

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
(Department) Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
(Schwerpunkte: Kardiologie und Kreislaufkrankungen)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz

Kathetergestützte, intrakoronare Applikation von Paclitaxel zur Restenoseprophylaxe:
Durchführbarkeit und Sicherheit beim Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Lisa Julia Thier

aus

Friedrichshafen

2009

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
(Department) Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
(Schwerpunkte: Kardiologie und Kreislaufkrankungen)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz

Kathetergestützte, intrakoronare Applikation von Paclitaxel zur Restenoseprophylaxe:
Durchführbarkeit und Sicherheit beim Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Lisa Julia Thier

aus

Friedrichshafen

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Herdeg
2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Schröder

Meinen Eltern Doris und Karl Thier gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
2.	Methodik.....	8
2.1	LOCAL TAX Studie: Ziele und Konzeption.....	8
2.2	Zielkriterien	10
2.2.1	Durchführbarkeit	10
2.2.2	Sicherheit.....	10
2.3	Patientenkollektiv	14
2.3.1	Einschlusskriterien	14
2.3.2	Ausschlusskriterien	15
2.4	Prüftherapie	17
2.4.1	Interventionelles Vorgehen	17
2.4.2	Katheter zur lokalen Paclitaxelapplikation.....	18
2.4.3	Paclitaxel	19
2.4.4	Der konventionelle koronare Stent.....	20
2.4.5	Der medikamentenbeschichtete Stent	21
2.5	Erhobene Parameter.....	21
2.5.1	Demographische Daten	21
2.5.2	Anamnese und körperliche Untersuchung	21
2.5.3	Laborkontrollen	22
2.5.4	Blutdruck-, Pulskontrolle und EKG-Aufzeichnung.....	23
2.6	Begleitmedikation.....	23

2.7	Kriterien für den Studienabbruch	24
3.	Ergebnisse	25
3.1	Klinische und angiographische Basisdaten	25
3.2	Durchführung der Paclitaxelapplikation	26
3.3	Klinische Ereignisse im Studienverlauf	27
3.3.1	Schwere unerwünschte und unerwünschte Ereignisse	27
3.3.1.1	Rehospitalisierungen	31
3.3.1.2	Elektive PTCA's	32
3.3.1.3	Interventionsbedingte schwere unerwünschte Ereignisse ...	33
3.3.1.4	Sonstige schwere unerwünschte Ereignisse	34
3.3.2	Unerwünschte Ereignisse	36
3.3.2.1	Interventionsbedingte unerwünschte Ereignisse	38
3.3.2.2	Kardial bedingte unerwünschte Ereignisse	39
3.3.2.3	Sonstige unerwünschte Ereignisse	40
3.4	EKG-Veränderungen	41
3.4.1	Lagetypveränderungen	41
3.4.2	Erregungsbildungsstörungen	41
3.4.3	Erregungsausbreitungsstörungen	42
3.4.4	Erregungsrückbildungsstörungen/ Ischämiezeichen	42
3.5	Laborveränderungen	43
3.5.1	Differentialblutbild	43

Inhaltsverzeichnis

3.5.2	Herzenzyme.....	44
3.5.3	Kreatinin und Elektrolyte	45
3.5.4	Gerinnung.....	46
4.	Diskussion.....	47
4.1	Paclitaxel zur Restenoseprophylaxe	47
4.2	Das Konzept der kathetergestützten lokalen Applikation	53
4.3	Durchführbarkeit.....	54
4.4	Sicherheit.....	55
4.5	Schrifttum.....	56
4.6	Schlussfolgerung aus der Arbeit	60
5.	Zusammenfassung.....	62
6.	Tabellen	66
7.	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	96
8.	Literaturverzeichnis	98
9.	Abkürzungsverzeichnis	109

1. Einleitung

Mit der ersten perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA), die im Jahr 1977 von Andreas Grüntzig an der Universitätsklinik Zürich erfolgreich durchgeführt wurde (31), erschloss sich der Kardiologie ein vollkommen neuer Bereich, die Interventionelle Kardiologie. Das Verfahren der perkutanen Koronarintervention (PCI) ist heute das Standardverfahren zur Behandlung der koronaren Herzerkrankung, einer Erkrankung, welche die häufigste Todesursache in der westlichen Welt darstellt (22,34). Bei dem Verfahren der PTCA wird unter angiographischer Kontrolle ein Ballonkatheter über einen Führungskatheter in eine große Arterie (z.B. A. femoralis oder A. radialis) eingeführt und retrograd über die Aorta bis in die Abgänge der Koronararterien vorgeschoben. Nach Platzierung des Ballons in den stenotischen Bereich des Koronargefäßes kann die Engstelle durch Inflation des Ballons dilatiert und somit die Durchblutung des Myokards verbessert werden.

Die jedoch in 30-50 % der Fälle erneut auftretende Verengung (Restenose) des primär erfolgreich behandelten Gefäßes wirft bis heute große Schwierigkeiten auf (21,28,30,39,41,42,62). Dabei sind die Mechanismen, die zur Restenose führen, Teil einer Kaskade von körpereigenen Wundheilungsprozessen, die in einem gewissen Maße auch dem körpereigenen Schutz dienen. Die Ballondilatation führt nicht nur zur Dehnung des Gefäßes, sondern schädigt das Gefäß auch mechanisch. Die hierdurch ausgelösten Prozesse begünstigen eine Wiederverengung des Gefäßes. So bewirken elastische Rückstellkräfte der Gefäßwand eine sofortige Reduktion der durch Dilatation erzielten Dehnung („elastic recoil“), das verletzte Endothel wirkt thrombogen, freigesetzte Zytokine bedingen Leukozyteninfiltration und die Migration und Proliferation glatter Muskelzellen (SMC), welche ihrerseits eine extrazelluläre Matrix produzieren. Außerdem verändern die im weiteren Verlauf entstehende Narbe und Schrumpfungsprozesse in Media und Adventitia ebenfalls die Lumengröße („remodeling“) (9,17,34,46,90).

Nachdem das Verfahren der PTCA über Jahre hinweg weiterentwickelt worden war, setzten Sigwart et al. 1987 durch Einbringen von Koronargefäßstützen,

sogenannten Stents, einen weiteren Meilenstein in der Interventionellen Kardiologie (79). Durch das Einbringen der koronaren Gefäßstütze aus Edelstahl (BMS) in die betroffenen Gefäßabschnitte konnte den Mechanismen des „elastic recoil“ und dem negativen „remodeling“ (Lumeneinengung) effektiv entgegengewirkt werden (18,40,49,50,51,58,60,67) und so erstmals die Restenoserate auf 20-40 % gesenkt werden. Allerdings brachte die Implantation des Stents auch Probleme mit sich wie die kontinuierliche lokale Reizung der Gefäßwand durch den metallischen Fremdkörper. Dies wirkt sich auch auf die Pathomechanismen aus, die das Auftreten der Restenose begünstigen, und verändert diese folgendermaßen: die Wundheilungsprozesse, die nach Stenteinsatz ohnehin verstärkt angeregt sind, werden durch die fremdkörperbedingte chronische Entzündung weiter angetrieben, so dass eine übermäßige intimale Gewebeproliferation, die neointimale Hyperplasie, resultiert. Die Behandlung dieser Form der Restenose, der In-Stent-Restenose, erwies sich als besonders schwierig (18).

So folgten einige Jahre intensiver Forschung, bis die medikamentenbeschichteten Stents (DES), eine Kombination aus konventioneller Gefäßstütze und antiproliferativen Substanzen wie Taxanen und Rapamycin entwickelt wurden, die dieser Gewebeproliferation entgegenwirken und somit auch die Rate der In-Stent-Restenosen senken konnten (45,82). Die antiproliferative Wirkung dieser Substanzen wird durch unterschiedliche Interaktionen auf Zellularebene hervorgerufen, die in beiden Fällen zu einer Arretierung des Zellzyklus der glatten Muskelzellen führen. Diese DES stellen eine Revolution in der Therapie der koronaren Herzkrankheit dar, und ihre Anwendung ist seit ihrer klinischen Zulassung 2003 in den USA stark angestiegen. Betrachtet man jedoch die Häufigkeit der perkutanen Koronarinterventionen (allein in den Vereinigten Staaten wurden 2004 mehr als eine Millionen PCIs durchgeführt) und die Kosten, die durch die drei- bis viermal so teuren DES entstehen, so zeigt sich, dass die neue Methode eine Herausforderung auch unter ökonomischen Gesichtspunkten darstellt (71). Von weitaus größerer Bedeutung sind jedoch Erkenntnisse, die erst in jüngster Zeit hinsichtlich der DES gewonnen wurden. So mehrt sich, entgegen allen Hoffnungen, die mit den

neuen Stents verbunden waren, die Kritik an ihnen. Denn neue Studien haben gezeigt, dass die medikamentenbeschichteten Stents ein erhöhtes Risiko für die späte Stentthrombose (LST) gegenüber dem konventionellen Stent aufweisen (4,32,68). Zu den späten Stentthrombosen werden dabei all diejenigen thrombotischen Verschlüsse gerechnet, die ab einem zeitlichen Intervall von 30 Tagen nach Intervention auftreten. Es zeigte sich, dass die DES langsamer einwachsen, mehr Fibrinbelag und eine schlechtere Endothelialisierung aufweisen (44). Letzteres beruht darauf, dass die antiproliferative Wirkung der in den DES verwendeten Substanzen nicht rein selektiv die SMC betrifft, sondern eben auch die Zellen der Gefäßinnenhaut.

Angesichts dieser Tatsachen erhält die gegenwärtige Forschung an alternativen Therapieverfahren einen neuen Stellenwert. Vor diesem Hintergrund soll in der vorliegenden Arbeit ein neu entwickeltes, alternatives Therapieverfahren, welches im Rahmen einer an der Universitätsklinik Tübingen durchgeführten Studie, der LOCAL TAX Studie, erstmals klinisch eingesetzt wird, beleuchtet werden. Bei dem Verfahren handelt es sich um die lokale intrakoronare Applikation von Paclitaxel, welches mit Hilfe eines speziell hierfür entwickelten Applikationskatheters unmittelbar nach Implantation eines konventionellen Edelstahlstents in den Läsionsbereich eingebracht wird. Die langjährige Forschung von Arbeitsgruppen der Universitätsklinik Tübingen und die anhand von in vitro und tierexperimentellen Untersuchungen gewonnenen Erkenntnisse haben die Möglichkeit gezeigt, eine Kombination aus Paclitaxel und einem passiven Applikationskatheter therapeutisch zu nutzen. Anhand der ersten klinischen Studie soll nun die kathetergestützte lokale Paclitaxelapplikation hinsichtlich ihrer Eignung zur Restenoseprophylaxe geprüft werden.

Ziele der Arbeit

Die LOCAL TAX Studie ist eine klinische Studie mit 204 Studienteilnehmern und 3 Studienarmen. Bei der Studienpopulation handelt es sich um Patienten mit dem Krankheitsbild der koronaren Herzerkrankung. Zielläsionen der Prüftherapie sind erstmals aufgetretene Stenosen, sogenannte de-novo-Stenosen. Die lokale Paclitaxelapplikation mittels Katheter nach der

Implantation eines BMS wird als eigentliche Prüftherapie im Studienarm 1 dabei zwei weiteren Therapiearmen mit Standardverfahren gegenübergestellt. Das Einsetzen eines BMS stellt heute die Standardtherapie der Stenose eines Herzkranzgefäßes, die Versorgung der Stenose mit einem DES derzeit die optimale Therapie dar. Aus diesem Grund werden in der LOCAL TAX Studie in den beiden Vergleichs-Studienarmen ein BMS bzw. ein Paclitaxel-beschichteter DES implantiert. In Anbetracht des ersten klinischen Einsatzes der lokalen Paclitaxelapplikation wurde aus Gründen der Patientensicherheit bereits im Studienverlauf, nachdem die erste Hälfte der Studienteilnehmer die Prüftherapie erhalten hatte, ein Zwischenbericht zur Bewertung der Patientensicherheit angefertigt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, diese Sicherheitsanalyse des Studienverlaufes der ersten 102 Studienteilnehmer bis zum 30-Tage-Interview zu erstellen und deren Ergebnisse darzulegen. Dabei soll das neue Verfahren anhand der im ersten Monat erhobenen klinischen Daten im Hinblick auf die beiden Aspekte Durchführbarkeit und Sicherheit geprüft werden. Die zur Bewertung der Sicherheit und Durchführbarkeit erhobenen Daten schließen neben den anamnestischen und körperlichen Befunden auch mehrmalige Blutuntersuchungen, Blutdruck-, Puls-, EKG-Kontrollen sowie die Dokumentation der unerwünschten klinischen Ereignisse und die Ergebnisse eines 30 Tage nach Intervention telefonisch durchgeführten Arzt-Patienten-Gesprächs ein.

2. Methodik

2.1 LOCAL TAX Studie: Ziele und Konzeption

Bei der LOCAL TAX Studie handelt es sich um eine monozentrische, randomisierte, einfach verblindete, prospektive Studie mit drei Studienarmen.

Die Studie begann im August 2005 und endete im August 2007.

Ziel dieser klinischen Studie war es zum einen, die Durchführbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit der lokalen Anwendung von Paclitaxel mittels Applikationskatheter nach Stentimplantation am Patienten zu prüfen. Zugleich war es das Bestreben zu untersuchen, ob durch die lokale Behandlung mit Paclitaxel das Ausmaß der Restenoseentstehung im Vergleich zu den Standardverfahren verringert werden kann. In die Studie wurden aus diesem Grund Patienten eingeschlossen, bei denen eine bedeutsame Engstelle in einer ihrer Herzkranzarterien diagnostiziert worden war. Die eigentliche Prüftherapie erhielt dabei die Patientengruppe des ersten Studienarmes. Um Vergleichsgruppen zu bilden, erhielten die Patienten des Studienarmes 2 und 3 bereits zugelassene Standardtherapien. Dabei wurde den Patienten des zweiten Studienarmes jeweils ein konventioneller Stent und dem Kollektiv des dritten Armes ein Paclitaxel-freisetzender Stent implantiert. Die Beurteilung der Sicherheit und Durchführbarkeit erfolgte nach klinischen Gesichtspunkten (siehe 2.2). Hierfür wurden alle sich auf den Gesundheitszustand der Patienten nachteilig auswirkenden Ereignisse nach definierten Kriterien unterteilt (siehe 2.2.2).

Die Zielkriterien zur Bewertung der Wirksamkeit des Verfahrens setzen sich aus mehreren angiographisch bestimmten Wirksamkeitsparametern zusammen. Die angiographischen Daten der 6 Monate nach Prüftherapie durchgeführten Kontroll-Koronarangiographie wurden nach diesen Kriterien ausgewertet.

Die angiographische Kontrolluntersuchung liegt jedoch außerhalb des von mir zur Erstellung der Sicherheitsanalyse untersuchten Zeitraumes. Die Beurteilung der Wirksamkeit ist daher nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Die Durchführung der LOCAL TAX Studie erfolgte gemäß den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki aus dem Jahre 1964 einschließlich aller bis 2002 ergänzten Vereinbarungen. Des Weiteren richtete sie sich nach den Leitlinien zur Guten Klinischen Praxis der „International Conference of Harmonisation“ sowie den geltenden gesetzlichen Bestimmungen. Darüber hinaus unterlag die klinische Prüfung im gesamten Studienverlauf der Ethikkommission der Universität Tübingen.

Aus Sicherheitsgründen wurden im untersuchten Zeitraum alle Studienteilnehmer 5 zeitlich festgelegten Verlaufskontrollen unterzogen:

- Voruntersuchung Teil 1

Während des ersten Teils der Voruntersuchung wurde bei jedem Patienten eine körperliche Untersuchung einschließlich Blutuntersuchung durchgeführt, die Krankengeschichte erhoben, Vitalparameter wie Blutdruck und Puls gemessen und ein EKG aufgezeichnet. Bei Erfüllung der Einschlusskriterien wurde von den Patienten nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung durch den Prüfarzt eine schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt.

- Voruntersuchung Teil 2

Am Tag der Prüftherapie wurde im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung der verbleibende Teil der Voruntersuchung abgeschlossen, indem die Einschlusskriterien anhand der angiographischen Daten erneut geprüft wurden und randomisiert wurde. Die zeitgleich durchgeführte Vitalparameter- und EKG-Überwachung erfolgte standardgemäß. Unerwünschte Ereignisse wurden im Protokoll festgehalten.

postinterventionell:

- Verlaufskontrolle 1 und 2

Nach der Prüftherapie aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden bis zum 30-Tage-Follow-up in allen Verlaufskontrollen dokumentiert. Darüber hinaus wurden sowohl 4 Stunden nach Applikation der Prüftherapie beim Entfernen der

Herzkatheterschleuse (Verlaufskontrolle 1) als auch am Folgetag (Verlaufskontrolle 2) die Blutwerte kontrolliert. Ein Elektrokardiogramm war Bestandteil der zweiten Verlaufskontrolle und EKG-spezifische Änderungen wurden ebenfalls dokumentiert. Körperliche Untersuchungen erfolgten während aller Verlaufskontrollen.

- Telefoninterview

30 Tage nach Verabreichung der Prüftherapie wurde mit allen Patienten ein Telefongespräch geführt. Dieses Gespräch beinhaltete sowohl die Frage nach dem derzeitigen Befinden des Patienten als auch die gezielte Abfrage zwischenzeitlich aufgetretener unerwünschter Ereignisse und Medikamentenänderungen.

Zwei weitere Verlaufskontrollen erfolgten im Rahmen der nach 6 Monaten durchgeführten Kontroll-Koronarangiographie. Diese lagen außerhalb des zur Sicherheitsanalyse herangezogenen Zeitraumes und werden in dieser Arbeit nicht untersucht.

2.2 Zielkriterien

2.2.1 Durchführbarkeit

Die Durchführbarkeit der lokalen intrakoronaren Paclitaxelapplikation nach Stentimplantation mithilfe des Doppelballonkatheters war ein wichtiges Zielkriterium der LOCAL TAX Studie. Anhand der Herzkatheterprotokolle, die zum Zeitpunkt der Applikation der Prüftherapie aufgezeichnet worden waren und deren Ablauf dokumentieren, wurde die Durchführbarkeit der Prüftherapie beurteilt. Von besonderer Bedeutung waren hierbei neben der Applikationsdauer und der applizierten Paclitaxelmenge alle periinterventionell auftretenden Zwischenfälle.

2.2.2 Sicherheit

Zur Prüfung der Patientensicherheit wurden in allen 3 Studienarmen in regelmäßigen Abständen Sicherheitsmaßnahmen durchgeführt. Dazu gehörten

die dem Studieneinschluss vorausgehenden Maßnahmen wie die sorgfältige Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung sowie auch die gewissenhafte Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, die zur Kontrolle der Eignung, besonders jedoch dem Schutz der Patienten diene. Nach Studieneinschluss wurde der Gesundheitszustand jedes Patienten anhand von Blutuntersuchungen, EKG-Messungen, Blutdruck- und Pulskontrollen überwacht und darüber hinaus das Auftreten unerwünschter klinischer Ereignisse sowohl durch die kontinuierliche Dokumentation des stationären Aufenthalts als auch durch das Telefoninterview der 30-Tage-Kontrolle erfasst.

Sicherheitsbericht

Nachdem die ersten 20 Patienten des Studienarmes 1 die 30-Tage-Verlaufskontrolle (Telefoninterview) durchlaufen hatten, erfolgte aus Gründen der Patientensicherheit eine Zwischenanalyse der erhobenen Parameter, die einem unabhängigen Sicherheitskommittee vorgelegt wurde. Dieses Sicherheitskommittee war eigens für diese klinische Prüfung eingerichtet worden. Ihm oblag es, anhand dieser Zwischenanalyse über den weiteren Verlauf der Studie zu entscheiden.

Die Kriterien der unerwünschten klinischen Ereignisse:

Die nachteiligen klinischen Ereignisse wurden nach ihrem zeitlichen Auftreten und Schweregrad in verschiedene Gruppen eingeteilt.

Als **Baseline-Ereignisse** wurden die nachteiligen Vorkommnisse bezeichnet, die zeitlich zwischen dem ersten Teil der Voruntersuchung und der Applikation der Prüftherapie lagen. Als **unerwünschte Ereignisse** wurden hingegen all diejenigen klinischen Vorkommnisse definiert, die nach Verabreichung der Prüftherapie auftraten. Das betraf auch Ereignisse ohne ursächlichen Zusammenhang zur Prüftherapie. Es wurden jedoch nach Schweregrad die beiden Untergruppen **unerwünschte Ereignisse (UEs)** und **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)** unterschieden. In diesem Zusammenhang wurde jedes Vorkommnis als **schweres unerwünschtes Ereignis** gewertet, welches lebensbedrohend oder tödlich war, eine stationäre Behandlung oder

deren Verlängerung erforderlich machte oder eine bleibende oder schwerwiegende Behinderung nach sich zog.

Auf die Begriffe der Sonderformen eines schweren unerwünschten Ereignisses, den akuten und subakuten Zielgefäßverschluss, die Target Lesion Revascularisation (TLR) sowie die Major Adverse Cardiac Events (MACE), soll an dieser Stelle aufgrund ihrer Bedeutung näher eingegangen werden. Der **akute Zielgefäßverschluss** war definiert als ein innerhalb von 72 Stunden nach Prüftherapie neu aufgetretener, angiographisch dokumentierter Verschluss des behandelten Koronargefäßes (Zielgefäßes). Als **subakuter Zielgefäßverschluss** wurde andererseits ein bis 30 Tage nach Prüftherapie neu aufgetretener angiographisch dokumentierter Verschluss ebenfalls der behandelten Koronarie aufgefasst. Das Kriterium **Major Adverse Cardiac Event** umfasste spezielle Todesfälle und den Myokardinfarkt. Dabei wurden folgende Todesfälle zu den MACE gerechnet: der Tod koronarer Ursache, der Tod kardialer Ursache und jeder Tod, bei dem eine kardiale Ursache nicht ausgeschlossen werden konnte. Ein Myokardinfarkt wurde angenommen, wenn mindestens 2 der folgenden Kriterien zutrafen:

- Infarkttypische Brustschmerzen, die länger als 30 Minuten andauern
- Signifikante EKG-Veränderungen, die für einen akuten Myokardinfarkt typisch sind (0,1 mV ST-Streckenhebung in mindestens 2 benachbarten EKG-Ableitungen oder ein frisch aufgetretener kompletter Linksschenkelblock)
- Signifikanter Anstieg (mehr als dreifacher Anstieg über den oberen Normwert) der kardialen Enzyme CK und CK-MB
- Neu aufgetretene signifikante Q-Wellen

Darüber hinaus war jede Form der Reintervention oder eine koronare Bypassoperation an der Zielläsion, die innerhalb von 6 Monaten nach Prüftherapie durchgeführt worden war, definiert als **Target Lesion Revascularisation**.

Der Prüfplan forderte, die Patienten, bei denen mindestens eines der Kriterien des kombinierten Endpunktes vorlag, zur Bestimmung der Häufigkeit des kombinierten Endpunktes in jedem Studienarm zu zählen.

Einteilung der klinischen Ereignisse:

Schwere unerwünschte Ereignisse

Die schweren unerwünschten Ereignisse wurden in 4 verschiedene Kategorien eingeteilt:

- **Rehospitalisierungen/ Hospitalisationsverlängerungen**

Da alle schweren klinischen Ereignisse in Abhängigkeit von ihrem zeitlichen Auftreten entweder mit einer Verlängerung des prüftherapie-assoziierten Krankenhausaufenthalts oder mit einer Rehospitalisierung einhergehen, umfasst diese Kategorie sämtliche schweren Ereignisse.

- **Elektive PTCA**

In der Kategorie „Elektive PTCA“ werden alle Koronarangiographien, die bereits vor Prüftherapie geplant waren und die bis zum Zeitpunkt des 30-Tage-Follow-ups durchgeführt wurden, aufgeführt.

- **Interventionsbedingte schwere unerwünschte Ereignisse**

Als interventionsbedingt gelten alle schweren klinischen Ereignisse, bei denen von einem ursächlichen Zusammenhang mit der Prüftherapie ausgegangen werden kann.

- **Sonstige schwere unerwünschte Ereignisse:**

Die Kategorie „Sonstige schwere unerwünschte Ereignisse“ umfasst all diejenigen schweren Ereignisse, die weder der Kategorie „Elektive PTCA“ noch den interventionsassoziierten Ereignissen zugeordnet werden können.

Unerwünschte Ereignisse

Die unerwünschten Ereignisse wurden in 3 verschiedene Kategorien eingeteilt:

- **Interventionsbedingte unerwünschte Ereignisse**
- **Kardial bedingte unerwünschte Ereignisse**
- **Sonstige unerwünschte Ereignisse**

2.3 Patientenkollektiv

Die Studienpopulation setzte sich aus Patienten im Alter zwischen 18 und 80 Jahren zusammen, die sich aufgrund einer vermuteten oder bereits gesicherten koronaren Herzerkrankung einer Herzkatheteruntersuchung im Prüfzentrum unterziehen würden. Ferner handelte es sich hierbei um Patienten, die sich, nachdem sie schriftlich und mündlich über diese klinische Studie informiert worden waren, auf eigenen Wunsch zu einer Studienteilnahme entschlossen und ihr Einverständnis hierzu schriftlich gegeben hatten. Bei der Auswahl der Studienteilnehmer wurde keine geschlechtsspezifische Verteilung angestrebt.

2.3.1 Einschlusskriterien

- Alter: 18-80 Jahre
- Geschlecht: männlich oder weiblich
- Fähigkeit und Wille, die Studienbedingungen einzuhalten
- Schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung
- Stabile oder instabile Angina pectoris und/oder dokumentierte Myokardischämie
- De-novo Stenosen in nativen Koronargefäßen mit einem Stenosegrad zwischen 50 und 99 %, die einer PTCA zugänglich sind
- Zielgefäßdurchmesser $\geq 2,5$ mm und Länge der Läsion < 18 mm

2.3.2 Ausschlusskriterien

- Akuter Myokardinfarkt oder Zustand nach Myokardinfarkt mit noch erhöhter CK/CK-MB
- Patienten mit bekannten schweren Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Tachykardien (VT) oder Kammerflimmern) in der Vorgeschichte, bei denen eine antiarrhythmische Langzeittherapie notwendig ist
- Perikarditis
- Intrakardialer Thrombus
- Bakterielle Endokarditis
- Kardiopulmonale Reanimation mit externer Herzdruckmassage innerhalb des letzten Monats
- Thromboembolisches Ereignis in den letzten 6 Monaten
- Schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit, welche die Einlage einer 6 French Gefäßschleuse ausschliesst oder ein spezielles antithrombotisches oder antikoagulatorisches Regime erfordert
- Manifeste Hyperthyreose
- Neutrophile Granulozyten $<3000/\text{mm}^3$ und Thrombozyten $<100.000/\text{mm}^3$ oder $>700.000/\text{mm}^3$
- Niereninsuffizienz mit Serumkreatinin $>1,5 \text{ mg/l}$
- Schwerer systemischer Hypertonus mit konstant erhöhten diastolischen Blutdruckwerten $>100 \text{ mmHg}$ oder ein systolischer Blutdruck $>180 \text{ mmHg}$ trotz medikamentöser Therapie
- Andere Erkrankungen wie z.B.: Krebs, Lebererkrankungen oder Herzinsuffizienz, die dazu führen, dass Protokollverletzungen auftreten können oder welche die Lebenserwartung deutlich reduzieren ($<1 \text{ Jahr}$)

- Signifikante gastrointestinale Blutungen innerhalb der letzten 6 Monate
- Lebenserwartung unter einem Jahr
- Schlechter Allgemeinzustand, der eine Herzkatheteruntersuchung nicht erlaubt
- Prämenopausale Frauen einschließlich der Frauen, die anamnestisch weniger als 2 Jahre postmenopausal sind
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Paclitaxel oder einem der TAXOL[®]-Bestandteile, insbesondere Poly(oxyethylen)-35-Rizinusöl
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einer der Stentkomponenten
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder Heparin
- Bekannte Kontrastmittelallergie
- Gleichzeitige Teilnahme oder Teilnahme innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn an einer anderen klinischen Arzneimittelprüfung oder Medizinprodukteprüfung
- Unfähigkeit, Sinn und Zweck der klinischen Prüfung zu verstehen oder die Studienbedingungen einzuhalten
- Fehlende schriftliche Einverständniserklärung
- Bifurkationsstenosen, Ostiumstenosen oder ungeschützte Hauptstammstenosen im Zielgefäß
- Starke Schlängelung oder Verkalkung des Zielgefäßes
- Sichtbare Thromben im Zielgefäß
- Zielgefäß ist ein vollständig verschlossenes Gefäß

- Schwere Einschränkung der linksventrikulären Funktion mit einer Ejektionsfraktion <30 %
- Patienten, bei denen die Indikation zur operativen Myokardrevaskularisation innerhalb von 6 Monaten zu erwarten ist
- Patienten, bei denen Kontraindikationen für eine aortokoronare Bypassoperation vorliegen, falls diese durch erfolglose oder mit Komplikationen einhergehende PTCA nötig werden sollte
- Patienten, die für eine Rekoronarangiographie in 26 +/-2 Wochen prinzipiell nicht zur Verfügung stehen und die Kontraindikationen für eine erneute Angiographie aufweisen wie Nierenversagen oder eine komplexe Anatomie der peripheren Arterien

2.4 Prüftherapie

2.4.1 Interventionelles Vorgehen

Die Studienpatienten wurden während der gesamten Herzkatheteruntersuchung und Intervention kontinuierlich anhand von Blutdruck-, Puls- sowie EKG-Messungen überwacht. Nach der lokalen Betäubung wurde nach der Judkins-Technik die Arteria femoralis punktiert und durch das Einführungsbesteck (Schleuse) ein flexibler Führungsdraht in die Arterie eingebracht. Dieser Draht dient der Sondierung der Herzkranzgefäße und als Führungsschiene für die Herzkatheter. Im Anschluss an die zuvor durchgeführte Herzkatheteruntersuchung wurde entlang dieses Führungsdrahts nun der Ballonkatheter samt vormontierter Gefäßstütze über Femoral-, Iliakalgefäß und schließlich Aorta bis zu den Abgängen der Koronarien kranial der Aortenklappe vorgeführt und unter Kontrastmittelapplikation und stetiger Röntgenkontrolle in das betroffene Koronargefäß und den stenosierten Bereich platziert. Durch das Aufblähen des Ballons entfaltete sich das Drahtgeflecht des Stents, und die Engstelle des Gefäßes wurde aufgedehnt. Der auf diese Weise implantierte Stent wurde im Gefäß belassen und wirkte den nach Dilatation einsetzenden

elastischen Rückstellkräften der Gefäßwand entgegen, während der entleerte Ballon zurückgezogen wurde. Dieses Vorgehen war in allen 3 Studienarmen identisch. Nur im Studienarm 1 wurde daraufhin noch ein zweiter Herzkatheter, der Applikationskatheter, in die bereits dilatierte Gefäßstelle eingebracht (vgl. [4.2](#)). Bei einem Druck von 2 bar wurde der Doppelballon des Applikationskatheters dann inflatiert, so dass über einen maximalen Zeitraum von 2 min Paclitaxel in den Raum zwischen den beiden Ballonpolen austreten und in die Gefäßwand einwirken konnte. Anschließend wurde auch dieser Katheter unter Aspiration des im Reservoir verbleibenden Paclitaxels deflatiert und entfernt.

