Aus der Medizinischen Poliklinik Innenstadt

der Ludwig- Maximilians- Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. D. Schlöndorff

Sicherheit, Anwendbarkeit und Effektivität eines Kombinationssystems aus intravaskulärem Ultraschall und Stentsystem zur Stentimplantation bei koronarer Herzerkrankung

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig- Maximilians- Universität zu München

vorgelegt von

Katharina Simone Gockel

aus

Augsburg

Jahr

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. V. Klauss
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. K. Wenke
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. J. Rieber
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	12.10.2006

Meinen Eltern

Inhalt

1 Einleitung 1

1.1 Hintergrund der Arbeit 1

1.2 Zielsetzung 6

2 Material und Methoden 7

2.1 Studiendesign 7

2.2 Patienten 7

2.2.1 Einschlusskriterien 7

2.2.2 Ausschlusskriterien 8

2.2.3 Demographische Charakteristik und Basisdaten der Patientengruppe 8

2.3 Grundlagen und technische Voraussetzungen 12

2.3.1 Geräte und zur Angiographie und Stentimplantation verwendete Materialien 12

2.3.2 JOSONICS Flex®- System 12

2.3.3 Durchführung der Stentimplantation 15

2.4 Sicherheit und Anwendbarkeit des JOSONICS Flex®- Systems 17

2.4.1 Sicherheit 17

2.4.2 Anwendbarkeit 18

2.5 Koronarangiographie, perkutane transluminare Angioplastie und Stentimplantation 19

2.5.1 Auswertung der Angiographien 19

2.5.2 Angiographische Basisdaten vor der Intervention 20

2.5.3 Perkutane transluminare Angioplastie und Stentimplantation 22

2.5.4 Angiographische Daten nach der Implantation und Optimierung des Stents 24

2.5.5 Auswertung der Ultraschallbilder 24

2.5.6 IVUS Messungen nach der Implantation und Optimierung des Stents...24

2.5.7 Änderung des Vorgehens durch die durch den IVUS gewonnene Information 25

2.6 Ergebnis der Stentimplantation 26

2.6.1 Angiographischer Erfolg 26

2.6.2 Erreichen der modifizierten MUSIC- Kriterien 26

2.7 Langzeitergebnisse 26

2.8 Offline Analyse 27

2.8.1 Angiographischer Erfolg 27

2.8.2 Erreichen der modifizierten MUSIC- Kriterien 27

2.9 Vergleich der Prozedurdaten mit der OPTICUS- Studie 27

2.9.1 Vergleichsgruppen 27

2.9.2 Parameter....28

2.10 Vergleich der Ergebnisse der beiden Untersuchungsmethoden Angiographie und IVUS....28

2.10.1 Vergleich der minimalen Lumendiameter nach Stentimplantation.....28

2.10.2 Sensitivität und Spezifität der Angiographie zur Erkennung eines suboptimalen Implantationsergebnisses 28

2.11 Statistik....29

3 Ergebnisse 30

3.1 Demographische Charakteristik und Basisdaten der Patientengruppe.....30

3.1.1 Daten aus der Anamnese 30

3.1.2 Klassische Risikofaktoren 31

3.2 Sicherheit und Anwendbarkeit des JOSONICS Flex®- Systems 32

3.2.1 Sicherheit....32

3.2.2 Anwendbarkeit 33

3.3 Koronarangiographie, perkutane transluminare Angioplastie und Stentimplantation 35

3.3.1 Angiographische Basisdaten vor der Intervention 35

3.3.2 Perkutane transluminare Angioplastie und Stentimplantation 37

3.3.3 Angiographische Daten nach der Implantation und Optimierung des Stents 40

3.3.4 IVUS Messungen nach der Implantation und Optimierung des Stents 40

3.3.5 Änderung des Vorgehens durch die durch den IVUS gewonnene Information 41

3.4 Ergebnis der Stentimplantation 41

3.4.1 Angiographischer Erfolg 41

3.4.2 Erreichen der modifizierten MUSIC- Kriterien 41

3.5 Langzeitergebnisse 42

3.6 Offline Analyse 42

3.6.1 Angiographischer Erfolg 42

3.6.2 Erreichen der modifizierten MUSIC- Kriterien 43

3.7 Vergleich der Prozedurdaten mit der OPTICUS- Studie 45

3.7.1 Analyse der Homogenität der Vergleichsgruppen 45

3.7.2 Ergebnisse des Vergleiches 48

3.8 Vergleich der Ergebnisse der beiden Untersuchungsmethoden Angiographie und IVUS 49

3.8.1 Vergleich der minimalen Lumendiameter nach Stentimplantation 49

3.8.2 Sensitivität und Spezifität der Angiographie zur Erkennung eines suboptimalen Implantationsergebnisses 50

4 Diskussion 52

4.1 Patientengut 52

4.2 Sicherheit und Anwendbarkeit des JOSONICS Flex® - Systems 53

4.2.1 Sicherheit 53

4.2.2 Anwendbarkeit 53

4.3 Koronarangiographie, perkutane transluminare Angioplastie und Stentimplantation 55

4.3.1 Angiographische Basisdaten vor der Intervention 55

4.3.2 Perkutane transluminare Angioplastie und Stentimplantation 55

4.3.3 Angiographische Daten nach der Implantation und Optimierung des Stents 56

4.3.4 IVUS Messungen nach der Implantation und Optimierung des Stents...56

4.3.5 Änderung des Vorgehens durch die durch den IVUS gewonnene Information 57

4.4 Ergebnis der Stentimplantation 58

4.4.1 Angiographischer Erfolg 58

4.4.2 Erreichen der modifizierten MUSIC- Kriterien 58

4.5 Langzeitergebnisse 60

4.6 Ergebnis der offline Beurteilung 60

4.6.1 Angiographischer Erfolg 60

4.6.2 Erreichen der modifizierten MUSIC- Kriterien 61

4.7 Vergleich mit der OPTICUS- Studie 61

4.7.1 Homogenität der Vergleichsgruppen 61

4.7.2 Kombinationssystem im Vergleich mit angiographisch geführter Stentimplantation 62

4.7.3 Kombinationssystem im Vergleich mit separatem IVUS- Katheter 63

4.8 Vergleich der Ergebnisse der beiden Untersuchungsmethoden Angiographie und IVUS 64

4.8.1 Korrelation der Ergebnisse 64

4.8.2 Sensitivität und Spezifität der Angiographie zur Erkennung eines suboptimalen Implantationsergebnisses 65

4.9 Einschränkungen der Studie 66

4.10 Ausblick 67

5 Zusammenfassung 69

Literaturverzeichnis 71

Abkürzungsverzeichnis 86

Anhang A 89

Anhang B 103

Danksagung 110

Lebenslauf 111

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der Arbeit

Die koronare Herzerkrankung (KHK) war in Deutschland im Jahr 2003 die häufigste Todesursache [103]. Insgesamt 156 902 Personen verstarben an der KHK und ihren Folgen.

Die KHK hat außerdem eine hohe Prävalenz innerhalb der Bevölkerung. Die Therapie dieser Erkrankung und ihrer Folgen stellt daher im Rahmen des Gesundheitssystems einen wesentlichen Kostenfaktor dar [93].

Die Ursache der Erkrankung ist die Atherosklerose der Herzkranzgefäße, die zu einer verminderten Durchblutung des Herzmuskels führt. Kann der Sauerstoffbedarf des Myokards nicht mehr ausreichend gedeckt werden, kommt es zur Ischämie. Diese kann klinisch stumm bleiben, sich in Form von Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris oder bei plötzlichem Gefäßverschluss als akuter Myokardinfarkt äußern.

Der wichtigste Ansatz zur Vermeidung einer KHK ist die Prävention. Diese erfolgt über eine Reduktion der für die Entstehung der Ateriosklerose wesentlichen Risikofaktoren, wie zum Beispiel Diabetes mellitus, Hypertonie, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus, durch eine Umstellung des Lebensstils und der Ernährung sowie eine konsequente medikamentöse Behandlung.

Ist es jedoch schon zur Bildung von Koronarstenosen gekommen, ist eine rein medikamentöse Therapie oft nicht ausreichend. Operative oder interventionelle Verfahren kommen dann zum Einsatz.

Die bereits seit Jahrzehnten etablierte Bypass- Operation, über deren Durchführung am Menschen Rene Favaloro 1968 als Erster einen Bericht publizierte [25], kann nicht nur die Angina pectoris- Symptomatik der Patienten lindern [11], sondern auch die Prognose verbessern und das Infarktrisiko [99] senken.

Daneben steht seit 1977 die von Andreas Grüntzig eingeführte perkutane transluminare koronare Angioplastie (PTCA) zur Verfügung [35] Über einen Gefäßzugang an der

Arteria femoralis wird dabei ein Ballonkatheter über die Aorta in das betroffene Herzkranzgefäß vorgeschoben und die Stenose durch Inflation eines Ballons erweitert.

Wann welche der beiden Revaskularisierungsmethoden zur Anwendung kommt, sollte in jedem Fall individuell entschieden werden, da häufig beide Therapien Erfolg versprechend sind [3]. Generell gilt, dass die PTCA eher bei einem fokalen Geschehen, also zum Beispiel bei Eingefäßerkrankungen, eingesetzt wird, während beim Vorliegen einer Hauptstammstenose, bei einer Mehrgefäßerkrankung oder Diabetes mellitus bisher oftmals die Bypassoperation vorgezogen wurde [22][23][89][91].

Der Langzeiterfolg der PTCA ist jedoch häufig durch die Entstehung einer Restenose limitiert. Dabei kommt es nach einer PTCA in dem Bereich des Gefäßes, der mit dem Ballon dilatiert wurde, zu einer überschießenden Proliferation der Intima und der glatten Muskelzellen und damit zu einer Verringerung des Gefäßdiameters [37][73][83][56]. Studien konnten zeigen, dass es bei einer alleinigen Ballon- PTCA in den folgenden 6 – 12 Monate bei bis zu 40 % der Patienten zu einer Restenose im initial behandeltem Segment kommt [37][39][41][89]. Diese Verengung kann eine erneute myokardiale Ischämie verursachen und so weitere, für den Patienten belastende sowie kostspielige Revaskularisierungsmaßnahmen erforderlich machen.

Zur Senkung der Restenoserate wurden verschiedene Strategien verfolgt: Mitte der achtziger Jahre wurden erstmals endoluminale Stützprothesen, so genannte Stents, in Koronargefäße implantiert [88]. Durch den Einsatz der Stents konnte der dauerhafte Erfolg der Revaskularisierung nachweislich verbessert und das Auftreten einer Restenose sowie die Anzahl der benötigten weiteren Interventionen am selben Gefäß oder derselben Läsion, die so genannte „target vessel revascularisation rate (TVR)“ beziehungsweise „target lesion revascularisation rate (TLR)“, deutlich auf circa 15 - 30% gesenkt werden [26][84][50][65]. Heutzutage werden PTCAs daher meist in Verbindung mit einer Stentimplantation durchgeführt.

Die Restenoserate ist unter anderem von dem erreichten akuten Implantationsergebnis abhängig. Je besser das Lumen im Bereich der ehemaligen Stenose wiederhergestellt werden kann, desto seltener tritt eine relevante Restenose ein [51]. Die Messwerte, mit denen das erreichte Lumen quantifiziert wird, sind üblicherweise der minimale

Lumendiameter (MLD) und die minimale Lumenfläche (MLA) im Stent. Sie sind damit zugleich wichtige Prädiktoren für das Restenoserisiko [47][44][16].

Ein Versuch die Restenoserate weiter zu senken war daher die Verwendung von höheren Drücken (≥ 14 bar) bei der Stentimplantation oder zur nachträglichen Optimierung (so genannte Hochdruckoptimierung). Obwohl mit dieser Technik initial ein besseres Ergebnis mit einem Anstieg des MLDs erzielt wurde [8][33][101], konnte die Restenoserate langfristig nicht signifikant beeinflusst werden [101][69][20].

Ein Durchbruch konnte mit der Einführung der mit immunsuppressiven oder proliferationshemmenden Substanzen beschichteten Stents (=„drug eluting stents“ = DES) erreicht werden. Die Freisetzung der zur Beschichtung verwendeten Stoffe, wie zum Beispiel Paclitaxel, Rapamycin oder Tacrolimus, soll die Intimaproliferation verringern. Große klinische Studien konnten nachweisen, dass die DES die Restenoserate bis auf etwa 5 % reduzieren [14][31][34][42]. Allerdings sind diese medikamentbeschichteten Stents deutlich teurer als konventionelle und werden deshalb in Deutschlang derzeit noch nicht bei allen Läsionen eingesetzt. Zudem fehlen Langzeituntersuchungen, die den Effekt und die Unbedenklichkeit der antiproliferativen Beschichtung belegen.

Das klinische Standardverfahren zur Beurteilung der Gefäße und Interventionsergebnisse ist die Angiographie. Dabei erhält man bei Durchleuchtung nach Injektion eines röntgendichten Kontrastmittels über spezielle Katheter ein Luminogramm der Koronararterien. Eine Veränderung des Lumendurchmessers kann im Vergleich zu Referenzdurchmessern in verschiedenen Ebenen registriert werden. Bedingt durch die Abbildungsgeometrie können allerdings vor allem komplexe und exzentrische Lumengeometrien sowie das Ausmaß der Atherosklerose in diffus veränderten Gefäßen oftmals nicht richtig eingeschätzt werden [2][43][45]. Beginnende arteriosklerotische Prozesse entziehen sich zudem zum Teil der Beurteilung durch die Angiographie, da eine kompensatorische Vasodilatation, der so genannten Glagov-Effekt [32], die Verengung durch Plaques maskiert.

Ein Instrument zur exakteren Beurteilung der Morphologie der Gefäße ist der intravaskuläre Ultraschall (IVUS). Miniaturisierte Ultraschalltransducer werden dabei mittels spezieller Katheter in die Koronargefäße eingeführt. Wie beim transkorporalen Ultraschall werden die Impedanzunterschiede der verschiedenen Gewebe benutzt, um durch die von Piezokristallen ausgesendeten und empfangenen Impulse ein Abbild des Gefäßes zu erstellen.

Im Gegensatz zur Angiographie können mit IVUS Querschnittsbilder des Gefäßes gewonnen werden. Das Lumen und die einzelnen Schichten der Gefäßwand können im IVUS gut abgegrenzt und die Plaquemorphologie und -ausdehnung genau bestimmt werden [98]. Exaktere Messungen des Gefäßlumens und –diameters sowie der Stenoselänge sind daher möglich und erleichtern die korrekte und an die Gefäßverhältnisse angepasste Auswahl der Stentlänge und des Stent- beziehungsweise Ballondiameters. Außerdem detektiert der IVUS das Ausmaß der Ateriosklerose und Kalzifizierung sensitiver als die Angiographie [97][54][72]. Dies kann bei der Auswahl der geeignetsten Interventionsstrategie von Nutzen sein [55][91].

Ein weiterer Vorteil des IVUS liegt in der postinterventionellen Beurteilung der Läsionen [15]. Denn die echoreiche Darstellung des Stentes ermöglicht eine exakte Beurteilung der Stentlage. Eine suboptimale Stentexpansion oder mangelhafte Apposition zur Gefäßwand sowie Komplikationen wie eine Dissektion können sensitiver als mit der Angiographie nachgewiesen und entsprechend behandelt werden [53]. Über eine Optimierung des Implantationsergebnisses in Form der MLA kann der IVUS wesentlich zur Reduktion der Restenose- sowie zur Senkung der TVR- Rate beitragen [27][10][66][28] und die Effektivität der Stentimplantation steigern.

Trotzdem wurde IVUS bisher nur bei einem geringen Prozentsatz der Interventionen verwendet. Dies liegt zum Teil daran, dass die Studienlage zur Effektivität des Einsatzes von IVUS zur Stentimplantation kontrovers ist. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die Durchführung einer IVUS kontrollierten Stentimplantation zu einem besseren Ergebnis in Form eines größeren akuten Lumenzugewinnes sowie einer geringeren Restenose- und TVR- Rate [27][10][66][28][77] beiträgt. Besonders niedrig war die Restenoserate in der 1998 publizierten MUSIC- Studie [17]. Durch dieses Ergebnis ermutigt wurden weitere Studien, wie zum Beispiel die multizentrische

OPTICUS- Studie [58], durchgeführt, um den positiven Effekt des IVUS auf die Restenoserate statistisch zu belegen. Meist war zwar ein Trend zu einer niedrigeren Restenose- Rate unter IVUS- Kontrolle zu sehen [82], aber ein statistisch signifikantes Ergebnis wurde nicht erreicht. In der OPTICUS- Studie war die Restenose- Rate in der IVUS kontrollierten Gruppe sogar höher als in der angiographisch kontrollierten [58]. Ingesamt konnte nicht nachgewiesen werden, dass mittels IVUS geführter Stentimplantation ein klinisch besseres Ergebnis erzielt werden kann [67].

Ein routinemäßiger Einsatz des IVUS zur Stentimplantation lässt sich daher nicht begründen. Der intravaskuläre Ultraschall kann aber bei Läsionen mit komplexer Morphologie, nicht eindeutigen Angiographiebefunden und bei der Planung und Durchführung von Hochrisikointerventionen indiziert sein [68][89][91][90].

Ein weiterer Grund dafür, dass die Effektivität der IVUS geführten Stentimplantation kritisch betrachtet wird, ist, dass die Durchführung des IVUS mit einem erhöhten zeitlichen, personellen und finanziellen Aufwand verbunden [94] ist. Dies hat folgende Gründe: Es muss nicht nur das Bildgebungssystem in Form spezieller IVUS Katheter und der IVUS Konsole angeschafft werden, sondern auch in dieser Technik geschultes Personal zur Verfügung gestellt werden. Für jede Beurteilung mit IVUS muss vom Interventionskatheter auf den Bildgebungskatheter gewechselt werden. Meist wird der Stent angiographisch optimiert und das Ergebnis dann mit IVUS kontrolliert. Wird im IVUS eine suboptimale Stentexpansion erkannt, muss zur Durchführung einer erneuten Balloninflation ein Wechsel auf den Interventionskatheter erfolgen. Da der Stent angiographisch bereits optimal imponierte, muss zur Kontrolle erneut auf den IVUS-Katheter gewechselt werden, so dass im Verlauf der Stentoptimierung mehrere Katheterwechsel nötig sein können. Dies führt dazu, dass die Prozedurdauer steigt und sich aufgrund der häufigeren Kontrollen der Katheterlage die benötigte Kontrastmittelmenge sowie die Durchleuchtungszeit erhöht [58][94]. Daraus resultiert eine Zunahme der Kosten, nicht zuletzt durch eine längere Personalbindungszeit [94]. In Zeiten eines meist knappen Budgets trägt das dazu bei, dass die Stentimplantation ohne IVUS- Kontrolle in der Praxis vorgezogen wird.

Obwohl der Einsatz des IVUS also in bestimmten Situationen gemäß den Richtlinien des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association

(AHA) [89][91][90] sinnvoll und indiziert ist, da er eine exaktere Beurteilung der Läsion ermöglicht und zu einem besseren Implantationsergebnis beiträgt, wird er dennoch selten verwendet, da er den Untersuchungsaufwand erhöht und die Kosten pro Eingriff steigert.

Könnten die häufigen Katheterwechsel während der Intervention vermieden werden, so würde das den Einsatz des IVUS möglicherweise erleichtern, den Untersuchungsaufwand reduzieren und vermutlich Zeit und Kosten einsparen. Aufgrund dieser Überlegungen wurden Kombinationskatheter entwickelt, die zusätzlich zum Ballon- Stentsystem über einen IVUS- Transducer verfügen. Ein solcher Kombinationskatheter ist das in dieser Arbeit untersuchte JOSONICS Flex®- System der JOMED GmbH (Helsingborn, Schweden). Zusätzlich zu der Applikationseinheit mit dem auf dem Ballon befestigten Edelstahlstent verfügt dieser Katheter über einen proximal des Ballons gelegenen IVUS- Transducer. Eine Kontrolle des Implantationsergebnisses mit IVUS ist somit ohne Katheterwechsel allein durch einen Rückzug des Katheters durch den Stent möglich.

Die Effektivität dieser Kombinationssysteme wurde bisher nur in wenigen klinischen Studien untersucht.

1.2 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, dieses Kombinationssystem aus Stentapplikationseinheit und IVUS- Transducer, den JOSONICS Flex®- Katheter, auf seine Sicherheit und Anwendbarkeit zur ultrasonographisch gestützten Stentimplantation bei koronarer Herzerkrankung in Fällen zu untersuchen, in denen der IVUS Einsatz gemäß den ACC/AHA- Richtlinien [89][90] indiziert war. Zusätzlich wurden die Auswirkungen des Kombinationssystems auf die Interventionskosten im Vergleich zur rein angiographisch und mit einem separaten IVUS- Katheter kontrollierten Stentimplantation ermittelt. Dazu wurden die Daten der Studiengruppe denen der 2001 publizierten, zweiarmigen OPTICUS- Studie [58] gegenübergestellt. Die OPTICUS- Studie umfasste insgesamt 550 Patienten und war eine randomisierte, multizentrische Studie, die die angiographisch kontrollierte Stentimplantation mit der mit einem separaten IVUS- Katheter geführten Stentimplantation vergleicht.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische Studie. Zur Teilnahme an der Studie wurden fünf Zentren eingeladen, die sich durch besondere Expertise und Erfahrung in der Anwendung und Durchführung des IVUS ausgezeichnet hatten: Die Medizinische Poliklinik Innenstadt der Ludwig- Maximilians- Universität München, das Krankenhaus Charité der Humbold Universität Berlin, die Universität Essen, das Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg, das Klinikum der Universität Freiburg sowie das Herzzentrum Bad Oyenhausen. Von den beteiligten Zentren übermittelten nur das Universitätsklinikum Eppendorf und die Medizinische Poliklinik Innenstadt München die Daten zur Auswertung an die CardioVascular Research Unit der Medizinischen Poliklinik der Universität München. Das Universitätsklinikum Eppendorf nahm drei, die Medizinische Poliklinik Innenstadt der Universität München 29 Patienten in die Studie auf.

2.2 Patienten

Für die Studie wurden ausschließlich Patienten ausgewählt, die für eine koronare Stentimplantation vorgesehen waren und bei denen eine Kontrolle des Implantationsergebnisses mit intravaskulärem Ultraschall geplant und nach den ACC/ AHA Kriterien indiziert war [89][90]. Von jedem Patienten wurde eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet. Insgesamt wurden in der Zeit vom 20.06.2002 bis 13.05.2003 32 Patienten in die Studie eingeschlossen.

2.2.1 Einschlusskriterien

Es wurden nur Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Stenose in einem nativen Gefäß oder Bypass aufgenommen, die für Revaskularisierungsmaßnahmen geeignet und zur elektiven Stentimplantation vorgesehen waren. Eine weitere Vorraussetzung war, dass die Stenose angiographisch zur direkten Stentimplantation geeignet erschien.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren eine Läsionsmorphologie, die eine Prädilatation des stenotischen Gefäßabschnittes mit hoher Wahrscheinlichkeit nötig machte oder bei der eine direkte Stentimplantation, zum Beispiel wegen starker Verkalkung der Läsion, nur geringe Erfolgsaussichten haben konnte. Patienten mit akutem Myokardinfarkt, intrakoronarem Thrombus oder einem Zielgefäßdiameter von weniger als 3,0 mm wurden nicht in die Studie aufgenommen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit langen Stenosen, die mit einem 19 mm Stent nicht versorgt werden konnten. Eine Unverträglichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel galt wegen der Notwendigkeit der Nachbehandlung mit diesen Thrombozytenaggregationshemmern als weiteres Ausschlusskriterium.

2.2.3 Demographische Charakteristik und Basisdaten der Patientengruppe

Patientencharakteristika

Bei jedem Patienten wurden das Geschlecht, das Geburtsdatum sowie das Datum der Stentimplantation registriert und das Alter zu diesem Zeitpunkt erhoben.

Daten aus der Anamnese

Angina pectoris

Die Angina pectoris als Leitsymptom der koronaren Herzerkrankung wurde anhand eines standardisierten Fragebogens im Patienteninterview erfasst. Trat die Angina pectoris regelmäßig ab einem bestimmten Belastungsgrad auf und sprach sie gut auf eine Therapie mit Nitraten an, so wurde sie als stabil definiert. Bei Erst-, Ruhe- oder Crescendoangina galt die Angina pectoris als instabil. Entsprechend ihrer Belastbarkeit wurden die Patienten nach den Kriterien der Canadian Cardiovascular Society (CCS) [9] zur Klassifikation der stabilen Angina pectoris (Tabelle 1) beziehungsweise der Braunwald Klassifikation [6] für instabile Angina pectoris (Tabelle 2) weiter eingeteilt. Waren aus der Krankenakte oder Arztberichten im Elektrokardiogramm nachgewiesene stumme Myokardischämien bekannt, wurden diese ebenfalls angegeben.

Tabelle 1: Klassifikation der stabilen Angina pectoris nach den Kriterien der Canadian Cardiovascular Society[9]

Klasse	**Definition**
Klasse 1	**Keine Angina pectoris bei normaler Aktivität** Angina pectoris tritt nur bei schwerer oder lang dauernder körperlicher Belastung auf, aber nicht beim Treppensteigen oder Gehen
Klasse 2	**Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität** Angina pectoris tritt bei raschem Treppensteigen oder Gehen auf, beim Bergaufgehen, beim Gehen oder Treppensteigen nach Mahlzeiten, bei Kälte, Wind oder psychischer Belastung, oder nur für einige Stunden direkt nach dem Erwachen, beim Zurücklegen einer Strecke von mehr als zwei Häuserblocks auf ebenem Boden oder Steigen von mehr als einer Treppe in normaler Geschwindigkeit und bei normalen Bedingungen
Klasse 3	**Erhebliche Einschränkung der normalen körperlichen Aktivität** Angina pectoris tritt beim Zurücklegen einer Strecke von ein bis zwei Häuserblocks auf ebenem Boden oder beim Steigen einer Treppe in normalen Tempo und unter normalen Bedingungen auf
Klasse 4	**Keine körperliche Belastung ohne Angina pectoris möglich**

Myokardinfarkt

Von einem vorausgegangen Myokardinfarkt wurde ausgegangen, wenn die Patienten eine Behandlung wegen Herzinfarkt in der Anamnese angaben oder ein Infarkt mit ST-Hebung und/ oder Anstieg der Herzenzyme Troponin T oder I und CK- MB aus den Krankenakten oder Arztberichten bekannt war. Das Vorhandensein von pathologischen Q- Zacken im EKG wurden ebenfalls als Hinweis auf einen abgelaufenen Myokardinfarkt gewertet. Lag ein Myokardinfarkt vor, wurde aus den Arztberichten und den vorliegenden Befunden exploriert, ob dieser in einem vom Zielgefäß der Stentimplantation versorgten Bereich lag.

Revaskularisierungsmaßnahmen

Bereits durchgeführte Revaskularisierungsmaßnahmen wurden erfragt oder den Arztbriefen entnommen. Als solche definiert und dokumentiert wurden Bypass-Operationen sowie PTCAs. Hatte bereits eine PTCA stattgefunden, wurde zusätzlich festgehalten, ob diese an derselben Zielläsion erfolgt war, an der die Stentimplantation mit dem JOSONICS Flex® durchgeführt werden sollte.

Tabelle 2: Klassifikation der instabilen Angina pectoris nach Braunwald [6]

	Klasse A **Sekundär instabile Angina pectoris** Eine klar definierte äußere Ursache löst die Angina aus	**Klasse B** **Primär instabile Angina pectoris**	**Klasse C** **Instabile Angina pectoris innerhalb von 14 Tagen nach Myokardinfarkt**
Klasse I : neu aufgetretene, schwere oder Crescendoangina Angina pectoris seit weniger als zwei Monaten/ schwere Angina pectoris/ mehr als dreimal täglich/ Crescendoangina; keine Schmerzen in Ruhe in den letzten zwei Monaten	**Klasse IA**	**Klasse I B**	**Klasse IC**
Klasse II : subakute Angina pectoris in Ruhe Eine oder mehrere Angina pectoris Attacken in Ruhe im vergangenen Monat, aber nicht in den letzten 48 Stunden	**Klasse IIA**	**Klasse IIB**	**Klasse IIC**
Klasse III: akute Angina in Ruhe Eine oder mehrere Angina pectoris Attacken in Ruhe in den letzten 48 Stunden	**Klasse IIIA**	**Klasse IIIB**	**Klasse IIIC**

Klassische Risikofaktoren der Arteriosklerose

Als Risikofaktoren für Arteriosklerose wurden erfasst:

Diabetes mellitus

Ein Diabetes mellitus galt bei einem Patienten als vorhanden, wenn anamnestisch oder aus Arztbriefen ein Nüchternblutzucker ≥ 126 mg/ dl ohne Therapie bekannt war oder der Patient eine medikamentöse antidiabetische Therapie erhielt.

Hypertonus

Der Hypertonus definierte sich gemäß anerkannter Leitlinien [104] als Blutdruck > 140 mmHg systolisch und/oder > 90 mmHg diastolisch bei dreimaliger Messung unter Standardbedingungen. Ein Patient wurde als Hypertoniker geführt, wenn er in der Anamnese entsprechend erhöhte Werte ohne antihypertensive Therapie angab, diese in Arztbriefen und Krankenakten dokumentiert waren oder er eine antihypertensive Therapie erhielt.

Hypercholesterinämie

Als Hypercholesterinämie wurden Plasma- Cholesterinwerte von mehr als 200 mg/ dl ohne lipidsenkende Therapie angesehen. Waren solche Werte beim Patienten in Arztbriefen dokumentiert oder ihm selbst bekannt, wurde eine Hypercholesterinämie angenommen.

Positive Familienanamnese für koronare Herzkrankheit

Eine positive Familienanamnese für koronare Herzkrankheit galt als vorhanden, wenn die Patienten bei einem männlichen Verwandten ersten Grades vor dem 55sten Lebensjahr beziehungsweise einem weiblichen vor dem 65 Lebensjahr [19] das Vorhandensein von Angina pectoris, diagnostizierter oder therapierter koronarer Herzkrankheit oder einen Myokardinfarkt angeben konnten.

