

Aus der Medizinischen Klinik II
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H. Schunkert

Akut- und Langzeitergebnisse von Zotarolimus- und
Paclitaxel - eluierenden Koronarstents: Ein
Paargruppenvergleich diabetischer Patienten

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Tanja Nicole Hirsch

aus Freiburg im Breisgau

Lübeck 2012

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter W. Radke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Klotz

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.2012

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.11.2012

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Für Mama, Papa und Oma

Inhaltsverzeichnis

AbbildungsverzeichnisIV
TabellenverzeichnisV
AbkürzungsverzeichnisVI
1. Einleitung	1
1.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)	1
1.2 Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) und Stentimplantation.	3
1.3 Medikamenten-beschichtete Stents - Drug Eluting Stents (DES). .	5
1.4 Diabetes mellitus.	8
1.4.1 Bedeutung des Diabetes mellitus als Risikofaktor bei der Pathogenese der Koronaren Herzerkrankung und der Restenose.	10
1.5 Ziel und Fragestellung der Studie.	12
2. Material und Methoden	13
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv.	13
2.2 Methodik des Paargruppenvergleichs	16
2.3 Verfahren.	16
2.3.1 Stentimplantation.	16
2.4 Klinische Nachbeobachtung und Kontrolluntersuchung nach 12 Monaten.	17
2.4.1 Telefonbefragung	18
2.5 Statistik.	19

3. Ergebnisse	20
3.1 Charakteristika der Gesamtgruppe	20
3.1.1 Demographie	20
3.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	20
3.1.3 Labordaten	21
3.1.4 Stabile Angina pectoris und akutes Koronarsyndrom	22
3.1.5 Medikamente	23
3.2 Ereignisfreies Überleben nach 1 Jahr (Gesamtgruppe)	24
3.3 Prädiktoren für ein Major Adverse Cardiac Event (MACE) innerhalb von 12 Monaten (Gesamtgruppe)	25
3.4 Charakteristika der Paargruppe	30
3.4.1 Demographie	30
3.4.2 Anamnestische Daten und Labordaten	30
3.4.3 Stabile Angina pectoris und Akutes Koronarsyndrom	31
3.4.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	33
3.4.5 Medikamente	34
3.5 Ereignisfreies Überleben nach 1 Jahr (Paargruppe)	35
3.6 Prädiktoren für ein Major Adverse Cardiac Event (MACE) innerhalb von 12 Monaten (Paargruppe)	36

4. Diskussion	41
4.1 Ereignisfreies Gesamtüberleben.	43
4.2 Klinische Evaluation der MACE - Raten bei Diabetikern mit Medikamenten - beschichteten Stents.	44
4.2.1 Paclitaxel - eluierender Stent.	44
4.2.2 Zotarolimus - eluierender Stent	44
4.2.3 Basischarakteristika des Studienkollektivs.	45
4.3 Prädiktoren für MACE der Gesamtgruppe	47
4.3.1 Zotarolimus - eluierender Stent.	47
4.3.2 Paclitaxel - eluierender Stent.	48
4.4 Charakteristika der Paargruppe.	49
4.5 Prädiktoren für MACE der Paargruppe	51
4.5.1 Zotarolimus - eluierender Stent.	51
4.5.2 Paclitaxel - eluierender Stent.	53
5. Limitationen	55
6. Zusammenfassung	57
7. Literaturverzeichnis	VIII
8. Danksagungen	XVII
9. Lebenslauf	XVIII

Abbildung 1: Modell eines Stents vor Implantation	3
Abbildung 2: Diagnosekriterien der ADA	14
Abbildung 3: Verteilung aller Patienten mit DES - Implantation 2004-2007 . . .	15
Abbildung 4: Ereignisfreies Überleben der Gesamtgruppe aller Diabetespatienten nach 1 Jahr (Kaplan-Meier-Kurve).	24
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für ereignisfreies Überleben der Paargruppe nach 1 Jahr.	35

Tabelle 1: Demographie des gesamten Patientenkollektivs	20
Tabelle 2: Kardiovaskuläre Risikofaktoren, klinische und anamnestische Daten des gesamten Patientenkollektivs.	21
Tabelle 3: Aufnahmelabor des gesamten Patientenkollektivs	21
Tabelle 4: Stabile Angina und akutes Koronarsyndrom inklusive der Daten der Stentimplantation des gesamten Patientenkollektivs	22
Tabelle 5: Medikamentöse Behandlung des gesamten Patientenkollektivs bei Entlassung	23
Tabelle 6: Prädiktoren des MACE - demographische, klinische und angiographische Daten der Gesamtgruppe aller Diabetiker	26
Tabelle 7: Prädiktoren des MACE - CVRF/anamnestische Daten der Gesamtgruppe aller Diabetiker	27
Tabelle 8: Prädiktoren des MACE - Labordaten und medikamentöse Therapie der Gesamtgruppe aller Diabetiker	28
Tabelle 9: Demographische Gegenüberstellung der beiden Behandlungsgruppen der Paargruppe	30
Tabelle 10: Klinische und anamnestische Daten der beiden Behandlungsgruppen der Paargruppe	31
Tabelle 11: ACS - Verteilung ZES	32
Tabelle 12: ACS - Verteilung PES	32
Tabelle 13: Gegenüberstellung der CVRF und der angiographischen Daten beider Behandlungsgruppen der Paargruppe	33
Tabelle 14: Gegenüberstellung der medikamentösen Therapie nach Stentimplantation der Paargruppe	34
Tabelle 15: Prädiktoren des MACE - demographische, klinische und angiographische Daten der Paargruppe	37
Tabelle 16: Prädiktoren des MACE - CVRF/anamnestische Daten der Paargruppe	38
Tabelle 17: Prädiktoren des MACE - Labordaten und medikamentöse Therapie	39
Tabelle 18: Risikomerkmale der Gesamtgruppe im Vergleich mit großen Registerstudien	46

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin - Converting Enzyme
ACS	Acute Coronary Syndrome
ACT	Activated Clotting Time
ADA	American Diabetes Association
ASS	Acetylsalicylsäure
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bare Metal Stent
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CK-MB	Creatinekinase (Muscle/Brain)
CRP	C - reaktives Protein
CVRF	Cardiovascular Risk Factors
DES	Drug Eluting Stent
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FD	Familiäre Disposition
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HDL	High Density Lipoprotein
HLP	Hyperlipoproteinämie
IAP	Instabile Angina pectoris

IDF	International Diabetes Federation
I.E.	International Entity
ISR	In - Stent - Restenose
k.A.	keine Angabe
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAD	Left Anterior Descending
LDL	Low Density Lipoprotein
LV	linksventrikulär
MACE	Major Adverse Cardiac Event
m-TOR	mammalian Target of Rapamycin
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PES	Paclitaxel - eluierender Stent
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
RCA	Right Coronary Artery
RCT	Randomized Controlled Trial
RCX	Ramus circumflexus
STEMI	ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
Tab.	Tabelle
vs.	versus
ZES	Zotaroliums - eluierender Stent
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

1.1 Koronare Herzerkrankung (KHK)

Die koronare Herzerkrankung und ihre Folgen (akuter Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz) stehen bereits seit über 10 Jahren an erster Stelle der Todesursachenstatistik in Deutschland.[16]

Der Lebensstil der westlichen Industrieländer begünstigt die Entstehung von Risikofaktoren für die Entwicklung einer Artherosklerose und damit für die koronare Herzerkrankung (KHK), welche als Manifestation der Artherosklerose an den Herzkranzgefäßen die Pathogenese der KHK darstellt. Die kardiovaskulären Risikofaktoren werden unterteilt in beeinflussbare und nicht beeinflussbare Faktoren. Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren zählen die arterielle Hypertonie, ein erhöhtes Low Density Lipoprotein (LDL) - Cholesterin, ein erniedrigtes High Density Lipoprotein (HDL) - Cholesterin, eine positive Familienanamnese bezüglich einer KHK (bei Angehörigen ersten Grades vor dem 60. Lebensjahr (m) bzw. vor dem 65. Lebensjahr (w)), sowie ein Diabetes mellitus. Des Weiteren können erhöhte Werte der Lipoproteine - LP(a), die Hyperfibrinogenämie, hohes Lebensalter, männliches Geschlecht sowie die genetische Disposition eine Rolle spielen. Einige dieser Risikofaktoren lassen sich durch eine medikamentöse Therapie jedoch sekundär positiv beeinflussen.

Primär beeinflussbare Faktoren können die Entstehung der Artherosklerose weiter massiv begünstigen. Dazu gehören vor allem der Nikotinabusus, die Adipositas und körperliche Inaktivität.[9]

Aus pathophysiologischer Sicht führt eine signifikante Koronarstenose zur Myokardischämie mit dem Leitsymptom der Angina pectoris. Die stabile Angina pectoris, das akute Koronarsyndrom (ACS), die Dyspnoe, die Linksherzinsuffizienz oder der plötzliche Herztod sind weitere klinische Manifestationen der koronaren Herzerkrankung. Insgesamt waren im Jahr 2000 30% aller Todesfälle in Deutschland auf die koronare Herzerkrankung zurückzuführen. [56] Es zeigt sich jedoch erfreulicherweise in den letzten 10 Jahren ein deutlich rückläufiger Trend.

Im Jahr 2010 sind laut Bruckenbergers Herzbericht von 2011 jedoch immer noch 25,5% aller Todesfälle in Deutschland durch die KHK bedingt.[16]

Diese Daten zeigen die sozioökonomische und gesundheitspolitische Relevanz weitergehender experimenteller und klinischer Forschung in diesem Bereich, um eine adäquate Behandlung der Patienten weiter zu verbessern.

Die leitliniengerechte Therapie der KHK hat als Ziel die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, den Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität und Belastungsfähigkeit sowie die Reduktion der Sterblichkeit.[72]

Die Behandlung orientiert sich am Schweregrad der Grunderkrankung und besteht aus 3 Säulen, welche sich jedoch gegenseitig ergänzen.

1. medikamentös-konservative Therapiemaßnahmen:

Basistherapie bestehend aus Thrombozytenaggregationshemmern und Statinen sowie eine Therapie mit Betablockern, Nitraten, Calciumkanalantagonisten, ACE-Inhibitoren und AT₁-Rezeptorantagonisten. Zusätzlich unterstützend auch eine Bewegungstherapie und eine Änderung des Lebensstils.[17]

2. perkutan-interventionelle Verfahren (PTCA, Stentimplantation):

Die primäre Indikation zur Intervention (Leitlinien PCI 2008 / KHK 2008) [12] ergibt sich für Patienten mit 1- und 2-Gefäßerkrankungen mit proximalen, kurzstreckigen Stenosen sowie mit akutem Koronarsyndrom (ACS).

3. Koronarchirurgie (chirurgische Revaskularisation / Bypässe):

Eine Indikation zur Bypass-Versorgung stellen vor allem die signifikante Hauptstammstenose und die symptomatische 3-Gefäßerkrankung dar. Außerdem ist sie Mittel der Wahl bei reduzierter Pumpfunktion (verminderte Ejektionsfraktion des linken Ventrikels).[12]

1.2 Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) und Stentimplantation

Die Geschichte der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie begann 1977, als Andreas Grüntzig in Zürich die erste Ballondilatation an einem menschlichen Herzkranzgefäß durchführte.[40] Zehn Jahre später wurde die koronare Stentimplantation durch Ulrich Sigwart in Lausanne wahrscheinlich erstmals beim Menschen angewandt. Sie hat sich, durch die deutlich verbesserten Akutergebnisse gegenüber der alleinigen PTCA, bis heute zur weltweit häufigsten Revaskularisationsmaßnahme entwickelt. Von noch einzelnen Stentimplantationen in den Jahren 1987/88 ist die Zahl der Interventionen mit Stents auf knapp 300.000 im Jahr 2010 in Deutschland gestiegen. Davon waren 46% medikamentenbeschichtete Stents. [16, 88]

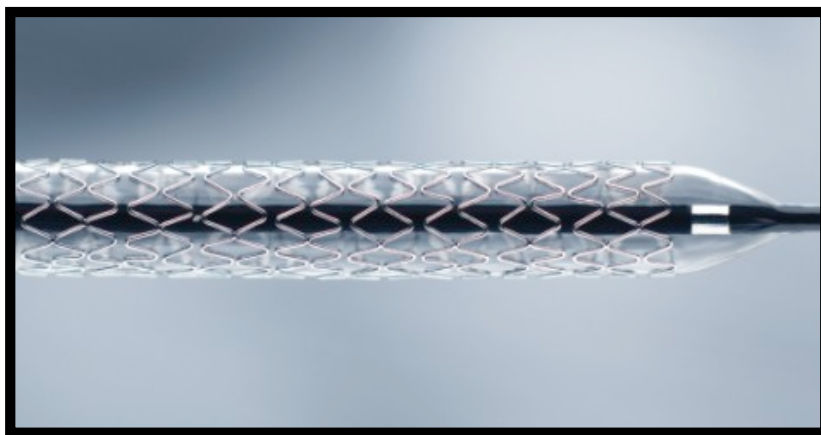


Abb. 1: Modell eines Stents vor Implantation: Stents sind Gefäßstützen, welche nach Aufdehnung durch einen in das Gefäß eingeführten Ballon an der Engstelle platziert werden.[45]

Auf Grundlage zweier randomisierter Studien Mitte der 1990er Jahre zeigte sich, dass die Stentimplantation der alleinigen Dilatation angiographisch und klinisch signifikant überlegen ist. Die Studien BENESTENT[82] und STRESS[32] zeigten eine Reduktion der Restenoserate um ca. 10% mit gleichartig absinkender Reinterventionsrate. Als Folge dieser Ergebnisse wurde daraufhin die Indikation zur Stentimplantation auch auf nicht untersuchte Läsionstypen bzw. Risikokollektive ausgeweitet. Über das gesamte Spektrum des Akuten Koronarsyndroms (Instabile Angina pectoris, ST-Strecken-Elevations-Infarkt (STEMI), Nicht-ST-Strecken-Elevations-Infarkt (NSTEMI)) stellt die PTCA mittlerweile eine überlegene Alternative zum medikamentös-konservativen Vorgehen dar. Die stentgestützte Koronarintervention ist beim STEMI der systemischen Lysetherapie in sämtlichen Endpunkten, einschließlich der Sterblichkeit, überlegen.[102] Durch eine massive Ausweitung der Indikationsstellung zur Stentimplantation auf komplexere Stenosen und den folgenden Anstieg der Stentimplantationszahlen weltweit zeigte sich, dass die Restenoserate im klinischen Alltag bei etwa 30% lag und damit eine bedeutende Limitation des Therapieverfahrens darstellt.[26]

Verschiedene Faktoren haben Einfluss auf die Restenoserate des gestenteten Gefäßes: Läsionsart, Gefäßtyp (nativ oder Bypass), die Interventionstechnik sowie Patientenmerkmale, z.B. der Risikofaktor Diabetes mellitus.

1.3 Medikamenten-beschichtete Stents - Drug Eluting Stents (DES)

Im Jahr 2002 begann der Einzug der Medikamenten-beschichteten Stents in den klinischen Alltag. Mit dem Sirolimus - eluierenden Cypher® Stent der Firma Cordis (Bridgewater, New Jersey, USA) wurde der erste beschichtete Stent im Rahmen der RAVEL - Studie[83] weltweit untersucht. Nach den überraschend guten Ergebnissen im Vergleich zu den reinen Metall (Bare-Metal-) Stents (SIRIUS - Studie[81]) wurde der erste DES 2002 für Europa und 2003 von der FDA (U.S. Food and Drug Administration) für den amerikanischen Markt zugelassen.[84]

Dieser Meilenstein in der interventionellen Kardiologie basiert auf konventionellen Stents, deren Gefäßstützen mit antiproliferativen Substanzen beschichtet sind. Über eine kontinuierliche Eluierung antiproliferativer Substanzen können diese günstig in den Prozess der Restenosierung und Neointimabildung eingreifen. Dies geschieht beispielsweise mit Zytostatika (z.B. Paclitaxel) oder Immunsuppressiva (z.B. Everolimus).

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass die In-Stent-Restenose durch die Therapie mit DES signifikant reduziert werden kann[70-71], allerdings ergaben sich auch neue Limitationen. Dabei ist vor allem die ansteigende Inzidenz der In-Stent-Thrombose als potentiell fatale Komplikation mit hoher Letalität, insbesondere bei Diabetikern und Patienten mit Akutem Koronarsyndrom, zu nennen.[47, 103] Die In-Stent-Thrombose führt zu abruptem Verschluss des Stent-versorgten Gefäßes und kann zu einem Myokardinfarkt mit allen Komplikationen bis hin zum plötzlichen Herztod führen. Es zeigte sich klinisch, dass nach DES-Implantation die In-Stent-Thrombose auch besonders spät, bis zu 3 Jahre nach Implantation, auftreten kann. [24]

Um das Risiko dieser Komplikation zu minimieren ist eine duale orale Antikoagulation, aus Acetylsalicylsäure (Hemmung der Thrombozytenaktivierung durch irreversible Hemmung der Cyclooxygenasen 1 und 2) und einem P2Y₁₂-Rezeptorblocker (z.B. Clopidogrel, Prasugrel) für mindestens 6 - 12 Monate nach Stentimplantation sowie danach Acetylsalicylsäure lebenslang obligat.[12] Dies entspricht der aktuellen Revaskularisations - Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC).[105]

Nach der Einführung der Drug Eluting Stents gab es erneut eine euphorische Extrapolation der Daten für nicht untersuchte Läsionen und in Kollektiven, welche schon ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen. Dazu gehört auch das Hochrisikokollektiv der Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Diabetes mellitus.[58] Diabetiker stellen somit ein besonderes Risikokollektiv dar, da sowohl die Restenoserate wie auch die Rate an Stent-Thrombosen erhöht sind.[13, 25]

Studienrelevante Stents:

In der vorliegenden Studie wurden Patienten entweder mit dem Paclitaxel-eluierenden Stent (PES) TAXUS[®], von Boston Scientific, (Natick, Massachusetts, USA) oder dem Zotarolimus-eluierenden ENDEAVOR[®] Stent (ZES) von Medtronic (Minneapolis, Minnesota, USA) therapiert.

