

Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen
eingereicht von Prof. Dr. med. U. Tebbe

**Perkutane koronare Intervention bei Stenosen und Verschlüssen
in aortokoronaren Venenbypässen**

Wertigkeit der zusätzlichen lokalen Thrombolyse im Vergleich zur alleinigen Ballondilatation mit Stent

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Sylwia Izabella Drewek-Platena, geb. Drewek
aus Olsztyn/Polen

Göttingen 2010

Dissertationsarbeit erstellt
unter der Anleitung von Prof. Dr. Ulrich Tebbe
Chefarzt der Abteilung Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin
am Klinikum Lippe Detmold
in den Jahren 2004 bis 2007

Dekan:	Prof. Dr. med. C. Frömmel
I. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. U. Tebbe
II. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. R. Seipelt
Tag der mündlichen Prüfung:	01. Februar 2011

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1. Aortokoronarer Bypass	1
1.1.1. Degeneration der aortokoronaren Venenbypässe	5
1.1.2. Studien zur Mortalität nach aortokoronarer Venenbypass-OP	7
1.1.3. Arteriokoronare Venenbypass-Re-Operation	10
1.2. Interventionelle Revaskularisation	10
1.2.1. Perkutane transluminale Koronarangioplastie	10
1.2.2. Koronarstent	11
1.2.2.1. Drug-Eluting Stents	13
1.2.3. PCI und Stents in aortokoronaren Venenbypässen	14
1.2.4. Pharmakologische adjuvante Therapie in Ergänzung zur primären perkutanen Koronarintervention ...	16
1.3. Therapieempfehlungen für aortokoronare Venenbypässe	18
1.3.1. Therapieempfehlungen für stenosierte oder verschlossene venöse Koronarbyässe	18
1.3.2. Therapieempfehlungen bei Re-Stenosen venöser Bypässe	19
1.4. Thrombolyse-Therapie	21
1.4.1. Fibrinolyse-Therapie	21
1.4.1.1. Physiologische Fibrinolyse	21
1.4.1.2. Alteplase	21
1.4.1.3. Konzept der Fibrin-Selektivität und intrakoronare Thrombolyse	22
1.5. Zielsetzung der Arbeit	23
2. MATERIAL UND METHODEN	25
2.1. Ethikkommission	25
2.2. Allgemein	25
2.3. Datenerfassung	25
2.4. Statistische Auswertung	28
2.5. Endpunkte	28
2.6. Literaturrecherche	29
2.7. Empfehlungsgrade und Evidenzgrade	29
2.8. Bildmaterial	30
3. ERGEBNISSE	31
3.1. Patienten- und bypassbezogener Verlauf der Studie	31
3.2. Rekrutierung der Bypass-Interventionen	33
3.3. Patientendaten und Komorbiditäten in beiden Patientengruppen	34
3.4. Kardiologischer und koronarangiographischer Befund	35

3.4.1. Anzahl und Alter der Bypässe.....	35
3.4.2. Linksventrikuläre Pumpfunktion.....	35
3.4.3. Charakteristika der Bypässe in beiden Gruppen.....	36
3.5. Interventionen und Interventionsergebnisse	38
3.5.1. Interventions-Indikation	38
3.5.2. Zweizeitige Eingriffe und Mehr-Bypass-Interventionen.....	39
3.5.3. Re-Interventionen am gleichen oder am anderen Bypass.....	39
3.5.4. Bypass-Interventionen pro Patient	39
3.5.5. Charakteristika der intervenierten Bypässe	40
3.5.6. Koronarangiographie-Befunde vor der Intervention	41
3.5.7. Details der Interventionen	42
3.5.8. Interventionsergebnisse und intrainterventionelle Komplikationen	44
3.5.9. Postinterventionelle Ergebnisse.....	46
3.5.10. Frühe postinterventionelle Komplikationen	47
3.5.11. Kreatinin-Kinase periinterventionell	48
3.6. Follow up.....	49
3.6.1. Todesfälle und Todesursachen	49
3.6.2. Nachbeobachtungszeit.....	49
3.6.3. Kardiovaskuläre Ereignisse und Folgeeingriffe	49
3.6.4. Angiographische Kontrolle	50
3.6.5. NYHA- und CCS-Stadien im Follow up	50
3.6.6. Medikamente im Follow up	52
3.7. Wahrscheinlichkeits-Analyse nach Kaplan-Meier	53
3.7.1. Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier	53
3.7.2. Kaplan-Meier-Analyse zu kardiovaskulären Ereignissen.....	54
3.8. Zusammenfassung der Ergebnisse	55
3.8.1. Studienverlauf	55
3.8.2. Rekrutierung der Bypassinterventionen	56
3.8.3. Allgemeine Daten.....	56
3.8.4. Kardiologischer und koronarangiographischer Befund.....	56
3.8.5. Interventionen und intrainterventionelle Komplikationen.....	57
3.8.6. Zweizeitige und Mehr-Bypass-Interventionen, Re-Interventionen am gleichen oder Interventionen am anderen Bypass.....	57
3.8.7. Follow up	58
3.8.8. Wahrscheinlichkeitsanalyse nach Kaplan-Meier.....	58
4. DISKUSSION.....	59
4.1. Statistische Daten zur koronaren Herzerkrankung, perkutanen Koronarintervention und aortokoronaren Venenbypass-Operation	59
4.2. Zunehmende Bedeutung der Bypassdysfunktion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung	60
4.3. Thrombotische Genese der Koronarverschlüsse und myokardialer Ischämien.....	61
4.4. Problematik der distalen Embolisation bei koronaren Eingriffen.....	63
4.5. Pathophysiologie der Interventionen an aortokoronaren Venenbypässen	64
4.6. Alternative Kathetertechniken.....	65
4.6.1. Thrombus-Aspiration	65
4.6.2. Intravaskuläre Ultraschall-Thrombolysen	67
4.7. Myokardiale Protektion während der perkutanen Koronarintervention.....	67
4.7.1. Filter Wire-System	69
4.7.2. Guard Wire-System.....	69

