

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Medizinisches Versorgungszentrum

Prof. Mathey und Prof. Schofer

Die Behandlung der koronaren Bifukationsstenose mit Hilfe des Medikamenten-beschichteten Ballons

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Imke Wendig
aus Gifhorn

Hamburg 2010

Angenommen von der medizinischen Fakultät am: 21.12.2010

**Veröffentlicht mit der Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Detlef Mathey

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Stephan Baldus

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: Privatdozent Dr. Dirk Walter

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Der Versuch, die Restenose-Rate zu senken	1
1.2	Bifurkationsstenosen - eine Herausforderung	2
1.3	Der Medikamenten-beschichtete Ballon	6
2	Arbeitshypothese	9
3	Methoden	10
3.1	Patienteneinschluss	10
3.2	Patientenausschluss	11
3.3	Technisches Vorgehen	12
3.3.1	Die Intervention	12
3.3.2	Eingefäß-Stenting	12
3.3.3	Zweigefäß-Stenting	14
3.3.4	DEB-Dilatation	14
3.3.5	BMS-Implantation	15
3.3.6	Begleitmedikation	16
3.4	Stenosequantifizierung: QCA	17
3.5	Studien-Endpunkte	17
3.6	Thrombozyten-Aggregations-Messung	18
3.7	Statistische Analyse	19
4	Ergebnisse	20
4.1	Patientencharakteristika	20
4.2	Gefäßdaten	22
4.3	Prozedurdaten	22
4.4	Primärer Endpunkt	24
4.5	Sekundäre Endpunkte	24
4.5.1	Ergebnisse der quantitativen Koronarangiographie	24
4.5.2	Klinische Nachuntersuchung nach 30 Tagen	28
4.5.3	Klinische Nachuntersuchung nach 9 Monaten	28

4.6	Komplikationen	29
5	Diskussion	32
5.1	Limitationen	37
5.2	Ausblick	38
6	Zusammenfassung	40
7	Abkürzungsverzeichnis	42
	Literaturverzeichnis	44
A	Danksagung	53
B	Lebenslauf	54
C	Eidesstattliche Erklärung	56

1. Einleitung

1.1 Der Versuch, die Restenose-Rate zu senken

Die Restenose-Rate nach Stentimplantation zu verringern, ist eine Herausforderung für die interventionelle Kardiologie. Zahlreiche anfangs viel versprechende Lösungsansätze schlugen fehl, z.B eine orale medikamentöse antiproliferative Therapie mit Sirolimus (Lincoff et al., 1994).

Wenige Jahre zuvor sollte die intrakoronare Brachytherapie den Durchbruch herbeiführen (Kuntz and Baim, 2000). Es zeigte sich jedoch, dass die Kombination von Brachytherapie mit Stentimplantation eine erhöhte Rate an späten Stentthrombosen zur Folge hatte (Waksman, 1999).

Die Weiterentwicklung der Stents folgte. Der Drug-eluting Stent (Medikamentenfreisetztender Stent = DES) supprimierte die neointimale Proliferation und verminderte die Restenose-Rate (Morice et al., 2002; Heldman et al., 2001; Fattori and Tommaso, 2003).

In den folgenden Jahren nahm der DES einen hohen Stellenwert in der Therapie von Koronarstenosen ein. In den USA und auch in anderen Ländern waren fast 90% der implantierten Stents DES. Es zeigte sich allerdings, dass sie mit einer erhöhten Rate an Stentthrombosen einhergingen (Iakovou et al., 2005; Pfisterer et al., 2006; Bavry et al., 2006). Die Mortalität unter DES hingegen unterschied sich nicht signifikant von der unter Bare-metal Stent (unbeschichteter Stent = BMS) (Nordmann et al., 2006).

Experimentelle Studien haben belegt, dass es durch DES zu einer inhomogenen Medikamentenverteilung in der Arterienwand kommt (siehe Abbildung 1.1). Eine langfristige Freisetzung ist nötig (Hwang et al., 2001), da die Gefäßwände nur zu

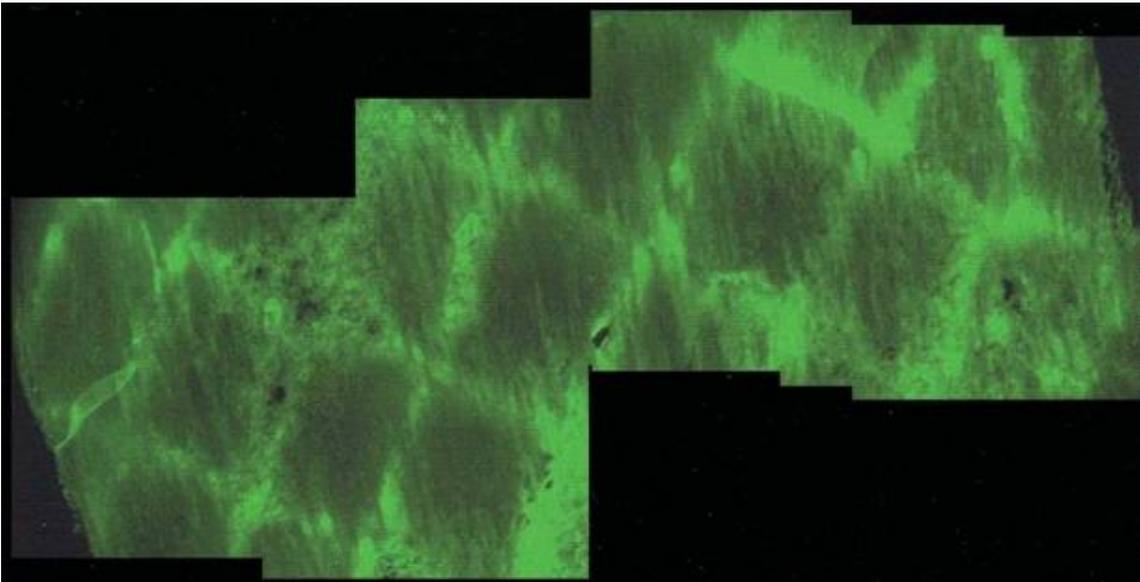


Abbildung 1.1: Medikamentenfreisetzung beim DES

15% von den Medikamenten-beschichteten Stentmaschen bedeckt sind. Daraus folgt eine niedrige lokale Gewebekonzentration der antiproliferativen Medikamente in der Arterienwand.

Experimente an Zellkulturen deuteten darauf hin, dass niedrige Konzentrationen des Medikaments eine längere Expositionszeit erfordern, um eine ausreichende Hemmung der Zellproliferation zu bewirken. Die Konsequenz ist eine verzögerte, inkomplette Endothelialisierung (Axel et al., 1997).

Autopsien zeigten, dass nach über 40 Monaten einige DES nicht vollständig mit Endothel bedeckt sind (Joner et al., 2006). Darüber hinaus kann die zur Beschichtung verwendete Polymermatrix Entzündungen und Thrombosen induzieren (van der Giessen et al., 1996; Virmani et al., 2004). Neue Konzepte zur Verbesserung des DES haben das Ziel, durch Veränderung der proinflammatorischen Medikamente oder Polymer-Zusammensetzung eine frühe Endothelialisierung zu ermöglichen.

1.2 Bifurkationsstenosen - eine Herausforderung

Bifurkationsstenosen sind Stenosen im Bereich einer Gefäßgabelung (siehe Abbildung 1.2). Bei koronaren Interventionen liegt die zu behandelnde Stenose in 15-20% der Fälle im Bereich einer Bifurkation (B.Meier et al., 1984).

Die Entwicklung der DES sollte zu einem Durchbruch der Behandlung von Bifurkationsstenosen führen. Zuvor war diese mit einer hohen Komplikationsrate verknüpft (Thuesen et al., 2006).

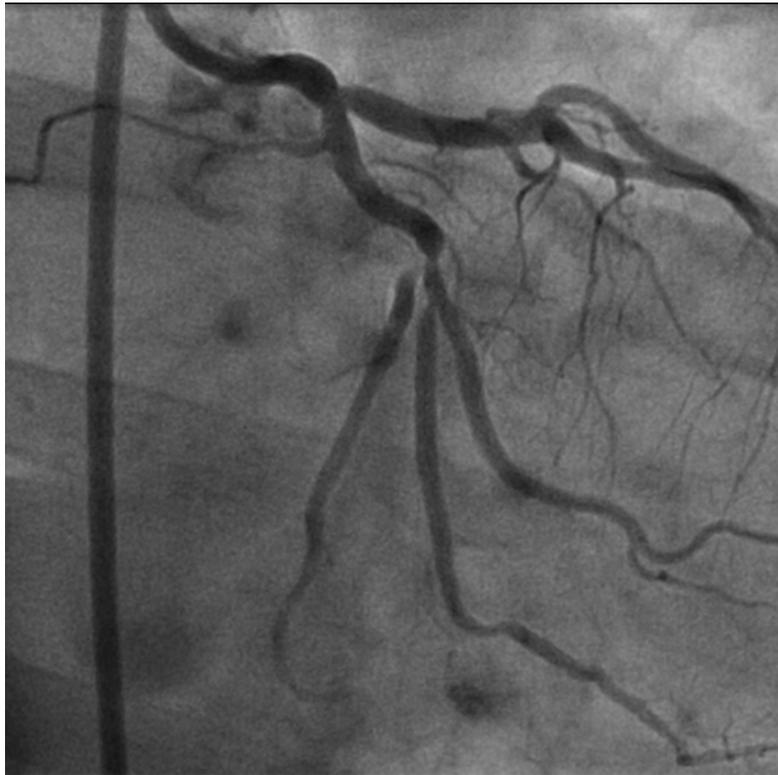


Abbildung 1.2: Bifurkationsstenose

Es kann zu einem Seitenastverschluss, einer Plaqueverschiebung oder Dissektion kommen. Meist ist das Hauptgefäß (Mainbranch = MB) größer und hat ein bedeutenderes Versorgungsgebiet als der Seitenast, der aber bei einem Durchmesser von $> 2\text{mm}$ schützenswert ist. Ein akuter Verschluss vom Seitenast (Sidebranch = SB) im Rahmen einer Katheterintervention führt in der Regel zu einem Herzinfarkt (Machraoui et al., 2001).

Die Einteilung der Bifurkationsstenosen erfolgt nach der Medinaklassifikation (siehe Abbildung 3.1). Sie dient der Abschätzung des Risikos, den SB im Rahmen einer Intervention zu verschließen, und hilft bei der Planung des Vorgehens (Medina et al., 2006).

Zur Behandlung einer Bifurkationsstenose wird nach Sondierung von MB und SB mit einem Führungsdraht, ein Stent im Hauptgefäß implantiert. Ist keine Stenose im SB zu sehen und ein guter Fluss vorhanden, kann dieser so belassen werden. Sollte der SB signifikant stenosiert sein, versucht man ihn mittels Ballon zu dilatieren. Gelingt dies nicht im ausreichenden Umfang, wird ein zweiter Stent im Seitenast plaziert. Dafür gibt es je nach Größe des Bifurkationswinkels zwei unterschiedliche Strategien.

Ein Winkel zwischen den beiden Gefäßen (MB und SB), der $> 70^\circ$ ist, wird mit

1.2. Bifurkationsstenosen - eine Herausforderung

T-Stenting versorgt. Bei dieser Technik wird nach der Implantation eines Stents im Hauptgefäß ein zweiter Stent durch die Gittermaschen des ersten Stents in den Seitenast platziert.

Ist der Bifurkationswinkel $< 70^\circ$ verwendet man die Crush-Technik. Dabei werden die Stentenden in ihrem Überlappungsbereich fest gegeneinander gepresst. Am Ende erfolgt häufig eine abschließende Kissing-Balldilatation, bei der zwei nebeneinander liegende Ballons gleichzeitig aufgedehnt werden.

So soll die Plaqueverschiebung von einem Gefäß zum anderen vermieden werden (Machraoui et al., 2001).

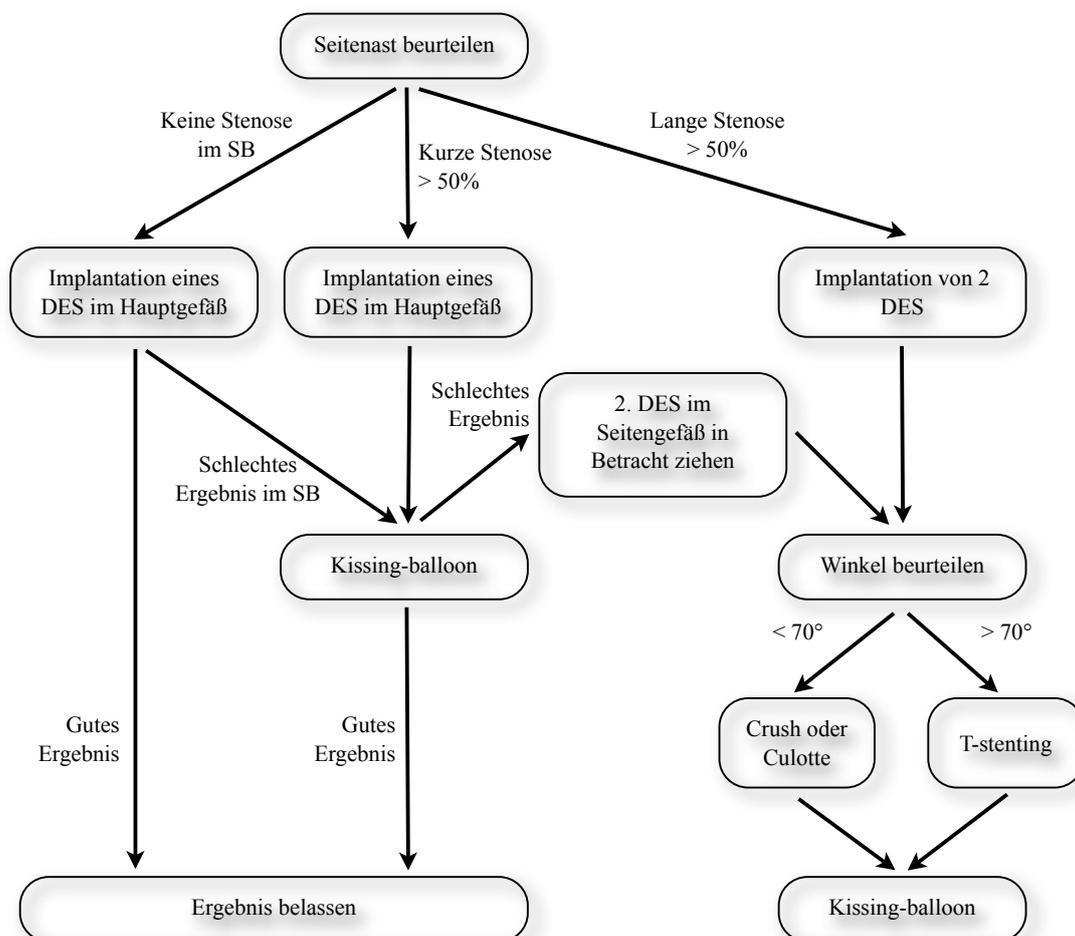


Abbildung 1.3: Behandlung von Bifurkationsstenosen

Erst vor wenigen Jahren konnte die Behandlung durch die Entwicklung des DES deutlich verbessert werden. Besonders der Sirolimus-eluting Stent zeigte eine

1.2. Bifurkationsstenosen - eine Herausforderung

deutliche Überlegenheit gegenüber dem BMS (Thuesen et al., 2006). In einer Reihe kontrollierter Studien wurden die unterschiedlichen Techniken, die bislang gebräuchlich waren, miteinander verglichen.

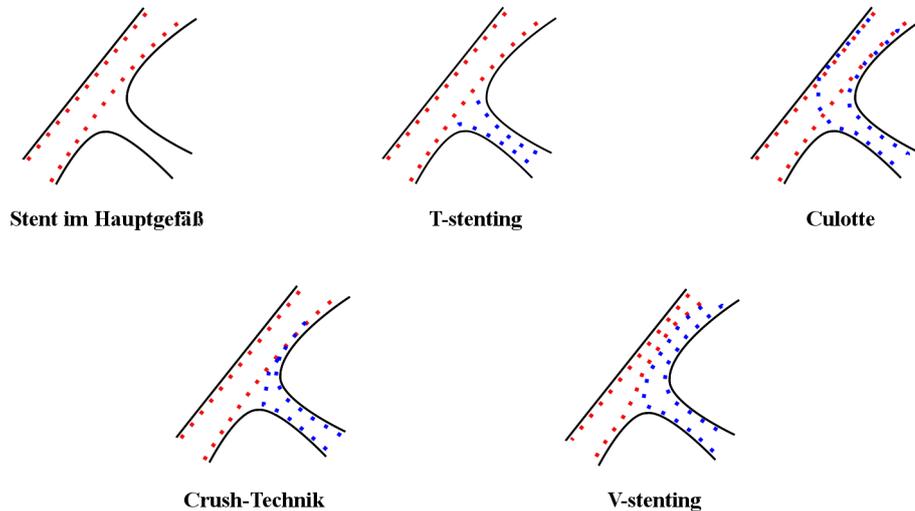


Abbildung 1.4: Verwendete Techniken bei Bifurkationsstenosen

Eine dieser Studien ist die CACTUS-Studie in der die Provisional-T-Stenting-Technik mit der Crush-Technik verglichen wurde. Im 30 Tage-Follow-up war kein signifikanter Unterschied zu erkennen. Im Langzeitverlauf kam es in der Crush-Gruppe zu einer vermehrten Stentthrombose-Rate (Colombo et al., 2009).

Die Nordic Bifurkationsstudie I verglich unter Einsatz des Sirolimus-eluting Stent eine einfache mit einer komplexen Strategie. In einer Gruppe wurde ein DES im MB und im SB implantiert. In der Vergleichsgruppe wurde lediglich das Hauptgefäß mit einem Stent versorgt. Es zeigte sich, dass eine einfache Strategie einem komplexen Stenting von Hauptgefäß und Seitenast vorzuziehen ist (Steigen et al., 2006).