Der TAXUS[®]-Stent besteht aus einem Bare-Metal-Stent, der mit einem Paclitaxel - freisetzenden Polymer beschichtet ist. Paclitaxel stabilisiert die Mikrotubuli in der Mitose und hemmt dadurch die Zellmigration und Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur (Endothel).[34, 36-37]

Das Grundgerüst des Zotarolimus-eluierenden Stents ENDEAVOR[®] stellt eine Cobalt-Nickel-Legierung dar, welches mit einem Polymer beschichtet ist und Zotarolimus freisetzt. Zotarolimus ist ein Analogon zu Sirolimus, einem Immunsuppressivum, das die Aktivierung von mTOR (mammalian target of rapamycin) blockiert und so die T-Zell-Aktivierung verhindert und die DNA-Synthese und Zellteilung der glatten Muskelzellen in der G1 Phase unterbricht. [30, 51]

Studienlage:

Es finden sich in der Literatur sowohl klinische Studien als auch Registerstudien zu Medikamenten - freisetzenden Stents.

Bezüglich des Paclitaxel - freisetzenden Stents haben die TAXUS Trials I,II,IV,V,VI gute Kurz- und Langzeitergebnisse in randomisierten, doppelblinden Studien mit knapp 2800 Patienten im Vergleich zu Metallstents gezeigt. Insgesamt zeigt sich eine signifikant reduzierte Rate an ischämisch bedingten Revaskularisationen im Zielgefäß (12,4% vs. 21,0%, $p < 0,0001$). Dieser Trend setzt sich auch in den Hochrisikogruppen (z.B. Diabetes mellitus) fort. Es zeigt sich jedoch auch, dass die Komplikationen nach Medikamenten - freisetzenden Stents (z.B. Stentthrombose) weiterhin eine Limitation darstellen. In den aktuellen Langzeitergebnissen zeigt sich außerdem, dass die Rate an Myokardinfarkten und kardial bedingten Todesfällen im Vergleich zu den Metallstents erhöht ist.[39, 95, 97]

Daten zu Zotarolimus-freisetzenden Stents haben vor allem die ENDEAVOR - Studien erbracht. Die randomisierte und doppelblinde Multicenterstudie ENDEAVOR II untersuchte knapp 1200 Patienten und zeigte vor allem zu Beginn gute Ergebnisse im Vergleich zu den reinen Metallstents, mit MACE - Raten nach 9 und 24 Monaten bei 7,3% bzw. 10%. Im Langzeitergebnis nach 4 Jahren zeigte sich eine signifikante Reduktion der Zielgefäßrevaskularisationen (10% vs. 21%, $p < 0,001$), jedoch kein Unterschied in Bezug auf die MACE - Raten.[28, 30]

Das E-Five-Register hat prospektiv und nicht - randomisiert seit 2005 mehr als 8000 Patienten erfasst, welche einen Zotarolimus - freisetzenden Stent erhalten hatten. In diesem Multicenter Register hatte sich nach 12 Monaten eine MACE - Rate von 7,5 % gezeigt, sowie eine Mortalitätsrate von 2,4%. Es zeigt sich außerdem in der Untersuchungsgruppe der Diabetes mellitus Patienten eine erhöhte MACE - Rate (9,7%) im Vergleich zur Gesamtgruppe.[49, 66]

In der weiteren Nachbeobachtung nach 24 Monaten zeigte sich im Gesamtkollektiv eine MACE - Rate von 8,5%.[69]

1.4 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, die auf einem absoluten oder relativen Insulinmangel beruht. Die Prognose der Patienten wird heute durch die Endorganschäden terminiert. Dazu zählen Herz, Blutgefäße, Augen und das Nervensystem.[44] Nach Schätzungen der International Diabetes Federation (IDF) litten im Jahre 2011 weltweit circa 366 Millionen Menschen an einem Diabetes mellitus. Schätzungen ergeben, dass die Zahl bis zum Jahre 2030 auf bis zu 551 Millionen ansteigen könnte. Alleine in Deutschland leiden 8,0% der Menschen zwischen 20 und 79 Jahren an manifestem Diabetes mellitus.[46] Diabetes mellitus führt durch eine inadäquate Insulinsekretion zu einer Entgleisung des Kohlenhydratstoffwechsels, was zur Hyperglykämie (Blutglukose >180mg/dl, jedoch tageszeit- und nahrungsabhängig) und zur Glykosurie führen kann. Vor allem der Diabetes mellitus Typ II (>90% der Betroffenen) führt heute seitens der Stoffwechselentgleisung nur noch selten zu akut tödlichen Verläufen, jedoch ist sehr häufig die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten, aufgrund der aus der Krankheit folgenden kardiovaskulären Erkrankungen, massiv erhöht.[46]

Man unterscheidet zwischen den zwei häufigsten Formen des Diabetes:

Typ I – juveniler Typ

Der juvenile Typ wird durch absoluten Insulinmangel durch Zerstörung der B-Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas definiert. Auch genetische Faktoren spielen eine Rolle. Ätiologisch wird zwischen einer Autoimmuninsulinitis als Auslöser der Erkrankung und einer idiopathischen Ursache unterschieden. Der Diabetes Typ 1 manifestiert sich vorwiegend akut und meist vor dem 24. Lebensjahr. Es ist eine Insulintherapie zur Einstellung des Blutzuckers erforderlich.[44]

Typ II – „Altersdiabetes“

Der häufig als „Altersdiabetes“ beschriebene Typ 2 manifestiert sich meist im „mittleren Lebensalter“. In den letzten Jahren zeigte sich jedoch, dass auch immer jüngere Patienten an einem Diabetes Typ 2 erkranken.[100] Pathogenetisch liegt vorwiegend einer gestörte Insulinsekretion und Insulinresistenz vor. Der Verlauf ist meist schleichend und bleibt lange unbemerkt. Es besteht eine Assoziation zum „metabolischen Syndrom“ mit Adipositas, Dyslipoproteinämie, essentielle Hypertonie und Glukosetoleranzstörung, Hyperinsulinämie und forciertes Entwicklung von frühzeitiger Artherosklerose. (Def. IDF 2005[44])

Aufgrund der häufig unspezifischen Symptome des Diabetes wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Heißhunger, Schwitzen und Kopfschmerz ist ein Gukosescreening insbesondere bei übergewichtigen Patienten wichtig.[86]

Für die Prognose der Betroffenen sind vor allem die Erkrankungsdauer und die gute Blutzuckereinstellung von großer Bedeutung, denn diese kann die Schäden an den Endorganen verhindern oder zumindest verlangsamen. Die Schäden manifestieren sich in einer Makro- (Arteriosklerose an den Herzkranzgefäßen bzw. die arterielle Verschlusskrankheit, AVK, an allen großen Gefäßen des Kreislaufs) und Mikroangiopathie (Glykosylierung von Proteinen der kapillären Basalmembran und nachfolgende Verdickung dieser mit der Folge des gestörten Blutflusses im Kapillarbett).[35]

Weitere Folgen des Diabetes sind die Nephropathie, Neuropathie und Retinopathie. Aufgrund all dieser Spätfolgen ist die frühzeitige Erkennung und Therapie umso wichtiger, da die Lebenserwartung der Diabetiker heutzutage nicht mehr vom akuten Notfall (Coma diabeticum), welcher gut zu behandeln ist, eingeschränkt wird, sondern vom Ausmaß der Endorganschäden abhängt.

1.4.1 Bedeutung des Diabetes mellitus als Risikofaktor bei der Pathogenese der KHK und der Restenose

Schon seit einigen Jahren ist belegt, dass Patienten, die an Diabetes mellitus erkrankt sind, eine signifikant höhere kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität haben, als Patienten ohne diese Stoffwechselerkrankung. [10, 90] Hauptursache hierfür ist die durch chronische Stoffwechseleränderungen entstandene Makroangiopathie, die sich als frühzeitige, arteriosklerotische Veränderung an den Herzkranzgefäßen, den peripheren Arterien und den Gehirn - versorgenden Gefäßen manifestiert. Bei Diabetikern und bei Patienten mit einer prädiabetischer Stoffwechsellage ist das Risiko an einer KHK zu erkranken um den Faktor 2-4 erhöht.[6, 31, 73, 77]

Die Pathogenese der Artherosklerose bei betroffenen Patienten ist multifaktoriell:

- chronische Hyperglykämie
- Dyslipoproteinämie
- periphere Insulinresistenz

Diese Faktoren beeinflussen verschiedene Zellpopulationen wie die glatten Muskelzellen, Endothelzellen und Thrombozyten.[85]

Das intakte Gefäßendothel gibt kontinuierlich vasoaktive Substanzen mit protektiver Wirkung ab (z.B. Stickstoffmonoxid – NO, Prostaglandine, Endothelin-I und Angiotensin-II). Diese verhindern die Entstehung von Atheromen.[21] Eine Hyperglykämie hemmt die Bildung von NO. Daraus folgt eine Herabsetzung der komplexen antiatherogenen NO-Wirkung. Des Weiteren führt ein erhöhter Blutzuckerspiegel zur Glykosylierung von Proteinen und Aktivierung verschiedener Transkriptionsfaktoren, welche die Expression von Genen regulieren, die bei der Produktion von artherosklerotischen Mediatoren eine Rolle spielen. Die Insulinresistenz führt zu vermehrt freien Fettsäuren im Blut, die die Proteinkinase C aktivieren und die Phosphatidylinositol-3-Kinase hemmen. Dadurch werden weniger vasodilatativ wirkende Prostaglandine gebildet. Dies begünstigt die Entstehung eines arteriellen Hypertonus mit der Folge, dass unter anderem die rheologischen Eigenschaften des Blutes negativ beeinflusst werden.[48] Außerdem kommt es zur vermehrten Bildung von Endothelin-1, welches zur

Vasokonstriktion und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führt und die Hypertrophie sowie die Migration der glatten Muskelzellen bewirkt.

Auch aktivierte T-Zellen spielen eine Rolle in der Pathogenese der Arteriosklerose.[65] Bei einer Verletzung des Endothels kommt es zur Monozytenmigration. Die Monozyten phagozytieren die LDL-Cholesterine und wandeln sie zu Schaumzellen um. Diese Plaquebildung in den Gefäßen ist bei Diabetikern deutlich erhöht. Bei Patienten mit Diabetes mellitus kommt es zu einer Thrombozytenfunktionsstörung. Die gestörte Stoffwechsellage wirkt als Mediator und verursacht dadurch hyperkoagulopathische Effekte.[18, 63]

Nicht nur die Bildung von Stenosen im nativen Gefäß wird von der pathologischen Stoffwechsellage des Diabetes beeinflusst, sondern auch die Restenose im gestenteten Gefäß. Es konnte bereits vor einigen Jahren eine höhere Rate an In-Stent-Restenosen (ISR) bei Diabetikern nachgewiesen werden.[1,33] Eine Ursache für die ISR stellt die ausgeprägte Proliferation myoepithelialer Zellen dar.[52]

Neben den patientenbezogenen Risikofaktoren (z.B. Diabetes mellitus) gibt es auch läsionsspezifische Risikofaktoren für die ISR. Komplexe und lange Stenosen in kleinen Gefäßen, wie sie bei Patienten mit Diabetes mellitus häufig vorkommen erfordern eine aggressive Implantationstechnik und führen vermehrt zur ISR.[29, 98, 104] Es finden sich Daten aus großen klinischen Studien (z.B. RAVEL), welche gute Resultate für DES (besonders Sirolimus und Paclitaxel beschichtete Stents) gegenüber reinen Metallstents bei Patienten mit Diabetes mellitus zeigen.[26, 43, 78, 81]

Dennoch konnte die Stentrestenose als bedeutende Limitation koronar-interventioneller Therapieverfahren durch Medikamenten-beschichtete Stents nicht eliminiert werden und stellt weiterhin ein qualitativ und quantitativ bedeutendes klinisches Problem dar. Dies gilt insbesondere für Diabetiker.

1.5 Ziel und Fragestellung der Studie

Medikamenten-beschichtete Stents stellen eine Bereicherung für die interventionelle Kardiologie dar. Nach der euphorischen Extrapolation initialer Studienergebnisse zeigten sich insbesondere in Risikogruppen Limitationen der DES. Patienten mit Diabetes mellitus gelten als ein anerkanntes Risikokollektiv, da sie aufgrund der höheren Inzidenz an Stent-Restenosen und an Stentthrombosen einen ungünstigeren klinischen Verlauf nach koronarer Intervention zeigen als Nicht-Diabetiker. In der vorliegenden Arbeit wurde die Sicherheit und Effizienz (MACE – Rate) von zwei zugelassenen Drug-eluting Stents, dem Zotarolimus-eluierenden ENDEAVOR[®] - und dem Paclitaxel-eluierenden TAXUS[®] - Stent in einem Paargruppenvergleich von Diabetikern hinsichtlich der Akut- und Langzeitergebnisse bis 12 Monate nach Stentimplantation miteinander verglichen.

Es liegt eine Zustimmung der Ethikkommission der Universität zu Lübeck zur Nachbeobachtung der Patienten mit koronarer Herzerkrankung vor (Az 04-041).

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Untersuchung zur Beurteilung der Sicherheit und Effizienz der DES, wurden mithilfe der Herzkatheterprotokolle des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein alle Patienten mit dokumentiertem Diabetes mellitus (Klassifikation nach den ADA-Richtlinien[91]) eingeschlossen, die sich im Zeitraum von September 2004 bis April 2007 einer Herzkatheteruntersuchung mit DES-Stentimplantation (Zotarolimus-eluierender ENDEAVOR[®] Stent oder Paclitaxel-eluierender TAXUS[®] Stent) unterzogen hatten.

Die Indikation zur koronaren Intervention wurde gemäß den Leitlinien bei Patienten mit stabiler Angina bzw. Dyspnoe und positivem Ischämienachweis sowie bei akutem Koronarsyndrom gestellt. Die Verwendung von DES wurde bei Patienten mit einem erhöhten Restenoserisiko mit Läsionsdiametern von ≤ 3 mm und/oder einer Läsionslänge von ≥ 15 mm empfohlen. Zurückhaltend wurde bei Patienten mit deutlich erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer In-Stent-Thrombose entschieden (z.B. bei unklarer Compliance bzw. Möglichkeit der Einnahme der empfohlenen anti-thrombozytären Therapie postinterventionell). [12] Die Rate an DES – Implantationen im Vergleich zu BMS – Implantationen an allen Stentimplantationen betrug insgesamt über den gesamten Beobachtungszeitraum etwa 40%. [79]

Patienten wurden als Diabetiker bezeichnet, wenn ein Diabetes mellitus zum Zeitpunkt der Stentimplantation anamnestisch bekannt war, die Patienten orale Antidiabetika bzw. Insulin erhielten oder nach der ADA – Definition als diabetisch bzw. mit path. Glukosetoleranz einzustufen waren.[42]

ADA – Leitlinien 2010

Diagnosekriterien Diabetes mellitus:

- Nüchtern glukose > 125 mg/dl (7,0 mmol/l)
- spontaner Glukosewert >200 mg/dl (11,1 mmol/l)
- pathologischer Orale Glukose Toleranz Test (OGTT)
- Hämoglobin A1c (HBA1c) > 6,5%

Abb. 2: Diagnosekriterien der ADA[91]

Um das Hochrisikokollektiv der Patienten mit Diabetes mellitus zu identifizieren, wurden alle Patienten erfasst, die an der Medizinischen Klinik 2, Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck, einen Medikamenten-freisetzenden Stent im Zeitraum von September 2004 bis April 2007 erhalten hatten. Von diesen 1124 Patienten wurden 520 mit einem Paclitaxel-eluierenden Stent und 445 mit einem Zotarolimus-eluierenden Stent behandelt. Diese Patienten wurden nach den Hochrisikomerkmale Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt und Diabetes mellitus unterteilt. Bei dem so gewonnenen Patientenkollektiv dieser Untersuchung bestehend aus 81 Patienten mit ENDEAVOR[®]-Stent und 135 Patienten mit TAXUS[®]-Stent wurden aus den Akten demographische, anamnestische und klinische Daten erfasst. Hierzu gehörten unter anderem die kardiovaskulären Risikofaktoren, medikamentöse Therapie der KHK bzw. des Diabetes mellitus und bei die, bei Aufnahme zur Intervention abgenommenen, Laborparameter. (Siehe Abbildung 3)

