

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik und Poliklinik C (Kardiologie und Angiologie)  
- Direktor : Univ.-Prof. Dr. med. G. Breithardt -

**Der Einfluss einer Kontroll-Koronarangiographie nach PTCA  
auf die Prognose – eine kontrollierte, retrospektive Studie**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Christoffer Kraemer

aus Münster

2004

Gedruckt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. D. Böcker

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. S. Evers

Tag der mündlichen Prüfung: 15.06.2004

**Aus dem Universitätsklinikum Münster**  
**Medizinische Klinik und Poliklinik C (Kardiologie und Angiologie)**

**- Direktor : Univ.-Prof. Dr. med. G. Breithardt -**

**Referent : Priv.-Doz. Dr. med. D. Böcker**

**Koreferent : Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. S. Evers**

**ZUSAMMENFASSUNG**

**Der Einfluss einer Kontroll-Koronarangiographie nach PTCA  
auf die Prognose – eine kontrollierte, retrospektive Studie**

**Christoffer Kraemer**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Fragestellung, welchen Einfluss eine Kontroll-Koronarangiographie nach Perkutaner Transluminaler Koronarer Angioplastie auf die Prognose hat und ob nach PTCA routinemäßig eine Kontroll-Koronarangiographie durchgeführt werden sollte. Hierfür wurde aus zwei Kliniken retrospektiv der Verlauf von jeweils 207 zueinander parallelisierten Patienten nach PTCA untersucht, wobei die Patienten der einen Klinik routinemäßig nach etwa 6 Monaten erneut koronarangiographiert worden sind, die Patienten der anderen Klinik hingegen nur bei erneutem Auftreten von Symptomen.

Es konnte gezeigt werden, dass die routinemäßige Durchführung einer Koronarangiographie zu signifikant höheren Raten erneuter Koronarangiographien und PTCAs im weiteren Verlauf führt. Bezüglich des Neuauftretens von Myokardinfarkten und der Notwendigkeit der Durchführung von Bypass-Operationen konnte kein Unterschied nachgewiesen werden. Die Betrachtung der Mortalität oder der Überlebenszeit nach PTCA bis zum Eintreten eines der beiden Ereignisse Myokardinfarkt oder Tod zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, jedoch war diesbezüglich ein Trend in Richtung einer längeren Überlebenszeit durch eine routinemäßig durchgeführte Kontroll-Koronarangiographie zu erkennen.

Die Ergebnisse werden vergleichend mit anderen Studien vor dem Hintergrund der Vor- und Nachteile einer Kontroll-Koronarangiographie diskutiert und in Zusammenhang mit neueren invasiven und nicht-invasiven diagnostischen und therapeutischen Verfahren gebracht. Daraus folgernd wird empfohlen, je nach Symptomatik und nicht-invasiver Diagnostik vor und nach der PTCA, dem koronarangiographischen Befund vor der PTCA und dem initialen Ergebnis der PTCA auch in Anbetracht weiterer Risikofaktoren des Patienten über das weitere diagnostische Vorgehen nach PTCA zu entscheiden.

Tag der mündlichen Prüfung: 15.06.2004

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Die Koronare Herzkrankheit .....</b>	<b>1</b>
1.1.1	Klinische Manifestation.....	1
1.1.2	Epidemiologie.....	1
1.1.3	Ätiologie und Pathogenese .....	2
1.1.4	Differentialdiagnosen .....	2
<b>1.2</b>	<b>Koronarangiographie.....</b>	<b>3</b>
1.2.1	Indikationen zur Durchführung einer Koronarangiographie .....	3
1.2.2	Befunde bei der Koronarangiographie .....	4
1.2.3	Risiken und Komplikationen.....	5
<b>1.3</b>	<b>Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie (PTCA).....</b>	<b>5</b>
1.3.1	Beurteilung des Erfolges der PTCA .....	6
1.3.2	Risiken und Komplikationen.....	6
1.3.3	Weitere interventionelle Angioplastieverfahren.....	7
<b>1.4</b>	<b>Die Restenose .....</b>	<b>8</b>
1.4.1	Definition.....	8
1.4.2	Ätiologie .....	8
1.4.3	Auftreten einer Restenose.....	9
1.4.4	Neue Wege der Prävention und Behandlung.....	10
<b>1.5</b>	<b>Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit.....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>12</b>
<b>2.1</b>	<b>Patienten.....</b>	<b>12</b>
2.1.1	Einschlusskriterien .....	12
2.1.2	Erhobene Daten .....	12
2.1.3	Matching.....	13
<b>2.2</b>	<b>Follow-up.....</b>	<b>14</b>
2.2.1	Zu ermittelnde Daten .....	14
2.2.2	Vorgehen und Durchführung.....	15
2.2.3	Fragebogen .....	16
2.2.4	Validierung der Daten .....	16
<b>2.3</b>	<b>Definition der Zielgrößen.....</b>	<b>17</b>
<b>2.4</b>	<b>Kriterien zur Durchführung einer erneuten Koronarangiographie .....</b>	<b>17</b>
2.4.1	Medizinische Klinik I des Universitätsklinikums Aachen .....	17
2.4.2	Medizinische Klinik und Poliklinik C des Universitätsklinikums Münster ....	18

---

<b>2.5</b>	<b>Statistik .....</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>19</b>
<b>3.1</b>	<b>Vorstellung des Patientenkollektivs .....</b>	<b>19</b>
<b>3.2</b>	<b>Klinische Ereignisse.....</b>	<b>21</b>
3.2.1	Koronarangiographien .....	22
3.2.2	PTCAs .....	24
3.2.3	Bypass-Operationen .....	27
3.2.4	Myokardinfarkte .....	27
3.2.5	Todesfälle .....	27
<b>3.3</b>	<b>Überlebenszeitkurven.....</b>	<b>29</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>30</b>
<b>4.1</b>	<b>Erläuterung des Problems und der Fragestellung .....</b>	<b>30</b>
<b>4.2</b>	<b>Erläuterung der eigenen Ergebnisse.....</b>	<b>31</b>
<b>4.3</b>	<b>Vergleich mit anderen Studien.....</b>	<b>34</b>
4.3.1	Pro routinemäßige Kontroll-Koronarangiographie .....	37
4.3.2	Contra routinemäßige Kontroll-Koronarangiographie .....	39
<b>4.4</b>	<b>Nicht-invasive Diagnostik .....</b>	<b>40</b>
<b>4.5</b>	<b>Koronarstents .....</b>	<b>41</b>
<b>4.6</b>	<b>Empfehlungen zur Kontroll-Koronarangiographie nach PTCA.....</b>	<b>42</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>44</b>
<b>6</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>58</b>

---

# **1 Einleitung**

## **1.1 Die Koronare Herzkrankheit**

Bei der Koronaren Herzerkrankung entwickeln sich fast immer durch Arteriosklerose bedingt eine oder mehrere Einengungen im epikardialen Verlauf der Koronararterien. Diese Stenosierungen führen zu einer Verminderung des Gefäßdurchmessers. Abhängig vom Stenosierungsgrad können diese zu einer Behinderung des Koronarflusses führen. Folge ist eine Koronarinsuffizienz, d. h. eine unzureichende Koronardurchblutung mit einem Missverhältnis zwischen dem Bedarf des Herzmuskels an energieliefernden Substraten und Sauerstoff und dem tatsächlichen Angebot [33,64].

### **1.1.1 Klinische Manifestation**

Aufgrund der Stenosierungen der Koronararterien können mehrere verschiedene Krankheitsbilder entstehen, die sich alle unter dem Begriff der Koronaren Herzkrankheit subsumieren. Sie kann sich einerseits als chronisch stabile Angina pectoris, instabile Angina pectoris oder stumme Myokardischämie manifestieren. Andererseits kann sie durch einen akuten Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen einschließlich des plötzlichen Herztodes manifest werden [33,34,64].

### **1.1.2 Epidemiologie**

Die Koronare Herzerkrankung ist in der Bundesrepublik Deutschland die häufigste Todesursache. Etwa 5-10% der männlichen Bevölkerung leiden an einer koronaren Herzerkrankung, wobei die Prävalenz mit steigendem Alter zunimmt.

Für die Entstehung der Koronaren Herzerkrankung sind eine Vielzahl verschiedener Risikofaktoren bekannt. Dazu zählen unter anderem hohes Alter, männliches Geschlecht, familiäre Belastung, Hypercholesterinämie, niedriges HDL-Cholesterin, Zigarettenkonsum, Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas,

Bewegungsmangel, erhöhtes Lipoprotein (a) und Störungen des hämostatischen Systems [10,33,34,63,64,86].

### 1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Koronare Herzerkrankung entsteht in den meisten Fällen durch eine Arteriosklerose der großen extramuralen Koronararterien. Dabei handelt es sich um eine Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia [10,63]. Die Arteriosklerose verursacht hämodynamische Lumeneinengungen der Koronararterien und führt so zu einer mangelhaften Sauerstoffversorgung des Myokards. Dabei ist die Durchblutung nach dem Strömungsgesetz von Hagen-Poiseuille von der 4. Potenz des Radius abhängig [34]. Das bedeutet, dass bereits kleine Änderungen des Gefäßradius eine große Änderung der Durchblutung des Myokards zur Folge haben. Bei einer Verminderung der systemischen Perfusion oder einem vermehrten myokardialen Sauerstoffverbrauch kommt es zu einer weiteren Verschlechterung der Versorgung des Myokards.

Die Stenosen der Koronararterien können sich langsam progredient durch Größenzunahme des arteriosklerotischen Plaques entwickeln, was zu der Manifestation der Angina pectoris führt, oder es kann durch die Ruptur eines Plaques oder Auflagerung eines Thrombus zu einer plötzlichen, mehr oder weniger vollständigen Lumeneinengung mit der Manifestation eines Myokardinfarktes kommen [10].

### 1.1.4 Differentialdiagnosen

Die Symptome, welche bei der Koronaren Herzkrankheit auftreten, können auch durch andere, seltenere Ursachen als durch die Arteriosklerose der Koronararterien hervorgerufen werden. Zu diesen Differentialdiagnosen gehören unter anderem Herzklappenerkrankungen, Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal-Angina), Vaskulitiden, angeborene Anomalien, Dissektionen, aber auch Herzrhythmusstörungen, die zu einer Verkürzung der Diastole führen, und Störungen im Sauerstofftransport

(z.B. Anämie) und der Sauerstoffaufnahme (Lungenerkrankungen, Rechts-Links-Shunts). Durch sie kann es wie bei der Arteriosklerose zu einer Minderversorgung des Myokards und somit zu den typischen Symptomen der Koronaren Herzkrankheit kommen [33,64].

## 1.2 Koronarangiographie

Die Koronarangiographie ist eine Untersuchungsmethode, mit deren Hilfe das Lumen der Koronargefäße sichtbar gemacht werden kann. Sie liefert zur Zeit als einzige Methode ausreichend genaue Aussagen über die arteriosklerotisch bedingten koronaren Lumeneinengungen, deren Lokalisation und Ausmaß.

### 1.2.1 Indikationen zur Durchführung einer Koronarangiographie

Die Koronarangiographie verfolgt zwei konkrete Ziele. Zum einen die Diagnose einer stenosierenden Koronaren Herzkrankheit zu sichern bzw. auszuschließen, zum andern die Therapie der Koronaren Herzkrankheit zu steuern und die Basis für sich eventuell anschließende revaskularisierende Maßnahmen (PTCA, Bypass-Operation) zu schaffen [65]. Da es sich bei der Koronarangiographie um einen invasiven Eingriff handelt, muss die Indikation zur Durchführung unter Abwägung der möglichen Risiken und Komplikationen (s. 1.2.3) mit dem erzielten Nutzen (Verlängerung des Lebens, bzw. Verbesserung der Lebensqualität) genau gestellt werden. Man unterscheidet bei der Koronarangiographie die folgenden Indikationen [9,48]:

*Die diagnostische oder symptomatische Indikation* wird gestellt, wenn trotz umfangreicher Funktionsdiagnostik (z.B. Belastungs-EKG, Stress-Echokardiogramm) eine Koronare Herzkrankheit weder sicher zu diagnostizieren noch auszuschließen ist und sich mögliche therapeutische Konsequenzen ergeben könnten.

*Die präinterventionelle Indikation* wird gestellt, wenn bei gesicherter Diagnose einer Koronaren Herzkrankheit, eingeschränkter Leistungsfähigkeit und subjektiver Beeinträchtigung des Patienten, eine therapeutische Maßnahme (PTCA, Bypass-Operation) geplant werden muss. So z.B. bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen möglichst rasch eine Koronarangiographie erfolgen sollte [12,24] und

Patienten im akuten Myokardinfarkt [38]. Es gibt auch Hinweise auf eine mögliche bessere Prognose bei offenem Infarktgefäß nach bereits erfolgtem Myokardinfarkt (Open Artery Hypothesis), so dass auch bei Patienten nach der akuten Infarktphase die präinterventionelle Indikation zur Koronarangiographie gestellt werden kann [54,84,85,87].

*Die postinterventionelle Indikation* kann nach bereits erfolgter PTCA oder Bypass-Operation gestellt werden, wenn sich die Beschwerden des Patienten durch die Intervention nicht gebessert haben oder wenn sie nach einem freien Intervall erneut auftreten. Allerdings nur, wenn generell die Möglichkeit einer erneuten Intervention aufgrund der präinterventionellen Koronarangiographie gegeben ist [9].

*Die prognostische Indikation* ist eine relative Indikation bei jungen Patienten nach erfolgtem Myokardinfarkt, da durch die Kenntnis der Art des Gefäßbefalls die weiteren notwendigen sekundärprophylaktischen Maßnahmen wesentlich besser geplant werden können [9].

### 1.2.2 Befunde bei der Koronarangiographie

Ziel der Koronarangiographie bei koronarer Herzkrankheit ist es, Stenosierungen der Koronararterien zu lokalisieren und im Hinblick auf eine mögliche Revaskularisation (PTCA oder Bypass-Operation) zu beschreiben. Die prozentuale Reduktion des Lumendurchmessers gibt dabei den Grad der Stenosierung an. So wird eine bis zu 50%ige Durchmesserreduktion als geringgradig, eine 51 - 75%ige als mittelgradig und eine über 75%ige Stenose als hochgradig bezeichnet. Je nach Komplexizität der Stenose im Hinblick auf den Schweregrad und Machbarkeit einer PTCA unterteilt man die Stenosen noch in A-, B- und C-Stenosen. Kriterien für diese Einteilung sind unter anderem die Erreichbarkeit der Stenose mit dem Katheter, die Länge und Schlingelung der Stenose und eventuelle Einbeziehung von Seitenastabgängen [9,62].

Je nachdem wie viele der drei Hauptarterien (RCA, RIVA, RCX) mindestens mittelgradige Stenosen aufweisen, spricht man von 1-, 2- oder 3 Gefäß-Erkrankung. Dabei muss entweder das Hauptgefäß oder ein wesentlicher, für die Myokarddurchblutung bedeutender Seitenast stenosiert sein. Der linke Hauptstamm hat eine besondere Bedeutung, da bei seiner Stenosierung gleich zwei der drei

Gefäßsysteme betroffen sind, bei einem ausgeprägten Linksversorgungstyp ist sogar die gesamte Myokarddurchblutung gefährdet.