In der BBC ONE Studie wurde, im Unterschied zur Nordic Bifurkationsstudie I, ein Paclitaxel-beschichteter Stent verwendet. In der Studie waren auch Patienten mit akutem Koronarsyndrom eingeschlossen. Beide Studien zeigten ähnliche Er-

gebnisse, nämlich eine geringere Prozedurdauer und Strahlenbelastung bei der einfachen Strategie (Hildick-Smith et al., 2010).

Die Nordic Bifurkationsstudie II ergab im Vergleich zwischen Crush- und Culotte-Technik unter Verwendung von zwei DES keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Techniken (Niemela et al., 2007).

Neuere Forschungsergebnisse stellen eine abschließende Kissing-Ballon-Dilatation in Frage. Bei der Nordic Bifurkationsstudie III konnte kein Unterschied in der MACE-Rate (Major Adverse Cardiac Event), TLR und der späten Stentthrombose-Rate zwischen Prozeduren mit und ohne abschließender Kissing-Ballon-Dilatation festgestellt werden (Niemela, 2009).

Trotz dieser Fortschritte und Erkenntnisse ist die Behandlung einer Bifurkationsstenose immer noch schwierig. Ein allgemeingültiges Konzept fehlt.

1.3 Der Medikamenten-beschichtete Ballon

Mit der Entdeckung, dass keine langfristige Medikamentenabgabe nötig ist, da einmal exponierte Zellen Paclitaxel für 6 Tage speichern, ergaben sich neue Möglichkeiten für die Behandlung von koronaren und peripheren Arterien (Mori et al., 2006).

Der Medikamenten-beschichtete Ballon (Drug-eluting Balloon = DEB) ist ein Ballonkatheter, der mit Paclitaxel beschichtet wurde.

Paclitaxel wurde in der Vergangenheit häufig in verschiedenen Studienansätzen zur Applikation und Senkung der Restenose-Rate benutzt, z.B. mittels durchlässiger Ballonkatheter (Axel et al., 1997). Sogar die intraperikardiale Gabe zeigte in präklinischen Versuchen ihre Wirksamkeit (Hou et al., 2000).

Präklinische Studien ergaben, dass selbst ein kurzer Kontakt zwischen den glatten Muskelzellen der Gefäßwand mit dem antiproliferativen Medikament des DEBs eine prolongierte Inhibition der neointimalen Proliferation zur Folge hat (Scheller et al., 2003a,b, 2004; Speck et al., 2006; Cremers et al., 2009).

Die Medikamentenabgabe erfolgt während der kurzen Inflationszeit des Ballons. Danach können Endothelzellen und ihre Vorläuferzellen in die verletzte Gefäßwand einwandern, so dass eine schnelle Re-Endothelialisierung stattfinden kann (Friedrich et al., 2006).

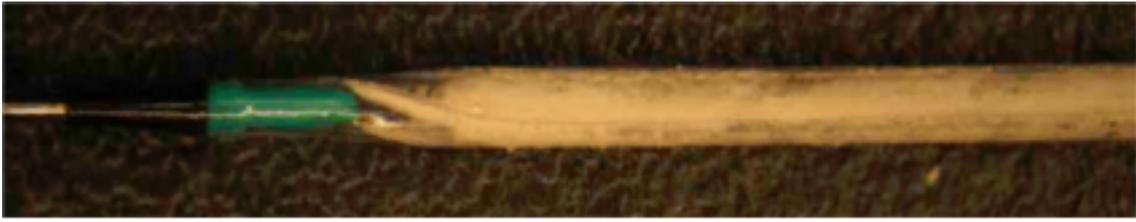


Abbildung 1.5: Drug-eluting Balloon

Die neue Beschichtungstechnik des Ballonkatheters ermöglicht eine kontrollierte und homogene Dosisabgabe während der Dilatation (Scheller et al., 2004).



Abbildung 1.6: Homogene Medikamentenverteilung in der Gefäßwand

Erste klinische Untersuchungen mit dem DEB folgten. Bei koronarer In-Stent Restenose waren die Ergebnisse des Late Lumen Loss in der DEB-Gruppe signifikant besser als in der Vergleichsgruppe, die mit einem konventionellen Ballon behandelt wurde. Die Patienten beider Gruppen erhielten ASS und Clopidogrel für 4 Wochen (Scheller et al., 2006, 2008).

Nach den guten Resultaten entwickelte die Firma B. Braun Berlin die zweite Generation von DEBs (Handelsname: Sequent Please). Die leicht modifizierte Beschichtung des neuen Ballons und deren Wirkung wurde in den PEPCAD (Paclitaxel-eluting - PTCA in Coronary Disease)-Studien getestet. PEPCAD I war eine nicht randomisierte, prospektive, multizentrische Phase II

Pilot-Studie. 120 Patienten mit Stenosen in kleinen Koronargefäßen ($\geq 2,25\text{mm}$ und $\leq 2,75\text{mm}$) wurden in die Studie aufgenommen. Bei 72% der Patienten reichte die alleinige Behandlung mit einem DEB aus.

Bei unzureichendem Endergebnis oder einer Dissektion, wurde bei den übrigen Patienten zusätzlich ein BMS implantiert. Nach 12 Monaten zeigten die Patienten, die nur mit einem DEB behandelt wurden, sehr gute Ergebnisse bezüglich der Restenose-Rate und des Late Lumen Loss.

Die Patienten, die zusätzlich mit einem BMS behandelt wurden und bei denen häufig ein geografisches mismatch zwischen dem Segment der ursprünglichen DEB-Balldilatation und dem später implantierten Stent bestand, waren signifikant häufiger von Restenosen betroffen (Unverdorben et al., 2010).

Unter geographischem mismatch versteht man die Implantation eines Stents in einem Gefäßsegment außerhalb vom „Fussabdruck“ des DEBs, also einem Segment in dem kein Paclitaxel appliziert wurde.

Die PEPCAD II-Studie ging darüber hinaus und verglich die Effektivität und Sicherheit des DEBs mit dem klinisch etablierten Taxus Stent (Boston Scientific) bei Patienten mit In-Stent Restenose. Verglichen mit dem DES induzierte der DEB signifikant weniger Restenosen in der Verlaufskontrolle nach 6 Monaten und zeigte eine geringere MACE-Rate nach 12 Monaten (Unverdorben et al., 2009).

Das erste Mal erfolgte die Prüfung der Kombination von DEB und BMS in der PEPCAD III Studie. Zum Vergleich wurde einer Vergleichsgruppe der Sirolimus-freisetzende Cypher-Stent implantiert. Insgesamt waren diese Studienergebnisse nicht zugunsten des DEBs ausgefallen. Der Late Lumen Loss in der Cypher-Stent Gruppe betrug 0,1mm und in der BMS und DEB-Gruppe 0,2mm. Die TLR war nach DEB in 10,5% und nach Cypher-Stent in 4,7% der Fälle notwendig (Hamm et al., 2009).

Insgesamt betrachtet deuteten die Ergebnisse daraufhin hin, dass die Behandlung der Bifurkationsstenose mit dem DEB besonders des SB hilfreich sein könnte. In der vorliegenden PEPCAD V Studie wurde diese Fragestellung erstmals an einer kleinen Patientengruppe überprüft.

2. Arbeitshypothese

Die Katheterbehandlung von koronaren Bifurkationsstenosen ist eine Herausforderung. Eine Stentversorgung des Hauptgefäßes und eine Stentversorgung des Seitenastes im Bedarfsfall ist derzeit die Methode der Wahl zur Behandlung von Bifurkationsstenosen (= provisional Stenting) (Krakau and Lapp, 2005b).

Wegen des höheren Restenose-Risikos nach Bifurkationsstenting werden vor allem Medikamenten-beschichtete Stents verwendet (Yamashita et al., 2000; Suwaidi et al., 2001; Sheiban et al., 2000; Thuesen et al., 2006).

Der Medikamenten-beschichtete Ballon kann nachweislich bei den Indikationen In-Stent Restenose und Stenosen der kleinen Koronargefäße den DES ersetzen. Dies bietet den Vorteil, dass kein Stent im Gefäß verbleibt bzw. kein weiterer Stent implantiert werden muss. Die obligate Therapie mit ASS und Clopidogrel könnte dann von 12 Monaten auf drei Monate verkürzt werden (Unverdorben et al., 2009, 2010).

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Hypothese lautet daher, dass der Medikamenten-beschichtete Ballon auch bei Bifurkationsstenosen hilfreich sein könnte, indem er im SB die Restenose-Rate senkt und im Hauptgefäß vergleichbare Resultate wie der DES erzielt.

3. Methoden

Der Patienteneinschluss erfolgte im Zeitraum von Oktober 2007 bis Juli 2008. Es wurden insgesamt 28 Patienten, die am Medizinischen Versorgungszentrum Prof. Mathey und Prof. Schofer in Hamburg und im Unfallkrankenhaus Berlin (Prof. Kleber) behandelt wurden, in die Studie aufgenommen.

Das Studienprotokoll, die Einwilligungserklärungen und Patienteninformationen waren sowohl von der Freiburger als auch der Hamburger Ethikkommission genehmigt worden.

Alle Patienten willigten schriftlich ein, an der Studie teilnehmen zu wollen, nachdem sie ausführlich über die Studie informiert worden waren. Eine Patientenversicherung war von der Firma B. Braun abgeschlossen worden.

3.1 Patienteneinschluss

In die Studie aufgenommen wurden männliche und nicht schwangere weibliche Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit der Diagnose stabile oder instabile Angina pectoris nach der Braunwald Klassifikation 1-2 und A-C (siehe Tabelle 3.1 + 3.2). Weitere Einschlusskriterien waren von der Läsion selbst abhängig.

Eingeschlossen wurden Patienten mit de-novo Bifurkationsstenosen der linken Herzkranzarterie. Die Bifurkationsstenose wurde als eine $\geq 70\%$ Stenose im Hauptgefäß oder Seitenast oder eine $\geq 50\%$ Stenose definiert, wenn eine Ischämie im Versorgungsgebiet des Zielgefäßes mittels Stressecho, MRT oder Szintigraphie nachgewiesen wurde.

Die Diameter des Ramus interventricularis anterior (RIVA) und des Ramus circumflexus (RCX) sollten $\geq 2,5\text{mm}$ und $\leq 3,8\text{mm}$ sein und die Länge der Stenose sollte $\leq 20\text{mm}$ sein. Die Diameter des 1. Diagonalastes (D1) und des

I	Neu aufgetretene Angina < 2 Monate, stärkerer Intensität oder mindestens 3 Mal pro Tag auftretend; bekannte stabile Angina, jetzt an Häufigkeit zunehmend, oder bei deutlich geringerer Belastung auftretend
II	Ruhe-Angina vor mehr als 48 Stunden
III	Ruhe-Angina innerhalb der letzten 48 Stunden

Tabelle 3.1: Braunwald Klassifikation der instabilen Angina pectoris: Einteilung nach Schweregrad

A	Sekundäre instabile Angina als Folge nicht kardialer Erkrankungen wie Infektionen, Fieber, Tachyarrhythmien, Anämie, Hypotonie, Hyperthyreose, Hypoxie bei respiratorischer Insuffizienz
B	Primär instabile Angina
C	Instabile Angina innerhalb von 2 Wochen nach Myokardinfarkt

Tabelle 3.2: Braunwald Klassifikation der instabilen Angina pectoris: Einteilung nach klinischen Umständen (Krakau and Lapp, 2005a)

2. Diagonalastes (D2) sowie des 1. und 2. Marginalastes (M1 und M2) sollten zwischen $\geq 2,0\text{mm}$ und $\leq 3,5\text{mm}$ liegen. Auch hier sollte die Länge der Stenose $\leq 20\text{mm}$ sein.

3.2 Patientenausschluss

Ausschlusskriterien für die vorliegende Studie waren Patienten mit akutem Infarkt, instabiler Angina nach Braunwald Klassifikation 3 (siehe Tabelle 3.1) und Patienten im kardiogenen Schock.

Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz NYHA 4 (Beschwerden in Ruhe und bei allen körperlichen Aktivitäten), anderen schweren strukturellen Herzklappenerkrankungen, unbehandelter Hyperthyreose, Niereninsuffizienz bzw. Nierenerkrankungen mit einer GFR ≥ 30 ml/min., malignen Erkrankungen und Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, sowie Patienten mit einem Schlaganfall in den letzten 6 Monaten wurden generell ausgeschlossen.

Ausschlusskriterien waren weiterhin komplette Gefäßverschlüsse, Bypassläsionen, In-Stent Restenosen und weitere DES im Zielgefäß, wenn diese vor weniger als 9 Monaten, und andere BMS, wenn sie vor weniger als 3 Monaten implantiert worden waren.

3.3 Technisches Vorgehen

3.3.1 Die Intervention

Über den Führungskatheter (7-8 French) werden die Führungsdrähte für MB und SB vorgeführt. Um diese leichter unterscheiden zu können, verwendet man am besten Drähte unterschiedlicher Länge.

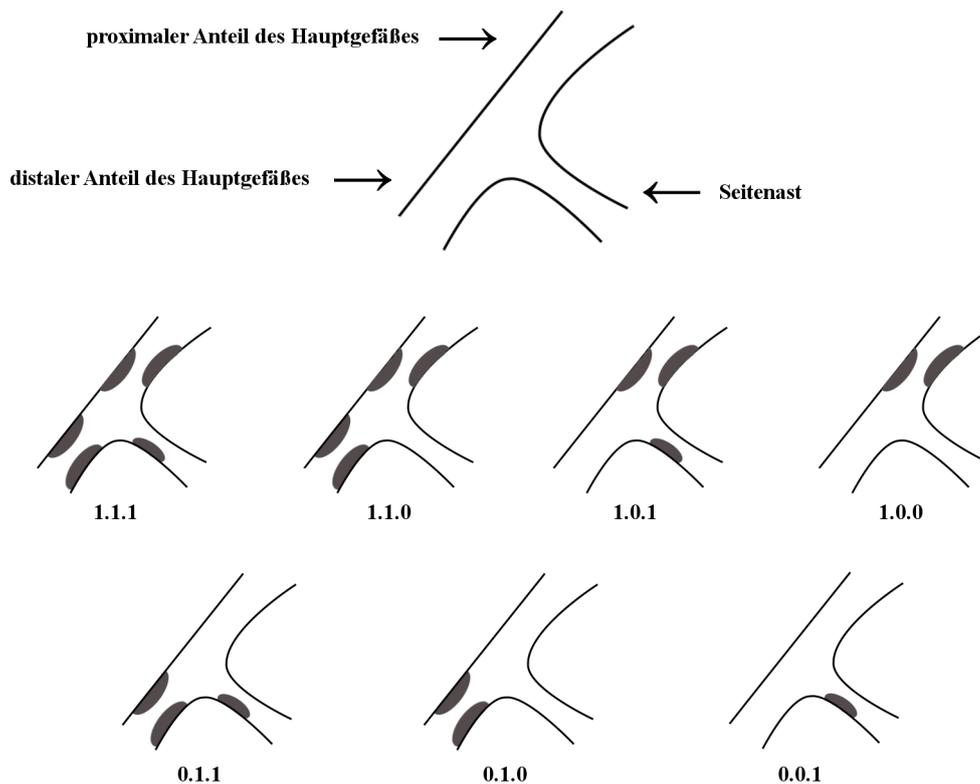


Abbildung 3.1: Medinaklassifikation

Danach erfolgt die visuelle Abschätzung, ob ein Zweigefäß-stenting von MB und SB erforderlich (z.B. Medina 111 mit deutlicher Kalzifikation und langstreckiger Beteiligung des SB, siehe Abbildung 3.1), oder ein provisional Stenting des SB vorzuziehen ist.

3.3.2 Eingefäß-Stenting

Erfolgt die Entscheidung zum Eingefäß-Stenting des MB mit einem provisional Stenting des SB, sollte der MB mit einem konventionellen Ballon vordilatatiert werden. Dieser sollte um 0,5mm kleiner als der Gefäßdurchmesser und etwa so lang wie die Stenose, in jedem Fall aber deutlich kürzer als der später einzusetzende DEB sein.

Einsatz des Drug-Eluting-Balloon bei Bifurkationsstenosen

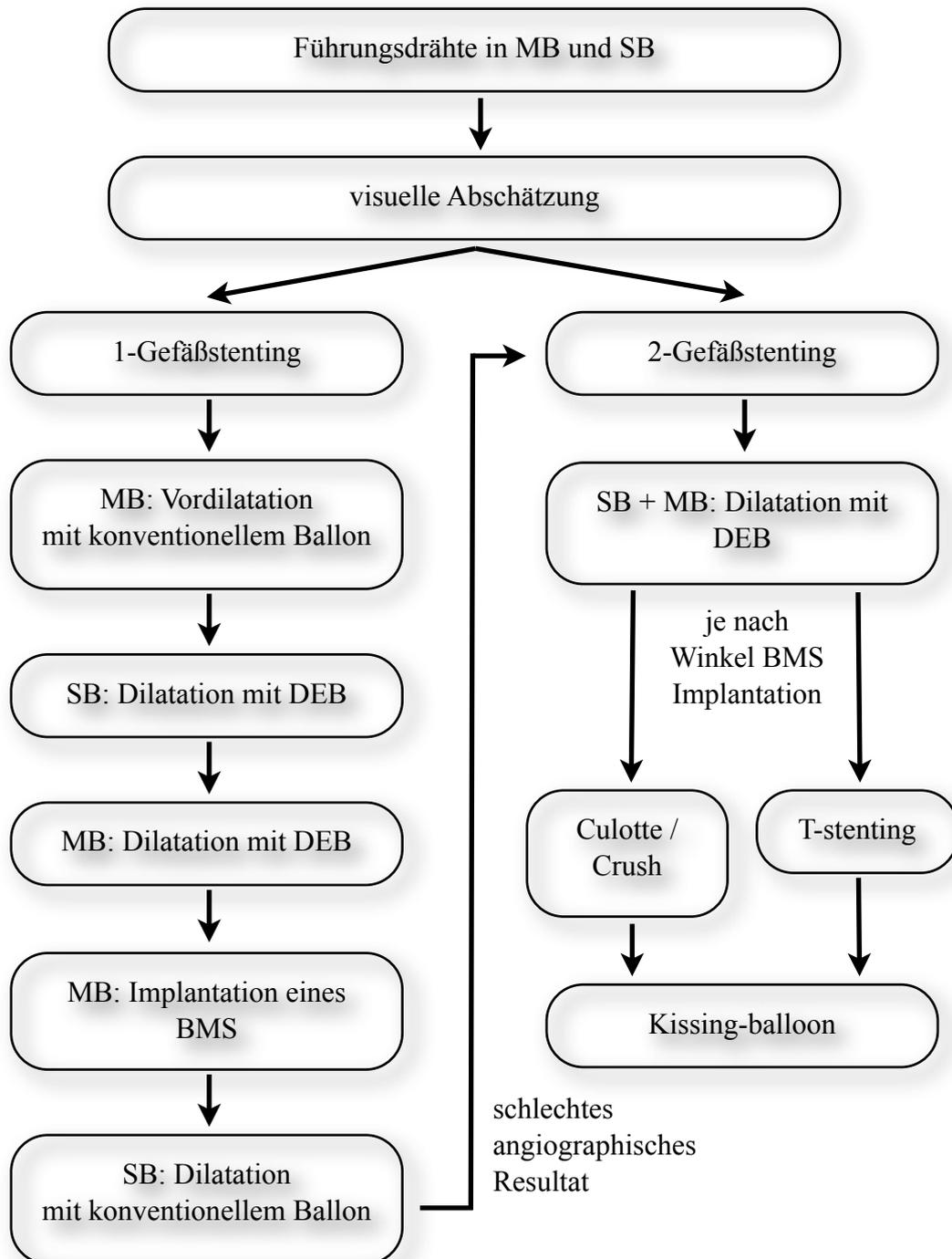


Abbildung 3.2: Vorgehen mit dem DEB

Zur Prädilatation wird der konventionelle Ballon mit hohem Druck von 12-16atm voll entfaltet. Nur in Ausnahmen kann es notwendig sein, auch den SB vorzudilatieren.