2.4.2 Katheter zur lokalen Paclitaxelapplikation

Zur lokalen Paclitaxelapplikation wurde der Applikationskatheter GENIE™ der Firma Acrostak, Winterthur, Schweiz, verwendet. Bei diesem Katheter handelt es sich um keinen Dilatationskatheter, sondern um einen Katheter, der speziell und ausschließlich zur lokalen Applikation einer Wirksubstanz entwickelt wurde. Er ist in verschiedenen Größen erhältlich und kann mit jedem 5 French Führungskatheter kombiniert werden. Ein Führungsdraht ermöglicht das Vorschieben des Katheters bis und durch die zu behandelnde Läsion, wobei zwei röntgendichte Markierungen des Ballons die Platzierung innerhalb der Läsion erleichtern. Im Rahmen unserer Studie kamen die Katheter mit einem Ballondurchmesser von 2.5, 3.0 und 3.5 mm zum Einsatz, die jeweils eine Ballonlänge von 24 mm und eine Benetzungslänge von 20 mm aufwiesen. Dem Aufbau nach ähnelt der Doppelballon des GENIE-Katheters einem Standard-PTCA-Ballon. Er zeichnet sich jedoch dadurch aus, dass sich in inflatiertem Zustand das proximale und distale Ende des Ballons hantelförmig entfalten, wodurch eine zentrale Einschnürung von 2 cm Länge bestehen bleibt. Da sich die Applikationsöffnungen, durch die bei einem Druck von 2 bar die Paclitaxel-lösung austritt, an der proximalen Seite des distalen Ballons befinden, strömt die Lösung in den zentralen Hohlraum zwischen den beiden inflatierten Enden.

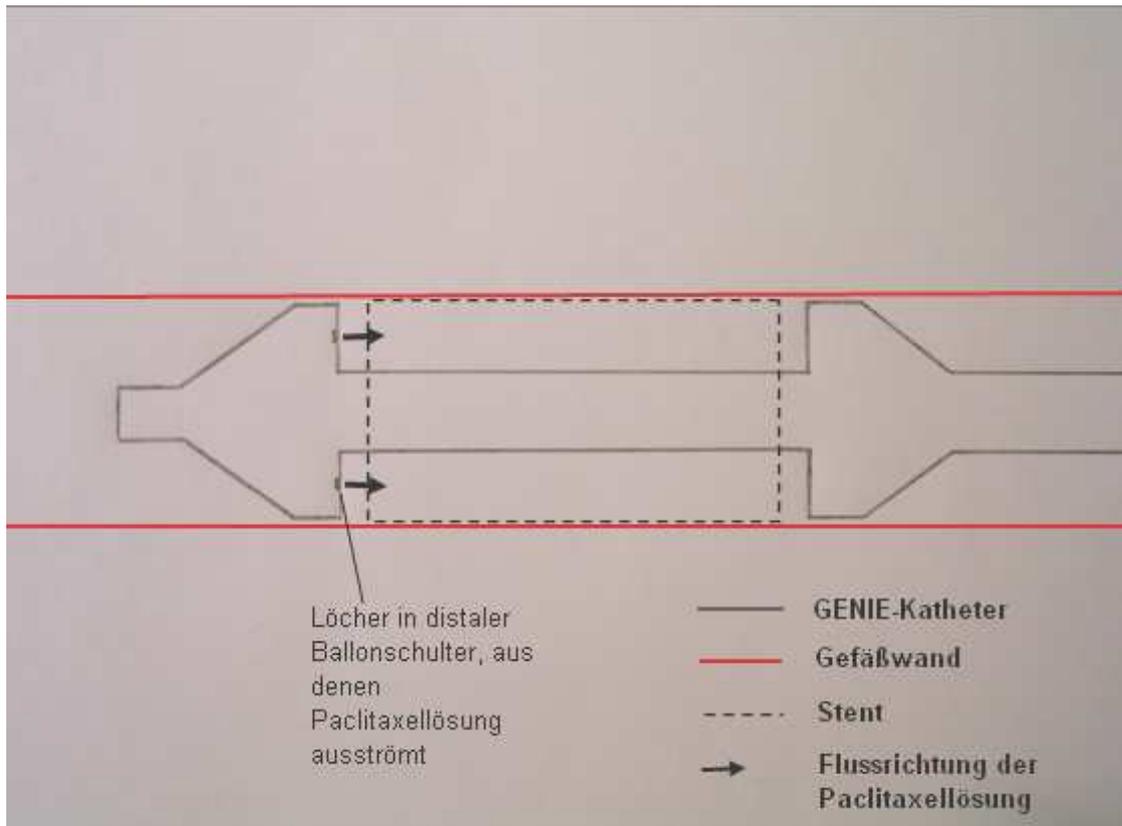


Abbildung 1: GENIE-Applikationskatheter

2.4.3 Paclitaxel

Das in dieser Studie verwendete Paclitaxel ist eine stark lipophile Substanz mit einem Molekulargewicht von 853,91 g/mol. Aufgrund der Lipophilie enthält das Paclitaxel-Präparat Taxol[®] (Pharmakonzern Bristol-Myers Squibb GmbH, München) neben Paclitaxel auch die Lösungsmittel Ethanol und Poly(oxyethylen)-35-Rizinusöl. Zur Herstellung der Applikationslösung wurde Taxol[®] mit isotoner 0,9 %-iger Natriumchloridlösung auf die Konzentration von 10 µM/ Paclitaxel verdünnt. Den Patienten des Studienarmes 1 wurde bei der Intervention eine Dosis von 10 ml dieser Lösung, 85 µg Substanz Paclitaxel entsprechend, appliziert.

Zu den unerwünschten Wirkungen Paclitaxels, die von seiner Anwendung als Chemotherapeutikum in der Tumorthherapie bekannt sind, gehören Knochenmarksuppression, Neurotoxizität, Arthralgien, Myalgien, kardiale und gastrointestinale Funktionsstörungen und schwere Überempfindlichkeitsreaktionen. Aufgrund der Lokalisation der Paclitaxellösung sind bei der intrakoronaren

Applikation von Paclitaxel besonders die kardialen Nebenwirkungen bedeutsam. Nach den Erfahrungen aus der Chemotherapie ist hier am ehesten mit reversiblen Störungen wie Bradykardie und Hypotension zu rechnen. Die im Rahmen der LOCAL TAX Studie applizierte Paclitaxelmenge liegt jedoch weit unterhalb der Menge, die von den seit Jahren implantierten DES freigesetzt wird.

Paclitaxel

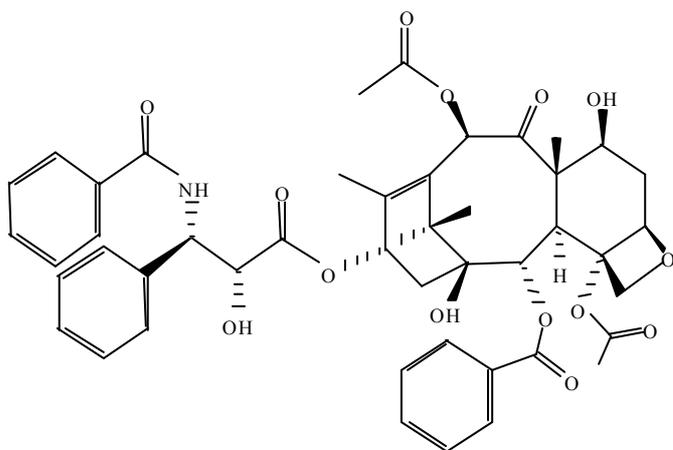


Abbildung 2: Strukturformel von Paclitaxel

2.4.4 Der konventionelle koronare Stent

Sowohl im Rahmen der eigentlichen Prüftherapie im ersten Studienarm als auch bei der Therapie der Kontrollgruppe im zweiten Studienarm wurde als derzeitiges Standardverfahren der konventionelle, nicht medikamentenbeschichtete Stent der Firma Guidant GmbH, Gießen eingesetzt. Das angewandte MULTI-LINK-ZETA[®] Koronarstentsystem besteht aus einer bereits auf einem Ballon vormontierten Koronargefäßstütze aus 316L-Edelstahl und wird zusammen mit einem 5 French Führungskatheter angewendet. Entsprechend der Gefäßweite werden Stents mit einem Innendurchmesser von 3.0 oder 3.5 mm benützt, die je nach Läsionslänge zwischen 8 und 18 mm lang sind. Der während der Implantation dieses Systems maximal zulässige Arbeitsdruck beträgt 16 bar. Bei vollständiger Entfaltung werden im Stentbereich zwischen 16 und 17 % der Arterienoberfläche bedeckt.

2.4.5 Der medikamentenbeschichtete Stent

Bei der Behandlung des dritten Studienarms wurde das Paclitaxel-freisetzende Koronarstentsystem TAXUS™ Liberté™ der Firma Boston Scientific verwendet. Da die Paclitaxel-enthaltende Polymerbeschichtung dieser koronaren Gefäßstütze den Wirkstoff Paclitaxel freisetzt, stellt sie eine Kombination aus Stent und Medikament dar. Der Stent ist aus chirurgischem 316L-Edelstahl gefertigt, wobei die beschichteten Stentstreben eine Stärke von 0,13 mm aufweisen. Seine Beschichtung besteht aus einem Polymerträger mit 1 µg/mm² Paclitaxel (max. 224 µg Paclitaxelgehalt/Stent), der eine langsame Freisetzung des Medikaments ermöglicht. Der zur Implantation benötigte Mindestarbeitsdruck variiert je nach Stentgröße zwischen 8 und 9 bar.

2.5 Erhobene Parameter

2.5.1 Demographische Daten

Zu den demographischen Daten, die bei Studieneinschluss erhoben wurden, zählten das Geschlecht und Alter des Patienten.

2.5.2 Anamnese und körperliche Untersuchung

Während der Anamneseerhebung vor Studieneinschluss wurde jeder Patient zu Vor- und Begleiterkrankungen und gezielt zu den kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Adipositas, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie und Familienanamnese befragt. Anschließend fand eine vollständige körperliche Untersuchung statt. Weitere körperliche Untersuchungen waren Bestandteil jeder postinterventionellen Verlaufskontrolle (4h nach der Prüftherapie und vor der Entlassung). Die Dokumentation unerwünschter klinischer Ereignisse erfolgte kontinuierlich während des stationären Aufenthaltes. Diese Daten wurden durch Informationen aus dem 30-Tage-Telefoninterview ergänzt.

2.5.3 Laborkontrollen

Aufgrund der von der Behandlung des Ovarial-, Mamma- und Bronchialkarzinoms (NSCLC) her bekannten Nebenwirkungen des Paclitaxels, die jedoch verglichen mit der LOCAL TAX Studie bei bis zu 1000-fach höheren Dosierungen auftraten, war die kontinuierliche Überwachung der Organfunktionen notwendig. Aus diesen Gründen wurde bei der Aufnahme der Patienten 1-7 Tage vor Verabreichung der Prüftherapie, 4h nach Intervention beim Entfernen der Herzkatheterschleuse sowie ein weiteres Mal vor Entlassung eine Untersuchung der Blutwerte vorgenommen. Diese Laborkontrolle umfasste ein großes Differentialblutbild, Elektrolyt-, Nieren-, Schilddrüsenfunktions- und Gerinnungswerte sowie die Messung der Herzenzyme.

Kriterien zur Auswertung der Laborwerte

- **Differentialblutbild**

Bei den besonders im Hinblick auf die Gefahr einer Myelosuppression durchgeführten Kontrollen der Laborwerte des Differentialblutbildes wurde jeweils ein postinterventioneller Anstieg bzw. Abfall der Werte $\geq 20\%$ des Ausgangswertes als signifikant erachtet.

- **Herzenzyme**

Bei der Bewertung der Herzenzyme wurde sowohl ein Troponinanstieg auf Werte $\geq 1,3$ ng/ml als auch der Anstieg der Gesamt-Kreatininkinase oder der Anstieg der Herzmuskel-spezifischen Kreatininkinase auf Werte $> 3x$ der Normobergrenze als signifikant angesehen.

- **Elektrolyte, Nieren- und Schilddrüsenwerte**

Bei der Beurteilung der Nierenfunktion wurden Änderungen des Kreatininwertes $> 0,2$ mg/dl als relevant angesehen. Was die Elektrolyte anbetraf, wurde jede Änderung des Ausgangswertes $> 20\%$ als bedeutend erachtet.

2.5.4 Blutdruck-, Pulskontrolle und EKG-Aufzeichnung

Diese Kontrollen wurden sowohl während der Voruntersuchungen als auch im Rahmen des kontinuierlichen Monitorings während der Intervention sowie zu bestimmten Zeitpunkten nach der Intervention durchgeführt.

2.6 Begleitmedikation

Acetylsalicylsäure

Zur Prävention einer Thrombosierung im Stentbereich erhielten alle Patienten am Tag der Prüftherapie 500 mg Acetylsalicylsäure i.v. als Bolus, sofern Acetylsalicylsäure nicht bereits Bestandteil ihrer Dauermedikation war, und anschließend ab dem ersten postinterventionellen Tag täglich eine Dosis von 100 mg. Acetylsalicylsäure gehört zu den nicht-steroidalen Antiphlogistika und hemmt irreversibel das Enzym Cyclooxygenase. Die im Rahmen der LOCAL TAX Studie parenteral verabreichte, niedrig dosierte Acetylsalicylsäure hemmt bereits prähepatisch die Thrombozytencyclooxygenase, erzielt jedoch aufgrund des signifikanten First-pass-Metabolismus kaum eine systemische Wirkung, so dass vorwiegend die Synthese von Thromboxan (TX) A₂ in den Thrombozyten vermindert und damit die Thrombozytenaggregation gehemmt wird (23).

Clopidogrel

Sowohl am Tag der Intervention als auch postinterventionell gehörte Clopidogrel bei allen Patienten zur Begleitmedikation. Dabei erhielten all diejenigen Patienten, die zuvor kein Clopidogrel eingenommen hatten, vor Stentimplantation einmalig eine Dosis von 600 mg. Patienten hingegen, die bereits im Zeitraum vor der Prüftherapie regelmäßig Clopidogrel eingenommen hatten, wurde vor der Prüftherapie einmalig 300 mg verabreicht. Nach Intervention sollte die Medikation von 75 mg Clopidogrel/Tag über einen Zeitraum von 6 Monaten fortgeführt werden.

Das Thienopyridinderivat Clopidogrel ist ein nicht-kompetitiver Antagonist der P2Y₁₂-ADP-Rezeptoren auf der Thrombozytenmembran. Auf diese Weise wird

die ADP-bedingte Plättchenaggregation, die ADP-bedingte Freisetzung von Plättcheninhaltsstoffen sowie die Synthese von TXA₂ irreversibel gehemmt (23).

Heparin

Heparin ist ein negativ geladenes sulfatiertes Glucosaminoglykan. Seine anti-koagulatorische Wirkung entfaltet das unfraktionierte Heparin indem es an Antithrombin III (AT III) bindet, wodurch die Inaktivierung des Gerinnungsfaktors IIa (Thrombin) durch AT III stark beschleunigt wird (23).

Alle LOCAL TAX Patienten erhielten vor der Herzkatheteruntersuchung 70 IE/kg Körpergewicht unfraktioniertes Heparin intravenös.

2.7 Kriterien für den Studienabbruch

Die Unterbrechung oder der vorzeitige Abbruch der gesamten klinischen Prüfung oblag dem Sponsor (Universitätsklinikum Tübingen), dem Hauptprüfer, ferner ggf. den Prüfärzten nach Absprache mit dem Sponsor sowie der zuständigen Ethikkommission, der Bundesbehörde und dem Sicherheitskommittee.

Laut Prüfplan konnten folgende Gründe zur Unterbrechung bzw. zum Abbruch der Studie führen:

- Erkennen eines Sicherheitsrisikos für die Studienteilnehmer in der Zwischenanalyse
- Erkennen eines Sicherheitsrisikos für die Studienteilnehmer bei einer erneuten Nutzen-Risiko-Abwägung
- Erkennen von Problemen im Studiendesign
- Keine ausreichende Rekrutierung
- Finanzierungsprobleme

3. Ergebnisse

3.1 Klinische und angiographische Basisdaten

Übersicht über das Patientenkollektiv der Sicherheitsanalyse

Tabelle 1: Patientenübersicht

Charakteristika	Gesamt n (%)	Edelstahlstent + Paclitaxel n (%)	Edelstahlstent n (%)	Beschichteter Stent n (%)
Patientenanzahl	102 (100)	35 (34.3)	34 (33.3)	33 (32.4)
Durchschnittsalter	65.5	64.3	64.6	67.6
Frauen	24 (23.5)	7 (20.0)	5 (14.7)	12 (36.4)
Männer	78 (76.5)	28 (80.0)	29 (85.3)	21 (63.6)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Diabetes Typ 2	35 (34.3)	10 (28.6)	11 (32.4)	14 (42.4)
Hyperlipidämie	77 (75.5)	25 (71.4)	27 (79.4)	25 (75.8)
Adipositas	21 (20.6)	7 (20.0)	7 (20.6)	7 (21.2)
Nikotinabusus	13 (12.7)	5 (14.3)	1 (2.9)	7 (21.2)
früherer Nikotinabusus	32 (31.4)	12 (34.3)	10 (29.4)	10 (30.3)
Arterielle Hypertonie	87 (85.3)	29 (82.9)	30 (88.2)	28 (84.8)
Positive Familien- anamnese	34 (33.3)	13 (37.1)	9 (26.5)	12 (36.4)
KHK-Form				
1-Gefäß-KHK	17 (16.7)	4 (11.4)	6 (17.6)	7 (21.2)
2-Gefäß-KHK	40 (39.2)	17 (48.6)	10 (29.4)	13 (39.4)
3-Gefäß-KHK	45 (44.1)	14 (40.0)	18 (52.9)	13 (39.4)
Zielgefäß				
RCA	39 (38.2)	17 (48.6)	11 (32.4)	11 (33.3)
LAD	27 (26.5)	8 (22.9)	11 (32.4)	8 (24.2)
LCX	36 (35.3)	10 (28.6)	12 (35.3)	14 (42.4)
Linksventrikuläre Funktion				
Gut	65 (63.7)	21 (60.0)	21 (61.8)	23 (69.7)
Leicht reduziert	24 (23.5)	8 (22.9)	10 (29.4)	6 (18.2)

3. Ergebnisse

Charakteristika	Gesamt n (%)	Edelstahlstent + Paclitaxel n (%)	Edelstahlstent n (%)	Beschichteter Stent n (%)
Mittelgradig reduziert	13 (12.7)	6 (17.1)	3 (8.8)	4 (12.1)
Einschluss- indikation				
Akutes Koronarsyndrom	6 (5.9)	1 (2.9)	2 (5.9)	3 (9.1)
Stabile Angina pectoris	78 (76.5)	31 (88.6)	25 (73.5)	22 (66.7)
Instabile Angina pectoris	18 (17.6)	3 (8.6)	7 (20.6)	8 (24.2)

Der Blick auf die Tabelle zeigt, dass die 102 Studienteilnehmer, welche für diese Sicherheitsanalyse herangezogen wurden, gleichmäßig auf die Studienarme verteilt wurden. Es erhielten 35 Patienten die lokale Paclitaxelapplikation nach Implantation des konventionellen Stents, 34 Patienten den konventionellen Stent und 33 Patienten den medikamentenbeschichteten Stent. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs lag zwischen 65 und 66 Jahren. Die Mehrheit der Studienteilnehmer waren Männer. Im Hinblick auf die Basisdaten zeigten die Patienten der einzelnen Studienarme nur geringfügige Unterschiede. So hatte der Studienarm 3 einen etwas höheren Anteil an Frauen und auch ein geringfügig höheres Durchschnittsalter. Bei den Patienten des Studienarmes 2 waren etwas häufiger alle 3 Herzkranzgefäße von der koronaren Herzerkrankung betroffen. Insgesamt fällt auf, dass viele Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen, also kranke Patienten, in die LOCAL TAX Studie inkludiert worden waren. Dies war bewusst so gewählt worden, um ein typisches, dem klinischen Alltag entsprechendes, nicht selektiertes Patientengut zu erhalten.

3.2 Durchführung der Paclitaxelapplikation

Die Paclitaxelapplikation durch den Doppelballonkatheter nach Implantation des konventionellen Stents konnte bei allen Patienten des Studienarmes 1 durch-

geführt werden. Auch die Handhabung des Doppelballonkatheters bereitete keine Schwierigkeiten, so dass sich die lokale Paclitaxelapplikation als technisch machbar erwies. Bei einem Patienten kam es während der Applikation jedoch zu einer AV-Blockierung, so dass die Applikation nach 100 s abgebrochen wurde. Da diese AV-Blockierung während der Behandlung der RCA auftrat, die in unmittelbarer Nähe des AV-Knotens verläuft und von deren Untersuchung solche Reaktionen bekannt sind, wurde dieser Zwischenfall als typische Begleiterscheinung einer Intervention an der RCA gewertet. Bei einer mittleren Applikationsdauer von 118 s wurde eine Menge von durchschnittlich $12,4 \pm 4,6$ ml Paclitaxellösung appliziert. Aufgrund der individuell verschiedenen Ausprägung der vasa vasorum und Seitenäste und dem sich daraus ergebenden unterschiedlich starken Abfließen der Lösung variierte die Applikationsmenge entsprechend der Nachregelung des Druckes zwischen 7 und 20 ml.

3.3 Klinische Ereignisse im Studienverlauf

3.3.1 Schwere unerwünschte und unerwünschte Ereignisse

Im 30-Tage-Intervall ereigneten sich über die Gruppen verteilt insgesamt 29 schwere unerwünschte und 20 unerwünschte Ereignisse. Die Sonderformen eines schweren unerwünschten Ereignisses wie Major Adverse Cardiac Events, Zielgefäßverschluss oder Revaskularisationsmaßnahmen am Zielgefäß traten in keiner der Gruppen auf. Der Blick auf das Diagramm zur Verteilung der unerwünschten Ereignisse zeigt, dass im Vergleich der Therapiearme bezüglich der absoluten Anzahl an Ereignissen die lokale intrakoronare Applikation von Paclitaxel keine erhöhte Rate unerwünschter Ereignisse zur Folge hatte. Die Verteilung der schweren Ereignisse gliederte sich hierbei folgendermaßen: im Studienarm 1 (BMS + lokale Paclitaxelapplikation) traten 7 schwere Ereignisse an 6 verschiedenen Patienten auf, im Studienarm 2 (BMS) erlitten 9 Patienten insgesamt 13 schwere Ereignisse und im Studienarm 3 (DES) ereigneten sich bei 7 Patienten insgesamt 9 schwere Ereignisse. Die Häufigkeitsverteilung der unerwünschten Ereignisse hingegen zeigte im Studienarm 1 7 Ereignisse an 7

3. Ergebnisse

Patienten, im Studienarm 2 8 Ereignisse an 7 Patienten und schließlich 5 Ereignisse an 5 verschiedenen Patienten des Studienarmes 3. Die einzelnen Ereignisse müssen jedoch im Detail und insbesondere ihre Relation zur Prüftherapie betrachtet werden. Aus diesem Grund werden die Ereignisse im Folgenden noch einmal separat nach den Kategorien „Rehospitalisierungen“, „Elektive Koronarangiographien“, „Interventionsassoziierte Ereignisse“ und „Sonstige Ereignisse“ geordnet dargestellt. Zuvor muss aber noch erläutert werden, dass laut Prüfplan jedes Ereignis, das eine erneute stationäre Behandlung oder die Hospitalisationsverlängerung des prüftherapieassoziierten Krankenhausaufenthalts notwendig machte, als schweres unerwünschtes Ereignis gewertet werden musste. Dadurch wurden auch bereits vor Studieneinschluss geplante Krankenhausaufenthalte zu den schweren unerwünschten Ereignissen gerechnet.

Übersicht

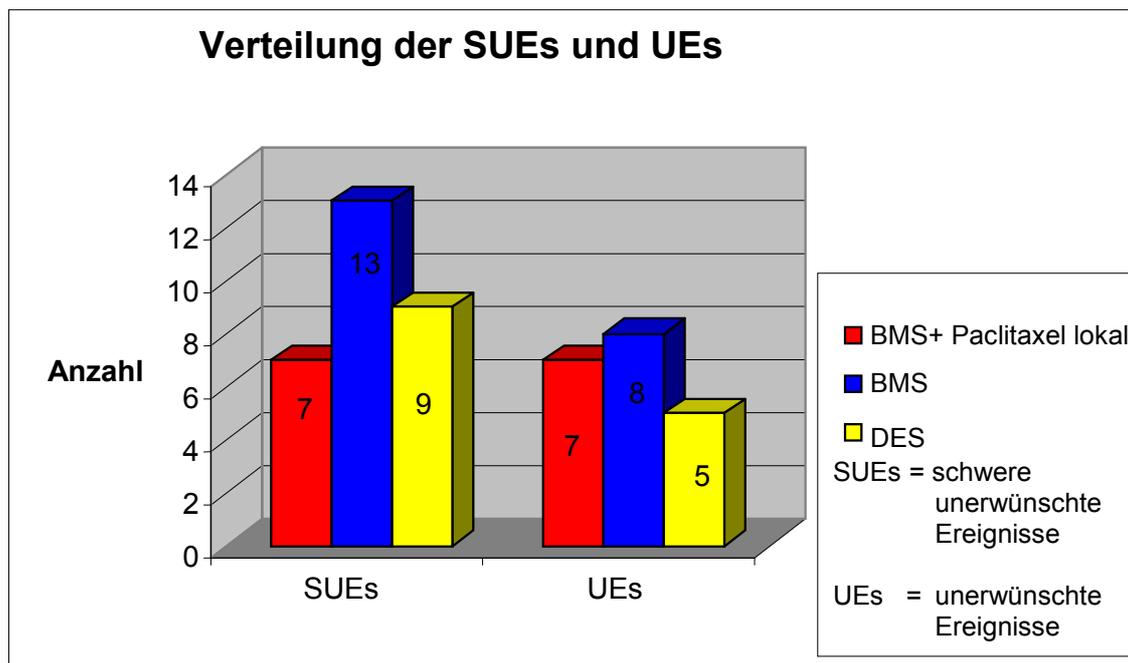


Abbildung 3: Verteilung der schweren unerwünschten und unerwünschten Ereignisse

3. Ergebnisse

Tabelle 2: Schwere unerwünschte Ereignisse im Detail

Studienarm	Nr.	Zeitpunkt und Art des Ereignisses (Dauer in Tagen)	Relation zur Prüftherapie	Verlauf
1: BMS+ Paclitaxel lokal	56	1,5 Mon.: Hospitalisierung wegen elektiver LAD-PTCA (2d)	Relation unklassifizierbar	Wiederherstellung
	61	Hospitalisationsverlängerung wegen elektiver LAD-PTCA (6d)	Relation unklassifizierbar	Wiederherstellung
	61	36. Tag: Hospitalisierung wegen elektiver RCA-PTCA (2d)	Relation unklassifizierbar	Wiederherstellung
	66	5. Tag: Hospitalisierung wegen Koronarangiographie aufgrund A.p.- Symptomatik (2d)	Relation möglich	Wiederherstellung
	83	1 Mon.: Hospitalisierung wegen elektiver LAD-PTCA (2d)	Relation unklassifizierbar	Wiederherstellung
	88	25. Tag: Hospitalisierung wegen Verdacht auf Epilepsie (18d)	Relation unklassifizierbar	Wiederherstellung mit Folgeerkrankung
	94	14. Tag: Hospitalisierung wegen Schlaganfall (8d)	Relation unwahrscheinlich	Wiederherstellung mit Folgeerkrankung
	2: unbeschichteter Stent	3	16.Tag: Hospitalisierung wegen Art.fem.superficialis-Verschluss aufgrund Poplitealaneurysma (11d)	keine Relation
11		11.Tag: Hospitalisierung wegen Cholezystolithiasis	keine Relation	Wiederherstellung
28		1. Tag: Hospitalisationsverlängerung wegen unterer GI-Blutung (4d)	Relation unklassifizierbar	Wiederherstellung
28		17. Tag: Hospitalisierung wegen Sepsis (7d)	keine Relation	Wiederherstellung mit Folgeerkrankung
28		23. Tag: Hospitalisierung wegen Infektionen (10d)	keine Relation	noch keine Wiederherstellung
28		Hospitalisierung wegen Pneumonie	keine Relation	Wiederherstellung
30		11. Tag: Hospitalisierung wegen Medikamentenunverträglichkeit (HCT)(4d)	keine Relation	Wiederherstellung
43		28. Tag: Hospitalisierung wegen elektiver LAD-PTCA (2d)	Relation unklassifizierbar	Wiederherstellung
57		1. Tag: Hospitalisationsverlängerung wegen Aneurysma spurium der Leiste nach Prüftherapie (5d)	interventionsassoziiert	Wiederherstellung
65		16. Tag: Hospitalisierung wegen Medikamentenunverträglichkeit (Delix)(18d)	keine Relation	Wiederherstellung
93		1 Mon.: Hospitalisierung wegen elektiver LCX-PTCA (2d)	Relation unklassifizierbar	Wiederherstellung
101	Hospitalisationsverlängerung wegen akutem Nierenversagen nach Kontrastmittelgabe (9d)	interventionsassoziiert	Wiederherstellung	

3. Ergebnisse

Studienarm	Nr.	Zeitpunkt und Art des Ereignisses (Dauer in Tagen)	Relation zur Prüftherapie	Verlauf
	101	Hospitalisationsverlängerung durch Baseline-Ereignis (Beginn 5d vor Prüftherapie): neurovegetative Symptomatik bei atypischem Parkinson (13d)	keine Relation	Wiederherstellung
3: Beschichteter Stent	8	Hospitalisationsverlängerung wegen Aneurysma spurium der rechten Leiste (1d)	interventionsassoziiert	Wiederherstellung
	8	12.Tag: Hospitalisierung wegen PTA-Lyseversuch des linken Beins bei bekannter PAVK (21d)	Relation unwahrscheinlich	Wiederherstellung mit Folgeerkrankung
	12	8. Tag: Hospitalisierung wegen orthostatischem Kollaps (13d)	Relation unwahrscheinlich	Wiederherstellung
	14	Postinterv.: Troponinanstieg auf 1,3 ng/ml (1d)	interventionsassoziiert	Wiederherstellung
	37	42. Tag: Hospitalisierung wegen elektiver LAD-PTCA (2d)	Relation unklassifizierbar	Wiederherstellung
	44	1. Tag: Hospitalisationsverlängerung wegen Koronarangiographie nach Troponinanstieg (4d)	Relation unklassifizierbar	Wiederherstellung
	44	26. Tag: Hospitalisierung wegen RCA-PTCA aufgrund A. p.-Symptomatik (5d)	Relation unklassifizierbar	Wiederherstellung
	73	3.Tag: Hospitalisierung wegen Koronarangiographie bei A.p.-Symptomatik (3d)	Relation möglich	Wiederherstellung
	85	periinterv.: Ventrikuläre Tachykardie	interventionsassoziiert	Wiederherstellung

3.3.1.1 Rehospitalisierungen

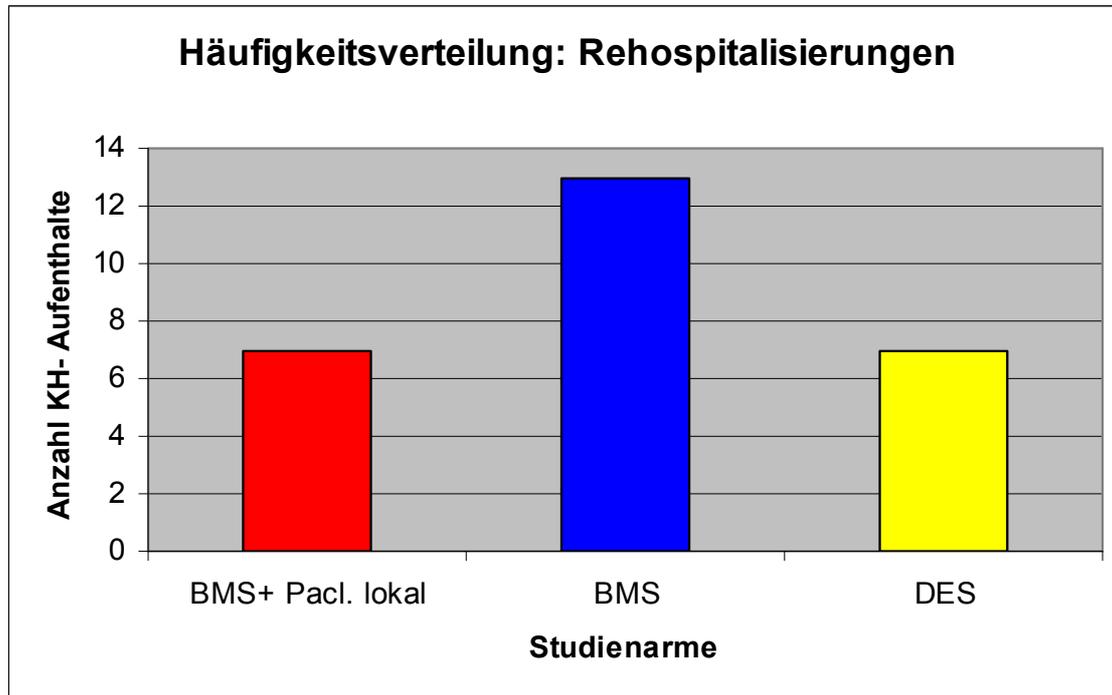


Abbildung 4: SUE-Rehospitalisierungen

Nach der Verabreichung der Prüftherapie kam es im Zeitraum bis zum 30-Tage-Telefoninterview zu insgesamt 27 Rehospitalisierungen oder Hospitalisationsverlängerungen des prüftherapieassoziierten Krankenhausaufenthaltes. Diese Ereignisse waren laut Prüfplan gleich zu werten und wurden hier deshalb zu dem schweren unerwünschten Ereignis der Rehospitalisierung zusammengefasst. Unter diesen Rehospitalisierungen waren 7 elektive (also geplante) PTCA's und 5 interventionsbedingte Ereignisse. 17 weitere Ereignisse wurden der Kategorie „Sonstige schwere Ereignisse“ zugeordnet. Die schweren unerwünschten Ereignisse waren über alle Gruppen in ähnlicher Weise verteilt, mit Ausnahme des 2. Studienarmes (BMS), dessen hoher Rate von 13 Rehospitalisierungen jedoch der Fehleinschluss eines multimorbiden Patienten bei Vorliegen eines Ausschlusskriteriums (Z.n. Reanimation), zugrunde lag. Dieser Patient erlitt 4 schwere Ereignisse. Trotz des Fehleinschlusses wird der Patient in der Studie weiterverfolgt und in dieser Arbeit beschrieben.