4.7.3. Proxis-System.....	70
4.7.4. X-Sizer-System	70
4.8. Myokardiale Protektion bei perkutaner Koronarintervention am aortokoronaren Venenbypass	70
4.9. Myokardiale Mikrozirkulation	71
4.9.1. Medikamentöse antithrombotische Therapie.....	72
4.9.1.1. Thrombolyse.....	73
4.9.1.2. GP IIb/IIa-Rezeptorantagonisten	76
4.9.1.3. Bivalirudin.....	77
4.9.1.4. Fondaparinux.....	77
4.9.1.5. Niedermolekulare Heparine.....	78
4.9.1.6. Medikamentöse Kombinationen.....	78
4.9.2. Facilitated PCI.....	78
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	80
6. ANHANG.....	83
6.1. Abbildungsverzeichnis.....	83
6.2. Tabellenverzeichnis.....	84
7. LITERATURVERZEICHNIS	85

Abkürzungsverzeichnis

ACB	aortokoronarer Arterien- oder Venenbypass
ACE-Hemmer	angiotensin-converting-enzyme-Hemmer
ACS	akutes Koronarsyndrom
ACVB	arteriokoronarer Venenbypass
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body mass index
BMS	bare-metal stent, unbeschichteter Stent
CCS	Canadian Cardiovascular Society Schwergradeinteilung der Angina pectoris
CK	Kreatinkinase
DES	drug-eluting stent, Medikamente freisetzender Stent
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion, Auswurffraktion
EPS	Embolie-Protektions-Systeme
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
GP IIb/IIIa-Antagonisten	Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	implantierbarer Kardioverter, Defibrillator
KHK	koronare Herzerkrankung
LAD	left anterior descending artery, siehe auch RIVA
LIMA	left internal mammary artery, linke Brustwandarterie
LV	linker Ventrikel
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	major adverse cardiac events
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	non-ST-segment elevation myocardial infarction, Herzinfarkt ohne ST-Hebung

NYHA	New York Heart Association, Klassifikation der Herzinsuffizienz
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane Koronarintervention
PCI2	Prostacyclin I 2
PM	Pace Maker, Schrittmacher
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
RCA	right coronary artery
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior, siehe auch LAD
rt-PA	recombinant tissue-type plasminogen activator
SD	standard deviation
STEMI	ST-segment-elevation myocardial infarction, ST-Hebungsinfarkt
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
t-PA	tissue-type plasminogen activator
u-PA	urokinase-like plasminogen activator u-PA
WHO	World Health Organization