3.3.3 Zweigefäß-Stenting

Im Fall eines primär geplanten Zweigefäß-Stentings wird in Abhängigkeit vom Winkel des SB-Abgangs nach der Crush bzw. Culotte-Technik vorgegangen oder ein Stent nach der T-Technik implantiert.

Beide Gefäße, erst der SB dann der MB, werden zunächst mit einem DEB dilatiert.

3.3.4 DEB-Dilatation

Nach guter Entlüftung außerhalb des Patienten wird der DEB (Handelsname: Sequent Please von der Firma B. Braun) rasch in die Stenose eingeführt und hier mit 8-10atm für 30-60 Sekunden entfaltet. In dieser Zeit erfolgt die Paclitaxel-Applikation.

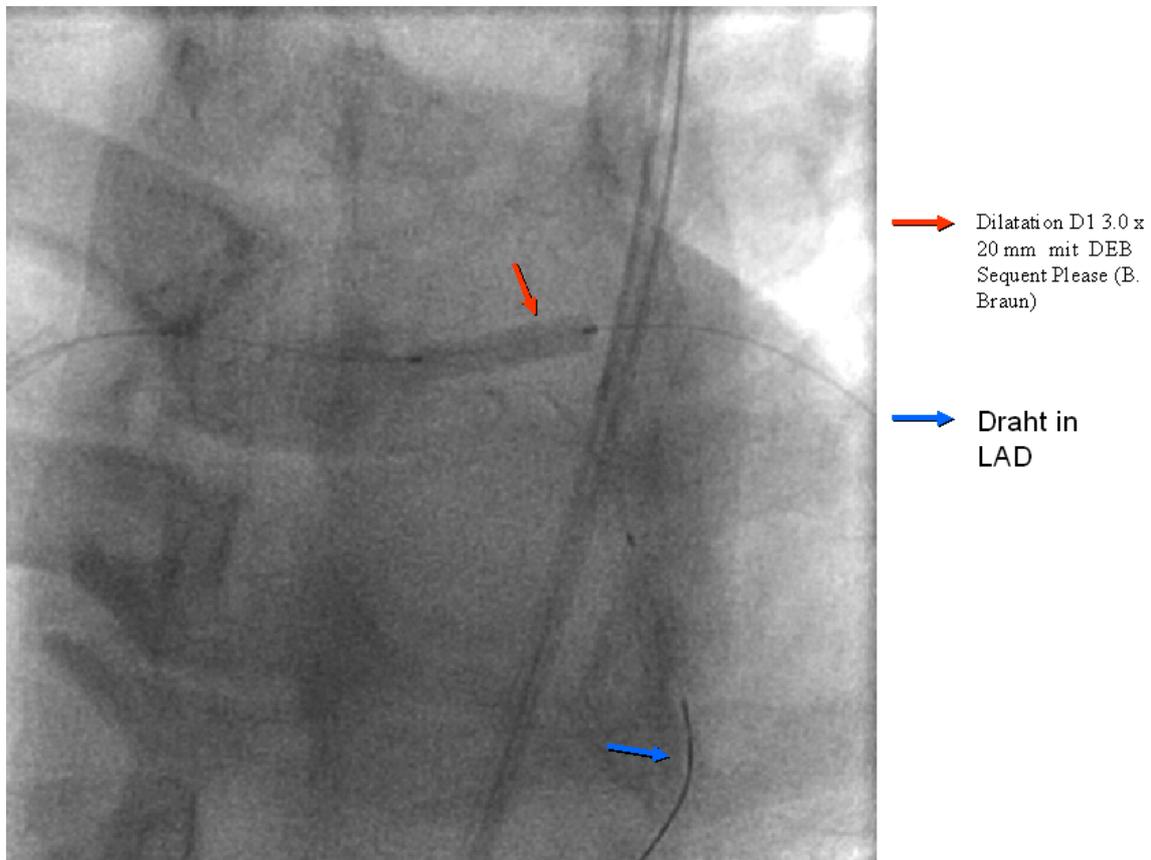


Abbildung 3.3: Dilatation des SB mit DEB

3.3. Technisches Vorgehen

Die Länge des SB-DEBs wird so gewählt, dass er mindestens 4-5mm über die SB-Stenose hinausreicht und etwa 4-5mm in den MB hineinragt. Ist der SB nicht stenosiert (Medina 110, 010, 100 siehe Abbildung 3.1), wird er ebenfalls mit einem DEB behandelt, um einer ostialen Restenose nach Stenting des MB vorzubeugen (siehe Abbildung 3.3).

Als nächstes erfolgt die Dilatation des MB mit einem zweiten DEB. Er wird mit 8-12atm für 30-60 Sekunden entfaltet. Dieser DEB sollte den selben Durchmesser wie der nachfolgende Stent haben und um mindestens 0,5mm größer sein als der Ballon, der bei der Vordilatation eingesetzt wurde. Der MB-DEB sollte die MB-Stenose um mindestens 2-3mm proximal und distal überragen (siehe Abbildung 3.4).

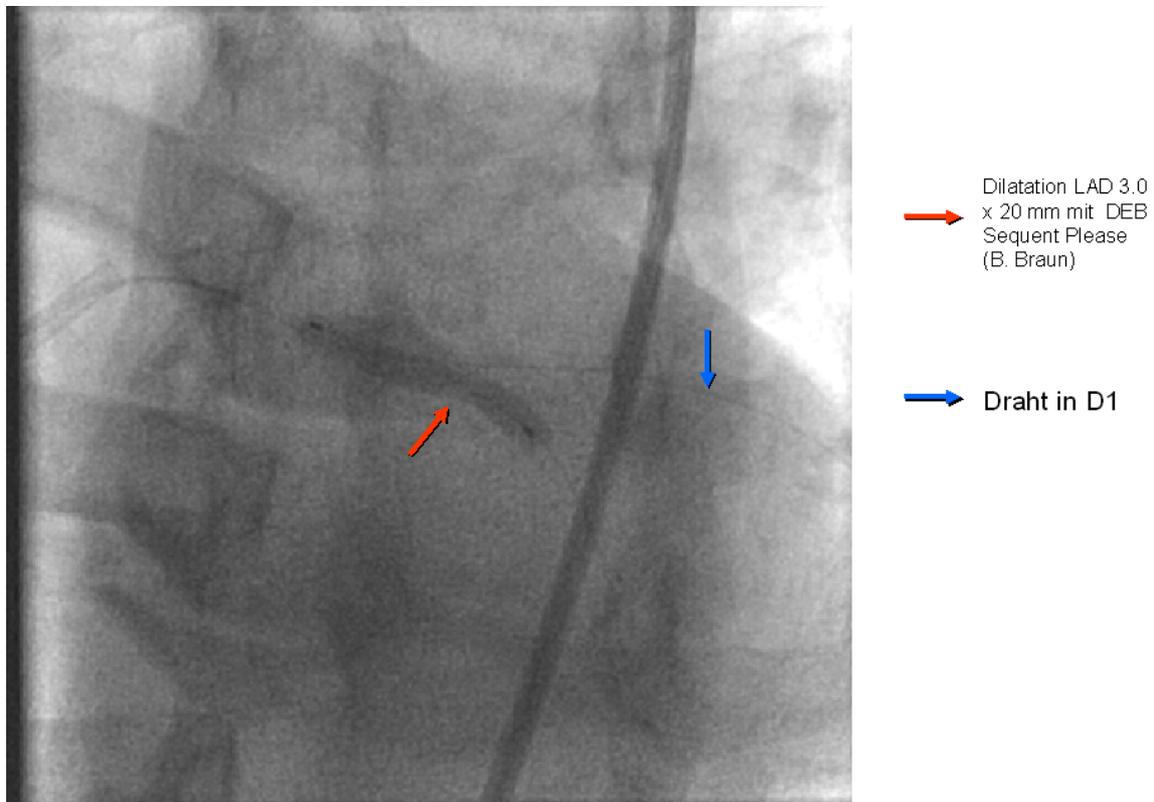


Abbildung 3.4: Dilatation des MB mit konventionellem Ballonkatheter/DEB

3.3.5 BMS-Implantation

In allen Fällen wird der MB mit einem BMS (Handelsname: Coroflex von der Firma B. Braun) versorgt (siehe Abbildung 3.5). Der BMS muss an beiden Enden mindestens 2mm, besser 4-5mm kürzer sein als der „Abdruck“ des MB-DEBs. Ein geographisches mismatch erhöht das Risiko für Restenosen.

Die Ballon-Dilatation des SB mit einem konventionellen Ballon schließt den Ein-

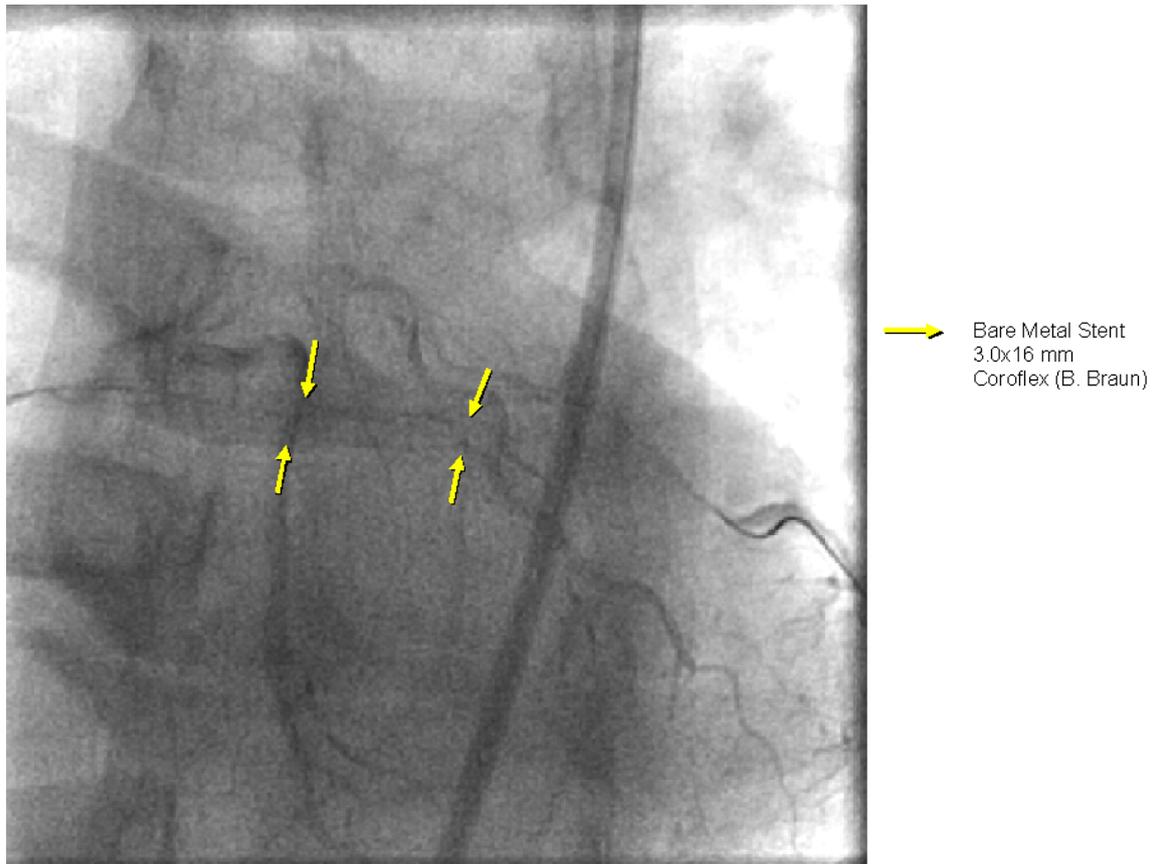


Abbildung 3.5: Implantation des BMS

griff ab. Dabei sollte der Druck maximal 8atm betragen. In Einzelfällen wird eine Kissing-Ballon-Dilatation durchgeführt. Dabei entsprechen die Durchmesser der Ballons denen der DEBs, sie überragen die Stents jedoch nicht.

3.3.6 Begleitmedikation

Alle Patienten deren Medikation nicht ASS 100 mg und Clopidogrel 75 mg enthielten bekamen Aspirin 500 mg i.v und eine loading dose Clopidogrel von 600 mg.

Während der Intervention bekamen die Patienten gewichtsadaptiert Heparin (50-100 IE/kg Körpergewicht) und 0,2 mg Nitroglycerin intrakoronar 2 Minuten vor dem ersten und letzten Referenzangiogramm für die QCA .

Eine duale Antiplättchen-Therapie mit ASS (100 mg/d) und Clopidogrel (75 mg/d) wurde über 3 Monate durchgeführt. Danach erhielten die Patienten ASS als Monotherapie.

3.4 Stenosequantifizierung: QCA

Die technische Auswertung der Stenosequantifizierung erfolgte mittels der quantitativen Koronarangiographie (QCA). Die Methode dient der objektiven und reproduzierbaren Einschätzung von Stenosegraden in der Koronarangiographie. Sie ist der Goldstandard und ist besonders für multizentrische Studien zur Analyse von Diameter, Ausmaß und Länge der Segmentstenosen geeignet.

Zunächst wird ein Kontrastmittelgefülltes Gefäßsegment anhand der Graustufen des Gefäßrandes quantifiziert. Dafür müssen der proximale und der distale Rand des zu untersuchenden Gefäßes bestimmt werden. Die Kalibrierung des Gefäßes erfolgt anhand des platzierten Koronarkatheters.

QCA wurde für folgende Analysen verwendet:

- Beurteilung der Qualität der Angiographie
- Beurteilung der Ein- und Ausschlusskriterien

Untersucht wurden die Parameter :

- Diameter der Läsion
- Stenosegrad in Prozent prä- und postprozedural
- Referenzdiameter
- Late Lumen Loss.

Als System wurde das CAAS II (Piemedical, Netherlands) benutzt. Die Ergebnisse wurden von zwei unabhängigen Untersuchern am Center for Cardiovascular Diseases in Rotenburg an der Fulda unter der Leitung von Ralf Degenhardt Ph.D. ermittelt. Akzeptiert wurde ein Unterschied von $\pm 3\%$ der relativen Stenose von beiden Untersuchern (Onuma et al., 2008; Ramcharitar et al., 2008).

3.5 Studien-Endpunkte

Der primäre Endpunkt der PEPCAD V Studie war es, die Durchführbarkeit einer Intervention unter Einsatz des DEBs mit nachfolgendem BMS im Hauptgefäß bei de-novo Bifurkationsstenosen zu prüfen.

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

Tabelle 3.3: TIMI Klassifizierung (Thrombolysis in myocardial infarction)

Als Erfolg galt eine $\leq 30\%$ verbleibende Rest-Stenose im Hauptgefäß und im Seitenast eine Stenose von $\leq 50\%$, in Verbindung mit einem TIMI III Fluss (siehe Tabelle 3.3).

Sekundäre Ziele waren die klinische Verlaufskontrolle nach 30 Tagen und die klinische und angiographische Verlaufskontrolle nach 9 Monaten, um die MACE-Rate nach der Prozedur zu bestimmen. MACE waren Herztod, Herzinfarkt, Stentthrombose, instabile Angina und Zielgefäßrevaskularisation.

3.6 Thrombozyten-Aggregations-Messung

Thrombozyten-Aggregations-Messungen werden zur Testung der Thrombozytenfunktion und zum Medikamentenmonitoring bei Behandlung mit ASS und Clopidogrel eingesetzt. Die Thrombozytenfunktion wird dabei mit Hilfe von Induktoren wie Adenosindiphosphat (ADP), Kollagen, Ristocetin, Epinephrin und Arachidonsäure im Plasma initiiert und in einer Kurve der Aggregation (in %) im Zeitverlauf dargestellt.

ADP wirkt als schwacher Agonist und bewirkt über eine Kettenreaktion eine Aktivierung der Plättchen. Sie lagern sich an das Kollagen an und aggregieren mit anderen Plättchen. Epinephrin führt zu einer direkten und Arachidonsäure, durch Umwandlung mittels Cyclooxygenase in Thromboxan A₂, zu einer indirekten Plättchenaggregation. Ristocetin, ein obsoletes Antibiotikum, bewirkt eine Aggregation der Plättchen nur bei Anwesenheit des von-Willebrand-Faktors.

