

**I. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München des
Klinikums rechts der Isar**

I

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

**WIE RELEVANT IST EINE ROUTINE-
REKORONARANGIOGRAPHIE UND EINE DABEI
DIAGNOSTIZIERTE RESTENOSE FÜR DIE LANGZEITPROGNOSE
NACH KORONARER STENTIMPLANTATION?**

Veronika Eimannsberger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. H. Schühlen

2. Univ.-Prof. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 16.12.2004 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.05.2005 angenommen.

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	4
TABELLENVERZEICHNIS	4
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1. EINLEITUNG	6
1.1 ENTWICKLUNG DER PERKUTANEN TRANSLUMINAREN KORONAREN ANGIOPLASTIE	6
1.2 ENTWICKLUNG DER STENTIMPLANTATION	8
1.3 PATHOMECHANISMEN DER RESTENOSE	10
1.4 NEUE THERAPIEANSÄTZE BEZÜGLICH DER RESTENOSE	12
2 ZIELSETZUNG	14
3 METHODIK	19
3.1 PATIENTENAUSWAHL.....	19
3.2 STENTIMPLANTATIONSTECHNIK UND BEGLEITENDE THERAPIE	19
3.3 DEFINITION DER VERWENDETEN BEGRIFFE.....	21
3.4 BEURTEILUNG DER STENTIMPLANTATION UND ANGIOGRAPHISCHE ANALYSE.....	24
3.5 REKORONARANGIOGRAPHIE UND PATIENTENKONTAKT.....	24
3.6 DATENANALYSE UND STATISTIK	26
4 ERGEBNISSE	27
4.1 ASSOZIATION DER REKORONARANGIOGRAPHIE MIT DER LANGZEITPROGNOSE	27
4.1.1 <i>Patientencharakteristika</i>	27
4.1.2 <i>Angiographische Daten</i>	29
4.1.3 <i>Prozedurale Daten</i>	29
4.1.4 <i>Darlegung des klinischen Verlaufs über vier Jahre</i>	32
4.1.5 <i>Multivarianzanalyse</i>	34
4.2 ASSOZIATION DER RESTENOSE MIT DER LANGEZEITPROGNOSE	36
4.2.1 <i>Patientencharakteristika</i>	36
4.2.2 <i>Angiographische Daten</i>	38
4.2.3 <i>Prozedurale Daten</i>	38
4.2.4 <i>Darlegung des klinischen Verlaufs über vier Jahre</i>	41
4.2.5 <i>Multivarianzanalyse</i>	44
5 DISKUSSION	46
5.1 ASSOZIATION DER REKORONARANGIOGRAPHIE MIT DER LANGZEITPROGNOSE	46
5.2 ASSOZIATION DER RESTENOSE MIT DER LANGZEITPROGNOSE	49
5.3 DIE REKORONARANGIOGRAPHIE BEI SYMPTOMATISCHEN PATIENTEN.....	54
5.4 DIE REKORONARANGIOGRAPHIE ALS ROUTINEUNTERSUCHUNG.....	56
6 ZUSAMMENFASSUNG	58
7 LITERATURVERZEICHNIS	61
8 VERÖFFENTLICHUNG	77
9 DANKSAGUNG	78

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Fragebogen „4-Jahres-follow-up“	25
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Überlebenskurve ohne und mit Rekoronarangiographie	33
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve ohne und mit Rekoronarangiographie, Überleben ohne Myokardinfarkt	33
Abbildung 4: Relatives Risiko mit 95% Konfidenzintervall von unabhängigen Faktoren für Mortalität vier Jahre nach Stentimplantation.....	35
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve ohne und mit Restenose.....	42
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve ohne und mit Restenose, Überleben ohne Myokardinfarkt	42
Abbildung 7: Mortalität bezüglich den Stenosegraden	43
Abbildung 8: Mortalitätsrate bei Reintervention.....	43
Abbildung 9: Relatives Risiko mit 95% Konfidenzintervall von unabhängigen Faktoren für Mortalität vier Jahre nach Stentimplantation	45

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Graduierung der Stenosen nach ACC /AHA	23
Tabelle 2: Charakteristika der Patienten ohne und mit Rekoronarangiographie.....	28
Tabelle 3: Angiographische Daten der Patienten ohne und mit Rekoronarangiographie ...	30
Tabelle 4: Prozedurale Daten der Patienten ohne und mit Rekoronarangiographie.....	31
Tabelle 5: Multivarianzanalyse zur Ermittlung unabhängiger Risikofaktoren für Mortalität	35
Tabelle 6: Charakteristika der Patienten ohne und mit Restenose	37
Tabelle 7: Angiographische Daten der Patienten ohne und mit Restenose.....	39
Tabelle 8: Prozedurale Daten der Patienten ohne und mit Restenose	40
Tabelle 9: Multivarianzanalyse zur Ermittlung unabhängiger Risikofaktoren für Mortalität	45

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ACC/AHA	American College of Cardiology American Heart Association
atm	Atmosphäre (physikalische Einheit für Druck)
bFGF	basische Epidermal growth factor
bzw.	beziehungsweise
d.h.	das heißt
EDRF	endothelium-derived relaxing factor
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii (und andere)
IE	internationale Einheit
IGF1	Insulin-like growth factor-1
INR	International Normalized Ratio
Kap.	Kapitel
LCA	left coronary artery (Arteria coronaria sinistra)
LAD	left anterior descending artery (Ramus interventricularis anterior)
LCX	left circumflex artery (Ramus circumflexus)
MACE	Major Adverse Cardiac Events
mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm / Deziliter
MLD post	minimale Lumendurchmesser nach der Intervention
MLD prae	minimale Lumendurchmesser vor der Intervention
p-Wert	Wahrscheinlichkeitswert (probability)
PTCA	perkutane transluminare koronare Angioplastie
PTT	partielle Thromboplastinzeit
QCA	quantitative coronary angiography
RCA	right coronary artery (Arteria coronary dexter)
SPECT	Single-Photonenemissions-Computertomographie
TGF- β 1	transforming growth factor-beta1
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
vgl.	vergleiche mit
z.B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

1. EINLEITUNG

1.1 Entwicklung der perkutanen transluminaren koronaren Angioplastie

Die koronare Herzerkrankung ist in den Industrieländern die häufigste Todesursache und hat eine Prävalenz bis zu 20% bei Männern im mittleren Lebensalter. Ebenso nimmt die Zahl der Erkrankungen und Todesfälle bei Frauen stetig zu und auch in den so genannten Entwicklungsländern spielt die koronare Herzerkrankung eine immer größere Rolle. Durch die stenosierende Arteriosklerose der großen epikardialen Koronararterien kommt es zur Koronarinsuffizienz und zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot. Neben der medikamentösen Behandlung, die insbesondere die Sauerstoffzufuhr erhöht, versucht man durch Revaskularisierung der stenosierten Koronararterien das Infarktisiko zu senken und die Angina-pectoris-Symptomatik, die Belastbarkeit und Prognose des Patienten mit koronarer Herzerkrankung zu verbessern. Dabei hat die perkutane transluminare koronare Angioplastie (PTCA) an großer Bedeutung gewonnen. Weltweit werden über eine Million Eingriffe pro Jahr durchgeführt⁷⁶, in Deutschland finden an die 150 000 Koronarinterventionen jährlich statt¹⁰⁹.

Diese führende Rolle der PTCA ist Folge der rasanten Entwicklung innerhalb der letzten Jahre. Die perkutane transluminare koronare Angioplastie geht auf Andreas Grüntzig zurück, der 1977 die erste Ballondilatation durchführte⁴².

Grüntzig, der als Angiologe am Universitätsspital Zürich tätig war, wurde durch die so genannte Dotter-Dilatationsmethode dazu veranlasst, über eine neue Möglichkeit der Rekanalisierung bei stenosierten Arterien nachzudenken. Bei der von Dotter 1964 entwickelten Methode wurden Katheter mit zunehmenden Durchmesser nacheinander in das verengte Segment der Femoralarterie eingebracht und übereinandergeschoben, wodurch das Gefäßlumen erweitert werden konnte. Zwar verbesserte sich die Klinik der Patienten rapide und auch angiographisch war sowohl nach der Intervention als auch nach drei Wochen keine Stenose mehr nachzuweisen²⁸. Jedoch war die Gefahr der Embolisierung von Verschlussmaterial durch die längsgerichtete Bewegung während des Rekanalisationsvorganges groß.

Grüntzig versuchte nun, einen Ballon zu entwickeln, der sich im Gefäß expandiert und die Stenose komprimiert. Er suchte nach einem geeigneten Material, das dem nötigen Druck stand hält, um die Engstelle zu eröffnen. Eine weitere Schwierigkeit bestand darin, einen

doppellumigen Katheter zu entwickeln, wobei ein Hohlraum den Führungsdraht enthalten sollte, während das andere Lumen der Ballonexpansion diente⁶¹. Erstmals wurde dieser neu entwickelte Ballonkatheter 1974 bei Stenosen der Arteria iliaca angewandt. Im Vergleich zur Dotter-Technik war mit dem Ballonkatheter die Gefahr der Embolisation wesentlich geringer. Der Ballon passte sich den Gegebenheiten und Dimensionen des Gefäßes an und musste nicht auf einen Außendurchmesser von 4mm beschränkt werden⁴³. Erste Experimente mit der Dilatation von Koronararterien an Hunden präsentierte er 1976 bei einer Poster Session auf der 49th Scientific Sessions of the American Heart Association in Miami Beach⁴⁵. In Zusammenarbeit mit dem Herzchirurgen Elias Hanna wurden 1976 eine kleine Serie von intraoperativen Ballondilatationen durchgeführt⁶¹.

Der erste Versuch einer Intervention an einem inoperablen Patienten im Endstadium der koronaren Herzerkrankung musste jedoch abgebrochen werden, da der Führungskatheter das Koronarostium nicht erreichte. Am 16. September 1977 erfolgte schließlich die weltweit erste PTCA eines linken Hauptstamms durch Grüntzig am Universitätsspital Zürich. Die Intervention verlief problemlos und sowohl nach einem Monat als auch nach zehn Jahren trat beim ersten Patienten keine Restenose auf.

Großes Aufsehen erregten auch die ersten Erfolge bei den folgenden vier Patienten. Bei der Durchführung der Interventionen kam es zu keinen Komplikationen. Durch Kontrolluntersuchungen mit Hilfe eines Szintigramms und einer Angiographie konnte die Effektivität der Methode aufgezeigt werden⁴². Die erste Publikation einer größeren Serie von PTCA-Patienten beschreibt eine Erfolgsrate von 64% bei 50 Patienten und eine Reduktion der Stenose von 84% auf 34%. Dem gegenüber standen eine Rate von 14% notfallmäßig durchgeführten Bypass-Operationen und eine Infarktrate von 6%⁴⁴.

Trotz des ständigen technischen Fortschritts und den zunehmenden Erfahrungen bei der Durchführung der PTCA war die Komplikationsrate, trotz primärer Erfolgsrate von über 90%, sehr hoch. Sie lag bei 11%¹³, wobei schwerwiegende Komplikationen (Notfall-Bypass, Myokardinfarkt, Tod) 4,1% ausmachten. Hauptursache für diese schweren Komplikationen ist die Gefäßwanddissektion^{13,20}. Bei der Expansion des Ballons kommt es durch Überdehnung zu Einrissen an dünnen Anteilen der unelastischen Plaques. Die Einrisse können zu Dissektionen und vollständiger Verlegung des Gefäßes führen^{9,10}. Als weitere Folge bei der Dehnung des Gefäßes tritt der so genannte „recoil“ auf, ein Zurückfedern der Arterienwand aufgrund von elastischen Gewebsbestandteilen mit fibrinem Kollagen⁸⁵. Ebenso kann es nach der Dilatation zum Vasospasmus der Koronararterien

kommen⁸². Diese Reaktionen des Gefäßes auf die Dilatation können zum akuten Verschluss führen, der bei 2% bis 11% der durchgeführten Interventionen auftrat und die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität während des stationären Aufenthalts darstellte^{8,22,23,108}.

Die Hauptkomplikation nach PTCA war indes die Restenoserate, die unzufriedenstellend hoch war. Bei verschiedenen Studienprotokollen lag sie nach sechs Monaten zwischen 27% und 34%^{67,69,77,89}. Infolgedessen suchte man nach neuen Therapieansätzen und fand sie in der Implantation von endoprothetischen Gefäßstützen.

1.2 Entwicklung der Stentimplantation

Schon 1969 experimentierte Dotter mit rostfreien, röhrenförmigen Stahlprothesen, die er in die Femoral- oder Poplitealarterie von Hunden einsetzte²⁷. Es waren die ersten Versuche einer nichtoperativen Implantation von Stents, die allerdings zu einem raschen Verschluss der Arterien führten. Palmaz et al. berichteten 1985 und 1986 in ihren Arbeiten von einem gitterförmigen, rostfreien Stahlstent, der auf ein Drittel seines ursprünglichen Lumens komprimiert und über den nicht expandierten Ballon angebracht wurde. Bei Expansion des Ballons wurde auch der Stent vergrößert und in die Gefäßwand implantiert. Innerhalb des ersten Jahres nach Implantation konnten keine Stenosen festgestellt werden^{85,86}.

Nach zahlreichen Experimenten mit verschiedenen Techniken der Implantation von Stents bei Hunden konnte Sigwart et al. 1987 erstmals eine Arbeit über die Stentimplantation bei Menschen vorstellen. Die von Sigwart verwendeten Endoprothesen wurden zum Einführen in die Arterie durch einen Katheter komprimiert und mit Hilfe eines Führungsdrahtes bis zur Koronararterie vorgeschoben. Nach Entfernung des Katheters expandiert der Stent aufgrund seiner Elastizität und nimmt seinen ursprünglichen Durchmesser wieder an. 17 Patienten mit Restenose und vier Patienten mit akutem Gefäßverschluss wurden in diese Studie eingeschlossen. Dabei kam es zu zwei akuten thrombotischen Verschlüssen und einem Todesfall nach Bypass-Operation. Neun Monate nach Implantation konnten keine klinischen Hinweise auf eine Restenose festgestellt und durch eine Kontroll-Koronarangiographie keine Gefäßverengungen dargestellt werden¹⁰⁷.

Überdies veröffentlichten Sigwart et al. eine Studie mit Stentimplantation bei akutem Gefäßverschluss nach PTCA. Die Implantation der Stents bei elf Patienten verlief erfolgreich und auch in einem Zeitraum von drei Monaten traten keine weiteren

Komplikationen auf ¹⁰⁸. In Studien von Schömig et al. und Georges et al. konnte diese Beobachtung bestätigt werden. Es zeigte sich, dass die Stentimplantation bei akutem Gefäßverschluss nach PTCA erfolgreich ist und damit Bypass-Operation vermieden werden können ^{40,99,100}. Infolgedessen wurden abrupte oder drohende Gefäßverschlüsse mit Stentimplantation behandelt, die andernfalls zu Myokardinfarkt oder Tod führen können. Die Komplikationsrate nach PTCA konnte durch notfallmäßige Stentimplantation nach akuten Gefäßverschlüssen gesenkt werden.

Der Durchbruch der Stentimplantation als Routinemethode erfolgte jedoch 1994 nach Bekanntwerden der beiden randomisierten Studien BENESTENT und STRESS, welche die ersten Langzeitergebnisse der Routine-Stentimplantation im Vergleich mit der einfachen PTCA vorlegten ^{36,104}. Die Restenoserate nach sechs Monaten war in beiden Studien signifikant niedriger bei der Stentimplantation (42,1% versus 31,6%, $p=0,046$; 32% versus 22%, $p=0,02$). Überdies war sowohl das angiographische Resultat als auch der klinische Verlauf nach Stentimplantation besser als nach PTCA. Der Beweis eines Vorteils der Stentimplantation gegenüber der PTCA war mit diesen eindeutigen Ergebnissen ersichtlich und die Stentimplantation setzte sich als Routinemethode durch.

Allerdings trat als Komplikation bei der Stentimplantation unter anderem der akute thrombotische Stentverschluss auf ¹⁰⁴. In einer Studie von Haude et al. ⁴⁷ traten bei 1,8% der Patienten akute thrombotische Stentokklusionen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Stentimplantation auf. Zudem ist das Risiko für schwerwiegende kardiale Komplikationen, wie Tod, Infarkt oder Reintervention innerhalb der ersten 24 Stunden dreimal so hoch wie das Risiko nach einer Woche ¹⁰².

Auch im weiteren Verlauf wurden thrombotische Stentverschlüsse beobachtet, die trotz starker Antikoagulation bei 8,8% der Patienten bis zu neun Tagen nach Stentimplantation auftraten ^{36,47,104}. Erst durch den Einsatz der kombinierten antithrombozytären Therapie mit Ticlopidin und Acetylsalicylsäure konnte die subakute Thromboserate auf unter 2% gesenkt werden. So beschreiben Morice et al. eine wesentlich niedrigere Inzidenz an subakuten Okklusionen bei Stentimplantation unter Verwendung von Ticlopidin ⁷⁹. Dabei wurde Ticlopidin 246 Patienten nach Stentimplantation verabreicht. Bei drei Patienten (1,2%) kam es zu subakuten Okklusionen.

Der erste randomisierte Vergleich zwischen Antikoagulation und kombinierter antithrombozytärer Therapie wurde in der ISAR-Studie veröffentlicht ¹⁰¹. Die Rate an Okklusionen lag in dieser Studie bei der antithrombozytären Therapie wesentlich niedriger (0,8% versus 5,4%, relatives Risiko 0,14; 95% Konfidenzintervall 0,02 bis 0,62). Innerhalb

der ersten 30 Tage hatten Patienten mit antithrombozytärer Therapie eine wesentlich geringere Rate an kardialen Ereignissen wie Tod, Myokardinfarkt oder Reintervention (1,6% versus 6,2%, $p=0,01$) und eine niedrigere Rate an nicht-kardialen Ereignissen wie Blutungen oder Transfusionen (1,2% versus 12,3%, $p<0,001$). Mit der antithrombozytären Therapie konnte ein 82% niedrigeres Risiko für Myokardinfarkt und eine 78% niedrigere Rate an Reinterventionen (Re-PTCA bzw. Bypass-Operation) ermittelt werden. Blutungskomplikationen traten nur unter Antikoagulation bei 6,5% der Patienten auf¹⁰¹. Eine kombinierte antithrombozytäre Therapie verbessert den klinischen Verlauf des Patienten nach Stentimplantation wesentlich.

Die Restenoserate wurde hingegen von der antithrombotischen Therapie nicht beeinflusst. Diese Rate war bei den beiden Patientengruppen vergleichbar groß und lag bei 26,8% bezüglich der Patientengruppe mit antithrombozytärer Therapie, während bei den Patienten, die Antikoagulantien erhielten, 28,9% betroffen waren ($p=0,70$)⁵⁹. Ähnliche Restenoseraten konnten in zahlreichen anderen Studien festgehalten werden und lagen zwischen 26% und 34%^{6,34,58,64,66,67,88}.

Die Einführung der Stentimplantation konnte zwar die Restenoserate im Vergleich zur PTCA senken,^{36,104} dennoch stellt die Restenose immer noch die Hauptkomplikation der Stentimplantation dar.

1.3 Pathomechanismen der Restenose

Die Pathophysiologie der Restenose ist ein komplexes Zusammenspiel aus verschiedenen Faktoren, deren Mechanismen bis heute nur teilweise geklärt werden konnten.

Der Restenoseprozess wird durch die Verletzung des Gefäßes bei der Ballondilatation initiiert. Am häufigsten reicht die Verletzung des Gefäßes bis in die Media⁵⁴. Inwieweit die Tiefe der Verletzung eine Rolle beim Restenoseprozess spielt, wird hingegen unterschiedlich beurteilt. So konnten Nobuyoshi et al.⁸⁴ und Waller et al.¹¹⁹ eine verstärkte intimale Proliferation feststellen, wenn eine ausgedehnte Verletzung bis in die Media und Adventitia vorlag. Andere Studien konnten jedoch keinen Anstieg an Restenoseraten bei angiographisch sichtbaren Dissektionen feststellen⁶⁸.

Die entscheidende Rolle im Restenoseprozess wurde lange den Thrombozyten zugeschrieben. Analog dem Wundheilungsprozess wird durch die Gefäßverletzung und die Freilegung von subendothelialen Elementen eine Plättchenaktivierung und –adhäsion

ausgelöst, die zur Absonderung von wachstumsfördernden Faktoren und schließlich zur Proliferation von glatten Muskelzellen führen sollte. Dieser direkte Zusammenhang wurde wieder verworfen, vor allem durch die Tatsache, dass ausgedehnte antithrombotische Therapien keine Senkung der Restenose verursachten^{71,73}. Darüber hinaus konnte eine Intimahyperplasie auch bei Abwesenheit von Thrombozyten beobachtet werden^{18,73}.