Nikotinabusus

Der Nikotinkonsum der Patienten wurde erfragt. Die Einteilung erfolgte in drei Gruppen: Nichtraucher, wenn der Patient niemals geraucht hatte. Raucher, wenn der Patient zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie Nikotin konsumierte, und Ex-

Raucher, wenn der Patient den Nikotinabusus mehr als sechs Monate vor Beginn der Studie beendet hatte.

2.3 Grundlagen und technische Voraussetzungen

2.3.1 Geräte und zur Angiographie und Stentimplantation verwendete Materialien

Zur Durchführung der Koronarangiographie wurde bei den 29 Patienten der Medizinischen Poliklinik Innenstadt der Ludwig- Maximilians- Universität München die digitale biplane Röntgenanlage Allura Integris 9 Biplane der Firma Phillips (Eindhoven, Niederlande) benutzt. Zu der bei den drei Patienten des Klinikum Eppendorf verwendeten Röntgenanlage liegen keine Angaben vor.

Als Führungskatheter konnten aufgrund des Einsatzes des JOSONICS Flex®- Systems nur handelsübliche Modelle mit einem Durchmesser von mehr als 6 F beziehungsweise einem Innendurchmesser von mehr als 0,068 inch (≈ 1,73 mm) benutzt werden. Außer in drei Fällen, in denen Führungskatheter des Durchmessers 8 F zum Einsatz kamen handelte es sich immer um 6 F Katheter. Es wurden handelsübliche Führungsdrähte mit einem maximalen Außendurchmesser von 0,014 inch (≈ 0,36 mm) verwendet.

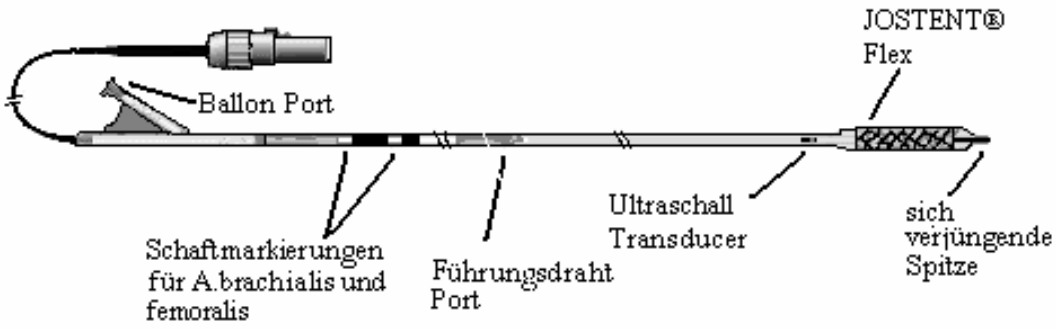
Wurden neben dem JOSONICS Flex®- System weitere Stents und Ballons benötigt, waren alle handelsüblichen Modelle erlaubt. Bevorzugt kamen Stents vom Typ JOSTENT® FlexMaster der JOMED GmbH (Helsingborn, Schweden) zum Einsatz. Nur in zwei Fällen wurden andere Stents verwendet, einmal vom Typ Express^{2TM} (Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA) und einmal ein S7 (Medtronic, Minneapolis, USA).

Zur Darstellung der Koronarien wurden in allen Fällen handelsübliche jodhaltige, nichtionische Kontrastmittel eingesetzt.

2.3.2 JOSONICS Flex®- System

Die Stentimplantation an der Zielläsion erfolgte mit dem JOSONICS Flex®- System der JOMED GmbH (Helsingborn, Schweden). Bei diesem System handelt es sich um eine Kombination aus Stent und röntgenmarkiertem PTCA- Ballonsystem mit einem IVUS Katheter. Der JOSONICS Flex® ist ein mit Ethylenoxidgas sterilisiertes Einmalprodukt.

Abbildung 1: JOSONICS Flex®- System nach [102]



Applikationssystem

Das JOSONICS Flex®- System ist ein zweilumiger Katheter mit einem Ballon-Stentsystem hinter der distalen, kegelförmigen Spitze und einem Ultraschalltransducer proximal des Ballons (Abbildung 1). Ein Lumen dient der Inflation des Ballons und umfasst gleichzeitig ein Führungsdrahtlumen, das circa 25 cm über das Ende des Schafts hinausreicht und für Führungsdrähte bis zu einem maximalen Außendurchmesser von 0,014 inch (≈ 0,36 mm) geeignet ist. Die freie Bewegung des Führungsdrahtes im Monorail– System ist somit möglich. Das zweite Lumen enthält die zum Ultraschalltransducer führenden elektrischen Leitungen. Die auf Silikon basierende Beschichtung („Jet coating“) des Katheterschaftes und des Innenlumens sowie das niedrige Stentprofil erleichtern es, das System in den Gefäßen zu führen. Die kegelförmige Spitze, die mit einem Eintrittsprofil von 0,017 inch (≈ 0,43 mm) nur geringfügig dicker ist als ein Führungsdraht, ermöglicht es, auch höhergradige Stenosen zu passieren.

Der JOSONICS Flex® besitzt drei röntgendichte Markierungen, die zur Feststellung der genauen Katheterlage dienen. Eine Markierung befindet sich direkt über dem Ultraschalltransducer und vor dem Ballon, die anderen beiden markieren die Arbeitslänge des Ballons.

Der Ballon ist semi- kompliant und besteht aus firmenspezifischem P3- Material. Der Nominaldruck des Ballonsystems beträgt 8 bar, der maximale Arbeitsdruck 14 bar und der durchschnittliche Berstdruck mehr als 20 bar.

Ein Anschluss mit zwei Ports am proximalen Katheterende enthält einen luer-lock Adapter für das Inflationssystem und einen Anschluss an das elektronische Bildverarbeitungssystem.

Stent

Der JOSTENT® Flex ist ein gekerbter Stent aus chirurgischem Edelstahl 316L mit einer Stentstrebendicke von 0,09 mm. Das gekrimpte Profil ist mit weniger als 1,2 mm besonders niedrig. Der JOSTENT® Flex ist fest auf dem Ballon des JOSONICS Flex®-Systems montiert. Das System ist mit unterschiedlichen Stentlängen verfügbar. Zur Auswahl stehen Längen von 9 mm, 12 mm, 16 mm, 19 mm, 23 mm und 26 mm. Für die Studie standen Stents der Längen 9 – 19 mm mit Diametern von 2,5- 5 mm zur Verfügung.

IVUS – Element

Der Ultraschall- Transducer des JOSONICS Flex®- Systems ist ein elektronisches System mit 64 zirkulär angeordneten Piezoaktoren. Die Abtastung der gesamten Gefäßzirkumferenz kann somit ohne Rotation des Systems erfolgen. Die Fokussierung erfolgt über das Verfahren des sogenannten „dynamic aperture arrays“ (= dynamische Apertur). Im Nahfeld, in dem die von einem Piezokristall ausgesandten Schallwellen noch parallel verlaufen, kann am besten zwischen einzelnen Impulsen differenziert und damit auch am besten fokussiert werden. Die Größe des Nahfeldes berechnet sich nach Gleichung 1.

Gleichung 1: Berechnung des Nahfeldes. L: Nahfeld ,r: Radius des Transducers, λ: Wellenlänge

$$L = \frac{r^2}{\lambda}$$

Durch die variable Koordination mehrerer nebeneinander liegender Piezosegmente kann die Ultraschallimpulse aussendende Fläche und somit der Radius des Transducers vergrößert und damit das Nahfeld erweitert werden. Je nach Variation der Anzahl gleichzeitig sendender Kristalle kann so das Nahfeld dynamisch verschoben und nah und fern gleich gut fokussiert werden.

Die Trägerfrequenz der Ultraschalleinheit ist 20 MHz. Die Eindringtiefe der Schallwellen liegt damit bei circa 8 mm. Die laterale Auflösung beträgt etwa 220 µm, die axiale 80 µm. Die dynamic range (= dynamische Breite), also die Differenzierung der Impedanzunterschiede in einzelne Graustufen, ist beim JOSONICS Flex® mit 68 dB angegeben. Die maximale Bildfolgerate beträgt 30 Bilder pro Sekunde.

2.3.3 Durchführung der Stentimplantation

Im Herzkatheterlabor wurde nach steriler Abdeckung und lokaler Infiltrationsanästhesie der Leistenregion mit 1% Xylokainlösung die Arteria femoralis in der von Seldinger beschriebenen und von Judkins modifizierten Technik [46] punktiert. Nach Einbringung einer 6 F beziehungsweise 8 F Schleuse und sorgfältiger Entlüftung aller Systeme mittels Aspiration von Blut und Spülung des Katheters mit 500 ml 0,9% Natriumchloridlösung sowie intravenöser Applikation von durchschnittlich 5000– 7000 IE Heparin wurde der Führungskatheter unter Durchleuchtungskontrolle bis zu den Ostien der Koronararterien vorgeschoben. Vor jeder Darstellung mittels Angiographie oder IVUS erfolgte die maximale Weitstellung der Koronargefäße mittels intrakoronarer Applikation von 0,25 mg Nitroglyzerin. Die Angiographie wurde mit manuell im Bolus injizierten, röntgendichten Kontrastmittel durchgeführt. Die Koronararterien wurden in verschiedenen standardisierten Angulationen der zwei orthogonalen Durchleuchtungsebenen dargestellt, um eine möglichst optimale, verkürzungs- und überlagerungsfreie Darstellung zu erhalten.

Die Auswahl des JOSONICS Flex®- Systems erfolgte nach angiographischen Kriterien. Hierbei wurden die Länge der Stenose sowie der Gefäßdurchmesser, der dem Ballondurchmesser 1: 1 entsprechen sollte, berücksichtigt. Die Vorbereitung und Montage des Systems erfolgte nach den Vorgaben der Gebrauchsanleitung [siehe Anhang B].

Nach der Darstellung der Gefäße wurde der Führungsdraht unter Durchleuchtungskontrolle über die Stenose hinaus nach distal vorgeschoben. Das JOSONICS Flex®- System wurde über den Führungsdraht ebenfalls unter Durchleuchtungskontrolle nach distal vorgeführt. Wurde ein präinterventioneller IVUS zur Beurteilung der Stenose- und Gefäßmorphologie, der Läsionslänge sowie der Plaquelast für sinnvoll erachtet, konnte an dieser Stelle ein IVUS- Rückzug durch die Läsion durchgeführt werden. Daraufhin wurde das JOSONICS Flex®- System erneut vorgeschoben und mittels der röntgendichten Markierungen an der stenosierten Stelle positioniert. Dort erfolgte die Implantation des Stents. Anschließend wurde das Ergebnis angiographisch kontrolliert. Als Zielkriterium galt eine angiographisch bestimmte residuelle Diameterstenose von weniger als 10% nach Einschätzung des Untersuchers.

Nach Erreichen eines zufrieden stellenden angiographischen Ergebnisses wurde der Ultraschall- Transducer bis distal des Stentes vorgeschoben und seine Position mittels der röntgendichten Markierung unter Durchleuchtung kontrolliert. Nach Optimierung der Bildqualität wurde ein langsamer manueller Rückzug durch den gesamten Stent durchgeführt. Die Stentimplantation wurde im IVUS als erfolgreich eingestuft, wenn die in Tabelle 3 dargestellten, auf einer Modifikation der MUSIC- Kriterien [17] basierenden Kriterien nach Einschätzung des Untersuchers erreicht waren.

Tabelle 3: Modifizierte MUSIC- Kriterien

1. Komplette Apposition des Stents zur Gefäßwand über die gesamte Länge der Läsion hinweg
2. Minimale Lumenfläche im Stent mehr als 80% der mittleren Lumenfläche der Referenzabschnitte oder mehr als 90% der Lumenfläche des Referenzsegments mit der kleineren Lumenfläche

Waren diese Kriterien nicht erreicht, wurde mit dem Trägerballon bis zum maximalen Arbeitsdruck nachdilatiert. War die Stentexpansion im IVUS auch dann noch ungenügend, wurde gegebenenfalls auf einen größeren konventionellen oder einen Ballon mit höherem Arbeitsdruck (so genannter Hochdruckballon) gewechselt.

Es wurde solange nachdilatiert, bis die modifizierten MUSIC- Kriterien erreicht waren oder keine weitere Verbesserung des Ergebnisses zu erzielen war. Abschließend wurden ein IVUS- Rückzug und eine Angiographie zur Dokumentation des Ergebnisses durchgeführt. Die Durchführung des IVUS- Rückzuges direkt nach der Stentimplantation sowie des abschließenden IVUS- Rückzuges war verpflichtend. Ob weitere IVUS- Rückzüge ausgeführt wurden oder nicht, lag im Ermessen des Untersuchers.

Alle relevanten Angiographiesequenzen wurden über mehrere Herzzyklen hinweg aufgezeichnet und digital auf CD gespeichert. Die IVUS- Rückzüge wurden im DICOM- Format ebenfalls auf CD gespeichert. Die Patientendaten aus der Anamnese, angiographische und per IVUS gewonnene Befunde sowie alle weiteren relevanten Untersuchungsdaten wurden vom jeweiligen Arzt in einem standardisierten Protokoll dokumentiert [siehe Anhang A].

2.4 Sicherheit und Anwendbarkeit des JOSONICS Flex®- Systems

2.4.1 Sicherheit

Zur Evaluierung der Sicherheit wurden sowohl Fehlfunktionen des Systems als auch während der Implantation auftretende Komplikationen berücksichtigt.

Fehlfunktionen

Mögliche auftretende Fehlfunktionen des Systems wurden getrennt nach der Bildgebungseinheit und dem Stentsystem erfasst und Auftreten sowie Zeitpunkt im Verlauf der Stentimplantation und –optimierung standardisiert dokumentiert [siehe Anhang A].

Komplikationen

Alle während der Intervention und im Anschluss daran aufgetretenen Komplikationen, insbesondere aber die häufigsten durch IVUS bedingten Komplikationen, wie Thrombenbildung, Okklusion eines Gefäßes oder Dissektionen wurden standardisiert erfasst [siehe Anhang A]. Sie wurden in IVUS abhängige und unabhängige Komplikationen eingeteilt und ihre Lösung beziehungsweise der Ausgang dokumentiert.

2.4.2 Anwendbarkeit

IVUS– Einheit

Um die Anwendbarkeit der IVUS- Einheit zu evaluieren, wurde dokumentiert, ob der IVUS- Rückzug mit Beurteilung des Stents direkt nach der Stentimplantation, nach vollendeter Stentoptimierung und gegebenenfalls nach mehrfacher Balloninflation erfolgreich waren. Wurde ein Rückzug zwar versucht, war aber technisch nicht möglich, so mussten die Gründe hierfür angegeben werden. Zusätzlich wurde die Anzahl der insgesamt durchgeführten IVUS- Rückzüge festgehalten.

Ballon- Stent- System

Wesentliches Kriterium für die Anwendbarkeit des Ballon- Stent- Systems war, ob ein optimales Implantationsergebnis allein mit dem Ballon des JOSONICS Flex®- Systems erreicht werden konnte. Der Stent galt dabei als optimal implantiert, wenn nach Einschätzung des die Intervention durchführenden Arztes sowohl die angiographischen Erfolgskriterien (siehe 2.3.3) als auch die modifizierten MUSIC- Kriterien erreicht waren (siehe Tabelle 3) oder keine weitere Verbesserung des IVUS- Ergebnis mehr zu erzielen war.

Der während der Stentimplantation verwendete maximale Inflationsdruck wurde dokumentiert und mit dem empfohlenen maximalen Arbeitsdruck verglichen.

2.5 Koronarangiographie, perkutane transluminare Angioplastie und Stentimplantation

2.5.1 Auswertung der Angiographien

Neben der Beurteilung des Interventionserfolges durch den Untersucher wurde zusätzlich im Studienzentrum offline eine quantitative Auswertung der gespeicherten Angiographiesequenzen durchgeführt. Mittels Dicom Viewer 2.0 (Rubo Medical Imaging, Haarlem, Niederlande) wurde ein diastolisches Einzelbild in der Ebene ausgewählt, in der sich die jeweilige Zielregion möglichst verkürzungs- und überlagerungsfrei darstellte. Zusätzlich wurde eine zugehörige Aufnahme der Führungskatheterspitze ohne Kontrastmittelfüllung in gleicher Projektion ausgewählt. Aus den postinterventionellen Bildern wurden eine diastolische Aufnahme der mit dem Stent versorgten Läsion, nach Möglichkeit in gleicher Projektion wie vor der Intervention, sowie ebenso eine zugehörige Aufnahme der Führungskatheterspitze akquiriert.

Die weitere Auswertung erfolgte mit QCA V 1.0.1 (Quantitative Coronary Analysis for Windows CAAS II CCA for research by Pie medical Imaging, Maastricht, Niederlande). Kalibriert wurde jeweils auf die leere Führungskatheterspitze. Die Detektion der Gefäßwand erfolgte semiautomatisch mit interaktiver Korrekturmöglichkeit.

Als distale und proximale Referenzdiameter wurden angiographisch normal imponierende Stellen möglichst dicht vor und hinter der Stenose beziehungsweise dem Stent definiert. War auf einer Seite keine Referenzmessung möglich, wie zum Beispiel bei Hauptstammstenosen, so wurde nur eine möglichst dicht an der Stenose oder dem Stent gelegene distale Referenz gemessen. Die Stenoselänge, der Referenzdiameter sowie der minimale Diameter im stenotischem Segment oder Stent wurden vom Computer automatisch gemessen und in Millimeter angegeben. Die Diameterstenose in Prozent wurde ebenfalls automatisch berechnet.

2.5.2 Angiographische Basisdaten vor der Intervention

Vom durchführenden Arzt wurden vor der Stentimplantation folgende Daten angiographisch bestimmt und im Protokoll dokumentiert:

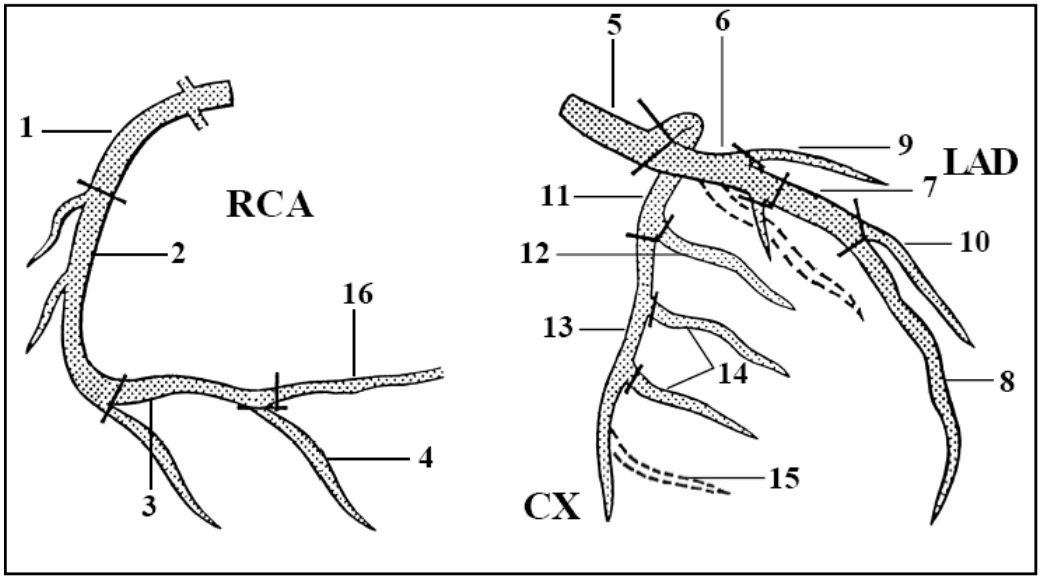
Ausmaß der Gefäßerkrankung

Das Ausmaß der Gefäßerkrankung wurde anhand des angiographischen Befundes festgestellt. Die koronare Herzerkrankung wurde als Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankung klassifiziert, je nachdem wie viele der drei Hauptgefäße Ramus circumflexus (LCx), Ramus interventicularis anterior (LAD) und rechte Koronararterie (RCA) mit einer Diameterstenose von mehr als 50% beteiligt waren.

Lokalisation der Stenose

Der stenosierte und zur Stentimplantation vorgesehene Gefäßabschnitt wurde ermittelt und entsprechend eines etablierten Schemas [29], welches das Koronarsystem anhand anatomischer Orientierungspunkte in 15 Segmente unterteilt, mit der jeweiligen Segmentnummer bezeichnet (Abbildung 2). Die Segmente 1, 2, 5, 6 und 11 wurden als proximale und die übrigen als distale Segmente definiert.

Abbildung 2: Einteilung der Koronararteriensegemente



Läsionstyp

Die Stenosen wurden gemäß ihrer angiographischen Morphologie und Lage nach einem modifizierten Schema der American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures in die Läsionstypen A, B und C eingeteilt [79][80][89]. Anhand dieser Klassifikation kann auch eine Aussage über die zu erwartende Erfolgsrate des einzelnen Eingriffs getroffen werden. Sie liegt für Stenosen des Typs A mit mehr als 95% am höchsten und für Läsionen vom Typ C mit circa 75% am niedrigsten. Die Einteilung der Läsionstypen erfolgt anhand bestimmter Charakteristika, die in Tabelle 4 zusammengestellt sind.

Tabelle 4: Stenosegraduierung modifiziert nach Vorgaben der ACC/AHA

Typ A	Umschrieben (< 1 cm) Konzentrisch glatte Kontur leicht erreichbar wenig anguliert (< 45°) kein oder nur sehr wenig Kalk nicht total okkludiert entfernt vom Ostium und nicht am Abgang von Seitenästen kein Thrombus	PTCA- Erfolgsrate mehr als 95%
Typ B	Tubuläre Stenose (1-2cm) Exzentrisch Irreguläre Kontur Geschlängeltes Gefäß Mäßig anguliert (mehr als 45°, aber < 90°) Geringe bis ausgedehnte Verkalkung Totale Okklusion seit weniger als drei Monaten Ostiumstenose oder Bifurkationsstenose Sichtbarer Thrombus	**B1**: Vorliegen von einem Kriterium – Risiko für einen akuten Gefäßverschluss nicht erhöht, 90- 95% **B2**: Vorliegen von mehr als einem Kriterium – Risiko für einen akuten Gefäßverschluss erhöht, Erfolgsquote 80- 85%
Typ C	Diffuse Stenose (>2cm) Stark geschlängeltes Gefäß Stark anguliert (>90°) Totaler Verschluss seit mehr als drei Monaten Einbeziehung eines großen Seitenastes Degenerativ veränderter koronarer Bypass	Erfolgsquote 75%

Verkalkung

Da die Erfolgsrate einer direkten Stentimplantation durch eine Verkalkung der Zielläsion beeinträchtigt werden kann, musste zusätzlich explizit angeben werden, ob die Stenose als verkalkt imponierte oder nicht.

TIMI- Fluss

Der Kontrastmittelfluß über die Stenose hinaus wurde als Maß für die Perfusion in diesem Bereich erfasst und entsprechend der „Thrombolysis in myocardial infarction“ (TIMI) Klassifikation [96] standardisiert dokumentiert (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: TIMI- Klassifikation der Koronarperfusion [96]

Grad 0	**Keine Perfusion**. Kein antegrader Fluss über den Verschluss hinaus.
Grad 1	**Penetration ohne Perfusion**. Kontrastmittel dringt über den Verschluss hinaus vor, bleibt aber dort liegen und färbt das distal der Okklusion gelegene Gefäßbett während der Angiographiesequenz nicht vollständig an.
Grad 2	**Partielle Perfusion.** Das Kontrastmittel passiert die Stenose und färbt das distale Gefäßbett völlig an. Der Kontrastmitteleinstrom in und/ oder die Auswaschung aus dem distalen Gefäßbett ist im Vergleich zu nicht obsturierten Gefäßabschnitten jedoch deutlich verlangsamt.
Grad 3	**Vollständige Perfusion.** Der Kontrastmitteleinstrom in das Gefäßbett distal der Stenose und ebenso der Ausstrom erfolgt mit gleicher Geschwindigkeit wie proximal der Läsion.

Stenoselänge, minimaler Lumendiameter, Referenzdiameter und prozentuale Diameterstenose

Die Länge der Stenose, der minimale Lumendiameter (MLD) im verengten Gefäßbereich vor der Intervention sowie der Referenzdiameter und die prozentuale Diameterstenose wurden, wie in 2.5.1 beschrieben, offline bestimmt.

2.5.3 Perkutane transluminare Angioplastie und Stentimplantation

Nach der angiographischen Beurteilung erfolgte die Stentimplantation. Alle wesentlichen Daten der Intervention mussten protokolliert werden, allen voran, ob der Stent erfolgreich in die Zielläsion implantiert werden konnte.

Verwendete JOSONICS Flex®- Systeme

Die Anzahl der verwendeten JOSONICS Flex®- Systeme sowie die Systemcharakteristika in Form von Ballondurchmesser und Stentlänge wurden festgehalten.

Zusätzliche Stents und Ballons

Wurden zusätzlich zum JOSONICS Flex® andere Ballons und Stents benötigt, mussten Anzahl und Typenbezeichnung dokumentiert werden. Bei den additiven Ballons wurde zusätzlich erhoben, ob sie zur Prädilatation, zur Stentoptimierung oder zu beidem verwendet wurden.

Dauer der Intervention

Die Interventionsdauer wurde definiert als Dauer des Eingriffes von der Punktion der Arterie bis zur Entfernung der Schleuse in Minuten. Sie wurde aus den im Protokoll festgehaltenen Uhrzeiten berechnet.

Durchleuchtungszeit

Die Durchleuchtungszeit wurde in Minuten angegeben.

Kontrastmittelmenge

Die Dokumentation der Menge des verwendeten Kontrastmittels erfolgte in Milliliter.

Inflationsdruck, - dauer und größter Ballondiameter

Der maximale Inflationsdruck in bar und die Inflationsdauer der Stentimplantation in Sekunden wurden festgehalten. Da bei der Optimierung des Stents zum Teil höhere Drücke verwendet wurden, wurde auch der maximale Inflationsdruck während der gesamten Intervention angegeben, ebenso wie der insgesamt größte verwendete Ballondiameter, wobei auch Inflationen mit anderen Ballons berücksichtigt wurden.

2.5.4 Angiographische Daten nach der Implantation und Optimierung des Stents

Nach der Stentimplantation und –optimierung wurde vom durchführenden Arzt erneut der TIMI- Fluss bestimmt.

Die Messung des MLD im implantierten und optimierten Stent sowie des Referenzdiameters erfolgte ebenso wie die Berechnung der prozentualen Diameterstenose nach Stentoptimierung offline (siehe 2.5.1). Der akute Lumenzugewinn (= „acute luminal gain“) wurde als Differenz aus dem offline aus den Aufnahmen bestimmten MLD vor Stentimplantation und dem finalen MLD nach Stentoptimierung bestimmt.

2.5.5 Auswertung der Ultraschallbilder

Die Durchführung eines IVUS- Rückzuges direkt nach Stentimplantation und final nach Stentoptimierung war verpflichtend. Eine direkte Beurteilung dieser Rückzüge, sowie eine Einschätzung, ob die MUSIC- Kriterien (siehe Tabelle 3) erfüllt werden konnten, erfolgte durch den jeweiligen Untersucher.

Die digital gespeicherten finalen IVUS- Rückzüge wurden zusätzlich offline im Studienzentrum mit TapeMeasure™ Version 3.4.9C (INDEC Systems Incorporation, Mountain View, USA) ausgewertet.

Offline wurde die Stelle mit der kleinsten Lumenfläche im Stent („minimal luminal area“ = MLA) ausgewählt. Als distale und proximale Referenz wurden morphologisch normale Gefäßstellen möglichst nahe am Stent gewählt. Die Lumengrenzen wurden manuell markiert. Anschließend erfolgte die automatische Messung des minimalen und maximalen Lumendurchmessers sowie der Lumenfläche an der Stelle der MLA und den beiden Referenzstellen mittels TapeMeasure™ Version 3.4.9C.

2.5.6 IVUS Messungen nach der Implantation und Optimierung des Stents

Der minimale und maximale Lumendiameter und die Lumenfläche wurden wie in 2.5.5 beschrieben offline im finalen IVUS- Rückzug, also nach Stentoptimierung, an einer distalen und einer proximalen Referenz sowie an der Stelle der MLA gemessen. Die Bestimmung erfolgte in Millimetern beziehungsweise Quadratmillimetern.

Aus diesen Daten wurde wie aus Gleichung 2 ersichtlich die Flächenstenose im IVUS in Prozent errechnet.

Gleichung 2: Berechnung der Flächenstenose in Prozent, F_{sten}: Flächenstenose in Prozent, MLA: minimale Lumenfläche im Stent, A_{distal}: distale Referenzfläche, $A_{proximal}$: proximale Referenzfläche

$$F_{sten} = \left(1 - \frac{MLA}{\frac{A_{distal} + A_{proximal}}{2}}\right) * 100\%$$

Als weiteres Kriterium zur Beurteilung der Stentimplantation wurde der Stentsymmetrieindex als Maß für eine optimale Stentimplantation mit gleichmäßiger Stentexpansion herangezogen. Dieser wurde an der Stelle der MLA entsprechend der in der MUSIC- Studie verwendeten Definition [17] als minimaler Lumendiameter geteilt durch den maximalen Lumendiameter berechnet (siehe Gleichung 3). Ebenfalls entsprechend der MUSIC- Studie wurde der Stent als symmetrisch expandiert angesehen, wenn der Stentsymmetrieindex $I_{sym} \geq 0{,}7$ war.

Gleichung 3: Berechnung des Stentsymmetrieindexes, I_{sym}: Stentsymmetrieindex, LD_{min}: minimaler Lumendiameter, LD_{max}: maximaler Lumendiameter

$$Isym = \frac{LD\,\min}{LD\,\max}$$

2.5.7 Änderung des Vorgehens durch die durch den IVUS gewonnene Information

Um zu evaluieren, ob die zusätzliche IVUS Information das therapeutische Vorgehen beeinflusste, musste vom Untersucher angegeben werden, ob es durch die Ergebnisse des IVUS zu einer Veränderung des therapeutischen Vorgehens im Vergleich zu dem nach angiographischer Beurteilung geplanten oder zur Entdeckung angiographisch nicht sichtbarer, aber klinisch relevanter Komplikationen kam. Eine Änderung des Vorgehens konnte sich in der Änderungen der Ballongröße oder –länge, Verwendung weiterer Ballons, Hinzuzug weiterer Techniken wie zum Beispiel Atherektomie und Rotablation, Wechsel zur Bypass- Operation oder Implantation weiterer Stents ausdrücken.