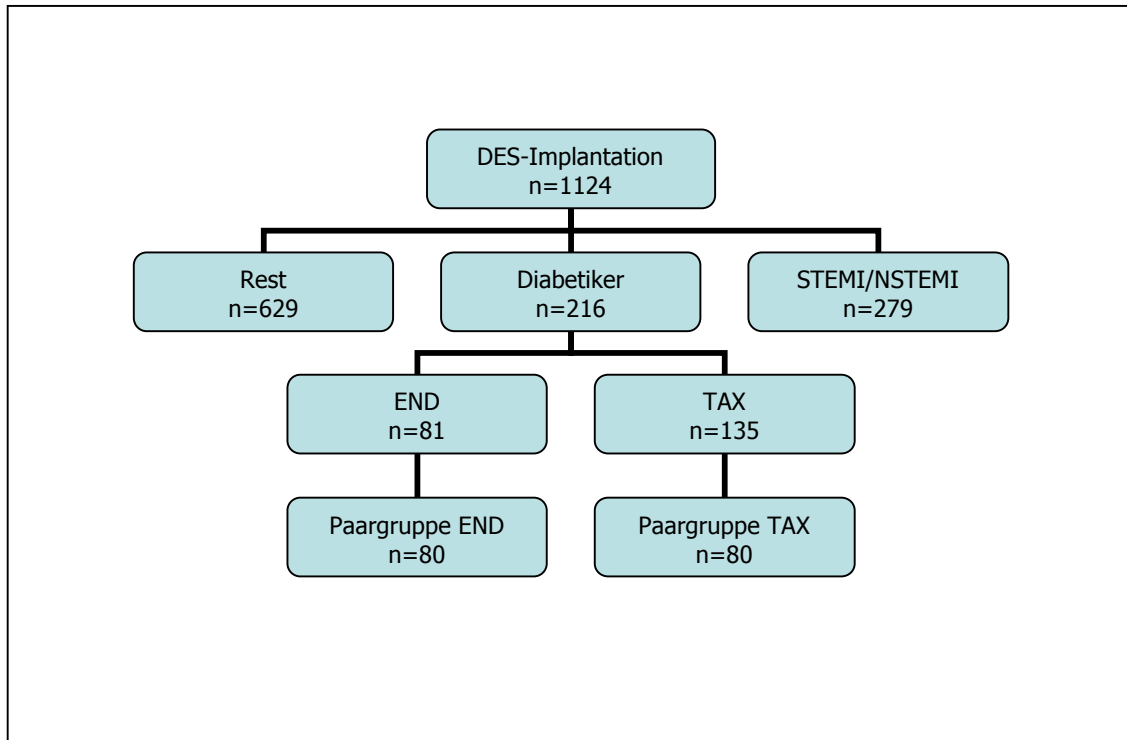


Abb. 3: Verteilung aller Patienten mit DES-Implantation 2004-2007

2.2 Methoden des Paargruppenvergleichs

Aufgrund der fehlenden Randomisierung der Patientenkollektive wurde ein Paargruppenvergleich vorgenommen. Die Zuordnung erfolgte nach etablierten Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse (durchschnittliche Linksventrikuläre (LV)-Funktion, Läsionslänge und Stentdiameter, Diabetes mellitus). Eine Stenose eines Patienten der einen Stent-Gruppe wurde dabei jeweils einer Stenose eines Patienten der anderen Stent-Gruppe mit den gleichen Läsionseigenschaften zugeordnet.

Zusätzlich zu dem bei allen Patienten bestehenden Kriterium des Diabetes mellitus wurden die Patienten auch anhand der LV-Funktion zugeordnet. Es entstand daraus ein Kollektiv von 160 Patienten mit Diabetes mellitus, jeweils 80 mit Zotarolimus- bzw. Paclitaxel-freisetzenden Stents.

2.3 Verfahren

2.3.1 Stentimplantation

Den Patienten wurde, je nach Läsionsart und Patientencharakteristik, dem am Universitätsklinikum publiziertem Standard[79] sowie den Leitlinien der DGK[12] entsprechend, entweder ein Zotarolimus- oder Paclitaxel- eluierender Stent implantiert. Die Entscheidung über die Implantation eines Drug eluting Stents richtete sich prinzipiell nach den internationalen und nationalen Leitlinien (US Food and Drug Administration (FDA), der European Society of Cardiology (ESC), dem British National Institute for Clinical Excellence (NICE)) inklusive der Daten aus der BASKET-LATE Studie[22]. Die letztendliche Entscheidung blieb dem intervenierenden Kardiologen überlassen. Weiterhin wurde zeitgleich im Rahmen der HORIZONS Studie[106] vermehrt PES implantiert.

2.4 Klinische Nachbeobachtung Kontrolluntersuchung nach 12 Monaten

Zur Beurteilung der Sicherheit und Effizienz der DES an unserem Patientenkollektiv wurden die Patienten 52 Wochen \pm 8 Wochen nach Intervention erneut befragt und die Endpunkte bzw. das eventfreie Überleben evaluiert. Als relevante klinische Endpunkte wurden Myokardinfarkt, Restenose/RePTCA, Bypass-Operation bzw. Tod festgelegt und als MACE (sog. Major Adverse Cardiac Events / schwerwiegende kardiologische Ereignisse) bezeichnet. Als Restenose wurde eine Reduktion des Gefäßdurchmessers von >50 % in dem behandelten Zielgefäß definiert. Bei Patienten, bei denen ein stationärer Aufenthalt im Universitätsklinikum Lübeck innerhalb des Beobachtungszeitraumes erforderlich geworden war, konnten die entsprechenden Daten aus den gespeicherten Entlassbriefen entnommen werden. Sämtliche anderen Patienten wurden telefonisch kontaktiert und mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens (siehe 2.4.1) bezüglich der oben genannten Endpunkte befragt. War die Befunderhebung auf keine der beiden Weisen möglich, erfolgte die Datenerhebung durch Anfrage bei den entsprechenden Hausärzten.

2.4.1 Telefonbefragung

Telefonfragebogen 12-Monats-Follow-Up

TAX END

Name : _____

Befragungsdatum: _____

Datum der Stentimplantation : _____ Daten komplett: ja nein

Hausarzt: _____

Hatten Sie im ersten Jahr nach der Stentimplantation ...

⇒ einen Herzinfarkt ja nein wann? _____

⇒ wo diagnostiziert/behandelt? _____

⇒ erneute PTCA ja nein wann? _____ wo? _____
gleiche Arterie? _____

⇒ Krankenhausaufenthalt? _____

⇒ Herzoperation? _____

Clopidogrel (Plavix, Iscover), wie lange genommen? _____

Tod ja nein wann? _____

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung der gesammelten Daten erfolgt mit Hilfe des Programms SPSS (Version 17) für Microsoft® (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert +/- einfacher Standardabweichung wiedergegeben. Vergleiche der metrischen Daten sind mit dem gepaarten und ungepaarten Student t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt worden.

Qualitative Daten werden als Häufigkeiten oder Verhältnisse wiedergegeben, Vergleiche sind mit dem Chi-Quadrat (X^2) - Test erstellt und wurden mit Hilfe des Fisher's Exact Tests verglichen. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Gesamtgruppe

3.1.1 Demographie:

Das gesamte Patientenkollektiv (n=216) besteht im Mittel aus einer Patientengruppe höheren Alters (68 ± 9 Jahre). Der größere Teil (66%) sind Männer und der BMI lag mit einem Mittelwert von $29,5 \text{ kg/m}^2$ knapp unter der Grenze zu einer manifesten Form der Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$).

Tabelle 1: Demographie des gesamten Patientenkollektivs

Demographie	
Alter (Jahren)	68 ± 9
Geschlecht männlich	142 (66%)
BMI (kg/m^2)	$29,5 \pm 4,2$

3.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren:

Zu den kardiovaskulären Risikofaktoren (Cardiovascular Risk Factors - CVRF) zählen der Diabetes mellitus, der arterielle Hypertonus, die familiäre (genetische) Disposition, der Nikotinabusus, die Adipositas und die Hyperlipoproteinämie. Der arterielle Hypertonus und die Hyperlipoproteinämie sind bei 95 % der Patienten des Kollektivs vorhanden. Der Deutschen Hochdruckliga entsprechend leiden Patienten mit Blutdruckwerten von dauerhaft $>140/90 \text{ mmHg}$ an einem arteriellen Hypertonus. Aktuelle empirische Richtlinien fordern eine Senkung des LDL-Cholesterins nach dem individuellen Risiko des Patienten.[44] Prinzipiell sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer KHK ein LDL – Zielwert von $< 100 \text{ mg/dl}$ ($< 2,6 \text{ mmol/L}$) erzielt werden.[17, 72]

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Risikofaktoren, klinisch und anamnestische Daten des gesamten Patientenkollektivs

CVRF (außer DM)	
Art. Hypertonus	205 (95%)
Familiäre Disposition (FD)	31 (14%)
Nikotinabusus (NA)	31 (14%)
Zustand nach Nikotinabusus	32 (15%)
Adipositas (BMI ≥ 30)	89 (41%)
Hyperlipoproteinämie (HLP)	194 (90%)
klinisch / anamnestischen Daten	
LV-Funktion	
gut (>50%)	153 (71%)
leicht eingeschränkt (30-50%)	46 (21%)
stark eingeschränkt (<30%)	17 (8%)
Mehrgefäßerkrankung (MG-KHK)	190 (88%)
Zustand nach PCI	109 (51%)
Zustand nach CABG	30 (14%)

3.1.3 Labordaten:

Da alle Patienten per definitionem im Kollektiv Diabetiker sind, wurden an Labordaten die Blutzuckerparameter (Glucose und HbA1c), die Entzündungszeichen (C-reaktives Protein, CRP) und die Nierenretentionswerte (Harnstoff und Kreatinin) zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate erhoben.

Tabelle 3: Aufnahmelabor des gesamten Patientenkollektivs

Aufnahmelabor	
Glucose (mg/dl)	192 ± 85
HbA1c (in %)	6,8 ± 0,8
CRP (mg/l)	12,2 ± 25,7
Kreatinin (µmol/l)	101 ± 88
Harnstoff (mmol/l)	8,3 ± 3,9

3.1.4 Stabile Angina pectoris und akutes Koronarsyndrom:

Bei fast der Hälfte der Patienten war die stabile Angina pectoris mit positivem Ischämienachweis die Indikation zur Stentimplantation. Bei knapp einem Drittel der Patienten stellten Symptome einer instabilen Angina pectoris die Indikation. Bei 15% waren der Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) ohne EKG - Veränderungen aber mit Anstieg der kardialen Marker (Myoglobin, Troponin T, CK-MB)[8] und bei 10% der ST-Hebungsinfarkt (STEMI) mit EKG - Veränderungen und Troponin T - Anstieg die Indikation zur Intervention.

Tabelle 4: Stabile Angina und akutes Koronarsyndrom inklusive der Daten der Stentimplantation des gesamten Patientenkollektivs

Indikation und Implantationsdaten		
Indikation		
stabile Angina pectoris und Dyspnoe		101 (47%)
instabile Angina pectoris		60 (28%)
NSTEMI		33 (15%)
STEMI		22 (10%)
Stentimplantation		
Gefäß		
	LAD	108 (50%)
	RCX	49 (23%)
	RCA	55 (26%)
	Bypass	4 (2%)
Stent Diameter (mm)		2,83 ± 0,32
Stent Länge (mm)		28 ± 15
Anzahl dilatierter Gefäße		
	1	190 (88%)
	2	22 (10%)
	3	3 (1%)

3.1.5 Medikamente:

Es wurde die medikamentöse Behandlung des Patientenkollektivs erfasst, wie sie nach der Intervention empfohlen wurde. Die Daten sind den Entlassbriefen entnommen.

Tabelle 5: : Medikamentöse Behandlung des gesamten Patientenkollektivs bei Entlassung

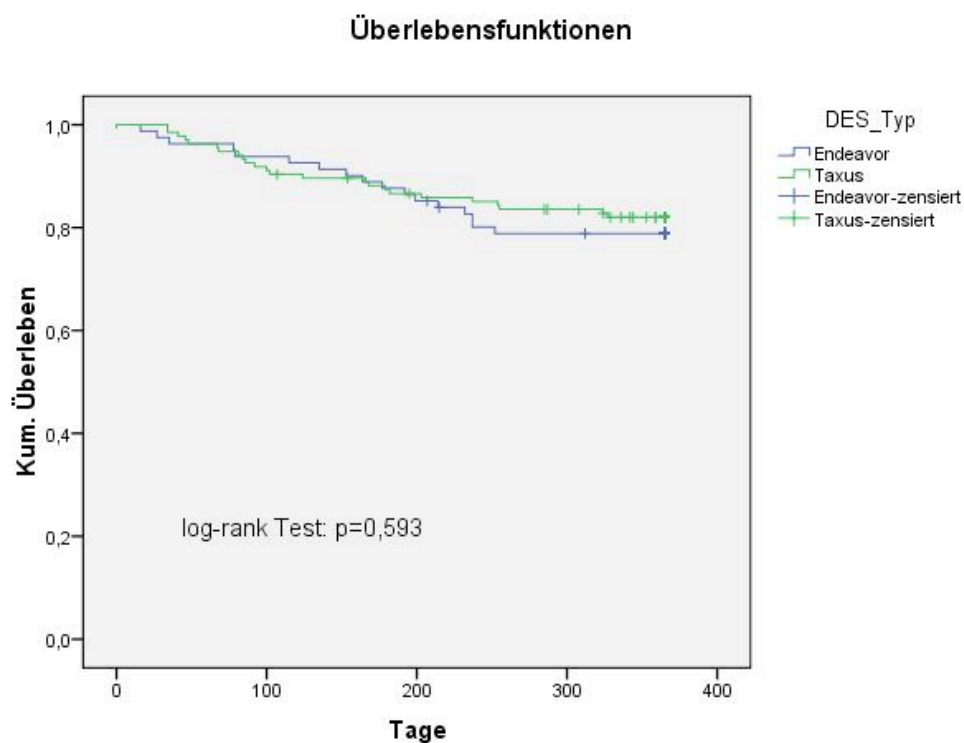
Medikamentöse Behandlung		
Insulin		61 (28%)
Orale Antidiabetika		124 (58%)
Diätetische Behandlung		31 (14%)
Statine		192 (89%)
ACE – Inhibitoren		45 (21%)
ASS		212 (98%)
Clopidogrel		212 (98%)
	6 Monate	98 (45%)
	9 Monate	31 (14%)
	12 Monate	78 (36%)
	Dauerhaft	3 (1%)

Die Katheterintervention erfolgte gemäß publizierten Standards.[12] Vor Intervention erhielten die Patienten einen Bolus von 7500 I.E. Heparin, sowie eine kontinuierliche Heparinabgabe während der Behandlung. Bei Patienten, die mit unfraktioniertem Heparin vorbehandelt waren, wurde zunächst eine ACT (activated clotting time) - Messung zur Überprüfung des Gerinnungsstatus durchgeführt. Postinterventionell wurde eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) (100mg/Tag) lebenslänglich und Clopidogrel (Bolus von 600mg direkt nach der Intervention und 75mg/Tag) für 6 - 12 Monate verordnet. Im akuten Myokardinfarkt sowie bei Komplikationen und Hochrisikointerventionen wurden leitliniengerecht zusätzlich Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten appliziert, da dadurch das Risiko periinterventioneller Infarkte, besonders bei Diabetes mellitus – Patienten, gesenkt werden kann.[12]

3.2 Ereignisfreies Überleben nach 1 Jahr (Gesamtgruppe)

Anhand der Überlebensfunktionen der ZES (blau) - und der PES (grün) - Gruppe zeigte sich, dass sich das ereignisfreie Überleben der beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterscheidet ($p=0,593$). Nach einem Jahr lebten 79,0% der Patienten aus der ZES – Gruppe und 82,2% der Patienten aus der PES – Gruppe ohne ein kardiales Ereignis erlitten zu haben.

Abb. 4: Ereignisfreies Überleben der Gesamtgruppe aller Diabetespatienten nach 1 Jahr (Kaplan-Meier-Kurve)



Legende: Endeavor – Zotarolimus-beschichteter Stent (ZES)
 Taxus – Paclitaxel-beschichteter Stent (PES)

3.3 Prädiktoren für ein schwerwiegendes kardiales Ereignis (Major Adverse Cardiac Event - MACE) innerhalb von 12 Monaten (Gesamtgruppe)

Bezüglich der demographischen sowie der klinischen Daten gibt es keine signifikanten Prädiktoren in der Gesamtgruppe, weder bei PES noch bei ZES Patienten. (Tabelle 6)

In der ZES – Gruppe zeigte sich, dass signifikant mehr Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt ein erneutes schwerwiegendes kardiales klinisches Ereignis („major adverse cardiac event“) innerhalb eines Jahres (59% vs. 41%) erlitten, als Patienten ohne Myokardinfarkt in der Vorgeschichte.

