

Aus der Medizinischen Klinik III
des
Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf
Direktor Prof. Dr. Thomas Meinertz

Laser-Angioplastie der In-Stent-Restenose

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich der Universität Hamburg vorgelegt von

Dirk Hartig

aus Neumünster

Hamburg 2002

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 2.Juli 2003

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. Beisiegel i.V.d. Dekans

Referent: Prof. Dr. Meinertz

Koreferent: -----

1. EINLEITUNG	6
2 FRAGESTELLUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT	11
3. METHODIK.....	12
3.1. PATIENTEN.....	12
3.2. BEHANDELTE KORONARGEFÄßE UND STENT-TYPEN	14
3.3. EXCIMER LASER VERFAHREN UND BEGLEITENDE BALLON ANGIOPLASTIE	17
3.4. INTRAVASKULÄRER ULTRASCHALL	19
3.5. MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG VOR, WÄHREND UND NACH DER EXCIMER LASER ANGIOPLASTIE	20
3.6. QUANTITATIVE KORONARANGIOGRAPHIE	20
3.7. KLINISCHE VERLAUFUNTERSUCHUNG.....	21
3.8. STATISTISCHE ANALYSEN	21
4. ERGEBNISSE	22
4.1. KLINISCHE ERGEBNISSE	22
4.2. QUANTITATIVE KORONARANGIOGRAPHIE	24
4.3. INTRAVASKULÄRE ULTRASCHALLUNTERSUCHUNG	34
4.4. BEHANDLUNG NACH 6-MONATEN.....	36
5. DISKUSSION	37
5.1. KLINISCHE ERGEBNISSE	37
5.2. ANGIOGRAPHISCHE ERGEBNISSE	38
5.3. LIMITIERENDE FAKTOREN DIESER STUDIE	40
6. SCHLUSSFOLGERUNGEN	41
7. ZUSAMMENFASSUNG	42
8. LITERATURVERZEICHNIS	43
9. DANKSAGUNG	51
10. LEBENS LAUF	52
11. ERKLÄRUNG.....	53

ABBILDUNG 1 DIREKTIONALE ATHEREKTOMIE	8
ABBILDUNG 2 PRINZIP DER ROTABLATION	9
ABBILDUNG 3 RISIKOFAKTOREN DER KORONAREN HERZKRANKHEIT	13
ABBILDUNG 4 AUFTEILUNG DER KORONAREN HERZKRANKHEIT NACH BETROFFENEN GEFÄßEN	14
ABBILDUNG 5 BEHANDELTE GEFÄßE	15
ABBILDUNG 6 VERWENDETE LASERKATHETER	17
ABBILDUNG 7 AUFBAU EINES LASERKATHETERS	18
ABBILDUNG 8 ANGINA PECTORIS IM STUDIENVERLAUF	23
ABBILDUNG 9 PROZENTUALE DIAMETERSTENOSEN MIT STANDARDABWEICHUNGEN	25
ABBILDUNG 10 MINIMALER LUMEN DIAMETER MIT STANDARDABWEICHUNG	27
ABBILDUNG 11 ANGIOGRAPHIE EINER RECHTEN KORONARARTERIE	29
ABBILDUNG 12 DIAMETERSTENOSE IM STUDIENVERLAUF	32
ABBILDUNG 13 DER MINIMALE LUMENDIAMETER IM STUDIENVERLAUF	33
ABBILDUNG 14 AUFNAHME EINER INTRAVASKULÄREN ULTRASCHALLUNTERSUCHUNG	35
ABBILDUNG 15 BEHANDLUNG NACH DEM 6-MONATS-FOLLOW-UP	36

TABELLE 1 <i>STENT-TYPEN</i>	16
TABELLE 2 <i>RESTENOSERATEN</i>	30
TABELLE 3 <i>RESTENOSERATEN MIT RISIKOFAKTOREN</i>	31

1. Einleitung

Die koronare Herzerkrankung ist eine der häufigsten Todesursachen in der Bundesrepublik Deutschland (1). Der Anteil an der Gesamtmortalität beträgt etwa 30%. Das Verhältnis der betroffenen Männer zu Frauen beträgt etwa 3 zu 1. Bei Männern nimmt die Erkrankung ab dem 45. Lebensjahr zu, bei Frauen ab dem 60. Lebensjahr. Die Letalität eines Myocardinfarktes liegt in den Industrieländern heute noch bei etwa 40 – 50%.

Während im Jahre 1990 weltweit 85 Millionen Invaliditätsjahre („Disability Adjusted Life Years“ DALY) auf die koronare Herzkrankheit zurückzuführen waren, wird für das Jahr 2020 mit einer Zahl von 140–160 Millionen DALY gerechnet (2).

Die konservative Therapie der koronaren Herzkrankheit besteht zum einen aus einer Reduktion der bekannten Risikofaktoren. Hierzu gehören der Verzicht auf Nikotin und tierische Fette, medikamentöse Normalisierung eventuell erhöhter Blutfettwerte, beispielsweise mit Statinen oder diätetischen Maßnahmen. Desweiteren sollten bei einem arteriellen Hypertonus die Blutdruckwerte gesenkt und ein bestehender Diabetes mellitus optimal eingestellt werden. Zur konservativen Behandlung einer manifesten koronaren Herzkrankheit gehört ebenfalls die medikamentöse Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Acetylsalicylsäure 100). Es kommen weiterhin Nitrate, Betablocker und langwirksame Calciumantagonisten zum Einsatz (3).

1. Einleitung

Bei einem Großteil der Patienten wird durch diese konservativen Maßnahmen eine deutliche Besserung der klinischen Symptome erreicht. Eine Indikation für eine interventionelle Behandlung ergibt sich, wenn durch konservative Maßnahmen alleine keine ausreichende Verminderung der klinischen Symptomatik erreicht werden kann. Hierfür kommen eine interventionelle Herzkatheterbehandlung oder alternativ eine aortokoronare Bypass-Operation in Frage.

Interventionen mittels Herzkatheter werden hauptsächlich bei koronaren Ein- oder Zweigefäßerkrankungen eingesetzt. Seit einigen Jahren werden auch zunehmend koronare Dreigefäßerkrankungen mittels Herzkatheter behandelt, sofern es sich hierbei um interventionell gut behandelbare Stenosen handelt, oder das Operationsrisiko des Patienten als zu hoch erachtet wird.

Hauptindikation für die aortokoronare Bypass-Operation sind schwere koronare Dreigefäßerkrankungen mit eingeschränkter ventrikulärer Funktion sowie die Hauptstammstenose der linken Koronararterie (4). Jährlich werden weltweit schätzungsweise mehr als eine Million Koronarinterventionen durchgeführt. Das Standardverfahren ist die Ballonkatheterdilatation, die 1977 von Grüntzig eingeführt wurde (5). Bei mehr als jeder zweiten wird dabei ein Stent implantiert (6).

Die Restenoseraten nach sechs Monaten nach Ballonkatheterdilatation liegen bei einfachen Stenosen zwischen 30 und 40%, nach Stent-Implantation verringert sich die Restenoserate auf circa 20 bis 30%(7, 8). Werden komplexe Stenosen oder In-Stent-Restenosen behandelt, so kann die Restenoserate weit über 50% betragen (7, 9, 10).

Zwei Faktoren haben dazu beigetragen, daß sich die In-Stent-Restenose zu einem wesentlichen Problem der interventionellen Kardiologie entwickelt hat. Zum einen werden Koronarstents mit zunehmender Häufigkeit implantiert, zum anderen aber auch vermehrt in komplexen Läsionen und kleinlumigen Gefäßen eingesetzt. Beides hat zu einem vermehrten Auftreten der In-Stent-Restenosen geführt.

1. Einleitung

Zur Behandlung dieser In-Stent-Restenosen kommt als Standardmethode die konventionelle Ballonkatheterangioplastie zum Einsatz (11). Vorangegangene Studien haben für dieses Verfahren Restenoseraten von bis zu 85% bei komplexen Stenosen gezeigt (10,12-16). Da das Auftreten einer In-Stent-Restenose zumindest teilweise durch das Zurückbleiben eines Residualplaques und einer Gewebeproliferation in das Stentlumen begünstigt wird, wurden verschiedene alternative Verfahren getestet, die geeignet erschienen eine Plaqueabtragung im Gefäß durchzuführen (17).

Das erste zur Plaqueentfernung getestete Verfahren war die perkutane direktionale Atherektomie (18) (Abbildung 1). Diese kann jedoch bei Anwendung innerhalb eines Stents zu einer Durchtrennung des Stent-Drahtes und anschließender Gefäßokklusion führen. Dieses kann zu ausgedehnten Myokardinfarkten führen (19,20, 21). Das Verfahren wird in der klinischen Routine heute kaum noch eingesetzt.

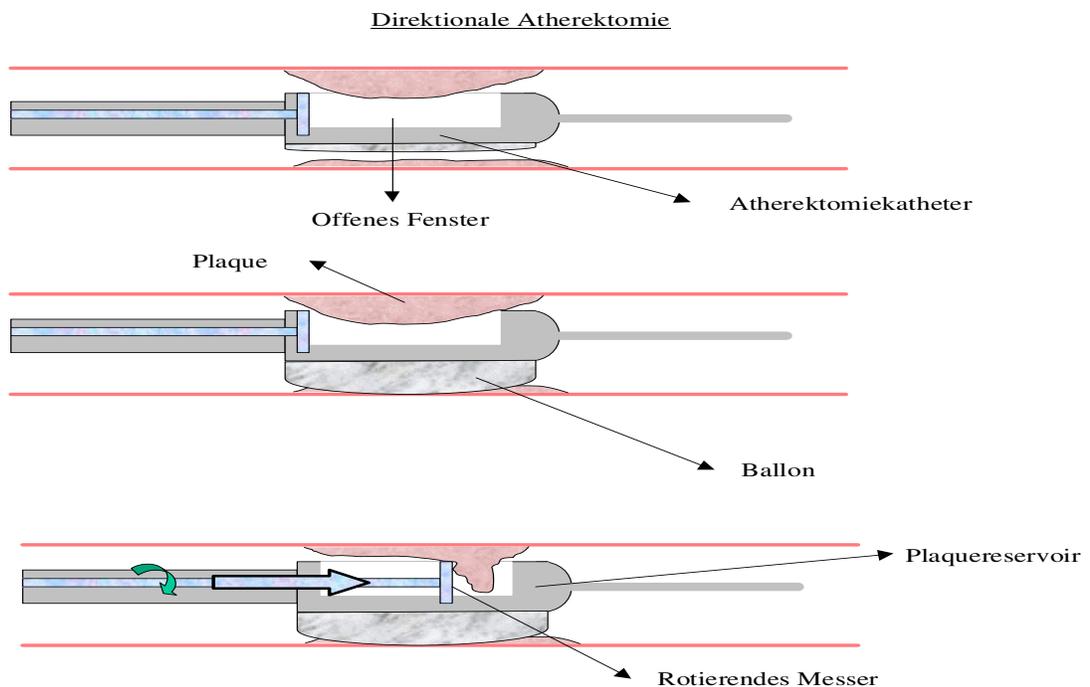


Abbildung 1 Der Atherektomiekatheter wird mit seinem nach einer Seite offenen Fenster in der Stenose positioniert. Durch Entfaltung des an der gegenüberliegenden Seite des Katheters angebrachten Ballons wird das Fenster gegen die Plaque gedrückt. In dem Fenster wird ein rotierendes Messer vorgeschoben, das die Plaquemasse abhobelt und in ein vorne im Katheter gelegenes Reservoir schiebt.

Bei der Rotationsangioplastie wird intracoronares Plaquematerial durch einen Bohrkopf abgetragen (Abbildung 2)(22).

Die Rotationsangioplastie zur Behandlung der In-Stent-Restenose scheint in der Anwendung sicherer als die Atherektomie zu sein (23-28). Die Langzeituntersuchungen zu dieser Methode sind noch nicht abgeschlossen.