Studienverzeichnis

ACME	Angioplasty Compared to ME dicine trial
ADMIRAL	Abciximab before D irect angioplasty and stenting in MY ocardial I nfarction R egarding A cute and L ong term follow up
ARTIST	Angioplasty versus R otational atherectomy for T reatment of diffuse I n- S tent restenosis T rial
ARTS	Arterial R evascularization T herapies S tudy
ASSENT	A SSessment of the S afety and E fficacy of a N ew T hrombolytic regiments
ATLAS	Acolysis during T reatment of L esions A ffecting S aphenous Vein B ypass Grafts
BARI	B ypass A ngioplasty R evascularization I nvestigation
CABRI	Coronary A ngioplasty versus B ypass R evascularization I nvestigation
CASS	Coronary A rtery S urgery S tudy
CAVEAT	Coronary A ngioplasty V ersus E xcisional A therectomy T rial
COURAGE	C linical O utcomes U tilizing R evascularization and A ggressive D rug Evaluation trial
DANAMI	D ANish Multicenter Randomized Trial on Thrombolytic Therapy versus Acute Coronary Angioplasty in A cute MY ocardial I nfarction
DEAR-MI	D ethrombosis to E nhance A cute R eperfusion in MY ocardial I nfarction
EAST	Emory Angioplasty versus S urgery T rial
EMERALD	E nhanced MY ocardial E fficacy and R ecovery by A spiration of L iberated D ebris
EPIC	E valuation of I Ib/ I IIa Platelet receptor antagonist 7E3 in P reventing I schemic Complications
ERACI-II	Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angio- plasty Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel
FASTER	F ast A ssessment of S troke and T ransient ischaemic attack to prevent E arly R ecurrence
FINESSE	F acilitated I Ntervention with E nhanced R eperfusion S peed to S top E vents
FIRE	F ilter W ire E X R andomized E valuation
Framingham Study	
FREEDOM	F uture R Evascularization E valuation in Patients with D iabetes M ellitus: O p- timal M anagement of Multivessel Disease

GABI	German Angioplasty Bypass Surgery Investigation
GAMMA	Effect of intracoronary GAMMA -radiation therapy on in-stent restenosis
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
GUSTO	Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries
INTRO AMI	INtegrilin and low-dose ThROmbolysis in Acute Myocardial Infarction
MASS	Medicine, Angioplasty or Surgery Study
OASIS	Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes
PACT	Australian Pravastatin Acute Coronary Treatment
PRIME	Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study
PROMISE	PRO tection Devices in PCI-Treatment of Myocardial Infarction for Salvage of Endangered Myocardium
PROXIS	noch andauernde Studie zur Anwendung des PROXIX -Protektions-Systems
ROBUST	Recanalization of Chronically Occluded Aortocoronary Saphenous Vein Bypass Grafts With Long-Term, Low Dose Direct Infusion of Urokinase - a Serial Trial
RUBY	Distal embolic protection during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes - the RUBY study
SAFER	Saphenous vein graft Angioplasty Free of Emboli Randomized
SAVED	S Aphenous VE in D e N ovo Trial
SOS	Stenting Of Saphenous Vein Grafts
STARS	STent Anticoagulation Restenosis Study
SYNTAX	SY Nergy between percutaneous coronary intervention with TAX us and cardiac Surgery
TAUSA	Thrombolysis and Angioplasty in UnStable Angina
TROPICAL	T Rreatment O f P atients with an I nstent restenotic native C oronary A rtery L esion
VENESTENT	Randomized study to compare balloon angioplasty and E lective ST ent implantation in VE Nous bypass grafts - The Venestent Study
X-TRACT	X -Sizer for T Rreatment of thrombus and A therosclerosis in C oronary applications T rial
4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study

1. Einleitung

1.1. Aortokoronarer Bypass

Die operative Therapie der Koronaren Herzerkrankung (KHK) begann mit der direkten Implantation der Brustwandarterie in das hypoxische Myokard nach der Resektion des stenosierten Koronarsegments [Krabatsch et al. 2001] mit nachfolgender Veneninterposition durch Murray [Murray et al. 1953]. Nach Einführung der Herz-Lungenmaschine durch Gibbon 1953 [Boettcher et al. 2003] führte erstmals René Gerónimo Favaloro 1967 die klassische aortokoronare Venenbypass-Operation (ACVB) mit Überbrückung von stenosierten Koronargefäßen durch Venentransplantate ein [Favaloro 1968]. Seit 1971 verwendete Green standardmäßig die Arteria thoracica interna als Bypassgraft [Green 1971]. Diese operative Therapie der KHK, d.h. der Gebrauch der linken Arteria thoracica interna in Kombination mit Venentransplantaten unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine, ist auch heute noch weltweit das Standardverfahren in herzchirurgischen Kliniken.

Operationsmethoden ohne extrakorporale Zirkulation haben die Erwartungen teilweise nicht erfüllt [Lim et al. 2006, Takagi et al. 2007]. Es konnte kein Vorteil bezüglich der Mortalität oder Komplikationen verzeichnet werden. Da jedoch die konventionelle Operation gerade bei der wachsenden Zahl von älteren Patienten deutlich erhöhte Risiken aufweist, liegt hier vermutlich die Zukunft der Operationsmethoden [Racz et al. 2004].

Die Mehrheit der Patienten wird derzeit optimal durch ein chirurgisches Standardkonzept mit linksseitigem Mammaria-Bypass zur Vorderwand und Venenbypässen zur Seiten- und Hinterwand versorgt. Bei einem Venenbypass liegt die Verschlussrate, bedingt durch eine akzelebrierte atherosklerotische Degeneration und Intimaproliferation, nach 10 Jahren bei circa 50% [Bourassa 1994, Solymoss et al. 1993].