Einen großen Einfluss auf den Restenoseprozess haben indes Wachstumsfaktoren. Hierbei konnten verschiedene Wachstumsfaktoren, wie der transforming growth factor-beta1 (TGF-β1), basische Epidermal growth factor (bFGF), Insulin-like growth factor-1 (IGF1) oder endothelium-derived relaxing factor (EDRF) bestimmt werden, die von unterschiedlichen Zellen abgesondert werden^{2,38,53,71}. Jedoch konnte kein dominierender und entscheidender Faktor gesichert werden. Stattdessen liegt ein komplexes Zusammenspiel der einzelnen Faktoren vor, die von Thrombozyten, Endothelzellen, glatten Muskelzellen, Makrophagen gebildet werden und sich gegenseitig sowie sich selbst verstärken.

Als wesentlicher Pathomechanismus des Restenoseprozesses gilt die Migration und Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen der Media in die Intima. Bei über 75% bis 80% wurde eine intimale Hyperplasie in atherektomiertem Gewebe als das typische Merkmal der Restenosen gefunden¹¹². Zur Proliferation der glatten Muskelzellen kommt es weder allein durch Denudation von Endothel noch allein durch den Kontakt mit Thrombozyten. Stattdessen vermutet man eine direkte Stimulation der glatten Muskelzellen, die durch mechanische Genese bei Dehnung oder tiefer Verletzung der Media und durch entzündliche Genese initiiert werden kann. Durch verletzte oder abgestorbene, glatte Muskelzellen werden Wachstumsfaktoren freigesetzt, die intakte glatte Muskelzellen aktivieren. Diese aktivierten glatten Muskelzellen können ebenfalls Wachstumsfaktoren absondern und sich gegenseitig stimulieren. Überdies sondern auch verletzte Endothelzellen, Plättchen und Makrophagen, die durch die Entzündungsreaktion des verletzten Gewebes angezogen werden, Wachstumsfaktoren ab. Entscheidend für die Proliferation und Migration der glatten Muskelzellen ist infolgedessen die Kombination der aufgezeigten Faktoren^{18,54,73}.

Normalerweise liegen die glatten Muskelzellen in der Media in einem kontraktiven Phänotyp vor und sind nicht mitotisch aktiv⁵³. Am zweiten oder dritten Tag nach

Intervention kommt es durch die vorangehend diskutierten Faktoren bei einem Teil der glatten Muskelzellen zum Wechsel in einen sekretorischen Phänotyp. Dieser Phänotyp produziert vier bis fünf mal mehr extrazelluläre Matrix als der kontraktile Phänotyp^{38,73}. Es kommt zur Ausbildung einer aus Proteoglykanen sowie Kollagen bestehenden extrazellulären Matrix und schließlich zur Verengung des Gefäßlumens und damit zur Restenose.

1.4 Neue Therapieansätze bezüglich der Restenose

Zahlreiche Versuche, pharmakologisch die Pathomechanismen bei der Entstehung der Restenose zu beeinflussen, scheiterten^{68,71,103}. So versuchte man zum Beispiel über Hemmung von Plättchenaggregation oder Inhibitoren der Wachstumsfaktoren die Restenoserate zu senken, was nicht gelang⁷¹. In der Literatur werden Ursachen für das Scheitern der klinischen Studien, die zum größten Teil im Tierversuch erfolgreich waren, erörtert. So wird über die zu niedrige Dosis oder fehlende direkte Applikation der Medikamente ebenso diskutiert wie über die Tatsache, dass bei den meisten Tierversuchen an nicht arteriosklerotisch veränderten Gefäßen eine Intervention durchgeführt wurde^{71,103}.

Erfolgversprechende Methoden zur Senkung der Restenose bieten andere, neue Ansätze: die Brachytherapie und medikamenten-beschichtete Stents.

Die Brachytherapie ist eine Therapie in der In-Stent-Restenose, deren Wirksamkeit in randomisierten Studien nachgewiesen wurde. Dabei werden Gammastrahlen mittels Iridium-192 oder Betastrahlen verwendet. In drei randomisierten Studien bezüglich Gammastrahlen (SCRIPPS-1, WRIST, GAMMA-1) fand sich eine signifikante und klinisch relevante Senkung der Restenoserate vor allem bei Patienten mit In-Stent-Restenosen^{78,113,118}. Auch bei De-novo-Stenosen konnten ähnlich gute Ergebnisse bei der ARREST-Studie dokumentiert werden³⁵. Bei der Therapie von In-Stent-Restenosen mit Betastrahlen konnte die Restenoserate in der Beta-WRIST-Studie signifikant gesenkt werden¹¹⁷. Die Brachytherapie hemmt die Proliferation von glatten Muskelzellen und Myofibroblasten der Adventitia^{5,109}. Jedoch treten auch bei der Brachytherapie Komplikationen auf. Bei Patienten, die unmittelbar vor der Brachytherapie einen Stent implantiert bekamen, kam es zu einer erhöhten Rate an Stentthrombosen, die durch Heilungsdefekte, endotheliale Dysfunktion und Stent-Gefäßwand-Fehllage hervorgerufen

wird. Eine standardmäßige antithrombozytäre Therapie über neun bis zwölf Monate könnte zur Reduktion der Stentthrombosen führen⁵. Des Weiteren lässt sich ein so genannter Randeffect beobachten, der an den beiden Enden des bestrahlten Segments auftreten kann. Diese induzierte Randstenose lässt sich offensichtlich durch eine großzügige Bestrahlungslänge und höheren Dosen vermeiden^{5,109}. Für die In-Stent-Restenose gilt die Brachytherapie inzwischen als einzige etablierte Behandlungsform.

Einen neuen Therapieansatz stellen medikamenten-beschichtete Stents dar, bei denen primär geringere Restenoseraten beobachtet wurden. Sirolimus-beschichtete Stents wurden in den beiden randomisierten, multizentrischen Doppelblindstudien RAVEL und SIRIUS verwendet und konnten im Vergleich zu Standardstents signifikante Unterschiede bezüglich der Restenoserate sechs Monate nach Implantation aufweisen^{79,80}. Sirolimus hemmt als Immunsuppressivum Rapamycin die Proliferation von glatten Muskelzellen. In der SIRIUS-Studie lag die Restenoserate der Patientengruppe mit Sirolimus-beschichteten Stents bei 8,9%, während innerhalb der Patientengruppe mit Standardstents 36,3% der Patienten nach sechs Monaten eine Restenose aufwiesen ($p < 0,001$). Überdies konnte mit den drug-eluted Stents ein besseres klinisches Ergebnis bezüglich Tod, Myokardinfarkt und Reintervention erreicht werden. Ebenso konnte durch die Beschichtung der Stents mit weiteren Wirkstoffen, wie zum Beispiel Paclitaxel, eine Senkung der Restenoserate erreicht werden¹¹⁰. Nicht nur der Wirkstoff steht in Diskussion, sondern auch die optimale Dosierung, die anhaltende Wirksamkeit der beschichteten Stents, sowie das Ausgangsmaterial der Stents⁷⁵. Langzeitergebnisse müssen abgewartet werden, um die Effektivität dieser neuen Stents abschließend beurteilen zu können, andererseits gelten die drug-eluted Stents als zukunftsweisende und sehr erfolgversprechende Therapie.

2 ZIELSETZUNG

Am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München und der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen am Deutschen Herzzentrum liegen langjährige Erfahrungen mit der PTCA und Stentimplantation vor. Zahlreiche Studienprotokolle wurden in diesen Kliniken durchgeführt. Seit 1992 werden bei allen Patienten klinische, angiographische und prozedurale Daten zu einer Intervention erhoben und in einer Datenbank abgespeichert. Des Weiteren werden seit 1992 alle Patienten für eine Rekoronarangiographie sechs Monate nach Intervention terminiert. Diese koronare Reangiographie wurde bei den meisten Patienten durchgeführt. Die Patienten werden zusätzlich regelmäßig kontaktiert, um weitere Verlaufsdaten erfassen zu können. Sowohl 30 Tage, als auch sechs Monate, ein Jahr und teilweise auch zwei Jahre nach der Intervention wird dieses Follow-up bei allen Patienten ermittelt.

Die wichtigen klinischen Ereignisse wie Tod, Myokardinfarkt oder Reintervention werden in der Literatur unter dem Begriff „MACE“ (major adverse cardiac events) ⁵⁶ zusammengefasst und stehen für den Patienten und den klinischen Langzeiterfolg der PTCA im Vordergrund. Um jedoch ein angiographisches Ergebnis im Detail und damit einen direkten Einblick auf den Effekt der Intervention innerhalb des behandelten Gefäßes zu erhalten, wurden schon nach den ersten Ballonangioplastien koronare Reangiographien durchgeführt ^{42,44,114}. Ebenso wurden bei den ersten Follow-up-Studien die Langzeitergebnisse angiographisch dokumentiert ^{41,67,69,77}. Bei der Durchführung dieser Rekoronarangiographien zeigte sich bei einem Teil der Patienten eine Wiederverengung des Gefäßes. Diese Restenose wurde als Hauptkomplikation im Langzeitverlauf nach PTCA erkannt und war nun Ziel zahlreicher Studien. Die Entwicklung der Restenose beschränkt sich weitgehend auf die ersten sechs Monate nach PTCA ^{4,83,105}. Nach einer erfolgreichen Intervention und einem bezüglich Restenose negativen angiographischen Follow-up bleibt das Risiko für Tod, Myokardinfarkt oder Revaskularisierung vier Monate nach Intervention konstant ¹²¹. Somit ist es zur Beobachtung der Entwicklung einer Restenose sinnvoll, sechs Monate nach Intervention eine Rekoronarangiographie durchzuführen. Eine koronare Angiographie sechs Monate nach Intervention wurde nun als Teil von zahlreichen Studien konzipiert, um die Restenoserate, die Risikofaktoren für Restenose sowie deren Pathophysiologie zu erkennen. Durch die Rekoronarangiographie kann detailliert die Wirksamkeit neuerer Therapieansätze bezüglich des intervenierten Gefäßes und der Restenose überprüft sowie ein direkter Einblick auf das Ergebnis der

Intervention innerhalb des behandelten Gefäßes erreicht werden. Zusammen mit klinischen Ereignissen und Verlaufsdaten ermöglichen somit angiographische Daten eine umfassende Beurteilung der Langzeiterfolge neuer Technologien oder Therapieansätze bei kardiovaskulären Interventionen.

Die Bedeutung bzw. Wertigkeit der Rekoronarangiographie wurde jedoch auch angezweifelt. So beschreiben Litvack et al., dass die durch Rekoronarangiographie ermittelte Restenoserate leicht zu quantifizieren, relativ frei von Untersuchungsfehlern und einfach zu vergleichen sei. Die Restenoserate sei damit ein für Studien günstiger und verifizierbarer Parameter und eigne sich insbesondere für biologische Fragestellungen⁷². Der angiographische Aussagewert der Restenose werde allerdings, so Landzberg et al., gesenkt aufgrund der in verschiedenen Studien teilweise unterschiedlichen angiographischen Messzahlen wie MLD, late lumen loss, late loss index⁶⁸. Weiter betonen Litvack et al. und Kuntz et al., dass klinische Ereignisse für den Patienten im Vordergrund stehen und allein diese die Basis für übergreifende Interpretationen bilden sollen^{63,72}. So führen die Autoren an, dass im Rahmen von Studien bezüglich neuer Therapiemöglichkeiten klinische Ereignisse wesentlich besser den Erfolg und die Effektivität aufzeigen würden als angiographische Daten. Kuntz et al. bemerken überdies, dass das Auftreten von Angina pectoris generell in keinem festen Zusammenhang mit angiographischen Restenosen stehe⁶³. Litvack et al. erwähnen auch die hohen Kosten, die mit einem angiographischen Follow-up verbunden seien und die Risiken, die mit dieser Untersuchung für den Patienten einhergingen. So bringt laut einer Studie der Society for Cardiac Angiography Registry eine Herzkatheteruntersuchung ein 0,14% hohes Risiko für Tod, 0,07% hohes Risiko für Myokardinfarkt und ein 0,07% hohes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse mit sich. Bei Patienten über 60 Jahren käme es zu einer Mortalitätsrate von 0,25%⁶⁰. Zusätzlich stellt die Rekoronarangiographie eine Strahlenbelastung für den Patienten dar. Kuntz et al. erwähnen noch die Bedeutung der Selektionsfehler, die bei einem angiographischen Follow-up auftreten könnten, falls die Rekoronarangiographie zwar bei allen Patienten geplant, aber bei weniger als 80% der Patienten durchgeführt wird. Hierbei entstehe die Problematik, dass hauptsächlich symptomatische Patienten für die invasive Untersuchungsmethode gewonnen werden⁶³. Diese Faktoren führen Litvack et al. zu dem Schluss, dass weder eine generelle Rekoronarangiographie für den Patienten von Vorteil sei, noch in Studienprotokollen ein angiographisches Follow-up bei jedem Patienten durchgeführt werden sollte. Vielmehr

sollte, so die Autoren, die Rekoronarangiographie auf ein nötiges Minimum beschränkt werden ⁷², da sie für den einzelnen Patienten keine relevanten klinischen Informationen und somit individuelle Vorteile erbringe.

Einerseits sind klinische Ereignisse, wie Litvack et al. anmerken, für den Patienten von wesentlicher Bedeutung und sollten besonders bei Langzeituntersuchungen im Vordergrund stehen ⁷². Allerdings könnte bei neuen Therapien ohne angiographisches Follow-up nur die Wirksamkeit auf die Klinik überprüft werden, nicht jedoch der Effekt auf das behandelte Gefäß ¹²². Außerdem haben in Studien mit einer hohen Rate an einem angiographischen Follow-up symptomatische Patienten in 48% bis 92% der Fälle eine Restenose, während bei asymptomatischen Patienten in 70% bis 98% der Fälle keine Restenose nachweisbar ist ¹⁴. Dies unterstreicht, dass nicht nur Restenosen, sondern auch andere kardiale sowie nicht kardiale Ursachen für thorakale Symptome verantwortlich sein können. Klinische Ereignisse und Symptome können daher nicht allein auf die Intervention zurückgeführt werden. So können zum Beispiel weitere unbehandelte Stenosen oder die Progression der koronaren Herzerkrankung ebenso Angina pectoris verursachen ⁴. Klinische Endpunkte einer Studie müssten so konstruiert sein, dass sie möglichst nur den Einfluss der Intervention auf die Langzeitprognose beschreiben ⁶³. Verschiedene Autoren betonen überdies die Bedeutung der Rekoronarangiographie bei neuen katheterinterventionellen Therapiemöglichkeiten der Restenose, um das Langzeitergebnis im Detail quantifizieren zu können ^{4,14}. Ebenso kann bei neuen medikamentösen Therapieansätzen nur über ein angiographisches Follow-up die Wirksamkeit bezüglich der Restenose genau erfasst werden ¹⁴. Die Risiken, welche mit einer follow-up-Angiographie einhergehen können, so die Autoren, durch die Durchführung der Untersuchung von einem erfahrenen Kardiologen minimiert werden. Bei der von Litvack et al. zitierten Studie über Risiken bei der Koronarangiographie wurden die Daten zwischen 1979 und 1982 erhoben ^{60,72}. Eine neuere Arbeit, die 1993 veröffentlicht wurde, beschreibt für diagnostische Herzkatheteruntersuchungen eine Mortalitätsrate von 0,12% und eine Komplikationsrate von insgesamt 0,8% ²¹. So kann inzwischen von einer niedrigeren Komplikationsrate ausgegangen werden, die sicherlich auf dem Fortschritt und der großen Erfahrung in der Methodik beruht. Dennoch sollten die Komplikationsraten nicht unbeachtet bleiben, ebenso wie die Strahlenbelastung des Patienten. Laut der International Commission on Radiological Protection scheint die Strahlendosis des Patienten innerhalb einer limitierten Studie gleich der jährlichen Umgebungs-dosis zu sein ¹. Darüber hinaus waren in der BENESTENT-Studie, die randomisiert Langzeitergebnisse von Patienten mit

und ohne Rekoronarangiographie verglichen, keine Komplikationen bei der Durchführung der Rekoronarangiographie zu verzeichnen⁹⁶.

Trotz der zu beachtenden Risiken der Rekoronarangiographie ist zusammenfassend festzuhalten, dass die koronare Reangiographie für Studienprotokolle von großem Wert ist. Das angiographische Follow-up gilt als so genannter „Goldstandard“ für Studien, in denen neue Therapiemöglichkeiten überprüft werden sollen. Durch genaues Vermessen der Angiographiebilder lässt sich der Therapieerfolg detailliert quantifizieren und ein definiertes Therapieversagen kann erkannt werden. Außerhalb von Studien wird in den Kliniken eine Rekoronarangiographie nur bei symptomatischen Patienten angewandt.

Eine Restenose äußert sich aber nur zum Teil durch Angina pectoris, so dass auch asymptomatische Restenosen beim Patienten vorliegen können. Diskutiert wurden nun die verschiedenen Möglichkeiten, diese asymptomatischen Restenosen zu ermitteln. Der diagnostische Wert des Belastungsechokardiogramms, dessen Vorteile vor allem in der einfachen Durchführung liegen, wurde in mehreren Studien als nicht ausreichend bewiesen^{25,65}. Die Sensivität und Spezifität der Single-Photonenemissions-Computertomographie (SPECT) in Bezug auf asymptomatische Restenosen lag zwar signifikant höher als beim Belastungs-EKG⁴⁹, der Aussagewert gilt trotzdem als unzureichend. In mehreren Studien wurde mittels Rekoronarangiographie die Genauigkeit der Myokardszintigraphie bezüglich der Entdeckung der Restenosen überprüft. Dabei haben 37% bis 89% der Patienten, bei denen aufgrund einer Myokardszintigraphie eine Restenose vermutet wurde, bei der Rekoronarangiographie tatsächlich eine Restenose¹⁴. Aufgrund dieser unterschiedlichen Ergebnisse und dem geringen diagnostischen Wert der erwähnten Untersuchungsmethoden kommt in Studien immer wieder die Frage auf nach weiteren diagnostischen Möglichkeiten bezüglich asymptomatischen Restenosen^{14,25,65,87,120}. Die routinemäßig und unabhängig von der Symptomatik des Patienten durchgeführte Rekoronarangiographie ist sicherlich die zuverlässigste Untersuchungsmethode, um alle Restenosen aufzudecken¹¹⁴. Die klinische Relevanz asymptomatischer Restenosen ist jedoch nicht gesichert, sodass ungeklärt bleibt, inwieweit ein Patient einen Nutzen aus einer Routine-Rekoronarangiographie und der Entdeckung von asymptomatischen Restenosen zieht. Ein weiteres Problem besteht darin, dass nach einer Routine-Rekoronarangiographie häufiger Reinterventionen durchgeführt werden als in einem vergleichbaren Kollektiv ohne diese angiographische Kontrolle^{96,114}. So werden nach der angiographischen Identifikation der Restenose nicht nur symptomatische Patienten, sondern oft auch Patienten mit

asymptomatischen Restenosen einer erneuten Intervention zugeführt. Das angiographische Bild einer höhergradigen Restenose scheint den Untersucher, der die Rekoronarangiographie durchführt, zur Dilatation der Restenose zu „verleiten“, unabhängig von der klinischen Symptomatik des Patienten. Diese erhöhte Revaskularisierungsrate bei Routine-Rekoronarangiographie wird in der Literatur oft als „okulostenotischer Reflex“ beschrieben^{93,96,114}. Baim et al. schlägt in diesem Zusammenhang vor, dass die Kardiologen, welche die Rekoronarangiographie durchführen, klinische Daten, wie Angina pectoris oder Ergebnisse eines Belastungsechokardiogramms erheben und sich anhand dieser Daten vor der Untersuchung zu einer Reintervention festlegen sollten⁴. Bis heute ist weitgehend ungeklärt, inwiefern eine Reintervention bei asymptomatischen Restenosen sinnvoll ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Rekoronarangiographie entscheidend ist für Studienprotokolle, um neue Therapiemöglichkeiten bezüglich der Restenose präzise auf ihre Wirksamkeit zu überprüfen und um sowohl die Restenoserate als auch die Risikofaktoren und die Pathomechanismen der Restenose zu analysieren. Risiken, die mit der Rekoronarangiographie einher gehen, sind gering und können minimiert werden. Eine Rekoronarangiographie erlaubt eine direkte Beobachtung des Effekts der Intervention innerhalb des behandelten Gefäßes. Die klinische Relevanz dieser Information für den Patienten ist hingegen nicht geklärt. Folglich stellt sich die Frage, ob es sinnvoll ist, außerhalb von Studienprotokollen eine Rekoronarangiographie routinemäßig durchzuführen. Entscheidend ist hierbei die klinische Bedeutung der Restenose und die Prognose des Patienten mit Restenose. Weintraub et al. stellten fest, dass Patienten mit Restenose vermehrt Angina pectoris und akuten Myokardinfarkt haben, die Überlebensrate nach einem Jahr jedoch nicht beeinflusst wird¹²². Pfister et al. konnten ähnliche Ergebnisse für asymptomatische sowie für symptomatische Restenosen feststellen⁸⁷. Inwiefern eine durch Routine-Rekoronarangiographie diagnostizierte Restenose über mehrere Jahre die Prognose des Patienten beeinflusst, wurde bislang nicht hinreichend geklärt.