Bei den kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich, dass in der PES – Gruppe Patienten mit einer Mehrgefäß-KHK sowie einer vorhergegangenen PTCA signifikant häufiger ein MACE erlitten als Patienten ohne diese Risikofaktoren. (Tabelle 7)

Tabelle 6: Prädiktoren des MACE – demographische, klinische und angiographische Daten der Gesamtgruppe aller Diabetiker

	ZES n= 81			PES n=135		
	MACE 22/81	Kein MACE 59/81	p- Wert	MACE 35/135	Kein MACE 100/135	p- Wert
Demographie						
Alter (Jahre)	67 ± 11	68 ± 10	0,99	69 ± 9	68 ± 9	0,30
Gewicht (kg)	91 ± 17	86 ± 16	0,16	86 ± 14	88 ± 17	0,56
BMI (kg/m²)	30 ± 4	30 ± 4	0,71	30 ± 5	29 ± 4	0,46
Geschlecht			0,33			0,79
männlich	16 (73%)	36 (61%)		24 (69%)	66 (66%)	
weiblich	6 (27%)	23 (39%)		11 (31%)	34 (34%)	
Koronararterie			0,10			0,40
LAD	10 (45%)			21 (60%)		
RCX	3 (14%)			4 (11%)		
RCA	7 (32%)			9 (26%)		
Bypass	2 (9 %)			1 (3%)		
Anzahl Stents			0,09			0,14
1	13 (59%)			22 (63%)		
2	6 (27%)			12 (34%)		
3	3 (14%)			1 (3%)		
Indikation						
IAP	4 (18%)		0,17	8 (23%)		0,55
Keine IAP	18 (82%)			27 (77%)		
NSTEMI	5 (23%)		0,55	5 (14%)		0,85
kein NSTEMI	17 (77%)			30 (86%)		
STEMI	2 (9%)		0,12	5 (14%)		0,97
kein STEMI	20(91%)			30 (86%)		
LV Funktion			0,73			0,71
Gut	14 (64%)			24 (69%)		
Eingeschränkt	5 (23%)			9 (26%)		
Stark eingeschränkt	3 (14%)			2 (6%)		

Tabelle 7: Prädikoren des MACE – CVRF/anamnestische Daten der Gesamtgruppe aller Diabetiker

	ZES n=81			PES n=135		
	MACE 22/81	Kein MACE 59/81	p- Wert	MACE 35/135	Kein MACE 100/135	p- Wert
CVRF						
Hypertonie Keine Hypertonie	22 (100%) 0 (0%)		0,28	34 (97%) 1 (3%)		0,37
HLP Kein HLP	19 (86%) 3 (14%)		0,85	31 (89%) 4 (11%)		0,41
FD Keine FD	5 (23%) 17(77%)		0,55	5 (14%) 30(86%)		0,61
Nikotinabusus Kein Nikotinabusus	1 (5%) 21 (95%)		0,42	4 (11%) 31 (89%)		0,25
Zustand .n. NA Kein Z.n. NA	4 (18%) 18(82%)		0,75	8 (23%) 27 (77%)		0,08
Adipositas Keine Adipositas	6 (27%) 16 (73%)		0,10	16 (46%) 19 (54%)		0,49
Z.n. Infarkt Kein Z.n. Infarkt	13 (59%) 9 (41%)		0,01	11 (31%) 24 (69%)		0,07
MG-KHK Keine MG-KHK	22 (100%) 0 (0%)		0,12	26 (74%) 9 (26%)		0,04
Dilatierete Gefäße			0,14			0,34
1	17 (77%)	53 (90%)		34 (97%)	86 (86%)	
2	5 (23%)	6 (10%)		1 (3%)	10 (10%)	
Stentdaten						
Stent Diameter(mm)	2,8 ± 0,3	2,7 ± 0,3	0,52	2,9 ± 0,3	2,9 ± 0,3	0,75
Stent Länge(mm)	32,0 ± 18	27,0 ± 15	0,20	27 ± 16	27 ± 14	0,83
Frühere PTCA Erste PTCA	15 (68%) 7 (32%)		0,39	21 (60%) 14 (40%)		0,03
Frühere CABG Erster CABG	5 (23%) 17 (77%)		0,32	6 (17%) 29 (83%)		0,35

Bei den Laborparametern und der medikamentösen Therapie nach Stentimplantation zeigten sich in der ZES-Gruppe ein erhöhtes Kreatinin bzw. ein erhöhter Harnstoff-Wert als signifikante Prädiktoren für ein kardiales Ereignis innerhalb des ersten Jahres nach Stentimplantation. In der PES-Gruppe zeigten sich keine signifikanten Prädiktoren. (Tabelle 8)

Tabelle 8: Prädiktoren des MACE – Labordaten und medikamentöse Therapie der Gesamtgruppe aller Diabetiker

	ZES n=81			PES n=135		
	MACE 22/81	Kein MACE 59/81	p- Wert	MACE 35/135	Kein MACE 100/135	p- Wert
Laborwerte						
CRP (mg/l)	11 ± 12	12 ± 22	0,95	15 ± 25	12 ± 30	0,56
Kreatinin(µmol/l)	183 ± 249	94 ± 37	0,01	94 ± 27	90 ± 27	0,47
Harnstoff(mmol/l)	10,2 ± 3,9	7,9 ± 3,0	0,04	9,2 ± 5,6	7,7 ± 3,4	0,15
Glukose (mg/dl)	200 ± 104	193 ± 82	0,76	195 ± 65	188 ± 87	0,72
Medikamente						
Statin Kein Statin	19 (86%) 2 (9%)		0,48	25 (71%) 5 (14%)		0,07
ACE-Inhibitor Kein ACE-Inh.	18 (82%) 3 (14%)		0,22	23 (66%) 7 (20%)		0,62
ASS/Clopidogrel Kein ASS/Clopidogrel	21 (96%) 1(4%)		0,59	33 (94%) 2 (6%)		0,56
Clopidogrel Dauer			0,13			0,62
6 Monate	5 (23%)	27(46%)		18 (51%)	48 (48%)	
9 Monate	6 (27%)	16(27%)		1 (3%)	8 (8%)	
12 Monate	8 (36%)	15(25%)		14 (40%)	41 (41%)	
Insulinpflichtig Keine Insulin	9 (41%) 11(50%)		0,35	11 (31%) 19 (54%)		0,12
Orale Antidiabetika Keine oralen Antidiabetika	11 (50%) 9 (41%)		0,82	19 (54%) 10 (29%)		0,75
Diätische	0 (0%)		0,08	2 (6%)		0,22

Therapie Keine diät. Therapie	20 (91%)			28 (80%)		
--	-----------------	--	--	------------------	--	--

Zusammengefasst für die Gesamtgruppe aller Diabetiker hat sich in der ZES – Gruppe als signifikanter Prädiktor für ein MACE ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte sowie eine Erhöhung des Kreatinins und des Harnstoffs gezeigt.

Bei den Patienten nach einer PES – Stentimplantation sind ein Mehrgefäß-Koronarerkrankung und eine PTCA in der Vorgeschichte signifikante Prädiktoren für ein MACE innerhalb des ersten Jahres nach Stenteinlage.

3.4 Charakteristika der Paargruppe

3.4.1 Demographie:

Das Kollektiv der Paargruppe beinhaltet 160 Diabetiker, von denen 80 einen ZES und 80 einen PES implantiert bekommen haben. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv hat sich die Altersstruktur nur marginal verändert (Gesamtkollektiv 68 ± 9 Jahre vs. Paargruppe ZES 68 ± 10 Jahre und PES 68 ± 9 Jahre). Auch die Geschlechtsverteilung (Gesamtgruppe männlich 66% vs. Paargruppe männlich ZES 65% und PES 70%) bleibt in der gleichen Größenordnung. Die beiden Behandlungsgruppen der Paargruppe unterscheiden sich bezüglich der Demographie nicht signifikant. (Tabelle 9)

Tabelle 9: Demographische Gegenüberstellung der beiden Behandlungsgruppen der Paargruppe

Demographie	ZES (n=80)	PES (n=80)	p-Wert
Alter (Jahren)	68 ± 10	68 ± 9	0,86
Geschlecht männlich	52 (65%)	56 (70%)	0,50

3.4.2 Anamnestische Daten und Labordaten:

Bei den anamnestischen und klinischen Daten der Paargruppe (LV-Funktion, multiple Gefäßerkrankung, frühere PCIs sowie Bypass-Operationen) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. 84% der PES - Patienten und 93% der ZES - Patienten hatten eine Mehrgefäßerkrankung. Es zeigt sich im Trend, dass

Patienten, welche einen ZES – Stent erhielten, häufiger an einer Mehrgefäß-KHK litten (p=0,09). (Tabelle 10)

Tabelle 10: Klin. und anamn. Daten der beiden Behandlungsgruppen der Paargruppe

Klinische u. anamn. Daten	ZES (n=80)	PES (n=80)	p-Wert
LV-Funktion			0,81
gut	54 (68%)	55 (69%)	
eingeschränkt	26 (33%)	25 (31%)	
Multiple Gefäßerkrankung	74 (93%)	67 (84%)	0,09
Zustand nach PCI	48 (60%)	38 (48%)	0,11
Zustand nach CABG	12 (15%)	10 (13%)	0,65

3.4.3 Stabile Angina und Akutes Koronarsyndrom:

Bei den einzelnen Entitäten des akuten Koronarsyndroms zeigte sich, dass Patienten des Paargruppenkollektivs, die einen ZES implantiert bekommen haben, bei Stentimplantation häufiger an einen NSTEMI litten (19% vs. 9%, p= 0,066). Im Gegensatz dazu hatten signifikant mehr Patienten zum Zeitpunkt der PES-Implantation einen STEMI erlitten (12,2% vs. 3,8%, **p= 0,043**). Zu der Aufteilung der einzelnen Entitäten des Akuten Koronarsyndroms siehe Tabelle 11 und 12.

Die stabile Angina pectoris mit positivem Ischämienachweiß war bei 47% der Patienten, welche einen ZES erhielten, die Indikation zu Intervention. Beim PES litten 49% der Patienten zum Zeitpunkt der Intervention an einer stabilen Angina pectoris.

Tabelle 11: ACS - Verteilung ZES

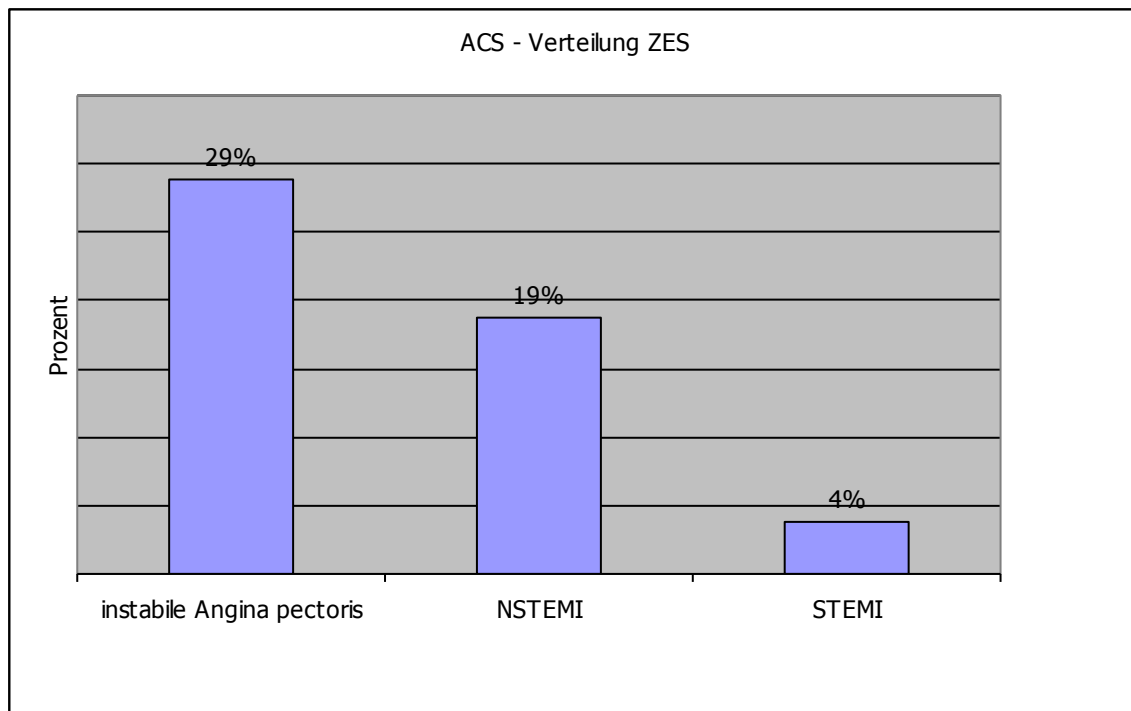
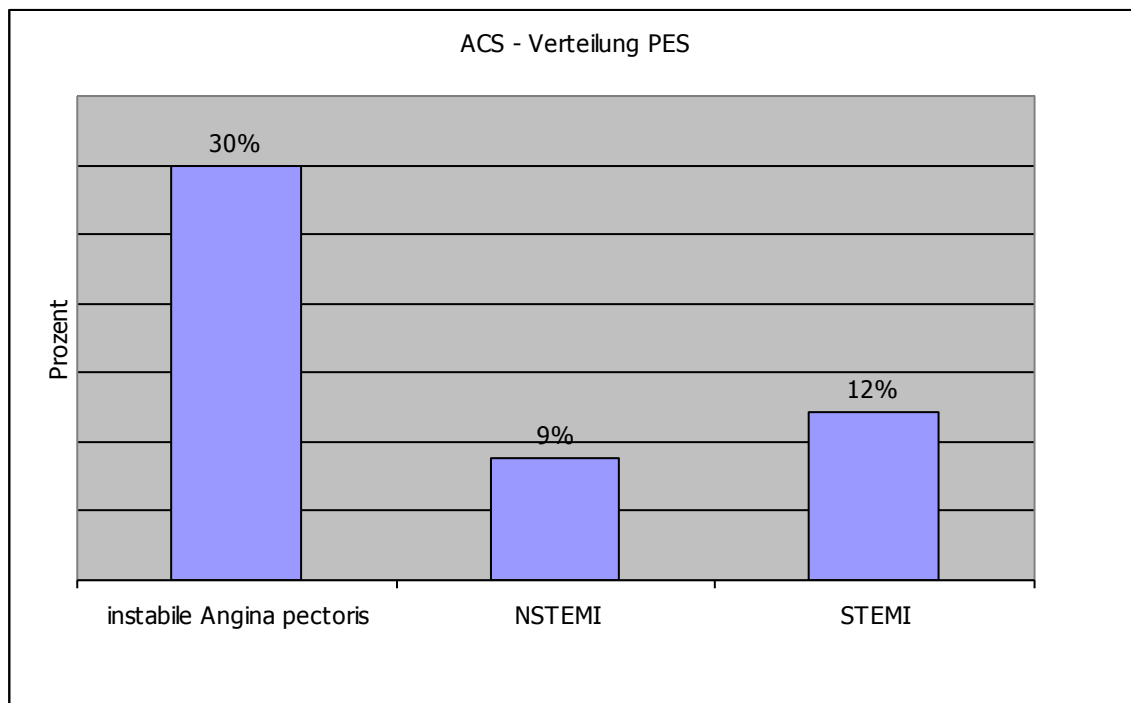


Tabelle 12: ACS - Verteilung PES



3.4.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren:

Die kardiale Risikofaktoren (CVRF), das Aufnahmelabor und die angiographischen Daten ergeben in der Gegenüberstellung der beiden Behandlungsgruppen innerhalb der Paargruppe keine signifikanten Unterschiede.