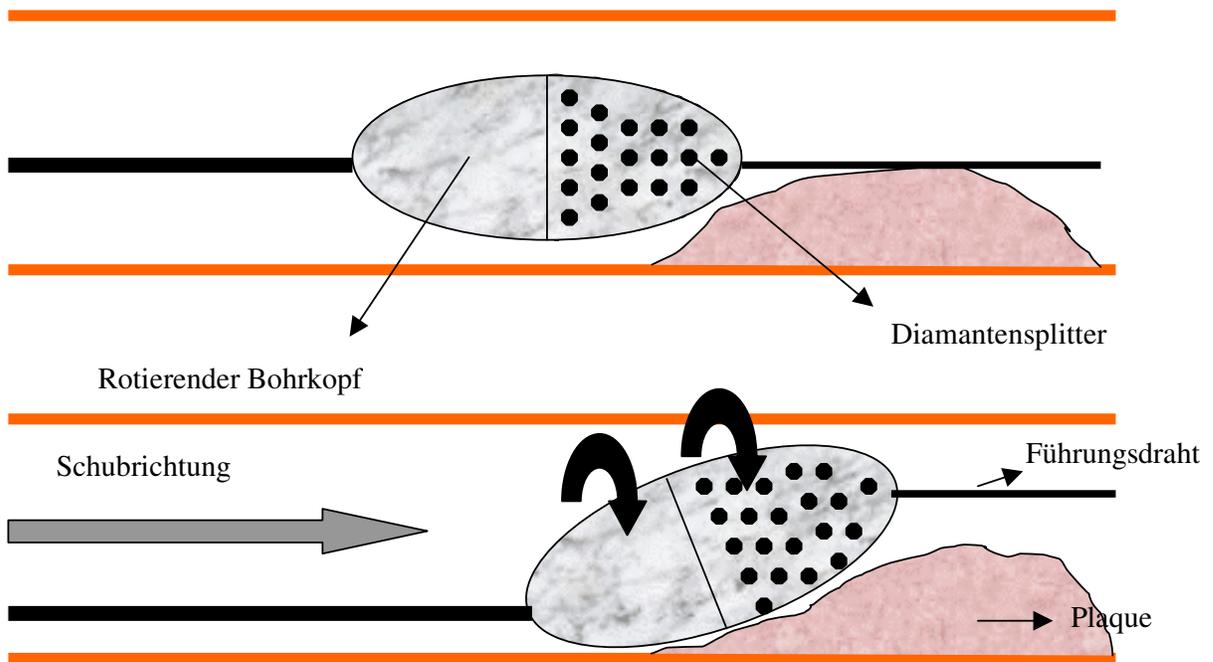


Abbildung 2 Prinzip der Rotablation: Ein mit Diamantsplittern besetzter rotierender Bohrkopf wird auf einem Führungsdraht durch die Stenose geführt. Weiches Material weicht dabei dem Bohrkopf aus, während kalzifizierte stenosierende Strukturen abgefräht werden.

1. Einleitung

Die Excimer Laser Angioplastie wird seit Mitte der achtziger Jahre zur Behandlung koronarer Stenosen eingesetzt (29). Dabei wird die Laserenergie benutzt um vaskuläres Gewebe zu abladieren. Die Mechanismen die zur Ablation führen schließen photochemische, thermale, akustische und mechanische Effekte ein (30, 31, 32). Um das durch die Laserbehandlung verursachte Gefäßwandtrauma zu reduzieren, wird seit Mitte der neunziger Jahre während der Laseraktivierung eine kontinuierliche Infusion physiologischer Kochsalzlösung benutzt (33, 34). Bei der Behandlung nicht gestenteter primärer und zum Teil verkalkter Stenosen konnte durch die Verwendung der Laser-Angioplastie keine Reduktion der Restenoserate gegenüber der Behandlung mit alleiniger Ballonkatheterdilatation erzielt werden (35). Die In-Stent-Restenose stellt jedoch einen neuen Typ der Restenose dar, die aus überwiegend weichem Plaquematerial besteht und nicht verkalkt ist (36). Daher erschien dieses Gewebe optimal für eine Ablation mittels Laserkatheter geeignet, welche seit 1996 bei In-Stent-Restenosen durchgeführt wird (37, 38).

Dabei hat sich die Excimer Laser Coronar Angioplastie (ELCA) bei der Behandlung von In-Stent-Restenosen als sicher und effizient erwiesen (37, 38, 39).

2. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die Langzeitergebnisse nach Einsatz der Excimer Laser Angioplastie der In-Stent-Restenose sind bislang unzureichend untersucht. Insbesondere liegen keine grösseren angiographisch kontrollierten Langzeitstudien vor.

Daher wurde diese Studie durchgeführt, um die klinischen und angiographischen Langzeitergebnisse der Excimer Laser Angioplastie zur Behandlung von In-Stent-Restenosen mit zusätzlicher Ballonangioplastie zu evaluieren.

3. Methodik

3.1. Patienten

In diese prospektive Studie wurden 96 konsekutive Patienten mit koronaren In-Stent-Restenosen nach Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung eingeschlossen. Das Studienprotokoll wurde von der Ethik Kommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt. Die Studie wurde gemäß den Richtlinien der Erklärung von Helsinki durchgeführt.

Es wurden Patienten eingeschlossen, die eine symptomatische In-Stent Restenose oder einen totalen Gefäßverschluss in einem Stent hatten, welcher vor mehr als einem Monat in eine native Koronararterie oder einen Venenbypass implantiert wurde.

Patienten, die einen Myokardinfarkt, angiographische Zeichen eines frischen intraluminalen Thrombus oder Stenosen in Gefäßabschnitten mit grösseren Seitenästen oder Biegungen von mehr als 60 Grad nach visueller Schätzung aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Das durchschnittliche Alter der 96 Patienten betrug 60 ± 10 Jahre. Der jüngste Patient war 29 Jahre, der älteste 76. Einundachzig Patienten waren männlichen Geschlechtes. Die klinischen Hauptrisikofaktoren der koronaren Herzkrankheit in der untersuchten Patientengruppe waren: Diabetes mellitus (28%) (nicht insulinpflichtig: (21%), insulinpflichtig: (7%)), Hyperlipoproteinämie (75%), arterieller Hypertonus (66%), Raucher oder Ex-Raucher(55%) und eine positive Familienanamnese der koronaren Herzkrankheit (39%). (Abbildung 3)

Die Patientengruppe hatte eine hohe Prävalenz der bekannten angiographischen Risikofaktoren für rezidivierende Restenosen (20–26). Eine vorhergehende oder zur Zeit bestehende totale Gefäßokklusion bestand bei 23 Patienten (24%). Bei 20 Patienten wurde der Stent nach wiederholten Restenosen implantiert (21%). Bei 14 Patienten war der Stent in einem aortokoronaren venösen Bypass lokalisiert (14%).

Siebenunddreissig Patienten hatten eine mehrfach (≥ 2 Stents/Gefäß) Stent-Implantation (39%). Bei 68 Patienten waren die Stents in kleinen Gefäßen mit einem Gefäßdiameter von $\leq 3,00$ mm lokalisiert (71%).

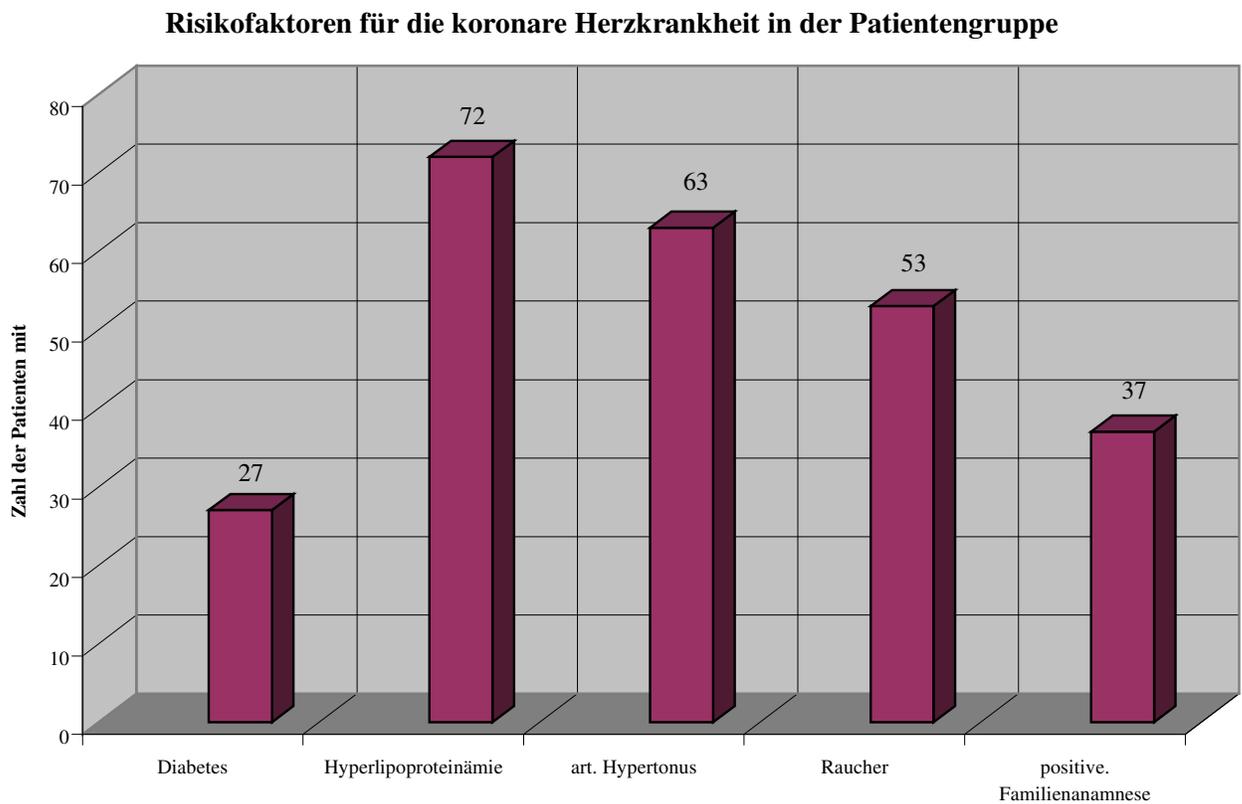


Abbildung 3 Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit

3.2. Behandelte Koronargefäße und Stent-Typen

In der Patientengruppe waren 25 Patienten mit einer koronaren Eingefäß-Erkrankung, 34 Patienten mit einer koronaren Zweigefäßkrankung und 37 Patienten mit einer koronaren Dreigefäßkrankung .

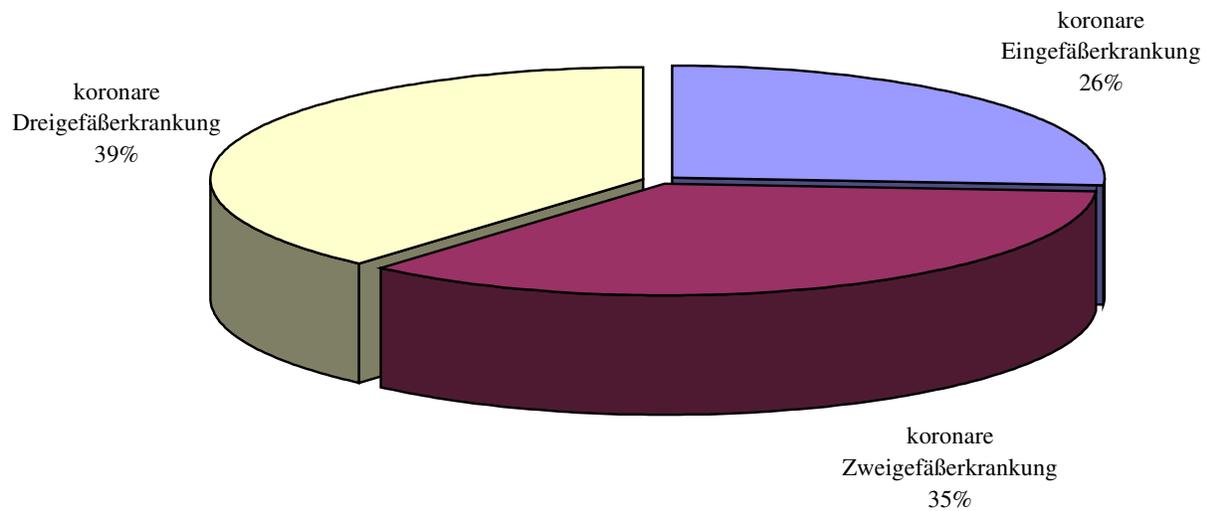


Abbildung 4 Aufteilung der koronaren Herzkrankheit nach betroffenen Gefäßen

Es wurden 82 native Gefäße behandelt. Von diesen Gefäßen waren 42 der Ramus interventricularis anterior der A. coronaria sinistra, 16 der Ramus circumflexus der A. coronaria sinistra und 24 die A. coronaria dextra. Des weiteren wurden vierzehn aortokoronare Venenbypässe behandelt.

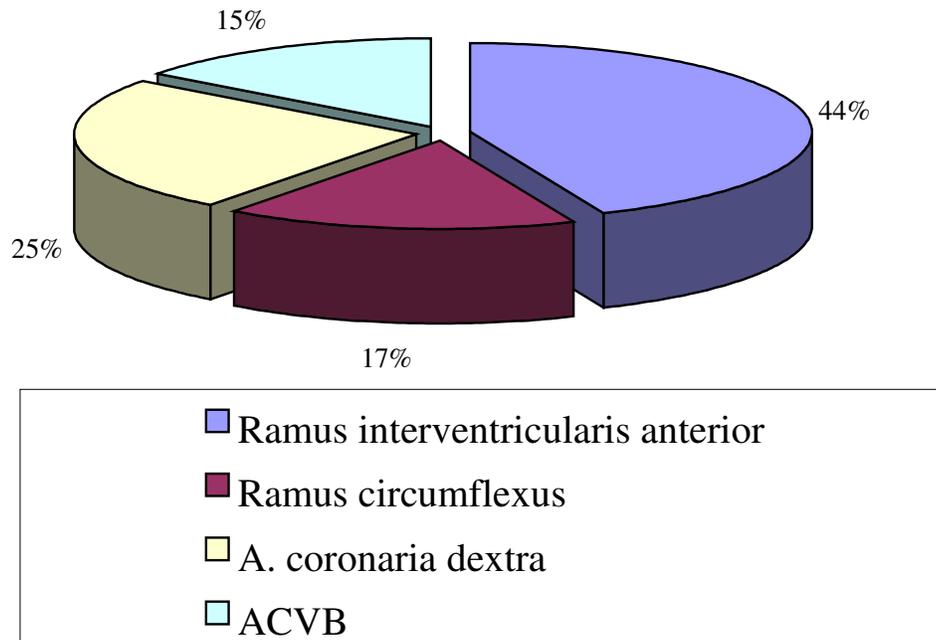


Abbildung 5 *Behandelte Gefäße*

Die Excimer Laser Angioplastie wurde innerhalb 141 koronarer Stents durchgeführt (Tabelle 1).

