,39	0,003
Inzidenz der Restenose, %	49,7	38,1	0,003

Die Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung oder in Prozent.

Abbildung 6: Restenose und später Lumenverlust



Die Abbildung zeigt die mittels Koronarangiographie nach 6 Monaten ermittelte Restenoserate und den späten Lumenverlust in beiden Gruppen.

#### 4.6 Klinische Ergebnisse beim 1-Jahres-Follow-up

Ein Jahr nach der Intervention konnten 98% der in die Studie eingeschlossenen Patienten zur Datenerhebung erreicht werden.

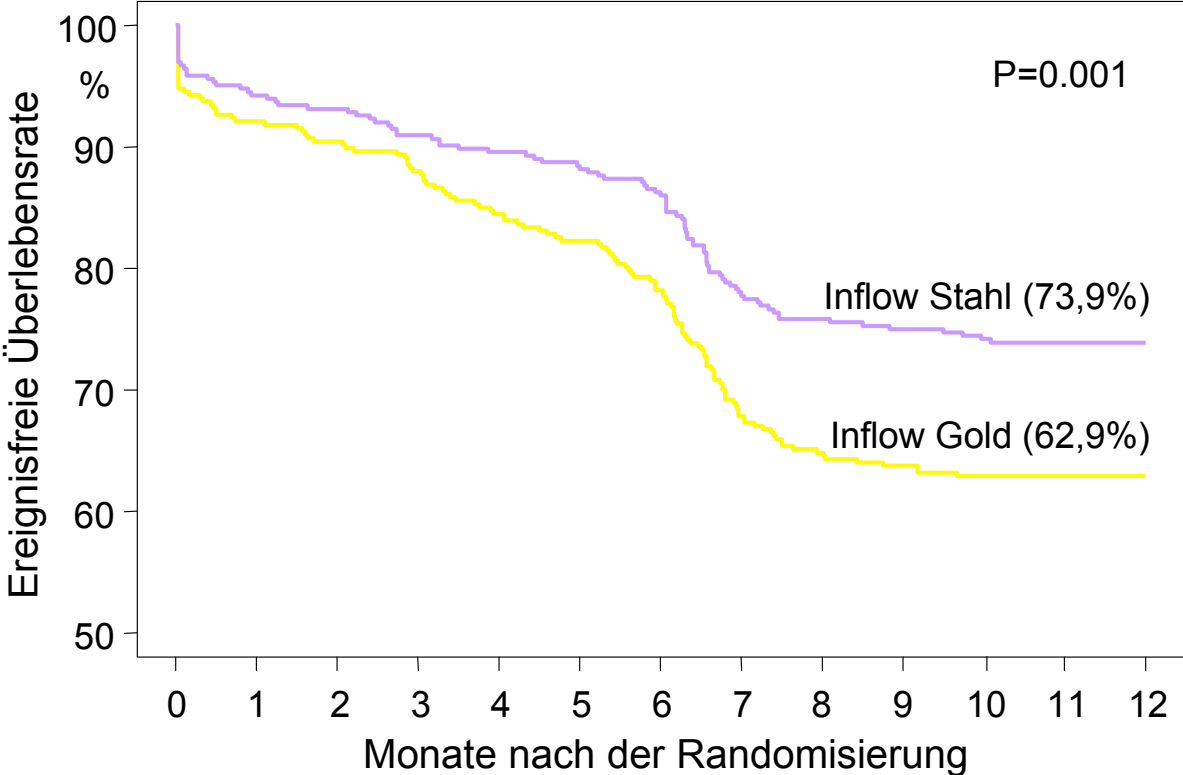
Während des ersten Jahres starben 7,1% der Patienten in der Goldstent Gruppe und 5,5% der Patienten in der Stahlstent Gruppe ( $P=0,38$ ).

Die kumulative Überlebensrate zeigte also mit 92,9% in der Goldstent Gruppe und 94,5% in der Stahlstent Gruppe keinen signifikanten Unterschied. Dasselbe gilt für das Überleben ohne Myokardinfarkt, das in der Goldstent Gruppe bei 88,6% und in der Stahlstent Gruppe bei 91,8% lag ( $P=0,14$ ).

Der primäre Endpunkt der zugrunde liegenden Studie, das ereignisfreie Überleben ohne Eintreten von Tod, Myokardinfarkt oder Zielgefäßrevaskularisation, zeigte jedoch mit 62,9% für die Goldstent Gruppe gegenüber 73,9% für die Stahlstent Gruppe einen signifikanten Unterschied ( $P=0,001$ ) (Kastrati et al. 2000).

Abbildung 7 zeigt die Kaplan-Meier Kurven für das ereignisfreie Überleben in beiden Gruppen im Verlauf des ersten Jahres nach Stenting.

Abbildung 7: Ereignisfreies Überleben im Ein-Jahres-Verlauf



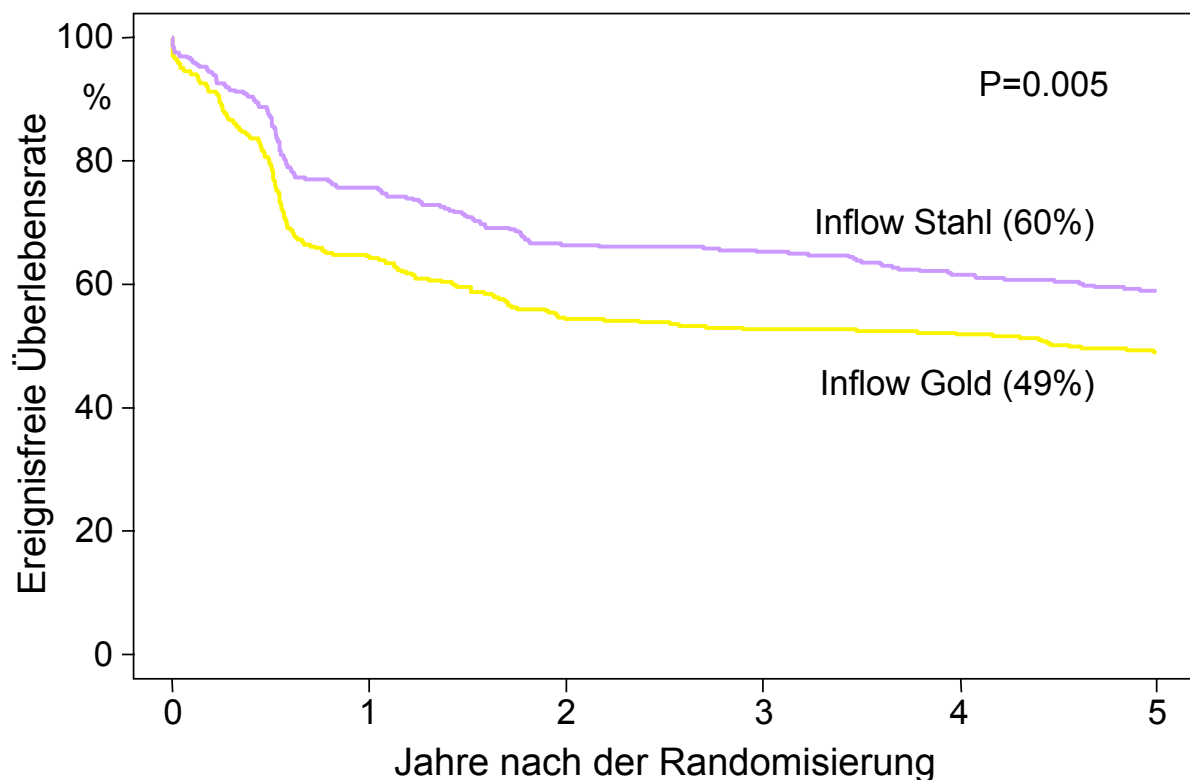
#### 4.7 Klinische Ergebnisse beim 5-Jahres-Follow-up

5 Jahre nach der erfolgten Stentimplantation konnte ein klinisches Follow-up bei 97,5% der eingeschlossenen Patienten erreicht werden.