Die exakte Verteilung dieser Daten lässt sich der nachfolgenden Tabelle entnehmen. (Tabelle 13)

Tabelle 13: Gegenüberstellung CVRF und der angiographischen Daten beider Behandlungsgruppen der Paargruppe

CVRF (außer DM)	ZES (n=80)	PES (n=80)	p-Wert
Arterieller Hypertonus	77 (96%)	75 (94%)	0,47
Familiäre Disposition (FD)	14 (18%)	9 (11%)	0,26
Nikotinabusus (NA)	7 (9%)	14 (18%)	0,10
Zustand nach Nikotinabusus	13 (16%)	12 (15%)	0,83
Adipositas (BMI≥30)	34 (43%)	30 (38%)	0,52
Hyperlipoproteinämie (HLP)	70 (89%)	76 (95%)	0,14
Aufnahmelabor			
Glucose (mg/dl)	196 ± 89	193 ± 96	0,83
HbA1c (in %)	7,3 ± 0,5	6,6 ± 1,0	0,79
CRP (mg/l)	11,6 ± 18,8	12,4± 32,7	0,88
Kreatinin (µmol/l)	119 ± 140	92 ± 27	0,09
Harnstoff (mmol/l)	8,6 ± 3,4	8,0 ± 4,4	0,44
Stentimplantation			
gestentetes Gefäß			0,77
LAD	35 (44%)	41(51%)	
RCX	20 (25%)	18(23%)	
RCA	23 (29%)	20(25%)	
Bypass	2 (3%)	1(1%)	
Stent Diameter (mm)	2,74 ± 0,3	2,74 ± 0,25	0,99
Stent Länge (mm)	29 ± 16	28 ±16	0,83

3.4.5 Medikamente:

Es zeigte sich, dass es keine signifikanten Unterschiede in der medikamentösen Behandlung der beiden Untergruppen gibt. (Tabelle 14)

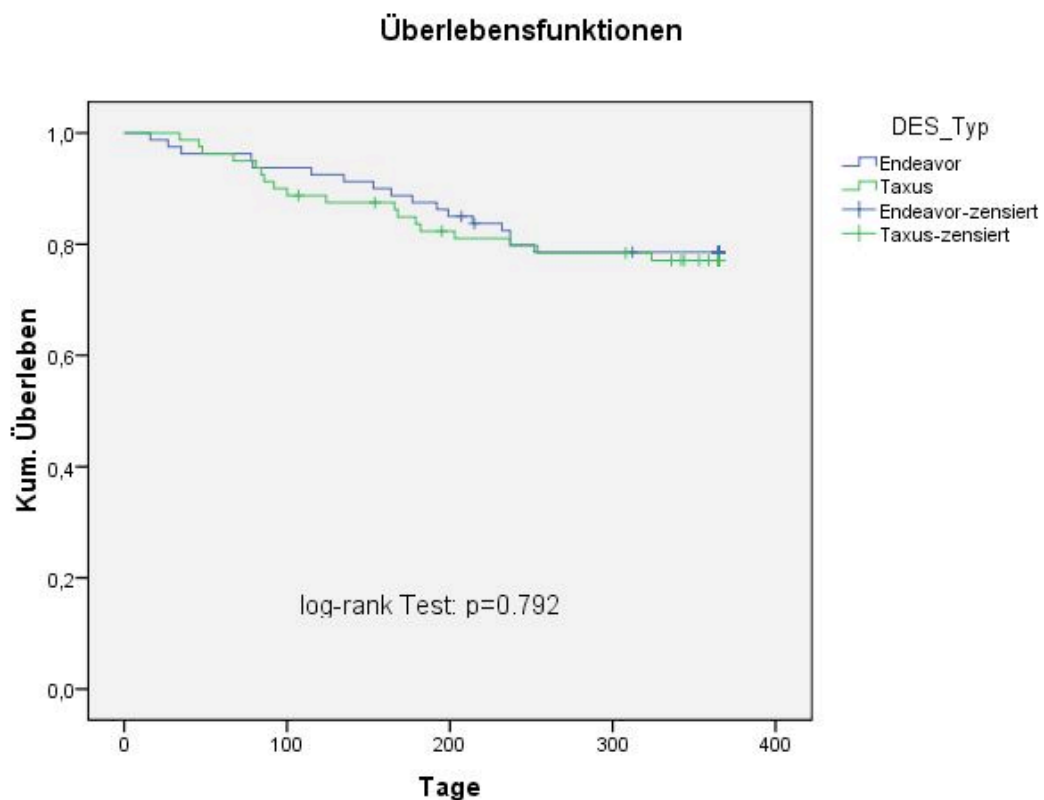
Tabelle 14: Gegenüberstellung der medikamentösen Therapie nach Stentimplantation der Paargruppe

Medikamentöse Behandlung	ZES (n=80)	PES (n=80)	p-Wert
Insulin	28 (35%)	19 (24%)	0,11
Orale Antidiabetika	43 (54%)	46 (58%)	0,72
Diätetische Behandlung	8 (10%)	13 (16%)	0,24
Statine	74 (33%)	72 (90%)	0,72
ACE-Inhibitoren	59 (74%)	57 (71%)	0,82
ASS	79 (99%)	79 (99%)	1,00
Clopidogrel	79 (99%)	79 (99%)	1,00
6 Monate	32 (40%)	41 (51%)	
9 Monate	21 (26%)	5 (6%)	
12 Monate	23 (29%)	33 (41%)	
Dauerhaft	1 (1%)	0 (0,0%)	

3.5 Ereignisfreies Überleben nach 1 Jahr (Paargruppe)

Anhand der Überlebensfunktionen der ZES - ENDEAVOR (blau) - und der PES - TAXUS (grün) – Gruppe zeigten sich, dass sich das ereignisfreie Überleben der beiden Behandlungsgruppen der Paargruppe nicht signifikant unterscheidet ($p=0,792$). Nach einem Jahr lebten ereignisfrei 79% der Patienten aus der ZES - Gruppe versus 77% der Patienten aus der PES – Gruppe.

Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve für Ereignisfreies Überleben der Paargruppe nach 1 Jahr



Legende: Endeavor - ZES
Taxus - PES

3.6 Prädiktoren für ein schwerwiegendes kardiales Ereignis (Major adverse cardiac Event - MACE) innerhalb von 12 Monaten (Paargruppe)

Bei den demographischen Daten zeigten sich weder bei den PES - noch bei den ZES - Patienten signifikanten Prädiktoren.

Im Bezug auf die klinischen Daten finden sich signifikante Prädiktoren. Bei Patienten aus der ZES Gruppe zeigte sich, dass nach einer Stentimplantation in die RCX (6%) es signifikant seltener zu einem 1-Jahres-MACE gekommen war, als wenn das gestentete Gefäß die LAD (47%) oder RCA (35%) war. Bei beiden Bypassintervention mit einem ZES kam zu einem 1-Jahres-MACE.

In der PES - Gruppe lassen sich bezüglich demographischer, klinischer und angiographischer Daten keine signifikanten Prädiktoren für ein MACE identifizieren. (Tabelle 15)

Tabelle 15: Prädiktoren des MACE – demographische, klinische und angiographische Daten der Paargruppe

	ZES n=80			PES n=80		
	MACE 17/80	Kein MACE 63/80	p- Wer t	MACE 18/80	Kein MACE 62/80	p- Wer t
Demographie						
Alter (Jahre)	67 ± 9	69 ± 11	0,58	68 ± 10	68 ± 9	0,97
Gewicht (kg)	91 ± 18	86 ± 16	0,34	88 ± 14	85 ± 17	0,56
BMI	30 ± 3	30 ± 4	0,88	30 ± 3	29 ± 5	0,26
Geschlecht			0,59			0,82
männlich	12 (71 %)			13 (72%)		
weiblich	5 (29 %)			5 (28%)		
Koronararterie			0,01			0,73
LAD	8 (47 %)			9 (50%)		
RCX	1 (6 %)			3 (17%)		
RCA	6 (35%)			6 (33%)		
Bypass	2 (12 %)			0 (0%)		
Anzahl Stents			0,12			0,22
1	9 (53 %)			9 (50%)		
2	5 (29 %)			8 (44%)		
3	3 (18 %)			1 (6%)		
Indikation						
IAP	3 (18 %) 14(82%)		0,25	3 (2%) 15(83%)		0,16
NSTEMI	3 (18 %)		0,90	2 (1%)		0,69
Kein NSTEMI	14(82%)			16(99%)		
STEMI	2 (12 %)		0,15	2 (1%)		0,84
Kein STEMI	15(88%)			16(89%)		
LV Funktion			0,73			0,71

Gut	11 (64 %)			11 (61%)		
Eingeschränkt	4 (24 %)			6 (33%)		
Stark eingeschränkt	2 (12 %)			1 (6%)		

In der ZES - Gruppe zeigt sich ein vorhergegangener Myokardinfarktes als Prädiktor. Signifikant mehr Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt in der Vorgeschichte hatten ein erneutes MACE innerhalb eines Jahres (71% vs. 29%). (Tabelle 16)

Bei den kardiovaskulären Risikofaktoren zeigt sich, dass in der PES - Gruppe Patienten mit Hyperlipoproteinämie und Patienten mit einer Adipositas signifikant häufiger ein MACE hatten als Patienten ohne diese Risikofaktoren. Eine dahingehende Tendenz zeigte sich auch beim Zustand nach Nikotinabusus. (Tabelle 16)

Tabelle 16: Prädikoren des MACE – CVRF/anamnestische Daten der Paargruppe

	ZES n=80			PES n=80		
	MACE 17/80	Kein MACE 63/80	p- Wer t	MACE 18/80	Kein MACE 62/80	p- Wert
CVRF						
Hypertonie Keine Hypertonie	17 (100%) 0 (0%)		0,36	17 (94%) 1 (6%)		0,89
HLP Keine HLP	15 (88%) 2 (12%)		0,96	15 (83%) 3 (17%)		0,01
FD Keine FD	4 (23%) 13 (77%)		0,46	1 (6%) 17 (94%)		0,39

ERGEBNISSE

Nikotinabusus Kein Nikotinabusus	1 (6%) 16(94%)		0,67	3 (17%) 15(83%)		0,92
Zustand n. NA Kein Zustand n. NA	4 (23%) 13(77%)		0,36	5 (28%) 13(72%)		0,09
Adipositas Keine Adipositas	5 (29%) 12(71%)		0,22	11 (61%) 7 (39%)		0,02
Z.n. Infarkt Kein Z.n. Infarkt	12 (71%) 5 (29%)		0,01	6 (33%) 12(67%)		0,21
MG-KHK Keine MG-KHK	17 (100%) 0 (0%)		0,19	13 (72%) 5 (28%)	54 (87%) 8 (13%)	0,13
Dilatierter Gefäße			0,60			0,39
1	14 (82%)	55 (87%)		18 (18%)	56 (90%)	
2	3 (18%)	8 (13%)		0 (0%)	5 (8%)	
Stentdaten						
Stent Länge(mm)	34,5 ± 18,3	27,3 ± 14,8	0,95	32,6 ±17,8	27,1 ±15,8	0,21
Frühere PTCA	13 (76%)	35 (56%)	0,12	11 (61%)	27 (44%)	0,19
Frühere CABG	4 (23%)	8 (13%)	0,27	4 (22%)	6 (10%)	0,16

Die Laborparameter sowie die medikamentöse Therapie nach Stentimplantation zeigten bei der Paargruppe keine weiteren signifikanten Prädiktoren. Eine Übersicht der Ergebnisse zeigt Tabelle 17.

Tabelle 17:Prädiktoren des MACE – Labordaten und medikamentöse Therapie der Paargruppe

	ZES n=80			PES n=80		
	MACE 17/80	Kein MACE 63/80	p- Wert	MACE 18/80	Kein MACE 62/80	p- Wert
Laborwerte						
CRP (mg/l)	13,8 ± 13,2	10,8 ± 20,4	0,57	11,7 ± 13,6	12,5 ± 35,7	0,91

ERGEBNISSE

Kreatinin(µmol /l)	201 ±282	96 ± 37	0,21	101 ± 31	89 ± 86	0,11
Harnstoff (mmol/l)	9,7 ± 3,9	8,3 ± 3,3	0,25	10,0 ± 6,6	7,5 ± 3,5	0,09
Glukose (mg/dl)	185 ± 93	200 ± 88	0,55	204 ± 70	190 ±101	0,58
Medikamente						
Statin	15 (88%)		0,82	12 (67%)		0,12
Kein Statin	1 (6%)			3 (17%)		
ACE-Inhibitor	13 (76%)		0,56	10 (56%)		0,47
Kein ACE-Inh.	3 (18%)			5 (28%)		
ASS/ Clopidogrel	16 (94%)		0,57	17 (94%)		0,57
	1 (6%)			1 (6%)		
Clopidogrel Dauer			0,06			0,32
6 Monate	5 (29%)			11 (61%)		
9 Monate	2 (12%)			0 (0%)		
12 Monate	7 (41%)			6 (33%)		
Insulinpflichtig	8 (47%)		0,32	6 (33%)		0,13
Kein Insulin	9 (53%)			9 (50%)		
Orale Antidiabetika	9 (53%)		0,53	8 (44%)		0,52
Keine Antidiab.	8 (47%)			6 (33%)		
Diätische Therapie	0 (0%)		0,11	2 (11%)		0,67
Keine diät. Therapie	17 (100%)			13 (72%)		

In der ZES - Gruppe zeigte sich jedoch im Trend, dass die Dauer der Clopidogrel Einnahme ein Prädiktor für ein erneutes Event sein könnte. Marginal signifikant häufiger hatten Patienten, welche Clopidogrel für 12 Monate oder länger einnehmen, ein MACE. In der Gruppe der PES - Patienten zeigten sich keine signifikanten Prädiktoren für ein MACE. (Tabelle 17)

Zusammengefasst haben sich in der ZES – Gruppe als Prädiktoren für ein MACE die Koronararterie, in welche der Stent implantiert wurde, und ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte gezeigt.

Bei den Patienten mit einer PES - Implantation sind eine Hyperlipoproteinämie und eine Adipositas signifikante Prädiktoren für ein MACE innerhalb des ersten Jahres nach Stenteinlage.

4. Diskussion

Der Diabetes mellitus ist ein wichtiger Risikofaktor für die Pathogenese der koronaren Herzerkrankung. Patienten mit Diabetes mellitus weisen gegenüber Patienten ohne Diabetes mellitus ein erhöhtes Mortalitätsrisiko sowie eine erhöhte Inzidenz für eine koronare Herzerkrankung auf.[20, 41] Die Langzeitergebnisse von Diabetikern nach koronarer Stentimplantation sind durch höhere Restenoseraten im Vergleich zu Nicht-Diabetikern charakterisiert. Zusätzlich weist diese Patientengruppe im weiteren Verlauf auch eine höhere Inzidenz von schwerwiegenden kardialen Ereignissen auf, wie z. B. dem plötzlichen Herztod oder dem Myokardinfarkt.[29, 57, 80]

Auch in der Ära der Medikamenten - beschichteten Stents stellen die Restenose und die Stentthrombose nach perkutaner Koronarintervention, insbesondere bei Diabetikern, die entscheidenden Probleme dar. Eine große Auswahl von Studien hat jedoch gezeigt, dass DES, bei Patienten mit Diabetes mellitus, nach einem Jahr geringere Restenoseraten aufweisen als unbeschichtete Stents.[23] Bezüglich der Langzeitergebnisse im klinischen Alltag bestehen noch Unklarheiten. Es zeichnet sich jedoch ab, dass sich trotz guter mittelfristiger angiographischer Ergebnisse die klinischen Langzeitresultate von DES bezüglich der MACE - Raten und des Gesamtüberlebens nicht signifikant von mit BMS - behandelten Diabetikern unterscheiden. [93, 97]

In diesem Kontext haben Paclitaxel- und Sirolimus-freisetzende Stents bisher vergleichbare Ergebnisse gezeigt.[94, 107] Die Bedeutung des Zotarolimus-eluierenden-Stents bleibt jedoch noch unzureichend geklärt.

Diese retrospektive Untersuchung, einschließlich eines Paargruppenvergleichs, sollte klären, ob der ZES bei Patienten mit Diabetes mellitus vergleichbare Ergebnisse zeigt, als der bereits gut evaluierte PES.[38-39, 64]

Die hier vorgestellten Ergebnisse lassen vier Kernaussagen zu.

1. Die Ein-Jahres MACE-Rate der Diabetiker in dieser Studie lag in der Gesamtgruppe für ZES bei 21% bzw. für PES bei 18% ($p=0,59$). In der Paargruppe zeigte sich eine Ein-Jahres MACE-Rate für ZES von 21% und für PES von 23 % ($p=0,79$). Die klinischen Ereignisraten bei Diabetikern nach DES - Implantation sind somit relativ hoch und unterscheiden sich nicht zwischen ZES und PES in den einzelnen Behandlungsgruppen.

2. Folgende Prädiktoren für ein MACE konnten in den einzelnen Gruppen der Gesamtgruppe identifiziert werden:

ZES - Gruppe

- ⇒ Myokardinfarkt in der Vorgeschichte
- ⇒ eine eingeschränkte Nierenfunktion

PES - Gruppe

- ⇒ eine Mehrgefäßkoronarerkrankung
- ⇒ PTCA in der Vorgeschichte

3. Bei den Ergebnissen der Paargruppe zeigten sich zum Teil andere Prädiktoren für ein Ein-Jahres MACE. Es konnten als Prädiktoren identifiziert werden:

ZES - Gruppe

- ⇒ das Zielgefäß der Intervention
- ⇒ ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte
- ⇒ marginal die Dauer der Clopidogrel-Einnahme

PES - Gruppe

- ⇒ eine Hyperlipoproteinämie
- ⇒ eine Adipositas

4. Die Patientenselektion in dieser Untersuchung unterscheidet sich grundlegend von der in großen RCT Studien. Es handelt sich in dieser Untersuchung um ein „All-comers“ Kollektiv, welches den klinischen Alltag gut abbildet. Dieses Kollektiv zeigt ein höheres Risikoprofil und erklärt damit auch die höheren Ereignisraten.

4.1 Ereignisfreies Gesamtüberleben

Es zeigte sich ein Trend im Bezug auf das 1-Jahres-Überleben ohne schwerwiegendes kardiales Ereignis, sowohl bei der Gesamtgruppe als auch im Paargruppenvergleich. Hinsichtlich der Kurzzeitergebnisse findet sich ein früher nicht signifikanter Anstieg der MACE - Raten bei den Patienten, die einen ZES erhielten. Dies spricht für eine Häufung der kardialen Ereignisse periinterventionell bzw. im Akutzeitraum (200 - 250 Tage nach Stentimplantation). Die Behandlungsgruppe der Patienten mit einem PES gleicht sich jedoch nominell bezüglich der MACE - Rate nach einem Jahr der ZES - Gruppe an. (Siehe Überlebensfunktion der Gesamtgruppe bzw. der Paargruppe **Abbildung 4** bzw. **5**) Die ersten Langzeitergebnisse nach 12 Monaten lassen demnach keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erkennen. Es wäre eine weitere Nachbeobachtung zu den späteren Langzeitergebnissen nötig, um ein abschließendes Urteil zu fällen.

