

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen der Technischen Universität München  
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

**Auswirkungen von  
Diabetes mellitus auf Langzeitergebnisse von Drug-Eluting Stents**

Andreas H. K. Dietrich

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. apl. Prof. Dr. J. Mehilli
2. Univ.-Prof. Dr. J. J. Hauner

Die Dissertation wurde am 19.01.2010 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.04.2010 angenommen.

**Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Hintergrund</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1 Die koronare Herzkrankheit (KHK) und ihre Behandlung</b> .....	<b>8</b>
<b>1.2 Die koronare Herzkrankheit und Diabetes mellitus</b> .....	<b>9</b>
<b>2. Zielsetzung der Arbeit</b> .....	<b>13</b>
<b>3. Methodik</b> .....	<b>14</b>
<b>3.1 Studiendesign</b> .....	<b>14</b>
<b>3.2 Studienpopulation</b> .....	<b>14</b>
<b>3.2.1 Einschlusskriterien</b> .....	<b>14</b>
<b>3.2.2 Ausschlusskriterien</b> .....	<b>14</b>
<b>3.3 Therapie</b> .....	<b>15</b>
<b>3.3.1 Koronarintervention</b> .....	<b>15</b>
<b>3.3.2 Ergänzende pharmakologische Therapie</b> .....	<b>16</b>
<b>3.4 Patientennachsorge</b> .....	<b>17</b>
<b>3.4.1 Nachsorge während des stationären Aufenthaltes</b> .....	<b>17</b>
<b>3.4.2 Nachsorge nach dem stationären Aufenthalt</b> .....	<b>17</b>
<b>3.5 Quantitative Koronaranalyse</b> .....	<b>19</b>
<b>3.6 Studienendpunkte</b> .....	<b>21</b>
<b>3.7 Definitionen</b> .....	<b>22</b>
<b>3. Statistische Analyse</b> .....	<b>28</b>
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>30</b>
<b>4.1 Klinische Charakteristika</b> .....	<b>30</b>
<b>4.2 Klinischer Verlauf: 30 Tage</b> .....	<b>32</b>
<b>4.3 Angiographische Ergebnisse</b> .....	<b>33</b>

4.4 Klinische Langzeitergebnisse .....	35
5. Diskussion.....	39
5.1 Limitationen der Studie.....	42
5.2 Schlussfolgerung .....	42
6. Zusammenfassung .....	44
7. Literaturverzeichnis.....	46
8. Danksagung .....	58
9. Lebenslauf.....	59

## **Abbildungsverzeichnis**

**Abb. 1: Kontrastmittelgabe bei der Koronarangiographie.**

**Abb. 2: Quantitative Koronaranalyse (QCA) der rechten Koronararterie (Archiv des QCA-Labors des Deutschen Herzzentrums München).**

**Abb. 3: Inzidenz angiographisch und klinisch manifester Restenosen (mit Zielläsionsrevaskularisation behandelt).**

**Abb. 4: Kaplan-Meier-Kurven für die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit und ohne Diabetes.**

**Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurven für die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Myokardinfarkt bei Patienten mit und ohne Diabetes.**

## **Tabellenverzeichnis**

**Tab. 1: Einteilung der Angina pectoris nach Kriterien der Canadian Cardiovascular Society.**

**Tab. 2: TIMI Klassifikation zur Einschätzung der Koronarperfusion.**

**Tab. 3: Demographische, klinische und angiographische Baseline-Charakteristika.**

**Tab. 4: Angiographische Ergebnisse.**

**Tab. 5: Unabhängige Prädiktoren der 3-Jahres-Mortalität.**

## **Verzeichnis der Abkürzungen**

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ACE</b>	Angiotensin Converting Enzyme; deutsch: Angiotensin-konvertierendes Enzym
<b>Atm</b>	Einheit des Drucks; Einheitenname: Physikalische Atmosphäre
<b>BMS</b>	Bare Metal Stent; deutsch: Unbeschichteter Stent
<b>bzw.</b>	Beziehungsweise
<b>CI</b>	Confidenzintervall
<b>CABG</b>	Coronary Artery Bypass Graft; deutsch: Aortokoronare Bypass-Operation
<b>DES</b>	Drug-Eluting Stent; deutsch: Medikamentenbeschichteter Stent
<b>GUSTO</b>	Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries
<b>LCX</b>	Left Circumflex; deutsch: Ramus circumflexus
<b>LMCA</b>	Left Main Coronary Artery; deutsch: Linker Hauptstamm
<b>Mm</b>	Millimeter
<b>mmHg</b>	Millimeter Quecksilbersäule
<b>N</b>	Anzahl
<b>oGTT</b>	Oraler Glukosetoleranztest
<b>PES</b>	Paclitaxel-Eluting Stent; deutsch: Paclitaxelbeschichteter Stent
<b>PCI</b>	Percutaneous Coronary Intervention; deutsch: Perkutane Koronarintervention
<b>PTCA</b>	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty; deutsch:

	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
<b>QCA</b>	Quantitative Koronaranalyse
<b>RCA</b>	Right Coronary Artery; deutsch: Rechte Koronararterie
<b>RIVA</b>	Ramus interventricularis anterior
<b>SES</b>	Sirolimus-Eluting Stent; deutsch: Sirolimusbeschichteter Stent
<b>SD</b>	Standard Deviation; deutsch: Standardabweichung
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>TIMI</b>	Thrombolysis in Myocardial Infarction
<b>TLR</b>	Target Lesion Revascularisation; deutsch: Revaskularisation der Zielläsion
<b>WHO</b>	World Health Organization; deutsch: Weltgesundheitsorganisation

## **1. Hintergrund**

### **1.1 Die koronare Herzkrankheit (KHK) und ihre Behandlung**

Erkrankungen des Herzkreislaufsystems sind in den westlichen Industrieländern die häufigsten zum Tode führenden Krankheiten, die weltweit jährlich ca. 17,5 Millionen Todesfälle verursachen und somit 30% aller Todesfälle bedingen [World Health Organization 2007].

Die KHK ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen. Beim Myokardinfarkt als akute Manifestationsform der KHK kommt es zu einem Gefäßverschluss, der durch rupturierende Plaques und/oder eine lokale Blutgerinnselbildung verursacht wird.

Die KHK und der akute Myokardinfarkt gehen mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher [Chambless et al. 1990]. Vordringliches Ziel in der Therapie eines akuten Myokardinfarktes zur Verbesserung der Prognose ist deshalb die schnelle Wiederherstellung des koronaren Blutflusses [The GUSTO Angiographic Investigators 1993]. Die perkutane Koronarintervention (PCI) stellt die bevorzugte Behandlungsmethode bei diesen Patienten dar [Van de Werf et al. 2003]. Bei der perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA) wird mittels eines aufblasbaren Ballons eine Engstelle in einem Koronargefäß aufgedehnt. Es zeigte sich jedoch, dass sich die therapierten Gefäße bei alleiniger PTCA in 12,7% der Fälle nach einem Monat und in 52,5% der Fälle nach einem Jahr wieder verschlossen [Nobuyoshi et al. 1988]. Um diesem Effekt entgegenzuwirken, werden heute im bundesweiten Durchschnitt aufgrund der besseren Akut- und Langzeitergebnisse in etwa 81% der



Interventionen mechanische Gefäßstützen, so genannte Stents, implantiert [van Buuren et al. 2005]. Ein wichtiges Langzeitproblem nach Implantation von unbeschichteten Koronarstents (Bare-metal Stents [BMS]) stellt die Entwicklung von Rezidivstenosen dar, die angiographisch bei 15-50% der so behandelten Patienten beobachtet werden und bei 10-30% der Patienten zu einer Reintervention im Zielgefäß führen [Bauters et al. 1998; Kastrati et al. 1997]. Erst durch die Kombination von BMS mit biologisch aktiven Substanzen, welche nach der Implantation in die Gefäßwand abgegeben werden (sogenannte Drug-Eluting Stents [DES]), sowie durch eine Verbesserung der Implantationstechniken, die Benutzung höherer Ballondrücke [Nakamura et al. 1995] und die Optimierung der antithrombozytären Therapie, konnte eine signifikante Reduktion der Restenoserate sowie eine Reduzierung der Notwendigkeit erneuter Revaskularisationen erreicht werden [Morice et al. 2002; Sousa et al. 2003a+b; Moses et al. 2003; Stone et al. 2004; Babapulle et al. 2004; Stone et al. 2005].

## **1.2 Die koronare Herzkrankheit und Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus stellt einen häufigen und bedeutenden Risikofaktor für die Entwicklung und Progression einer koronaren Herzkrankheit dar [Kannel WB et al. 1979; Lemp et al. 1987; Stamler J et al. 1993]. Mit steigender Prävalenz wächst Diabetes auch deswegen zu einem immer größeren Problem der weltweiten öffentlichen Gesundheitspflege [Taubert et al. 2003]. Die koronare Herzkrankheit ist für 75% aller Krankenhausaufnahmen und 80% der Todesfälle bei Diabetikern verantwortlich [Laakso et al. 1997; Geiss et al. 1995; Pyörolä 1987; Barreto-Connor et al. 1997]. Insbesondere Diabetiker neigen zu einer diffusen und rasch fortschreitenden Form der koronaren Herzkrankheit, welche die Wahrscheinlichkeit einer notwendigen Revaskularisation

erhöht [Goraya et al. 2002; Luscher et al. 2003; Hurst et al. 2003]. Mehrere mutmaßliche Mechanismen, einschließlich vermehrter systemischer inflammatorischer Reaktion, erhöhten Langzeitblutzuckerwerten, Höhe des Insulinplasmalevels und Art der medikamentösen Therapie, werden für die neointimale Hyperplasie nach Koronarstenting verantwortlich gemacht [Seabra-Gomes 2006]. PCI und aortokoronare Bypass-Operation (CABG) sind empfohlene Revaskularisationsstrategien für solche Patienten. Heute sind etwa 25% der Patienten, die sich einer solchen chirurgischen oder interventionellen Revaskularisation unterziehen, Diabetiker [Smith et al. 2002].