Der primäre Endpunkt der Studie, die kumulative Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt und Zielläsionsrevaskularisation, zeigte mit 51% in der Goldstent-Gruppe und 40% in der Stahlstent-Gruppe einen signifikanten Unterschied ( $P=0,005$ ).

Die in Abbildung 8 dargestellte Kaplan-Meier Kurve zeigt, dass die nach einem Jahr beobachtete Differenz der Überlebensrate ohne schwere kardiale Ereignisse von 11% auch nach einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren nach Stentimplantation bestehen blieb.

Abbildung 8: Ereignisfreies Überleben im 5-Jahres-Verlauf





Die Inzidenz unerwünschter kardialer Ereignisse innerhalb von 5 Jahren nach der Intervention ist im Detail aus Tabelle 6 und Abbildung 9 ersichtlich. Die Gesamtmortalität nach 5 Jahren lag bei 19,9% (73 Patienten) in der Goldstent-Gruppe und bei 15,1% (55 Patienten) in der Stahlstent-Gruppe (P=0,09).

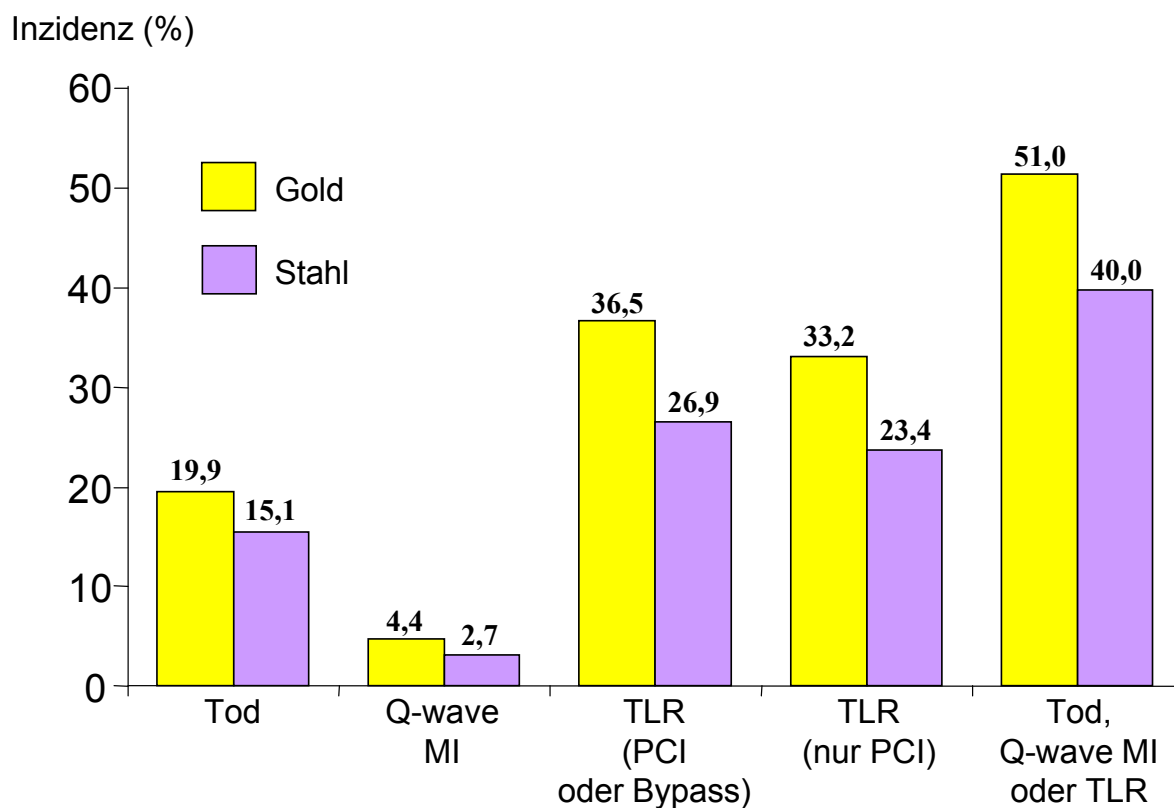
Hierbei zeigte sich ein größerer Unterschied bezüglich der Todesfälle kardialer Ursache zu Ungunsten der Goldstent-Gruppe.

TABELLE 6: UNERWÜNSCHTE KARDIALE EREIGNISSE NACH 5 JAHREN

	Gold Stent (n=367)	Stahl Stent (n=364)	P- Wert
Tod	19,9	15,1	0,09
▪ Tod kardialer Ursache	14,7	10,2	0,06
▪ Tod nichtkardialer Ursache	5,2	4,9	0,89
Q-wave Myokardinfarkt	4,4	2,7	0,24
Tod oder Q-wave Myokardinfarkt	22,9	17,0	0,047
Zielgefäßrevaskularisation	36,5	26,9	0,005
▪ Bypass-Operation	4,6	5,5	0,59
▪ Perkutane koronare Intervention	33,2	23,4	0,003
Tod, Q-wave Myokardinfarkt oder Zielgefäßrevaskularisation	51,0	40,0	0,005

Die Daten sind angegeben in Prozent der Patienten der jeweiligen Gruppe.

Abbildung 9: Inzidenz unerwünschter Ereignisse (P-Werte siehe Tabelle 6)



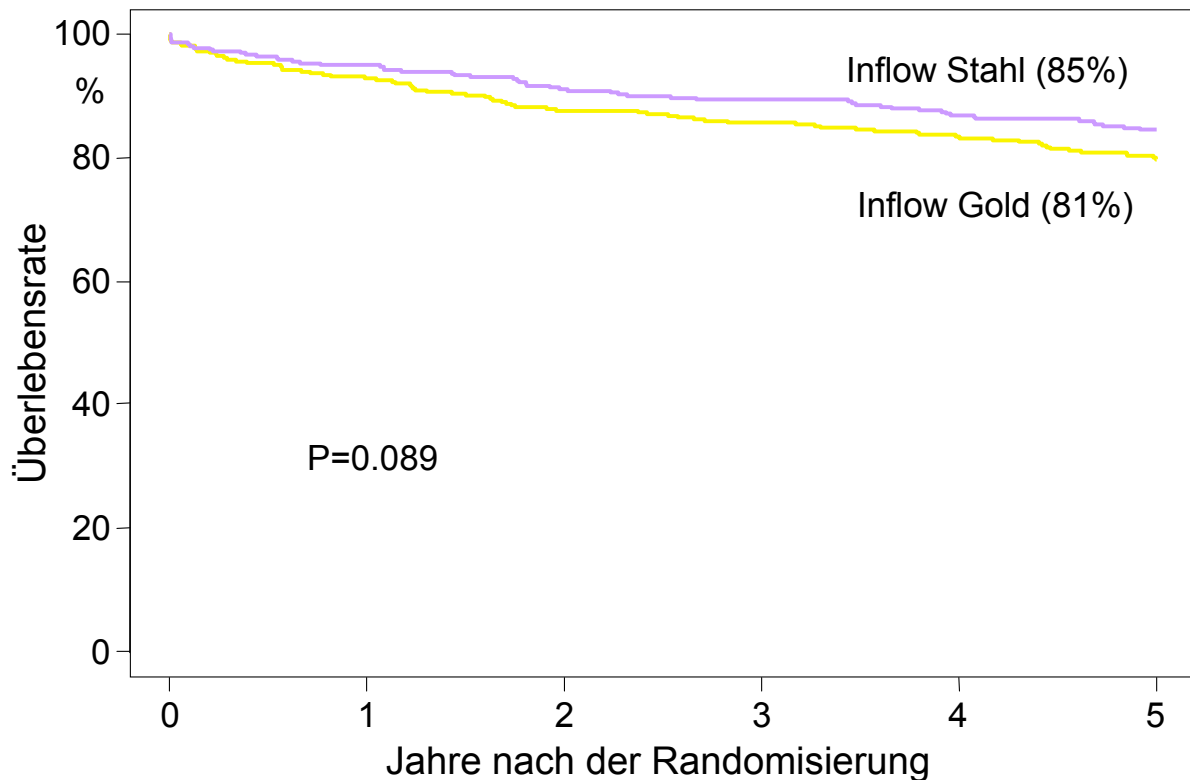
Inzidenz unerwünschter kardialer Ereignisse (MACE = Major Adverse Cardiac Events)  
in der Gold- und Stahlstent-Gruppe der Studie nach 5 Jahren.