4.2 Klinischer Verlauf: Paclitaxel- vs. Zotarolimus-eluierende Stents

4.2.1 Paclitaxel - eluierende Stents:

In dieser Untersuchung zeigten sich MACE - Raten nach 12 Monaten bei PES von 18% in der Gesamtgruppe bzw. 23% in der Paargruppe ($p=0.59$ bzw. $p=0,79$). In der Literatur hat sich gezeigt, dass Patienten mit Diabetes mellitus höhere MACE - Raten aufweisen als Patienten ohne Diabetes mellitus.[66] PES zeigten im Kollektiv der Diabetes-Patienten eine Reduktion der MACE – Raten im Vergleich zu den BMS (21% vs. 29%) wie Daemen, et al. 2007 zeigte.[23] Die MACE - Raten sind in der gleichen Dimension anzusiedeln, wie in der vorliegenden Studie. Im häufig untersuchten Vergleich der PES mit Sirolimus-eluierenden Stents zeigte sich in letzter Zeit bei Diabetikern zum Beispiel bei Lee, et al. ein Trend zur Überlegenheit des SES bezüglich der MACE – Raten[59], wohingegen bei Balducci et al. die MACE - Raten keinen signifikanten Unterschied zeigten.[7] Dies lässt darauf schließen, dass möglicherweise unterschiedliche Kollektive untersucht wurden und demzufolge die Daten nur eingeschränkt direkt vergleichbar sind. Es stehen also vor allem besser vergleichbare Langzeitergebnisse in unselektionierten Kollektiven bezüglich der MACE - Raten bei Patienten mit Diabetes mellitus, welche mit PES behandelt wurden, noch aus.

4.2.2 Zotarolimus - eluierende Stents:

In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich nach Implantation des Zotarolimus-eluierenden Stents MACE - Raten von 21% innerhalb des ersten Jahres (Gesamtgruppe und Paargruppe). Die neuesten 12 - Monats Follow - Up Daten aus dem E-FIVE Registry, einem Multi-Center Register mit gut 8300 Patienten mit Diabetes mellitus, welche einen Zotarolimus-eluierenden Stent erhielten, ergaben Ergebnisraten von knapp 10%.[50] Unter anderen zeigten Kirtane, et al. und Leon, et al. 2009 und 2010 mit dem ENDEAVOR IV Trial, dass der ZES im Vergleich mit dem PES bei Patienten mit Diabetes mellitus ähnliche Ergebnisse bezüglich der Sicherheit und der Effektivität zeigt (MACE Raten: ZES 11% vs. PES

14%).[54, 61] Insgesamt zeigt die Literatur also mittlerweile gute Ergebnisse für die Behandlung der KHK mit dem ZES, auch bei Patienten mit Diabetes mellitus. Es fällt auf, dass im Vergleich zur bisher publizierten Literatur die MACE - Raten in dieser Studie durchweg höher sind. Es lassen sich dafür unterschiedliche Gründe bezüglich der Basischarakteristika und auch der Bias der Studie eruieren.

4.2.3 Basischarakteristika des Studienkollektivs

Im Vergleich zu großen randomisierten Studien wurde in dieser Untersuchung kein hochselektioniertes Patientenkollektiv untersucht. Patienten mit ausgedehntem Risikoprofil wurden genauso eingeschlossen wie Patienten ohne besonders hohes individuelles Risiko. Dies ergab sich aufgrund der Art des Patienteneinschlusses. Es wurden konsekutiv alle Patienten, die im Untersuchungszeitraum einen DES erhielten, eingeschlossen und dann nach den Merkmalen Diabetes mellitus und Akutes Koronarsyndrom den Hochrisikokollektiven zugeordnet. Im Gegensatz dazu wurden in der ENDEAVOR IV Studie nur hochselektionierte, elektive Patienten mit de - novo Stenose eingeschlossen. Patienten mit akutem Myokardinfarkt und/oder einer stark reduzierten LV-Funktion wurden kategorisch ausgeschlossen. (Siehe Tabelle 18)

In dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie wurden alle Patienten mit unterschiedlichen und komplexen Läsionstypen und anamnestischen Merkmalen eingeschlossen. Im Vergleich zu den großen Studien (E-FIVE, ENDEAVOR IV, T-SEARCH/RESEARCH, TAXUS VI) sind die Patienten dieser Untersuchung älter und weniger häufig Männer. Sie leiden häufiger an einem Hypertonus und einer Hyperlipidämie und hatten vermehrt Interventionen bzw. Bypassoperationen in der Vorgeschichte. Dies bildet den klinischen Alltag sehr gut ab und wird im Allgemeinen auch als „all-comers“ Kollektiv bezeichnet. (Siehe Tabelle 18)

Es zeigt sich somit in der Literatur, dass klinische Ergebnisse aus dem Alltag begrenzt sind und sich deutlich von Kollektiven randomisierter, klinischer Studien unterscheiden. Die meisten Daten stammen aus Studien, welche strikte Ein- und

Ausschlusskriterien aufweisen und damit hochselektioniert sind. Die Nachbeobachtung der großen prospektiven Studien mit routinemäßigen Untersuchungszeitpunkten und besser zu kontrollierender Compliance der Patienten zeigt häufig nur unzureichend den klinischen Alltag, welcher deutlich symptomorientierter abläuft.

Folglich sind bei so genannten „all-comers“ Kollektiven mehr Patienten mit einem Hochrisikoprofil zu finden, als bei den großen hochselektionierten Studien und RCTs. Die erhöhten MACE - Raten in der vorliegenden Untersuchung erklären sich also vorwiegend durch das unselektionierte Patientenkollektiv, welches jedoch gut den klinischen Alltag darstellt.

Tabelle 18: Risikomerkmale der Gesamtgruppe im Vergleich mit großen Registerstudien[2, 38, 50, 62]

Merkmal	Gesamt- gruppe	E-FIVE	END IV	T-SEARCH RESEARCH	TAXUS VI
Anzahl Patienten	216	8314	1548	1084	446
Alter (Jahren)	68±9	63±11	63,5	62±11	62±10
Geschlecht (männlich)	66%	77%	68%	71%	76%
BMI	29,5±4,2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
LV-Funktion		k.A.	57%	k.A.	
>50%	71%		k.A.		k.A.
30-50%	21%		k.A.		k.A.
<30%	8%		0%		0%
Mehrfäß-KHK	88%	k.A.	44%	55%	k.A.
Z.n. PCI	51%	25%	28%	19%	18%
Z.n. CABG	14%	8%	9%	8%	k.A.
art. Hypertonus	95%	69%	81%	42%	58%
Hyperlipoproteinämie	90%	63%	83%	59%	70%
Nikotinabusus	14%	23%	61%	30%	23%
Zielgefäß LAD	50%	47%	42%	k.A.	0%

4.3 Prädiktoren für ein MACE der Gesamtgruppe

4.3.1 Zotarolimus - eluierender Stent

- **Myokardinfarkt in der Vorgeschichte**
- **erhöhte Kreatinin- und Harnstoffwerte im Serum bei Aufnahme**

Bei den Patienten mit einem ZES zeigte sich ein stattgehabter Myokardinfarkt vor Stentimplantation als signifikanter Prädiktor für ein schwerwiegend kardiales Ereignis (MACE). Dies lässt auf eine vor Stentimplantation bereits fortgeschrittene KHK schließen und verschlechtert zusätzlich zu einer Diabeteserkrankung die Mortalität und erhöht die Wahrscheinlichkeit für ein erneutes kardiales Ereignis.[53, 94]

Weiterhin zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass erhöhte Nierenretentionsparameter (Kreatinin und Harnstoff) bei Stentimplantation einen signifikanten Prädiktor für ein MACE darstellen. Patienten mit einem Diabetes und einer schlechten Nierenfunktion erleiden signifikant häufiger nach ENDEAVOR-Stentimplantation ein MACE im ersten Jahr als Patienten mit einer guten Nierenfunktion. Aktuell zeigt die Literatur ebenso, dass eine Nierenfunktionsstörung ein unabhängiger Risikofaktor für ein MACE darstellt.[5] Es wurden in dieser Studie lediglich der Kreatinin- und Harnstoffwert im Serum bei Aufnahme bestimmt. Zur besseren Einschätzung sollte in weiterführenden Studien die Nierenfunktion mit Hilfe der Kreatinin-Clearance bzw. der glomerulären Filtrationsrate (zum Beispiel anhand der MDRD- oder Cockcroft - Gault - Formel) berechnet werden. Es sollte auch die Genese der Nierenfunktionseinschränkung geklärt werden, da bei einer diabetisch bedingten Nephropathie die Blutzuckereinstellung umso wichtiger erscheint.

4.3.2 Paclitaxel - eluierender Stent

- **PTCA in der Vorgeschichte**
- **bei Stentimplantation bekannte Mehrgefäß - KHK**

Bei der Gruppe der PES Patienten zeigt sich, dass eine PTCA in der Vorgeschichte sowie eine Mehrgefäß - KHK einen Prädiktor für ein schwerwiegendes, kardiales Ereignis darstellt.[99] Beides spricht für eine weit fortgeschrittene Form der Erkrankung und damit für eine schlechtere Prognose und höhere Gesamtmortalität.[67] Es zeigt sich in der Literatur, dass diese Beobachtung unabhängig vom implantierten Stent zutrifft.[92] Es zeigt sich auch, dass eine vollständige Revaskularisation aller Gefäße bei einer Mehrgefäß - KHK die Reinterventionsrate verringern könnte, jedoch bisher keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat.[89] Die Datenerhebung der vorliegenden Studie lässt eine genaue Analyse der kompletten bzw. inkompletten Revaskularisation nicht zu.

Die T-SEARCH Registerstudie hat circa 1000 Patienten, welche einen DES (SES vs. PES) erhielten, untersucht und identifizierte ebenfalls die Mehrgefäß - KHK als Prädiktor für ein Ein - Jahres MACE. Es zeigten sich dort außerdem weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Stenting der LAD und komplexe Stenosen als signifikante Prädiktoren für ein MACE. Der Vergleich ist allerdings nur eingeschränkt möglich, da die T-SEARCH Registerstudie zwar auf einem unselektionierten Patientenkollektiv basiert, jedoch nicht ausschließlich die Hochrisikogruppe der Diabetes mellitus Patienten untersucht hat.[74]

4.4 Charakteristika der Paargruppe

Die Paargruppe wurde aufgrund der fehlenden Randomisierung des Patientenkollektivs gebildet. Die Patienten wurden nach Läsionseigenschaften (Lasionslänge bzw. Stentdiameter) und LV-Funktion zugeordnet. Es ergab sich daraus eine Paargruppe mit 160 Diabetikern, von welchen 80 einen ZES und 80 einen PES implantiert bekommen haben.

Es zeigt sich eine nicht veränderte Altersstruktur im Vergleich zur Gesamtgruppe. Im Durchschnitt waren die Patienten im Paargruppenvergleich 68 ± 9 bzw. 10 Jahre alt, genauso wie die Patienten der Gesamtgruppe. Die Verteilung von männlichen und weiblichen Patienten hat sich nicht bedeutend verändert. In der Gesamtgruppe waren 66% der Patienten männlich, in der Paargruppe zeigte sich eine Verteilung des männlichen Geschlechts von 65% bei den ZES Patienten und 70% bei den PES Patienten. Auch in der Paargruppe hatten circa 95% der Patienten einen arteriellen Hypertonus und um die 90% eine Hyperlipoproteinämie. Auch im Bezug auf die Mehrgefäß - KHK, das Zielgefäß und die duale antithrombozytäre Therapie blieben die Verteilungen in der Paargruppe vergleichbar mit denen der Gesamtgruppe.

(Siehe Charakteristika der Paargruppe **3.4**, Tabelle 9-14)

Bei der Auswertung der beiden Behandlungsgruppen im Paargruppenvergleich zeigten sich jedoch Unterschiede.

Es hat sich gezeigt, dass Patienten, welche einen ZES erhalten haben, tendenziell häufiger an einer Mehrgefäß - KHK litten (ZES 93% vs. PES 84%, $p= 0,09$). Dies könnte indirekt wiederum an dem Einschluss der PES Patienten in die HORIZONS Studie liegen, da ein Großteil der PES Patienten, welche im STEMI einen DES erhielten, dort eingeschlossen wurden. Die HORIZONS Studie zeigt jedoch ein niedrigeres Risikoprofil als die vorliegende Studie, da die Patienten im Durchschnitt jünger waren und weniger komplexe Stenosen und Vorerkrankungen aufwiesen.[96]

Im Gegensatz dazu haben bei den Patienten, die einen PES erhalten haben, signifikant mehr diesen aufgrund eines STEMI erhalten (12,2% vs. 3,8%, $p=0,043$). Auch dies ist mit dem Einschluss vieler STEMI Patienten mit Diabetes mellitus in die HORIZONS Studie erklärbar.[106]

Es zeigen sich zusammenfassend in den Charakteristika der Paargruppe keine relevanten Unterschieden zwischen den beiden Paargruppen (ZES vs. PES) sowie zur Gesamtgruppe. Auch nach dem Paargruppenvergleich bleibt das Studienkollektiv eine Abbildung des klinischen Alltags und weitgehend unselektioniert.

4.5 Prädiktoren für ein MACE der Paargruppe

4.5.1 Zotarolimus - eluierender Stent

- **Myokardinfarkt in der Vorgeschichte**
- **marginal die Dauer der Clopidogrel - Einnahme**
- **Zielgefäß LAD/ RCA**
- **Stentimplantation in einen Bypass - Stenose**

Bei den ZES-Patienten zeigt sich wie in der Gesamtgruppe auch in der Paargruppe ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte als signifikanter Prädiktor. Wie bereits zuvor erwähnt, deutet dies auf eine bei Stentimplantation bereits fortgeschrittene koronare Herzerkrankung hin. Dies erhöht zusätzlich zu der Erkrankung an Diabetes mellitus das individuelle Risiko für ein erneutes kardiales Ereignis.

Außerdem stellt sich heraus, dass bei den Patienten, welche mit einem ZES behandelt wurden, die Dauer der Clopidogrel Einnahme einen marginal signifikanten Prädiktor darstellt. Patienten, die Clopidogrel 12 Monate und länger einnahmen, hatten häufiger ein MACE im ersten Jahr. Dies lässt sich mit der höheren Komplexität der Stenose und dem erhöhten Ausgangsrisiko erklären, welches mit einer längeren Clopidogrel-Einnahme (> 6 Monate) einhergeht. Patienten mit einem hohen kardialen Risiko, sowie einer komplexen Läsion bekamen länger Clopidogrel verordnet.[12] Die aktuelle Literatur zeigt jedoch, dass die Dauer der Clopidogrel Einnahme einen günstigen Einfluss auf die Verhinderung der Stentthrombose, und damit auf die MACE-Raten, hat. Es wird empfohlen, die Clopidogrel Einnahme für mindestens 12 Monate aufrecht zu erhalten, da auch späte Stentthrombosen in der Literatur beschrieben sind. Es gibt noch keinen allgemeinen Konsens über die genaue Dauer der Clopidogreleinnahme nach DES Implantation.[3, 60] Es zeigt sich außerdem bei längerer Einnahme möglicherweise ein positiver Effekt durch die antinflammatorische Wirkung von Clopidogrel.[19] Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studien scheinen eher durch den Bias bestimmt, dass Patienten, welche ein höheres Risiko für ein MACE hatten eine längere duale antithrombozytäre Therapie erhielten. Es muss außerdem die erhöhte

Blutungsneigung bei dualer antithrombozytärer Therapie über einen längeren Zeitraum berücksichtigt werden.[11, 68]

Ein weiterer signifikanter Prädiktor bei den ZES Patienten der Paargruppe war das Zielgefäß. Patienten, die einen DES in die RCX erhielten, erlitten signifikant seltener ein 1-Jahres MACE Ereignis als Patienten, bei denen die LAD oder die RCA das Zielgefäß war. Die bereits erwähnte T-SEARCH Registerstudie hat ebenfalls gezeigt, dass die Intervention in die linke Koronararterie (LAD) ein signifikanter Prädiktor für ein MACE bei PES und SES Implantation darstellt.[74] Die vorliegende Untersuchung zeigt dies auch für den ZES. Bezüglich der Implantation in die RCA und RCX finden sich nur wenige Daten. Weiterführende Ergebnisse zum Zielgefäß als Prädiktor für weitere schwerwiegende kardiale Ereignisse stehen noch aus.