2.6 Ergebnis der Stentimplantation

2.6.1 Angiographischer Erfolg

Der Eingriff wurde als angiographisch erfolgreich angesehen, wenn der Operateur die verbleibende Diameterstenose nach Stentimplantation visuell als kleiner als 10% beurteilte.

2.6.2 Erreichen der modifizierten MUSIC- Kriterien

Als wesentliches Maß für die Effektivität der Stentimplantation mit dem JOSONICS Flex®- System wurde das Erreichen eines optimalen Implantationsergebnisses im IVUS angesehen. Der Stent galt als optimal implantiert, wenn die modifizierten MUSIC-Kriterien (siehe Tabelle 3) erreicht waren. Das Erreichen dieser Kriterien direkt nach Stentimplantation sowie gegebenenfalls nach vollendeter Stentoptimierung wurde vom Untersucher protokolliert.

2.7 Langzeitergebnisse

Um festzustellen, ob eine IVUS kontrollierte Stentoptimierung langfristig zu einem besseren Ergebnis in Form einer geringeren Restenose- und Eingriffsrate beitragen kann, wurden die klinischen Langzeitergebnisse nach sechs und 12 Monaten evaluiert. Bei asymptomatischen Patienten wurden keine angiographischen Kontrollen durchgeführt. Die Erhebung der Daten erfolgte im Mai 2004 mittels eines telefonischen Interviews. Zusätzlich wurden, falls eine angiographische Nachuntersuchung nach sechs und/oder 12 Monaten in der Medizinischen Poliklinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians- Universität München stattfand, die Befunde hinzugezogen. Berücksichtigt und erfragt wurden Revaskularisierungsmaßnahmen am mit dem JOSTENT® Flex versorgten Gefäß („target vessel revascularisation“ = TVR) und direkt an der mit dem Stent versorgten Läsion („target lesion revascularisation“ = TLR) im Zeitraum innerhalb der ersten sechs Monate beziehungsweise im Zeitraum von sechs Monaten bis zu einem Jahr nach Stentimplantation. Als Revaskularisierungsmaßnahmen wurden eine weitere PTCA, Stentimplantation sowie eine Bypassoperation definiert.

2.8 Offline Analyse

Die Beurteilung durch den Untersucher wurde durch eine, auf den Messungen der offline Anlayse basierende Bewertung des Interventionserfolges ergänzt.

2.8.1 Angiographischer Erfolg

Die prozentuale Diameterstenose nach Implantation des Stentes wurde wie in 2.5.1 beschrieben von einem nicht an der Stentimplantation beteiligten Untersucher bestimmt und der angiographischer Erfolg anhand der Messwerte beurteilt. Zusätzlich wurden die Mittelwerte des MLD sowie der prozentualen Diameterstenose vor und nach Stentimplantation verglichen.

2.8.2 Erreichen der modifizierten MUSIC- Kriterien

Das Erreichen der modifizierten MUSIC- Kriterien (Tabelle 3) nach der Stentimplantation wurde zusätzlich offline im Studienzentrum beurteilt. Dazu wurde im finalen IVUS- Rückzug die Flächenstenose wie in 2.5.6 beschrieben bestimmt und die Stentappostition zur Gefäßwand beurteilt.

2.9 Vergleich der Prozedurdaten mit der OPTICUS- Studie

Zum Vergleich wurden die Daten der Studiengruppe denen der zweiarmigen OPTICUS-Studie [58] gegenübergestellt. Die OPTICUS- Studie war zu diesem Zweck geeignet, da das Kollektiv, aus dem die Patienten rekrutiert wurden und die Vorgehensweise mit der Definition der Endpunkte und den Erfolgskriterien der MUSIC- Studie beziehungsweise einer angiographischen Diameterstenose von weniger als 10% denen der hier vorliegenden Studie weitgehend entsprachen.

2.9.1 Vergleichsgruppen

Es wurden drei Gruppen definiert: Die Josonics- Gruppe setzte sich aus den 31 Patienten der JOSONICS Flex®- Studie zusammen, bei denen ein Stent mit dem Kombinationssystem implantiert worden war. Als zweite Gruppe wurde diejenige Gruppe der OPTICUS- Studie definiert, bei der eine angiographisch geführte Stentimplantation durchgeführt wurde. Die dritte Gruppe war die, die im Rahmen der

OPTICUS- Studie eine mit einem konventionellen IVUS- Katheter kontrollierte Stentimplantation erhalten hatten.

Da sich in der OPTICUS- Studie für alle in der vorliegenden Studie erhobenen wesentlichen Parameter Vergleichswerte fanden, konnten die drei Gruppen auf ihre Homogenität und Unterschiede untersucht werden.

2.9.2 Parameter

Die wesentlichen Parameter, für die eine Veränderung durch den Einsatz eines Kombinationssystems vermutet wurde, waren die Prozedurdauer und die Durchleuchtungszeit in Minuten, die Kontrastmittelmenge in Millilitern sowie die Anzahl der verwendeten Ballons und Stents.

2.10 Vergleich der Ergebnisse der beiden Untersuchungsmethoden Angiographie und IVUS

2.10.1 Vergleich der minimalen Lumendiameter nach Stentimplantation

Der MLD nach Stentimplantation wurde sowohl in der Angiographie als auch im IVUS-Rückzug nach Stentimplantation gemessen (siehe 2.5.4 und 2.5.6). Zum Vergleich der beiden Messmethoden wurde daher dieser Parameter herangezogen.

2.10.2 Sensitivität und Spezifität der Angiographie zur Erkennung eines suboptimalen Implantationsergebnisses

Anhand des angiographischen Erfolges mit einer gemessenen residuellen Stenose von weniger als 10% und des Erreichens der modifizierten MUSIC- Kriterien wurden die 31 Fälle in vier Gruppen unterteilt:

1) Der Stent imponiert angiographisch und im IVUS als optimal implantiert.
2) Der Stent erscheint angiographisch als optimal implantiert, erfüllt aber im IVUS die modifizierten MUSIC- Kriterien nicht.
3) Der Stent imponiert im IVUS als optimal expandiert, obwohl angiographisch eine Stenose von mindestens 10% vorliegt.
4) Angiographie und IVUS zeigen übereinstimmend einen suboptimal expandierten Stent.

Ausgehend von diesen vier Gruppen und unter der Prämisse des IVUS als „Goldstandard“ zur Beurteilung der Gefäßmorphologie, wurden die Sensitivität und Spezifität der Angiographie zur Erkennung eines suboptimal implantierten Stents ermittelt.

2.11 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 11.5 und 12.0 für Windows (SPSS Incorporation, Chicago, USA). Alle Werte wurden absolut sowie als prozentuale Häufigkeiten oder als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

Zum Vergleich von Daten wurde auf Grund der geringen Studienpopulation bei verbundenen Stichproben der Wilcoxon- Test beziehungsweise bei unverbundenen Stichproben der Mann- Whitney- U- Test verwendet. Als Signifikanzniveau wurde $p = 0,05$ angesehen. War ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$ erreicht, wurde dies zusätzlich kenntlich gemacht.

Im Vergleich mit der OPTICUS- Studie musste bei einigen Parametern auf die publizierten Werte Bezug genommen werden, da in dem zur Verfügung stehenden Datensatz nicht für jeden Patienten Werte vorlagen. Da in diesen Fällen für den Vergleich dann nur Mittelwert und Standardabweichung verfügbar waren, musste trotz der geringen Größe der Josonics- Gruppe auf den t- Test für unabhängige Stichproben zurückgegriffen werden. Dies war aber nur bei den angiographischen Daten minimaler Diameter, Diameterstenose und Läsionslänge sowie für den maximalen Inflationsdruck bei Stentimplantation in der angiographisch kontrollierten OPTICUS- Subgruppe der Fall.

Die Scatter- Plots (Abbildung 9 und Abbildung 10) wurden mit MedCalc® Version 8.0.0.1 erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Charakteristik und Basisdaten der Patientengruppe

Bei den insgesamt 32 eingeschlossenen Patienten handelte es sich um 28 Männer und vier Frauen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 64 ± 9 Jahren. Bei einem Patienten wurde durch einen vor der Implantation des Stents durchgeführten IVUS- Rückzug eine hochgradige Verkalkung der Läsion festgestellt. Eine direkte Stentimplantation wurde daher nicht versucht. Der Patient wurde stattdessen für eine Bypass- Operation vorgeschlagen. Aus diesem Grund werden zwar bei den Patientencharakteristika und angiographischen Basisdaten die Daten aller 32 eingeschlossenen Patienten berücksichtigt, jedoch bei allen weiteren Darstellungen das Kollektiv der 31 Patienten mit implantiertem Stent als hundert Prozent angesehen.

3.1.1 Daten aus der Anamnese

Ein Überblick über die Patientencharakteristika findet sich in Tabelle 6.

Angina pectoris

Eine stabile Angina pectoris lag in 29 Fällen, eine instabile in zwei Fällen und eine stumme Myokardischämie in einem Fall vor.

Für die Patienten mit stabiler Angina pectoris ergaben sich nach den CCS-Kriterien folgende Verteilung: Klasse 1 lag in vier Fällen (12,5%) vor, Klasse 2 in 12 Fällen (37,5%), Klasse 3 in 12 Fällen (37,5%) und Klasse 4 in einem Fall (3,1%).

Bei den beiden Patienten mit instabiler Angina pectoris lag einmal Klasse IIB (3,1%) und einmal Klasse IIIB (3,1%) nach Braunwald vor.

Tabelle 6: Patientencharakteristika

Patientenanzahl	32	
Alter [Jahre]	64±9	
Männlich	28	88%
Risikofaktoren der Arteriosklerose		
Diabetes mellitus	10	31%
Hypertonus	24	75%
Hypercholesterinämie	25	78%
Positive Familienanamnese	9	28%
Nikotinabusus	19	59%
Angina pectoris		
Stabil	29	91%
Instabil	2	6%
Stumme Myokardischämie	1	3%
Myokardinfarkt in der Anamnese	15	47%
davon im Gebiet der Zielläsion	5	16%
Revaskularisierungsmaßnahmen		
Frühere PTCA	14	44%
CABG	2	6%

Myokardinfarkt

Ein vorausgegangener Myokardinfarkt lag in 15 Fällen (46,9%) vor. Bei fünf dieser 15 Patienten lag der Myokardinfarkt im Versorgungsbereich des für die Stentimplantation vorgesehenen Zielgefäßes, neunmal in anderen Gefäßbereichen. In einem Fall existieren keine näheren Angaben zur Infarktlokalisation.

Revaskularisierungsmaßnahmen

Bei zwei Patienten (6,3%) war bereits eine Bypass- Operation, bei 14 Patienten (43,8%) eine PTCA an einer anderen Zielläsion durchgeführt worden.

3.1.2 Klassische Risikofaktoren

Ein Diabetes mellitus lag in 10 Fällen (31,3%), ein Hypertonus in 24 Fällen (75,0%) und eine Hypercholesterinämie in 25 Fällen (78,1%) vor. Neun Patienten (28,1%) hatten eine positive Familienanamnese. Von den 32 Patienten waren 13 (40,6%) Nichtraucher, 12 ehemalige Raucher (37,5%) und sieben (21,9%) aktive Raucher.

3.2 Sicherheit und Anwendbarkeit des JOSONICS Flex®- Systems

3.2.1 Sicherheit

In 27 (87,1%) der 31 Fälle, in denen ein Stent implantiert wurde, verlief die Stentimplantation ohne Komplikationen und Fehlfunktionen des JOSONICS Flex®-Systems. Fehlfunktionen traten in einem Fall und Komplikationen in zwei Fällen auf.

Fehlfunktionen

Bei 31 mit dem JOSONICS Flex®- System implantierten Stents trat nur in einem Fall (3,2%) eine Fehlfunktion der IVUS- Einheit auf. In diesem Fall versagte das Bildgebungssystem im Rahmen des präinterventionell durchgeführten IVUS-Rückzuges. Der Katheter wurde daher durch einen zweiten JOSONICS Flex®- Katheter ersetzt, mit dem die Stentimplantation und die anschließende IVUS- Beurteilung komplikationslos durchgeführt werden konnten

Fehlfunktionen des Ballon- Stent- Systems traten nicht auf.

Komplikationen

In zwei Fällen traten Komplikationen auf. Diese waren jedoch in keinem Fall durch das in der Studie untersuchte Kombinationssystem bedingt und konnten folgenlos behoben werden.

Bei einem Patienten (3,2%) handelte es sich um eine durch den Führungsdraht hervorgerufene Dissektion distal der mit dem JOSONICS Flex® versorgten Läsion. Diese wurde mit einem weiteren Stent versorgt. Im zweiten Fall konnten nach der Implantation des Stents weder der JOSONICS Flex® noch ein anderer Katheter in die Zielläsion vorgebracht werden (3,2%). Da angiographisch ein optimales Ergebnis bei einem TIMI III- Fluss erreicht war, wurden keine weiteren Versuche unternommen, die Läsion zu passieren.

3.2.2 Anwendbarkeit

IVUS- Einheit

Eine zusammenfassende Übersicht über die Durchführbarkeit der IVUS- Rückzüge nach der Implantation und Optimierung des Stents liefert Abbildung 3.

In 27 Fällen (87,1%) war die sonographische Beurteilung des Implantationsergebnisses direkt nach Stentimplantation möglich. In vier Fällen (12,9%) war nach der Implantation des Stents kein Vorschub des JOSONICS Flex®- Systems über die mit dem Stent versorgte Läsion hinaus möglich. In einem dieser vier Fälle gelang ein abschließender IVUS- Rückzug mit einem anderen, separaten IVUS- Katheter. In den übrigen drei Fällen (9,7%) war eine Beurteilung mittels Ultraschall nicht möglich.

Nach Optimierung des Stents wurde in 18 Fällen (58,1%) erfolgreich ein weiterer IVUS- Rückzug durchgeführt, einmal davon jedoch wie oben bereits ausgeführt mit einem andern IVUS- Katheter als dem JOSONICS Flex®. Damit waren IVUS-Rückzüge nach mehrfacher Balloninflation zur Stentoptimierung in 18 der 21 Fälle (85,7%) in denen sie versucht wurden problemlos möglich.

In 12 Fällen (38,7%) wurde kein weiterer IVUS- Rückzug durchgeführt (Abbildung 3), weil bereits nach der Implantation ein optimales Ergebnis erreicht und eine Optimierung des Stents damit nicht mehr nötig war.

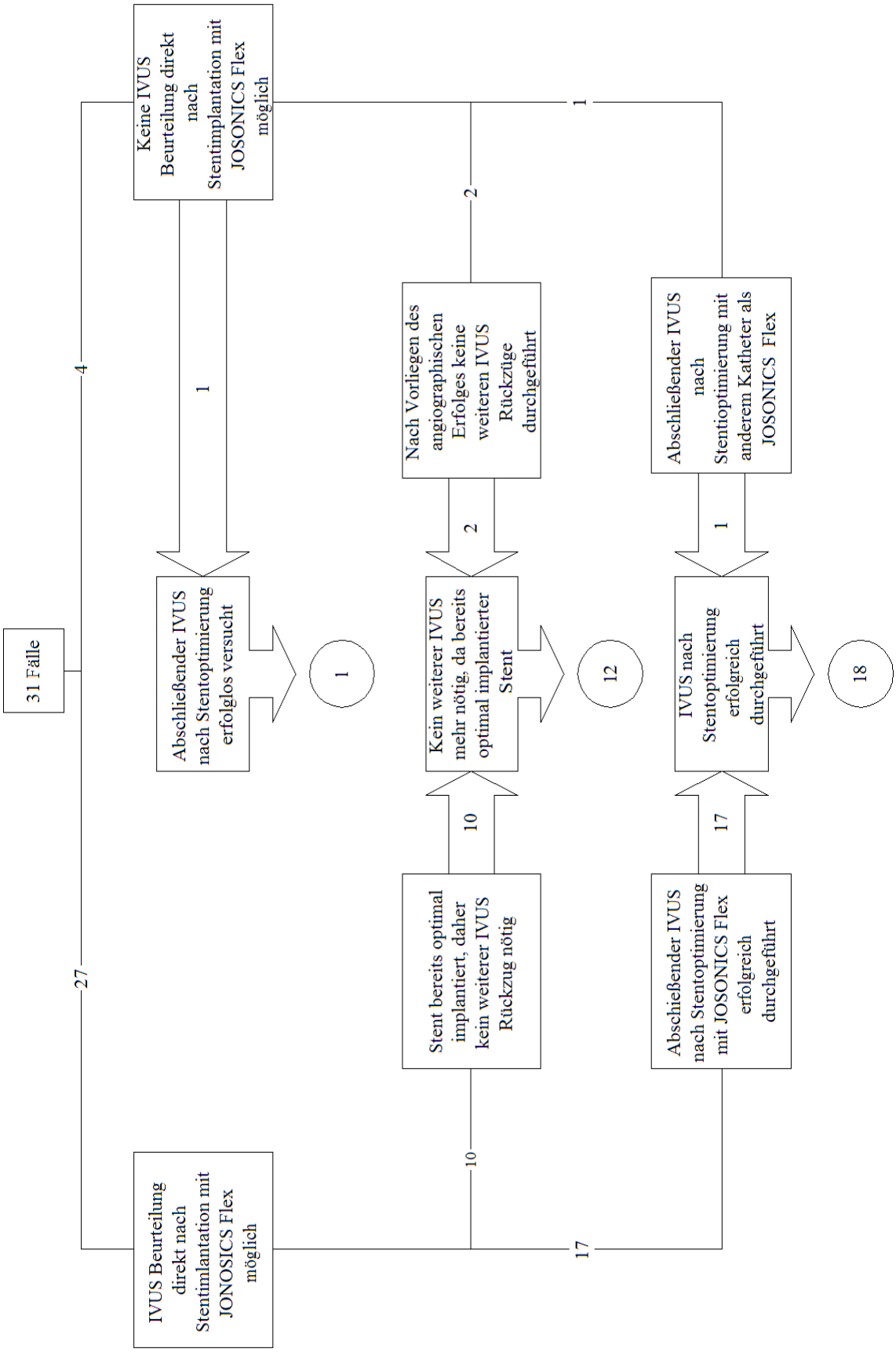
Die Anzahl der durchgeführten IVUS- Rückzüge lag im Mittel bei 2 ± 1.

Ballon- Stent- System

Bei 19 Patienten (61,3%) konnte eine optimale Expansion des Stents allein mit dem Ballon des JOSONICS Flex®- Systems erreicht werden. Bei 9 Patienten (29,0%) wurde ein weiterer Ballon zur Optimierung des Stents benötigt. Die drei Fälle (9,7%), in denen keine IVUS- Beurteilung möglich war, wiesen angiographisch nach Einschätzung des Untersuchers eine Diameterstenose von weniger als 10% auf, so dass in keinem dieser drei Fälle ein weiterer Ballon zur Stentoptimierung verwendet wurde.

Insgesamt konnten also 22 der 31 Stents (71,0%) allein mit dem JOSONICS Flex®-System optimal implantiert werden.

Abbildung 3: Durchführbarkeit der IVUS- Rückzüge nach Stentimplantation und - optimierung



Der maximale Arbeitsdruck von 14 bar wurde während der Stentimplantation in vier Fällen mit dem JOSONICS Flex® Ballon überschritten. Der durchschnittliche theoretische Berstdruck von 20 bar wurde nie überschritten.

3.3 Koronarangiographie, perkutane transluminare Angioplastie und Stentimplantation

3.3.1 Angiographische Basisdaten vor der Intervention

Einen Überblick über die angiographischen Basisdaten der 32 ursprünglich eingeschlossenen Patienten gibt Tabelle 7.

Ausmaß der Gefäßerkrankung

In 78% der Fälle lag eine Mehrgefäßerkrankung vor. Meist handelte es sich dabei um eine Dreigefäßerkrankung. Insgesamt waren bei 18 Patienten (56,3%) alle drei Gefäße betroffen. Ein- beziehungsweise Zweigefäßerkrankungen kamen in jeweils sieben Fällen vor (je 21,9%).

Lokalisation der Stenose

Im Rahmen dieser Studie wurden nur native Gefäße behandelt. Eine Aufschlüsselung der betroffenen Koronararteriensegmente findet sich in Abbildung 4.

In den meisten Fällen (68,7%) war die linke Herzkranzarterie das Ziel der Intervention. Bei zehn Patienten (31,2%) handelte es sich dabei um die LAD und bei 12 (37,5%) um den LCx. In den übrigen zehn Fällen (31,2%) war die RCA stenosiert.

Die Läsionen lagen in 17 Fällen (53,1%) in den distalen und in 15 Fällen (46,9%) in den proximalen Abschnitten des Koronarsystems.

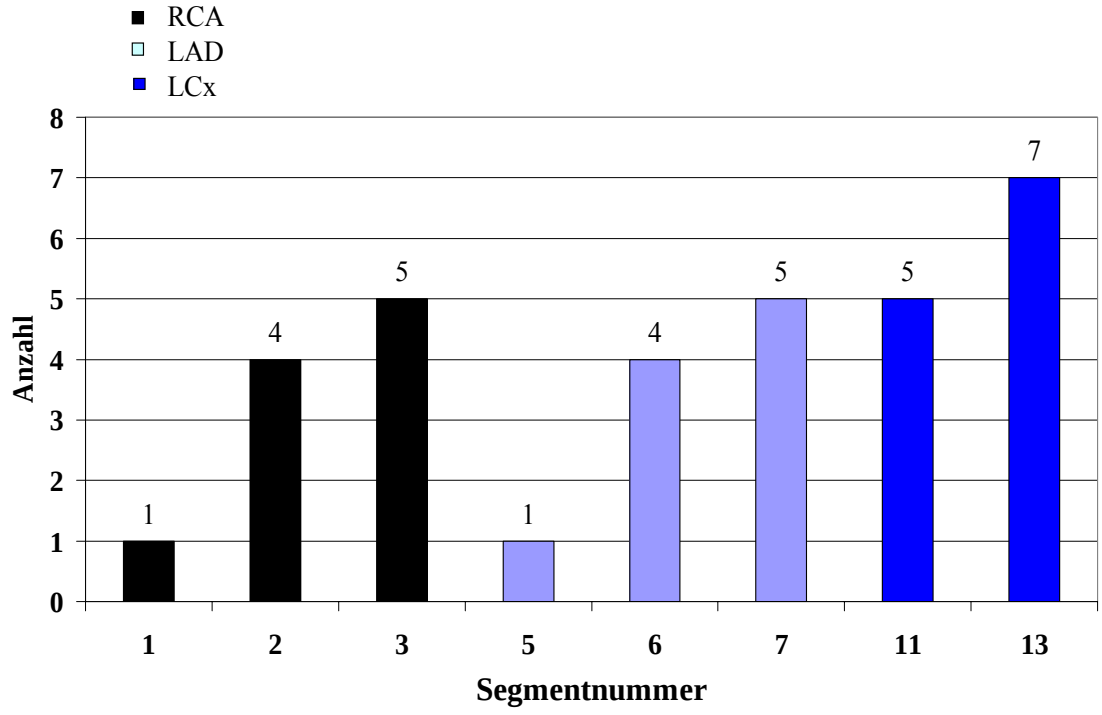
Läsionstyp

Eine Läsion vom Typ A lag bei vier Patienten (12,5%) vor. Stenosen vom Typ B waren mit 81,3% (26 Fälle) am häufigsten Ziel der Stentimplantation. Typ B1 war dabei in 12 Fällen (37,5%), Typ B2 in 14 Fällen (43,8%) vorhanden. Nur zwei Patienten (6,3%) wiesen Läsionen des Typs C auf.

Tabelle 7: Angiographische Basisdaten der 32 Patienten

Ausmaß der Gefäßerkrankung		
Eingefäßerkrankung	7	22%
Zweigefäßerkrankung	7	22%
Dreigefäßerkrankung	18	56%
Stenoselokalisation		
LAD	10	31%
RCA	10	31%
LCx	12	38%
Läsionstyp		
A	4	13%
B1	12	38%
B2	14	44%
C	2	6%
Läsion verkalkt	5	16%
TIMI- Fluss		
1	0	0%
2	3	9%
3	29	91%
Stenoselänge [mm]	7,63 ± 4,19	
minimaler Lumendiameter [mm]	0,99 ± 0,33	
Diameterstenose	60 ± 13%	

Abbildung 4:Stenoselokalisation



Verkalkung

Die Zielläsion war in fünf Fällen (15,6%) verkalkt, die übrigen 27 Stenosen (84,4%) wiesen keine höhergradigen Verkalkungen auf.

TIMI- Fluss

Die Perfusion (siehe 2.5.2) vor der Intervention war in 29 Fällen (90,6%) normal entsprechend einem TIMI- Fluss Grad 3. Bei drei Patienten (9,4%) war die Perfusion bei einem TIMI- Fluss vom Grad 2 gering verzögert.

Stenoselänge, minimaler Lumendiameter, Referenzdiameter und prozentuale Diameterstenose

Die Stenoselänge lag zwischen 1,94 mm und 23,22 mm. Im Mittel betrug sie 7,63 ± 4,19 mm. Der MLD vor Stentimplantation war 0,99 ± 0,33 mm, der zugehörige Referenzdiameter 2,57 ± 0,70 mm. Die Diameterstenose vor Stentimplantation lag im Mittel bei 60 ± 13% [30– 84%].

3.3.2 Perkutane transluminare Angioplastie und Stentimplantation

Eine Übersicht über die wichtigsten Daten der Intervention findet sich in Tabelle 8.

Wie bereits in Kapitel 3.1 erwähnt, war die Läsion eines Patienten nicht zur direkten Stentimplantation mit dem JOSONICS Flex®- System geeignet. In der weiteren Auswertung wird dieser Patient daher nicht mehr berücksichtigt und das Kollektiv von 31 Patienten mit implantierten Stent als 100% angesehen wird.

Verwendete JOSONICS Flex®- Systeme

In 30 Fällen (96,8%) wurde nur ein JOSONICS Flex®- System verwendet. In einem Fall (3,2%) wurde ein zweites Set benötigt (siehe 3.2.1). Die genaue Anzahl der verwendeten Systeme in den verschiedenen Ballondurchmessern und Stentlängen lässt sich Abbildung 5 entnehmen.

Abbildung 5: Verwendete JOSONICS Flex®- Systeme

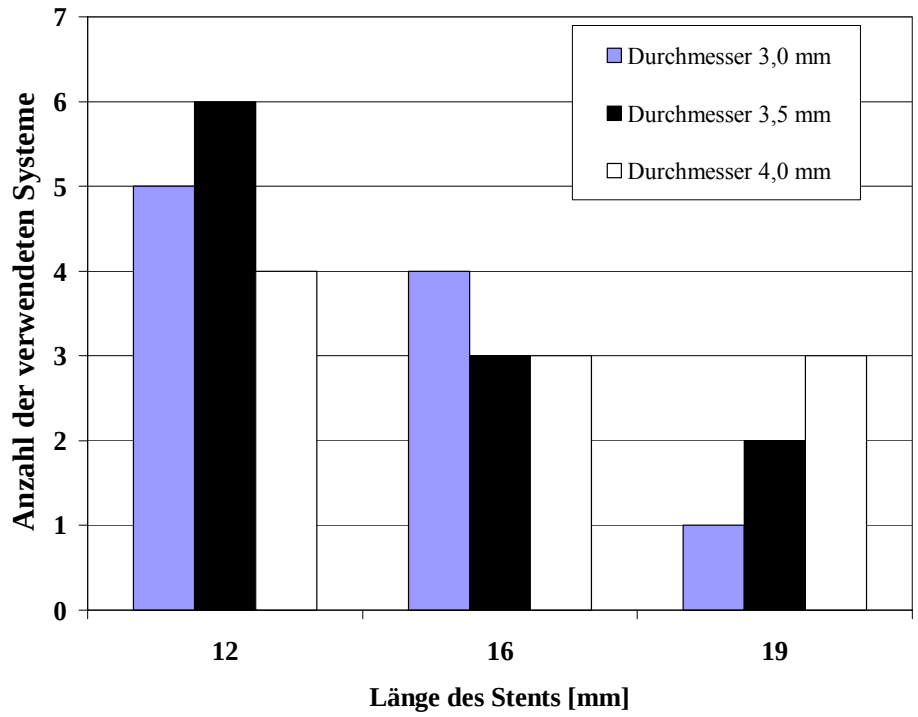
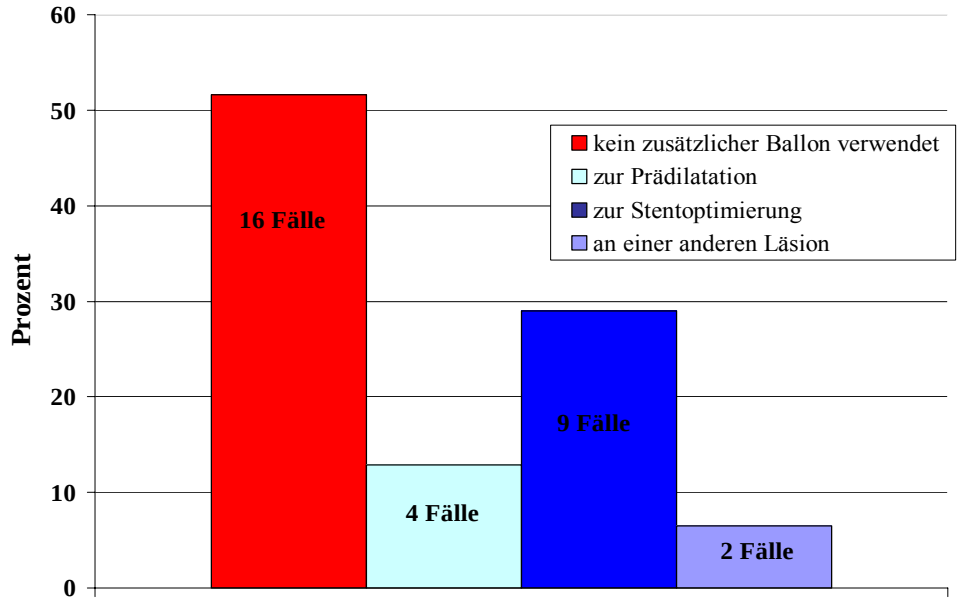


Abbildung 6: Verwendung zusätzlicher Ballons



Zusätzliche Stents und Ballons

Bei 11 Patienten (35,5%) wurde neben dem JOSTENT® Flex noch mindestens ein weiterer, in drei Fällen sogar zwei weitere Stents eingesetzt. Insgesamt wurden 14 zusätzliche Stents verwendet.