### 1.2.3 Risiken und Komplikationen

Bei der Durchführung der Koronarangiographie kann es, wenn auch prozentual gesehen selten, zu mitunter schwerwiegenden Komplikationen kommen. Dabei nimmt das Risiko mit Zunahme des Alters des Patienten, des Ausmaßes der Erkrankung und mit abnehmender Ejektionsfraktion zu. Man muss zwischen peripheren und systemischen Komplikationen unterscheiden. Zu den ernststen systemischen Komplikationen gehören Tod, Myokardinfarkt, zerebrale Embolie, Kammerflimmern, Asystolie, akute kardiale Dekompensation mit Lungenödem und Kontrastmittelunverträglichkeiten, wobei die Mortalitätsrate bei ungefähr 0,1% liegt. In großen Zentren mit hoher Fallzahl und Erfahrung ist die Mortalität allerdings niedriger [4,36,37]. Zu den peripheren Komplikationen muss man Hämatome, Aneurysmata spuria, arterio-venöse Fisteln, arterielle Thrombosen, Läsionen peripherer Nerven und die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention an der Punktionsstelle zählen [8,9,19,43,47,48].

Aufgrund der teils sehr schwerwiegenden Komplikationen darf die Indikation zur Durchführung einer Koronarangiographie nicht leichtfertig gestellt werden.

### 1.3 Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie (PTCA)

Mit der Perkutanen Transluminalen Koronaren Angioplastie (PTCA) steht der Kardiologie neben der Bypass-Chirurgie ein weitverbreitetes invasives Verfahren zur Verfügung, mit welchem die Perfusion arteriosklerotisch veränderter Koronararterien gesteigert werden kann. Bereits 1977 führte Andreas Grüntzig in Zürich die erste Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie am Menschen erfolgreich mit einem Ballonkatheter durch [29-31]. Dabei waren seine Katheter noch relativ steif und dick, so dass nur sehr proximale Koronarsegmente erreicht werden konnten. Simpson verbesserte die Methode von Grüntzig 1982 noch erheblich durch die Einführung eines steuerbaren Führungsdrahtes, mit dem es auch möglich war, durch stark gewundene und in peripher gelegene Segmente vorzudringen [74]. Seitdem sind die Katheter weiter

flexibler und dünner geworden, so dass heute nahezu jeder Abschnitt des Koronargefäßsystems mit dem Katheter erreicht werden kann. Im Jahr 2000 wurden alleine in der Bundesrepublik Deutschland 180.336 PTCA durchgeföhrt. Gegenüber 1991 mit 44.528 PTCA hat sich damit die Anzahl mehr als vervierfacht [45].

### 1.3.1 Beurteilung des Erfolges der PTCA

Die PTCA gilt als erfolgreich, wenn die Verminderung des Lumendurchmessers halbiert wird und gleichzeitig eine Reduktion der Stenose auf unter 50% ohne interventionsbezogene Komplikationen erreicht wird [21,62]. Dabei kann die Beurteilung der Reststenose visuell oder computergestützt erfolgen. Allerdings kann eine durch die PTCA verursachte Dissektion eine genaue Bestimmung des Dilatationserfolges unmöglich machen. In solchen Fällen kann eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung zur genauen Darstellung der Gefäßbeschaffenheit durchgeföhrt werden [26].

Nach der PTCA sollte der Patient in Ruhe und unter Belastung beschwerdefrei sein. Da nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille die Koronardurchblutung mit der vierten Potenz der Radiuserweiterung ansteigt, können allerdings auch schon angiographisch geringe Erweiterungen der Stenose zu beträchtlichen funktionellen Besserungen und sogar Beschwerdefreiheit führen, obwohl die PTCA nach den oben genannten Kriterien nicht erfolgreich war [34].

### 1.3.2 Risiken und Komplikationen

Grundsätzlich können bei der PTCA alle Komplikationen auftreten, wie sie auch bei der diagnostischen Koronarangiographie auftreten können (s. 1.2.3). Da aber bei der PTCA zusätzlich direkt im Koronargefäß gearbeitet wird und die Ballondilatation zu einer Ruptur des arteriosklerotischen Plaques mit möglicher Embolie führt, kommt es häufiger zu bedeutsamen Komplikationen wie dem akuten Koronarverschluss, dem akuten Myokardinfarkt und auch zum Tod als bei der alleinigen Koronarangiographie. Zusammengekommen treten diese bedeutsamen Komplikationen bei der reinen PTCA in 3 – 5 % aller Patienten auf [9,17,27,47,52,60,82].

Gefäßverschlüsse während der PTCA gehören zu den häufigsten Komplikationen. Ursachen können sein: der Plaqueeinriss mit Ablösen von Plaqueeanteilen, die das Gefäß verschließen, die Entstehung eines mechanisch induzierten Koronarspasmus, die Entstehung eines subendothelialen Hämatoms oder die Bildung eines lokalen Thrombus [15,34]. Tödliche Myokardinfarkte durch akuten Koronarverschluss treten bei 0,1 - 1,0 % der Patienten auf. Nichttödliche Myokardinfarkte werden bei 1,1 – 4,3 % der Patienten verzeichnet. Es sollte deshalb die Möglichkeit zur sofortigen koronarchirurgischen Intervention bestehen [21]. Die Versorgung eines akuten Gefäßverschlusses durch eine Bypass-Operation muss bei 1,0 – 2,7 % der Patienten durchgeführt werden [17,27,52,60,82].

Die peripheren Komplikationen entsprechen den auch schon bei der Koronarangiographie beschriebenen (Hämatome, arterio-venöse Fisteln, arterielle Thrombosen, Aneurysmata spuria), doch treten diese bei der PTCA aufgrund größerer Schleusen, welche länger im Gefäß verweilen, mit bis zu 9% deutlich häufiger auf [8,9,21]. Neue Systeme zum Verschluss der Punktionsstelle, wie z.B. der Punktionsverschluss mittels Kollagen oder intraarteriellem Polymeranker, sollen die Rate lokaler Komplikationen vermindern [9,21,41].

Neben den beschriebenen Komplikationen können auch technische Schwierigkeiten dahingehend auftreten, dass der Führungskatheter nicht platzierbar ist oder die Stenose nicht mit dem Führungsdraht oder Ballonkatheter erreicht oder passiert werden kann.

### 1.3.3 Weitere interventionelle Angioplastieverfahren

Eine besonderes Verfahren bei der PTCA ist die Stentimplantation. Mit diesem Verfahren wurden in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2000 über 68% der Koronarinterventionen durchgeführt [45].

## 1.4 Die Restenose

### 1.4.1 Definition

In der Literatur findet sich keine einheitliche, sondern zahlreiche verschiedene Definitionen, ab wann eine erneute Zunahme der Stenosierung nach durchgeführter PTCA als Restenose zu bezeichnen ist. Das National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) in den USA hat alleine vier verschiedene Definitionen veröffentlicht [35,69]:

- 1) Zunahme der nach PTCA verbleibenden Reststenose um mindestens 30%
- 2) Zunahme der Stenose von nach der PTCA kleiner 50% auf über 70%
- 3) Zunahme der Stenose bis auf 10% oder weniger des Prä-PTCA-Zustandes
- 4) Verlust von 50% der durch die PTCA erreichten Steigerung des Lumendurchmessers

Diese Reichhaltigkeit an verschiedenen Definitionen führt dazu, dass die Restenosehäufigkeiten in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben werden [69].

### 1.4.2 Ätiologie

Die Dilatation der Koronararterie bei der PTCA verursacht Verletzungen des Gefäßes, welche wiederum zu einer teilweisen Einengung des Lumens führen. Diese erneute Einengung und der damit einhergehende Verlust des durch die PTCA gewonnenen Lumendurchmessers können dabei durchaus Ausmaße annehmen, welche von klinischer Bedeutung sind. Die Vorgänge in der Gefäßwand bei der Entstehung dieser Restenose seien hier nun kurz beschrieben. Hierbei sind im Wesentlichen die folgenden Faktoren zu unterscheiden [13]:

Durch die mechanische Überdehnung des Gefäßes bei der Dilatation kommt es zu einer frühen elastischen Retraktion. Die Verletzung des Endothels führt zur Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten mit folgender Thrombusbildung. Die Thrombozyten sezernieren den Plättchen-Wachstumsfaktor PDGF (platelet derived growth factor) und führen damit zu einer Aktivierung von Makrophagen und Proliferation von glatten Muskelzellen. Die Muskelzellen wandern dabei aus der Media in Richtung Intima und es kommt zu einer Neointimabildung mit Hyperplasie der Gefäßwand [44,55]. Neben der Proliferation trägt auch eine verminderte Apoptose der glatten Muskelzellen zur

Gefäßwandhyperplasie bei [6]. Außerdem kommt es zu einem späten Gefäßremodelling, einer Retraktion der Adventitia und damit zu einer weiteren Abnahme des Gefäßdurchmessers [7,66]. Dieser letzte Mechanismus soll bei der konventionellen Ballondilatation den größten Beitrag zur Entstehung der Restenose haben [49].

### 1.4.3 Auftreten einer Restenose

Das Auftreten einer Restenose nach PCTA ist zeitlich nicht sehr variabel. So beginnt der Prozess direkt nach der Ballondilatation und angiographisch kontrollierte Studien haben gezeigt, dass die Entstehung der Restenose nach konventioneller Ballondilatation nach 3 – 6 Monaten abgeschlossen ist und sie ab dann nur noch geringgradig zunimmt [16,53,70]. Aufgrund dieses zeitlich begrenzten Ablaufes ist es sinnvoll, Untersuchungen zur Diagnostik einer Restenose erst nach diesem Zeitintervall durchzuführen [16].

Man kann heute davon ausgehen, dass die Restenoserate sechs Monate nach einfacher Ballondilatation im Bereich zwischen 30 und 45% liegt. Dabei muss man aber bedenken, dass die angiographisch diagnostizierte Restenose nicht vollständig mit dem erneuten Auftreten von Symptomen korreliert. So zeigten Rupprecht et al. 1998, dass nur bei 60% der Patienten, die erneut symptomatisch wurden, eine Restenose diagnostiziert werden konnte, aber auch bei 20% der Patienten ohne erneute Symptomatik eine Restenose gefunden werden konnte [61].

Es lässt sich auch nicht genau vorhersagen, welcher Patient oder welches Gefäß von einer Restenose betroffen sein wird [44]. Allerdings können verschiedene Parameter die Wahrscheinlichkeit für eine Restenose günstig oder ungünstig beeinflussen. So zeigen Patienten mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Mehrfach-PTCAs, langstreckiger Stenose, Gefäßverschluss und Stenose im Bypass-Graft eine höhere Rate an Restenosen.

### 1.4.4 Neue Wege der Prävention und Behandlung

Um die relativ hohe Restenoserate nach konventioneller Ballondilatation zu verringern, sind verschiedene neue Verfahren entwickelt worden. So kann durch die *Stentimplantation* die Restenoserate deutlich gesenkt werden [23,67,73], weshalb dies auch eine anerkannte Indikation für die Behandlung einer bereits aufgetretenen Restenose darstellt. Doch auch nach Stentimplantation kann es durch Neointimabildung zu Intra-Stent-Restenosen kommen, welche dann nach Behandlung wieder eine relativ hohe Restenoserate von 37 – 57% aufweisen [51].

Eine weitere Senkung der Restenoserate kann mit *medikamentenbeschichteten Stents* erzielt werden. Serruys et al. beschrieben 1998 in der BENESTENT-II-Studie [72] eine Restenoserate von nur 16% bei der Verwendung von heparinbeschichteten Stents. Sousa et al. berichteten 2001 sogar, dass nach Verwendung von Stents, die mit Rapamycin (Sirolimus) beschichtet waren, bei keinem Patienten der Studie nach einem Follow-up von einem Jahr eine relevante Restenose zu beobachten war [76,77].

Ein anderer Ansatz zur Verringerung der Restenoserate ist die *Brachytherapie*, die nur noch bei der Behandlung der In-Stent-Rezidivstenose angewendet wird. Dabei wird eine  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Strahlenquelle an den Ort der Dilatation gebracht und dort 2 – 4 Minuten belassen. Dies soll die Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen hemmen. Auch dieses Verfahren konnte die Restenoserate signifikant senken [79,80]. Allerdings zeigten die Ergebnisse nach drei Jahren im Vergleich zu denen nach sechs Monaten eine doppelt so hohe Restenoserate, was die Vermutung nahe legt, dass der Restenoseprozess durch die Brachytherapie zwar verzögert, aber keinesfalls verhindert wird [80].

Die Behandlung der Restenose ist generell wieder durch eine konventionelle Ballondilatation möglich, allerdings ist die Restenose eine anerkannte Indikation für die Stentimplantation. Doch auch dieser sind in Abhängigkeit von der Morphologie der Restenose Grenzen gesetzt. So ist dann bei einigen Patienten eine Revaskularisation durch eine Bypass-Operation nicht zu umgehen. Dies ist besonders bei nicht rekanalisierbaren Verschlüssen, hauptstammnahen Läsionen oder sehr ausgedehnten Restenosierungen der Fall.

## 1.5 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Die oben beschriebene Problematik der Restenose nach konventioneller Ballondilatation wirft die Frage auf, wie sich diese unter Beachtung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Patienten am besten diagnostizieren lässt. Dabei sind nicht die Patienten von besonderer Bedeutung, die wieder symptomatisch werden, sondern gerade die Patienten ohne erneute Symptomatik aber trotzdem vorhandener Restenose. Invasive Untersuchungen wie die Koronarangiographie sind im Hinblick auf die Diagnose einer Restenose zwar sehr genau, sie haben aber auch ein nicht zu vernachlässigendes Risiko für den Patienten, was teilweise schwerwiegende Komplikationen angeht, und lassen auch nicht unerhebliche Kosten entstehen. Es muss also geklärt werden, wann es gerechtfertigt ist, das Risiko einer Koronarangiographie einzugehen, und wann darauf verzichtet werden kann.

Die Zielsetzung dieser Arbeit war nun zu untersuchen, ob Patienten von der routinemäßigen Durchführung einer Kontroll-Koronarangiographie sechs Monate nach der Durchführung einer konventionellen Ballondilatation profitieren und es somit gerechtfertigt ist, routinemäßig bei jedem Patienten nach erfolgter PCTA sechs Monate später eine solche durchzuführen.

Hierzu wurden zwei Gruppen von Patienten, bei welchen eine PTCA erfolgreich durchgeführt worden war, verglichen, wobei in der einen Gruppe routinemäßig eine Kontroll-Koronarangiographie nach sechs Monaten durchgeführt wurde, in der anderen hingegen nicht. Das Augenmerk dieser Arbeit lag dabei besonders auf den nach der PTCA möglicherweise auftretenden klinischen Ereignissen. Es wurde erhoben, wie viele erneute Koronarangiographien und PTCAs bei dem Patienten durchgeführt wurden, ob es zum Auftreten eines Myokardinfarktes kam, ob sich der Patient einer Bypass-Operation unterziehen musste und ob der Patient bei Abschluss der Follow-up-Zeit noch lebte. Durch die Erhebung dieser Daten sollte ermittelt werden, ob in einer der beiden Patientengruppen die Mortalität, aber auch die Inzidenz neuer Myokardinfarkte signifikant niedriger war. Anhand dieser Daten sollte ein eventueller Profit durch eine routinemäßig durchgeführte Koronarangiographie bei Patienten im Zustand nach erfolgreicher PTCA nachgewiesen oder ausgeschlossen werden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patienten

Die Studie wurde an zwei universitären Zentren durchgeführt. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden auf zwei Gruppen aufgeteilt. Der Gruppe A wurden die Patienten der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Aachen und der Gruppe B die Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik C des Universitätsklinikums Münster zugewiesen.

#### 2.1.1 Einschlusskriterien

Die Patienten der Gruppe A stammen aus einem Patientenkollektiv, welches aus den ersten 250 aufeinanderfolgenden Patienten männlichen oder weiblichen Geschlechts jeden Alters besteht, bei denen ab dem 06.01.1992 bis zum 06.08.1992 in der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Aachen eine Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie (PTCA) durchgeführt worden war. Voraussetzung zum Einschluss in die Studie war, dass die PTCA erfolgreich durchgeführt worden war (s. 1.3.1). Dies traf auf 207 Patienten (♂: 169, ♀: 38) aus diesem Kollektiv zu, welche somit in die Studie eingeschlossen werden konnten und die Studienpopulation bilden.