3.3.1.2 Elektive PTCA

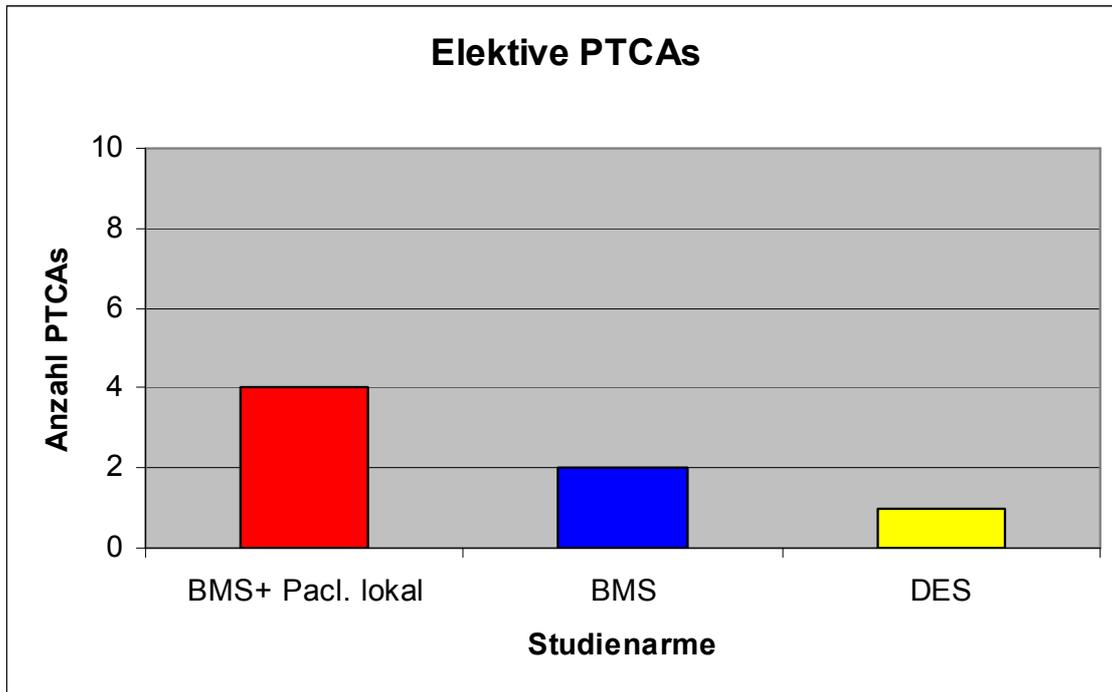


Abbildung 5: SUEs-Elektive PTCA

Von den insgesamt 7 elektiv durchgeführten Koronarangiographien im Zeitraum bis zum 30-Tage-Interview wurden 4 im ersten Studienarm durchgeführt. Im Studienarm 2 traten 2, im dritten Studienarm eine elektive PTCA auf. Da diese Eingriffe bereits im Vorhinein geplant worden waren, bestand kein Zusammenhang zur Prüftherapie.

3.3.1.3 Interventionsbedingte schwere unerwünschte Ereignisse

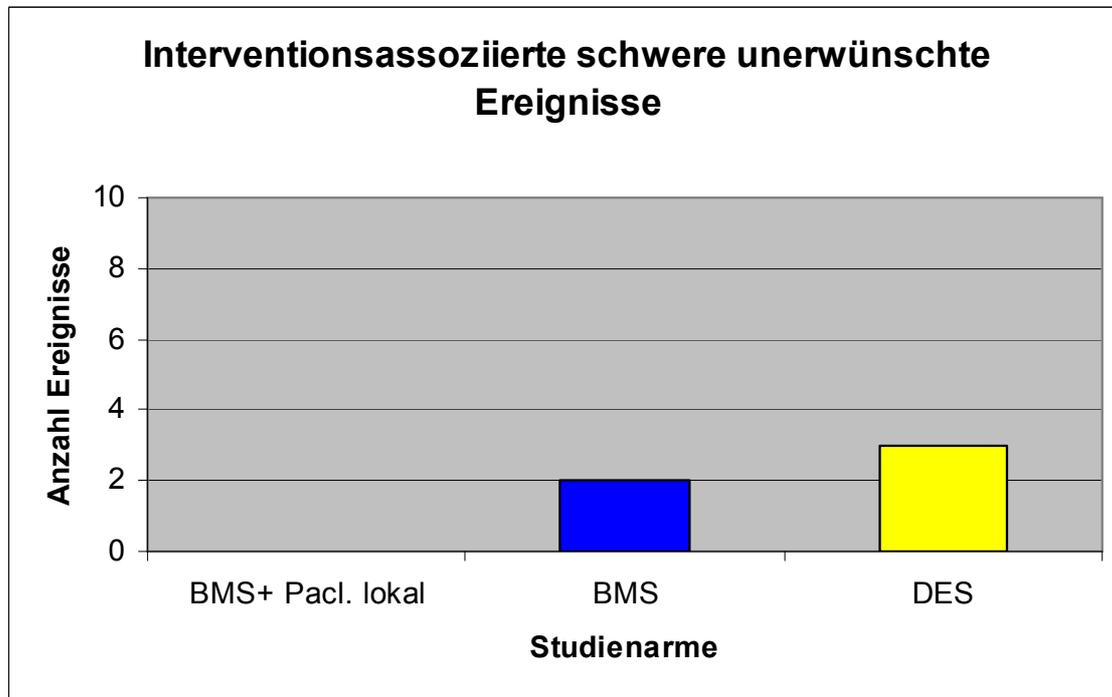


Abbildung 6: SUEs-Interventionsassoziiert

Es traten 5 interventionsbedingte schwere unerwünschte Ereignisse auf, von denen sich 2 in der Gruppe des konventionellen Stents und 3 in der Gruppe des medikamentenbeschichteten Stents ereigneten.

Im Studienarm 2 (BMS) führte das im Rahmen der Intervention verabreichte Kontrastmittel zu dem akuten Nierenversagen eines Patienten, dessen Krankenhausaufenthalt sich dadurch um neun Tage verlängerte. Bei einem anderen Patienten derselben Gruppe zeigte sich an der Punktionsstelle postinterventionell ein Aneurysma spurium. Beide Komplikationen heilten ohne Residuen nach kurzer Zeit aus.

Im Studienarm 3 (DES) trat während der Prüftherapie bei einem Patienten vorübergehend eine ventrikuläre Tachykardie auf. In einem anderen Fall stieg der Troponinwert postinterventionell auf 1,3 ng/ml, was sich jedoch bereits am Folgetag normalisierte. Schließlich hinterließ die Katheteruntersuchung auch in

diesem Studienarm bei einem Patienten ein Aneurysma spurium der Leiste, welches ebenfalls ausheilte.

3.3.1.4 Sonstige schwere unerwünschte Ereignisse

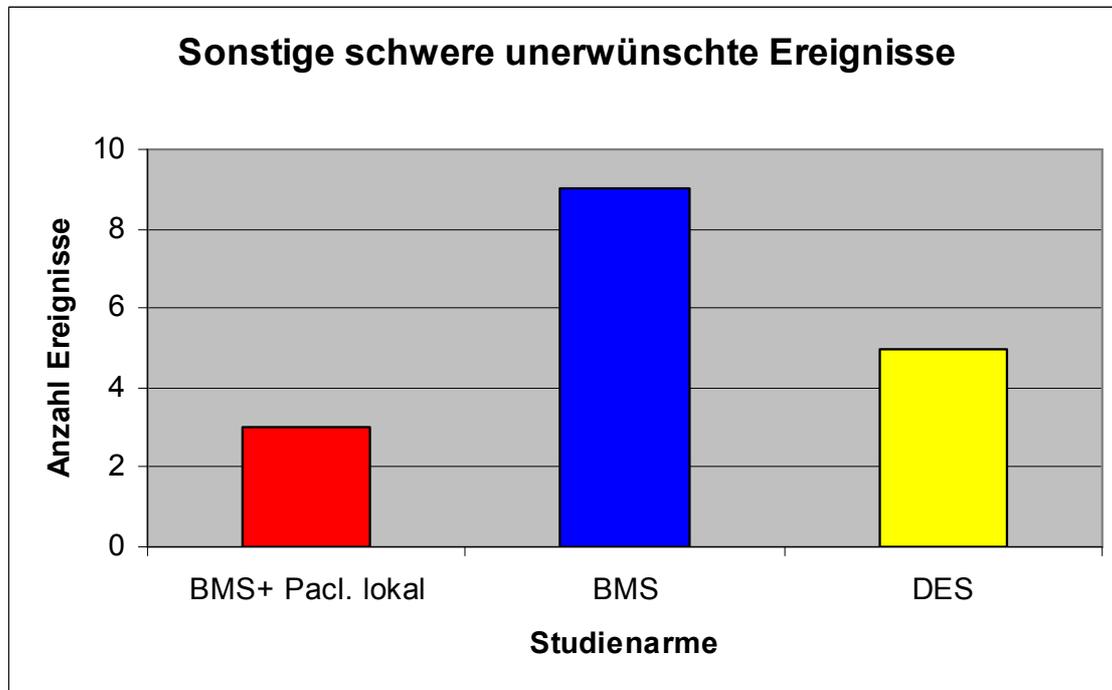


Abbildung 7: SUEs-Sonstige Ereignisse

Die Anzahl aller übrigen schweren unerwünschten Ereignisse, die sich in den Gruppen ereigneten, jedoch keiner der bereits genannten Kategorien entsprechen, betrug insgesamt 17.

Drei schwere Ereignisse betrafen Patienten des Studienarmes 1. Darunter war ein Patient, bei dem bereits am 5. Tag nach Prüftherapie eine Koronarangiographie wegen pectanginöser Beschwerden durchgeführt werden musste, wobei jedoch keine Stenose festgestellt werden konnte. In diesem Fall lässt sich eine Relation zur Prüftherapie nicht ausschließen. Der zweite Patient wurde am 25. Tag nach Prüftherapie wegen des Verdachts auf einen epileptischen Anfall für 18 Tage stationär aufgenommen und mit einem Valproat-Präparat erfolgreich eingestellt. Ein weiterer Patient erlitt 2 Wochen nach Prüftherapie einen Schlaganfall, so dass er die ersten 8 Tage stationär betreut und dann in ein Rehabilitationszentrum entlassen werden konnte. Bei

3. Ergebnisse

diesen beiden Patienten muss von einer Folgeerkrankung, bzw. bei dem Patienten mit Schlaganfall von einer bleibenden Beeinträchtigung ausgegangen werden. Ein Zusammenhang mit der Prüftherapie ist in beiden Fällen unwahrscheinlich.

Im Studienarm 2 traten 9 schwere sonstige Ereignisse auf. Vier dieser Ereignisse waren, wie bereits im Unterpunkt Rehospitalisierungen erwähnt, durch den Fehleinschluss eines multimorbiden Patienten im Zustand nach Reanimation (Ausschlusskriterium) bedingt (vgl. 3.3.1.1). Dieser Patient wies aufgrund einer Infektion mit Staphylokokkus aureus bereits bei Einschluss eine Sepsis auf. Sein Zustand verschlechterte sich am ersten Tag nach Prüftherapie durch das Auftreten einer gastrointestinalen Blutung, auf die weitere Infektionen folgten. Darunter war eine Pneumonie, was den prüftherapieassoziierten Aufenthalt verlängerte und zudem 3 weitere Krankenhausaufenthalte erforderlich machte. Dabei besteht mit Ausnahme der gastrointestinalen Blutung, die möglicherweise durch die duale Antikoagulationstherapie mit ASS und Clopidogrel nach Intervention begünstigt wurde, keine Relation zur Prüftherapie. Bei einem anderen Patienten war bereits 5 Tage vor der Intervention (Baseline) die Erstdiagnose eines Morbus Parkinson gestellt worden, was seinen Krankenhausaufenthalt auf insgesamt 13 Tage verlängerte. Außerdem wurden bei 2 Patienten Medikamentenunverträglichkeiten festgestellt. Eine der Unverträglichkeitsreaktionen trat am 11. Tag nach Intervention durch die Einnahme eines Thiazid-Diuretikums, die andere, eine Unverträglichkeit eines ACE-Hemmers, 16 Tage nach Prüftherapie auf. In beiden Fällen verschwanden die Symptome jedoch nach Medikamentenumstellung. Da diese Medikamente zu den Standardmedikamenten der koronaren Herzkrankheit gehören und ihre Einnahme unabhängig von der Prüftherapie erfolgte, besteht in diesen Fällen kein Zusammenhang zur Intervention. Des Weiteren kam es bei einem Patienten mit vorbestehender peripherer arterieller Verschlusskrankheit 16 Tage nach Intervention zu einem rechtsseitigen Verschluss der Arteria femoralis superficialis. Da bei der Diagnostik des Gefäßverschlusses ein Poplitealaneurysma entdeckt wurde, ist dieses als Ursache anzusehen. Ein weiterer Patient stellte sich mit gastrointestinalen Beschwerden in der Klinik vor,

3. Ergebnisse

die schließlich einer Cholezystolithiasis zugeordnet werden konnten. Diese Ereignisse traten unabhängig von der Prüftherapie auf.

Im Studienarm 3 ließen sich 5 schwere Ereignisse in die Kategorie „Sonstige Ereignisse“ einteilen. Darunter war eine Koronarangiographie, welche am Folgetag der Prüftherapie aufgrund eines Troponinanstiegs durchgeführt wurde, bei der sich jedoch keine Stenose als Ursache finden ließ. Derselbe Patient wurde aufgrund von Angina pectoris Beschwerden bereits 26 Tage später erneut koronarangiographiert, wobei ein Stent implantiert wurde (nicht in Zielläsion). Die pectanginösen Beschwerden eines zweiten Patienten am 3.Tag nach Prüftherapie machten ebenso eine Kontroll-Koronarangiographie erforderlich. In diesem Fall ist ein Zusammenhang mit der Prüftherapie möglich. Darüber hinaus ereignete sich am 8. Tag nach Intervention ein orthostatischer Kollaps, der am ehesten unabhängig von der Prüftherapie auftrat. Überdies musste auch ein PTA-Lyseversuch des Beines eines Patienten, bei dem bereits präinterventionell eine PAVK festgestellt worden war, durchgeführt werden. Auch hier besteht keine Relation zur Prüftherapie.

3.3.2 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse im Detail

Studienarm	Nr.	Zeitpunkt und Art des Ereignisses (Dauer)	Relation zur Prüftherapie	Verlauf
1: BMS+ Paclitaxel lokal	16	3. Tag: Medikamentenbedingte Hämatomneigung	interventionsassoziiert	noch keine Wiederherstellung
	22	4. Tag: leichte Übelkeit (1 Woche)	Relation unwahrscheinlich	Wiederherstellung
	31	A. p.-Symptomatik ohne Endstreckenveränderungen im EKG	Relation möglich	noch keine Wiederherstellung
	39	13. Tag: Rezidivierend A.p.-Symptomatik	Relation möglich	Wiederherstellung
	81	Baseline: Lagerungsschwindel 1 Tag vor Prüftherapie	Relation unklassifizierbar	Wiederherstellung
	94	Postinterv.: Vasovagale Reaktion (45 min)	interventionsassoziiert	Wiederherstellung
	96	3h postinterv.: Vasovagale Reaktion (1h)	interventionsassoziiert	Wiederherstellung
2: Unbeschichteter Stent	3	Periinterv.: Bradykardie, Hypotonie (25 min)	interventionsassoziiert	Wiederherstellung
	10	1 Mon.: Grippaler Infekt über 8 Tage	keine Relation	Wiederherstellung
	24	13. Tag: Schmerzen des rechten Beins orthopädischer Ursache	keine Relation	Wiederherstellung

3. Ergebnisse

Studienarm	Nr.	Zeitpunkt und Art des Ereignisses (Dauer)	Relation zur Prüftherapie	Verlauf
	27	Rezidivierend A.p.-Symptomatik	Relation möglich	noch keine Wiederherstellung
	57	4.Tag: Synkope	Relation möglich	Wiederherstellung
	75	19.Tag: Rezidivierend Übelkeit und Schwindel	Relation unwahrscheinlich	noch keine Wiederherstellung
	84	postinterv.: kleines Leistenhämatom (3d)	interventionsassoziiert	Wiederherstellung
	84	1. Tag: Kreislaufdysregulation (5 min)	interventionsassoziiert	Wiederherstellung
3: Beschichteter Stent				
	59	23. Tag: Rezidivierend A.p.-Symptomatik	Relation möglich	noch keine Wiederherstellung
	74	Baseline: Magenbeschwerden 1 Tag präinterv.	keine Relation	Wiederherstellung
	77	Periinterv.: Bradykarde Rhythmusstörung (7 min)	interventionsassoziiert	Wiederherstellung
	86	Medikamentenbedingte Hämatomneigung	interventionsassoziiert	Wiederherstellung
	87	Postinterv.: Übelkeit (5,5 h)	interventionsassoziiert	Wiederherstellung

Unerwünschte Ereignisse traten in allen 3 Studienarmen auf und zeigten keine gruppenspezifische Häufung. Von den insgesamt 20 unerwünschten Ereignissen ließen sich 9 als interventionsbedingt, 5 als kardial bedingt und 6 in die Kategorie der „Sonstigen unerwünschten Ereignisse“ einstufen.

3.3.2.1 Interventionsbedingte unerwünschte Ereignisse

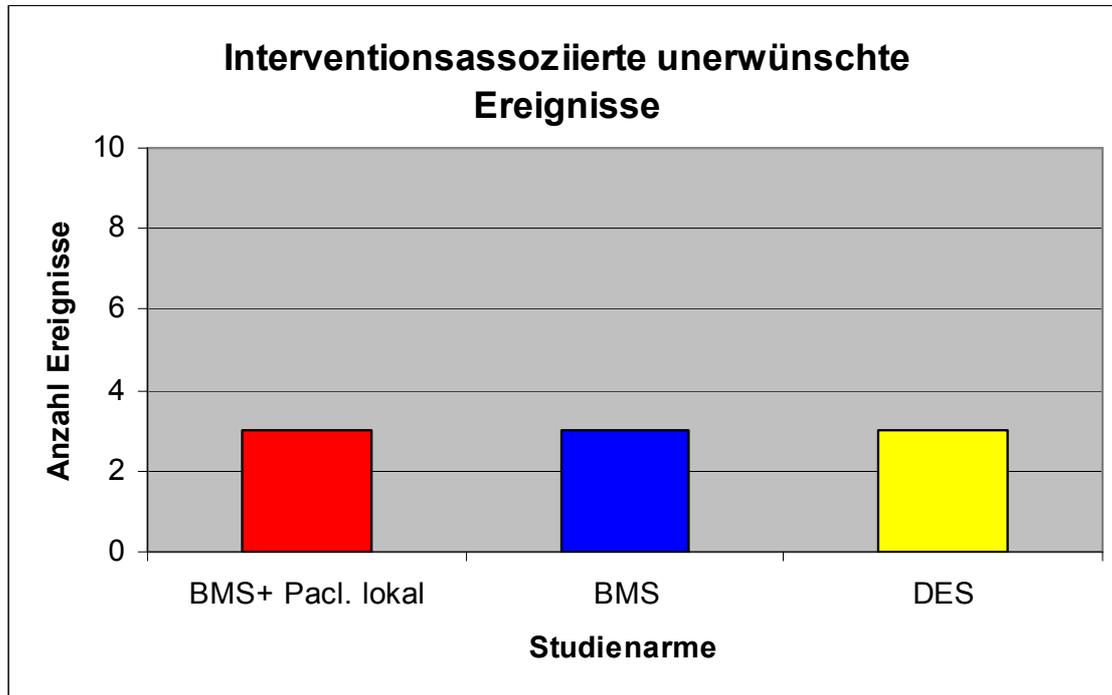


Abbildung 8: UEs-Interventionsassoziiert

Im Studienarm 1 traten insgesamt 7 unerwünschte Ereignisse auf, von denen 3 eine Relation zur Prüftherapie aufwiesen. So kam es bei 2 Patienten nach Intervention, wohl beim Entfernen der Schleuse aus der punktierten Leiste, zu einer vasovagalen Reaktion ohne Bewusstseinsverlust, die einmal 45 min, im anderen Fall 1 h andauerte. Bei einem anderen Patienten fiel am 3. Tag nach Intervention eine Hämatomneigung auf, welche durch die im Rahmen der Prüftherapie angesetzte duale Antikoagulationstherapie begünstigt wurde.

Im Studienarm 2 ereigneten sich insgesamt 8 unerwünschte Ereignisse, von denen 3 durch die Prüftherapie verursacht worden waren. In einem Fall kam es bereits während der Prüftherapie zu Hypotonie und Bradykardie. Dieser Zustand hielt 25 min an, normalisierte sich jedoch anschließend. Bei einem anderen Patienten bildete sich postinterventionell ein kleines Leistenhämatom an der Punktionsstelle, was als interventionsassoziiert zu werten ist. Die 5 min anhaltende Kreislaufdysregulation desselben Patienten am darauffolgenden

Tag ist am ehesten auf das Hämatom zurückzuführen und wird aus diesem Grund ebenfalls als interventionsbedingt angesehen.

Im Studienarm 3 waren ebenfalls 3 der insgesamt 5 unerwünschten Ereignisse interventionsbedingt. So trat bei einem Patienten während der Intervention kurzzeitig eine bradykarde Rhythmusstörung auf (7min). Bei einem anderen Patienten bestand nach Intervention Übelkeit, die ca. 5½ Stunden andauerte. Ein weiterer Patient zeigte nach Intervention eine Hämatomneigung, die am ehesten durch die duale antithrombozytäre Therapie nach Intervention hervorgerufen worden war.

3.3.2.2 Kardial bedingte unerwünschte Ereignisse

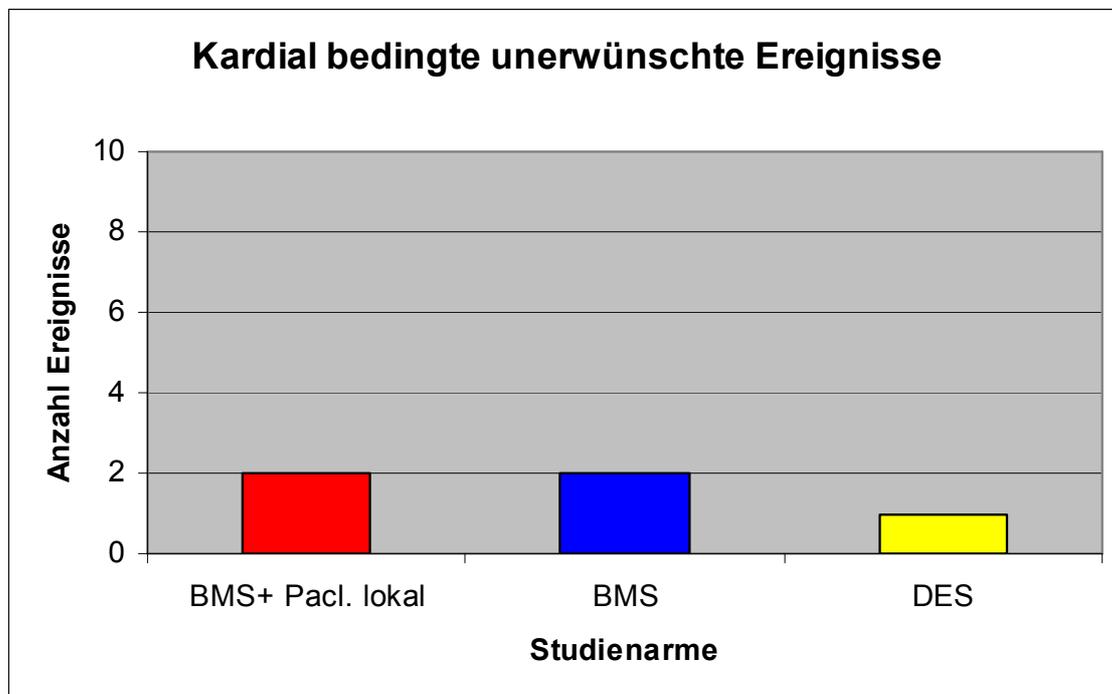


Abbildung 9: UEs-Kardial bedingt

Im Studienarm 1 berichteten 2 Patienten während des postinterventionellen Verlaufes über thorakale Beschwerden. Die ambulant durchgeführte Untersuchung fand nach Ableitung des EKGs jedoch keine ischämiebedingten Endstreckenveränderungen. Eine Relation zur Prüftherapie ist in beiden Fällen nicht auszuschließen.

Im Studienarm 2 litt ein Patient an rezidivierenden pectanginösen Beschwerden. Darüber hinaus trat bei einem anderen Patienten 4 Tage nach Intervention eine Synkope auf. Auch in diesen Fällen ist ein Zusammenhang zur Prüftherapie möglich.

Im Studienarm 3 traten bei einem Patienten thorakale Beschwerden auf, bei denen ebenfalls eine Relation zur Intervention möglich ist.

3.3.2.3 Sonstige unerwünschte Ereignisse

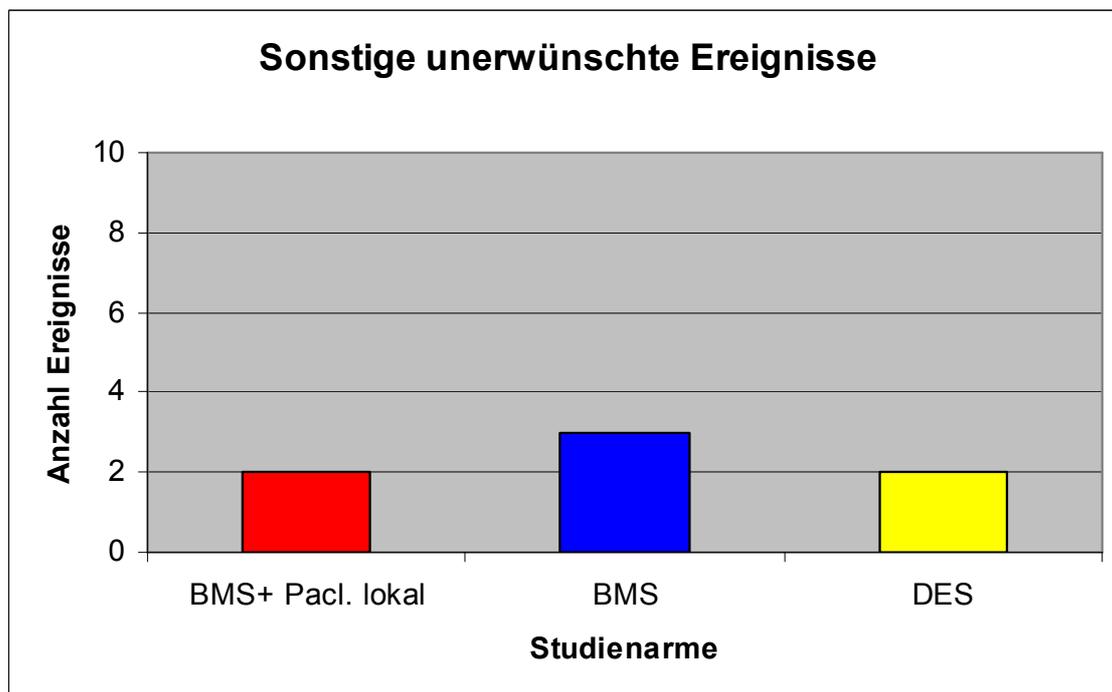


Abbildung 10: UEs-Sonstige Ereignisse

Im Studienarm 1 trat bereits am Vortag der Prüftherapie bei einem Patienten ein Lagerungsschwindel auf, bei dem allein schon durch das zeitliche Auftreten eine Relation zur Intervention ausgeschlossen ist. Ein anderer Patient entwickelte 4 Tage nach Intervention leichte Übelkeit, die eine Woche anhielt. Hier erscheint eine Relation zur Prüftherapie unwahrscheinlich.