Benutzte Stent-Typen	Anzahl n
AVE ¹	77
Palmaz-Schatz ²	46
NIR ³	6
BeStent ⁴	3
Multilink ⁵	3
Wiktor ⁶	1
Andere	5

Anschriften der Hersteller:

¹ Applied Vascular Engineering, Santa Rosa, CA, USA

² Johnson & Johnson, Warren, NJ, USA

³ Boston Scientific, Galway, Irland

⁴ Medtronic Instent, Herzlia, Israel

⁵ Guidant/Advanced Cardiovascular Systems, Temecula, CA, USA

⁶ Medtronic, Minneapolis, MN, USA

Tabelle 1 Stent-Typen

Die Mehrheit der benutzten Stents hatten ein modulares Design (AVE-Stents, n=77), 63 Stents hatten ein “slotted tube”-Design und ein Stent “coil design”. Siebenunddreissig der Patienten hatten 2 oder mehr Stents pro Gefäß implantiert. Die Stents wurden 6 ± 3 Monate vor der Laser-Intervention im Bereich der In-Stent-Restenose implantiert (Bereich: 2–16 Monate).

3.3. Excimer Laser Verfahren und begleitende Ballon Angioplastie

Zur Erzeugung der Laser Energie wurde ein Xenon Chlorid Excimer Laser Generator (Spectranetics CVX-300TM, Colorado Springs, CO, USA) benutzt. Das Gerät arbeitete mit einer Wellenlänge von 308 nm. Das Gerät generierte Laser Impulse mit einer Dauer von 135 ns, bei einer Frequenz von 25 bis 40 Hz und einer Energiedichte von 30 bis 60 mJ/mm². Die Laserenergie wurde über mehrfasrige exzentrisch (n=56) oder konzentrisch (n=40) gebündelte fiberoptische Fasern in den Laserkathetern geleitet und appliziert (Vitesse EIITM und Vitesse CIITM). Die Durchmesser der Laserkatheterspitzen betragen 1.4 , 1.7 und 2.0 mm. Von den exzentrischen Kathetern hatten 38 einen Durchmesser von 1.7 mm und 18 einen Durchmesser von 2.0 mm. (siehe Abbildung 6)

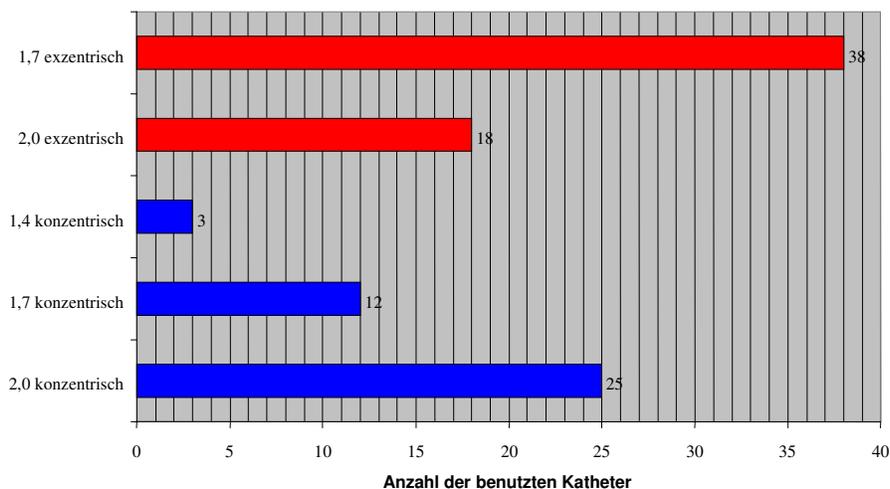


Abbildung 6 *Verwendete Laserkatheter*

Aufbau eines exzentrischen Laserkatheters

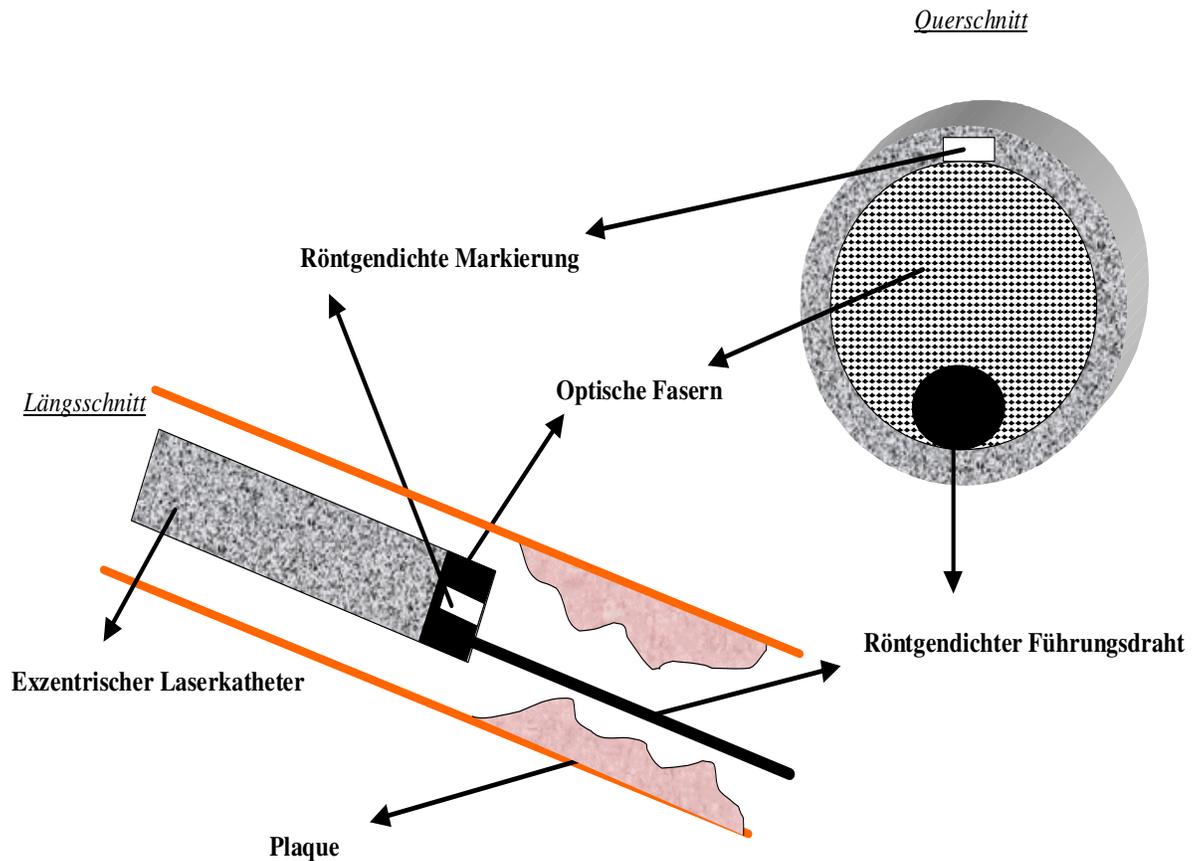


Abbildung 7 Schematischer Aufbau eines exzentrischen koronaren Laserkatheters

Drei Sekunden vor Aktivierung des Lasergenerators wurde eine intracoronare Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung gestartet, die bis zum Ende der Excimer Laser Behandlung beibehalten wurde, um das Gefäßwandtrauma zu minimieren. Nach Einschätzung des Untersuchers wurden zum Erzielen maximaler Abtragung auch mehrfache Durchgänge mit dem Katheter ausgeführt, insbesondere mit den exzentrischen Kathetern. Eine begleitende Ballonangioplastie wurde nach etabliertem klinischen Standardverfahren bei allen Patienten durchgeführt.

3.4. Intravaskulärer Ultraschall

Die intravaskulären Ultraschalluntersuchungen (IVUS) wurden mit einem Sonos 100 System (Hewlett Packard, Andover, Massachusetts) und 20-oder 30 Mhz-Kathetern (Boston Scientific, Waterton, Massachusetts) durchgeführt. Alternativ kam ein Oracle Imaging System 96 mit einem 20 Mhz Katheter (Endosonics, Rancho Cordova, California) zum Einsatz.

Eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung wurde in einer Subgruppe der Patienten vor und nach der Laserbehandlung sowie nach der begleitenden Ballonangioplastie durchgeführt.

Bei 13 Patienten mit insgesamt 21 Stents (13 Palmaz-Schatz Stents [Johnson and Johnson Interventional Systems, Warren, New Jersey] und 8 Micro Stents [Applied Vascular Engineering, Inc., Santa Rosa, California]) wurde eine IVUS-Untersuchung durchgeführt.

Der IVUS-Katheter wurde unter Röntgenkontrolle und unter Berücksichtigung anatomischer Orientierungspunkte intravaskulär positioniert. Die Messung des Gefäßdurchmessers innerhalb des Stentes und der Plaqueausdehnung zwischen den Streben des Stentes wurde während eines manuellen Rückzuges des Katheters an der engsten Stelle ermittelt und mit einem proximalen und einem distalen Referenz-Gefäßdiameter verglichen.

3.5. Medikamentöse Behandlung vor, während und nach der Excimer Laser Angioplastie

Die medikamentöse Behandlung der Patienten vor der Intervention bestand aus 100mg/d Acetylsalicylsäure (ASS) oral. Bei Patienten, die zuvor nicht mit ASS behandelt wurden, wurde die Dosis auf 300mg/d erhöht. Standardmäßig wurden direkt vor der Durchführung der Angiographie 10.000 I.E. Heparin intravenös und 100–200 µg Nitroglycerin intracoronar appliziert. Die medikamentöse Langzeittherapie nach der Intervention bestand aus 100 mg/d ASS oral.

3.6. Quantitative Koronarangiographie

Alle Angiogramme wurden von einem ‚geblindeten‘ Untersucher auf einem Kontron Cardio 500 Gerät für computerisierte quantitative Koronarangiographie analysiert. Dieses Gerät verfügte über ein automatisiertes Kontour Erkennungssystem (Kontron Electronis, Eching, Deutschland) und ist, sofern es erforderlich war, wie zuvor beschrieben manuell justiert worden (38). Eine angiographische Auswertung der Filme wurde vor der Laserbehandlung, nach der Laserbehandlung, nach der begleitenden Ballonangioplastie und nach der Nachuntersuchung in vergleichbaren Projektionen durchgeführt. Der koronare Blutfluß wurde gemäß der TIMI-Klassifikation klassifiziert (40).

3.7. Klinische Verlaufsuntersuchung

Die klinische Verlaufsuntersuchung nach 6-Monaten beinhaltete die Erfassung kardialer Ereignisse und klinischer Symptome wie: Tod (aufgrund kardialer oder sonstiger Genese), Myocardinfarkt (mit ST-Streckenhebung $\geq 0,10$ mV in ≥ 2 Ableitungen, plus einem Creatinkinase-(CK) Anstieg auf mindestens das zweifache der Norm, mit $\geq 6\%$ CK-MB-Fraktion und/oder der Entwicklung einer neuen pathologischen Q-Welle im EKG, gemäß dem Minnesota Code (41)). Das Auftreten von Angina Pectoris Beschwerden wurde gemäß der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (42) registriert.

3.8. Statistische Analysen

Alle Daten sind angegeben als Durchschnittswert \pm Standardabweichung. Andernfalls wird gesondert darauf hingewiesen. Kontinuierliche Variablen wurden mittels gepaartem Student t-test verglichen. Die Assoziation von zwei quantitativen Werten wurde mit dem Korrelationskoeffizienten charakterisiert. Der „Fisher exact“ Test wurde zum Vergleich qualitativer Variablen bei kleinen Fallzahlen eingesetzt. Eine Wahrscheinlichkeit von <0.05 wurde als statistisch signifikant erachtet.

4. Ergebnisse

4.1. Klinische Ergebnisse

Bei allen Patienten wurde ein angiographischer Erfolg (<50% Gefäßdiameterstenose) erzielt, sofern die Läsion mit einem Führungsdraht passiert werden konnte. Bei 11 Prozent der Patienten traten Dissektionen auf. Die Dissektionen entstanden bei 1% der Patienten in Verbindung mit der Laserbehandlung und in 10% nach der zusätzlichen Ballonkatheterdilatation. Bei 2 Patienten kam es zu einer durch die Laserbehandlung bedingten Gefäßwandperforation. Die Perforationen traten distal der Stents auf. Eine dieser Perforationen war durch die zusätzliche Ballonkatheterdilatation bedingt, die andere entstand nach Laserbehandlung eines kleinen Gefäßes mit <2,50 mm distalem Diameter. Beide Perforationen konnten durch eine zusätzliche Stent-Implantation erfolgreich behandelt werden. Eine Herztamponade trat nicht auf. Innerhalb der gestenteten Segmente wurden keine Perforationen beobachtet. Dissektionen im Stent wurden nicht beobachtet. Bei einem Patienten trat nach der Laserbehandlung ein Vasospasmus distal des gelaserten Segmentes auf. Dieser löste sich rasch nach intrakoronarer Nitroglyceringabe.