In Gruppe B wurden Patienten eingeschlossen, bei denen in der Medizinischen Klinik und Poliklinik C des Universitätsklinikums Münster erfolgreich eine PTCA durchgeführt worden war und die nach einem Matching (s.u.) bestmöglich zu einem Patienten aus Gruppe A passten. Somit wurden ebenfalls 207 Patienten eingeschlossen.

#### 2.1.2 Erhobene Daten

Von den Patienten der beiden Gruppen wurden folgende Daten erhoben:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Datum der PTCA

- Gefäßsegment der dilatierten Stenose
- Stenosierung des Lumens vor PTCA in Prozent
- Stenosierung des Lumens nach PTCA in Prozent
- Ausmaß der KHK (1-3 Gefäß-KHK)
- Ejektionsfraktion des linken Ventrikels
- Postanschrift

### 2.1.3 Matching

Den 207 Patienten aus Gruppe A wurde jeweils ein Patient der Medizinischen Klinik und Poliklinik C des Universitätsklinikums Münster zugeteilt, wobei die Patienten aus der elektronischen Datenbank des Herzkatheterlabors herausgesucht wurden. Bei diesen Patienten war ebenfalls eine PTCA erfolgreich durchgeführt worden.

Die Patientenpaare wurden nach folgenden Kriterien zusammengestellt. In den Paaren mussten das Geschlecht, das dilatierte Gefäßsegment und das Ausmaß der Koronaren Herzkrankheit (1-, 2- oder 3-Gefäß-KHK) exakt übereinstimmen. Das Patientenalter und das Datum der PTCA sollten innerhalb der Patientenpaare so genau wie möglich übereinstimmen. Ziel des Matching-Verfahrens war es, die beiden Patientengruppen in der Fragestellung optimal miteinander vergleichbar zu machen.

Nach bestmöglich durchgeführtem Matching betrug der Mittelwert der Abweichung vom Alter  $4,99 \pm 3,85$  Jahre (Range: 0-28), der Mittelwert der Abweichung des PTCA-Datums betrug  $145,48 \pm 167,38$  Tage (Range: 0-1156). Tabelle 1 zeigt die Verteilung der Matchingkriterien unter den jeweils 207 Patienten beider Gruppen.

Tab. 1: Verteilung der Matchingkriterien unter den Patienten beider Gruppen

<b>Geschlecht</b>	n	%
weiblich	38	18,4
männlich	169	81,6
<b>Ausmaß der Koronaren Herzkrankheit</b>	n	%
1-Gefäß-KHK	108	52,2
2-Gefäß-KHK	65	31,4
3-Gefäß-KHK	34	16,4
<b>Gefäßsegment der initialen PTCA</b>	n	%
RIVA	104	50,2
RCX	43	20,8
RCA	53	25,6
Ramus intermedius	1	0,5
Bypass-Graft	6	2,9
<b>Alter bei initialer PTCA</b>		
Gruppe A	58,0 ± 8,7 a (Range: 33 – 77)	
Gruppe B	58,4 ± 8,3 a (Range: 34 – 77)	

## 2.2 Follow-up

Um zu untersuchen, ob Patienten von der routinemäßigen Durchführung einer Kontroll-Koronarangiographie sechs Monate nach der Durchführung einer konventionellen Ballondilatation profitieren und es somit gerechtfertigt ist, routinemäßig bei jedem Patienten nach erfolgter PCTA sechs Monate später eine solche durchzuführen, wurde der Verlauf der Patienten der beiden Gruppen retrospektiv dokumentiert. Dieses Follow-up wird nun im Folgenden näher beschrieben.

### 2.2.1 Zu ermittelnde Daten

Durch das Follow-up sollten folgende Daten aus dem Verlauf des Patienten nach der erfolgreichen PTCA ermittelt werden, anhand welcher die Fragestellung der Arbeit untersucht werden sollte:

- Anzahl und Datum erneut durchgeführter Koronarangiographien
- Anzahl und Datum erneut durchgeführter PTCAs
- Gefäßsegment, in dem eine neue PTCA durchgeführt worden ist
- Anzahl und Datum neu aufgetretener Myokardinfarkte

- Gefäßsegment, in dessen Versorgungsgebiet es zu einem Myokardinfarkt gekommen ist
- Anzahl und Datum neu durchgeführter Bypass-Operationen
- Gefäßsegment, welches mit einen Bypass versorgt worden ist
- gegebenenfalls Todesdatum und Todesursache

### 2.2.2 Vorgehen und Durchführung

Zur Erhebung der Daten wurde sämtlichen Patienten der beiden Gruppen per Post ein Fragebogen mit der Bitte um Rücksendung zugeschickt. Dabei wurde die Postanschrift dem jeweiligen Protokoll der PTCA entnommen. Wenn die Postanschrift des Patienten nicht dokumentiert war, wurde Auskunft bei den einweisenden Ärzten eingeholt.

Bei fehlender Rücksendung, wie auch bei unvollständiger Ausfüllung des Fragebogens wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und um Rücksendung des ausgefüllten Fragebogens gebeten. Gegebenenfalls wurde der Fragebogen am Telefon zusammen mit dem Patienten ausgefüllt. Waren durch dieses Vorgehen die erforderlichen Informationen nicht zu erlangen, so wurden im nächsten Schritt die behandelnden Hausärzte oder Kardiologen telefonisch oder auch schriftlich um Auskunft gebeten. Waren auch durch dieses ergänzende Verfahren keine Informationen über einen Patienten zu erlangen, wurde versucht, bei der zuständigen Krankenkasse an Informationen über die aktuelle Postanschrift und die zur Zeit behandelnden Ärzte zu gelangen. Als Letztes wurde in Einzelfällen in bundesweiten Telefonregistern und beim zuständigen Einwohnermeldeamt nach dem Verbleib des Patienten gefahndet.

Durch dieses Vorgehen konnten komplette Informationen für 182 (87,9 %) Patienten in Gruppe A und 190 (91,8 %) Patienten in Gruppe B von jeweils insgesamt 207 Patienten erhoben werden. Die Patienten mit unvollständigem oder nicht zu erhebendem Follow-up wurden bei der Studie nicht berücksichtigt.

Der gesamte Beobachtungszeitraum begann am 06.01.1992 mit der ersten in dieser Studie berücksichtigten PTCA und endete am 02.10.2000 mit dem Abschluss der Datenerhebung.

### 2.2.3 Fragebogen

Anhand des Fragebogens wurden folgende Informationen von den Patienten erfragt:

- Kam es zu einer unmittelbaren Beschwerdelinderung nach der PTCA?
  - o wenn ja, kam es daraufhin zu einer erneuten Zunahme der Beschwerden innerhalb von sechs Monaten?
- Wurden weitere Herzkatheteruntersuchungen nach der PTCA durchgeführt?
  - o Angabe von Datum und durchführendem Krankenhaus,
  - o Koronarangiographie oder PTCA?
- Trat ein Myokardinfarkt nach der PTCA auf?
  - o Angabe von Datum und behandelndem Krankenhaus
- Wurde eine Bypass-Operation nach der PTCA durchgeführt?
  - o Angabe von Datum und durchführendem Krankenhaus,
- Anschrift des zur Zeit behandelnden Hausarztes
- Telefonnummer für eventuelle Rückfragen

### 2.2.4 Validierung der Daten

Die anhand des Fragebogens ermittelten Daten über aufgetretene Myokardinfarkte und durchgeführte Koronarangiographien, PTCAs und Bypass-Operationen wurden nach der Erhebung noch weiter validiert. Es wurden alle in den Fragebögen angegebenen Krankenhäuser und Ärzte angeschrieben, mit der Bitte um Zusendung sämtlicher Arztbriefe, Katheter-Protokolle und Operationsberichte der entsprechenden Patienten. Außerdem wurden die Daten mit den Krankenakten der Patienten in den Archiven der beiden Kliniken verglichen. Dadurch wurden die vorher durch die Patientenfragebögen gewonnen Informationen durch die Angaben aus den offiziellen Berichten korrigiert und ergänzt, um so die Genauigkeit der Informationen zu optimieren, anhand welcher die Fragestellung der Arbeit untersucht werden sollte.

### **2.3 Definition der Zielgrößen**

In dieser Studie wurden die während der Follow-up-Zeit aufgetretenen klinischen Ereignisse Myokardinfarkt und Tod und die neu durchgeführten Koronarangiographien, PTCA's und Bypass-Operationen ermittelt. Dabei wurden als primäre Zielgrößen dieser Studie die Anzahl der neu aufgetretenen Myokardinfarkte und der während der Follow-up-Zeit eingetretenen Todesfälle definiert. Die Ereignisse Myokardinfarkt und Tod wurden zusätzlich zu einer Zielgröße zusammengefasst, die den Endpunkt einer Überlebensfunktion darstellt. Die sekundären Zielgrößen wurden definiert als die Anzahl der neu durchgeführten Koronarangiographien, PTCA's und Bypass-Operationen.

### **2.4 Kriterien zur Durchführung einer erneuten Koronarangiographie**

In den beiden an der Studie teilnehmenden Kliniken in Aachen und Münster gab es zu der Zeit, in der die initialen PTCA's durchgeführt wurden, unterschiedliche Vorgehensweisen, wie nach einer PTCA weiter verfahren wurde. Die Unterschiede bestanden darin, ob und zu welchem Zeitpunkt eine erneute Diagnostik mittels einer Koronarangiographie durchgeführt wurde. Aufgrund dieser unterschiedlichen Strategien ist es im Rahmen dieser Arbeit möglich, zu untersuchen, ob die Patienten von einer der beiden Strategien nach einer PTCA im Hinblick auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis mehr profitiert haben, oder ob sich kein Unterschied durch die Anwendung verschiedener Strategien bemerkbar gemacht hat.

#### **2.4.1 Medizinische Klinik I des Universitätsklinikums Aachen**

An der Medizinische Klinik I des Universitätsklinikums Aachen wurde eine erneute Koronarangiographie nur durchgeführt, wenn es bei dem Patienten wieder zum Auftreten von Symptomen (z.B. pektanginöse Beschwerden) gekommen war. Koronarangiographien wurden somit nicht routinemäßig vorgenommen.

#### 2.4.2 Medizinische Klinik und Poliklinik C des Universitätsklinikums Münster

Am Universitätsklinikum Münster wurde bei jedem Patienten, bei dem eine PTCA durchgeführt worden war, nach 6 Monaten routinemäßig eine Koronarangiographie vorgenommen. Diese wurde auch durchgeführt, sollten keine erneuten Symptome aufgetreten sein. Bei Auftreten erneuter Symptome vor der geplanten Koronarangiographie wurde diese dementsprechend früher durchgeführt. Die elektiven Koronarangiographien wurden dabei nicht nur im Universitätsklinikum Münster vorgenommen, sondern auch in kardiologischen Abteilungen anderer Krankenhäuser.

### 2.5 Statistik

Für die statistischen Berechnungen wurde das „Statistical-Package-for-Social-Sciences“ (SPSS für Windows, Version 10.0.7) verwendet.

Die Daten wurden deskriptiv in Prozent und als arithmetisches Mittel dargestellt.

Zum Vergleich der nicht-parametrischen Daten der primären und sekundären Zielereignisse wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet.

Die Analyse der Überlebenszeitfunktion nach Kaplan-Meier wurde mit dem Log-Rank-Test durchgeführt.

Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ( $p=0,05$ ) gewählt. Die Daten dieser Studie wurden nach der Methode Intent-to-treat analysiert, somit wurden alle Patienten unabhängig von dem Matching und auch Patienten, die das Studienprotokoll verletzten, in die Auswertung eingeschlossen. Dies war der Fall, wenn bei Patienten der Gruppe B keine routinemäßige Koronarangiographie durchgeführt worden war.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Vorstellung des Patientenkollektivs**

In die Studie wurden 414 Patienten eingeschlossen, wovon die 207 Patienten aus Aachen Gruppe A bildeten und die zu Gruppe A gematchten 207 Patienten aus Münster Gruppe B. Nach durchgeführtem Follow-up waren von 372 (89,9%) Patienten Informationen vorhanden. Dabei verblieben in Gruppe A 182 (87,9%) und in Gruppe B 190 (91,8%) Patienten mit vollständigem Follow-up. Die Daten dieser 372 Patienten wurden nun in dieser Analyse statistisch untersucht, wobei die Daten der beiden Gruppen miteinander verglichen wurden.

In Gruppe A wurden insgesamt 148 (81,3%) männliche und 34 (18,7%) weibliche Patienten untersucht, in Gruppe B waren es 156 (82,1%) männliche und 34 (17,9%) weibliche Patienten. Das Durchschnittsalter der Patienten bei Durchführung der initialen PTCA betrug  $58,3 \pm 8,8$  Jahre in Gruppe A und  $58,6 \pm 8,0$  Jahre in Gruppe B, wobei das Alter der Patienten von 33 bis zu 77 Jahren bzw. 35 bis zu 77 Jahren variierte.

Vor der initialen PTCA wurde bei allen Patienten der Schweregrad der Koronaren Herzkrankheit festgestellt. In Gruppe A fanden sich 97 (53,3%) Patienten mit einer 1-Gefäß-KHK, 54 (29,7%) Patienten mit einer 2-Gefäß-KHK und 31 (17,0%) Patienten mit einer 3-Gefäß-KHK. In Gruppe B wurde bei 105 (55,3%) Patienten eine 1-Gefäß-KHK, bei 55 (28,9%) eine 2-Gefäß-KHK und bei 30 (15,8%) eine 3-Gefäß-KHK diagnostiziert.

Die Verteilung der verschiedenen Gefäßsegmente, in welchen die initiale PTCA durchgeführt worden ist, sieht in den beiden Gruppen wie folgt aus. In Gruppe A entfallen 89 (48,9%) auf den R. interventricularis anterior und seine Äste, 39 (21,4%) auf den R. circumflexus und seine Äste, 47 (25,8%) auf die A. coronaria dextra und ihre Abgänge und 6 (3,3%) auf Aorto-coronare-Venen-Bypässe. In Gruppe B erfolgte bei 96 (50,5%) Patienten die initiale PTCA im R. interventricularis anterior und seinen Ästen, bei 39 (20,5%) Patienten im R. circumflexus und seinen Ästen, bei 50 (26,3%) Patienten in der A. coronaria dextra und ihren Abgängen und bei 4 (2,2%) Patienten in

Aorto-Coronaren-Venen-Bypässen. Einmal (0,5%) wurde in beiden Gruppen im R. intermedius dilatiert.

Die durchschnittliche Follow-up-Dauer, als die Zeit zwischen initialer PTCA und Abschluss der Datenerhebung, betrug in Gruppe A  $2610 \pm 459$  Tage mit einer Reichweite von 63 bis zu 3066 Tagen. In Gruppe B lag die durchschnittliche Follow-up-Dauer bei  $2567 \pm 473$  Tagen mit einer Reichweite von 30 bis zu 3303 Tagen. Dabei ist das Ende der Datenerhebung entweder das Datum, an dem der Fragebogen vom Patienten vollständig ausgefüllt worden ist, oder an dem die Informationen durch ergänzende Maßnahmen vollständig erlangt waren. In Abbildung 1 wird noch einmal die Follow-up-Dauer in den beiden Gruppen verglichen. Man erkennt einerseits die sehr gute Übereinstimmung zwischen den beiden Gruppen und andererseits das sehr enge Zeitintervall, in dem die Follow-up-Dauer des größten Anteils der Patienten liegt.