1986 konnte bereits die deutlich verlängerte Bypass-Offenheit bei Verwendung der linken Brustwandarterie, mit 97% versus 50% nach 10 Jahren belegt werden [Loop et al. 1986]. Die Verwendung rein arterieller Bypassgefäße, wie beide Brustwandarterien und Arteria radialis, wird die Langzeit-Bypass-Offenheit weiter optimieren. Die Verwendung der alternativen arteriellen Grafts: A. epigastrica inferior und der A. gastroepiploica aus dem Bauchraum, haben sich aufgrund des notwendigen Zwei-Höhlen-Eingriffs nicht bewährt. Bei der Verwendung beider Aa. thoracicae muss mit einer erhöhten Rate sternaler Wundinfektionen bei übergewichtigen Patienten, Diabetikern und mit verlängerter postoperativer Beatmung gerechnet

werden. Andererseits ist das Auftreten einer Arteriosklerose in der A. thoracica interna sehr selten, und selbst nach 20 Jahren ist die Verschlussrate dieser Bypassgrafts äußerst gering. Die Offenheitsrate der A. radialis ist der der A. thoracica nicht überlegen, jedoch signifikant besser als die eines Venengrafts [Desai et al. 2007].

Die Atherosklerose der Koronararterien stellt die häufigste Ursache der KHK dar. Als andere Ursachen gelten Koronarspasmen, Arteritiden und die „small vessel disease“. Nach heutigen Erkenntnissen beruht die Pathogenese der Atherosklerose auf einer Kaskade biochemischer und zellulärer Reaktionen, deren Ausgangspunkt auf einer Schädigung der Intima der Gefäße beruht. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schuf für die Atherosklerose bereits 1957 folgende, bis heute gültige Definition [Riede und Schaefer 1993, S.437]:

„Die Atherosklerose ist eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Media der Gefäße“.

Die Schädigungen der Intima können ursächlich auf physikalische (arterieller Hypertonus, Turbulenzen an Gefäß-Aufzweigungen) und chemische Reize (Nikotin, Hyperlipoproteinämie) oder eine genetische Disposition zurückgeführt werden. Die Vorschädigung der Intima bewirkt, dass Wasser und Plasmabestandteile eingelagert werden und zu einer gelatinös-ödematösen Aufquellung der Intima führen können. Die dabei eingelagerten Lipoproteine werden durch Makrophagen und Myozyten phagozytiert. Dadurch entstehen die so genannten Schaumzellen, da die Makrophagen die Lipoproteine nicht vollständig lysieren und abbauen können. Die eingewanderten und phagozytierenden Makrophagen und Myozyten stören jedoch das zelluläre Gleichgewicht und lösen dadurch einen Wachstumsreiz auf das umliegende Bindegewebe aus. Die daraufhin neu gebildeten Bindegewebsmassen und Proteoglykane führen zu irreversiblen fibrinösen Gefäßwandveränderungen, den fibrinösen Plaques. Durch Veränderungen des pH-Wertes auf Grund der von den Makrophagen ausgeschütteten Mediatoren kommt es zu einer Ausfällung des schwer zersetzbaren Cholesterins. Das Gefäßbindegewebe wandelt sich daraufhin zentral in eine fetthaltige Nekrosemasse um. Dieser Zustand entspricht einem Atherom. Dieses Atherom kann sich in ein atherosklerotisches Ulkus weiterentwickeln, indem das Atherom die Intima durchbricht und sich auf diesem Wanddefekt ein Abscheidungsthrombus bildet. Spätestens dann ist das Risiko für die Entwicklung klinischer Symptome sehr hoch. Die Frühstadien der Atherosklerose in Form von Lipideinlagerungen sind bereits bei Neugeborenen nachweisbar. Dies bedeutet, dass das Risiko, eine klinisch symptomatische koronare Herzkrankheit zu entwickeln, von der koronaren Erkrankungsprogredienz

abhängt [Bühling et al. 2000].

Die Prädilektionsstellen der Koronarsklerose befinden sich jeweils am Anfangssegment der drei großen Koronararterien, wobei der Ramus interventricularis anterior (RIVA) der Arteria coronaria sinistra (LCA) und die Arteria coronaria dextra (RCA) häufiger betroffen sind als der Ramus circumflexus (RCX). Andere bevorzugte Lokalisationen zeigen sich an Bifurkationen und an Abgängen von Seitenästen. Selten ist nur ein Gefäß von der Arteriosklerose befallen. Man spricht von einer Eingefäßerkrankung. Insbesondere im höheren Alter sind meist mehrere Hauptäste gleichzeitig betroffen (Mehrgefäßerkrankung). Ein akuter Koronarverschluss, wie bei einem Myokardinfarkt, entsteht in der Mehrzahl der Fälle nicht auf dem Boden einer hochgradigen Koronarstenose, sondern vorwiegend an hämodynamisch nicht oder wenig beanspruchten Plaques [Kristensen et al. 1997, Ambrose et al. 1985].

