

Aus dem Herzkatheterlabor der
Kardiologischen Gemeinschaftspraxis
in der Klinik Dr. Müller, München

**Häufigkeit und klinische Konsequenzen der in-Stent Restenose nach
Koronarangioplastie in einer kardiologischen Praxis**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Alevtina Schütt

aus
Sochi, Russland

2004

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. S. Silber

Mitberichterstatter: Prof. Dr. P. Boekstegers
Priv. Doz. Dr. A. Sellmayer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 12.02.2004

INHALTSÜBERSICHT

1. Einführung

2. Methodik

2.1 Patientenkollektiv

2.2 Nachbeobachtung

2.3 Restenosekriterien

3. Ergebnis

3.1 Nachbeobachtung der Stentimplantationen

3.2 Ergebnis der Nachangiographie

3.3 Rate in-Stent Restenose pro Jahr

3.3.1 Klinische Symptomatik der kontrollangiographierten Fällen

3.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

3.5 Erste in-Stent Restenose

3.5.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit der ersten in-Stent Restenose

3.5.2 Behandlungsfallzahl mit der ersten in-Stent Restenose subgruppiert nach Zahl der erkrankten Herzkranzgefäßen

3.5.3 Therapiemaßnahmen der ersten in-Stent Restenose

3.5.4 Kontrollangiographiezahlen nach Behandlung der ersten in-Stent Restenose

3.6 Zweiten in-Stent Restenose

3.6.1 Risikofaktoren bei Patienten mit der zweiten in-Stent Restenose

3.6.2 Behandlungsfallzahl mit der zweiten in-Stent Restenose subgruppiert nach Zahl der erkrankten Herzkranzgefäßen

3.6.3 Therapiemaßnahmen der zweiten in-Stent Restenose

3.6.4 Kontrollangiographie der zweiten in-Stent Restenose

3.7 Dritte in-Stent Restenose

3.7.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit der dritten in-Stent Restenose

3.7.2 Behandlungsfallzahl mit der dritten in-Stent Restenose subgruppiert nach Zahl der erkrankten Herzkranzgefäßen

3.7.3 Therapiemaßnahmen der dritten in-Stent Restenose

3.7.4 Kontrollangiographie der dritten in-Stent Restenose

3.8 Nachbeobachtung der in-Stent Restenosen

- 3.8.1 Klinische Symptomatik bei Patienten mit in-Stent Restenose bei termingerechter Kontrolle
- 3.8.2 Klinische Situation der Patienten mit erneut diagnostizierter in-Stent Restenose bei der vorgezogenen Kontrollangiographie
- 3.9 Vergleich der Gruppen (erste, zweite, dritte in-Stent Restenose)
 - 3.9.1 Vergleich der in-Stent Restenoserate innerhalb der Gruppen
 - 3.9.2 Vergleich der Gruppen in Bezug auf die Therapiemaßnahmen
- 3.10 Nähere Betrachtung der Stentimplantationen
 - 3.10.1 Übersicht über Zahl der perkutanen transluminalen Koronarangioplastien mit Stentimplantation und Zahl der implantierten Stents pro Jahr
 - 3.10.2 Übersicht der Stentimplantationen je nach Modell und Implantationshäufigkeit im Zeitraum von 1995 bis einschließlich 1998 und von 1998 bis einschließlich 2000

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

7. Danksagung

8. Lebenslauf

1. Einführung

Im September 1977 wurde die erste perkutane transluminale Koronarangioplastie am Menschen in Zürich von A. Grüntzig durchgeführt [16]. Damals konnten nur die proximalen Koronargefäßabschnitte in geraden Segmenten erreicht werden. Die Verfeinerung der Methode sowie die Materialverbesserung der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie führten dazu, dass heute fast jeder wichtige Abschnitt des Koronargefäßsystems zu erreichen ist. Heute ist die perkutane transluminale Koronarangioplastie ein fester Bestandteil in der Therapie der koronaren Herzkrankheit.

Die technologischen Fortschritte führten zur Weiterentwicklung der interventionellen Verfahren, wie zum Beispiel die Laserangioplastie, die Atherektomie und die Rotablation. Während diese Verfahren in den letzten Jahren rückläufig waren, werden Stents zunehmend implantiert. Die letzte Statistik für Deutschland für das Jahr 2001 ergab, dass in 148157 von 195280 Koronarinterventionen eine Stentimplantation vorgenommen wurde [103]. Mit dieser Stentrategie von 76% liegt Deutschland im europäischen Vergleich im Mittelfeld: So beträgt z.B. in Frankreich die Stentrategie 83%, in Norwegen 82% und in der Schweiz 81% [103].

Die ersten koronaren Stents wurden im Jahr 1986 von Jaques Puel in Frankreich und Ulrich Sigwart in der Schweiz und später Gary Roubin in den USA 1987 sowie Richard Schatz in Brasilien implantiert [36].

Die Verfügbarkeit koronarer Stents hat vor allem wegen der Materialverbesserung zur signifikanten Änderung therapeutischer Strategien geführt und ist heute nicht nur bei drohendem Gefäßverschluss aufgrund eines entstandenen Dissekats, sondern auch als primäre Maßnahme zur Vorbeugung einer Restenose anerkannt [16, 66, 28]:

So zeigten die STRESS (Stent Restenosis Study 1994) und BENESTENT (Belgium-Netherlands Stent Investigators 1994) - zeigten eine signifikante Reduktion der Restenoserate nach primärer Stentimplantation im Vergleich zur alleinigen perkutanen transluminalen Koronarangioplastie [23]. Die Ergebnisse der o. g. kontrollierten Studien führten einerseits zu häufigeren Implantationen, andererseits haben sie auch die Industrie zur Entwicklung neuer Stentmodelle motiviert.

Restenoseraten nach Stentimplantation sind vor allem aus kontrollierten Studien und Registern bekannt. Ob diese Daten auch auf Alltagsbedingungen übertragbar sind, ist nicht ausreichend untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurden statistische Daten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung nach Stentimplantation erhoben. Insbesondere wurden die Häufigkeit und die klinischen Konsequenzen einer in-Stent Restenose in einer kardiologischen Praxis untersucht.

2. METHODIK

2.1 Patientenkollektiv

Der Beobachtungszeitraum für die retrospektive Analyse erstreckte sich über 5 Jahre, von 1995 bis 2000 und umfasst 4303 Koronarinterventionen. Bei Vorliegen einer in-Stent Restenose wurden die Patienten je nach Klinik und Stenosegrad weiterbehandelt (siehe Kapitel 3.5.3). Somit lässt sich das Patientenkollektiv nach der in-Stent Restenosehäufigkeit als zweite, dritte, vierte und fünfte in-Stent Restenose einteilen. Die Daten der vierten und fünften in-Stent Restenose wurden wegen geringer Behandlungsfallzahlen in unserer Statistik nicht weiter differenziert. Weiterhin wurden die atherogenen Risikofaktoren und Zahl der erkrankten Herzkranzgefäße analysiert und in Verhältnis zur Restenosierungshäufigkeit gesetzt.

2.2 Nachbeobachtung

Die in-Stent Restenosen wurden im Rahmen einer Kontrollangiographie diagnostiziert. Das Follow-up betrug ca. sechs Monate. Die erste Nachangiographie wurde nach Möglichkeit routinemäßig nach sechs Monaten nach Stentimplantation durchgeführt. Hauptindikation für eine Angiographie, die vor Ablauf des Routine-Follow-ups nach Stentimplantation durchgeführt wurde, waren entweder eine wieder aufgetretene stabile Angina pectoris Symptomatik, ein akutes Koronarsyndrom oder ein unklares klinisches Bild. Diejenigen, bei denen Restenosen nach Stentimplantation diagnostiziert wurden, wurden weiter beobachtet.

2.3 Restenosekriterien

Die Restenosierung entspricht einem erneuten Lumenverlust nach durchgeführter perkutaner transluminaler Koronarangioplastie und Stentimplantation und wird nach bestimmten Kriterien definiert.

Vier der verschiedenen Restenosekriterien vom National Heart, Lung, and Blood Institut (NHLBI) in den USA sind :

1. Zunahme der Diameter - Stenose von $\geq 30\%$ von post-perkutane transluminale Koronarangioplastie zur Follow-up Untersuchung.
2. Zunahme der Diameter - Stenose von post-perkutane transluminale Koronarangioplastie $< 50\%$ auf $\geq 70\%$ bei der Follow-up Angiographie.
3. Lumenabnahme bis auf Werte der prä-perkutane transluminale Koronarangioplastie - Diameter- Stenose $+ 10\%$.
4. Verlust von mindestens 50% des initialen perkutanen transluminalen Koronarangioplastie - Gewinns zum Zeitpunkt der Follow-up Angiographie [16].

In unserer Analyse haben wir als Restenose Kriterium eine $\geq 50\%$ Lumeneinengung (visuelle Beurteilung) in der Kontrollangiographie definiert. Die Restenosen mit Lumeneinengung $< 50\%$ wurden nicht weiter beobachtet.

Neben der Restenosedefinition sind das Zeitintervall, nach der die Restenosierung festgestellt wird und die Vollständigkeit des nachuntersuchten Kollektivs für die Restenosehäufigkeitsdaten zu berücksichtigen. Der Restenosevorgang nach Stentimplantation ist nach ca. 6-9 Monaten zu erwarten (siehe Kapitel 4.2), woraus sich der Zeitraum für das Follow-up ergibt.

3. Ergebnis

3.1 Nachbeobachtung der Stentimplantationen

Von insgesamt 4303 (=100%) Ballondilatationen wurde in 2665 (=61,9%) Behandlungsfällen eine Stentimplantation durchgeführt. Von diesen 2665 Stentimplantationen kamen 1959 zur (ersten) Kontrollangiographie (Nachangiographierate = 74%).

Von den 1959 (ersten) Nachangiographien wurde in 819 Fällen eine erste in-Stent Restenose festgestellt.

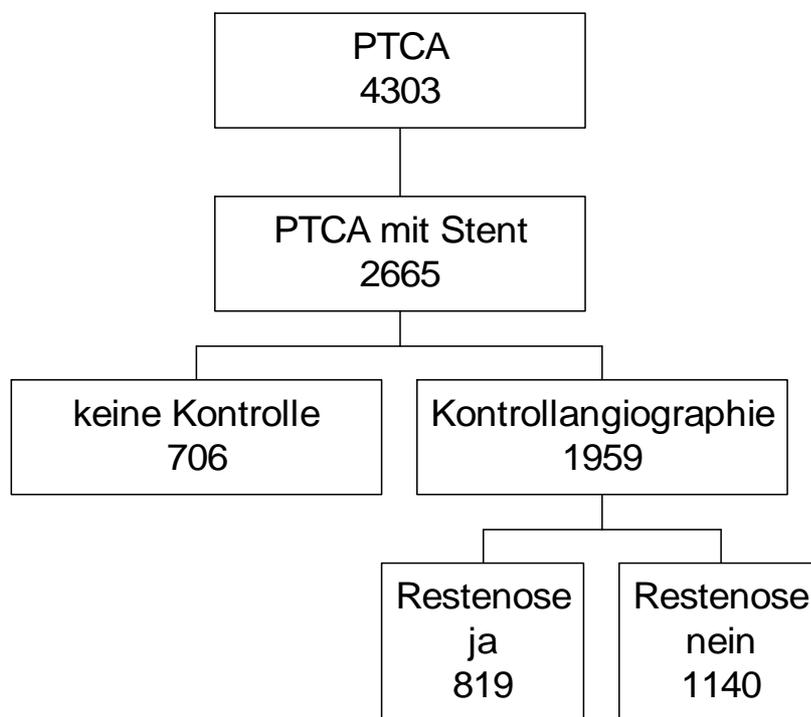


Abbildung 1: Status der Kontrollangiographie der 2665 Stentimplantationen. In 1959 Fällen wurde eine Kontrollangiographie durchgeführt, in 819 Fällen zeigte sich eine Restenose, in 1140 keine. 819 wurden als in-Stent Restenose in der Statistik analysiert.

3.2 Ergebnis der Nachangiographie:

Von diesen Patienten entwickelten 819 (30,7%) eine erste in-Stent Restenose. Bei weiteren Nachuntersuchungen wurde eine zweite in-Stent Restenose bei 189 (=4,4% der 4303 Interventionen) und eine dritte in-Stent Restenose bei 35 (0,8%) Behandlungsfällen festgestellt. Somit kam es bei insgesamt 1043 Behandlungsfällen zu einer ersten, zweiten oder dritten in-Stent Restenose. Bei weiteren 11 Patienten traten eine vierte und fünfte in-Stent Restenose auf. Von den insgesamt 1054 in-Stent Restenosen traten 1004 in Nativgefäßen und 50 in Bypassgefäßen auf.

Zahl der Interventionen

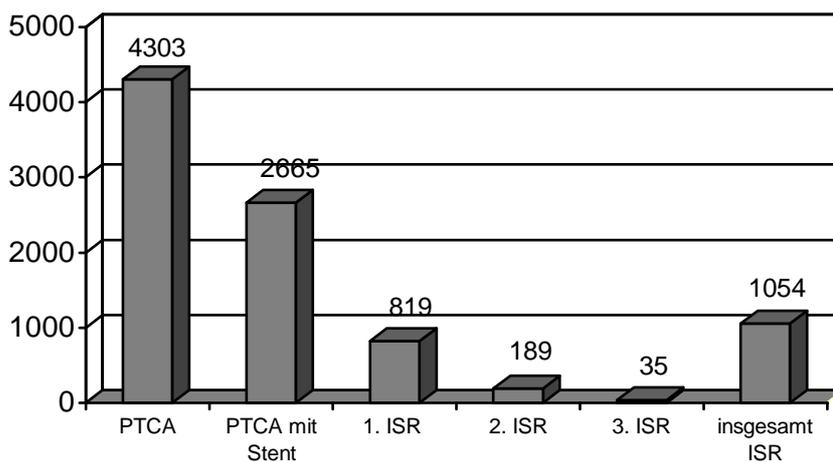


Abbildung 2: Gesamtzahlen der durchgeführten perkutanen transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), derer mit Stentimplantation und der Häufigkeit einer in-Stentrestenose (ISR) über 5 Jahre (1995-2000).

3.3 Rate in-Stent Restenose pro Jahr

Die Übersicht der durchgeführten PTCA, Stentimplantationen und diagnostizierte in-Stent Restenosen (ISR) unterteilt nach den einzelnen Jahren geht aus folgender Abbildung hervor.

Anzahl der Interventionen

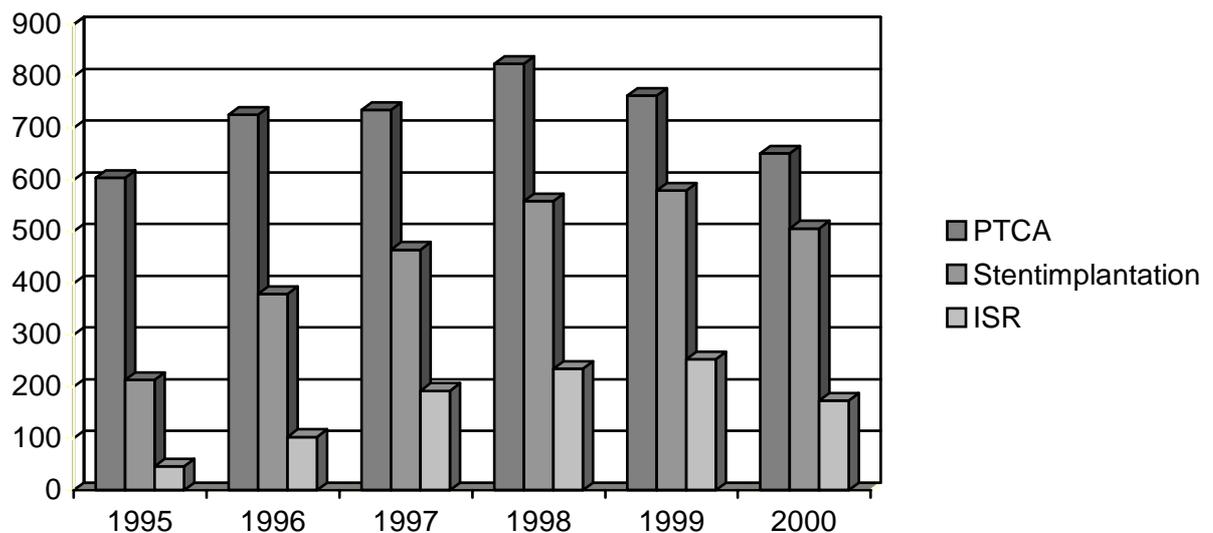


Abbildung 3: Übersicht der perkutanen transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Stentimplantationen und in-Stent Restenosen (ISR) im Zeitraum 1995-2000.

Im Jahr 1995 wurden nur 213 Stentimplantationen durchgeführt, die sich dann jährlich steigerten bis auf den Spitzenwert von 579 im Jahr 1999. Im Jahr 2000 ging die Zahl der implantierten Stents auf 506 zurück. Die in-Stent Restenoserate betrug im Jahr 1995 21,5%, im Jahr 1996 27,2%, 41,3% im Jahr 1997, 42% im Jahr 1998, 43,7% im Jahr 1999 und 34,2% im Jahr 2000. Die Zahlen zeigen eine steigende Tendenz der in-Stent Restenoserate von 21,5% im Jahr 1995 bis auf ein Maximum von 43,7%.

ISR Rate

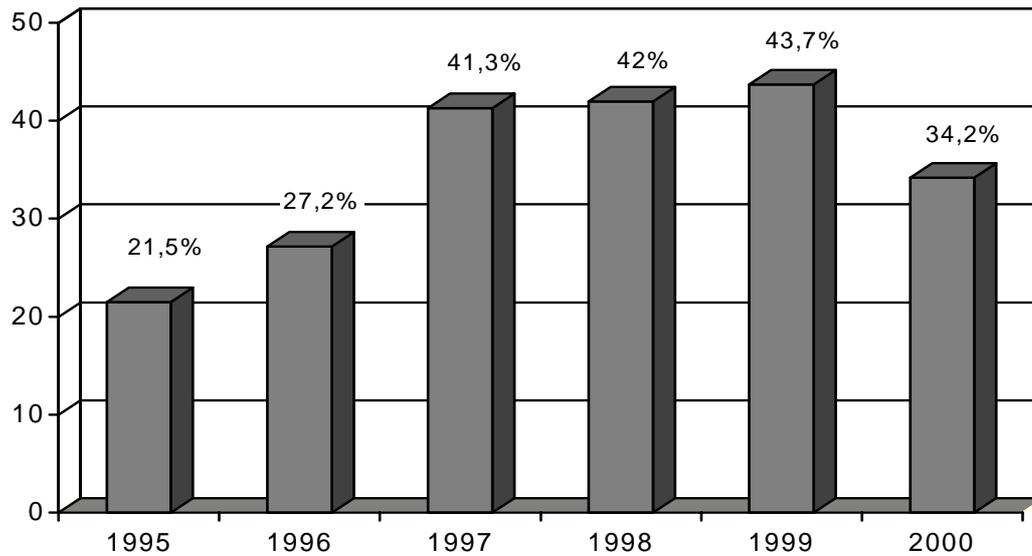


Abbildung 4: Vergleich der in-Stent Restenoserate (ISR) pro Jahr im Zeitraum 1995-2000.

Jahr	ISR pro Jahr	mittlere Stentslänge
1995	21,50%	18,4 \pm 10,3 mm
1996	27,20%	18,5 \pm 10,1 mm
1997	41,30%	25,7 \pm 17,0 mm
1998	42%	21,4 \pm 11,6 mm
1999	43,70%	20 \pm 10,3 mm
2000	34,20%	18,4 \pm 9,3 mm

Tabelle 1. In-Stent Restenoserate (ISR) pro Jahr und mittlere Stentslänge pro Jahr.