MI = Myokardinfarkt; TLR = Zielgefäßrevaskularisation (Target Lesion Revascularization);  
PCI = Perkutane Koronarintervention (Percutaneous Coronary Intervention)

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die Differenz der Gesamtmortalität zwischen beiden Gruppen von 1,6% beim Ein-Jahres-Follow-up auf 4,9% beim 5-Jahres-Follow-up anstieg.

Abbildung 10 zeigt die entsprechenden Kaplan-Meier Kurven der Überlebensrate in beiden Gruppen im 5-Jahres-Verlauf.

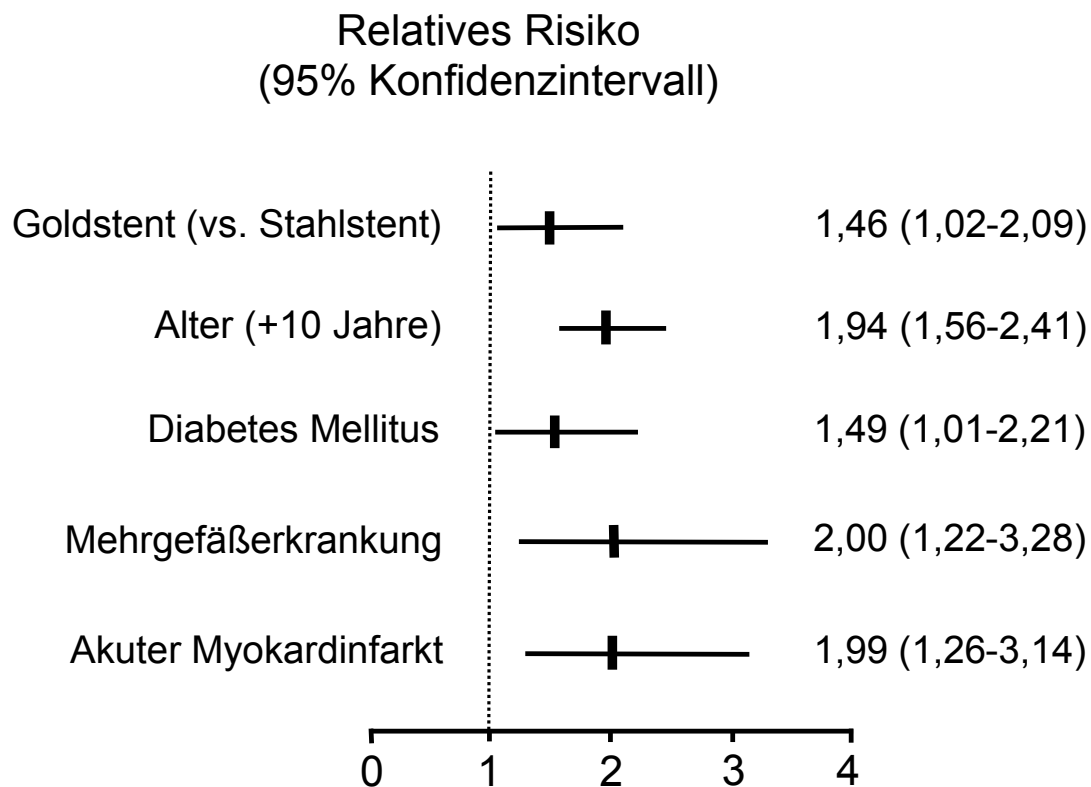
Abbildung 10: Überlebensrate im 5-Jahres-Verlauf



Mittels logistischer Regression konnten wir in der multivariaten Analyse unabhängige Risikofaktoren für die 5-Jahres-Mortalität ermitteln. Hierbei stellte sich die Implantation von Goldstents als signifikante Wirkvariable auf die 5-Jahres-Mortalität heraus (Relatives Risiko 1,46 [95% Konfidenzintervall 1,02-2,09],  $P=0,04$ ).

Andere unabhängige Prädiktoren für die 5-Jahres-Mortalität waren das Alter (Relatives Risiko 1,94 [95% Konfidenzintervall 1,56-2,41],  $P<0,001$ ), Diabetes Mellitus (Relatives Risiko 1,49 [95% Konfidenzintervall 1,01-2,21],  $P=0,04$ ), Mehrgefäßerkrankung (Relatives Risiko 2,0 [95%-Konfidenzintervall 1,22-3,28],  $P=0,006$ ) und das Vorliegen eines akuten Myokardinfarktes (Relatives Risiko 1,99 [95%-Konfidenzintervall 1,26-3,14],  $P=0,003$ ) (siehe Abbildung 11).

Abbildung 11: Unabhängige Risikofaktoren für die 5-Jahres-Mortalität



Relatives Risiko (mit 95% Konfidenzintervall) verschiedener Variablen, die jeweils einen unabhängigen Risikofaktor für die 5-Jahres-Mortalität darstellen.

Wir untersuchten die 5-Jahres-Mortalität der Studienpopulation, die sich der geplanten Rekoronarangiographie nach 6 Monaten unterzogen hatte. Unter denjenigen Patienten, die keine angiographische Restenose der Zielläsion aufwiesen, starben jeweils 18 Patienten in beiden Gruppen. Unter denjenigen mit angiographischer Restenose waren es in der Goldstent-Gruppe 21 und in der Stahlstent-Gruppe 13 Todesfälle.

Hinsichtlich der kumulativen Inzidenz von Tod oder Q-wave-Myokardinfarkt zeigte sich ein signifikanter Unterschied: 22,9% (84 Patienten) in der Goldstent- versus 17,0% (62 Patienten) in der Stahlstent-Gruppe (P=0,047).

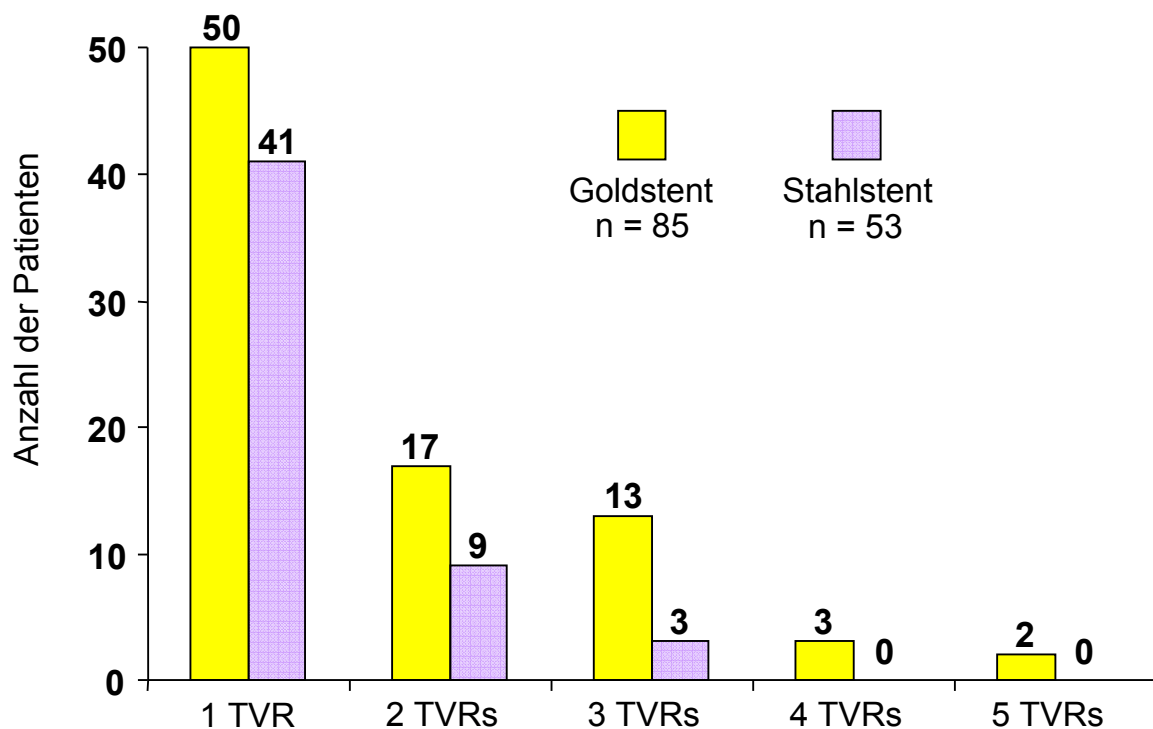
Der signifikanteste Unterschied beider Gruppen bestand in der Inzidenz von Revaskularisationen der Zielläsion, die bei 36,5% (134 Patienten) der Goldstent- und 26,9% (98 Patienten) der Stahlstent-Patienten erfolgte (P=0,005).