In 15 Fällen (48,4%) wurden zusätzliche Ballons eingesetzt. Meist wurde nur ein weiterer Ballon benötigt, nur in einem Fall (3,2%) kamen zwei weitere Ballons zum Einsatz, so dass insgesamt 16 additive Ballons verwendet wurden. In

Abbildung 6 werden die Verwendungszwecke der zusätzlichen Ballons gezeigt.

Interventionsdauer, Durchleuchtungszeit, Kontrastmittelmenge, Inflationsdruck, - dauer und größter Ballondiameter

Die Dauer der Intervention, die Durchleuchtungszeit, sowie die benötigten Kontrastmittelmenge lassen sich ebenso wie der maximale Inflationsdruck und der maximale Ballondiameter Tabelle 8 entnehmen.

Bei der Stentimplantation wurden Drücke von 8 bar bis17 bar bei einem Mittelwert von 13 ± 2 bar verwendet. Die Dauer der Inflation betrug bei der Stentimplantation im Durchschnitt 18 ± 7 Sekunden.

Tabelle 8: Übersicht über die Daten der Intervention

Parameter	Mittelwert ± Standardabweichung	Minimaler – maximaler Wert
Anzahl der verwendeten JOSONICS Flex®-Systeme	1,0 ± 0,2	1 - 2
Anzahl der zusätzlichen Stents	0,5 ± 0,7	0 - 2
Anzahl der zusätzlichen Ballons	0,5 ± 0,6	0 - 2
Dauer der Intervention [min]	67 ± 24	27 - 120
Durchleuchtungszeit [min]	15,0 ± 11,3	5,3 – 62,8
Kontrastmittelmenge [ml]	155 ± 74	60 - 330
Maximaler Inflationsdruck [bar]	15 ± 2	10 - 20
Maximaler Ballondiameter [mm]	3,6 ± 0,4	3 – 4,5

3.3.3 Angiographische Daten nach der Implantation und Optimierung des Stents

Nach der Stentimplantation und -optimierung bestand bei 30 Patienten (96,8%) eine normale Perfusion (TIMI- III). In einem Fall (3,2%) war die Perfusion leicht verzögert (TIMI- II).

Der MLD im Stent betrug im Mittel 2,75 ± 0,68 mm. Der Mittelwert der Referenzdiameter lag bei 2,86 ± 0,78 mm. Die prozentuale Diameterstenose nach Stentimplantation war im Mittel 2 ± 12%. Dabei reichte die Spannweite der Werte von Läsionen ohne verbleibende Reststenose bis zu Diameterstenosen von 28%. Der akute Lumenzugewinn (= „acute luminal gain“) betrug 1,75 ± 0,61 mm.

3.3.4 IVUS Messungen nach der Implantation und Optimierung des Stents

IVUS Messungen waren nur in den 28 Fällen möglich, in denen ein finaler IVUS-Rückzug durch den Stent durchgeführt werden konnte. In vier weiteren Fällen konnten nicht alle Messwerte akquiriert werden. In drei davon war eine Messung der proximalen oder distalen Referenz nicht möglich, da der zur Auswertung gespeicherte IVUS-Rückzug im Stent begann oder endete. In einem Fall waren, da mehrere aufeinander folgende Stents implantiert worden waren, die Stentenden des relevanten Stents für den Nachuntersucher nicht sicher identifizierbar. Folglich konnten die distalen und proximalen Referenzflächen und –diameter nur in je 25 Fällen bestimmt werden. An der Stelle der MLA waren die Messungen in 26 Fällen möglich. Die Ergebnisse der IVUS Messungen können Tabelle 9 entnommen werden.

Tabelle 9: Ergebnisse der IVUS Messungen nach der Stentoptimierung

	Mittelwert Minimaler Diameter [mm]	Mittelwert Maximaler Diameter [mm]	Mittelwert Fläche [mm²]
Distale Referenz	3,10 ± 0,45	3,68 ± 0,45	9,28 ± 2,34
MLA	2,97 ± 0,39	3,46 ± 0,44	8,28 ± 2,03
Proximale Referenz	3,39 ± 0,43	3,91 ± 0,50	10,68 ± 2,57

Der minimale Lumendiameter an der Stelle der kleinsten Fläche lag im Mittel bei 2,97 ± 0,39 mm. Er bewegte sich zwischen 2,37 mm und 3,70 mm.

Die prozentuale Flächenstenose konnte in 24 Fällen berechnet werden. Sie lag im Mittel bei 16,11 ± 11,72%.

Der nach der Definition der MUSIC- Studie bestimmte Stentsymmetrieindex war in allen Fällen größer als 0,7. Der kleinste errechnete Wert war 0,74, im Mittel betrug der Symmetrieindex 0,86 ± 0,05.

3.3.5 Änderung des Vorgehens durch die durch den IVUS gewonnene Information

Die zusätzliche IVUS Information veränderte das therapeutische Vorgehen in vielen Fällen. In vier Fällen (12,5%) wurde die Länge oder Größe des Ballons verändert. In weiteren vier Fällen (12,5%) wurden aufgrund der mittels IVUS gewonnenen Erkenntnisse weitere Ballons und in wiederum vier Fällen (12,5%) zusätzliche Stents eingesetzt. In drei Fällen (9,4%) wurde von den Untersuchern angegeben, dass sie aufgrund des Ergebnisses des IVUS- Rückzuges eine weitere PTCA mit höherem Druck durchführten. In einem Fall (3,1%) wurde kein Stent implantiert, da vor der Stentimplantation ein IVUS- Rückzug durchgeführt und dabei eine schwere, angiographisch nicht ersichtliche Verkalkung der Läsion entdeckt wurde. Aufgrund dieser Tatsache sah man von einer direkten Stentimplantation ab. Insgesamt änderte sich die Therapie also in 16 Fällen (50%) durch die mittels IVUS gewonnenen Informationen.

3.4 Ergebnis der Stentimplantation

3.4.1 Angiographischer Erfolg

Nach Einschätzung der Untersucher war der Eingriff in 100% der Fälle angiographisch erfolgreich.

3.4.2 Erreichen der modifizierten MUSIC- Kriterien

Erreichen der modifizierten MUSIC- Kriterien direkt nach der Stentimplantation

Die IVUS Beurteilung direkt nach der Stentimplantation und damit eine Aussage über das Erreichen der modifizierten MUSIC- Kriterien durch den Untersucher war in 27 Fällen (87,1%) möglich.

In 12 Fällen waren die modifizierten MUSIC- Kriterien unmittelbar nach der Implantation des Stents erreicht. Das entspricht 44,4% der beurteilbaren Fälle oder 38,7% der 31 Patienten. In 15 Fällen, also 55,6% (48,4%) waren die Kriterien noch nicht erfüllt, so dass eine Optimierung des Stents nötig wurde. Dabei war in 12 Fällen (44,4%/ 38,7%) die Flächenstenose im IVUS noch mindestens 20% und in weiteren zwei Fällen (7,4%/ 6,5%) lag zusätzlich der Stent der Gefäßwand nicht vollständig an, so dass beide Kriterien nicht erfüllt waren. In einem Fall (3,7%/ 3,2%) existieren keine Angaben, welches Kriterium nicht erfüllt war.

Erreichen der modifizierten MUSIC- Kriterien nach der Stentoptimierung

In 27 Fällen (87,1%) gibt es Angaben der Untersucher über das Erreichen der modifizierten MUSIC- Kriterien nach der Optimierung des Stents.

In 23 Fällen wurden die Kriterien dabei als erfüllt angesehen. Das entspricht 85,2% der beurteilbaren Fälle. In vier Fällen (12,9%) wurden die Kriterien nicht erreicht. Einmal, weil die Stentapposition nicht vollständig war und dreimal, weil die Flächenstenose im IVUS mindestens 20% betrug.

3.5 Langzeitergebnisse

Von 29 (90,6%) der 32 Patienten konnten Langzeitdaten erhoben werden.

28 Patienten (96,6%) hatten überlebt. Ein Patient war an einer nicht kardiovaskulär bedingten Erkrankung verstorben. In jeweils einem Fall war eine TVR (3,1%) und eine TLR (3,1%) innerhalb der ersten sechs Monate durchgeführt worden. Bei drei Patienten ließ sich nicht evaluieren, ob kardiale Ereignisse vorlagen. Bezogen auf die 26 Patienten ergibt sich eine eventfreie Überlebensrate von 88,4%. Die TVR- Rate lag bei 31 implantierten Stents bei 6,5 % und die TLR- Rate bei 3,2%.

3.6 Offline Analyse

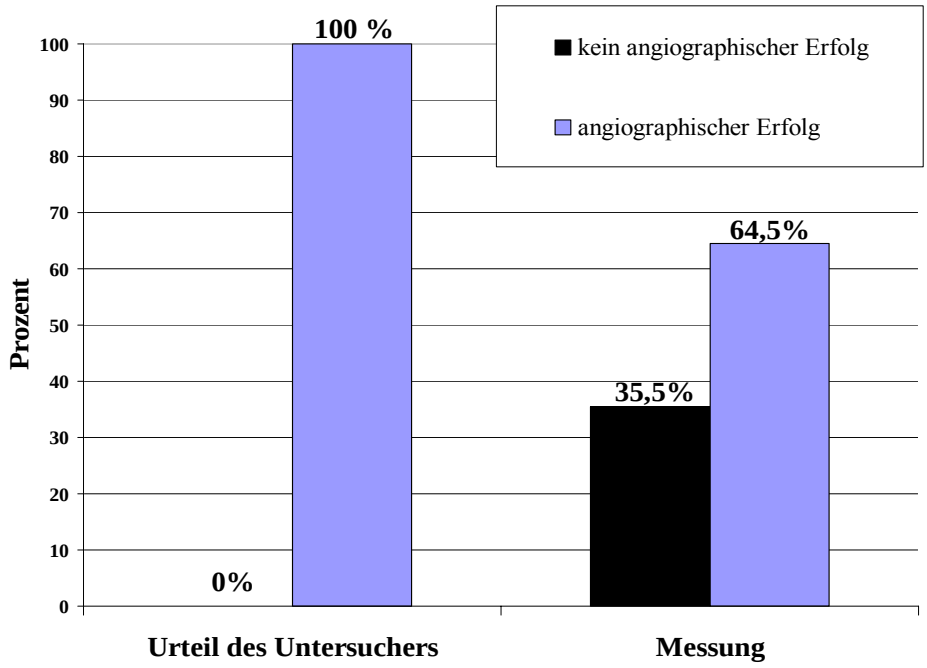
3.6.1 Angiographischer Erfolg

Von den Untersuchern wurden alle Interventionen nach den festgesetzten Kriterien als angiographisch erfolgreich eingestuft. In der offline Analyse konnten jedoch nur 64,5%,

also 20 der 31 Fälle, als angiographisch erfolgreich bestätigt werden (siehe Abbildung 7). In 11 Fällen (35,5%) lag eine verbleibende Stenose von mehr als 10% vor, die vom Untersucher offenbar geringer eingeschätzt worden war.

Der minimale Lumen Diameter (MLD) betrug in den 31 Fällen, in denen ein Stent implantiert worden war, vor der Intervention im Mittel 1,00 ± 0,33 mm und konnte durch die Intervention signifikant ($p \leq 0{,}001$) auf 2,75 ± 0,68 mm vergrößert werden. Die Diameterstenose verringerte sich signifikant von 59 ± 13% auf 2 ± 12% ($p \leq 0{,}001$).

Abbildung 7: Angiographischer Erfolg



3.6.2 Erreichen der modifizierten MUSIC- Kriterien

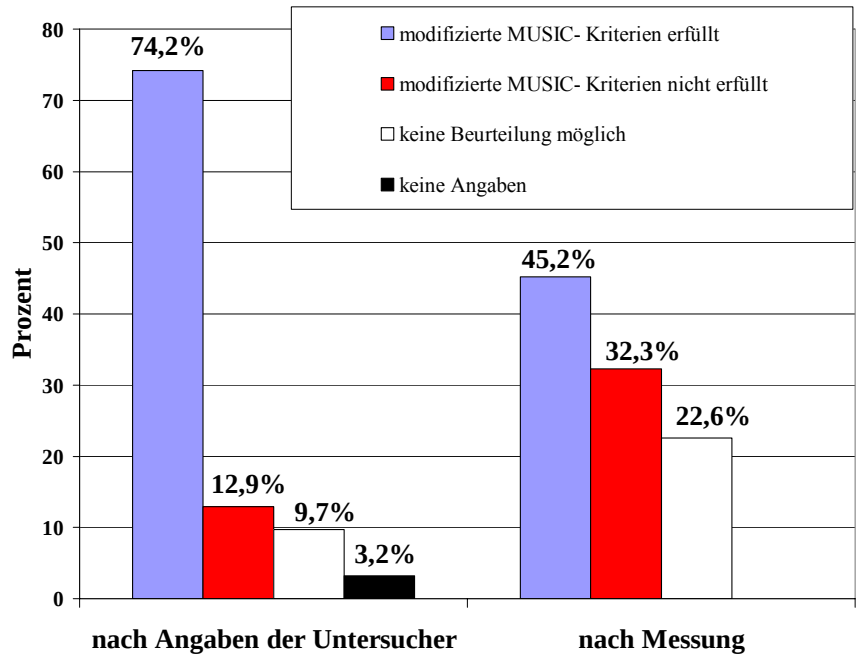
In 24 Fällen konnte in der offline Analyse das Erreichen der modifizierten MUSIC-Kriterien nach der Optimierung des Stents beurteilt werden. In sieben Fällen (22,6%) war, wie in wie in Kapitel 3.3.4 erläutert, keine Berechnung der Flächenstenose und damit keine Beurteilung der Erfüllung der modifizierten MUSIC- Kriterien mittels Messung möglich.

In 14 Fällen (45,2%) wurden die modifizierten MUSIC- Kriterien erfüllt. In den übrigen 10 Fällen (32,3%) war die gemessene Flächenstenose mindestens 20% und die MUSIC-Kriterien damit nicht erfüllt. Zusätzlich lag der Stent in einem der zehn Fälle der

Gefäßwand nicht vollständig an, so dass in einem Fall beide Kriterien nicht erfüllt waren.

In Abbildung 8 werden die Ergebnisse der offline Messung nach der Stentoptimierung der Einschätzung der Untersucher gegenübergestellt.

Abbildung 8: Erreichen der modifizierten MUSIC- Kriterien nach der Stentoptimierung



In acht Fällen (25,8%) unterschied sich die Beurteilung anhand der Messergebnisse von der des Untersuchers. Das entspricht einem Drittel der offline beurteilbaren Fälle. In allen acht Fällen lag eine Fehleinschätzung der Flächenstenose zu Grunde, die vom Untersucher als weniger als 20% angesehen wurde, sich in der quantitativen Messung aber als größer herausstellte. Allerdings unterschied sich die endgültige Einordnung in die beiden Gruppen „modifizierte IVUS- Kriterien erreicht“ oder „nicht erreicht“ nur in sieben Fällen. Dies war dadurch bedingt, dass in einem der acht Fälle zusätzlich eine mangelnde Stentapposition vorlag, die den Untersucher veranlasste, diesen Fall korrekterweise in die Kategorie der Fälle, in denen die MUSIC- Kriterien nicht erfüllt waren, einzuordnen.

Insgesamt stimmen in vierzehn Fällen (45,2%) Messung und Urteil des Untersuchers darin überein, dass die modifizierten MUSIC- Kriterien erreicht wurden. In drei Fällen (9,7%) ergab die Messung entsprechend der primäre Einschätzung des Untersuchers

dass die modifizierten IVUS- Kriterien nicht erreicht waren. Damit ergab sich in 70,8 % der offline beurteilbaren Fälle eine Übereinstimmung mit dem vom Untersucher nach der Stentoptimierung erhobenen Befund. Bei sieben Stents (22,6%), die vom Untersucher als optimal implantiert angesehen wurden konnte bei der offline Anlayse des finalen IVUS- Rückzugs eine Flächenstenose von mindestens 20% und damit eine suboptimale Expansion nachgewiesen werden. Dies entspricht 29,2% der offline beurteilbaren Fälle.

3.7 Vergleich der Prozedurdaten mit der OPTICUS- Studie

3.7.1 Analyse der Homogenität der Vergleichsgruppen

Eine Übersicht über die analysierten Werte findet sich in Tabelle 10 und Tabelle 11.

Präinterventionelle Daten

Die JOSONICS Flex®- Gruppe enthielt im Vergleich zu den beiden Subgruppen der OPTICUS- Studie prozentual signifikant mehr Patienten mit einem Hypertonus, einer stabilen Angina pectoris, einer Mehrgefäßerkrankung. sowie Läsionen des Typs A und B. Patienten, bei denen bereits einmal eine PTCA durchgeführt worden war, waren in der JOSONICS Flex®- Gruppe ebenfalls häufiger.

Der Mittelwert der Läsionslänge und die prozentuale Diameterstenose waren in der JOSONICS Flex®- Studiengruppe geringer als in den beiden anderen Gruppen.

In Bezug auf die übrigen präinterventionell erhobenen Daten unterschieden sich die Gruppen nicht (siehe Tabelle 10 und Tabelle 11).

Postinterventionelle Daten

Nach der Intervention war der angiographische MLD in der JOSONICS Flex®- Gruppe im Mittel geringer als der in den Vergleichsgruppen erreichte. Der erzielte akute Lumenzugewinn unterschied sich jedoch nicht signifikant von dem der angiographisch kontrollierten Subgruppe der OPTICUS- Studie. Der Lumenzugewinn in der IVUS kontrollierten Subgruppe der OPTICUS- Studie war allerdings höher.

Beide IVUS kontrollierten Gruppen erreichten eine geringere verbleibende Diameterstenose als die angiographisch kontrollierte Gruppe der OPTICUS- Studie.

Der mittlere maximale Ballondiameter war in der JOSONICS Flex®- Studiengruppe höher als in den beiden Vergleichsgruppen. Ein signifikanter Unterschied ergab sich allerdings nur gegenüber der angiographisch kontrollierten Subgruppe. Die mittlere Stentlänge war in beiden Gruppen der OPTICUS- Studie größer als in der JOSONICS Flex®- Studie.

Die prozentuale Diameterstenose sowie der MLD und die MLA nach der Intervention unterschieden sich in den IVUS kontrollierten Gruppen nicht signifikant.

Tabelle 10: Vergleich der Gruppen auf Homogenität- Daten aus der Anamnese

	JOSONICS Flex®-Studiengruppe (n = 31)		**OPTICUS angiographisch kontrolliert (n = 277)**		**OPTICUS IVUS kontrolliert (n = 273)**	
Alter [Jahre]	64± 9		61,5± 9,5		60,1± 10,1	
Männer	27	(87)	216	(78)	210	(77)
Risikofaktoren der Arteriosklerose						
Nikotinabusus	19	(61)	181	(66)	189	(69)
Diabetes mellitus	9	(29)	46	(17)	47	(17)
Hypertonus	23	(74)	145	(52)*	132	(48)*
Hypercholesterinämie	24	(77)	184	(67)	166	(61)
Positive Familienanamnese	9	(29)	91	(33)	95	(36)
Myokardischämie						
Stabile Angina pectoris	28	(90)	167	(61)*	163	(60)*
Instabile Angina pectoris	2	(6)	32	(12)	36	(13)
Stumme Ischämie	1	(3)	8	(3)	7	(3)
Vorgeschichte						
Vorausgegangener Myokardinfarkt	15	(48)	88	(32)	88	(32)
Vorausgegangene PTCA	14	(45)	56	(20)*	54	(20)**
CABG	2	(6)	10	(4)	9	(3)

Die Werte wurden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben; * bedeutet ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$; ** entspricht einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,001$

Tabelle 11: Vergleich der Gruppen auf Homogenität- Inteventionsdaten

	JOSONICS Flex®-Studiengruppe (n = 31)		**OPTICUS angiographisch kontrolliert (n = 277)**		**OPTICUS IVUS kontrolliert (n = 273)**	
Angiographische Charkateristika:						
Mehrgefäßerkrankung	24	(77)	39	(14)**	38	(14)**
Zielgefäß						
RCA	9	(29)	96	(35)	82	(30)
LAD	10	(32)	138	(50)	139	(51)
LCx	12	(39)	38	(14)*	49	(18)*
Läsionstyp nach ACC/AHA						
Typ A	4	(13)	8	(3)*	5	(2)*
Typ B1	12	(39)	55	(20)*	60	(22)
Typ B2	13	(42)	171	(62)*	172	(63)*
Typ C	2	(6)	44	(16)	35	(13)
Prozedurdaten:						
Maximaler Ballondiameter [mm]	3,6 ± 0,4		3,3 ± 0,6*		3,5 ± 0,6	
Maximaler Inflationsdruck [bar]	14,6 ± 2,1		14,1 ± 2,9		14,4 ± 5,8	
Stentlänge [mm]	15 ± 3		16 ± 5*		17 ± 6*	
Angiographische Messungen :						
Läsionslänge [mm]	7,66 ± 4,26		11,62 ± 5,49**		11,19 ± 5,12**	
MLD vor der Intervention [mm]	1,00 ± 0,33		0,99 ± 0,34		0,96 ± 0,35	
MLD nach der Intervention [mm]	2,75 ± 0,68		3,11 ± 0,46**		3,13 ± 0,52**	
Diameterstenose vor der Intervention (%)	59 ± 13		67 ± 10**		68 ± 11**	
Diameterstenose nach der Intervention (%)	2 ± 12		6 ± 8*		3 ± 8	
Akuter Lumenzugewinn [mm]	1,75 ± 0,61		1,91 ± 0,66		2,07 ± 0,50*	
Messungen im IVUS:						
Finale MLA [mm^2]	8,28 ± 2,03		Nicht ausgeführt		8,1 ± 2,3	
Finaler MLD [mm]	2,97 ± 0,39		Nicht ausgeführt		2,86 ± 0,45	

Die Werte wurden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben; * bedeutet ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$; ** entspricht einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,001$

3.7.2 Ergebnisse des Vergleiches

Die mittlere Prozedurdauer lag mit dem Kombinationssystem JOSONICS Flex® zwischen den Werten der beiden OPTICUS- Gruppen. Das heißt die mittlere Prozedurdauer war zwar signifikant höher als die in der rein angiographisch kontrollierten Gruppe, aber signifikant geringer als die der mit einem separaten IVUS-Katheter kontrollierten OPTICUS- Subgruppe. Die Durchleuchtungszeit war bei Verwendung des Kombinationssystems im Mittel signifikant kleiner als die der IVUS-Gruppe der OPTICUS- Studie. Sie unterschied sich nicht signifikant von der Durchleuchtungszeit der angiographisch kontrollierten Subgruppe. Der mittlere Kontrastmittelverbrauch lag in der JOSONICS Flex®- Gruppe signifikant niedriger als in beiden Gruppen der OPTICUS- Studie. Die Anzahl der verwendeten Ballons war in der JOSONICS Flex®- Gruppe ebenfalls niedriger als in den beiden andern Gruppen. Ein signifikanter Unterschied konnte aber nur gegenüber der IVUS kontrollierten Gruppe der OPTICUS- Studie festgestellt werden. Die Anzahl der verwendeten Stents war nicht signifikant verschieden. Alle Ergebnisse mit dem jeweiligen Signifikanzniveau finden sich auch in Tabelle 12.

Tabelle 12: Ergebnisse des Vergleiches mit der OPTICUS- Studie

	JOSONICS Flex®-Studiengruppe (n = 31)	**OPTICUS angiographisch kontrolliert (n = 277)**	**OPTICUS IVUS kontrolliert (n = 273)**
Prozedurdauer [min]	67 ± 24	58±23*	85±33*
Durchleuchtungszeit [min]	15 ± 11	13±10	18±10*
Kontrastmittelmenge [ml]	155 ± 74	236 ± 116**	279 ± 136**
Anzahl der verwendeten Stents	1.5 ± 0.7	1.3 ± 0.7	1.3 ± 0.7
Anzahl der verwendeten Ballons	1.5 ± 0.6	1.7 ± 1.2	2.1 ± 1.1*

Die Werte wurden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben; * bedeutet ein Signifikanzniveau von $p \leq 0{,}05$; ** entspricht einem Signifikanzniveau von $p \leq 0{,}001$

3.8 Vergleich der Ergebnisse der beiden Untersuchungsmethoden Angiographie und IVUS

3.8.1 Vergleich der minimalen Lumendiameter nach Stentimplantation

Abbildung 9 und Abbildung 10 zeigen den Zusammenhang der gegeneinander aufgetragenen Parameter angiographischer MLD und MLD im IVUS beziehungsweise MLA im IVUS.

Da nur in 26 Fällen ein MLD im IVUS gemessen werden konnte (siehe 3.3.4), konnten beim Vergleich zwischen dem MLD nach Stentimplantation in Angiographie und IVUS nur diese 26 Fälle berücksichtigt werden. Gemittelt ergab sich für diese Fälle ein MLD von 2,97 ± 0,79 mm im IVUS gegenüber 2,79 ± 0,39 mm in der Angiographie. Der Vergleich ergab, dass der im IVUS gemessene MLD sich damit signifikant vom angiographisch bestimmten unterschied (p= 0,01).

Abbildung 9: Angiographischer MLD versus MLD im IVUS

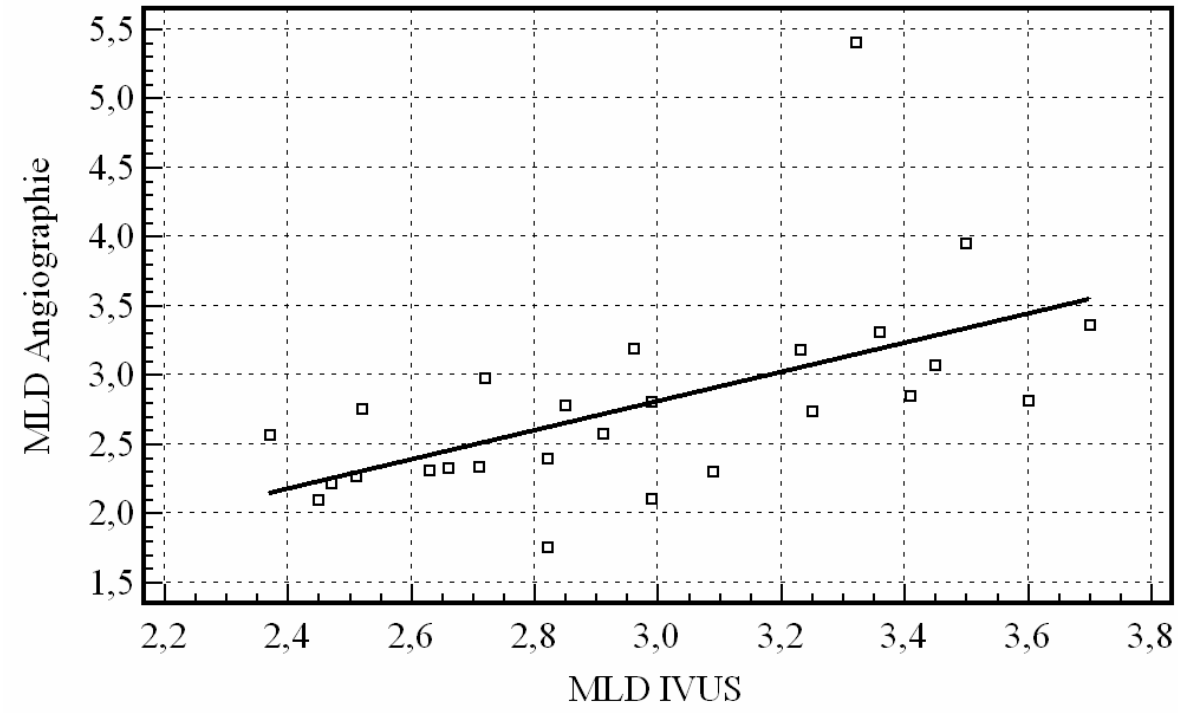
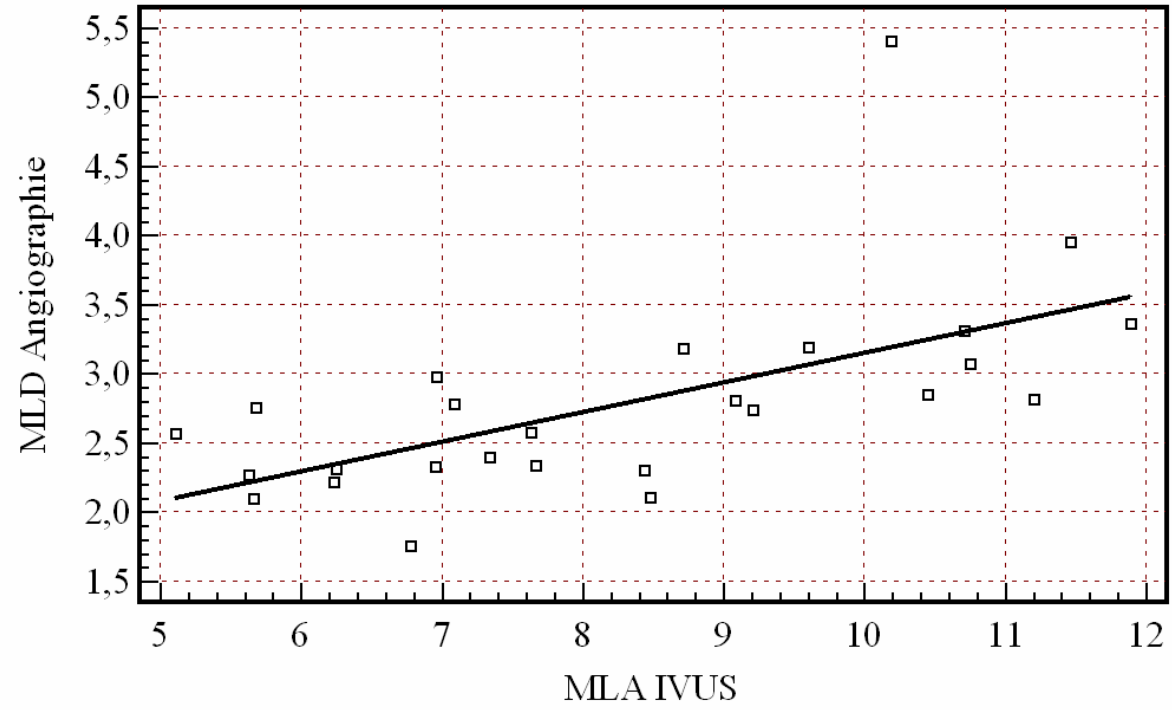


Abbildung 10: Angiographischer MLD versus MLA im IVUS



3.8.2 Sensitivität und Spezifität der Angiographie zur Erkennung eines suboptimalen Implantationsergebnisses

Für die 24 Fälle (77,4%) in denen eine Messung sowohl im IVUS als auch in der Angiographie möglich war, ergab sich folgende Verteilung auf die vier Gruppen (siehe auch 2.10.2). In zehn Fällen (32,3% der Gesamtpatienten/ 41,7% der Fälle in denen eine Messung möglich war) wurde der Stent in beiden Verfahren als optimal implantiert angesehen. Bei vier Patienten (12,9%/ 16,7%) stimmten Angiographie und IVUS darin überein, dass der Stent suboptimal implantiert war. Somit kamen die beiden Methoden in 14 Fällen (45,2%/ 58,3%) zum selben Ergebnis. In den zehn Fällen, in denen IVUS und angiographische Beurteilung nicht übereinstimmten, wies in sechs Fällen (19,4%/ 25,0%) der IVUS eine suboptimale Stentexpansion nach, obwohl das angiographische Ergebnis gut war. Alle sechs Läsionen bei denen dies nach Stentimplantation der Fall war, waren B- Läsionen. Bei zwei davon handelte es sich um Läsionen des Typs B1, die übrigen vier waren Typ B2. In vier Fällen (12,9%/ 16,7%) zeigte die Angiographie eine

Flächenstenose von mindestens 10%, obwohl der Stent im IVUS als optimal implantiert imponierte.