Bei einem Patienten mit einem bereits nach der Implantation verformten Wiktorstent verformte der Führungsdraht die Stentstreben weiter. Dies blieb ohne klinische Relevanz.

Während des Krankenhausaufenthaltes ereigneten sich kein Q-Wave-Infarkt und kein Todesfall.

Während der Nachbeobachtungsphase erlitt ein Patient einen Myocardinfarkt, welcher zu stationären Aufnahme geführt hat. Ein Patient, der aktiver Raucher war, verstarb ca. eine Woche nach der Intervention zu Hause. Die Todesursache konnte nicht geklärt werden, da keine Autopsie durchgeführt wurde. Es ist wahrscheinlich, daß ein akutes kardiologisches Ereignis den Tod verursacht hat, da der Patient soweit bekannt keine anderen ernsthaften Erkrankungen hatte.

Während der Nachuntersuchung hatten 7 Patienten Angina Pectoris der CCS Klasse I, 20 Patienten hatten Angina Pectoris der CCS Klasse II, 21 Patienten Angina Pectoris der CCS Klasse III und 8 Patienten der Klasse CCS IV. Es bekamen 58% der Patienten im Kontrollzeitraum erneute Angina Pectoris Beschwerden (Abbildung 5).

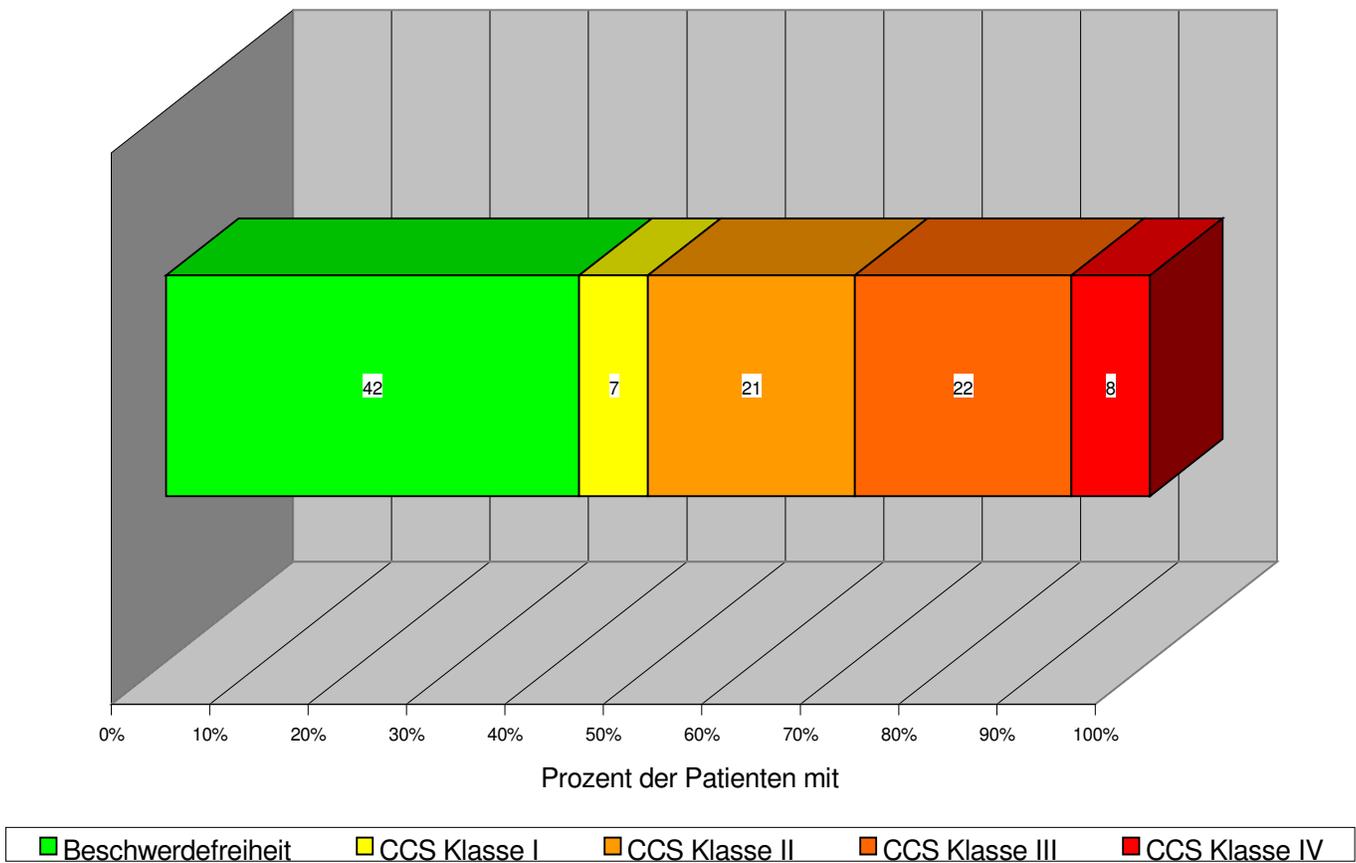


Abbildung 8 Prozentuale Verteilung der Schweregrade der Angina pectoris gemäß der CCS-Klassifikation im Langzeitverlauf

Vierundzwanzig Patienten mußten sich vorzeitig wegen Angina Pectoris Beschwerden einer erneuten Herzkatheteruntersuchung unterziehen. Bei diesen Patienten mußte die Koronarangiographie 2.7 ± 0.9 Monate früher als geplant durchgeführt werden. Zwanzig dieser Patienten wurden an der zuvor mit dem Excimer Laser behandelten Läsion interventionell behandelt.

4.2. Quantitative Koronarangiographie

Bei 89 der 96 Patienten wurde eine Kontrollangiographie im Rahmen der klinischen Nachuntersuchung durchgeführt. Die Reangiographierate betrug 93%. Ein Patient ist vor dem Reangiographietermin verstorben, die anderen sechs Patienten lehnten die erneute Herzkatheteruntersuchung ab, da sie kardial völlig asymptomatisch waren.

Der durchschnittliche Referenzdurchmesser der behandelten Gefäße vor der Intervention war 2.84 ± 0.38 mm (n=89 Patienten). Die durchschnittliche prozentuale Gefäßdiameterstenose lag vor der Intervention bei $77\pm 10\%$ und wurde durch die Laserbehandlung auf $41\pm 12\%$ verringert ($p<0.001$). Bei Gefäßen mit einem Durchmesser von weniger als 3.00mm betrug die Diameterstenose nach der Laserbehandlung $39\pm 11\%$, in Gefäßen mit einem Durchmesser von 3.00mm oder mehr betrug sie $45\pm 9\%$. Die zusätzliche Ballonangioplastie reduzierte die Stenose weiter auf $11\pm 12\%$ ($p<0.001$). Nach sechs Monaten war die durchschnittliche Stenose auf $60\pm 26\%$ ($p<0.001$) gestiegen (siehe Abbildung 9). Bei 65% der Patienten lag eine Restenose von $\geq 50\%$ vor.

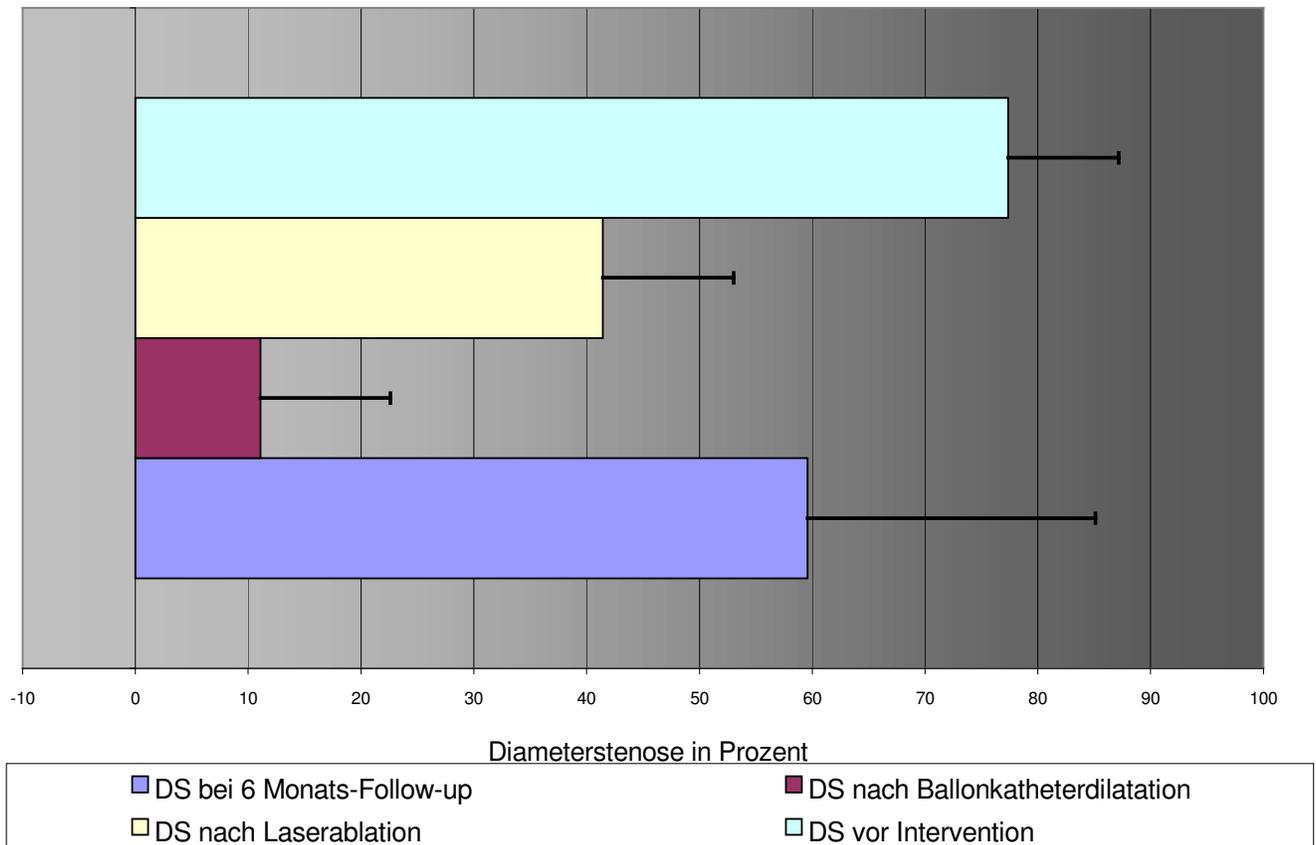


Abbildung 9 Prozentuale Diameterstenosen mit Standardabweichungen

Bei 24 Patienten lag eine mäßiggradige Diameter-Restenose von 50 bis 69% vor. Ebenfalls 24 Patienten hatten eine hochgradige Stenose von 70–99%. Desweiteren hatten 11 Patienten einen totalen Gefäßverschluss.

Die durchschnittliche Länge der restenotischen Läsionen vor der Intervention betrug 16 ± 9 mm (6 totale Gefäßverschlüsse nicht eingeschlossen). Zum Zeitpunkt der Kontrollangiographie betrug dieser Wert 17 ± 10 mm (10 totale Gefäßverschlüsse nicht eingeschlossen). Vor der Intervention hatte die Mehrzahl der Patienten eine Restenose von mehr als 10 mm Länge. Die Inzidenz von Restenosen schien bei Patienten mit einer langen Läsion höher zu sein, als bei Patienten mit einer kurzen Läsion, auch wenn dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war (siehe Tabelle 2).

In der Gruppe der Patienten mit totalem Gefäßverchluß (n=6) hatten 4 einen erneuten totalen Gefäßverschluss.

Patienten mit einer geringgradigen Residualstenose nach der Laserablation (<30%) hatten keine signifikant höhere Rate einer erneuten Restenose als Patienten mit einer höhergradigen Residualstenose (siehe Tabelle 2). In dieser kleinen Untergruppe war ein Trend zu geringeren Restenoserraten zu beobachten, sofern die Residualstenose nach der Laserablation kleiner als 30% war. Es bestand eine positive Korrelation zwischen der aggressiven Abtragung mit einer großen Zunahme des minimalen Lumen Diameters nach der Laserbehandlung und einer großen Zunahme des Gefäßdurchmessers nach begleitender Ballonkatheterdilatation ($r=0.815$, $p<0.001$). Ein großer minimaler Lumen Diameter nach der abschließenden Ballonkatheterdilatation war positiv mit einem großen minimalen Lumen Diameter in der 6-Monats-Kontroll-Angiographie korreliert ($r=0.347$, $p<0.001$). Eine negative Korrelation bestand mit dem Grad der Diameter Restenose ($r=0.229$, $p=0.031$).