Aufgrund dieses deutlichen Unterschiedes erfolgte zusätzlich die Evaluation der Patienten, die sich innerhalb des ersten Jahres einer Zielgefäßrevaskularisation unterzogen hatten, im Hinblick auf die Durchführung wiederholter Reinterventionen im weiteren Studienverlauf.

Nach einem Jahr war bei 92 Patienten mit Goldstent und bei 57 Patienten mit Stahlstent eine Revaskularisation durchgeführt worden ( $P=0,002$ ). Nach dem Ausschluss von 11 Patienten (7 in der Goldstent- und 4 in der Stahlstent-Gruppe), die sich einer aortokoronaren Bypassoperation unterzogen hatten, erfolgte die weitergehende Analyse der 85 Goldstent- und 53 Stahlstent-Patienten mit erfolgter perkutaner koronarer Reintervention hinsichtlich weiterer Revaskularisationen. Von diesen Patienten mussten sich bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes von 5 Jahren 35 (41,2%) in der Goldstent- und 12 (22,6%) in der Stahlstent-Gruppe mindestens einer weiteren Reintervention unterziehen ( $P=0,025$ ).

Die detaillierte Anzahl durchgeführter Revaskularisationen in beiden Studiengruppen ist in Abbildung 12 dargestellt.

**Abbildung 12:** Anzahl der Patienten mit wiederholten Revaskularisationen



Das Diagramm zeigt die Anzahl der Patienten in beiden Stentgruppen, bei der nach erstmaliger Reintervention eine, zwei, drei, vier oder fünf weitere Zielgefäßrevaskularisationen (TVR = Target Vessel Revascularisation) durchgeführt werden mussten.

## 5. Diskussion

Die Ergebnisse dieser randomisierten Vergleichsstudie goldbeschichteter und unbeschichteter Stahlstents mit identischem Stentdesign zeigen, dass die koronare Implantation goldbeschichteter Stents mit einem insgesamt schlechteren klinischen Verlauf über einen Zeitraum von 5 Jahren assoziiert ist. Insbesondere führt der Einsatz goldbeschichteter Stents zu einer höheren Rate wiederholter Reinterventionen und zeigt einen ungünstigen Einfluss auf das Mortalitätsrisiko nach Stentimplantation im Langzeitverlauf.

Die koronare Stentimplantation induziert im Zielgefäß eine thrombotische und inflammatorische Reaktion, die nachfolgend zur Thrombenbildung und Neointimaproliferation führt. Wie bereits in vielen Studien gezeigt wurde, ist die Modifikation der Stentoberfläche eine Möglichkeit, die Thrombogenität und den Grad der Intimahyperplasie nach Stenting zu reduzieren (De Scheerder et al. 1998; Palmaz et al. 1999; Dibra et al. 2005). Gold ist ein inertes Metall und in hohem Maße biokompatibel. Die Beschichtung von Stahlstents mit Gold hat in experimentellen Studien eine Reduktion der Thrombozytenaktivierung und der reaktiven Intimahyperplasie gezeigt (Zitter et al. 1987; Tanigawa et al. 1995; Alt et al. 1998). Dies gab Grund zu der Annahme, goldbeschichtete Stents könnten die Sicherheit und Effektivität perkutaner Koronarinterventionen erhöhen.

Entgegen dieser Erwartungen zeigten die Ergebnisse klinischer Studien jedoch ein schlechteres klinisches Ergebnis nach Implantation von Goldstents im Vergleich mit unbeschichteten Stahlstents. In der randomisierten Vergleichsstudie, auf der die vorliegende Studie aufbaut, wurde bereits herausgefunden, dass die Verwendung goldbeschichteter Stents, ohne Einfluss auf die Rate früher thrombotischer Komplikationen zu nehmen, mit einer deutlich erhöhten Restenoserate im Verlauf eines Jahres nach Stentimplantation assoziiert war (Kastrati et al. 2000).

Später konnten zwei weitere randomisierte Studien zeigen, dass Goldstents in vivo eine gesteigerte Intimahyperplasie bewirken und die Restenoserate erhöhen (Park et al. 2002; Vom Dahl et al. 2002). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die NUGGET-Studie, die einen Stent untersuchte, dessen Goldbeschichtung sich von den bislang verwendeten Goldstents unterschied (Reifart et al. 2004).

Die Ergebnisse aller oben genannten Studien wurden jedoch aus einem Nachbeobachtungszeitraum von 6 bis maximal 12 Monaten abgeleitet. Die Auswirkung goldbeschichteter Stents auf das klinische Ergebnis im Langzeitverlauf über mehrere Jahre nach koronarer Stentimplantation wurde bislang nicht untersucht.

Ziel dieser Studie war es, bei einer randomisierten Studienpopulation nach Implantation goldbeschichteter und unbeschichteter Stahlstents den weiteren klinischen Verlauf über 5 Jahre zu analysieren.

Hierbei stellte sich heraus, dass der nach einem Jahr beobachtete absolute Unterschied der Rate schwerer kardialer Ereignisse zwischen beiden Studiengruppen auch 5 Jahre nach Stentimplantation unverändert bestehen blieb. Diese Tatsache bekräftigt, dass die Implantation goldbeschichteter Stents ungeachtet des Beobachtungsintervalls mit einem insgesamt erhöhten Risiko verbunden ist.

Insbesondere mussten sich diejenigen Patienten in der Goldstent-Gruppe, die bereits eine Reintervention benötigt hatten, wesentlich häufiger weiteren Zielgefäßrevaskularisationen unterziehen, als dies bei den entsprechenden Stahlstent-Patienten der Fall war. Diese Beobachtung deutet auf eine hochgradige Neointimahyperplasie und Restenose hin, die mit der Goldbeschichtung koronarer Stents und ihrer klinischen Indikation assoziiert sind. Nach Implantation unbeschichteter Palmaz-Schatz-Metallstents konnten Kimura et al. bei 143 behandelten Patienten ein günstiges klinisches und auch angiographisches Ergebnis in einem Intervall von 3 Jahren nach Stentimplantation nachweisen (Kimura et al. 1996). Die angiographischen Vergleichsdaten zeigten sogar eine Verbesserung des luminalen Durchmessers zwischen 6 Monaten und 3 Jahren. Die kumulative läsionsbezogene Revaskularisationsrate in diesem Zeitraum betrug 16,8%, wobei der größte Anteil an Reinterventionen innerhalb der ersten 8 Monate durchgeführt wurde (12,6%). Diese Zahlen sind mit der Revaskularisationsrate von 15,7% nach einem Jahr in der Stahlstent-Gruppe der vorliegenden Studie vergleichbar und unterscheiden sich deutlich von der Revaskularisationsrate in der Goldstent-Gruppe, die 25,1 % betrug.