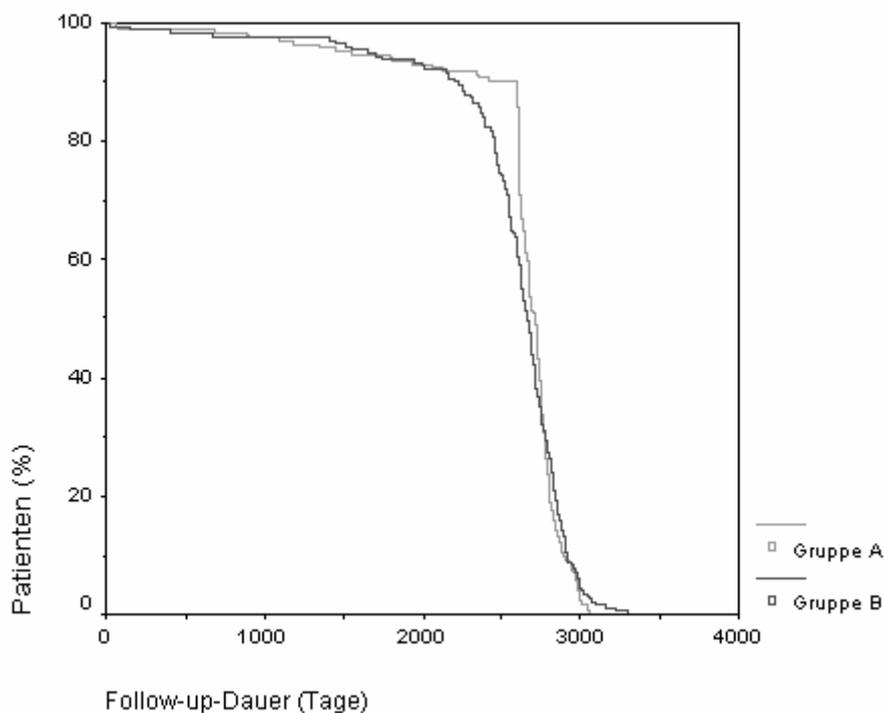


Abb.1: Follow-up-Dauer im Vergleich zwischen Gruppe A und B. Kumulative Häufigkeit der Patienten nach Kaplan-Meier-Überlebenskurve.

In Tabelle 2 sind die gerade beschriebenen Charakteristika der beiden Gruppen A und B nach erfolgreichem Follow-up nochmals vergleichend gegenübergestellt.

Tab.2: Vergleich der Charakteristika der beiden Gruppen nach erfolgreichem Follow-up

	<b>Gruppe A</b>		<b>Gruppe B</b>	
<b>Anzahl der Patienten</b>	182		190	
<b>Geschlecht</b>	n	%	n	%
weiblich	34	18,7	34	17,9
männlich	148	81,3	156	82,1
<b>Alter bei initialer PTCA</b>	58,3 ± 8,8 a (Range: 33 – 77)		58,6 ± 8,0 a (Range: 35 – 77)	
<b>Ausmaß der KHK</b>	n	%	n	%
1-Gefäß-KHK	97	53,3	105	55,3
2-Gefäß-KHK	54	29,7	55	28,9
3-Gefäß-KHK	31	17,0	30	15,8
<b>Gefäßsegment</b>	n	%	n	%
RIVA	89	48,9	96	50,5
RCX	39	21,4	39	20,5
RCA	47	25,8	50	26,3
Ramus intermedius	1	0,5	1	0,5
Bypass-Graft	6	3,3	4	2,2
<b>Follow-up-Dauer</b>	2610 ± 459 d (Range: 63 – 3066)		2567 ± 473 d (Range: 30 – 3303)	

### 3.2 Klinische Ereignisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der primären (Myokardinfarkt und Todesfall) und sekundären (Koronarangiographie, PTCA und Bypass-Operation) Zielgrößen dargestellt. Die beiden Gruppen A und B werden anhand der verschiedenen klinischen Ereignisse miteinander verglichen, um so Schlussfolgerungen auf die Fragestellung zu ziehen.

## 3.2.1 Koronarangiographien

Insgesamt wurden 173 Koronarangiographien in Gruppe A und 384 Koronarangiographien in Gruppe B durchgeführt, der Unterschied ist mit  $p < 0,001$  signifikant. Pro Patient sind das durchschnittlich 0,95 bzw. 2,02, was einem Verhältnis von 1:2,13 entspricht, wobei in Gruppe A 96 (53,3%) Patienten und in Gruppe B 169 (88,9%) Patienten eine oder mehrere erneute Koronarangiographien erhalten haben ( $p < 0,001$ ). In Abbildung 2 ist dargestellt, bei wie vielen Patienten der beiden Gruppen jeweils eine bestimmte Anzahl an Koronarangiographien durchgeführt worden ist. Dabei fällt auf, dass in Gruppe A die Zahl der Patienten ohne Koronarangiographie mehr als vierfach höher als in der Vergleichsgruppe ist. Außerdem befinden sich nur in Gruppe B Patienten mit sieben oder acht erneuten Koronarangiographien während des Follow-ups, während diese in Gruppe A nicht zu finden sind.

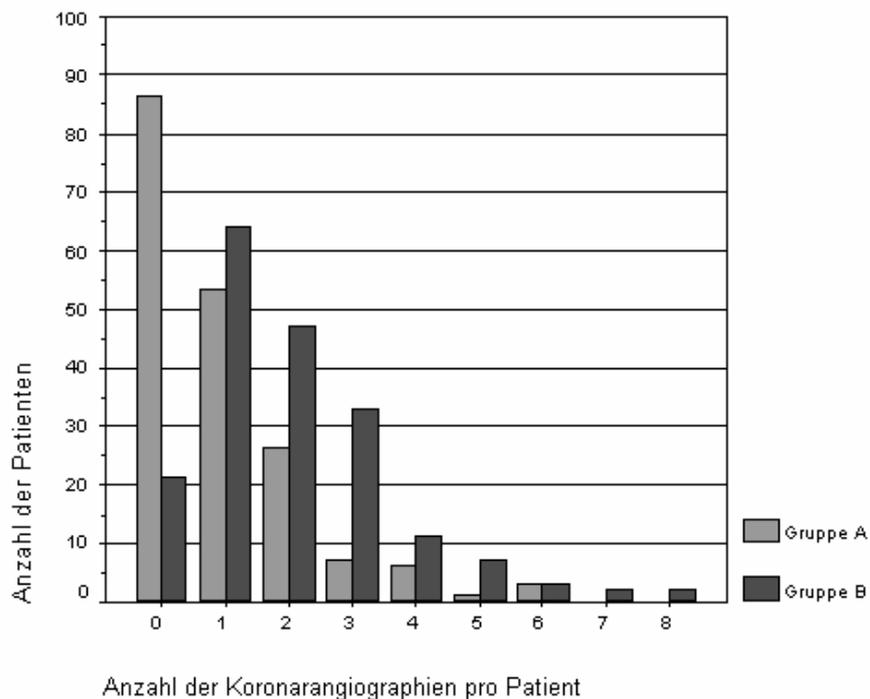


Abb. 2: Anzahl von Patienten mit bestimmter Anzahl an Koronarangiographien in beiden Gruppen.

In Abbildung 3 ist die Zeit dargestellt, bis bei einem Patienten eine erneute Koronarangiographie durchgeführt worden ist. Ganz deutlich ist der zu erwartende Anstieg bei der Zeit zwischen 150 und 200 Tagen in Gruppe B zu sehen. In diesem Zeitraum wurden die routinemäßigen Koronarangiographien durchgeführt, welche in Gruppe A unterblieben.

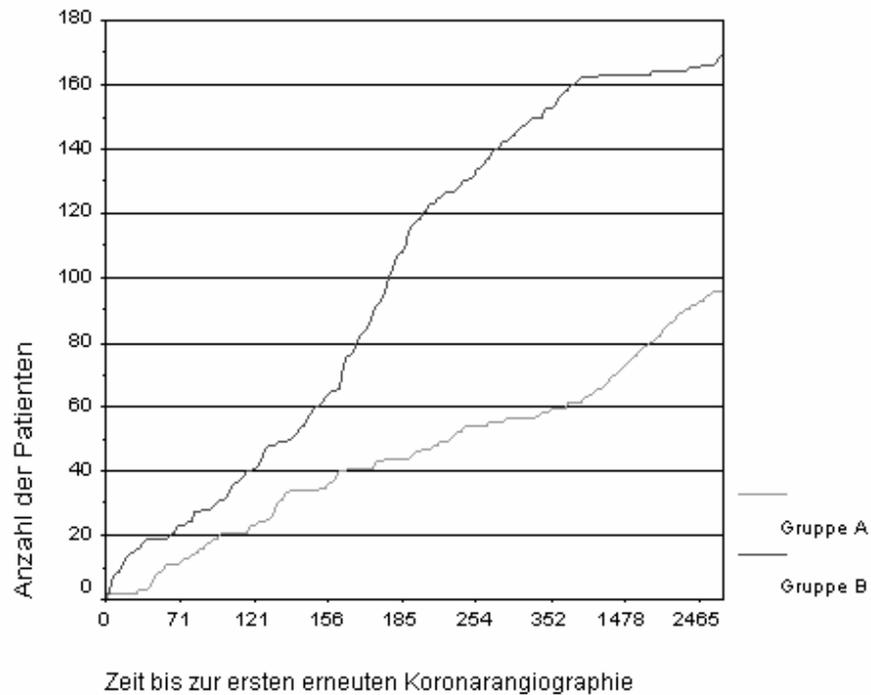


Abb. 3: Anzahl der Patienten mit erneut durchgeführter Koronarangiographie bezogen auf die Dauer des Follow-ups.

## 3.2.2 PTCA's

Während der Dauer des Follow-ups wurden bei den Patienten der Gruppe A insgesamt 70 PTCA's durchgeführt, in Gruppe B waren es 210 erneute PTCA's, was einem Verhältnis von 1:3 entspricht. Dies ist mit  $p < 0,001$  signifikant. In Gruppe A unterzogen sich 45 (24,7%) Patienten einer oder mehrerer PTCA's, in Gruppe B waren dies 102 (53,7%) Patienten ( $p < 0,001$ ). In Abbildung 4 ist dargestellt, bei wie vielen Patienten der beiden Gruppen jeweils eine bestimmte Anzahl an PTCA's durchgeführt worden ist. In der Abbildung wird deutlich, dass in Gruppe B nicht nur insgesamt mehr PTCA's sondern auch bei mehr Patienten multiple erneute PTCA's durchgeführt worden sind. In Abbildung 5 ist noch einmal vergleichend die Anzahl der Patienten in den beiden Gruppen mit erneut durchgeführter PTCA im Verlauf der Follow-up-Dauer dargestellt.

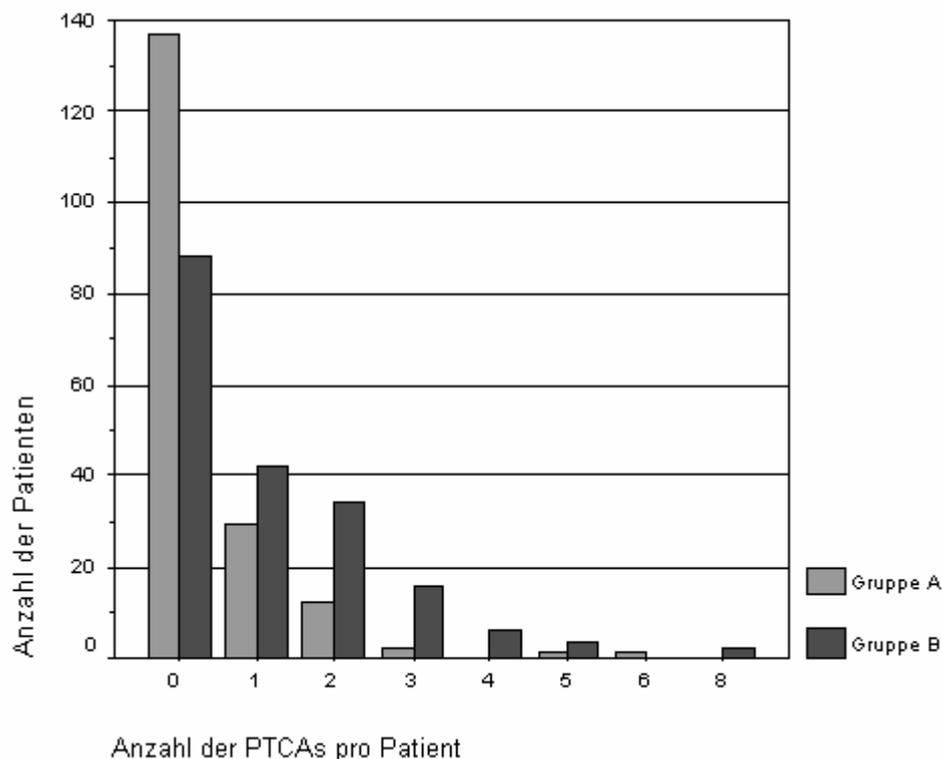


Abb. 4: Anzahl von Patienten mit bestimmter Anzahl an PTCA's in beiden Gruppen.

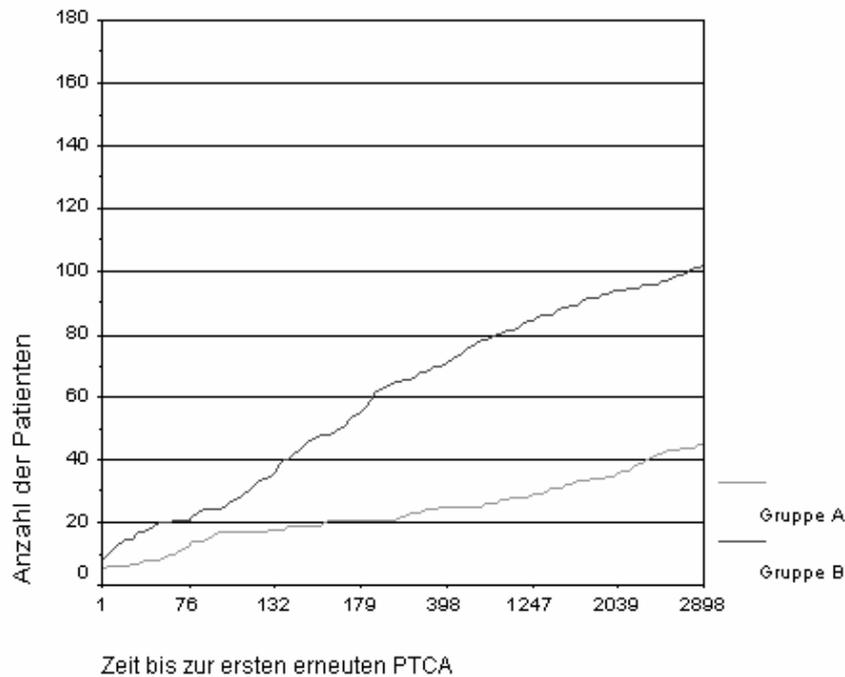


Abb. 5: Anzahl der Patienten mit erneut durchgeführter PTCA bezogen auf die Dauer des Follow-ups.