Die mittlere Stentslänge pro Jahr zeigt eine zunehmende Tendenz von 18,4 \pm 10,3 mm im Jahr 1995 bis auf ein Maximum von 25,7 \pm 17,0 mm im Jahr 1997, leicht abnehmende Tendenz im Jahr 1998 und Rückkehr zur Verwendung der kürzeren Stents. Der Stentsdiameter war bei ca. 3,5 mm gleichbleibend. Die Zunahme der in-Stent Restenoserate von 21,5% im Jahr 1995 bis auf ein Maximum von 43,7% im Jahr 1999 kann auf Implantation den längeren Stents zurückgeführt werden.

3.3.1 Klinische Symptomatik der kontrollangiographierten Fälle

Von den 819 Behandlungsfällen mit erneuter Restenose zeigten 227 eine stabile Angina pectoris Symptomatik, 37 das Bild einer instabilen Angina pectoris. Ein akuter Myokardinfarkt lag in 2 Fällen vor. Bei 261 bestand ein fragliches kardiales Beschwerdebild. Bei den 292 Behandlungsfällen war keine Angina pectoris Symptomatik.

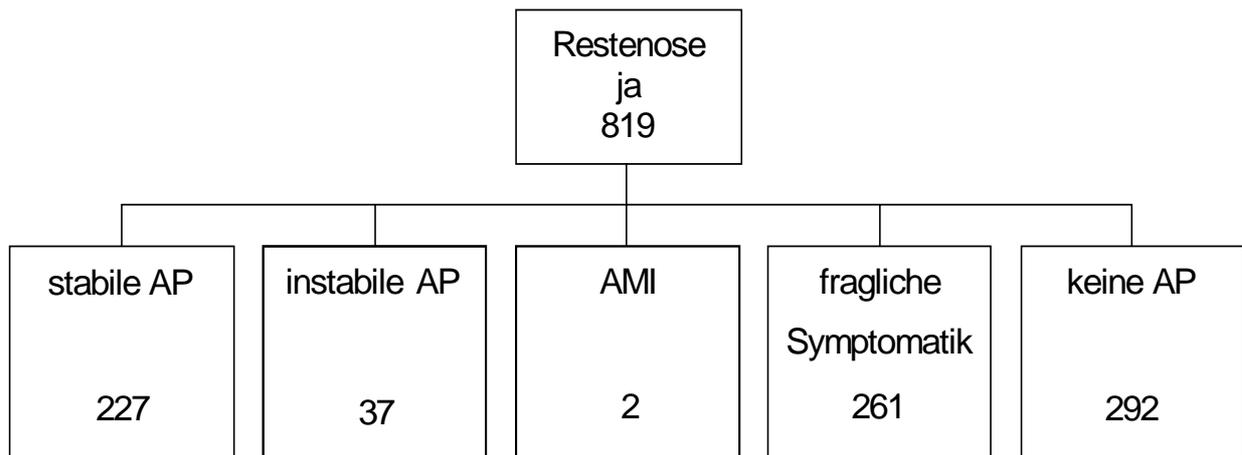


Abbildung 5: die klinische Situation bei der Feststellung der ersten in-Stent Restenose lässt sich zwischen stabilen, instabilen Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt, asymptomatisch sowie unklarem, nicht als eindeutig kardial zu zugeordnete Beschwerdebild unterscheiden.

Von den 1085 Behandlungsfällen ohne Restenose bei der Kontrollangiographie zeigten 127 eine stabile Angina pectoris Symptomatik, 13 das Bild einer instabilen Angina pectoris. Ein akuter Myokardinfarkt lag in keinem Fall vor. Bei 352 bestand ein fragliches kardiales Beschwerdebild. 593 Behandlungsfälle waren asymptomatisch.

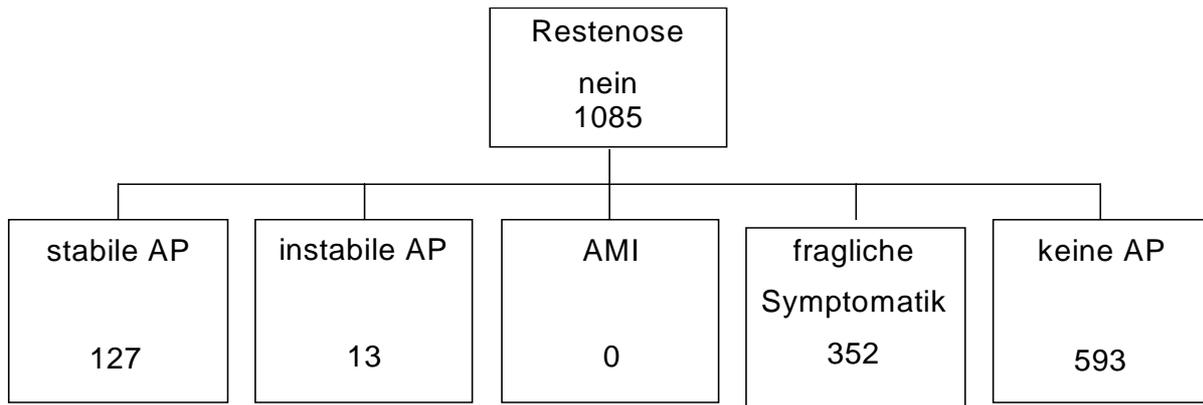


Abbildung 6: die klinische Situation der Behandlungsfällen, die bei der Kontrollangiographie keine Restenose ergaben.

3.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

67,4% der Behandlungsfälle haben eine Hypercholesterinämie, 62,3% litten an einer arteriellen Hypertonie, 59,3% zeigten einen Nikotinkonsum. 36,4% der Behandlungsfälle haben eine positive familiäre Prädisposition, 21,9% litten an einem Diabetes mellitus. Darüberhinaus wies der größte Anteil der Patienten des untersuchten Kollektivs eine Dyslipoproteinämie auf, der zweitgrößte Patiententeil eine arteriellen Hypertonie, Nikotinkonsumenten lassen sich an der dritter Stelle anordnen. Den kleinsten Anteil bildeten die Patienten mit Diabetes mellitus.

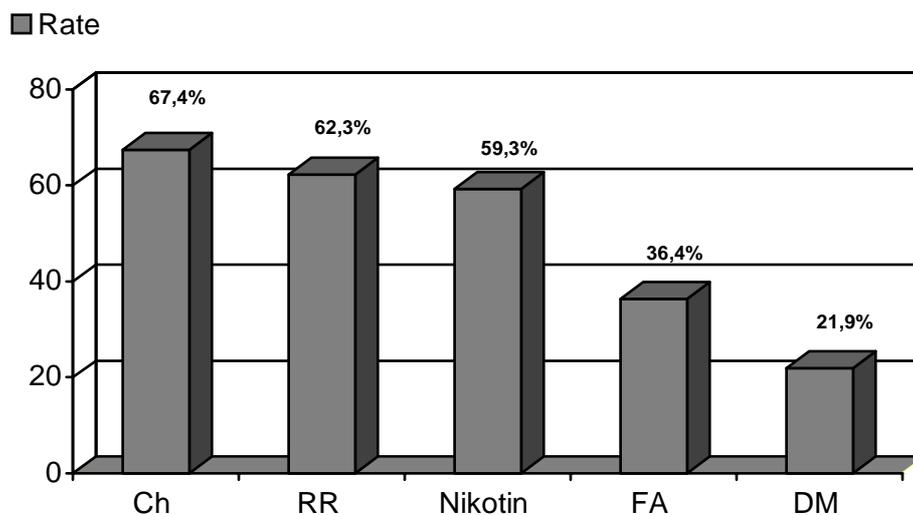


Abbildung 7: prozentuale Zahlen der einzelnen Risikofaktoren aller untersuchten Patienten.

Ch - Hypercholesterinämie

RR – arterielle Hypertonie

Nikotin – vorhandener oder aufgegebenener Nikotinkonsum

FA – positive familiäre Anamnese

DM – diabetes mellitus

3.5 Erste in-Stent Restenose

3.5.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit der ersten in-Stent Restenose

Im Folgenden wird die Patientengruppe mit der ersten in-Stent Restenose beschrieben. Zuerst in Verbindung mit den kardiovaskulären Risikofaktoren: 67,6% litten an einer Hypercholesterinämie, 60,6% an einer arteriellen Hypertonie, 58% zeigten einen Nikotinkonsum. 35,3% der Patienten haben eine positive familiäre Prädisposition, 22,1% einen Diabetes mellitus und nur bei 2% der Patienten mit der ersten in-Stent Restenose waren keine Risikofaktoren nachweisbar.

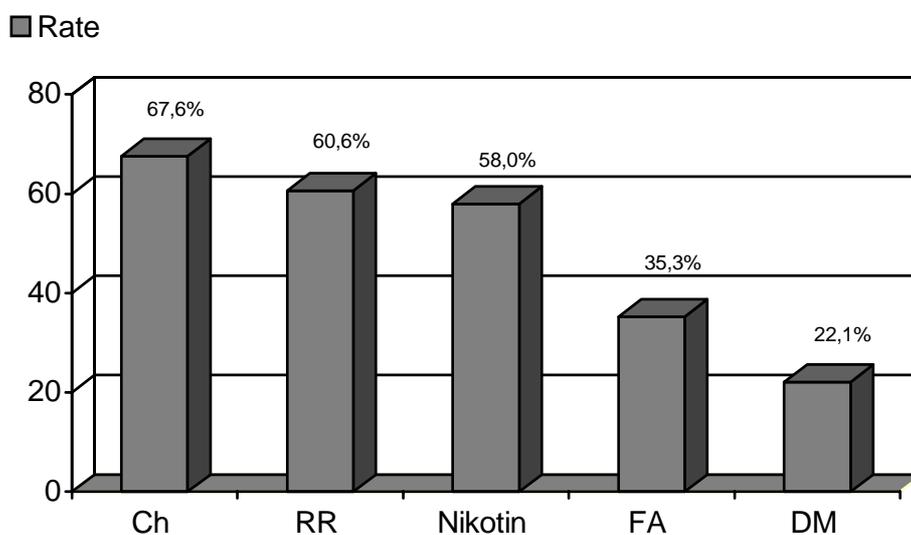


Abbildung 8: prozentuale Zahlen der einzelnen Risikofaktoren aller Patienten mit der ersten in-Stent Restenosen. Erklärung der Abkürzungen siehe Abb. 7.

Der größte Teil der Patienten mit der ersten in-Stent Restenose litt an Fettstoffwechselstörung, eine Vielzahl der Patienten haben einen arteriellen Hypertonus. Als weiterer häufiger Risikofaktor ist der Nikotinkonsum zu nennen. Die familiäre Prädisposition zeigt in dieser Abbildung einen relativ niedrigen Anteil. Der Anteil von Patienten mit Diabetes mellitus betraf nur annähernd 1/4 der Patienten mit der ersten in-Stent Restenose.

3.5.2 Behandlungsfallzahl mit der ersten in-Stent Restenose subgruppiert nach zahl der erkrankten Herzkranzgefäßen

Eine koronare Drei-Gefäßerkrankung war insgesamt häufiger als eine Ein- oder Zwei-Gefäßerkrankung. Von 819 in-Stent Restenosen (100%) beträgt die Behandlungsfallzahl mit Ein-Gefäßerkrankung 244 (29,8%) und erhöht sich auf 297 (36,3%) mit Drei-Gefäßerkrankung.

Behandlungsfallzahl

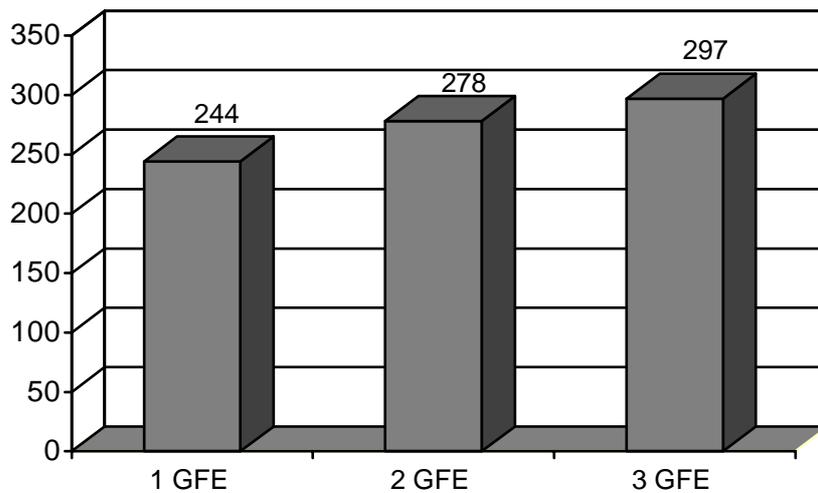


Abbildung 9: Vergleich der Behandlungsfallzahl mit der ersten in-Stent Restenose bezogen auf Gefäßerkrankungsart.

- 1 GFE = Ein-Gefäßerkrankung
- 2 GFE = Zwei- Gefäßerkrankung
- 3 GFE = Drei- Gefäßerkrankung

3.5.3 Therapiemaßnahmen der ersten in-Stent Restenose

Je nach Morphologie und Grad der jeweiligen Restenosen wurde erneut eine perkutane transluminale Koronarangioplastie eventuell mit einer Stentimplantation, eine Bypass Operation oder eine konservative Therapie durchgeführt.

Bei der ersten in-Stent Restenose (30,7% der untersuchten Gruppe) bekamen 69,6% der Patienten eine erneute perkutane transluminale Koronarangioplastie, davon 21% mit Stentimplantation. Bei 5,6% der Patienten wurde die Indikation für eine Bypass Operation gestellt. 24,8% der Patienten wurden konservativ behandelt. Bei der Patientengruppe mit der ersten in-Stent Restenose schloss sich eine zweite Follow-up Angiographie analog der Kriterien der ersten Follow-up Angiographie an.

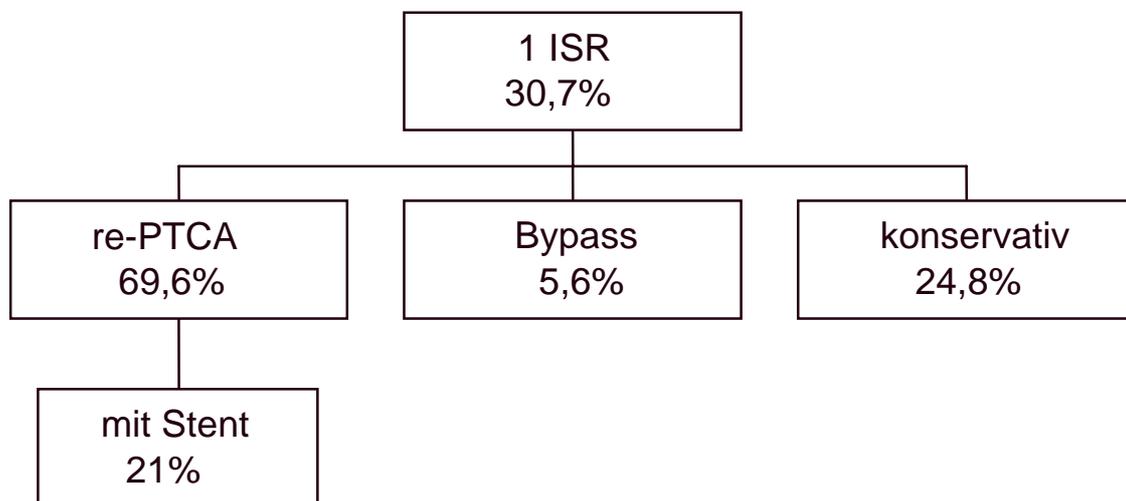


Abbildung 10: Therapieverfahren und prozentuale Behandlungsfallzahl der ersten in-Stent Restenose je nach Therapieart.

1 ISR = erste in-Stent Restenose
re-PTCA = erneute Ballondilatation
mit Stent = erneute Ballondilatation mit Stentimplantation
Bypass = Indikationsstellung zur Bypass Operation
Konservativ = medikamentöse Therapie

3.5.4 Kontrollangiographiezahlen nach Behandlung der ersten in-Stent Restenose

Von 819 Behandlungsfällen mit diagnostizierter ersten in-Stent Restenose wurde bei 290 perkutanen transluminalen Koronarangioplastie-Sitzungen bzw. Behandlungsfällen eine Kontrollangiographie zum Termin, d.h. sechs Monate nach Stentimplantation, durchgeführt. Bei 88 perkutanen transluminalen Koronarangioplastie - Sitzungen bzw. Behandlungsfällen wurde eine Kontrollangiographie vorzeitig durchgeführt. Bei 441 Behandlungsfällen fand keine Kontrollangiographie statt. Diese Gruppe beinhaltet die Patienten mit Indikation zur Bypassoperation bzw. konservativ behandelten Fälle.

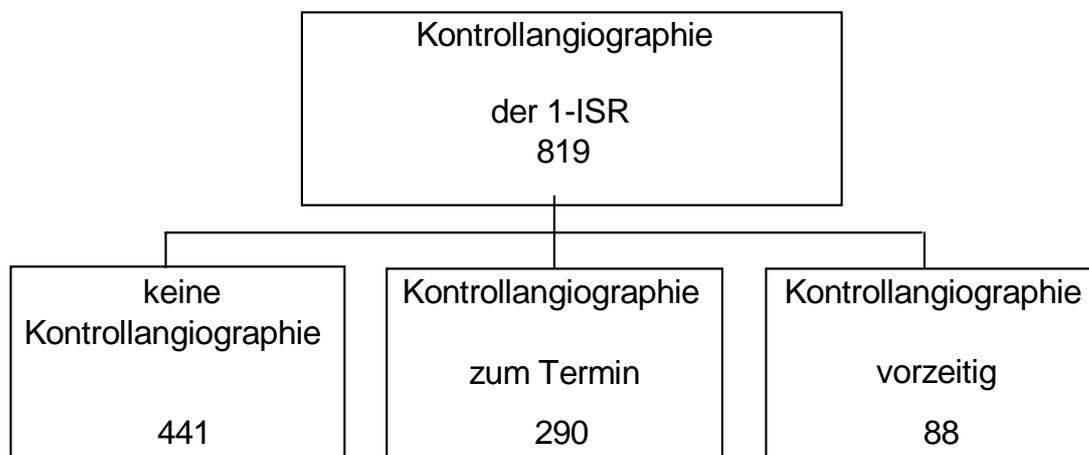


Abbildung 11: Kontrollangiographie nach Feststellung der ersten in-Stent Restenose. Keine Kontrollangiographie (Zahl der abgelehnten Untersuchungen), Kontrollangiographie zum Termin (Zahl der durchgeführten Untersuchungen nach Ablauf der vorgesehene Follow-up Zeit), Kontrollangiographie vorzeitig (auffällige Klinik). Die Gruppe der Fälle ohne Kontrollangiographie schliesst die Patienten mit konservativem Vorgehen und Bypassoperation mit ein.

3.6 Zweite in-Stent Restenose

3.6.1 Risikofaktoren bei Patienten mit der zweiten in-Stent Restenose

Bezüglich der Risikofaktoren bei Patienten mit der zweiten in-Stent Restenose haben 68,2% eine arterielle Hypertonie, 67,2% eine Hypercholesterinämie, und 59,8% Nikotinkonsum. Bei 37,6% der Behandlungsfälle war eine positive familiäre Prädisposition und bei 21,6% ein Diabetes mellitus vorhanden. Nur bei 1,1% der Behandlungsfälle mit der zweiten in-Stent Restenose waren keine Risikofaktoren nachweisbar.