Ein weiteres besorgniserregendes Ergebnis dieser Analyse ist die deutlich erhöhte Mortalitätsrate nach Implantation von Goldstents gegenüber der Stahlstent-Vergleichsgruppe. Dies stellt sich bildlich in der kontinuierlichen Separation der Kaplan-Meier-Überlebenskurven beider Gruppen im Verlauf von 5 Jahren dar (siehe

Abbildung 9). Die absolute Differenz des Mortalitätsrisikos zwischen beiden Gruppen zu Ungunsten der Goldstent-Gruppe hat sich während des zusätzlichen Beobachtungszeitraumes von 4 Jahren in dieser Studie mehr als verdreifacht. Über die Gründe dieser Entwicklung lässt sich nur spekulieren. Vorhergehende Studien haben, ebenso wie die vorliegende Studie, keine Zunahme thrombotischer Ereignisse nach Implantation goldbeschichteter Stents nachgewiesen. Eine kürzlich durchgeführte Studie zeigte jedoch eine unabhängige Verknüpfung der Restenoserate mit der 4-Jahres-Mortalität nach Stentimplantation (Schühlen et al. 2004). Interessanterweise profitierten in dieser Studie diejenigen Patienten mit hochgradiger Restenose von einer Zielgefäßrevaskularisation im Sinne einer reduzierten Mortalität.

Die Zunahme der Mortalität nach Implantation von Goldstents in der vorliegenden Studie könnte durch das mit diesen Stents verbundene erhöhte Restenoserisiko erklärt werden, das bislang in allen Studien über goldbeschichtete Stents nachzuweisen war.

Zudem identifizierte das in dieser Studie angewandte multivariate logistische Regressionsmodell die Implantation goldbeschichteter Stents als unabhängigen Vorhersagewert für die 5-Jahres-Mortalität.

## **6. Schlussfolgerung**

Die Beschichtung koronarer Stents mit Gold beeinflusst in negativer Weise die Langzeit-Überlebensrate ohne schwere kardiale Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die sich einer Stentimplantation unterziehen.

Sie ist mit einer erhöhten Rate wiederholter Zielgefäßrevaskularisationen assoziiert und scheint die Patienten einem erhöhten Mortalitätsrisiko auszusetzen.

Zwei ganz wesentliche Schlussfolgerungen lassen sich aus den Ergebnissen dieser Studie ableiten. Erstens, dass Stents mit geringerer Wirksamkeit, wie der hier eingesetzte Inflow Goldstent, ihren stimulierenden Effekt auf die Neointimahyperplasie über einen langen Zeitraum hinweg aufrechterhalten. Und zweitens, dass die fortwährend erhöhte Restenoserate eine nachteilige Wirkung auf die Überlebensrate hat.



Diese Erkenntnisse könnten von ganz aktueller Relevanz sein.

Jüngste Studien über den Einsatz medikamentenbeschichteter Stents (DES = drug-eluting stents) zeigten eine deutliche Reduktion der Neointimahyperplasie und der In-stent-Restenose (Morice et al. 2002; Park et al. 2003; Dibra et al. 2005; Van de Werf 2006). Die Wirkung der drug-eluting stents beruht auf einer lokalen Zytostatikaabgabe aus einer in den Stent integrierten Polymerschicht und der daraus resultierenden Hemmung der Zellproliferation als Ursache der Neointimaformation.

Hierbei kommen vor allem die Substanzen Rapamycin (Sirolimus) und seine Analoga sowie Paclitaxel zur Anwendung.

Nachteile der DES bestehen leider nicht nur in wesentlich höheren Materialkosten, sondern insbesondere auch in einer erhöhten Inzidenz von Stent-Thrombosen, die durch die verzögerte Einheilung des Stents in die Gefäßintima bedingt ist und – wie eine aktuelle Metaanalyse der Cleveland Clinic, Ohio zeigt – besonders nach verfrühtem Absetzen der antithrombotischen Medikation auftritt (Bavry et al. 2006).

Nichtsdestotrotz zeigt die vorliegende Studie, dass eine höhere Restenoserate nach Stentimplantation mit einer deutlichen Zunahme kardialer Ereignisse und einem erhöhten Mortalitätsrisiko im langfristigen Verlauf assoziiert ist, sodass dem Einsatz von Stents mit hohem Wirkungsgrad hinsichtlich der Minimierung des Restenoserisikos auch künftig größte Bedeutung beigemessen werden muss.

Die aktuell aufgrund ihres Langzeiteffektes entfachte Diskussion über drug eluting stents verdeutlicht einmal mehr die Wichtigkeit eines adäquaten Nachbeobachtungszeitraumes zur Evaluation neuer medizinischer Methoden – eine Erkenntnis, die durch die vorliegende Arbeit weiter untermauert wird.

## 7. Zusammenfassung

**Hintergrund:** In einer bereits veröffentlichten randomisierten Studie wurde gezeigt, dass die Implantation goldbeschichteter Koronarstents, hauptsächlich aufgrund eines erhöhten Restenoserisikos, mit einem schlechteren mittelfristigen klinischen Ergebnis assoziiert ist als die Implantation unbeschichteter Stahlstents.

Das klinische Langzeitergebnis und insbesondere das Mortalitätsrisiko nach Implantation goldbeschichteter Stents sind bisher unbekannt.

**Methodik:** Es wurden 731 Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die sich einer koronaren Stentimplantation unterzogen, in diese randomisierte Studie eingeschlossen: 367 Patienten erhielten einen goldbeschichteten, 364 einen unbeschichteten Stahlstent mit identischem Stentdesign. Der klinische Verlauf nach Stentimplantation wurde nach einem Jahr und erneut nach 5 Jahren untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie war die kumulative Inzidenz unerwünschter kardialer Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt oder Zielgefäßrevaskularisation). Ein sekundärer Endpunkt war die Inzidenz von Todesfällen.

**Ergebnisse:** Ein 5-Jahres-Follow-up wurde bei 97,5% der Patienten erreicht. Die Inzidenz des primären Endpunktes betrug 51% in der Goldstent-Gruppe und 40% in der Stahlstent-Gruppe ( $P=0,005\%$ ). Bemerkenswert ist die Zunahme des Mortalitätsunterschiedes zwischen beiden Studiengruppen zu Ungunsten der Goldstent-Gruppe im Langzeitverlauf. Dieser betrug nach einem Jahr 1,6% und nach 5 Jahren 4,9% ( $P=0,09$ ). In einer multivariaten Analyse zeigte sich, dass die Implantation goldbeschichteter Stents als unabhängiger Risikofaktor mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden ist (Relatives Risiko 1,46 [95% Konfidenzintervall 1,02-2,09],  $P=0,04$ ).

**Schlussfolgerung:** Diese Studie belegt, dass die Implantation goldbeschichteter Stents mit einem anhaltend erhöhten Risiko unerwünschter kardialer Ereignisse assoziiert ist und zudem bei den betroffenen Patienten das Langzeit-Mortalitätsrisiko erhöht.