Medikamente können eine Veränderung der Aggregation bewirken. ASS hemmt die Cyclooxygenase und Clopidogrel hemmt die ADP induzierte Plättchenaggregation.

Durch die Auslösung der Aggregation der Plättchen steigt die Lichtdurchlässigkeit an. Diese kann durch Messung der optischen Dichte bestimmt werden.

Der bedeutendste Parameter ist die maximal erreichte Aggregation und eine anschließende Disaggregation (Born, 1962). Die Auswertung der Kurven erfolgt anhand von Computerprogrammen. Die Inspektion des Plasmas und Auswertung

der Computerkurven sollte von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt werden, da selbst kleinste Luftblasen oder lipämisch getrübbtes Plasma zu falschen Ergebnissen führen könnten. Die Ergebnisse wurden im AescuLabor Hamburg von Prof. Dr. med. Ulrich Budde erhoben (Budde, 2002).

3.7 Statistische Analyse

Die Datenverarbeitung erfolgte mittels SPSS. Bei den Werten wurde der Mittelwert und die \pm Standardabweichung angegeben. Bei der quantitativen Analyse wurde häufig der Anteil an der Gesamtheit in Prozent angegeben. Der Vergleich der QCA-Daten erfolgte mittels T-Test für gepaarte Stichproben. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

28 Patienten, 20 Männer (71,2%) und 8 Frauen (28,8%), wurden in die Studie eingeschlossen.

18 Patienten (64,3%) waren von Professor Mathey im Medizinischen Versorgungszentrum Prof. Mathey, Prof. Schofer in Hamburg und 10 Patienten von Prof. Kleber (35,7%) im Unfallkrankenhaus Berlin untersucht worden.

Das Durchschnittsalter lag bei 66 Jahren. Der jüngste Patient war 46 und der älteste 85 Jahre alt.

Die mittlere Körpergröße betrug 1,69m, das durchschnittliche Gewicht 78,2kg. Der leichteste Patient wog 55kg und der schwerste 102kg.

Die Patienten hatten einen BMI zwischen 21,6 und 35,2. Im Mittel lag er bei 27,3%.

Bei 10 Patienten (35,7%) war eine positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulären Erkrankungen bekannt. 8 Patienten (28,6%) hatten kein familiäres Vorgeschehen. 10 Patienten (35,7%) konnten darüber keine Auskunft geben.

Am häufigsten war unter den kardiovaskulären Risikofaktoren eine arterielle Hypertonie (85%). Die Hälfte der Patienten waren Raucher oder frühere Raucher.

Unter den Patienten waren 4 Diabetiker (14,2%).

5 Patienten (17,9%) hatten bereits einen Herzinfarkt erlitten. Alle Patienten litten zum Aufnahmezeitpunkt unter stablier Angina pectoris.

Die demographischen Daten und kardiovaskulären Risikofaktoren sind im Einzelnen in Tabelle 4.1 zusammengefasst. Zum Aufnahmezeitpunkt nahmen alle Patienten ASS und 68% Clopidogrel ein (Medikation siehe Tabelle 4.2).

4.1. Patientencharakteristika

Alter	65,8 ± 9,6
BMI	27,3 ± 3,8
Diabetes mellitus	4/28(14,2%)
Raucher oder Exraucher	14/28(50%)
Positive Familienanamnese	10/28(5,7%)
Hypertonie	24/28(85,7%)
Früherer Myokardinfarkt	5/28(17,9%)
pAVK	3/28(10,7%)
Serumcholesterin[mg/dl]	183,0 ± 38,8
HDL[mg/dl]	50,20 ± 15,37
LDL[mg/dl]	115,6 ± 37,2
Triglyceride[mg/dl]	118,9 ± 60,3
HBA _{1C} [%]	5,76 ± 0,47

Tabelle 4.1: Demographische Daten vor Prozedur

ASS	28/28 (100%)
ADP-Antagonisten (z.B Clopidogrel)	19/28 (67,9%)
Beta Blocker	20/28 (71,4%)
Diuretika	11/28 (39,3%)
ACE-Hemmer/AT1 Blocker	20/28 (71,4%)
Calzium-Antagonisten	8/28 (28,6%)
Insulin	1/28 (3,6%)
orale Antidiabetika	3/28 (10,7%)
Statine	19/28 (67,9%)
Ezetimib	1/28 (3,6%)
Nitrate	3/28 (10,7%)
Digitalis	1/28 (3,6%)

Tabelle 4.2: Medikation

4.2 Gefäßdaten

46,6% der Patienten hatten eine koronare Herzkrankheit (KHK) vom Eingefäß-Typ, 42,9% eine Zweigefäß-KHK und 10,7% eine Dreigefäß-KHK (siehe Abbildung 4.1). Dabei waren 60,7% der Stenosen im Abgang des Ramus interventri-

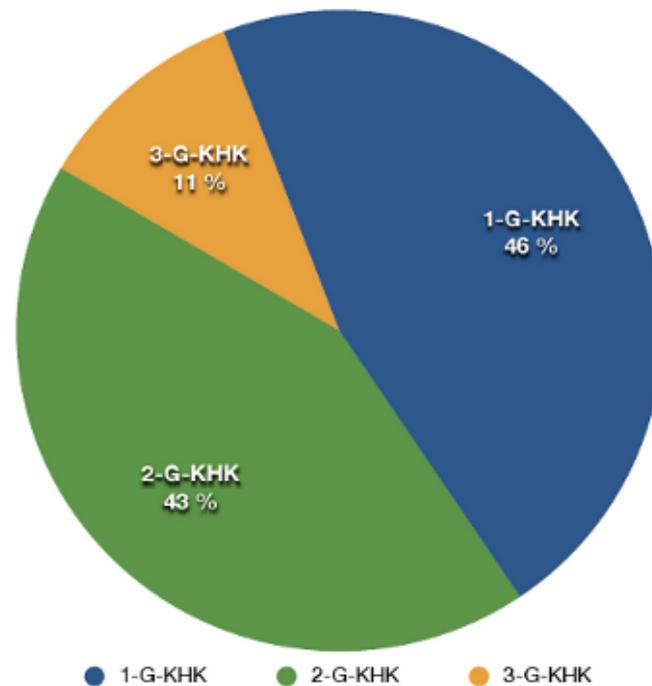


Abbildung 4.1: Verteilung der Gefäßerkrankungen

kularis anterior (RIVA) und 1. Diagonalast (D1) und 7,1% in der Bifurkation von RIVA und 2. Diagonalast (D2) lokalisiert. Der Ramus circumflexus (RCX) und die Marginaläste waren in 28,6% und der RCX sowie der posterolateral Ast (PLA) in 3,6% der Fälle betroffen.

Die Einteilung der Stenose erfolgte mittels Medinaklassifikation. Bei 22% der Patienten war der Seitenast unauffällig und 4% hatten eine alleinige Stenose im SB (siehe Abbildung 4.2).

4.3 Prozedurdaten

Bei 100% der Patienten wurde erfolgreich ein Stent im MB implantiert, 4 von 28 Patienten (14,3%) bekamen zusätzlich einen Stent in den Seitenast. Bei 2 Patienten wurde anschließend mit einem Kissing-Ballon dilatiert. Die Prozedur war bei allen Patienten primär erfolgreich.

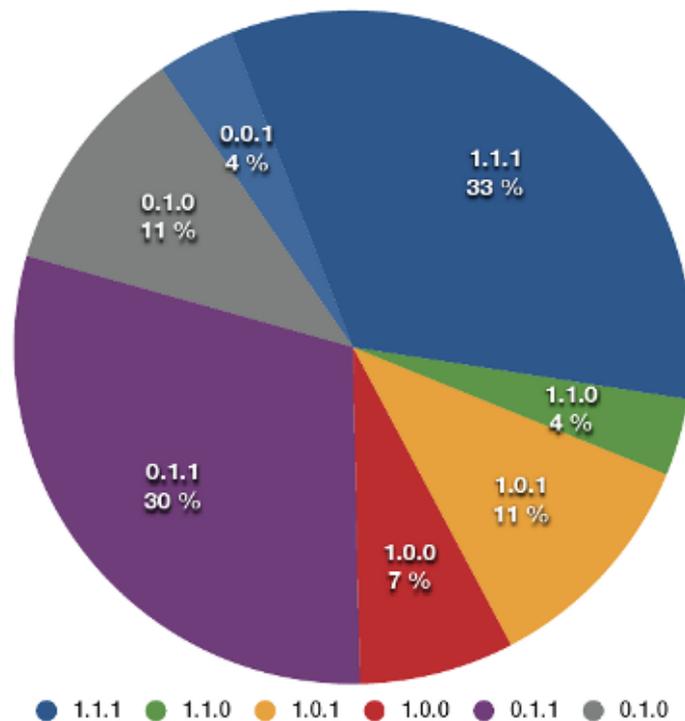


Abbildung 4.2: Charakterisierung der Bifurkationsstenosen nach der Medina-Klassifikation

	Mainbranch	Sidebranch
Referenz Diameter(mm)	2,92 ± 0,27	2,45 ± 0,25
Länge der Stenose(mm)	11,55 ± 4,87	7,16 ± 4,23

Tabelle 4.3: Gefäßdaten vor Prozedur

Im Durchschnitt betrug die Länge des DEBs im MB $22,0 \pm 4,2$ mm und im SB $17,8 \pm 4,4$ mm. Der Diameter des DEBs im MB lag im Mittel bei $2,9 \pm 0,3$ mm, im SB bei $2,6 \pm 0,3$ mm. Wurde zusätzlich ein BMS implantiert, war die Länge des Stents im MB durchschnittlich $19,3 \pm 4,7$ mm.

Der Druck, mit dem der DEB dilatiert wurde, betrug im MB $9,7 \pm 3,1$ bar und im SB $9,4 \pm 2,6$ bar. Die Balloninflationszeit lag im MB bei 47 ± 16 Sekunden, im SB bei $48,4 \pm 16,8$ Sekunden. Der Druck, mit dem ein BMS im MB implantiert wurde, betrug im Mittel $12,9 \pm 2,7$ bar und die Dilatation dauerte im Schnitt $12,4 \pm 4,2$ Sekunden.

Bei einigen Prozeduren war das Ergebnis nach der Prozedur noch nicht zufriedenstellend, so dass eine zusätzliche Behandlung nötig war.

Nach DEB-Inflation war 7 Mal im Hauptgefäß (25%) und 3 Mal im Seitenast (10,7%) eine Dissektion des Gefäßes zu sehen.

Im MB wurde in 18 von 28 Fällen (64%) zusätzlich behandelt, davon in 13 Fällen

4.4. Primärer Endpunkt

mit einem konventionellen Ballonkatheter (72%). Jeweils einmal wurde ein weiterer BMS oder DEB mit BMS implantiert.

Der SB wurde in 25 Fällen (89%) behandelt. Dabei wurde 21 Mal mit einem konventionellen Katheter nachdilatiert (84%), 4 Mal ein Stent im Seitenast implantiert oder eine Kissing-Ballon-Dilatation mit einem konventionellen Katheter im Anschluss durchgeführt.

Der Krankenhausaufenthalt dauerte im Durchschnitt $1,31 \pm 1,07$ Tage.

4.4 Primärer Endpunkt

Als Primärer Endpunkt war die Durchführbarkeit der Prozedur definiert worden (siehe Kapitel 3.5). Die Prozedur war in allen Fällen primär erfolgreich.

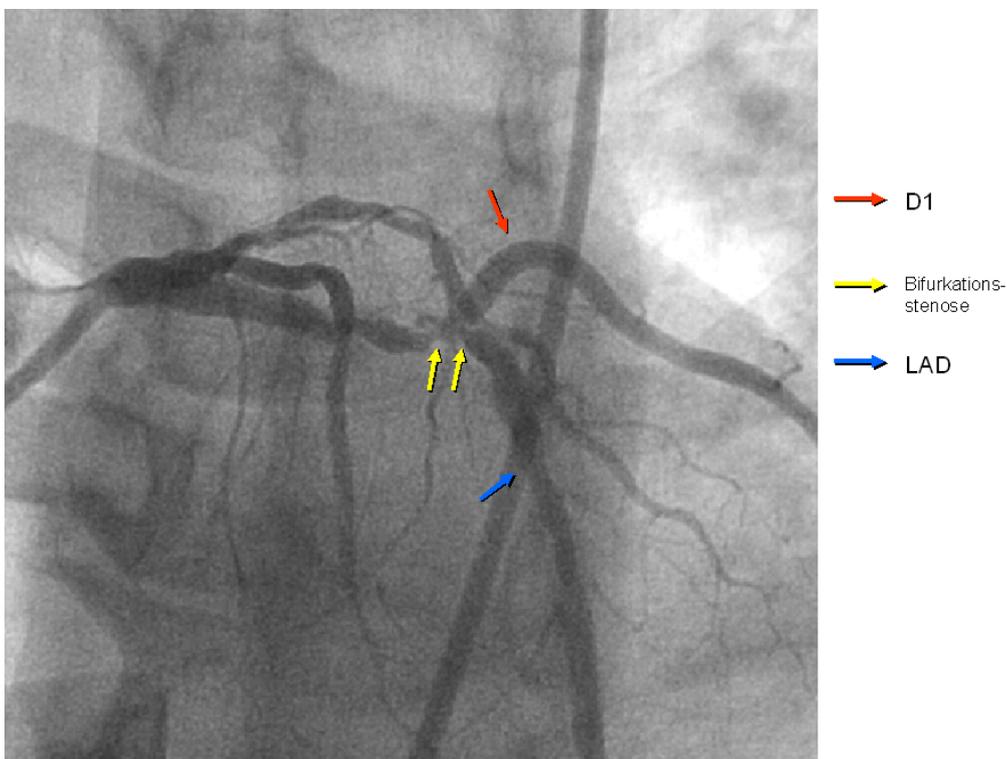


Abbildung 4.3: Bifurkationsstenose vor Prozedur

4.5 Sekundäre Endpunkte

4.5.1 Ergebnisse der quantitativen Koronarangiographie

Der minimale Lumen Durchmesser (MLD) nahm sowohl im Hauptgefäß, als auch im Seitenast nach der Prozedur signifikant zu. 9 Monate später hatte der MLD im MB und SB um jeweils 0,4 bzw. 0,2 mm abgenommen (= Late Lumen Loss),