Der Gebrauch von größeren Laserkathetern bewirkte einen größeren minimalen Lumen Diameter nach der Laserbehandlung (1.4mm: 1.14 ± 0.30 mm; 1.7mm : 1.59 ± 0.21 mm; 2.0 mm: 1.88 ± 0.17 mm; $p<0.01$) und eine geringere Diameterstenose (1.4 mm: $61\pm 13\%$; 1.7: $42\pm 9\%$; 2.0 mm: $39\pm 13\%$; $p<0.04$). Eine Verwendung von Laserkathetern unterschiedlicher Größe zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Rate der wiederholten Restenosen. Bei der Verwendung von exzentrischen Laserkathetern gab es eine Tendenz zu geringeren Restenoserraten, auch wenn die statistisch nicht signifikant war. Ein hohes Katheter/Gefäßverhältnis (≥ 0.7) hatte keinen positiven Effekt auf die Restenoserrate.

Durchschnittlich wurden 5 ± 3 Passagen mit dem Laser durchgeführt. Mehr Durchgänge mit dem Laser führten zu keinem statistisch signifikanten Anstieg des minimalen Lumen Diameters (≤ 4 Durchgänge: 1.73 ± 0.23 mm; 5-8 Durchgänge: 1.73 ± 0.28 mm; >8 Durchgänge: 1.72 ± 0.18 mm; $p>0.83$) oder einer weiteren Verringerung der Residualstenose. Es gab keinen Unterschied in der Restenoserrate nach einer unterschiedlich Anzahl von Durchgängen mit dem Laser (≤ 4 vs. 5-8 vs. ≥ 9 ; $p>0.05$).

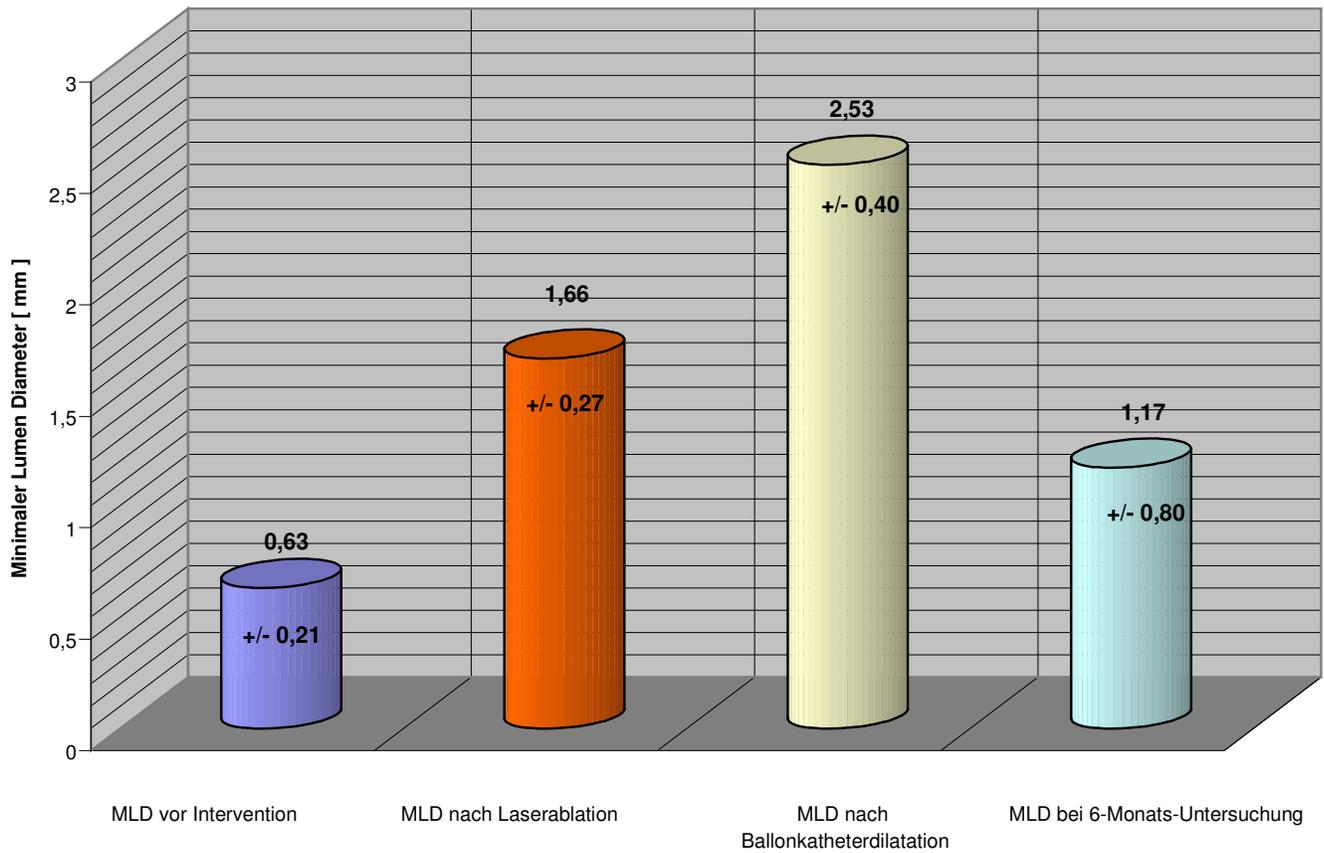


Abbildung 10 Minimaler Lumen Diameter (MLD) mit Standardabweichung

Dieses Ergebnis konnte sowohl bei der Verwendung von konzentrischen Kathetern, als auch bei der Verwendung von exzentrischen Kathetern beobachtet werden.

Die durchschnittlich verwendete Energiedichte bei der Laserbehandlung betrug 46 ± 4 mJ/mm². Der durchschnittliche Ballonentfaltungsdruck bei der zusätzlichen Ballonkatheterdilatation betrug 11 ± 4 Atmosphären.

Bei den Patienten, bei denen der Stent in einem venösen Bypassgefäß lokalisiert war, ergaben sich in Hinsicht auf die Restenoserate keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Patienten, die den Stent in einem nativen Gefäß hatten (siehe Tabelle 2).

Patienten mit einem kleinen Gefäßdiameter (<3mm) hatten hinsichtlich der Restenoserate keinen signifikanten Unterschied gegenüber Patienten mit einem großen Gefäßdiameter (≥ 3 mm). (siehe Tabelle 2)

Auch bei Patienten mit multiplen Stents ergab sich keine signifikante Erhöhung der Restenoserate, im Vergleich zu Patienten mit nur einem Stent . (siehe Tabelle 2)

Die Patientengruppe mit einem akuten totalen Gefäßverschuß und/oder einem totalen Gefäßverschuß in der Krankengeschichte hatte eine Restenoserate vergleichbar der von Patienten ohne totalen Gefäßverschuß. (siehe Tabelle 2)

Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit wie Hyperlipoproteinämie, arterieller Hypertonus, Rauchen, positive Familienanamnese oder Diabetes mellitus hatten in der analysierten Patientengruppe keine signifikant höhere Restenoserate als Patienten ohne die jeweiligen Risikofaktoren ($p \geq 0.05$ für jeden Faktor) (siehe Tabelle 3). Patienten mit Diabetes mellitus und einer langen Läsion tendierten zu einer höheren Restenoserate (Läsion ≤ 10 mm, 7 Patienten: 43% Restenoserate; Läsion: 11 – 20 mm , 14 Patienten: 71% Restenoserate; Läsion ≥ 20 mm, 5 Patienten: 100% Restenoserate, $p=0.059$).

Der koronare Fluß vor der Intervention wurde als TIMI 0 bei 6 Patienten mit totalem Gefäßverschuß, TIMI 1 bei 4 Patienten (4%), TIMI 2 bei 10 Patienten (11%) und TIMI 3 bei 76 Patienten (79%) klassifiziert.

4. Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Kontrollangiographie wurde der koronare Fluß bei 10 Patienten (11%) als TIMI 0, bei 3 Patienten (3%) als TIMI 1, bei 4 Patienten (5%) als TIMI 2 und bei 72 Patienten (81%) als TIMI 3 klassifiziert.

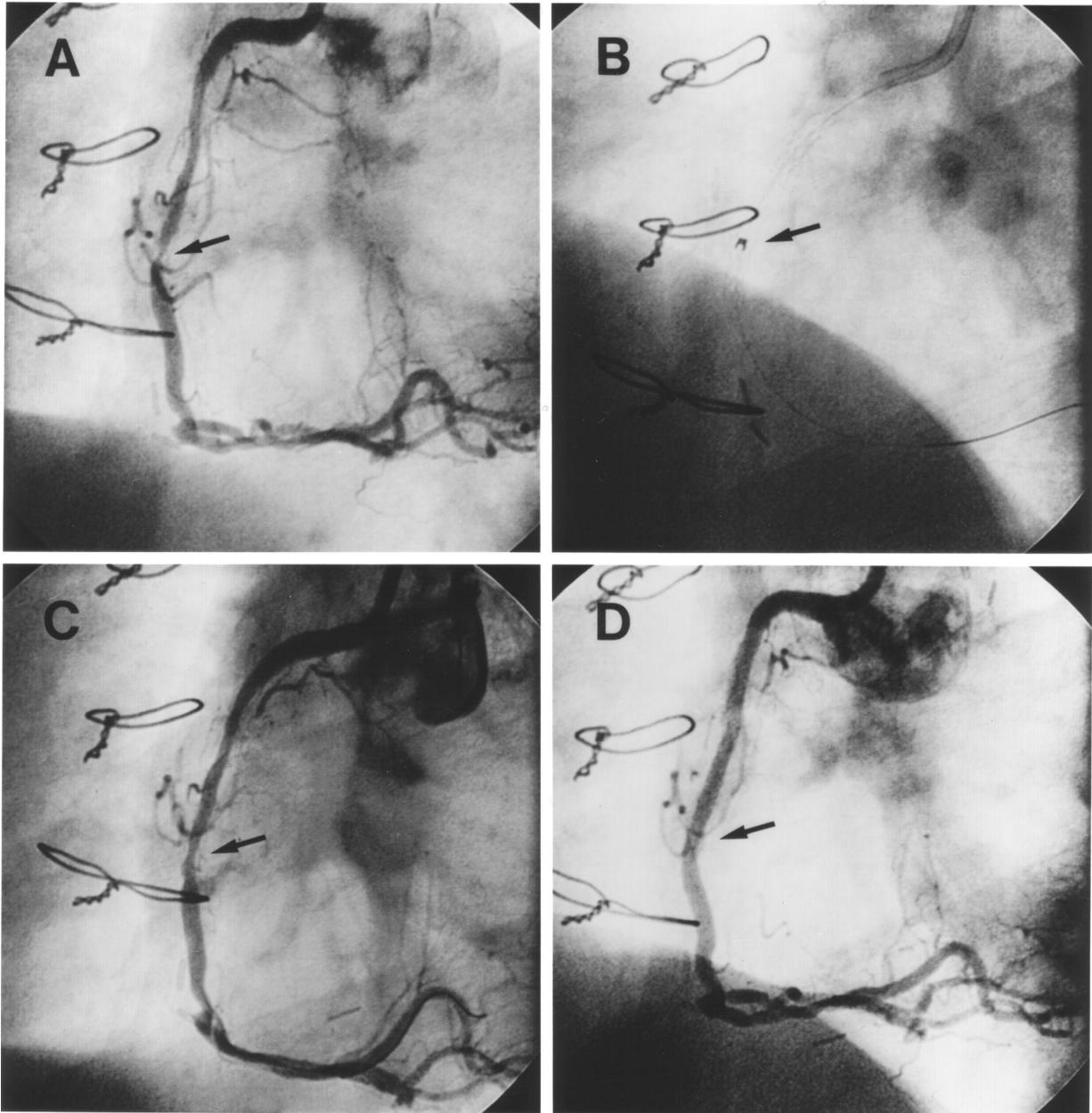


Abbildung 11 Koronare Angiographie einer In-Stent-Restenose der rechten Koronararterie nach Laserangioplastie. A: Aufnahme eines stenosierten Palmaz-Schatz-Stentes vor der Intervention B: Positionierter exzentrischer Laserkatheter mit Markierung C: Angiographie nach 5 Passagen mit dem Laserkatheter mit Lumengewinn D: Aufnahme nach der begleitenden Ballonkatheterdilatation mit weiterem Lumengewinn