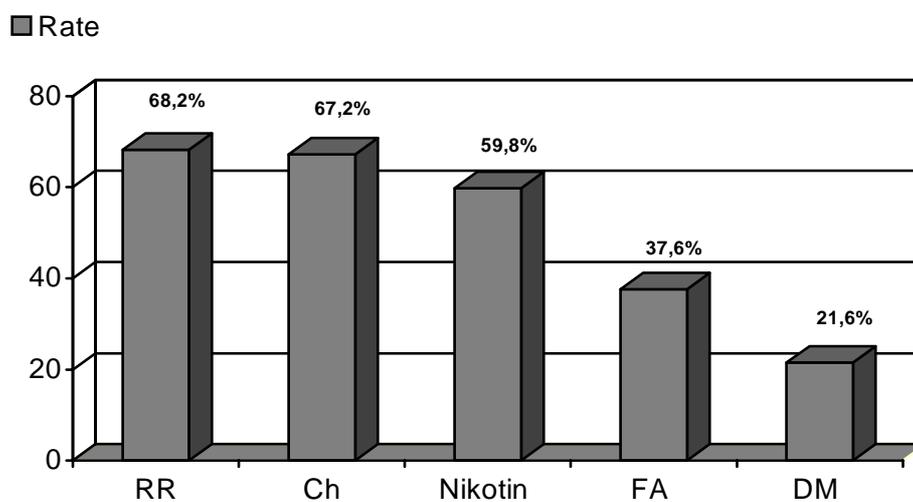


Abbildung 12: prozentuale Zahlen der einzelnen Risikofaktoren aller Patienten mit der zweiten in-Stent Restenosen. Erklärung der Abkürzungen siehe Abb. 7.

Der größte Teil der Patienten mit der zweiten in-Stent Restenose litt an arteriellem Hypertonus, gefolgt, mit nur 1% Unterschied, von der Gruppe der Patienten mit Cholesterinstoffwechselstörung. Als weiterer häufiger Risikofaktor ist der Nikotinkonsum zu nennen. Die familiäre Prädisposition und Diabetes mellitus betragen den niedrigsten Anteil.

3.6.2 Behandlungsfallzahl mit der zweiten in-Stent Restenose subgruppiert nach Zahl der erkrankten Herzkranzgefäße

Je nach Zahl der erkrankten koronaren Gefäße bei der zweiten in-Stent Restenose wurde Folgendes fest gestellt: in 63 Behandlungsfällen (33%) bestand eine Ein-Gefäßkrankung, in 49 Behandlungsfällen (25,9%) eine Zwei-Gefäßkrankung und in 77 Behandlungsfällen (40,7%) eine Drei-Gefäßkrankung.

Es zeigte sich eine deutliche Zunahme der Behandlungsfallzahl einer Drei-Gefäßkrankung im Vergleich zu der Behandlungsfallzahlen mit Zwei-Gefäßkrankung bei der zweiten in-Stent Restenose. Allerdings sind die Behandlungsfallzahlen der Zwei-Gefäßkrankung deutlich geringer als die Behandlungsfallzahlen der Ein-Gefäßkrankung.

Behandlungsfallzahl

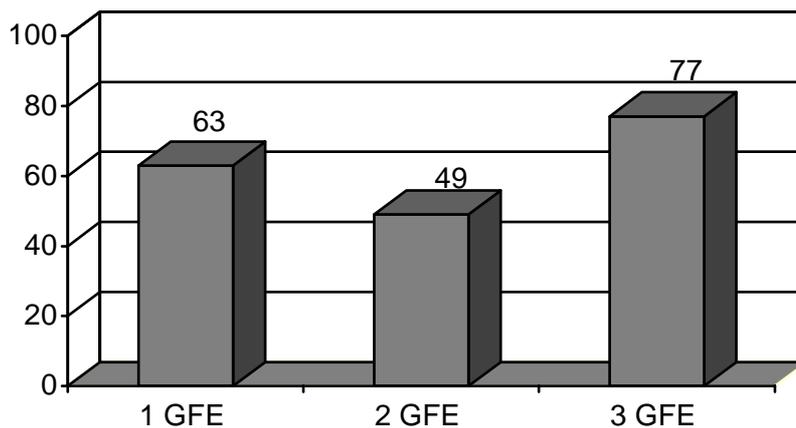


Abbildung 13: Vergleich der Patientenzahl mit der zweiten in-Stent Restenose bezogen auf die Art der Gefäßkrankung. Erklärung der Abkürzungen siehe Abb. 9.

3.6.3 Therapiemaßnahmen der zweiten in-Stent Restenose

In 189 Fällen der 378 nach PTCA der 1. in-Stent Restenose nachangiographierten Fällen wurde eine erneute – also 2. in-Stent Restenose festgestellt.

Je nach Morphologie und Grad der zweiten in-Stent Restenose (50% der untersuchten Gruppe) wurde erneut eine perkutane transluminale Koronarangioplastie eventuell mit Stent, eine Bypass Operation oder eine konservative Therapie durchgeführt. 41,8% der Behandlungsfallzahlen wurden konservativ behandelt, bei 13,8% war eine Bypass-Operation indiziert, bei 44,4% eine erneute perkutane transluminale Koronarangioplastie, davon 11,1% mit Stentimplantation durchgeführt.

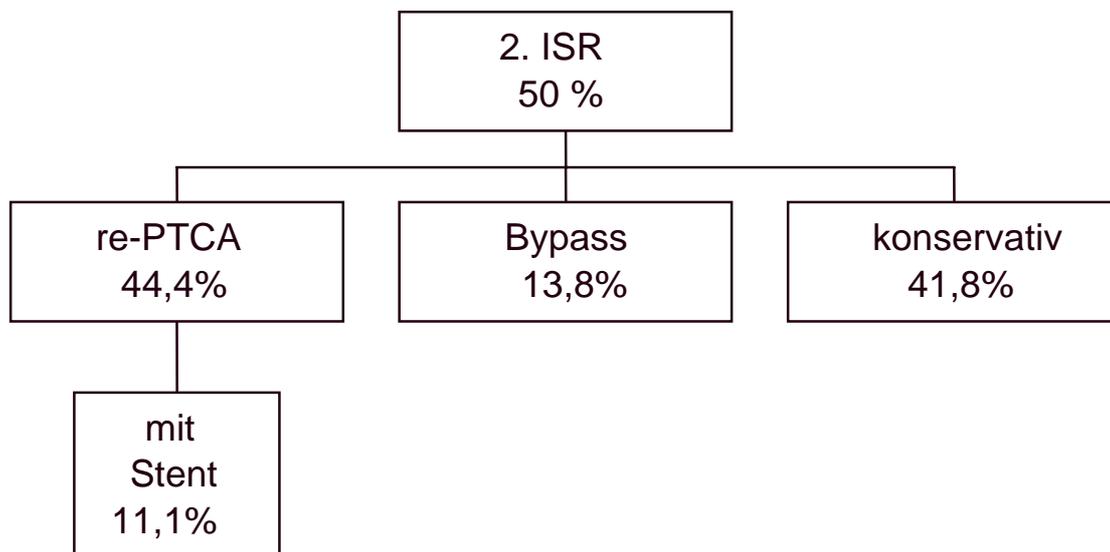


Abbildung 14: Therapieverfahren und prozentuale Behandlungsfallzahl der zweiten in-Stent Restenose je nach Therapieart. Erklärung der Abkürzungen siehe Abb. 10.

3.6.4 Kontrollangiographie der zweiten in-Stent Restenose

Von 189 Behandlungsfällen mit diagnostizierter zweiten in-Stent Restenose wurde bei 50 perkutanen transluminalen Koronarangioplastie-Sitzungen bzw. Behandlungsfällen

eine Kontrollangiographie zum Termin, d.h. sechs Monate nach Stentimplantation, durchgeführt. Bei 17 perkutanen transluminalen Koronarangioplastie - Sitzungen bzw. Behandlungsfällen wurde eine Kontrollangiographie vorzeitig durchgeführt. Bei 122 Behandlungsfällen fand keine Kontrollangiographie statt. Diese Gruppe beinhaltet die Patienten mit Indikation zur Bypassoperation bzw. konservativ behandelten Fälle.

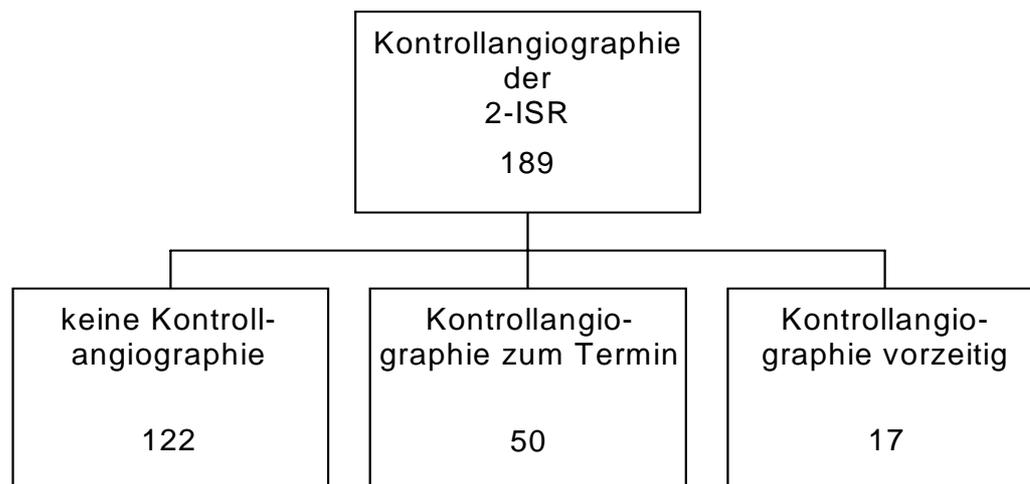


Abbildung: 15 Kontrollangiographie nach Feststellung der zweiten in-Stent Restenose. Keine Kontrollangiographie (Zahl der abgelehnten Untersuchungen), Kontrollangiographie zum Termin (Zahl der durchgeführten Untersuchungen nach Ablauf der vorgesehene Follow-up Zeit), Kontrollangiographie vorzeitig (auffällige Klinik).

3.7 Dritte in-Stent Restenose

3.7.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit der dritten in-Stent Restenose

Betrachtet man die Risikofaktoren von Patienten mit der dritten in-Stent Restenose, haben 48,6% der Behandlungsfälle eine positive familiäre Prädisposition, 62,8% eine arterielle Hypertonie, 68,6% der Behandlungsfälle eine Hypercholesterinämie, 22,8% einen Diabetes mellitus. In dieser Gruppe sind 80% der Behandlungsfälle mit Nikotinkonsum vertreten. Bei keinem Behandlungsfall mit der dritten in-Stent Restenose waren gar keine Risikofaktoren nachweisbar.

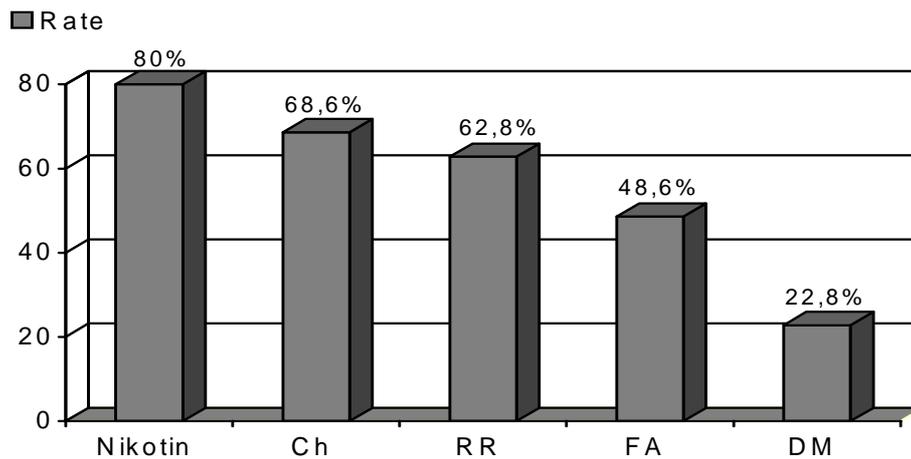


Abbildung 16: Prozentuale Daten der Risikofaktoren aller Patienten mit diagnostizierten dritten in-Stent Restenosen. Erklärung der Abkürzungen siehe Abb. 7.

Als dominierender Risikofaktor bei den Behandlungsfällen mit der dritten in-Stent Restenose ist der Nikotinkonsum zu nennen. Die Mehrzahl davon haben eine Cholesterin stoffwechselstörung und einen arteriellen Hypertonus. Als weiterer, häufiger Risikofaktor ist die familiäre Prädisposition anzuführen. Der Anteil von Behandlungsfällen mit Diabetes mellitus betraf auch nur ein 1/4 der Patienten.

3.7.2 Behandlungsfallzahl mit der dritten in-Stent Restenose subgruppiert nach zahl der erkrankten Herzkranzgefäßen

Bei den Behandlungsfallzahlen mit der dritten in-Stent Restenose haben wir eine Progression der Behandlungsfallzahlen mit der Zunahme der erkrankten koronaren Gefäße zu verzeichnen. Die Behandlungsfallzahl mit der dritten in-Stent Restenose und einer Ein-Gefäßerkrankung liegt bei 8 (22,8%), mit einer Zwei-Gefäßerkrankung bei 10 (28,6%) und mit einer Drei-Gefäßerkrankung bei 17 (48,6%). Hier kann man die Zunahme der Behandlungsfallzahl mit der dritten in-Stent Restenose und mehrfach erkrankten koronaren Gefäße nachvollziehen.

Behandlungsfallzahl

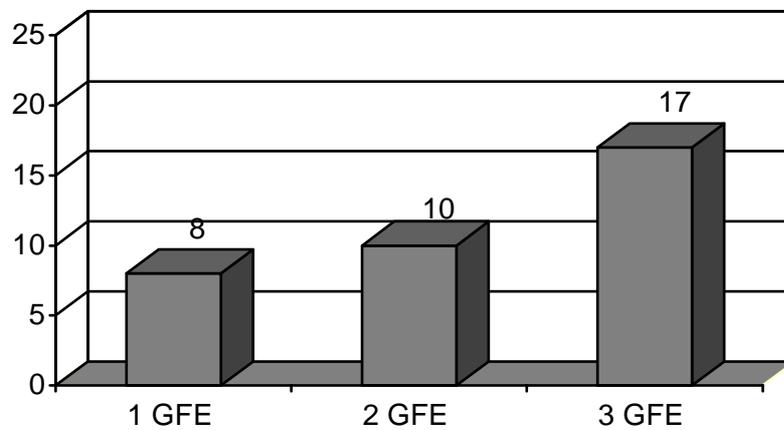


Abbildung 17: Vergleich der Behandlungsfallzahl mit der dritten in-Stent Restenose bezogen auf die Art der Gefäßerkrankung. Erklärung der Abkürzungen siehe Abb. 9.

3.7.3 Therapiemaßnahmen der dritten in-Stent Restenose

Je nach Morphologie und Grad der dritten in-Stent Restenose (52,2% der untersuchten Gruppe) wurde ebenso entweder eine perkutane transluminale Koronarangioplastie eventuell mit Stent, eine Bypass Operation oder eine konservative Therapie durchgeführt. 42,8% der Behandlungsfälle wurden konservativ behandelt, bei 14,3% war eine Bypass Operation nötig, bei 42,9% eine erneute perkutane transluminale Koronarangioplastie, davon mit Stent 14,3% durchgeführt.

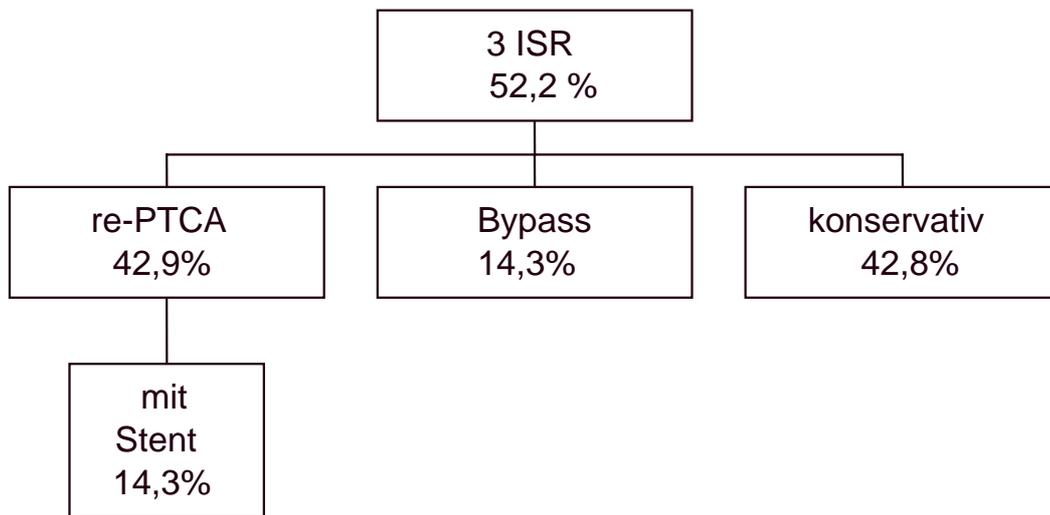


Abbildung 18: Therapieverfahren und prozentuale Behandlungszahl der dritten in-Stent Restenose je nach Therapieart. Erklärung der Abkürzungen siehe Abb. 10.

3.7.4 Kontrollangiographie der dritten in-Stent Restenose

Von 35 Behandlungsfällen mit diagnostizierter dritten in-Stent Restenose wurde bei 12 Behandlungsfällen eine Kontrollangiographie zum Termin, d.h. sechs Monate nach Stentimplantation, durchgeführt und bei 6 eine Kontrollangiographie vorzeitig durchgeführt. Bei 17 Behandlungsfällen fand keine Kontrollangiographie statt. Diese Gruppe beinhaltet die Patienten mit Indikation zur Bypassoperation bzw. konservativ behandelten Fälle.

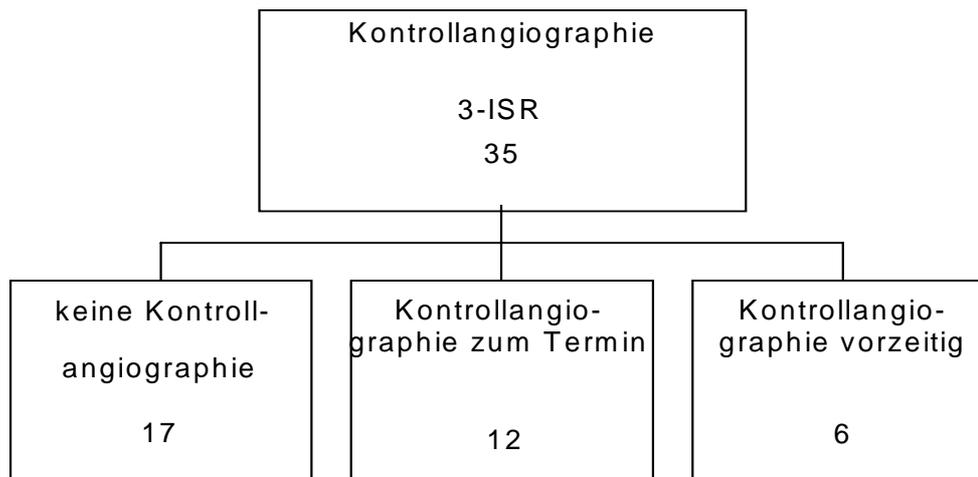


Abbildung: 19 Kontrollangiographie nach Feststellung der dritten in-Stent Restenose. Keine Kontrollangiographie (Zahl der abgelehnten Untersuchungen), Kontrollangiographie zum Termin (Zahl der durchgeführten Untersuchungen nach Ablauf der vorgesehene Follow-up Zeit), Kontrollangiographie vorzeitig (auffällige Klinik).

In 9 von der 18 nachangiographierten Fällen wurde erneute, vierte in-Stent Restenose festgestellt. In anderen 9 Fällen zeigte sich keine Restenosierung. In 6 von der 18 nachangiographierten Fällen wurde eine perkutane transluminale Koronarangioplastie und in 12 Fällen eine konservative Therapie durchgeführt. Die Indikation zur Bypass Operation wurde nicht gestellt.

Von den 9 Behandlungsfällen mit vierten in-Stent Restenose kamen 5 zur einer Kontrollangiographie. Von diesen wurde in 2 Fällen erneute, fünfte in-Stent Restenose diagnostiziert. In einem Fall wurde erneute Koronarangioplastie mit Brachytherapie und in anderem konservative Therapie durchgeführt.