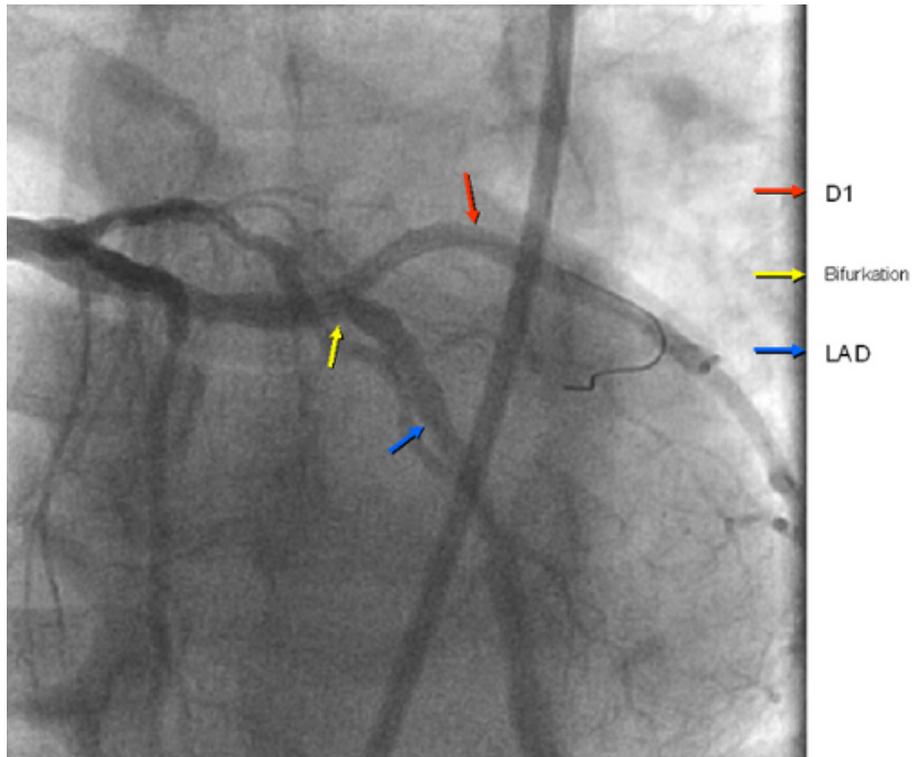


Abbildung 4.4: Ergebnis nach Prozedur

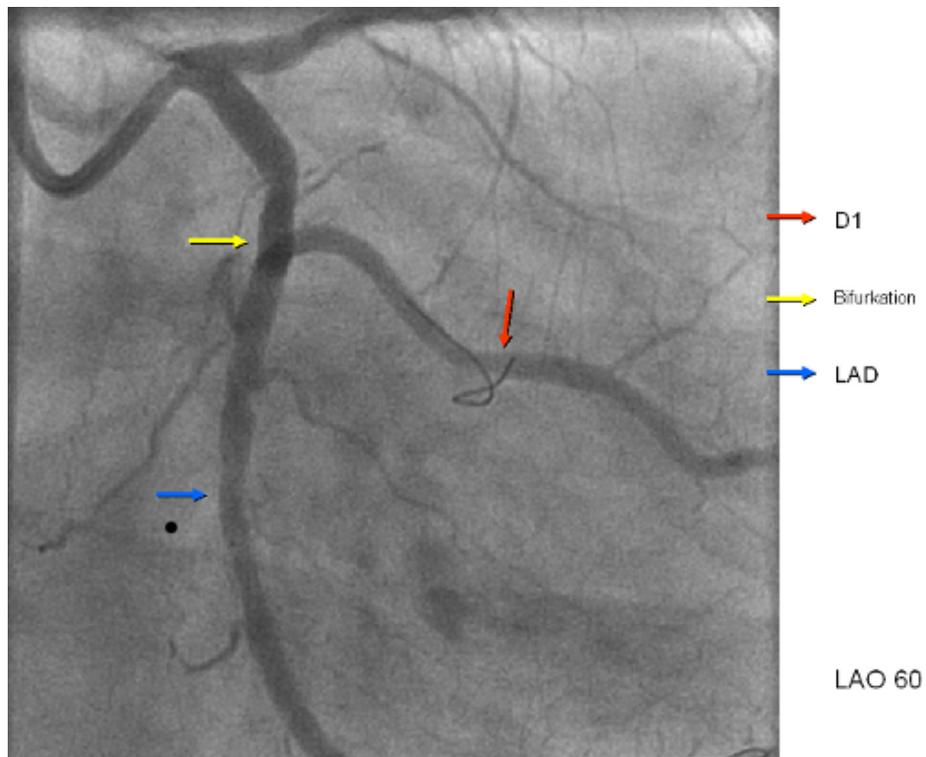


Abbildung 4.5: Ergebnis nach Prozedur in einer anderen Projektion

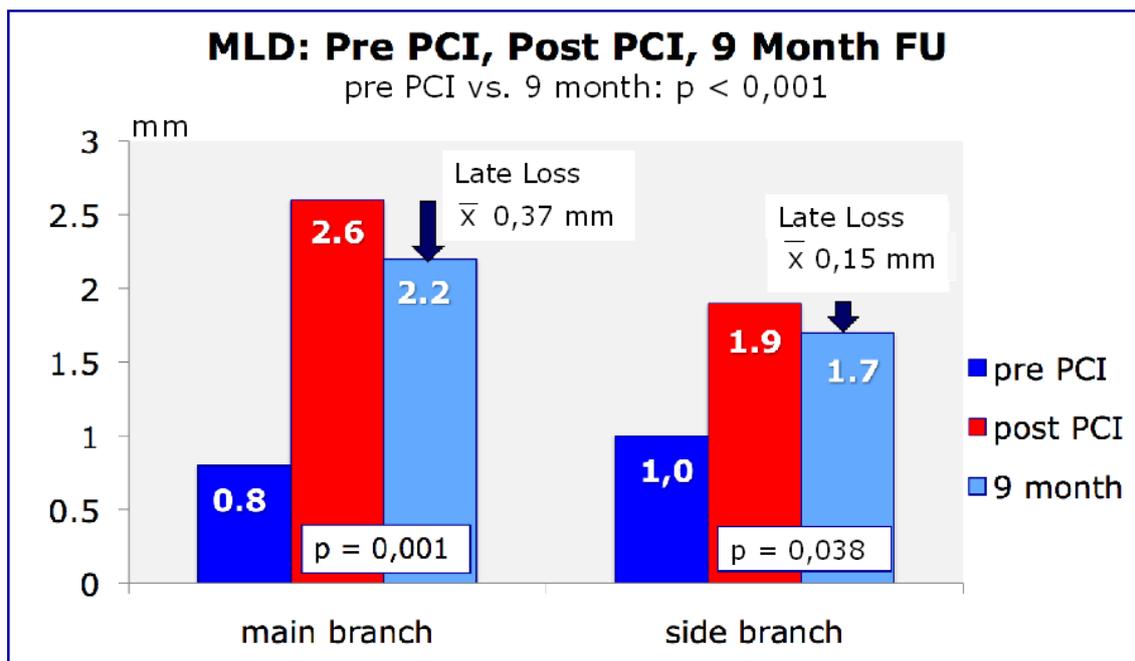


Abbildung 4.6: MLD: Vor der PTCA, nach der PTCA und in der klinischen Nachuntersuchung nach 9 Monaten

lag jedoch weiterhin deutlich über dem Ausgangswert vor PTCA (siehe Abbildung 4.6). Diese Entwicklung spiegelt sich auch in den Frequency-Distributions-Kurven wider (siehe Abbildung 4.7).

Initial kommt es im MB und im SB zu einer deutlichen Verschiebung beider Kurven nach rechts. Nach 9 Monaten ist, als Ausdruck einer geringen Restenose, eine leichte Linksverschiebung im MB zu sehen, wohingegen die Kurven nach der PTCA und in der klinischen Nachuntersuchung nach 9 Monaten im Seitenast nur minimal gegeneinander verschoben sind.

	Mainbranch	Sidebranch
MLD vor Prozedur(mm)	0,80 ± 0,39	1,0 ± 0,46
MLD nach Prozedur(mm)	2,56 ± 0,44	1,84 ± 0,35
p-Wert (MLD vor und nach Prozedur)	< 0.001	< 0.001
MLD nach 9 Monaten (mm)	2,19 ± 0,60	1,69 ± 0,44
p-Wert (MLD nach Prozedur und 9 Monaten)	< 0.001	0.038
Stenose vor Prozedur(%)	70 ± 19	59 ± 19
Stenose nach Prozedur(%)	15 ± 9	23 ± 11
p-Wert (Stenose vor und nach Prozedur)	< 0.001	< 0.001
Stenose nach 9 Monaten (%)	29 ± 15	30 ± 16
p-Wert (Stenose nach Prozedur und 9 Monaten)	< 0.001	< 0.44

Tabelle 4.4: Vergleich MLD vor und nach Prozedur

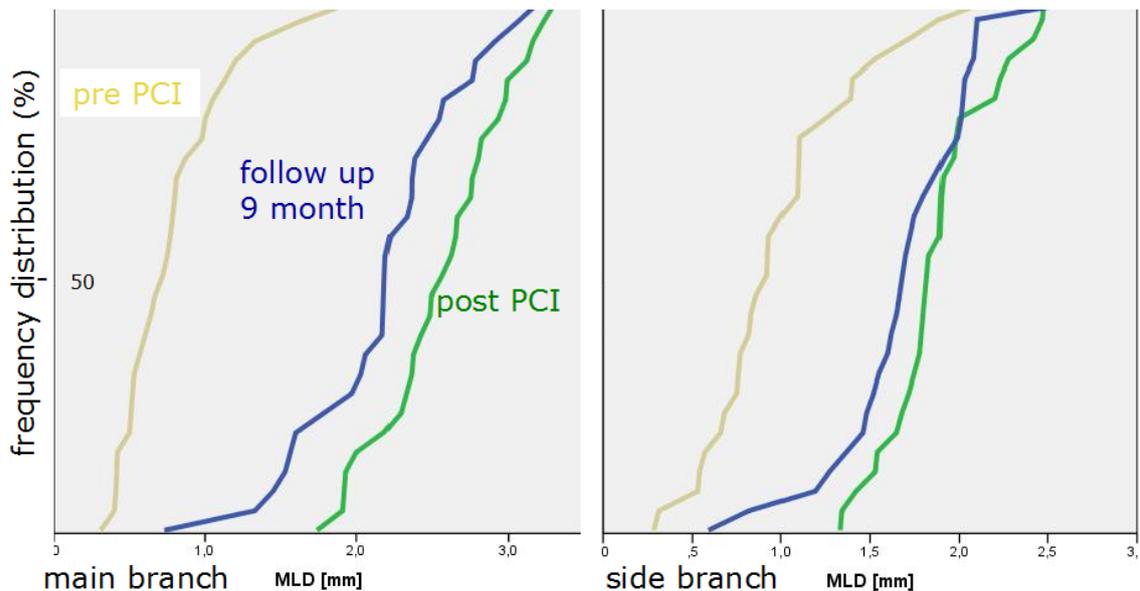


Abbildung 4.7: MLD: Frequenz Distribution

Im Mittel betrug die Stenose im Hauptgefäß vor der Prozedur $70 \pm 19\%$ und konnte nach dem Eingriff auf $15 \pm 9\%$ verringert werden. Im Seitenast betrug die Stenose vor der Prozedur $59 \pm 19\%$ und nach der Prozedur $23 \pm 11\%$.

9 Monate später war eine geringe Zunahme des Stenosegrades auf nahezu identische Werte in MB und SB (29 und 30% Stenose) zu verzeichnen (siehe Abbildung 4.8).

4.5.2 Klinische Nachuntersuchung nach 30 Tagen

Im Durchschnitt fanden die Nachuntersuchungen nach $31,3 \pm 4,3$ Tagen statt. 25 der 28 untersuchten Patienten waren asymptomatisch, 3 hatten Symptome der stabilen Angina pectoris.

Die MACE-Rate betrug zu diesem Zeitpunkt 0%.

Ein Patient hatte Kopfschmerzen, ein anderer litt unter einer Erkältung. 3,6% der Patienten hatten ein Hämatom an der Punktionsstelle.

4.5.3 Klinische Nachuntersuchung nach 9 Monaten

Die klinischen und angiographischen Nachuntersuchungen fanden im Durchschnitt nach $9,1 \pm 2,4$ Monaten statt.

10,7% der Patienten erlitten bis zu diesem Zeitpunkt eine instabile und 14,3% eine stabile Angina pectoris. Ein Patient hatte eine stumme Ischämie (3,6%).

Sowohl Serumcholesterin, LDL und auch der BMI waren im Vergleich zu den

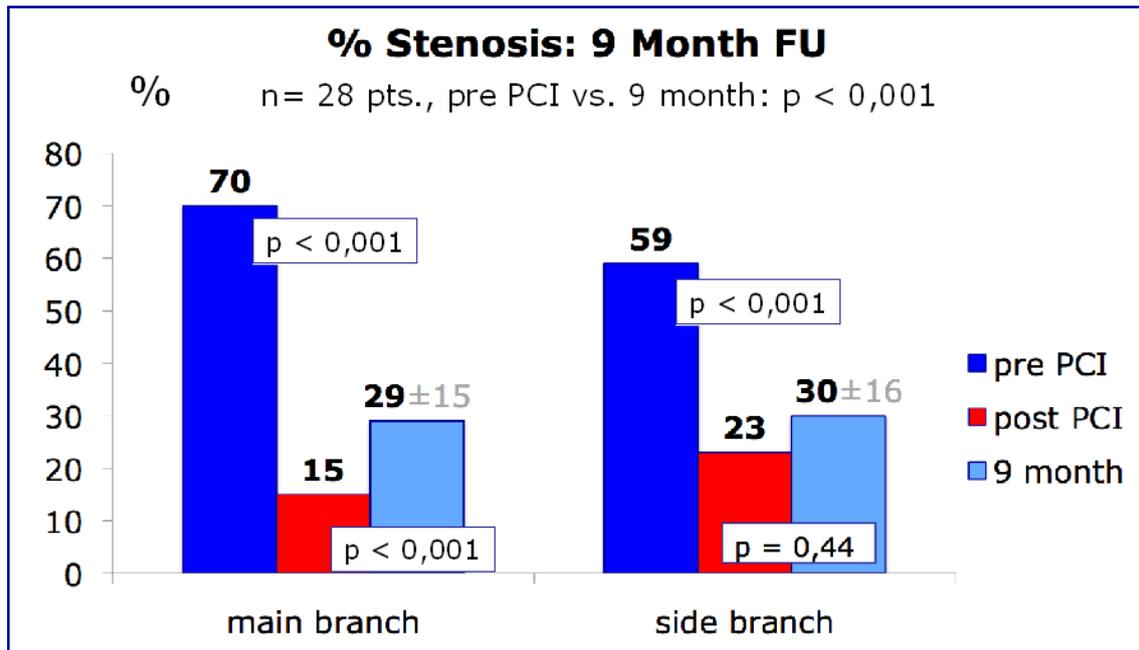


Abbildung 4.8: Ergebnis der QCA in der klinischen Nachuntersuchung nach 9 Monaten

	Ausgangswerte	nach 9 Monaten
BMI	27,3 ± 3,8	26,3 ± 2,6
Serumcholesterin[mg/dl]	183,0 ± 38,8	176 ± 30
LDL[mg/dl]	115,6 ± 37,2	101 ± 31
HDL[mg/dl]	50,20 ± 15,37	51,4 ± 14,2
Triglyceride[mg/dl]	118,9 ± 60,3	150,9 ± 113,3
HBA _{1C} [%]	5,76 ± 0,47	5,87 ± 0,46

Tabelle 4.5: Vergleich der demographischen Daten

4.5. Sekundäre Endpunkte

Tod	0/28 (0%)
Späte Stentthrombose	2/28 (7,1%)
Restenose mit TLR	1/28 (3,6%)
Restenose (SB) ohne TLR	2/28 (7,1%)

Tabelle 4.6: MACE nach 9 Monaten

Voruntersuchungen gesunken. Das HDL und der HBA_{1C} waren leicht und die Triglyceride stark gestiegen (siehe Tabelle 4.5).

Nach 9 Monaten war kein Patient verstorben. Zwei Patienten erlitten eine akute Stentthrombose, die durch akute Intervention (konventionelle Ballondilatation) beseitigt wurde.

Es war in einem Fall (3,6%) zur Restenose des Hauptgefäßes mit TLR gekommen, und in zwei Fällen war eine Restenose des Seitenastes aufgetreten (7,2%). Letztere mussten nicht behandelt werden, da die Patienten asymptomatisch waren und kein Ischämienachweis erbracht werden konnte.

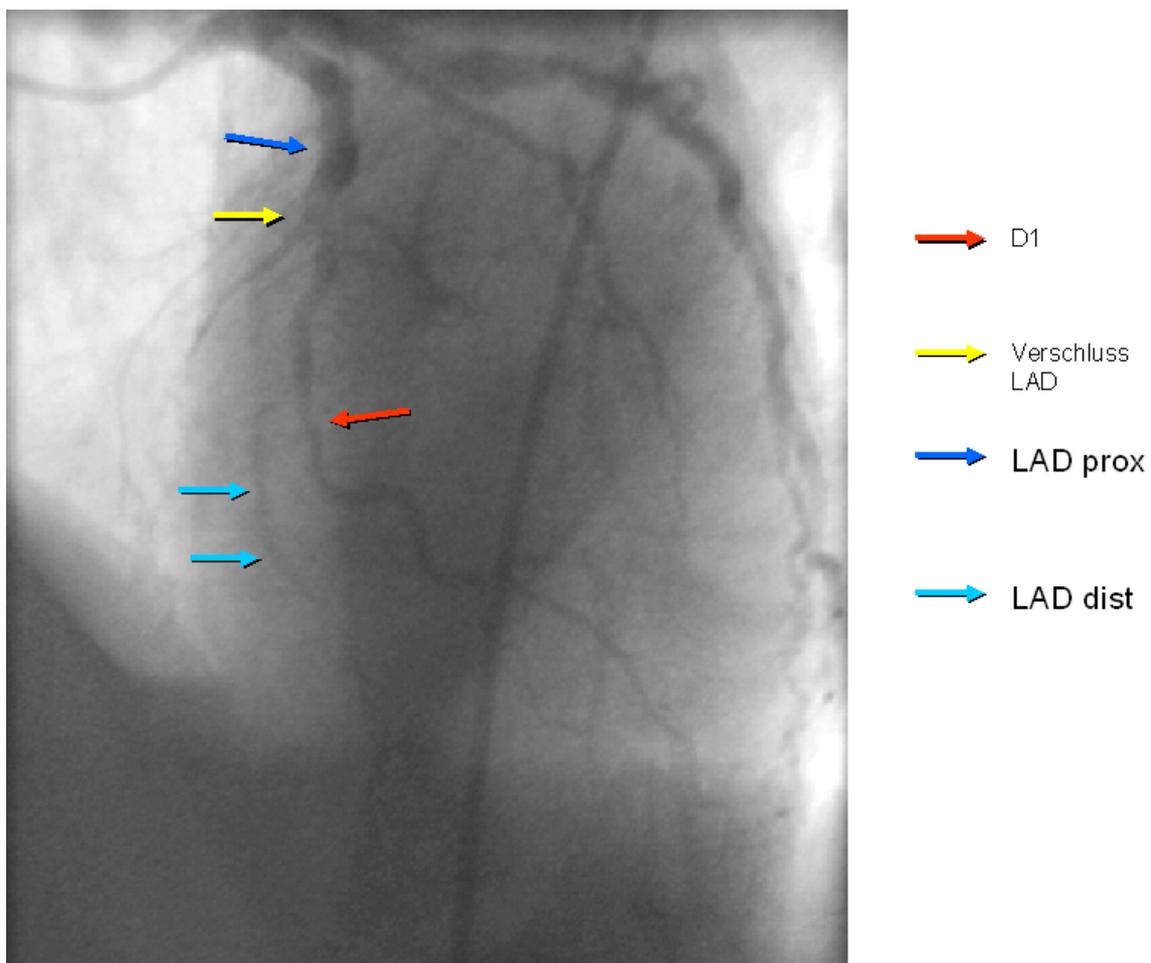


Abbildung 4.9: Thrombotischer Verschluss der LAD

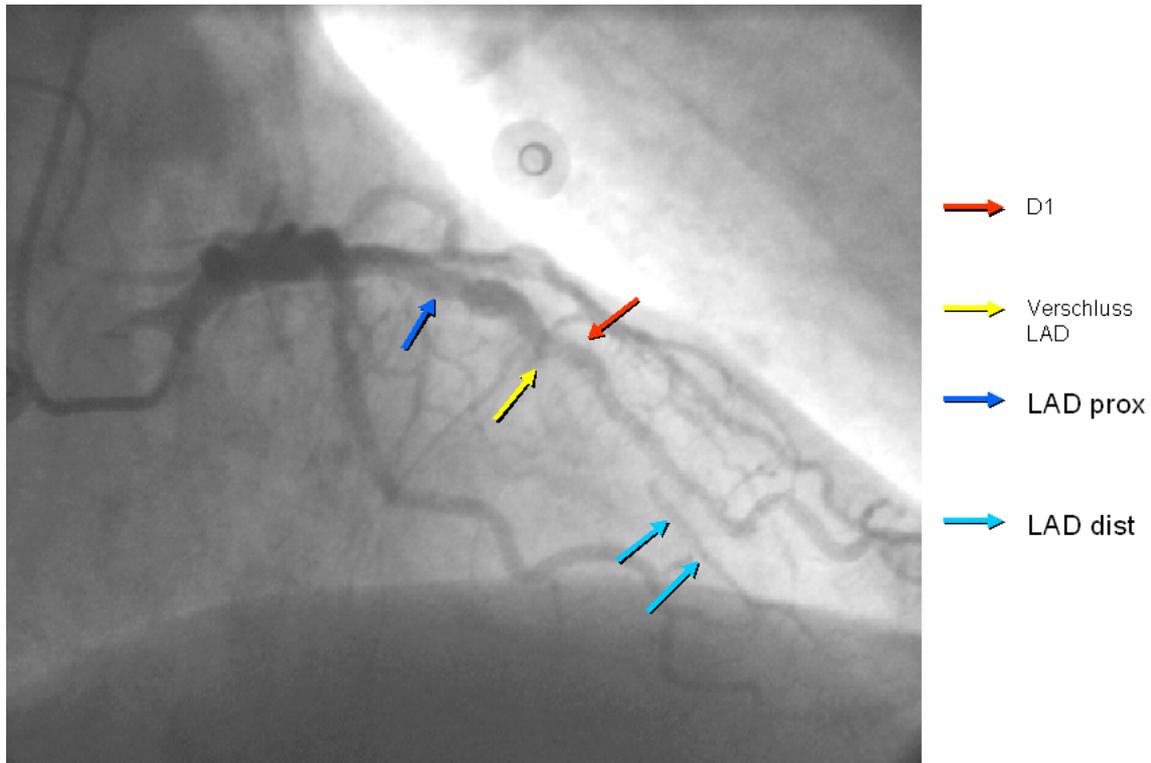


Abbildung 4.10: Thrombotischer Verschluss der LAD in einer anderen Projektion

4.6 Komplikationen

Zwei Patienten erlitten einen akuten Verschluss des Zielgefäßes (7,2%) mit nachfolgendem Infarkt. Bei einem Patienten war es eine angiographisch nachgewiesene Stentthrombose, bei dem anderen Patienten wahrscheinlich eine Stentthrombose. Bei beiden Patienten konnte der Verschluss durch eine akute Intervention beseitigt werden. Die Thrombosen traten nach 6 und 8 Monaten auf. Zu diesem Zeitpunkt standen beide Patienten unter ASS 100 mg Monotherapie. Nach der zweiten notfallmäßigen Intervention wurde in beide Fällen erneut eine duale Antiplättchen-Therapie eingeleitet.