Das American Heart Association Committee on Vascular Lesions hat nach den Vorschlägen und Erkenntnissen von Stary eine Morphologieklassifikation der atherosklerotischen Plaques entwickelt [Stary et al. 1995, Stary 2000]. Mit Hilfe einer groß angelegten Autopsie-Studie wurde eine Stadieneinteilung erarbeitet und somit die zeitliche Entwicklung der koronaren Plaques vom symptomlosen Frühstadium bis hin zu den klinisch symptomatischen Stadien eruiert. Ergebnis der Studie ist die Einteilung des klinischen Verlaufs der KHK in 5 Stadien, wobei jedes Stadium durch bestimmte Plaquemorphologien charakterisiert wird. Man geht davon aus, dass diese Stadien in etwa dem zeitlichen Verlauf des Krankheitsprozesses entsprechen. Neben den morphologischen Gefäßveränderungen liegt bei der Atherosklerose auch eine funktionelle Störung des Endothels vor. Die Endothelzellen sind über die Synthese und Freisetzung von Mediatoren (NO, PGI₂, tPA) an der Regulation des Gefäßtonus und an der Funktion des Gerinnungssystems beteiligt. Durch mechanische oder toxische Stimuli entsteht ein Ungleichgewicht zwischen vaso-dilatierenden und vaso-konstriktorischen bzw. hämostasehemmenden und -fördernden Mechanismen. Die fortschreitenden morphologischen und funktionellen Veränderungen der Koronargefäße führen zu einer relativ oder absolut verminderten Durchblutung des Herzmuskels, die als primäre Koronarinsuffizienz bezeichnet wird. Folglich entsteht - zuerst unter Belastung, dann auch in Ruhe - ein Missverhältnis zwischen dem Bedarf des Herzmuskels an energieliefernden Substrat und Sauerstoff und dem tatsächlichen Angebot. Das klinische Korrelat einer akuten Koronarinsuffizienz spiegelt sich u.a. in Form der Angina pectoris wider. Der chronische Verlauf einer Koronarinsuffizienz führt zu einer verminderten Koronarreserve, einer ischämisch bedingten Herzmuskeldegeneration mit diffuser Fibrosierung und Verfettung und geht mit einer zunehmenden Herzinsuffizienz einher.