3.8 Nachbeobachtung der in-Stent Restenosen

Von den 1054 in-Stent Restenosen kamen 467 zu einer Kontrollangiographie (354 zum Termin, d.h. 6 Monate nach Stentimplantation, 113 vorzeitig). Von diesen wurde in 276 Fällen eine erneute in-Stent Restenose diagnostiziert. Bei 191 zeigte sich keine Lumeneinengung im Stentbereich.

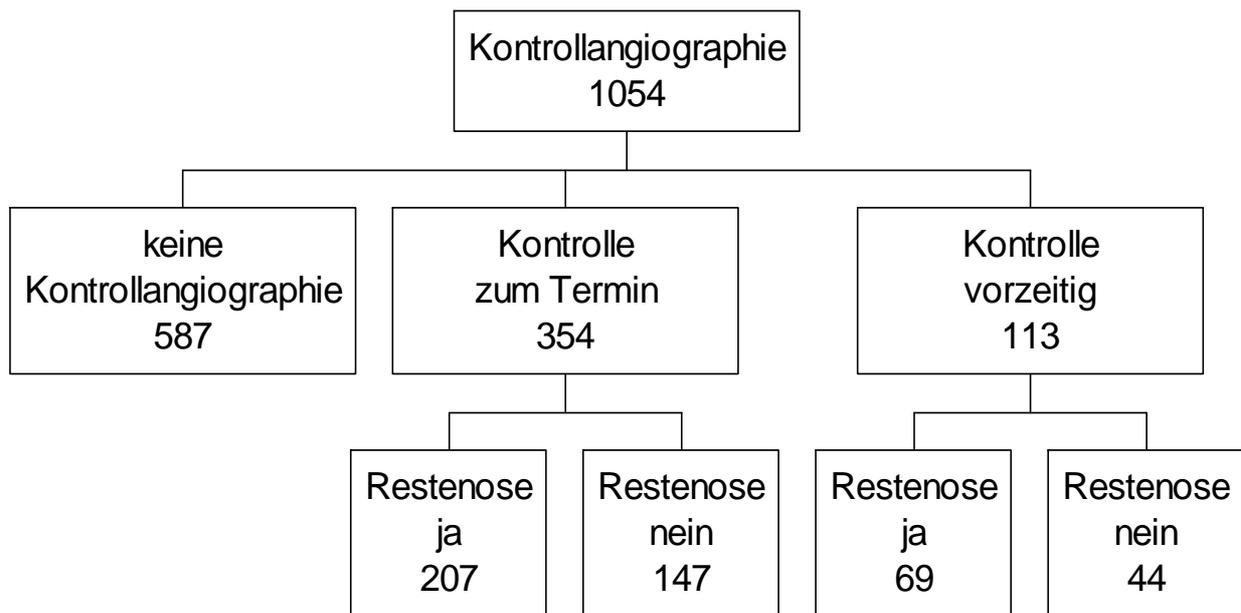


Abbildung 20: Status der Kontrollangiographie der 1054 in-Stent Restenosen. In 587 Fällen wurde keine Kontrollangiographie durchgeführt, zum Termin (von 6 Monaten), kamen 354 Fälle, vorzeitig 113.

3.8.1 Klinische Symptomatik bei Patienten mit in-Stent Restenose bei termingerechter Kontrolle

Von den 207 Behandlungsfällen mit erneuter Restenose zeigten 91 (44%) eine stabile Angina pectoris Symptomatik, 19 (9,2%) das Bild einer instabilen Angina pectoris. 78 (37,7%) Behandlungsfälle waren asymptomatisch, bei 19 (9,2%) bestand ein fragliches kardiales Beschwerdebild. Ein akuter Myokardinfarkt lag in keinem Fall vor.

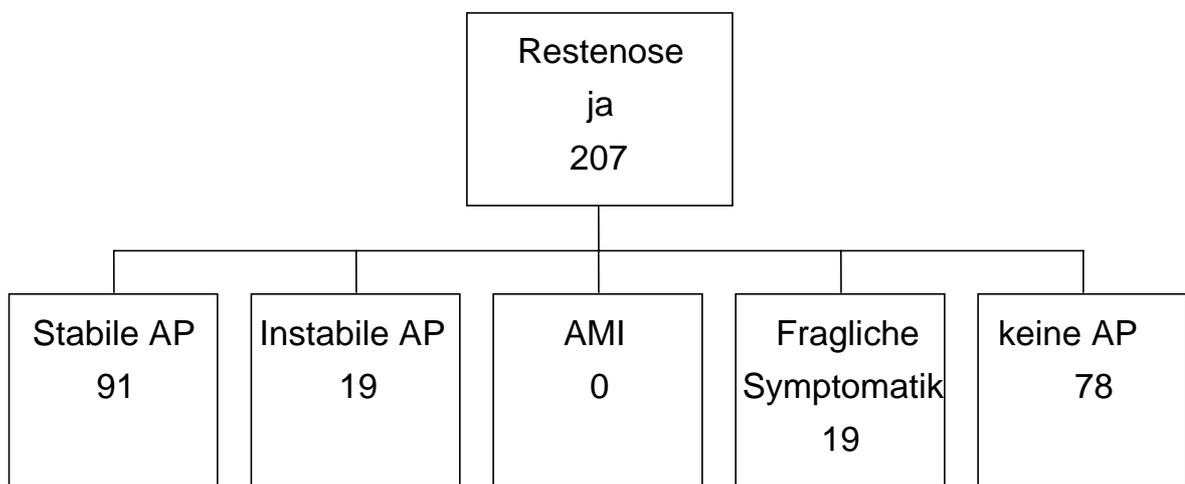


Abbildung 21: die klinische Situation bei der Feststellung der zweiten in-Stentrestenose lässt sich zwischen stabilen, instabilen Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt, asymptomatisch sowie unklarem, nicht als eindeutig kardial zu zuordnende Beschwerdebild.

3.8.2 Klinische Situation der Patienten mit erneut diagnostizierter in-Stent Restenose bei der vorgezogenen Kontrollangiographie

Bei 69 Behandlungsfällen mit einer erneut festgestellten Restenose ergab sich bei der vorzeitig durchgeführten Kontrollangiographie folgende klinische Symptomatik: 47 (68%) zeigten eine stabile Angina pectoris, 12 (17,4%) eine instabile, 3 (4,3%) erlitten einen akuten Myokardinfarkt, 4 (5,7%) boten ein fragliches, nicht kardial typisches Beschwerdebild, 3 (4,3%) waren asymptomatisch.

Verständlicherweise zeigten die Patienten, die vor dem Termin kontrollangiographiert wurden, in höherem Prozentsatz (94%) eine kardiale Symptomatik als die Patientengruppe, die termingerecht kontrolliert wurde (61%).

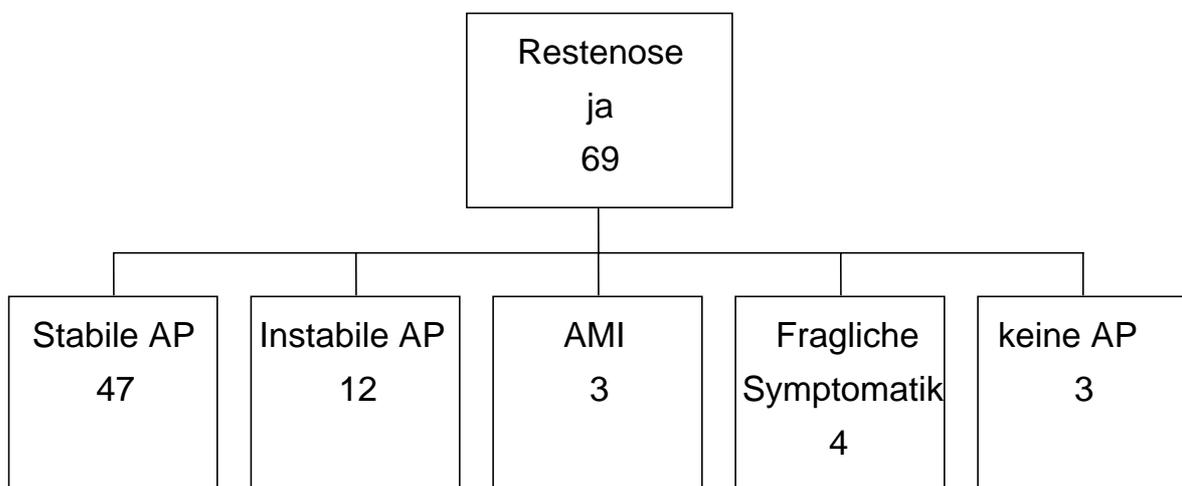


Abbildung 22: die klinische Situation anlässlich der vorgezogenen Kontrollangiographie lässt sich unterscheiden zwischen stabiler, instabiler Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt, asymptomatisch sowie unklarem, nicht als eindeutig kardial zu zuzuordnendem Beschwerdebild.

3.9 Vergleich der Gruppen (erste, zweite und dritte in-Stent Restenose)

3.9.1 Vergleich der in-Stent Restenoserate innerhalb der Gruppen

Die Rate der ersten ISR liegt bei 30,7%, die Rate der zweiten in-Stent Restenose bei 50% und die Rate der dritten in-Stent Restenose bei 52,2%. Es zeigt sich, dass bei abnehmenden Behandlungsfallzahlen der jeweiligen Gruppen (erste, zweite und dritte in-Stent Restenose) der prozentuale Anteil einer weiteren Restenosierung zunimmt (siehe Abbildung 17). Allerdings ist zu bemerken, dass hier der Typ der koronaren Gefäßerkrankung nicht ausschlaggebend war, d.h. es wurde jede Stenosierung eines Gefäßes berücksichtigt, unabhängig ob eine Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankung vorlag. Die absolute Behandlungsfallzahl zeigt ebenso eine deutliche Abnahme bei steigender in-Stent Restenosehäufigkeit: 819 Patienten zeigten eine erste in-Stent Restenose, 189 Patienten eine zweite in-Stent Restenose und 35 Patienten eine dritte in-Stent Restenose.

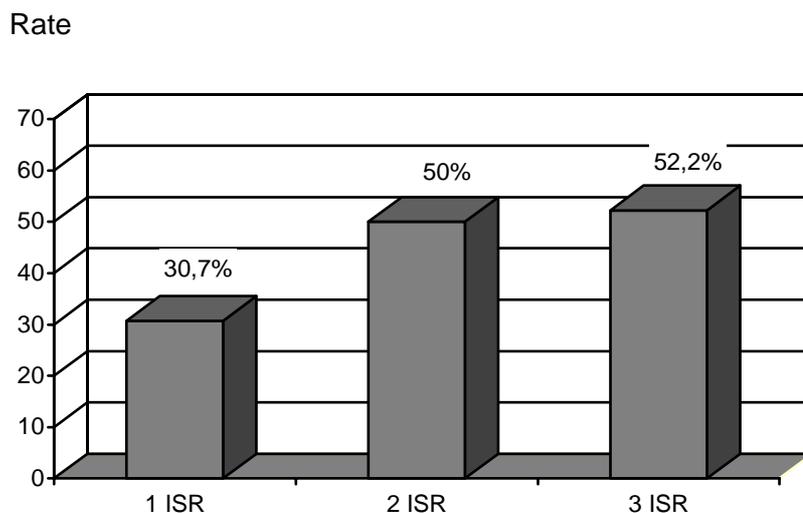


Abbildung 23: in-Stent Restenoserate in jeder Subgruppe der in-Stent Restenosehäufigkeit. Erklärung der Abkürzungen siehe Abb. 9.

3.9.2 Vergleich der Gruppen in Bezug auf die Therapiemaßnahmen

In Abhängigkeit von der jeweiligen Therapiemaßnahme der in-Stent Restenose wird ein Vergleich innerhalb der Gruppen vorgenommen.

3.9.2.1 Konservatives Vorgehen bei den Gruppen mit der ersten, zweiten und dritten in-Stent Restenose

Die Rate der konservativen Behandlung bei Patienten mit der ersten in-Stent Restenose liegt bei 25,6%, bei Patienten mit der zweiten in-Stent Restenose bei 41,7% und bei Patienten mit der dritten in-Stent Restenose bei 42,8%. Es zeigt sich eine Zunahme der prozentualen Behandlungszahl zur in-Stent Restenosehäufigkeit. Auffallend ist, dass die prozentuale Zunahme der konservativen Behandlungszahl zwischen der ersten und zweiten in-Stent Restenose deutlicher vorhanden ist als zwischen der zweiten und dritten in-Stent Restenose (siehe Diskussion).

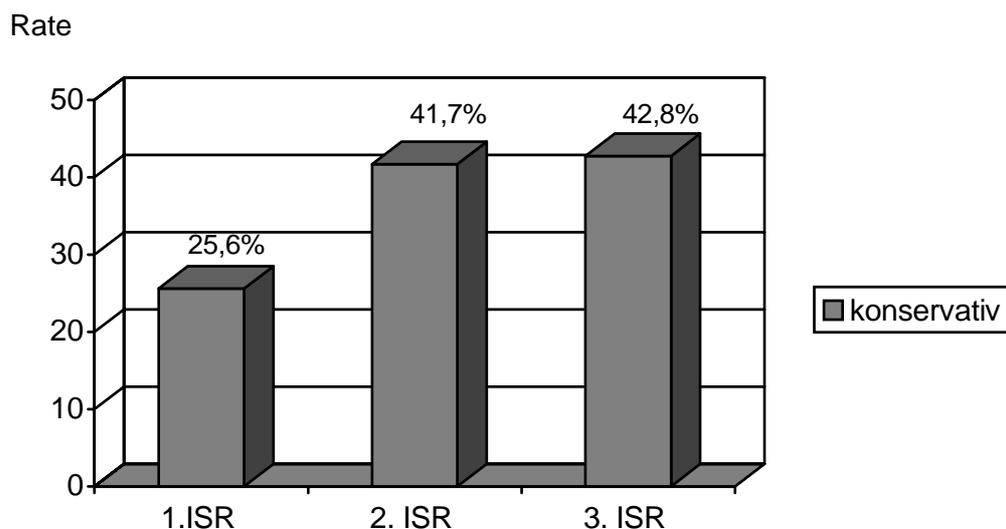


Abbildung 24: Vergleich der prozentualen Daten bei konservativem Vorgehen in jeder Gruppe. Erklärung der Abkürzungen siehe Abb. 9.

3.9.2.2 Indikationsstellung zur Bypass Operation bei erster, zweiter und dritter in-Stent Restenose

Die Rate der Indikationsstellung zur Bypass Operation in Abhängigkeit von erster, zweiter oder dritter in-Stent Restenose geht aus der folgenden Abbildung hervor. Der prozentuale Anteil der Behandlungsfälle mit Indikation zur Bypass Operation liegt bei Patienten mit der ersten in-Stent Restenose bei 5,6%. Die Rate der Behandlungsfälle mit Indikation zur Bypass Operation bei Patienten mit der zweiten in-Stent Restenose liegt bei 13,8% und bei Patienten mit der dritten in-Stent Restenose bei 14,3%. Es zeigt sich eine Zunahme der prozentualen Behandlungsfallzahl proportional zur in-Stent Restenosehäufigkeit.

Rate

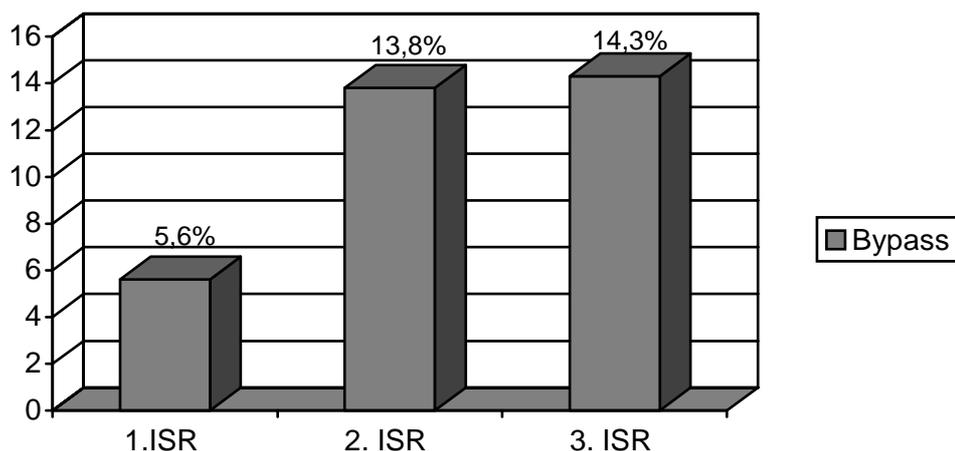


Abbildung 25: Vergleich der prozentualen Daten der Indikationsstellung zur Bypass Operation in jeder Gruppe. Erklärung der Abkürzungen siehe Abb. 9.

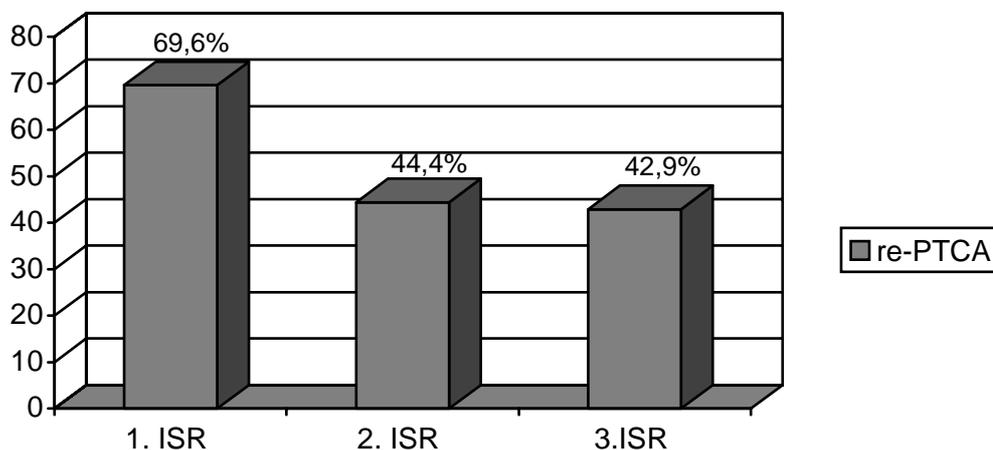
Analog zu den Daten der konservativen Behandlung lässt sich aus der Abbildung entnehmen, dass auch die prozentual zunehmende Indikation zur Bypass Operation nur zwischen der ersten und zweiten in-Stent Restenose deutlicher vorhanden ist, als zwischen der zweiten und dritten in-Stent Restenose. Generell zeigte sich, wie bei der konservativen Behandlung, eine steigende Tendenz.

3.9.2.3 Rate der re-PTCA bei den verschiedenen Gruppen mit erster, zweiter und dritter in-Stent Restenose

Im Folgenden wird die Rate der erneut durchgeführten perkutanen transluminalen Koronarangioplastien zwischen Patientengruppe mit erster, zweiter und dritter in-Stentrestenose verglichen. Im Gegensatz zur Rate der Indikation zur Bypass Operation nimmt die Rate der erneut durchgeführten perkutanen transluminalen Koronarangioplastien ab.

Bei 69,6% der mit einer ersten in-Stent Restenose behandelten Patienten wurde erneut eine perkutane transluminale Koronarangioplastie durchgeführt. Bei Patienten mit der zweiten in-Stent Rrestenose betrifft die Rate der erneut durchgeführten perkutanen transluminalen Koronarangioplastien 44,4% und bei Patienten mit der dritten in-Stent Restenose 42,9%. Es zeigt sich eine Abnahme der durchgeführten perkutanen transluminalen Koronarangioplastie von 69,6% bei ersten in-Stent Restenose bis auf 42,9% bei dritten in-Stent Restenose. Dabei ist der Unterschied größer zwischen der ersten und der zweiten in-Stent Restenose und zwischen der zweiten und dritten in-Stent Restenose relativ klein.