Wegen des erhöhten Restenoserisikos nach PCI bei Diabetikern verglichen mit Nicht-Diabetikern [Carrozza et al. 1993; Abizaid et al. 1998; Elezi et al. 1998], war die CABG in vielen Fällen die bevorzugte Revaskularisationsstrategie [Kuntz et al. 1999; Frye et al. 2003]. Allerdings wurde die PCI in den letzten zwei Jahrzehnten stetig weiterentwickelt. Die koronare Stentimplantation hat verglichen mit der PTCA in erster Hinsicht zu einer Reduktion akuter kardialer Komplikationen und einer Senkung der Restenoserate bei Diabetikern geführt [Savage et al. 2002]. Jedoch bleibt besonders bei insulinpflichtigen Diabetikern die Wiederkehr der diabetesbedingten Komplikationen nach Stentimplantation ein Problem [Carrozza et al. 1993; Abizaid et al. 1998; Elezi et al. 1998; Joseph et al. 1999]. Die Einführung von Drug-Eluting Stents hat die Hoffnung geweckt, dass die PCI gegenüber der CABG eine führende Rolle als Revaskularisationsmethode bei Diabetikern spielen könnte.

Auch bei Diabetikern haben Sirolimusbeschichtete Stents (SES) als auch Paclitaxelbeschichtete Stents (PES) im Vergleich zu BMS eine signifikante Reduktion von angiographisch und klinisch manifesten Restenosen sowie eine signifikante Reduktion erneuter Revaskularisationen gezeigt [Moses et al. 2003; Stone et al. 2004;

Babapulle et al. 2004; Finn et al. 2005; Hermiller et al. 2005; Sabaté et al. 2005; Daemen et al. 2007]. Bei dem Vergleich von Diabetikern mit Nicht-Diabetikern wurde zwar bewiesen, dass Sirolimusbeschichtete Stents im Vergleich zu unbeschichteten Stents kardiale Komplikationen in beiden Patientengruppen reduzieren [Moussa et al. 2004]. Bei Diabetikern, insbesondere den insulinpflichtigen Diabetikern, zeigte sich jedoch im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ein Trend zu höheren Reinterventionsraten [Moussa et al. 2004]. Nach wie vor unklar ist, ob SES und PES bezüglich der Prävention von Restenosen bei Diabetikern ähnlich effektiv sind. Eine kürzlich veröffentlichte, prospektive und randomisierte Studie zeigte, dass der Gebrauch von SES verglichen mit PES mit einem geringeren Restenoserisiko für Diabetiker verbunden ist [Dibra et al. 2005]. Auf der anderen Seite haben neueste Metaanalysen [Stettler et al. 2006; Scheen et al. 2004], retrospektive Studien [Ong et al. 2005; Kuchulakanti et al. 2006] und große Registerstudien [Saia et al. 2006] keine Unterschiede zwischen DES bezüglich Restenoserate und Zahl der Zielläsionsrevaskularisationen aufgezeigt. Besonders bei Diabetikern gibt es unterschiedliche Einflussgrößen wie Grad der systemischen Entzündung, Langzeitkontrolle des Blutzuckers, Insulin-Plasmaspiegel sowie Art und Wirkung der Medikamente, die möglicherweise für die neointimale Hyperplasie nach Koronarstenting verantwortlich sind und somit den Vergleich der beiden DES-Typen in verschiedenen Patientengruppen schwierig machen. Eine kürzlich veröffentlichte, prospektive, randomisierte, multizentrische und unabhängige Studie [Tomai et al. 2008] hat deshalb die Effizienz von SES und PES bezüglich der Prävention von Restenosen dahingehend direkt verglichen, dass beide DES-Typen in den selben Diabetiker implantiert wurden, um die vielfältigen und unvorhersehbaren Besonderheiten dieser Hochrisikogruppe zu minimieren. Es zeigte sich, dass SES im Vergleich zu PES eine

Verringerung des späten Lumenverlustes nach acht Monaten bewirken, was ein niedrigeres Risiko von Restenosen andeutet.

Ungeachtet der ausgewählten Revaskularisationsstrategie muss stets betont werden, wie wichtig eine aggressive pharmakologische Therapie zur Erreichung des empfohlenen Blutzuckerspiegels und eine Kontrolle der für Diabetes typischen Risikofaktoren sind [Freeman et al. 2001].

Trotz der Fortschritte bei Revaskularisationsmethoden und ergänzenden antithrombotischen Therapien, zeigen Diabetiker verglichen mit Nicht-Diabetikern immer noch weniger gute klinische Ergebnisse [Morris et al. 1991; Stein et al. 1995; Kastrati et al. 1997; Kornowski et al. 1997; The BARI Investigators, 1997; Elezi et al. 1998; Thourani et al. 1999; Magee et al. 2001; Niles et al. 2001; Mehilli et al. 2004; Mehron et al. 2004]. Vorherige Studien, die DES mit BMS verglichen haben, zeigten, dass die Reduktion von Restenosen mit DES nicht mit einer ähnlichen Reduktion von Mortalität, Myokardinfarkt oder Stentthrombosen einhergeht [Stone et al. 2005; Babapulle et al. 2004]. Jedoch wurde der Einfluss von Diabetes auf die angiographischen und klinischen Ergebnisse nach Behandlung mit einem DES bisher noch nicht an einer großen Zahl von Patienten durch eine Langzeitnachsorge untersucht. Deshalb wurde diese Studie durchgeführt, um den Einfluss von Diabetes auf Langzeitergebnisse bei Patienten, die mit PCI und DES-Implantation behandelt wurden, zu untersuchen.

## **2. Zielsetzung der Arbeit**

Die Studie soll die Hypothese prüfen, ob Diabetes mellitus einen Einfluss auf Langzeitergebnisse von Patienten, die mit PCI und DES-Implantation behandelt wurden, hat.

### **3. Methodik**

#### **3.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine zweizentrische, prospektive Registerstudie, welche den Einfluss von Diabetes mellitus auf Langzeitergebnisse von Patienten, die sich einer Koronarintervention mittels DES unterzogen haben, untersuchen soll.

#### **3.2 Studienpopulation**

Für die Studie geeignet waren Patienten mit stabiler oder instabiler koronarer Herzkrankheit, die sich einer DES-Implantation (Sirolimusbeschichteter oder Paclitaxelbeschichteter Stent) in native Koronararterien unterzogen haben. Im Zeitraum von August 2002 bis Juni 2005 wurden 2557 Patienten in die Studie aufgenommen.

Teilnehmende Zentren waren das Deutsche Herzzentrum München sowie die I. Medizinische Klinik rechts der Isar in München.

##### **3.2.1 Einschlusskriterien**

Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris sowie Patienten mit Diabetes mellitus.

##### **3.2.2 Ausschlusskriterien**

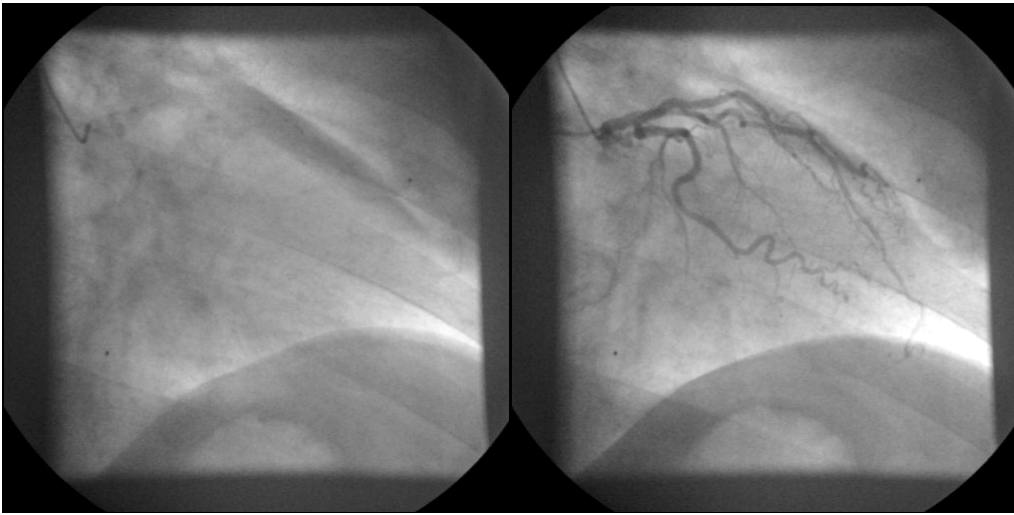
Patienten mit akutem Myokardinfarkt (< 72 Stunden) wurden nicht in die Studie mit einbezogen.

### **3.3 Therapie**

#### **3.3.1 Koronarintervention**

Im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung wurde im Regelfall die Arteria femoralis punktiert (Punktionstechnik nach Seldinger). Herzkatheteruntersuchung, PTCA und Stentimplantation erfolgten nach den Leitlinien zur Durchführung der Herzkatheteruntersuchung und Koronarintervention. Die Stentimplantation erfolgte nach ein- oder mehrmaliger Vordehnung mit einem Ballon. Einer von zwei DES Typen – ein Paclitaxelbeschichteter Stent (Taxus, Boston Scientific, Boston, MA) oder ein Sirolimusbeschichteter Stent (Cypher, Cordis, Johnson&Johnson, Miami Lakes, FL) – wurden eingesetzt. Die Entscheidung, welcher Stent verwendet werden sollte, wurde individuell vom Interventionisten getroffen. Der gleiche Stenttyp wurde erneut eingesetzt, falls der Patient mehr als einen Stent benötigte. Um die exakte Position der Stents zu kontrollieren, wurden nach Möglichkeit Ballonkatheter mit sichtbaren Enden verwendet. Die Beurteilung des Endresultates erfolgte allein nach der visuellen Einschätzung der Stentposition durch den Interventionisten im Angiogramm. Eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung wurde nicht durchgeführt. Sobald die partielle Thromboplastinzeit (aPTT) unter einen Wert von 60 Sekunden gefallen war, wurde die arteriell liegende Schleuse gezogen. Nach dem Ziehen der Schleuse wurde die Punktionsstelle so lange wie nötig nach mehreren visuellen Kontrollen komprimiert und anschließend ein Druckverband positioniert.

**Abb. 1: Kontrastmittelgabe bei der Koronarangiographie.**



### **3.3.2 Ergänzende pharmakologische Therapie**

Alle Patienten erhielten mindestens zwei Stunden vor der geplanten Koronarintervention eine Aufsättigungsdosis von 600mg Clopidogrel. Aspirin und unfraktioniertes Heparin wurden gemäß der gängigen Anwendung appliziert. Nach der Intervention erhielten die Patienten 200mg Acetylsalicylsäure lebenslang, außerdem zweimal täglich 75mg Clopidogrel bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus (aber nicht länger als drei Tage) und anschließend 75mg Clopidogrel einmal täglich für mindestens sechs Monate. Der Einsatz von zusätzlichen antithrombotischen Arzneimitteln lag im Ermessen des behandelnden Arztes.  $\beta$ -Blocker, Statine, Nitrate und Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE) - Inhibitoren wurden bei vorhandener klinischer Indikation verabreicht.