Die Intervention und Implantation eines DES in eine Bypass – Stenose zeigt sich außerdem noch als signifikanten Prädiktor für ein MACE. Unterschiedliche Gründe lassen dies erklären. Eine bereits durchgeführte Bypass-Operation spricht für eine fortgeschrittene KHK. Zum Beispiel das e-Cypher Register hat bereits 2006 gezeigt, dass die vorherige koronare Bypass-Operation ein unabhängiger Prädiktor für ein MACE bei Patienten mit Diabetes mellitus und DES-Implantation (SES) darstellt.[101] Auch das neueste Positionspapier zur DES-Implantation und zum Drug Eluting Ballooning der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie von 2011 beschreibt, dass die Myokardinfarktrate, die Stentthrombose und die Sterblichkeit bei DES-Implantation in Venenbypässe signifikant erhöht sind. Dies ist auf die Ergebnisse der ARRIVE Studie zurückzuführen, welche TAXUS-Stentimplantationen in Venenbypässe für 2 Jahre nachbeobachtet hat.[15, 55]

Es ist jedoch anzumerken, dass in der vorliegenden Studie die Fallzahl sehr klein war. In der Paargruppe hatten zwei Patienten, welche einen ZES erhielten eine Intervention in eine Bypass-Stenose. Beide dieser Patienten hatten ein MACE innerhalb eines Jahres.

4.5.2 Paclitaxel - eluierender Stent

- **Hyperlipoproteinämie**
- **Adipositas**

Auch bei der Gruppe der Patienten mit PES lassen sich mehrere signifikante Prädiktoren für ein 1-Jahres-MACE identifizieren. Es zeigt sich, dass sowohl die Hyperlipoproteinämie also auch die Adipositas einen signifikanten Prädiktor für ein schwerwiegendes kardiales Ereignis darstellten. Beide Risikomerkmale sind auch Bestandteil des metabolischen Syndroms, wobei es dafür in der Literatur noch keine einheitliche Definition gibt. Die Definition des Metabolischen Syndroms enthält zumeist die Merkmale Diabetes mellitus bzw. pathologische Glucosetoleranz, arterieller Hypertonus, Hyperlipoproteinämie bzw. Dyslipidämie und abdominelle Adipositas bzw. BMI>30 kg/m². [27, 44, 46]

Da alle Patienten dieser Untersuchung auch an einem Diabetes mellitus leiden, sowie zusätzlich zu >90% an einem arteriellen Hypertonus, lässt sich das hier vorliegende Paargruppenkollektiv mit Untersuchungen an Patienten, welche an dem Metabolischen Syndrom leiden, vergleichen. In der aktuellen Literatur zeigt sich, dass gerade Patienten mit einem Metabolischen Syndrom (inklusive Diabetes mellitus) zwar keine erhöhte Zielgefäßrevaskularisationsrate haben, jedoch eine höhere Gesamtmortalität im Vergleich zu den Kontrollgruppen. [4] Allerdings zeigte sich aber auch, dass es ein paradoxes Phänomen bezüglich des Metabolischen Syndroms gibt. Patienten, welchen einen DES erhielten und an einem Metabolischen Syndrom leiden hatten nach 20 Monaten eine niedrigere MACE Rate als Patienten ohne Metabolisches Syndrom (3% vs. 8%). Um die Mechanismen dieses Phänomens erklären zu können, sind weitere Untersuchungen unerlässlich. [75] Insgesamt fehlen jedoch bezüglich der Langzeitergebnisse bei Patienten mit Metabolischen Syndrom und DES Implantation noch verlässliche Daten.

Als weitere Tendenz bezüglich der Prädiktoren für ein MACE in der vorliegenden Arbeit zeigte sich der Zustand nach Nikotinabusus bzw. ein aktueller Nikotinabusus in der Anamnese des Patienten. Nikotinabusus steigert das Risiko, an einer koronaren Herzerkrankung zu erkranken sowie die Mortalität nach Intervention.

Es fehlen noch umfassende Daten bezüglich Nikotinabusus und DES. Es gibt jedoch erste 1-Jahres Ergebnisse vom Deutschen Drug-Eluting-Stent Register (DES.DE). Nikotinabusus bzw. Zigarettenrauch zeigte wenig Einfluss auf die Zielgefäßrevaskularisationsrate, geht jedoch mit erhöhten Raten der Gesamtmortalität einher. Die MACE Raten bei Rauchern waren signifikant höher als bei Nichtrauchern (10% vs. 6%). Das DES.DE Register hat 1122 Nichtraucher mit 1025 aktuellen Zigarettenrauchern verglichen.[87]

5. Limitationen

Einfluss auf die vorliegende Untersuchung hatte der Einschluss eines Teils der PES – behandelten Patienten in die HORIZONS - Studie. Patienten, welche im akuten Myokardinfarkt einen PES implantiert bekommen haben, waren zu einem großen Teil (circa 50%) auch in die HORIZONS - Studie eingeschlossen. Im Rahmen dieser Studie wurde nach 13 Monaten unabhängig von Symptomen eine angiographische Kontrolle durchgeführt. Dies könnte der Grund für eine erhöhte Interventions- und damit auch Revaskularisationsrate im vorliegenden Patientenkollektiv sein.[106]

Es lässt sich außerdem vermuten, dass die Thrombozytenaggregationstherapie mit ASS und Clopidogrel Einfluss auf die Ergebnisse hat. Es fehlen genaue Angaben über die Dauer der Medikamenteneinnahme bzw. vor allem Angaben über die Compliance der Patienten. Dies könnte Auswirkungen auf erhöhte MACE - Raten, insbesondere durch das Auftreten von Stentthrombosen, bei nicht adäquat durchgeführter Thrombozytenaggregationstherapie haben.[14, 76] Man kann davon ausgehen, dass die Compliance bei Patienten, welche in großen, prospektiven Studien eingeschlossen sind, höher ist, als die durchschnittliche Compliance aller Patienten im klinischen Alltag. Insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus fehlen Daten zur Dauer und Effektivität der Thrombozytenaggregationstherapie nach DES - Implantation. Die klinischen Endpunkte müssen zusätzlich genauer benannt werden. In dieser Untersuchung war die genaue Todesursache nicht zu eruieren. Es hat keine Unterscheidung zwischen kardiovaskulärer- oder nicht-kardiovaskulärer Todesursache stattgefunden. Insbesondere das Auftreten einer Stentthrombose als Ursache für eine MACE muss genauer klassifiziert werden können.

Im Vergleich mit großen Multicenter Studien bzw. Registerstudien wurde in der vorliegenden Untersuchung mit 216 Patienten in der Gesamtgruppe und 160 Patienten in der Paargruppe ein sehr kleines Patientenkollektiv untersucht. Die statistische Aussagekraft wird dadurch deutlich eingeschränkt. Zusätzlich zur

Größe des untersuchten Kollektivs ist auch die fehlende Randomisierung ein limitierender Faktor, reflektiert jedoch den klinischen Alltag.

Es zeigt sich in der Literatur, dass gerade klinische Ergebnisse aus dem Alltag begrenzt sind und sich auch deutlich von Kollektiven randomisierter, klinischer Studien unterscheiden. Die meisten Daten stammen aus Studien, welche strikte Ein- und Ausschlusskriterien aufweisen. Die Nachbeobachtung der großen prospektiven Studien mit routinemäßigen Untersuchungszeitpunkten und besser zu kontrollierender Compliance der Patienten zeigt häufig nur unzureichend den klinischen Alltag, welcher deutlich symptomorientierter abläuft. Die erhöhten MACE - Raten in der vorliegenden Untersuchung erklären sich also vorwiegend dadurch, dass kein Selektionsbias vorliegt, welches jedoch gut den klinischen Alltag („real-world“ Kollektiv) darstellt.

Um diese Lücke zu schließen und die Sicherheit und Effektivität der diversen Drug-eluting-Stents abschließend zu beurteilen, sind weitergehende randomisiert-kontrollierte Untersuchungen mit längerem Nachbeobachtungszeitraum und mit größeren Studienkollektiven notwendig.

6. Zusammenfassung

Der Diabetes mellitus ist einer der bestimmenden Risikofaktoren der Koronaren Herzerkrankung. Die Medikamenten-beschichteten Stents, vor allem die Paclitaxel- und Sirolimus-eluierenden Stents, haben in den letzten Jahren insgesamt gute Ergebnisse bezüglich der Restenose- und Stenthromboseraten nach Implantation bei Diabetikern gezeigt. Das Ziel dieser Untersuchung war, die Sicherheit und die Effektivität des noch unzureichend untersuchten Zotarolimus-eluierenden Stents im Vergleich zu dem Paclitaxel-eluierenden Stent im Hochrisikokollektiv der Patienten mit Diabetes mellitus in einem Paargruppenvergleich weiter zu untersuchen.

Hierzu wurden am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck konsekutiv alle Patienten, die zwischen September 2004 und April 2007 einen ZES oder einen PES erhielten sowie an einem Diabetes mellitus litten, erfasst und in die Untersuchung eingeschlossen. Daraus wurden zwei Paargruppen mit je 80 Patienten mit Zustand nach ZES- bzw. PES - Implantation gebildet. Es wurden die Basischarakteristika der Gesamt- und Paargruppe erhoben und das Auftreten eines schwerwiegenden kardialen Ereignisses - MACE (Tod, erneuter Myokardinfarkt, Reintervention) innerhalb des ersten Jahres nach Stentimplantation sowohl bei der Gesamtgruppe, als auch bei der Paargruppe erfasst. Es wurden weiterhin die Kaplan - Meier - Kurven für das ereignisfreie Überleben innerhalb des ersten Jahres nach Stentimplantation der Gesamt- und der Paargruppe mitbeurteilt.

Aufgrund der fehlenden Randomisierung wurden aus der Gesamtgruppe nach etablierten Risikofaktoren kardiovaskulärer Ereignisse zwei Paargruppen gebildet. Bei der Gegenüberstellung der beiden Paargruppen (ZES vs. PES) zeigten sich bezüglich der demographischen, klinischen und angiographischen Basischarakteristika keine signifikanten und relevanten Unterschiede. Auch die Basischarakteristika der Gesamt- und der Paargruppe unterschieden sich nicht signifikant.

Im Bezug auf die MACE – Raten, und damit auch das ereignisfreie Überleben nach einem Jahr, lassen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (ZES vs. PES) erkennen.

Bei der Untersuchung der Prädiktoren für ein erneutes schwerwiegendes kardiales Ereignis innerhalb der ersten 12 Monate nach Stentimplantation zeigten sich in der Gesamt- und in der Paargruppe unterschiedliche Ergebnisse.

Mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein erneutes MACE waren in der Gesamtgruppe bei dem ZES-Kollektiv ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und eine eingeschränkte Nierenfunktion assoziiert. Im PES-Kollektiv der Gesamtgruppe zeigten sich eine Mehrgefäßkoronarerkrankung und eine PTCA in der Vorgeschichte als einen signifikanten Prädiktor für ein MACE.

In der Paargruppe zeigte sich im ZES-Kollektiv das Zielgefäß der Intervention, ein STEMI als Indikation zur Intervention, ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und die Dauer der Clopidogrel-Einnahme mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein MACE assoziiert. Im PES-Kollektiv zeigte sich dies bei einer Hyperlipoproteinämie, dem Zustand nach Nikotinabusus sowie einer Adipositas.

Alle weiteren untersuchten Parameter zeigten keine signifikante Assoziation für ein erneutes schwerwiegendes kardiales Ereignis.

Es zeigte sich jedoch, dass sich diese Untersuchung grundlegend von großen Studien unterscheidet, da es sich hier um ein „Alltags“ Kollektiv handelt mit einer unselektionierten Serie von konsekutiven Patienten mit einem Diabetes mellitus. Die Vergleichbarkeit mit großen RCT's ist daher deutlich eingeschränkt.

Abschließend ist zusammenzufassen, dass der Zotarolimus - eluierende Stent im Vergleich zum Paclitaxel - eluierenden Stent im Bezug auf die Akut- und Langzeitergebnisse bis zu einem Jahr nach Stentimplantation in dieser Untersuchung vergleichbare Ergebnisse liefert. Er ist somit in diesem klinischen Kontext der Patienten mit Diabetes mellitus eine gute Alternative zum Paclitaxel - eluierenden Stent.

7. Literaturverzeichnis

1. Abizaid A, et al. (1998) The Influence of Diabetes Mellitus on Acute and Late Clinical Outcomes Following Coronary Stent Implantation. *J Am Coll Cardiol* 32:584-589
2. Ahmad M, et al. (2008) Comparison of One-Year Clinical Outcomes with Paclitaxel-Eluting Stents Versus Bare Metal Stents in Everyday Practice. *Can J Cardiol* 24:771-775
3. Akhtar M, et al. (2011) Drug-Eluting Stent Thrombosis after 2029 Days of Placement: Longest Ever Reported Interval between Drug-Eluting Stent Placement and Very Late Thrombosis. *Future Cardiol* 7:745-748
4. Almalla M, et al. (2010) Long-Term Clinical Outcome of Sirolimus-Eluting Stent Implantation in Metabolic Syndrome and Diabetes. *J Invasive Cardiol* 22:317-321
5. Appleby CE, et al. (2009) The Adverse Long-Term Impact of Renal Impairment in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention in the Drug-Eluting Stent Era. *Circ Cardiovasc Interv* 2:309-316
6. Babalik E, et al. (2003) Increased Secretion of Insulin During Oral Glucose Tolerance Test Can Be a Predictor of Stent Restenosis in Nondiabetic Patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 58:306-312
7. Balducelli M, et al. (2010) Comparison of 2-Year Clinical Outcomes with Sirolimus and Paclitaxel-Eluting Stents for Patients with Diabetes: Results of the Registro Regionale Angioplastiche Emilia-Romagna Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 75:327-334
8. Bassand JP, et al. (2007) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J* 28:1598-1660
9. Beaglehole R, et al. (2002) The Search for New Risk Factors for Coronary Heart Disease: Occupational Therapy for Epidemiologists? *Int J Epidemiol* 31:1117-1122; author reply 1134-1115
10. Beckman JA, et al. (2002) Diabetes and Atherosclerosis: Epidemiology, Pathophysiology and Management. *JAMA* 287:2570-2581
11. Berger PB, et al. (2010) Bleeding Complications with Dual Antiplatelet Therapy among Patients with Stable Vascular Disease or Risk Factors for Vascular Disease: Results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic

- Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (Charisma) Trial. *Circulation* 121:2575-2583
12. Bonzel T, et al. (2008) [Percutaneous Coronary Interventions (PCI)]. *Clin Res Cardiol* 97:513-547
 13. Boyden TF, et al. (2007) Meta-Analysis of Randomized Trials of Drug-Eluting Stents Versus Bare Metal Stents in Patients with Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 99:1399-1402
 14. Brar SS, et al. (2008) Long-Term Outcomes by Clopidogrel Duration and Stent Type in a Diabetic Population with De Novo Coronary Artery Lesions. *J Am Coll Cardiol* 51:2220-2227
 15. Brilakis ES, et al. (2010) Outcomes after Implantation of the Taxus Paclitaxel-Eluting Stent in Saphenous Vein Graft Lesions: Results from the Arrive (Taxus Peri-Approval Registry: A Multicenter Safety Surveillance) Program. *JACC Cardiovasc Interv* 3:742-750
 16. Brucknerberger E (2011) 23. Brucknerberger Herzbericht 2010. Sektorenübergreifende Gesundheitsberichterstattung zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland. Mit vergleichenden Daten aus Österreich und anderen europäischen Staaten
 17. Bundesärztekammer(BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (Version 1.12, [cited: 15.06.2012].) Nationale Versorgungsleitlinie Chronisch KHK. Available from: <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de>
 18. Carr ME (2001) Diabetes Mellitus: A Hypercoagulable State. *J Diabetes Complications* 15:44-54
 19. Cekici Y, et al. (2011) The Effect of the Duration of Clopidogrel Use on HsCRP Levels after Stenting the Target Vessel in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Clin Invest Med* 34:E211
 20. Christen T, et al. (2001) Mechanisms of Neointima Formation and Remodeling in the Porcine Coronary Artery. *Circulation* 103:882-888
 21. Cines DB, et al. (1998) Endothelial Cells in Physiology and in the Pathophysiology of Vascular Disorders. *Blood* 91:3527-3561
 22. Cooper LM, et al. (2006) Cost-Effectiveness of Drug-Eluting Stents: Real-World Scrutiny of the Basket Trial of Real-World Usage. *Expert Opin Drug Deliv* 3:305-309