Tabelle 13: Ergebnisse von IVUS und Angiographie

	Im IVUS optimal expandiert (modifizierte MUSIC- Kriterien erfüllt)	Im IVUS suboptimal expandiert (modifizierte MUSIC- Kriterien nicht erfüllt)	Σ
Angiographisch optimal expandiert (Diameterstenose kleiner 10%)	10	6	16
Angiographisch suboptimal expandiert (Diameterstenose größer/gleich 10%)	4	4	8
Σ	14	10	24

Geht man vom IVUS als „Goldstandard" aus, so ergibt sich für die Angiographie eine Sensitivität von 40% zur Erkennung von suboptimal implantierten Stents. Die Spezifität der Angiographie für diese Fragestellung liegt bei 71%.

4 Diskussion

4.1 Patientengut

Da die vorliegende Studie als Pilotstudie zur Sicherheit und Anwendbarkeit des Kombinationssystems aus IVUS und Applikationseinheit konzipiert wurde, wurde nur eine relativ kleine Anzahl von 32 Patienten eingeschlossen.

Die Geschlechterverteilung der koronaren Herzerkrankung entspricht in etwa einem Verhältnis Männer: Frauen von 2: 1, wobei der Anteil an betroffenen Frauen wächst. An dieser Studie waren 28 Männer und vier Frauen beteiligt, was einem Verhältnis von 7:1 entspricht. Trotz der hohen Männerbeteiligung unterscheidet sie sich damit nicht von anderen Studien [17][27] zum Thema koronare Herzerkrankung und insbesondere nicht von der OPTICUS- Studie [58], bei der der Männeranteil ebenfalls über den zu erwartenden zwei Dritteln lag.

Zum größten Teil handelte es sich bei den Patienten der Studie um Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen, bei denen ein oder mehrere Risikofaktoren der Arteriosklerose vorlagen. Der Anteil der Hypertoniker war mit 75% im Vergleich zu anderen Studien und speziell zur OPTICUS- Studie sehr hoch. Fast jeder zweite Patient wies zudem in der Anamnese einen Myokardinfarkt auf und hatte bereits eine oder mehrere PTCAs hinter sich.

Damit handelte es sich insgesamt um ein Patientenkollektiv mit einer ausgeprägten Erkrankungsintensität, multiplen Risikofaktoren und eher problematischen Läsionen. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass es sich bei den beteiligten Kliniken um spezialisierte Zentren handelte und zum anderen darauf, dass der IVUS nach den ACC/AHA- Kriterien [89][90] vor allem bei schwierigen Läsionen indiziert ist.

4.2 Sicherheit und Anwendbarkeit des JOSONICS Flex®- Systems

4.2.1 Sicherheit

Die Sicherheit des intravaskulären Ultraschalls ist in zahlreichen in vitro [30] und in vivo Untersuchungen [70][52][36] belegt worden. Komplikationen treten sehr selten auf. Die häufigste Komplikation ist ein transienter Vasospasmus (0,6- 2,9%) [75]. Daneben treten gelegentlich, aber vor allem bei der Verwendung mechanischer IVUS-Systeme, Dissektionen der Gefäßwand, Thrombusbildung oder Koronarembolien auf (zusammen circa 0,4%) [75].

Die in der vorliegenden Studie aufgetretenen Komplikationen waren nicht IVUS bedingt und konnten folgenlos behoben werden. Bei der durch den Führungsdraht hervorgerufenen Dissektion handelte es sich um eine eingriffstypische, durch den Führungsdraht bedingte Komplikation, die nicht primär auf die Verwendung des JOSONICS Flex®- System zurückzuführen war. Alle Stentimplantationen konnten damit sicher und ohne durch das Kombinationssystem bedingte Komplikationen durchgeführt werden. Dies entspricht der Aussage einer 2003 veröffentlichten, ebenfalls mit dem JOSONICS Flex® durchgeführten Studie an 16 Patienten [24].

Fehlfunktionen des Ballon- Stent- Systems traten nicht auf. Bei der Intervention in der das Bildgebungssystem versagte und der JOSONICS Flex®- Katheter durch einen zweiten ersetzt werden musste, lagen sowohl die Prozedurdauer als auch die verwendete Kontrastmittelmenge und die Durchleuchtungsdauer unter den jeweils errechneten Mittelwerten. Für den Patienten entstanden folglich keine Nachteile. Bei 33 verwendeten Systemen lag die Ausfallquote damit bei 3,0%. Dieses Ergebnis ist mit den Werten anderer Studien vergleichbar [53][85]. Aufgrund dieser Tatsachen kann im Rahmen dieser Studie von einer akzeptablen Ausfallquote gesprochen werden, die die Sicherheit des Systems nicht beeinflusste.

4.2.2 Anwendbarkeit

Eine Beurteilung der mit dem Stent versorgten Läsion im IVUS war mit dem JOSONICS Flex® in 87,1% der Fälle möglich. Eine Beurteilung der distalen Referenz nur in 80,6%. Dies liegt hauptsächlich an der Bauart des Katheters, bei dem der

Ultraschall- Transducer proximal des Ballon- Stentsystems montiert ist. Das bedeutet, dass zur Beurteilung des implantierten Stents das System mit dem Ballon und dem dahinter liegenden Transducer durch die mit dem Stent versorgte Läsion nach distal vorgeschoben werden muss. Da der Ballon nach der Inflation ein größeres Volumen hat, kann es postinterventionell vor allem in kleinen Gefäßen und bei Läsionen mit komplexer Morphologie Probleme bereiten, das System weit genug vorzuschieben. Da jedoch gerade bei solchen Läsionen eine Beurteilung mittels IVUS aufgrund der so gewonnenen zusätzlichen Informationen wichtig sein kann [68][75][77], stellt das derzeitige Design des Katheters eine Limitation dar.

Außer in den Fällen, in denen das System bereits nach der ersten Inflation des Ballons nicht mehr über die mit dem Stent versorgte Läsion vorgeschoben werden konnte, war eine Beurteilung im IVUS nach mehrfacher Balloninflation immer möglich. Probleme mit dem durch die Inflation vergrößerten Diameter des Ballons traten in dieser Studie also entweder bereits nach der ersten Balloninflation oder nicht mehr auf. Während das durch die Balloninflation höhere Profil offensichtlich in einigen Fällen das Vorführen des Katheters erschwerte und damit die Beurteilung mittels IVUS unmöglich machte, hatte die Häufigkeit der Balloninflationen somit keine Auswirkungen.

Der Stent konnte zwar in fast zwei Drittel der Fälle allein mit dem JOSONICS Flex®-System optimal implantiert werden, aber in einigen Fällen wurden dennoch zusätzliche Ballons benötigt. Dies ist teilweise darauf zurückzuführen, dass der maximale Arbeitsdruck des JOSONICS Flex®- Ballons nur 14 bar beträgt. Wurden höhere Drücke benötigt, um eine optimale Expansion des Stents zu erzielen, musste auf einen anderen Ballon gewechselt werden. Bei einem relativ hohen- aber durchaus üblichen-maximalem Inflationsdruck von im Mittel 15 ± 2 bar war dies einige Male nötig. Ein System mit einem etwas höheren maximalen Arbeitsdruck könnte folglich dazu beitragen, dass ein Wechsel auf andere Ballons seltener notwendig ist und damit noch weniger zusätzliche Ballons benötigt werden.

4.3 Koronarangiographie, perkutane transluminare Angioplastie und Stentimplantation

4.3.1 Angiographische Basisdaten vor der Intervention

Bei den meisten Patienten der Studie lag eine Mehrgefäßerkrankung vor. In über 50% handelte es sich sogar um eine Dreigefäßerkrankung. Im Vergleich zu anderen Studien [17][27], insbesondere zur OPTICUS- Studie [58] war die Atherosklerose der Koronarien damit ausgeprägter und diffuser.

Die Zielläsionen lagen ausschließlich in nativen Koronargefäßen und waren recht gleichmäßig auf die drei Hauptäste RCA, LAD und LCx verteilt. Zu mehr als 50% handelte es sich um Läsionen in den distalen Abschnitten des Koronarsystems, also in Gefäßen mit einem geringen Lumendiameter. Trotzdem ergaben sich mit dem Kombinationssystem keine Schwierigkeiten, den Katheter über die Stenose hinweg zu führen und die Läsion im IVUS zu beurteilen. Erst nach der Implantation des Stents wurde dies in einigen Fällen durch das nach der Inflation des Ballons resultierende schlechtere Profil erschwert.

Da nur zur direkten Stentimplantation geeignete Patienten in die Studie aufgenommen wurden, überwogen unverkalkte, einer Herzkatheterintervention und Stentimplantation gut zugängliche Läsionen des Typs A und B1 mit einer mäßigen Diameterstenose und zumeist vollständiger und nicht verlangsamter Perfusion.

4.3.2 Perkutane transluminare Angioplastie und Stentimplantation

Die Stentimplantation verlief in allen Fällen erfolgreich.

Es wurde in der Regel nur ein JOSONICS Flex®- System zur Stentimplantation benötigt. Die meisten Stents konnten allein damit optimal implantiert werden. Zusätzliche Stents oder Ballons wurden circa bei jedem zweiten Patienten verwendet. In 29% der Fälle wurden die Ballons zur Optimierung des Stents benötigt. In den übrigen Fällen kamen sie an anderen Läsionen, die in gleicher Sitzung mitbehandelt wurden, zum Einsatz. Die Anzahl der Fälle, in denen ein zusätzlicher Ballon zur Optimierung des Stents benötigt wurde, wäre vermutlich noch weit geringer, wenn der Ballon des JOSONICS Flex®- Systems, wie in 4.2.2 bereits ausgeführt, nicht einen relativ geringen maximalen Arbeitsdruck von 14 bar hätte.

Die Interventionsdauer war mit 67 ± 24 Minuten deutlich kürzer als in der Vergleichsgruppe bei Verwendung separater IVUS- Katheter. Dies zeigt, dass durch das Kombinationssystem Zeit gespart werden kann.

Die Durchleuchtungszeit und die verwendete Kontrastmittelmenge entsprachen den bei angiographisch kontrollierter Stentimplantation üblichen Werten [13][58].

4.3.3 Angiographische Daten nach der Implantation und Optimierung des Stents

Bei 30 Patienten konnte nach der Intervention ein normaler TIMI-III- Fluss erreicht werden. Dieses gute Ergebnis war bei einer in den meisten Fällen auch vor der Intervention kaum durch die Stenose beeinträchtigten Perfusion zu erwarten. In einem Fall ließ sich der TIMI- Fluss, der vor der Intervention bereits II betragen hatte, durch die Stentimplantation nicht verbessern. Bei Vorliegen eines optimalen angiographischen Ergebnisses wurde mittels IVUS ein der Gefäßwand nicht optimal anliegender Stent detektiert. Dieser behinderte vermutlich den Blutfluss und war damit die Ursache der nach der Stentimplantation weiterhin verzögerten Perfusion. Da sich durch weitere Balloninflationen keine bessere Apposition des Stents zu Gefäßwand erreichen ließ und angiographisch ein gutes Implantationsergebnis vorlag, wurde der Stent schließlich bei einem TIMI- II- Fluss belassen.

Der postinterventionelle MLD war, wenn man berücksichtigt, dass es sich vor allem um Zielläsionen in den distalen Abschnitten des Koronarsystems mit folglich kleinem Gefäßdiameter handelte, mit 2,75 ± 0,68 mm bei einem akuten Lumenzugewinn von 1,7 ± 0,6 mm sehr zufrieden stellend. Dies zeigte auch die sehr geringe verbleibende Diameterstenose von 2 ± 12%. Dieser Wert ist vergleichbar oder besser als die in anderen Studien unter IVUS- Kontrolle erzielten Werte [77][58][59].

4.3.4 IVUS Messungen nach der Implantation und Optimierung des Stents

Obwohl die Werte der distalen Referenz bezüglich des MLDs sowie der Lumenfläche im Mittel nicht erreicht werden konnten, was ein Indiz für eine bleibende Reststenose ist, war das Ergebnis mit einer verbleibenden Flächenstenose von im Mittel 16,11 ± 11,72% dennoch zufrieden stellend. Der postinterventionelle MLD von 2,97 ± 0,39 mm ist, da es sich vorwiegend um Zielläsionen in den distalen Abschnitten des

Koronarsystems mit folglich kleinerem Diameter handelte, ein sehr gutes Ergebnis. Die erzielte MLA von 8,28 ± 2,03 mm^2 ist im Vergleich zu andern Studien mit IVUS kontrollierter Stentimplantation sehr groß [17][27][48][77][85][86][95].

Durch die IVUS kontrollierte Optimierung der Stents konnte eine sehr gleichmäßige und symmetrische Expansion erreicht werden. Dies zeigte sich in einem Stentsymmetrieindex, der in allen Fällen größer 0,7 und im Mittel sogar 0,86 ± 0,05 war.

4.3.5 Änderung des Vorgehens durch die durch den IVUS gewonnene Information

Dass die Durchführung eines IVUS in vielen Fällen eine Veränderung der therapeutischen Vorgehensweise veranlassen kann, ist in verschiedenen Studien aufgezeigt worden [94][53].

Die durch IVUS gewonnene zusätzliche Information, zum Beispiel über die Apposition des Stents zur Gefäßwand sowie das Ausmaß der Stentexpansion, beeinflusste in der vorliegenden Studie in jedem zweiten Fall die therapeutische Vorgehensweise. Dass die Durchführung des IVUS die Entscheidungen in einem so hohen oder sogar noch größeren Prozentsatz verändern kann, konnte bereits 1995 durch Lee, Eigler, Luo und andere gezeigt werden [53]. Dabei stellten sie fest, dass der IVUS vor allem zur Detektion von Dissektionen und einer inadäquaten Stentexpanison beziehungsweise eines mangelhaften Implantationsergebnisses besser geeignet ist als die Angiographie.

Letzteres zeigte sich auch in unserer Studie. Bei 9,4% der Patienten wurde, da der IVUS eine angiographisch nicht ersichtliche, suboptimale Expansion des Stents zeigte, mit höherem Druck nachdilatiert. In jeweils 12,5% der Fälle wurden auf Grund der zusätzlichen IVUS Information weitere Ballons zur Dilatation verwendet, die Länge beziehungsweise der Diameter des eingesetzten Ballons verändert oder weitere Stents an anderen, im IVUS detektierten Stenosen implantiert. In einem Fall wurde im IVUS eine starke Verkalkung im Segment 3 entdeckt, so dass der Patient für eine direkte Stentimplantation ungeeignet erschien und einem anderen Therapieverfahren zugeführt wurde. Die mittels IVUS gewonnene Information beeinflusste die Therapieentscheidung in unserer Studie damit wesentlich.

4.4 Ergebnis der Stentimplantation

4.4.1 Angiographischer Erfolg

Alle Eingriffe wurden von den Untersuchern als angiographisch erfolgreich klassifiziert. Dies ist ein sehr gutes Ergebnis, das aber dadurch relativiert werden muss, dass auch der erfahrene Untersucher die Diameterstenose visuell nur ungenau einschätzen kann. Da vor allem bei der postinterventionellen Beurteilung relativ geringer Reststenosen selbst routinierte Untersucher zu einer Unterschätzung des resultierenden Stenosegrades [4][18] neigen, ergaben sich, wie in 4.6.1 näher beschrieben, vor allem im Grenzbereich bei Diameterstenosen zwischen 10 und 15% Fehleinschätzungen.

4.4.2 Erreichen der modifizierten MUSIC- Kriterien

Für die Ultraschallkontrollen wurden als Erfolgskriterien die 1998 in der MUSIC-Studie [17] definierten und seither in vielen Studien angewandten Kriterien modifiziert.

Diese Kriterien wurden empirisch festgelegt. Sie basieren auf drei wesentlichen Aspekten, die dazu beitragen sollten, das Entstehen eines unregelmäßigen Blutflusses im Stent zu vermeiden:

Der Stent sollte der Gefäßwand ganz anliegen, um zu verhindern, dass Blut zwischen den Stentstreben hindurchfließen kann und damit ein irregulärer Fluss und eine Ablagerungsfläche für Thromben entstehen. Als zweites sollte der Stent mit seinem Lumen dem Gefäßlumen möglichst entsprechen, damit ein laminärer Blutfluss gewahrt bleibt. Dieses zweite Kriterium wurde in unserer Studie im Vergleich zu den Definitionen der MUSIC- Studie [17] etwas vereinfacht: Die Stentimplantation wurde als sonographisch erfolgreich angesehen, wenn der Stent der Gefäßwand komplett anlag und die minimale Fläche im Stent mehr als 80% im Vergleich zu dem Mittelwert der beiden Referenzflächen oder mehr als 90% im Vergleich zur kleineren Referenzfläche betrug. Das dritte MUSIC- Kriterium der symmetrischen Stentexpanison wurde nicht als obligates Erfolgskriterium betrachtet, da dieses Kriterium die Entstehung oder Vermeidung einer Restenose im Stent nicht wesentlich beeinflusst [7].

Es konnte gezeigt werden, dass das Restenoserisiko deutlich geringer war, wenn diese empirisch festgelegten Kriterien erfüllt waren [7]. Dies beruht aber keineswegs auf

einem gleichmäßigerem Blutfluss und einer somit reduzierten Thrombenbildung im Stent. Denn wie inzwischen in vielen Studien erwiesen, ist die Hauptursache für die Restenose im Stent die reaktive Proliferation der Intima und der glatten Muskelzellen der Media [56][40][21]. Der Grund für die Senkung der Restenoserate durch das Erreichen der MUSIC- Kriterien liegt viel mehr darin, dass ein besseres akutes Implantationsergebnis mit einem höherem MLD und einer größeren MLA erreicht wird.

Neben den häufig verwendeten MUSIC- Kriterien gibt es eine Vielzahl von Abwandlungen und individuell in Studien festgelegten Kriterien für eine optimale Stentimplantation, mit denen zum Teil sogar niedrigere Restenoseraten erzielt werden konnten [7]. Meist unterscheiden sie sich nur in der Höhe der zu erreichenden minimalen Lumenfläche. Letztendlich ist das entscheidende Kriterium das Erreichen einer möglichst großen MLDs und einer möglichst großen Lumenfläche im Stent [16]. Die Erfüllung der MUSIC- Kriterien kann hierfür nur ein Indiz sein.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass trotz angiographisch gutem Ergebnis häufig im IVUS eine mangelhafte Stentexpansion festgestellt wird. So waren direkt nach der Implantation des Stents nur in 44,4% der beurteilbaren Fälle die modifizierten MUSIC-Kriterien erreicht, während in 55,6% trotz angiographisch gutem Ergebnis ein unzureichend expandierter oder der Gefäßwand nicht vollständig anliegender Stent vorlag. In den meisten Fällen war die Ursache dafür, dass die modifizierten MUSIC-Kriterien nicht erfüllt werden konnten, ein suboptimal expandierter Stent mit im Verhältnis zu den Referenzen zu kleiner Lumenfläche. So war direkt nach der Implantation des Stents in 12 der 15 Fälle, in denen die modifizierten MUSIC- Kriterien nicht erreicht waren, die Flächenstenose zu hoch. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, in denen ebenfalls nachgewiesen werden konnte, dass mittels IVUS suboptimal implantierte Stents besser detektiert werden können als mit der Angiographie [78][63][53].

Durch weitere Balloninflationen konnten die Stents soweit optimiert werden, dass abschließend in 85,2% der beurteilbaren Fälle die modifizierten MUSIC- Kriterien erreicht waren. Damit wird deutlich, dass die Kontrolle der implantierten Stents mittels

IVUS nicht nur eine suboptimale Stentimplantation aufdecken, sondern auch dazu beitragen kann, ein optimales Ergebnis zu erreichen.

4.5 Langzeitergebnisse

Die TVR- und TLR- Rate waren als Endpunkte dieser Studie nicht vorgesehen. Zusätzlich lässt die geringe Anzahl von 32 Patienten nur bedingt Schlussfolgerungen zu. TVR und TLR- Raten waren jedoch sehr gering und lassen sich größenordnungsmäßig mit den TVR- und TLR- Raten unter Einsatz von DES vergleichen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien mit IVUS kontrollierter Stentimplantation [12][27]. Die Kosten bei Implantation eines unbeschichteten Stents unter IVUS- Kontrolle sind dabei bei vergleichbarem Ergebnis geringer als bei Einsatz der DES.

4.6 Ergebnis der offline Beurteilung

4.6.1 Angiographischer Erfolg

In der vorliegenden Studie konnte in 20 der 31 Fälle ein angiographischer Erfolg (64,5%) offline bestätigt werden.

In den von den Untersuchern zu unrecht als angiographisch erfolgreich eingestuften Fällen lag die prozentuale Diameterstenose in vier Fällen genau bei 10% und in fünf Fällen unter 16%. Die korrekte Entscheidung war bei dieser geringen Stenose für den Untersucher schwierig und wurde zusätzlich dadurch kompliziert, dass es sich überwiegend um Stenosen in den distalen Gefäßabschnitten mit einem folglich geringen Gefäßdiameter handelte. Kleine Abweichungen der Meßstellen und –werte können dort bereits einen großen Einfluss auf das Ergebnis haben, womit sich diese Fehleinschätzungen erklären und auf Messungenauigkeiten zurückführen lassen.

In den beiden übrigen falsch eingeschätzten Fällen lag die Diameterstenose trotz eines scheinbaren angiographischen Erfolgs über 20 %. Überlagerungen mit anderen Gefäßabschnitten beziehungsweise der Abgang von Seitenästen direkt distal der mit dem Stent versorgten Läsion erschwerten in diesen Fällen die Beurteilung und waren vermutlich die Ursache für die Fehleinschätzung der Diameterstenose durch den Untersucher.

4.6.2 Erreichen der modifizierten MUSIC- Kriterien

Von den 24 offline evaluierbaren Fällen wurde in acht eine Flächenstenose von mehr als 20% detektiert, obwohl die Untersucher die modifizierten MUISC- Kriterien als erreicht ansahen. Dies entspricht einer Fehleinschätzung der Flächenstenose in einem Drittel der beurteilbaren Fälle. Interindividuelle und intraindividuelle Unterschiede zwischen online und offline Beurteilung der Flächenstenose im IVUS sind in diesem Ausmaß nicht selten und in der Literatur bereits bekannt [5][92][49].

Eine der oben genannten Studien [92] führte als Ursache für die beobachteten Diskrepanzen den Zeitdruck der laufenden Untersuchung an. Dieser macht eine sorgfältige Auswahl von MLA und Referenzflächen, wie sie zu einer genauen Bestimmung der Flächenstenose nötig wäre, nahezu unmöglich. Flächenstenosen lassen sich des Weiteren visuell schwer einschätzen, so dass um eine richtige Aussage zu erhalten sehr viel Erfahrung oder zeitaufwendige Messungen unter sorgfältiger Auswahl der MLA und der Referenzflächen nötig sind.

4.7 Vergleich mit der OPTICUS- Studie

Obwohl sich die OPTICUS- Studie prinzipiell zu einem Vergleich mit der vorliegenden Studie eignete, sollten bei der Betrachtung der Vergleichsergebnisse dennoch einige Einschränkungen, die in 4.9 näher erläutert werden, beachtet werden.

4.7.1 Homogenität der Vergleichsgruppen

Da die Patienten der Studien zwar aus einem ähnlichen Kollektiv stammten, die Einschlusskriterien und – zeiträume aber verschieden waren, ergaben sich zwangsläufig einige Unterschiede.

In der JOSONICS Flex®- Gruppe waren zum Beispiel signifikant mehr Hypertoniker und Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen vertreten als in den beiden Gruppen der OPTICUS- Studie. Das damit größere Ausmaß der Erkrankung dürfte der Grund sein, warum ein hoher Prozentsatz von 45% der in diese Studie aufgenommenen Patienten bereits eine PTCA hinter sich hatte, während dies in den OPTICUS– Gruppen nur auf 20% zutraf.

Die relativ geringe Läsionslänge in der JOSONICS Flex®- Gruppe ist auf die Einschlusskriterien zurückzuführen. Darin wurden Läsionen, welche nicht mit einem 19 mm Stent versorgt werden konnten, ausgeschlossen. Daraus resultierte im Vergleich zur OPTICUS- Studie auch eine geringere Stentlänge.

Der maximale Ballondiameter war in der angiographisch kontrollierten Gruppe kleiner als in den beiden IVUS kontrollierten Gruppen. Dies liegt daran, dass unter IVUS-Kontrolle häufiger eine suboptimale Stentexpansion erkannt wird und daraufhin zur Optimierung des Ergebnisses mit einem größeren Ballon nachdilatiert wird. Eine primäre angiographische Fehleinschätzung des benötigten Ballondiameters und der Stentexpansion ist, wie Studien zeigen [53][4][18], nicht selten.

Die Tatsache, dass in der rein angiographisch kontrollierten Gruppe postinterventionell eine höhere Diameterstenose verblieb demonstriert, dass der IVUS zu einem besseren direkten Implantationsergebnis beiträgt.

Der im Vergleich zur OPTICUS- Studie geringere postinterventionelle Diameter bei einer vergleichbaren verbleibenden prozentualen Diameterstenose erklärt sich durch die vorwiegende Lage der Läsionen in den distalen Abschnitten des Koronarsystems. Diese haben einen kleineren Gefäßdiameter, weshalb selbst bei adäquater Stentexpansion ein geringerer MLD resultieren muss, wenn der Stent nicht überdilatiert ist. Auch der im Vergleich zum IVUS kontrolliertem Arm der OPTICUS- Studie geringere akute Lumenzugewinn ist dadurch bedingt, dass viele Läsionen in den distalen Abschnitten des Koronarsystems lagen. Bei kleineren Gefäßen muss zum Erreichen derselben prozentualen Diameterstenose nur ein geringerer Lumenzugewinn in Millimetern erzielt werden.

4.7.2 Kombinationssystem im Vergleich mit angiographisch geführter Stentimplantation

Im Vergleich der drei Gruppen war die Prozedurdauer erwartungsgemäß im rein angiographisch geführten und kontrollierten Ast der OPTICUS- Studie am geringsten. Dies liegt daran, dass die zusätzlich zur Angiographie ausgeführten IVUS- Rückzüge Zeit benötigen. Die verwendete Kontrastmittelmenge war in beiden Armen der OPTICUS- Studie signifikant höher als in der Josonics- Gruppe. Die hohe Differenz der Mittelwerte könnte jedoch zum Teil auf einer technischen Weiterentwicklung in den

zwischen den beiden Studien liegenden Jahren begründet sein. Die Anzahl der verwendeten Ballons war in der JOSONICS Flex®- Gruppe zwar etwas niedriger, erreichte aber keine statistische Signifikanz.

Insgesamt zeigte sich, dass der Einsatz von IVUS unter Verwendung eines Kombinationssystems zwar die Prozedurdauer verlängert, ansonsten aber im Vergleich zur angiographisch kontrollieren Stentimplantation zu einem besseren direkten Implantationsergebnis beiträgt und keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf die untersuchten Parameter Durchleuchtungszeit, Kontrastmittelmenge und Anzahl der verwendeten Ballons und Stents hat.

4.7.3 Kombinationssystem im Vergleich mit separatem IVUS- Katheter

Im Vergleich zur Verwendung des separaten IVUS- Katheter im IVUS kontrollierten Arm der OPTICUS- Studie konnten die Prozedurdauer, die Durchleuchtungszeit sowie die benötigte Kontrastmittelmenge unter Verwendung des Kombinationssystems signifikant gesenkt werden. Auch die Anzahl der benötigten Ballons war in der JOSONICS Flex®- Gruppe signifikant geringer.