## 8. Literaturverzeichnis

- Abdelmeguid, A. E., Topol, E. J., Whitlow, P. L., Sapp, S. K. and Ellis, S. G. (1996). "Significance of Mild Transient Release of Creatine Kinase–MB Fraction After Percutaneous Coronary Interventions." Circulation **94**(7): 1528-1536.
- Abizaid, A., Kornowski, R., Mintz, G. S., Hong, M. K., Abizaid, A. S., Mehran, R., Pichard, A. D., Kent, K. M., Satler, L. F., Wu, H., Popma, J. J. and Leon, M. B. (1998). "The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation." J Am Coll Cardiol **32**(3): 584-9.
- Alt, E. and Schömig, A. (1998). The Inflow coronary stent. Handbook of coronary stents. P. W. Serruys and M. J. B. Kutryk. London, Martin Dunitz: 265-73.
- Aronson, D., Bloomgarden, Z. and Rayfield, E. J. (1996). "Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients." J Am Coll Cardiol **27**(3): 528-35.
- Balcon, R., Beyar, R., Chierchia, S., De Scheerder, I., Hugenholtz, P. G., Kiemeneij, F., Meier, B., Meyer, J., Monassier, J. P. and Wijns, W. for the Study Group of the Working Group on Coronary Circulation (1997). "Recommendations on stent manufacture, implantation and utilization." Eur Heart J **18**(10): 1536-1547.
- Barth, K. H., Virmani, R., Froelich, J., Takeda, T., Lossef, S. V., Newsome, J., Jones, R. and Lindisch, D. (1996). "Paired Comparison of Vascular Wall Reactions to Palmaz Stents, Strecker Tantalum Stents, and Wallstents in Canine Iliac and Femoral Arteries." Circulation **93**(12): 2161-2169.
- Bauters, C., Hubert, E., Prat, A., Bougrimi, K., Van Belle, E., McFadden, E. P., Amouyel, P., Lablanche, J. M. and Bertrand, M. (1998). "Predictors of restenosis after coronary stent implantation." J Am Coll Cardiol **31**(6): 1291-8.

- Bauters, C. and Isner, J. M. (1997). "The biology of restenosis." Prog Cardiovasc Dis **40**(2): 107-16.
- Bavry, Kumbhani, Helton, Borek, Mood and Bhatt (2006). "Late Thrombosis of Drug-Eluting Stents: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials." The American Journal of Medicine **119**(12): 1056-1061.
- Bhatt, D. L. and Topol, E. J. (2003). "Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy." Nat Rev Drug Discov **2**(1): 15-28.
- CAPRIE Steering Committee (1996). "A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)." The Lancet **348**: 1329-1339.
- Chien, S., Li, S. and Shyy, Y. J. (1998). "Effects of mechanical forces on signal transduction and gene expression in endothelial cells." Hypertension **31**(1 Pt 2): 162-9.
- Coller, B. S. (1999). "Potential non-glycoprotein IIb/IIIa effects of abciximab." American Heart Journal **138**(1): s1-s5.
- De Scheerder, I., Wang, K., Sohler, J., Verbeken, E., Zhou, X. R., Frooyen, L., Van Humbeeck, J. and Van de Werf, F. (1998). "Metallic surface treatment using electrochemical polishing decreases thrombogenicity and neointimal hyperplasia after coronary stent implantation in a porcine model (abstract)." J Am Coll Cardiol **31**: 277A.
- Denninger, M. H., Necciari, J., Serre-Lacroix, E. and Sissmann, J. (1999). "Clopidogrel antiplatelet activity is independent of age and presence of atherosclerosis." Semin Thromb Hemost **25 Suppl 2**: 41-5.

- Dibra, A., Kastrati, A., Mehilli, J., Pache, J., Schuhlen, H., von Beckerath, N., Ulm, K., Wessely, R., Dirschinger, J., Schomig, A. and the ISAR-DIABETES Study Investigators (2005). "Paclitaxel-Eluting or Sirolimus-Eluting Stents to Prevent Restenosis in Diabetic Patients  
10.1056/NEJMoa044372." N Engl J Med **353**(7): 663-670.
- Dibra, A., Kastrati, A., Mehilli, J., Pache, J., von Oepen, R., Dirschinger, J. and Schomig, A. (2005). "Influence of stent surface topography on the outcomes of patients undergoing coronary stenting: a randomized double-blind controlled trial." Catheter Cardiovasc Interv. **65**(3): 374-80.
- Dirschinger, J., Kastrati, A., Neumann, F. J., Boekstegers, P., Elezi, S., Mehilli, J., Schühlen, H., Pache, J., Alt, E., Blasini, R., Steinbeck, G. and Schömig, A. (1999). "Influence of balloon pressure during stent placement in native coronary arteries on early and late angiographic and clinical outcome : A randomized evaluation of high-pressure inflation." Circulation **100**(9): 918-23.
- Edelman, E. R. and Rogers, C. (1996). "Hoop dreams. Stents without restenosis." Circulation **94**: 1199-202.
- Edelman, E. R., Seifert, P., Groothuis, A., Morss, A., Bornstein, D. and Rogers, C. (2001). "Gold-Coated NIR Stents in Porcine Coronary Arteries." Circulation **103**(3): 429-434.
- Elezi, S., Kastrati, A., Neumann, F. J., Hadamitzky, M., Dirschinger, J. and Schömig, A. (1998). "Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement." Circulation **98**(18): 1875-80.
- Elezi, S., Kastrati, A., Pache, J., Wehinger, A., Hadamitzky, M., Dirschinger, J., Neumann, F. J. and Schömig, A. (1998). "Diabetes mellitus and the clinical and

angiographic outcome after coronary stent placement." J Am Coll Cardiol **32**(7): 1866-73.

Ellis, S. G., Vandormael, M. G., Cowley, M. J., DiSciascio, G., Deligonul, U., Topol, E. J. and Bulle, T. M. (1990). "Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group." Circulation **82**(4): 1193-202.

Faulds, D. and Sorkin, E. (1994). "Abciximab (c7E3 Fab): a review of its pharmacology and therapeutic potential in ischaemic heart disease." Drugs **48**: 583-98.

Fischman, D. L., Leon, M. B., Baim, D. S., Schatz, R. A., Savage, M. P., Penn, I., Detre, K., Veltri, L., Ricci, D., Nobuyoshi, M., Cleman, M., Heuser, R., Almond, D., Teirstein, P. S., Fish, R. D., Colombo, A., Brinker, J., Moses, J., Shaknovich, A., Hirshfeld, J., Bailey, S., Ellis, S., Rake, R. and Goldberg, S. (1994). "A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease." N Engl J Med **331**(8): 496-501.

Gawaz, M. (1999). "Das Blutplättchen: Physiologie, Pathophysiologie, Membranrezeptoren, antithrombozytäre Wirkstoffe und antithrombozytäre Therapie bei koronarer Herzerkrankung." Stuttgart, New York: Thieme.

Gawaz, M., Seyfarth, M., Müller, I., Rüdiger, S., Pogatsa-Murray, G., Wolf, B. and Schömig, A. (2001). "Comparison of effects of clopidogrel versus ticlopidine on platelet function in patients undergoing coronary stent placement." Am J Cardiol **87**(3): 332-6.

- Herbert, J. M., Frehel, D., Vallee, E., Kieffer, G., Gouy, D., Berger, Y., Necciari, J., Defreyn, G. and Maffrand, J. P. (1993). "Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent." Cardiovasc Drug Rev **11**: 180-98.
- Hoffmann, R., Mintz, G. S., Dussailant, G. R., Popma, J. J., Pichard, A. D., Satler, L. F., Kent, K. M., Griffin, J. and Leon, M. B. (1996). "Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study." Circulation **94**: 1247-54.
- Hollopeter, G., Jantzen, H. M., Vincent, D., Li, G., England, L., Ramakrishnan, V., Yang, R. B., Nurden, P., Nurden, A., Julius, D. and Conley, P. B. (2001). "Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs." Nature **409**(6817): 202-7.
- Hu, Y., Bock, G., Wick, G. and Xu, Q. (1998). "Activation of PDGF receptor alpha in vascular smooth muscle cells by mechanical stress." Faseb J **12**(12): 1135-42.
- Investigators, T. E. (1998). "Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade." Lancet **352**: 87-92.
- Kastrati, A., Dirschinger, J., Boekstegers, P., Elezi, S., Schühlen, H., Pache, J., Steinbeck, G., Schmitt, C., Ulm, K., Neumann, F. J. and Schömig, A. (2000). "Influence of stent design on 1-year outcome after coronary stent placement: a randomized comparison of five stent types in 1,147 unselected patients." Catheter Cardiovasc Interv **50**(3): 290-7.
- Kastrati, A., Elezi, S., Dirschinger, J., Hadamitzky, M., Neumann, F. J. and Schomig, A. (1999). "Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement." Am J Cardiol **83**(12): 1617-22.