### **3.4 Patientennachsorge**

#### **3.4.1 Nachsorge während des stationären Aufenthaltes**

Während des Krankenhausaufenthaltes wurden vor der Koronarintervention sowie 8, 16 und 24 Stunden nach der Intervention die kardialen Enzymmarker Kreatinkinase, ihr myokardspezifisches Isoenzym MB, Troponin T, Hämoglobin sowie die Thrombozytenzahl bestimmt. Ab dem zweiten postinterventionellen Tag wurden die kardialen Enzymmarker täglich bis zur Entlassung bestimmt.

Ein Elektrokardiogramm wurde vor und direkt nach der Koronarintervention sowie nach 24 Stunden und ab dem zweiten postinterventionellen Tag täglich bis zur Entlassung abgeleitet.

Nach Entfernung des Druckverbandes wurde die Punktionsstelle in der Leiste klinisch kontrolliert. Bei auffälligem Befund erfolgte eine Duplexsonographie zum Ausschluss vaskulärer Komplikationen.

#### **3.4.2 Nachsorge nach dem stationären Aufenthalt**

Ungünstige kardiale Ereignisse wurden während der Nachsorge durch Telefonbefragungen nach 30 Tagen, klinische Kontrollen nach sechs bis acht Monaten sowie Telefonbefragungen in Einjahresintervallen nach der Behandlung nachverfolgt. Der mittlere Nachsorgezeitraum betrug 2,3 Jahre. Falls Patienten während einer Telefonbefragung kardiale Symptome angaben, wurde mindestens eine klinische und elektrokardiographische Nachsorgeuntersuchung in der Ambulanz oder durch den behandelnden Arzt durchgeführt. Desweiteren wurde eine Kontrollangiographie empfohlen.

Die Patienten wurden bei den Telefonbefragungen um folgende Auskünfte gebeten:

- Gesundheitszustand
  - o Wiederaufgetretene Angina Pectoris-Beschwerden
  - o Dyspnoe in Ruhe oder bei Belastung
- Medikamenteneinnahme
  - o Regelmäßige Einnahme
  - o Dosierung
- Frage nach aufgetretenen Komplikationen
  - o Kardiale Komplikationen
  - o Nichtkardiale Komplikationen
- Frage nach Wiedervorstellung in einem anderen Krankenhaus
  - o Anforderung der Befundberichte

Sechs bis acht Monate nach Koronarintervention wurden die Patienten erneut in die Klinik einbestellt und untersucht. Patienten die nicht vorstellig wurden, hat man versucht, telefonisch zu kontaktieren. Von Patienten, die nicht zu erreichen waren, wurden Informationen über deren Gesundheitszustand vom Hausarzt, behandelnden Arzt oder anderen Kliniken angefordert.

Maßnahmen bei Wiedervorstellung in der Ambulanz waren:

- Klinische Untersuchung

- Elektrokardiographische Untersuchung
- Bestimmung der kardialen Enzymmarker (Kreatinkinase, ihr myokardspezifisches Isoenzym MB, Troponin T)
- Empfehlung einer Kontrollangiographie

Während des gesamten Nachsorgezeitraums wurden die entsprechenden Daten über die Patienten gesammelt und durch fachkundiges Personal in eine Computerdatenbank des Zentrums für klinische Datenverwaltung eingegeben.

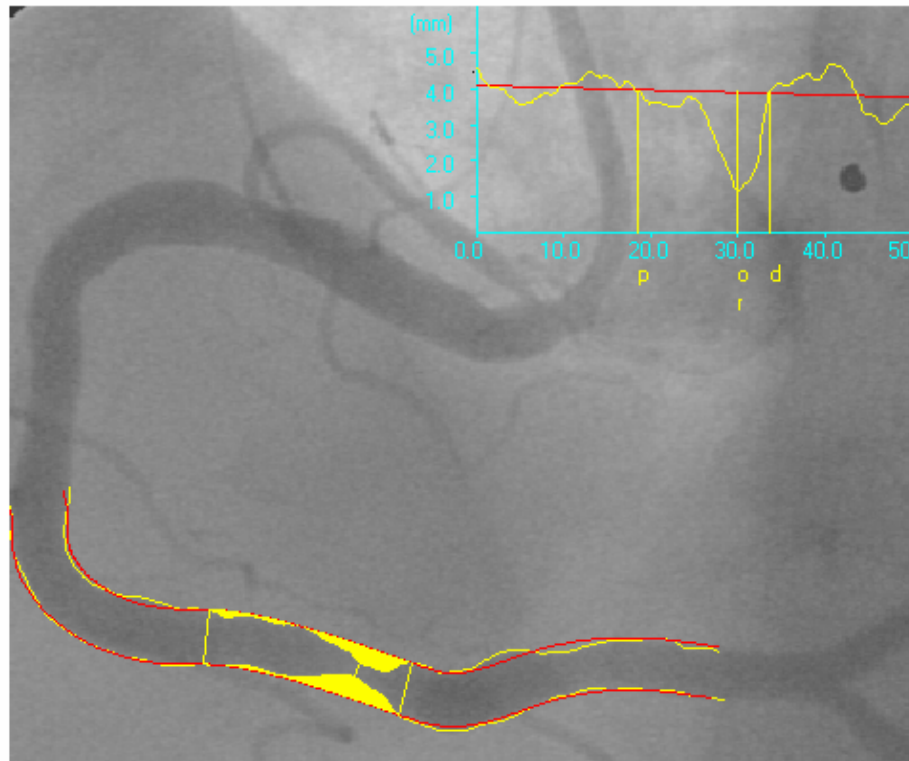
### **3.5 Quantitative Koronaranalyse**

Bei allen Patienten wurde vor und nach der Intervention sowie 6 Monate später eine Angiographie durchgeführt.

Präinterventionelles, postinterventionelles sowie Kontrollangiogramm wurden digital gespeichert und mittels quantitativer Koronaranalyse (QCA) in einem Core-Labor (Deutsches Herzzentrum) mit einem computergestützten Konturerkennungssystem (CMS Version 6.0, Medis Medical Imaging Systems, Nuenen, Niederlande) von erfahrenen Benutzern, die nichts über den verwendeten Stenttyp wussten, ausgewertet [Mehilli et al. 2006]. Die verwendete Methode basiert auf einer computergestützten densitometrischen Bilddaten-Analyse (Dichteunterschiede zwischen kontrastiertem Lumen und stenotischem Areal mit Kontrastmittelaussparung) im konventionellen Koronarangiogramm. Die QCA bietet somit die Möglichkeit, den Gefäßdurchmesser eines koronarangiographisch glatten und eines stenosierten Segmentes zu bestimmen [Elsner 1998]. Die Komplexität der Läsionen wurde gemäß des modifizierten Bewertungssystems des American College of Cardiology / American Heart Association

(ACC/AHA) klassifiziert. Komplexe Läsionen waren solche von Typ B2 und Typ C [Ellis et al. 1990; Kastrati et al. 1999]. Messungen wurden nach intrakoronärer Verabreichung von Nitroglycerin mittels Kineangiographie durchgeführt. Die gleiche einfache worst-view Projektion wurde stets benutzt. Die mit Kontrastmittel gefüllte, nichtkonisch zugespitzte Katheterspitze wurde zur Kalibrierung benutzt. Der Referenzdurchmesser wurde mittels Interpolation ermittelt. Die zu messenden Variablen beinhalteten den Referenzdurchmesser des Gefäßes, den minimalen Durchmesser des Gefäßlumens, den Durchmesser der Stenose (Differenz zwischen Referenzdurchmesser und minimalem Lumendurchmesser, geteilt durch den Referenzdurchmesser und Multiplikation mit 100) und den späten Lumenverlust (Differenz zwischen minimalem Lumendurchmesser am Ende des Eingriffs und minimalem Lumendurchmesser bei der Kontrollangiographie).

**Abb. 2: Quantitative Koronaranalyse (QCA) der rechten Koronararterie (Archiv des QCA-Labors des Deutschen Herzzentrums München).**



### **3.6 Studienendpunkte**

Der primäre Endpunkt dieser Studie waren Mortalität sowie eine Revaskularisation der Zielläsion bei klinischer Restenose.

Als sekundärer Endpunkt der Studie wurden die binäre angiographisch manifeste Restenose, die Stentthrombose sowie die Kombination aus Tod und Myokardinfarkt ausgewählt.

### **3.7 Definitionen**

Zur Charakterisierung der Studienpopulation wurden folgende Definitionen verwendet:

Angina pectoris:

Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris wurden nach den Kriterien der Canadian Cardiovascular Society [Campeau et al. 1976] wie folgt eingeteilt:

**Tab. 1: Einteilung der Angina pectoris nach Kriterien der Canadian Cardiovascular Society.**

**Angina pectoris Klasse**

---

Klasse I:	Normale körperliche Belastungen wie Laufen oder Treppensteigen führen nicht zu Angina pectoris. Erst bei schwerer körperlicher Anstrengung treten Angina pectoris-Beschwerden auf.
Klasse II:	Geringe Beeinträchtigung durch Angina pectoris bei normaler körperlicher Belastung
Klasse III:	Erhebliche Beeinträchtigung durch Angina pectoris bei normaler körperlicher Belastung
Klasse IV:	Angina pectoris bereits bei geringer körperlicher Belastung oder in Ruhe (instabile Angina pectoris)

---

**Diabetes mellitus:**

Die Risikogruppe der Diabetiker umfasste alle Patienten, bei denen ein Diabetes mellitus vordiagnostiziert war und die unter Insulintherapie oder Therapie mit oralen Antidiabetika standen, sowie Patienten mit einem pathologisch veränderten Nüchternblutglukosewert (keine Nahrungsaufnahme mindestens 8 Stunden vor der Blutabnahme) oder pathologischen Ergebnissen eines oralen Glukose-Toleranz-Test (oGTT) nach Kriterien der WHO [World Health Organization Definition, 1999] . Nach den WHO-Kriterien gilt als

Diabetiker, wer einen Nüchtern-Blutglukosewert von mindestens 110 mg/dl im venösen Vollblut hat oder dessen Blutzuckerwert 2 Stunden nach Durchführung eines oGTT mindestens 180 mg/dl im venösen Vollblut oder mindestens 200 mg/dl im Kapillarblut beträgt.