Zielsetzung dieser Arbeit ist es, die Assoziation der Rekoronarangiographie mit der Langzeitprognose des Patienten zu untersuchen. Ebenso wird erörtert, inwieweit eine mittels Rekoronarangiographie nachgewiesene Restenose mit der Mortalität der Patienten assoziiert ist und ob eine Therapie der Restenose dieses Risiko beeinflussen kann.

3 METHODIK

3.1 Patientenauswahl

In den vorliegenden Analysen wurden alle Patienten miteinbezogen, die zwischen Mai 1992 und Dezember 1996 eine erfolgreiche Stentimplantation in der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München und in der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen am Deutschen Herzzentrum München erhielten. In diesem Studienzeitraum wurde bei 2362 Patienten eine erfolgreiche Intervention durchgeführt. Patienten, die sich vor Intervention im kardiogenen Schock befanden oder mechanisch beatmet werden mussten, wurden von der Analyse ebenso ausgeschlossen wie Patienten, bei denen nicht erfolgreich interveniert werden konnte.

3.2 Stentimplantationstechnik und begleitende Therapie

Bei den in diesen Analysen eingeschlossenen Patienten wurden vor der Intervention keine alternativen Verfahren wie z.B. Laser oder Rotolabor verwendet. Zudem wurden nach der Stentimplantation keine alternativen Verfahren wie z.B. intrakoronare Brachytherapie angewendet.

Vor Beginn der Intervention wurden den Patienten 12000 bis 15000 IE Heparin intraarteriell und 500mg Acetylsalicylsäure intravenös appliziert. Bei einer Intervention von einer Dauer von über einer Stunde wurde erneut 5000 IE Heparin verabreicht.

Nach einer PTCA in Judkinstechnik wurden die zumeist manuell auf dem Ballon fixierten Stents unter radiologischer Kontrolle eingebracht und durch die Dilatation des Ballons expandiert und implantiert. Verschiedene Stenttypen wurden verwendet, unter anderen wurde der Palamaz-Schatz-Stent (Johnson & Johnson Interventional Systems, Warren, New Jersey) sowie der Pura-A-Stent (Devon Medical, Hamburg, Deutschland) implantiert. Nach erfolgreicher Implantation des Stents und der radiologischen Kontrolle wurde das Ballon-Katheter-System zurückgezogen und der Erfolg dokumentiert. Der arterielle Zugang wurde bei einer partiellen Thromboplastinzeit (PTT) von unter 60 Sekunden, meist innerhalb von drei Stunden, gezogen. Nach manueller Kompression der Punktionsstelle und Anlegen eines Druckverbandes erhielten alle Patienten für zwölf Stunden eine intravenöse Heparin-Infusion.

Zwei verschiedene Schemata wurden für die medikamentöse Nachbehandlung angewendet. Alle Patienten erhielten 100mg Acetylsalicylsäure zweimal täglich als Dauermedikamentation. Zu Beginn des Studienzeitraumes wurde den Patienten postinterventionell der Vitamin-K-Antagonist Phenprocoumon (Marcumar®, Hofmann-La-Roche AG, Grenzach-Wyhlen) mit einer Ziel-INR von 3,5-4 über vier Wochen verabreicht. Die Heparinisierung wurde meist noch fünf bis zehn Tage weitergeführt, bis der entsprechende Ziel-INR durch die orale Medikation stabil gehalten werden konnte. Ab 1996 wurde die medikamentöse Nachbehandlung im Rahmen der ISAR-Studie¹⁰¹ modifiziert und das kombiniert-antithrombozytäre Therapieschema verwendet. Bei dem kombiniert-antithrombozytären Therapieschema erhielten die Patienten überlappend zur zwölfstündigen Heparin-Infusion im so genannten „loading regime“ Ticlopidin (Tikliyd®, Sanofi-Winthrop GmbH, München). Von diesem Medikament wurde den Patienten zu Beginn der Therapie dreimal täglich 500mg, anschließend zweimal täglich 250mg über 28 Tage verabreicht. In der ISAR-Studie wurde das Therapieschema der vollen Antikoagulation mit dem kombiniert-antithrombozytären Therapieschema verglichen¹⁰¹. Bei den Patienten mit kombiniert-antithrombozytärer Therapie lagen dreißig Tage nach Intervention signifikant weniger kardiale Ereignisse (1,6% versus 6,2%, p=0,01) vor. Es konnte eine signifikant niedrigere Anzahl an subakuten Stentverschlüssen (0,8% versus 5,4%, p=0,004) und an Zielläsionsrevaskularisierungen (1,2% versus 6,2%, p=0,01) ermittelt werden. Fernerhin konnte bezüglich nicht-kardialer Ereignisse (1,2% versus 12,3%, p<0,001), wie Blutungskomplikationen oder Transfusionen die Vorteile des kombiniert-antithrombozytären Therapieschemas aufgezeigt werden. Sowohl die Rate an nichttödlichen Myokardinfarkten (0,8% versus 3,5%) als auch die Mortalitätsrate (0,4% versus 0,8%) war bei den Patienten mit kombiniert-antithrombozytärer Therapie niedriger. Nach der Stentimplantation wurde der klinische Verlauf der Patienten stationär beobachtet. Bei diesem Krankenhausaufenthalt, der meistens zwischen vier und zehn Tagen lag, wurde täglich und zusätzlich bei Anzeichen von Ischämie ein Elektrokardiogramm geschrieben, während die Herzenzyme an den ersten vier Tagen täglich, anschließend alle drei Tage kontrolliert wurden. Bei Anzeichen von erneuter Myokardischämie wurde eine weitere Koronarangiographie durchgeführt.

3.3 Definition der verwendeten Begriffe

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten, die eine erfolgreiche Stentimplantation im Studienzeitraum erhielten, miteinbezogen. Eine *Stentimplantation* galt als erfolgreich, wenn nach der Intervention die Stenose weniger als 30% des Lumendurchmessers und der TIMI-Fluß (Thrombolysis in Myocardial Infarction)¹² Grad 2 oder mehr betrug. Bei TIMI-Fluß Grad 2 wurde die Intervention allerdings nur dann als erfolgreich angesehen, falls keine sichtbare Dissektion verblieb und der TIMI-Fluß vor dem Eingriff 0 oder 1 gewesen war.

Durch die *TIMI-Grade* 0 bis 3 wurde nach der Stentimplantation der Durchfluss bzw. der periphere Abfluss mit Hilfe von Kontrastmittelinjektion bestimmt und damit eine gewisse Erfolgskontrolle der Intervention durchgeführt. Bei Grad 0 passierte das Kontrastmittel das gestentete Segment nicht, bei Grad 1 war Kontrastmittel distal der Stenose sichtbar, es erreichte aber die Peripherie nicht, bei Grad 2 konnte das Kontrastmittel bis zur Peripherie mit deutlich reduzierter Flussgeschwindigkeit perfundieren und bei Grad 3 lagen normale Perfusionsverhältnisse vor¹².

Vor der Intervention kategorisierte der Untersucher die vorhandene Stenose mit Hilfe der *ACC/AHA-Klassifikation*. Dabei konnte die vorhandene Stenose in einen von vier Graden eingeteilt werden (Grad A, Grad B1, Grad B2, Grad C). Die Klassifikation beschreibt unter anderem die Länge, die Morphologie und die Lage im Koronarsystem und ist Tabelle 1 zu entnehmen.⁹⁸ Zu *höhergradigen Stenosen* wurden Gefäßverengungen mit Grad B2 und Grad C zusammengefasst. Als eine *chronische Okklusion* wurde eine Stenose bezeichnet, die mehr als 30 Tage vorlag.

Eine *Restenose* lag bei den Patienten vor, falls die Lumeneinengung bei der Kontroll-Koronarangiographie nach Intervention größer oder gleich 50 % betrug.

Die Diagnose *akuter Myokardinfarkt* wurde anhand folgender, zum Studienzeitpunkt üblichen Kriterien gestellt: typische klinische Symptomatik von 30 minütiger Dauer, Kreatinkinase mit entsprechendem Anstieg der CKMB-Fraktion und / oder durch neu auftretende Q-Zacken im EKG.

Eine *instabile Angina pectoris* lag bei akutem Beginn der Angina pectoris bei vorher völliger Beschwerdefreiheit oder bei plötzlicher Zunahme der Häufigkeit, der Dauer und Intensität der Schmerzen bei einer stabilen Angina pectoris mit Abnahme des Nitroeffekts bzw. Therapierefraktärität sowie bei Auftreten von Ruheschmerzen oder nächtlichen Schmerzen vor. Eine nach durchgemachtem Herzinfarkt in der Hospitalphase auftretende

Angina-Pectoris-Symptomatik (sog. Postinfarkt-Angina) wurde ebenfalls der instabilen Angina pectoris zugeordnet.

Weitere klinische Daten der Patienten wurden wie folgt definiert: *Arterielle Hypertonie* lag bei einem Patienten mit einem mehrfach gemessenen Blutdruckwert von über 140/90 vor. Bei Patienten mit *Diabetes mellitus* wurde die Diagnose vor allem anamnestisch erhoben. *Zustand nach Myokardinfarkt bzw. nach Bypass-Operation* erfasste diejenigen Patienten, bei denen vor dem Zeitpunkt der Intervention ein Myokardinfarkt aufgetreten war beziehungsweise sich einer Bypass-Operation unterzogen hatten. Bei Patienten mit einer *Mehrgefäßerkrankung* lag eine 2- oder 3-Gefäßerkrankung vor (>50% Diameterstenose im jeweiligen Gefäß).

Die *linksventrikuläre Funktion* wurde mittels dem Lävokardiogramm beurteilt und galt als eingeschränkt, falls entweder die Auswurffraktion <55% war oder mehr als zwei Segmente der Herzwand hypokinetisch bzw. ein Areal oder mehrere Areale akinetisch waren.

Die prozeduralen Daten *Ballon-/Gefäßgröße*, *akuter Lumengewinn* und *%-Diameterstenose* wurden wie folgt berechnet: Die *Ballon-/Gefäßgröße* war das Verhältnis Ballongröße zu Gefäßgröße. Der *akute Lumengewinn* wurde durch die Differenz von minimalem Lumendiameter nach dem Eingriff (MLD post) und minimalem Lumendiameter vor dem Eingriff (MLD prae) ermittelt und veranschaulichte den durch die Intervention erreichten Lumenzuwachs des Gefäßes. Die *%-Diameterstenose* wurde berechnet, indem man den minimalen Lumendiameter durch den mittleren Gefäßdiameter dividierte.

TABELLE 1: GRADUIERUNG DER STENOSEN NACH ACC /AHA ⁹⁸

Grad A	
<ul style="list-style-type: none"> • Stenosenlänge < 10 mm • konzentrisch • gut erreichbar • Segment ohne Gefäßkrümmung (<45°) • glatte Gefäßoberfläche 	<ul style="list-style-type: none"> • keine bis geringfügige Verkalkung • kein vollständiger Verschluss • Koronarostium nicht beteiligt • keine Hauptstammstenose • keine Thromben vorhanden
Grad B*	
<ul style="list-style-type: none"> • tubulär (10 bis 20 mm Länge) • exzentrisch • geringe, proximale Gefäßkrümmung • geringe Gefäßkrümmung (>45° < 90°) • unregelmäßige Gefäßoberfläche 	<ul style="list-style-type: none"> • geringfügige bis starke Verkalkung • kompletter Gefäßverschluss (< 3 Monate) • Koronarostium beteiligt • großer Seitenast mitbetroffen • mäßige thrombotische Ablagerungen
Grad C	
<ul style="list-style-type: none"> • diffus (> 2 cm Länge) • starke, proximale Gefäßkrümmung • starke Gefäßkrümmung (> 90°) 	<ul style="list-style-type: none"> • kompletter Gefäßverschluss (> 3 Monate) • große Seitenäste beteiligt • Venenbypass betroffen

*B1: ein Kriterium trifft zu, B2: mehrere Kriterien treffen zu

3.4 Beurteilung der Stentimplantation und angiographische Analyse

Um die Stentimplantation beurteilen zu können, wurde die vorhandene Stenose mit Hilfe der ACC/AHA-Klassifikation kategorisiert, in der behandelten Koronararterie der TIMI-Grad bestimmt und die quantitative Auswertung der Koronarangiogramme (QCA) mit Hilfe von speziellen Computerprogrammen (CMS, Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Netherlands) durchgeführt. Die Auswertung der Koronarangiogramme wurde von qualifiziertem Personal vorgenommen, welches nicht in den Ablauf der Intervention involviert war. Folgende Daten wurden anhand eines enddiastolischen Bildes ermittelt: der Gefäßgröße vor der Intervention, der minimale Lumendurchmesser der Gefäßverengung vor der Intervention (MLD prae), die Stenosenlänge, der Ballondiameter (minimaler Durchmesser des größten Ballons bei maximalem Druck) und minimale Lumendiameter nach der Intervention (MLD post). Als Maß für die Kalibrierung wurde die Katheterspitze des Führungskatheters verwendet.

3.5 Rekoronarangiographie und Patientenkontakt

Die Patienten wurden 30 Tage nach Intervention telefonisch kontaktiert, um sich nach ihrem Befinden und den eventuell wieder aufgetretenen Symptomen zu erkundigen.

Innerhalb der ersten sechs Monate verstarben 90 von 2362 Patienten. Infolgedessen kamen für eine Rekoronarangiographie 2272 Patienten in Frage. Innerhalb der ersten sechs Monate nach Intervention wurde routinemäßig eine Kontroll-Koronarangiographie anberaumt und bei 1958 Patienten durchgeführt. Patienten die zu den vereinbarten Terminen nicht erschienen, wurden nochmals telefonisch kontaktiert und es wurde ein weiterer Untersuchungstermin angeboten. Bei Patienten, die eine erneute Koronarangiographie ablehnten oder bei denen diese Untersuchung nicht stattfinden konnte, wurden klinische Daten sechs Monate nach Intervention per Telefon erhoben. Ein Jahr nach der Intervention sowie jedes weitere Jahr wurden alle Patienten erneut per Brief oder telefonisch kontaktiert.

Das Ziel dabei war, ein vollständiges 4-Jahres-Follow-up zu erheben. Dabei konnte bei 52% der Patienten per Brief die gewünschten Informationen eingeholt werden. Abbildung 1 zeigt den Fragebogen, welchen die Patienten erhielten. Falls eine Kontroll-Herzkatheteruntersuchung außerhalb des Klinikums rechts der Isar oder dem Deutschen

Herzzentrum München durchgeführt wurde, sind die Daten dieser Intervention mit Hilfe des Herzkatheterberichts oder Koronarangiogramms eingeholt worden. Bei den Patienten, welche den Fragebogen nicht beantwortet hatten, wurden die Daten telefonisch erhoben. Bei Ableben des Patienten wurden, soweit dies über Angehörige möglich war, der Zeitpunkt und die Ursache des Todes ermittelt. War der weitere Verlauf des Patienten weder per Brief noch per Telefon nachvollziehbar, wurden Hausärzte kontaktiert oder über Versicherungen, Einwohnermeldeämter oder Konsulate der Verbleib des Patienten erfragt. Anschließend wurde gegebenenfalls erneut versucht, diese Patienten per Brief oder telefonisch zu kontaktieren. Somit konnte ein 4-Jahres-Follow-up bei 96,2% der Patienten erreicht werden.

<p>1. Waren Sie nach Ihrem Aufenthalt bei uns in einem anderen Krankenhaus bei einer Herzkatheteruntersuchung, mit oder ohne Stentimplantation?</p> <p><input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein</p> <p>Falls ja, bitte Datum und Krankenhaus angeben: _____</p> <p>2. Hatten Sie nach Ihrem Aufenthalt bei uns einen Herzinfarkt?</p> <p><input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein</p> <p>Falls ja, bitte Datum angeben: _____</p> <p>3. Hatten Sie nach Ihrem Aufenthalt bei uns eine Bypass-Operation?</p> <p><input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein</p> <p>Falls ja, bitte Datum und Krankenhaus angeben: _____</p> <p>4. Haben Sie Angina pectoris Beschwerden (Engegefühl in der Brust, Atemnot?)</p> <p><input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein</p> <p>Falls ja, bitte angeben: <input type="radio"/> in Ruhe</p> <p> <input type="radio"/> bei leichter Anstrengung</p> <p> <input type="radio"/> bei mittlerer Belastung</p> <p> <input type="radio"/> bei schwerer Belastung</p> <p>5. Sind Sie in ärztlicher Behandlung? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein</p>

ABBILDUNG 1: FRAGEBOGEN „4-JAHRES-FOLLOW-UP“

3.6 Datenanalyse und Statistik

Für die vorliegende Arbeit wurden zwei Analysen durchgeführt. Während die erste Analyse die Assoziation der Routine-Rekoronarangiographie innerhalb der ersten sechs Monate nach erfolgreicher Stentimplantation mit der Langzeitprognose der Patienten untersucht, befasst sich die zweite Analyse mit der Frage, inwieweit eine mittels Rekoronarangiographie nachgewiesene Restenose mit der Mortalität der Patienten assoziiert ist. Zur Durchführung dieser Analysen wurden während des fünfjährigen Beobachtungszeitraumes die bereits erwähnten Daten und Messwerte kontinuierlich erhoben und in einer Datenbank abgespeichert.

Die Berechnungen erfolgten mit Hilfe der S-Plus Software (MathSoft, Seattle, Wash). Dabei wurden die in der Datenbank erfassten klinischen, angiographischen und prozeduralen Charakteristika analysiert. Während die erste Analyse die Daten der Patienten mit Rekoronarangiographie mit den Daten der Patienten vergleicht, bei denen keine Rekoronarangiographie durchgeführt worden ist, findet bei der zweiten Analyse ein Vergleich zwischen den Daten der Patienten statt, bei denen eine Restenose bzw. keine Restenose mittels Rekoronarangiographie diagnostiziert wurde. Diese Vergleiche werden für diskrete Variablen mit dem Chi-Quadrat-Vierfeldertest und für kontinuierliche Variablen mit dem Standard Two-Sample t-Test bei Normalverteilung, andernfalls mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Wurde bei einem Patienten mehrfach interveniert, so wurde eine Gefäßintervention zufällig den Analysen zugeteilt. Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt, deren Signifikanzen über den Log-Rank Test ermittelt.

Nach den univariaten Analysen folgte eine Multivarianzanalyse, die der Ermittlung von unabhängigen Risikofaktoren für die Mortalität dient und mit dem Cox Proportional Hazards Model ausgeführt wird. Dabei wurden in die Berechnung nur die Variablen miteinbezogen, die in der univariaten Analyse einen p-Wert von $\leq 0,1$ aufwiesen. Als unabhängige, signifikante Risikofaktoren wurden die Variablen anerkannt, die hierbei einen p-Wert von $\leq 0,05$ aufweisen. Das mit diesen Variablen assoziierte Risiko wurde als hazard ratio unter Angabe des 95% Konfidenzintervalls berechnet. Während bei diskreten Variablen der Status „Variable vorhanden“ gegen den Status „Variable nicht vorhanden“ berechnet wurde, kalkulierte man, falls nicht anders angegeben, bei kontinuierlichen Variablen das Risiko für den Wert des ersten Quartils gegen den Wert des dritten Quartils.

4 ERGEBNISSE

Die vorliegende Arbeit basiert auf zwei Analysen. Während die erste Analyse die Assoziation der Routine-Rekoronarangiographie innerhalb der ersten sechs Monate nach erfolgreicher Stentimplantation mit der Langzeitprognose der Patienten untersucht, befasst sich die zweite Analyse mit der Frage, inwieweit eine mittels Rekoronarangiographie nachgewiesene Restenose mit der Mortalität der Patienten assoziiert ist.

4.1 Assoziation der Rekoronarangiographie mit der Langzeitprognose

Im oben genannten Zeitraum wurde bei 2362 Patienten eine erfolgreiche Stentimplantation durchgeführt. Innerhalb der ersten sechs Monate verstarben 90 Patienten vor Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung, so dass insgesamt 2272 Patienten für eine Rekoronarangiographie in Frage kamen. Die erste Analyse basiert auf diesen 2272 Patienten, die Unterschiede zwischen der Patientengruppe ohne Rekoronarangiographie (n=314) und mit Rekoronarangiographie (n=1958) werden im Folgenden aufgeführt.

4.1.1 Patientencharakteristika

Die Charakteristika der Patienten mit und ohne Rekoronarangiographie werden in Tabelle 2 dargestellt. Es gibt mehrere signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe ohne und mit Rekoronarangiographie. Die Patienten ohne Rekoronarangiographie waren älter ($64,5 \pm 11$ Jahre ohne Rekoronarangiographie versus $62,8 \pm 10,7$ Jahre mit Rekoronarangiographie, $p=0,007$) und hatten vermehrt einen akuten Myokardinfarkt (20,1% versus 13,5%, $p=0,002$). Bei den Patienten mit Rekoronarangiographie lag vermehrt instabile Angina pectoris (25,2% versus 32,8%, $p=0,007$) sowie ein früher stattgefundenener Myokardinfarkt (32,8% versus 39,4%, $p=0,03$) vor.