Dies zeigt, dass die Verwendung von Kombinationssystemen aus IVUS- Transducer und Stentapplikationseinheit dazu beiträgt, die Kosteneffektivität des intravaskulären Ultraschalls zu verbessern sowie die Belastung für den Patienten zu verringern. Durch den Wegfall der Wechselzeiten konnte die Prozedurdauer deutlich verringert werden. Da zur IVUS- Kontrolle nicht jedes Mal erneut ein separater Katheter unter Durchleuchtungskontrolle bis zur Läsion und darüber hinaus vorgeführt werden musste, konnte die Durchleuchtungszeit reduziert und der Kontrastmittelverbrauch gesenkt werden. Zusätzliche Ballons wurden seltener benötigt, da eine optimale Implantation des Stents in den meisten Fällen allein mit dem JOSONICS Flex®- Ballon gelang. Das Kombinationssystem ist somit zur IVUS kontrollierten Stentimplantation sehr gut geeignet.

2003 konnte in einer ebenfalls mit einem Kombinationssystem durchgeführten Studie [60] zur Kosteneffektivität des IVUS zusätzlich gezeigt werden, dass die IVUS kontrollierte Stentimplantation und PTCA sich bezüglich der Gesamtkosten unter Berücksichtigung aller Interventionskosten sowie der Kosten für Medikamente und Krankenhausaufenthalte über einen Zeitraum von zwei Jahren ab der Intervention

hinweg nicht von der angiographisch kontrollierten Stentimplantation unterscheidet. Dies ist bei zunächst höheren Interventionskosten vor allem durch eine geringere Anzahl kardial bedingter Krankenhausaufenthalte nach IVUS kontrollierten Eingriffen sowie eine deutlich geringere TVR- Rate bedingt. Damit kann die IVUS- Kontrolle bei koronaren Interventionen in vielen Fällen die Effektivität des Eingriffs steigern und langfristig die Kosten senken. Dieser Trend wurde zuvor bereits in anderen Studien beobachtet [13][81].

4.8 Vergleich der Ergebnisse der beiden Untersuchungsmethoden Angiographie und IVUS

4.8.1 Korrelation der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Messungen des MLD nach Stentimplantation in der Angiographie und im IVUS unterscheiden sich signifikant voneinander. Der im IVUS bestimmte minimale Lumendiameter war dabei in den meisten Fällen und im Mittel größer als der angiographisch bestimmte.

Diese Diskrepanz der postinterventionellen Messergebnisse ist bereits in anderen Studien beschrieben worden [97][38]. Eine Ursache dafür könnte sein, dass der intravaskuläre Ultraschall zur Bestimmung des Gefäßdiameters, insbesondere in exzentrischen Läsionen, besser geeignet ist als die Angiographie und sich daher zwangsläufig Differenzen ergeben. Davidson et al. [15] führten den in ihrer Studie ebenfalls größeren MLD im IVUS und die geringe Korrelation der beiden Werte jedoch nicht nur auf eine schlechtere Einschätzung des Gefäßlumens im angiographischen Schnittbild zurück, sondern zeigten auf, dass auch der IVUS, obwohl er als optimal zur Erfassung der Gefäßmorphologie gilt, für Fehler anfällig ist. Dies wurde 2003 auch von Sharma und Gulati gezeigt [87]. Eine exzentrische Katheterlage sowie Artefakte, die zum Beispiel durch die Stentstreben verursacht werden können, können die Messwerte beeinflussen [87]. Daher können sowohl angiographische Fehleinschätzungen als auch eine falsche Beurteilung der IVUS Bilder zur Differenz der Messwerte beitragen.

4.8.2 Sensitivität und Spezifität der Angiographie zur Erkennung eines suboptimalen Implantationsergebnisses

Der IVUS ist die optimale Methode zur Beurteilung der Gefäßmorphologie [72]. Die Einschätzung der Ergebnisse interventioneller Verfahren gelingt mittels IVUS ebenfalls besser als mit der Angiographie [15]. Dennoch ist das klinische Standardverfahren zur Beurteilung des Implantationsergebnisses die Angiographie. Aus dem Vergleich der in dieser Studie mittels Angiographie und IVUS bestimmten Ergebnisse nach Stentimplantation ließ sich unter Berufung auf den IVUS als „Goldstandard“ die Sensitivität und Spezifität der Angiographie zur Beurteilung der Stentimplantation ermitteln.

Die Sensitivität der Angiographie zur Erkennung eines suboptimal implantierten Stents betrug 40%. Weniger als jeder zweite suboptimal implantierte Stent wird also mittels Angiographie erkannt. Ihre Spezifität bei der Klassifizierung eines Stents als suboptimal liegt mit 71% etwas höher. Es kann also mit relativ großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass ein angiographisch unzureichendes Ergebnis in den meisten Fällen tatsächlich einem suboptimal implantierten Stent entspricht und damit eine weitere Optimierung des Stents nötig macht.

Die angiographische Beurteilung der Stentimplantation ist folglich im Vergleich zum IVUS keine sehr genaue Methode. Gerade bei Läsionen, die exzentrisch, wegen Gefäßabgängen oder aus anderen Gründen schwierig zu beurteilen sind, ist der IVUS besser zur Beurteilung des Interventionsergebnisses geeignet [64][43][97]. Dies zeigte sich auch in dieser Studie darin, dass alle Stents, bei denen trotz angiographisch gutem Messergebnis im IVUS ein suboptimal implantierter Stent festgestellt wurde, Läsionen des Typs B waren.

Die Ergebnisse des IVUS führten in dieser Studie in jedem zweiten Fall zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens. Dennoch konnte in zehn der 24 offline nachanalysierten Fälle trotz IVUS gesteuerter Stentoptimierung ein suboptimal implantierter Stent festgestellt werden. Der IVUS trägt folglich dazu bei, die Anzahl der suboptimal implantierten Stents zu reduzieren, doch in vielen Fällen kann trotzdem kein optimales Ergebnis der Stentimplantation erzielt werden. Ein deutlicher und signifikanter positiver Einfluss auf die Restenoserate ließ sich bisher in großen Studien nicht belegen [81][58]. Da eine angiographische Beurteilung kostengünstiger und

weniger zeitaufwändig ist, bleibt die Angiographie im klinischen Alltag daher das Verfahren der Wahl zur Beurteilung des Interventionsergebnisses nach Stentimplantation.

4.9 Einschränkungen der Studie

Bei der Betrachtung der Ergebnisse dieser Studie müssen folgende Punkte beachtet werden:

Es wurden nur Läsionen bis maximal 19 mm Länge eingeschlossen. Im Rahmen der Studie wurden nur native Gefäße untersucht. Eine Aussage für lange Stenosen oder die Therapie von Stenosen eines Bypasses kann daher nicht getroffen werden.

Die Einschätzung, ob Komplikationen IVUS bedingt waren oder nicht, erfolgte durch den Untersucher und ist damit subjektiv.

Eine Nachuntersuchung war im Studienprotokoll ursprünglich nicht vorgesehen. Da eine Kontrollangiographie nach sechs beziehungsweise zwölf Monaten bei asymptomatischen Patienten daher nicht durchgeführt wurde, war nur eine Analyse der klinischen Ergebnisse möglich. Die Aussagen bezüglich der Langzeitergebnisse müssen deshalb mit Vorsicht betrachtet werden.

Zum Vergleich der Kostenparameter wurde der Datensatz der bereits 2001 publizierten OPTICUS- Studie als Kontrollgruppe verwendet. Bezüglich der Ergebnisse dieses Vergleiches muss daher berücksichtigt werden, dass der Beginn des Einschlusszeitraumes etwa sechs Jahre vor dem der JOSONICS Flex®- Studie lag. In der Zwischenzeit erfolgte eine Weiterentwicklung der Interventionstechniken und technischen Geräte, die die analysierten Prozedurdaten und damit die Ergebnisse der Studie ebenfalls beeinflusst haben könnte. Die Verteilung auf die drei Vergleichsgruppen erfolgte nicht randomisiert und die beiden Subgruppen der OPTICUS- Studie umfassten wesentlich mehr Patienten als die JOSONICS Flex®-Gruppe. Die Patienten entstammten zwar einem, wie die Homogenitätsanalyse zeigt, recht ähnlichem Kollektiv, aber es gab dennoch Unterschiede zwischen den Gruppen. In dem zur Verfügung stehenden Datensatz waren zudem bezüglich einiger Parameter nur die Mittelwerte sowie die Standardabweichung verfügbar. Diese Punkte dürfen bei der Betrachtung der Ergebnisse des Vergleiches nicht außer Acht gelassen werden.

Da die Studie als Pilotstudie zur Sicherheit und Anwendbarkeit eines Kombinationssystems aus IVUS und Stentapplikationseinheit konzipiert wurde, war die Patientenanzahl relativ gering. Sie limitiert die Aussagekraft dieser Untersuchung, da bei einer geringen Fallzahl ein Zufallseffekt nicht ganz ausgeschlossen werden kann und das Ergebnis in beide Richtungen beeinflussen könnte. Zur genauen Überprüfung der Ergebnisse sowie für umfassendere Aussagen in Bezug auf das Auftreten von so seltenen Ereignissen wie Fehlfunktionen wären Studien mit höheren Fallzahlen nötig. Die Ergebnisse dieser Studie ermutigen jedoch zur Durchführung größerer Studien mit dem Kombinationssystem aus IVUS und Stentapplikationseinheit.

4.10 Ausblick

Der IVUS bietet im Vergleich zur Angiographie Vorteile in der präinterventionellen Beurteilung der Gefäß- und Plaquemorphologie sowie in der postinterventionellen Beurteilung des Implantationsergebnisses. Darauf aufbauend begründen sich neue Einsatzmethoden in der Zukunft.

In den letzten Jahren konnten die DES in zahlreichen Studien gerade bei Diabetikern [57][1], die ein besonders hohes Restenoserisiko haben, im Vergleich mit unbeschichteten Stents durch ihre wesentlich geringere Restenose- Rate überzeugen [42][74][71]. Sie sind allerdings wesentlich teurer. Daher könnte gerade beim Einsatz dieser kostenintensiveren Stents eine Kontrolle der Lage und Expansion des Stents mittels IVUS sinnvoll sein, um einen weiteren Risikofaktor für eine Restenose auszuschalten und zu einem optimalen Ergebnis sowie einer besseren Kosten- Nutzen-Effizienz der DES beizutragen. Der Einsatz eines Kombinationssystems aus IVUS- und Stentapplikationseinheit erscheint in diesem Zusammenhang daher sehr attraktiv.

Eine andere neue Methode ist die Erstellung einer „virtuellen Histologie“ mittels IVUS. Mit dieser Technik werden noch genauere Aussagen über die Plaquemorphologie möglich. Der Radiofrequenzdatensatz des IVUS wird dabei einer Spektralanalyse unterzogen. Mittels eines standardisierten Vergleichsdatensatzes kann so anhand der spezifischen Radiofrequenzdaten eine Unterscheidung in fibröse, fibrös- lipidhaltige,

lipidhaltige und kalzifizierte Plaqueanteile getroffen werden. Die genaue Plaquezusammensetzung kann auf diese Weise in vivo ermittelt und farbkodiert visualisiert werden [61][62]. Diese „virtuellen Histologie“ ist dank ihrer Farbkodierung wesentlich einfacher zu interpretieren als die üblichen schwarz- weiß Bilder. Die Erkennung von rupturgefährdeten vulnerablen Plaques anhand ihrer typischen Histologie könnte auf diese Weise verbessert werden. Die Erfolgsaussichten einer direkten Stentimplantation können damit leichter bewertet und die beste Interventionsstrategie ausgewählt werden. Eine weitere Möglichkeit, die sich durch diese Technologie erschließt, ist die Beobachtung von Veränderungen der Plaquezusammensetzung unter einer Therapie mit Lipidsenkern oder von Gefäßveränderungen nach interventioneller Therapie [100][76].

Mit der weiteren Entwicklung und dem zunehmenden Einsatz dieser neuen Techniken, könnten Kombinationssysteme wie das JOSONICS Flex®- System zunehmend attraktiver werden, da sie dazu beitragen, dass der Zeitbedarf für IVUS-Untersuchungen sinkt und der IVUS damit leichter anwendbar wird.

Wie in 4.2.2 erläutert, wird die postinterventionelle Beurteilbarkeit durch das Design des Systems eingeschränkt. Eine Verlagerung des Ultraschall- Transducers nach distal des Ballons und damit näher zur Katheterspitze könnte hier Vorteile bringen.

5 Zusammenfassung

Nach den Ergebnissen dieser Pilotstudie ist der Einsatz eines Kombinationssystems aus Ultraschall- Transducer und Stentapplikationseinheit zur Stentimplantation bei koronarer Herzerkrankung sicher und komplikationsarm sowie einfach in der Handhabung.

Der Einsatz von IVUS zusätzlich zur Angiographie liefert hilfreiche Informationen zur Durchführung der PTCA und trägt damit zu einer optimalen Implantation des Stents bei. Die mittels IVUS gewonnene Information hatte einen signifikanten Einfluss auf die Interventionsstrategie und veränderte in einem hohen Prozentsatz der Fälle die therapeutische Vorgehensweise. Die Implantationsergebnisse ließen sich auf diese Weise optimieren, woraus im Kontrollzeitraum von 12 Monaten eine niedrige TVR- (6,5%) und TLR- Rate (3,2%) resultierte.

Im Vergleich zur rein angiographisch kontrollierten Stentimplantation trug die IVUS-Kontrolle zu einem besseren direkten Implantationsergebnis mit einer geringeren postinterventionellen Diameterstenose bei. Der Einsatz des IVUS verlängerte zwar die Prozedurdauer, beeinflusste die übrigen Interventionsparameter jedoch nicht signifikant. Im Vergleich zur Verwendung separater IVUS- Katheter konnten Prozedurdauer, Durchleuchtungszeit, Kontrastmittelmenge sowie die Anzahl der verwendeten Ballons gesenkt werden.

Die postinterventionelle Beurteilung der Läsion mittels IVUS gestaltete sich zum Teil schwierig, da der Ballon nach der Inflation einen größeren Diameter hatte und der Katheter daher bei Läsionen mit einem geringen Lumendiameter nicht mehr über die mit dem Stent versorgte Engstelle hinaus vorgeschoben werden konnte. Eine Umgestaltung des Kombinationssystems mit einer Verlegung der Ultraschalleinheit an die Spitze des Katheters könnte dazu beitragen auch in diesen Fällen eine Beurteilung zu ermöglichen und damit die Ergebnisse noch weiter zu verbessern.

Der Einsatz von IVUS und gerade auch von Kombinationssystemen aus Ultraschall- und Stentapplikationseinheit erscheint in Verbindung mit neuen Methoden attraktiv. Zum Beispiel könnten in Kombination mit IVUS die Restenoseraten unter Verwendung

von DES unter Umständen noch weiter minimiert werden. Eine andere zukunftsträchtige Möglichkeit ist die Erstellung einer „virtuellen Histologie“ mittels IVUS, die es zum Beispiel ermöglicht vulnerable Plaques zu identifizieren oder den Erfolg einer Therapie mit Lipidsenkern zu erfassen.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse dieser Studie sollte berücksichtigt werden, dass die Aussagekraft aufgrund der geringen Fallzahl limitiert ist. Die Ergebnisse ermutigen jedoch zur Durchführung weiterer Studien mit höherer Fallzahl.

Literaturverzeichnis

[1] Abizaid A, Costa MA, Blanchard D, Albertal M, Eltchaninoff H, Guagliumi G, Laarman GJ, Abizaid AS, Sousa AGMR, Wuelfert E, Wietze L, Sousa JE, Serruys PW, Morice MC, on behalf of the Ravel Investigators: "Sirolimus- eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients." Eur Heart J 2004; 25: 107- 112.

[2] Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, Roberts WC: "Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings." Ann Intern Med 1979; 91: 350- 356.

[3] Berger PB, Velianou JL, Aslanidou Vlachos H, Feit F, Jacobs AK, Faxon DP, Attubato M, Keller N, Stadius ML, Weiner BH, Williams DO, Detre KM, BARI Investigators: "Survival following coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in anatomic subsets in which coronary bypass surgery improves survival compared with medical therapy. Results from the Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation (BARI)." J Am Coll Cardiol 2001; 35: 1440-1449.

[4] Bertrand ME, Lablanche JM, Bauters C, Leroy F, Mac Fadden E: "Discordant results of visual and quantitative estimates of stenosis severity before and after coronary angioplasty." Cathet Cardiovasc Diagn 1993; 28: 1-6.

[5] Blessing E, Hausmann D, Sturm M, Wolpers HG, Amende I, Mügge A: "Intravascular ultrasound and stent implantation: Intraobserver and interobserver variability." Am Heart J 1999; 137: 368- 371.

[6] Braunwald E: "Unstable angina. A classification." Circulation 1989; 80: 410-414.

[7] Briguori C, Colombo A, Nishida T, Di Mario C, Adamian M, Albiero R, Finci L: "Is There Still a Role for Ultrasound-Guided Coronary Stenting to Lower Thrombosis and Restenosis?" Current Interventional Cardiology Reports 1999; 1:187-195.

[8] Caixeta AM, Brito FS Jr, Rati M, Perin MA, da Luz PL, Ramires JA, Ambrose JA, Martinez EE: “High versus low-pressure balloon inflation during multilinktrade mark stent implantation: acute and long-term angiographic results.” Catheter Cardiovasc Interv 2000; 50: 398- 401.

[9] Campeau L: “Letter: Grading of angina pectoris”. Circulation 1976; 54: 522-523.

[10] Casella G, Klauss V, Ottani F, Siebert U, Sangiorgio P, Bracchetti D: “Impact of intravascular ultrasound-guided stenting on long-term clinical outcome: a meta-analysis of available studies comparing intravascular ultrasound-guided and angiographically guided stenting.” Cath Cardiovasc Interv 2003; 59: 314- 321.

[11] CASS Principal Investigators and their associates: “Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Quality of life in patients randomly assigned to treatment groups”. Circulation 1983; 68: 951-960.

[12] Cheneau E, Leborgne L, Canos D, Pichard AD, Satler LF, Suddath WO, Kent KM, Lindsay J, Weissman N, Waksman R: “Impact of intravascular ultrasound-guided direct stenting on clinical outcome of patients treated for native coronary disease.” Cardiovasc Radiat Med 2004; 5: 15-19.

[13] Choi JW, Goodreau LM, Davidson CJ: “Resource utilization and clinical outcomes of coronary stenting: A comparison of intravascular ultrasound and angiographical guided stent implantation.” Am Heart J 2001; 142: 112- 118.

[14] Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, Dudek D, Fort S, Schiele F, Zmudka K, Guagliumi G, Russell ME, TAXUS II Study Group: “Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions.” Circulation 2003 108: 788- 794.

[15] Davidson CJ, Sheikh KH, Kisslo KB, Phillips HR, Peter RH, Behar Kong YH, Krucoff M, Ohman EM, Techeng JE, Stack RS: “Intracoronary ultrasound evaluation of interventional technologies.” Am J Cardiol 1991; 68: 1305- 1309.

[16] De Feyter, PJ, Kay P, Disco C, Serruys PW: “Reference chart derived from post-stent- implantation intravascular ultrasound predictors of 6-month expected restenosis on quantitative coronary angiography.” Circulation 1999; 100: 1777-1783.

[17] De Jaegere P, Mudra H, Figulla H, Almagor Y, Doucet S, Penn I, Colombo A, Hamm C, Bartorelli A, Rothman M, Nobuyoshi M, Yamagucchi T, Voudris V, DiMario C, Makovski S, Hausmann D, Rowe S, Rabinovich S, Sunamura M, van Es GA: “Intravascular ultrasound- guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study)”. Eur Heart J 1998, 19: 1214- 1223.

[18] Desmet W, Willems J, Van Lierde J, Piessens J: “Discrepancy between visual estimation and computer-assisted measurement of lesion severity before and after coronary angioplasty.” Cathet Cardiovasc Diagn 1994; 31: 192-198.

[19] Dietz R, Rauch B: „Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). In Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz- Kreislauferkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG).“ Z Kardiol 2003; 92: 501- 521.

[20] Dirschinger J, Kastrati A, Neumann FJ, Boekstegers P, Elezi S, Mehilli J, Schühlen H, Pache J, Alt E, Blasini R, Steinbeck G, Schömig A: “Influence of balloon pressure during stent placement in native coronary arteries on early and late angiographic and clinical outcome. A randomized evaluation of high-pressure inflation.” Circulation 1999; 100: 918-923.

[21] Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Wong SC, Leon MB: “Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis.” J Am Coll Cardiol 1995; 26:720-724.

[22] Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM Jr, Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA; American College of Cardiology; American Heart Association: "ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery)." Circulation 2004; 110: 1168- 1176.

[23] Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, Gott JP, Herrmann HC, Marlow RA, Nugent WC, O'Connor GT, Orszulak TA, Rieselbach RE, Winters WL, Yusuf S: "ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Executive Summary and Recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1991 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery)." Circulation 1999; 100: 1464- 1480.

[24] Eeckhout E, Berger A, Roguelov C, Lyon X, Imsand C, Fivaz- Arbane M, Girod G, De Benedetti E: "Direct stenting with a combined intravascular ultrasound-coronary stent delivery platform: a feasibility trial." Catheter Cardiovasc Interv 2003; 59: 451-454.

[25] Favaloro RG: "Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique." Ann Thorac Surg 1968; 5: 334-339.

[26] Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shaknovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, B.S., Goldberg S, for the Stent Restenosis Study Investigators: "A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease." N Engl J Med 1994; 331: 496- 501.

[27] Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, Metz JA, Bailey SR, Baim DS, Cleman MW, Deutsch E, Diver DJ, Leon MB, Moses JW, Oesterle SN, Overlie PA, Pepine CJ, Safian RD, Shani J, Simonton CA, Smalling RW, Teirstein PS, Zidar JP, Yeung AC, Kuntz RE, Yock PG, for the CRUISE Investigators: "Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study." Circulation 2000; 102: 523-530.

[28] Frey AW, Hodgson JM, Müller C, Bestehorn HP, Roskamm H: "Ultrasound-guided strategy for provisional stenting with focal balloon combination catheter. Results from the randomized Strategy for Intracoronary Ultrasound-guided PTCA and Stenting (SIPS) trial." Circulation 2000; 102: 2497- 2502.

[29] Galbraith JE, Murphy ML, de Soyza N: "Coronary angiogram interpretation. Intraobserver Variability." JAMA 1978; 240: 2053- 2056.

[30] Ge J, Erbel R, Seidel I, Görge G, Reichert T, Gerber T, Meyer J: „Experimentelle Überprüfung der Genauigkeit und Sicherheit des intraluminalen Ultraschalls." Z Kardiol 1991; 80: 595- 601.

[31] Gershlick A, De Scheerder I, Chevalier B, Stephens-Lloyd A, Camenzind E, Vrints C, Reifart N, Missault L, Goy JJ, Brinker JA, Raizner AE, Urban P, Heldman AW: "Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaLUation of pacliTaxel Eluting Stent (ELUTES) trial." Circulation 2004; 109: 487- 493.

[32] Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ: "Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries." N Engl J Med 1987; 316: 1371- 1375.

[33] Gorge G, Haude M, Ge J, Voegele E, Gerber T, Rupprecht HJ, Meyer J, Erbel R: "Intravascular ultrasound after low and high inflation pressure coronary artery stent implantation." J Am Coll Cardiol 1995; 26: 725- 730.

[34] Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME: “TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions.” Circulation 2003; 107: 38-42.

[35] Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE: “Nonoperative dilation of coronary artery stenosis: Percutaneous tranluminal coronary angioplasty”. N Engl J Med 1979; 301: 61-68.

[36] Guedes A, Keller PF, L´Allier PL, Lesperance J, Gregoire J, Tardif JC: “Long-term safety of intravascular ultrasound in nontransplant, nonintervened, atherosclerotic coronary arteries.” J Am Coll Cardiol 2005; 45: 559-564.

[37] Hamon M, Bauters C, McFadden EP, Wernert N, Lablanche JM, Dupuis B, Bertrand ME: “Restenosis after coronary angioplasty.“ Eur Heart J 1995; 16 (Suppl I): 33-48.

[38] Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ, Boksch W, Caracciolo E, Cohn JM, Culp SC, Daniel WG, De Scheerder I, DiMario C, Ferguson J, Fitzgerald P, Friedrich G, Ge J, Görge G, Hanrath P, Hodgson J, Isner JM, Jain S, Maier-Rudolph W, Mooney M, Moses J, Mudra H, Pinto FJ, Smalling RW, Tallesy D, Tobis JM, Walter PD, Weidinger F, Werner GS, Yeung AC, Yock PG: “The Safety of Intracoronary Ultrasound. A Multicenter Survey of 2207 Examinations.” Circulation 1995; 91: 623-630.

[39] Hirshfeld JW, Schwartz JS, Jugo R, MacDonald RG, Goldberg S, Savage MP, Bass TA, Vetrovec G, Cowley M, Taussig AS: “Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. The M-HEART Investigators.” J Am Coll Cardiol 1991; 18: 647- 656.

[40] Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB: “Patterns and Mechanisms of In-Stent Restenosis. A Serial Intravascular Ultrasound Study.” Circulation 1996; 94:1 247-1254.

[41] Holmes DR Jr., Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kelsey SF, Detre KM, van Raden MJ, Mock MB: "Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute." Am J Cardiol 1984; 53: 77C- 81C.

[42] Holmes DR, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, Brown C, Fischell T, Wong SC, Midei M, Snead D, Kuntz RE: "Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis." Circulation 2004; 109: 634- 640.

[43] Hong MK, Mintz GS, Popma JJ, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Leon MB: "Limitations of angiography for analyzing coronary atherosclerosis progression or regression." Ann Intern Med 1994; 121: 348- 354.

[44] Hong MK, Park SW, Mintz GS, Lee NH, Lee CW, Kim JJ, Park SJ: "Intravascular ultrasonic predictors of angiographic restenosis after long coronary stenting." Am J Cardiol 2000; 85: 441- 445.

[45] Isner JM, Kishel J Kent KM, Ronan JA, Ross AM, Roberts WC: "Accuracy of angiographic determination of left main coronary arterial narrowing. Angiographic-histologic correlative analysis in 28 patients. "Circulation 1983, 63: 1056- 1064.

[46] Judkins MP: "Selective coronary arteriography. A percutaneous transfemoral technic." Radiology 1967; 89: 815- 824.

[47] Kasaoka S, Tobis JM, Akiyama T, Reimers B, Di Mario C, Wong ND, Colombo A: "Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis." J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1630- 1635.

[48] Kay IP, Sabate M, Van Langenhove G, Heyndrickx GR, Grollier G, Suyrapranata H, Hoorntje JC, van der Giessen WJ, Morel MA, Disco C, Serruys PW: "The ESSEX (European Scimed Stent Experience) study." Catheter Cardiovasc Interv 2000; 50: 419- 425.

[49] Kearney PP, Ramo MP, Shaw TR, Starkey IR, McMurray JV, Sutherland GR: ”Analysis of reproducibility of reference lumen quantitation with intravascular ultrasound in stented coronary arteries.” Cathet Cardiovasc Diagn 1997; 40: 1- 7.

[50] Kiemeneij F, Serruys PW, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Albertsson P, Fajadet J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, Disco CM, Morel MA: “Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: five-year clinical follow-up of Benestent-I trial.” J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1598-1603.

[51] Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M, Baim DS: “Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy.” J Am Coll Cardiol 1993; 21: 15- 25.

[52] Laskey WK, Brady ST, Kussmaul WG, Waxler AR, Krol J, Herrmann HC, Hirshfeld JW, Sehgal C: ”Intravascular ultrasonographic assessment of the results of coronary artery stenting.“ Am Heart J 1993; 125: 1576- 1583.

[53] Lee DY, Eigler N, Luo H, Nishioka T, Tabak SW, Forrester JS, Siegel RJ: “Effect of intracoronary ultrasound imaging on clinical decision making.” Am Heart J 1995; 129: 1084- 1093.

[54] Mintz GS, Douek P, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Leon MB: “Target lesion calcification in coronary artery disease: an intravascular ultrasound study.” J Am Coll Cardiol 1992; 20: 1149- 1155.

[55] Mintz GS, Pichard AD, Kovach JA, Kent KM, Satler LF, Javier SP, Popma JJ, Leon MB: “Impact of preinterventional intravascular ultrasound imaging on transcatheter treatment strategies in coronary artery disease.” Am J Cardiol 1994; 73: 423- 430.

[56] Mintz GS, Popma JJ, Hong MK, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Leon MB: “Intravascular Ultrasound to discern device-specific effects and mechanisms of restenosis.” Am J Cardiol 1996; 78: 18- 22.

[57] Moussa I, Leon MB, Baim DS, O´Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, Midwall J, Simonton CA, Keim E, Wang P, Kuntz RE, Moses JW: "Impact of Sirolimus-Eluting Stents on Outcome in Diabetic Patients. A SIRIUS (SIRolImUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) Substudy. "Circulation 2004; 109: 2273- 2278.

[58] Mudra H, Di Mario C, de Jaegere P, Figulla HR, Macaya C, Zahn R, Wennerblom B, Rutsch W, Voudris V, Regar E, Henneke KH, Schächinger V, Zeiher A: "Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study)." Circulation 2001; 104: 1343- 1349.

[59] Mudra H, Regar E, Klauss V, Werner F, Henneke KH, Sbarouni E, Theisen K: "Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents. In-stent neointimal proliferation without significant reference segment response." Circulation 1997; 95: 363- 370.

[60] Mueller C, Hodgson J, Schindler C, Perruchoud AP, Roskamm H, Buettner HJ: "Cost-effectiveness of intracoronary ultrasound for percutaneous coronary interventions." Am J Cardiol 2003; 91: 143- 147.

[61] Nair A, Kuban BD, Obuchowski N, Vince DG: "Assessing spectral algorithms to predict atherosclerotic plaque composition with normalized and raw intravascular ultrasound data." Ultrasound Med Biol 2001; 27: 1319- 1331.

[62] Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG: "Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis." Circulation 2002; 106: 2200- 2206.

[63] Nakamura S, Colombo A, Gaglione A, Almagor Y, Goldberg SL, Maiello L, Finci L, Tobis JM: "Intracoronary ultrasound observations during stent implantation." Circulation 1994; 89: 2026- 2034.

[64] Nissen SE, Yock P: "Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications." Circulation 2001, 103: 604- 616.

[65] Nordmann AJ, Hengstler P, Leimenstoll BM, Harr T, Young J, Bucher HC: „Clinical outcomes of stents versus balloon angioplasty in non-acute coronary artery disease. A meta-analysis of randomized controlled trials." Eur Heart J 2004; 25: 69- 80.