23. Daemen J, et al. (2007) The Long-Term Value of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents over Bare Metal Stents in Patients with Diabetes Mellitus. *Eur Heart J* 28:26-32
24. Daemen J, et al. (2007) Early and Late Coronary Stent Thrombosis of Sirolimus-Eluting and Paclitaxel-Eluting Stents in Routine Clinical Practice: Data from a Large Two-Institutional Cohort Study. *Lancet* 369:667-678
25. Daemen J, et al. (2009) The Relative Safety and Efficacy of Bare-Metal and Drug-Eluting Stents in Low and High-Risk Patient Subsets. An Epidemiological Analysis of Three Sequential Cohorts of Consecutive All Comers (N = 6129). *EuroIntervention* 4:464-474
26. Drobinski G, et al. (2005) Active Stents in Diabetic Patients. *Diabetes Metab* 31:387-390
27. Eckel RH, et al. (2005) The Metabolic Syndrome. *Lancet* 365:1415-1428
28. Eisenstein EL, et al. (2009) Long-Term Clinical and Economic Analysis of the Endeavor Drug-Eluting Stent Versus the Driver Bare-Metal Stent: 4-Year Results from the Endeavor II Trial (Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Medtronic Ave Abt-578 Eluting Driver Coronary Stent in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2:1178-1187
29. Elezi S, et al. (1998) Diabetes Mellitus and the Clinical and Angiographic Outcome after Coronary Stent Placement. *J Am Coll Cardiol* 32:1866-1873
30. Fajadet J, et al. (2006) Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of the Endeavor Zotarolimus-Eluting Phosphorylcholine-Encapsulated Stent for Treatment of Native Coronary Artery Lesions: Clinical and Angiographic Results of the Endeavor II Trial. *Circulation* 114:798-806
31. Feskens EJ, et al. (1992) Glucose Tolerance and the Risk of Cardiovascular Disease: The Zutphen Study. *J Clin Epidemiol* 45:1327-1334
32. George CJ, et al. (1998) One-Year Follow-up of the Stent Restenosis (Stress I) Study. *Am J Cardiol* 81:860-865
33. Germing A, et al. (2002) Coronary Artery Stenting in Diabetes Mellitus-Unfavourable Clinical Outcome Due to Increased Rate of Myocardial Ischemia and Percutaneous Interventions. *Eur J Med Res* 7:265-270
34. Gershlick A, et al. (2004) Inhibition of Restenosis with a Paclitaxel-Eluting, Polymer-Free Coronary Stent: The European Evaluation of Paclitaxel Eluting Stent (Elutes) Trial. *Circulation* 109:487-493

35. Goldin A, et al. (2006) Advanced Glycation End Products: Sparking the Development of Diabetic Vascular Injury. *Circulation* 114:597-605
36. Grube E, et al. (2002) Initial Experience with Paclitaxel-Coated Stents. *J Interv Cardiol* 15:471-475
37. Grube E, et al. (2002) Drug Eluting Stents: Initial Experiences. *Z Kardiol* 91 Suppl 3:44-48
38. Grube E, et al. (2007) Taxus VI 2-Year Follow-Up: Randomized Comparison of Polymer-Based Paclitaxel-Eluting with Bare Metal Stents for Treatment of Long, Complex Lesions. *Eur Heart J* 28:2578-2582
39. Grube E, et al. (2009) Taxus VI Final 5-Year Results: A Multicentre, Randomised Trial Comparing Polymer-Based Moderate-Release Paclitaxel-Eluting Stent with a Bare Metal Stent for Treatment of Long, Complex Coronary Artery Lesions. *EuroIntervention* 4:572-577
40. Gruentzig AR, et al. (1987) Long-Term Follow-up after Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. The Early Zurich Experience. *N Engl J Med* 316:1127-1132
41. Grundy SM, et al. (2001) Cardiovascular Risk Assessment Based on Us Cohort Studies: Findings from a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. *Circulation* 104:491-496
42. Hall MS (1998) Primary Care Diabetes Conference, 1997: Delivering Sensitive Diabetes Care. *Diabet Med* 15 Suppl 3:S5-6
43. Hermiller JB, et al. (2005) Outcomes with the Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Taxus Stent in Patients with Diabetes Mellitus: The Taxus-IV Trial. *J Am Coll Cardiol* 45:1172-1179
44. Herold G. (2012) Herold - Innere Medizin. Eigenverlag, Köln. S.700-714.
45. <http://www.medgadget.com> (Tag des Zugriffs: 29.03.2012)
Quelle Bildmaterial: Medtronic Endavor
46. International Diabetes Federation - IDF (2011) Zur Aktuellen Situation Des Diabetes Mellitus. *Diabetes Atlas - 5th Edition* (Available at: <http://www.idf.org> - Tag des Zugriffs: 05.07.2012).
47. Iijima R, et al. (2007) Impact of Diabetes Mellitus on Long-Term Outcomes in the Drug-Eluting Stent Era. *Am Heart J* 154:688-693
48. Inoguchi T, et al. (2000) High Glucose Level and Free Fatty Acid Stimulate Reactive Oxygen Species Production through Protein Kinase C-Dependent

- Activation of Nad(P)H Oxidase in Cultured Vascular Cells. *Diabetes* 49:1939-1945
49. Jain AK, et al. (2007) Real-World Safety and Efficacy of the Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent: Early Data from the E-Five Registry. *Am J Cardiol* 100:77M-83M
 50. Jain AK, et al. (2010) Twelve-Month Outcomes in Patients with Diabetes Implanted with a Zotarolimus-Eluting Stent: Results from the E-Five Registry. *Heart* 96:848-853
 51. Kandzari DE, et al. (2006) Overview of Pharmacology and Clinical Trials Program with the Zotarolimus-Eluting Endeavor Stent. *J Interv Cardiol* 19:405-413
 52. Kaneda H, et al. (2006) Heterogeneity of Neointimal Distribution of in-Stent Restenosis in Patients with Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 97:340-342
 53. Kereiakes DJ, et al. (2011) Predictors of Death or Myocardial Infarction, Ischaemic-Driven Revascularisation, and Major Adverse Cardiovascular Events Following Everolimus-Eluting or Paclitaxel-Eluting Stent Deployment: Pooled Analysis from the Spirit II, III, IV and Compare Trials. *EuroIntervention* 7:74-83
 54. Kirtane AJ, et al. (2009) Clinical and Angiographic Outcomes in Diabetics from the Endeavor IV Trial: Randomized Comparison of Zotarolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients with Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2:967-976
 55. Kleber FX, et al. (2011) How to Use the Drug-Eluting Balloon: Recommendations by the German Consensus Group. *EuroIntervention* 7 Suppl K:K125-128
 56. Klever-Deichert G, et al. (1999) [Costs of Coronary Heart Diseases over the Remaining Life Time in Coronary Heart Disease Cases-an Analysis of the Current Status of Coronary Heart Disease Cases in Germany from the Social Perspective]. *Z Kardiol* 88:991-1000
 57. Kornowski R, et al. (1997) Increased Restenosis in Diabetes Mellitus after Coronary Interventions Is Due to Exaggerated Intimal Hyperplasia. A Serial Intravascular Ultrasound Study. *Circulation* 95:1366-1369
 58. Lee MS, et al. (2008) Impact of Diabetes and Acute Coronary Syndrome on Survival in Patients Treated with Drug-Eluting Stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 72:909-914
 59. Lee SW, et al. (2011) A Randomized Comparison of Sirolimus- Versus Paclitaxel-Eluting Stent Implantation in Patients with Diabetes Mellitus: 4-

- Year Clinical Outcomes of Des-Diabetes (Drug-Eluting Stent in Patients with Diabetes Mellitus) Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 4:310-316
60. Lemesle G, et al. (2011) [Decreasing Incidence of Stent Thrombosis.]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*
61. Leon MB, et al. (2010) A Randomized Comparison of the Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent Versus the Taxus Paclitaxel-Eluting Stent in De Novo Native Coronary Lesions 12-Month Outcomes from the Endeavor IV Trial. *J Am Coll Cardiol* 55:543-554
62. Leon MB, et al. (2010) Improved Late Clinical Safety with Zotarolimus-Eluting Stents Compared with Paclitaxel-Eluting Stents in Patients with De Novo Coronary Lesions: 3-Year Follow-up from the Endeavor IV (Randomized Comparison of Zotarolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients with Coronary Artery Disease) Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 3:1043-1050
63. Li Y, et al. (2001) Platelet Hyperactivity and Abnormal Ca(2+) Homeostasis in Diabetes Mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280:H1480-1489
64. Liu J, et al. (2009) An Integrated Taxus IV, V, and VI Intravascular Ultrasound Analysis of the Predictors of Edge Restenosis after Bare Metal or Paclitaxel-Eluting Stents. *Am J Cardiol* 103:501-506
65. Liuzzo G, et al. (2005) T Cells and Cytokines in Atherogenesis. *Lupus* 14:732-735
66. Lotan C, et al. (2009) Safety and Effectiveness of the Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent in Real-World Clinical Practice: 12-Month Data from the E-Five Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2:1227-1235
67. Loutfi M, et al. (2003) Impact of Restenosis and Disease Progression on Clinical Outcome after Multivessel Stenting in Diabetic Patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 58:451-454
68. Mauri L, et al. (2010) Rationale and Design of the Dual Antiplatelet Therapy Study, a Prospective, Multicenter, Randomized, Double-Blind Trial to Assess the Effectiveness and Safety of 12 Versus 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Subjects Undergoing Percutaneous Coronary Intervention with Either Drug-Eluting Stent or Bare Metal Stent Placement for the Treatment of Coronary Artery Lesions. *Am Heart J* 160:1035-1041, 1041 e1031
69. Meredith I, et al. (2011) Extended Follow-up Safety and Effectiveness of the Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent in Real-World Clinical Practice: Two-Year Follow-up from the E-Five Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 77:993-1000

70. Morice MC (2003) A New Era in the Treatment of Coronary Disease? *Eur Heart J* 24:209-211
71. Moses JW, et al. (2003) Sirolimus-Eluting Stents Versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. *N Engl J Med* 349:1315-1323
72. N. Donner-Banzhoff KH, U. Laufs, H.-J. Trappe, K. Werdan, H.-R. Zerkowski (2006) Nationale Versorgungsleitlinien KHK. *Med Klin* 2006;101:993-8
73. Nakamura N, et al. (2003) Isolated Post-Challenge Hyperglycemia in Patients with Normal Fasting Glucose Concentration Exaggerates Neointimal Hyperplasia after Coronary Stent Implantation. *Circ J* 67:61-67
74. Ong AT, et al. (2005) The Unrestricted Use of Paclitaxel- Versus Sirolimus-Eluting Stents for Coronary Artery Disease in an Unselected Population: One-Year Results of the Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-Search) Registry. *J Am Coll Cardiol* 45:1135-1141
75. Patsa C, et al. (2011) Impact of Metabolic Syndrome on Clinical Outcomes after New Generation Drug-Eluting Stent Implantation: The 'Obesity Paradox' Phenomenon Is Still Apparent. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*
76. Pfisterer M, et al. (2006) 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
77. Piatti P, et al. (2003) Association of Insulin Resistance, Hyperleptinemia, and Impaired Nitric Oxide Release with in-Stent Restenosis in Patients Undergoing Coronary Stenting. *Circulation* 108:2074-2081
78. Regar E, et al. (2002) [the Ravel Trial. Zero Percent Restenosis: A Cardiologists Dream Comes True!]. *Rev Esp Cardiol* 55:459-462
79. Remmel M HF, Harland LC, Schunkert H, Radke PW (2007) Rational Use of Drug-Eluting Stents. *Critical Pathways in Cardiology* 6:85-89
80. Schofer J, et al. (2000) Influence of Treatment Modality on Angiographic Outcome after Coronary Stenting in Diabetic Patients: A Controlled Study. *J Am Coll Cardiol* 35:1554-1559
81. Schofer J, et al. (2003) Sirolimus-Eluting Stents for Treatment of Patients with Long Atherosclerotic Lesions in Small Coronary Arteries: Double-Blind, Randomised Controlled Trial (E-Sirius). *Lancet* 362:1093-1099

82. Serruys PW, et al. (1996) Heparin-Coated Palmaz-Schatz Stents in Human Coronary Arteries. Early Outcome of the Benestent-II Pilot Study. *Circulation* 93:412-422
83. Serruys PW, et al. (2002) Intravascular Ultrasound Findings in the Multicenter, Randomized, Double-Blind Ravel (Randomized Study with the Sirolimus-Eluting Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with De Novo Native Coronary Artery Lesions) Trial. *Circulation* 106:798-803
84. Serruys PW, et al. (2006) Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med* 354:483-495
85. Shahab A (2006) Why Does Diabetes Mellitus Increase the Risk of Cardiovascular Disease? *Acta Med Indones* 38:33-41
86. Shand BI, et al. (2009) Comparison of Indices of Insulin Resistance with Metabolic Syndrome Classifications to Predict the Development of Impaired Fasting Glucose in Overweight and Obese Subjects: A 3-Year Prospective Study. *Int J Obes (Lond)* 33:1274-1279
87. Sherif MA, et al. (2011) Impact of Smoking on the Outcome of Patients Treated with Drug-Eluting Stents: 1-Year Results from the Prospective Multicentre German Drug-Eluting Stent Registry (Des.De). *Clin Res Cardiol* 100:413-423
88. Sigwart U, et al. (1987) Intravascular Stents to Prevent Occlusion and Restenosis after Transluminal Angioplasty. *N Engl J Med* 316:701-706
89. Song YB, et al. (2011) Complete Versus Incomplete Revascularization for Treatment of Multivessel Coronary Artery Disease in the Drug-Eluting Stent Era. *Heart Vessels*
90. Stamler J, et al. (1993) Diabetes, Other Risk Factors, and 12-Yr Cardiovascular Mortality for Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16:434-444
91. Standards of Medical Care in Diabetes--2011. (2011) *Diabetes Care* 34 Suppl 1:S11-61
92. Stankovic G, et al. (2006) Impact of Sirolimus-Eluting and Paclitaxel-Eluting Stents on Outcome in Patients with Diabetes Mellitus and Stenting in More Than One Coronary Artery. *Am J Cardiol* 98:362-366
93. Stenestrand U, et al. (2010) Safety and Efficacy of Drug-Eluting Vs. Bare Metal Stents in Patients with Diabetes Mellitus: Long-Term Follow-up in the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (Scaar). *Eur Heart J* 31:177-186

94. Stettler C, et al. (2006) Efficacy of Drug Eluting Stents in Patients with and without Diabetes Mellitus: Indirect Comparison of Controlled Trials. *Heart* 92:650-657
95. Stone GW, et al. (2004) One-Year Clinical Results with the Slow-Release, Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Taxus Stent: The Taxus-IV Trial. *Circulation* 109:1942-1947
96. Stone GW, et al. (2009) Paclitaxel-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 360:1946-1959
97. Stone GW, et al. (2011) Long-Term Safety and Efficacy of Paclitaxel-Eluting Stents Final 5-Year Analysis from the Taxus Clinical Trial Program. *JACC Cardiovasc Interv* 4:530-542
98. Suselbeck T, et al. (2001) Role of Vessel Size as a Predictor for the Occurrence of in-Stent Restenosis in Patients with Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 88:243-247
99. Tousek P, et al. (2009) Impact of Atherosclerotic Disease Progression on Mid-Term Clinical Outcome in Diabetic Patients in the Drug-Eluting Stent Era. *EuroIntervention* 4:588-592
100. Truong UT, et al. (2012) Cardiovascular Disease in Children and Adolescents with Diabetes: Where Are We, and Where Are We Going? *Diabetes Technol Ther* 14 Suppl 1:S11-21
101. Urban P, et al. (2006) Safety of Coronary Sirolimus-Eluting Stents in Daily Clinical Practice: One-Year Follow-up of the E-Cypher Registry. *Circulation* 113:1434-1441
102. Weaver WD, et al. (1997) Comparison of Primary Coronary Angioplasty and Intravenous Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction: A Quantitative Review. *JAMA* 278:2093-2098
103. Wenaweser P, et al. (2008) Incidence and Correlates of Drug-Eluting Stent Thrombosis in Routine Clinical Practice. 4-Year Results from a Large 2-Institutional Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 52:1134-1140
104. West NE, et al. (2004) Clinical and Angiographic Predictors of Restenosis after Stent Deployment in Diabetic Patients. *Circulation* 109:867-873
105. Wijns W, et al. (2010) Guidelines on Myocardial Revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (Esc) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (Eacts). *Eur Heart J* 31:2501-2555

106. Witzenbichler B, et al. (2011) Paclitaxel-Eluting Stents Compared with Bare Metal Stents in Diabetic Patients with Acute Myocardial Infarction: The Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (Horizons-Ami) Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 4:130-138
107. Wolf WM, et al. (2010) Paclitaxel-Eluting Versus Sirolimus-Eluting Stents in Diabetes Mellitus: A Report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 3:42-49

Zum Abschluss geht nun mein Dank an alle, die mich während der Durchführung dieser Dissertation in so vielfältiger Weise unterstützt haben.

VIELEN DANK

Herrn Prof. Dr. Peter W. Radke für die Überlassung des Themas, die Einarbeitung sowie die fachlich und menschlich sehr gute Unterstützung, die intensive und nicht zuletzt geduldige Beratung bis hin zur Einreichung der Dissertation.

Vielen Dank an das Team des Herzkatheterlabors und der Medizinischen Klinik II des UK-SH Campus Lübeck, insbesondere auch an Herrn Dr. med. Alexander Joost für die gute Zusammenarbeit und motivierende Unterstützung vor allem bei der Datenrecherche und dem Erlernen der Arbeitsmethoden.

Herrn Dr. med. Marko Rimmel für die fachliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ein ganz besonderer Dank geht an Dr. med. Birte K. Vorwerk für die vielen gemeinsamen Arbeitsstunden und die gute Zusammenarbeit bei der Datenrecherche und der gesamten Durchführung der Arbeit.

Vielen Dank an meinen Freund Jan und alle meine Freunde, die mich immer wieder motiviert und unterstützt haben, insbesondere auch in den schwierigeren Phasen.

Zu guter Letzt geht ein besonderer Dank an meine Eltern für die liebevolle und immerwährende Unterstützung während des gesamten Studiums und darüber hinaus.

Poster:

Poster zum Doktorandentag 2008

„Kleiner Draht mit großer Wirkung“

T. Hirsch und B. Vorwerk