TABELLE 2: CHARAKTERISTIKA DER PATIENTEN OHNE UND MIT REKORONARANGIOGRAPHIE

	ohne Rekoronarangiographie (n=314)	mit Rekoronarangiographie (n=1958)	p-Wert
weiblich (%)	24,8	23,0	0,48
Alter (Jahre)	64,5±11,0	62,8±10,7	0,007
Z. n. Myokardinfarkt (%)	32,8	39,4	0,03
Z. n. Bypass-Operation (%)	10,5	11,9	0,48
instabile Angina pectoris (%)	25,2	32,8	0,007
akuter Myokardinfarkt (%)	20,1	13,5	0,002
kardiovaskuläre Risikofaktoren			
- Diabetes mellitus (%)	22,3	19,7	0,29
insulinpflichtig (%)	5,4	5,3	0,91
orale Antidiabetika (%)	5,1	5,1	0,98
- arterielle Hypertonie (%)	63,4	67,3	0,17
- Nikotin (%)	42,7	42,7	0,99
aktuelle Raucher (%)	38,9	35,9	0,30
- Hypercholesterinämie (%) (> 220mg/dl)	43,0	42,3	0,83
Cholesterin (mg/dl)	216±48	214±46	0,63

4.1.2 Angiographische Daten

Bezüglich der angiographischen Daten konnten zwischen den Patienten ohne und den Patienten mit Rekoronarangiographie signifikante Unterschiede ermittelt werden. Die Patienten ohne Rekoronaruntersuchung wiesen häufiger eine reduzierte linksventrikuläre Funktion (29,3% ohne Rekoronarangiographie versus 22,7% mit Rekoronarangiographie, $p=0,01$) und chronische Okklusion (10,2% versus 5,9%, $p=0,004$) auf. Bei den Patienten mit Rekoronarangiographie wurde öfter eine Restenose (17,8% versus 24,3%, $p=0,01$) behandelt.

Weitere angiographische Daten können der Tabelle 3 entnommen werden.

4.1.3 Prozedurale Daten

Die Ergebnisse der Analyse bezüglich der prozeduralen Daten werden in Tabelle 4 aufgelistet. Mehrere signifikante Unterschiede konnten zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden.

Bei Patienten ohne Rekoronarangiographie wurde eine höhere Anzahl an Stents implantiert ($1,9\pm 1,5$ ohne Rekoronarangiographie versus $1,7\pm 1,1$ mit Rekoronarangiographie, $p=0,03$) und sowohl die maximale %-Diameterstenose vor dem Eingriff ($78,0\pm 16,8\%$ versus $75,0\pm 15,6\%$, $p=0,002$) als auch der akute Lumengewinn nach der Intervention ($2,27\pm 0,65\text{mm}$ versus $2,18\pm 0,62\text{mm}$, $p=0,02$) waren bei der Patientengruppe ohne Rekoronarangiographie größer.

Die Patienten mit Rekoronarangiographie erhielten öfter eine Mehrgefäßintervention (18,5% versus 26,3%, $p=0,003$). Außerdem waren der maximale Ballondruck ($13,5\pm 3,0\text{atm}$ versus $14,0\pm 3,1\text{atm}$, $p=0,009$) und der minimale Lumendiameter vor dem Eingriff ($0,67\pm 0,54\text{mm}$ versus $0,77\pm 0,51\text{mm}$, $p=0,001$) innerhalb der Patientengruppe mit Rekoronarangiographie größer.

TABELLE 3: ANGIOGRAPHISCHE DATEN DER PATIENTEN OHNE UND MIT REKORONARANGIOGRAPHIE

	ohne Rekoronarangiographie (n=314)	mit Rekoronarangiographie (n=1958)	p-Wert
Verteilung der Gefäßkrankungen (%)			0,08
1-Gefäßkrankung	29,3	31,0	
2-Gefäßkrankung	31,2	34,0	
3-Gefäßkrankung	38,2	34,7	
Verteilung der Interventionsgefäße (%)			0,89
venöser Bypass	5,4	5,4	
LAD	45,2	42,2	
LCA	1,3	1,5	
LCX	16,2	17,6	
RCA	31,9	33,2	
Graduierung der Stenosen nach ACC/AHA (%)			0,64
Grad A	8,0	8,0	
Grad B1	20,4	17,7	
Grad B2	34,7	37,6	
Grad C	36,9	36,7	
höhergradige Stenosen (%) Grad B2/Grad C	71,6	74,3	0,32
Mehrfäßkrankung (%) 2-, 3-Gefäßkrankungen	69,4	68,7	0,79
reduzierte linksventrikuläre Funktion (%)	29,3	22,7	0,01
Ejektionsfraktion (%)	56,1±13,8	59,1±12,4	0,13
chronische Okklusion (%)	10,2	5,9	0,004
Restenose (%)	17,8	24,3	0,01
Stenosenlänge (mm)	10,9±5,9	11,2±6,3	0,52
Gefäßgröße vor Intervention (mm)	3,07±0,50	3,09±0,50	0,51

TABELLE 4: PROZEDURALE DATEN DER PATIENTEN OHNE UND MIT REKORONARANGIOGRAPHIE

	ohne Rekoronarangiographie (n=314)	mit Rekoronarangiographie (n=1958)	p-Wert
Mehrfäßintervention (%)	18,5	26,3	0,003
Anzahl der implantierten Stents	1,9±1,5	1,7±1,1	0,03
Gesamtlänge der implantierten Stents (mm)	19,3±13,0	18,4±10,6	0,21
maximaler Ballondiameter (mm)	3,26±0,50	3,28±0,05	0,37
Ballon-/Gefäßgröße	1,07±0,10	1,07±0,10	0,74
maximaler Ballondruck (atm)	13,5±3,0	14,0±3,1	0,009
minimaler Lumendiameter vor Intervention (mm)	0,67±0,54	0,77±0,51	0,001
maximale %-Diameterstenose vor Intervention	78,0±16,8	75,0±15,6	0,002
minimaler Lumendiameter nach Intervention (mm)	2,94±0,50	2,96±0,49	0,58
maximale %-Diameterstenose nach Intervention	5,9±9,6	6,0±9,9	0,86
akuter Lumengewinn (mm)	2,27±0,65	2,18±0,62	0,02

4.1.4 Darlegung des klinischen Verlaufs über vier Jahre

Follow-up-Daten beschreiben den klinischen Verlauf des Patienten nach Intervention. In die Analyse wurden Daten miteinbezogen, die ein Jahr und vier Jahre nach der Intervention erhoben wurden.

Aus der in Abbildung 2 dargestellten Kaplan-Meier-Kurve ist ersichtlich, dass nach einem Jahr (94,3% ohne versus 98,5% mit Rekoronarangiographie) und nach vier Jahren (84,7% versus 93,2%) die Überlebensrate bei der Patientengruppe mit Rekoronarangiographie wesentlich besser war. Innerhalb der Patientengruppe ohne Rekoronarangiographie waren nach vier Jahren signifikant mehr Patienten verstorben (15,3% versus 6,8%, $p < 0,001$).

Abbildung 3 veranschaulicht Kaplan-Meier-Kurven, welche das Überleben der Patienten ohne Myokardinfarkt zeigen. Dabei war die Überlebensrate ohne Myokardinfarkt bei den Patienten mit Rekoronarangiographie sowohl nach sechs Monaten (95,5% ohne versus 97,8% mit Rekoronarangiographie), als auch nach einem Jahr (90,4% versus 96,8%) und vier Jahren (80,9% versus 91,3%) deutlich besser. Nach vier Jahren waren signifikant mehr Patienten innerhalb der Patientengruppe ohne Rekoronarangiographie verstorben bzw. erlitten einen Myokardinfarkt (19,1% versus 8,7%, $p < 0,001$).

In der Kurve für die Patienten ohne Rekoronarangiographie (Abbildung 2) kann anhand des linearen Verlaufs ein Artefakt durch das Ausschlusskriterium „Tod innerhalb der ersten sechs Monate“ erkannt werden.

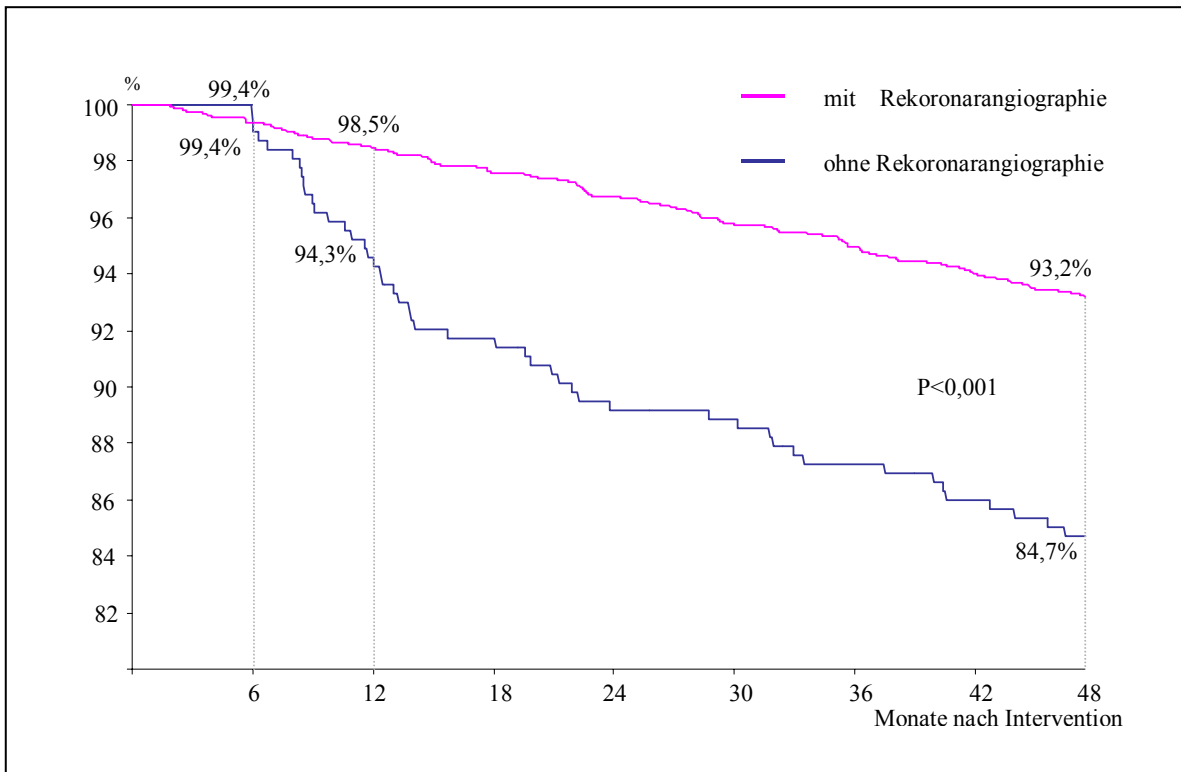


ABBILDUNG 2: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE OHNE UND MIT REKORONARANGIOGRAPHIE

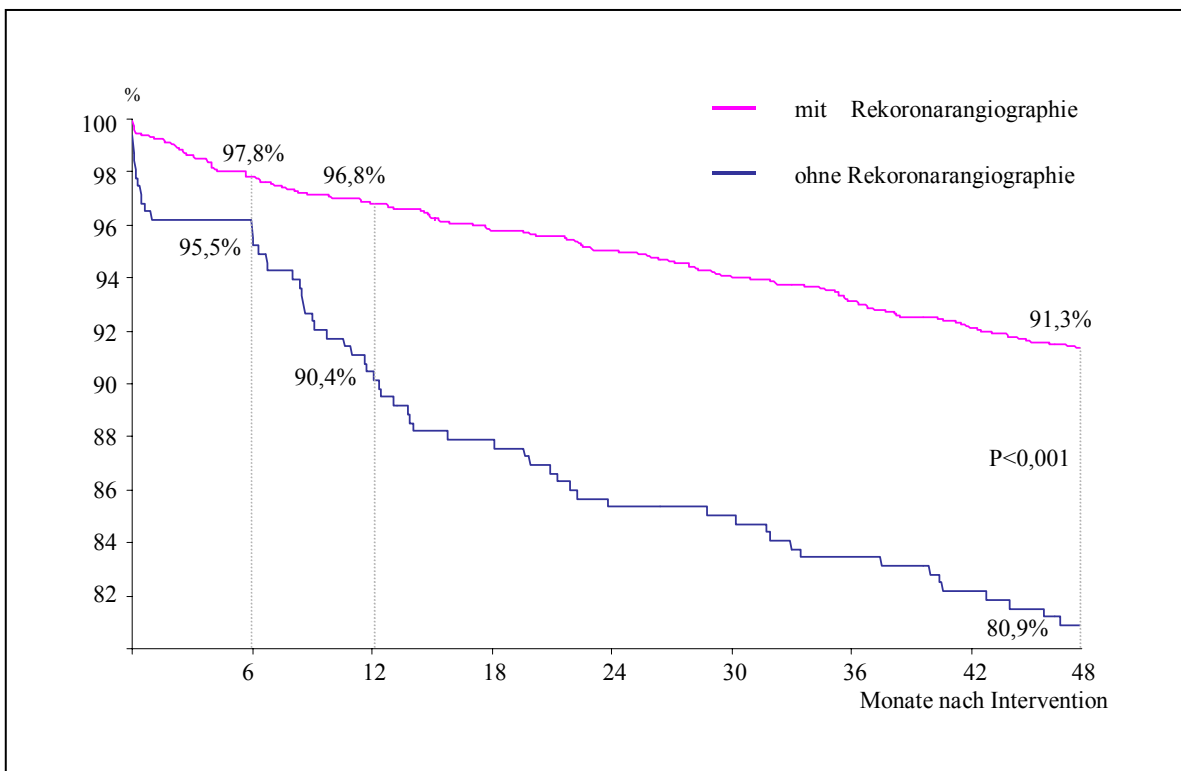


ABBILDUNG 3: KAPLAN-MEIER-KURVE OHNE UND MIT REKORONARANGIOGRAPHIE, ÜBERLEBEN OHNE MYOKARDINFARKT

4.1.5 Multivarianzanalyse

Die Multivarianzanalyse dient der Ermittlung von unabhängigen Risikofaktoren für die Mortalität und die Langzeitprognose. Diese Analyse wurde mit dem Cox Proportional Hazard Model durchgeführt. Grundsätzlich wurden alle Variablen berücksichtigt, die in den univariaten Analysen einen p-Wert von $\leq 0,1$ aufwiesen. Bei Faktoren, die direkt zusammenhängen, z.B. Anzahl der implantierten Stents und Gesamtlänge, wurde nur die Variable mit dem höchsten p-Wert in der univariaten Analyse in die Berechnung miteinbezogen. Als unabhängige, signifikante Risikofaktoren wurden die Variablen anerkannt, die einen p-Wert von $\leq 0,05$ aufwiesen. Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in Tabelle 5 aufgelistet.

Die multivariate Analyse identifizierte drei unabhängige Prädiktoren für Mortalität: „Rekoronarangiographie“, „Alter“ und „reduzierte linksventrikuläre Funktion“.

Das mit diesen Variablen assoziierte Risiko wurde als hazard ratio mit einem 95% Konfidenzintervall angegeben. Das mit der Rekoronarangiographie assoziierte Risiko beträgt 0,50 mit einem Konfidenzintervall zwischen 0,35 und 0,69. Für die Berechnung dieses 95% Konfidenzintervalls wurde der Status „durchgeführte Rekoronarangiographie“ gegen „keine Rekoronarangiographie“ kalkuliert.

Des Weiteren besteht bei dem Faktor „Alter“ ein Risiko bezüglich der Mortalität, welches sich mit jedem Lebensjahrzehnt um das 2,55fache erhöht. Dabei liegt bei dem Faktor „Alter“ dieses Risiko mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% zwischen 1,99 und 3,26.

Für den Faktor „reduzierte linksventrikuläre Funktion“ besteht ein 2,53fach erhöhtes Risiko. Dabei liegt das berechnete 95% Konfidenzintervall zwischen 1,87 und 3,42, wofür der Status „eingeschränkt“ gegen „normal“ kalkuliert wurde.

Diese Daten werden in Tabelle 5 und in Abbildung 4 dargestellt.

TABELLE 5: MULTIVARIANZANALYSE ZUR ERMITTLUNG UNABHÄNGIGER RISIKOFAKTOREN FÜR MORTALITÄT

Variablen	p-Wert	hazard ratio	95% Konfidenzintervall	
			untere Grenze	obere Grenze
Rekoronarangiographie	<0,001	0,50	0,35	0,69
Alter	<0,001	2,55	1,99	3,26
Reduzierte links-ventrikuläre Funktion	<0,001	2,53	1,87	3,42
Instabile Angina	0,655	1,08	0,78	1,48
Z. n. Myokardinfarkt	0,015	0,67	0,48	0,92
Mehrfäßintervention	0,771	0,95	0,67	1,34
Chronische Okklusion	0,182	1,52	0,82	2,79
Restenose	0,450	0,87	0,59	1,26
%-Diameterstenose vor Intervention	0,575	0,92	0,69	1,23
Maximaler Ballondruck	0,758	0,98	0,85	1,13

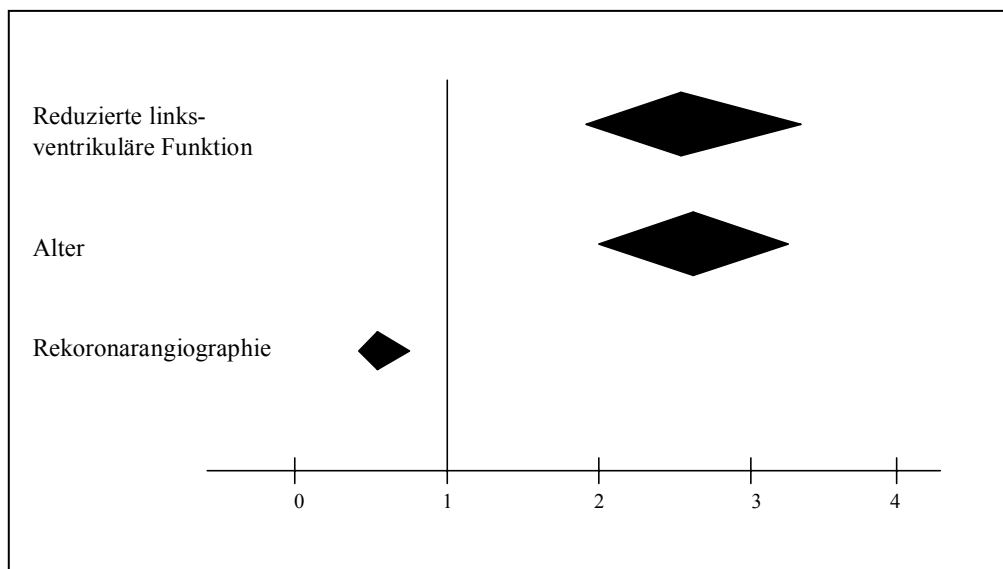


ABBILDUNG 4: RELATIVES RISIKO MIT 95% KONFIDENZINTERVALL VON UNABHÄNGIGEN FAKTOREN FÜR MORTALITÄT VIER JAHRE NACH STENTIMPLANTATION

4.2 Assoziation der Restenose mit der Langezeitprognose

Zwischen Mai 1992 und Dezember 1996 wurde bei 1958 Patienten eine Rekoronarangiographie durchgeführt. Bei 28% (n=557) dieser Patienten mit koronarer Reangiographie wurde eine Restenose nachgewiesen. Im Folgenden werden signifikante Unterschiede der Patientengruppe ohne und mit Restenose im Bereich der Patientencharakteristika, angiographischer und prozeduraler Daten sowie Verlaufsdaten dargestellt.

4.2.1 Patientencharakteristika

In Tabelle 6 werden die Charakteristika der Patienten ohne und mit Restenose aufgezeigt. Mehrere signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen konnten festgestellt werden.

Die Patienten mit Restenose waren älter ($62,3 \pm 10,9$ ohne Restenose versus $64,0 \pm 10,1$ mit Restenose, $p=0,001$), litten öfter an arterieller Hypertonie (66,0% versus 70,7%, $p=0,04$) und waren häufiger Diabetiker (16% versus 28%, $p<0,001$). Dabei waren innerhalb der Patientengruppe mit Restenose vermehrt Patienten insulinpflichtig (3,7% versus 9,2%, $p<0,001$) und nahmen häufiger orale Antidiabetika ein (4,3% versus 7,0%, $p=0,01$).