Bei einem der Patienten wurde eine Thrombozyten-Aggregations-Messung (Kapitel 3.6) durchgeführt. Es zeigte sich ein verminderter Effekt von ASS und Clopidogrel.

Die Thrombozyten-Aggregation mit Arachidonsäure ($1mM$) war auslösbar, jedoch vermindert und mit ADP ($1,2,5,10 \mu M$) reversibel und nicht vollständig. Die Aggregation unter Adrenalin ($8\mu M$) und Collagen ($1\mu M$) zeigte einen leicht verminderten Effekt.

Diese Befundkonstellation ist typisch für eine Aggregationsstörung sowohl mit ADP, als auch mit Arachidonsäure (siehe Abbildung 4.11).

4.6. Komplikationen

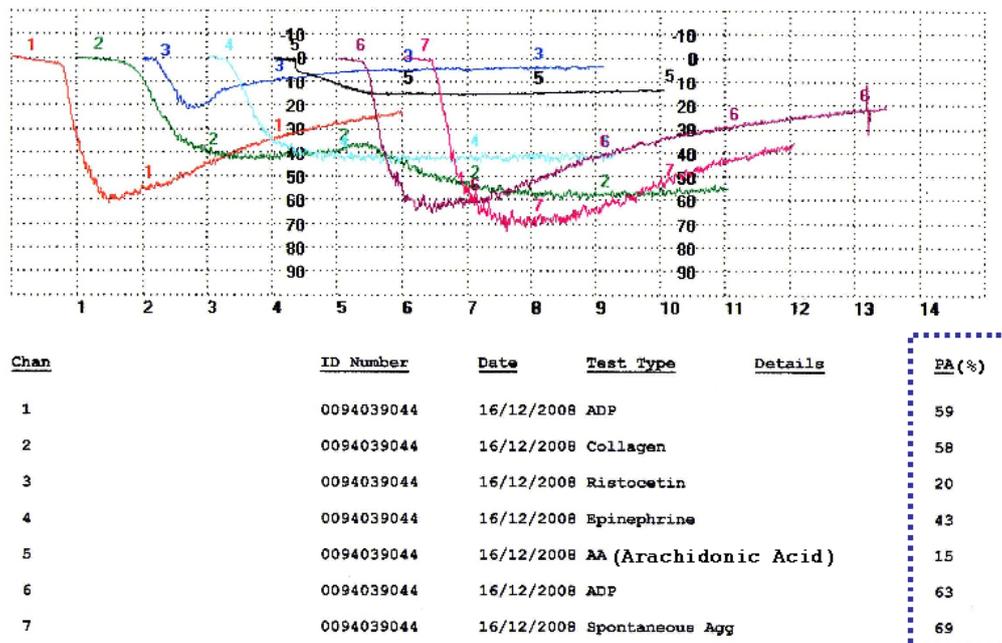


Abbildung 4.11: Thrombozyten-Aggregations-Messung Medikation mit 100 mg ASS und 75 mg Clopidogrel

Bei diesem Patienten wurde die Medikation auf 200 mg ASS und 150 mg Clopidogrel erhöht. Eine erneut durchgeführte Thrombozyten-Aggregations-Messung zeigte danach einen ausreichenden Effekt sowohl für ASS, als auch für Clopidogrel (siehe Abbildung 4.12). Im Vergleich zur Voruntersuchung kommt es zu einer vollständigen Aggregationshemmung mit Arachidonsäure und einer geringeren aber ausreichenden Hemmung mit Clopidogrel.

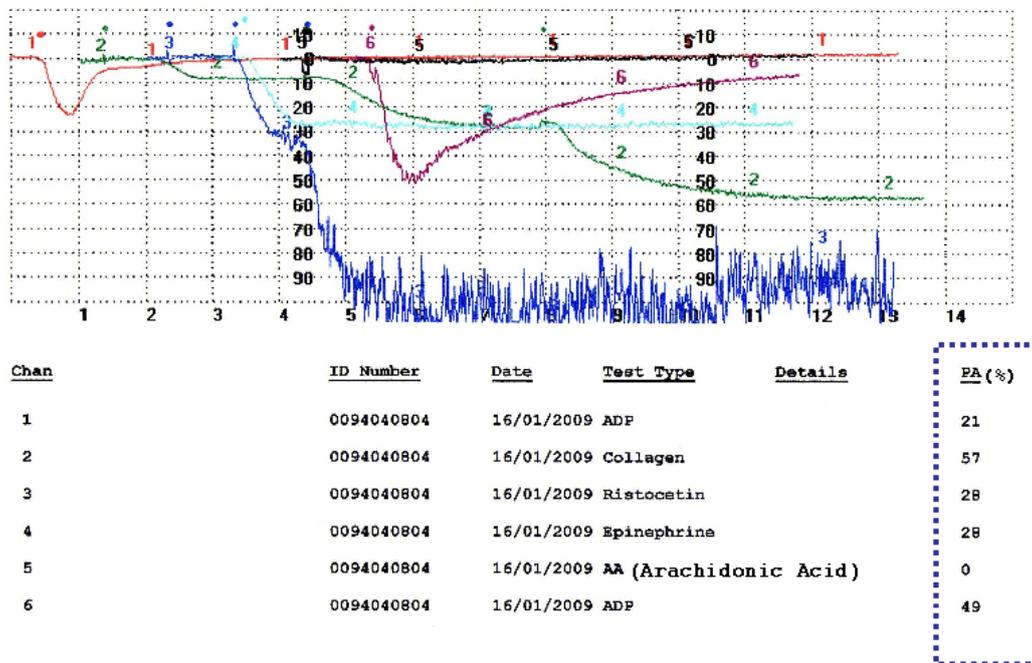


Abbildung 4.12: Thrombozyten-Aggregations-Messung mit doppelter Medikation

5. Diskussion

Die bisherige Behandlung von Bifurkationsstenosen besteht in der Implantation eines Drug-eluting Stents im Hauptgefäß. Nur in Ausnahmefällen bei höhergradiger Dissektion und vermindertem Fluss wird auch der Seitenast mit einem Stent versorgt. Dieses Behandlungskonzept beruht im Wesentlichen auf den Ergebnissen der bisher durchgeführten Bifurkationsstudien.

In einer Metaanalyse (Brar et al., 2009), die sich auf die größten randomisierten Bifurkationsstudien stützt, in denen DES zur Anwendung kamen, wurde das provisional-T-Stenting mit einer Zwei-Stent-Strategie verglichen. Die dieser Metaanalyse zugrunde liegenden Daten stammen aus folgenden Studien:

Colombo et al., 2009 (Nordic-Bifurkations-Studie I und CACTUS-Studie), Pan et al., 2004, Colombo et al., 2004 und Ference et al., 2008.

Dabei fanden sich leichte Vorteile in der Sicherheit und Effizienz zu Gunsten der provisional-Stent-Gruppe, da die Myokardinfarkt-Rate, Durchleuchtungszeit und eingesetzte Kontrastmittelmenge signifikant niedriger waren als in der Zwei-Stent-Gruppe. Bei den MACE, wie Tod und Stentthrombose-Rate, konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Primärer Endpunkt der vorliegenden Arbeit war die Durchführbarkeit der Behandlung einer Bifurkationsstenose mit Hilfe eines DEBs.

Sekundäre Endpunkte waren die Untersuchung der MACE-Rate nach 30 Tagen, sowie die angiographische und klinische Kontrolle nach 9 Monaten.

Um diese Fragen zu beantworten, wurde die vorliegende erste Beobachtungsstudie durchgeführt. Sie ist die erste Studie dieser Art weltweit, in der diese Fragestellung untersucht wurde.

Der DEB hätte die möglichen Vorteile, dass seltener ein Stent im Seitenast verbleibt, die Restenose-Rate des SB geringer sein könnte als nach konventionellem

Ballon und die obligate Therapie mit ASS und Clopidogrel von 12 Monaten auf 3 Monate verkürzt werden könnte. Die Behandlung von Bifurkationsstenosen ließe sich so vereinfachen und verbessern.

Dabei fanden sich folgende Ergebnisse:

- Die Prozedur konnte in 100% der Fälle mühelos durchgeführt werden. Es traten keine technischen Schwierigkeiten auf. Die MACE-Rate nach 30 Tagen betrug 0%.
- Der MLD nahm akut, sowohl im Hauptgefäß, als auch im Seitenast signifikant zu, im Hauptgefäß im Mittel von 0,8 auf 2,6mm und im Seitenast von 1,0 auf 1,8mm.
- Nach neun Monaten lag der MLD immer noch bei 2,2mm im Hauptgefäß und im Seitenast bei 1,7mm. Beide Werte waren signifikant höher als der Ausgangswert. Der Late Lumen Loss betrug für das Hauptgefäß 0,37mm und für den Seitenast 0,15mm.

Diese Ergebnisse lassen sich mit denen der provisional-Stent-Gruppe der großen randomisierten Studien mit DES vergleichen, weil das Vorgehen in dieser Gruppe mit dem Vorgehen der vorliegenden Studie prinzipiell identisch ist. Dabei ist auffällig, dass sich die Studien hinsichtlich der QCA nicht wesentlich voneinander unterscheiden.

Zieht man die aktuellste Studie der eingangs genannten Metaanalyse, die CACTUS-Studie (Randomisierte Studie zwischen Crush- und provisional Stenting in Bifurkationsstenosen) zum Vergleich heran und vergleicht die Ergebnisse des MLD der provisional-Stent-Gruppe mit denen von PEPCAD V, so ergeben sich überraschende Übereinstimmungen (Colombo et al., 2009).

Die Daten im Einzelnen: in der provisional-Stent-Gruppe (CACTUS-Studie) lag der MLD im Hauptgefäß vor der Prozedur bei $0,83 \pm 0,33\text{mm}$, nach der Prozedur bei $2,58 \pm 0,33\text{mm}$ und in der angiographischen Nachkontrolle nach 6 Monaten bei $2,19 \pm 0,58\text{mm}$.

Im Seitenast betrug der MLD vor der Prozedur $0,83 \pm 0,30\text{mm}$, nach der Prozedur $1,65 \pm 0,39\text{mm}$ und in der angiographischen Nachkontrolle nach 6 Monaten $1,52 \pm 0,54\text{mm}$.

Die in der vorliegenden Untersuchung erhobenen Daten sind nahezu identisch: der MLD im MB vor der Prozedur betrug $0,80 \pm 0,39\text{mm}$, nach der Prozedur $2,56$

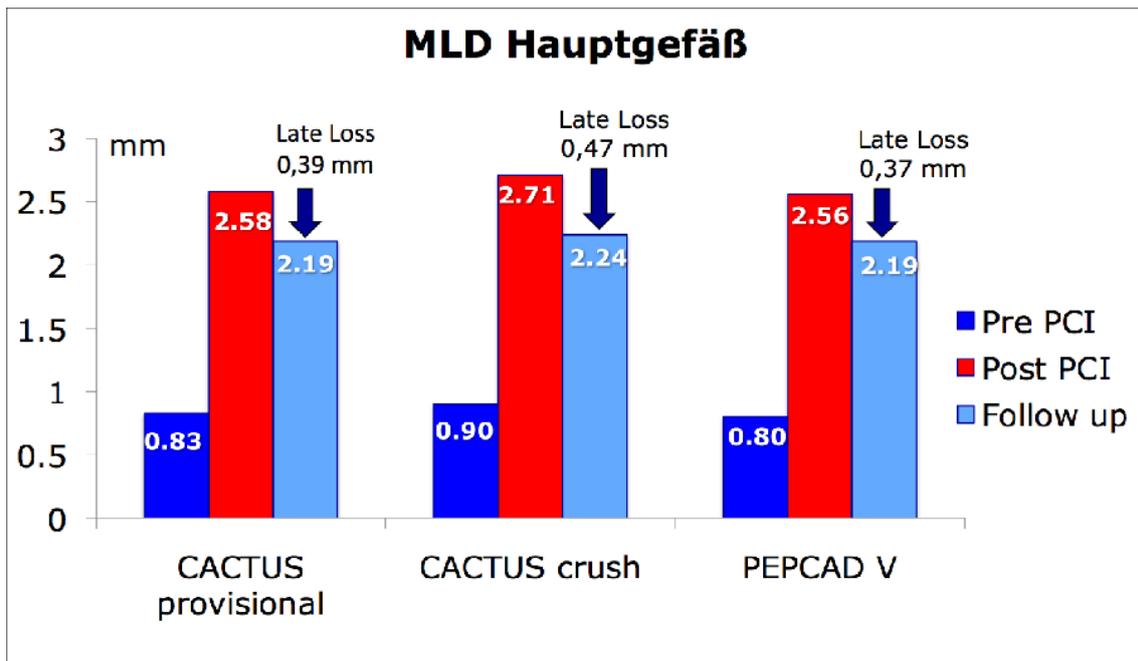


Abbildung 5.1: Vergleich des MLD im Hauptgefäß

$\pm 0,44\text{mm}$ und in der angiographischen Nachkontrolle nach 9 Monaten $2,19 \pm 0,60\text{mm}$.

Der Seitenast hatte einen MLD vor der Prozedur von $1,00 \pm 0,46\text{mm}$ und von $1,84 \pm 0,35\text{mm}$ nach der Prozedur. Bei der angiographischen Nachkontrolle nach 9 Monaten war der MLD $1,69 \pm 0,44\text{mm}$.

Der Late Lumen Loss im Hauptgefäß war für die provisional Gruppe der CACTUS-Studie $0,39\text{mm}$ und für die Crush-Gruppe $0,47\text{mm}$. Der Late Lumen Loss war im Hauptgefäß in der vorliegenden Studie $0,37\text{mm}$.

Im Seitenast der Crush-Gruppe wurde ein Late Lumen Loss von $0,28\text{mm}$ beobachtet. Dagegen war der Late Lumen Loss in der provisional-Gruppe $0,13\text{mm}$. Der Late Lumen Loss in der vorliegenden Studie betrug für den Seitenast $0,15\text{mm}$. Somit sind ähnliche Ergebnisse, im Bezug auf den MLD und den Late Lumen Loss, in beiden Gruppen festzustellen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Seitenast in 4 Fällen (14,4%) mit einem zusätzlichen Stent versorgt. In der CACTUS-Studie war dies deutlich häufiger der Fall (31%). Darüber hinaus fanden die angiographischen Nachkontrollen in der CACTUS - Studie bereits nach 6 Monaten, und nicht wie in PEPCAD V nach 9 Monaten statt.

Dieser Vergleich der beiden Studien läßt vermuten, dass mit Hilfe des DEBs ähnliche Resultate zu erzielen sind, wie sie bei Einsatz des DES (CACTUS) beob-

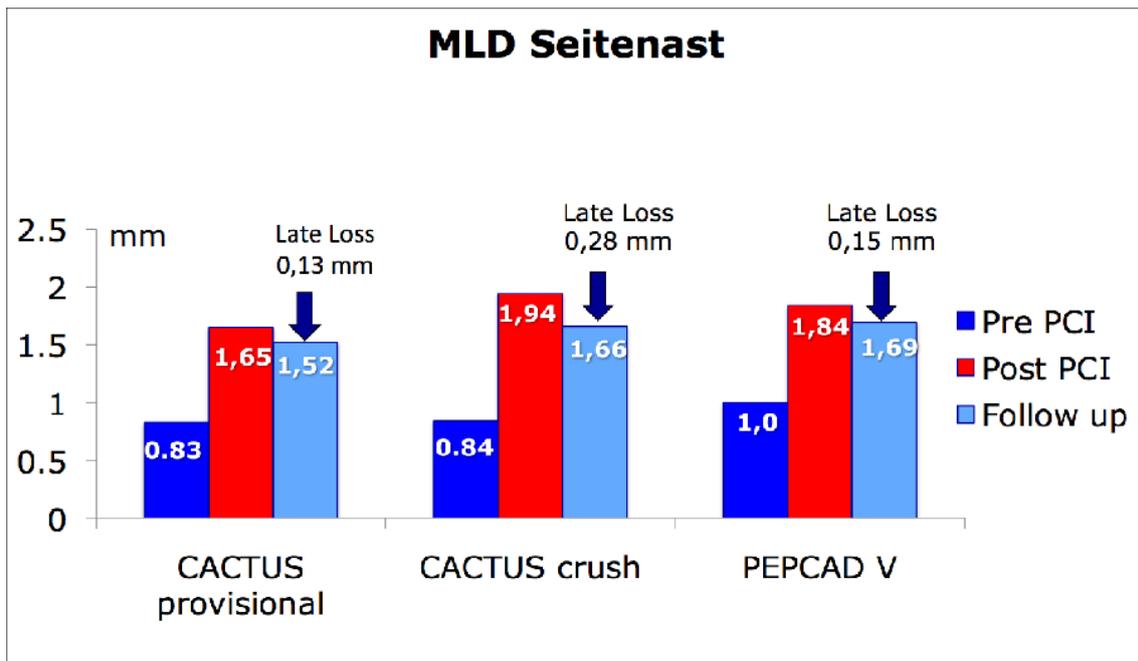


Abbildung 5.2: Vergleich des MLD im Seitenast

achtet werden.