Im Studienarm 2 klagte ein Patient 13 Tage nach Intervention über Schmerzen im rechten Bein, die jedoch am ehesten eine orthopädische Ursache hatten. Ein anderer Patient berichtete über das Auftreten von Übelkeit und Schwindel am 19. Tag nach Intervention, die sich jedoch nur auf einen Tag beschränkten. Ein

dritter Patient litt einen Monat nach Intervention an einem 8 Tage dauernden grippalen Infekt. In diesen Fällen kann eine Relation zur Prüftherapie ausgeschlossen werden.

Im Studienarm 3 litt ein Patient am Vortag der Prüftherapie unter Magenbeschwerden, die folglich interventionsunabhängig waren.

3.4 EKG-Veränderungen

3.4.1 Lagetypveränderungen

Der Vergleich der Studienarme bezüglich postinterventionell aufgetretener Lagetypveränderungen zeigte in keinem Studienarm eine signifikante Häufung. So betrug die Anzahl der Lagetypveränderungen im Studienarm 1 4, im Studienarm 2 ebenso 4 und im Studienarm 3 6. Im Studienarm 1 zeigten sich 2 Änderungen vom Normaltyp zum Linkslagetyp, eine Änderung vom überdrehten Linkslagetyp zum Linkslagetyp und eine Änderung vom Linkslagetyp zum Normaltyp. Im Studienarm 2 kam es ebenfalls in 2 Fällen zu Änderungen des Normaltyps in einen Linkslagetyp. Außerdem kam es zu einer Änderung vom Linkslagetyp zum überdrehten Linkslagetyp und zu der Änderung eines Steiltyps in einen Linkslagetyp. Im Studienarm 3 änderte sich bei 2 Patienten der Lagetyp vom Normaltyp zum Linkslagetyp, in 3 Fällen vom Steiltyp zum Normaltyp und in einem weiteren Fall änderte sich ein Linkslagetyp in einen Normaltyp.

3.4.2 Erregungsbildungsstörungen

Die Untersuchung der EKGs im Hinblick auf postinterventionell neu aufgetretene Erregungsbildungsstörungen oder Änderungen vorbekannter Erregungsbildungsstörungen ergab 3 Änderungen im Studienarm 2. So wurde bei der Befundung des EKGs eines Patienten, das nach Intervention abgeleitet worden war, erstmalig ein Vorhofflimmern dokumentiert. Bei einem anderen Patienten hingegen trat das zuvor beobachtete Vorhofflimmern nach Intervention nicht mehr auf. Bei einem dritten Patienten trat nach der Prüftherapie das präinterventionell aufgetretene Vorhofflimmern nicht mehr auf.

Sein EKG zeigte nun einen Sinusrhythmus mit vereinzelt ventrikulären Extrasystolen.

3.4.3 Erregungsausbreitungsstörungen

Die EKGs von 2 Patienten des Studienarmes 2 zeigten postinterventionell eine Verlängerung der PQ-Zeit (AV-Block I°). Bei einem anderen Patienten desselben Therapiearmes normalisierte sich hingegen die PQ-Zeit. Auch im Studienarm 3 ereignete sich bei 2 Patienten eine Normalisierung der zuvor verlängerten atrialen Erregungsleitungszeit. Postinterventionell neu aufgetretene ventrikuläre Erregungsausbreitungsstörungen wurden im Therapiearm 1 und 3 jeweils bei einem Patienten beobachtet. So zeigte sich bei einem Patienten des Studienarmes 1 ein inkompletter Rechtsschenkelblock, im EKG des Patienten des Studienarmes 3 fiel eine fehlende R-Progression in den vorderen und mittleren Brustwandableitungen (V1-V4) auf. Bei einem Patienten des Studienarmes 3 wurde nach Intervention erstmals ein Pardée-Q in der Ableitung III dokumentiert. Darüber hinaus trat bei 2 Patienten des Studienarmes 1 eine Normalisierung der R-Progression und bei einem weiteren Patienten eine Normalisierung nach R-Verlust ein. Im Studienarm 3 kam es ebenfalls in 3 Fällen zu einer Normalisierung der R-Progression. Im Studienarm 2 wurde eine weitere EKG-Änderung beschrieben. So zeigte das EKG eines Patienten nach Intervention zwar weiterhin ein bereits bekanntes pathologisches Q in Ableitung III, die R-Progression in den vorderen Brustwandableitungen hatte sich jedoch normalisiert.

3.4.4 Erregungsrückbildungsstörungen/ Ischämiezeichen

Eine postinterventionell neu aufgetretene Erregungsrückbildungsstörung fand sich nur in einem Fall. So ließ sich im EKG eines Patienten des Studienarmes 2 nach Intervention als frisches Ischämiezeichen ein präterminal negatives T in Ableitung aVF und V6 beobachten. Das neu dokumentierte negative T eines Patienten des Studienarmes 3 wurde hingegen als Residuum einer früheren Ischämie gewertet.

3.5 Laborveränderungen

3.5.1 Differentialblutbild

Signifikante Veränderungen des Differentialblutbildes zeigten keine gruppenspezifische Häufung, sondern traten in allen 3 Gruppen auf.

Im Studienarm 1 trat bei 14 Patienten eine Zunahme, jedoch bei 7 Patienten ein Rückgang der Leukozytenzahl auf. Ausserdem nahm bei 4 Patienten die Thrombozytenzahl ab, bei 3 anderen Patienten jedoch zu. Darüber hinaus änderten sich sowohl Hämoglobin- als auch Hämatokritwert jeweils einmal signifikant. Bei einem dieser Patienten traten nach der Intervention mehrere Laborveränderungen auf. So zeigte der Laborbefund sowohl einen Abfall des Hämoglobin- und Hämatokritwertes als auch eine Abnahme der Thrombozytenzahl, hingegen eine Zunahme der Leukozyten. Ferner reagierten jeweils 3 Patienten mit einer Abnahme bzw. einer Zunahme der Thrombozyten. Dabei trat in einem Fall zusätzlich zu dem Thrombozytenanstieg ein Leukozytenanstieg, in einem anderen Fall ein Rückgang der Leukozytenzahl auf. Bei einem dieser Patienten kam es postinterventionell zu einer vasovagalen Reaktion und im weiteren Verlauf zu einem ischämischen Insult.

Im Studienarm 2 reagierten 18 Patienten mit einem Leukozytenanstieg, dagegen 4 mit einer Abnahme der Leukozytenzahl. Darüber hinaus zeigten 6 Patienten eine Zunahme der Thrombozyten, 4 andere hingegen eine Verminderung der Thrombozyten. Während die Zunahme des Hämatokritwertes sich in 2 Fällen ereignete, nahmen Hämoglobinwert und Erythrozytenzahl jeweils einmal signifikant ab. Bei 2 Patienten traten mehrere Laborveränderungen auf. Die Laborkontrolle eines dieser Patienten zeigte sowohl einen Hämoglobin- und Hämatokritabfall als auch einen Thrombozyten- und Leukozytenanstieg. Bei dem anderen Patienten sanken der Hämatokritwert und die Zahl der Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten. Bei 2 weiteren Patienten sanken sowohl Thrombozyten- als auch Leukozytenzahl. Ein Patient reagierte mit einem Abfall der Thrombozyten und einem Anstieg der

3. Ergebnisse

Leukozyten. Fünf weitere Patienten zeigten einen Anstieg der Thrombozyten und Leukozyten.

Im Studienarm 3 kam es in insgesamt 11 Fällen zu einem Anstieg der Leukozyten, bei 4 Patienten zu einer Abnahme der Leukozyten. Zusätzlich nahm bei 2 Patienten die Thrombozytenzahl signifikant zu, in einem Fall dagegen ab. Signifikante Veränderungen des Hämoglobin- oder Hämatokritwertes sowie der Erythrozyten traten in diesem Studienarm hingegen nicht auf. Drei dieser Patienten zeigten mehrere Veränderungen. So trat bei 2 Patienten ein Anstieg der Thrombozyten auf. Einer von beiden hatte zusätzlich einen Leukozytenanstieg. In einem anderen Fall kam es zu einem Rückgang der Thrombozyten und einer Zunahme der Leukozyten.

Tabelle 4: Änderungen des Differentialblutbilds

	Edelstahlstent + Paclitaxel (n)	Edelstahlstent (n)	Beschichteter Stent (n)
Abnahme \geq 20 %			
Hb	1	1	0
Hkt	1	2	0
Erythrozyten	0	1	0
Thrombozyten	4	4	1
Leukozyten	7	4	4
Anstieg \geq 20 %			
Thrombozyten	3	6	2
Leukozyten	14	18	11

3.5.2 Herzenzyme

Signifikante Änderungen der Herzenzyme traten bei 2 Patienten des Studienarmes 3 ein. Einer dieser Patienten hatte einen Anstieg der Gesamtkreatinkinase, der zweite Patient einen Troponinanstieg. Der Kreatinin-kinaseanstieg betraf einen Patienten, der bereits am Folgetag einer Kontroll-Koronarangiographie unterzogen wurde, bei der sich jedoch keine Stenose fand. Noch im 30-Tage-Intervall wurde eine zweite Koronarangiographie am

3. Ergebnisse

selben Patienten durchgeführt, wobei erfolgreich ein Stent implantiert werden konnte (nicht in Zielläsion der Prüftherapie).

Tabelle 5: Übersicht der Herzenzymanstiege

	Edelstahlstent + Paclitaxel (n)	Edelstahlstent (n)	Beschichteter Stent (n)
Troponin > 1,8 ng/ml	0	0	1
CK ≥ 3x NOG	0	0	1
CK-MB ≥ 3x NOG	0	0	0

3.5.3 Kreatinin und Elektrolyte

Signifikante Änderungen des Kreatininwertes und Elektrolytverschiebungen traten in allen Gruppen auf, ohne dass eine gruppenspezifische Häufung erkennbar wurde.

So betrug die Zahl der Patienten mit Kreatininanstieg im Studienarm 1 6, im Studienarm 2 9 und im Studienarm 3 10. Verschiebungen des Natriums waren in keiner der Gruppen zu beobachten. Dagegen traten häufig Verschiebungen des Kaliums auf. Darüber hinaus traten jeweils 2 Fälle mit Zu- bzw. Abnahme des Calciumspiegels auf. Die Anzahl der Patienten mit einer Kaliumabnahme betrug im Studienarm 1 4, im Studienarm 2 3 und im Studienarm 3 6. Eine Zunahme des Kaliumwertes trat hingegen in den Studienarmen 1 und 2 genau einmal auf. Eine Abnahme des Calciumspiegels trat bei jeweils einem Patienten der Studienarme 1 und 2 auf. Die Zunahme des Calciums hingegen kam bei je einem der Patienten des Studienarmes 1 und 3 vor.

Tabelle 6: Übersicht über Kreatininanstiege und Elektrolytverschiebungen

	Edelstahlstent + Paclitaxel (n)	Edelstahlstent (n)	Beschichteter Stent (n)
Kreatininanstieg ≥ 0,2 mg/dl	6	9	10
Elektrolyte			
Zunahme ≥20 %			
Natrium	0	0	0

3. Ergebnisse

	Edelstahlstent + Paclitaxel (n)	Edelstahlstent (n)	Beschichteter Stent (n)
Kalium	1	1	0
Calcium	1	0	1
Elektrolyte			
Abnahme $\geq 20\%$			
Natrium	0	0	0
Kalium	4	3	6
Calcium	1	1	0

3.5.4 Gerinnung

Die Untersuchung der Gerinnungsparameter zeigte keine relevanten Änderungen bei den einzelnen untersuchten Patienten und zwischen den verschiedenen Studienarmen.

4. Diskussion

4.1 Paclitaxel zur Restenoseprophylaxe

Bei Paclitaxel handelt es sich um eine Wirksubstanz, die ursprünglich aus der Rinde der Pazifischen Eibe, *Taxus brevifolia*, gewonnen wurde (13). Die hochgradig lipophile und wasserunlösliche Substanz Paclitaxel ist ein Diterpenoid und besitzt ein charakteristisches Taxangerüst, bestehend aus 20 Kohlenstoffatomen, einem Molekulargewicht von 853,91g/mol und der Summenformel $C_{47}H_{51}NO_{14}$. Die zytostatische Wirkung des Taxans beruht auf der Esterseitenkette an Position C-13. 1969 wurde Paclitaxel als Wirkstoff von M. Wall und M. C. Wani in Durham, North Carolina identifiziert (89,91). Aufgrund des anfangs aufwendigen Herstellungsverfahrens von Paclitaxel und des Artenschutzes der Eibe in den USA, verfolgte man die Forschung jedoch zunächst nicht weiter, obwohl sich eine zytostatische Wirkung bereits in tierexperimentellen Untersuchungen abgezeichnet hatte. Susan Horwitz gelang es 1979 am Albert Einstein College in New York schließlich die besondere Wirkungsweise des Paclitaxels auf Mikrotubuli zu entschlüsseln. Trotz weiter bestehender Probleme mit der Produktion des Wirkstoffes setzten 1983 erste Studien an verschiedenen Tumorarten ein (72). Heute hat sich das mittlerweile vollsynthetisch herstellbare Paclitaxel als Chemotherapeutikum etabliert. Die Taxane stellen eine relativ neue Gruppe von Zytostatika dar, die eine zentrale Rolle in der Behandlung des Mamma-, Ovarial- und des Bronchialkarzinoms (NSCLC) spielen. Ihre zytostatische Wirkung beruht auf der Interaktion mit Mikrotubuli, welche als Bestandteil des Zytoskeletts für die Ausbildung des Spindelapparates während der Zellteilung entscheidend, darüber hinaus aber auch für die Zellbeweglichkeit, Zellform und den intrazellulären Transport bedeutsam sind (70,76,77,78). Der Wirkmechanismus des Taxans Paclitaxel besteht darin, dass es an Tubulin bindet, konträr zur Colchizin- oder Vinka-Alkaloid-vermittelten Wirkung jedoch die Polymerisation der Tubulindimere fördert und die auf diese Weise entstehenden Mikrotubuli durch Hemmung der Depolymerisation stabilisiert (37,76). Aufgrund der Ausrichtung der GTP- und

4. Diskussion

GDP-bindenden Tubuline sind die Mikrotubuli polar aufgebaut. So polymerisieren die Mikrotubuli am GTP-Tubulin-reichen Pluspol, während sie am Minuspol, der vor allem GDP-Tubulindimere enthält, depolymerisieren. Da Paclitaxel den für die Zellteilung entscheidenden dynamischen Umbau der Mikrotubuli verhindert, wird der Zellzyklus in der G2- und Mitosephase arretiert. Während Rapamycin, eine Substanz, die alternativ zum Paclitaxel in der Medikamentenbeschichtung der DES eingesetzt wird, im Komplex mit einem zytosolischen Protein an das den Zellzyklus regulierende mTOR Protein bindet und so den Zellzyklus in der späten G1-Phase anhält, wirken die Taxane über die Förderung der Mikrotubuliformation und deren Stabilisierung (1,9,10,11, 24,52,53,57,72,92).

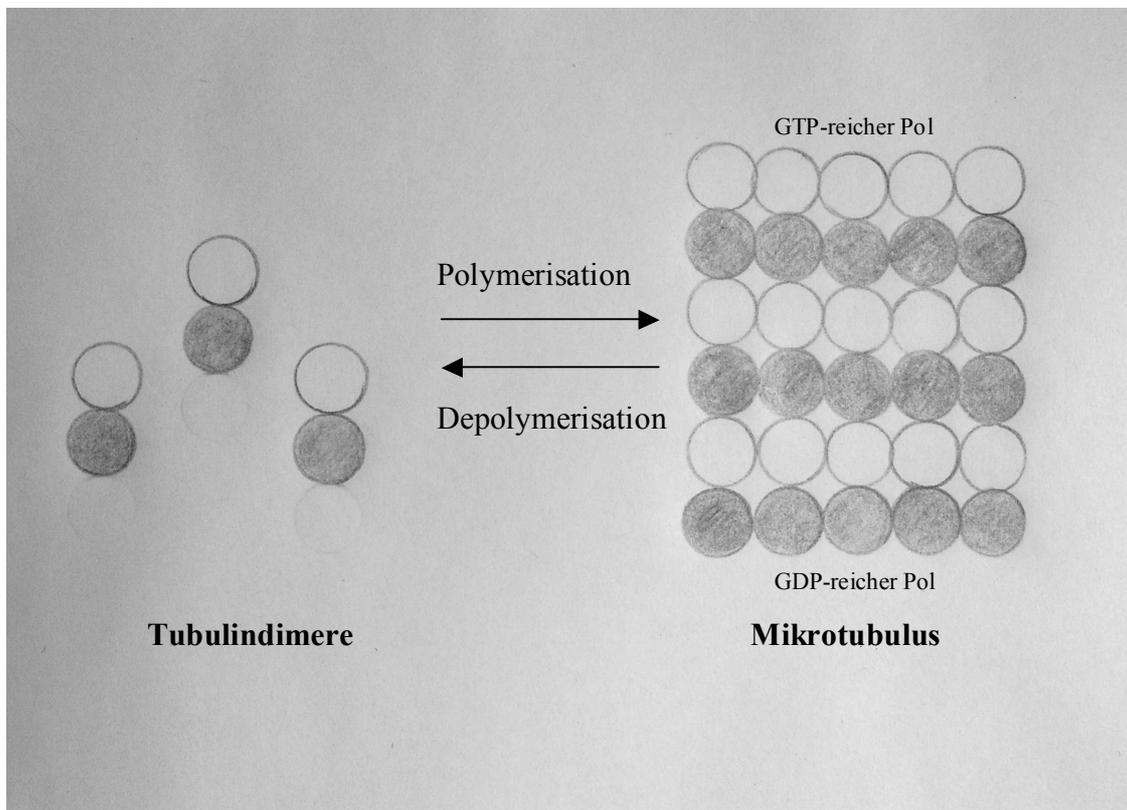


Abbildung 11: Dynamisches Gleichgewicht zwischen Polymerisation und Depolymerisation der Tubulindimere (physiologisch)

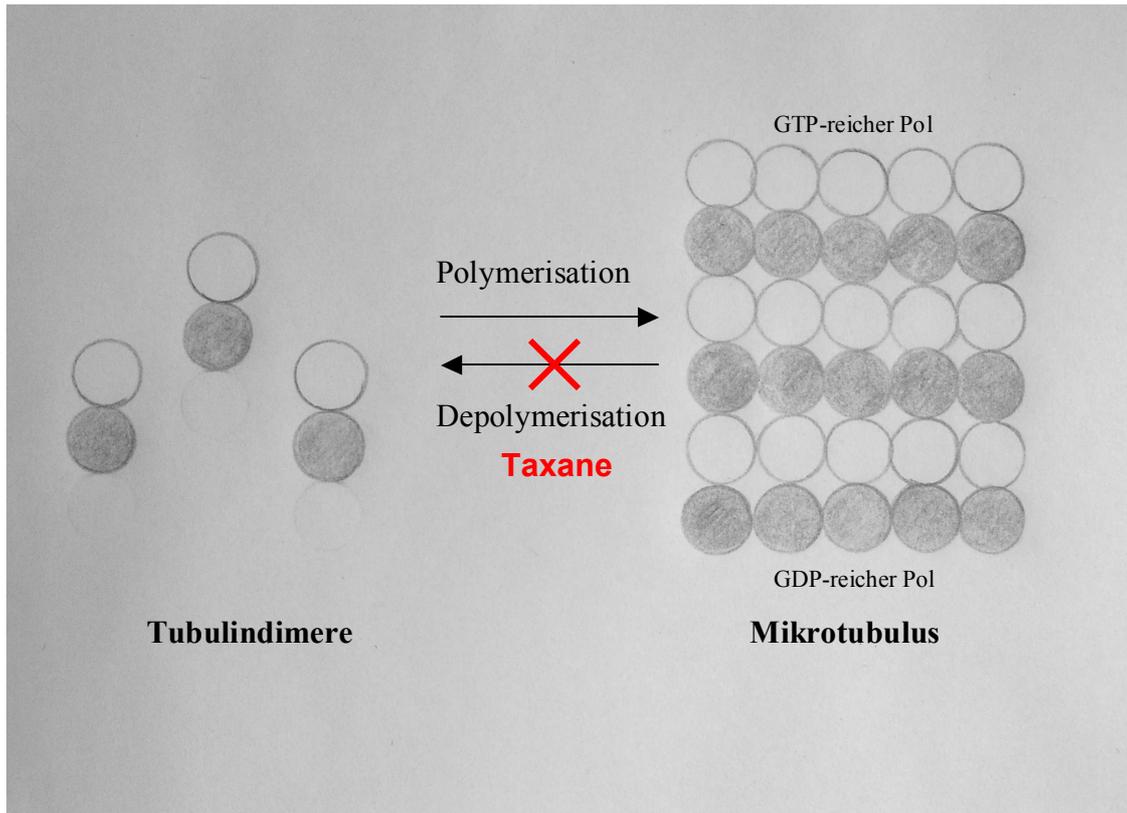


Abbildung 12: Wirkmechanismus der Taxane

Nachdem durch die Implantation des Stents, also durch den Einbau einer dauerhaften Gefäßstütze der Mechanismus des „elastic recoil“ vernachlässigbar geworden war, verblieb nunmehr die von den glatten Gefäßmuskelzellen (SMC) ausgehende neointimale Hyperplasie als Hauptfaktor der In-Stent-Restenose und so als therapeutischer Ansatzpunkt einer Restenoseprävention. Die Hyperplasie entsteht als Resultat des Prozesses, der durch die PTCA und die damit verbundene mechanische Schädigung des Gefäßes zuerst zur Migration der SMC von der Media in die Intima und schließlich zur Proliferation und Produktion von extrazellulärer Matrix (Proteoglykanen und Kollagenen) führt (8,26,55,84). Die Lipophilie der Substanz und ihre zytostatische Wirkung, beides Eigenschaften, die für die lokale Medikamentenapplikation von Vorteil sind, weckten schließlich auch das Interesse des Bereiches der Interventionellen Kardiologie und setzten die Forschung an Paclitaxel zur Restenoseprophylaxe in Gang.

Vorarbeiten der Medizinischen Klinik Tübingen, Abteilung III

Während der ersten in vitro Untersuchungen, in denen die Wirkung von Paclitaxel auf humane arterielle Gefäßzellen untersucht wurde, fand man heraus, dass Paclitaxelkonzentrationen zwischen 10^{-6} und 10^{-5} M nach nur kurzer Inkubationszeit bereits zu einer nachhaltigen Hemmung der Proliferation glatter Muskelzellen führte. Diese Wirkung trat auch dann ein, wenn die während einer Angioplastie typischer Weise von der Gefäßwand freigesetzten Wachstumsfaktoren PDGF, bFGF und Thrombin, welche ihrerseits das Auftreten einer Restenose begünstigen, zugegeben worden waren. Auch an humanen arteriellen Endothelzellen zeigte sich dieser Effekt, jedoch erst bei deutlich höheren Wirkkonzentrationen, was in Anbetracht der Bedeutung der Endothelialisierung von implantierten Stents auch günstig wäre. Zytotoxizität oder der von Untersuchungen mit Heparin her bekannte und daher gefürchtete Reboundeffekt, ein überschießendes Wachstum nach Inkubationabschluss, trat bei Paclitaxel nicht auf (2,27). Anschließend wurde anhand eines Versuchs, bei dem radioaktiv markiertes Paclitaxel in entnommene Schweineherzen appliziert worden war, der Wirkstofftransfer in die Gefäßwand ermittelt (3). Danach einsetzende tierexperimentelle Untersuchungen am Kaninchen- und Schweinemodell beschäftigten sich mit dem Vergleich von drei verschiedenen Applikationssystemen, aus denen der Doppelballonkatheter schließlich als das am besten geeignete, atraumatische System hervorging (36,38). Die Ergebnisse der morphometrischen Auswertungen der Versuche bestätigten die bereits in vitro aufgetretene antiproliferative Wirkung des Taxans auf die Gefäßzellen (35,64). Die Paclitaxel-bedingten Zytoskelettänderungen konnten nach immunhistochemischer Färbung sogar elektronenmikroskopisch dargestellt werden (35). Darüber hinaus zeigten sich nach Paclitaxelapplikation auch ein geringerer Stenosegrad und eine größere Lumenquerschnittsfläche (35,48), was auf einen positiven Einfluss sowohl auf die intimale Gewebeproliferation als auch auf das „remodeling“ hindeutet. Da weder toxische noch andere Nebenwirkungen auftraten, konnten die positiven Effekte der lokalen Paclitaxelapplikation im Sinne einer Restenoseprävention in den Versuchen bestätigt werden (7,48).

Vorarbeiten zu Paclitaxel in anderen Forschungszentren

Auch andere Forschungszentren untersuchten die Eignung von Paclitaxel zur Restenoseprophylaxe. So zeigten Heldman et al. an einem Versuch am Schweinmodell, dass Paclitaxel-beschichtete Stents, die in die LAD eingebracht worden waren, die neointimale Hyperplasie Dosis-abhängig reduzieren konnten, was in einer Lumenzunahme resultierte (33). Scheller et al. führten einen tierexperimentellen Versuch am Schwein durch, in welchem die Wirksamkeit eines Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheters gegenüber einem Standardkatheter bei der Implantation eines konventionellen Stents untersucht wurde. Der beschichtete Ballon erzielte in diesem Versuch eine den DES vergleichbare Reduktion der neointimalen Proliferation und zeigte sich als sicher in der Anwendung (75,80).

Alternative Paclitaxel-applizierende Verfahren

Die in der Behandlung der koronaren Herzerkrankung am häufigsten eingesetzten DES sind die Rapamycin-beschichteten und Paclitaxel-beschichteten Stentsysteme. Die Paclitaxel freisetzenden DES stellen derzeit das einzige zugelassene Paclitaxel-applizierende Verfahren dar. Der gebräuchlichste dieser DES, der TAXUS-Stent, besteht aus einem konventionellen Edelstahlstent mit Polymerüberzug, aus welchem Paclitaxel freigesetzt wird. Einige bedeutende Studien wie das TAXUS-Programm (vgl. 4.4) haben die Wirksamkeit dieses Verfahrens zur Restenoseprävention gezeigt. Jüngst veröffentlichte Verlaufsstudien legten jedoch dar, dass die Implantation beider DES-Formen mit einer gegenüber dem BMS erhöhten Rate an späten Stentthrombosen einhergeht (20,43,65). Durch angioskopische Kontrolluntersuchungen einerseits, aber auch durch histologische Untersuchungen an Koronarien, die im Rahmen von Autopsien durchgeführt wurden, wurde festgestellt, dass nach Implantation von DES häufiger ein verzögertes Einheilen des Stents im Koronargefäß einhergehend mit vermehrtem Fibrinbelag und schlechterer Endothelialisierung auftrat (44,47,61). Faktoren, die das Auftreten der späten Stentthrombose begünstigten, waren eine lokale Hypersensitivitätsreaktion, die Implantation des Stents in Bifurkations- oder Ostiumstenosen, Malapposition des Stents,

Absetzen der Antikoagulationstherapie und Restenose (44). Besonders die Polymerträger gelten als Schwachpunkt der DES, da sie eine Entzündungsreaktion hervorrufen können und potentiell thrombogen wirken (25,54,73,85,86). Außerdem führt die ungleichmäßige Medikamentenverteilung auf den DES zu Applikationsspitzen im Bereich der Stentstreben, hingegen zu einer ungenügenden Medikamentenapplikation an den Stenträndern (73). Einen Hinweis darauf gibt die SIRIUS-Studie (vgl.4.4), welche nach Einsetzen des Sirolimus-eluting Stents den proximalen Stentrand als bevorzugte Lokalisationsstelle für Restenosen ermittelte (59). Aus diesen Gründen wird intensiv an der Weiterentwicklung der DES hin zu biologisch resorbierbaren Stents gearbeitet, die sich nach Abgabe des Wirkstoffes auflösen und so die Fremdkörper-assoziierte lokale Entzündungsreaktion beenden sollen (9,12,69,88). In der Tat werden derzeit bereits die ersten absorbierbaren Stents, in einer Studie sogar ein medikamentfreisetzender Stent, in klinischen Studien untersucht (15,66). Die an die temporären Gefäßstützen geknüpften Erwartungen sind die geringere Beeinträchtigung der Heilungsprozesse, die MRT- und IVUS-Kompatibilität, die Möglichkeit chirurgischer Maßnahmen am Gefäß und die Möglichkeit der Kombination mit lokaler Medikamentenapplikation (18,66,87). Der vielversprechendste dieser Stents besteht aus einer Legierung mit sehr hohem Magnesiumanteil (>90 %). Als tierexperimentelle Untersuchungen die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Verfahrens bestätigt hatten, führten Peeters et al. erstmals eine klinische Studie an 24 Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit durch, in welcher der Magnesiumstent in infrapopliteale Verschlüsse eingesetzt wurde. Postinterventionelle Blutuntersuchungen zeigten keine toxischen Wirkungen des Stentmaterials und Kontrolluntersuchungen mit farbkodiertem Doppler-Ultraschallgerät und MRT visualisierten die abnehmende Intensität der Stentstrukturen ohne Artefakte metallischer Strukturen (18). In einer weiteren klinischen Studie, der PROGRESS-AMS Studie wurde der absorbierbare Magnesiumstent nun erstmals zur Behandlung koronarer Stenosen eingesetzt. Publikationen mit einzelnen Patientenvorstellungen geben bereits erste Hinweise für eine komplikationsfreie Anwendung (6,14,16).