Bei den Patienten ohne Restenose ließ sich anamnestisch vermehrt ein ehemals stattgefundenener Myokardinfarkt erheben (41% versus 36%, $p=0,03$) und es waren öfter Patienten mit Nikotinabusus (44% versus 38%, $p=0,02$), darunter insbesondere aktuelle Raucher (38% versus 32%, $p=0,01$) zu verzeichnen. Hypercholesterinämie lag vermehrt bei Patienten ohne Restenose vor (44% versus 38%, $p=0,01$). Außerdem waren die Cholesterinwerte bei dieser Patientengruppe höher (216 ± 47 mg/dl versus 207 ± 40 mg/dl, $p=0,008$).

TABELLE 6: CHARAKTERISTIKA DER PATIENTEN OHNE UND MIT RESTENOSE

	ohne Restenose (n=1401)	mit Restenose (n=557)	p-Wert
weiblich (%)	22,6	24,1	0,50
Alter (Jahre)	62,3±10,9	64,0±10,1	<0,001
Z.n. Myokardinfarkt (%)	41,0	36,0	0,03
Z.n. Bypass-OP (%)	11,6	12,7	0,47
instabile Angina (%)	32,2	34,5	0,33
akuter Myokardinfarkt (%)	13,9	12,4	0,37
kardiologische Risikofaktoren:			
- Diabetes mellitus (%)	16,0	28,0	< 0,001
insulinpflichtig (%)	3,7	9,2	< 0,001
orale Antidiabetika (%)	4,3	7,0	0,01
- arterielle Hypertonie (%)	66,0	70,7	0,04
- Nikotin (%)	44,0	38,0	0,02
aktuelle Raucher (%)	38,0	32,0	0,01
- Hypercholesterinämie (%) (>200mg/dl)	44,0	38,0	0,01
Cholesterin (mg/dl)	216±47	207±40	0,008

4.2.2 Angiographische Daten

Signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe ohne und mit Restenose wurden auch bezüglich der angiographischen Daten, die in Tabelle 7 aufgelistet werden, ermittelt. Die Patienten mit Restenose wiesen öfter eine chronische Okklusion (5,1% ohne Restenose versus 7,7% mit Restenose, $p=0,03$) auf, die Stenosen waren länger ($10,9\pm 6,1\text{mm}$ versus $11,9\pm 6,6\text{mm}$, $p=0,002$) und die Intervention wurde häufiger aufgrund von Restenosen (23% versus 28%, $p=0,01$) durchgeführt. Des Weiteren lagen bei den Patienten mit Restenose höhergradige Stenosen vom ACC/AHA-Grad B2 und C (72,0% versus 80,0%, $p<0,001$) vor. Bei den Patienten mit Restenosen fanden sich vermehrt Stenosen vom ACC-/AHA-Grad B2 (37,3% versus 38,4%) und Grad C (34,7% versus 41,8%), bei den Patienten ohne Restenose hingegen vermehrt Stenosen vom ACC/AHA-Grad A (8,9% versus 5,7%) und Grad B1 (19,2% versus 14%). Bei den Patienten ohne Restenose war das Interventionsgefäß vor dem Eingriff größer ($3,14\pm 0,53\text{mm}$ versus $2,96\pm 0,52\text{mm}$, $p<0,001$).

4.2.3 Prozedurale Daten

Bei den prozeduralen Daten, die der Tabelle 8 entnommen werden können, lassen sich signifikante Unterschiede zwischen den Patienten ohne und mit Restenose feststellen. Bei den Patienten ohne Restenose fanden sich öfter ein größerer maximaler Ballondiameter ($3,33\pm 0,49\text{mm}$ ohne Restenose versus $3,17\pm 0,50\text{mm}$ mit Restenose, $p<0,001$), ein größerer minimaler Lumendiameter vor ($0,80\pm 0,53\text{mm}$ versus $0,70\pm 0,47\text{mm}$, $p<0,001$) und nach dem Eingriff ($3,0\pm 0,49\text{mm}$ versus $2,84\pm 0,49\text{mm}$, $p<0,001$) sowie ein größerer akuter Lumenzuwachs ($2,21\pm 0,63\text{mm}$ versus $2,13\pm 0,58\text{mm}$, $p=0,02$). Bei den Patienten mit Restenose lagen hingegen vermehrt Mehrgefäßinterventionen (24,3% versus 31,1%, $p=0,002$) und eine höhere Anzahl an implantierten Stents ($1,6\pm 1,1$ versus $1,9\pm 1,2$, $p<0,001$) vor. Außerdem war bei dieser Patientengruppe die Gesamtlänge der implantierten Stents ($17,8\pm 10,3\text{mm}$ versus $19,8\pm 11,2\text{mm}$, $p<0,001$), die Ballon-/Gefäßgröße ($1,07\pm 0,12$ versus $1,08\pm 0,13$, $p=0,05$) und die maximale %-Diameterstenose vor Intervention ($74,5\pm 15,8$ versus $76,3\pm 14,9$, $p=0,02$) größer.

TABELLE 7: ANGIOGRAPHISCHE DATEN DER PATIENTEN OHNE UND MIT RESTENOSE

	ohne Restenose (n=1401)	mit Restenose (n=557)	p-Wert
Verteilung der Gefäßerkrankungen (%)			0,25
1-Gefäßerkrankung	31,8	28,9	
2-Gefäßerkrankung	34,5	32,9	
3-Gefäßerkrankung	33,5	37,7	
Verteilung der Interventionsgefäße (%)			0,14
venöser Bypass	5,8	4,5	
LAD	41,0	45,2	
LCA	1,8	0,9	
LCX	17,2	18,7	
RCA	34,2	30,7	
Graduierung der Stenosen nach ACC/AHA (%)			<0,001
Grad A	8,9	5,7	
Grad B1	19,2	14,0	
Grad B2	37,3	38,4	
Grad C	34,7	41,8	
höhergradige Stenosen (%) (Grad B2/ Grad C)	72,0	80,3	<0,001
Mehrgefäßerkrankung (%) (2-, 3-Gefäßerkrankungen)	68,0	70,6	0,26
reduzierte linksventrikuläre Funktion (%)	22,2	24,1	0,38
Ejektionsfraktion (%)	58,7±12,3	60,0±12,6	0,45
chronische Okklusion (%)	5,1	7,7	0,03
Restenose (%)	23,0	28,0	0,01
Stenosenlänge (mm)	10,9±6,1	11,9±6,6	0,002
Gefäßgröße vor Intervention (mm)	3,14±0,53	2,96±0,52	<0,001

TABELLE 8: PROZEDURALE DATEN DER PATIENTEN OHNE UND MIT RESTENOSE

	ohne Restenose (n=1401)	mit Restenose (n=557)	p-Wert
Mehrfäßintervention (%)	24,3	31,1	0,002
Anzahl der implantierten Stents	1,6±1,1	1,9±1,2	<0,001
Gesamtlänge der implantierten Stents (mm)	17,8±10,3	19,8±11,2	<0,001
maximaler Ballondiameter (mm)	3,33±0,49	3,17±0,50	<0,001
Ballon-/Gefäßgröße	1,07±0,12	1,08±0,13	0,05
maximaler Ballondruck (atm)	14,0±3,1	14,0±3,1	0,62
minimaler Lumendiameter vor Intervention (mm)	0,80±0,53	0,70±0,47	<0,001
maximale %-Diameterstenose vor Intervention	74,5±15,8	76,3±14,9	0,02
minimaler Lumendiameter nach Intervention (mm)	3,0±0,49	2,84±0,49	<0,001
maximale %-Diameterstenose nach Intervention	6,0±9,6	5,8±10,3	0,68
akuter Lumenzuwachs (mm)	2,21±0,63	2,13±0,58	0,02

4.2.4 Darlegung des klinischen Verlaufs über vier Jahre

Im Folgenden werden die so genannten Verlaufsdaten aufgeführt. Diese Daten beschreiben den klinischen Verlauf der Patienten nach der Intervention. In die Analyse wurden Daten miteinbezogen, die sechs Monate, ein Jahr und vier Jahre nach der Intervention erhoben wurden.

Die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 5 zeigen das Überleben der Patienten mit und ohne Restenose innerhalb eines Zeitraums von vier Jahren. Die Überlebensrate war nach sechs Monaten (99,7% ohne Restenose versus 98,4% mit Restenose), nach einem Jahr (99,2% versus 96,6%) und nach vier Jahren (94% versus 91,2%) bei den Patienten ohne Restenose deutlich besser. Die Mortalitätsrate vier Jahre nach Rekoronarangiographie war demnach signifikant höher bei Patienten mit Restenose (8,8% versus 6,0%, $p=0,021$). Eine Differenz von knapp drei Prozentpunkten, die bereits ein Jahr nach Intervention zu beobachten war, blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum von vier Jahren erhalten.

Auch die Überlebensrate ohne Myokardinfarkt war für die Patienten ohne Restenose höher. Nach sechs Monaten (98,6% versus 95,9%), nach einem Jahr (98,1% versus 93,5%) und nach vier Jahren (92,6% versus 88%) waren die Überlebensraten für die Patienten ohne Restenose besser. Nach vier Jahren waren aus der Patientengruppe mit Restenose mehr Patienten verstorben oder erlitten einen Myokardinfarkt (7,4% versus 12%, $p<0,001$), wie es die Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Abbildung 6 zeigen.

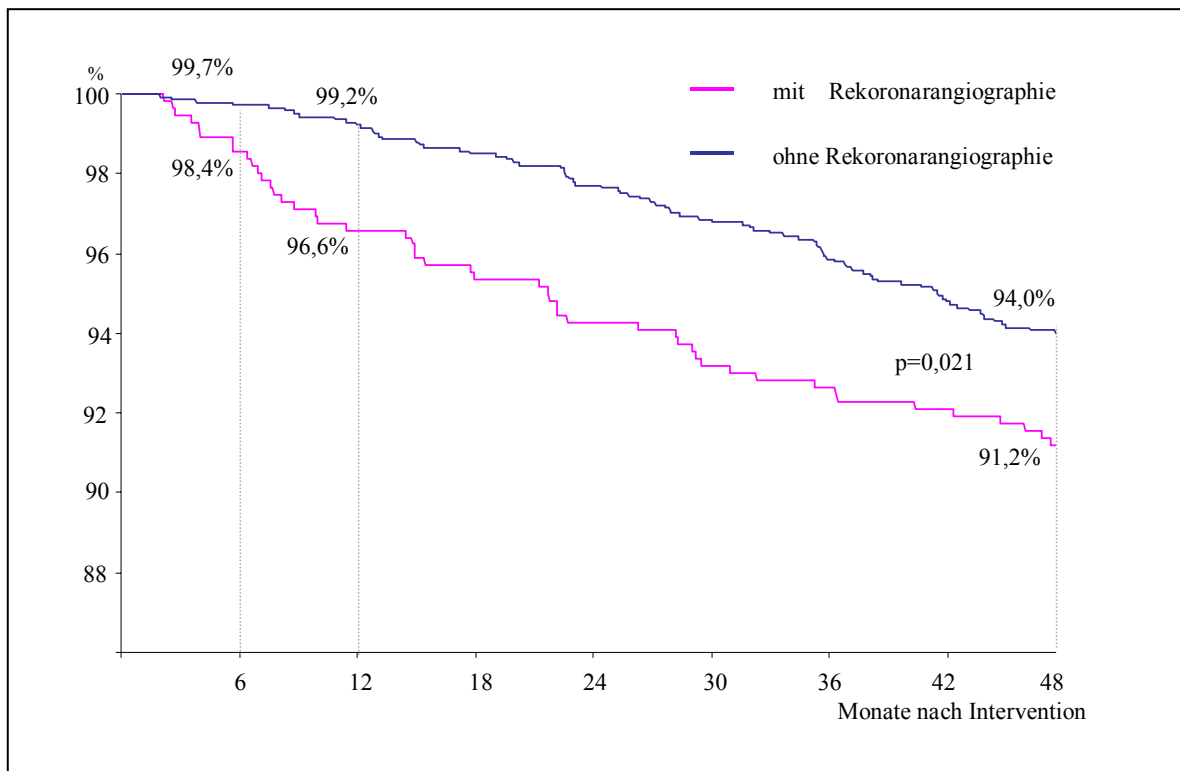


ABBILDUNG 5: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE OHNE UND MIT RESTENOSE

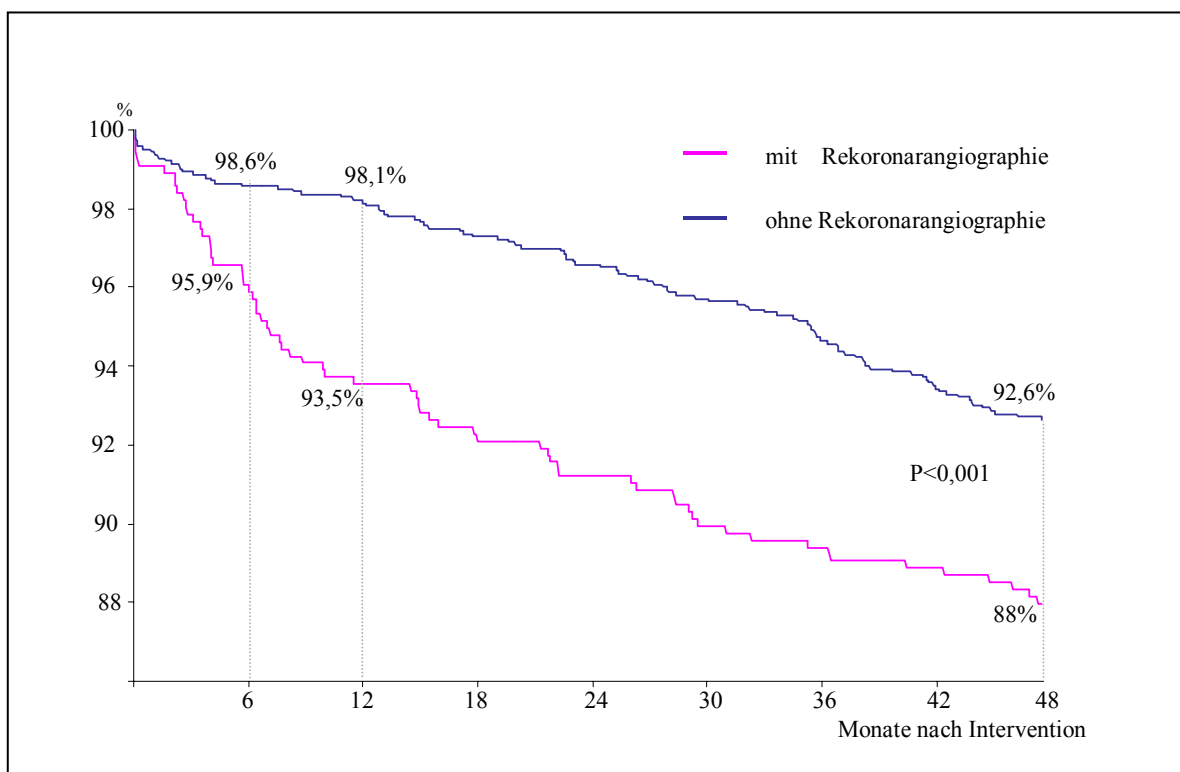


ABBILDUNG 6: KAPLAN-MEIER-KURVE OHNE UND MIT RESTENOSE,
ÜBERLEBEN OHNE MYOKARDINFARKT

Darüber hinaus konnte mit zunehmendem Stenosegrad eine Tendenz zu einer steigenden Mortalitätsrate festgestellt werden, wie in Abbildung 7 ersichtlich ist. So beträgt die Mortalitätsrate 6% bei Patienten mit einer Diameterstenose von unter 50% (n=1401), bei einer Diameterstenose von 50% bis 75% (n=326) liegt die Mortalitätsrate bei 8% und bei einem Stenosegrad von über 75% (n=231) ist die Mortalitätsrate 10% (p=0,016).

Des Weiteren wurden Daten bezüglich der Mortalität nach Reintervention erhoben, welche in Abbildung 8 ersichtlich sind. 59,4% der Patienten mit angiographischer Restenose erhielten eine Reintervention. Während sich bei den Patienten mit mäßiggradiger Restenose (50%-75% Diameterstenose) die Mortalitätsraten nur gering unterscheiden (7,2% ohne versus 8,6% mit Reintervention) zeigt sich bei höhergradigen Restenosen (>75% Diameterstenose) ein deutlicher Unterschied (14,9% ohne versus 7,6% mit Reintervention), der möglicherweise durch die kleinen Patientengruppen bedingt, nicht signifikant ist. Allerdings zeigt sich die Tendenz, dass Patienten mit höhergradigen Restenosen eine schlechte Langzeitprognose haben, diese jedoch durch Reintervention verbessert werden kann.

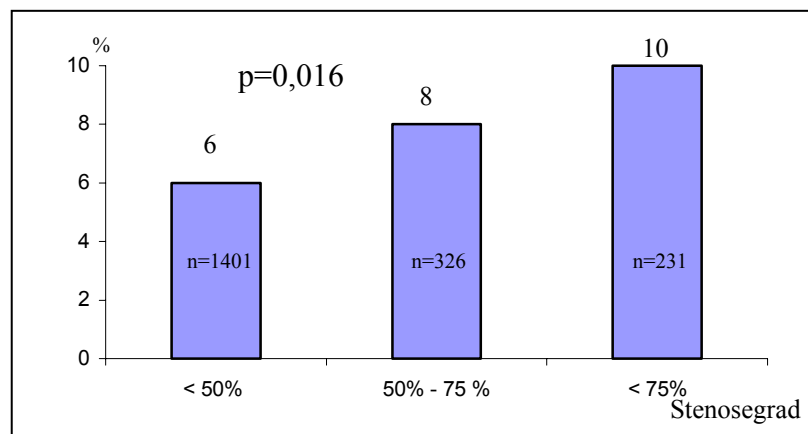


ABBILDUNG 7: MORTALITÄT BEZÜGLICH DEN STENOSEGRADEN

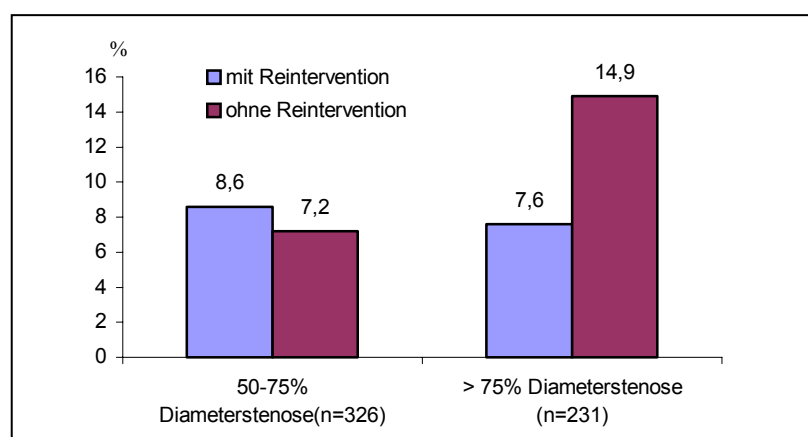


ABBILDUNG 8: MORTALITÄTSRATE BEI REINTERVENTION

4.2.5 Multivarianzanalyse

Nach Darstellung der klinischen (vgl. Kap. 4.2.1), angiographischen (vgl. Kap. 4.2.2) und prozeduralen (vgl. Kap. 4.2.3) Charakteristika sowie der Verlaufsdaten (vgl. Kap. 4.2.4) folgt die multivariate Analyse zur Ermittlung der unabhängigen Risikofaktoren für die Mortalität. Sie wurde analog der Analyse bezüglich der Rekoronarangiographie mit dem Cox Proportional Hazard Model durchgeführt. In die Berechnung wurden die Variablen miteinbezogen, die in der univariaten Analyse einen p-Wert von $\leq 0,1$ haben und als unabhängige Risikofaktoren anerkannt, falls sie einen p-Wert von $\leq 0,05$ aufweisen. Dabei wurden analog der ersten Analyse von Variablen, die direkt zusammenhängen, nur die Faktoren mit dem höchsten p-Wert in der Berechnung belassen. Die Faktoren „Anzahl der implantierten Stents“, „mittlerer Lumendiameter vor Intervention“ und „akuter Lumenzuwachs“, sowie „Ballondiameter“ und „mittlerer Lumendiameter nach Intervention“ wurden von der Berechnung ausgeschlossen.

Zwei unabhängige Faktoren für die Mortalität konnten mit Hilfe der Multivarianzanalyse identifiziert werden: „Alter“ und „Restenose“.

Das mit diesen Variablen assoziierte Risiko wurde als hazard ratio mit dem 95% Konfidenzintervall angegeben. Das mit dem Faktor „Alter“ assoziierte Risiko bezüglich der Mortalität beträgt 2,78 pro zehn Jahre. Das 95% Konfidenzintervall liegt zwischen 2,05 und 3,77.

Für den Faktor „Restenose“ besteht ein 1,46fach erhöhtes Risiko. Dabei liegt dieses Risiko mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% zwischen 1,01 und 2,10. Zur Berechnung dieses Konfidenzintervalls wurde der Status „vorhandene Restenose“ gegen „keine Restenose“ kalkuliert.