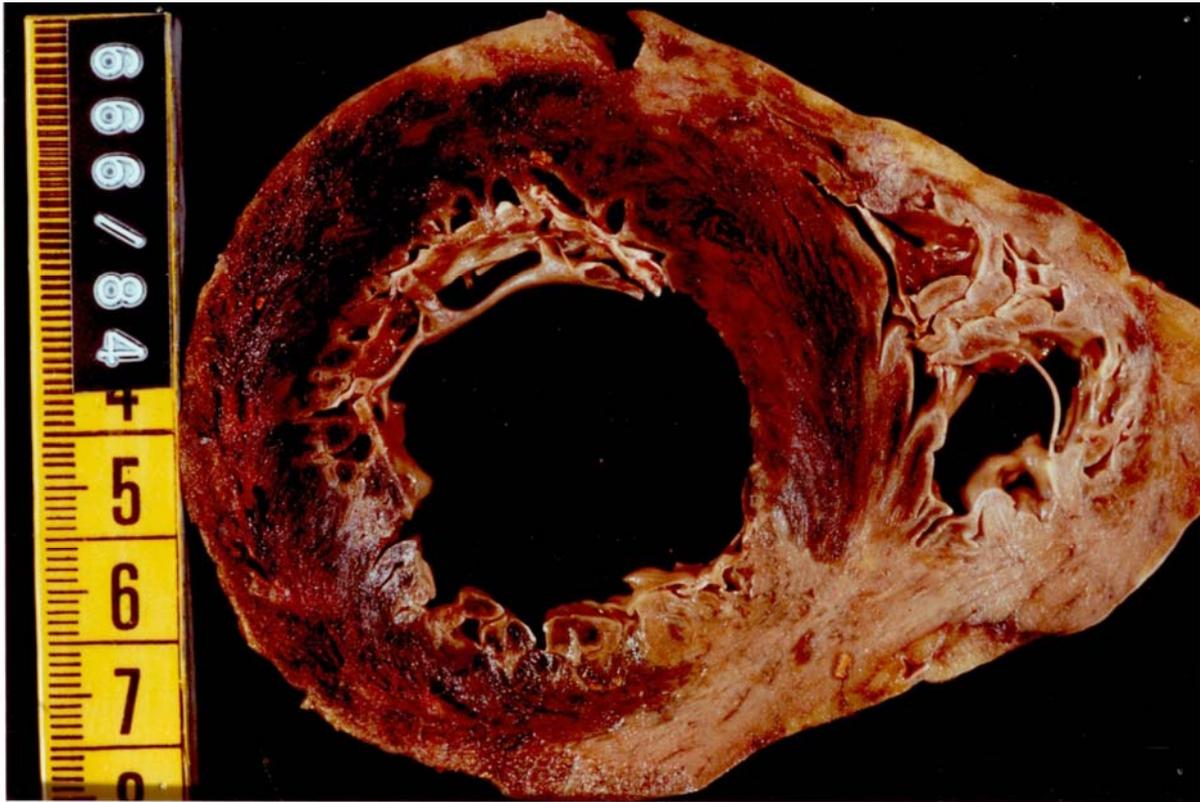


Abbildung 1: Querschnitt des linken Ventrikels; ausgedehnter anterolateraler hämorrhagischer Myokardinfarkt (ca. 45% der linksventrikulären Masse), welcher zum refraktärem Pumpversagen und Versterben des Patienten am 8. Tag führte [Ergänzungsaufnahme zu Tebbe et al. 1987].

Zu den so genannten sekundären Koronarinsuffizienzen gehören: vegetative Fehlsteuerung, Arrhythmien, Herzinsuffizienz, vermehrter Sauerstoffbedarf bei gesteigerter Herzleistung (u.a. arterieller Hypertonus, Herzklappeninsuffizienz) oder zu niedriger Sauerstoffgehalt des Blutes (Anämie, Methämoglobinämie). Im Rahmen von Präventionsstudien wurden zahlreiche Faktoren und deren Einflussnahme auf die koronare Herzkrankheit untersucht. Der Begriff „Risikofaktor“ wurde dabei erstmals im Zusammenhang mit der Framingham-Studie bekannt [Gordon et al. 1981]. Als Ergebnis dieser Studie wurde für verschiedenste Einflussfaktoren ein statistischer Zusammenhang mit der koronaren Herzkrankheit beobachtet. Diese Faktoren lassen sich in nichtbeeinflussbare und beeinflussbare Risikofaktoren unterteilen. Zu ersteren gehören u.a. Alter, männliches Geschlecht, erhöhtes Lipoprotein A und eine positive Familienanamnese [Wei 1992, Luc et al. 2002, Ciruzzi et al. 1997]. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren, deren Korrektur die Prognose nachweislich positiv verändert, gehören Nikotinabusus [Negri et al. 1994] erhöhtes LDL-Cholesterin [Pedersen et al. 2004], Diabetes mellitus [Barrett-Connor et al. 1991], arterielle Hypertonie [Kannel 1996] und fettreiche Kost [De Lorgeril et al. 1994]. Körperliche Inaktivität, Stress und psychosoziale Faktoren zählen zweit-

rangig ebenfalls zu den beeinflussbaren Risikofaktoren. Die diskutierte Beziehung zwischen einer Chlamydieninfektion und der koronaren Herzkrankheit ist derzeit nicht endgültig geklärt [Ericson et al. 2000].

1.1.1. Degeneration der aortokoronaren Venenbypässe

Die Degeneration der aortokoronaren Venenbypässe stellt nach wie vor ein ungelöstes Problem dar. Pathogenetisch beruhen die degenerativen Veränderungen der aortokoronaren Venenbypässe auf zeitlich nacheinander ablaufenden Phasen einer Gefäßthrombose, Intimahyperplasie und progressiven Atherosklerose, die zur wiederholten Ischämie und letztendlich zu einer perkutanen Revaskularisation oder wiederholten ACVB-OP führt [Peykar et al. 2004; Parang und Arora 2009]. Eine wiederholte perkutane Koronarintervention (PCI) ist mit einer hohen Rate an peri- und postinterventionellen Komplikationen durch distale Embolisation, Slow-Flow- oder auch No-Reflow-Phänomenen, periinterventionelle myokardiale Ischämie und nachfolgende Re-Stenose verbunden [Konstance et al. 2008].

Die Verwendung des venösen aorto-koronaren Bypassstransplantats stellt ein wesentliches Behandlungskonzept zur kardiochirurgischen Revaskularisation nach Stenose oder Verschluss einer Koronararterie in Folge einer koronaren Herzerkrankung dar.

Die langfristige Offenheitsrate eines Venengrafts scheint vor allem mit der Präparationstechnik der Skelettonisierung im Vergleich zur Präparation als Pedikel zusammenzuhängen [Miyagi et al. 2006]. Bei der Sklettonisierung wird nur das Gefäß entnommen, beim Pedikel entfernt man auch die begleitenden Venen und das Fettgewebe.