Wenn man die Anzahl der erneut durchgeführten PTCA's betrachtet, bei denen im gleichen Segment dilatiert worden ist wie bei der Original-PTCA, findet man in Gruppe A 20 und in Gruppe B 112 Interventionen, was einem Verhältnis von 1:5,6 entspricht. Dies ist mit  $p < 0,001$  signifikant. In Gruppe A wurden 15 (8,2%) Patienten in ihrem Originalsegment dilatiert, in Gruppe B waren es 72 (37,9%), dieser Unterschied ist mit  $p < 0,001$  signifikant. In Abbildung 6 ist dargestellt, bei wie vielen Patienten der beiden Gruppen jeweils eine bestimmte Anzahl an PTCA's im Originalsegment durchgeführt worden ist. Dabei fällt auf, dass in Gruppe A höchstens zweimal erneut im Originalsegment dilatiert worden ist, in Gruppe B hingegen bei einigen Patienten bis zu siebenmal. Bei dem Großteil der Patienten in beiden Gruppen wurde allerdings keine erneute Intervention im Originalsegment notwendig. Das waren in Gruppe A 167 (91,8%) und in Gruppe B 118 (62,1%). In Abbildung 7 ist noch einmal vergleichend die Anzahl der Patienten in den beiden Gruppen mit erneut durchgeführter PTCA im Verlauf der Follow-up-Dauer dargestellt.

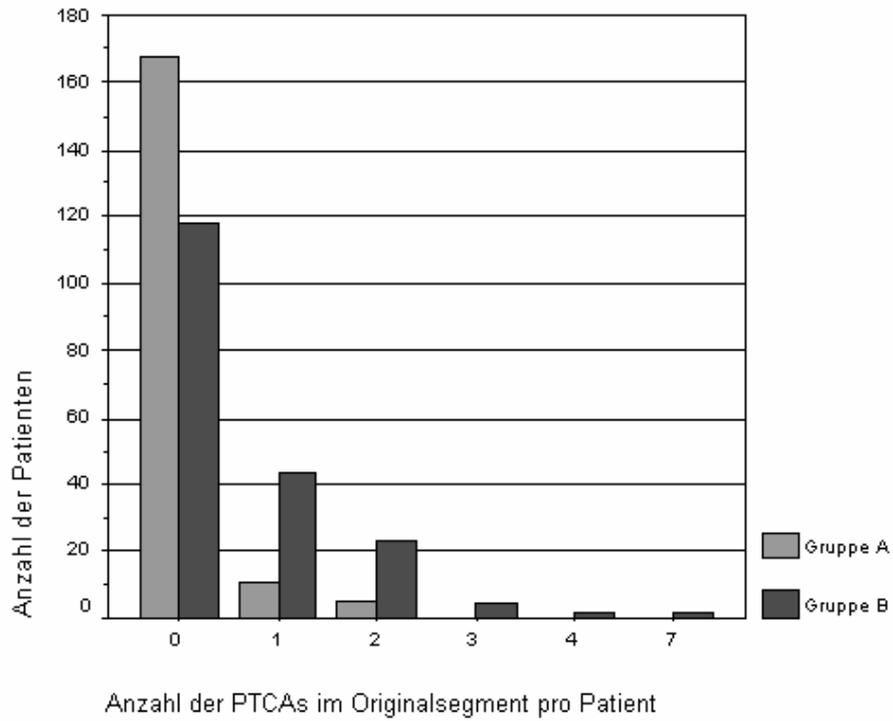


Abb. 6: Anzahl von Patienten mit bestimmter Anzahl an PTCA im Originalsegment in beiden Gruppen.

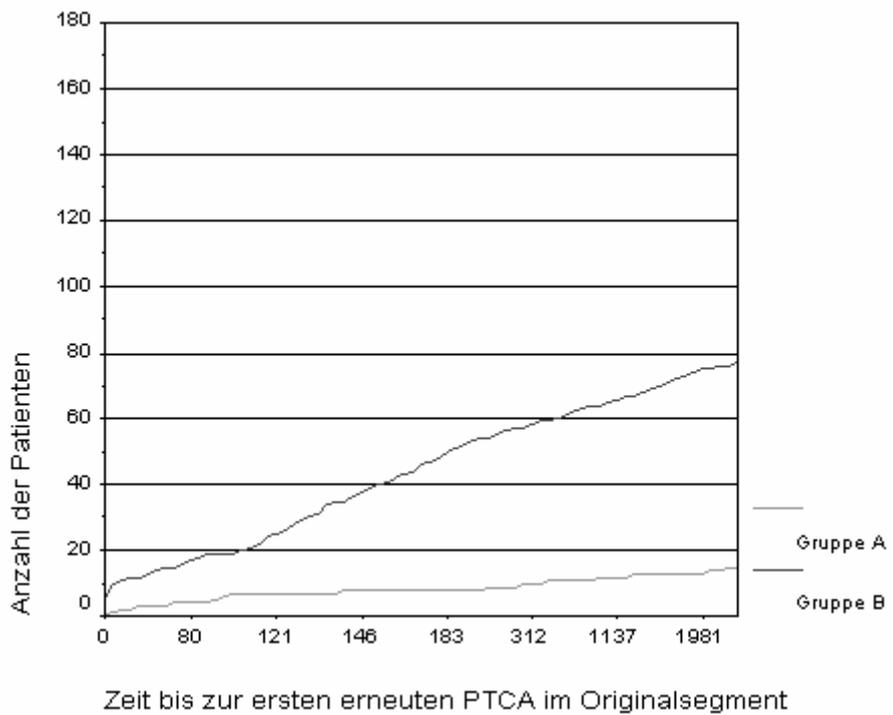


Abb. 7: Anzahl der Patienten mit erneut durchgeführter PTCA im Originalsegment bezogen auf die Dauer des Follow-ups.

### 3.2.3 Bypass-Operationen

Im Verlauf des Follow-ups wurde bei 27 (14,8%) Patienten in Gruppe A und bei 25 (13,2%) Patienten in Gruppe B eine Bypass-Operation vorgenommen. Dies ist mit  $p=0,641$  nicht signifikant. Bei keinem Patienten wurde mehrmals eine Bypass-Operation durchgeführt.

### 3.2.4 Myokardinfarkte

Insgesamt traten in Gruppe A 21 und in Gruppe B 14 Myokardinfarkte während des Follow-ups auf. Dies ist mit  $p=0,121$  nicht signifikant. In Gruppe A trat bei 17 (9,3%) Patienten ein Myokardinfarkt auf, davon erlitten 4 Patienten zwei Myokardinfarkte während der Follow-up-Zeit. In Gruppe B trat hingegen bei 14 (7,4%) Patienten ( $p=0,491$ ) ein Myokardinfarkt auf, bei keinem Patienten ereigneten sich zwei Myokardinfarkte.

### 3.2.5 Todesfälle

Während der Follow-up-Zeit verstarben in Gruppe A 20 (11,0%) und in Gruppe B 14 (7,4%) Patienten. Dies ist mit  $p=0,226$  nicht signifikant.

Tab.3: Vergleich der klinischen Ereignisse während des Follow-ups in den beiden Gruppen

	<b>Gruppe A (n=182)</b>		<b>Gruppe B (n=190)</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Koronarangiographien insgesamt</b>	173		384		<0,001
Pat. mit Koronarangiographie	96	53,3	169	88,9	<0,001
männlich	75	78,1	143	84,6	<0,001
weiblich	21	21,9	26	15,4	0,189
Pat. ohne Koronarangiographie	86	46,7	21	11,1	<0,001
<b>PTCAs insgesamt</b>	70		210		<0,001
Pat. mit PTCA	45	24,7	102	53,7	<0,001
männlich	41	91,1	92	90,2	<0,001
weiblich	4	8,9	10	9,8	0,072
Pat. ohne PTCA	137	75,3	88	46,3	<0,001
<b>PTCAs im Originalsegment insgesamt</b>	20		112		<0,001
Pat. mit PTCA im Originalsegment	15	8,2	72	37,9	<0,001
männlich	14	93,3	67	93,1	<0,001
weiblich	1	6,7	5	6,9	0,087
Pat. ohne PTCA im Originalsegment	167	91,8	118	62,1	<0,001
<b>Bypass-Operationen insgesamt</b>	27		25		0,641
Pat. mit Bypass-Operation	27	14,8	25	13,2	0,641
männlich	22	81,5	23	92,0	0,976
weiblich	5	18,5	2	8,0	0,231
Pat. ohne Bypass-Operation	155	85,2	165	86,8	0,641
<b>Myokardinfarkte insgesamt</b>	21		14		0,121
Pat. mit Myokardinfarkt	17	9,3	14	7,4	0,491
männlich	14	82,4	12	85,7	0,582
weiblich	3	17,6	2	14,3	0,642
Pat. ohne Myokardinfarkt	165	90,7	176	92,6	0,121
<b>Todesfälle insgesamt</b>	20	11,0	14	7,4	0,226
männlich	18	90,0	11	78,6	0,129
weiblich	2	10,0	3	21,4	0,642
<b>Pat. mit Myokardinfarkt oder Todesfall insgesamt</b>	36	19,8	26	13,7	0,115
männlich	32	17,6	22	11,6	0,086
weiblich	4	2,2	4	2,1	1,000

### 3.3 Überlebenszeitkurven

Um der Fragestellung entsprechend die Ergebnisse nach dem Follow-up in beiden Gruppen zu vergleichen, wurden die primären Zielgrößen Myokardinfarkt und Tod zusammengefasst. Sie bilden den Endpunkt in einer Überlebenszeitfunktion nach Kaplan-Meier. In dieser Funktion ist die Follow-up-Zeit aufgetragen, die bis zum Auftreten einer der beiden Ereignisse vergangen ist. In Abbildung 8 ist diese Funktion getrennt nach beiden Gruppen A und B abgebildet.

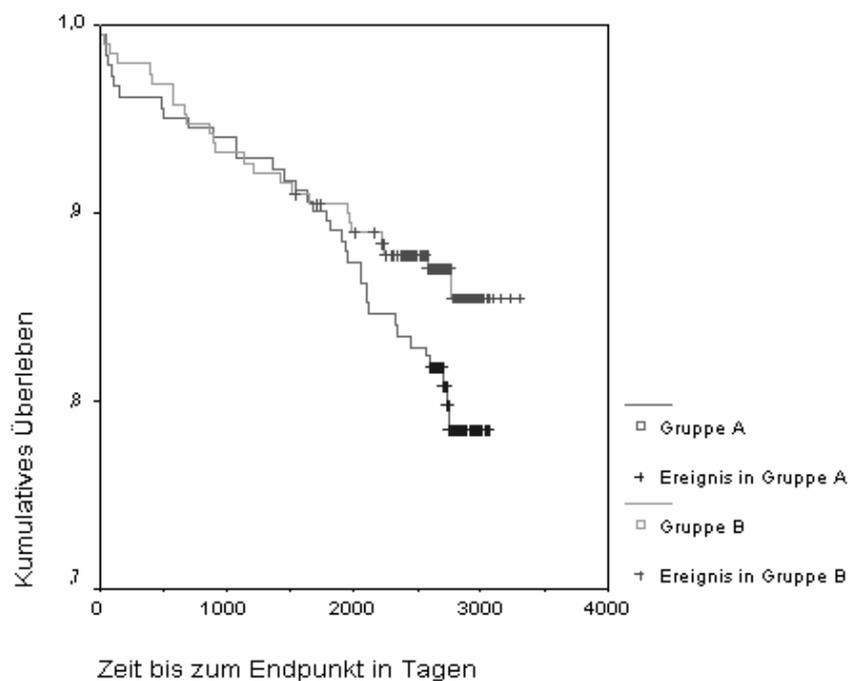


Abb. 8: Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier. Der Endpunkt ist definiert als Auftreten einer der primären Zielgrößen Myokardinfarkt oder Tod.

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ( $p=0,133$ ).

## **4 Diskussion**

### **4.1 Erläuterung des Problems und der Fragestellung**

Die vorliegende Arbeit will sich insbesondere mit der Durchführung einer diagnostischen Koronarangiographie nach erfolgreich durchgeführter PTCA befassen. Diese wird einerseits durchgeführt, wenn es beim Patienten wieder zu einem Auftreten von Beschwerden nach der PTCA kommt. Doch andererseits stellt sich die Frage, ob und wann man eine erneute Koronarangiographie durchführen sollte, wenn keine neuen Beschwerden auftreten. Es gibt weder genaue Richtlinien noch ausreichende Studien, die klären, welche Kriterien bestimmen, ob eine Koronarangiographie durchgeführt werden soll oder nicht. Das Problem, welches dieser Frage zugrunde liegt, ist das mögliche Auftreten einer Restenose im Bereich der vorher erfolgreich dilatierten Stenose. So beschreiben zahlreiche Arbeiten das Auftreten einer Restenose nach erfolgreicher PTCA. Dabei werden unterschiedliche Häufigkeiten des Auftretens angegeben, wobei allerdings berücksichtigt werden muss, dass es zahlreiche unterschiedliche Definitionen der Restenose gibt, die den einzelnen Studien zugrunde liegen, und auch das Zeitintervall zwischen PTCA und Diagnostik und die Vollständigkeit des nachuntersuchten Kollektivs in den Studien nicht gleich sind [9,35,53,69,70]. In der Zusammenschau kann man allerdings sagen, dass ungefähr bei 30 – 45 % der Patienten nach PTCA eine Restenose auftritt. In der Mehrzahl der Fälle kommt es mit Auftreten einer Restenose zum erneuten Auftreten von Symptomen, die eine weitere Koronarangiographie indizieren. Allerdings bleibt die Restenose bei etwa 30 % der Patienten asymptomatisch [83]. Mit der Durchführung einer elektiven Koronarangiographie nach PTCA würde man gerade auch diese asymptomatischen Restenosen diagnostizieren. Dabei muss man sich aber fragen, ob die Patienten mit einer asymptomatischen Restenose überhaupt davon profitieren, dass diese diagnostiziert und gegebenenfalls therapiert wird, oder ob die erneute invasive Diagnostik sogar Nachteile für den Patienten bringt. Weiter muss man überlegen, ob eine solche erneute Koronarangiographie routinemäßig bei jedem Patienten nach erfolgreicher PTCA durchgeführt werden sollte, oder nach welchen Kriterien man die Patienten auswählt, bei denen eine erneute Koronarangiographie indiziert ist.

Zu der Frage des optimalen Zeitpunktes der Durchführung gibt es hinreichende Ergebnisse. So konnten mehrere Studien zeigen, dass die Entwicklung der Restenose

nach etwa 3 – 6 Monaten abgeschlossen ist und weitere Lumenabnahmen danach nicht zu erwarten sind [16,53,70]. Somit ist es sinnvoll, die erneute Koronarangiographie bei asymptomatischen Patienten 4 – 6 Monate nach der PTCA durchzuführen [16].

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Untersuchung hatte zum Ziel, einen möglichen Profit durch eine Koronarangiographie ungefähr 6 Monate nach erfolgreicher PTCA zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung und die daraus abzuleitenden Konsequenzen werden im Folgenden zu anderen Studien zu diesem Thema in Beziehung gesetzt und diskutiert. Dabei wird nachfolgend auf die Vor- und Nachteile einer erneuten Koronarangiographie eingegangen und über die Möglichkeit des Einsatzes anderer diagnostischer Verfahren nachgedacht. Außerdem wird erörtert, wie die Ergebnisse im Zusammenhang mit der heutigen invasiven Kardiologie zu sehen sind und welche empfohlene Vorgehensweise sich daraus ableiten lässt.

#### **4.2 Erläuterung der eigenen Ergebnisse**

In der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchung vergleichen wir zwei Patientengruppen. Bei allen Patienten der beiden Gruppen ist erfolgreich eine PTCA durchgeführt worden. Der Unterschied der beiden Gruppen liegt im weiteren Procedere nach der PTCA. So wurde in Gruppe A eine erneute Koronarangiographie nur beim Auftreten neuer Symptome durchgeführt, in Gruppe B hingegen routinemäßig nach ungefähr sechs Monaten. Die retrospektiv gewonnenen Ergebnisse der beiden Gruppen werden nun im Folgenden in Hinblick auf die nach der PTCA eingetretenen klinischen Ereignisse (Koronarangiographie, PTCA, Bypass-Operation, Myokardinfarkt, Tod) miteinander verglichen.