4. Ergebnisse

	Behandelte Patienten	Patienten mit wiederholter Restenose	Prozent	p-Wert
Länger der Läsion				
≤10mm	22	12	55	0.34
≥10 mm	67	69	69	
Residualstenose nach ELCA				
< 30%	9	4	44	
≥30%	80	54	68	0.17
Durchmesser des Laser-Katheters				
1,4	2	2	100	
1,7	46	27	59	0.45
2,0	41	28	68	
Kathetertyp				
Konzentrisch	39	26	67	0.82
Exzentrisch	50	31	62	
Katheter-Gefäß-Verhältnis				
0,45 - 0,69	67	43	64	0.92
0,70 - 0,95	22	15	68	
Stentposition				
Bypass	13	8	62	0.92
natives Gefäß	76	51	67	
Gefäßdurchmesser				
≤ 3,00 mm	63	39	62	0.45
≥ 3,00 mm	26	19	73	
Gefäßdurchmesser nach PTCA				
≤ 2,50 mm	38	29	76	
> 2,50 – 3,00 mm	40	22	55	0.10*
≥ 3,00 mm	11	6	55	
Stents pro Gefäß				
≥ 2 Stents	38	23	61	0.83
Einfach	51	34	67	
Vorgeschichte eines totalen Gefäßverschlusses				
Ja	21	13	62	0.99
Nein	68	43	63	
* ≤ 2,00 mm vs. > 2,50 - 3,00 mm: 76% vs. 55%, p=0.045				

Tabelle 2 Restenoserraten

4. Ergebnisse

	behandelte Patienten	Patienten mit wiederholter Restenose	Prozent	p-Wert
Hyperlipoproteinämie	68	45	66	0.91
Keine Hyperlipoproteinämie	21	13	62	
Diabetes Mellitus	26	18	69	0.79
Kein Diabetes Mellitus	63	40	63	
Arterieller Hypertonus	60	43	72	0.05
kein art. Hypertonus	29	15	52	
Raucher	49	34	69	0.24
kein Raucher	40	24	60	
positive Familienanamnese	35	21	60	0.72
negative Familienanamnese	54	37	69	

Tabelle 3 Restenoseraten mit Risikofaktoren

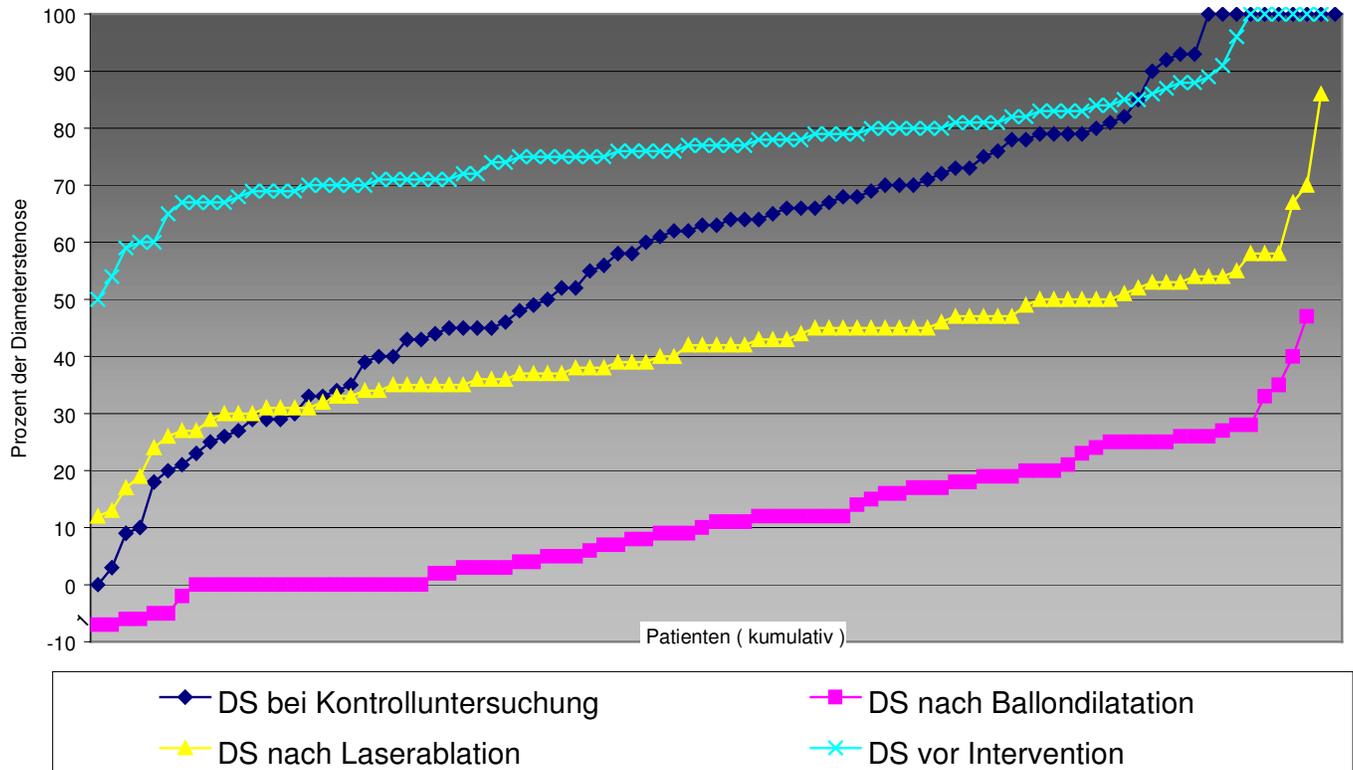


Abbildung 12 Diameterstenose im Studienverlauf: Prozentdiameterstenose gemessen mit der quantitativen Koronarangiographie vor Intervention, nach Laserablation, nach Ballondilatation und bei der 6-Monats-Kontrolluntersuchung. Die Diameterstenose hat sich nach der Laserablation und nach der Ballonkatheterdilatation signifikant verringert ($p < 0.001$). Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung zeigte sich ein signifikanter Verlust der Gefäßdurchmesser ($p < 0.001$).

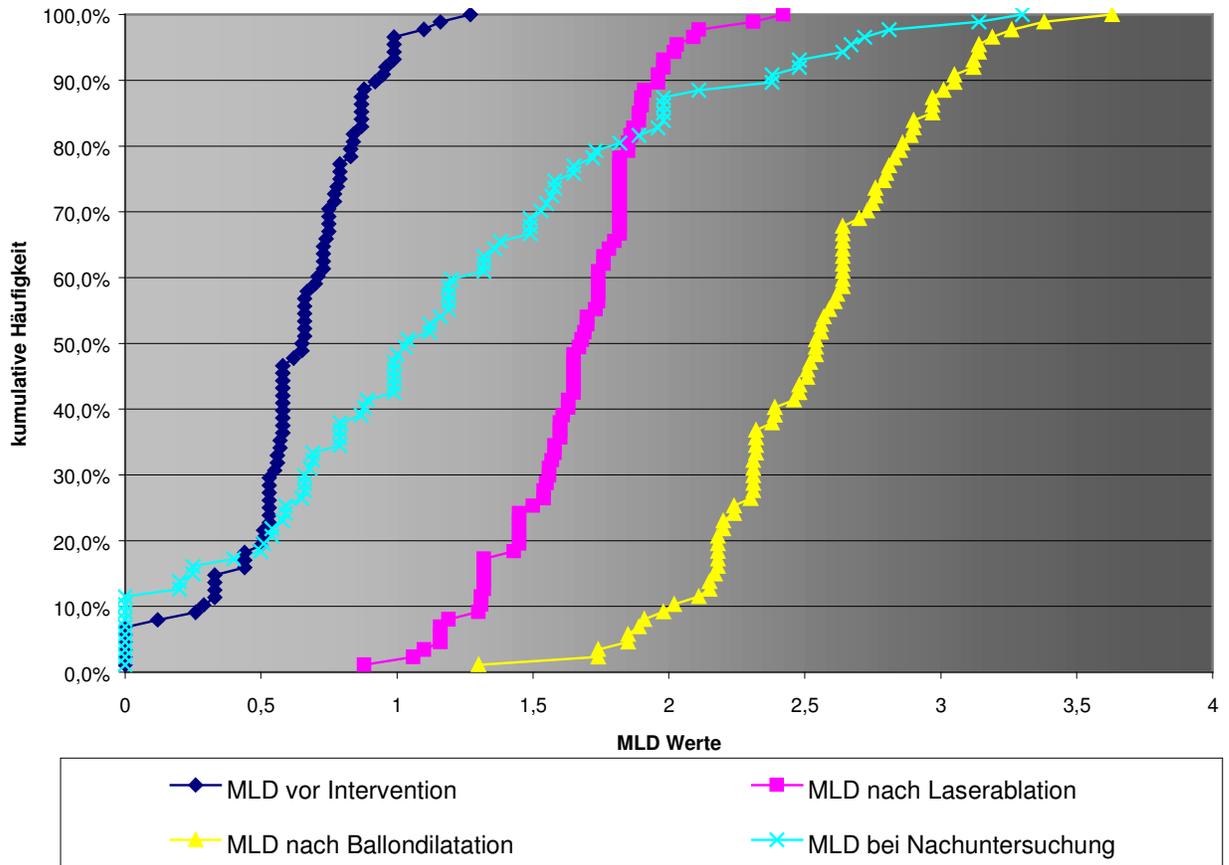


Abbildung 13 Der minimale Lumendiameter (MLD) im Studienverlauf

4.3. Intravaskuläre Ultraschalluntersuchung

Plaques mit inhomogenem Echomuster wurden in 15 von 21 Stenosen gefunden. Die anderen 6 Läsionen setzten sich aus Plaquematerial mit homogenem Echomuster zusammen. Die IVUS-Untersuchung nach der Excimer Laser Behandlung zeigte ein glattes Abtragungsprofil mit einer scharfen inneren Begrenzung der Plaques in 11 von 21 Läsionen.

Es zeigten sich in der Patienten-Subgruppe mit IVUS-Untersuchung keine Dissektionen. Es wurden jedoch nach der Laserbehandlung in 6 von 21 Läsionen kleine Intimaeinrisse festgestellt. In einer Läsion wurde distal des Stentes ein Hämatom entdeckt, welches an der Stentstreben-grenze begann und sich nach distal fortsetzte. Beschädigungen an den Stentstreben wurden bei der Ultraschallanalyse nicht beobachtet.

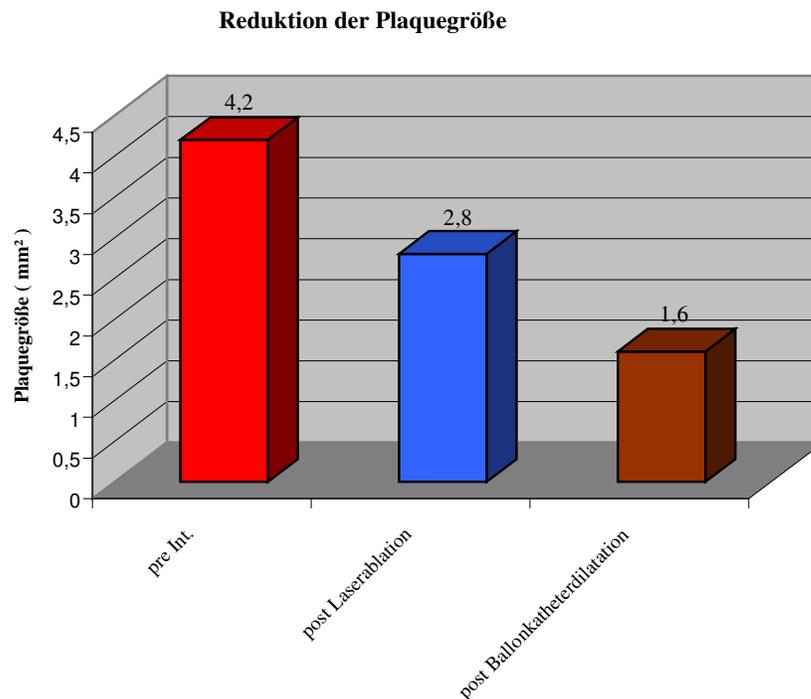


Abbildung 3 Reduktion der Plaquegröße gemessen mittels intravaskulärer Ultraschalluntersuchung

4. Ergebnisse

Die Laser Angioplastie reduzierte die Plaquegröße um $34\pm 22\%$ (15%–69%). Die begleitende Ballonangioplastie bewirkte eine weitere Reduktion der Plaquegröße innerhalb des Stents um $65\pm 16\%$ (46%–94%) ($p<0.01$).

Der Anteil der Laserablation an der gesamten Reduktion der Plaquegröße im Stent betrug $52\pm 34\%$. Der Stentdiameter stieg um $21\pm 14\%$ ($p<0.01$) nach der begleitenden Ballonangioplastie an.