Mortalität:

Auskunft über die Mortalität erhielt man aus Krankenhausakten, Todesurkunden oder durch telefonischen Kontakt mit Verwandten oder betreuenden Ärzten des Patienten.

Revaskularisation der Zielläsion (Target Lesion Revascularisation [TLR]):

Eine TLR umfasste jede PCI und CABG, die aufgrund von Symptomen oder Zeichen einer myokardialen Ischämie an der Zielläsion durchgeführt wurde. Die Kriterien für die TLR schlossen die Anwesenheit von angiographisch manifesten Restenosen, die von klinischen Symptomen und/oder einem positivem Belastungstest begleitet wurden, mit ein.

Binäre angiographisch manifeste Restenose:

Eine binäre angiographisch manifeste Restenose wurde als eine bei der Kontrollangiographie nach sechs Monaten aufgetretene Verengung des Durchmessers um mehr als 50% definiert, die an einer beliebigen Stelle innerhalb des gestenteten Segments oder innerhalb von 5mm proximal oder distal des Stents gemessen wurde.

Stentthrombose:



Grundlage für die Diagnose von Stentthrombosen war stets eine aufgrund von Ischämie durchgeführte Angiographie, die einen intraluminalen Füllungsdefekt innerhalb des Stents zeigte, aus dem ein TIMI Grad 0 oder 1 für den anterograden Fluss resultierte.

#### Myokardinfarkt:

Die Diagnose eines Myokardinfarktes innerhalb der Nachsorge erforderte die Anwesenheit von neu aufgetretenen, pathologischen Q-Zacken (> 30 ms Dauer und  $\geq$  0,1 mV Tiefe) in zwei oder mehr nebeneinanderliegenden Extremitäten- oder Brustwandableitungen im EKG gemäß den „Thrombolysis in Myocardial Infarction Kriterien“ [TIMI Study Group, 2006] oder die Erhöhung des Spiegels von Kreatinkinase oder ihrer MB-Isoenzyme um mindestens das dreifache der Norm in mindestens zwei Blutproben.

Wenn die CK-MB bzw. die Gesamt-CK vor der Intervention bereits über die Norm erhöht war, waren eine Zunahme um mindestens 50% über den Ausgangswert und die Dokumentation, dass die CK-MB (oder Gesamt-CK) vor dem vermuteten Myokardinfarkt fallend war, erforderlich. Wenn das Abfallen der Enzyme vor der Intervention nicht dokumentiert wurde, bedurfte es erneuter Angina pectoris Symptome oder neuer ischämietypischer EKG-Veränderungen sowie einer Erhöhung der CK-MB um 50% über den Spitzenwert vor der Randomisierung. Bei Patienten, die sich einer CABG unterzogen haben, musste die CK-MB über das zehnfache der Norm erhöhte sein, um die Kriterien eines akuten Myokardinfarktes zu erfüllen.

#### Komplexe Läsionen:

Die intervenierten Läsionen wurden entsprechend den modifizierten Kriterien des American College of Cardiology und der American Heart Association eingeteilt [Kastrati et al. 1999]. Dabei wurden die Läsionen entsprechend ihrer speziellen Charakteristika wie beispielsweise ihrer Länge, Torquierung, Biegung, Kalzifizierung, Beteiligung von großen Seitenästen, Anwesenheit eines Thrombus oder eines kompletten Verschlusses gemäß der ABC-Klassifikation des American College of Cardiology und der American Heart Association (ACC/AHA) in A-, B1-, B2-, C-Läsionen eingeteilt [Ryan et al. 1988; Ryan et al. 1993]. Als komplexe Läsionen wurden die Typen B2 und C eingestuft [Ellis et al. 1990; Kastrati et al. 1999]. Die Entscheidung, welchem dieser Typen eine Läsion zuzuordnen war, wurde vom Interventionisten getroffen. Jede Läsion wurde in standardisierter Aufnahmetechnik und in mehreren Projektionen dargestellt.

#### TIMI Flow Grade:

Der TIMI Flow Grade (TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction) basiert auf der visuellen Einschätzung des mittels Kontrastmittelinjektion gemessenen Flusses in dem entsprechenden Koronargefäß. Die Koronarperfusion wird in vier Klassen (Tab. 2) eingeteilt, um den Erfolg einer Reperfusionstherapie quantifizieren zu können [Chesebro et al. 1987].

**Tab. 2: TIMI Klassifikation zur Einschätzung der Koronarperfusion**

**TIMI-Klassifikation**

---

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

---

Arterielle Hypertonie:

Arterielle Hypertonie war definiert als ein Blutdruck von mindestens 140/90 mmHg, der an mindestens zwei verschiedenen Zeitpunkten gemessen wurde, sowie eine aktuelle Therapie mit antihypertensiven Medikamenten [Wolf-Maier et al. 2003; Wolf-Maier et al. 2004].

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF):

Als LVEF bezeichnet man den Anteil des vom linken Ventrikel bei einer Kontraktion ausgeworfenen Blutes im Verhältnis zum Gesamtblutvolumen des linken Ventrikels (Enddiastolisches Volumen). Sie ist ein Maß für die Herzfunktion.

Rauchen:

Als Raucher wurden alle Patienten eingestuft, die in den letzten sechs Monaten geraucht hatten.

Hypercholesterinämie:

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

### **3. Statistische Analyse**

Messwerte wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD), als Zählung oder als Verhältnis (Prozent) dargestellt. Kontinuierliche Daten wurden durch den Gebrauch des 2-seitigen t-Tests verglichen. Kategorielle Daten wurden durch den Gebrauch des Chi-Quadrat-Tests oder des exakten Tests nach Fisher verglichen, wenn pro Feld einer Kontingenztafel mindestens fünf Beobachtungen erwartet wurden. Die Überlebenszeitanalyse von Myokardinfarkten wurde durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode und des Log Rank Test durchgeführt, was die Berechnung eines mit Diabetes assoziierten relativen Risikos (95% CI) erlaubte. Die multiple logistische Regressionsanalyse wurde angewendet, um unabhängige Determinanten zwischen angiographisch manifester Restenose und Revaskularisation der Zielläsion bei klinischer Restenose zu identifizieren. Pro Patient wurde per Zufallsprinzip eine Läsion ausgewählt und in die patientenbezogene Analyse eingegeben. Die Cox-Regression wurde verwendet, um unabhängige Determinanten der Mortalität abzuschätzen. Variablen, die in das Mehrgrößenmodell eingetragen wurden, waren Alter, Geschlecht, Diabetes, arterielle Hypertension, Rauchen, Hypercholesterinämie, Angina-Klasse,

Mehrfäßkrankung, vorausgegangener Myokardinfarkt, linksventrikuläre Auswurfraction, Zielgefäß, komplexe Läsionen, chronische Okklusion, restenosierte Läsion, Gefäßgröße, Länge der Läsion, Durchmesser der Stenose, Länge des gestenteten Bereichs, Ballon-Gefäß-Verhältnis, maximaler Ballondruck und verwendetes DES-Modell. Alle statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von S-PLUS (Insightful Corp, Seattle, Washington) durchgeführt. Ein p-Wert von kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant erachtet.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Klinische Charakteristika**

Tabelle 3 zeigt die demographischen, klinischen und angiographischen Baseline-Charakteristika der Patienten. Von den 727 Diabetikern benötigen 251 (34,5%) eine Insulin-Therapie. Es gab mehrere Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern, die ein höheres Risikoprofil der Diabetiker widerspiegeln. In besonderem Maße präsentierten Diabetiker ein fortgeschrittenes Alter, einen höheren Frauenanteil, ein häufigeres Vorkommen von arterieller Hypertonie und Mehrgefäßerkrankungen, eine niedrigere Ejektionsfraktion sowie kleinere Gefäßgrößen.

Tabelle 4 zeigt die angiographischen Charakteristika und endgültigen angiographischen Ergebnisse. Mit Ausnahme des minimalen Lumendurchmessers (kleiner bei Diabetikern) unterschieden sich die übrigen angiographischen Charakteristika nicht signifikant zwischen den Patienten der beiden Gruppen.

**Tab. 3: Demographische, klinische und angiographische Baseline-Charakteristika.**

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>Diabetiker (n=727)</b>	<b>Nicht- Diabetiker (n=1830)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter (Jahre)	68,2 ± 9,2	65,5 ± 10,8	<0,001
Weibliches Geschlecht (n[%])	199 (27,4)	362 (19,8)	<0,001
Aktive Raucher (n[%])	90 (12,4)	256 (14,0)	0,28
Arterielle Hypertonie (n[%])	467 (64,2)	1031 (56,3)	<0,001
Hyperlipidämie (n[%])	530 (72,9)	1326 (72,5)	0,82
Angina-Klasse			0,05
I	233 (32,1)	624 (34,1)	
II	219 (30,1)	566 (30,9)	
III	130 (17,9)	358 (19,6)	
IV	145 (19,9)	282 (15,4)	
Vorausgegangener Myokardinfarkt (n[%])	285 (39,2)	651 (35,6)	0,09
Vorausgegangene CABG (n[%])	86 (11,8)	184 (10,1)	0,19
Mehrfäßkrankung (n[%])	663 (91,2)	1489 (81,4)	<0,001
Linksventrikuläre Auswurfraction (%)	52,6 ± 13,4	55,9 ± 12,4	<0,001
Zielgefäß			0,005
RIVA (n[%])	304 (41,8)	814 (44,5)	0,22
RCA (n[%])	152 (20,9)	462 (25,2)	0,02
LCX (n[%])	219 (30,1)	444 (24,3)	0,002
LMCA (n[%])	52 (7,2)	110 (6,0)	0,29

Komplexe Läsion Typ B2 oder C (n[%])	563 (77,4)	1371 (74,9)	0,18
Chronische totale Okklusion (n[%])	50 (6,9)	144 (7,9)	0,39
Gefäßgröße (mm)	2,68 ± 0,56	2,75 ± 0,55	0,002
Länge der Läsion (mm)	13,6 ± 7,7	13,3 ± 7,6	0,37
Minimaler Lumendurchmesser (mm)	1,06 ± 0,48	1,11 ± 0,50	0,02
Durchmesser der Stenose (%)	60,7 ± 15,1	60,1 ± 15,5	0,49

---

Die Zahlen stellen Medianwerte [25te; 75te Perzentile] oder Prozentwerte (%) dar.