Ein weiteres Ergebnis der vorliegenden Untersuchung war die vergleichsweise niedrige Restenose-Rate von 3,6% im Hauptgefäß und 7,2% im Seitenast.

In der Metaanalyse lag die Restenose-Rate des Hauptgefäßes bei Patienten, die mit zwei Stents versorgt wurden, bei 3,5%, in der provisional-Gruppe bei 4,9%. Günstiger beim Einsatz des DEBs scheint die niedrigere Restenose-Rate des Seitenastes zu sein. Sie lag mit 7,2% nach DEB-Einsatz unter den Werten der Metaanalyse, in der für die Zwei-Stent-Strategie ein Wert von 13,3% und in der provisional-Stent-Gruppe ein Wert von 14,2% erzielt wurde.

Bei einem Patienten war eine TLR durchzuführen. Zwei Restenosen im Seitenast konnten belassen werden. In den Daten der Metaanalyse wurden 92 von insgesamt 1641 eingeschlossenen Patienten erneut behandelt (5,6%). Dabei waren 5,2% der Patienten der provisional-Stent-Gruppe und 5,9% der Patienten der Zwei-Stent-Strategie-Gruppe betroffen.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung kam es bei 2 von 28 Patienten (7,2%) zu einer Stentthrombose, bei einem Patienten nach 6 und bei dem anderen Patienten nach 8 Monaten. Gemäß dem Protokoll war eine duale Antiplättchen-Therapie nach 3 Monaten abgesetzt worden und die Patienten standen zu diesem

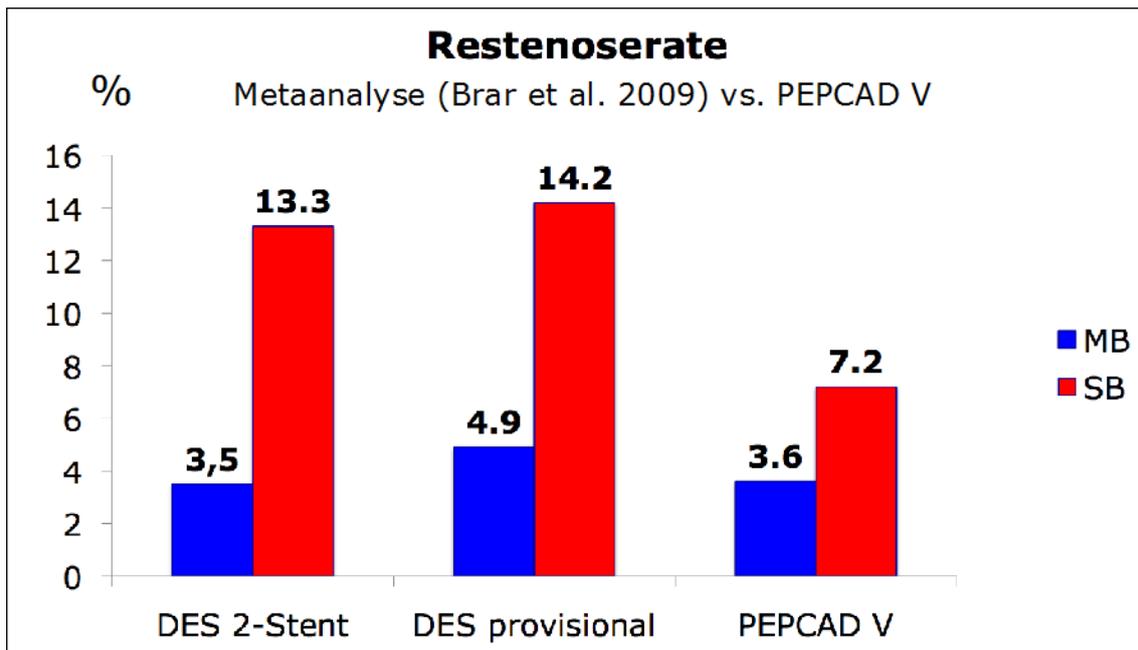


Abbildung 5.3: Vergleich der Restenoserate in PEPCAD V und CACTUS

Zeitpunkt bereits unter einer Monotherapie mit ASS.

Die Untersuchung des einen Patienten (der andere Patient wurde nicht untersucht) ergab eine verminderte Wirksamkeit von ASS und Clopidogrel. Bei diesem Patienten handelte es sich somit um einen Hypo-Responder gegenüber ASS und Clopidogrel. Erst nach Verdopplung der Dosis beider Substanzen konnte eine adäquate Aggregationshemmung erreicht werden. Das unzureichende Ansprechen auf ASS und Clopidogrel könnte bei diesem Patienten ein Grund für die Stentthrombose gewesen sein.

Auch wenn die Zahl der eingeschlossenen Patienten klein war, so zeigen die Ergebnisse doch, dass eine späte Stentthrombose nach DEB und BMS möglich ist, ähnlich wie nach einem DES. Diese Beobachtung konnte auch in der PEPCAD III Studie bestätigt werden. Hier lag die Stentthrombose Rate bei 2% (Hamm et al., 2009).

Eine mögliche weitere Ursache für die späte Stentthrombose könnte sein, dass man auf eine routinemäßig Kissing-Ballon-Dilatation verzichtet hat. Der Grund für diese Vorgehensweise war die Feststellung, dass bei in-vitro Untersuchungen mit Hilfe des BMS-Stents (Coroflex) eine Dilatation des Stents in Richtung Seitenast nicht zu einer geometrischen Deformierung des Stents im Hauptgefäß führte.

In einem Register in dem ca. 400 Patienten mit Bifurkationstenosen mit Coroflex-Stents behandelt worden waren, gab es ebenfalls positive Effekte hinsichtlich der TLR und Stentthrombose-Rate (Garcia et al., 2010).

Aus diesen Beobachtungen lassen sich folgende mögliche Schlussfolgerungen ziehen.

Die duale Antiplättchen-Therapie sollte nach DEB und BMS bei Bifurkationsstenosen von 3 auf 12 Monate verlängert werden. Darüber hinaus sollte in den Fällen, in denen der Seitenast abschließend noch einmal dilatiert wird, dies in Form einer Kissing-Ballon-Dilatation erfolgen.

Ganz allgemein scheint zu gelten, dass ähnlich wie beim DES auch in der Kombination von DEB und BMS die Endothelialisierung verzögert ist und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu bedenken sind. Andererseits konnte in allen Untersuchungen, in denen der DEB allein eingesetzt worden war, nicht ein einziger Fall von Gefäßthrombose beobachtet werden.

Ein anderes Problem bei Einsatz des DEBs ist die Möglichkeit des geographischen mismatch, da zuerst die Entfaltung des DEBs und dann die Implantation des BMS erfolgt.

Um das geographische mismatch zu vermeiden, wäre es von Vorteil, zunächst den Stent zu implantieren und dann mit dem DEB nachzudilatieren. So würde der Stent als Marker für die Ballon-Dilatation dienen.

Im Rahmen der Indico-Studie wird zur Zeit verglichen, welches Verfahren zur Anwendung kommen soll: zunächst der DEB und anschließend der BMS (balloon first) oder erst BMS dann DEB (stent first). Die Ergebnisse werden für 2012 erwartet.

Möglicherweise könnten diese Ergebnisse weitere Hinweise zur korrekten technischen Durchführung liefern.

5.1 Limitationen

Die vorliegende Studie wird durch verschiedene Aspekte in ihrer Aussagekraft begrenzt. Das Patientenkollektiv ist mit 28 Patienten nur klein und es handelt sich um eine erste, nicht-kontrollierte Beobachtungsstudie.

Bei der angewandten Technik ist ein geographisches mismatch nicht sicher auszuschließen.

Eine IVUS-Untersuchung in Kombination mit einer virtuellen Histologie im Rahmen der Intervention hätte Aufschlüsse über die Wandbeschaffenheit der Bifurkationsstenose liefern können, die sich nach neueren Untersuchungen von der einer Nicht-Bifurkationsstenose hinsichtlich der Vulnerabilität unterscheidet (Garcia et al., 2010).

5.2 **Ausblick**

Die Ergebnisse der hier vorliegenden PEPCAD V Studie haben zu verschiedenen Empfehlungen zur Verbesserung der Behandlung von Bifurkationsstenosen mit dem DEB geführt.

Zum einen könnte das technische Vorgehen optimiert werden, indem die Stenose regelhaft vordilatiert wird. Dies sollte mit einem konventionellen Ballon, der ein Verhältniss von 0,8-1,0 zum Referenzdurchmesser hat, geschehen. Im Falle eines guten Primär-Ergebnisses könnte erwogen werden, ganz auf einen Stent zu verzichten und nur mit einem DEB Hauptgefäß und Seitenast zu dilatieren. Dieses Vorgehen hätte den Vorteil, dass eine Stentthrombose vermieden werden könnte.

Wird im Hauptgefäß ein BMS implantiert, empfiehlt es sich, die Reihenfolge zu variieren und zunächst die Implantation des BMS vorzunehmen und dann den DEB zu entfalten.

Ist der Seitenast zu mehr als 75% stenosiert oder ein TIMI Fluss < III vorhanden, sollte in allen Fällen eine abschließende Kissing-Ballon-Dilatation erfolgen.

Weiterhin sollte die duale Antiplättchen-Therapie bei Bifurkationsstenosen auf 12 Monate ausgedehnt werden (siehe Abbildung 5.4).

Eine andere denkbare Alternative zur bisherigen Behandlung der Bifurkationsstenose wäre es, einen DES im Hauptgefäß zu implantieren und den Seitenast mit Hilfe eines DEBs zu behandeln. Unklar bei diesem Vorgehen ist jedoch, wie sich eine Überlappung von DES und DEB im Hauptgefäß auswirken würde.

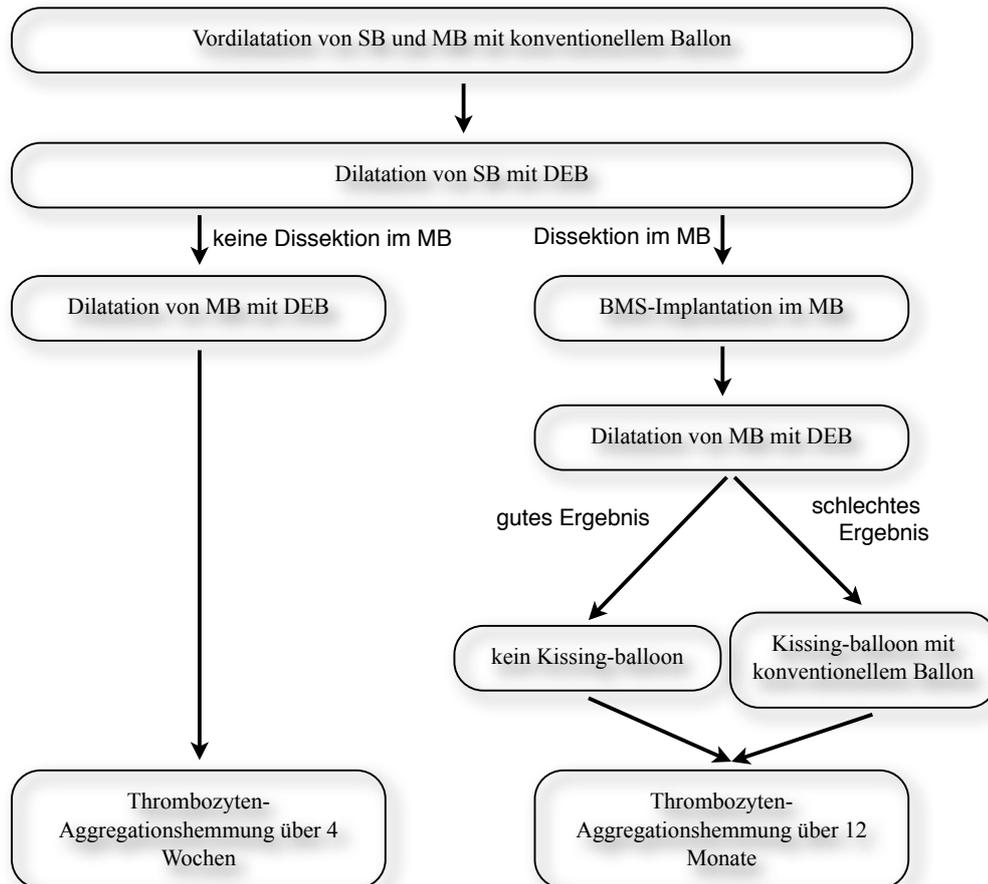


Abbildung 5.4: Verbesserte Vorgehensweise bei Behandlung von Bifurkationstenosen mit Hilfe des DEBs

6. Zusammenfassung

Koronarinterventionen an Bifurkationsstenosen sind häufig komplexe und zeitintensive Prozeduren, die mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergehen.

Der Medikamenten-beschichtete Ballon könnte bei der Behandlung von Bifurkationsstenosen nützlich sein, insbesondere um die Stentimplantation des Seitenastes zu vermeiden und eine Restenose des Seitenastes zu verhindern. Günstige Resultate waren bereits beim Einsatz des DEBs bei der Behandlung von kleinen Gefäßen und In-Stent Restenosen beobachtet worden. Diese Ergebnisse ermutigten, den Einsatz der DEB auch bei Bifurkationsstenosen zu überprüfen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit des Paclitaxel-beschichteten Ballons bei der Behandlung von Bifurkationsstenosen wurde im Rahmen der vorliegenden, weltweit ersten Pilot-Studie untersucht. Primärer Endpunkt der Studie war der prozedurale Erfolg. Er war definiert als Rest-Stenose $\leq 30\%$ im Hauptgefäß und Rest-Stenose $\leq 50\%$ in Verbindung mit einem TIMI III Fluss im Seitenast.

28 Patienten im durchschnittlichen Alter von 66 Jahren mit einer Bifurkationsstenose der linken Herzkranzarterie ($\geq 70\%$ und $\leq 100\%$ Durchmesserstenose) wurden in die Studie eingeschlossen. Hauptgefäß und Seitenast wurden mit dem Paclitaxel-beschichteten Ballon dilatiert und es wurde anschließend bei allen Patienten ein BMS im Hauptgefäß implantiert. Im Falle eines TIMI Flusses $< III$ oder einer Stenose $> 50\%$ im Seitenast wurde ein zweiter Bare-metall Stent implantiert.

Die Katheterintervention war in allen Fällen primär erfolgreich. Der minimale Lumen Diameter erhöhte sich von $0,80 \pm 0,39\text{mm}$ auf $2,56 \pm 0,44\text{mm}$ ($p < 0,001$) im Hauptgefäß und im Seitenast von $1,00 \pm 0,46\text{mm}$ auf $1,84 \pm 0,35\text{mm}$ ($p < 0,001$). Dies entsprach einer Abnahme des Stenosegrades im Hauptgefäß von

70 ± 19% auf 15 ± 9% (MB: p < 0,001) und im Seitenast von 59 ± 19% auf 23 ± 11% (SB: p < 0,001).

Nach 30 Tagen betrug die MACE-Rate 0%, nach 9 Monaten war kein Patient verstorben, allerdings hatten zwei Patienten eine späte Stentthrombose erlitten. Bei einem weiteren Patienten war eine TLR des Hauptgefäß durchgeführt worden. Bei zwei Patienten mit angiographischer Restenose des Seitenastes konnte konservativ vorgegangen werden.

Insgesamt sind die Ergebnisse von PEPCAD V vergleichbar mit denen anderer Bifurkationsstudien. Im Bereich des Seitenastes sind sie möglicherweise besser. Wird der DEB mit einem BMS kombiniert, sind weitere Untersuchungen erforderlich, um das Risiko der Stentthrombose zu verringern.