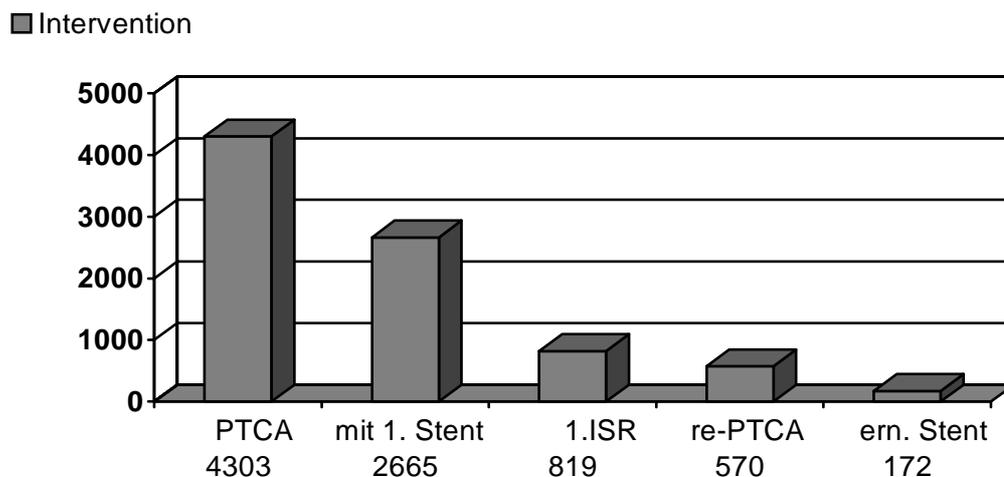
Rate



Grafik 26: Vergleich der prozentualen Daten der re-PTCA in jeder Gruppe.

3.10 Nähere Betrachtung der Stentimplantationen

Es fand in 2665 Fällen der gesamt durchgeführten perkutanen transluminalen Koronarangioplastien eine Stentimplantation statt. Bei 819 Patienten entwickelte sich eine in-Stent Restenose. Bei 570 Patienten (21,1%) dieser Gruppe wurde eine erneute Intervention erforderlich. Bei insgesamt 172 (6,3%) Patienten fand eine erneute Stentimplantation statt. Die Zahl der gesamten Re-Interventionen schliesst die Behandlungszahlen der ersten, zweiten und dritten in-Stent Restenose ein.



Grafik 27: Vergleich der Interventionenzahl der gesamten PTCA-Sitzungen, davon mit Anteil an Stentimplantationen sowie diagnostizierte erste in-Stent Restenose, des weiteren Zahl der re-Interventionen mit Anteil erneuter Stentimplantation nach Behandlung der ersten in-Stent Restenose während der Beobachtungszeit 1995-2000.

3.10.1 Übersicht über Zahl der perkutanen transluminalen Koronarangioplastien mit Stentimplantation und Zahl der implantierten Stents pro Jahr

Im Folgenden wurden die Zahlen der implantierten Stents zu der alleinigen koronaren Gefäßdilatation pro Jahr verglichen.

Im Jahr 1995 wurden 293 Stents bei 211 perkutanen transluminalen Koronarangioplastie-Sitzungen implantiert. Es wurden maximal 5 Stents (1. - 5. Stent) pro Sitzung eingesetzt. Somit 1,39 Stents im Mittel/Sitzung. Im Jahr 1996 wurden 483

Stents bei 379 perkutanen transluminalen Koronarangioplastie - Sitzungen implantiert. Somit 1,27 Stents im Mittel/Sitzung. Im Jahr 1997 wurden 676 Stents bei 465 perkutanen transluminalen Koronarangioplastien implantiert - 1,45 Stents im Mittel/Sitzung. Im Jahr 1998 wurden 737 Stents bei 559 perkutanen transluminalen Koronarangioplastien implantiert, - 1,31 Stents im Mittel/ Sitzung. Im Jahr 1999 wurden 776 Stents bei 579 perkutanen transluminalen Koronarangioplastien implantiert, - 1,34 Stents im Mittel/ Sitzung. Im Jahr 2000 wurden 655 Stents bei 506 Sitzungen implantiert, - 1,29 Stents im Mittel/Sitzung. Obwohl die Zahl der Stentsimplantationen eine steigende Tendenz von 1995 bis einschließlich 1999 aufweist, zeigte sich danach eine nicht relevante Senkung der Zahl. Die rechnerisch erstellte Zahl der Stents im Mittel pro Sitzung schwankt zwischen 1,27 und 1,34.

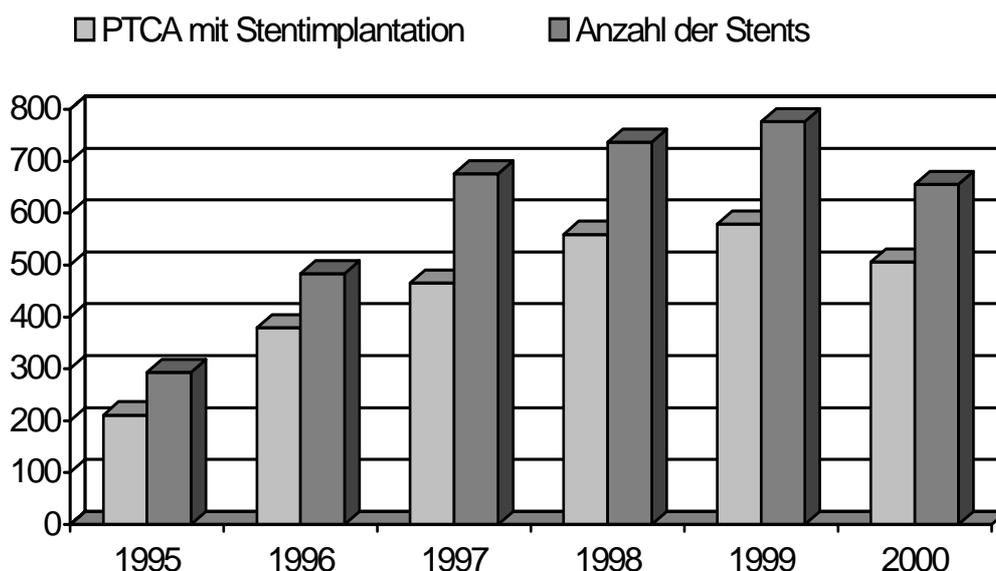


Abbildung 28: Vergleich der Daten der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie Interventionen mit Stentimplantation mit den Daten der implantierten Stents in Stück pro Sitzung und pro Jahr.

3.10.2 Übersicht der Stentsimplantationen je nach Modell und Implantationshäufigkeit im Zeitraum von 1995 bis einschließlich 1998 und von 1998 bis einschließlich 2000

Die folgenden Abbildungen bilden die Stentsimplantationen im Einzelnen ab. Zur besseren Übersicht wurden die Daten in zwei Gruppen geteilt. Die erste Gruppe zeigt diese im Zeitraum vom Jahr 1995 bis einschließlich 1998. Die nächste Gruppe – im Zeitraum vom Jahr 1998 bis einschließlich 2000.

Somit wurde im Jahr 1995 der JJ-Palmaz-Schatz am häufigsten implantiert (126), danach senkte sich die Zahl auf 18 in 1996 und bis auf 0 in 1997. Zweit häufigst implantierter Stent (Wiktor-Stent) des Jahres 1995 (60) wurde im Jahr 1996 am häufigsten eingesetzt, danach reduzierte sich die Häufigkeit bis auf 0 im Jahr 1998. An dritter Stelle kam AVE-Micro-Stent (32) im Jahr 1995, die Zahl stieg auf 76 im Jahr 1996. Im Jahr 1997 wurde er am häufigsten implantiert. In 1998 wurde er kaum noch eingesetzt.

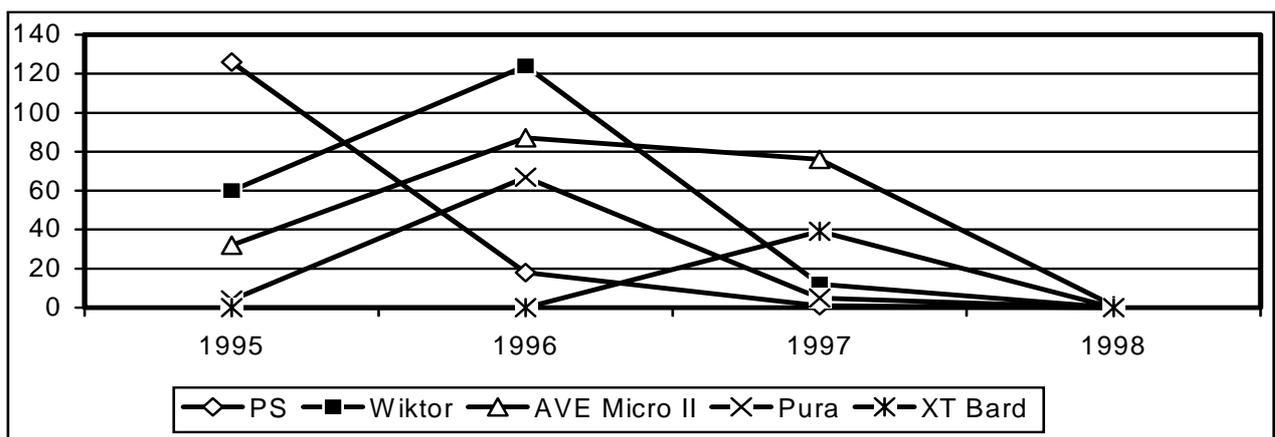


Abbildung 29: Zahl der implantierten Stents pro Jahr je nach Modell.

Im Jahr 1998 wurde am häufigsten AVE GFX (231) implantiert. Die Anwendung von AVE GFX reduzierte sich bis auf 4 im Jahr 2000. An zweiter Stelle kam ML RX Duet (158) im Jahr 1998. Weiter senkte sich die Zahl dieser Implantationen bis auf 4 im Jahr 2000. Dafür wurde Medtronic relativ häufig im Jahr 1999 und BX Velocity im 2000 zur Anwendung gebracht.

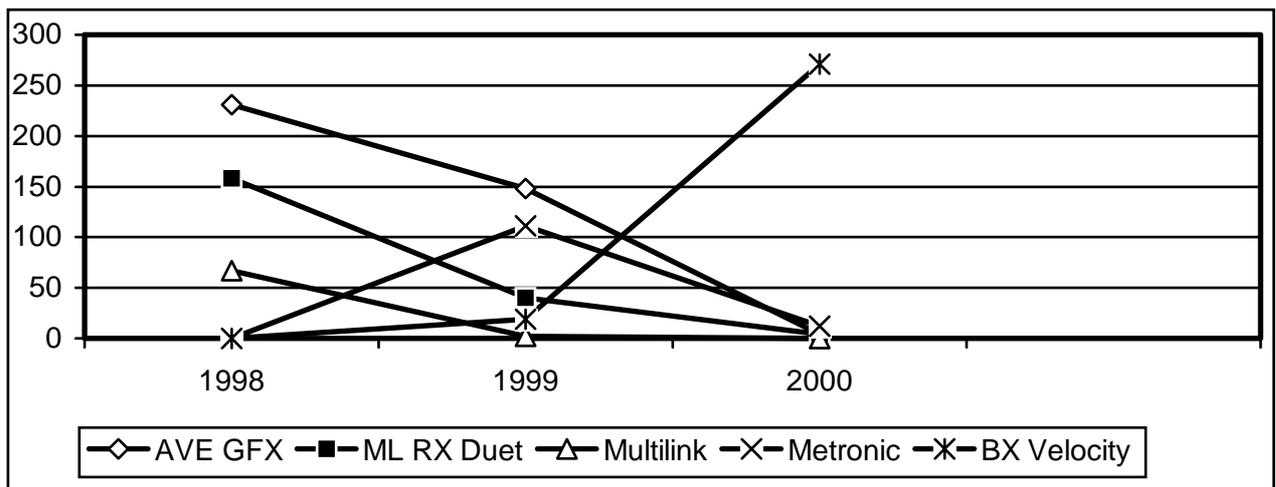


Abbildung 30: Zahl der implantierten Stents pro Jahr je nach Modell.

Die Indikation für eine Stentimplantation war in 855 (31,7%) perkutanen transluminalen Koronarangioplastien - Sitzungen ein Dissekat nach Ballondilatation, in 1139 (42,2%) Fällen ein ungenügendes Primärergebnis, bei 451 (16,7%) perkutanen transluminalen Koronarangioplastien wurde ein Stent von vornherein implantiert, bei einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie wegen Perforation eingesetzt:

- Stentimplantationen 2701
- Dissekat 855 PTCA's – 31,7%
- Ungenügendes Primärergebnis 1139 PTCA's – 42,2%
- Prognostisch/direkt/primär 451 PTCA's – 16,6%
- Perforation 1 PTCA – 0,03%

Die Indikation für die erneut implantierten Stents nach In-Stent Restenose sind analog der Stentimplantation: nach Dilatation entstehendes Dissekat, ungenügendes Primärergebnis sowie als primäre Behandlungsmaßnahme:

- Erneute Stentimplantation 200
- Dissekat 94 PTCA's - 47%
- Ungenügendes Primärergebnis 74 PTCA's – 37%
- Prognostisch/direkt/primär 32 PTCA's – 16%

Wie aus obenstehender Abbildung zu erkennen ist, wird bei 47% des Patientenkollektivs, die bei Follow-up-Angiographie oder vor Ablauf des sechs monatigen Zeitraums eine interventionsbedürftige in-Stent Restenose entwickelt haben, erneut eine Stentimplantation durchgeführt. Bei 37% des Patientenkollektivs wurde die erneute Stentimplantation wegen eines ungenügenden Primärergebnisses durchgeführt und nur bei 16% des Patientenkollektivs fand ein Direktstenting statt.

Am häufigsten wurde eine Stentimplantation aufgrund eines Dissekates nach der in-Stent Restenose durchgeführt. Stentimplantation ohne Vorstenting wird am häufigsten bei ungenügendem Primärergebnis durchgeführt. Die prozentuale Daten für Direktstenting sind fast identisch in beiden Situationen.

Bei erneuter Stentimplantation nach in-Stent Restenose wurden ebenso bis maximal 5 Stents (1. - 5. Stent) pro perkutane transluminale Koronarangioplastie - Sitzung implantiert. 75% der perkutane transluminale Koronarangioplastie - Sitzungen des Patientenkollektivs, die bei regulärer Follow-up Angiographie oder vor Ablauf des sechs monatigen Zeitraums eine interventionsbedürftige in-Stent Restenose entwickelt haben, wurden mit einem Stent versorgt, 18% davon erhielten 2 Stents, bei 6% wurden 3 Stents implantiert, 0,15% - wurde mit 4 Stents versorgt und nur 0,05% - erhielten 5 Stents.

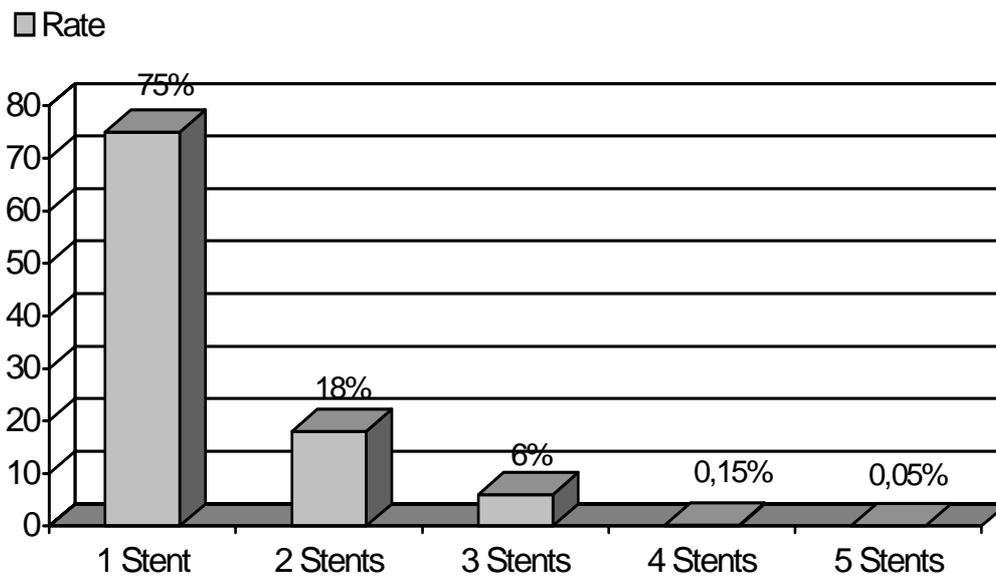


Abbildung 31: prozentuale Daten je nach Stentzahl pro Sitzung.

4. Diskussion

In der zweiten Hälfte der 90er Jahre kam es bei uns, wie auch weltweit, zu einem Anstieg der Koronarinterventionen mit Stentimplantation im Vergleich zu der alleinigen perkutanen transluminalen Koronarangioplastie.

Beschreibung der Stents

Die Fortschritte der Stententwicklung sind von der Materialforschung geprägt worden. Daher stehen zur Zeit zahlreiche, zum Teil unterschiedliche Stentmodelle für die interventionelle Kardiologie zur Verfügung [80,9].

Grundsätzlich wird zwischen den selbstexpandierbaren und ballonexpandierten Stents unterschieden. Die ersteren zeigten eine teilweise ungenügende Elastizität und Stabilität, was bei der Implantation in torquierten oder angulierten Gefäßen zu Problemen führen kann. Bei der Ballonexpansion werden die Stentmaterialien gewebeschonend an die Form des Gefäßes angepaßt.

Man kann die ballonexpandierte Stentimplantation in drei Schritte einteilen:

- der Ballon wird bei niedrigem Druck unter Ausbildung einer „Knochenform“ entfaltet.
- der Stent wird gedehnt und dann bis auf seinen Nenndurchmesser entfaltet.
- Zusammenfaltung des Ballons.

Dieser Vorgang führt zu einer Gefäßstütze, die nach Aufdehnung höhere radiale Kräfte entwickeln können, als die älteren selbstexpandierbaren Stents. Darüber hinaus sind den konstruktiven Möglichkeiten in Bezug auf die Struktur nahezu keine Grenzen gesetzt, solange eine Aufweitung möglich ist und die plastischen Verformungen bestimmte Grenzen nicht überschreiten. Wegen dieser Vorteile sind heute die meisten verwendeten Stents ballonexpandierbar.

Man unterscheidet bei selbst- und ballonexpandierenden Stents zwischen Maschenstents, Spiralstents, Röhrchenstents, Ringstents sowie Multidesign Stents.

Maschenstents (engl.: mesh stent) werden aus gewalztem und/oder gezogenem Draht gewickelt. Die Oberfläche der Stents wird beim Drahtziehen oder in einer nachfolgenden chemischen Behandlung in der gewünschten Weise eingestellt. Die hohe Streckgrenze der Drähte sorgt für eine große elastische Kapazität, diese eignet sich daher besonders für selbstexpandierbare Stents. (z. B. Magic Wallstent).

Spiralstents (engl.: coil stent) werden ebenfalls aus gewalztem und/oder gezogenem Draht hergestellt. Die Stentstruktur wird durch nachfolgendes Wickeln oder Stricken erreicht. Es handelt sich hierbei um ballonexpandierbare Stents (z. B. Gianturco-Roubin-Stent).

Röhrchenstents (engl.: tubular stent oder slotted-tube stent) werden durch Funkenerosion oder Laserstrahlschneiden aus einem vorher gezogenen dünnwandigen, nahtlosen Rohr geschnitten. Aufgrund vieler modifizierbarer Strukturen setzte man sehr häufig dieses Modell ein. Röhrchenstents können abhängig von ihrer Struktur und Material sowohl ballon- als auch selbstexpandierend sein (z. B. Jostent flex).

Ringstents (engl.: corrugated ring stent) bestehen aus verschiedenen geformten Drahttringen aus gezogenem Draht. Die Ringe sind in unterschiedlichen Anordnungen zusammen fixiert. Diese Stents sind ballonexpandierbar (z. B. Micro Stent II).