[66] Oemrawsingh PV, Mintz GS, Schalij MJ, Zwinderman AH, Jukema JW, Wall EVD: "Intravascular ultrasound guidance improves angiographic and clinical outcome of stent implantation for long coronary artery stenoses. Final results of a randomized comparison with angiographic guidance (TULIP Study)." Circulation 2003; 107: 62- 67.

[67] Orford JL, Denktas AE, Williams BA, Fasseas P, Willerson JT, Berger PB, Holmes DR Jr, PRESTO Investigators: "Routine intravascular ultrasound scanning guidance of coronary stenting is not associated with improved clinical outcomes." Am Heart J 2004; 148: 501- 506.

[68] Orford JL, Lerman A, Holmes DR: "Routine intravascular ultrasound guidance of percutaneous coronary intervention. A critical reappraisal." J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1335-1342.

[69] Park SW, Hong MK, Lee CW, Kim JJ, Park HK, Cho GY, Kang DH, Song JK, Park SJ: "Immediate and late clinical and angiographic outcomes after GFX coronary stenting: is high-pressure balloon dilatation necessary?" Clin Cardiol 2000; 23: 595- 599.

[70] Pinto FJ, St. Goar FJ, Gao SZ, Chenzbraun A, Fischell TA, Alderman EL, Schroeder JS, Popp RL: "Immediate and one-year safety of intracoronary ultrasonic imaging. Evaluation with serial quantitative angiography." Circulation 1993; 88: 1709- 1714.

[71] Popma JJ, Leon MB, Moses JW, Holmes DR Jr, Cox N, Fitzpatrick M, Douglas J, Lambert C, Mooney M, Yakubovo S, Kuntz RE, SIRIUS Investigators: "Quantitative assessment of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in native coronary arteries." Circulation 2004; 110: 3773- 3780.

[72] Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, Neville RF, Almagor Y, Roberts WC, Leon MB: "Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound." Circulation 1990; 81: 1575- 1585.

[73] Preisack MB, Karsch KR: “The paradigm of restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty.” Eur Heart J 1993; 14: 187- 192.

[74] Regar E, Serruys PW, Bode C, Holubarsch C, Guermonprez JL, Wijns W, Bartorelli A, Constantini C, Degertekin M, Tanabe K, Disco C, Wuelfert E, Morice MC, RAVEL Study Group: “Angiographic findings of the multicenter Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent (RAVEL): sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size.” Circulation 2002; 106: 1949- 1956.

[75] Regar E, Theisen K, Klauss V: „Intrakoronare Ultraschallbildgebung.” Dtsch Med Wochenschr 2001; 126: 627- 630.

[76] Rodriguez-Granillo GA, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Aoki J, Valgimigli M, van Mieghem CA, Mc Fadden E, de Jaegere PP, de Feyter P: “Coronary artery remodelling is related to plaque composition.” Heart 2006; 92: 388- 391.

[77] Russo JR, Attubato MJ, Davidson CJ, DeFranco AC, Fitzgerald P, Iaffaldano RA, Ling FS, Silva PD, Rocha-Singh K, Smith GJ, Tierstein PS, Weissman NJ: “Angiography versus intravascular ultrasound-directed stent placement: Final results from AVID.” Circulation 1999; 100: I- 234.

[78] Russo RJ: “Ultrasound-guided stent placement.” Cardiol Clin 1997; 15: 49- 61.

[79] Ryan TJ, Klocke FJ, Reynolds W: “Clinical competence in percutaneous transluminal coronary angioplasty. A statement for physicians from the ACP/ACC/AHA Task Force on Clinical Privileges in Cardiology.” J Am Coll Cardiol 1990; 15: 1469- 1474.

[80] Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King III SB, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, Williams DO, Winters Jr. WL, Fish C, DeSanctis RW, Dodge HT, Weinberg SL: “Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty).” Circulation 1988; 78: 486- 502.

[81] Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, Caulfield F, Pisa B, Arveux P, Bertrand B, Danchin N, Bassand JP: "Medical costs of intravascular ultrasound optimization of stent deployment. Results of the multicenter randomized ´REStenosis after Intravascular ultrasound STenting` (RESIST) study." Int J Cardiovasc Intervent 2000; 3: 207- 213.

[82] Schiele F, Meneveau N, Vuillemenot A, Zhang DD, Gupta S, Mercier M, Danchin N, Bertrand B, Bassand JP: "Impact of intravascular ultrasound guidance in stent deployment on 6-month restenosis rate: a multicenter randomized study comparing two strategies--with and without intravascular ultrasound guidance. RESIST Study Group. REStenosis after Ivus guided STenting." J Am Coll Cardiol 1998; 32: 320-328.

[83] Schwartz RS: "Pathophysiology of Restenosis: Interaction of Thrombosis, Hyperplasia, and/or Remodeling." Am J Cardiol 1998; 81: 14E- 17E.

[84] Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, Heuvel PVD, Delcan J, Morel MA: "A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease." N Engl J Med 1994; 331: 489- 495.

[85] Serruys PW, Foley DP, Pieper M, Kleijne JA, Feyter PJ on behalf of the TRAPIST investigators: "The TRAPIST Study. A multicenter randomized placebo controlled clinical trial of trapidil for prevention of restenosis after coronary stenting, measured by 3-D intravascular ultrasound." Eur Heart J 2001; 22: 1938- 1947.

[86] Serruys PW, van der Giessen W, Garcia E, Macaya C, Colombo A, Rutsch W, Vrints C, Bonnier H, Mudra H, Fleck E, Ormiston J, Figulla H, Seabra-Gomes R, Veldhof S, Morel MA: "Clinical and Angiographic Results with the Multi-Link Stent Implanted under Intravascular Ultrasound Guidance (WEST-2 study)." J Invasive Cardiol 1998, 10: 20B-27B.

[87] Sharma S, Gulati G: "Current Trends and Future Applications of Intravascular Ultrasound." Ind J Radiol Imag 2003; 13: 1: 53-60.

[88] Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L: ”Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty.“ N Engl J Med 1987; 316: 701- 706.

[89] Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO: “ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty).” Circulation 2001; 103: 3019- 3041.

[90] Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO: “ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary intervention: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty).” J Am Coll Cardiol 2001; 37: 2215-2238.

[91] Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB III, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO: “ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention).” Circulation 2006; 113: 156- 175.

[92] Smits PC, Pasterkamp G,Eefting FD, Stella PR, de Jaegere PPT, Borst C: “Clinical implications of online and off-line interobserver variability in intracoronary ultrasound-guided interventions.“ Ultrasound in medicine & biology 1999; 25: 509-514.

[93] Statistisches Bundesamt- Pressestelle Wiesbaden (Hrsg.): Krankheitskosten 2002. Wiesbaden 2004.

[94] Talley JD, Mauldin PD, Becker ER, Stikovac M, Leesar MA: "Cost and therapeutic modification of intracoronary ultrasound-assisted coronary angioplasty." Am J Cardiol 1996; 77: 1278- 1282.

[95] The ERASER Investigators: "Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study)." Circulation 1999; 100: 799-806.

[96] The TIMI Study Group: "The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I Findings." N Engl J Med 1985; 312: 932- 936.

[97] Tobis JM, Mallery J, Mahon D, Lehmann K, Zalesky P, Griffith J, Gessert J, Moriuchi M, McRae M, Dwyer ML, Greep N, Henry WL: "Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries in vivo. Analysis of tissue characterizations with comparison to in vitro histological specimens." Circulation 1991; 83: 913- 926.

[98] Tobis JM, Mallery JA, Gessert J, Griffith J, Mahon D, Bessen , Moriuchi M, McLeay L, McRae M, Henry WL: "Intravascular ultrasound cross-sectional arterial imaging before and after balloon angioplasty in vitro." Circulation 1989; 80: 873- 882.

[99] Varnauskas E: "Survival, myocardial infarction,(!) and employment status in a prospective randomized study of coronary bypass surgery." Circulation 1985; 72: V90 – V101.

[100] Vince DG, Davies SC: "Peripheral application of intravascular ultrasound virtual histology." Semin Vasc Surg 2004; 17: 119- 125.

[101] Yang P, Gyongyosi M, Hassan A, Heyer G, Klein W, Luha O, Maurer E, Muhlberger V, Pachinger O, Sochor H, Sykora J, Weber H, Weidinger F, Glogar D: "Short- and long-term outcomes of Wiktor stent implantation at low versus high pressures. Austrian Wiktor Stent Study Group." Am J Cardiol 1999; 84: 644- 649.

[102] "Josonics Flex®" [online] Copyright: JOMED GmbH 2003, letzte Aktualisierung: 17.06.2003, erhältlich im Internet unter http://www.jomed.com/products/josonics-flex/productinfo/josonics-flex.html.

[103] „Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht 2003“ [online]. Copyright: Statistisches Bundesamt Deutschland 2005, letzte Aktualisierung: 5.03.2005, erhältlich im Internet unter http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.htm.

[104] “The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.” [online] Copyright: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program, letzte Aktualisierung: 23.06.2005, erhältlich im Internet unter http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hbp.

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
Am Heart J	American Heart Journal
Ann Intern Med	Annals of Internal Medicine
Ann Thorac Surg	The Annals of Thoracic Surgery
Am J Cardiol	American Journal of Cardiology
Cardiol Clin	Cardiology Clinics
Cardiovasc Radiat Med	Cardiovascular Radiation Medicine
Cathet Cardiovasc Diagn	Catheterization and Cardiovascular Diagnosis
Catheter Cardiovasc Interv	Catheterization and Cardiovascular Interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CD	compact disc
Clin Cardiol	Clinical Cardiology
DES	drug eluting stents
Dtsch Med Wochenschr	Deutsche medizinische Wochenschrift
EKG	Elektrokardiogramm
Eur Heart J	European Heart Journal
Ind J Radiol Imag	The Indian Journal of Radiology and Imaging
Int J Cardiovasc Intervent	International journal of Cardiovascular Interventions
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
JAMA	JAMA: The Journal of the American Medical Association

Am J Cardiol	The American Journal of Cardiology
J Am Coll Cardiol	Journal of American College Cardiology
J Invasive Cardiol	The Journal of Invasive Cardiology
KHK	koronare Herzerkrankung
LAD	left anterior descending
LCx	Ramus circumflexus
MLA	minimal lumen area
MLD	minimaler Lumendiameter
N Engl J Med	New England Journal of Medicine
PTCA	perkutane transluminare koronare Angioplastie
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RCA	right coronary artery
Semin Vasc Surg	Seminars in Vascular Surgery
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
TLR	target lesion revascularisation
TVR	target vessel revascularisation
Ultrasound Med Biol	Ultrasound in Medicine & Biology
Z Kardiol	Zeitschrift für Kardiologie

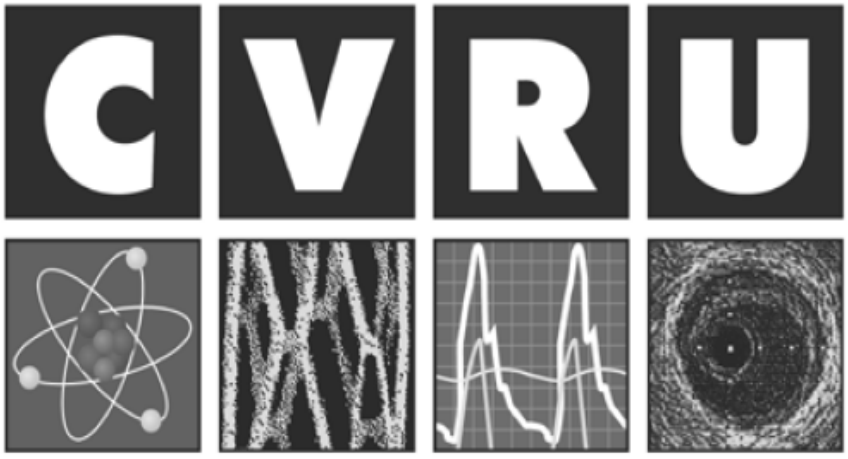
Anhang A

Dokumentationsbogen

JOSONICS Flex Registry

Safety, Feasibility and Efficacy of IVUS Guided Stent Implantation with the JOSONICS Flex IVUS/Stent System

Case Report Form



Cardio Vascular Research Unit

Medizinische Klinik
University of Munich
Ziemssenstr. 1
80336 Munich
Germany
Phone +49 89 5160-2177
Fax: +49 89 5160-2152

JOSONICS Flex Registry 04.06.2002

Patient characteristics

Name of institution:

Name of physician:

PATIENT:

Patient Number

Initials First Name Surname

Date of birth dd mm yyyy

Sex ☐ male ☐ female

Date of procedure dd mm yyyy

Checklist for Inclusion / Exclusion Criteria

Inclusion Criteria

Written informed consent obtained	☐ yes ☐ no
Native vessel or saphenous bypass graft	☐ yes ☐ no
Patient eligible for coronary revascularization (angioplasty or CABG)	☐ yes ☐ no
Target lesions suitable for direct stenting	☐ yes ☐ no
No general contra-indications for stenting	☐ yes ☐ no

Exclusion Criteria

Legally unable to give informed consent	☐ no ☐ yes
Angiographic evidence of thrombus	☐ no ☐ yes
Intolerance to ASA and / or Clopidogrel	☐ no ☐ yes
Lesion can not be covered by a 19 mm stent	☐ no ☐ yes

JOSONICS Flex Registry 04.06.2002

Patient History

History of myocardial infarction ☐ **yes** ☐ **no**

if yes, is the infarct region supplied by vessel to be stented ☐ yes ☐ no

Previous CABG ☐ **yes** ☐ **no**

Previous PTCA ☐ **yes** ☐ **no**

if yes, previous PTCA at target site ☐ yes ☐ no

Diabetes mellitus ☐ **yes** ☐ **no**

History of hypertension ☐ **yes** ☐ **no**

Hypercholesterolemia ☐ **yes** ☐ **no**

Family history of CAD ☐ **yes** ☐ **no**

Smoking

- ☐ Never
- ☐ Former smoker
- ☐ Active smoker

Extent of CAD

- ☐ One vessel disease
- ☐ Two vessel disease
- ☐ Three vessel disease

Angina

☐ Stable ☐ Unstable ☐ Silent ☐ None

If stable angina

☐ **Class 1** **Ordinary physical activity does not cause angina.**
Angina occurs upon strenous or prolonged exertion at work or recreation, but not upon walking or climbing stairs.

☐ **Class 2** **Slight limitation of ordinary activities.**
Angina occurs when walking or climbing stairs rapidly, walking uphill, walking or climbing stairs after meals, or in cold, or under emotional stress, or only during a few hours after awakening. Walking more than two blocks on even ground and climbing more than one flight of ordinary stairs at a normal pace and in normal condition.

☐ **Class 3** **Marked limitation of ordinary activities.**
Walking one or two blocks on even ground and climbing one flight of ordinary stairs at a normal pace and in normal condition causes angina.

☐ **Class 4** **Inability to carry out any physical activity without discomfort.**

JOSONICS Flex Registry 04.06.2002

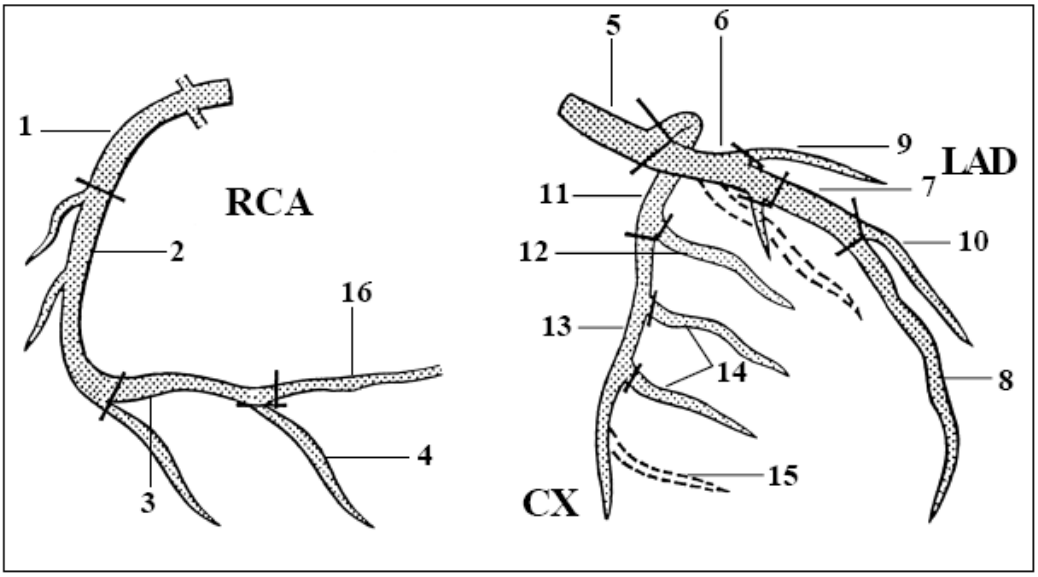
If unstable angina	Class A **Secondary unstable angina.** A clearly identified condition extrinsic to the coronary vascular bed that has intensified myocardial ischemia	Class B **Primary unstable angina.**	Class C **Postinfarction unstable angina** Unstable angina within 2 weeks of documented myocardial infarction.
Class I: New onset, severe, or accelerated angina. Patients with angina of less than 2 months duration, severe or occuring three or more times per day, or accelerating. No pain at rest in the last two months	☐	☐	☐
Class II: Subacute angina at rest. Patients with one or more episodes of angina at rest during the preceeding month, but not within the preceeding 48 hours	☐	☐	☐
Class III:Acute angina at rest. Patients with one or more episodes of angina at rest during the preceeding 48h	☐	☐	☐

Procedure

Cine film number
please use your own registration code

Beginning of procedure hh mm

End of procedure hh mm



JOSONICS Flex Registry 04.06.2002

Native Vessel ☐ yes ☐ no

if yes, enter target coronary segment ☐☐

Bypass graft as target segment ☐ yes ☐ no

if yes, indicate the target segment of the CABG ☐☐

Angio

Lesion calcified ☐ yes ☐ no

TIMI flow ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

Lesion type (according to AHA/ACC)

☐ **A (one or more of the following apply)**

Discrete
Concentric
Readily accessible
Non angulated segment
Smooth contour
Little or no calcification
Less than totally occlusive
Not ostial in location
No major branch involvement
Absence of thrombus

☐ **B1 (one of the following applies)**

Tubular
Eccentric
Moderate tortousity of proximal segment
Moderately angulated segement >45° <90°
Irregular contour

☐ **B2 (two or more of the following apply)**

Moderate to heavy calcification
Total occlusion < 3 months old
Ostial in location
Bifurcation lesions requiring double guidewires
Some thrombus present

☐ **C (one or more of the following apply)**

Diffuse
Excessive tortousity of proximal segment
Extremely angulated segment >90°
Total occlusion > 3 months old
Inability to protect major side branches
Degenerated vein grafts with friable lesions

JOSONICS Flex Registry 04.06.2002

Stent implantation

	Type	Size (F)	Manufacturer
Guiding cathteter			

Wire

		Diameter (mm)	Length (mm)
JOSONICS System	JOSONICS Flex		

Maximum inflation pressure (bar) ☐☐ Duration (sec) ☐☐

IVUS after stent implantation

☐ Successfully performed

☐ Not performed

☐ Intended, but not successfully performed
please specify reasons

Start of pullback Videotime hh mm ss ☐☐ ☐☐ ☐☐

End of pullback Videotime hh mm ss ☐☐ ☐☐ ☐☐

Modified IVUS Criteria all reached ☐ yes ☐ no

Complete apposition of the stent over its entire length against the vessel wall ☐ yes ☐ no

In-stent minimal LA > 80% of average reference LA or > 90% of LA of the reference segment with the lowest LA ☐ yes ☐ no

JOSONICS Flex Registry 04.06.2002

If modified IVUS Criteria were not reached, were additional inflations with higher pressures and/or larger balloons performed? If yes, please specify:

Final result

Angio

TIMI flow ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

Angiographic success (< 10% residual stenosis) ☐ yes ☐ no

Maximum balloon diameter (mm) ☐☐ **Maximum inflation pressure (bar)** ☐☐

Final IVUS (if not identical with previous run)

☐ **Successfully performed**

☐ **Not performed**

☐ **Intended, but not successfully performed**
please specify reasons

Start of pullback Videotime hh mm ss ☐☐☐☐☐☐

End of pullback Videotime hh mm ss ☐☐☐☐☐☐

Modified IVUS Criteria all reached ☐ yes ☐ no

Complete apposition of the stent over its entire length against the vessel wall ☐ yes ☐ no

In-stent minimal LA > 80% of average reference LA or > 90% of LA of the reference segment with the lowest LA ☐ yes ☐ no

JOSONICS Flex Registry 04.06.2002

Technical Data

Catheters used:	**Type**	**Size (F)**	**Manufacturer**
Catheter number 1:			
Catheter number 2:			
Catheter number 3:			
Catheter number 4:			

IVUS / or Stent Systems	**Type**	**Size (mm)**	**Length (mm)**	**Manufacturer**
Device number 1:	**JOSONICS Flex**			**JoMed**
Device number 2:				
Device number 3:				
Device number 4:				

Additional plain balloons (except delivery balloons)	**Type**	**Size (mm)**	**Length (mm)**	**Manufacturer**
Balloon number 1:				
Balloon number 2:				
Balloon number 3:				
Balloon number 4:				

JOSONICS Flex Registry 04.06.2002

Angiography

Run	RAO Image intensifier towards **right** arm Rotation	RAO Angulation	LAO Image intensifier towards **left** arm Rotation	LAO Angulation	Balloon FD	CA	BA	ST	Inflation pressure	Inflation duration	Medication
#	°	R/L ° H/F	°	R/L ° H/F	#	#	#	#	atm	sec	name / mg
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											

JOSONICS Flex Registry 04.06.2002

Run	RAO Image intensifier towards **right** arm				LAO Image intensifier towards **left** arm				Balloon						Medication
	Rotation		Angulation		Rotation		Angulation		FD	CA	BA	ST	Inflation pressure	Inflation duration	
#	°	R/L	°	H/F	°	R/L	°	H/F	#	#	#	#	atm	sec	name / mg
16															
17															
18															
19															
20															
21															
22															
23															
24															
25															
26															
27															
28															
29															
30															

Film storage type

☐ Cine film (define zero frame with a cross)

☐ CD

Was height of table or image intensifier changed during the procedure ☐ **yes** ☐ **no**

CardioVascular Research Unit, University of Munich 10

JOSONICS Flex Registry 04.06.2002

Procedural summery

Number of JOSONICS Flex devices used ☐☐

Number of additional stents used (except JOSONICS Flex) ☐☐

Number of additional balloons used ☐☐

Amount of contrast dye ☐☐☐ **(ml)**

Fluoroscopy time ☐☐☐ **(min)**

Number of IVUS pullbacks ☐☐

Overall procedural success

☐ **Yes**

☐ **No**
please specify reasons

Complications

☐ **No**

☐ **Complete vessel occlusion**

☐ **Dissection requiring additional stent placement**

☐ **Thrombus formation**

☐ **Other, please specify**

If yes, IVUS device related

☐ **no**

☐ **yes**

JOSONICS Flex Registry 04.06.2002

Outcome in case of complications

- ☐ **Resolved**
- ☐ **Remained unchanged**
- ☐ **Fatal**
- ☐ **Other, please specify**

JOSONICS Flex malfunction (IVUS)

- ☐ **no**
- ☐ **yes**

if yes

- ☐ prior to stent implantation
- ☐ after stent implantation during stent optimization
- ☐ prior to final IVUS analysis

if yes number of prior uses ☐☐

JOSONICS Flex malfunction (balloon)

- ☐ **no**
- ☐ **yes**

if yes

- ☐ during stent implantation
- ☐ during stent optimization

if yes number of prior uses ☐☐

if yes rated burst pressure reached ☐ yes ☐ no

JOSONICS Flex Registry 04.06.2002

IVUS assessment of lesion immediately after stent implantation possible ☐ yes ☐ no

IVUS assessement of lesion after multiple inflations of the balloon (>2) possible ☐ yes ☐ no

Stent in target lesion implanted ☐ yes ☐ no

If modified IVUS criteria of optimal stent expansion were reached, this was achieved with the initial JOSONICS balloon ☐ yes ☐ no

Additional balloons were used for

- ☐ **no additional balloon used**
- ☐ **for predilation**
- ☐ **for stent optimization (of the target lesion)**
- ☐ **both**

The additional IVUS Information led irrespectively to angiography to

- ☐ **Change of balloon size or length**
- ☐ **Use of additional balloons**
- ☐ **Use of additional techniques (i.e. atherectomy, rotablation etc.)**
- ☐ **Switch to CABG**
- ☐ **Additional stents**
- ☐ **Detection of clinically relevant complications not visible by angiography**

Investigator's stamp

Signature

Please send this CRF after completion
to the

CardioVascularResearchUnit
Medizinische Klinik - Innenstadt, Klinikum der Universität München
Ziemssenstr. 1
80336 München

Anhang B

Gebrauchsanweisung JOSONICS Flex®, Ausgabe Juli 2002, Seiten 11-16;

Copyright: JOMED GmbH, Rangendingen

JOSONICS Flex

Vor der Implantation von JOSONICS Flex sind die Gebrauchsanleitungen durchzuarbeiten.

STERIL: Sterilisiert mit Ethylenoxid. Nicht pyrogen. Ausschließlich für den Einmalgebrauch. Nicht autoklavieren!

DEUTSCH

I. Bezeichnung des Medizinprodukts

Das Medizinprodukt **JOSONICS Flex** besteht aus folgenden Bestandteilen:
JOSTENT® Flex Koronarstent und **JOSONICS Flex** Trägersystem.

II. Beschreibung

Stent
Bei dem **JOSTENT® Flex** Koronarstent handelt es sich um einen über einen ballonexpandierbaren Stent im slotted tube Design (rostfreier Stahl316L). Die Stents werden in unterschiedlichen Längen und mit folgenden Durchmessern nach Expansion angeboten: 2.5 mm; 3.0 mm; 3.5 mm; 4.0 mm; 4.5 mm und 5.0 mm. Im Anlieferungszustand ist der Stent auf dem **JOSONICS Flex** Trägersystem befestigt.

Trägersystem
Bei dem **JOSONICS Flex** Trägersystem handelt es sich um einen Katheter mit doppeltem Lumen, der nahe seiner distalen Spitze mit einem Ballon und proximal zum Ballon mit einem Messwandler für das Ultraschall-Imaging ausgestattet ist.
Ein Lumen wird für das Befüllen des Ballons genutzt und umfasst ein Führungsdrahtlumen, um das Voranschieben des Katheters bis hin zur und durch die zu dilatierende Stenose hindurch erleichtert. Hierfür wird eine Konfiguration genutzt, die die Durchführung dieses Vorgang durch eine einzelne Person ermöglicht (Monorail-System). Das zweite Lumen enthält die zum Imaging-Messwandler führenden elektrischen Leitungen.

Der Ultraschall-Imagingmesswandler ist unmittelbar proximal zum Ballon angeordnet. Dieser Messwandler stellt eine Querschnittsabbildung des umgebenden Gewebes bereit. Unmittelbar unterhalb des Imaging-Messwandlers befinden sich drei röntgenundurchlässige Markierungen: Eine Markierung befindet sich proximal zum Ballon direkt unter dem Imaging-Messwandler, während zwei röntgenundurchlässige Marker in Abständen zueinander auf der Arbeitslänge des Ballons angebracht sind.

Das proximale Katheterende ist mit einem zweiarmigen Adapter ausgestattet. Die Seitenöffnung des Adapters wird an das Ballonlumen angeschlossen und verfügt über ein Luer-Lock-Fitting, über das der Katheter mit einem Indeflator verbunden wird. Die andere Öffnung enthält ein permanentes Kabel zum Anschließen des Imaging-Messwandlers an das externe elektronische Bilderzeugungssystem. Das Führungsdrahtlumen, das circa 25 cm über das distale Ende des Schafts hinausreicht, ermöglicht die freie Beweglichkeit eines konventionellen koronaren Führungsdrahts von 0.014 Zoll oder kleinerer Größe.

Annähernd 90 cm und 100 cm proximal von der distalen Spitze sind Sichtmarkierungen vorgesehen, die bei Nutzung des brachialen oder femoralen Einführwegs die Positionierung des Katheters erleichtern.

Vorsicht! Der Stent erzielt im expandierten Zustand seinen nominellen Durchmesser, indem der Ballon des Trägersystems auf einen Wert zwischen 6 bis 8 bar aufgeweitet wird. Der Ballon des Trägersystems darf nicht über den Druck hinausgehend aufgeweitet werden, der zum Expandieren des Stents auf den Durchmesser des Zielgefäßes benötigt wird. Außerdem darf der Ballon nicht über den auf dem Etikett angegebenen Maximaldruck aufgeweitet werden. In vitro durchgeführte Tests haben ergeben, dass (bei einem Vertrauensintervall von 95 %) 99.9 % der Trägersystem-Ballons bei oder unter dem auf dem Etikett angegebenen Maximaldruck nicht bersten.

- Es darf nur der auf dem Verpackungsetikett empfohlene Führungskatheterdurchmesser (oder größer) genutzt werden.
- Es wird die Nutzung eines großen Y-Konnektors mit einem Innendurchmesser von mindestens 0.074 Zoll empfohlen.
- Es wird die Nutzung eines Führungsdrahtes mit einem maximalen Außendurchmesser von 0.014 Zoll empfohlen. Weitere Informationen sind auf der Außenverpackung aufgedruckt (Konformitäts-Tabellen usw.).
- JOSONICS Flex hat eine silikonbasierende Beschichtung, JET Coating.

Der JOSONICS Flex darf nur zusammen mit dem "In-Vision Imaging-System" eingesetzt werden. Bei Anschluss an ein anderes bilderzeugendes System ist dieser Katheter nicht funktionstüchtig und es könnte zu einer Verletzung des Patienten kommen.