(IVUS-Bilder)

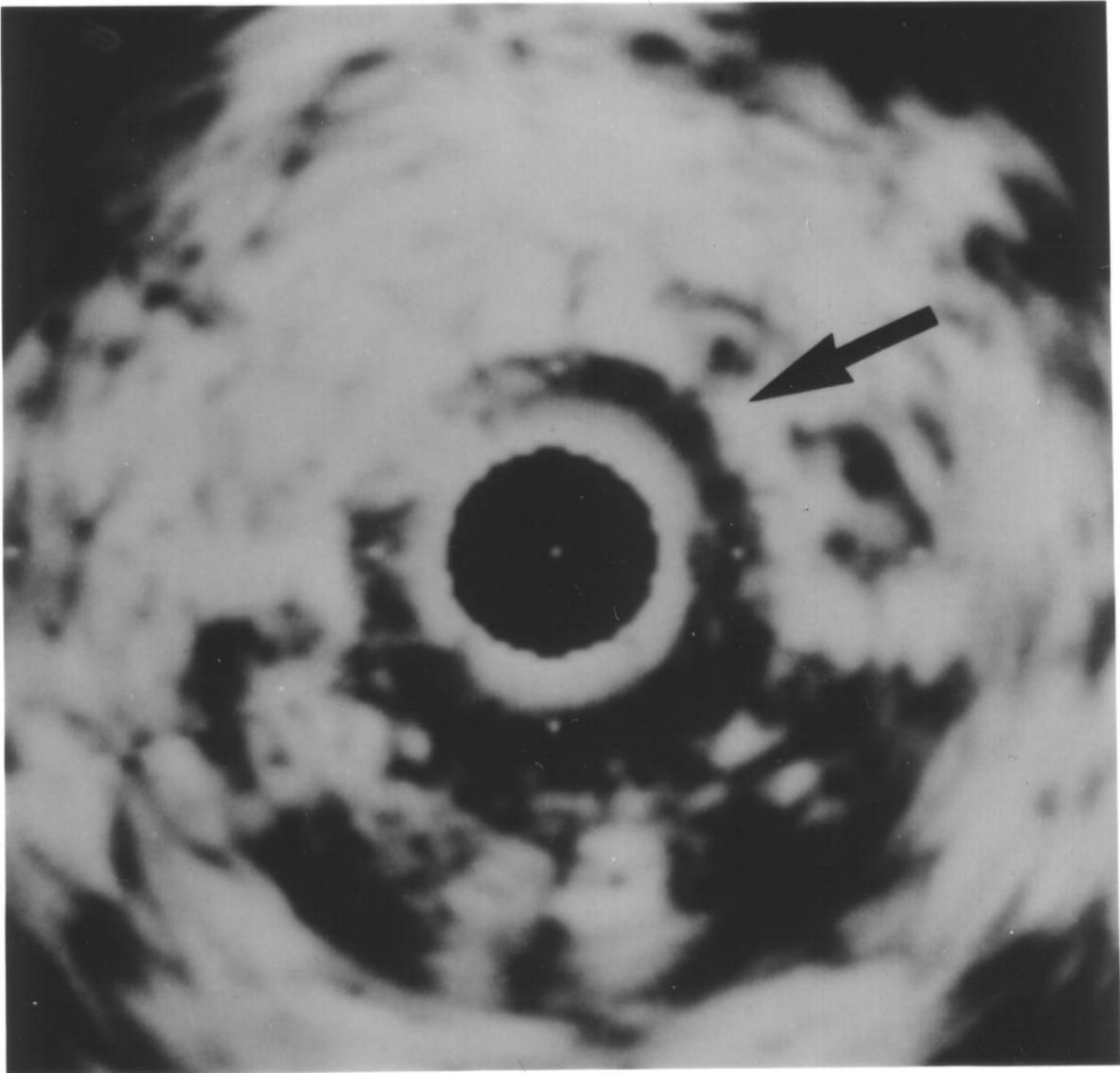


Abbildung 14 Aufnahme einer intravaskulären Ultraschalluntersuchung nach erfolgter Laserablation einer In-Stent-Restenose. Der Pfeil markiert die glatten Plaqueinnenränder.

4.4. Behandlung nach 6-Monaten

Nach der Sechs-Monats-Kontrolluntersuchung wurde die Hälfte der Patienten rein medikamentös behandelt (n=48). Die anderen Patienten benötigten erneute Interventionen. Siebzehn Patienten erhielten eine aortokoronare Bypassoperation. Bei 11 Patienten wurde eine erneute Ballonkatheterdilatation durchgeführt. Eine erneute Laserkatheterablation wurde bei 6 Patienten durchgeführt, und bei 13 Patienten wurde eine Rotablation durchgeführt. Die Auswahl der Technik zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung wurde in das klinische Ermessen des Untersuchers gestellt.

Die ereignisfreie Überlebensrate ohne koronare Intervention betrug in der gesamten Studie 50% der Patienten.

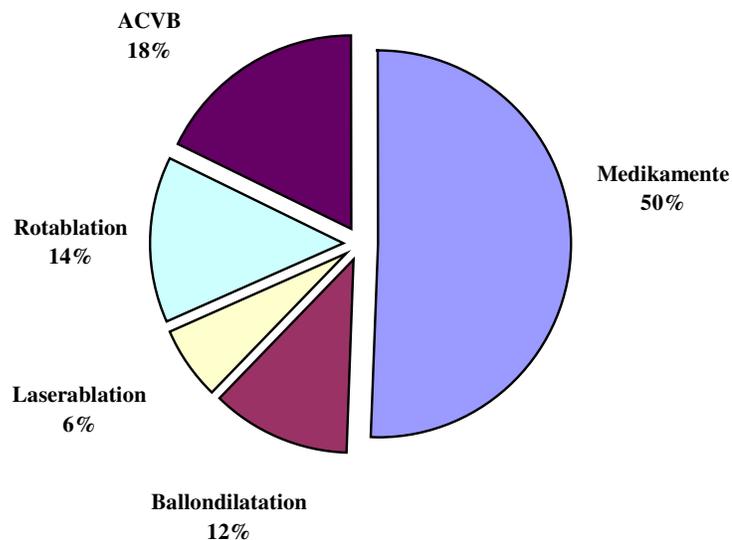


Abbildung 15 *Behandlung nach 6 Monaten*

5. Diskussion

Es besteht eine zunehmende Notwendigkeit zur Entwicklung alternativer Verfahren zur Ballonangioplastie bei der Behandlung koronarer In-Stent-Restenosen.

Die Excimer Laser Angioplastie hat sich in ersten Pilotuntersuchungen als sicheres und effektives Verfahren zur Behandlung der In-Stent-Resteose erwiesen (37, 43). Die Laserablation hat in der behandelten Patientengruppe ausgezeichnete akute angiographische Resultate erzielt. Die Langzeiterfolge dieser Technik blieben zu analysieren. Diese Studie beschreibt die bislang grösste Patientengruppe, die mit dem Excimer Laser bei In-Stent-Restenose behandelt und klinisch und angiographisch nach 6 Monaten nachuntersucht wurde.

5.1. Klinische Ergebnisse

Die Akutergebnisse stimmen mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen insofern überein, dass durch die Laserablation ein signifikanter Lumengewinn möglich war und die Intervention hierbei sicher durchgeführt werden konnte.

Der Langzeiterfolg der Behandlungsmethode war eingeschränkt, da mehr als die Hälfte der Patienten wiederholt Angina Pectoris Symptome während des Beobachtungszeitraumes bekommen hat. Diese haben bei 25% der Patienten zu einer vorzeitigen angiographischen Kontrolle geführt, verbunden mit einer beachtlichen Anzahl von erneuten Revaskularisationen der Zielgefäße. Die Inzidenz des Myokardinfarktes und des Todes war gering und vergleichbar der Inzidenz bei alleiniger Ballonangioplastie in Stents (10,12–16).

5.2. Angiographische Ergebnisse

Die angiographischen Ergebnisse waren nur bedingt zufriedenstellend. Es zeigte sich ein signifikanter Spätverlust des Gefäßdurchmessers bei der 6-Monats-Kontrollangiographie, welcher zu einer durchschnittlichen Stenose von 60% und einer Restenoserate von 65% führte. Die Restenoserate schien verglichen mit kurzen Läsionen, in langen Läsionen höher zu sein, insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus. Bei Patienten, die wegen eines totalen Gefäßverschlusses behandelt worden waren, lag die Restenoserate extrem hoch. Die hohe Restenoserate bei diesen Patienten steht in Einklang mit einer kürzlich veröffentlichten Studie, die gezeigt hat, daß unabhängig vom benutzten Kathetertyp in 83% der Fälle eine Revaskularisation des betroffenen Gefäßes notwendig wurde, sofern es sich um einen totalen Gefäßverschluß innerhalb eines Stents gehandelt hat (44).

Die angiographische Restenoserate war hoch, jedoch hatte eine relativ große Patientengruppe von 24 Patienten eine nur moderate Restenose von 50 bis 69%. Diese Patienten hatten zwar angiographisch eine Restenose, diese Restenosen waren jedoch weder hämodynamisch kritisch, noch erforderten sie eine Reintervention.

Die Inzidenz von Restenosen in kleinen Gefäßen von weniger als 3 mm Durchmesser erschien ähnlich der Inzidenz in größeren Gefäßen mit einem Durchmesser von mehr als 3 mm zu sein. Frühere Studien haben den Schluß nahegelegt, daß in Gefäßen mit einem Durchmesser von weniger als 3 mm, die wegen einer In-Stent Restenose behandelt wurden, die Restenoserate höher war (45, 46). In dieser Hinsicht sind die Ergebnisse dieser Studie überraschend, könnten jedoch dadurch erklärt werden, daß in kleineren Gefäßen eventuell eine relativ größere Plaquemasse abladiert wurde.

Die hohe Restenoserate mag teilweise durch die zurückhaltende Technik der Ablation in dieser Studie erklärt werden. Eine aggressivere Abtragung in einer Untergruppe mit Patienten, die eine geringe Residualstenose nach Laserbehandlung (<30%) hatten, zeigte eine Assoziation mit einer geringeren Restenoserate, als sie bei Patienten mit einer höhergradigen Residualstenose nach Laserbehandlung zu beobachten war. Diese Ergebnisse erreichten in der kleinen Patientengruppe jedoch keine statistische Signifikanz. Sie sollten in einer größeren Studie kontrolliert werden, zumal kürzlich publizierte Daten aus einer kleineren Studie darauf hinweisen, dass durch sehr aggressive Gewebeabtragung mittels Laserkatheter vergleichsweise bessere Langzeitergebnisse erzielt werden können (43).

Durch den vorsichtigen Gebrauch der Laserangioplastie und den Gebrauch von relativ kleinen Kathetern in dieser Studie, lag die durchschnittliche Stenose nach der Laserablation bei 41%. Dieser Grad der Diameterstenose könnte auch mit einer unzureichenden Wirksamkeit der Laserbehandlung erklärt werden, wie von anderen Arbeitsgruppen diskutiert wurde, und könnte mit einer unzureichenden Fähigkeit dieser Technik bei der Gewebeabtragung zusammenhängen (47, 48).

Die Patienten in dieser Studie hatten multiple Risikofaktoren für die Entwicklung einer Restenose wie z.B. früherer totaler Gefäßverschluß, multiple Stents oder Stentlokalisierung in einem venösem Bypass (45, 49, 50). Obwohl ein signifikanter Einfluß auf das Auftreten einer Restenose für keinen dieser einzelnen Risikofaktoren nachgewiesen wurde, hat das Vorhandensein multipler Risikofaktoren in dieser Gruppe das klinische Ergebnis der Patienten möglicherweise negativ beeinflusst und eventuell zu einer Unterbewertung des Wertes dieser Lasertechnik geführt.

Die Rate der Restenose in der untersuchten Patientengruppe war hoch. Dennoch scheint sie mit den alternativen Methoden zur Abtragung wie z.B. Rotablation mit Restenoserraten von 78% in diffusen Läsionen (26, 51) vergleichbar zu sein, sofern man das Risikoprofil in dieser Patientengruppe berücksichtigt. Verglichen mit den Ergebnissen von kürzlich veröffentlichten Studien zu alternativen Methoden, wie z.B. der Implantation von neuen Stents in In-stent-Stenosen, mit Restenoserraten zwischen 46 und 72 % (52, 53), können die Ergebnisse dieser Studie nicht als vorteilhaft betrachtet werden.

5.3. Limitierende Faktoren dieser Studie

Diese Studie war nicht randomisiert und es gab keinen Vergleich zu einer konventionellen Ballonangioplastie. Sechs Patienten verweigerten die Kontrollangiographie nach sechs Monaten. Diese Patienten waren jedoch alle kardial asymptomatisch, so daß davon ausgegangen werden kann, daß sie keine oder nur eine geringe Restenose entwickelt haben. So hat womöglich der Ausschluß von 6% der Patienten mit positivem klinischen Verlauf die Analyse der Restenoserrate negativ beeinflußt.

Obwohl dies die größte beschriebene Patientengruppe ist, die einer In-Stent Laserbehandlung mit systematischer Kontrollangiographie unterzogen wurde, ist die Anzahl der Patienten relativ gering. Dieses ist besonders für die Analyse der Subgruppen von Bedeutung, in denen verschiedene Trends entdeckt wurden, die in einer größeren Patientengruppe statistische Signifikanz erlangen könnten. Aus diesem Grunde sollten größere Studien hierzu durchgeführt werden, um unsere Ergebnisse zu bestätigen.

6. Schlussfolgerungen

Die klinischen und angiographischen Langzeitergebnisse dieser Patientengruppe waren nicht zufriedenstellend. Die Daten konnten nicht sicher zeigen, daß Patienten von einer aggressiveren Laserabtragung profitieren. Die Ergebnisse weisen nicht daraufhin, dass der Einsatz der Excimer Laser Coronar Angioplastie zur Behandlung der In-Stent-Restenose therapeutische Langzeitvorteile verschafft. Für eine endgültige Bewertung des Wertes der Excimer Laser Angioplastie bei In-Stent-Restenosen ist es noch zu früh, da es möglicherweise bestimmte Läsionen gibt, die sich mit der Laserablation besser behandeln lassen als mit konventionellen Verfahren.