- Kastrati, A., Mehilli, J., Dirschinger, J., Dotzer, F., Schuhlen, H., Neumann, F. J., Fleckenstein, M., Pfafferott, C., Seyfarth, M. and Schomig, A. (2001). "Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial." Circulation **103**(23): 2816-21.
- Kastrati, A., Mehilli, J., Dirschinger, J., Pache, J., Ulm, K., Schühlen, H., Seyfarth, M., Schmitt, C., Blasini, R., Neumann, F. and Schömig, A. (2001). "Restenosis after coronary placement of various stent types." Am J Cardiol **87**(1): 34-39.
- Kastrati, A., Mehilli, J., Schühlen, H., Dirschinger, J., Dotzer, F., ten Berg, J. M., Neumann, F. J., Bollwein, H., Volmer, C., Gawaz, M., Berger, P. B. and Schömig, A. (2004). A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. N Engl J Med. **350**: 232-8.
- Kastrati, A., Schömig, A., Dirschinger, J., Mehilli, J., von Welser, N., Pache, J., Schühlen, H., Schilling, T., Schmitt, C. and Neumann, F. J. (2000). "Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents: results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease." Circulation **101**(21): 2478-83.
- Kastrati, A., Schömig, A., Elezi, S., Dirschinger, J., Mehilli, J., Schühlen, H., Blasini, R. and Neumann, F. J. (1999). "Prognostic value of the modified American College of Cardiology/American Heart Association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement." Circulation **100**(12): 1285-90.
- Kastrati, A., Schömig, A., Elezi, S., Schühlen, H., Dirschinger, J., Hadamitzky, M., Wehinger, A., Hausleiter, J., Walter, H. and Neumann, F. J. (1997). "Predictive factors of restenosis after coronary stent placement." J Am Coll Cardiol **30**(6): 1428-36.



Kastrati, A., Schühlen, H., Hausleiter, J., Walter, H., Zitzmann-Roth, E., Hadamitzky, M., Elezi, S., Ulm, K., Dirschinger, J., Neumann, F. J. and Schömig, A. (1997). "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 **96**(2): 462-7.

Kimura, T., Yokoi, H., Nakagawa, Y., Tamura, T., Kaburagi, S., Sawada, Y., Sato, Y., Yokoi, H., Hamasaki, N., Nosaka, H. and Nobuyoshi, M. (1996). "Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents." N Engl J Med **334**(9): 561-6.

Kleiman, N., Raizner, A., Jordan, R., Wang, A., Norton, D., Mace, K., Joshi, A., Collier, B. and Weisman, H. (1995). "Differential inhibition of platelet aggregation induced by adenosine diphosphate or a thrombin receptor-activating peptide in patients treated with bolus chimeric 7E3 Fab: implications for inhibition of the internal pool of GPIIb/IIIa receptors." J Am Coll Cardiol **26**(7): 1665-1671.

Kuntz, R. E., Gibson, C. M., Nobuyoshi, M. and Baim, D. S. (1993). "Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy." J Am Coll Cardiol **21**: 15-25.

Laskey, W. K. and Assadourian, A. (2000). "A stent is a stent is a stent (not)." Catheterization and Cardiovascular Interventions **50**(3): 298-299.

Lau, K.-W., Mak, K.-H., Hung, J.-S. and Sigwart, U. (2004). "Clinical impact of stent construction and design in percutaneous coronary intervention." American Heart Journal **147**(5): 764-773.

- Leon, M. B., Baim, D. S., Popma, J. J., Gordon, P. C., Cutlip, D. E., Ho, K. K. L., Giambartolomei, A., Diver, D. J., Lasorda, D. M., Williams, D. O., Pocock, S. J. and Kuntz, R. E. (1998). "A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting." N Engl J Med **339**(23): 1665-1671.
- Mehran, R., Dangas, G., Abizaid, A. S., Mintz, G. S., Lansky, A. J., Satler, L. F., Pichard, A. D., Kent, K. M., Stone, G. W. and Leon, M. B. (1999). "Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome." Circulation **100**(18): 1872-8.
- Mehran, R., Dangas, G., Mintz, G. S., Lansky, A. J., Pichard, A. D., Satler, L. F., Kent, K. M., Stone, G. W. and Leon, M. B. (2000). "Atherosclerotic Plaque Burden and CK-MB Enzyme Elevation After Coronary Interventions : Intravascular Ultrasound Study of 2256 Patients." Circulation **101**(6): 604-610.
- Morice, M.-C., Serruys, P. W., Sousa, J. E., Fajadet, J., Ban Hayashi, E., Perin, M., Colombo, A., Schuler, G., Barragan, P., Guagliumi, G., Molnar, F., Falotico, R. and the RAVEL Study Group (2002). "A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization 10.1056/NEJMoa012843." N Engl J Med **346**(23): 1773-1780.
- Müller, I., Seyfarth, M., Rüdiger, S., Wolf, B., Pogatsa-Murray, G., Schömig, A. and Gawaz, M. (2001). "Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement." Heart **85**(1): 92-3.
- Neumann, F. J., Kastrati, A., Schmitt, C., Blasini, R., Hadamitzky, M., Mehilli, J., Gawaz, M., Schleef, M., Seyfarth, M., Dirschinger, M. and Schömig, A. (2000). "Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction." J Am Coll Cardiol **35**(4): 915-21.

- Pache, J., Kastrati, A., Mehilli, J., Gawaz, M., Neumann, F. J., Seyfarth, M., Hall, D., Braun, S., Dirschinger, J. and Schomig, A. (2002). "Clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting: Value of a high-loading-dose regimen." Catheter Cardiovasc Interv **55**(4): 436-41.
- Pache, J., Kastrati, A., Mehilli, J., Schuhlen, H., Dotzer, F., Hausleiter, J., Fleckenstein, M., Neumann, F. J., Sattelberger, U., Schmitt, C., Muller, M., Dirschinger, J. and Schomig, A. (2003). "Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial." J Am Coll Cardiol **41**(8): 1283-8.
- Palmaz, J. C., Bailey, S., Marton, D. and Sprague, E. (2002). "Influence of stent design and material composition on procedure outcome." Journal of Vascular Surgery **36**(5): 1031-1039.
- Palmaz, J. C., Benson, A. and Sprague, E. A. (1999). "Influence of surface topography on endothelialization of intravascular metallic material." J Vasc Interv Radiol. **10**(4): 439-44.
- Palmaz, J. C., Sibbitt, R. R., Reuter, S. R., Tio, F. O. and Rice, W. J. (1985). "Expandable intraluminal graft: a preliminary study. Work in progress." Radiology **156**:73-77.
- Palmaz, J. C., Sibbitt, R. R., Tio, F. O., Reuter, S. R., Peters, J. E. and Garcia, F. (1986). "Expandable intraluminal vascular graft: a feasibility study." Surgery **99**: 199-205.
- Palmaz, J. C., Windeler, S. A., Garcia, F., Tio, F. O., Sibbitt, R. R. and Reuter, S. R. (1986). "Atherosclerotic rabbit aortas: expandable intraluminal grafting." Radiology **160**(3):723-6.