Ein weiteres Verfahren zur lokalen Paclitaxelapplikation hat kürzlich im Rahmen einer ersten klinischen Studie seine Eignung zur Restenoseprophylaxe bei der Behandlung der In-Stent-Restenose unter Beweis gestellt. Dieses von Scheller et al. entwickelte Verfahren verwendet einen Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheter als Applikationssystem (74).

4.2 Das Konzept der kathetergestützten lokalen Applikation

Angesichts des aus seiner Anwendung bei der Tumorthherapie bekannten Nebenwirkungsprofils bietet die lokale Verabreichung von Paclitaxel zur Prophylaxe der Restenoseentstehung einen entscheidenden Vorteil gegenüber der systemischen Anwendung. So können durch die kathetergestützte lokale Applikation die zur Wirksamkeit benötigten hohen Wirkstoffkonzentrationen im Interventionsbereich erzielt werden. Dadurch, dass die lokal applizierten Mengen jedoch im systemischen Kreislauf nur geringe, kaum messbare Konzentrationen erreichen, wird das Auftreten von systemischen Nebenwirkungen verhindert (19).

Hinsichtlich der zur Applikation von Wirkstoffen entwickelten Kathetersysteme unterscheidet man 2 Applikationsformen: die aktive und die passive Applikation. Bei der aktiven Applikationsform wird die Flüssigkeit unter Druck aus dem Ballon gepresst. Der sogenannte poröse Ballonkatheter entspricht dieser Applikationsform. Dagegen strömt bei Applikationssystemen mit passiver Applikationsform wie dem Doppelballonkatheter die Flüssigkeit aus, ohne Druck auf die Gefäßwand auszuüben. Der mikroporöse Ballonkatheter stellt eine modifizierte Zwischenform dar. In mehreren tierexperimentellen Versuchen verglichen Herdeg et al. diese 3 Kathetersysteme, von denen der Doppelballonkatheter, welcher über 2 hintereinandergeschaltete Ballons verfügt, sich schließlich als für die lokale Applikation von Paclitaxel am besten geeignet erwies (36). Die besonders schonende, atraumatische Anwendung des Doppelballonkatheters beruht auf dem niedrig gewählten Arbeitsdruck von 2 bar und der Anordnung der Ballonporen im Bereich der distalen Ballonschulter, durch

welche die Flüssigkeit parallel zur Gefäßwand ausfließt. Ein bei Balloninflation senkrecht auf die Gefäßwand treffender Flüssigkeitsstrahl und die damit einhergehende zusätzliche Traumatisierung der Gefäßwand wird durch die besondere Anordnung der Poren vermieden (36,63). Das Paclitaxel strömt in den von den beiden Ballonenden abgedichteten Raum. Die Verteilung der Paclitaxellösung im systemischen Kreislauf reduziert sich daher auf den Anteil der Lösung, welcher über vasa vasorum und kleinste Gefäßäste dennoch abfließen kann. Durch die Applikation der Wirksubstanz in flüssiger Form wird nicht nur eine homogenere Verteilung der Wirksubstanz erreicht, welche die Paclitaxelwirkung auch über die Stentstreben hinaus ermöglicht, sondern auch das Abfließen der Flüssigkeit über kleinste Seitenäste und vasa vasorum. Auf diese Weise kann das Paclitaxel nicht nur von der Lumenseite her auf die Intima, sondern zusätzlich auch von „außen“ auf die Wandschichten der Adventitia und Media einwirken, was sich positiv auf das „remodeling“ auswirken kann (38). Ein weiterer Vorzug gegenüber den anderen Kathetersystemen liegt in der Möglichkeit, größere Volumina abzugeben. So konnten in einem Versuch am Kaninchenmodell, in dem die Anwendung des Doppelballonkatheters nach vorangegangener Ballonangioplastie gegenüber der alleinigen Ballondilatation geprüft worden war, histomorphologische Untersuchungen weder ein erhöhtes Maß an Gefäßtraumatisierung noch Endothelzellschädigung nach Doppelballonkathetereinsatz feststellen (5). Darüber hinaus lässt sich Paclitaxel aufgrund seiner Lipophilie und der dadurch bedingten raschen zellulären Aufnahme gut mit einem passiven Applikationssystem kombinieren (2,36,63,83).

4.3 Durchführbarkeit

Die lokale Applikation des Paclitaxels mit Hilfe des Doppelballonkatheters konnte bei allen 35 Patienten erfolgreich durchgeführt werden. Mit einer durchschnittlichen Applikationsdauer von 118 s wurde die vom Prüfplan vorgegebene Applikationsdauer von 2 min im Wesentlichen erreicht. Die durchschnittlich applizierte Flüssigkeitsmenge war mit $12,4 \pm 4,6$ ml höher als die erwartete Menge von 10 ml. Diese Abweichung basiert auf der verschiedenen

starken Ausprägung von Seitenästen. Je größer die Anzahl der Seitenäste, desto mehr Flüssigkeit kann abfließen. Hieraus resultieren Unterschiede bei der Nachregelung des Applikationsdruckes. Komplikationen oder technische Schwierigkeiten bezüglich der Handhabung des Katheters traten nicht auf. Die Untersucher berichteten über eine dem Standard-Ballonkatheter vergleichbare Anwendbarkeit ohne wesentliche Unterschiede im Hinblick auf die Lenkbarkeit. Auch das Vorschieben des Katheters bis zum stenotischen Bereich und seine Platzierung verlief in allen Fällen problemlos. Sowohl die Inflation der Ballons, die Nachregelung des Druckes während der Paclitaxelapplikation, die Aspiration der verbleibenden Flüssigkeit zum Zeitpunkt der Deflation als auch das Zurückziehen des Katheters waren ohne Schwierigkeiten zu bewerkstelligen.

4.4 Sicherheit

Das Ziel der LOCAL TAX Studie war es, die Sicherheit und Durchführbarkeit der lokalen Applikation von Paclitaxel mithilfe des Applikationskatheters in seiner ersten klinischen Anwendung zu untersuchen. Als Sicherheitsanalyse des Zeitraumes bis zum 30-Tage-Interview beurteilt die vorliegende Arbeit die Sicherheit und Durchführbarkeit der lokalen Paclitaxelapplikation in einem frühen, ersten Abschnitt der Studie. Aussagen über die Langzeitsicherheit lassen sich daraus nicht ableiten. Aufgrund des erstmaligen Einsatzes des Verfahrens am Menschen musste die LOCAL TAX Studie hohen Anforderungen an die Sicherheit genügen. Deshalb wurde bei der Durchführung der Studie ganz bewusst das Augenmerk auf die Sicherheitsparameter gelegt. Zur Bewertung der beiden Zielkriterien wurde auf diese Weise ein komplexes Raster von Sicherheitsmaßnahmen herangezogen (siehe [2.5](#)). Die Ergebnisse des Studienarmvergleiches werden im Folgenden dargestellt.

Die lokale Paclitaxelapplikation führte zu keiner erhöhten Rate von schweren oder unerwünschten klinischen Ereignissen. Vielmehr traten in dem Therapiearm der lokalen Paclitaxelapplikation mit einer Rate von 7 (darunter 4 elektive PTCAs) die wenigsten schwerwiegenden Ereignisse auf, wobei nur in einem Fall eine Relation zur Prüftherapie als möglich erachtet wurde (siehe [3.3.1](#)).

Was die unerwünschten Ereignisse anbetraf, war die Anzahl von 7 Ereignissen dieses Studienarmes der Rate der anderen Studienarme vergleichbar. Dabei zeigten im Vergleich mit den Kontrollgruppen weder interventionsassoziierte noch andere Ereignisse eine Häufung.

Die EKGs des gesamten Studienkollektivs wurden detailliert auf post-interventionelle Änderungen untersucht (siehe [3.4](#)). Auch hier traten typische EKG-Veränderungen nach lokaler Paclitaxelapplikation nicht vermehrt auf.

Darüber hinaus wurden alle Patienten gezielt anhand von Laborkontrollen auf Änderungen der Organfunktionen untersucht. Die Analyse der einzelnen Parameter (Differentialblutbild, Herzenzyme, Kreatininwert, Elektrolyte, Gerinnung) ergab ebenfalls keine relevante studienarmbezogene Häufung von Laborveränderungen.

Die Analyse sämtlicher Sicherheitsparameter zeigte nach lokaler Applikation von Paclitaxel keine Unterschiede gegenüber den Standardverfahren. Auch die von der chemotherapeutischen Anwendung des Paclitaxels her bekannten Nebenwirkungen (siehe [2.4.3](#)) traten nach der lokalen Applikation nicht auf. Diese Nebenwirkungen waren aufgrund der geringen Dosis, die noch unterhalb der in den DES eingesetzten Dosis lag, auch nicht erwartet worden. Nichtsdestotrotz waren im Vorhinein kardiale Nebenwirkungen durch das Abschwemmen der Flüssigkeit entlang der Seitenäste nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen worden. Dass im Verlauf der LOCAL TAX Studie keine dieser Nebenwirkungen auftrat, stimmt zuversichtlich. Die Zusammenschau der Ergebnisse aller Parameter, welche zur Prüfung der Sicherheit und Durchführbarkeit des Verfahrens im Verlauf der ersten 30 Tage erhoben wurden, zeigt das Verfahren der lokalen Paclitaxelapplikation mittels Applikationskatheter als sicheres Verfahren ohne erhöhte Risiken und Nebenwirkungen.

4.5 Schrifttum

Im Bereich der Interventionellen Kardiologie sind in den letzten Jahren aufgrund der Bedeutung der Restenose unzählige Studien durchgeführt worden, von

denen im Folgenden einige bedeutende vorgestellt werden sollen. In den Publikationen zu diesen Studien werden meist nur die Major Adverse Cardiac Events (MACE) wie Todesfälle und Myokardinfarkt einschließlich re-vaskularisierender und chirurgischer Interventionen am Zielgefäß als klinische Ereignisse aufgeführt. In dem von mir untersuchten Zeitraum der LOCAL TAX Studie trat keines dieser Ereignisse auf. Da andere schwerwiegende unerwünschte und unerwünschte Ereignisse wie sie in meiner Arbeit ausführlich beschrieben werden, zu diesen Studien nicht veröffentlicht werden, ist ein Vergleich der von mir dargelegten klinischen Ereignisse mit den klinischen Ereignissen anderer Studien nicht möglich. Die einzige Ausnahme bildet die PACCOATH Studie, in deren Publikation neben den MACE auch andere SUEs und UEs aufgeführt werden. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse des Sicherheitsberichts der LOCAL TAX Studie mit Ergebnissen anderer Studien ist durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume und Studienkriterien zusätzlich eingeschränkt. Ein Vergleich mit anderen Studien ist deshalb nur in einzelnen Punkten rudimentär möglich.

Die RAVEL-Studie wurde von Morice et al. an 238 Patienten durchgeführt mit dem Ziel die Wirksamkeit eines Rapamycin-beschichteten Stents zur Restenoseprophylaxe in Primärläsionen gegenüber einem unbeschichteten Standardstent zu prüfen. Primärer Endpunkt war der direkt nach Intervention und 6 Monate später bestimmte minimale Lumendurchmesser des Zielgefäßes. Weitere Endpunkte waren die In-Stent-Restenose $\geq 50\%$ und klinische Ereignisse. Die 6 Monate später durchgeführte Kontrollintervention zeigte die Eignung des Rapamycin-beschichteten Stents zur Prävention der Restenose durch eine signifikante Reduktion der neointimalen Proliferation. Das Patientenkollektiv der randomisierten, doppelblinden Studie war aufgrund der nahezu identischen Einschlusskriterien dem der LOCAL TAX Studie vergleichbar (56). Die Kriterien der klinischen Ereignisse unterschieden sich jedoch dadurch wesentlich von denen der Sicherheitsanalyse der LOCAL TAX Studie, dass nur die bereits erwähnten MACE als klinische Ereignisse definiert worden waren. So traten in der Gruppe des beschichteten Stents 7 klinische

Ereignisse und im Studienarm des konventionellen Stents 34 Ereignisse im Verlauf eines Jahres auf.

Nach den eindrucksvollen Ergebnissen der RAVEL und anderer Studien wurde die Wirksamkeit des Rapamycin-beschichteten Stents in der SIRIUS-Studie an einem großen Patientenkollektiv von 1058 Patienten erneut geprüft. Die randomisierte, doppelblinde und multizentrische US-amerikanische Studie untersuchte die Behandlung von Primärläsionen in einem Zeitraum von 9 Monaten. Die MACE stellten auch in dieser Studie Endpunkte dar. Das Patientenkollektiv war hinsichtlich seiner klinischen und angiographischen Basisdaten dem der LOCAL TAX Studie vergleichbar. Im Zeitraum von 9 Monaten ereigneten sich hier in dem Therapiearm des Rapamycin-beschichteten Stents 86 und in dem Therapiearm des konventionellen Stents 213 Major Adverse Cardiac Events. Die Ergebnisse der SIRIUS-Studie bestätigten die Reduktion der neointimalen Proliferation und zeigten darüber hinaus eine signifikante Reduktion der In-Stent-Restenose-Rate und der klinischen Ereignisse (59).

Interessant sind auch einige Studien des TAXUS-Programms der Firma Boston Scientific. Dieses Programm besteht aus 6 Studien, welche die Sicherheit und Wirksamkeit eines Paclitaxel-beschichteten Stents in unterschiedlichen Läsionen untersucht haben. Die erste dieser Studien war TAXUS I, welche die Sicherheit und Durchführbarkeit der Anwendung eines Paclitaxel-beschichteten Stents gegenüber einem konventionellen Koronarstentsystems prüfte. Diese prospektive, randomisierte, doppelblinde in 3 Zentren durchgeführte Studie wurde an 61 Patienten mit de-novo- oder restenotischen Läsionen (≤ 12 mm) durchgeführt. Der postinterventionelle Verlauf des Patientenkollektivs wurde im Zeitraum bis zu einem Jahr klinisch verfolgt und darüber hinaus eine Kontrollangiographie einschließlich intravaskulärer sonographischer Untersuchung (IVUS) im 6-Monate-Intervall durchgeführt. Die Endpunkte waren auch in dieser Studie die zu den MACE gehörigen klinischen Ereignisse. Im Zeitraum von einem Jahr traten in der Kontrollgruppe (konventioneller Stent) 4 dieser Ereignisse auf. In der Gruppe des beschichteten Stents kam es dagegen nur zu einem Ereignis. Der Paclitaxel-beschichtete Stent erwies sich in TAXUS I daher

als sicher und gut verträglich. Des Weiteren zeigte die Kontrolluntersuchung und der IVUS für den Paclitaxel-beschichteten Stent eine wie bereits von dem Rapamycin-beschichteten Stent her bekannte signifikante Reduktion der für die Restenose bedeutenden angiographischen Parameter (MLD, DS, LLL) und der neointimalen Hyperplasie (29).

Aufgrund der außergewöhnlich guten Ergebnisse wurde anhand der großen Folgestudie TAXUS IV an 1314 Patienten mit Primärläsionen (Läsionslänge: 10-28 mm) schließlich die Sicherheit und Wirksamkeit des Paclitaxel-beschichteten Stents erneut geprüft. Die Patienten wurden anhand der gängigen Ein- und Ausschlusskriterien inkludiert und entsprachen den Studienkollektiven vergleichbarer Studien hinsichtlich ihrer Basisdaten. Endpunkte der Studie waren revaskularisierende Maßnahmen am Zielgefäß (TVR) und andere MACE im Zeitraum bis zu 9 Monaten nach Intervention. Da der Therapiearm des beschichteten Stents im Follow-up bis zu einem Jahr nach Intervention signifikant niedrigere TLR- und TVR-Raten aufwies und die Anzahl anderer klinischer Ereignisse gegenüber der Gruppe des konventionellen Stents nicht erhöht war, wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung des Paclitaxel-beschichteten Stents bestätigt (81).

Scheller et al. führten eine Studie zu einem alternativen Verfahren an 52 Patienten durch, die PACCOATH Studie, welche die lokale Applikation von Paclitaxel anhand eines Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheters gegenüber einem konventionellen Ballonkatheter bei der Behandlung der In-Stent-Restenose prüfte, wobei der Einsatz des Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheters das Auftreten der In-Stent-Restenose signifikant senken konnte (74). Obwohl sich das Verfahren hinsichtlich der Zielläsion von der LOCAL TAX Studie unterscheidet (Unterschiede wie z.B. Läsionen einer In-Stent-Restenose in der PACCOATH Studie während de-novo-Läsionen bei LOCAL TAX oder auch Unterschiede der Einschlusskriterien in Bezug auf die Läsionslängen), lassen sich die Studien in einigen Punkten vergleichen. Besonders dadurch, dass in der Publikation der PACCOATH Studie die SUEs und UEs veröffentlicht werden, bietet sich der Vergleich der beiden Studien an. Der primäre Endpunkt dieser Studie war der Lumenverlust im Stent- oder

Peristentbereich innerhalb von 6 Monaten (LLL). Sekundäre Endpunkte umfassten die Restenose-Rate und einige bestimmte klinische Ereignisse wie den Verschluss des Zielgefäßes, TLR, Herzinfarkt, Schlaganfall und Todesfälle. Im Verlauf von einem Monat nach Prüftherapie traten 17 unerwünschte und 3 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (74). Wichtig zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang jedoch, dass sich die Einteilung in UEs und SUEs der beiden Studien dahingehend unterscheidet, dass in der LOCAL TAX Studie die Definition des schweren unerwünschten Ereignisses weiter gefasst worden war. So wurden in der LOCAL TAX Studie nicht nur lebensbedrohliche Ereignisse als schwerwiegend eingestuft, sondern auch alle Ereignisse, die eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderten oder eine schwerwiegende Behinderung nach sich zogen (vgl. 2.2.2). In dem Therapiearm, der mit dem beschichteten Ballonkatheter behandelt worden war (insgesamt 26 Patienten), kam es zu 9 unerwünschten und 2 schweren unerwünschten Ereignissen. Hiervon waren 3 unerwünschte Ereignisse sicher und 2 weitere möglicherweise interventionsassoziiert. Die Patienten wiesen die für die koronare Herzkrankung typischen Risikoprofile auf. Dementsprechend unterschieden sich die Patientenkollektive der beiden Studien kaum. Beispielsweise war das Durchschnittsalter der Patienten der Studien sehr ähnlich. Männer stellten den größten Anteil der Studienteilnehmer und auch der hohe Anteil an Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen stimmte überein.

4.6 Schlussfolgerung aus der Arbeit

Die Sicherheitsanalyse der im Zeitraum bis zu einem Monat nach Prüftherapie erhobenen Daten der ersten 102 Studienteilnehmer der LOCAL TAX Studie belegt die Sicherheit und Durchführbarkeit der lokalen Paclitaxelapplikation mittels Applikationskatheter. Damit sind bereits wichtige Voraussetzungen für weitere Studien erfüllt worden. Schließlich werden durch diese Erkenntnisse - die Wirksamkeit des Verfahrens vorausgesetzt - die entscheidenden Weichen für jede weitere klinische Anwendung des Verfahrens gestellt. Die Frage nach der Wirksamkeit des Verfahrens lässt sich anhand der in dieser Arbeit bearbeiteten Daten jedoch nicht beantworten. Die dafür erforderlichen noch aus-

stehenden Ergebnisse der nach Ablauf von 6 Monaten durchgeführten Rekoronarangiographie werden diese Fragen beantworten.

Die mit dem Verfahren verbundene Zielvorstellung ist, die Behandlung der koronaren Herzerkrankung durch die Prophylaxe der Restenose zu verbessern. Die positiven Ergebnisse dieser 1-Monats-Sicherheitsanalyse hat die Studienprüfer dazu bewogen, die Methode schon jetzt als Heilversuch bei einigen Patienten mit komplexen Läsionen wie chronischen Verschlüssen, Bifurkationsläsionen und In-Stent-Restenose anzuwenden, bei denen die DES nicht eingesetzt werden können und auch keine alternative Behandlung zur Verfügung steht. Unter dem Vorbehalt der Wirksamkeit der geprüften Behandlung sind darüber hinaus Folgestudien (LOCAL TAX II, III etc.) in Planung. Diese haben beispielsweise die lokale Paclitaxelapplikation mittels Applikationskatheter bei der In-Stent-Restenose oder bei der Behandlung chronischer Verschlüsse zum Gegenstand der Untersuchung. Die Ergebnisse der LOCAL TAX Studie müssen außerdem an einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden. Zudem sind Langzeitstudien erforderlich, um eventuelle späte Nebenwirkungen möglichst frühzeitig erkennen zu können.

Die Zukunftsvision ist letzten Endes eine lokale intrakoronare Therapie, die vom Stent unabhängig, ohne ein mechanisches Trauma zu erzeugen, verabreicht werden kann. Diese Perspektive würde sogar eine präventive Therapie denkbar machen.

5. Zusammenfassung

Die Anfänge der Interventionellen Kardiologie liegen heute 30 Jahre zurück. Das Verfahren der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie wurde stetig weiterentwickelt und wird längst als Standardverfahren bei der Behandlung der koronaren Herzerkrankung eingesetzt. Trotz der Verbesserungen der Technik und der Fortschritte, welche besonders durch die Einführung der koronaren Stentsysteme die Therapie entscheidend vorangebracht haben, bleibt die Restenose nach wie vor das Kernproblem.

So stellt heute, nachdem das Einsetzen eines Stents in die Engstelle des Koronargefäßes die Prozesse „elastic recoil“ und negatives „remodeling“ wirksam verhindert, die von den glatten Gefäßmuskelzellen ausgehende neointimale Hyperplasie den zentralen pathophysiologischen Mechanismus der erneuten Gefäßverengung dar, der sogenannten In-Stent-Restenose.

Mit der Zielvorstellung, diesem Prozess durch die lokale Applikation eines antiproliferativen Medikaments in den betroffenen Gefäßbereich entgegenzuwirken, wurde an der Universitätsklinik Tübingen eine klinische Studie an 204 Patienten, die LOCAL TAX Studie, durchgeführt. Das Studienkollektiv bildeten Patienten mit dem Krankheitsbild der koronaren Herzerkrankung.

Ziel dieser Studie war, die Durchführbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit der lokalen Anwendung von Paclitaxel mittels Applikationskatheter nach Stentimplantation am Patienten zu prüfen. Anhand der gewonnenen Ergebnisse sollte das Verfahren darüber hinaus im Hinblick auf seine Eignung zur Restenoseprophylaxe untersucht werden.

Die Studie gründete sich dabei auf Erkenntnisse, die in Vorarbeiten an in vitro und schließlich tierexperimentellen Untersuchungen zur Wirkungsweise des Paclitaxels in Arbeitsgruppen an der Universitätsklinik Tübingen gewonnen worden waren. Weitere Arbeitsgruppen derselben Abteilung hatten schließlich den Doppelballonkatheter als am besten geeignetes Applikationssystem für Paclitaxel herausgefunden.

Das Thema der vorliegenden Arbeit war es, eine frühe, erste Sicherheitsanalyse bereits weit vor Abschluss der LOCAL TAX Studie zu erstellen, um mögliche Risiken für die Studienteilnehmer frühzeitig zu erkennen. Diese Sicherheitsanalyse hatte die Aufgabe, das Verfahren im Zeitraum bis zum 30-Tage-Interview anhand der Daten der ersten 102 Patienten auf Sicherheit und Durchführbarkeit zu prüfen.

Die randomisierte, einfach verblindete Studie gliederte sich in 3 Studienarme. Einer der Studienarme erhielt nach Implantation eines konventionellen Edelstahlstents (BMS) die lokale Paclitaxelapplikation. Die übrigen Studienteilnehmer erhielten als zugelassene Standardtherapien entweder den Edelstahlstent allein oder einen Paclitaxel-beschichteten Stent. Die Begleitmedikation setzte sich bei allen Patienten aus Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und Heparin zusammen. Darüber hinaus wurde jeder Patient im Verlauf der ersten 30 Tage 5 festgelegten Verlaufskontrollen unterzogen.

Die Studienteilnehmer verteilten sich gleichmäßig über die Studienarme. Auf diese Weise erhielten 35 Patienten die lokale Applikation von Paclitaxel nach Implantation eines konventionellen Stentsystems, 34 Patienten den konventionellen Stent allein und 33 Patienten den beschichteten Stent (DES).

Die drei Patientengruppen unterschieden sich sowohl in ihren klinischen Basisdaten wie Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Risikofaktoren als auch in den angiographisch ermittelten Daten wie der Form der koronaren Herzkrankung, der Art des Zielgefäßes, der linksventrikulären Herzfunktion und der Einschlussindikation nur geringfügig voneinander. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs betrug 65.5 Jahre. Die Mehrzahl der Patienten waren Männer (76.5 %). Im Hinblick auf die kardiovaskulären Risikofaktoren waren Hyperlipidämie (75.5 %) und arterielle Hypertonie (85.3 %) besonders stark vertreten. Bei der Mehrzahl der Patienten war mehr als ein Gefäß von der koronaren Herzerkrankung betroffen, die Funktion des linken Ventrikels war jedoch meist uneingeschränkt.

Die kathetergestützte lokale Paclitaxelapplikation konnte bei allen 35 Patienten erfolgreich durchgeführt werden. Bei einem Applikationsdruck von 2 bar wurden

durchschnittlich $12,4 \pm 4,6$ ml Flüssigkeit appliziert. Die Überschreitung der vorgesehenen Menge von 10 ml der $10\mu\text{M}$ Lösung resultierte aus der unterschiedlichen Ausprägung von Seitenästen und den dadurch entstehenden Unterschieden in der Nachregelung des Druckes. Technische Probleme bei der Handhabung des Katheters traten nicht auf. Vielmehr berichteten die Untersucher des Herzkatheterlabors über eine dem Standardballonkatheter vergleichbare Handhabung.

Sich auf den Gesundheitszustand der Patienten nachteilig auswirkende Ereignisse unterteilten sich nach Schweregrad in schwere unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse. Im untersuchten Zeitraum ereigneten sich insgesamt 29 schwere unerwünschte und 20 unerwünschte klinische Ereignisse. Von den schweren unerwünschten Ereignissen entfielen 7 auf den Therapiearm 1 (BMS + Paclitaxel), 13 auf den Therapiearm 2 (BMS) und 9 Ereignisse auf den Studienarm 3 (DES). Die im Vergleich hohe Rate von schweren unerwünschten Ereignissen im Studienarm 2 ließ sich auf den Fehleinschluss eines multimorbiden Patienten zurückführen, der 4 Ereignisse erlitt. Die als Sonderformen eines schweren unerwünschten Ereignisses definierten Major Adverse Cardiac Events wie Tod, Myokardinfarkt, Zielgefäßverschlüsse oder Revaskularisationsmaßnahmen am Zielgefäß traten im untersuchten Zeitraum nicht auf. Die unerwünschten Ereignisse verteilten sich gleichmäßig über die Studienarme, ohne dass sich ein Trend ableiten ließ (Studienarm 1 (BMS + Paclitaxel): 7 Ereignisse, Studienarm 2 (BMS): 8 Ereignisse, Studienarm 3 (DES): 5 Ereignisse). Nach der lokalen Applikation von Paclitaxel war im Vergleich zu den anderen Prüftherapien folglich keine erhöhte Rate an klinischen Ereignissen zu beobachten.

Zur Beurteilung der Sicherheit wurden darüber hinaus die EKGs und Laborbefunde aller Studienteilnehmer auf postinterventionelle Änderungen untersucht. Auch die Analyse dieser Sicherheitsparameter stellte keine Auffälligkeiten im Studienarm der lokalen Paclitaxelapplikation fest.

Die Zusammenschau all dieser Ergebnisse aus dem untersuchten Zeitraum einschließlich des 30-Tage-Interviews belegt die Sicherheit und Durchführ-

barkeit des Verfahrens der lokalen Paclitaxelapplikation mittels Applikationskatheter. Damit bietet dieses Verfahren eine vielversprechende neue Alternative in der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. In weiterführenden Untersuchungen im Rahmen der LOCAL TAX Studie werden die Ergebnisse der verschiedenen Behandlungsmethoden über den Zeitpunkt des 30-Tage Interviews hinaus vergleichend untersucht, um zu einer abschließenden Beurteilung zu gelangen.