Ähnliche Studien zur Ballonangioplastie und Abtragungsverfahren haben geringere Restenoseraten erreicht, als dies in dieser Studie erreicht werden konnte. In anderen Studien zeigte sich hingegen zum Teil auch eine höhere Restenoserate als in dieser Studie (10,12-16, 44).

Unterschiedliche Ergebnisse wurden bei der Perkutanen Transluminalen Coronar Angioplastie bei der Behandlung von fokalen und „diffusen“ In-Stent-Restenosen erreicht. Bei der Behandlung von fokalen Läsionen zeigten sich bessere Langzeitergebnisse (10,12-16, 44).

In der veröffentlichten Literatur zeigt sich eine beträchtliche Variation der Ergebnisse und der angiographischen Resultate.

Um zu differenzieren, ob die alleinige Perkutane Transluminale Coronar Angioplastie oder die Excimer Laser Angioplastie mit einer geringeren Restenoserate einhergeht, wird es nötig sein den klinischen Langzeitverlauf der Patienten nach Verwendung beider Verfahren in einer randomisierten Studie zu überprüfen. Hierbei sollten sowohl die Länge der Läsion, als auch die Morphologie der Läsion eine besondere Beachtung finden.

Die Daten dieser Studie sollten dazu Anlaß geben, bei dieser randomisierten Studie Patienten mit „diffusen“ Läsionen und/oder Diabetes mellitus auszuschließen. Bei ihnen erscheint die Restenoserate nach Excimer Laser Angioplastie unakzeptabel hoch zu sein.

7. Zusammenfassung

Die Laserangioplastie hat sich als sicher und effektiv bei der Behandlung von koronaren Stenosen erwiesen. Diese Studie hatte zum Ziel die Langzeitergebnisse der Laserangioplastie bei der Behandlung der In-Stent-Restenose zu evaluieren. Hierfür wurde bei 141 Stents in 96 Patienten eine Laserangioplastie mit begleitender Ballonkatheterdilatation und eine 6-monatige klinische und angiographische Nachbeobachtung durchgeführt.

Im Beobachtungszeitraum trat nur ein plötzlicher Todesfall und ein dokumentierter Myokardinfarkt auf. Neunundvierzig Patienten entwickelten eine Angina Pectoris der CCS Klasse II oder höher. Bei 93% der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde eine Kontrollangiographie durchgeführt. Die quantitative Koronarangiographie ergab eine durchschnittliche Diameterstenose von $77\pm 10\%$ vor der Intervention. Nach der Laserangioplastie betrug die mittlere Diameterstenose $41\pm 12\%$ und nach der begleitenden Ballonkatheterdilatation $11\pm 12\%$ ($p < 0.001$). Bei der Kontrollangiographie nach 6 Monaten war die mittlere Diameterstenose wieder auf $60\pm 26\%$ ($p < 0.001$) angestiegen. Bei 48 (54%) Patienten betrug die Diameterstenose 50% oder mehr. Bei 24 Patienten war die Diameterstenose 70% oder höher. Bei 10 Patienten traten totale Gefäßverschlüsse auf. Bei Patienten mit Diabetes mellitus und längeren stenosierenden Läsionen oder totalen Gefäßverschlüssen ($p = 0.059$) zeigte sich eine Tendenz zu einer erhöhten Restenoserate. Achtundvierzig Patienten (50%) wurden nach 6 Monaten medikamentös behandelt. Bei 30 Patienten (31%) war eine erneute Intervention nötig. Siebzehn Patienten (18%) wurden einer aorto-koronaren Bypassoperation unterzogen. Die ereignisfreie Überlebensrate betrug in dieser Studie 50%.

In dieser Studie zeigte die Laserangioplastie der In-Stent-Restenose eine hohe Rate von wiederholten Restenosen. Dieses lässt den Wert der Laserangioplastie bei der Behandlung der In-Stent-Restenose zumindest fragwürdig erscheinen.

Zur Behandlung der In-Stent-Restenose sollten alternative Verfahren evaluiert werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Classen M., Diehl V.D., Kochsiek K.K., Innere Medizin, S. 1114; 4. Auflage, Urban und Schwarzenberg, 1998
2. Ounpuu S., Anand S., et al. The impending global epidemic of cardiovascular diseases, *European Heart Journal*, 2000; 21(11):880-3
3. Köster R., Kähler J., et al. Interventionelle Behandlung der koronaren Herzerkrankung, *Medizinische Monatsschrift*, 2000; 5: 149 – 156
4. Caracciolo E.A., Davis K.B., et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main coronary artery disease. Long term CASS experience. *Circulation* 1995;91:2325-34
5. Grüntzig AR., Senning A., et al. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty, *NEJM* 1979; 301:61-68.
6. Sigwart U., Puel J., et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *NEJM* 1987;316:701-706
7. Serruys P.W., De Jaegere P., et al. for the BENESTENT Study Group. A comparison of ballon-expandable-stent implantation with ballon angioplasty in patients with coronary artery disease. *NEJM* 1994;331:489-95

8. Fischman D.L., Leon M.B., et al. A randomized comparison of coronary stent placement and ballon angioplasty in the treatment of coronary artery disease; NEJM 1995, 331:496-501

9. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group, Eleven Year Survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery of stable angina, NEJM 1984; 311:1333-9

10. Mintz G.S., Hoffmann R., et al. In-Stent-Restenosis: the Washington Hospital Center Experience, Am J Cardiol 1998; 81(7A): 7E – 13E

11. Macander P.J., Roubin G.S., et al. Balloon angioplasty for treatment of in-stent restenosis: feasibility, safety, and efficacy. Cathet Cardiovasc Diagn 1994; 32:125-31.

12. Baim D, Levine MJ, et al. for the US Palmaz-Schatz Stent Investigators. Management of restenosis within the Palmaz-Schatz Coronary Stent (The U.S. Multicenter Experience). Am J Cardiol 1993; 71:364-6.

13. Reimers B., Moussa I., et al. Long-term clinical follow-up after successful repeat percutaneous intervention for stent restenosis. J Am Coll Cardiol 1997; 30:186-92.

14. Bauters C., Banos J.L., et al. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. Circulation 1998; 97:318-21.

15. Eltchaninoff H., Koning R., et al. Balloon angioplasty for the treatment of coronary in-stent restenosis: immediate results and 6-month angiographic recurrent restenosis rate. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:980-4.

16. Alfonso F., Perez-Vizcayno M.J., et al. Long-term outcome and determinants of event-free survival in patients treated with balloon angioplasty for in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1999; 83:1268-70.

17. Shiran A., Mintz G.S., et al. Early lumen loss after treatment of in-stent restenosis: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1998; 98:200-3.

18. Hinohara T., Robertson G.C., et al. Directional coronary atherectomy; *Journal Invas Cardio* 1990; 2(5): 217-226

19. Bowerman R.E., Pinkerton C.A., et al. Disruption of a coronary stent during atherectomy for restenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 24:248-51.

20. Meyer T., Schmidt T., et al. Stent wire cutting during coronary directional atherectomy. *Clin Cardiol* 1993; 16:450-2.

21. Dauermann H.L., Baim D.S., et al. Mechanical debulking versus balloon angioplasty for the treatment of diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1998; 82:277-84.

22. Dill T., Dietz U., et al. A randomized comparison of ballon angioplasty versus atherectomy in complex coronary lesions (COBRA study); European Heart Journal; 2000; 21(21):1759-66
23. Bottner R.K., Hardigan K.R. High-speed rotational atherectomy for in-stent restenosis. Cathet Cardiovasc Diagn 1997; 40:144-9.
24. Sharma S.K., Duvvuri S., et al. Rotational atherectomy for in-stent restenosis: acute and long-term results of the first 100 cases. J Am Coll Cardiol 1998;32:1358-65.
25. Lee S.G., Lee C.W., et al. Immediate and long-term outcomes of rotational atherectomy versus balloon angioplasty alone for treatment of diffuse in-stent restenosis. Am J Cardiol 1998; 82:140-3.
26. Silber S., Seidel N., et al. Rotablation is not the cure for diffuse in-stent restenosis. Circulation 1998; 98:Suppl I:511 (abstr).
27. Kaul U., Singh B., et al. Rotablation-induced coronary perforation during management of in-stent restenosis. Indian Heart J 1998; 50:203-5.
28. Radke P.W., Klues H.G., et al. Mechanisms of acute lumen gain and recurrent restenosis after rotational atherectomy of diffuse in-stent restenosis: A quantitative angiographic and intravascular ultrasound study. J Am Coll Cardiol 1999; 34:33-9.

29. Isner J.M., Donaldson R.F., et al. The excimer laser: Gross, light microscopic and ultrastructural analysis of potential advantages for use in laser therapy of cardiovascular disease; J Am Coll Cardiol 1985; 6:1102-9
30. Grundfest W.S., Segalowitz J., et al. The physical and biological basis for laser angioplasty; Litvack F (ed). Coronary laser angioplasty, Blackwell: Scientific Publications Oxford 1992:5-12
31. McGuff P.E., Bushnell D., et al. Studies of the surgical applications of laser (light amplification by stimulated emission of radiation). Surg Forum 1963; 14:143-145
32. Van Leeuwen T.G., Borst C. Fundamental laser-tissue interactions; Semin Interv Cardiol 1996; 2:121-8
33. Baumbach A., Haase K.K., et al. Formation of pressure waves during in vitro excimer laser irradiation in whole blood and the effect of dilution with contrast media and saline. Laser Surg Med 1994; 14:3-6
34. Deckelbaum L.I., Natarajan M.K., et al. For the Percutaneous Excimer Laser Angioplasty (PELCA) Investigators. Effect of intracoronary saline infusion on dissection during excimer laser coronary angioplasty: A randomized trial. J Am Coll Cardiol 1995; 26:1264-9

35. Appelman Y., Piek J.J., et al. Randomized trial of excimer laser versus balloon angioplasty in the treatment of obstructive coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347:79-84
36. Kearney M., Piezek A., et al. Histopathology of in-stent restenosis in patients with peripheral artery disease. *Circulation* 1997; 95:1998-2002
37. Mehran R., Mintz G.S., et al. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96:2183-9.
38. Köster R., Hamm C.W., et al. Treatment of in-stent coronary restenosis by excimer laser angioplasty. *Am J Cardiol* 1997; 80:1424-8.
39. Köster R., Hamm C.W., et al. Laser angioplasty of restenosed coronary stents: Results of a multicenter surveillance trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:25-32.
40. The TIMI study group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *NEJM* 1985; 312:932-6.
41. Blackburn H., Keys A., et al. The electrocardiogram in population studies: a classification system. *Circulation* 1960; 21:1160-75.
42. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1975; 54:522-33.

43. Dahm J.B., Kuon E. High energy eccentric excimer laser angioplasty for debulking diffuse in-stent restenosis leads to better acute- and 6-month follow up results. *Journal Invas Cardio* 2000; 12(7):335-42
44. Mehran R., Dangas G., et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis. Classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100:1872-8.
45. Kasaoka S., Tobis J.M., et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1630-35.
46. Elezi S., Kastrati A., et al. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1998; 98:1875-80.
47. Mintz G.S., Kovach J.A., et al. Mechanisms of lumen enlargement after excimer laser angioplasty. *Circulation* 1995; 92:3408-14.
48. Hamburger JN: Excimer laser angioplasty, Thesis, Erasmus University, Rotterdam, 1999.
49. Kobayashi Y., De Gregorio J., et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:651-9.
50. Goldberg S.L., Loussarian A., et al. Predictors of the occurrence and type of in-stent restenosis. *Circulation* 1998; 98:Suppl I:434 (abstr).

51. Vom Dahl J., Radke P.W., et al. Clinical and angiographic predictors of recurrent restenosis after percutaneous transluminal rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1999; 83:862-7.
52. Inoue N., Miyao K., et al. Is stenting the stent for treatment of in-stent restenosis an acceptable strategy? *Circulation* 1998; 98:Suppl I:434 (abstr).
53. Sabet S.S., Ramee S.R., et al. Immediate and long term results of balloon angioplasty versus restenting for treatment of first in-stent restenosis. *Circulation* 1999; 100:Suppl I 727 (abstr.).

9. Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. T. Meinertz für die Ermöglichung dieser Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Ralf Köster. Er hat mir mit seiner Erfahrung und Geduld sehr geholfen und hat immer Zeit für meine Fragen gehabt.

10. Lebenslauf

28. Juni 1974	Geboren in Neumünster als 2. Kind von Hartmut und Helga Hartig
1981 – 1985	Besuch der Dörfergemeinschaftsschule Felde
1985 – 1994	Besuch des Max-Planck-Gymnasiums der Landeshauptstadt Kiel
September 1994 – Dezember 1995	Ableistung des Zivildienstes beim ASB Kiel
Seit April 1996	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
März 1998	Ärztliche Vorprüfung
März 1999	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
März 2001	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Juni 2002	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

11. Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebene Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden im Journal of the American College of Cardiology, Ausgabe 36 2000 publiziert.

Dirk Hartig