- Park, S. J., Lee, C. W., Hong, M. K., Kim, J. J., Park, S. W., Tahk, S. J., Jang, Y. S., Seung, K. B., Yang, J. Y. and Jeong, M. H. (2002). "Comparison of gold-coated NIR stents with uncoated NIR stents in patients with coronary artery disease." Am J Cardiol **89**(7): 872-5.
- Park, S.-J., Shim, W. H., Ho, D. S., Raizner, A. E., Park, S.-W., Hong, M.-K., Lee, C. W., Choi, D., Jang, Y., Lam, R., Weissman, N. J. and Mintz, G. S. (2003). "A Paclitaxel-Eluting Stent for the Prevention of Coronary Restenosis 10.1056/NEJMoa021007." N Engl J Med **348**(16): 1537-1545.
- Pomerantsev, E. V., Kobayashi, Y., Fitzgerald, P. J., Grube, E., Sanders, W. J., Alderman, E. L., Oesterle, S. N., Yock, P. G. and Stertz, S. H. (1998). "Coronary stents: In vitro aspects of an angiographic and ultrasound quantification with in vivo correlation." Circulation **98**(15): 1495-503.
- Quinn, M. J. and Fitzgerald, D. J. (1999). "Ticlopidine and clopidogrel." Circulation **100**(15): 1667-72.
- Reifart, N., Morice, M. C., Silber, S., Benit, E., Hauptmann, K. E., de Sousa, E., Webb, J., Kaul, U., Chan, C., Thuesen, L., Guagliumi, G., Coughan, M. and Dawkins, K. (2004). "The NUGGET study: NIR ultra gold-gilded equivalency trial." Catheter Cardiovasc Interv **62**(1): 18-25.
- Rogers, C. and Edelman, E. R. (1995). "Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis." Circulation **91**(12): 2995-3001.
- Schömig, A., Kastrati, A., Mudra, H., Blasini, R., Schühlen, H., Klauss, V., Richardt, G. and Neumann, F. J. (1994). "Four-year experience with Palmaz-Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure." Circulation **90**(6): 2716-24.

- Schömig, A., Neumann, F.-J., Kastrati, A., Schühlen, H., Blasini, R., Hadamitzky, M., Walter, H., Zitzmann-Roth, E.-M., Richardt, G., Alt, E., Schmitt, C. and Ulm, K. (1996). "A Randomized Comparison of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy after the Placement of Coronary-Artery Stents  
10.1056/NEJM199604253341702." N Engl J Med **334**(17): 1084-1089.
- Schühlen, H., Kastrati, A., Mehilli, J., Hausleiter, J., Pache, J., Dirschinger, J. and SchomigSchömig, A. (2004). "Restenosis detected by routine angiographic follow-up and late mortality after coronary stent placement." American Heart Journal **147**(2): 317-322.
- Schühlen, H., Kastrati, A., Pache, J., Dirschinger, J. and Schömig, A. (2001).  
"Sustained benefit over four years from an initial combined antiplatelet regimen after coronary stent placement in the ISAR trial." Am J cardiol **87**(4): 397-400.
- Schwartz, R. S. (1998). "Pathophysiology of restenosis: interaction of thrombosis, hyperplasia, and/or remodeling." Am J Cardiol **81**(7A): 14E-17E.
- Scott, N. A. (2006). "Restenosis following implantation of bare metal coronary stents: Pathophysiology and pathways involved in the vascular response to injury." Advanced Drug Delivery Reviews **Volume 58**( Issue 3): Pages 358-376.
- Serruys, P. W., 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, J. J., van den Heuvel, P., Delcan, J. and Morel, M. A. (1994). "A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease." N Engl J Med **331**(8): 489-95.
- Sheth, S., Litvack, F., Dev, V., Fishbein, M. C., Forrester, J. S. and Eigler, N. (1996).  
"Subacute thrombosis and vascular injury resulting from slotted-tube nitinol

- and stainless steel stents in a rabbit carotid artery model." Circulation **94**(7): 1733-40.
- Simon, C., Palmaz, J. C. and Sprague, E. A. (2000). "Influence of topography on endothelialization of stents: clues for new designs." J Long Term Eff Med Implants **10**(1-2): 143-51.
- Simon, D. I., Xu, H., Ortlepp, S., Rogers, C. and Rao, N. K. (1997). "7E3 monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa cross-reacts with the leukocyte integrin Mac-1 and blocks adhesion to fibrinogen and ICAM-1." Arterioscler Thromb Vasc Biol **17**(3): 528-35.
- Tanigawa, N., Sawada, S. and Kobayashi, M. (1995). "Reaction of the aortic wall to six metallic stent materials." Acad Radiol **2**(5): 379-84.
- The CAPTURE investigators (1997). "Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study." The Lancet **349**(9063): 1429-1435.
- The EPILOG Investigators (1997). "Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization." N Engl J Med **336**(24): 1689-96.
- The ESPRIT Investigators (2000). "Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial." Lancet **356**(9247): 2037-44.
- Thebault, J. J., Kieffer, G. and Cariou, R. (1999). "Single-dose pharmacodynamics of clopidogrel." Semin Thromb Hemost **25 Suppl 2**: 3-8.

Thom, T., Haase, N., Rosamond, W., Howard, V. J., Rumsfeld, J., Manolio, T., Zheng, Z.-J., Flegal, K., O'Donnell, C., Kittner, S., Lloyd-Jones, D., Goff, D. C., Jr, Hong, Y., Members of the Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, Adams, R., Friday, G., Furie, K., Gorelick, P., Kissela, B., Marler, J., Meigs, J., Roger, V., Sidney, S., Sorlie, P., Steinberger, J., Wasserthiel-Smoller, S., Wilson, M. and Wolf, P. (2006). "Heart Disease and Stroke Statistics--2006 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.171600." Circulation **113**(6): e85-151.

Van de Werf, F. (2006). "Drug-Eluting Stents in Acute Myocardial Infarction 10.1056/NEJMe068165." N Engl J Med **355**(11): 1169-1170.

Vom Dahl, J. J., Haager, P. K., Grube, E., Gross, M., Beythien, C., Kromer, E. P., Cattelaens, N., Hamm, C. W., Hoffmann, R., Reineke, T. and Klues, H. G. (2002). "Effects of gold coating of coronary stents on neointimal proliferation following stent implantation." Am J Cardiol **89**(7): 801-5.

Zitter, H. and Plenk, H., Jr. (1987). "The electrochemical behavior of metallic implant materials as an indicator of their biocompatibility." J Biomed Mater Res **21**(7): 881-96.

## **Danksagung**

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

Bei Herrn Professor Dr. med. Adnan Kastrati möchte ich mich für die Unterstützung in der statistischen Auswertung und Korrektur der Arbeit herzlich bedanken.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Stentgruppe, vor allem Frau Hösl, möchte ich für ihre freundliche und sehr hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Studie danken.

Meinen persönlichen Betreuern, Frau Priv. Doz. Dr. med. Julinda Mehilli sowie Herrn Priv. Doz. Dr. med. Jürgen Pache, danke ich herzlichst für die enge Zusammenarbeit während meiner Doktorandenzeit. Neben ihrer klinischen Arbeit waren sie immer freundliche und geduldige Ansprechpartner.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Frau Katja, meinen Eltern und meinen Geschwistern, die mir bei der Entstehung und Durchsicht dieser Arbeit stets mit Rat und Tat zur Seite standen.



## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

**Name:** Christian Schaut

**Geburtsdatum:** 29.06.1978

**Geburtsort:** Mannheim

**Staatsangehörigkeit:** deutsch

### Ausbildung:

1988 – 1997 Gymnasium Hemsbach mit Abschluss Abitur

10/ 1998 – 09/ 2001 Humanmedizin, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

10/ 2001 – 09/ 2005 Humanmedizin, Technische Universität München

09/ 2001 Physikum

03/ 2003 1. Staatsexamen

09/ 2004 2. Staatsexamen

10/ 2004 – 09/ 2005 Praktisches Jahr:

1. Terial: Kinderheilkunde, Klinikum rechts der Isar und  
Kinderkrankenhaus Schwabing, München

2. Terial: Chirurgie, Kreisspital Muri, Schweiz

3. Terial: Innere Medizin, Rotkreuzkrankenhaus, München

10/2005 3. Staatsexamen

### Tätigkeitsfeld:

11.11.2005 Approbation als Arzt

seit 01.01.2006 Assistenzarzt an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
des städtischen Klinikums Karlsruhe