Multidesign Stents sind alle ballonexpandierbar, sie sind aufgrund ihrer Struktur oder Fertigung nicht den o. g. Stentgruppen zuzuordnen. Als Beispiel wird auf den NIR-Stent sowie Navius Stent verwiesen.

Was die Stentmaterialien betrifft, so wird meist Chrom-Nickel-Stahl verwendet, andere Implantate (Nichteisenmetalle) bestehen aus: Kobalt, Tantal, Titan, sowie Edelmetalle wie Gold und Platin. Die weitere Suche nach optimalen Materialien bei doch nicht ganz idealen Eigenschaften der Eisenmetallstents, vor allem bei möglicher Nickelallergie, wird intensiv vorangetrieben. Grundsätzlich wäre es erstrebenswert, einen Stent aus resorbierbarem Material zu bekommen, um einen dauerhaften Verbleib von Metall im Körper vermeiden zu können [36].

Im Hinblick auf die Pathophysiologie der Restenose wird eine hohe Gewebekompatibilität, vor allem eine homogene Expansion, optimale Oberflächeneigenschaften und Flexibilität vor und nach dem Eingriff erwartet, was die Implantation erleichtert und das Risiko von Gefäßverletzungen vermindert. Die Hämokompatibilität des Materials ist ein weiterer sehr wichtiger Faktor: eine gerinnungshemmende Begleitmedikation ist nach wie vor nötig. Hier ist der Einsatz geeigneter nicht-thrombogener Materialien in Zukunft anzustreben, um eine überschießende Thrombozytenadhärenz und eine anschließende Aktivierung des Gerinnungssystems zu reduzieren [71].

Häufig wird ein rostfreies Chrom-Nickel-Stahl Stentmaterial wegen seiner guten mechanischen Eigenschaften gewählt, obwohl die Hämokompatibilität als weniger gut

angesehen wird. Ein günstiges Stentprofil ist für eine optimale Passage erforderlich; wichtig sind auch ideale Oberflächenverhältnisse, insbesondere für Seitenastabgänge, da sich dort häufig eine Sklerosebildung entwickelt. Eine Röntgensichtbarkeit, eventuelle Marker an den Stentenden und ein sicheres Applikationssystem mit ausreichendem Schutz vor dem Stentsverlust auf dem Weg zur Implantationsstelle vollendet das Bild des idealen Stents.

In der zweiten Hälfte der 90er Jahre nach positiven STRESS und BENESTENT-Studienergebnissen verbesserten sich die Stentmaterialien. So dass die Zahl der implantierten Gefäßstützen weltweit stark anstieg und die materialabtragenden Verfahren (Rotablation, Atherektomie, Laser oder der transluminale Extraktionskatheter) zunehmend eine eher untergeordnete Rolle spielten.

Pathophysiologische Mechanismen der Restenoseentwicklung nach Ballondilatation und Stentimplantation

Die oben genannte Studien - die STRESS und BENESTENT- zeigten die Reduktion der Restenoserate nach primärer Stentimplantation im Vergleich zur alleinigen perkutanen transluminale Koronarangioplastie. Die in-Stent Restenoseraterate liegt aber immer noch bei etwa 30% [34, 23]. Die tiefe Gefäßwandverletzung nach initialer Lumenerweiterung führt zu einer starken Neointimahyperplasie auf der Basis der bekannten pathophysiologischen Grundlagen (s. unten) für die Entwicklung von Restenosen nach Stentimplantation. Bei der alleinigen perkutanen transluminalen Koronarangioplastie ist die Restenosierung zum größten Teil auf das Gefäßremodeling zurückzuführen. Die Stentimplantation wirkt dem entgegen und beseitigt diesen Faktor der Restenose. Nach Stentimplantation liegt die Ursache der Restenoseentstehung allein in der Neointimabildung [9, 63]. Die Untersuchungen zeigten eine proportionale Zunahme der Restenoserate abhängig von der Läsionslänge [17, 83, 93] und eine Proportionalität indirekt zur Gefäßgröße [81].

Nach Durchführung der Angioplastie und nachfolgender Stentimplantation entsteht eine Art beschleunigter Arterioskleroseantwort auf die dilatationsbedingte Verletzung von Endothel, Intima, Media und Adventitia nach folgenden, Pathomechanismen: [10, 17, 71, 104].

-Adhärenz und Aggregation von Thrombozyten, Infiltration von Leukozyten, Thrombin, PDGF (platelet derived growth factor), tissue factor initiiert Gerinnungs- und Wachstumsvorgänge (Somatomedin – C (SMC)) (bis zu 10 Tagen nach der Manipulation)

-Plaueumbau mit Migration, Modulation und Proliferation von SMC durch Aktivierung folgender Faktoren 3-30 Tage nach Manipulation: PDGF (platelet derived growth factor), b-FGF (basic fibroblast growth factor), EGF (epidermaler Wachstumsfaktor), IGF (insulin - like growth factor), TGF- β (transforming growth factor beta), Thrombin, Proteasen

-Akkumulierung verschiedener Komponenten (Kollagen I, Proteoglykane, Elastin) der extrazellulären Matrix (5-300 Tage nach Manipulation).

Für die erneute Lumeneinengung spielen insgesamt folgende Komponenten eine wichtige Rolle:

1. frühe elastische Reaktion
2. Thrombusbildung und Integration
3. Neo-Intimabildung
4. verminderte Apoptose (programmierter Zelltod) der glatten Muskelzellen
5. spätes negatives Gefäßremodeling.

Medikamentöse Therapieprinzipien nach Ballondilatation und Stentimplantation

Die Thrombozytenadhäsion tritt sofort, innerhalb von Minuten nach der Gefäßwandverletzung bereits während der Dilatation auf. Der Grad der Plättchenablagerung und Thrombusbildung ist vom Schweregrad der Verletzung und von den dynamischen Strömungsverhältnissen im Bereich der Läsion abhängig [71].

Während der Thrombozytenadhäsion kommt es zu einer metabolischen Veränderung der Blutplättchen. Zum einen wird die prothrombotische Substanz Thromboxan A₂ (TxA₂) durch Katalyse mit dem Enzym Cyclooxygenase 1 (COX1) gebildet, welche weitere Thrombozyten stimuliert und durch Gefäßverengung die Bildung von Thromben fördert. Daneben setzen adhärenzte und aktivierte Thrombozyten gespeicherte Inhaltsstoffe wie Adenosindiphosphat (ADP) frei, die durch Stimulation des Adenosindiphosphat-Rezeptors der Thrombozyten die Förderung der

Plättchenaggregation im Bereich der Läsion fortsetzt. Neben der Bildung und Freisetzung von prothrombotischen und proliferativen Substanzen wird der Fibrinogenrezeptor Glykoprotein- IIb-IIIa (GP-IIb-IIIa) aktiviert, der die weitere Aggregation an den bereits adhärennten Thrombozyten stimuliert [101]. Es stehen drei Medikamentengruppen für den klinischen Nutzen zur Verfügung, die o. g. Mechanismen der Thrombozytenaktivierung beeinflussen können:

Aspirin - Cyclooxygenase-1,

Ticlopidin, Clopidogrel - Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptor,

Abxici-mab, Aggrastat, Integrelin-Glykoprotein-IIb-IIIa (GP-IIb-IIIa)-Rezeptor-Inhibitoren.

Die oben genannten antithrombozytären Substanzen vermindern die thrombotischen Komplikationen nach dem Eingriff, zeigen aber keinen Effekt auf die Restenoserate. Die Kombination von Aspirin mit Ticlopidin, wie die ISAR (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen) - Studie zeigte, ermöglicht eine effiziente Prävention der Frühkomplikationen nach koronarer Stentimplantation, zeigte aber keine günstige Langzeitwirkung auf die Restenoserate [27, 26].

Die Ergebnisse der Kombination von Aspirin mit Clopidogrel auf die Restenoserate liegen seit kurzem vor. In der CLASSICS Studie (Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study) wurden Ergebnisse der Kombination von Aspirin mit Clopidogrel im Vergleich zur Kombination von ASS mit Ticlopidin auf die Restenoserate und Einfluß auf periprozedurale Myokardinfarktrate, akute und subakute Thrombosebildung, sowie Vorteile der Kombinationstherapie innerhalb der ersten 30 Tage nach Stentimplantation zusammengefaßt [105]. Ebenso wurden die Nebenwirkungen der beiden wichtigen Substanzen verglichen. Das Clopidogrel, ein Thienopyridin, verursacht praktisch kein erhöhtes Risiko von Neutropenien. Thrombozytopenische Purpura tritt um den Faktor 1000 seltener auf als nach Ticlopidin-Gabe. Aufgrund der besseren Verträglichkeit kann Clopidogrel initial in vielfach höheren Dosen verabreicht werden, was die aktiven Metabolite beschleunigt, so daß die vollständige antithrombozytäre Wirkung bereits nach ein bis zwei Stunden und gerade in den kritischen ersten 48 Stunden nach Stentimplantation eintritt [103]. Die Wirksamkeit steigt mit der Erhöhung der Initialdosis [78, 80, 101]. Die EPISTENT-Studie zeigte zwar eine Verminderung der periprozeduralen Myokardinfarktrate innerhalb der ersten 24 Stunden sowie der subakuten Komplikationen nach koronarer Stentimplantation bei Gabe des Glykoprotein-IIb-IIIa (GP-IIb-IIIa)-Antagonisten zusätzlich zur anti-thrombozytären

Zweifachtherapie, es zeigten sich jedoch keine positiven Langzeitergebnisse bezüglich der Restenoserate. Die EPISTENT-Studie hebt somit die Vorteile der antithrombozytären Dreifachtherapie innerhalb der ersten 30 Tage nach Stentimplantation hervor [80, 105, 101].

Da der zentrale Mechanismus der Restenosierung auf Freisetzung der Thrombozyten beruht, was die eigentliche proinflammatorische und mitogene Wirkung auf die Gefäßwandverursacht, müssten die antithrombozytären Substanzen die Freisetzungsreaktion hemmen, um die Effekte auf die Restenose zeigen zu können [71, 17]. Obwohl durch die Stentimplantation die Behandlung der koronaren Herzerkrankung deutlich verbessert und die Frühkomplikationsrate nach Eingriff durch eine antithrombozytäre Therapie deutlich reduziert wurde, bleiben die Langzeitergebnisse bezüglich der in-Stent Restenosen weiterhin ein ungelöstes Problem [101].

Mögliche Ursachen der In-Stent Restenosen

Trotz der guten Ergebnisse nach Stentimplantation bleibt die Ursache für Wiederverschlüsse nach dem Eingriff nicht geklärt. Für die Untersuchungen in mehreren Studien wurden verschiedene ätiologische Faktoren festgelegt, wie Gefäßanatomie, Läsionslänge, Stentmodell und Materialien sowie Druck der Ballonaufweitung [47, 46, 93, 32, 80, 36]. Ebenso wurde die in-Stent Restenoserate bei unterschiedlichen Stentmodellen in Patientengruppen mit einem bestimmten Risikofaktor, zum Beispiel Diabetes mellitus, verglichen [107].

Nachdem die Stentimplantation bei kurzstreckigen Verengungen in großen und gerade verlaufenden Gefäßabschnitten als günstigere Therapiemethode anerkannt ist, stellte sich die Frage, ob die Stentimplantation in kleinen Gefäßen (< 2,8mm), in diffusen langstreckigen Läsionen und in Bifurkationsbereichen jeweils einen Vorteil bringen könnte.

Der Lumenverlust durch Restenosierung nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie und Stentimplantation basiert auf Bildung einer Neointima, welche als beschleunigter Heilungsprozess nach Gefäßverletzung durch die Intervention anzusehen ist. Die Dicke der Neointima beträgt etwa 0,5 mm, unabhängig von der Gefäßgröße. Darüberhinaus ist das Risiko für Restenosen nach Stentimplantation bei kleinen Gefäßen mit Diameterabnahme größer als bei großen Gefäßen. In vier

randomisierten Studien [80] wurde ein Vergleich der Restenoserate nach Stentimplantation in kleinen Gefäßen zur alleinigen perkutanen transluminalen Koronarangioplastie durchgeführt. Dabei handelt es sich um folgende Studien:

ISAR-SMART (Circulation 2000) an 404 Patienten zeigte eine 35,7%-ige Restenoserate nach Stentimplantation und 37,4%-ige Rate nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie, die Gefäßgröße mit Läsion betrug zwischen 2,0 mm und 2,8 mm.

BESMART (ACC 200) mit 381 Patienten zeigte eine 22,7%-ige Restenoserate nach Stentimplantation und 48,8%-ige Rate nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie, die Gefäßgröße mit Läsion lag unter 3,0 mm.

SISA (ACC 200) an 351 Patienten zeigte eine 28,0%-ige Restenoserate nach Stentimplantation und 22,4%-ige Rate nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie, die Gefäßgröße mit Läsion lag zwischen 2,3 mm und 2,9 mm.

RAP (TCT 2000) an 426 Patienten ergab eine 27,0%-ige Restenoserate nach Stentimplantation und 37,0%-ige Rate nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie, die Gefäßgröße mit Läsion betrug weniger als 2,75 mm.

Trotz der Ergebnisse der oben genannten randomisierten Studien ist die Frage nach der optimalen interventionellen Versorgung in kleinen Gefäßen nicht geklärt.

Obwohl die BESMART- und RAP- Studie positive Hinweise bezüglich den Vorteilen einer Stentimplantation gegenüber einer alleinigen perkutanen transluminalen Koronarangioplastie liefern, wird diese These in den anderen zwei Studien nicht bestätigt. Der Grund für diese unterschiedlichen Ergebnissen bleibt noch unklar. Möglicherweise kommen die verschiedenen Stentmodelle in Frage [80].

Ein weiteres Risiko der Restenoserate nach Stentimplantation ist die Läsionslänge. Mit der Zunahme der Stenosenlänge steigt proportional die Restenoserate an. In der ADVANCE - Studie [80, 93] wird die alleinige perkutane transluminale Koronarangioplastie mit Stentimplantation bei längeren Läsionen (20 bis 50 mm) an 437 Patienten verglichen. Die Studie ergab ebenso keinen klaren Vorteil für die Stentimplantation bei der längeren Gefäßläsion. Bei Lumenverlust von 50-60% zeigte sich eine signifikant geringere Restenoserate nach Stentimplantation als nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie ohne Stent (27% versus 42%), allerdings zeigte sich für die klinisch relevanten Stenosen ($\geq 60\%$) kein signifikanter Unterschied. Die Frage nach der optimalen interventionellen Versorgung in Gefäßen mit langen

Läsionen bleibt weiterhin offen. Die ADVANCE - Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da ein signifikantes Ergebnis zugunsten der Stentimplantation nicht nachzuweisen war. Ein Konzept von Colombo über das "Sport Stenting"- längerer Läsionstellen wurde nur im Bereich der tiefen Dissektion oder einer ausgeprägten Restenose mit einem Stent versorgt. Die übrigen Abschnitte werden dilatiert. Da die ungedeckte Dissektion ein starkes Risiko der subakuten Stentthrombose darstellt, muss bei diesem Vorgehen mit einer akuten Reokklusion gerechnet werden [80].

Ein weiterer Risikofaktor für die erhöhte Restenoserate nach Stentimplantation ist die Gefäßläsion im Bereich der Bifurkation, vor allem dann, wenn beide Tochtergefäße gleich groß sind. Die Bifurkationsstenosen werden in der Regel mit einem Stent im Hauptgefäß versorgt. Überlegenswert ist, ob auch im großen Tochtergefäß eine Stentimplantation stattfinden sollte, obwohl die retrospektiven Analysen eine geringere kardiale Komplikationsrate im Einjahresverlauf mit Stentimplantation nur im Hauptgefäß der Bifurkationsstelle zeigten [80, 31].

Die unterschiedlichen Stenttypen wurden als eine mögliche Ursache der Restenose zur Diskussion gestellt [104]. Die zahlreichen Stentmodelle sowie die Unterschiede von Materialien, Design und Expandierbarkeit sind bereits genannt worden (siehe oben). Bis in die Mitte der neunziger Jahre war der Palmaz-Schatz Stent der einzig verfügbare ballonexpandierbare Stent. In der zweiten Hälfte der neunziger Jahre nach den positiven Ergebnissen der STRESS- und BENESTENT- Studien (Reduzierung der Restenoserate nach primärer Stentimplantation im Vergleich zur alleinigen perkutanen transluminalen Koronarangioplastie) stieg nicht nur die Stentimplantationsrate, sondern auch die Entwicklung zahlreicher neuer Stentmodelle. Aus der Zeit der klinischen Einführung der oben genannter Stents stammen auch einige randomisierte Studien, in denen zwischen den neuen Stents und der Restenoserate des Palmaz-Schatz-Stents verglichen wurde. In einer Studie mit 1.147 unselektionierten Patienten wurden fünf Stent- typen untersucht: Palmaz-Schatz, Pura, In Flow Dynamics, NIR und Multilink. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den fünf oben genannten Stenttypen. In der Subgruppe der Patienten mit hochgradigen Restenosen ($\geq 75\%$) zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede je nach Stenttyp: 22,8% - NIR bis 10,7% - Multilink. Ebenso zeigten die mittlere Überlebensrate eine signifikante Korrelation in Bezug auf den Stenttyp: 82,4% - Multilink zu 69,4% - NIR. Somit wurde das Konzept bezüglich der unterschiedlichen Handhabung der Stents aufgegeben [80]. Bemerkenswert

ist, daß der Multilink, der Stent mit der geringsten Komplikationsrate im Langzeitverlauf (12 Monate), eine gewellte Ringkonstruktion besitzt, während die anderen ein Röhrendesign haben.

Weiterhin ist der Multilink der einzige Stent in der oben genannte Gruppe, der nicht handmontiert war. Dieser wurde weiter an 555 Patienten untersucht. Es wurde ein Vergleich zwischen dem Multilink-Duett und Jostent, welche die gleiche Konstruktion aufweisen, durchgeführt. Der Multilink-Duett war vormontiert, wohingegen der Jostent handmontiert wurde. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Stents, was die Langzeitergebnisse somit nicht beeinflusste [80]. Ein weiterer wichtiger Unterschied der Stenttypen ist die Dicke der Stentstreben. Die Untersuchungen zeigten, dass die Reendothelisierung bei dünnen Streben rascher verläuft, die Neointimabildung frühzeitig begrenzt und das Risiko der Restenose somit vermindert wird. Dieses wird erfreulicherweise bestätigt in einer Untersuchung an 651 Patienten bestätigt, welche zwei Stents mit unterschiedlicher Strebendicke und identischem Design (Multilink und Multilink-Duett) verglich. Es zeigte sich eine deutlich niedrigere Restenoserate bei dem Stent mit dünneren Streben: 15% Multilink versus 25,8% Multilink-Duett. Die unterschiedliche Oberflächenbeschichtung Gold beziehungsweise Stahl wurde ebenso verglichen. Die Untersuchung wurde an 731 Patienten durchgeführt. Das klinische Langzeitergebnis zeigte eine höhere Restenoserate für die goldbeschichteten Stents (50%) gegenüber den Stahlstents (38%). Die Überlebensrate ohne kardiale Komplikationen war bei den Goldstents ebenfalls schlechter (63%) als bei den Stahlstents (74%). Dafür wurde die Reduzierung der Restenoserate bei Implantation der beschichteten Stents mit einem Polylactid im Tiermodell beobachtet. Das erfreuliche Ergebnis basiert auf die günstige Auswirkung der Neointimaproliferation [4]. Die RAVEL – Studie an 238 Patienten zeigte eine erhebliche Reduktion der in-Stent Restenoserate nach sechs Monaten nach Implantation von sirolimusbeschichteten Stents. Die SIRIUS – Studie zeigte diesbezüglich ähnliche Ergebnisse. Somit wird ein entscheidender Fortschritt in der in-Stent Restenose als Prävention bezeichnet. Möglicherweise werden die Diabetiker sowie die Patienten mit Stenosierung in kleinen Gefäßen von Implantation der beschichteten Stents profitieren.