Die Anzahl der nach der initialen PTCA erneut durchgeführten PTCAs ist in Gruppe B mit 210 signifikant höher als in Gruppe A mit 70. Dabei wurden bei mehr als doppelt so vielen Patienten in Gruppe B (53,7%) erneute PTCAs durchgeführt als in Gruppe A (24,7%). Diese Ergebnisse zeigen, dass durch eine routinemäßige Koronarangiographie insgesamt signifikant mehr PTCAs in der Folgezeit durchgeführt werden als durch eine symptomorientierte Koronarangiographie nach PTCA. Dabei sind PTCAs in allen Gefäßabschnitten und nicht nur PTCAs im ursprünglich dilatierten Segment eingeschlossen.

Wenn man nur die erneuten PTCA's betrachtet, die im ursprünglichen Segment, also beim Auftreten einer Restenose durchgeführt wurden, zeigt sich ein noch deutlicherer signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen. So finden sich 112 erneute PTCA's im Originalsegment in Gruppe B und nur 20 in Gruppe A. Dabei fällt auch auf, dass in Gruppe A bei Patienten maximal zweimal eine erneute PTCA im Originalsegment durchgeführt werden musste, hingegen in Gruppe B bei einigen Patienten bis zu siebenmal. Bei der Mehrzahl der Patienten in beiden Gruppen musste allerdings im Bereich der Original-Stenose nicht erneut dilatiert werden, so bei 91,8% der Patienten aus Gruppe A und bei 62,1% der Patienten aus Gruppe B. Man kann also schlussfolgern, dass bei routinemäßig durchgeführter Koronarangiographie nach PTCA das ursprüngliche Gefäßsegment signifikant häufiger erneut dilatiert wird. Da man davon ausgehen kann, dass die Restenoserate und somit auch die Rate der symptomatischen Restenosen, die in beiden Gruppen gleichermaßen erneut dilatiert wurden, in den beiden Gruppen annähernd gleich sind, zeigen diese Ergebnisse, dass in Gruppe B im Gegensatz zu Gruppe A gehäuft auch asymptomatische Restenosen dilatiert wurden. Dass in Gruppe B durch die Durchführung einer Kontroll-Koronarangiographie auch signifikant mehr Stenosen dilatiert werden, die nicht der Original-Stenose entsprechen, weist darauf hin, dass bei der Kontroll-Koronarangiographie auch neuauftretene asymptomatische Stenosen in anderen Gefäßsegmenten diagnostiziert werden, die dann nachfolgend dilatiert werden. Insgesamt zieht also eine Kontroll-Koronarangiographie wie sie in Gruppe B durchgeführt wurde häufigere Dilatationen insbesondere auch von asymptomatischen Stenosen nach sich.

Bei der Betrachtung der während der Follow-up-Zeit durchgeführten Bypass-Operationen findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. So war in Gruppe A bei 27 Patienten und in Gruppe B bei 25 Patienten eine Bypass-Operation notwendig. Keiner der Patienten wurde mehrmals bypass-operiert. Dementsprechend muss man daraus schlussfolgern, dass eine routinemäßige Koronarangiographie nach PTCA das Risiko, eine Bypass-Operation zu erhalten, weder positiv noch negativ beeinflusst. Ein Grund dafür kann sein, dass eher symptomatische Patienten einer Bypass-Operation unterzogen wurden und diese in beiden Gruppen durch eine erneute Koronarangiographie gleich behandelt wurden.

Wenn man die Häufigkeit des Auftretens eines Myokardinfarktes während der Follow-up-Zeit in den beiden Gruppen betrachtet, ist zwar die Zahl der Infarkte in Gruppe A mit 21 höher als in Gruppe B mit 14 Infarkten, doch ist dieser Unterschied in der Analyse nicht signifikant. Außerdem entfallen die 21 Infarkte aus Gruppe A auf nur 17 Patienten, da bei 4 Patienten zweimalig ein Myokardinfarkt aufgetreten ist. Somit haben 17 Patienten in Gruppe A und 14 Patienten in Gruppe B einen Myokardinfarkt erlitten. In der durchgeführten Untersuchung zeigt sich somit kein signifikanter Unterschied im Auftreten eines Myokardinfarkts in Abhängigkeit von der Durchführung einer routinemäßigen Kontroll-Koronarangiographie.

Als letztes klinisches Ereignis wird die Anzahl der während der Follow-up-Zeit verstorbenen Patienten in den beiden Gruppen betrachtet. In Gruppe A verstarben 20 und in Gruppe B 14 Patienten. Auch diese Differenz in der Mortalität ist in der Analyse nicht signifikant unterschiedlich. Somit kann aufgrund dieser Untersuchung keine Verbesserung der Prognose bezüglich des Lebens bei routinemäßig durchgeführter Koronarangiographie nach PTCA geschlussfolgert werden. Auch die Betrachtung der Überlebenszeit nach der PTCA bis zum Eintreten eines der beiden Ereignisse Myokardinfarkt oder Tod zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Allerdings lassen die Daten und auch die Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier eine gewisse Tendenz dahingehend erkennen, dass durch eine Kontroll-Koronarangiographie die Prognose verbessert werden kann. Jedoch ist dieser Trend in dieser Analyse statistisch nicht signifikant.

Anhand der erhobenen Daten lassen sich allerdings keine Aussagen über eine mögliche Verbesserung der Beschwerdesymptomatik oder der Lebensqualität durch die routinemäßige Durchführung einer Koronarangiographie machen. Patienten-Protokolle über das Auftreten von Angina pectoris, die körperliche Leistungsfähigkeit oder die allgemeine Lebensqualität waren retrospektiv über die lange Follow-up-Zeit aufgrund zu hoher Ungenauigkeit nicht zu erheben. Somit ist eine diesbezügliche Diskussion rein spekulativ. Man sollte aber diesen Aspekt trotzdem nicht unbeachtet lassen.

Zusammenfassend zeigen die erhobenen Daten, dass durch die routinemäßige Durchführung einer Kontroll-Koronarangiographie ungefähr sechs Monate nach erfolgreich durchgeführter PTCA signifikant mehr erneute Koronarangiographien und

PTCAs durchgeführt werden, die Anzahl der Bypass-Operationen und der Myokardinfarkte unbeeinflusst bleibt und auch die Mortalität nicht positiv beeinflusst wird.

#### **4.3 Vergleich mit anderen Studien**

Mit dem Problem ob nach erfolgreicher PTCA routinemäßig eine Kontroll-Koronarangiographie durchgeführt werden sollte oder nicht, haben sich bereits andere Arbeiten auseinandergesetzt. Doch auch diese Untersuchungen von retrospektiv gewonnenen Daten konnten keine eindeutigen Aussagen bezüglich dieser Fragestellung machen. Trotz ihrer Limitationen liefern diese Arbeiten jedoch nützliche und hilfreiche Informationen über dieses Thema und sollen deswegen im Folgenden mit der hier vorliegenden Analyse verglichen werden.

Rupprecht et al. [61] untersuchten 400 Patienten 10 Jahre nach erfolgreich durchgeführter PTCA. Dabei war bei 315 (79%) Patienten nach ungefähr sechs Monaten eine Kontroll-Koronarangiographie durchgeführt worden. Obwohl bei allen Patienten routinemäßig eine Koronarangiographie durchgeführt werden sollte, wurden die restlichen 85 (21%) Patienten auf eigenes Bestreben hin nicht erneut untersucht. Somit wurden zwei Gruppen aus dem selben Kollektiv mit gleichen Patienten-Charakteristika und Stenose-Parametern untersucht, in der einen Gruppe die Patienten mit Kontroll-Koronarangiographie und in der anderen Gruppe die Patienten ohne. Die Autoren konnten zeigen, dass die Mortalität in der Gruppe mit Koronarangiographie signifikant ( $p=0,003$ ) niedriger war und ebenso auch das Auftreten von ernststen klinischen Ereignissen wie Tod, Myokardinfarkt und Bypass-Operation ( $p=0,02$ ). Die alleinige Betrachtung des Auftretens eines Myokardinfarktes oder der Durchführung einer Bypass-Operation erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Anzahl der Patienten mit erneut durchgeführten PTCAs war in der Gruppe mit Koronarangiographie signifikant höher ( $p=0,012$ ). Die Autoren schlussfolgerten aus Ihren Ergebnissen, dass eine routinemäßig durchgeführte Kontroll-Koronarangiographie zwar mit einer erhöhten Rate an erneuten PTCAs einhergeht, aber mit einer signifikant niedrigeren Mortalitätsrate während der 10 Jahre dauernden Follow-up-Zeit korreliert ist. Die Erklärung des besseren Überlebens der einen Gruppe

wurde darin gesehen, dass mit erneuter Koronarangiographie auch mehr PTCA's durchgeführt werden. Bei Patienten ohne Kontroll-Koronarangiographie treten auch Restenosen auf, diese werden aber nicht erneut dilatiert, da sie nicht diagnostiziert werden. Diese Patienten haben also gar keine Möglichkeit, von einer erneuten PTCA zu profitieren und somit ihre Überlebensrate zu verbessern. Als Einschränkung der Schlussfolgerung wird zu Bedenken gegeben, dass die Patienten, die eine Kontroll-Koronarangiographie haben durchführen lassen, eventuell mehr compliant sind, die erneute Koronarangiographie gleichzeitig zu einer Verbesserung der medikamentösen Behandlung führt und dies Auswirkungen auf die Mortalitätsrate dieser Gruppe haben kann. Die Autoren legen aufgrund ihrer Ergebnisse eine Kontroll-Koronarangiographie, die routinemäßig nach PTCA durchgeführt wird, nahe, weisen aber auch daraufhin, dass weitere randomisierte Studien durchgeführt werden sollten, um zu klären welche nicht-invasive Diagnostik selektieren kann, bei welchen Patienten eine Kontroll-Koronarangiographie durchgeführt werden sollte und bei welchen nicht.

Die Studie von Rupprecht et al. und die vorliegende Studie unterscheiden sich erheblich im Studienaufbau. So wurden die Patienten der Studie von Rupprecht et al. nicht in die beiden Gruppen randomisiert, sondern lediglich retrospektiv zugeteilt [16]. Die Unterteilung in die beiden Gruppen ist nur dadurch entstanden, dass einige der Patienten sich gegen die eigentlich vorgesehene erneute Koronarangiographie entschieden haben. In der vorliegenden Studie wurde hingegen die Aussagekraft dadurch erhöht, dass das Procedere nach der PTCA für jeden Patienten von vornherein festgelegt war und jedem Patienten der einen Gruppe ein Patient mit gleichen Charakteristika aus der anderen Gruppe durch Matching zugeteilt wurde. Die Daten wurden zwar auch retrospektiv erhoben, doch konnte somit im Gegensatz zu der Untersuchung von Rupprecht et al. durch die Patienten selber kein Einfluss auf die Gruppenzuteilung genommen werden. Es ist zu diskutieren, ob vielleicht gerade die Patienten, die sich gegen die empfohlene Kontroll-Koronarangiographie entschieden haben und somit der Kontrollgruppe in Rupprechts Studie zugeteilt wurden, nicht sowieso weniger Compliance zeigten, auch allgemein schlechter medizinisch versorgt waren und somit eine höhere Mortalität aufwiesen.

In Bezug auf die signifikant höhere Häufigkeit erneuter PTCA's nach Kontroll-Koronarangiographie entsprechen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit den Ergebnissen von Rupprecht et al.. Übereinstimmung gibt es auch in der Aussage, dass

weder das Auftreten von Myokardinfarkten noch die Häufigkeit von Bypass-Operationen nach der PTCA durch die Kontroll-Koronarangiographie beeinflusst wird. Jedoch unterscheiden sich die beiden Arbeiten in der Aussage bezüglich der Mortalität. Rupprecht et al. konnten eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate durch routinemäßige Koronarangiographie zeigen, die vorliegende Analyse hingegen nicht, lediglich eine Tendenz in diese Richtung.

Weintraub et al. [83] untersuchten retrospektiv 7221 Patienten mit erfolgreich durchgeführter PTCA. Von diesen war bei 3363 Patienten eine Kontroll-Koronarangiographie durchgeführt worden und bei den übrigen 3868 nicht. Obwohl sich das größte Augenmerk dieser Studie auf die Patienten mit Kontroll-Koronarangiographie und deren Langzeitergebnis richtete, wurden trotzdem Aussagen über die Unterschiede in diesen beiden Gruppen getroffen. So konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit erneuter Koronarangiographie signifikant mehr PTCAs durchgeführt wurden und die Mortalität signifikant niedriger war als in der Gruppe ohne Kontroll-Koronarangiographie. Diese Ergebnisse entsprechen somit den Ergebnissen von Rupprecht et al., jedoch muss angemerkt werden, dass die beiden Gruppen in der Studie von Weintraub et al., da rein retrospektiv anhand des Kriteriums der durchgeführten Koronarangiographie unterteilt, in ihren Patienten-Charakteristika signifikant verschieden waren. Somit ist auch die Aussagekraft dieser Studie nur eingeschränkt.

Breeman und Serruys [11] verglichen mehrere Arbeiten, in denen der positive prädiktive Wert von Symptangaben, Belastungs-EKG und Thallium-Szintigraphie bezüglich dem Auftreten einer Restenose untersucht wurde. Sie kamen zu dem Schluss, dass weder die Angabe von Symptomen, noch das Belastungs-EKG und die Thallium-Szintigraphie eine Restenose zuverlässig voraussagen können. Der Einsatz von nicht-invasiven Untersuchungen als Ersatz zur Koronarangiographie sei nur akzeptabel, wenn die Aussagekraft dieser Untersuchungen ausreichend hoch ist. Deshalb raten die Autoren, eine Kontroll-Koronarangiographie nach PTCA zur Aufdeckung einer asymptomatischen Restenose durchzuführen.

Durch die Betrachtung der oben aufgeführten Arbeiten zu dieser Fragestellung wird deutlich, dass eine klare Aussage zur routinemäßig durchgeführten

---

Koronarangiographie nach PTCA anhand dieser nicht getroffen werden kann. Der gemeinsame Tenor ist zwar, dass die Mortalität durch eine Kontroll-Koronarangiographie gesenkt werden kann, doch kann keine der Studien anhand prospektiver, randomisierter Daten die Vorteile einer solchen auch unter Berücksichtigung möglicher Nachteile aufzeigen. Aufgrund des Fehlens klarer Aussagen kann lediglich durch Abwägen der Vor- und Nachteile einer routinemäßigen Kontroll-Koronarangiographie das weitere Procedere nach PTCA bestimmt werden. Im Folgenden sollen deshalb diese Vor- und Nachteile erörtert werden.

#### 4.3.1 Pro routinemäßige Kontroll-Koronarangiographie

Unter den möglichen Vorteilen einer Kontroll-Koronarangiographie ist zuerst die bereits oben geschilderte Senkung der Mortalitätsrate, wie unter anderem von Rupprecht et al. [61] und Weintraub et al. [83] beschrieben, anzuführen. In diesen Studien konnte auch gezeigt werden, dass durch eine Kontroll-Koronarangiographie signifikant mehr PTCA in der Folgezeit durchgeführt werden. Kober [39] beschreibt in seinem Artikel über den Einfluss der PTCA auf die weitere Prognose der koronaren Herzerkrankung, dass für die PTCA ein günstiger Einfluss auf die Beschwerdesymptomatik und die Lebensqualität der Patienten nachgewiesen ist [57]. Bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung konnte durch einige Studien [14,20,46,81] sogar ein günstiger prognostischer Effekt der PTCA gezeigt werden. Als Schlussfolgerung kann man insofern sagen, dass die signifikant höhere Anzahl an PTCA nach Kontroll-Koronarangiographie sich zumindest positiv auf die Beschwerdesymptomatik und die Lebensqualität der Patienten auswirkt, wenn nicht sogar auch auf die Prognose.