6. Tabellen

Tabelle 7: Referenzbereiche der Laborbereiche

Parameter	Einheit	Referenzbereich
Kleines Blutbild		
Hämoglobin	g/dl	12.0 - 16.0
Erythrozyten	Mio/ μ l	4.2 - 6.2
Thrombozyten	Tausd/ μ l	150 - 450
Hämatokrit	%	37.0 - 47.0
Leukozyten	1/ μ l	4000 - 9500
Differentialblutbild		
Neutrophile	%	40.0 - 80.0
Eosinophile	%	1.0 - 4.0
Basophile	%	0 - 0.2
Lymphozyten	%	20.0 - 45.0
Monozyten	%	2.0 - 8.0
Klinische Chemie		
CK	U/l	0 - 170
CK-MB	U/l	0 - 25
Troponin I	ng/ml	0 - 0.1
Kreatinin	mg/dl	0 - 1.1
Natrium	mmol/l	136 - 148
Kalium	mmol/l	3.5 - 4.8
Calcium	mmol/l	2.1 - 2.6
TSH	mU/l	0.4 - 2.5
Gerinnung		
PTT	s	0- 40
Quick	%	70 - 120

Tabelle 8: Differentialblutbild-Teil 1

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	Neutrophile (%)			Eosinophile (%)			Basophile (%)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
1	1	56	83,9	62,2	1,6	0,4	1	1,5	0,4	0,7
2	1		59,2	68,2		2,5	2,3		0,7	0,4
5	1	70,5	69,4	68,4	0,8	1,1	1,2	0,2	0,2	0,3
6	1	71,7	77,9		3,2	4,3		0,4	0,2	
15	1	67,5	68,8		0,9	0,9		0,4	0,4	
16	1	73,9	80,6	75,8	1,7	0,8	0,7	0,2	0,1	0,3
18	1	56,6	80,9	68,5	3,7	1,1	1	0,3	0,2	0,2
19	1		74,7	66,4		2	1,7		0,6	0,7
22	1	63,2	89,1		2,8	1		0,5	0	
25	1	68	78,1	84,4	4,4	3,2	1,8	0,6	0,5	0,5
31	1	61	61	70,9	1,7	1,4	2,9	0,2	0,3	0,2

6. Tabellen

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	Neutrophile (%)			Eosinophile (%)			Basophile (%)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
34	1	72,4	66,2	64,3	1,6	2,6	2,4	0,3	0,7	0,6
36	1	67,9	79,5	70,8	1,6	0,3	1,1	0,2	0,1	0,2
39	1	63,5			2,6			0,6		
40	1	59,7	57,5	65,1	2	2,2	3,7	1,1	0,6	0,7
42	1	66,3	91,4	68,5	2,2	0,2	0,6	0,6	0,1	0,2
47	1			68,7			1,2			0,3
48	1	65,8	66,9	69,1	1,5	2,5	2,8	0,5	0,3	0,4
52	1	70,5	83,1		2,6	1,2		0,7	0,4	
56	1	77,1	63,3	62,7	0,9	1,4	1,1	0,3	0,5	0,3
61	1									
64	1	65,9	62,1	73,4	2,7	2	1,1	0,3	0,2	1,1
66	1		62,2	84,9		0,6	1,6		0,4	0,4
67	1	67,7	52,4	74,3	1,5	0,3	0,3	1	0,5	0,4
70	1									
72	1			54,3			3,7			0,7
78	1	64,7	55,6	65,6	1,7	2,3	1,1	0,6	0,8	0,3
81	1	75,5			0,9			0,3		
82	1		59,7	61,6		0,7	0,9		0,6	0,6
83	1	72,5	71,6	75,9	3,3	2,5	2,9	0,8	0,7	0,5
88	1		61,3			0,9			0,2	
91	1	64,1			3,5			0,8		
94	1			72,7			1,4			0,4
96	1									
102	1									
3	2		57,5	66,2		2,3	1,7		0,3	0,3
7	2	59,8	55,8	70,9	0,6	2,5	0,8	0,3	0,4	0,4
9	2	45,2		59,1	3,2		2	0,4		0,1
10	2	72,1	72,7	74,2	0,7	1	1,9	0,5	0,3	0,2
11	2	70	82,2	72,2	1,9	1	0,5	0,3	0,2	0,2
20	2	72,3	66		1,4	2,9		0,3	0,3	
21	2	64	73,2	44,5	2,1	0,6	0,7	0,7	0,4	0,3
24	2			63,8			2,6			0,9
26	2	62,4	67,1		1,4	1,7		0,6	0,6	
27	2	79,3	71,3	76,2	0,6	0,4	0,7	0,4	0,4	0,6
28	2	93,2	84,8		0	0,3		0	0,2	
30	2	50,3	80,7	64,8	1,8	0,2	0,3	0,5	0,1	0,2
35	2		77,5	77		1,4	0,7		0,4	0,2
38	2	71,5	90,7	69,1	2,8	0,2	0,9	1,1	0,4	0,7
43	2									
45	2	72,4	61,6		1,4	0,7		0,5	0,4	
49	2	70,2			1,6			0,2		
50	2	64,3			7,7			0,9		
53	2	75,9		77,4	0,7		0,5	0,3		0,2
57	2	73,8	72,8		0,9	0,3		0,5	0,2	
58	2		50,1	61,6		0,4	0,7		0,5	0,9
60	2	68,6			3,9			0,6		
63	2	58			0			1		
65	2	69	67,8	70,5	1,6	1,3	1,9	0,5	0,5	0,3
71	2	61,9		71,2	2,3		1,1	0,4		0,2
75	2									
79	2		66,4	82,1		2,6	1		0,3	0,1

6. Tabellen

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	Neutrophile (%)			Eosinophile (%)			Basophile (%)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
80	2									
84	2	54,7	66,6		1,7	1,2		0,3	0,2	
90	2		58,8			4,5			0,5	
92	2	73,5			1,6			0,5		
93	2									
95	2	76,8	64,5	73,1	1,1	3,1	2,6	0,6	0,6	0,6
99	2	73,8			1,6			0,4		
101	2	77,3		84,6	2,2		0,9	0,4		0,2
4	3		72,3	75,2		1,6	1		0,3	0,2
8	3		66,8	67,9		0,5	1,3		0,2	0,3
12	3		61,2	61,8		1,8	4,4		0,5	0,5
13	3	51,4	62,9	68,9	3	2,8	1,6	0,7	0,4	0,4
14	3	55,6	55,6	62,5	1,8	1,8	2	0,8	0,8	0,5
17	3	53,6	75,1		1,8	0,8		0,9	0,5	
23	3	71,5	72,2	66,8	1	1	1,1	0,3	0,3	0,2
29	3	66,9			4,9			0,4		
32	3		50,9	64,1		4,8	5,2		1,1	1,2
33	3	65			3,9			0,5		
37	3	70,5	58,6	72,6	1,3	0,8	1,5	0,5	0,4	0,4
41	3	60,1	73,6	72,8	2,8	2,4	1,6	0,7	0,4	0,3
44	3	68,3	65,1	69,7	4,3	1,9	3	0,6	0,3	0,3
46	3	57,8		69,9	3,4		2,1	0,7		0,5
51	3	64,5	60,7		1,2	1,7		0,6	0,7	
54	3	69,1		76,7	2,8		1,5	0,1		0,5
55	3	72	66,3	66,2	1	1,1	0,7	0	0,2	0,3
59	3									
62	3	70,3	63,8		1,2	0,7		0,3	0,4	
68	3	79,8	74,6	76	2,9	4,5	4,6	0,4	0,4	0,4
69	3	63,6			3,5			0,6		
73	3			70,9			2,8			0,6
74	3	52,4	45	58,5	3,2	3,9	3,2	0,6	0,4	0,5
76	3	70,7			6,8			0,6		
77	3	50,6	71,2		2,7	0,9		0,3	0,2	
85	3	61,4	62,2		0,8	0,8		0,6	0,3	
86	3		70,8	64,4		0,4	1,8		0,3	0,2
87	3		92,3	77,2		0,1	0,2		0,2	0,1
89	3		55,3	64,3		3,4	2,1		1,3	0,6
97	3	67,2			0,8			0,5		
98	3	47,6	63,9	60,6	2,5	0,9	0	0,4	0,3	0,4
100	3	51,7		72,9	3,6		1,3	1,2		0,5

6. Tabellen

Tabelle 9: Differentialblutbild-Teil 2

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	Lymphozyten (%)			Monozyten (%)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
1	1	31	12,9	28,1	8	1,8	6
2	1		28,5	21,7		6,6	6,1
5	1	19,2	19,2	19,5	7,5	7,7	7,9
6	1	17,6	12,7		1,3	4,1	
15	1	24,4	23,1		4,2	4,5	
16	1	17,7	13,1	15,3	5,4	4,4	6,9
18	1	29,5	11,8	21	7,3	5,3	7,6
19	1		16,6	24,7		4,5	4,9
22	1	22,1	7,5		7,5	1,4	
25	1	18,7	10,6	9,3	8,3	5,3	4,4
31	1	29	29,9	20,8	5,1	4,5	3,7
34	1	19,8	21,9	26,4	4,3	6,6	4,8
36	1	21,2	9,6	18,5	6,5	9	7,2
39	1	19,1			9,6		
40	1	25,4	27,3	17	9,3	8,7	10,4
42	1	19,4	5,5	18,6	7,8	2,2	9,7
47	1			22,6			5,6
48	1	23,2	23,4	18,9	7,5	5	7
52	1	19	8,8		5,5	5	
56	1	14,4	26,2	26,7	6,1	6,3	6,5
61	1						
64	1	24,1	27,8	17,9	5,5	6	5,2
66	1		28,2	6,7		6,7	5,6
67	1	19,2	36,7	16,8	8	7	6,8
70	1						
72	1			32,8			6,2
78	1	26,5	33,3	24,9	5,1	6,2	6,3
81	1	17			5,2		
82	1		33,6	30,9		3,8	4,4
83	1	15,6	18,3	13,3	6,1	5,1	6
88	1		29,1			6,4	
91	1	22,2			6,3		
94	1			16,5			7,5
96	1						
102	1						
3	2		31,2	22,3		6,3	7,3
7	2	29	32,3	21	6,4	6,5	5,3
9	2	41,6		30,5	6,7		8,3
10	2	16,3	18,3	17,2	5,5	5,8	6,5
11	2	20,9	11,9	19,9	5,9	4	5,8
20	2	18,8	22,9		5,4	6,1	
21	2	24,9	18,5	48,9	6,5	5,2	4,3
24	2			25,4			5,4
26	2	27,1	23,5		5,4	4,9	

6. Tabellen

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	Lymphozyten (%)			Monozyten (%)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
27	2	12,7	17	14	5,2	7,1	5,8
28	2	3,9	8,7		2,1	4,9	
30	2	35,7	17,7	25,9	8,9	0,8	7,1
35	2		14,6	16,8		4,2	4,1
38	2	17,9	6,4	21,9	4,9	1,7	5,5
43	2						
45	2	17,7	25,9		6,5	9,2	
49	2	19,9			5,7		
50	2	14,7			12,4		
53	2	15,3		13,7	6,1		6,8
57	2	17,8	20,6		5,5	4,1	
58	2		43,3	31,5		3,3	3,5
60	2	19,4			6		
63	2	34			6		
65	2	14,5	17,6	12,9	11	9,3	10,8
71	2	27,7		19,8	6,2		6,3
75	2						
79	2		21,9	11,3		7,2	4,8
80	2						
84	2	33,2	22,4		7,7	7,9	
90	2		22,7			8,4	
92	2	16,5			6,3		
93	2						
95	2	13,3	22,6	14	7,5	7,4	8,5
99	2	16,3			6,2		
101	2	14,3		9,7	4,8		4,1
4	3		18,8	16		5,4	6,7
8	3		22,2	18,6		9,1	10,8
12	3		25,3	20,7		9,3	10,7
13	3	36,3	26,8	20,8	6,5	5,6	7,3
14	3	35,2	35,2	27,9	5	5	2
17	3	33,5	20,7		8	1,8	
23	3	18,9	18,6	22,4	6,5	6,5	9,5
29	3	19			7,2		
32	3		33,3	20,7		7,4	7,2
33	3	24,4			4,8		
37	3	18,8	30,7	17,1	6	5,5	6,2
41	3	27,2	17,4	16,6	6,9	4,6	7,2
44	3	19,1	26,4	19,3	5,6	5,2	6,5
46	3	27,9		17,2	8,4		8,9
51	3	28,5	29,7		3,8	5,3	
54	3	21,6		14,8	6,4		4,7
55	3	20	22,4	21,2	6	8	8,8
59	3						
62	3	19,5	25		5,7	6,3	
68	3	9,8	10,3	9,2	4,9	6,5	6,9

6. Tabellen

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	Lymphozyten (%)			Monozyten (%)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
69	3	24,4			6,5		
73	3			18,8			6
74	3	37,7	44,3	31,7	4,2	4,7	4,2
76	3	13,9			6,7		
77	3	34,9	21,4		8,5	4,8	
85	3	27,2	24,9		7,6	8,5	
86	3		20,1	23,3		5,6	7,8
87	3		5,9	15,2		1	6
89	3		32	24,5		5,3	6,3
97	3	25,4			4,2		
98	3	37,5	26,7	26,5	12	6,4	8,7
100	3	32,5		17,4	7,2		6

Tabelle 10: Blutbild-Teil 1

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	Hämoglobin (g/dl)			Erythrozyten (Mio/µl)			Thrombozyten (Tausd/µl)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
1	1	15,9	16,4	16,2	5,3	5,51	5,34	225	246	257
2	1	16,4	17,1	17	5,13	5,5	5,44	188		186
5	1	13,8	14,3	13,7	4,48	4,53	4,47	155	139	143
6	1	14,5	13,2	12,1	4,75	4,22	3,95	315	291	277
15	1	13,7	12,7	13,8	4,11	3,72	4	231	225	272
16	1	13,2	12,3	12	4,32	4	3,98	359	311	334
18	1	14,3	14,2	14,5	4,92	5,01	4,81	287	291	279
19	1	15,4	15,2	15,9	4,8	4,94	5,03	315	338	364
22	1	14,5	15		4,68	4,77		254	222	
25	1	16,2	16,3	17	5,47	5,53	5,68	181	174	175
31	1	14,2	14,2	13,2	4,8	4,64	4,44	352	324	310
34	1	14,8	13,5	15,1	4,72	4,44	4,88	290	247	320
36	1	13	13,4	14,5	4,38	4,39	4,71	164	187	220
39	1	13,9	13,5	14,8	5,59	5,41	6,11	233	225	242
40	1	11,6	10,2	11,9	4,58	3,77	4,44	345	310	340
42	1	14,5	14,1	15,5	4,98	4,75	5,3	257	243	265
47	1	12,9	11,6	13,2	4	3,55	4,08	290	281	311
48	1	14,6	14,1	15,2	5,03	4,87	5,29	231	236	259
52	1	12,5	12	12,3	4,31	4,23	4,08	287	260	226
56	1	14,6	14,1	15,1	5,07	5,03	5,46	325	332	379
61	1	14,7	14,6	15,1	4,74	4,8	4,96	173	171	183
64	1	15,8	14,5	15,7	5,17	4,7	5,19	267	234	265
66	1	17,1	15,9	15,6	5,69	5,3	5,15	317	304	284
67	1	15,9	16,8	18,6	4,9	5,18	5,84	183	169	188
70	1	14,9	14,3	15,1	5,03	4,92	5,18	218	204	211

6. Tabellen

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	Hämoglobin (g/dl)			Erythrozyten (Mio/µl)			Thrombozyten (Tausd/µl)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
72	1	13,9	13,2	13	4,66	4,47	4,35	135	130	126
78	1	13,4	12,7	13,6	4,56	4,29	4,65	250	240	248
81	1	14,2	13,1	14,1	4,4	4,04	4,4	282	239	230
82	1	16	15	16,3	4,86	4,55	4,92	270	254	298
83	1	14,7	15,6	14,2	5,1	5,49	5,06	461	404	405
88	1	13,6	12,8		5,02	4,82		204	175	
91	1	12,2		12,5	3,85		4,09	924		696
94	1	15,8	13,4	12,9	5,32	4,77	4,66	208	158	165
96	1	15,2	13,9	12,1	4,7	4,24	3,78	322	268	246
102	1	17,1	14,6	15,8	5,4	4,74	5,19	244	245	253
3	2	14,8	13,8	14,1	4,5	4,17	4,28	303	248	257
7	2	16,2	15,6	15,2	5,11	4,77	4,62	245	238	233
9	2	12,8		13,4	4,04		4,28	288		290
10	2	13,4	11	12,6	4,38	3,41	4,14	333	258	275
11	2	15,3	16,4	15,6	4,97	5,03	4,64	184	164	186
20	2	15,3	14,3		4,9	4,59		269	234	
21	2	16,9	16,6	17,1	5,74	5,55	5,76	222	240	266
24	2	15,8	13,7	14,8	4,9	4,19	4,61	205	185	257
26	2	14,2	14,1	13,2	4,34	4,39	4,03	130	128	137
27	2	10,6	11,8	11,8	3,59	4,07	4,1	124	152	165
28	2	10,6	9,7	9,7	3,62	3,22	3,24	407	390	348
30	2	15,3	16,2	16,4	4,79	5,21	5,2	187	201	237
35	2	15,1	11,8	14,9	4,7	3,79	4,55	176	159	207
38	2	16,4	15,5	15	5,34	4,86	4,73	310	313	300
43	2	16,4			5,4			162		
45	2	16,7	15,8		5,33	5		244	228	
49	2	13,1		13,4	4		4,04	214		239
50	2	14,2	13,1	13,5	3,99	3,77	3,83	225	270	307
53	2	15,5		14,9	4,98		4,82	221		189
57	2	15,3	14	14	5,13	4,79	4,7	451	371	413
58	2	14,1	13,7	13,9	4,4	4,35	4,36	170	178	154
60	2	14,8	14,2		5,03	4,79		336	296	
63	2	12,3	12,4	12,8	3,71	3,79	3,9	392	361	397
65	2	15,5	15,2	13,7	4,83	4,8	4,34	266	236	225
71	2	15,7	14,2	15,1	5,24	4,57	4,96	212	154	202
75	2			14,3			4,63			267
79	2	15,4	13,8	14,3	4,9	4,4	4,57	261	170	177
80	2	15	13,6	14,6	4,63	4,22	4,51	312	293	313
84	2	13,6	14,2	13,1	4,66	4,87	4,41	250	229	207
90	2	15,4	14,3	15,2	4,68	4,5	4,56	307	291	309
92	2	15,5		16,1	5,11		5,39	242		286
93	2	14,8	14,6		4,8	4,61		243	247	
95	2	13,5	11,8	12,7	4,58	4,17	4,55	530	388	473
99	2	15,8	14,5	15,6	4,86	4,51	4,72	195	178	187
101	2	13		12,9	4,54		4,61	279		350

6. Tabellen

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	Hämoglobin (g/dl)			Erythrozyten (Mio/µl)			Thrombozyten (Tausd/µl)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
4	3	15,4	14,9	15,1	4,69	4,66	4,57	216	218	190
8	3	13,7	13,1	12,1	4,9	4,57	4,42	227	233	248
12	3	15,7	14,3	14,2	4,92	4,51	4,68	143	146	119
13	3	12,6	12,3	13,4	4,22	4,02	4,56	251	227	234
14	3	14,5	14,5	15,2	4,94	4,94	5,14	263	263	288
17	3	13,4	13,9		4,76	4,91		322	323	
23	3	11,5	10,4	10,3	3,67	3,34	3,42	295	266	280
29	3	14,7	15	14,7	4,54	4,65	4,5	266	277	248
32	3	13,3	12,6	12,5	4,26	4,27	4,17	263	308	287
33	3	15,6	14,5	15	5,06	4,68	5,02	248	259	266
37	3	14,4	12,9	12,9	4,37	3,91	4,03	381	353	361
41	3	14	13,4	13,9	4,71	4,28	4,44	247	224	239
44	3	14	12,3	13,3	4,34	4,05	4,24	254	231	243
46	3	15,1	13,3	13,9	4,81	4,34	4,55	223	225	222
51	3	15,7	13,5	15,1	4,78	4,11	4,46	207	244	230
54	3	13,2		12,4	4,6		4,28	280		304
55	3	13,9	12,8	13,8	4,48	4,13	4,53	226	206	213
59	3	14,3			4,58			101		
62	3	14,8	14,6	14,4	4,8	4,8	4,68	289	274	263
68	3	14,5	15,3	15,5	4,76	5,15	5,09	174	199	213
69	3	16,6	15	15,5	5,28	4,79	4,89	219	215	240
73	3		14,8	16		4,76	5,22		153	166
74	3	16,4	14,9	16	5,34	4,83	5,13	214	196	197
76	3	13,6			4,3			176		
77	3	14,3	13,9	13,7	4,47	4,32	4,13	298	258	233
85	3	14,4	13,9	13,3	4,5	4,29	4,07	240	225	210
86	3	14,6	13,7	14	4,75	4,56	4,68	209	196	194
87	3	15,6	14,8	13,5	5,1	5,01	4,5	270	260	284
89	3		15,2	15,3		4,82	4,9		247	263
97	3	14,5	13,8	14,5	4,44	4,18	4,44	275	256	283
98	3	14,9	13,8	15,4	4,85	4,67	5,18	246	236	246
100	3	13,3		14,3	4,33		4,76	249		300

Tabelle 11: Blutbild-Teil 2

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	Hkt (%)			Leukozyten (1/l)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
1	1	46,9	49,1	48,3	5800	7410	8780
2	1	45,9	48,8	47,7	5740	6420	6240
5	1	40,4	39,9	40	7420	8070	7870
6	1	44	38,7	36,8	10380	10640	8340
15	1	40,2	36,4	39,7	6240	5220	6760

6. Tabellen

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	Hkt (%)			Leukozyten (1/l)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
16	1	39,9	36,4	35,9	8200	9040	8190
18	1	42,8	43,6	41,1	6710	8400	10180
19	1	44,6	45,2	45,7	12500	13700	9300
22	1	42,3	43,8		5320	3940	
25	1	48	48,8	50,8	4820	5710	6760
31	1	41,2	41	38,5	11510	12910	10080
34	1	42,8	39,7	44,5	10580	7610	10510
36	1	38,5	38,3	42,3	9020	12100	11280
39	1	42,9	41,1	47,5	4920	5090	7490
40	1	37,6	31,4	37,4	5030	4190	5420
42	1	43	41,1	45,6	7600	14200	11850
47	1	39,3	34,9	39,9	5500	6450	9930
48	1	43,4	41,1	45,3	7270	9120	9180
52	1	38,7	37,8	37,1	8770	9050	8320
56	1	43,4	42,3	47,4	16510	11790	12540
61	1	43,7	43,1	45,1	3790	7800	4550
64	1	45,5	40,7	45,9	12200	12520	15510
66	1	48,6	44,8	43,5	8570	9220	8640
67	1	46,6	47,9	55	7930	8000	9370
70	1	41,5	39,9	42,9	4880	6690	7880
72	1	39,3	37,5	37,1	7770	8510	6260
78	1	38,4	36,5	38,9	6890	6300	6040
81	1	38,8	35,9	39,1	9280	7460	5990
82	1	46,9	42	46,8	6000	8560	8210
83	1	44,1	47,4	43,5	8130	8910	8380
88	1	40,5	37,3		6200	5600	
91	1	36,3		38	9270		8900
94	1	45,4	40,5	38,3	5890	5900	5140
96	1	44,7	38	33,6	5800	10810	7020
102	1	50	40,3	44,7	8050	8840	8080
3	2	46	40	41,5	9700	8120	8400
7	2	48,2	44,6	43,2	7490	7210	6390
9	2	37,7		38,2	6650		8480
10	2	39,6	31,2	38,3	7340	5990	5700
11	2	43,3	44,4	41,1	9540	13000	10590
20	2	45,9	43,1		7560	7580	
21	2	51,1	49,1	50,1	6720	8470	9820
24	2	46,5	38,9	44,6	6900	5910	9150
26	2	41,6	41,5	38	4710	5170	4260
27	2	30,9	34,8	36,9	3080	3610	4230
28	2	33,8	29,1	29,6	9570	11560	9590
30	2	44,3	47,9	48,7	7800	8360	12190
35	2	47	35,6	43	5300	7070	6430
38	2	48,9	43,6	42,7	12420	13530	11820
43	2	50			9200		

6. Tabellen

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	Hkt (%)			Leukozyten (1/l)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
45	2	46,7	42,5		5850	6310	
49	2	38,7		38,7	6090		7320
50	2	39,9	38,2	37,9	5560	5140	7600
53	2	43,6		42,6	7940		10060
57	2	46,9	42,6	42	11230	8660	9140
58	2	41,6	39,6	40,2	5600	8300	5820
60	2	43,6	41,4		10600	9290	
63	2	34,1	34,9	36,4	9320	9450	8280
65	2	44,3	43,2	39,8	8450	8900	8640
71	2	46,6	39,4	43,4	5450	6270	7470
75	2			43,9			8040
79	2	44,8	38,6	40,9	7480	5720	10190
80	2	44,6	39,6	42,4	6200	8010	8860
84	2	40,9	43,2	39	6360	8640	5560
90	2	45,4	41,7	42,7	7800	8600	9270
92	2	44,7		46,6	10380		10250
93	2	44	42		6520	12380	
95	2	39,3	34,3	38,6	8180	6530	8320
99	2	46	41,1	44,1	10220	9760	9540
101	2	39,5		39,7	8420		13060
4	3	44,5	43,9	43	5600	8780	6990
8	3	43	39,7	37,1	7600	7950	9770
12	3	47,8	43,3	45,1	7510	8130	7670
13	3	37,2	35,1	40,3	8680	7590	8530
14	3	43,4	43,4	45,6	8490	8490	9640
17	3	39,6	41,6		8400	8240	
23	3	33,3	30,2	30,8	9790	8500	9170
29	3	42,5	43	42,8	6540	8870	6030
32	3	38,2	38,9	36,8	6910	6890	7170
33	3	45,1	41,4	45,1	13310	16010	12510
37	3	41,1	36,4	38,8	8610	6340	8360
41	3	43,2	38,1	40,1	8310	8620	8360
44	3	39,9	36,5	37,4	7660	8620	9670
46	3	43,7	38,9	41,9	6680	7520	9160
51	3	43,9	36,7	41,8	5800	5300	5380
54	3	39		37,4	7800		9070
55	3	38,9	36	39,6	9100	8680	6450
59	3	40,1			6980		
62	3	42,3	42,7	41,3	13240	11460	9760
68	3	43,7	46,5	46,3	13670	13090	13570
69	3	46,3	41,7	43,4	8800	9830	10190
73	3		42,2	46,1		9880	9700
74	3	49,1	44,4	46,9	8230	8550	8780
76	3	42			7210		
77	3	41,3	39,9	38,7	7290	8760	7540
85	3	41,6	39	37,3	5540	6010	6400

6. Tabellen

Nr.	Therapie-arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	Hkt (%)			Leukozyten (1/l)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
86	3	43,4	39,7	41,3	5800	6710	6820
87	3	45,5	41,6	38,3	5700	8920	11360
89	3		41,4	43,2		5970	7650
97	3	42	39,6	42	7750	7990	9980
98	3	42,6	39,4	44	9100	10420	10660
100	3	39		43,1	7240		10160

Tabelle 12: Herzenzyme

Nr.	Therapie-arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	CK (U/l)			CK-MB (U/l)			Troponin (ng/ml)	
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA
1	1		181	119		16			<0,1
2	1	65	60						<0,1
5	1	83	91	63				0,8	1,2
6	1	54	48	45				<0,1	<0,1
15	1	84	81	68				<0,1	<0,1
16	1	81	57	71				<0,1	<0,1
18	1	166	173	249	11	22	37	<0,1	1,7
19	1	109	117	71				<0,1	
22	1	147	86	92			16	0	0
25	1	59	49	78				<0,1	<0,1
31	1		56	73					<0,1
34	1	86	51	56					<0,1
36	1	92		256			15	<0,1	
39	1	194	78	65	16			<0,1	<0,1
40	1		69	86					<0,1
42	1	220	185	281	14	15	20	<0,1	<0,1
47	1		79						<0,1
48	1	115	93	87	34			<0,1	<0,1
52	1	20	18	20				<0,1	<0,1
56	1	74	69	143				<0,1	0,4
61	1	114	65	95					<0,1
64	1	58	120	114				<0,1	0,1
66	1	114	71	66				<0,1	<0,1
67	1	87	74	110				0,1	0,2
70	1	114	96	106					<0,1
72	1	58	37	207			16		0,1
78	1	149	110	83				<0,1	<0,1
81	1	68	51					<0,1	<0,1
82	1	136	88	81					<0,1
83	1		132	88					0,4
88	1	167	116		3,9				<0,1

6. Tabellen

Nr.	Therapiearm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	CK (U/l)			CK-MB (U/l)			Troponin (ng/ml)	
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA
91	1	31	27	34				<0,1	0,1
94	1	64	48	47					<0,1
96	1		86	173			14		<0,1
102	1		87	87					0,38
3	2		131	113					<0,1
7	2	58	55	56				<0,1	<0,1
9	2	73	174	142		32		<0,1	
10	2	41	28	40					<0,1
11	2	65	59	57				<0,1	<0,1
20	2	125	86					<0,1	
21	2	94	57	61				<0,1	<0,1
24	2	90	77	77				<0,1	
26	2	91	71	68				0,8	
27	2	39	25	31				<0,1	<0,1
28	2	37	59	35					0,1
30	2	124	85	72				<0,1	<0,1
35	2	88	70	126					
38	2	101	88					<0,1	<0,1
43	2								
45	2	65	53	56				<0,1	<0,1
49	2	85	56	58				1,4	0,5
50	2	52	72	170			19	<0,1	0,5
53	2	78	53	85				<0,1	
57	2	68	47	86				0,3	<0,1
58	2	153	92	242	1,1		10		<0,1
60	2	66	36					<0,1	<0,1
63	2	19						0,2	
65	2	112	101	84				<0,1	<0,1
71	2	65	53	59				<0,1	0,1
75	2			57					
79	2	27	22	20					<0,1
80	2		93	102	2,7				<0,1
84	2	129	70	56				<0,1	<0,1
90	2	137	286	323		12	14		<0,1
92	2	139		82				<0,1	
93	2		38						<0,1
95	2	62	48	49				<0,1	<0,1
99	2	136	91	99				<0,1	<0,1
101	2	123		333			26	<0,03	
4	3	116	74	68					<0,1
8	3		117						<0,1
12	3		60	444			64		
13	3	168	132	89	15			<0,1	<0,1
14	3	118	118	164			19	<0,1	<0,1
17	3	54	46					<0,1	
23	3	128	57	64	19			3,4	0,6

6. Tabellen

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	CK (U/l)			CK-MB (U/l)			Troponin (ng/ml)	
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA
29	3	148	270	133		33		<0,1	5,6
32	3	30	34	49				<0,1	<0,1
33	3	80	62	67				<0,1	<0,1
37	3	88	64	59				<0,1	0,2
41	3	98	119	177			18		0,1
44	3	135	204	691		20	62	<0,1	0,7
46	3	53	45	52				<0,1	
51	3		74	98					<0,1
54	3	41		54				<0,1	
55	3	59	42	49				<0,1	<0,1
59	3	80		76					
62	3	130	91	75				<0,1	<0,1
68	3	154	114	103					0,1
69	3	69	61	61				<0,1	<0,1
73	3		85	90					
74	3	96	82	112				<0,1	0,1
76	3								
77	3	152	90	74				<0,1	<0,1
85	3	77	152	120				<0,1	0,1
86	3	68	60	108	14	7			<0,1
87	3	66	44	40					<0,1
89	3			53					<0,1
97	3	72	73	97				0,1	
98	3		86	77					<0,1
100	3	175		80	20			<0,1	

Tabelle 13: Gerinnung

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	PTT (s)			Quick (%)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
1	1	27	27	24	>120	77	92
2	1	28	27	27	98	96	93
5	1	28			100		
6	1	26	65	25	107	105	114
15	1				93		
16	1	29	29	28	96	92	98
18	1	27			105		
19	1	28	28		>100	93	
22	1	31			96		
25	1	26			87		
31	1	28	27		105	105	

6. Tabellen

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	PTT (s)			Quick (%)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
34	1	28	29	31	105	101	107
36	1	26		30	100		98
39	1	29		25	96		92
40	1	28	32	27	89	87	96
42	1	>160	35	25	86	100	95
47	1	30			115		
48	1	31		27	103		101
52	1	26			103		
56	1	29	32	29	89	89	81
61	1	59	49	33	42	48	49
64	1	27			93		
66	1	26			92		
67	1	57		51	52		53
70	1	33			60		
72	1	23			109		
78	1	29	39	29	111	111	111
81	1	25	28		72	69	
82	1	30			96		
83	1	29			111		
88	1	26			>100		
91	1	24			>120		
94	1	28		28	>120		>120
96	1	25			>100		
102	1	34			103		
3	2	31			113		
7	2	30			105		
9	2	30		27	109		103
10	2	28			93		
11	2	30	31		109	96	
20	2	28	30		111	105	
21	2	30			96		
24	2		34	28	>100	105	105
26	2	28	28	29	103	92	103
27	2	31	37	29	101	92	105
28	2	33		28	85		80
30	2	28			93		
35	2		28		107	105	
38	2	29			86		
43	2	34			104		
45	2	28		27	105		103
49	2	26			107		
50	2	25			116		
53	2	27		28	95		90
57	2	41		23	103		107
58	2	28			>100		
60	2	25			96		