7. Abkürzungsverzeichnis

ADP Adenosindiphosphat

ASS Acetylsalicylsäure

BMI Body-Mass-Index

BMS Bare-metal Stent = unbeschichteter Stent

D1 1. Diagonalast

D2 2. Diagonalast

DEB Drug-eluting Balloon = Medikamenten-beschichteter Ballon

DES Drug-eluting Stent = Medikamenten-freisetzender Stent

GFR Glomeruläre Filtrationsrate

HDL high-density Lipoprotein

IVUS Intra-vaskulärer-Ultraschall

KHK koronare Herzkrankheit

LDL low-density Lipoprotein

M1 1. Marginalast

M2 2. Marginalast

MACE Major Adverse Cardiac Event

MB main branch = Hauptgefäß

MLD minimaler Lumen Diameter

NYHA New York Heart Association

pAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit

PLA posterolateral Ast

PTCA Perkutane transluminale coronare Angioplastie

QCA quantitative Koronarangiographie

RCX Ramus circumflexus

RIVA oder LAD Ramus interventricularis anterior

SB Seitenast

TIMI Thrombolysis in myocardial infarction

TLR Zielgefäß-Revaskularisation

Literaturverzeichnis

- DI Axel, W Kunert, C Goggelmann, and et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation*, 96:636–645, 1997.
- AA Bavry, DJ Kumbhani, TJ Helton, PP Borek, GR Mood, and DL Bhatt. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med*, 119:1056–1061, 2006.
- B.Meier, AR Grüntzig, SB King, JS Douglas, J Hollmann, T Ischinger, F Aueron, and K Galan. Risk of side branch okklusion during angioplasty. *Am J Cardiol.*, 53:10–14, 1984.
- G Born. Aggregation of blood platelets by adenosin diphosphate and its reversal. *Nature*, 194:927–929, 1962.
- SS Brar, W Gray, G Dangas, M Leon, V Aharonian, SK Brar, and J Moses. Bifurcation stenting with drug-eluting-stents: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *EuroIntervention*, 5:475–484, 2009.
- U Budde. Diagnose von Funktionsstörungen der Thrombozyten mit Hilfe der Aggregometrie. *Laboratoriumsmedizin*, 26:564–571, 2002.
- JH Chesebro, G Knatterud, R Roberts, J Borer, LS Cohen, J Dalen, HAT Dodge, CK Francis, D Hillis, P Ludbrook, JE Markis, H Müller, ER Passomani, ER Powers ans AK Rao, T Robertson ans A Ross A, TJ Ryan, BE Sobel, J Willerson, DO Williams, BL Zaret, and E Braunwald. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. *Circulation*, 76:142–154, 1987.
- A Colombo, JW Moses, MC Morice MC, J Ludwig, DR Holmes DR, V Spanos, Y Louvard, B Desmedt, C Di Mario, and MB Leon. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation*, 109:1244–1249, 2004.
- A Colombo, E Bramucci, S Sacca, R Violoni, C Lettieri, R Zanini, I Sheiban, L Paloscia, E Grube, J Schofer, L Bolognese, M Orlandi, G Niccoli, A Latib, and

- F Airolidi F. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of the crush technique using Sirolimus eluting stents) study. *Circulation*, 119:71–78, 2009.
- B Cremers, U Speck, N Kaufels, D Mahnkopf, M Kühler, M Böhm, and B Scheller. Drug-eluting balloon: very short-term exposure and overlapping. *Thromb Haemost.*, 101:201–206, 2009.
- R Fattori and P Tommaso. Drug-eluting stents in vascular intervention. *Lancet*, 361:247–249, 2003.
- M Ference, M Gick, RP Kienzle, HP Bestehorn, KD Werner, T Comberg, P Kuebler, HJ Buttner, and FJ Neumann. Randomized trial on routine vs. provisional T-stenting in the treatment of de novo coronary bifurcation lesions. *Eur Heart Journal*, 29:2859–2867, 2008.
- EB Friedrich, K Walenta, J Scharlau, G Nickenig, and N Werner. Cd34-/cd133+/vegfr-2+ endothelial progenitor cell subpopulation with potent vasoregenerative capacities. *Circ Res*, 98:20–25, 2006.
- H Garcia, J Gomez-Lara, N Gonzalo, S Garg, E Shin, D Goedhard, and P Seruys. A comparison of the distribution of necrotic core in bifurcation and non-bifurcation coronary lesions: an in vivo assessment using intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eurointervention*, 6:321–327, 2010.
- CW Hamm, B Cremers, H Moellmann S Möbius-Winkler, U Zeymer, M Vrolix, S Schneider, U Dietz, M Böhm, and B Scheller. Paclitaxel-eluting PTCA-balloon in combination with the Coroflex Blue stent vs. the Sirolimus coated Cypher Stent in the treatment of advanced coronary artery disease. Orlando, November 2009. American Heart Association.
- AW Heldman, L Cheng, and GM Jenkins et al. Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. *Circulation*, 103:2289–2295, 2001.
- D Hildick-Smith, A de Belder, N Cooter, N Curzen, T Clayton, K Oldroyd, L Bennett, S Holmberg, J Cotton, P Glennon, M Thomas, P MacCarthy, A Baumbach, N Mulvihill, R Henderson, S Redwood, I Starkey, and R Stables. Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: the british bifurcation coronary study: old,new and evolving strategies. *Circulation*, 121:1235–1243, 2010.

- D Hou, PI Rogers, and PM Toleikis et al. Intrapericardial paclitaxel delivery inhibits neointimal proliferation and promotes arterial enlargement after porcine coronary overstretch. *Circulation*, 102:1575–1581, 2000.
- CW Hwang, D Wu, and ER Edelman. Physiological transport forces govern drug distribution for stent-based delivery. *Circulation*, 104:600–605, 2001.
- I Iakovou, T Schmidt, E Bonizzoni, L Ge, GM Sangiorgi, G Stankovic, F Airolidi, A Chieffo, M Montorfano, M Carlino, I Michev, N Corvaja, C Briguori, U Gerckens, E Grube, and A Colombo. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 293:2126–2130, 2005.
- M Joner, AV Finn, A Farb, EK Mont, FD Kolodgie, E Ladich, R Kutys, K Skorija, HK Gold, and R Virmani. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*, 48:193–202, 2006.
- I Krakau and H Lapp. *Das Herzkatheterbuch, diagnostische und interventionelle Kathetertechniken*, page 179. Thieme, Stuttgart und New York, 2005a.
- I Krakau and H Lapp. *Das Herzkatheterbuch, diagnostische und interventionelle Kathetertechniken*, pages 239–242. Thieme, Stuttgart und New York, 2005b.
- RE Kuntz and DS Baim. Prevention of coronary restenosis: the evolving evidence base for radiation therapy. *Circulation*, 101:2130–2133, 2000.
- AM Lincoff, EJ Topol, and SG Ellis. Local drug delivery for the prevention of restenosis. Fact, fancy and future. *Circulation*, 90:2070–2082, 1994.
- A Machraoui, P Grewe, and A Fischer. *Koronarstenting*, pages 213–219. Steinkopff, Darmstadt, 2001.
- A Medina, J Suarez de Lezo, and M Pan. A new classification of coronary bifurcation lesions. *Rev.Esp Cardiol*, 59:183, 2006.
- T Mori, Y Kinoshita, A Watanabe, T Yamaguchi, K Hosokawa, and H Honjo. Retention of paclitaxel in cancer cells for 1 week in vivo and in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol*, 58:665–672, 2006.
- MC Morice, PW Serruys, and JE Sousa et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 346:1773–1780, 2002.
- M Niemela. Nordic Bifurcation Study III. San Fransico, 2009. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT).

- M Niemela, K Kervinen, and A Erglis. Nordic bifurcation study 2. In *The Nordic Stent Technique Study: A randomized study of crush vs. culotte stent techniques with sirolimus eluting stents in Bifurcation Lesions*, Washington DC, October 2007. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT).
- AJ Nordmann, M Briel, and HC Bucher. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 27:2784–2814, 2006.
- Y Onuma, R Muller, S Ramcharitar, RJ Van Geuns, Y Louvart, MA Morel, MC Morrice, R Davis, A Kaplan, T Lefevre, E Grube, and P Serruys. Tryton I, First-In-Man (FIM) study: six month clinical and angiographic outcome, analysis with new quantitative coronary angiography dedicated for bifurcation lesions. *Euro-Intervention*, pages 546–552, 2008.
- M Pan, JS de Lezo A Medina, M Romero J Segura D Paviovic A Delegado, S Ojeda, F Melian, J Herrador, I Urena, and L Burgos. Rapamycin-eluting stents for the treatment of bifurcated coronary lesions: a randomized comparison of a simple versus a complex strategy. *Am Heart Journal*, 148:857–864, 2004.
- M Pfisterer, HP Brunner-La Rocca, PT Buser, P Rickenbacher, P Hunziker, C Mueller, R Jeger, F Bader, S Osswald, and C Kaiser. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*, 48:2584–2591, 2006.
- S Ramcharitar, MD Onuma, A Yoshinobu, JP Aben, C Consten, MA Morel B Weijers and, and P Serruys. A novel dedicated quantitative coronary analysis methodology for bifurcation lesions. *EuroIntervention*, 3:553–557, 2008.
- B Scheller, U Speck, B Romeike, A Schmitt, M Sovak, M Böhm, and HP Stoll. Contrast media as a carrier for local drug delivery: successful inhibition of neointimal proliferation in the porcine coronary stent model. *Eur Heart J*, 24:1462–1467, 2003a.
- B Scheller, U Speck, A Schmitt, M Böhm, and G Nickenig. Addition of paclitaxel to contrast media prevents restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, 42:1415–1420, 2003b.
- B Scheller, U Speck, C Abramjuk, U Bernhardt, M Böhm, and G Nickenig. Paclitaxel balloon coating - a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation*, 110:810–814, 2004.

- B Scheller, C Hehrlein, W Bocksch, W Rutsch, D Haghi, U Dietz, M Böhm, and U Speck. Treatment of in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *New Engl J Med*, 355:2113–2124, 2006.
- B Scheller, C Hehrlein, W Bocksch, W Rutsch, D Haghi, U Dietz, M Böhm, and U Speck. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with the Paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol*, 97:773–781, 2008.
- VL Serebruany, SR Steinhubl, PB Berger, AI Malnin, DL Bhatt, and EJ Topol. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol*, 45:246–251, 2005.
- I Sheiban, R Albiero, F Marsio, A Dharmadhikari, V Tzifos, P Pagnotta, M Montorfano, F Leonardo, P Saba, C Di Mario, and A Colombo. Immediate and long-term results of T-stenting for bifurcation coronary lesions. *Am J Cardiol.*, 85:1141–1144, 2000.
- U Speck, B Scheller, C Abramjuk, C Breitwieser, J Dobberstein, M Böhm, and B Hamm. Restenosis inhibition by non-stent-based local drug delivery: comparison of efficacy to a drug eluting stent in the porcine coronary overstretch model. *Radiology*, 240:411–418, 2006.
- TK Steigen, M Maeng, R Wiseth, A Erglis, I Kumsars, I Narbute, P Gunnes, J Mannsverk, O Meyerdierks, S Rotevatn, M Niemela, K Kervinen, JS Jensen, A Galloe, K Nikus, S Vikman, J Ravkilde, S James, J Aaroe, A Ylitalo, S Helqvist, I Sjogren, P Thayssen, K Virtanen, M Puhakka, J Airaksinen, JF Lassen, and L Thuesen. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation*, 114, 2006.
- J Al Suwaidi, W Yeh, HA Cohen, KM Detre, DO Williams, and DR Holmes. Immediate and one year outcome in patients with coronary bifurcation lesions in the modern era. *Am J Cardiol.*, 87:1139–1144, 2001.
- L Thuesen, H Kelbaek, L Klovgaard, S Helqvist, E Jorgensen, S Aljabbari, LR Krussell, GV Jensen, HE Botker, K Saunamaki, JF Lassen, and A van Weert A. Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stents in coronary bifurcation lesions. *Am Heart Journal*, 152:1140–1145, 2006.
- M Unverdorben, C Vallbracht, B Cremers, H Heuer, C Hengstenberg, C Maikowski, GS Werner, D Antoni, FX Kleber, W Bocksch, M Leschke, H Ackermann, M Boxberger, U Speck, R Degenhardt, and B Scheller. Paclitaxel-coated balloon catheter versus Paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation*, 119:2986–2994, 2009.

- M Unverdorben, FX Kleber, H Heuer, S Betge, C Vallbracht, M Leschke, B Creemers, H Kücherer, M Bürke, H Ackermann, M Boxberger, R Degenhardt, and B Scheller. Treatment of small coronary arteries with a Paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol*, 2010.
- WJ van der Giessen, AM Lincoff, and RS Schwartz et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation*, 94:1690–1697, 1996.
- R Virmani, G Guagliumi, A Farb, G Musumeci, N Grieco, T Motta, L Mihalcsik, M Tsepili, O Valsecchi, and FD Kolodgie. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious. *Circulation*, 109:701–705, 2004.
- R Waksman. Late thrombosis after radiation. Sitting on a time Bomb. *Circulation*, 100:780–782, 1999.
- T Yamashita, T Nishida, MG Adamian, C Briguori, M Vaghetti, N Corvaja, R Al-biero, L Finci, C Di Mario, and A Colombo JM Tobis. Bifurkation lesions : two stents versus one stent: immediate and follow up results. *J Am Coll Cardiol.*, 35:1145–1151, 2000.

Abbildungsverzeichnis

1.1	Medikamentenfreisetzung beim DES	2
1.2	Bifurkationsstenose	3
1.3	Behandlung von Bifurkationsstenosen	4
1.4	Verwendete Techniken bei Bifurkationsstenosen	5
1.5	Drug-eluting Balloon	7
1.6	Homogene Medikamentenverteilung in der Gefäßwand	7
3.1	Medinaklassifikation	12
3.2	Vorgehen mit dem DEB	13
3.3	Dilatation des SB mit DEB	14
3.4	Dilatation des MB mit konventionellem Ballonkatheter/DEB	15
3.5	Implantation des BMS	16
4.1	Verteilung der Gefäßerkrankungen	22
4.2	Charakterisierung der Bifurkationsstenosen nach der Medinaklassifikation	23
4.3	Bifurkationsstenose vor Prozedur	24
4.4	Ergebnis nach Prozedur	25
4.5	Ergebnis nach Prozedur in einer anderen Projektion	25
4.6	MLD: Vor der PTCA, nach der PTCA und in der klinischen Nachuntersuchung nach 9 Monaten	26
4.7	MLD: Frequenz Distribution	27
4.8	Ergebnis der QCA in der klinischen Nachuntersuchung nach 9 Monaten	27

4.9	Thrombotischer Verschluss der LAD	29
4.10	Thrombotischer Verschluss der LAD in einer anderen Projektion .	30
4.11	Thrombozyten-Aggregations-Messung Medikation mit 100 mg ASS und 75 mg Clopidogrel	31
4.12	Thrombozyten-Aggregations-Messung mit doppelter Medikation .	31
5.1	Vergleich des MLD im Hauptgefäß	34
5.2	Vergleich des MLD im Seitenast	35
5.3	Vergleich der Restenoserate in PEPCAD V und CACTUS	36
5.4	Verbesserte Vorgehensweise bei Behandlung von Bifurkationsste- nosen mit Hilfe des DEBs	39

Tabellenverzeichnis

3.1	Braunwald Klassifikation der instabilen Angina pectoris: Einteilung nach Schweregrad	11
3.2	Braunwald Klassifikation der instabilen Angina pectoris: Einteilung nach klinischen Umständen (Krakau and Lapp, 2005a)	11
3.3	TIMI Klassifizierung (Thrombolysis in myocardial infarction)	18
4.1	Demographische Daten vor Prozedur	21
4.2	Medikation	21
4.3	Gefäßdaten vor Prozedur	23
4.4	Vergleich MLD vor und nach Prozedur	26
4.5	Vergleich der demographischen Daten	28
4.6	MACE nach 9 Monaten	28

A. Danksagung

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich an Herrn Prof. Mathey für die Betreuung der Arbeit richten, ohne den ich niemals ein Licht am Ende der Doktorarbeit gesehen hätte, denn ihre Geduld und wertvollen Ratschläge sorgten für das Gelingen.

Ich möchte mich auch bei meiner Familie bedanken, ohne die ein Studium und eine Doktorarbeit niemals möglich gewesen wären. Den Mitgliedern vom Prüfungsausschuss möchte ich für die Begutachtung der vorliegenden Arbeit danken.

Ein großer Dank geht aber auch an meine Kollegen insbesondere Frau Ingwersen, Herrn Albrecht und Herrn Tübler, deren Unterstützung, Kritik und Fachwissen immer äußerst hilfreich waren. Herrn Petzel möchte ich für die großartige Unterstützung und seine Geduld bei Formatierungsproblemen danken.

B. Lebenslauf

PERSÖNLICHE **D**ATEN

Name	Imke Wendig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Geburtsdatum	04. Juli 1982
Geburtsort	Gifhorn

ABSCHLUSS

Juni 2002	Abitur
04.11.2008	Staatsexamen in Humanmedizin

SCHULBILDUNG

August 1989 - Juli 1993	Isetal Grundschule Kästorf
August 1993 - Juli 1995	Erich-Kästner Orientierungsstufe Gifhorn
August 1995 - Juni 2002	Humboldt Gymnasium Gifhorn

HOCHSCHULAUSSBILDUNG

Oktober 2002 - November 2008	Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
------------------------------	---

PRAKTIKUM

03.03.2003 - 24.03.2003	Pflegepraktikum im Pflegeheim DRK Ackmannhaus in Gifhorn
04.08.2003 - 11.09.2003	Pflegepraktikum im Krankenhaus Wolfen/Bitterfeld Intensivstation
15.08.2005 - 18.09.2005	Famulatur : Klinik für Unfall- Hand- und Wiederherstellungschirurgie Ameos Klinikum St. Salvator Halberstadt
19.09.2005 - 07.10.2005	Famulatur : Anästhesie und Intensivstation Ameos Klinikum St. Salvator Halberstadt
27.02.2006 - 02.04.2006	Famulatur : Urologie, Homöopathie, Akupunktur Praxis Dr. med. Peter Sülldorf Wolmirstedt
14.08.2006 - 10.09.2006	Famulatur : Hals - Nasen - Ohrenklinik Ameos Klinikum St. Salvator Halberstadt
05.03.2007 - 18.03.2007	Famulatur : Hals - Nasen - Ohrenheilkunde Praxis Dr. med. Magdalena Schmid Burghausen
20.08.2007 - 08.12.2007	PJ-Tertial Chirurgie: Unfallchirurgie und Viszeralchirurgie im Städtischen Klinikum Magdeburg
09.12.2007 - 30.03.2008	PJ-Tertial Wahlfach: Allgemeinmedizin in der Praxisgemeinschaft Dr. med. Klinsmann, Doreen Steinke und Dr. med. Junge in Oschersleben
31.03.2008 - 20.07.2008	PJ-Tertial Innere: Kardiologie und Hämatologie/Onkologie im Johanniter Krankenhaus Genthin - Stendal

BERUFLICHER **W**ERDEGANG

Seit Januar 2009	Assistenzärztin im Medizinischen Versorgungszentrum Prof. Mathey, Prof. Schofer in Hamburg
------------------	--

C. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen 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.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:.....