Die Ergebnisse dieser multivariaten Analyse sind in Tabelle 9 und Abbildung 8 aufgezeigt.

TABELLE 9: MULTIVARIANZANALYSE ZUR ERMITTLUNG UNABHÄNGIGER RISIKOFAKTOREN FÜR MORTALITÄT

Variablen	p-Wert	hazard ratio	95% Konfidenzintervall	
			untere Grenze	obere Grenze
mit Restenose	0,043	1,46	1,01	2,10
Alter	<0,001	2,78	2,05	3,77
Diabetes	0,866	0,97	0,64	1,46
Raucher	0,745	1,07	0,72	1,58
arterielle Hypertonie	0,729	1,07	0,73	1,58
Hypercholesterinämie	0,082	1,36	0,96	1,91
Z.n. Myokardinfarkt	0,063	0,70	0,48	1,02
höhergradige Stenosen (Grad B2 / Grad C)	0,727	1,08	0,71	1,94
Chronische Okklusion	0,579	1,27	0,54	2,99
Restenose	0,706	0,92	0,61	1,40
Länge der Stenose	0,497	1,08	0,87	1,34
Gefäßgröße vor Eingriff	0,225	1,19	0,90	1,56
%-Diameterstenose	0,533	0,89	0,63	1,27
Ballon- /Gefäßgröße	0,836	1,03	0,80	1,32
Länge aller implantierten Stents	0,296	1,10	0,92	1,32

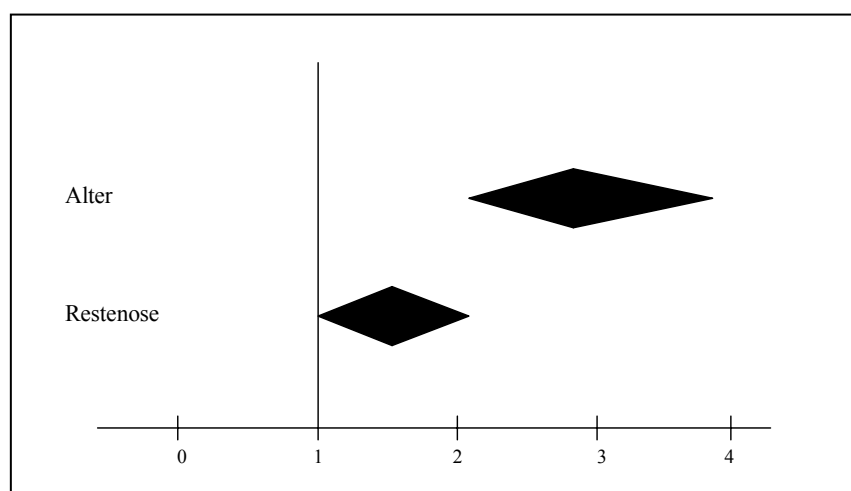


ABBILDUNG 9: RELATIVES RISIKO MIT 95% KONFIDENZINTERVALL VON UNABHÄNGIGEN FAKTOREN FÜR MORTALITÄT VIER JAHRE NACH STENTIMPLANTATION

5 DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in zwei Analysen (vgl. Kap. 4.1 & 4.2). Während die erste Analyse die mögliche Assoziation einer innerhalb der ersten sechs Monate nach erfolgreicher Intervention durchgeführten Rekoronarangiographie mit der Langzeitprognose des Patienten untersucht, befasst sich die zweite Analyse mit der Frage, inwieweit eine mittels Rekoronarangiographie nachgewiesene Restenose mit der Mortalität des Patienten assoziiert ist. Um die Mortalitätsrate in beiden Analysen erfassen zu können, wurde ein 4-Jahres-Follow-up erhoben und die Patientengruppe ohne Rekoronarangiographie bzw. Restenose mit der Patientengruppe mit Rekoronarangiographie bzw. Restenose verglichen.

5.1 Assoziation der Rekoronarangiographie mit der Langzeitprognose

Eine Rekoronarangiographie wurde bei 86% der in der Studie erfassten Patienten innerhalb der ersten sechs Monate nach Intervention durchgeführt. Um die Assoziation der Rekoronarangiographie mit der Langzeitprognose und Mortalität des Patienten zu ermitteln, wurde über einen Zeitraum von vier Jahren klinische Daten erhoben und anschließend die Patientengruppen mit und ohne Rekoronarangiographie verglichen. Dabei konnten erhebliche Unterschiede festgestellt werden. Die Patienten ohne Rekoronarangiographie waren wesentlich älter und sowohl sechs Monate als auch vier Jahre nach Intervention wesentlich mehr von Myokardinfarkten betroffen. Die Patienten mit Rekoronarangiographie litten hingegen stark an Symptomen wie instabiler Angina und hatten in der Regel auch einen Myokardinfarkt vor der Intervention. Einige dieser signifikanten Unterschiede, wie zum Beispiel Alter, instabile Angina oder früherer Myokardinfarkt, konnten durch andere Studien bestätigt werden^{57,69,96,122}. Darüber hinaus verstarben mehr Patienten aus der Gruppe ohne Rekoronarangiographie innerhalb der ersten vier Jahre nach Intervention. Die Überlebensrate der Patienten in der vorliegenden Studie war nach einem Jahr und vier Jahren bei den Patienten mit Rekoronarangiographie signifikant höher.

Neben der Erhebung dieser Unterschiede wurde eine multivariate Analyse durchgeführt, um unabhängige Risikofaktoren für die Mortalität nach vier Jahren zu bestimmen. Dabei

konnte neben dem höheren Alter und der reduzierten linksventrikulären Funktion, die Rekoronarangiographie nach Stentimplantation als ein unabhängiger und signifikanter prognostischer Faktor, welche die Überlebensrate des Patienten mitbeeinflusst, ermittelt werden.

Diese Ergebnisse können jedoch nur mit Einschränkung interpretiert werden und weisen nicht eindeutig auf einen Überlebensvorteil der Patienten mit Rekoronarangiographie hin. Die für die Analysen verwendete Datenbank wurde primär konzipiert, um Daten, die im Rahmen einer Koronarintervention relevant sind, zu erfassen. Nicht-kardiale Erkrankungen und weitere Parameter, die einen wesentlichen Einfluss auf die Mortalität haben können, wurden nur teilweise erhoben. Überdies können weitere Gründe, die im Folgenden diskutiert werden, zu den obig aufgeführten Ergebnissen führen.

Wie bereits beschrieben konnte eine Rekoronarangiographierate von 86% erreicht werden. Um bei möglichst vielen Patienten eine Rekoronarangiographie durchführen zu können, wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und ein Termin zur Rekoronarangiographie vereinbart. Hierbei stellt sich die Frage, welche Patienten die Möglichkeit einer Rekoronarangiographie nicht wahrnehmen und dadurch die Verteilung der Patientengruppe mit beeinflussen. Patienten mit stabiler und instabiler Angina lassen sich aufgrund der teils schweren Symptomatik in der Klinik behandeln, sodass offensichtlich vermehrt eine Rekoronarangiographie veranlasst werden kann. Patienten, die schon einen Myokardinfarkt hatten, sind eventuell aufmerksamer gegenüber Symptomen wie Angina pectoris. Fernerhin sind vermutlich Patienten, die an einer Rekoronarangiographie teilnehmen, eher bereit eine medikamentöse Therapie einzuhalten. So könnte die Patientengruppe mit Rekoronarangiographie eine bessere medikamentöse Versorgung erhalten, die wiederum zu einer geringeren Progression der Krankheit führen kann. Neben der Compliance spielt der Faktor Alter eine wesentliche Rolle. Ältere Patienten sind oftmals nicht bereit, eine Rekoronarangiographie durchführen zu lassen und haben einen schlechteren Allgemeinzustand, der das Risiko eines weiteren invasiven Eingriffes nicht rechtfertigt. Ältere Patienten sind zudem oft multimorbide. Schwere Allgemeinerkrankungen, Tumorerkrankungen oder Dialysepflichtigkeit führen dazu, dass keine Rekoronarangiographie durchgeführt wird. Diese Komorbidität wurde in der Analyse aufgrund mangelnder Daten nur unvollständig erfasst und beeinflusst sowohl die Rate der Rekoronarangiographie als auch die Mortalitätsrate wesentlich.

Bei retropektiven Studien verändert somit das Verhalten des Patienten bezüglich der Rekoronarangiographie die Patientengruppen erheblich und die Ergebnisse dieser Analyse müssen zurückhaltend interpretiert werden.

Auch andere Studien analysieren die Assoziation der Rekoronarangiographie mit der Langzeitprognose des Patienten. So erwähnen Weintraub et al. eine erheblich höhere Mortalitätsrate bei den Patienten ohne Rekoronarangiographie, deren Ursache die Autoren in der nicht diagnostizierten und unbehandelten Restenose bei diesen Patienten sehen¹²².

In einer retropektiven Studie von Ruppert et al. wurde der Einfluss der Rekoronarangiographie auf die Langzeitprognose der Patienten zehn Jahre nach PTCA untersucht. Von 400 Patienten, bei denen eine erfolgreiche Intervention vorgenommen werden konnte, wurde bei 21,3% der Patienten keine Rekoronarangiographie durchgeführt. Bezüglich der Patientencharakteristika und der angiographischen Daten wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen festgestellt. Innerhalb der Patientengruppe mit Rekoronarangiographie verstarben 7%, hingegen bei der Patientengruppe ohne Rekoronarangiographie 19% ($p=0,03$) der Patienten. Neben früher stattgefundenem Myokardinfarkt konnte die Rekoronarangiographie als unabhängiger Faktor bezüglich der Mortalität ermittelt werden. Das durch eine multivariate Analyse berechnete Risiko bezüglich der Mortalitätsrate war 2,7fach erhöht bei den Patienten ohne Rekoronarangiographie⁹³. Hierbei sollte allerdings nicht außer acht gelassen werden, dass auch in dieser Studie die Patienten nicht randomisiert wurden.

Zwei weitere Studien (Benestent-II, BAAS) untersuchten hingegen randomisiert den Effekt der Rekoronarangiographie auf die langfristige Prognose der Patienten^{96,114}. In beiden Studien unterschieden sich die Patientengruppen mit und ohne Rekoronarangiographie in Bezug auf die klinischen und angiographischen Daten nicht. Sowohl in der Benestent II-Studie als auch in der BAAS-Studie kam es nicht zu einem signifikanten Anstieg bei der Mortalitätsrate in der Patientengruppe ohne Rekoronarangiographie. Indes wurde in der BAAS-Studie eine Tendenz zu einer reduzierten Inzidenz an Myokardinfarkten innerhalb der Patientengruppe mit Rekoronarangiographie dokumentiert.

Bei diesen Studien liegt aber nur ein 1- bzw. 3-Jahres-Follow-up vor, im Gegensatz zu der Studie von Ruppert et al. mit einer Verlaufskontrolle über zehn Jahre und der vorliegenden Arbeit mit einem 4-Jahres-follow-up. Um den möglichen Einfluss der

Rekoronarangiographie auf die Mortalität und Langzeitprognose beurteilen zu können, ist ein Beobachtungszeitraum von einem Jahr vermutlich zu kurz gewählt. In der vorliegenden Arbeit und in der Studie bei Ruppert et al. unterscheiden sich die Überlebenskurven über den gesamten Zeitraum. Insbesondere in der vorliegenden Studie konnte eine Zunahme der Mortalitätsrate innerhalb der Patientengruppe ohne Rekoronarangiographie ab dem ersten Jahr bis zum vierten Jahr nach Intervention beobachtet werden, wie an den Kaplan-Meier-Überlebenskurven (vgl. Abb. 2 & 3) ersichtlich ist.

Während jedoch in der BAAS-Studie sowie in der Benestent-Studie die Patienten randomisiert wurden und das Verhalten der Patienten gegenüber der Rekoronarangiographie die Ergebnisse nicht beeinflussen kann, ist die vorliegende Arbeit und die Studie von Ruppert et al. retrospektiv und bringen somit die obig diskutierten Selektionsfehler mit sich. Eine längerfristige Beobachtung der Patienten der BAAS-Studie und Benestent-II-Studie über einen Zeitraum von mehreren Jahren könnte eindeutig eine eventuelle Assoziation der Rekoronarangiographie mit der Mortalitätsrate bestätigen oder widerlegen.

5.2 Assoziation der Restenose mit der Langzeitprognose

Ein weiterer Faktor, der die Mortalitätsrate der Patienten in der vorliegenden Arbeit beeinflussen könnte, ist die Restenoserate. In verschiedenen Studien lässt sich bei über 60% von symptomatischen Patienten eine Restenose diagnostizieren, während bei asymptomatischen Patienten eine Restenoserate von über 10% bis zu 55% festgestellt werden konnte ^{7,41,55,70,74,97}. Nicht invasive Tests, wie das Belastungs-EKG, sind als unzureichend bezeichnet worden um asymptotische Restenosen zu diagnostizieren ^{25,49,65,87,120}. Die Rekoronarangiographie hingegen deckt zuverlässig Restenosen auf ¹¹⁴. Bei Patienten, die sich keiner Rekoronarangiographie unterziehen, können somit asymptomatische Restenosen vorliegen, die in der Folge unentdeckt und unbehandelt bleiben.

In der zweiten Analyse der vorliegenden Arbeit wurde daher die Assoziation der mittels Rekoronarangiographie diagnostizierten Restenose mit der Langzeitprognose des Patienten untersucht. Dazu wurde ein 4-Jahres-follow-up von allen Patienten mit erfolgreicher

Stentimplantation erhoben und die Langzeitprognose der Patienten mit einer Restenose sechs Monate nach Intervention verglichen mit der Langzeitprognose von Patienten ohne Restenose. Die Restenoserate lag bei 28%, ein Wert der dem zahlreicher anderer Studien entspricht ^{6, 34, 58, 64, 67, 88}.

In der vorliegenden Analyse unterscheiden sich Patienten mit und ohne Restenose bezüglich mehrerer Faktoren signifikant. So waren die Patienten mit Restenosen älter und hatten häufiger Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie. Verschiedene Studien können bestätigen, dass sowohl höheres Alter ^{24,122} als auch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie mit einer höheren Rate an Restenosen assoziiert sind ^{46,56,106,123}. In der vorliegenden Arbeit konnte wie bei zahlreichen Studien, die sich mit dieser Problematik auseinandersetzen, eine signifikant erhöhte Restenoserate bei Diabetespatienten gezeigt werden ^{16,17,48,56,67,92,123}. Die Ursachen für die erhöhte Restenoserate bei Diabetes mellitus sind nur teilweise bekannt. Es wird vermutet, dass die erhöhte Inzidenz von Restenosen auf einen durch Diabetes mellitus beeinflussten Pathomechanismus der Restenose zurückzuführen ist. Durch Hyperglykämie und Hyperinsulinämie kann es zu einer verstärkten Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen kommen, die eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Restenose spielen ^{2,31,51,53}.

Diabetes mellitus ist ein bekannter kardiovaskulärer Risikofaktor, der den Verlauf, die Progression und die Langzeitprognose der koronaren Herzerkrankung wesentlich beeinflusst. Diabetes mellitus führt bei langjährigem Verlauf zu einer ansteigenden Mortalitätsrate der Patienten mit koronarer Herzerkrankung ¹⁹. In einer Studie von Elezi et al. konnte ebenfalls eine erhöhte Inzidenz an Myokardinfarkt und Tod bei Diabetespatienten mit Stentimplantation ermittelt werden ³¹. Ferner konnte bei Klugherz et al. dargestellt werden, dass vor allem Diabetes mellitus einen schlechten Einfluss auf den Langzeitverlauf nach Stentimplantation hat. Die Autoren lassen jedoch nicht unerwähnt, dass Diabetes zahlreiche andere Folgekrankheiten verursacht, welche die Prognose der Patienten zusätzlich verschlechtert ⁶².

Patienten mit und ohne Restenose unterschieden sich in dieser Analyse nicht nur bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren sondern auch hinsichtlich angiographischer Faktoren, welche zahlreiche Studien bestätigen können. Bei Patienten mit Restenose wurde signifikant häufiger eine Restenose bei Intervention behandelt und chronische Okklusionen sowie höhergradige und längere Stenosen vor PTCA festgestellt ^{6,11,32,33,56,92,115}. Nach

Rensing et al. werden bei längeren betroffenen Gefäßabschnitten durch die PTCA vermehrt glatte Muskelzellen verletzt, es kommt zur verstärkten Proliferation und in Folge zu einer erhöhten Inzidenz an Wiederverengungen der Gefäße⁹². Zusätzlich konnte bezüglich der Gefäßgröße eine Signifikanz in der vorliegenden Arbeit eruiert werden. Dabei sind bei den Patienten mit Restenose im Mittel kleinere Gefäße betroffen, als bei Patienten ohne Restenose^{30,37,48,56}. Restenosen in kleineren Gefäßen führen in der Folge zu einem schlechteren klinischen Langzeitergebnis^{30,37}.

Die Patientengruppen mit und ohne Restenose unterscheiden sich des Weiteren hinsichtlich der prozeduralen Daten. Bei den Patienten ohne Restenose finden sich ein signifikant größerer Ballondiameter und minimaler Lumendiameter vor und nach dem Eingriff. Bei den Patienten mit Restenose ist die maximale %-Diameterstenose vor der Intervention sowie eine Ballon/Gefäßgröße signifikant größer. Diese signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen sind durch weitere Studien bestätigt worden^{17,36,37,57,62,64,67,89}. Überdies liegt bei den Patienten mit Restenose aufgrund der vielfachen Verletzung und verstärkten Reaktion des Gefäßes signifikant häufiger eine Mehrgefäßintervention vor⁵⁸. Patienten mit Restenose haben außerdem eine erhöhte Anzahl und Länge aller implantierter Stents^{6,29,33,57,111}. So kommt es sowohl bei einer Vielzahl von Stents als auch bei Überlappungen der Stents durch die Addition der Risiken zu steigenden Komplikationsraten und zu einer vermehrten Verletzung des Gefäßes^{62,111}. Kastrati et al. empfehlen daher bei Stentimplantationen eine Strategie der minimalen Stentgesamtlänge mit so wenig Stents wie möglich⁵⁶.

Die beiden Patientengruppen mit und ohne Restenose unterscheiden sich, wie soeben diskutiert, in zahlreichen klinischen, angiographischen und prozeduralen Daten. Es stellt sich nun die Frage, inwiefern die Langzeitprognose der Patienten mit Restenose verändert wird. Wie in der vorliegenden Arbeit dokumentiert wurde, erlitten die Patienten mit einer Restenose sowohl nach sechs Monaten als auch nach vier Jahren wesentlich häufiger einen Infarkt als die Patienten ohne Restenose. Zudem verstarben aus der Patientengruppe mit Restenose mehr Patienten innerhalb der ersten vier Jahre nach der Stentimplantation. In der multivariaten Analyse fand sich neben dem Faktor „Alter“ die durch Rekoronarangiographie nachgewiesene „Restenose“ als unabhängiger signifikanter Faktor, der mit einer erhöhten Mortalität nach vier Jahren verknüpft ist. Eine durch die

Rekoronarangiographie ermittelte Restenose innerhalb der ersten sechs Monate nach erfolgreicher Intervention erhöht das Risiko für den Faktor „Tod“ auf das 1,5fache.

Eine schlechte Langzeitprognose für Patienten mit Restenose nach PTCA erwähnen auch andere Autoren, wie Moussavian et al., welche die Restenose als Ursache für erhöhte Morbidität und Mortalität nach Stentimplantation sehen⁸¹. Brunel et al. stellten in einem 10-Jahres-follow-up von 243 Patienten fest, dass eine niedrige Restenoserate mit einer niedrigen Mortalitätsrate einhergeht¹⁵.

Einen direkten Vergleich zwischen der Langzeitprognose von Patienten mit und ohne Restenose führten Espinola-Klein et al. in ihrer Studie durch³⁴. Darin wurden 313 Patienten nach erfolgreicher PTCA und mit einer Rekoronarangiographie innerhalb der ersten sechs Monate nach Intervention untersucht. Bei 28% der Patienten eine Restenose diagnostiziert werden. Von diesen Patienten verstarben 13%, hingegen aus der Patientengruppe ohne Restenose nur 5% innerhalb eines Zeitraums von zehn Jahren ($p < 0,05$). Die Restenose konnte als einziger unabhängiger Parameter für eine 2,8fach erhöhte Mortalität bei Patienten mit Restenose ermittelt werden und führt zu einer wesentlich schlechteren Langzeitprognose.

Die Bedeutung der Restenose nach erfolgreicher PTCA untersuchten ferner Weintraub et al. Von 3362 Patienten, die eine Rekoronarangiographie erhielten, konnte bei 1570 Patienten eine Restenose diagnostiziert werden. Anschließend wurde ein Follow-up über einen Zeitraum von sechs Jahren erhoben. Dabei wurde bei den Patienten mit Restenose eine signifikant erhöhte Inzidenz an Myokardinfarkten und eine leichte Tendenz zu einer besseren Überlebensrate bei den Patienten ohne Restenose festgestellt. Bezüglich der Mortalitätsrate lag keine Signifikanz vor, allerdings war die Gesamtmortalität in dieser Studie sehr gering ($< 3\%$ nach vier Jahren). Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurden überdies nicht in die Studie miteinbezogen. Das Gesamtkollektiv der in dieser Studie miteinbezogenen Patienten war darüber hinaus sechs bis acht Jahre jünger als in der vorliegenden Arbeit¹²².