TAXUS-I Studie an 31 Patienten mit Läsionlänge ≤ 12 mm und Gefäßdiameter zwischen 3,0 und 3,5mm zeigte 3% Restenoserate nach 12 Monaten nach der Implantation des

beschichteten Stents und somit bestätigte die erhebliche Reduktion der in-Stent Restenoserate nach sechs Monaten nach Implantation von beschichteten (paclitaxel) Stents [40].

Die genannten Untersuchungen zeigen eine geringere Restenoserate und bessere Langzeitergebnisse bei Eisenmetallhaltigen Stents mit dünneren Streben. Jedoch darf die Rolle einer Allergieentwicklung bei Verwendung der Chrom-Nickel-Stahlimplantate nicht unterschätzt werden, da eine Nickelallergie vorbestehen bzw. ausgelöst werden kann und somit eine beschleunigte Entzündungsreaktion des Gefäßgewebes nach der dilatationsinduzierten Gefäßwandverletzung verursachen kann. Auch in unserem Patientenkollektiv wurden vor allem Eisenmetallhaltigen Stents verwendet. Die Rate der Restenosierung entspricht dem, was in anderen Studien gefunden wurde.

Die geringere Restenoserate bei der Stentimplantation basiert im Vergleich zur Ballondilatation auf einer größeren Zunahme des Gefäßlumens. Deswegen ist es wichtig, dass die Stents ausreichend expandiert werden und keine Reststenosen verbleiben. Hierfür ist eine Hochdruckdilatation notwendig, was jedoch mit dem Risiko einer periprozeduralen Gewebeverletzung verbunden ist.

In einer randomisierten Studie wurde untersucht, inwieweit sich die Hochdruckdilatation mit >14 atm im Vergleich zur Normaldruckdilatation mit ≤ 12 atm bezüglich der Langzeitrestenosierungsrate unterscheidet. Allerdings konnte nach Normaldruckdilatation keine Verminderung der Restenosierungsrate erreicht werden [47]. Der Dilatationsdruck stellt also kein entscheidendes Kriterium dar, so dass je nach Läsionsmorphologie individuell therapiert werden kann.

In den Jahren 1995-2000 wurde unser Patientenkollektiv nach Stentimplantation weiter beobachtet, wobei eine Gruppe mit erster in-Stent Restenose selektiert werden konnte. Die in-Stent Restenoserate beträgt nach unserer Statistik 30,7%, was vergleichbar mit den internationalen Studienergebnissen ist. Die jährlichen Werte schwanken zwischen minimal 21,5% im Jahr 1995 und maximal 43,7% im Jahr 1999.

Nach der Behandlung der ersten in-Stent Restenose wurden den Patienten eine Kontrollangiographie empfohlen. Die Indikation zur Kontrollangiographie wurde unabhängig von der klinischen Situation gestellt. Bei den Patienten mit akutem koronarem Syndrom oder unklarer Symptomatik wurde eine Kontrollangiographie vorzeitig nötig. Sowohl bei der Patientengruppe mit Termingerechter

Kontrollangiographie als auch in der klinisch auffälligen Patientengruppe wurde eine in-Stent Restenose diagnostiziert, bei den übrigen Patienten war keine Gefäßeinengung nachweisbar. Die klinisch auffälligen Patienten, die keine Restenosierung aufwiesen, waren größtenteils wegen atypischer, unklarer Symptomatik vorstellig. Im weiteren Beobachtungszeitraum kann die erste in-Stent Restenose subgruppiert werden: eine zweite und eine dritte in-Stent Restenose. Es wurden in jeder Subgruppe Risikofaktoren, Zahl der erkrankten Gefäße und die Therapieprinzipien verglichen.

Die Fettstoffwechselstörung stellt einen Risikofaktor für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung dar. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit bestätigt. In jeder Subgruppe (erste, zweite und dritte in-Stent Restenose) zeigte sich ein gleichbleibend hoher Anteil an Hypercholesterinämie (erste in-Stent Restenose - 67,6%, zweite in-Stent Restenose - 67,2%, dritte in-Stent Restenose - 68,6%).

Die arterielle Hypertonie ist ein weiterer Risikofaktor und wird in jeder der drei Subgruppen (erste in-Stent Restenose - 60,6%, zweite in-Stent Restenose - 68,2% und dritte in-Stent Restenose - 62,8%) als zweithäufigster Risikofaktor registriert.

Als dritthäufigster Risikofaktor ist Nikotinkonsum zu nennen. Auffällig war der hohe Prozentsatz bei der dritten in-Stentrestenose (erste in-Stent Restenose - 58%, zweite in-Stent Restenose – 59,8%, dritte in-Stent Restenose - 80%).

Der Anteil von Patienten mit familiärer Prädisposition betraf etwa ein 1/3 des Patientenkollektivs bei allen Subgruppen.

Der Prozentsatz der Patientengruppen mit Diabetes mellitus lag am niedrigsten, so dass dies zwar ein Risikofaktor ist, jedoch nicht als Faktor für die Progredienz der Restenosierung gilt. Der Anteil an Patienten ohne Risikofaktor war so gering, dass er nicht berücksichtigt wurde.

Weiterhin ist zu vermerken, dass sich in den gesamten Patientenkollektivs schließlich noch 9 Patienten mit der vierten in-Stent Restenose und 2 Patienten mit der fünften in-Stent Restenose befanden, die bei der angiographischen Kontrolle diagnostiziert wurden. Alle beiden Patienten mit der fünften in-Stent Restenose haben Nikotin konsumiert und litten an arterieller Hypertonie, Fettstoffwechselstörung und wiesen eine positive familiäre Prädisposition auf. Die andere Subgruppe mit der vierten in-Stent Restenose beinhaltete 9 Patienten, 7 davon litten an arterieller Hypertonie, 4 - an

Fettstoffwechselstörung, keiner war Nikotinkonsument und 5- wiesen eine positive familiäre Prädisposition auf. Diese zwei Subgruppen wurden wegen mangelnder Patientenzahl und nicht aussagekräftigen prozentualen Ergebnissen nicht in die allgemeine Auswertung mit eingeschlossen.

Die Häufigkeit der ersten in-Stent Restenose liegt bei 30,7%. Mit Zunahme der Anzahl der in-Stent Restenosen nimmt die in-Stent Restenoserate bis auf 52,2% bei der dritten in-Stent Restenose zu. Daraus schließen wir, dass mit zunehmender Zahl einer in-Stent Restenose die Wahrscheinlichkeit eine erneute Stenose zu entwickeln ansteigt. Hierbei wurde nur das Ereignis am Stent selbst berücksichtigt. Weiterhin konnte ein proportionaler Zusammenhang zwischen der Häufigkeit einer in-Stent Restenose und der Anzahl der betroffenen Koronarien gefunden werden. Bei Ein-Gefäßerkrankung betrug die Rate 29,8%, bei Drei-Gefäßerkrankung 36,2%.

Generell zeigte sich in jeder Subgruppe (erste, zweite und dritte in-Stent Restenose) eine steigende Tendenz eine Restenosierung zu entwickeln bei Mehrgefäßerkrankung im Vergleich zur Ein-Gefäßerkrankung. Daher kann man die Mehrgefäßerkrankung als begünstigenden Faktor dafür ansehen.

Die Patienten in jeder Subgruppe sind mit einer der drei möglichen Therapiemaßnahmen behandelt worden - nur konservativ, erneute Dilatation ohne - oder mit ergänzender Stentimplantation beziehungsweise Bypassoperation.

Die Patienten mit der erste in-Stent Restenose wurden am häufigsten redilatiert und nach Bedarf gestentet. Mit zunehmender In-Stent Restenosierung reduzierte sich die Anzahl der perkutanen transluminalen Koronarangioplastien und es wurde eher konservativ therapiert.

Analog dazu wurde auch die Indikation zur Durchführung der Bypassoperation am häufigsten bei der zweiten und vor allem nach der dritten in-Stent Restenose gestellt.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Indikation für Stentimplantation bei in-Stent Restenosen und Stenosen verglichen. Es wurde festgestellt, dass die Häufigkeit einer primären Stentimplantation bei Stenosen und in-Stent Restenosen in beiden Situationen fast identisch ist. Ein ungenügendes Primärergebnis nach Ballondilatation erwies sich als Hauptindikation für Stentimplantation bei der bisher nicht Stentversorgten Stenose. Bei in-Stent Restenosen dagegen war die Hauptindikation für einen weiteren Stent ein entstandenes Dissekat nach Dilatation.

5. Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten nach Koronarintervention mit Stentimplantation über einen Zeitraum von 5 Jahren (1995 - 2000) analysiert. Die häufigste Indikation für die Stentimplantation bei der in-Stent Restenose war ein "ungenügendes Primärergebnis" für die einfache Ballondilatation. Unsere Nachangiographierate von 74% liegt im Bereich von klinischen Studien und ist somit aussagekräftig. Hierbei fand sich eine Häufigkeit einer ersten in-Stent Restenose von 30,7%, der zweiten in-Stent Restenose von 50% und der dritten in-Stent Restenose von 52,2%. Für ein konservatives Vorgehen entschied man sich bei 25,6% der Patienten mit erster in-Stent Restenose, 41,7% der zweiten in-Stent Restenose und 42,8% der dritten in-Stent Restenose. Eine koronare Bypassoperation wurde in 5,6% der Patienten mit erster in-Stent Restenose, 13,8% der Patienten mit zweiter in-Stent Restenose und bei 14,3% der Patienten mit dritter in-Stent Restenose durchgeführt. Bei Mehrgefäßerkrankung nimmt die in-Stent Restenosehäufigkeit zu.

6. Literaturverzeichnis

1. Ahmed J M, Mintz G S, Weissman N J, Lansky A J, Pichard A D, Satler L F, Kent K M.
Mechanism of Lumen Enlargement During Intracoronary Stent Implantation
Circulation 102:7-10, 2000.
2. 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, Leon M L.
The Influence of Diabetes Mellitus on Acute and Late Clinical Outcomes Following Coronary Stent Implantation
Journal of the American College of Cardiology, Vol.32:584-589, 1998.
3. Albiero R, Nishida T, Karvouni E, Corvaja N, Vaghetti M, Di Mario C and Colombo A.
Cutting Balloon Angioplasty for the Treatment of In-Stent Restenosis
Catheterization and Cardiovascular Interventions,50:452-459, 2000.
4. Alt E, Beilharz C, Preter D, Schmidmaier G, Pasquantonio J, Erhard W, Stemberger A, Schömig A.
Reduzierung der Restenose durch eine biodegradierbare Stentbeschichtung mit einem Polylactid als Grundsubstanz sowie Hirudin und Prostacyclin als Wirksubstanzen
Supplementum 2 zur Zeitschrift für Kardiologie, Band 86:377, 76, 1997.
5. Alt E, Haehnel I, Beilharz C, Prietzel K, Preter D, Stemberger A, Fliedner T, Erhard W, Schömig A.
Inhibition of Neointima Formation After Experimental Coronary Artery Stenting
Circulation, 101:1453-1458, 2000.
6. Antoniucci D, Santoro G M, Bolognese L, Valenti R, Trapani M, Fazzini P F.
A Clinical Trial Comparing Primary Stenting of the Infarct-Related Artery With Optimal Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction
Journal of the American College of Cardiology, Vol.31:1234-1239, 1998.
7. Antoniucci D, Valenti R, Moschi G, Trapani M, Santoro G M, Bolognese L, Taddeucci E, Dovellini E.
Stenting for In-Stent Restenosis
Catheterization and Cardiovascular Interventions, 49:376-381, 2000.
8. Anzuini A, Rosanio S, Legrand V, Tocchi M, Coppi R, Bonnier H, Sheiban I, Kulbertus H E, Chierchia S L.
Wiktor Stent for Treatment of Chronic Total Coronary Artery Occlusions: Short- and Long-Term Clinical and Angiographic Results From a Large Multicenter Experience
Journal of the American College of Cardiology, Vol. 31:281-288, 1998.
9. Asakura M, Ueda Y, Nanto S, Hirayama A, Adachi T, Kitakaze M, Hori M, Kodama K.
Remodeling of In-Stent Neointima, Which Became Thinner and Transparent Over 3 Years.

Circulation, 97:2003-2006, 1998.

10. Bach R.

Die Auswahl und Implantation koronarer Stents
Dresdner Institut für Herz- und Kreislaufforschung.

11. Balcon R, Beyar R, Chierchia S, De Scheerder I, Hugenholtz P G, Kiemeneij F, Meier B, Meyer J, Monassier J P, Wijns W for the Study Group of Working Group on Coronary Circulation

Recommendations on stent manufacture, implantation and utilization.
European Heart Journal 18:1536-1547, 1997.

12. Bauters C, Hubert E, Prat A, Bougrimi K, Van Belle E, McFadden E P, Amouyel P, Lablanche J-M, Bertrand M.

Predictors of Restenosis After Coronary Stent Implantation
Journal of the American College of Cardiology, Vol.31:1291-1298, 1998.

13. Bedossa M, Commeau P, Leclercq C, Huret B, Morelle J F, Benoit P O and Breton le H.

Direct Coronary Stenting in Noncomplex and Noncalcified Lesions
Journal of Interventional Cardiology Vol. 13:231-235, 2000.

14. Belder de A, and Thomas M R.

The Pathophysiology and Treatment of In-stent Restenosis
STENT Vol.1 No 3:74-82, 1998.

15. Bermejo J, Botas J, Garcia E, Elizaga J, Osende J, Soriano J, Abeytua M, Delcan J L.

Mechanisms of Residual Lumen Stenosis After High-Pressure Stent Implantation
Circulation 98:112-118, 1998.

16. Besterhorn H-P.

Interventionelle Kardiologie: Koronarangiographie und PTCA-Indikation, Technik, Nachsorge
Thieme, 35-36:119-124, 1998.

17. Bhakdi S.

Die Pathogenese der Atherosklerose-Darstellung eines neuen Konzepts
PTCAktuell, Nr.17:3-8, April 2001.

18. Blasini R, Neumann F-J, Schmitt C, Walter H and Schömig A.

Restenosis Rate After Intravascular Ultrasound-Guided Coronary Stent Implantation
Catheterization and Cardiovascular Diagnosis Vol. 44:380-386, 1998.

19. Block P C, Peterson E C, Krone R, Kesler K, Hannan E, O'Connor G T, Detre K.

Identification of Variables Needed to Risk Adjust Outcomes of Coronary Interventions:
Evidence-Based Guidelines for Efficient Data Collection
Journal of the American College of Cardiology, Vol.32:275-282, 1998.

20. Bossi I, Klersy C, Black A J, Cortina R, Choussat R, Cassagneau B, Jordan C, Laborde J-C, Laurent J-P, Bernies M, Fajadet J, Marco J.
In-Stent Restenosis: Long-Term Outcome and Predictors of Subsequent Target Lesion Revascularization After Repeat Balloon Angioplasty
Journal of the American College of Cardiology, Vol.35:1569-1576, 2000.
21. Bruining N, Sabate M, de Feyter P J, Kay I P, Ligthart J, Disco C, Kutryk M J B, Roelandt J R T C and Serruys P W.
Quantitative Measurements of In-Stent Restenosis: A Comparison Between Quantitative Coronary Ultrasound and Quantitative Coronary Angiography Catheterization and Cardiovascular Interventions 48:133-142, 1999.
22. Bussmann W.-D.
Behandlung der in-Stent Restenose
Z Kardiol 87: Suppl 3, 78-80, 1998.
23. Carrozza J P.
In-Stent Restenosis:
Should an Old Device Treat a New Problem?
Journal of the American College of Cardiology, Vol.35, No.6:1577-9, May 2000.
24. Choi J W, Vardi G M, Sheridan N M, Parker M A, Goodreau L M, Davidson C J.
Role of intracoronary ultrasound after high-pressure stent implantation
American Heart Journal 139:643-648, 2000.
25. Deshpande N V, Serruys P W.
Asymptomatic restenosis: Should we (re)intervene? An unresolved dilemma
American Heart Journal Vol.136: 576-577, 1998.
26. Dirschinger J, Kastrati A, Schühlen H, Walter H, Hausleiter J, Hadamitzky M, Wehinger A, Pache J, Neumann F-J, Schömig A.
Antithrombotische Therapie und Restenoserate nach Stentimplantation:
Angiographische Ergebnisse der ISAR-Studie
Supplementum 2 zur Zeitschrift für Kardiologie, Band 86, 380, 77, 1997.
27. Dirschinger J, Neumann F-J, Schühlen H, Walter J, Hausleiter J, Hadamitzky M, Mazzilli N, Wehinger A, Pache J, Schömig A.
Antithrombotische Therapie nach intracoronarer Stentimplantation: Ein-Jahres-Ergebnisse der ISAR – Studie
Supplementum 2 zur Zeitschrift für Kardiologie, Band 86, 135, 1997.
28. Dietz R, Silber S, Baumgart D, Hehrlein C, Tebbe U.
Positionspapier zur intrakoronaren Brachytherapie
Z Kardiol 90:875-880, 2001.
29. Eeckhout E, Wijns W, Meier B, Goy J-J.
Indications for intracoronary stent placement: the European view
European Heart Journal 20:1014-1019, 1999.

30. Elezi S, Kastrati A, Neumann F J, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schömig A. Vessel Size and Long-Term Outcome After Coronary Stent Placement *Circulation*, 98:1875-1880, 1998.
31. Elezi S, Hausleiter J, Schühlen H, Pache J, Hadamitzky M, Walter H, Wehinger A, Mazzilli N, Dirschinger J, Schömig A. Einfluß des Gefäßdurchmessers auf die Restenoserate nach koronarer Stentimplantation *Supplementum 2 zur Zeitschrift für Kardiologie*, Band 86:301, 50, 1997.
32. Ellis S G, Vandormael M G, Cowley M J, DiSciascio G, Deligonul U, Topol E J, Bulle T M, and the Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. Coronary Morphologic and Clinical Determinants of Procedural Outcome With Angioplasty for Multivessel Coronary Disease. *Circulation* Vol 82, No 4, October 1990.
33. Espinola-Klein C, Rupprecht H-J, Erbel R, Nafe B, Brennecke R and Meyer J. Impact of restenosis 10 years after coronary angioplasty *European Heart Journal* Vol 19:1047-1053, 1998.
34. Feyter P J, Serruys P W. Percutaneous coronary intervention: a rapidly evolving field *Cardiologie*, Vol 7, special issue:52-57, August 2000.
35. Figulla H R. Lassen sich Rezidive mechanisch verhindern? *Z Kardiol* 87:Suppl 3, 57-59, 1998.
36. Fischer A, Wieneke H, Brauer H, Erbel R. Metallische Biowerkstoffe für koronare Stents *Z. Kardiol* 90:251-262, 2001.
37. George C J, Baim D S, Brinker J A, Fischman D L, Goldberg S, Holubkov R, Kennard E D, Veltri L and Detre K M. One-Year Follow-Up of The Stent Restenosis (Stress I) Study *The American Journal of Cardiology* Vol.81:860-865, 1998.
38. Gibson C M, Goel M, Cohen D J, Piana R N, Deckelbaum L I, Harris K E, King III S B. Six-Month Angiographic and Clinical Follow-Up of Patients Prospectively Randomized to Receive Either Tirofiban or Placebo During Angioplasty in the RESTORE Trial *Journal of the American College of Cardiology*, Vol.32:28-34, 1998.
39. Goldberg S L, Mario C D, Hall P and Colombo A. Comparison of Aggressive Versus Nonaggressive Balloon Dilatation for Stent Deployment on Late Loss and Restenosis in Native Coronary Arteries *The American Journal of Cardiology*, Vol.81:708-712, 1998.