Durch die routinemäßige Koronarangiographie nach PTCA ist es möglich, asymptotische Restenosen zu diagnostizieren und dadurch einer Therapie zuzuführen. Die Frage, die sich stellt ist, ob die Patienten von der Dilatation der asymptotischen Restenose überhaupt profitieren oder ob oft nur der sogenannte „okulostenotische Reflex“ [16,71] zur erneuten Dilatation führt und diese keinen prognostischen Nutzen für den Patienten hat. Espinola-Klein et al. [22] konnten zeigen, dass die Restenose ein unabhängiger Risikofaktor für höhere Mortalität nach PTCA ist.

Guiteras-Val et al. [32] konnten nachweisen, dass eine Restenose innerhalb der ersten sechs Monate nach PTCA neben der Progression der koronaren Herzkrankheit und dem Vorliegen einer Mehrgefäßerkrankung einer der stärksten Risikofaktoren für den Tod des Patienten ist. Dass die Restenose auch ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines Myokardinfarktes ist, zeigten Weintraub et al. [83]. Sie untersuchten weiterhin, welche Faktoren in Patienten mit Restenosen signifikant vermehrt auftreten. So konnten sie das Alter, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, schwergradige Angina pectoris, Mehrgefäßerkrankung, schwergradige Stenosen und unbefriedigende Ergebnisse nach PTCA als Risikofaktoren für das Auftreten von Restenosen nachweisen. Eventuell ist somit auch auf Basis eines mehr oder weniger wahrscheinlichen Auftretens einer Restenose anhand dieser Risikofaktoren je nach Patient zu beurteilen, ob die routinemäßige Durchführung einer Kontroll-Koronarangiographie sinnvoll ist oder nicht.

Nobuyoshi et al. [53] schlussfolgerten nach der Untersuchung von 229 Patienten mit Kontroll-Koronarangiographie nach PTCA, dass allein schon aufgrund der hohen Restenoserate auch in asymptomatischen Patienten (39% in ihrer Untersuchung) und der häufig unzuverlässigen Symptomangaben der Patienten die routinemäßige Durchführung einer Kontroll-Koronarangiographie zur Beurteilung des Spätergebnisses der PTCA notwendig ist. Allerdings räumten sie ein, dass dies eventuell auch durch andere diagnostische Verfahren, wie zum Beispiel der Belastungs-Thallium-Scintigraphie als nicht-invasive diagnostische Maßnahme möglich ist.

Zusammenfassend kann man sagen, dass verschiedene Studien gezeigt haben, dass durch die routinemäßige Durchführung einer Koronarangiographie nach PTCA die Lebensqualität und die Beschwerdesymptomatik verbessert und die Mortalität sowie das Auftreten neuer Myokardinfarkte gesenkt wird. Weiterhin muss in Betracht gezogen werden, dass durch dieses Vorgehen nicht nur das bereits dilatierte Gefäßsegment kontrolliert wird, sondern auch die übrigen Segmente. Somit ist es möglich, auch neu aufgetretene asymptomatische Stenosen zu diagnostizieren und sie der Therapie zuzuführen.

#### 4.3.2 Contra routinemäßige Kontroll-Koronarangiographie

Schon in der Einleitung wurde auf die möglichen Komplikationen und Risiken der Koronarangiographie und der PTCA eingegangen. So sind schon bei der rein diagnostischen Koronarangiographie eine Mortalitätsrate von ungefähr 0,1 % und zusätzliche mögliche Komplikationen wie zum Beispiel der Myokardinfarkt, Kammerflimmern, Asystolie, zerebrale Embolien, Kontrastmittelunverträglichkeiten und periphere Komplikationen an der Punktionsstelle zu beobachten [9,36,37]. Bei der PTCA steigt die Häufigkeit der Komplikationen im Vergleich zur rein diagnostischen Intervention noch weiter an. Es ist also aufgrund der teilweise schwerwiegenden Komplikationen immer notwendig die Indikation für den Eingriff sorgfältig zu prüfen. Dies muss beachtet werden, wenn man sich dazu entschließt, routinemäßig Kontroll-Koronarangiographien nach PTCA durchzuführen.

Ein weiterer nicht zu vernachlässigender Punkt, der gegen eine routinemäßige Koronarangiographie spricht, ist die zum Teil erhebliche Strahlenbelastung, welcher der Patient während der Untersuchung ausgesetzt ist. Besonders hoch ist dabei die Strahlenbelastung der Lunge, wobei die Strahlenbelastung durch PTCA um etwa 60 % höher ist als durch reine Koronarangiographie [88]. Rossetti et al. [59] berechneten das zusätzliche Krebsrisiko, welches durch eine PTCA hervorgerufen wird, mit 0,1%. Im Vergleich zu einer konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax verursacht eine PTCA eine über 2000fach stärkere Strahlenbelastung [75]. Ein Spiral-CT zur Darstellung der Koronararterien führt allerdings noch zu einer etwa doppelt so hohen Strahlenbelastung wie eine Koronarangiographie. Kramer et al. [40] konnten nachweisen, dass Patienten nach PTCA während einer Follow-up-Zeit von 5 Jahren 10mal häufiger an Krebs verstarben als Patienten nach Bypass-Operation. Die Strahlenbelastung für den Patienten ist somit nicht zu vernachlässigen, doch werden durch digitale Bildspeicherung und neue Technologien der Bildgewinnung weitere Dosisreduktionen erzielt werden und somit kann die Strahlenbelastung weiter gesenkt werden.

Durch eine Kontroll-Koronarangiographie nach PTCA können bis dahin unbekannte asymptomatische Stenosen in anderen Gefäßsegmenten aufgedeckt werden. Dadurch führt sie zu erneuten Angioplastien mit wiederum konsekutiven Kontroll-

Koronarangiographien. Somit zieht eine routinemäßige Koronarangiographie neue Diagnostik und Interventionen nach sich, wie unter anderem auch die vorliegende Arbeit zeigen konnte. Diese neuen Katheteruntersuchungen sind naturgemäß mit den gleichen Nachteilen vergesellschaftet, die oben schon beschrieben wurden. So addieren sich die Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von Komplikationen und auch die Strahlenbelastung für den Patienten summiert sich mit jeder weiteren Untersuchung. Nicht zu vernachlässigen sind die erheblichen Kosten, die durch jede Koronarangiographie und PTCA entstehen. Es ist also zu beachten, dass eine routinemäßig durchgeführte Koronarangiographie weitere Komplikationen, Strahlenbelastung und Kosten hinter sich herzieht.

#### **4.4 Nicht-invasive Diagnostik**

Aufgrund der seltenen, doch möglichen Komplikationen invasiver Verfahren zur Beurteilung der Koronararterien stellt sich die Frage, ob dies auch durch nicht-invasive Diagnostik ausreichend möglich ist. Verschiedene Verfahren versuchen einerseits durch Beurteilung der Myokardfunktion, andererseits durch direkte Darstellung der Koronararterien, Aussagen über das Vorliegen oder die Progression einer Koronaren Herzkrankheit oder das Auftreten einer Restenose nach PTCA zu machen.

Das einfachste Verfahren ist sicherlich das Belastungs-EKG. Laarman et al. [42] zeigten jedoch, dass aufgrund der niedrigen Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchung zur Beurteilung eines Vorliegens einer Restenose in asymptomatischen Patienten diese nicht Mittel der ersten Wahl sein kann. Dori et al. [18] untersuchten anhand einer Meta-Analyse die Aussagekraft des Belastungs-EKGs, der Myokard-Perfusions-Szintigraphie und der Belastungs-Echokardiographie bezüglich einer Restenose in symptomatischen Patienten. Sie konnten zeigen, dass das Belastungs-EKG den beiden anderen Verfahren klar unterlegen ist, diese wiesen jedoch auch lediglich eine Sensitivität von 83% bzw. 82% und eine Spezifität von 79% bzw. 86% auf und somit eine begrenzte Korrelation bezüglich des Ergebnisses und dem Vorliegen einer Restenose. Zu gleichen Ergebnissen kamen Garzon und Eisenberg [25], die ebenfalls anhand einer Metaanalyse zeigen konnten, dass diese Funktionstests eine hohe Anzahl an falsch positiven Ergebnissen aufweisen.

Verfahren, welche die Herzkranzgefäße direkt darstellen, sind die Kernspintomographie, die Elektronenstrahltomographie und das Spiral-CT. In einigen Studien wurde nachgewiesen, dass von diesen Verfahren zur Zeit das Elektronenstrahl-CT bezüglich einer Restenose die höchste Aussagekraft hat. Jedoch sind diese Verfahren in Ihrer Aussagekraft durch die in bis zu 25% eingeschränkte Beurteilbarkeit der Aufnahmen aufgrund von Eigenbewegungen begrenzt. Wenn allerdings ein Koronarsegment beurteilbar ist, ist der negativ-prädiktive Wert mit 95% – 98% sehr hoch, das heißt, dass wenn ein Segment beurteilbar ist und sich keine Stenose darstellt, liegt auch mit hoher Sicherheit keine Stenose vor. Alle Autoren weisen jedoch darauf hin, dass diese bildgebenden Verfahren zum jetzigen Zeitpunkt für die klinische Anwendung noch nicht genügend ausgereift sind [1-3,50,58].

Alle beschriebenen Verfahren sind allerdings der Koronarangiographie in ihrer Aussagekraft bezüglich einer Restenose nach durchgeführter PTCA unterlegen. Diese ist das Verfahren mit der weitaus größten Aussagekraft und somit zur Zeit der Goldstandard zur Diagnose einer Restenose nach PTCA [16].

#### **4.5 Koronarstents**

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden anhand von Patienten erhoben, bei denen vor der Stent-Ära eine Ballondilatation durchgeführt worden ist. In den letzten Jahren ist es nun zu einem immensen Anstieg der Stentimplantationen gekommen [45]. In der STRESS- [23] und in der BENESTENT-Studie [67] konnte gezeigt werden, dass die Stentimplantation der alleinigen Ballondilatation überlegen ist. So konnte die Restenoserate in beiden Studien um etwa 10% gesenkt werden und es müssen nach Stentimplantation 20 – 30 % weniger erneute Revaskularisationen durchgeführt werden [5].

Nachteile der Stentimplantation sind allerdings, dass die zwar seltener auftretende Intra-Stent-Stenose jedoch schwerer therapierbar ist als die Restenose nach alleiniger PTCA und sie ein Vielfaches an Kosten einer einfachen Ballondilatation hervorruft. Außerdem hat sich gezeigt, dass Stents in komplexen Stenosen gegenüber der PTCA nicht von Vorteil sondern eventuell sogar von Nachteil sind. So stellen kleine stenosierte Gefäße, langstreckige und diffuse Stenosen für die Stentimplantation ein Problem dar.

Jedoch profitiert die Mehrzahl der Patienten von einer routinemäßig durchgeführten Stentimplantation, auch bei einer nach PTCA aufgetretenen Restenose erbringen Stents signifikant bessere Ergebnisse als eine erneute alleinige PTCA [5].

In der letzten Zeit wurden Versuche unternommen, mit speziell beschichteten Stents die Restenoserate durch Senkung der neointimalen Proliferation zu reduzieren. Besonders gute Ergebnisse wurden dabei mit Beschichtungen mit Sirolimus und Paclitaxel erzielt. So konnten Sousa et al. [76,77] zeigen, dass es bei allen von 30 Patienten, denen sie einen mit Sirolimus beschichteten Stent implantiert hatten, innerhalb eines Jahres lediglich zu minimaler neointimaler Proliferation gekommen war. Daraufhin durchgeführte randomisierte Studien wie die RAVEL- und TAXUS-Studie konnten ebenfalls eine Restenoserate von 0% nachweisen [28,56,68,78]. Auch wenn diese Verfahren zur Zeit noch nicht zur klinischen Routine gehören, so ist doch davon auszugehen, dass durch ähnliche Methoden die Restenoserate nach Koronarintervention weiter sinken wird. Vor diesem Hintergrund sind deshalb auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu bewerten, deren Daten noch vor der Stent-Ära erhoben wurden. Mit sinkender Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Restenose nach PTCA sinkt auch die Indikation für die routinemäßige Durchführung einer Kontroll-Koronarangiographie.

#### **4.6 Empfehlungen zur Kontroll-Koronarangiographie nach PTCA**

Die beiden Verfahrensweisen, nach PTCA entweder bei allen Patienten routinemäßig oder nur bei symptomatischen Patienten eine erneute Koronarangiographie durchzuführen, stellen sicher Extreme dar, die so im klinischen Alltag aufgrund der Vor- und Nachteile beider Vorgehensweisen nicht durchführbar sind. Es sollen deshalb hier abschließend Empfehlungen zum Procedere nach PTCA basierend auf der vorangegangenen Diskussion gegeben werden. Bei Patienten mit eindeutiger Angina-pectoris-Symptomatik vor der PTCA, die nach der Intervention schnell symptomfrei geworden sind, muss routinemäßig keine Kontroll-Koronarangiographie erfolgen, solange keine neuen Symptome auftreten. So auch bei Patienten, bei denen nur eine relative Indikation zur PTCA vorlag. Bei Patienten hingegen ohne eindeutige Symptome und mit nicht aussagekräftiger Funktionsdiagnostik vor der PTCA sollte die Indikation zur Kontrolluntersuchung großzügig gestellt werden. Wenn komplexe

Stenosen dilatiert, nur suboptimale Ergebnisse erzielt oder schon durch kurzzeitige Dilatation ausgeprägte transmurale Ischämien hervorgerufen wurden, ist eine Kontroll-Koronarangiographie unabhängig von Symptomen und Funktionstests durchzuführen.