6. Tabellen

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	PTT (s)			Quick (%)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
63	2	40			72		78
65	2	28	34	28	98	95	92
71	2	29			96		
75	2			30			111
79	2				98		
80	2	36		30	>100		101
84	2	31	29	29	117	110	89
90	2	32	26	26	>100	>120	>120
92	2	25			>120		
93	2	36			100		
95	2	25	26	26	101	85	95
99	2	37			36		
101	2	29		30	>120		>120
4	3	26			>100		
8	3	35			59		
12	3	28	34	27	86	73	68
13	3	26	40	25	105	96	96
14	3	25			87		
17	3	26			>120		
23	3	24			103		
29	3	28	28	30	105	103	114
32	3	28		32	109		103
33	3	26			119		
37	3	27	27		115	111	
41	3	25			105		
44	3	31		28	83		81
46	3	33			52		
51	3	32			>100		
54	3	29			125		
55	3	28		26	86		98
59	3	28			92		
62	3	25			93		
68	3	37	30	29	32	55	48
69	3	31			109		
73	3		30	29		93	83
74	3	25		27	119		102
76	3	39	31			40	
77	3	30	30	29	>120	97	>120
85	3	34		29	62		78
86	3	32	>160		>100	88	
87	3	29	32	24	>100	>120	119
89	3		24			>120	
97	3	28	29	29	>120	>120	>120
98	3	27		26	>100		>120
100	3	29			>120		

6. Tabellen

Tabelle 14: Schilddrüsen- und Nierenparameter

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	TSH (mU/l)			Kreatinin (mg/dl)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
1	1	1,44			0,97	1	1
2	1	0,72			1,1	1,1	1,2
5	1	0,73			1,28		
6	1	1,58			1,5	1,3	1,3
15	1				0,9		
16	1					0,9	1
18	1	1,1			1,1		
19	1	1,04			0,99		0,2
22	1	0,52			1		
25	1	1,71			1,3		0,1
31	1	2,14					1
34	1	0,24			1,1		
36	1	2,84		1,14	1,2		1,2
39	1	0,44			1,1		1,3
40	1	0,41			1,4		1,3
42	1	1,11			1	1	1
47	1	1,2			0,98	0,9	1,2
48	1	0,73			1,2		
52	1	0,08			1,1		1,1
56	1	0,51				0,8	1
61	1	0,22			0,9	0,9	1,1
64	1	1,12			1	0,9	1
66	1	0,55			1,2		
67	1	1,64			1	0,9	1
70	1	0,35			1	0,9	1,1
72	1	1,72			1	0,6	1
78	1	1,72			1		
81	1	1,9			1		1
82	1	2,15			1,08	1	0,9
83	1	0,36			1	0,8	0,8
88	1	2,39			1,15	1	
91	1	1,79			0,8		0,8
94	1	1,58		0,61	1,2	0,9	1
96	1	1,55			0,97	0,8	0,8
102	1	1,38			1	0,7	0,8
3	2	2,64			1,03		
7	2	0,84			1		
9	2	0,01			1		0,8
10	2	2,27			1,2		
11	2	0,92			1,1	1	
20	2	0,85			1,2	0,9	
21	2	0,95			1,3		
24	2	4,42			1,1	1,1	1,3

6. Tabellen

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	TSH (mU/l)			Kreatinin (mg/dl)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
26	2	0,83			1	1	0,9
27	2	0,88			1,3	1	
28	2	0,24			1		0,8
30	2	2,35			1,3		1,6
35	2	1,5			0,99		
38	2	2,13			0,9	1	1,1
43	2	2,68			1,1		
45	2	1,08			1,2		
49	2	1,08			1		1,1
50	2	1,29			0,9		
53	2	2,66		1,58	1		0,9
57	2	1,57			1,1	0,7	1,2
58	2	0,85			0,95		1
60	2	1,02			0,9	1	
63	2	0,55			0,8		1
65	2	0,23	0,18	0,36	0,9	0,7	0,9
71	2	1,02			1,1	0,9	1,2
75	2						0,8
79	2	0,25			0,88		
80	2	0,31			1,25		1,2
84	2	0,87			1	1	1
90	2	0,3			0,86		
92	2	0,5			0,9		1,2
93	2	0,64			1	0,8	
95	2	2,92	1,49	3,02	1,1	0,9	0,9
99	2	2,55			1,2	1,1	
101	2	0,88			1,2		2,1
4	3	2,47			1,03		
8	3	0,69			0,77		
12	3	0,89	0,26	0,2	1,2	1,3	1,2
13	3	0,68	0,51	0,55	1	1	1,1
14	3	2,61			1,4		
17	3	7,9			1		
23	3	3,3			1		
29	3	0,84			0,9	1,1	1,1
32	3				1,1	1	1,2
33	3	0,15			1,1		
37	3	2,82			0,84		1,1
41	3	0,67			1,3	1	1,3
44	3	0,86			0,9		
46	3	1,44			1	1	1
51	3	0,86			1,02	0,7	1,1
54	3	1,4			1,01		1,1
55	3	1,14			1,1		0,9
59	3	4,96			0,9		

6. Tabellen

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	TSH (mU/l)			Kreatinin (mg/dl)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
62	3	0,53			0,9		
68	3	0,3			1,2		
69	3	1,08			0,9	0,8	
73	3					1	1,1
74	3	0,82			0,6	0,6	0,8
76	3	0,38			1,4		
77	3	1,87		1,17	1		
85	3	1,83			0,9		0,8
86	3	<0,01	<0,01		0,97	0,6	0,8
87	3	1,26			1	0,8	1,7
89	3	8,48			0,8	0,7	0,8
97	3	0,65			0,7	0,8	0,8
98	3	0,73		0,62	1	0,8	1
100	3	0,91			0,8		1

Tabelle 15: Elektrolyte

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	Natrium (mmol/l)			Kalium (mmol/l)			Calcium (mmol/l)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
1	1	140	141	139	3,7	3,9	4		2,4	2,4
2	1	142	139	140	3,9	3,9	3,4	2,2	2,4	2,4
5	1	142			4,8					
6	1	140	137	143	3,8	3,6	3,6	2,4	2,2	
15	1	138			3,6					
16	1	144	143	144	4	3,8	4		2,1	2,1
18	1	136			4			2,4		
19	1	140	140	145	3,9	3,7	3,8			
22	1	141			4,3			2,2		
25	1	139	140		5,4	4		2,2		
31	1	142		140	4,2			2,3		
34	1	141	139	140	4,3	3,9	3,9			
36	1	140		138	3,5		3,8	2,2		
39	1	139		136	4,2		4,1	2,3		2,4
40	1	143	141	141	4,2	3,7	3,9	2,6		
42	1	140	137	139	4,2	4,1	4,1	2,2	2,2	
47	1	140	139	140	4,74	4,3	4,1			
48	1	143		141	4,7		4,1	2,4		
52	1	143		143	4,2		4,2	2,3		2,4
56	1	142	140	144	3,9	3,8	4,2			2,3
61	1	142	139	140	4,2	3,8	4,1	2,2		

6. Tabellen

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	Natrium (mmol/l)			Kalium (mmol/l)			Calcium (mmol/l)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
64	1	140	141	141	3,9	3,6	3,8	2,2	2,2	2,2
66	1	140			4,2			2,4		
67	1	142	140	141	4	3,9	4,2	2,1		
70	1	141	140	142	3,7	3,5	4,6	2	2	2,1
72	1	142	146	141	4	2,8	4,3		1,6	2,3
78	1	142	144	142	4,1	3,9	4,4	2,3		
81	1	137	143	141	4,2	3,9	3,9	2,2	2,1	
82	1	146	140	137	4,1	3,7	4,4	2,3		1,25
83	1	139			3,7			2,2		
88	1	143						2,45		
91	1	142		138	4,2		4	2,1		2,2
94	1	144	141	141	3,8	3,9	4		2,2	2,2
96	1	145	144		4,9	3,5	3,6		2,2	2,1
102	1		138	137	5,41	3,5	3,4		2,2	2,4
3	2				4,7					
7	2	141			4,9			2,3		
9	2	142		141	4,1		3,8	2,3		2,3
10	2	141			5,1			2,5		
11	2	142	139		3,5	3,6		2,2	2,3	
20	2	141	143		3,9	3,9		2,2		
21	2	142	142	142	4,5	3,9	3,9	2,4		
24	2	139	134	140	4,7	3,9	4,1	2,38		2,2
26	2	142	143	140	4,8	4,1	4,3	2,3		2,1
27	2	137	136		4,7	3,7		2,3	2,2	
28	2	140		140	3,5		3,2	1,8		2,1
30	2	141		143	4,8		4,3	2,2		2,4
35	2	142		139	3,9		3,6			
38	2	141	138	143	4,5	4,2	4,2	2,4		
43	2				4,6					
45	2	140		139	4,3		3,8	2,2		
49	2	143		142	4,2	4,2	4,3	2,2		
50	2	140			4,4			2,4		
53	2	141		142	3,9		4	2,5		2,3
57	2	139	140	136	4,3	3,2	4,2	2,4	1,8	2,5
58	2	146	142	142	4,8	3,9	4,3			
60	2	145	141		4,5	3,7		2,4		
63	2	139		134	4		4,4	2,2		2,4
65	2	143	142	142	3,8	3,3	4,2	2,2		
71	2	141	139	141	4,6	3,5	3,8	2,5		
75	2			143			4,6			2,3
79	2	141			4,5					
80	2		137	137	4,4	3,6	3,9	2,49		2,3
84	2	141	139	138	3,7	4,3	3,8	2,3	2,3	2,2
90	2	136			5,4					
92	2	144		139	4,2		3,9	2,2		2,4

6. Tabellen

Nr.	Therapie- arm: 1= Paclitaxel, 2= BMS, 3=DES	Natrium (mmol/l)			Kalium (mmol/l)			Calcium (mmol/l)		
		VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA	VU	4h nach PTCA	24h nach PTCA
93	2		139		4,45	3,9			2,2	
95	2	141		139	3,8		4,5	2,3		2,2
99	2	141	138	139	4,5	3,9	4,1	2,4	2,2	2,3
101	2	135		129	4,5		5	2,3		2,2
4	3	137			4,7					
8	3	141			4,4					
12	3	145	140	144	3,7	3,5	3,4	2,3	2,3	2,3
13	3	139	139	141	4,8	4,1	4,1	2,4	2,4	2,4
14	3	142			4			2,5		
17	3	143			4					
23	3	141			4,3			2,2		
29	3	145	139	141	4	3,9	4	2,3	2,3	2,3
32	3	138	136	140	4,2	3,9	4,2	2,5		
33	3	145			4,6			2,2		
37	3	138	137	136	4	3,7	3,3			
41	3	143			5,3	4	4,1	2,3		
44	3	147	141	142	3,9	3,8	3,9			
46	3	143	139		4,6	3,7		2,4		
51	3		138	138	4,2	3,6	3,6	2,29		
54	3	138		136	4,86		3,8			
55	3	139		138	3,9		4,1			
59	3	137		138	4,5		4,5	2,3		2,3
62	3	141		136	4		3,8	2,3		
68	3	147	145	146	4,4	4	4,5	2,1		
69	3	139	139	140	4	4	4,1	2,1	2,1	
73	3		140	143		3,9	4,4		2,2	2,2
74	3	144	142	140	3,8	3	3,8	2,4	2,1	2,3
76	3	145			4,7			2,2		
77	3	143		141	3,7		3,8	2,3		
85	3	135		135	4,1		3,8	2,2		
86	3	142	142	141	5	3,4	4,6		1,6	2,2
87	3	145	136	137	4,8	3,4	3,8			0,23
89	3	137	141	138	3,9	3,6	4,1	2,5	2,3	2,5
97	3	144	140	141	4	3,9	4,4	2,4	2,4	2,4
98	3	144	143	142	4,4	3,7	4,1	2,4	2,2	2,3
100	3	141		144	3,9		3,8	2,2		2,4

6. Tabellen

Tabelle 16: EKG

Nr.	Th. arm	Voruntersuchungs- EKG							EKG-Änderg. (1= ja)	EKG nach Prüftherapie						
		EKG	Lage- typ	Normzeit (0=ja)	EBS (0= nein)	EABS (0= nein)	ERBS (0= nein)	Ischämie- zeichen (0= nein)		EKG	Lage- typ	Norm- zeit (0=ja)	EBS (0= nein)	EABS (0= nein)	ERBS (0= nein)	Ischämie- zeichen (0= nein)
1	1	EABS	NT	0	0	R-Verlust in V1,V2	0	0	1	unauffällig	NT	0	0	0	0	0
2	1		NT	0	0	0	unspec. ST asz.	0	0		NT	0	0	0	unspec. ST asz.	0
5	1		ÜLT	LSB	LSB	LSB	LSB	0	0		ÜLT	LSB	LSB	LSB	LSB	0
6	1	EABS	LT	0	0	fehl.R-Progr. in V1-V6	0	0	1	unauffällig	LT	0	0	0	0	0
15	1		NT	0	0	0	neg.T in III, aVF, V1	0	0		LT	0	0	0	neg.T in III, aVF	0
16	1	nd							nu.bar		NT	0	0	0	0	0
18	1		LT	verl. PQ	0	R-Verlust in V1-V4	0	0	0		LT	verl. PQ	0	R-Verlust in V1-V4	0	0
19	1		NT	0	0	0	0	0	0		LT	0	0	0	0	0
22	1		ÜLT	0	0	RSB in V1,V2	flaches T in V4-V6	0	0		ÜLT	0	0	RSB in V1,V2	flaches T in V4-V6	0
25	1		ÜLT	0	0	Q in I,II	0	0	0		ÜLT	0	0	Q in I,II	0	0
31	1		LT	0	0	0	unspec. ST-Hebg. in V2-V3	0	1	EABS	LT	0	0	inkompl. RSB	unspec. ST-Hebg. in V2-V3	0
34	1		LT	0	0	kompl. RSB	0	0	0		LT	0	0	kompl.RSB	0	0
36	1		NT	0	0	0	0	0	0		NT	0	0	0	0	0
39	1		NT	0	0	0	0	0	nu.bar	nd						
40	1		LT	0	0	0	0	0	0		LT	0	0	0	0	0

6. Tabellen

Nr.	Th. arm	Voruntersuchungs- EKG							EKG-Änderg. (1= ja)	EKG nach Prüftherapie						
		EKG	Lage- typ	Normzeit (0=ja)	EBS (0= nein)	EABS (0= nein)	ERBS (0= nein)	Ischämie- zeichen (0= nein)		EKG	Lage- typ	Norm- zeit (0=ja)	EBS (0= nein)	EABS (0= nein)	ERBS (0= nein)	Ischämie- zeichen (0= nein)
42	1		ÜLT	0	0	LAH	0	0	0		ÜLT	0	0	LAH	0	0
47	1		NT	0	0	0	neg. T in V1, V2	0	0		NT	0	0	0	neg. T in V1, V2	0
48	1		LT	0	0	0	0	0	0		LT	0	0	0	0	0
52	1		LT	0	0	0	0	0	nu.bar	nd						
56	1		NT	0	0	Q in II, III, aVF	0	0	0		NT	0	0	Q in II, III, aVF	0	0
61	1		ÜLT	un- beurteilbar bei VHF	VHF	LAH	0	0	0		ÜLT	un- beurteil- bar bei VHF	VHF	LAH	0	0
64	1		NT	0	0	Q in I, aVL	neg. T in V5, V6, I, aVL	0	0		NT	0	0	Q in I, aVL	neg. T in V5, V6	0
66	1		LT	0	0	0	neg. T in I, aVL, V6	0	0		LT	0	0	0	neg. T in I, aVL, V6	0
67	1		ÜLT	un- beurteilbar bei VHF	LSB, VHF	LSB	bei LSB un- beurteilbar	bei LSB unbe- urteilbar	0		ÜLT	un- beurteil- bar bei VHF	LSB, VHF	LSB	bei LSB un- beurteilbar	bei LSB unbe- urteilbar
70	1		NT	0	0	fehl. R- Progr. in V1- V3	biphas. T in V2, V3, neg. T in V4	0	0		NT	0	0	fehl. R- Progr. in V1- V3	biphas.T in V3, V4	0
72	1	nd							nu.bar	nd						
78	1		NT	verl. PQ	0	AV-Block 1°	0	0	0		NT	verl. PQ	0	AV-Block 1°	0	0

6. Tabellen

Nr.	Th. arm	Voruntersuchungs- EKG							EKG-Änderg. (1= ja)	EKG nach Prüftherapie						
		EKG	Lage- typ	Normzeit (0=ja)	EBS (0= nein)	EABS (0= nein)	ERBS (0= nein)	Ischämie- zeichen (0= nein)		EKG	Lage- typ	Norm- zeit (0=ja)	EBS (0= nein)	EABS (0= nein)	ERBS (0= nein)	Ischämie- zeichen (0= nein)
81	1		ÜLT	0	0	LAH, inkompl. RSB	0	0	0		LT	0	0	LAH, inkompl. RSB	0	0
82	1		NT	0	0	0	0	0	0		NT	0	0	0	0	0
83	1		NT	0	0	Q in II, III, aVF	0	0	0		NT	0	0	Q in II, III, aVF	0	0
88	1		NT	0	0	0	0	0	0		NT	0	0	0	unspez. ST- Hebg. in V2- V6	0
91	1	EABS	LT	0	0	fehl. R- Progr. über Vorderwand	prä- terminal neg. T in V3-V4, terminal neg. T in V1,V2	prä- terminal neg. T in V3-V4, terminal neg. T in V1,V2	1	keine EABS, weiterhin ERBS	NT	0	0	0	neg. T in V1-V3	0
94	1		NT	0	0	0	unspez. ST- Hebg. in V1-V3	0	0		NT	0	0	0	unspez. ST- Hebg. in V2	0
96	1		ÜLT	0	0	0	terminal neg. T in V1- V6	0	0		ÜLT	0	0	0	neg. T in V4-V6	0
102	1		NT	0	0	0	0	0	0		NT	0	0	0	0	0
3	2		LT	0	0	0	T neg. III,aVF	0	0		LT	0	0	0	T neg. in III,aVF	0

6. Tabellen

Nr.	Th. arm	Voruntersuchungs- EKG							EKG-Änderg. (1= ja)	EKG nach Prüftherapie						
		EKG	Lage- typ	Normzeit (0=ja)	EBS (0= nein)	EABS (0=nein)	ERBS (0=nein)	Ischämie- zeichen (0=nein)		EKG	Lage- typ	Norm- zeit (0=ja)	EBS (0= nein)	EABS (0=nein)	ERBS (0=nein)	Ischämie- zeichen (0=nein)
7	2		LT	0	0	fehl. R-Progr. in V1-V3	0	0	1	AV-Block 1°	LT	0	0	AV-Block 1°, R- Verlust in V1-V4	0	0
9	2		LT	0	0	0	0	0	0	0	LT	0	0	0	0	0
10	2		LT	0	0	0	0	0	0	0	LT	0	0	0	0	0
11	2	EABS, ERBS	ÜLT	0	0	red. R-Progr. in V1-V3	neg.T in V4-V6, prä- terminal neg.T in I,aVL	0	nu.bar	nd						
20	2		NT	0	0	0	0	0	0		NT	0	0	0	0	0
21	2		NT	0	0	0	0	0	0		NT	0	0	0	0	0
24	2	EABS	LT	0	0	fehl.R in V1,V2,Q in III	neg. T in II,III,aVF	0	1	verl. PQ	LT	verl. PQ	0	verl. PQ, Q in III, aVF	neg. T in II,III,aVF	0
26	2		ST	VHF	VHF	inkompl. RSB	neg. T in III	neg.T in III	0		LT	VHF	VHF	inkompl. RSB	neg. T in III, aVF	neg. T in III, aVF
27	2		LT	0	0	0	0	0	nu.bar	nd						
28	2		LT	VHF	VHF	0	ST-Senk- g. in V2-V4, neg. T in I, aVL, V1- V6	ST- Senkg. in V2-V4	0		LT	VHF	VHF	0	ST-Senk- g. in V1-V6, neg. T in V2- V6	ST- Senkg. in V1- V6
30	2	EABS	ST	PQ verl.	0	PQ verl., Q in II, III, aVF	0	0	1	PQ normal, weiterhin EABS	ST	0	0	Q in II, III, aVF	0	0
35	2		LT	0	0	0	0	0	0		LT	0	0	0	0	0

6. Tabellen

Nr.	Th. arm	Voruntersuchungs- EKG							EKG-Änderg. (1= ja)	EKG nach Prüftherapie						
		EKG	Lage- typ	Normzeit (0=ja)	EBS (0= nein)	EABS (0= nein)	ERBS (0= nein)	Ischämie- zeichen (0= nein)		EKG	Lage- typ	Norm- zeit (0=ja)	EBS (0= nein)	EABS (0= nein)	ERBS (0= nein)	Ischämie- zeichen (0= nein)
38	2		LT	0	0	Q in II, III, aVF	0	0	0		LT	0	0	Q in II, III, aVF	0	0
43	2		NT	0	0	0	0	0	0		NT	0	0	0	0	0
45	2		NT	0	0	R-Verlust Vorderwand	0	0	0		NT	0	0	R-Verlust Vorderwand	0	0
49	2	VHF	NT	VHF	VHF	0	0	0	1	kein VHF, einzelne VES	NT	0	VES	0	0	0
50	2		NT	0	0	0	0	0	0		NT	0	0	0	0	0
53	2	ST- Senk- g. amb. b. Ergo.	LT	0	0	Q in III	neg. T in II, III, aVF, V5-V6	neg. T in II, III, aVF, V5-V6,	0		LT	0	0	Q in III, aVF	neg. T in II, III, aVF, V5- V6	neg. T in II, III, aVF, V5-V6
57	2		NT	0	0	0	0	0	1	VHF	LT	VHF	VHF	0	0	0
58	2		NT	0	0	fehl. R-Progr. in V1-V3, Q in aVL	0	0	0		NT	0	0	fehl. R in V1, V2	0	0
60	2		LT	0	0	0	neg. T in V4-V6	0	0		LT	0	0	0	neg. T in V5, V6	0
63	2		NT	0	0	0	unspez. ST- Senk- g. in V5,V6, aVR	unspez. ST- Senk- g. in V5,V6, aVR	nu.bar	nd						
65	2	atriale Tachyk., ERBS	NT	0	0	verzög. R- Progr. in V1- V4, atyp. Vorhofflattern	neg. T in II, III, aVF	0	nu.bar	Schritt- macher- EKG		0	0	0	0	0

6. Tabellen

Nr.	Th. arm	Voruntersuchungs- EKG							EKG-Änderg. (1= ja)	EKG nach Prüftherapie							
		EKG	Lage- typ	Normzeit (0=ja)	EBS (0= nein)	EABS (0=nein)	ERBS (0=nein)	Ischämie- zeichen (0=nein)		EKG	Lage- typ	Norm- zeit (0=ja)	EBS (0= nein)	EABS (0=nein)	ERBS (0=nein)	Ischämie- zeichen (0=nein)	
71	2		LT	0	0	Q in III, aVF	neg. T in II, III, aVF	0	0		ÜLT	0	0	Q in III, aVF	neg. T in II, III, aVF	0	
75	2	EABS	NT	0	0	verzög. R- Progr.		0	0	nu.bar	nd						
79	2	nd								nu.bar	EABS	NT	0	0	Q in II, III, aVF	0	
80	2		NT	0	0	0	0	0	0	0		NT	0	0	0	0	
84	2		NT	0	0	0	0	0	0	0		NT	0	0	0	0	
90	2		NT	0	0	0	neg. T in aVL	0	0	0		NT	0	0	0	neg. T in aVL	0
92	2		ST	0	0	0	ST- Senkg. in V4-V6	ST- Senkg. in V4-V6	0	0		ST	0	0	0	ST- Senkg. in V4-V6	ST- Senkg. in V4-V6
93	2		NT	0	0	0	0	0	0	0		LT	0	0	0	0	
95	2		LT			un- beurteilbar bei Vorhof- flattern	Vorhof- flattern	0	0	0	rhythm., ERBS	LT	0	0	0	präterminal neg. T in aVF, V6	prä- terminal neg. T in aVF, V6
99	2		NT			un- beurteilbar bei VHF	VHF	0	0	0		NT	unbe- urteilbar bei VHF	VHF	0	0	
101	2		NT	0	0	0	0	0	0	0		NT	0	0	0	0	
4	3		LT	0	0	red. R-Progr. in V1-V4		0	0	0		LT	0	0	fehl. R- Progr. in V1-V4	0	
8	3		ST	0	0	0	0	0	0	1	EABS	NT	0	0	Q in III	0	

6. Tabellen

Nr.	Th. arm	Voruntersuchungs- EKG							EKG-Änderg. (1= ja)	EKG nach Prüftherapie						
		EKG	Lage- typ	Normzeit (0=ja)	EBS (0= nein)	EABS (0=nein)	ERBS (0=nein)	Ischämie- zeichen (0=nein)		EKG	Lage- typ	Norm- zeit (0=ja)	EBS (0= nein)	EABS (0=nein)	ERBS (0=nein)	Ischämie- zeichen (0=nein)
12	3		ÜLT	un- beurteil- bar bei VHF	VHF	bifaszik. Block, LAH, RSB	RSB	unbe- urteilbar bei VHF	0		ÜLT	un- beurteil- bar bei VHF	VHF	bifaszik. Block,LAH, RSB	RSB	unbe- urteilbar bei VHF
13	3	EABS	ÜLT	0	0	red. R-Progr. über Vorderwand	ST- Hebg. in V1-V2, prä- terminal neg. T in I, aVL	ST- Hebg. in V1-V2, prä- terminal neg. T in I, aVL	1	keine EABS	ÜLT	0	0	0	ST- Hebg. in V1-V2, präterminal neg. T in I, aVL	ST- Hebg. in V1-V2, prä- terminal neg. T in I, aVL
14	3		NT	0	0	Q in III,aVF	neg. T in III,aVF	0	0		LT	0	0	Q in III,aVF	neg. T in aVF	0
17	3	EABS	LT	0	0	red. R- Progr. in V2- V5	0	0	1	unauffällig	LT	0	0	0	0	0
23	3		NT	0	0	fehl. R-Progr. in V1-V5	ST- Hebg. V2-V4	ST- Hebg. V2-V4	0		NT	0	0	red. R- Progr. in V1-V5	ST- Hebg. in V2-V4	ST- Hebg. in V2-V4
29	3		LT	0	SVES	verzög. R/S- Umschlag in V5	0	0	0		LT	0	SVES	verzög. R/S- Umschlag in V5	0	0
32	3		NT	0	0	0	0	0	0		NT	0	0	0	0	0
33	3		ST	0	0	0	neg. T in III, aVF	0	0		NT	0	0	0	neg. T in III, aVF	0
37	3		NT	0	0	0	0	0	0		NT	0	0	0	0	0

6. Tabellen

Nr.	Th. arm	Voruntersuchungs- EKG							EKG-Änderg. (1= ja)	EKG nach Prüftherapie						
		EKG	Lage- typ	Normzeit (0=ja)	EBS (0= nein)	EABS (0= nein)	ERBS (0= nein)	Ischämie- zeichen (0= nein)		EKG	Lage- typ	Norm- zeit (0=ja)	EBS (0= nein)	EABS (0= nein)	ERBS (0= nein)	Ischämie- zeichen (0= nein)
41	3		NT	0	0	Q in II, III, aVF, red. R- Progr. in V1- V3	0	0	0		NT	0	0	Q in II, III, aVF, red. R- Progr. in V1-V3	0	0
44	3		NT	0	0	0	0	0	0		LT	0	0	0	0	0
46	3	EABS	LT	P verbreitert	0	P verbreitert	0	0	1	unauffällig	LT	0	0	0	0	0
51	3		ST	QRS ver- breitert	0	kompl. LSB	bei LSB un- beurteilbar	bei LSB unbe- urteilbar	0		NT	QRS ver- breitert	0	kompl. LSB	bei LSB un- beurteilbar	bei LSB unbe- urteilbar
54	3		ÜLT	0	0	LAH	0	0	0		ÜLT	0	0	LAH	unspez. ST- Senkg. in V5,V6	0
55	3		ÜLT	P verbreitert	0	R-Verlust über Hinter- u. Vorderwand	flaches T in II, III, aVF	0	0		ÜLT	P verbr.	0	R-Verlust über Hinter- u. Vorderwand	flaches T in II, III, aVF, V5, V6	0
59	3		LT	un- beurteilbar bei VHF	VHF	0	ST- Senkgs- mulde in II, aVF, V6 unter Digitalis	0	1	EABS	NT	unbe- urteilbar bei VHF	VHF	fehl. R- Progr. in V1-V4	ST- Senkgs- mulde in V4-V6, abnormes T in aVL, I, V5-V6	0
62	3		NT	0	0	Q in II, III, aVF	0	0	nu.bar	nd						

6. Tabellen

Nr.	Th. arm	Voruntersuchungs- EKG							EKG-Änderg. (1= ja)	EKG nach Prüftherapie						
		EKG	Lage- typ	Normzeit (0=ja)	EBS (0= nein)	EABS (0= nein)	ERBS (0= nein)	Ischämie- zeichen (0= nein)		EKG	Lage- typ	Norm- zeit (0=ja)	EBS (0= nein)	EABS (0= nein)	ERBS (0= nein)	Ischämie- zeichen (0= nein)
68	3		ÜLT	0	0	fehl. R- Progr. in V1- V4	ST- Hebg. in V2, V3, neg. T in I, aVL	0	0		ÜLT	0	0	fehl. R- Progr. in V1- V4	ST- Hebg. in V2, V3, neg. T in I, aVL	0
69	3		NT	0	0	0	ST- Hebg. in V1-V4	ST- Hebg. in V1-V4	0		NT	0	0	0	ST- Hebg. in V1-V4	ST- Hebg. in V1-V4
73	3	nd							nu.bar		ÜLT	0	0	geknoteter QRS- Komplex	0	0
74	3		NT	0	0	fehl. R- Progr. in V1- V3	0	0	0		NT	0	0	fehl. R- Progr. in V1-V3	0	0
76	3		NT	0	0	red. R- Progr. in V2- V4	0	0	0		NT	0	0	red. R- Progr. in V2, V3	0	0
77	3		NT	0	0	0	unspec. ST- Hebg. in V2, V3	unspec. ST- Hebg. in V2, V3	nu.bar		nd					
85	3		LT	un- beurteilbar bei VHF	VHF	fehl. R- Progr. in V1- V3, Q in III, aVF	neg. T in III, unspec. ST- Senkg. in V5,V6	0	0		LT	un- beurteil- bar bei VHF	VHF	fehl. R- Progr. in V1- V3, Q in III, aVF	neg. T in III	0
86	3	P verbreitert	ST	P verbreitert	0	P verbreitert, Q in III, aVF	0	0	1	kein verbr.P, weiterhin EABS	ST	0	0	Q in III, aVF	0	0