Klinisch-historische Informationen
In der Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen der Koronargefäße hat sich die PTCA als generell akzeptierte Intervention bestens etabliert. Als erheblicher Nachteil dieses Verfahrens erweist sich jedoch das Auftreten erneuter Stenosen. Nachdem also zunächst eine erfolgreiche Dilatation realisiert wurde, kann es zu überschießend-proliferativen, zellulären Reaktionen kommen, die innerhalb von sechs Monaten bei 30 % – 40 % der Patienten zu erneuter Stenose führen. In der Humanmedizin wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Stents

bei der Eingrenzung dieses Nachteils der PTCA aufgezeigt. Ergebnisse der randomisierten SIPS-Studie (Strategy for Intracoronary Ultrasound-Guided PTCA and Stenting) haben den Nachweis dafür erbracht, dass die Stenteinbringung unter IVUS-Führung in der Lage ist, die Revaskularisierung der Zielläsion (target lesion revascularization, TLR) signifikant herabzusetzen. Bei dieser Studie lag die TLR in der IVUS-Gruppe bei 17 %, während TLR in der standardmäßig behandelten Gruppe bei 29 % auftrat (p=0.02).

III. Anwendungsgebiete/ Einschlusskriterien

- Für eine Stentimplantation vorgesehene Patienten müssen nach klinischem Urteil als annehmbare Kandidaten für eine koronare Angioplastie angesehen werden, wobei die ischämische Herzkrankheit durch diskrete, native Koronarläsionen bedingt ist, die de novo oder anhand von erneuter Stenoseausbildung auftraten.
- Für eine Stentimplantation vorgesehene Patienten müssen nach klinischem Urteil als annehmbare Kandidaten für eine Bypass-Operation angesehen werden.

IV. Gegenanzeigen/ Ausschlusskriterien

- Patienten, die weniger als eine (1) Woche vor der geplanten Stentimpantation einen Myokardinfarkt erlitten haben.
- Patienten mit ungeschütztemlinkem Hauptstamm (d.h. Stenose von > 50 %).
- Patienten mit diffuser distaler Erkrankung, die in Stentausstrom resultiert.
- Patienten mit Ostium-Läsionen.
- Patienten mit Aspirin-Allergie oder Blutgerinnungsstörungen sowie Patienten, die nicht in der Lage oder nicht gewillt sind, eine Behandlung mit Antikoagulantien/ Hemmern der Thrombozytenaggregation durchzuführen.
- Patienten, die chronisch mit Antikoagulantien/ Hemmern der Thrombozytenaggregation behandelt werden.
- Läsionen mit koronaren Thromben.
- Läsionen mit behandeltem oder abruptem Verschluss, entstanden während der versuchten Prädilatation vor der geplanten Stentimplantation.
- Läsionen, die nicht erfolgreich prädilatiert werden können (d.h. < 20 %ige Reduktion des Stenosedurchmessers und Durchmesser der residuellen Stenose von > 50 %).
- Läsionen in Gefäßen mit Verschlängelungen, die eine Abwinkelung von mehr als 60 Grad aufweisen.
- Frauen im gebärfähigen Alter.
- Patienten mit bekannter Metallallergie.

V. Warnhinweise

- Die Anwendung von **JOSONICS Flex** ist Fachkräften vorbehalten, die mit den für dieses Medizinprodukt intendierten Eingriffen vertraut und in deren Durchführung geschult sind.
- Dieses Medizinprodukt ist ausschließlich für den Einmalgebrauch vorgesehen. NICHT erneut sterilisieren und/oder erneut verwenden.
- Der Stent ebenso wie das **JOSONICS Flex**-System müssen vor dem Datum verwendet werden, das auf der Verpackung nach dem Hinweis "Verw. bis:" angegeben ist.
- **JOSONICS Flex** wird steril geliefert. Sollte die Packung geöffnet worden und der Katheter nicht verwendet worden sein, muss er entsorgt werden. Dieses Medizinprodukt kann weder erneut sterilisiert noch wiederverwendet werden.
- Der **JOSONICS Flex** ist ausschließlich für den Einmalgebrauch vorgesehen. Hinsichtlich der erneuten Nutzung des Katheters werden durch die **JOMED GmbH** keinerlei ausdrücklichen oder stillschweigenden Gewährleistungen erteilt oder Zusicherungen gemacht (einschließlich derjenigen der Handelsfähigkeit oder Gebrauchstüchtigkeit für einen spezifischen Zweck).
- Zudem übernimmt die **JOMED GmbH** keinerlei Verantwortung oder Haftung für mittelbare oder unmittelbare Schäden oder Verluste, die aus einer solchen erneuten Verwendung entspringen könnten.
- **JOSONICS Flex** darf nicht für andere als die ausdrücklich angegebenen Zwecke genutzt werden.
- Die Stentimplantation bei stationär versorgten Patienten, die keine geeigneten Kandidaten für eine Bypass-Operation sind, erfordert sorgfältige Abwägung, einschließlich einer möglichen hämodynamischen Unterstützung während des Stenting, da die Behandlung dieser Patientenpopulation besondere Risiken mit sich bringt.
- Bei Einbringen des Stent/Trägersystems in das Gefäßsystem muss jede Manipulation unter qualitativ hochwertiger radiologischer Kontrolle erfolgen.
- Erst nachdem der Ballon durch Herstellen eines Vakuums vollkommen entleert wurde, darf das Medizinprodukt vorangeschoben oder zurückgezogen werden.
- Falls während des Manipulierens Widerstand angetroffen wird, muss dessen Ursache vor dem weiteren Fortfahren ermittelt werden.
- Der auslegungsgemäße Berstdruck basiert auf den bei in vitro-Tests ermittelten Ergebnissen. Zumindest 99.9 % der Ballons werden bei oder unter ihrem auslegungsgemäßen Berstdruck nicht platzen (Vertrauensintervall: 95 %). Zum Verhindern von übermäßigem Druck wird die Verwendung einer Vorrichtung zur Drucküberwachung empfohlen.
- Eine Stentimplantation darf nur in Einrichtungen durchgeführt werden, in der für den Fall des Auftretens potentiell schädlicher oder lebensbedrohlicher Komplikationen innerhalb kurzer Zeit eine Notfall-Bypassoperation vorgenommen werden kann.
- **JOMED GmbH** übernimmt keinerlei Verantwortung für jedwede direkten unmittelbaren oder mittelbaren Schäden, die aus der erneuten Verwendung des Stents oder **JOSONICS Flex**-Systems entspringen.

- Es darf nicht versucht werden, den auf dem **JOSONICS Flex** vorgesehenen Stent zu entfernen oder zu repositionieren. Der Stent kann nicht entfernt und auf einem anderen Ballonkatheter zur Freisetzung vorgesehen werden.
- Nicht zusammen mit Lipiodol- oder Ethiodol-Kontrastmittel verwenden.
- **JOSONICS Flex** darf nicht organischen Lösungsmitteln (wie z. B. Alkohol) ausgesetzt werden.
- Die langfristige Wirksamkeit der Stentimplantation ist nicht vollständig gesichert.
- Der Ballon darf nicht über den Druck hinausgehend aufgeweitet werden, der zum Expandieren des Stents auf das Lumen des Zielgefäßes erforderlich ist.

VI. Vorsichtsmaßnahmen

- Vor der Stentimplantation müssen Stent und Trägersystem auf ihre Funktionstüchtigkeit und dahingehend überprüft werden, dass ihre Formgebung und Größe für das spezifische Verfahren geeignet sind, für das sie eingesetzt werden sollen.
- Die Nutzung dieses Stents und des Trägersystems ist in der Koronarangiographie erfahrenen Klinikern vorbehalten, die eine angemessene Schulung in der Stentimplantation und der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie durchlaufen haben.
- Das Medizinprodukt darf nicht verwendet werden, wenn die Innenverpackung geöffnet oder beschädigt ist. Nicht autoklavieren. Temperaturen über 40 °C können das Trägersystem beschädigen.
- Kühl (15 – 30°C), trocken und lichtgeschützt lagern.
- Falls während des Manipulierens Widerstand angetroffen wird, muss das Verfahren ausgesetzt und vor dem Fortfahren dessen Ursache ermittelt werden. Lässt sich die Ursache des Widerstandes nicht ermitteln, werden Stent, Trägersystem und Führungskatheter als eine Einheit vorsichtig zurückgezogen. Es darf nicht versucht werden, einen nicht expandierten Stent durch den Führungskatheter zurückzuziehen, da dies zu einem Verschieben/Abtrennen des Stents führen kann.
- Die elektrischen Anschlüsse müssen vor Feuchtigkeit und Flüssigkeiten geschützt werden.
- Entlang der gesamten Länge des Führungsdrahts darf der auf dem Etikett angegebene Außendurchmesser nicht überschritten werden.
- Ein Einreißen des Trägerballons distal zum Stent und vor dem kompletten Ausweiten des Stents kann dazu führen, dass der Ballon am Stent festhängt und eine chirurgische Entfernung erforderlich macht. Zudem kann eine Ballonruptur während der Stentfreisetzung die Migration oder Deformation des Stents verursachen. Der Ballon muss vorsichtig herausgezogen werden, wonach zum vollständigen Expandieren des Stents ein neuer Ballonkatheter mit niedrigem Profil über einen Führungsdraht ausgewechselt wird.
- **JOSONICS Flex** aus der sterilen Verpackung nehmen, während er sich in einem sterilen Feld befindet.
- Ein freigesetzter Stent kann durch Berührung mit einem zusätzlich genutzten Medizinprodukt (z. B. Katheter, Führungsdrähte) deformiert werden. In einem solchen Fall muss eine Beurteilung der vollständigen und angemessenen Stentexpansion durchgeführt werden.
- Zusätzliche Expansion eines freigesetzten Stents kann eine flussbegrenzende Dissektion verursachen. Dies kann durch die Implantation eines weiteren Stents behandelt werden. Bei der Implantation mehrerer Stents müssen sich deren Enden leicht überlappen.
- Das erneute Passieren eines teilweise oder vollständig freigesetzten Stents mit einem zusätzlichen Medizinprodukt muss mit äußerster Vorsicht durchgeführt werden, um eine Beschädigung oder Verformung des Stents zu vermeiden.
- In der mit einem Stent versehenen Region wird die Nutzung einer mechanischen Atherektomievorrichtung oder eines Laserkatheters nicht empfohlen.
- Der Stent kann bei MRI-Aufnahmen angesichts der Verzerrung des Magnetfelds Artefakte hervorrufen. Die durch einen Stent aus Edelstahl (316L) verursachten Artefakte sollten nicht ausgeprägter als die durch chirurgische Metallklammern hervorgerufenen sein. Damit das Risiko einer Stentmigration durch die Einwirkung eines starken Magnetfeldes ausgeschaltet wird, darf ein MRI-Scan außerdem nicht angefertigt werden, bis nicht die vollständige Endotheliasierung des implantierten Stents erfolgt ist (circa 8 Wochen).
- In der mit Stent versehenen Region wird die Nutzung von Hyperthermiegeräten nicht empfohlen.
- Der Katheter darf nicht beschnitten, geknotet oder in sonstiger Weise beschädigt werden.
- Die elektrischen Anschlüsse müssen vor Feuchtigkeit und Flüssigkeiten geschützt werden.

VII. Unerwünschte Wirkungen

Zu den potentiellen unerwünschten Wirkungen gehören, ohne jedoch auf diese beschränkt zu sein:

- Tod.
- Akuter Myokardinfarkt.
- Totale Okklusion.
- Dissektion, Perforation, Ruptur oder Verletzung der Koronargefäße.
- Verformung der Stent-Symmetrie bei Freisetzung oder beim erneuten Passieren mit einem anderen Katheter (Ballon usw.).
- Erneute Stenose der mit Stent versehenen Arterien.
- Hämorrhagie oder Hämatom.
- Instabile Angina pectoris.
- Dysrythmien einschließlich ventrikulärer Fibrillation.
- Arzneimittelreaktionen, allergische Reaktionen auf die Kontrastmittelgabe.
- Hypo-/Hypertonie.
- Infektion.
- Spasmen der Koronargefäße.
- Arterio-venöse Fistel.
- Embolie.

- Notfall-Bypassoperation.
- Gastrointestinale Blutungen angesichts der medikamentösen Behandlung mit Antikoagulantien/Hemmern der Thrombozytenaggregation.
- Hämorrhagischer Insult.
- Intimariss.
- Ausbildung eines Pseudoaneurysmas.
- Stentmigration.
- Thrombose.
- Gewebenekrose.

VIII. Begleitmedikation

Diese Information werden als Leitlinien bereitgestellt und sind nicht als medizinische Verfahrensanleitungen intendiert.

Die Umstände, unter denen der Stent bislang genutzt wurde, schließen ein:
- Aspirin–Behandlung vor Stentimplantation.
- Heparin- und Nitroglycerin-Gabe während des Eingriffs.
- Bis zu einmonatige Gabe von Antikoagulantien/Hemmern der Thrombozytenaggregation oder ausschließliche Gabe von Hemmern der Thrombozytenaggregation nach der Stentimplantation.

Die umfangreichsten Erfahrungen mit **JOSTENT®** wurden bislang mit der Behandlung mit Antikoagulantien/Hemmern der Thrombozytenaggregation im Gegensatz zur alleinigen Therapie mit Hemmern der Thrombozytenaggregation gemacht. Die Behandlung mit Antikoagulantien und Hemmern der Thrombozytenaggregation erfolgt je nach Maßgabe des Zustands und der Krankengeschichte individueller Patienten.
Die vorherige Behandlung mit Antikoagulantien/Hemmern der Thrombozytenaggregation repräsentiert ein wesentliches Adjunkt der Stentimplantation. Für den Erfolg des Eingriffs insgesamt ist außerdem die korrekte Heparinbehandlung vor und nach Entfernen der Schleuse ausschlaggebend.

IX. Vorbereitungs- und Überprüfungsverfahren

1. Vor der Nutzung dieses Medizinprodukts ist die Bedienungsanleitung des Ultraschall-Diagnosesystems "In-Vision" durchzuarbeiten. Vor der Nutzung muss die ordnungsgemäße Funktion des Systems überprüft werden.
2. Auswahl der Stentgröße: Die angemessene Stentgröße wird auf der Grundlage des empfohlenen Verhältnisses Stent-zu-Gefäß von 1.0 : 1.0 ausgewählt.
3. **JOSONICS Flex** vorsichtig aus der Blister-Packung nehmen. Schutzhülle und Mandrin vorsichtig vom distalen Katheterende abnehmen, so dass Stent/Ballon freigegeben werden. Stent auf Gleichförmigkeit der Crimp-Befestigung, auf herausragende Wendelungen und auf seine mittige Lage auf dem Ballon überprüfen. Kontrollieren, dass der Stent sicher auf den Ballon aufgecrimpt wurde. Sollte diese Prüfung negativ ausfallen, ist das System bitte an die **JOMED GmbH** zurückzusenden.
   Hinweis: Der Stent muss sich mittig auf dem Ballon befinden.
4. Den proximalen Anschluss des Katheters wie in der Bedienungsanleitung des "In-Vision-Systems" beschrieben an das Patienten-Interfacemodul anschließen. Sicherstellen, dass das Gerät die Bilderzeugung durchführt.
   Achtung! Es dürfen keine Gazetupfer verwendet werden, da deren Fasern den Stent beeinträchtigen könnten.
5. An der in der Blister-Packung bereitgestellten lavendelfarbenen Spülkanüle eine 20 ml-Spritze anschließen, die mit steriler Kochsalzlösung (circa 10 ml) oder einer ähnlichen isotonen Flüssigkeit befüllt wurde. Die Nadel in die Katheterspitze einführen und das Führungsdrahtlumen des Katheters spülen, indem leichter Druck auf den Spritzenkolben ausgeübt wird. Spritze /Spülkanüle wieder entfernen.
   Achtung! Während des Spülens des Führungsdrahtlumens darf keine Manipulation des Stents erfolgen, da hierdurch die Positionierung des Stents auf dem Ballon beeinträchtigt werden könnte.
6. Es muss besonders sorgfältig darauf geachtet werden, die fein abgestimmte Positionierung des Stents auf dem Ballon nicht durch die Handhabung oder auf sonstige Weise zu beeinträchtigen. Dies ist besonders wichtig beim Entfernen des Katheters aus der Verpackung, beim Positionieren über dem Führungsdraht und beim Voranschieben durch den Y-Konnektor mit großem Innendurchmesser (> 0.074 Zoll) und durch das Führungskatheter-Ansatzstück.
7. Eine 20 ml-Spritze mit 3 ml Kontrastmittel und Kochsalzlösung im Verhältnis 50 : 50 befüllen. Alle Luft aus der Spritze austreiben und Spritze am Ballonanschluss anschließen.
   Achtung! Nicht zusammen mit Lipiodol- oder Ethiodol-Kontrastmittel verwenden. Das Trägersystem darf nicht organischen Lösungsmitteln (wie z. B. Alkohol) ausgesetzt werden.
   Es darf nur das für das Aufweiten des Ballons empfohlene Kontrastmittel verwendet werden (aus gleichen Volumenanteilen Kontrastmittel und physiologischer Kochsalzlösung bestehende Mischung). Zum Aufweiten des Ballons darf niemals Luft oder ein sonstiges gasförmiges Medium verwendet werden.
8. Die Spritze und das proximale Ende des Katheters senkrecht festhalten, wobei die distale Spitze des Katheters nach unten weist.
9. Unterdruck anlegen, indem die Spritze so weit als möglich zurückgezogen wird, ohne den Spritzenkolben herauszuziehen. Unterdruck aufrechterhalten, bis keine Luftblasen in der Lösung zu sehen sind.
   Hinweis: Sollte kein Unterdruck aufrechterhaltbar sein, müssen die Anschlüsse kontrolliert werden. Lässt sich kein Unterdruck aufrechterhalten, muss das Produkt an die **JOMED** GmbH zurückgegeben werden.

10. Spritze entfernen und Luft austreiben.
11. Die 20 ml-Spritze (mit der Lösung) erneut am Aufweitungsanschluss vorsehen und die Schritte 8 und 9 wiederholen.
12. Vor Entfernen der Spritze den Spritzenkolben freigeben und Flüssigkeit in das für die Aufweitung vorgesehene Lumen und in den Ballon einströmen lassen.
13. Spritze entfernen.
14. Den Indeflator mit circa 3 ml Lösung aus gleichen Teilen Kontrastmittel/Kochsalzlösung befüllen. Alle Luft aus dem Indeflator austreiben. DenIndeflator mit einem Absperrhahn am Ballonanschluss anschließen. Auf denIndeflator darf KEIN Unterdruck aufgebracht werden.

X. Montage- und Einführverfahren

Hinweis: Das **JOSONICS Flex**-System darf nicht als primäre Dilatationsvorrichtung genutzt werden.

1. Mit dem gewünschten PTCA-Ballondilatations-Katheter die Läsion prädilatieren. Generell wird eine Dilatation des Gefäßes mit einem Ballon benötigt, dessen Durchmesser im Verhältnis 1 : 1 zum Gefäßdurchmesser steht.
2. Prädialatationen des Gefäßes müssen proximale atherosklerotische Plaque berücksichtigen, durch die das Voranschieben des Stents behindert werden könnte. Hinzu kommt die Berücksichtigung atherosklerotischer Plaque hinter der Läsion, durch die das Passieren des Medizinprodukts über die primäre Läsion hinweg verhindert werden könnte. Bei der Vorbereitung des Gefäßes sind optimale koronare Vasodilatation und die Gabe von Antikoagulantien und Hemmern der Thrombozytenaggregation unerlässlich.
3. Den vorbereiteten Stent und das Trägersystem über der lenkbaren Führungsdraht (maximal 0.014 Zoll) durch das Touhy Borst-Ventil mit großem Innendurchmesser (> 0.074 Zoll) einführen. Sicherstellen, dass das Touhy Borst-Ventil vollständig geöffnet ist, während der Stent durch das Ventil passiert.
   Achtung! Sicherstellen, dass der Stent fest und mittig auf dem Ballon des Trägersystems sitzt. Sollte sich der Stent nicht mittig auf dem Ballon befinden, muss das System zurückgezogen und der Eingriff mit einem neuen System wiederholt werden.
   Achtung! Falls Widerstand angetroffen wird, darf das Voranschieben nicht gewaltsam versucht werden. Widerstand kann möglicherweise auf eine Beschädigung des Stents oder eine Verschiebung des Stents auf dem Ballon hinweisen.
4. Unter Röntgenkontrolle Stent und Trägersystem innerhalb des Führungskatheters voranschieben.
   Hinweis: Zum Ermitteln dieser Position können auch die Austrittsmarkierungen verwendet werden.
5. Zum Voranschieben des Trägersystems und für sein Passieren der Läsion werden anerkannte PTCA-Verfahren genutzt.
   Achtung! Der Y-Konnekto darf nicht zu stark fest gezogen werden, da hierdurch der Kontrastmittelfluss in und aus dem Ballon behindert und folglich das Aufweiten/Entleeren des Ballons verlangsamt werden kann.
6. Unter Röntgenkontrolle den Stent innerhalb der vordilatierten Läsion in Position bringen. Vor der Stentexpansion muss anhand eines hochauflösenden Röntgensystems verifiziert werden, dass während des Positionierens keine Beschädigung oder Lageveränderung des Stents aufgetreten ist.
   Achtung! Sollte die initiale Position des Führungskatheters verloren gegangen sein, muss vermieden werden, den Führungskatheter über den Stent zu ziehen oder zu schieben. Bewegung des distalen Endes des Führungskatheters kann den Stent beschädigen.
7. Zum Expandieren des Stents den Eingriff anhand anerkannter Angioplastie-Verfahren fortsetzen. Eine oder mehr Aufweitungen vornehmen, so dass zwischen Stent und Gefäß ein Durchmesserverhältnis von zumindest 1 : 1 erzielt wird.
   Achtung! Überdimensionieren des Stents und Einsatz eines höheren als des empfohlenen Aufweitungsdrucks kann zu Dissektion führen.
   Achtung! Eine Aufweitung des Stents darf nicht vorgenommen werden, wenn der Stent nicht ordnungsgemäß im stenosierten Gefäßabschnitt in Position gebracht wurde. Sollte die Stentposition nicht optimal sein, muss der Stent neu positioniert oder entfernt werden.
   Hinweis: Die kurz- wie auch langfristigen biologischen Effekte von Drücken über dem nominellen Aufweitungsdruck sind nicht bekannt.
   Hinweis: Die Ballonausweitung sollte durchgeführt werden, während der Führungsdraht aus der Katheterspitze herausragt.

XI. Stentüberprüfung nach Freisetzung

Nach Freisetzung des Stents muss anhand der IVUS-Evaluation die korrekte Stentapposition sichergestellt werden.

- Vor der Nutzung dieses Medizinprodukts ist die Bedienungsanleitung des Untraschall-Diagnosesystems "In-Vision" durchzuarbeiten. Vor der Nutzung muss die ordnungsgemäße Funktion des Systems überprüft werden.
- Den proximalen schwarzen Anschluss des Katheters wie in der Bedienungsanleitung des "In-Vision-Systems" beschrieben an das Patienten-Interfacemodul (PIM) anschließen. Durch Überprüfen des Display-Monitors sicherstellen, dass die Bildgabe erfolgt. Nachdem die Bildanzeige erfolgte, kann der Katheter über den Führungsdraht vorangeschoben werden, um Aufnahmen zusätzlicher Abschnitte des Gefäßsystems anzufertigen.
  Hinweis: Erfolgt keine Anzeige oder sind die Aufnahmen nicht zufriedenstellend, ist auf die Bedienungsanleitung des In-Vision-Systems Bezug zu nehmen.
- Katheter und Messwandler über und durch das mit Stent versehene Segment voranschieben.
- Eine Bewertung des Implantationsorts dadurch vornehmen, dass ein Rückzugsmanöver durch das mit Stent versehene Segment durchgeführt wird.
- Sollte anhand der IVUS-Bewertung die Notwendigkeit einer weiteren Stentexpansion identifiziert werden, wird der Ballon erneut in dem mit Stent versehenen Segment in Position gebracht und unter Nutzung des korrekten Drucks erneut aufgeweitet.
- Nach der Aufweitung mit der IVUS-Bewertung fortfahren und nach Bedarf erneut dilatieren.

DEUTSCH

XII. Rückzugs- und Beendigungs-Verfahren

- Das entleerte, Umgebungsdruck aufweisende Trägersystem entfernen, während Führungsdraht wie auch Führungskatheter weiterhin im Gefäß in Position bleiben.
- Innerhalb der ersten 30 Minuten nach Stentimplantation ist in regelmäßigen Abständen der Patient zu beobachten und eine Bewertung des Implantationsorts anhand von IVUS oder angiographischen Verfahren vorzunehmen.
- Sollte die Stenteinbringung mit dem Einsetzen der Thrombusbildung in der Region des mit Stent versehenen Gefäßabschnitts einhergehen, werden intrakoronare Infusionen eines thrombolytischen Wirkstoffs empfohlen.

XIII. Literatur

Diese Eingriffe durchführende Ärzte/innen sollten sich anhand aktueller Publikationen über die gegenwärtige klinische Praxis der Stentimplantation auf dem neuesten Stand halten (z. B. Publikationen von ACC / AHA).

XIV. HAFTUNGSAUSSCHLUSS UND RECHTSMITTELBESCHRÄNKUNG

JOMED GmbH gewährleistet, dass dieses Produkt in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis für Medizinprodukte (GMP) produziert, sterilisiert und verpackt wurde. Jedes Produkt wird vor der Freigabe für das Verpacken individuell getestet. **JOMED GmbH** wird jedes Medizinprodukt ersetzen, das nach ihrer Einschätzung bei Verlassen des Herstellerwerks defekt war. Diese Gewährleistung wird ausschließlich und anstelle aller weiteren ausdrücklichen oder stillschweigenden, schriftlichen oder mündlichen Gewährleistungen erteilt einschließlich von, jedoch nicht beschränkt auf, jedwede vermuteten Zusicherungen hinsichtlich der Handelsfähigkeit oder Gebrauchstüchtigkeit.
Als Folge biologischer Differenzen zwischen Individuen kann kein Produkt unter allen Umständen 100 % wirksam sein. Bedingt durch diese Tatsache und angesichts der Gegebenheit, dass wir keine Kontrolle über die Umstände ausüben können, unter denen das Medizinprodukt genutzt oder eine Diagnose des Patienten gestellt wird und keine Kontrolle über die Anwendungsverfahren oder die Handhabung des Produkts besitzen, nachdem es unseren Besitz verlassen hat, erteilen die **JOMED GmbH** und ihre Vertriebshändler keine Gewähr für sich nach der Produktanwendung einstellende gute Wirkung oder gegen schlechte Resultate. **JOMED GmbH** und ihre Vertriebshändler übernehmen keinerlei Haftung für jedwede, direkt oder indirekt aus der Verwendung des Medizinprodukts entspringenden unmittelbaren oder mittelbaren Verluste, Schäden oder Aufwendungen. **JOMED GmbH** und ihre Vertriebshändler übernehmen keinerlei Haftung für Schäden, die aus einer erneuten Sterilisation oder Wiederverwendung des Medizinprodukts entstehen.

XV. Konformität

Siehe Tabelle auf dem Etikett.

XVI. Technische Daten des IVUS-Scanners

Mittenfrequenz:	20 MHz
Scandurchmesser, maximal:	Siehe Systemhandbuch
Bildfrequenz, maximal:	30 Einzelbilder/Sekunde
Ispta*:	0.173 mW / cm2
Isppa*:	0.609 W / cm2

*Geschätzte in situ-Werte

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt selbstverständlich allen, die Anteil an der Entstehung dieser Arbeit nahmen und zu ihrem Gelingen beitrugen.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Volker Klauss und meinem Betreuer Dr. Johannes Rieber.

PD Dr. Klauss danke ich für die Stellung des Themas und die Unterstützung der Arbeit. Er hatte allzeit ein offenes Ohr für meine Anliegen und Belange.

Dr. Johannes Rieber danke ich für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit und die unkomplizierte Zusammenarbeit, die sicher wesentlich zum Erfolg beigetragen hat. Er führte mich in die Thematik und die verwendeten Software- Programme ein und ermöglichte damit das Gelingen. Zudem verstand er es, Kritik konstruktiv vorzubringen und zum Weiterarbeiten zu motivieren.

Mein Dank gilt des weiter Frau Monika Baylacher für die Verwaltung der Patientendaten. Sie wusste stets einen Rat, wenn CDs oder Informationen fehlten und gab bereitwillig und gutgelaunt Auskunft.

Den Schwestern des Herzkatheterlabors danke ich für ihre tatkräftige Unterstützung, die Einführung in die Benutzung der Filmschneidemaschine und ihre geduldige Hilfe bei der Suche nach technischen Datenblättern.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei allen weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Invasive Kardiologie“ für die freundliche Aufnahme in das Team.

Daneben gilt mein Dank nicht zuletzt Thomas Kremser und Claudia Meitinger– nicht nur fürs Korrekturlesen, sondern auch für ihre Unterstützung in allen anderen Lebenslagen!

Lebenslauf

Katharina Simone Gockel

16.03.1980	Geburt in Augsburg
1986- 1990	Grundschule Alsmoos
1990- 1999	Deutschherren- Gymnasium Aichach
01.08.– 30.09.1999	Pflegepraktikum im Kreiskrankenhaus Aichach
1999- 2006	Studium der Humanmedizin an der Ludwig- Maximilians- Universität München
25.02.– 06.03.2002	Famulatur im Bereich Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Schrobenhausen
12.09. –11.10.2002	Famulatur im Bereich Unfall- und plastische Chirurgie, Klinikum Konstanz
17.02.- 31.03.2003	Praktikum im Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Zeitschriftenredaktion Via medici
14.07– 12.08.2003	Praxisfamulatur in der Kinderarztpraxis Drs. Dietrich & Biehler, Aichach
01.09– 30.09. 2003	Famulatur in der orthopädischen Abteilung der BARMER Ostseeklinik, Prerow
18.04.2005- 18.03.2006	Praktisches Jahr in der Bereichen Kinderchirurgie (Krankenhaus München-Schwabing), Kinderheilkunde (Zentral-klinikum Augsburg) und Innere Medizin (Krankenhaus München- Neuperlach)
16.05.2006	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Wissenschaftliche Publikationen:

Rieber J, Gockel K, Koschyk D, Erhard I, Koenig A, Schiele TM, Theisen K, Siebert U, Klauss V: “Application, feasibility, and efficacy of a combined intravascular ultrasound and stent delivery system: results from a prospective multicenter trial.“ Journal of Interventional Cardiology 2005; 18:1-5.