**5 Literatur**

1. Achenbach S, Giesler T, Ropers D et al. (2001)  
Detection of Coronary Artery Stenoses by Contrast-Enhanced, Retrospectively  
Electrocardiographically-Gated, Multislice Spiral Computed Tomography  
Circulation 103: 2535-2538
  
2. Achenbach S, Regenfus M, Ropers D, Kessler W, Daniel WG, Moshage W  
(2000)  
Imaging of the coronary arteries using magnetic resonance angiography  
Z Kardiol 89: Suppl 1, I/21-I/26
  
3. Achenbach S, Ropers D, Regenfus M et al. (2001)  
Noninvasive Coronary Angiography by Magnetic Resonance Imaging, Electron-  
Beam Computed Tomography, and Multislice Computed Tomography  
Am J Cardiol 88(suppl): 70E-73E
  
4. Adams DF, Abrams HL (1979)  
Complications of coronary arteriography: A follow-up report.  
Cardiovasc Radiol 2: 89-96
  
5. Ashby DT, Dangas G, Mehran R, Leon MB (2002)  
Coronary Artery Stenting  
Cathet Cardiovasc Intervent 56: 83-102
  
6. Bauriedel G, Hutter R, Schluckebier S et al. (1997)  
Verminderte Apoptose als Pathogenesefaktor der intimalen Hyperplasie  
humaner Arterioskleroseläsionen  
Z Kardiol 86: 572-580

7. Benchimol D, Dartigues JF, Benchimol H et al. (1995)  
Progression of coronary artery disease in non-dilated sites in the months following balloon angioplasty: time-dependent relation with restenosis  
Eur J Clin Invest 25: 935-941
8. Berge PG, Winter UJ, Hoffmann M, Albrecht D, Hopp HW, Hilger HH (1993)  
Lokale Gefäßkomplikationen bei Herzkatheteruntersuchungen  
Z Kardiol 82: 449-456
9. Bestehorn HP (2001)  
Interventionelle Kardiologie: Koronarangiographie und PTCA; Indikation, Technik, Nachsorge. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Aufl.
10. Böcker W, Denk H, Heitz PU (1997)  
Pathologie. Urban & Schwarzenberg Verlag, München
11. Breeman A, Serruys PW (1993)  
Indications for routine heart-catheterization after CABG and PTCA  
Int J Card Imaging 9 Suppl. 1: 71-76
12. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos L et al. (2000)  
Results of the Treat Angina With Aggrastat and Determine the Cost of Therapy With an Invasive or Conservative Strategy (TACTICS-TIMI 18) Trial: A Comparison of Invasive Versus Conservative Strategy in Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction  
Circulation 102: 2672
13. Currier JW, Faxon DP (1995)  
Restenosis After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty: Have We Been Aiming at the Wrong Target?  
J Am Coll Cardiol 25: 516-520

14. Davies RF, Goldberg AD, Forman S et al. (1997)  
Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study Two-Year Follow-up.  
Outcomes of Patients Randomized to Initial Strategies of Medical Therapy  
Versus Revascularization  
Circulation 95: 2037-2043
  
15. de Feyter PJ, van den Brand M, Laarman GJ et al. (1991)  
Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal  
coronary angioplasty. Frequency, prediction, clinical course, management, and  
follow-up  
Circulation 83: 927-36
  
16. Deshpande NV, Serruys PW (1998)  
Asymptomatic restenosis: Should we (re)intervene? An unresolved dilemma  
Am Heart J 136: 576-577
  
17. Detre K, Holubkov R, Kelsey S et al. (1988)  
Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981.  
The National Heart, Lung, and Blood Institute Registry  
N Engl J Med 318: 265-270
  
18. Dori G, Denekamp Y, Fishman S, Bitterman H (2003)  
Exercise stress testing, myocardial perfusion imaging and stress  
echocardiography for detecting restenosis after successful percutaneous  
transluminal coronary angioplasty: a review of performance  
J Intern Med 253: 253-262
  
19. Eggeling T, Osterhues HH, Pohler E, Kochs M, Hombach V (1994)  
Einfluss des Druckverbandes auf angiologische Komplikationen nach  
diagnostischer Koronarangiographie  
Z Kardiol 83: 623-625

20. Ellis SG, Fisher L, Dushman-Ellis S et al. (1989)  
Comparison of coronary angioplasty with medical treatment for single- and double-vessel coronary disease with left anterior descending coronary involvement: long-term outcome based on an Emory-CASS registry study  
Am Heart J 118: 208-220
  
21. Erbel R, Engel HJ, Kübler W, Meinertz T et al. (1997)  
Richtlinien der interventionellen Koronartherapie. Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung  
Z Kardiol 86: 1040-1063
  
22. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Erbel R, Nafe B, Brennecke R, Meyer J (1998)  
Impact of restenosis 10 years after coronary angioplasty  
Eur Heart J 19: 1047-1053
  
23. Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al. (1994)  
A Randomized Comparison Of Coronary-stent Placement And Balloon Angioplasty In The Treatment Of Coronary Artery Disease  
N Engl J Med 331: 496-501
  
24. FRISC II Investigators (1999)  
Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study  
Lancet 354: 708-15
  
25. Garzon P, Eisenberg MJ (2001)  
Functional testing for the detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: A meta-analysis  
Can J Cardiol 17: 41-48
  
26. Gerber TC, Erbel R, Gorge G, Ge J, Rupprecht HJ, Meyer J (1992)  
Classification of morphologic effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty assessed by intravascular ultrasound  
Am J Cardiol 70: 1546-1554

27. Goerre S, Meier B (1996)  
Qualitätssicherung in der invasiven Kardiologie: Schweiz  
Herz 21: 283-287
  
28. Grube E, Silber S, Hauptmann KE et al. (2003)  
TAXUS I: Six- and Twelve Month Results From a randomized, Double-Blind  
Trial on a Slow-Release Paclitaxel-Eluting Stent for De Novo Coronary Lesions  
Circulation 107: 38-42
  
29. Grüntzig A (1978)  
Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis  
Lancet i: 263
  
30. Gruentzig AR, King SB III, Schlumpf M, Siegenthaler W (1987)  
Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty: The  
Early Zurich Experience  
N Engl J Med 316: 1127-1132
  
31. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE (1979)  
Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: Percutaneous Transluminal  
Coronary Angioplasty  
N Engl J Med 301: 61-68
  
32. Guiteras-Val P, Varas-Lorenzo C, Garcia-Picart J, Martí-Claramunt V, Augé-  
Sanpera JM (1999)  
Clinical and Sequential Angiographic Follow-Up Six Months and 10 Years After  
Successful Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty  
Am J Cardiol 83: 868-874
  
33. Hildebrandt H (1994)  
Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch. de Gruyter, Berlin, 257. Aufl.

34. Höfling B, Reichert B, Simpson J (1989)  
Ballondilatation und Weiterentwicklungen. Verlag R.S. Schulz, Percha am  
Starnberger See
35. Holmes DR, Vlietstra R, Smith HC (1984)  
Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a  
report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute  
Am J Cardiol 53: 77C-81C
36. Johnson LW, Krone R and the Registry Committee of the Society for Cardiac  
Angiography and Interventions (1993)  
Cardiac Catheterization 1991: A Report of the Registry of the Society for  
Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I)  
Cathet Cardiovasc Diagn 28: 219-20
37. Johnson LW, Lozner EC, Johnson S et al. (1989)  
Coronary Arteriography 1984-1987: A Report of the Registry of the Society for  
Cardiac Angiography and Interventions. I. Results and Complications  
Cathet Cardiovasc Diagn 17: 5-10
38. Keeley EC, Lange RA (1995)  
Acute myocardial infarction: role of medical therapy versus primary PTCA  
Coron Artery Dis 6: 759-764
39. Kober G (1998)  
Welchen Einfluss besitzt die PTCA auf die Prognose der koronaren  
Herzerkrankung? State of the art  
Z Kardiol 87: Suppl 3, 34-42
40. Kramer JR, Proudfit WL, Loop FD et al. (1989)  
Late follow-up of 781 patients undergoing percutaneous transluminal coronary  
angioplasty or coronary artery bypass grafting for an isolated obstruction in the  
left anterior descending coronary artery  
Am Heart J 118: 1144-1153

41. Kussmaul WG, Buchbinder M, Whitlow PL et al. (1996)  
Femoral Artery Hemostasis Using an Implantable Device (Angio-Seal) After  
Coronary Angioplasty  
Cathet Cardiovasc Diagn 37: 362-365
42. Laarman G, Luijten HE, van Zeyl LGPM et al. (1990)  
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 16: 578-585
43. Lichtlen PR (1990)  
Koronarangiographie. perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft, Erlangen, 2. Aufl.
44. Liu MW, Roubin GS, King SB III (1989)  
Restenosis After Coronary Angioplasty. Potential Biologic Determinants and  
Role of Intimal Hyperplasia  
Circulation 79: 1374-1387
45. Mannebach H, Hamm C, Horstkotte D (2001)  
17. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der  
Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse einer gemeinsamen Umfrage der  
Kommission für Klinische Kardiologie und der Arbeitsgruppen Interventionelle  
Kardiologie (für die ESC) und Angiologie der Deutschen Gesellschaft für  
Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung über das Jahr 2000  
Z Kardiol 90: 665-667
46. Mark DB, Nelson CL, Califf RM et al. (1994)  
Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from  
the era of coronary angioplasty  
Circulation 89: 2015-2025

47. Mathey D, Schofer J (1996)  
Invasive Kardiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
48. Michel D, Alber G, Zimmermann W (1981)  
Leitfaden der Koronarangiographie, perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft,  
Erlangen
49. Mintz GS, Popma JJ, Hong MK et al. (1996)  
Intravascular Ultrasound to Discern Device-Specific Effects and Mechanisms of  
Restenosis  
Am J Cardiol 78 (suppl 3A):18-22
50. Moshage W, Ropers D, Daniel WG, Achenbach S (2000)  
Nichtinvasive Darstellung von Koronararterien mittels Elektronen-  
strahltomographie (EBCT)  
Z Kardiol 89: Suppl 1, I/15-I/20
51. Narins CR, Holmes DR, Topol EJ (1998)  
A Call for Provisional Stenting: The Balloon Is Back  
Circulation 97: 1298-1305
52. Neuhaus KL (1996)  
Qualitätssicherung bei Koronararteriendilatation  
Deutsch Ärztebl 93: A-3393-A-3395
53. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H et al. (1988)  
Restenosis After Successful Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty:  
Serial Angiographic Follow-Up of 229 Patients  
J Am Coll Cardiol 12: 616-623
54. Puma JA, Sketch MH, Simes RJ et al. (1995)  
Long-term Impact of a Patent Infarct-related Artery: 1-Year Survival in the  
GUSTO Trial  
J Am Coll Card 25: 130A

55. Raines EW, Ross R (1993)  
Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis  
Br Heart J 69 (1 Suppl): S30-S37
  
56. Regar E, Serruys PW, Bode C et al. (2002)  
Angiographic Findings of the Multicenter Randomized Study With the  
Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent (RAVEL). Sirolimus-  
Eluting Stents Inhibit Restenosis Irrespective of the Vessel Size  
Circulation 106: 1949-1956
  
57. RITA-2 trial participants (1997)  
Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised  
Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial  
Lancet 350: 461-468
  
58. Ropers D, Regenfus M, Stilianakis N et al. (2002)  
A Direct Comparison of Noninvasive Coronary Angiography by Electron Beam  
Tomography and Navigator-Echo-Based Magnetic Resonance Imaging for the  
Detection of Restenosis Following Coronary Angioplasty  
Investig Radiol 37: 386-392
  
59. Rossetti V, Steffenino G, Ribichini F, Dellavalle A, Russo P, Uslenghi E (1998)  
Radiation exposure during coronary angioplasty and cancer risk  
Eur Heart J 19 (Suppl II): 2562
  
60. Rupprecht HJ, Erbel R, Brennecke R et al. (1988)  
Aktuelle Komplikationsrate der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie  
bei stabiler und instabiler Angina  
Dtsch Med Wochenschr 113: 409-413
  
61. Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Erbel R et al. (1998)  
Impact of routine angiographic follow-up after angioplasty  
Am Heart J 136: 613-619

62. Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW et al. (1993)  
Special Report: Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)  
Circulation 88: 2987-3007
  
63. Schäfer JR (1998)  
Präventive Kardiologie: Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit, Schattauer-Verlag, Stuttgart
  
64. Schanzenbächer P, Kochsiek K (1993)  
Koronare Herzerkrankung. In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K (Hrsg.) Innere Medizin. Urban & Schwarzenberg Verlag, München, 2. Aufl., S 969-980
  
65. Schunkert H, Kromer EP (1999)  
Rationelle Diagnostik und Therapie bei koronarer Herzerkrankung. Springer-Verlag, Berlin
  
66. Schwartz RS (1997)  
The vessel wall reaction in restenosis  
Semin Intervent Cardiol 2: 83-88
  
67. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F et al. (1994)  
A Comparison Of Balloon-Expandable-Stent Implantation With Balloon Angioplasty In Patients With Coronary Artery Disease  
N Engl J Med 331: 489-495

68. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K et al. (2002)  
Intravascular Ultrasound Findings in the Multicenter, Randomized, Double-Blind RAVEL (RANdomized study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) Trial  
Circulation 106: 798-803
69. Serruys PW, Foley DP, Kirkeeide RL, King SB III (1993)  
Restenosis revisited: insights provided by quantitative coronary angiography  
Am Heart J 126:1243-1267
70. Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ et al. (1988)  
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 77: 361-371
71. Serruys PW, Sousa E, Belardi J et al. (1997)  
BENESTENT-II Trial: Subgroup Analysis of Patients Assigned Either to Angiographic and Clinical Follow-Up or Clinical Follow-Up Alone  
Circulation 96 Suppl I: 653-654
72. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H et al. (1998)  
Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II)  
Lancet 352: 673-681
73. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L (1987)  
Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty  
N Engl J Med 316: 701-706

74. Simpson JB, Baim DS, Robert EW, Harrison DC (1982)  
A new catheter system for coronary angioplasty  
Am J Cardiol 49: 1216-1222
  
75. Slavich IL III (1993)  
Radiation exposure from percutaneous transluminal coronary angioplasty  
Am J Cardiol 72: 746
  
76. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A et al. (2001)  
Lack of Neointimal Proliferation After Implantation of Sirolimus-Coated Stents  
in Human Coronary Arteries: A Quantitative Coronary Angiography and Three-  
Dimensional Intravascular Ultrasound Study  
Circulation 103: 192-195
  
77. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC et al (2001)  
Sustained Suppression of Neointimal Proliferation by Sirolimus-Eluting Stents:  
One-Year Angiographic and Intravascular Ultrasound Follow-Up  
Circulation 104: 2007-2011
  
78. Tanabe K, Serruys PW, Degertekin M et al. (2004)  
Chronic Arterial Responses to Polymer-Controlled Paclitaxel-Eluting Stents:  
Comparison With Bare Metal Stents by Serial Intravascular Ultrasound  
Analyses: Data From the Randomized TAXUS-II Trial  
Circulation 109: 196-200
  
79. Teirstein PS, Massullo V, Jani S et al. (1997)  
Catheter-Based Radiotherapy to Inhibit Restenosis after Coronary Stenting  
N Engl J Med 336: 1697-1703
  
80. Teirstein PS, Massullo V, Jani S et al. (2000)  
Three-Year Clinical and Angiographic Follow-Up After Intracoronary  
Radiation: Results of a Randomized Clinical Trial  
Circulation 101: 360-365

81. Vandormael M, Deligonul U, Taussig S, Kern MJ (1991)  
Predictors of long-term cardiac survival in patients with multivessel coronary artery disease undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty  
Am J Cardiol 67: 1-6
82. Vogt A, Bonzel T, Harmjanz D et al. (1997)  
PTCA registry of German community hospitals. Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK) Study Group  
Eur Heart J 18: 1110-1114
83. Weintraub WS, Ghazzal ZMB, Douglas JS et al. (1993)  
Long-term Clinical Follow-up in Patients With Angiographic Restudy After Successful Angioplasty  
Circulation 87: 831-840
84. Welty FK, Mittleman MA, Healy RW, Lewis SM, Muller JE, Shubrooks SJ (1995)  
Successful PTCA for Post-Infarction Ischemia is Associated with Significantly Lower Long-term Mortality  
J Am Coll Card 25: 250A
85. Welty FK, Mittleman MA, Lewis SM et al. (1996)  
A Patent Infarct-Related Artery Is Associated With Reduced Long-term Mortality After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty for Postinfarction Ischemia and an Ejection Fraction <50%  
Circulation 93: 1496-1501
86. Wilson PW (1994)  
Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study  
Am J Hypertens 7 (7 Pt 2): 7S-12S

87. Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA, Sulke AN, Marber MS (2002)  
Late Intervention After Anterior Myocardial Infarction: Effects on Left  
Ventricular Size, Function, Quality of Life and Exercise Tolerance. Results of  
the Open Artery Trial (TOAT Study)  
J Am Coll Card 40: 869-876
88. Zorzetto M, Bernardi G, Morocutti G, Fontanelli A (1997)  
Radiation Exposure to Patients and Operators During Diagnostic Catheterization  
and Coronary Angioplasty  
Cathet Cardiovasc Diagn 40: 348-351