Auch Przewlocki et al. konnten die Restenose als unabhängigen Faktor für ein erhöhtes Auftreten von Myokardinfarkt ermitteln (8,0% mit Restenose versus 3,2% ohne Restenose, $p = 0,01$), jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Mortalität und Restenose feststellen. Dabei wurden 567 Patienten in die Studie miteingeschlossen. Die Restenose wurde zwar mittels Rekoronarangiographie ermittelt, hingegen wurde diese Untersuchung nur bei Patienten, die Angina pectoris hatten, durchgeführt. Die Patienten, bei denen eine

Restenose mittels einer Rekoronarangiographie ausgeschlossen werden konnte, bildeten zusammen mit den Patienten, die keine Angina-Pectoris-Symptomatik aufwiesen, eine Patientengruppe (66,8% der Patientenpopulation). Asymptomatische Restenosen könnten somit die Langzeitprognose der Patienten in der Gruppe „ohne Restenose“ beeinflusst haben ⁸⁸.

Vlietstra et al. konnten schließlich in einer Studie mit 466 eingeschlossenen Patienten weder eine erhöhte Inzidenz an Myokardinfarkten noch eine erhöhte Mortalitätsrate bei Patienten mit Restenose fünf Jahre nach PTCA feststellen. Indes wurden auch hier Patienten nur der Rekoronarangiographie unterzogen, falls eine Angina-pectoris-Symptomatik auftrat oder in Funktionstests ein Hinweis auf eine Ischämie vorlag. Die Patienten waren des Weiteren durchschnittlich fünf Jahre jünger als die Patienten, die in der vorliegenden Studie miteinbezogen wurden ¹¹⁶.

Fukuzawa et al. verglichen die Langzeitprognose von Patienten mit geringfügigerer (<40%) und mäßiggradiger Stenose (>40%<70%). Dabei zeigte sich, dass Patienten mit einer stärkeren Gefäßverengung ein wesentlich schlechteres Langzeitergebnis aufwiesen als Patienten mit einer geringfügigen Stenose ³⁹. Dieses Studienergebnis weist ebenfalls auf den Einfluss der Restenose auf die Langzeitprognose der Patienten hin und entspricht den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.

Infolgedessen zeigen fast alle diese Studien einen gewissen Einfluss der Restenose auf den Langzeiterfolg der PTCA und auf die Mortalitätsrate der Patienten. Die Stärke der vorliegenden Studie liegt in der großen Patientenzahl, welche die Wahrscheinlichkeit eines statistischen Fehlers reduziert. Weitere Stärken der Studie sind die eindeutige Fragestellung nach Mortalität sowie die Durchführung der Rekoronarangiographie als Routineuntersuchung unabhängig von den Symptomen der Patienten.

5.3 Die Rekoronarangiographie bei symptomatischen Patienten

Die Restenose führt, wie unter 5.2 diskutiert, zu einer erhöhten Mortalitätsrate und schlechten Langzeitprognose. Durch eine bei symptomatischen Patienten durchgeführte Rekoronarangiographie wird die Restenose zuverlässig diagnostiziert. Dies ist für den Patienten aber nur von Vorteil, wenn die schlechte Prognose gezielt beeinflusst werden kann.

Autoren wie Litvack et al. oder Kuntz et al. sehen in der Rekoronarangiographie keinen individuellen Vorteil für die Patienten und die Langzeitprognose und empfehlen daher eine Beschränkung der Rekoronarangiographie auf ein nötiges Minimum auch innerhalb von Studienprotokollen^{63,72}. Unter anderem wegen der hohen Risiken und der Strahlenbelastung, die mit dieser Untersuchung für den Patienten einhergehen und wegen hoher Kosten lehnen die Autoren die Rekoronarangiographie ab. Überdies stünden für den Patienten hauptsächlich klinische Ereignisse wie Angina pectoris im Vordergrund, welche in einem geringen Zusammenhang mit angiographischen Restenosen zu sehen seien.

Diese und weitere Argumente gegen die Rekoronarangiographie sind schon vorangehend diskutiert und entkräftet worden. Sowohl die Komplikationsrate bei einer zu diagnostischen Zwecken durchgeführten Rekoronarangiographie als auch die Strahlendosis, die der jährlichen Umgebungsdosis entspricht, ist gering^{1,21}. Klinische Ereignisse korrelieren nicht immer mit angiographischen Daten. Daher sollte die Rekoronarangiographie bei symptomatischen Patienten herangezogen werden, um Restenosen eindeutig diagnostizieren sowie therapieren zu können und somit die schlechte Prognose des Patienten zu verbessern.

Neben der Umstellung der medikamentösen Therapie bietet sich bei der Rekoronarangiographie vorrangig die Reintervention an. Schon früh wurde bei Restenosen eine Reintervention als Therapiemaßnahme durchgeführt^{26,77}. Meier et al., Rapold et al. und Dimas et al. nennen die Re-PTCA als eine Therapiemöglichkeit der Restenose mit hohen Erfolgsraten, geringen Komplikationsraten und guten Langzeitergebnissen^{26,77,89}. Die Re-PTCA bei In-Stent-Restenosen führt zu einer Verdrängung des Gewebes der Intimahyperplasie, zu einer verstärkten Expansion des Stents⁹⁴ und somit zur Revaskularisierung des Gefäßes.

Verschiedene Studien diskutieren die Früh- und Langzeitergebnisse bei Reintervention. Vor allem bezüglich einer erneuten Restenosierung des behandelten Segments liegen sehr unterschiedliche Daten vor. Bei Reifart et al. kommt es bei 39,6% der Patienten nach Reintervention zu einem erneuten angiographischen Rezidiv⁹⁰, bei Baim et al. ist dies sogar bei 54% der Fall³. Bei Reimers et al. hingegen lag nur bei 11% der Patienten nach Reinterventionen wiederholt eine Restenose vor⁹¹.

Reifart et al. unterscheiden ferner in fokale und diffuse Restenosen. Unter einer fokalen Restenose versteht man eine In-Stent-Restenose mit einer Länge von $\leq 10\text{mm}$ während eine diffuse In-Stent-Restenose $\geq 10\text{mm}$ Länge innerhalb des Stents oder über die Stentgrenzen hinaus hat. Sowohl das Frühergebnis direkt nach der Re-PTCA als auch das Langzeitergebnis bezüglich der Rezidivhäufigkeit ist bei fokalen Restenosen signifikant besser als bei diffusen Restenosen^{90,95}.

Neben den Daten bezüglich der Rezidivrate nach Reintervention sind vor allem Studien über die verbesserte Langzeitprognose des Patienten von Bedeutung. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Tendenz zu einer niedrigeren Mortalitätsrate bei Patienten mit Reintervention von höhergradigen Restenosen festgestellt. In der BAAS-Studie¹¹⁴ wurden zwar keine besseren Überlebensraten für Patienten mit Reintervention ermittelt, allerdings war tendenziell eine reduzierte Inzidenz an Myokardinfarkten zu verzeichnen. Zudem trat bei Patienten mit Reintervention signifikant weniger Angina pectoris auf. Die Symptomatik des Patienten wird demzufolge durch eine Reintervention signifikant verbessert und bringt somit einen deutlichen Vorteil bezüglich der Lebensqualität für den Patienten. Nicht eindeutig geklärt werden konnte, inwiefern sich die Langzeitprognose des Patienten nach Reintervention verbessert, jedoch sind Tendenzen zugunsten einer niedrigeren Mortalitätsrate zu erkennen.

5.4 Die Rekoronarangiographie als Routineuntersuchung

Wie unter 5.3 diskutiert, ist die Rekoronarangiographie für den symptomatischen Patienten von Vorteil, da die diagnostizierte Restenose mittels Reintervention therapiert und die Prognose damit verbessert werden kann.

Ebenso haben Patienten, die an der Durchführung einer Routine-Rekoronarangiographie teilnehmen, eine verbesserte Langzeitprognose. Dieses Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist jedoch höchstwahrscheinlich auf die Komorbidität und das höhere Alter bei Patienten ohne Rekoronarangiographie zurückzuführen. Patienten in hohem Alter sowie multimorbide oder schwer erkrankte Patienten nehmen aufgrund des erhöhten Risikos nicht an der Routineuntersuchung teil und beeinflussen damit die Mortalitätsrate erheblich.

Durch die Rekoronarangiographie als Routineuntersuchung werden auch asymptomatische Restenosen entdeckt. Der Anteil der asymptomatischen Restenosen bei Rekoronarangiographie ist hoch und liegt nach Ruygrok et al. bei bis zu 55%⁹⁷. Auch bei Hernandez et al. konnte eine ähnlich hohe Rate von asymptomatischen Restenosen ermittelt werden⁵⁰. Frühere Studien berichten hingegen von einer geringeren Rate an asymptomatischen Restenosen. Bei diesen älteren Studien liegen jedoch niedrigere Patientenzahlen und Rekoronarangiographieraten vor und das angiographische Follow-up wurde über einen großen Zeitraum durchgeführt^{52,70}.

Durch die Routine-Rekoronarangiographie werden mehr asymptomatische Restenosen entdeckt und daher vermehrt Interventionen zugeführt. Dies führt zu einer nach Rekoronarangiographie erhöhten Revaskularisierungsrate, in der Literatur auch als „okulostenotischer Reflex“ des Untersuchers beschrieben^{93,96,114}. Inwieweit der Patient von einer vermehrten Revaskularisierung der asymptomatischen Restenosen profitiert, ist hingegen ungeklärt.

Die asymptomatischen Restenosen sind nach Ruygrok et al. signifikant mit einem größeren Lumendiameter, männlichem Geschlecht und einem geringfügigen Stenosegrad verknüpft⁹⁷. Mäßiggradige Restenosen sind demzufolge vermehrt asymptomatisch. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen auf ein besseres Langzeitergebnis für Patienten mit einer mäßiggradigen Restenose hin. Patienten mit einer Diameterstenose von unter 50% weisen eine Mortalitätsrate von 6% auf, während Patienten mit einer Diameterstenose von über 75% eine Mortalitätsrate von 10% aufweisen. Diese Daten sprechen für eine

Reintervention vor allem bei höhergradigen Restenosen. Dies kann auch von Fukuzawa et al.³⁹ bestätigt werden, deren Studie für Patienten mit einer stärkeren Gefäßverengung ein wesentlich schlechteres Langzeitergebnis aufzeigt. Rugrok et al. schlagen vor, bei mäßiggradigen Restenosen von 50% bis 60% nicht zu reintervenieren, da sie gute klinische Langzeitergebnisse haben und sogar im Verlauf von zwei bis fünf Jahren rückläufig werden können⁹⁷.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Rekoronarangiographie sowohl bei Symptomen, aber auch routinemäßig von Vorteil für den Patienten sein kann, da durch eine umgehende Therapie der mittels Rekoronarangiographie diagnostizierten Restenose die Prognose des Patienten verbessert werden kann. Unbedingt sollten höhergradige Restenosen der Reintervention zugeführt werden, weil diese mit einer schlechteren Langzeitprognose verknüpft sind. Tendenziell konnte in der vorliegenden Arbeit eine niedrigere Mortalitätsrate nach Reintervention festgestellt werden. Als gesichert gilt, dass durch Reintervention die Symptomatik des Patienten gesenkt wird. Durch die Abnahme an Symptomen kommt es zu einer besseren Lebenssituation und erhöhten Lebensqualität für den Patienten¹¹⁴. Randomisierte Studien sind zukünftig notwendig, um einen eindeutigen Überlebensvorteil des Patienten mit Routine-Rekoronarangiographie und Reintervention dokumentieren zu können.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die koronare Herzerkrankung ist in den Industrieländern die häufigste Todesursache. Zahlreiche Studien befassen sich mit der Therapie und verbesserten Prävention dieser Erkrankung. Eine der großen Säulen der Therapie der koronaren Herzerkrankung ist die perkutane transluminare koronare Angioplastie (PTCA) mit Stentimplantation. Zur Überprüfung des Therapieerfolges im Rahmen von Studien zur PTCA mit Stentimplantation spielt die Rekoronarangiographie eine zentrale Rolle, da allein hierbei eine exakte Quantifizierung wichtiger angiographischer Parameter möglich ist. Trotz dieser großen Bedeutung für Studien zur PTCA ist unklar, inwieweit Patienten durch die Rekoronarangiographie prognostisch relevante Informationen erhalten.

In dieser Arbeit wurden in einer umfangreichen Patientenpopulation zwei Fragestellungen analysiert: 1. Inwieweit ist eine Routine-Rekoronarangiographie mit der Langzeitprognose des Patienten assoziiert? 2. Ist eine mittels Rekoronarangiographie diagnostizierte Restenose mit einer höheren Mortalität assoziiert? Dazu wurde ein klinisches 4-Jahres-Follow-up von allen Patienten erhoben, die zwischen Mai 1992 und Dezember 1996 eine erfolgreiche Stentimplantation in der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München und in der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen am Deutschen Herzzentrum München erhielten. In diesem Studienzeitraum wurde bei 2362 Patienten erfolgreich interveniert. Innerhalb der ersten sechs Monate nach Intervention wurde bei 86% der Patienten eine Rekoronarangiographie durchgeführt. Anschließend wurden über einen Zeitraum von vier Jahren klinische Daten erhoben.

Um eine mögliche Assoziation der Rekoronarangiographie mit der Langzeitprognose des Patienten zu erfassen, wurden die Daten der Patientengruppe ohne Rekoronarangiographie mit den Daten der Patientengruppe mit Rekoronarangiographie verglichen. Patienten ohne Rekoronarangiographie hatten eine höhere Gesamtmortalität nach vier Jahren (15,3% ohne versus 6,8% mit Rekoronarangiographie, $p < 0,001$). Zusätzlich unterschieden sich die beiden Patientengruppen in mehreren klinischen und angiographischen Parametern signifikant. Die Patienten ohne Rekoronarangiographie waren zum Beispiel wesentlich älter. Zur Identifikation unabhängiger Faktoren, welche mit einer höheren Mortalität assoziiert sind, wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Hierbei wurden lediglich

eine reduzierte linksventrikuläre Funktion, ein höheres Alter und eine Rekoronarangiographie nach Stentimplantation als unabhängige und signifikante Faktoren identifiziert.

In einem weiteren Schritt wurde die Assoziation einer mittels Rekoronarangiographie diagnostizierten Restenose mit der Mortalität des Patienten analysiert. Bei 28% der Patienten, bei denen eine Rekoronarangiographie durchgeführt werden konnte, wurde eine Restenose diagnostiziert (n=557). Nach vier Jahren hatten die Patienten mit Restenose eine signifikant höhere Mortalität (8,8% mit versus 6,0% ohne Restenose, $p=0,021$). Hierbei unterschieden sich die beiden Patientengruppen zusätzlich in mehreren klinischen und angiographischen Faktoren. In der multivariaten Analyse wurden jedoch allein die mittels Routine-Rekoronarangiographie diagnostizierte Restenose und ein höheres Alter als signifikante und unabhängige Faktoren, die mit einer erhöhten Mortalität nach vier Jahren verknüpft sind, identifiziert.

Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen, dass eine angiographische Restenose mit einer höheren Mortalität assoziiert ist. Dabei nahm die Mortalität mit zunehmendem Schweregrad der Restenose zu. Entscheidend für Patienten ist hierbei, ob die schlechte Langzeitprognose bei Restenosen, die durch die Routine-Rekoronarangiographie diagnostiziert wurde, durch eine entsprechende Therapie verbessert werden kann. Frühere Studien haben gezeigt, dass durch Reintervention die Symptomatik und die Lebensqualität des Patienten gebessert werden können. Wie in der vorliegenden Arbeit analysiert, zeigt sich ein Trend zur niedrigeren Mortalität nach Reintervention, d.h. nach erneuter Dilatation einer höhergradigen Restenose.

Dies ist eine retrospektive, nicht randomisierte Studie ohne Kontrollgruppe. So muss insbesondere die höhere Mortalität der Patienten ohne Rekoronarangiographie mit Einschränkungen interpretiert werden, da die Entscheidung, einen geplanten Termin zur Rekoronarangiographie wahrzunehmen, von vielen Faktoren mitbeeinflusst werden kann. Beispiele hierfür sind das Alter, nichtkardiale, potenziell lebensbegrenzende Komorbiditäten sowie weitere nichtkardiale Faktoren. Diese prognostisch wichtigen Daten sind nur limitiert erhoben worden, weil die für diese Analysen verwendete Datenbank primär konzipiert wurde, um Daten, die im Rahmen einer Koronarintervention relevant sind, zu erfassen.

Des Weiteren oblag die Durchführung einer Reintervention bei Restenose der individuellen Bewertung des Untersuchers, womit kein randomisierter Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Reintervention durchgeführt wurde. Infolgedessen müssen die Ergebnisse zurückhaltend interpretiert werden. Randomisierte Studien sind notwendig, um die in dieser Studie gefundenen Assoziationen der Routine-Rekoronarangiographie, Restenose und Reintervention mit der Langzeitmortalität zu bestätigen.

Unabhängig davon wird mit den vorliegenden Analysen erstmalig in einer großen und unselektierten Patientenpopulation mit vierjährigem Follow-up dargelegt, dass eine Routine-Rekoronarangiographie für die Prognose des Patienten relevante Informationen aufweist. Es ist die erste Studie, welche nahe legt, dass die mittels Rekoronarangiographie entdeckten Restenosen mit einer signifikant schlechteren Langzeitprognose assoziiert sind, die Mortalität mit dem Grad der Restenose zunimmt und dieses Risiko durch eine Reintervention beeinflusst werden kann.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection 1990. *Annals International Commission on Radiological Protection*. 1991;21:1-3.
2. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:528-35.
3. Baim D, Levine, MB., Leon, MB., Levine, S., Ellis, SG., Schatz, RA. Management of restenosis within the Palmaz-Schatz coronary stent (The U.S. Multicenter Experience). *Am J Cardiol*. 1993;71:364-366.
4. Baim DS, Kuntz RE. Appropriate uses of angiographic follow-up in the evaluation of new technologies for coronary intervention. *Circulation*. 1994;90:2560-3.
5. Bauriedel G, Skowasch D, Jabs A, Dinkelbach S, Andrie R, Schiele TM, Luderitz B. Insights into vascular pathology after intracoronary brachytherapy. *Z Kardiol*. 2002;91:1-9.
6. Bauters C, Hubert E, Prat A, Bougrimi K, Van Belle E, McFadden EP, Amouyel P, Lablanche JM, Bertrand M. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1291-8.
7. Bengtson JR, Mark DB, Honan MB, Rendall DS, Hinohara T, Stack RS, Hlatky MA, Califf RM, Lee KL, Pryor DB. Detection of restenosis after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty using the exercise treadmill test. *Am J Cardiol*. 1990;65:28-34.
8. Black AJ, Namay DL, Niederman AL, Lembo NJ, Roubin GS, Douglas JS, Jr., King SB, 3rd. Tear or dissection after coronary angioplasty. Morphologic correlates of an ischemic complication. *Circulation*. 1989;79:1035-42.
9. Block PC. Mechanism of transluminal angioplasty. *Am J Cardiol*. 1984;53:69C-71C.

10. Block PC, Myler RK, Stertz S, Fallon JT. Morphology after transluminal angioplasty in human beings. *N Engl J Med.* 1981;305:382-5.
11. Bourassa MG, Lesperance J, Eastwood C, Schwartz L, Cote G, Kazim F, Hudon G. Clinical, physiologic, anatomic and procedural factors predictive of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:368-76.
12. Braunwald EA et al. The Thrombolysis in Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1985;312:932-6.
13. Bredlau CE, Roubin GS, Leimgruber PP, Douglas JS, Jr., King SB, 3rd, Gruentzig AR. In-hospital morbidity and mortality in patients undergoing elective coronary angioplasty. *Circulation.* 1985;72:1044-52.
14. Breeman A, Serruys PW. Indications for routine heart-catheterization after CABG and PTCA. *Int J Card Imaging.* 1993;9:71-6.
15. Brunel P, Bourassa MG, Guiteras P, David PR. [8 years outcome of 243 trials of coronary angiography performed in the Montreal Institute of Cardiology]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1993;86:867-72.
16. Carrozza JP, Jr., Kuntz RE, Fishman RF, Baim DS. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1993;118:344-9.
17. Carrozza JP, Jr., Kuntz RE, Levine MJ, Pomerantz RM, Fishman RF, Mansour M, Gibson CM, Senerchia CC, Diver DJ, Safian RD, et al. Angiographic and clinical outcome of intracoronary stenting: immediate and long-term results from a large single-center experience. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:328-37.
18. Casscells W. Migration of Smooth Muscle and Endothelial Cells. Critical Events in Restenosis. *Circulation.* 1992;86:723-9.

19. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:954-60.
20. Cripps TR, Morgan JM, Rickards AF. Outcome of extensive coronary artery dissection during coronary angioplasty. *Br Heart J.* 1991;66:3-6.
21. de Bono D. Complications of diagnostic cardiac catheterisation: results from 34,041 patients in the United Kingdom confidential enquiry into cardiac catheter complications. The Joint Audit Committee of the British Cardiac Society and Royal College of Physicians of London. *Br Heart J.* 1993;70:297-300.
22. de Feyter PJ, DeScheerder I, van den Brand M, Laarman G, Suryapranata H, Serruys PW. Emergency stenting for refractory acute coronary artery occlusion during coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 1990;66:1147-50.
23. de Feyter PJ, van den Brand M, Laarman GJ, van Domburg R, Serruys PW, Suryapranata H, Jaarman G. Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Frequency, prediction, clinical course, management, and follow-up. *Circulation.* 1991;83:927-36.
24. De Gregorio J, Kobayashi Y, Albiero R, Reimers B, Di Mario C, Finci L, Colombo A. Coronary artery stenting in the elderly: short-term outcome and long-term angiographic and clinical follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:577-83.
25. Desmet W, De Scheerder I, Piessens J. Limited value of exercise testing in the detection of silent restenosis after successful coronary angioplasty. *Am Heart J.* 1995;129:452-9.
26. Dimas AP, Grigera F, Arora RR, Simpfordorfer CC, Hollman JL, Frierson JH, Franco I, Whitlow PL. Repeat coronary angioplasty as treatment for restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:1310-4.

27. Dotter CT. Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts. Long-term patency in canine popliteal artery. *Invest Radiol.* 1969;4:329-32.
28. Dotter CT, Judkins, M. P. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: Description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation.* 1964;3:654-70.
29. Eeckhout E, van Melle G, Stauffer JC, Vogt P, Kappenberger L, Goy JJ. Can early closure and restenosis after endoluminal stenting be predicted from clinical, procedural, and angiographic variables at the time of intervention? *Br Heart J.* 1995;74:592-7.
30. Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schomig A. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation.* 1998;98:1875-80.
31. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, Neumann FJ, Schomig A. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1866-73.
32. Elezi S, Kastrati A, Wehinger A, Walter H, Schuhlen H, Hadamitzky M, Dirschinger J, Neumann FJ, Schomig A. Clinical and angiographic outcome after stent placement for chronic coronary occlusion. *Am J Cardiol.* 1998;82:803-6, A9.
33. Ellis SG, Savage M, Fischman D, Baim DS, Leon M, Goldberg S, Hirshfeld JW, Cleman MW, Teirstein PS, Walker C, et al. Restenosis after placement of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. Initial results of a multicenter experience. *Circulation.* 1992;86:1836-44.
34. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Erbel R, Nafe B, Brennecke R, Meyer J. Impact of restenosis 10 years after coronary angioplasty. *Eur Heart J.* 1998;19:1047-53.

35. Faxon DP, Buchbinder M, Cleman M, Wilentz JR, Liprie SF, Kuntz RE, Mintz GS, Popma JJ, Harrison L, Pisch J, Mehra A, Petrovich Z, Ricci D, Varkey JA. Intracoronary Radiation to Prevent Restenosis in Native Coronary Lesions: The Results of the Pilot Phase of the ARREST Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:56A.
36. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, et al. 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.* 1994;331:496-501.
37. Foley DP, Melkert R, Serruys PW. Influence of coronary vessel size on renarrowing process and late angiographic outcome after successful balloon angioplasty. *Circulation.* 1994;90:1239-51.
38. Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, Fagin J. A Paradigm for Restenosis Based on Cell Biology: Clues for the Development of New Preventive Therapies. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:758-69.
39. Fukuzawa S, Ozawa S, Katagiri M, Watanabe H. [Clinical prognosis of moderate restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty]. *J Cardiol.* 1995;25:63-8.
40. George BS, Voorhees WD, 3rd, Roubin GS, Fearnot NE, Pinkerton CA, Raizner AE, King SB, Holmes DR, Topol EJ, Kereiakes DJ, et al. Multicenter investigation of coronary stenting to treat acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical and angiographic outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:135-43.
41. Gruentzig AR, King SB, 3rd, Schlumpf M, Siegenthaler W. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The early Zurich experience. *N Engl J Med.* 1987;316:1127-32.
42. Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet.* 1978;1:263.

43. Grüntzig A, Hopff, H. Perkutane Rekanalisation chronischer arterieller Verschlüsse mit einem neuen Dilatationskatheter. *Dtsch Med Wochenschr.* 1974;99:2502-5.
44. Grüntzig A, Senning, A., Siegenthaler, W. E. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979;301:61-8.
45. Grüntzig A, Turina, M., Schneider, J. Experimental percutaneous dilatation of coronary artery stenosis. *Circulation.* 1976;54:II-81.
46. Guiteras P, Masotti, M., Augé, J.M., Crexells, C., Oriol, A. Determinants of restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). *Eur Heart J.* 1987;8 (suppl 2):247.
47. Haude M, Erbel R, Hafner G, Heublein B, Hoeppe HW, Franzen D, Prellwitz W, Lichtlen P, Hilger HH, Meyer J. [Multicenter results of coronary implantation of balloon expandable Palmaz-Schatz vascular stents]. *Z Kardiol.* 1993;82:77-86.
48. Hearn JA, King SB, 3rd, Douglas JS, Jr., Carlin SF, Lembo NJ, Ghazzal ZM. Clinical and angiographic outcomes after coronary artery stenting for acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Initial results with a balloon-expandable, stainless steel design. *Circulation.* 1993;88:2086-96.
49. Hecht HS, Shaw RE, Chin HL, Ryan C, Stertz SH, Myler RK. Silent ischemia after coronary angioplasty: evaluation of restenosis and extent of ischemia in asymptomatic patients by tomographic thallium- 201 exercise imaging and comparison with symptomatic patients. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:670-7.
50. Hernandez RA, Macaya C, Iniguez A, Alfonso F, Goicolea J, Fernandez-Ortiz A, Zarco P. Midterm outcome of patients with asymptomatic restenosis after coronary balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:1402-9.

51. Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1996;94:1247-54.
52. Holmes DR, Jr., Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kelsey SF, Detre KM, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol*. 1984;53:77C-81C.
53. Hombach V, Waltenberger J, Voisard R, Hoher M. [Recurrent stenosis following coronary angioplasty. Clinical, cell biological and molecular aspects]. *Z Kardiol*. 1995;84:5-21.
54. Ip JH, Fuster V, Israel D, Badimon L, Badimon J, Chesebro JH. The role of platelets, thrombin and hyperplasia in restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:77B-88B.
55. Joelson JM, Most AS, Williams DO. Angiographic findings when chest pain recurs after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1987;60:792-5.
56. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Ulm K, Schuhlen H, Seyfarth M, Schmitt C, Blasini R, Neumann FJ, Schomig A. Restenosis after coronary placement of various stent types. *Am J Cardiol*. 2001;87:34-9.
57. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schuhlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1428-36.
58. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schuhlen H, Wilhelm M, Dirschinger J. Interlesion dependence of the risk for restenosis in patients with coronary stent placement in multiple lesions. *Circulation*. 1998;97:2396-401.

59. Kastrati A, Schuhlen H, Hausleiter J, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Hadamitzky M, Elezi S, Ulm K, Dirschinger J, Neumann FJ, Schomig A. Restenosis after coronary stent placement and randomization to a 4-week combined antiplatelet or anticoagulant therapy: six-month angiographic follow-up of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) Trial. *Circulation*. 1997;96:462-7.
60. Kennedy JW. Complications associated with cardiac catheterization and angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1982;8:5-11.
61. King SB, 3rd. Angioplasty from bench to bedside to bench. *Circulation*. 1996;93:1621-9.
62. Klugherz BD, DeAngelo DL, Kim BK, Herrmann HC, Hirshfeld JW, Kolansky DM. Three-year clinical follow-up after Palmaz-Schatz stenting. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1185-91.
63. Kuntz RE, Baim DS. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation*. 1993;88:1310-23.
64. Kuntz RE, Safian RD, Carrozza JP, Fishman RF, Mansour M, Baim DS. The importance of acute luminal diameter in determining restenosis after coronary atherectomy or stenting. *Circulation*. 1992;86:1827-35.
65. Laarman G, Luijten HE, van Zeyl LG, Beatt KJ, Tijssen JG, Serruys PW, de Feyter J. Assessment of "silent" restenosis and long-term follow-up after successful angioplasty in single vessel coronary artery disease: the value of quantitative exercise electrocardiography and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:578-85.
66. Laham RJ, Carrozza JP, Berger C, Cohen DJ, Kuntz RE, Baim DS. Long-term (4- to 6-year) outcome of Palmaz-Schatz stenting: paucity of late clinical stent-related problems. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:820-6.

67. Lambert M, Bonan R, Cote G, Crepeau J, de Guise P, Lesperance J, David PR, Waters DD. Multiple coronary angioplasty: a model to discriminate systemic and procedural factors related to restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:310-4.
68. Landzberg BR, Frishman WH, Lerrick K. Pathophysiology and pharmacological approaches for prevention of coronary artery restenosis following coronary artery balloon angioplasty and related procedures. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997;39:361-98.
69. Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, Cotsonis GA, Meier B, Douglas JS, King SB, Jr., Gruentzig AR. Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation.* 1986;73:710-7.
70. Levine S, Ewels CJ, Rosing DR, Kent KM. Coronary angioplasty: clinical and angiographic follow-up. *Am J Cardiol.* 1985;55:673-6.
71. Libby P, Schwartz D, Brogi E, Tanaka H, Clinton SK. A Cascade Model for Restenosis. A Special Case of Atherosclerosis Progression. *Circulation.* 1992;86:III-47-III-52.
72. Litvack F, Eigler NL, Hartzler GO, Vogel JH, Forrester JS. Universal angiographic follow-up in trials of new interventional devices. A concept whose time has passed. *Circulation.* 1994;90:2529-33.
73. Liu MW, Roubin GS, King SB, 3rd. Restenosis after coronary angioplasty. Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation.* 1989;79:1374-87.
74. Mabin TA, Holmes DR, Jr., Smith HC, Vlietstra RE, Reeder GS, Bresnahan JF, Bove AA, Hammes LN, Elveback LR, Orszulak TA. Follow-up clinical results in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1985;71:754-60.
75. Marks AR. Sirolimus for the Prevention of In-Stent Restenosis in a Coronary Artery. *N Engl J Med.* 2003;349:1307-09.

76. Meier B. Historie und Perspektiven der koronaren Ballonangioplastie. *Medizin im Dialog*. 2000;4. Ausgabe.
77. Meier B, King SB, 3rd, Gruentzig AR, Douglas JS, Hollman J, Ischinger T, Galan K, Tankersley R. Repeat coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4:463-6.
78. Mintz GS, Weissmann NJ, Teirstein PS, Ellis SG, Waksman R, Russo RJ, Moussa I, Tripuraneni P, Jani S, Kobayashi Y, Giorgianni JA, Paapas C, Kuntz RE, Moses J, Leon M. Effect of intracoronary gamma-radiation therapy on in-stent restenosis: An intravascular ultrasound analysis from the gamma-1 study. *Circulation*. 2000;102(24):2915-8.
79. Morice MC, Zemor G, Benveniste E, Biron Y, Bourdonnec C, Faivre R, Fajadet J, Gaspard P, Glatt B, Joly P, et al. Intracoronary stenting without coumadin: one month results of a French multicenter study. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1995;35:1-7.
80. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
81. Moussavian M, Casterella PJ, Teirstein PS. Restenosis after Angioplasty. 2001;3:103-113.
82. Murphy DA, Craver, J. M., Jones, E. L., Grüntzig, A. R., King, S. B., 3rd, Hatcher, C. R. Surgical revascularization following unsuccessful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982.
83. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, Yokoi H, Hamasaki N, Horiuchi H, Ohishi H. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:616-23.

84. Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H, Horiuchi H, Nosaka H, Hamasaki N, Yokoi H, Kim K. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: pathologic observations in 20 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:433-9.
85. Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter SR, Tio FO, Rice WJ. Expandable intraluminal graft: a preliminary study. Work in progress. *Radiology.* 1985;156:73-7.
86. Palmaz JC, Sibbitt RR, Tio FO, Reuter SR, Peters JE, Garcia F. Expandable intraluminal vascular graft: a feasibility study. *Surgery.* 1986;99:199-205.
87. Pfisterer M, Rickenbacher P, Kiowski W, Muller-Brand J, Burkart F. Silent ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty: incidence and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1446-54.
88. Przewlocki T, Ryniewicz W, Sokolowski A, Pieniazek P, Olszowska M, Kostkiewicz M, Lelakowski J, Tracz W. [Long term outcome in patients with and without restenosis after coronary angioplasty]. *Przegl Lek.* 2001;58:845-50.
89. Rapold HJ, David PR, Guiteras Val P, Mata AL, Crean PA, Bourassa MG. Restenosis and its determinants in first and repeat coronary angioplasty. *Eur Heart J.* 1987;8:575-86.
90. Reifart N, Schwarz F, Hofmann M, Gohring S, Storger H, Haase J. [Balloon angioplasty of stent restenosis: early and late results of first and second PTCA in focal and diffuse stenosis]. *Z Kardiol.* 1998;87:65-71; discussion 79-80.
91. Reimers B MI, Akiyama T, Tucci G, Ferraro M, Martini G, Blengino S, Di Mario C, Colombo A. Long-term clinical follow-up after successful repeat percutaneous intervention for stent restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:186-92.

92. Rensing BJ, Hermans WR, Vos J, Tijssen JG, Rutch W, Danchin N, Heyndrickx GR, Mast EG, Wijns W, Serruys PW. Luminal narrowing after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A study of clinical, procedural, and lesional factors related to long-term angiographic outcome. Coronary Artery Restenosis Prevention on Repeated Thromboxane Antagonism (CARPORT) Study Group. *Circulation*. 1993;88:975-85.
93. Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Erbel R, Nafe B, Brennecke R, Dietz U, Meyer J. Impact of routine angiographic follow-up after angioplasty. *Am Heart J*. 1998;136:613-9.
94. Rutsch W, Baumann G. [Conventional dilatation of recurrence in the stent?]. *Z Kardiol*. 1998;87:60-4.
95. Rutsch W, Gliech V, Dubel HP, Borges A, Theres H, Laule M, Baumann G. [Standards in interventional therapy of coronary artery disease]. *Herz*. 2002;27:481-501.
96. Ruygrok PN, Melkert R, Morel MA, Ormiston JA, Bar FW, Fernandez-Aviles F, Suryapranata H, Dawkins KD, Hanet C, Serruys PW. Does angiography six months after coronary intervention influence management and outcome? Benestent II Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1507-11.
97. Ruygrok PN, Webster MW, de Valk V, van Es GA, Ormiston JA, Morel MA, Serruys PW. Clinical and angiographic factors associated with asymptomatic restenosis after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2001;104:2289-94.
98. Ryan TJ, Faxon, D. P., Gunnar, R. M., Kennedy, J. W., Kings, S. B., 3rd, Loop, F. D., Peterson, K. L., Reeves, T. J., Williams, D. O., Winters, W. L. JR. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*. 1988;78:486-502.

99. Schomig A, Kastrati A, Dietz R, Rauch B, Neumann FJ, Katus HH, Busch U. Emergency coronary stenting for dissection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: angiographic follow-up after stenting and after repeat angioplasty of the stented segment. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1053-60.
100. Schomig A, Kastrati A, Mudra H, Blasini R, Schuhlen H, Klauss V, Richardt G, Neumann FJ. Four-year experience with Palmaz-Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure. *Circulation.* 1994;90:2716-24.
101. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 1996;334:1084-9.
102. Schuhlen H, Kastrati A, Dirschinger J, Hausleiter J, Elezi S, Wehinger A, Pache J, Hadamitzky M, Schomig A. Intracoronary stenting and risk for major adverse cardiac events during the first month. *Circulation.* 1998;98:104-11.
103. Schwartz RS, Holmes DR, Topol EJ. The Restenosis Paradigm Revisited: An Alternative Proposal for Cellular Mechanisms. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1284-93.
104. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:489-95.
105. Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, de Feyter PJ, van den Brand M, Reiber JH, ten Katen HJ, van Es GA, Hugenholtz PG. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time- related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation.* 1988;77:361-71.

106. Shaw RE, Myler RK, Rosen J, Stertz S, Topol EJ. Clinical and morphologic factors in prediction of restenosis after multiple vessel angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:63A.
107. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 1987;316:701-6.
108. Sigwart U, Urban P, Golf S, Kaufmann U, Imbert C, Fischer A, Kappenberger L. Emergency stenting for acute occlusion after coronary balloon angioplasty. *Circulation.* 1988;78:1121-7.
109. Silber S. [Intracoronary brachytherapy after PTCA: current clinical position]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1999;124:1491-5.
110. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller JB, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo RP, Bregin P, Greenberg J, Popma JJ, Russel ME. A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2004;350:221-231.
111. Strauss BH, Serruys PW, de Scheerder IK, Tijssen JG, Bertrand ME, Puel J, Meier B, Kaufmann U, Stauffer JC, Rickards AF, et al. Relative risk analysis of angiographic predictors of restenosis within the coronary Wallstent. *Circulation.* 1991;84:1636-43.
112. Strauss BH, Umans VA, van Suylen RJ, de Feyter PJ, Marco J, Robertson GC, Renkin J, Heyndrickx G, Vuzevski VD, Bosman FT, et al. Directional atherectomy for treatment of restenosis within coronary stents: clinical, angiographic and histologic results. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1465-73.
113. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Morris DC, Leon M, Tripuraneni P. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med.* 1997;336:1697-703.

114. ten Berg JM, Kelder JC, Suttorp MJ, Verheugt FW, Thijs Plokker HW. Influence of planned six-month follow-up angiography on late outcome after percutaneous coronary intervention: a randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1061-9.
115. Vandormael MG, Deligonul U, Kern MJ, Harper M, Presant S, Gibson P, Galan K, Chaitman BR. Multilesion coronary angioplasty: clinical and angiographic follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:246-52.
116. Vlietstra RE, Holmes DR, Jr., Rodeheffer RJ, Bailey KR. Consequences of restenosis after coronary angioplasty. *Int J Cardiol.* 1991;31:143-7.
117. Waksman R, Bhargava B, White LR, Chan RC, Mehran R, Lansky AJ, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Leon M. Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. *Circulation.* 2000;101(16):1895-8.
118. Waksman R, White LR, Chan RC, Bass BG, Geirlach ML, Mintz GS, Satler LF, Mehran R, Serruys PW, Lansky AJ, Fitzgerald PJ, Bhargava B, Kent KM, Pichard AD, Leon M. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation.* 2000;101(18):2165-71.
119. Waller BF, Pinkerton CA, Orr CM, Slack JD, VanTassel JW, Peters T. Restenosis 1 to 24 months after clinically successful coronary balloon angioplasty: a necropsy study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:58B-70B.
120. Weiner DA, Chaitman BR. Role of exercise testing in relationship to coronary artery bypass surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cardiology.* 1986;73:242-58.
121. Weintraub WS, Ghazzal ZM, Cohen CL, Douglas JS, Jr., Liberman H, Morris DC, King SB, 3rd. Clinical implications of late proven patency after successful coronary angioplasty. *Circulation.* 1991;84:572-82.

-
122. Weintraub WS, Ghazzal ZM, Douglas JS, Jr., Liberman HA, Morris DC, Cohen CL, King SB, 3rd. Long-term clinical follow-up in patients with angiographic restudy after successful angioplasty. *Circulation*. 1993;87:831-40.
 123. Weintraub WS, Kosinski AS, Brown CL, 3rd, King SB, 3rd. Can restenosis after coronary angioplasty be predicted from clinical variables? *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:6-14.

8 Veröffentlichung

Teile dieser Dissertation sind bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Schühlen, H., Kastrati, A., Mehilli, J., Hausleiter, J., Pache, J., Dirschinger J., Schömig, A. Restenosis detected by routine angiographic follow-up and late mortality after coronary stent placement. Am Heart J, Feb 2004, 147 (2), p 317-22

9 DANKSAGUNG

Herrn **Priv.-Doz. Dr. med. H. Schühlen** möchte ich ganz herzlich danken für die Übernahme dieser Arbeit, für die engagierte und kompetente Betreuung, für seine Hilfsbereitschaft, für fachliche Anregungen und fürs vielfache Korrekturlesen.

Danken möchte ich Herrn **Prof. Dr. med. A. Schömig** für die Möglichkeit, diese Arbeit an der I. Med. Klinik der Technischen Universität München durchführen zu können und dem ganzen Stent-Team für deren Hilfe und Unterstützung bei der Datenerfassung.

Danke an **Jörg Brecht** für die tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit, für die Lösung sämtlicher Grafik- und Layoutprobleme und fürs kritische Korrekturlesen.