Postoperativ können erhöhte intraluminale Druckverhältnisse in den Venentransplantaten eine deutliche Veränderung der Gefäßwand verursachen. Diese „venous aortocoronary bypass graft disease“ zeichnet sich durch eine Intimahyperplasie und weitere degenerative Veränderungen innerhalb der Media aus. Neben dieser Intimahyperplasie kommt es zu einer zusätzlichen Einlagerung von Lipiden, ähnlich den pathologischen Befunden der Atherosklerose (siehe Abbildung 2). In der Konsequenz beobachtet man bei Patienten nach herzchirurgischen venösen Revaskularisations-Maßnahmen innerhalb des ersten postoperativen Jahres eine Bypassverschlussrate von bis zu 30%. In den Folgejahren kann mit einem jährlichen Anstieg der Verschlussrate von 2% innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre und vom sechsten bis zehnten Jahr mit einer jährlichen Verschlussrate von 4% gerechnet werden [Bourassa 1994, Solymoss et al. 1993].

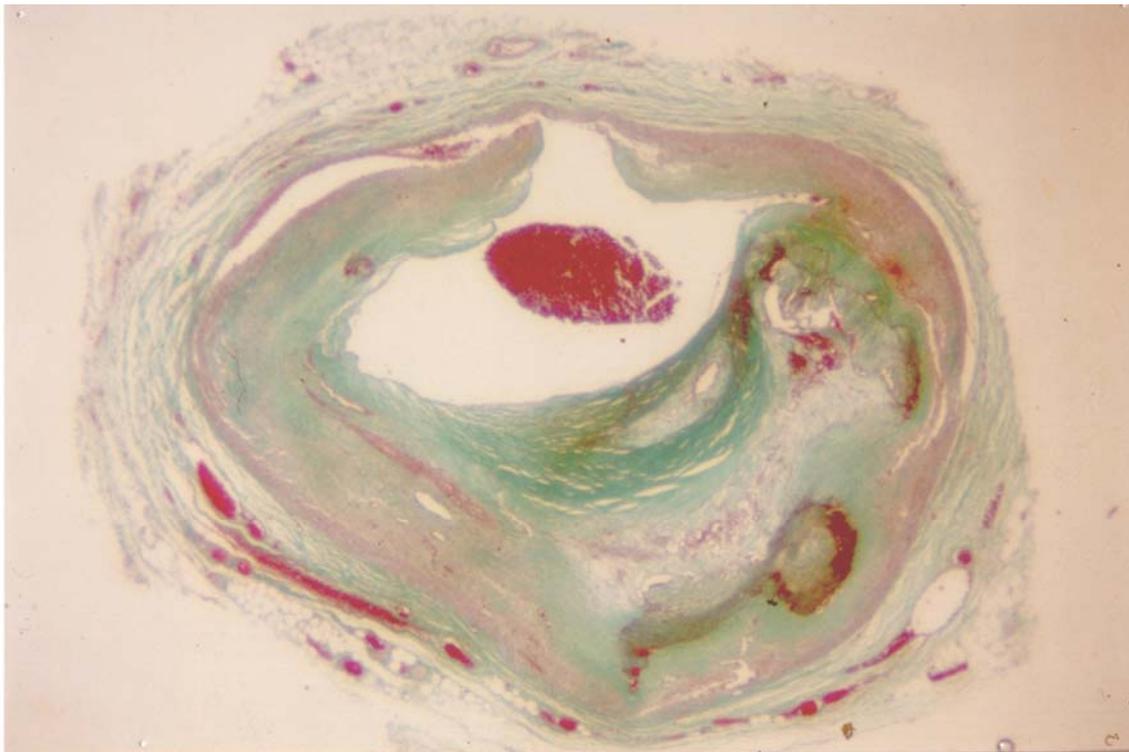


Abbildung 2: Histologische Bilder aortokoronarer Venenbypässe in Goldners-Trichrom-Färbung. Oben: arterialisierte Vene mit disseziertem Atherom, der Pfeil markiert den Dissektionskanal zwischen fibrosierter, hyperplastischer Intima und der Rest-Media mit Einblutung [Aufnahme aus Tebbe et al. 1987, S. 235]. Unten: beinahe konzentrische Degeneration eines koronaren Venenbypasses mit erheblicher Lumen-einengung [Ergänzungsaufnahme zu Tebbe et al. 1987].