#### 4.2 Klinischer Verlauf: 30 Tage

Während der ersten 30 Tage nach Stentimplantation verstarben jeweils 17 Patienten (2,3%) mit Diabetes sowie 17 Patienten (0,9%), die nicht unter Diabetes litten (P = 0,005).

Ein Myokardinfarkt trat bei 28 Diabetikern (3,9%) gegenüber 50 Nicht-Diabetikern (2,7%) auf (P = 0,14). Das kombinierte Vorkommen von Tod und Myokardinfarkt innerhalb der ersten 30 Tage betrug 5,1% (n = 37) bei den Diabetikern und 3,4% (n = 63) bei den Nicht-Diabetikern (P = 0,05).

Eine aufgrund von Ischämie zwingende Reintervention war bei 13 Diabetikern (1,8%) und 9 Nicht-Diabetikern (0,5%) nötig (P = 0,001).



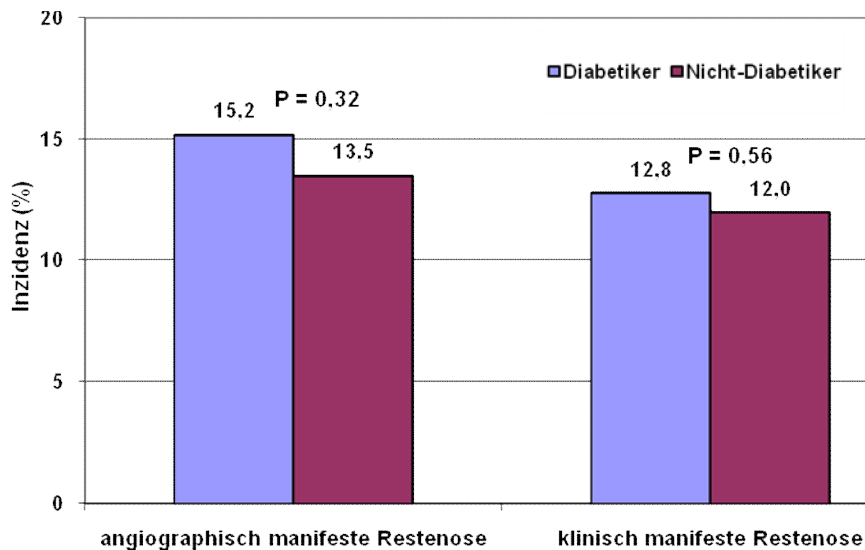
**Tab. 4: Angiographische Ergebnisse.**

<b>Angiographische Charakteristika</b>	<b>Diabetiker (n=727)</b>	<b>Nicht- Diabetiker (n=1830)</b>	<b>p-Wert</b>
Verwendetes DES-Modell			0,21
SES (n[%])	392 (54,0)	1037 (57)	
PES (n[%])	335 (46,0)	793 (43)	
Abciximab-Therapie (n[%])	89 (12,2)	243 (13,3)	0,48
Stentlänge (mm)	23,2 ± 9,5	22,7 ± 8,8	0,21
Maximaler Ballondruck (atm)	14,6 ± 3,0	14,6 ± 2,9	0,86
Ballon-Gefäß-Verhältnis	1,15 ± 0,12	1,15 ± 0,12	0,46
Minimaler Lumendurchmesser (mm)	2,56 ± 0,49	2,65 ± 0,49	<0,001
Durchmesser der Stenose (%)	8,8 ± 7,3	8,1 ± 7,0	0,03

### **4.3 Angiographische Ergebnisse**

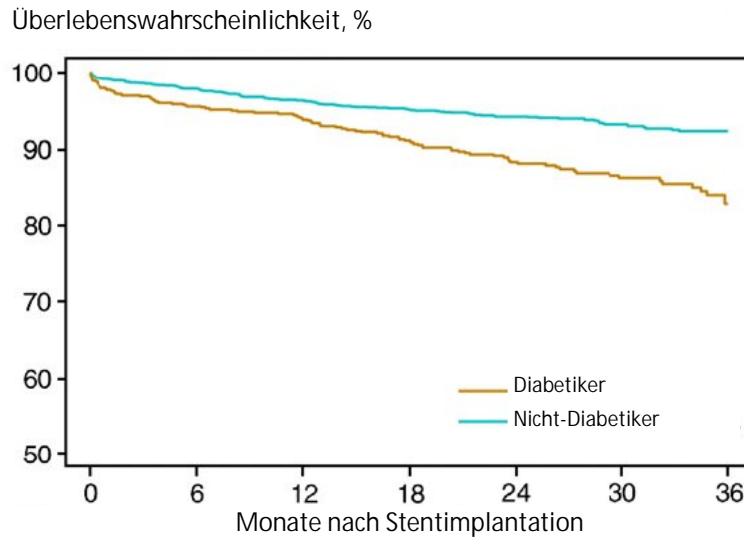
Innerhalb des Nachsorgezeitraums von 2,3 Jahren trat eine angiographisch manifeste Stentthrombose bei 14 Diabetikern und 17 Nicht-Diabetikern auf. Die 3-Jahres Kaplan-Meier-Schätzungen der Stentthrombosen betragen 2,2% gegenüber 1,0%, mit einem relativen Risiko von 2,17% (95% CI 1,09 - 4,33, P = 0,027).

**Abb. 3: Inzidenz angiographisch und klinisch manifester Restenosen (mit Zielläsionsrevaskularisation behandelt)**



Die Kontrollangiographie wurde bei 574 Diabetikern (82,0% der in Frage kommenden Patienten) und 1545 Nicht-Diabetikern (86,0% der in Frage kommenden Patienten,  $P = 0,03$ ) ausgeführt. Eine binäre angiographisch manifeste Restenose wurde bei 87 Diabetikern und 208 Nicht-Diabetikern (15,2% gegenüber 13,5%,  $P = 0,32$ ) beobachtet (Abb. 3). Der späte Lumenverlust innerhalb des Stentbereichs betrug  $0,35 \pm 0,54$ mm bei Diabetikern gegenüber  $0,34 \pm 0,56$ mm bei Nicht-Diabetikern ( $P = 0,76$ ). Unter den Diabetikern, die eine Insulin-Therapie benötigen, betrug der Lumenverlust im Stentbereich  $0,36 \pm 0,54$ mm.

**Abb. 4: Kaplan-Meier-Kurven für die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit und ohne Diabetes**



Risikopatienten

mit Diabetes	727	661	636	572	436	269	145
ohne Diabetes	1830	1758	1694	1554	1206	746	395

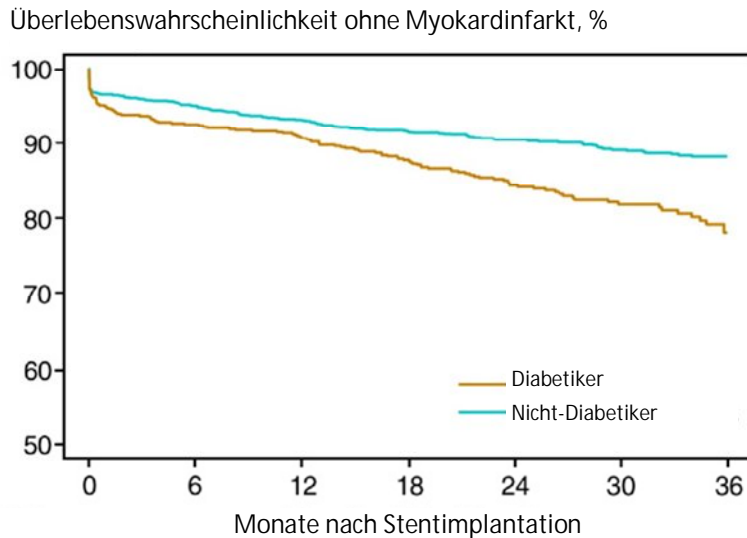
Die multiple logistische Regressionsanalyse wurde verwendet, um unabhängige Determinanten bei binärer angiographisch manifester Restenose zu identifizieren. Unabhängige Übereinstimmungen von angiographisch manifesten Restenosen waren Gefäßgröße ( $\chi^2 = 24,0$ ,  $P < 0,001$ ), maximaler Ballondruck ( $\chi^2 = 12,7$ ,  $P < 0,001$ ), verwendetes DES-Modell ( $\chi^2 = 5,8$ ,  $P = 0,016$ ) und chronische Okklusion ( $\chi^2 = 3,85$ ,  $P = 0,049$ ). Diabetes hat keine unabhängige Assoziation mit angiographisch manifester Restenose gezeigt ( $\chi^2 = 0,02$ ,  $P = 0,92$ ).

#### 4.4 Klinische Langzeitergebnisse

Der Median (Interquartilsabstand) des Nachsorgezeitraums betrug 2,3 Jahre (1,8 - 2,9 Jahre) bei Diabetikern und 2,3 Jahre (1,9 - 2,9 Jahre) bei Nicht-Diabetikern (Wilcoxon-

Rangsummentest  $P = 0,12$ ). Während der Nachsorge gab es 93 Todesfälle unter den Diabetikern verglichen mit 118 Todesfälle bei den Nicht-Diabetikern: Die 3-Jahres Kaplan-Meier-Schätzungen der Mortalität betragen 17,3% gegenüber 7,8%, mit einem relativen Risiko von 2,10 (95% CI 1,61 – 2,74,  $P < 0,001$ ) (Abb. 4). Die kombinierte Inzidenz von Tod und Myokardinfarkt betrug 21,9% ( $n = 122$ ) bei Diabetikern und 11,8% ( $n = 187$ ) bei den Nicht-Diabetikern (relatives Risiko 1,73, 95% CI 1,38 - 2,16,  $P < 0,001$ ) (Abb. 5). Eine Revaskularisation der Zielläsion bei klinischer Restenose wurde bei 93 Diabetikern und 219 Nicht-Diabetikern benötigt (12,8% vs. 12,0%,  $P = 0,56$ ) (Abb. 3).

**Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurven für die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Myokardinfarkt bei Patienten mit und ohne Diabetes**



Risikopatienten

mit Diabetes	727	640	615	555	419	260	139
ohne Diabetes	1830	1711	1640	1501	1167	720	380

Die Mehrgrößenanalyse wurde verwendet, um unabhängige Determinanten der Zielläsions-Revaskularisation (multiples logistisches Regressionsmodell) und der Mortalität (Cox-Regressions-Modell) innerhalb des Nachsorgezeitraums von 3 Jahren zu bestimmen. Unabhängige Übereinstimmungen der Revaskularisation der Zielläsion waren restenotische Läsionen ( $\chi^2 = 16,0$ ,  $P < 0,001$ ), Angina-Klasse ( $\chi^2 = 9,6$ ,  $P = 0,022$ ), Gefäßgröße ( $\chi^2 = 6,2$ ,  $P = 0,013$ ) und Länge des gestenteten Bereichs ( $\chi^2 = 3,8$ ,  $P = 0,05$ ). Für Diabetes gab es keine unabhängige Übereinstimmung mit der Zielläsions-Revaskularisation ( $\chi^2 = 0,01$ ,  $P = 0,97$ ). Das Cox-Regressions-Modell ermittelte die Faktoren Diabetes, Alter, arterielle Hypertension, Rauchen, Angina-Klasse sowie linksventrikuläre Auswurffraktion als unabhängige Prädiktoren für die 3-Jahres Mortalität.

Die Ergebnisse des Cox-Regressions-Modells für die 3-Jahres Mortalität sind in Tabelle 5 gezeigt.

**Tab. 5: Unabhängige Prädiktoren der 3-Jahres-Mortalität.**

<b>Variable</b>	<b>Hazard-Ratio (95% Konfidenzintervall)</b>	<b>p-Wert</b>
Diabetes	1,63 (1,23-2,17)	<0,001
Alter (Jahre)*	1,97 (1,68-2,31)	<0,001
Rauchen	2,15 (1,46-3,17)	<0,001
Arterielle Hypertension	0,55 (0,41-0,73)	<0,001
Linksventrikuläre Auswurfraction**	1,28 (1,16-1,41)	<0,001
Angina-Klasse (Klasse 4 vs Klasse 1)	1,61 (1,07-2,43)	0,014

\* kalkuliert für eine Zunahme des Alters um 10 Jahre

\*\* kalkuliert für eine Abnahme der linksventrikulären Auswurfraction um 10%

## 5. Diskussion

In dieser Arbeit wurde der Einfluss von Diabetes mellitus auf Langzeitergebnisse von Patienten untersucht, die sich einer Koronarintervention mittels DES unterzogen haben.

Diese Studie umfasst eine große Zahl von Patienten, die im klinischen Routinebetrieb einen DES erhalten haben und sich einer routinemäßig durchgeführten Kontrollangiographie unterzogen haben.

Es zeigte sich, dass im Hinblick auf Restenosen im Stentbereich, die Implantation von DES bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern mit fast ebenso günstigen Ergebnissen verbunden war. Dies demonstriert eindeutig das Vermögen von DES, das erhöhte diabetesassoziierte Restenoserisiko nach PCI zu kompensieren. Dieses Erkenntnis wurde durch univariate sowie multivariate Analysen erhärtet, denen es nicht gelang, Diabetes als Prädiktor eines erhöhten Restenoserisikos bei Patienten mit DES zu identifizieren. Dabei steht dies in Konflikt mit den Ergebnissen von Hong et al., die kürzlich bei einer kleineren Kohorte von 840 Patienten (211 Diabetiker), die mit DES behandelt wurden und 6 Monate nachuntersucht wurden, erzielt wurden [Hong et al. 2006].

Unsere Studie zeigte auch, dass Diabetiker ein erhöhtes Risiko für Tod und thrombotische Komplikationen besitzen und dass Diabetes als unabhängiger Prädiktor für Mortalität auch in Zeiten der DES erhalten bleibt.

Das Vorhandensein von Diabetes mellitus wird mit einem erhöhten Risiko für Restenose, Stentthrombose und Tod nach PCI in Verbindung gebracht [Elezi et al. 1998; Kastrati et al. 1997; Mehilli et al. 2004; Dibra et al. 2005]. Mehrere mutmaßliche Mechanismen,

einschließlich verstärkter Intimaproliferation, erhöhter Koagulabilität, vermehrter inflammatorischer Reaktion, endothelialer Dysfunktion und komorbidem Zustand, wurden beschrieben, die für die schlechteren Ergebnisse bei Diabetikern verglichen mit Nicht-Diabetikern nach PCI verantwortlich gemacht werden [Smith et al. 2002; Kornowski et al. 1997; Roffi et al. 2004]. Mehrere Studien haben in überzeugender Weise dargestellt, dass die Implantation von DES, verglichen mit BMS, mit einer drastischen Reduktion der koronaren Restenoserate einhergeht [Sousa et al. 2003; Stone et al. 2004; Stone et al. 2005; Morice et al. 2002; Moses et al. 2003]. Obwohl nachgewiesen wurde, dass die Implantation von DES bei Diabetikern das Potential besitzt, die Restenoserate im Stentbereich deutlich zu reduzieren [Hermiller et al. 2005], ist der Einfluss von DES auf Mortalität, Auftreten von Myokardinfarkt oder Stentthrombose bei Diabetikern nach wie vor unbekannt.

Die Häufigkeit früher Stentokklusion bei Patienten, die mit einem BMS behandelt wurden und eine angemessene antithrombozytäre Therapie erhielten, war gering (<1%) [Cutlip et al. 2001]. Das Vorliegen von Diabetes mellitus wurde als Prädiktor einer Stentokklusion nach BMS-Implantation angesehen [Elezi et al. 1998; Mehilli et al. 2004]. Diabetes mellitus ist stark mit dem Verlust von Endothelzellen, erhöhter Thrombozytenaktivierung, Hyperkoagulabilität und Freisetzung von vasokonstriktiven Substanzen verbunden [Smith et al. 2002; Prior et al. 2005]. Randomisierte Studien haben gezeigt, dass DES in Hinblick auf das Restenoserisiko den BMS überlegen sind [Stone et al. 2004; Stone et al. 2005; Morice et al. 2002; Moses et al. 2003]. Iakovou et al. haben gezeigt, dass Diabetes auch in der Ära von DES immer noch ein unabhängiger Prädiktor für Stentokklusion ist [Iakovou et al. 2005]. Aufgrund der Tatsache, dass bei Diabetikern vermehrt Stentthrombosen aufgetreten sind, liefert unsere Studie einen



weiteren Beleg für die diabetesassoziierte Zunahme des Stentthromboserisikos bei Patienten, die mit DES behandelt wurden.

Diese Erkenntnis könnte Auswirkungen auf die antithrombozytäre Therapie von Diabetikern nach DES-Implantation haben. Besonders für Diabetiker, die einen DES erhalten, könnte dies eine Erhöhung der Erhaltungsdosis von Clopidogrel [Angiolillo et al. 2007] oder einer alternativen antithrombozytären Therapie bedeuten. Jedoch müssen diese Schlussfolgerungen erst in speziell dafür geplanten Studien bestätigt werden.

Eine aggressive neointimale Proliferation wird seit jeher als bedeutender Nachteil für Diabetiker angesehen [Smith et al. 2002; Kornowski et al. 1997]. Vorausgegangene Studien haben herausgefunden, dass Diabetes mellitus ein starker unabhängiger Prädiktor einer Restenose nach PTCA [Stein et al. 1995; Van Belle et al. 1997] oder BMS-Implantation ist [Elezi et al. 1998; Kastrati et al. 1997]. Diabetes war die Achilles-Ferse der PCI in randomisierten Studien, welche die PTCA oder BMS-Implantation direkt mit der CABG verglichen haben [The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators, 1996; Serruys et al. 2005]. Kürzlich erschienene Subgruppenanalysen von randomisierten Studien [Hermiller et al. 2005; Moussa et al. 2004] oder speziell konstruierte Studien, die eine Untergruppe der Diabetiker betreffen [Sabaté et al. 2005], haben deutlich gezeigt, dass DES die Wahrscheinlichkeit von Restenosen in dieser Hochrisikogruppe im Vergleich zu BMS deutlich verringern.

Die aktuelle Studie zeigt, dass der negative Einfluss von Diabetes auf die Restenoserate bei Verwendung der neuesten DES-Modelle viel geringer ausfällt. Diese Ergebnisse mögen auf eine Änderung der Therapie von schwierig zu behandelnden Patienten mit Diabetes und koronarer Herzkrankheit hindeuten, in denen DES gemeinsam mit

regelmäßigen Blutzuckerkontrollen die Therapie der Wahl werden könnte. Diese Therapieoption wird momentan mit der CABG im randomisierten FREEDOM-Trial [Comparison of treatments for multivessel coronary artery disease in individuals with diabetes (FREEDOM Trial), 2007] verglichen.

### **5.1 Limitationen der Studie**

Die in dieser Arbeit beschriebenen und diskutierten Ergebnisse zum Einfluss von Diabetes mellitus auf die angiographischen und klinischen Langzeitergebnisse von Patienten, die mit PCI und DES-Implantation behandelt wurden, unterliegen einigen Einschränkungen.

Erstens wurde die Auswahl der Stents nicht zwangsläufig anhand von randomisierten Studienprotokollen vorgenommen. Dieser nicht randomisierte Studienaufbau schließt jeden direkten Vergleich zwischen SES und PES aus. Rückschlüsse über die jeweilige Wirksamkeit dieser Stents waren somit nicht möglich.

Zweitens beschränkt sich die Studie nur auf DES, obwohl die Studie von ihrem Aufbau her eine prospektive Kohorte umfasst. Der Studie fehlt es an einem Vergleich mit BMS, was die Beurteilung von möglichen Unterschieden zwischen DES und BMS in Bezug auf Langzeitauswirkungen von Diabetes möglich gemacht hätte.

### **5.2 Schlussfolgerung**

Die Daten der vorliegenden Studie demonstrieren deutlich, dass DES in der Lage sind, das im Vergleich zu Nicht-Diabetikern erhöhte Restenoserisiko von Diabetikern zu kompensieren. Diabetiker, die einen DES erhalten haben, besitzen somit ein gleich

hohes Risiko zur Entwicklung einer Restenose wie Nicht-Diabetiker, die einen DES erhalten haben.

Jedoch zeigen die Daten auch, dass es den DES nicht gelingt, das durch Diabetes mellitus erhöhte Risiko für Tod und thrombotische Komplikationen zu verringern.

## 6. Zusammenfassung

Diabetes mellitus ist mit einem erhöhten Risiko für Restenose, Stentthrombose und Tod nach PCI assoziiert. Bisher war wenig über die Spätfolgen bei Diabetikern bekannt, welche DES erhalten haben. Daher wurde in dieser Studie die Auswirkungen von Diabetes mellitus auf Langzeitergebnisse von DES untersucht.