40. Grube E, Silber S, Hauptmann K E, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell M E.
Six- and Twelve-Month Results From a Randomized, Double-Blind Trial on a Slow-Release Paclitaxel-Eluting Stent for De Novo Coronary Lesions
Circulation 106:r76-r80, 2002.
41. Heldman A W, Brinker J A.
Stenting Small Coronaries: Size Does Matter
Catheterization and Cardiovascular Interventions 47:277-278, 1999.
42. Hamasaki N, Nakano Y, Nosaka H, Kimura T, Nakagawa Y, Yokoi H, Nobuyoshi M.
Initial Experience with the ACS Multilink Stent: Serial Angiographic Follow-Up and Comparison with the Palmaz-Schatz Stent in Matched Lesions
J Invas Cardiol 10: 76-82, 1998.
43. Hamburger J N, Foley D P, de Feyter P J, Wardeh A J and Serruys P W.
Six-Month Outcome After Excimer Laser Coronary Angioplasty for Diffuse In-Stent Restenosis in Native Coronary Arteries
The American Journal of Cardiology, 86:290-294, 2000.
44. Hamm C W.
Behandlung von Restenosen in Stents
PTCAktuell, Nr.17:22-24, April 2001.
45. Haude M.
Sind alle Stents gleich?
Supplementum 3 zur Zeitschrift für Kardiologie, Band 86:281, 1997.
46. Haude M, Welge D, Baumgart D, Görge G, Ge J, Erbel R.
Argumente gegen eine konventionelle Ballondehnung von Rezidiven im Stent.
Z Kardiol 87:Suppl 3, 72-77, 1998.
47. Hausleiter J, Schühlen H, Elezi S, Walter H, Hadamitzky M, Pache J, Wehinger A, Dirschinger J, Schömig A.
Der Einfluß hoher Inflationsdrücke auf das angiographische Akut- und Langzeitergebnis nach koronarer Stentimplantation
Supplementum 2 zur Zeitschrift für Kardiologie, Band 86, 293, 48, 1997.
48. Hehrlein C, Bode C, Brachmann J, Kübler W.
Prävention und Behandlung der Restenose nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie
Z. Kardiol 87:699-706, 1998.
49. Heidland U E, Michel C J, Heintzen M P und Strauer B E.
Re-Stenose nach PTCA
Dtsch. Med. Wschr. 123:840-846, 1998.

50. Jaegere de P, Mudra H, Figulla H, Almagor Y, Doucet S, Penn I, Colombo A, Hamm C, Bartorelli A, Rothman M, Nobuyoshi M, Yamaguchi T, Voudris V, Di Mario C, Makovski S, Hausmann D, Rowe S, Rabinovich S, Sunamura M and van Es G A. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment
European Heart Journal 19:1214-1223, 1998.
51. Jolly N, Ellis S G, Franco I, Raymond R E, Jolly M, Hammel J and Whitlow P L. Coronary Artery Stent Restenosis Responds Favorably to Repeat Interventions
The American Journal of Cardiology, Vol.83:1565-1568, 1999.
52. Kahn J K.
Two Stents Are Better Than One?
Catheterization and Cardiovascular Diagnosis 44:411, 1998.
53. Kähler J, Lütke M, Weckmüller J, Köster R, Meinertz T and Hamm C W. Coronary angioplasty in octogenarians
The European Society of Cardiology, 20:1791-1798, 1999.
54. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Wilhelm M, Dirschinger J. Interlesion Dependence of the Risk for Restenosis in Patients With Coronary Stent Placement in Multiple Lesions
Circulation 97:2396-2401, 1998.
55. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann F-J. Predictive Factors of Restenosis After Coronary Stent Placement
Journal of the American College of Cardiology, Vol.30:1428-1436, 1997.
56. Kini A, Marmur J D, Dangas G, Choudhary S and Sharma S K. Angiographic Patterns of In-Stent Restenosis and Implications on Subsequent Revascularization
Catheterization and Cardiovascular Interventions 49:23-29, 2000.
57. Klein L-W.
Bigger Is Better But Longer Is a Limitation
Catheterization and Cardiovascular Interventions 50:26-27, 2000.
58. Klugherz B D, Meneveau N F, Kolansky D M, Hermann H C, Schiele F, Matthai W H, Groh W C, Untereker W J, Hirshfeld J W, Bassand J-P L and Wilensky R L. Predictors of Clinical Outcome Following Percutaneous Intervention for In-Stent Restenosis
The American Journal of Cardiology Vol. 85:1427-1431, 2000.
59. Knight C J, Curzen N P, Groves P H, Patel D J, Goodall A H, Wright C, Clarke D, Oldershaw P J and Fox K M. Stent implantation reduces restenosis in patients with suboptimal results following coronary angioplasty
European Heart Journal 20:1783-1790, 1999.

60. Kornowski R, Bhargava B, Fuchs S, Lansky A J, Satler L F, Pichard A D, Hong M K, Kent K M, Mehran R, Stone G W, Leon M B.
Procedural Results and Late Clinical Outcomes After Percutaneous Interventions Using Long (≥ 25 mm) Versus Short (< 20 mm) Stents.
Journal of the American College of Cardiology, Vol.35:612-618, 2000.
61. Kornowski R, Mehran R, Hong M K, Satler L F, Pichard A D, Kent K M, Mintz G S, Waksman R, Laird J R, Lansky A J, Bucher T A, Popma J J, Leon M B.
Procedural Results and Late Clinical Outcomes After Placement of Three or More Stents in Single Coronary Lesions
Circulation 97:1355-1361, 1998.
62. Kurbaan A S, Bowker T J, Rickards A F,
Differential restenosis rate of individual coronary artery sites after multivessel angioplasty:
Implications for revascularization strategy
Am Heart J 135:703-708, 1998.
63. Kurbaan A S, Foale R A, Sigwart U.
Cutting Balloon Angioplasty for In-Stent Restenosis
Catheterization and Cardiovascular Interventions 50:480-483, 2000.
64. Lafont A, Libby P.
The Smooth Muscle Cell: Sinner or Saint in Restenosis and the Acute Coronary Syndromes?
Journal of the American College of Cardiology, Vol.32:283-285, 1998.
65. Lau K-W, He Q, Ding Z-P, Quek S and Johan A.
Early Experience With the NIR Intracoronary Stent
The American Journal of Cardiology Vol. 81:927-929, 1998.
66. Laskey W.
A stent Is a Stent Is a Stent (Not)
Catheterization and Cardiovascular Interventions 50:298-299, 2000.
67. Lee S-G, Lee C W, Hong M-K, Park H-K, Kim J-J, Park S-W and Park S-J.
Predictors of Diffuse-Type In-Stent Restenosis After Coronary Stent Implantation
Catheterization and Cardiovascular Interventions 47:406-409, 1999.
68. Lefevre T, Morice M-C, Eltchaninoff H, Chabrilat Y, Amor M, Juliard J M, Gommeaux A, Cattan S, Dumas P and Benveniste E.
One-Month Results of Coronary Stenting in Patients ≥ 75 Years of Age
The American Journal of Cardiology Vol. 82:17-21, 1998.
69. Ludwig J.
Beschichtete Stents-ist die Achillesferse der interventionellen Kardiologie damit gelöst?
Abstract zum Referat beim 41. Bayerischen Internisten-Kongress, 52, 2002.

70. Mahdi N A, Lopez J, Leon M, Pathan A, Harrell L, Jang I-K and Palacios I F.
Comparison of Primary Coronary Stenting to Primary Balloon Angioplasty with Stent Bailout for the Treatment of Patients With Acute Myocardial Infarction
The American Journal of Cardiology Vol. 81:957-963, 1998.
71. Mahdi N A, Pathan A Z, Harrell L, Leon M N, Lopez J, Butte A, Ferrell M, Gold H K, Palacios I F.
Directional Coronary Atherectomy for the Treatment of Palmaz-Schatz In-Stent Restenosis
The American Journal of Cardiology Vol.82, December 1, 1345-1351, 1998.
72. Mario di C, Reimers B, Almagor Y, Moussa I, Di Francesco L, Ferraro M, Leon M B, Richter K, Colombo A.
Procedural and follow up results with a new ballon expandable stent in unselected lesions
Heart 79:234-241, 1998.
73. McCullough P, O'Neill W W, Graham M, Stomel R J, Rogers F, David S, Farhat A, Kazlauskaitė R, Al-Zagoum M, Grines C L.
A Prospective Randomized Trial of Triage Angiography in Acute Coronary Syndromes Ineligible for Thrombolytic Therapy
Journal of the American College of Cardiology, Vol.32:596-605, 1998.
74. 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, Leon M B.
Angiographic Patterns of In-Stent Restenosis
Classification and Implications for Long-term Outcome
Circulation 100:1872-1878, 1999.
75. Mintz G S, Hoffmann R, Mehran R, Pichard A D, Kent K M, Satler L F, Popma J J, Leon M B.
In-Stent Restenosis: The Washington Hospital Center Experience
The American Journal of Cardiology Vol. 81(7A):7E-13E, 1998.
76. Moussa I, Di Mario C, Moses J, Reimers B, Di Francesco L, Blengino S and Colombo A.
Comparison of Angiographic and Clinical Outcomes of Coronary Stenting of Chronic Total Occlusions Versus Subtotal Occlusions
The American Journal of Cardiology Vol. 81:1-6, 1998.
77. Müller I, Gawaz M.
Blutplättchen und Restenose
PTCAktuell, Nr.17:9-14, April 2001.
78. Myung Ho Jeong, Sung Hee Kim, Jeong Gwan Cho, Jong Chun Park, Jung Chae Kang.
Predictive Factors for the Second Restenosis After Coronary Interventions
Catheterization and Cardiovascular Interventions 50:34-39, 2000.

79. Nakamura S, Francesco di L, Finci L, Reimers B, Adamian M, Mario di C, Colombo A.
Focal Wall Overstretching After High-Pressure Coronary Stent Implantation Does Not Influence Restenosis
Catheterization and Cardiovascular Interventions 48:24-30, 1999.
80. Neumann F-J, Gawaz M, Schömig A.
Glykoproteine der Thrombozytenmembran als Angriffspunkte für pharmakologische Interventionen in der Therapie der koronaren Herzkrankheit.
Dtsch. Med. Wschr.122, 1224-1230, 1997.
81. Neumann F-J.
Koronare Stentimplantation
Herzmedizin 17, Nr.4:180-189, 2000.
82. Nobuyoshi M, Yokoi H.
How to Manage In-Stent Restenosis
Catheterization and Cardiovascular Interventions 49:30-31, 2000.
83. Prati F, Mario C, Moussa I, Reimers B, Mallus MT, Parma A, Liroy E, Colombo A.
In-Stent Neointimal Proliferation Correlates With the Amount of Residual Plaque Burden Outside the Stent
An Intravascular Ultrasound Study Circulation, 99:1011-1014, 1999.
84. Radke P W, Hanrath P, vom Dahl J.
Behandlung der Stent-Restenose durch Rotations-Atherektomie: Mechanismen und Ergebnisse
Z. Kardiol 90:161-169, 2001.
85. Radke P W, Klues H G, Haager P K, Hoffmann R, Kastrau F, Reffelmann T, Janssens U, Dahl vom J, Hanrath P.
Mechanisms of Acute Lumen Gain and Recurrent restenosis After Rotational Atherectomy of Diffuse In-Stent Restenosis
Journal of the American College of Cardiology, Vol. 34:33-39, 1999.
86. Rau T, Schofer J, Schlüter M, Seidensticker A, Berger J, Mathey D G.
Stenting of Nonacute Total Coronary Occlusions: Predictors of Late Angiographic Outcome
Journal of the American College of Cardiology, Vol. 31:275-280, 1998.
87. Regar E, Werner F, Siebert U, Rieber J, Theisen K, Mudra H, Klauss V.
Reproducibility of neointima quantification with motorized intravascular ultrasound pullback in stented coronary arteries.
American Heart Journal 139:632-637, 2000.
88. Reifart N, Schwarz F, Hofmann M, Göhring S, Störger H, Haase J.
Ballonangioplastie der Stent-Restenose: Früh- und Spätergebnisse der ersten und zweiten PTCA bei fokaler und diffuser Stenosierung
Z. Kardiol 87:Suppl 3, 65-71, 1998.

89. Roberts R, Fromm R E.
Management of Acute Coronary Syndromes Based on Risk Stratification by
Biochemical Markers
Circulation 98:1831-1833, 1998.
90. Rubartelli P, Niccoli L, Verna E, Giachero C, Zimarino M, Fontanelli A, Vassanelli C,
Campolo L, Martuscelli E, Tommasini G.
Stent Implantation Versus Balloon Angioplasty in Chronic Coronary Occlusions: Results
From the GISSOC Trial
Journal of the American College of Cardiology, Vol.32:90-96, 1998.
91. Rutsch W, Baumann G.
Soll man im Stent konventionell dilatieren?
Z. Kardiol 87:Suppl 3, 60-64, 1998.
92. Ryan T J, Bauman W B, Kennedy J W, Kereiakes D J, King III S B, Mc Callister B
D, Smith S C, Ulllyot D J.
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 (Committee
on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)
Journal of the American College of Cardiology, Vol.22, No.7:2033-54, December 1993.
93. Sander A.
Therapie und Prävention der in-Stent-Stenose
Kongressberichte, 126.Jg.: Nr.3; A33, 2001.
94. Sängler A, Krakau I, Emmerich K, Müller A, Gülker H.
Differentialindikation der koronaren Stent-Implantation
Dtsch. Med. Wsch. 123:821-826, 1998.
95. Saucedo J F, Kennard E D, Popma J J, Talley D, Lansky A, Leon M B, Baim D S,
for the NACI Investigators.
Importance of Lesion Length on New Device Angioplasty of Native Coronary Arteries
Catheterization and Cardiovascular Interventions, 50:19-25, 2000.
96. Savage M P, Fischman D L, Rake R, Leon M B, Schatz R A, Penn I, Nobuyoshi M,
Moses J, Hirshfeld J, Heuser R, Baim D, Cleman M, Brinker J, Gebhardt S, Goldberg S.
Efficacy of Coronary Stenting Versus Balloon Angioplasty in Small Coronary Arteries
Journal of the American College of Cardiology, Vol.31:307-311, 1998.
97. Scheerder de I, Sohler J, Wang K, Verbeken E, Zhou X R, Froyen L, Humbeeck van
J, Piessens J and Werf van de F.
Metallic Surface Treatment Using Electrochemical Polishing Decreases
Thrombogenicity and Neointimal Hyperplasia of Coronary Stents
Journal of Interventional Cardiology 13:179-186, 2000.
98. Schiele F, Meneveau N, Seronde M-F, Deforet M-F, Gupta S, Bassand J-P.

Predictors of event-free survival after repeat intracoronary procedure for in-stent restenosis
Study with angiographic and intravascular ultrasound imaging
European Heart Journal, 21:754-762, 2000.

99. Shiran A, Mintz G S, Waksman R, Mehran R, Abizaid A, Kent K M, Pichard A D, Satler L F, Popma J J, Leon M B.
Early Lumen Loss After Treatment of In-Stent Restenosis An Intravascular Ultrasound Study
Circulation, 98:200-203, 1998.

100. Schofer J, Rau T, Schlüter M and Mathey D G.
Restenosis after stenting of matched occluded and non-occluded coronary arteries
European Heart Journal, 20:1175-1181, 1999.

101. Schöneberger A A, Schmidt K.
Antiplatelet and Anticoagulant Therapy after Coronary-Artery Stenting
The New England Journal of Medicine, Vol.335, Nr 15:1160, 1996.

102. Schühlen H, Kastrati A, Dirschinger J, Hausleiter J, Elezi S, Wehinger A, Pache J, Hadamitzky M, Schömig A.
Intracoronary Stenting and Risk for Major Adverse Cardiac Events During the First Month
Circulation 98:104-111, 1998.

103. Schweizer J, Kirch W.
Restenoseprophylaxe nach Gefäßinterventionen
Ansatzpunkte in der medikamentösen Behandlung
Arzneimitteltherapie, 17.Jahrgang, Heft 5:151-154, 1999.

104. Silber S.
„Off-Label“-Verschreibung von Clopidogrel nach Stentimplantation: verzichtbar oder zwingend?
Herz 28, Nr.1, 2003.

105. Strupp G, Bonzel T.
Stenttypen
PTCAktuell, Nr.17:27-31, April 2001.

106. Suttorp M J, Mast E G, Plokker H W T, Kelder J C, Ernst S M P G and Bal E T.
Primary coronary stenting after successful balloon angioplasty of chronic total occlusions:
A single-center experience
American Heart Journal 135:318-322, 1998.

107. Taniuchi M, Kurz H I, Lasala J M.
Randomized Comparison of Ticlopidine and Clopidogrel After Intracoronary Stent Implantation in a Broad Patient Population
Circulation, 104:539-543, 2001.

108. Unverdorben M, Schätzlein H, Abt B, Wagner E und Vallbracht C.
10 Jahre koronare Stenting - Aktueller Stand und Perspektiven
Dtsch. Med. Wschr. 123:1046-1051, 1998.
109. Van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodart J-C, Abolmaali K, Meurice T, McFadden E P, Lablanche J-M, Bertrand E.
Restenosis Rates in Diabetic Patients
A Comparison of Coronary Stenting and Balloon Angioplasty in Native Coronary Vessels
Circulation. Vol.96, No5 September 2:1454-60, 1997.
110. Vaitkus P T, Adele C, Wells S K, Zehnacker P.
The evolving costs of intracoronary stents
Am Heart J 136:132-135, 1998.
111. Wang K, Zhou X R, Verbeken E, Ping Q B, Yanming H, Jianhua H, Werf van de F, Scheerder de I.
Overlapping Coronary Stents Result in an Increased Neointimal Hyperplasia
Journal of Interventional Cardiology 13:173-178, 2000.
112. Weintraub W S, Ghazzal Z M B, Douglas J S Jr., Morris D C and King III S B.
Usefulness of the Substitution of Nonangiographic End Points (Death, Acute Myocardial Infarction, Coronary Bypass and/or Repeat Angioplasty) for Follow-Up Coronary Angiography in Evaluating the Success of Coronary Angioplasty in Patients With Angina Pectoris
The American Journal of Cardiology Vol. 81:382-386, 1998.

7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. S. Silber danke ich für die Überlassung des Themas, für seine Unterstützung bei der Auswertung und Fertigstellung der Arbeit sowie die Bereitstellung von Patientendaten aus Untersuchungen des Herzkatheterlabors der Kardiologischen Gemeinschaftspraxis.

Frau A. Bauer und allen anderen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Herzkatheterlabors danke ich für die Mithilfe bei der Datenerhebung und Datenauswertung.

Meiner Freundin Frau E. Hiehreth und meiner Freundin und Kollegin Frau Dr. T. Blankenfeld danke ich für ihre Unterstützung und Mithilfe bei der sprachlichen Überarbeitung.

Nicht zuletzt danke ich ganz besonders meinen Eltern, die mich während meiner gesamten Ausbildung unentwegt unterstützt haben.

8. Lebenslauf

Name, Vorname	Alevtina Schütt, geb. Govorova
Geboen am	21. April 1968 in Sochi (GUS)
Familienstand	geschieden
Staatsangehörigkeit	Russische Föderation
Anschrift	Zugspitzstr. 20 82223 Eichenau
Schulbildung	1975-1983 Volksschule Sochi (GUS) 1983-1986 Medizinische Fachschule Sochi (GUS)
Beruflicher Werdegang	09/1986-06/1992 Medizinische Universität, Krasnodar (GUS), Diplom – Ärztin 02/1995-02/1996 Internatur in Uniklinikum, Krasnodar (GUS) 03/1996-05/1996 Ultraschalldiagnostik in Uniklinikum, Krasnodar (GUS) 08/1996-09/1999 Assistenzärztin in der Inneren Abteilung des Akutkrankenhaus Waldkirchen (Niederbayern) 10/1999-09/2001 Assistenzärztin in der internistischen Gemeinschaftspraxis Drs. Koemm/ Thelen/ Lautenschütz Germering (Oberbayern) 01/2002 Anerkennung für Facharztbezeichnung Internistin 04/2002 Assistenzärztin in der präventiven und rehabilitativen Sportmedizin der TU München