6. Tabellen

Nr.	Th. arm	Voruntersuchungs- EKG							EKG-Änderg. (1= ja)	EKG nach Prüftherapie						
		EKG	Lage- typ	Normzeit (0=ja)	EBS (0= nein)	EABS (0=nein)	ERBS (0=nein)	Ischämie- zeichen (0=nein)		EKG	Lage- typ	Norm- zeit (0=ja)	EBS (0= nein)	EABS (0=nein)	ERBS (0=nein)	Ischämie- zeichen (0=nein)
87	3	EABS	LT	0	0	fehl. R- Progr. in V3- V5, Q in aVR, V1	prä- terminal neg. T in III, neg. T in aVF, V1-V6	prä- terminal neg. T in III, neg. T in aVF, V1-V6	1	keine EABS, weiterhin ERBS	LT	0	0	0	neg. T in aVF, V1-V6	neg. T in aVF, V1- V6
89	3	ERBS	ST	0	0	Q in II, III, aVF	0	0	0		ST	0	0	Q in II, III, aVF	0	0
97	3		NT	0	0	fehl. R- Progr. in V1- V3	0	0	0		NT	0	0	fehl. R- Progr. in V1- V3	neg. T in I, aVL, V1- V5	neg. T in I, aVL, V1- V5
98	3		NT	0	0	0	0	0	0		NT	0	0	0	0	0
100	3		NT	0	0	0	0	0	0		NT	0	0	0	0	0

7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Patientenübersicht.....	25
Tabelle 2: Schwere unerwünschte Ereignisse im Detail.....	29
Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse im Detail	36
Tabelle 4: Änderungen des Differentialblutbilds	44
Tabelle 5: Übersicht der Herzzenymanstiege.....	45
Tabelle 6: Übersicht über Kreatininanstiege und Elektrolytverschiebungen.....	45
Tabelle 7: Referenzbereiche der Laborbereiche	66
Tabelle 8: Differentialblutbild-Teil 1	66
Tabelle 9: Differentialblutbild-Teil 2	69
Tabelle 10: Blutbild-Teil 1	71
Tabelle 11: Blutbild-Teil 2	73
Tabelle 12: Herzenzyme	76
Tabelle 13: Gerinnung.....	78
Tabelle 14: Schilddrüsen- und Nierenparameter.....	81
Tabelle 15: Elektrolyte.....	83
Tabelle 16: EKG	86
Abbildung 1: GENIE-Applikationskatheter.....	19
Abbildung 2: Strukturformel von Paclitaxel.....	20

7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3: Verteilung der schweren unerwünschten und unerwünschten Ereignisse.....	28
Abbildung 4: SUE-Rehospitalisierungen	31
Abbildung 5: SUEs-Elektive PTCAs	32
Abbildung 6: SUEs-Interventionsassoziiert	33
Abbildung 7: SUEs-Sonstige Ereignisse	34
Abbildung 8: UEs-Interventionsassoziiert.....	38
Abbildung 9: UEs-Kardial bedingt.....	39
Abbildung 10: UEs-Sonstige Ereignisse.....	40
Abbildung 11: Dynamisches Gleichgewicht zwischen Polymerisation und Depolymerisation der Tubulindimere (physiologisch).....	48
Abbildung 12: Wirkmechanismus der Taxane	49

8. Literaturverzeichnis

1. Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F., Starke, K. (2005)
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 9. Aufl., Urban & Fischer Verlag. 940-941
2. Axel, D. I., Kunert, W., Göggelmann, C., Oberhoff, M., Herdeg, C., Küttner, A., Wild, D. H., Brehm, B. R., Riessen, R., Koveker, G., Karsch, K. R. (1997)
Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery.
Circulation 96: 636-645
3. Baumbach, A., Herdeg, C., Kluge, M., Oberhoff, M., Lerch, M., Haase, K. K., Wolter, C., Schröder, S., Karsch, K. R. (1999)
Local drug delivery: impact of pressure, substance characteristics, and stenting on drug transfer into the arterial wall.
Catheter Cardiovasc Interv 47: 102-106
4. Bavry, A. A., Kumbhani, D. J., Helton, T. J., Borek, P. P., Mood, G. R., Bhatt, D. L. (2006)
Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials.
Am J Med 119: 1056-1061
5. Blattner, A. (2003)
In: Lokale Applikation von Paclitaxel mit dem Doppelballonkatheter zur Restenoseprophylaxe: Biologische Effekte und Wirksamkeit am Tiermodell.
Med Diss, Tübingen: 73-75
6. Böse, D., Eggebrecht, H., Erbel, R. (2006)
Absorbable metal stent in human coronary arteries: imaging with intravascular ultrasound.
Heart 92: 892
7. Cetin, S. (2003)
In: Lokale Applikation von Paclitaxel zur Restenoseprophylaxe nach experimenteller Ballondilatation.
Med Diss, Tübingen: 57-59
8. Chung, I. M., Gold, H. K., Schwartz, S. M., Ikari, Y., Reidy, M. A., Wight, T. N. (2002)
Enhanced extracellular matrix accumulation in restenosis of coronary arteries after stent deployment.
J Am Coll Cardiol 40: 2072-2081

9. Costa, M. A., Simon, D. I. (2005)
Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents.
Circulation 111: 2257-2273
10. Crown, J., O'Leary, M. (2000)
The taxanes: an update.
Lancet 355: 1176-1178
11. Derry, W. B., Wilson, L., Jordan, M. A. (1998)
Low potency of taxol at microtubule minus ends: implications for its antimitotic and therapeutic mechanism.
Cancer Res 58: 1177-1184
12. Di Mario, C., Griffiths, H., Goktekin, O., Peeters, N., Verbist, J., Bosiers, M., Deloose, K., Heublein, B., Rohde, R., Kasese, V., Ilesley, C., Erbel, R. (2004)
Drug-eluting bioabsorbable magnesium stent.
J Interv Cardiol 17: 391-395
13. Diehl, V., Steinmetz, T. (1993)
Die Taxane – eine neue Generation von Zytostatika.
Med Klin (München) 88 Suppl 2: 3
14. Eggebrecht, H., Rodermann, J., Hunold, P., Schmermund, A., Bose, D., Haude, M., Erbel, R. (2005)
Images in cardiovascular medicine. Novel magnetic resonance-compatible coronary stent: the absorbable magnesium-alloy stent.
Circulation 112: e303-304
15. Erbel, R., Bose, D., Haude, M., Kordish, I., Churzidze, S., Malyar, N., Konorza, T., Sack, S. (2007)
Absorbable coronary stents. New promising technology.
Herz 32: 308-319
16. Erbel, R., Di Mario, C., Bartunek, J., Bonnier, J., de Bruyne, B., Eberli, F. R., Erne, P., Haude, M., Heublein, B., Horrigan, M., Ilesley, C., Bose, D., Koolen, J., Luscher, T. F., Weissman, N., Waksman, R. (2007)
Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial.
Lancet 369: 1869-1875
17. Erdmann, E. (2000)
Klinische Kardiologie.
Springer Verlag, 5. Aufl., 376
18. Erne, P., Schier, M., Resink, T. J. (2006)
The road to bioabsorbable stents: reaching clinical reality?
Cardiovasc Intervent Radiol 29: 11-16

19. Fattori, R., Piva, T. (2003)
Drug-eluting stents in vascular intervention.
Lancet 361: 247-249
20. Finn, A. V., Nakazawa, G., Joner, M., Kolodgie, F. D., Mont, E. K., Gold, H. K., Virmani, R. (2007)
Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 27: 1500-1510
21. Fischman, D. L., Leon, M. B., Baim, D. S., Schatz, R. A., Savage, M. P., Penn, I., Detre, K., Veltri, L., Ricci, D., Nobuyoshi, M., et al. (1994)
A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators.
N Engl J Med 331: 496-501
22. Fontos, G. (2006)
Drug-eluting coronary stents.
Orv Hetil 147: 2059-2066
23. Forth, W., Hentschler, D., Rummel, W., Förstermann, U., Starke, K. (2001)
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 8. Aufl., Urban & Fischer Verlag, München, Jena. 247, 384-385, 564, 574
24. Gallo, R., Padurean, A., Jayaraman, T., Marx, S., Roque, M., Adelman, S., Chesebro, J., Fallon, J., Fuster, V., Marks, A., Badimon, J. J. (1999)
Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle.
Circulation 99: 2164-2170
25. Ge, J., Qian, J., Wang, X., Wang, Q., Yan, W., Yan, Y., Fan, B., Ge, L., Liu, X. (2007)
Effectiveness and safety of the sirolimus-eluting stents coated with bioabsorbable polymer coating in human coronary arteries.
Catheter Cardiovasc Interv 69: 198-202
26. Glover, C., Ma, X., Chen, Y. X., Miller, H., Veinot, J., Labinaz, M., O'Brien, E. (2002)
Human in-stent restenosis tissue obtained by means of coronary atherectomy consists of an abundant proteoglycan matrix with a paucity of cell proliferation.
Am Heart J 144: 702-709

27. Göggelmann, C. (1999)
In: In vitro Untersuchungen zur Wirkung von Paclitaxel auf arterielle Gefäßzellen des Menschen.
Med Diss, Tübingen: 71-75
28. Greenberg, D., Bakhai, A., Cohen, D. J. (2004)
Can we afford to eliminate restenosis? Can we afford not to?
J Am Coll Cardiol 43: 513-518
29. Grube, E., Silber, S., Hauptmann, K. E., Mueller, R., Buellesfeld, L., Gerckens, U., Russell, M. E. (2003)
TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions.
Circulation 107: 38-42
30. Grüntzig, A. R., King, S. B., 3rd, Schlumpf, M., Siegenthaler, W. (1987)
Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The early Zurich experience.
N Engl J Med 316: 1127-1132
31. Grüntzig, A. R., Senning, A., Siegenthaler, W. E. (1979)
Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty.
N Engl J Med 301: 61-68
32. Harper, R. W. (2007)
Drug-eluting coronary stents--a note of caution.
Med J Aust 186: 253-255
33. Heldman, A. W., Cheng, L., Jenkins, G. M., Heller, P. F., Kim, D. W., Ware, M., Jr., Nater, C., Hruban, R. H., Rezai, B., Abella, B. S., Bunge, K. E., Kinsella, J. L., Sollott, S. J., Lakatta, E. G., Brinker, J. A., Hunter, W. L., Froehlich, J. P. (2001)
Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis.
Circulation 103: 2289-2295
34. Herdeg, C. (2003)
In: Antiproliferative Therapiestrategien zur Prophylaxe von Restenosen nach Koronarinterventionen: Experimentelle Untersuchungen mit Paclitaxel und Ribozymen, Habilitationsschrift. 1-2

35. Herdeg, C., Oberhoff, M., Baumbach, A., Blattner, A., Axel, D. I., Schröder, S., Heinle, H., Karsch, K. R. (2000)
Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: biological effects and efficacy in vivo.
J Am Coll Cardiol 35: 1969-1976
36. Herdeg, C., Oberhoff, M., Baumbach, A., Blattner, A., Kuttner, A., Schroder, S., Haase, K. K., Karsch, K. R. (1999)
Visualization and comparison of drug effects after local paclitaxel delivery with different catheter types.
Basic Res Cardiol 94: 454-463
37. Herdeg, C., Oberhoff, M., Karsch, K. R. (1998)
Antiproliferative stent coatings: Taxol and related compounds.
Semin Interv Cardiol 3: 197-199
38. Herdeg, C., Oberhoff, M., Siegel-Axel, D. I., Baumbach, A., Blattner, A., Küttner, A., Schröder, S., Karsch, K. R. (2000)
Paclitaxel: Ein Chemotherapeutikum zur Restenoseprophylaxe?
Experimentelle Untersuchungen in vitro und in vivo.
Z Kardiol 89: 390-397
39. Hirshfeld, J. W., Jr., Schwartz, J. S., Jugo, R., MacDonald, R. G., Goldberg, S., Savage, M. P., Bass, T. A., Vetrovec, G., Cowley, M., Taussig, A. S., et al. (1991)
Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. The M-HEART Investigators.
J Am Coll Cardiol 18: 647-656
40. Hoffmann, R., Mintz, G. S., Dussailant, G. R., Popma, J. J., Pichard, A. D., Satler, L. F., Kent, K. M., Griffin, J., Leon, M. B. (1996)
Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study.
Circulation 94: 1247-1254
41. Holmes, D. R., Jr., Vlietstra, R. E., Smith, H. C., Vetrovec, G. W., Kent, K. M., Cowley, M. J., Faxon, D. P., Gruentzig, A. R., Kelsey, S. F., Detre, K. M., et al. (1984)
Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute.
Am J Cardiol 53: 77C-81C
42. Horlitz, M., Sigwart, U., Niebauer, J. (2002)
Fighting restenosis after coronary angioplasty: contemporary and future treatment options.
Int J Cardiol 83: 199-205

43. Iakovou, I., Schmidt, T., Bonizzoni, E., Ge, L., Sangiorgi, G. M., Stankovic, G., Airoidi, F., Chieffo, A., Montorfano, M., Carlino, M., Michev, I., Corvaja, N., Briguori, C., Gerckens, U., Grube, E., Colombo, A. (2005)
Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents.
JAMA 293: 2126-2130
44. Joner, M., Finn, A. V., Farb, A., Mont, E. K., Kolodgie, F. D., Ladich, E., Kutys, R., Skorija, K., Gold, H. K., Virmani, R. (2006)
Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk.
J Am Coll Cardiol 48: 193-202
45. Kereiakes, D. J., Kuntz, R. E., Mauri, L., Krucoff, M. W. (2005)
Surrogates, substudies, and real clinical end points in trials of drug-eluting stents.
J Am Coll Cardiol 45: 1206-1212
46. Kimura, T., Kaburagi, S., Tamura, T., Yokoi, H., Nakagawa, Y., Hamasaki, N., Nosaka, H., Nobuyoshi, M., Mintz, G. S., Popma, J. J., Leon, M. B. (1997)
Remodeling of human coronary arteries undergoing coronary angioplasty or atherectomy.
Circulation 96: 475-483
47. Kotani, J., Awata, M., Nanto, S., Uematsu, M., Oshima, F., Minamiguchi, H., Mintz, G. S., Nagata, S. (2006)
Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings.
J Am Coll Cardiol 47: 2108-2111
48. Küttner, A. (2001)
In: Lokale Applikation von Paclitaxel im Kaninchenmodell zur Restenoseprophylaxe. Ein Vergleich zwischen dem porösen und mikroporösen Ballonkatheter.
Med Diss, Tübingen: 76-77, 84-86
49. Lowe, H. C., Oesterle, S. N., Khachigian, L. M. (2002)
Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies.
J Am Coll Cardiol 39: 183-193
50. Lüscher, T. F., Steffel, J., Eberli, F. R., Joner, M., Nakazawa, G., Tanner, F. C., Virmani, R. (2007)
Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications.
Circulation 115: 1051-1058

51. Mach, F. (2000)
Toward new therapeutic strategies against neointimal formation in restenosis.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 20: 1699-1700
52. Marx, S. O., Jayaraman, T., Go, L. O., Marks, A. R. (1995)
Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells.
Circ Res 76: 412-417
53. Marx, S. O., Marks, A. R. (2001)
Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis.
Circulation 104: 852-855
54. Mehilli, J., Kastrati, A., Wessely, R., Dibra, A., Hausleiter, J., Jaschke, B., Dirschinger, J., Schomig, A. (2006)
Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss.
Circulation 113: 273-279
55. Mitra, A. K., Agrawal, D. K. (2006)
In stent restenosis: bane of the stent era.
J Clin Pathol 59: 232-239
56. Morice, M. C., Serruys, P. W., Sousa, J. E., Fajadet, J., Ban Hayashi, E., Perin, M., Colombo, A., Schuler, G., Barragan, P., Guagliumi, G., Molnar, F., Falotico, R. (2002)
A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization.
N Engl J Med 346: 1773-1780
57. Morris, R. E., Cao, W., Huang, X., Gregory, C. R., Billingham, M. E., Rowan, R., Shorthouse, R. A. (1995)
Rapamycin (Sirolimus) inhibits vascular smooth muscle DNA synthesis in vitro and suppresses narrowing in arterial allografts and in balloon-injured carotid arteries: evidence that rapamycin antagonizes growth factor action on immune and nonimmune cells.
Transplant Proc 27: 430-431
58. Moses, J. W., Kipshidze, N., Leon, M. B. (2002)
Perspectives of drug-eluting stents: the next revolution.
Am J Cardiovasc Drugs 2: 163-172

59. Moses, J. W., Leon, M. B., Popma, J. J., Fitzgerald, P. J., Holmes, D. R., O'Shaughnessy, C., Caputo, R. P., Kereiakes, D. J., Williams, D. O., Teirstein, P. S., Jaeger, J. L., Kuntz, R. E. (2003)
Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery.
N Engl J Med 349: 1315-1323
60. Mudra, H., Regar, E., Klauss, V., Werner, F., Henneke, K. H., Sbarouni, E., Theisen, K. (1997)
Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents. In-stent neointimal proliferation without significant reference segment response.
Circulation 95: 363-370
61. Nakazawa, G., Finn, A. V., Virmani, R. (2007)
Vascular pathology of drug-eluting stents.
Herz 32: 274-280
62. Nobuyoshi, M., Kimura, T., Nosaka, H., Mioka, S., Ueno, K., Yokoi, H., Hamasaki, N., Horiuchi, H., Ohishi, H. (1988)
Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients.
J Am Coll Cardiol 12: 616-623
63. Oberhoff, M., Herdeg, C., Al Ghobainy, R., Cetin, S., Kuttner, A., Horch, B., Baumbach, A., Karsch, K. R. (2001)
Local delivery of paclitaxel using the double-balloon perfusion catheter before stenting in the porcine coronary artery.
Catheter Cardiovasc Interv 53: 562-568
64. Oberhoff, M., Kunert, W., Herdeg, C., Küttner, A., Kranzhofer, A., Horch, B., Baumbach, A., Karsch, K. R. (2001)
Inhibition of smooth muscle cell proliferation after local drug delivery of the antimitotic drug paclitaxel using a porous balloon catheter.
Basic Res Cardiol 96: 275-282
65. Ong, A. T., McFadden, E. P., Regar, E., de Jaegere, P. P., van Domburg, R. T., Serruys, P. W. (2005)
Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents.
J Am Coll Cardiol 45: 2088-2092
66. Ormiston, J. A., Webster, M. W., Armstrong, G. (2007)
First-in-human implantation of a fully bioabsorbable drug-eluting stent: the BVS poly-L-lactic acid everolimus-eluting coronary stent.
Catheter Cardiovasc Interv 69: 128-131

67. Painter, J. A., Mintz, G. S., Wong, S. C., Popma, J. J., Pichard, A. D., Kent, K. M., Satler, L. F., Leon, M. B. (1995)
Serial intravascular ultrasound studies fail to show evidence of chronic Palmaz-Schatz stent recoil.
Am J Cardiol 75: 398-400
68. Pinto Slottow, T. L., Waksman, R. (2007)
Overview of the 2006 Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel meeting on drug-eluting stent thrombosis.
Catheter Cardiovasc Interv 69: 1064-1074
69. Ramcharitar, S., Vaina, S., Serruys, P. W. (2007)
The next generation of drug-eluting stents: what's on the horizon?
Am J Cardiovasc Drugs 7: 81-93
70. Rowinsky, E. K., Donehower, R. C. (1995)
Paclitaxel (taxol).
N Engl J Med 332: 1004-1014
71. Ryan, J., Cohen, D. J. (2006)
Are drug-eluting stents cost-effective? It depends on whom you ask.
Circulation 114: 1736-1743; discussion 1744
72. Schalhorn, B. (1993)
Paclitaxel (Taxol) – ein Zytostatikum mit neuartigem Wirkmechanismus.
Med Klin (München) 88 Suppl 2: 4-15
73. Scheller, B. (2004)
Medikamentenbeschichtete Stents. Wo stehen wir 2004?
Z Kardiol 93: 646-648
74. Scheller, B., Hehrlein, C., Bocksch, W., Rutsch, W., Haghi, D., Dietz, U., Bohm, M., Speck, U. (2006)
Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter.
N Engl J Med 355: 2113-2124
75. Scheller, B., Speck, U., Abramjuk, C., Bernhardt, U., Böhm, M., Nickenig, G. (2004)
Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis.
Circulation 110: 810-814
76. Schiff, P. B., Fant, J., Horwitz, S. B. (1979)
Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol.
Nature 277: 665-667

77. Schneider, B. (1996)
Taxol. Ein Arzneistoff aus der Rinde der Eibe.
Dtsch Apoth Ztg 134: 19-30
78. Sharp, D. J., Rogers, G. C., Scholey, J. M. (2000)
Microtubule motors in mitosis.
Nature 407: 41-47
79. Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffre, F., Kappenberger, L. (1987)
Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after
transluminal angioplasty.
N Engl J Med 316: 701-706
80. Speck, U., Scheller, B., Abramjuk, C., Breitwieser, C., Dobberstein, J.,
Boehm, M., Hamm, B. (2006)
Neointima inhibition: comparison of effectiveness of non-stent-based
local drug delivery and a drug-eluting stent in porcine coronary arteries.
Radiology 240: 411-418
81. Stone, G. W., Ellis, S. G., Cox, D. A., Hermiller, J., O'Shaughnessy, C.,
Mann, J. T., Turco, M., Caputo, R., Bergin, P., Greenberg, J., Popma, J.
J., Russell, M. E. (2004)
One-year clinical results with the slow-release, polymer-based,
paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial.
Circulation 109: 1942-1947
82. Stone, G. W., Ellis, S. G., Cox, D. A., Hermiller, J., O'Shaughnessy, C.,
Mann, J. T., Turco, M., Caputo, R., Bergin, P., Greenberg, J., Popma, J.
J., Russell, M. E. (2004)
A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery
disease.
N Engl J Med 350: 221-231
83. Straubinger, R. M., Sharma, A., Murray, M., Mayhew, E. (1993)
Novel Taxol formulations: Taxol-containing liposomes.
J Natl Cancer Inst Monogr 15: 69-78
84. Takano, M., Mizuno, K. (2007)
Angioscopic findings after drug-eluting stent implantation.
Herz 32: 281-286
85. Virmani, R., Guagliumi, G., Farb, A., Musumeci, G., Grieco, N., Motta, T.,
Mihalcsik, L., Tsepili, M., Valsecchi, O., Kolodgie, F. D. (2004)
Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a
sirolimus-eluting stent: should we be cautious?
Circulation 109: 701-705

86. Virmani, R., Liistro, F., Stankovic, G., Di Mario, C., Montorfano, M., Farb, A., Kolodgie, F. D., Colombo, A. (2002)
Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans.
Circulation 106: 2649-2651
87. Waksman, R. (2006)
Update on bioabsorbable stents: from bench to clinical.
J Interv Cardiol 19: 414-421
88. Waksman, R., Pakala, R., Kuchulakanti, P. K., Baffour, R., Hellinga, D., Seabron, R., Tio, F. O., Wittchow, E., Hartwig, S., Harder, C., Rohde, R., Heublein, B., Andrae, A., Waldmann, K. H., Haverich, A. (2006)
Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries.
Catheter Cardiovasc Interv 68: 607-617; discussion 618-619
89. Wall, M. E., Wani, M. C. (1995)
Camptothecin and taxol: discovery to clinic- thirteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture.
Cancer Res 55: 753-760
90. Waller, B. F. (1989)
"Crackers, breakers, stretchers, drillers, scrapers, shavers, burners, welders and melters"- the future treatment of atherosclerotic coronary artery disease? A clinical-morphologic assessment.
J Am Coll Cardiol 13: 969-987
91. Wani, M. C., Taylor, H. L., Wall, M. E., Coggon, P., McPhail, A. T. (1971)
Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*.
J Am Chem Soc 93: 2325-2327
92. Xiao, H., Verdier-Pinard, P., Fernandez-Fuentes, N., Burd, B., Angeletti, R., Fiser, A., Horwitz, S. B., Orr, G. A. (2006)
Insights into the mechanism of microtubule stabilization by Taxol.
Proc Natl Acad Sci U S A 103: 10166-10173

9. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
A.p.	Angina pectoris
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin converting enzyme
ADP	Adenosindiphosphat
amb.	ambulant
Änderg.	Änderung
ASS	Acetylsalicylsäure
asz.	aszendierend
AT III	Antithrombin III
atyp.	atypisch
AV	atrioventrikulär
b.	bei
bFGF	basic fibroblast growth factor
bifaszik.	bifaszikulär
biphas.	biphasisch
BMS	bare metal stent/ Konventioneller Edelmetallstent
C	Kohlenstoff
CK	Kreatininkinase
CK-MB	Herzmuskelspezifische Kreatininkinase
d	Tag(e)
DES	drug eluting stent/ Medikamentenbeschichteter Stent
dl	deciliter
DS	prozentuale Diameterstenose

9. Abkürzungsverzeichnis

EABS	Erregungsausbreitungsstörungen
EBS	Erregungsbildungsstörungen
EKG	Elektrokardiogramm
ERBS	Erregungsrückbildungsstörungen
Ergo.	Ergotherapie
et al.	und weitere
fehl.	fehlend
fem.	femoralis
g	Gramm
G1-Phase	die erste Wachstumsphase des Zellzyklus
G2-Phase	die zweite Wachstumsphase des Zellzyklus
GDP	Guanosindiphosphat
GI	gastrointestinal
GTP	Guanosintriphosphat
H	Wasserstoff
h	Stunde(n)
Hb	Hämoglobin
HCT	Hydrochlorothiazid
Hebg.	Hebung
Hkt	Hämatokrit
i.v.	intravenös
IAP	instabile Angina pectoris
IE	internationale Einheiten
inkompl.	inkomplett
IVUS	intravaskulärer Ultraschall

9. Abkürzungsverzeichnis

KH	Krankenhaus
KHK	koronare Herzkrankheit
kompl.	komplett
l	Liter
L	Legierung
LAD	left anterior descending artery/ Ramus interventricularis anterior der linken Herzkranzarterie
LAH	links anteriorer Hemiblock
LCX	left circumflex artery/ Ramus circumflexus der linken Herzkranzarterie
LLL	late lumen loss
LSB	Linksschenkelblock
LST	late stent thrombosis/ späte Stentthrombose
LT	Linkslagetyp
M	Mol
MACE	major adverse cardiac event
max.	maximal
min	Minute(n)
Mio	Million
MLD	minimaler Lumendurchmesser
mmol	Millimol
mol	Mol
Mon.	Monat(e)
MRT	Kernspintomographie
mTOR	mammalian target of Rapamycin
mU	Milliunits

9. Abkürzungsverzeichnis

N	Stickstoff
n	natürliche Zahlen
nd	not done/ nicht durchgeführt worden
neg.	negativ
ng	Nanogramm
NOG	Normobergrenze
Nr.	Nummer
NSCLC	non small cell lung carcinoma
NT	Normaltyp
nu.bar	nicht untersuchbar
O	Sauerstoff
P	intraatriale Erregungsausbreitung
Pacl.	Paclitaxel
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	percutaneous coronary intervention
PDGF	platelet-derived growth factor
periinterv.	periinterventionell
postinterv.	postinterventionell
PQ	PQ-Zeit
präinterv.	präinterventionell
Progr.	Progression
PT	Prüftherapie
PTA	percutaneous transluminal angioplasty
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty
PTT	partielle Thromboplastinzeit

9. Abkürzungsverzeichnis

QRS	intraventrikuläre Erregungsausbreitung
RCA	right coronary artery
red.	reduziert
rhythm.	rhythmisch
RR	binäre Restenoserate
RSB	Rechtsschenkelblock
s	Sekunde(n)
SAP	stabile Angina pectoris
Senkg.	Senkung
SMC	smooth muscle cells
sog.	sogenannte/r
ST	Steiltyp
ST	ST-Strecke
Staph.	Staphylokokkus
SUE/ SUEs	schweres unerwünschtes Ereignis/ schwere unerwünschte Ereignisse
SVES	supraventrikuläre Extrasystolen
T	T-Welle
Tachyk.	Tachykardie
Tausd	tausend
Th.arm	Therapiearm
TLR	target lesion revascularisation
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
TVR	target vessel revascularisation
TX	Thromboxan

9. Abkürzungsverzeichnis

U	Unit(s)
UE/ UEs	unerwünschtes Ereignis/ unerwünschte Ereignisse
ÜLT	überdrehter Linkslagetyp
unspez.	unspezifisch
V	Volt
verbr.	verbreitert
verl.	verlängert
verzög.	verzögert
VES	ventrikuläre Extrasystole(n)
VF	Kammerflimmern
vgl.	vergleiche
VHF	Vorhofflimmern
VT	ventrikuläre Tachykardie
VU	Voruntersuchung
μ	mikro
μM	Mikromol

Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. C. Herdeg, Oberarzt der Abteilung III, Kardiologie, der medizinischen Universitätsklinik Tübingen für die Überlassung des Themas und die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe. Herr Professor Dr. Herdeg hat mich bei der Durchführung der Arbeit hervorragend betreut. Für Fragen meinerseits nahm er sich immer Zeit und seine Anregungen zum Thema waren mir eine wertvolle Hilfe.

Frau Dr. med. Katrin Göhring-Frischholz danke ich für die vorbildliche Betreuung. Die Zusammenarbeit und der Austausch mit ihr haben mich während der Durchführung der Arbeit sehr bereichert. Ihre Aufgeschlossenheit, jederzeit ein offenes Ohr bei Fragen, ihre Tipps und Unterstützung haben mir sehr geholfen.

Meinen Freunden und besonders meinen Mitbewohnern Andrea Christensen, Tobias Weltin und Tobias Herbst danke ich für die gemütlichen Stunden, die Unterstützung und Ablenkung.

Meinen Eltern Doris und Karl Thier bin ich sehr dankbar. Sie haben mich in allem unterstützt und sind mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden.

Lebenslauf

Name: Lisa Thier
geboren: 24.01.1982 in Friedrichshafen
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Schule

1988-1992 Pestalozzi Grundschule in Friedrichshafen.
1992-2001 Graf-Zeppelin Gymnasium in Friedrichshafen.
1998 Dreimonatiger Aufenthalt an der West- Buckland School in North Devon, England.
19.06.2001 Abitur

Studium

12.03.2002 Beginn des Medizinstudiums an der Universität Tübingen.
31.03.2004 Ärztliche Vorprüfung in Tübingen.
08.2005-02.2006 Auslandssemester an der Universität von Guadalajara, Mexiko, im Rahmen des Austauschprogramms der Universität Tübingen. Dort Rotationen in den Bereichen Innere Medizin, Chirurgie, Gynäkologie und Pädiatrie am Universitätskrankenhaus Hospital Civil Nuevo.
02.2007-01.2008 Praktisches Jahr am Klinikum Esslingen und am St Thomas Hospital des King`s College London, England, Wahlfach Gynäkologie.
15.05.2008 Ärztliche Prüfung in Tübingen.

Ärztliche Tätigkeit

15.12.2008 Beginn als Assistenzärztin für Gynäkologie an der Frauenklinik der Klinik am Eichert in Göppingen.

Wissenschaftliche Tätigkeit

04.2006-08.2008 Promotion an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen; Mitarbeit an einer klinischen Studie im Bereich der Kardiologie.