Die Studie umfasst eine prospektive Kohorte von 2557 konsekutiven Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die sich in zwei Deutschen Krankenhäusern einer DES-Implantation in native Koronararterien unterzogen haben. Die primären Endpunkte der Studie waren Mortalität und Revaskularisation der Zielläsion bei klinisch manifester Restenose. Sekundäre Endpunkte der Studie waren binäre angiographisch manifeste Restenose, Stentthrombose und die Kombination aus Tod und Myokardinfarkt.

Innerhalb des mittleren Zeitraums von 2,3 Jahren ereignete sich bei 14 Diabetikern und 17 Nicht-Diabetikern eine Stentthrombose: Die 3-Jahres Kaplan-Meier-Schätzungen von Stentthrombosen betragen 2,2% gegenüber 1,0%, mit einem relativen Risiko von 2,17 (95% CI 1,09-4,33,  $P = 0,027$ ). Binäre angiographisch manifeste Restenosen wurden bei 87 Diabetikern und 208 Nicht-Diabetikern beobachtet (15,2% vs. 13,5%,  $P = 0,32$ ). Eine Revaskularisation der Zielläsion war bei 93 Diabetikern und 219 Nicht-Diabetikern notwendig (12,8% vs 12,0%,  $P = 0,56$ ). Bei den Diabetikern ereigneten sich 93 Todesfälle verglichen mit 118 Todesfällen bei den Nicht-Diabetikern: Die 3-Jahres Kaplan-Meier-Schätzungen der Mortalität ergaben 17,3% gegenüber 7,8%, mit einem relativen Risiko von 2,10 (95% CI 1,61-2,74,  $P < 0,001$ ). Nach Korrektur durch die multivariate Analyse blieb Diabetes ein unabhängiger Prädiktor für die 3-Jahres

Mortalität mit einer Risikorate von 1,63 (95% CI 1,23-2,17,  $P < 0,001$ ), jedoch nicht für die angiographisch ( $P = 0,92$ ) oder klinisch manifeste Restenose ( $P = 0,97$ ).

Obwohl DES das Diabetesassoziierte Exzessrisiko für Restenose bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit aufheben oder abschwächen, zeigt unsere Studie, dass das Risiko für Tod und thrombotische Komplikationen bei Diabetikern höher bleibt als bei Nicht-Diabetikern.

## 7. Literaturverzeichnis

Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wu H, Popma JJ, Leon MB. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:584-9.

Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, Yuan H, Chariton RK, Bernardo E, Zenni MM, Guzman LA, Bass TA, Costa MA. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation.* 2007;115:708-16

Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet.* 2004;364:583-91.

Barreto-Connor E. Does hyperglycaemia really cause coronary heart disease? *Diabetes Care.* 1997;20:1620-3.

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

Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation.* 1976;54:522-3.

Carroza JP Jr, Kuntz RE, Fishman RF, Baim DS. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1993;118:344-9.

- Chambless LE, Dobson AJ, Patterson CC, Raines B. On the use of a logistic risk score in predicting risk of coronary heart disease. *Stat Med.* 1990;9:385-96.
- Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation.* 1987;76(1):142-154.
- Comparison of two treatments for multivessel coronary artery disease in individuals with diabetes (FREEDOM Trial). <http://www.clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00086450> [bezogen am 24.07.2007].
- Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, Carrozza JP Jr, Cauhan MS, Rodriguez O, Kuntz RE. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation.* 2001;103:1967-71.
- Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N, Imani F, de Jaegere PP, Sianos G, van Domburg RT, Serruys PW. The long-term value of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J.* 2007;28:26-32.
- Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schühlen H, von Beckerath N, Ulm K, Wessely R, Dirschinger J, Schömig A; ISAR-DIABETES Study Investigators. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med.* 2005;353:663-70.
- Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease: implications for patient selection: Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation.* 1990;82:1193-202.

Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, Neumann FJ, Schömig A. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1866-73.

Elsner M. Methoden der funktionellen Koronardiagnostik. *Herz.* 1998;23:78-96.

Finn AV, Palacios IF, Kastrati A, Gold HK: Drug-eluting stents for diabetes mellitus: a rush to judgment? *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:479-83.

Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, Shepherd J, Gaw A. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation.* 2001;103:357-62.

Frye RL, Brooks MM, Nesto RW. Gap between clinical trials and clinical practice: lessons from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation.* 2003;107:1837-9.

Geiss LS, Herman WH, Smith PJ. Mortality in non-insulin-dependent diabetes. In: Harries MI, Cowie CC, Stern MP, et al. eds. *Diabetes in America.* 2nd ed. Washington, DC: Government Printing Office;1995:233-57.

Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, Jacobsen SJ, Frye RL, Roger VL. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:946-53.

Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Wong SC, Russell ME, Ellis SG, Mehran R, Stone GW; TAXUS-IV Investigators. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1172-9.



- Hong SJ, Kim MH, Ahn TH, Ahn YK, Bae JH, Shim WJ, Ro YM, Lim DS. Multiple predictors of coronary restenosis after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes. *Heart*. 2006;92:1119-24.
- Hurst RT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Ann Intern Med*. 2003;139:824-34.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airolidi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126-30.
- Joseph T, Fajadet J, Jordan C, Cassagneau B, Laborde JC, Laurent JP, Marco J. Coronary stenting in diabetics: immediate and mid-term clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999;47:279-84.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241:2035-8.
- Kastrati A, Schoemig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1428-36.
- Kastrati A, Schoemig A, Elezi S, Dirschinger J, Mehilli J, Schühlen H, Blasini R, Neumann FJ. Prognostic value of the modified american college of Cardiology/American heart association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement. *Circulation*. 1999;100:1285-90.
- Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA, Hong MK, Popma JJ, Leon MB. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions

is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1997;95:1366-9.

Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Clavijo L, Wolfram R, Mishra S, Xue Z, Gevorkian N, Suddath WO, Satler LF, Kent KM, Pichard AD, Waksman R. Sirolimus-eluting stents versus Paclitaxel-eluting stents in the treatment of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2006;98:187-92.

Kuntz RE. Importance of considering atherosclerosis progression when choosing a coronary revascularization strategy: the diabetes-percutaneous transluminal coronary angioplasty dilemma. *Circulation*. 1999;99:847-51.

Laakso MLS. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev*. 1997;5:294-315.

Lemp GF, Vander Zwaag R, Hughes JP, Maddock V, Kroetz F, Ramanathan KB, Mirvis DM, Sullivan JM. Association between the severity of diabetes mellitus and coronary arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1987;60:1015-9.

Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation*. 2003;108:1655-61.

Magee MJ, Dewey TM, Acuff T, Edgerton JR, Hebel JF, Prince SL, Mack MJ. Influence of diabetes on mortality and morbidity: off-pump coronary artery bypass grafting versus coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:776-80; discussion 780-1.

Mehilli J, Kastrati A, Schuhlen H, Dibra A, Dotzer F, von Beckerath N, Bollwein H, Pache J, Dirschinger J, Berger PP, Schomig A. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in

- Diabetes (ISAR-SWEET) Study Investigators. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation*. 2004;110:3627-35.
- Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, Pache J, Dirschinger J, Schomig A. Randomized trial of paclitaxel-and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J*. 2006;27:260-6.
- Mehran R, Dangas GD, Kobayashi Y, Lansky AJ, Mintz GS, Aymong ED, Fahy M, Moses JW, Stone GW, Leon MB. Short- and long-term results after multivessel stenting in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1348-54.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773-80.
- Morris JJ, Smith LR, Jones RH, Glower DD, Morris PB, Muhlbaier LH, Reves JG, Rankin JS. Influence of diabetes and mammary artery grafting on survival after coronary bypass. *Circulation*. 1991;84(5 Suppl):III275-84.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
- Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, Midwall J, Simonton CA, Keim E, Wang P, Kuntz RE, Moses JW. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIRolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation*. 2004;109:2273-8.

- Nakamura S, Mahon DJ, Maheswaran B, Gutfinger DE, Colombo A, Tobis JM. An explanation for discrepancy between angiographic and intravascular ultrasound measurements after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:633-9.
- Niles NW, McGrath PD, Malenka D, Quinton H, Wennberg D, Shubrooks SJ, Tryzelaar JF, Clough R, Hearne MJ, Hernandez F Jr, Watkins MW, O'Connor GT. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: results of a large regional prospective study: Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1008-15.
- Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, Yokoi H, Hamasaki N, Horiuchi H, Ohishi H. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic control of 229 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:616-23.
- Ong AT, Aoki J, van Mieghem CA, Rodriguez Granillo GA, Valgimigli M, Tsuchida K, Sonnenschein K, Regar E, van der Giessen WJ, de Jaegere PP, Sianos G, McFadden EP, de Feyter PJ, van Domburg RT, Serruys PW. Comparison of short- (one month) and long- (twelve months) term outcomes of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents in 293 consecutive patients with diabetes mellitus (from the RE-SEARCH and T-SEARCH registries). *Am J Cardiol.* 2005;96:358-62.
- Prior JO, Quinones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Facta AD, Schindler TH, Sayre JW, Hsueh WA, Schelbert HR. Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2005;111:2291-8.
- Pyörolä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiological view. *Diabetes Metab. Rev.* 1987;3:463-524.
- Roffi M, Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2004;25:190-8.

Ryan TJ, Faxon DP, Gunna RM, Kennedy JW, King SB 3<sup>rd</sup>, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, Williams DO, Winters WL Jr. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:529-45.

Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, Kereiakes DJ, King SB 3<sup>rd</sup>, McCallister BD, Smith SC Jr, Ulliyot DJ. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report of the ACC/AHA Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:2033-5204.

Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, Goicolea J, Banuelos C, Escaned J, Moreno R, Fernandez C, Fernandez-Aviles F, Macaya C. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the Diabetes and Sirolimus-Eluting Stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005;112:2175-83.

Saia F, Piovaccari G, Manari A, Santarelli A, Benassi A, Aurier E, Sangiorgio P, Tarantino F, Geraci G, Vecchi G, Guastaroba P, Grilli R, Marzocchi A. Clinical outcomes for sirolimus-eluting stents and polymer-coated paclitaxel-eluting stents in daily practice: results from a large multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1312-8.

Savage MP, Fischman DL, Schatz RA, Leon MB, Baim DS, Brinker J, Hirshfeld J, Goldberg S. Coronary intervention in the diabetic patient: improved outcome following stent implantation compared with balloon angioplasty. *Clin Cardiol*. 2002;25:213-17.

Scheen AJ, Warzee F, Legrand VM: Drug-eluting stents: meta-analysis in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004;25:2167-8.

- Seabra-Gomes R. Percutaneous coronary interventions with drug eluting stents for diabetic patients. *Heart* 2006;92:410-19.
- Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, Schönberger JP, Buller N, Bonser R, Disco C, Backx B, Hugenholtz PG, Firth BG, Unger F. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:575-81.
- Smith Jr SC, Faxon D, Cascio W, Schaff H, Gardner T, Jacobs A, Nissen S, Stouffer R. Prevention conference VI: diabetes and cardiovascular disease: writing group VI: revascularization in diabetic patients. *Circulation*. 2002; 105:165-9.
- Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology: drug eluting stents, part I. *Circulation*. 2003a;107:2274-9.
- Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology: drug eluting stents, part II. *Circulation*. 2003b;107:2383-9.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
- Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, Douglas JS Jr, Morris DC, King SB 3rd. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1995;91:979-89.
- Stettler C, Allemann S, Egger M, Windecker S, Meier B, Diem P. Efficacy of drug eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: indirect comparison of controlled trials. *Heart*. 2006;92:650-7.

Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350:221-31.

Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, O'Shaughnessy CD, DeMaio S, Hall P, Popma JJ, Koglin J, Russell ME. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:1215-23.

Taubert G, Winkelmann BR, Schleiffer T, März W, Winkler R, Gök R, Klein B, Schneider S, Boehm BO. Prevalence, predictors, and consequences of unrecognized diabetes mellitus in 3266 patients scheduled for coronary angiography. *Am Heart J*. 2003;145:285-91.

The BARI Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation*. 1997;96:1761-9.

The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med*. 1996;335:217-25.

The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:1615-22.

Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SS, Craver JM, Jones EL, Guyton RA. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:1045-52.

TIMI Study Group. Definitions used in TIMI trials. Available at: <http://www.timi.org> (bezogen am 01.02.2006).

Tomai F, Reimers B, De Luca L, Galassi AR, Gaspardone A, Ghini AS, Ferrero V, Favero L, Gioffre G, Prati F, Tamburino C, Ribichini F. Head-to-Head Comparison of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Stent in the Same Diabetic Patient With Multiple Coronary Artery Lesions. *Diabetes Care*. 2008;31:15-19.

Van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T, McFadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation*. 1997;96:1454-60.

Van Buuren F, Mannebach H, Horstkotte D. 20th report of performance data from heart catheterization laboratories in Germany. 2003 results of a collaborative survey by the Committee of Clinical Cardiology and the Interventional Cardiology (for ECS) and Angiology Study Groups of the German Society of Cardiology-Cardiovascular Research. *Z Kardiol*. 2005;94:212-15.

Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:28-66.

Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *Jama*. 2003;289:2363-9.



Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, Poulter N, Primatesta P, Stegmayr B, Thamm M. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada and the United States. *Hypertension*. 2004;43:10-17.

World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.

World Health Organization. Cardiovascular Diseases. Fact Sheet N°317 vom Februar 2007. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html> (bezogen am 04.06.2008).

## **8. Danksagung**

Für die freundliche Bereitstellung dieser Arbeit danke ich dem Direktor der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des Deutschen Herzzentrums München und der I. Medizinischen Klinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Herrn Professor Dr. Albert Schömig.

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

Bei meiner Doktormutter, Frau Professor Dr. Julinda Mehilli möchte ich mich für die intensive Betreuung während dieser Zeit und für Ihre Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit ganz besonders bedanken.

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

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name, Vorname Dietrich, Andreas  
Anschrift Osterwaldstr. 103, 80805 München  
Email: andreas.dietrich@mytum.de

### Schulbildung/Studium

12/2009 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: 2  
07/2007 – 01/2008 Auslandssemester an der Pontificia Universidad Católica in Santiago de Chile  
10/2005 – 12/2009 Studium der Humanmedizin an der TU München  
08/2005 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: 2  
10/2003 – 10/2005 Studium der Humanmedizin (Vorklinik) an der LMU München  
2000 – 2001 Austauschjahr an der Tamalpais High School in Mill Valley, Kalifornien, USA  
1999 – 2003 Ludwigsgymnasium Saarbrücken, Abiturnote: 1,3  
1994 – 2003 Deutsch-Französisches Gymnasium Saarbrücken

### Klinische Erfahrung

04-07/2009 3. PJ-Tertial (Wahlfach Dermatologie), Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein  
12/2008 – 04/2009 2. PJ-Tertial (Chirurgie): 2 Monate Beilinson Hospital, Tel Aviv, Israel (Plastische Chirurgie), 2 Monate Klinikum rechts d. Isar (Viszeralchirurgie)  
08-12/2008 1. PJ-Tertial (Innere Medizin): 2 Monate Inselspital, Bern (Kardiologie), 2 Monate Klinikum rechts d. Isar (Gastroenterologie)  
02/2008 Praxisfamulatur (Allgemeinmedizin), Dr. med. Martin Jung, Saarbrücken  
03-06/2007 Wahlfach: Tropenmedizin (Prof. Löscher)  
03/2007 Famulatur (Innere Medizin), „Hospital Aleman“, Buenos Aires, Argentinien  
08/2006 Famulatur (Radiologie), Klinikum rechts d. Isar, München  
07/2006 Famulatur (Gynäkologie), Markus-Krankenhaus, Frankfurt a. Main  
03/2006 Famulatur (Orthopädie, Allgemeinchirurgie), „Hôpital de la Providence“, Neuchâtel, Schweiz  
seit Frühjahr 2006 Assistent in der chirurgischen Orthopädie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, München

### Besondere Kenntnisse

Fremdsprachen Englisch, Französisch, Spanisch (fließend), Italienisch (Grundkenntnisse)

## **Auswirkungen von Diabetes Mellitus auf Langzeitergebnisse von Drug-Eluting Stents**

Diabetes mellitus ist mit einem erhöhten Risiko für Restenose, Stentthrombose und Tod nach PCI assoziiert. Bisher ist wenig über die Spätfolgen bei Diabetikern bekannt, welche Drug-Eluting Stents (Medikamentenbeschichtete Stents; DES) erhalten.

Diese Studie umfasst eine prospektive Kohorte mit 2557 konsekutiv mit in die Studie aufgenommenen Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die sich in zwei deutschen Krankenhäusern einer DES-Implantation in native Koronararterien unterzogen haben. Der primäre Endpunkt dieser Studie waren Mortalität sowie eine Revaskularisation der Zielläsion bei klinischer Restenose nach 3 Jahren Nachsorge. Als sekundärer Endpunkt der Studie wurden die binäre angiographisch manifeste Restenose, die Stentthrombose sowie die Kombination aus Tod und Myokardinfarkt ausgewählt.

Innerhalb des mittleren Zeitraums von 2,3 Jahren ereignete sich bei 14 Diabetikern und 17 Nicht-Diabetikern eine Stentthrombose: Die 3-Jahres Kaplan-Meier-Schätzungen von Stentthrombosen betragen 2,2 % gegenüber 1,0%, mit einem relativen Risiko von 2,17 (95% CI 1,09-4,33, P = 0,027). Binäre angiographisch manifeste Restenosen wurden bei 87 Diabetikern und 208 Nicht-Diabetikern beobachtet (15,2% vs. 13,5%, P = 0,32). Eine Revaskularisation der Zielläsion war bei 93 Diabetikern und 219 Nicht-Diabetikern notwendig (12,8% vs 12,0%, P = 0,56). Bei den Diabetikern gab es 93 Todesfälle verglichen mit 118 Todesfällen bei den Nicht-Diabetikern: Die 3-Jahres Kaplan-Meier-Schätzungen der Mortalität ergaben 17,3% gegenüber 7,8%, mit einem relativen Risiko von 2,10 (95% CI 1,61-2,74, P < 0,001). Nach Korrektur durch die Mehrgrößenanalyse blieb Diabetes als unabhängiger Prädiktor für die 3-Jahres Mortalität mit einer Hazardrate von 1,63 (95% CI 1,23-2,17, P < 0,001) erhalten, jedoch nicht für die angiographisch (P = 0,92) oder klinisch manifeste Restenose (P = 0,97).

Obwohl DES das diabetesassoziierte Exzessrisiko für Restenosen abschwächten, blieb das Risiko für Tod und thrombotischen Komplikationen bei Diabetikern höher als bei Nicht-Diabetikern (Am Heart J 2007; 154:688-93.).

### **Impact of diabetes mellitus on long-term outcomes in the drug-eluting stent era**

Diabetes mellitus is associated with an increased risk of restenosis, stent thrombosis, and death after percutaneous coronary interventions. Little is known about the late outcome of patients with diabetes mellitus who receive drug-eluting stents (DES).

This study includes a prospective database of 2557 consecutive patients with coronary artery disease who underwent DES implantation in native coronary arteries in 2 German hospitals. The primary end points of the study were mortality and clinical restenosis (target lesion revascularization). Secondary end points were binary angiographic restenosis, stent thrombosis, and the composite of death or myocardial infarction.

Within a median follow-up period of 2.3 years, stent thrombosis occurred in 14 patients with diabetes versus 17 patients without diabetes: 3-year Kaplan-Meier estimates of stent thrombosis were 2.2% versus 1.0%, with a relative risk of 2.17 (95% CI 1.09-4.33,  $P = .027$ ). Binary angiographic restenosis was observed in 87 patients with diabetes and 208 patients without diabetes (15.2% vs 13.5%,  $P = .32$ ). Target lesion revascularization was needed in 93 patients with diabetes and 219 patients without diabetes (12.8% vs 12.0%,  $P = .56$ ). There were 93 deaths among diabetic patients versus 118 deaths among nondiabetic patients: 3-year Kaplan-Meier estimates of mortality were 17.3% versus 7.8%, with a relative risk of 2.10 (95% CI 1.61-2.74,  $P < .001$ ). After adjustment in the multivariable analyses, diabetes remained an independent predictor of 3-year mortality with a hazard ratio of 1.63 (95% CI 1.23-2.17,  $P < .001$ ), but not of angiographic ( $P = .92$ ) or clinical restenosis ( $P = .97$ ).

Although DES attenuate diabetes-associated excess risk of restenosis, risk of death and thrombotic complications remains higher in patients with diabetes than in nondiabetic patients in the DES era. (Am Heart J 2007;154:688-93.)