Im ersten postoperativen Jahr kommt es zu morphologischen Veränderungen der Bypassvene. Durch die Freipräparation und Devaskularisation der Venenwand kommt es zur Mediafibrose. Die Proliferation und Migration glatter Muskelzellen der Media führt zur intimalen Hyperplasie. Ein entscheidender Proliferationsstimulus für die Intimahyperplasie ist die druckabhängig erhöhte Ausschüttung von Endothelin mit konsekutiver Hochregulation des Endothelin-Rezeptors im Endothel und in der glatten subendothelialen Gefäßmuskulatur. Hier spielen die durch Endotheldefekte aktivierten Makrophagen und Thrombozyten eine wesentliche Rolle [Roskamm et al. 2004]. Bypassverschlüsse innerhalb des ersten postoperativen Jahres entstehen durch eine übermäßige Proliferation im Anastomosenbereich. Histologische Untersuchungen dieser Verschlüsse zeigen entweder massive Thromben ohne Intimaproliferation oder bedeutsame Intimahyperplasie mit zusätzlicher Thrombenbildung [Roskamm et al. 2004, Vlodaver und Edwards 1971]. Im späteren Verlauf gleichen die histologischen Bypassveränderungen einer Atherosklerose. Es kommt zu lipidreichen Plaques mit Schaumzellbildung, Kalzifikationen, Ulzerationen und Plaquerupturen. Im Unterschied zu nativen Koronargefäßen treten die atherosklerotischen Bypassveränderungen nicht exzentrisch auf, sondern nehmen die gesamte Zirkumferenz ein [Roskamm et al. 2004].

Eine aggressive LDL-Cholesterinsenkung scheint mit der langfristigen angiographischen Gängigkeit der Venenbypässe zu korrelieren [Knatterud et al. 2000].

Einer der Ansätze, die Bypass-Offenheit einzuschätzen, ist der Bypass-Diameter. Die zur „left anterior descending artery“ (LAD) führenden venösen Bypässe mit einem Durchmesser von mehr als 2,0 mm zeigen eine 10-Jahres-Offenheit von 90% und nur 52% für Grafts von weniger als 2,0 mm Durchmesser [Goldman et al. 2004].

Die Therapie der degenerierten aortokoronaren Venenbypässe erlangt eine zunehmende Bedeutung in der interventionellen Kardiologie. Es gibt einen sprunghaften Anstieg der erneuten Interventionen etwa 8 Jahre nach der ACVB-OP aufgrund therapierefraktärer Beschwerden [Weintraub et al. 1994]. Es gibt zwar in der über 40-jährigen Geschichte der ACVB-OP Berichte über 19 und 30 Jahre alte, und immer noch suffiziente Bypässe [Mariscalco et al. 2005, Ozcan et al. 2008], andererseits setzt sich die Patientenklientel der Herz-Katheterlabore zu 20% aus Patienten mit vorausgegangener aortokoronarer Bypass-Operation zusammen [Baim et al. 1999]

1.1.2. Studien zur Mortalität nach aortokoronarer Venenbypass-OP

Die CASS-Studie aus den 70-er Jahren war eine der ersten randomisierten Studien zur Bypass-OP-Mortalität, und die Sterblichkeit betrug 1,1% pro Jahr. Der Überlebensvorteil für

ACVB-OP-Patienten mit einer 5-Jahres-Mortalität von 10,2 vs. 15,8% gegenüber nicht operierten Patienten und eine 10-Jahres-Mortalität von 26,4 vs. 30,5% wurde deutlich [Killip 1985]. In der 8-Jahres-Nachbeobachtung im Rahmen der CASS-Studie zeigte sich ein Überlebensvorteil der Operation nur in der Subgruppe der Patienten mit einer auf 35-50% reduzierten Pumpfunktion, jedoch nicht für alle anderen Patienten [Killip et al. 1985]. Die Ergebnisse der CASS-Studie, die vor dem Zeitalter der ACE-Hemmer und ohne Standardtherapie mit Betablockern, Aspirin und Statinen stattfand, haben heutzutage nur eine historische Bedeutung.

1986 konnte Loop [Loop et al. 1986] den Überlebensvorteil der Anastomose der Arteria thoracica interna auf den Ramus interventricularis anterior gegenüber dem reinen Venenbypass aufzeigen. In einer Metaanalyse von Yusuf 10 Jahre später lag die 7-Jahres-Sterblichkeit bei nur noch 16% [Yusuf et al. 1994]. Nach Einführung der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) wurde in der BARI-Studie aus dem Jahre 1996 eine 5-Jahres Sterblichkeit von 10,7% ermittelt [Detre et al. 1996, Botas et al. 1996, Berger et al. 2001]. Ein signifikanter Überlebensvorteil der Bypass-Operation im Vergleich zur PTCA konnte hier erstmalig bei Patienten mit Diabetes mellitus gefunden werden. In dieser Studie wurde die Arteria thoracica interna zu 82% benutzt. In der ARTS-Studie betrug die 5-Jahres-Sterblichkeit 7,6% [Serruys et al. 2005].

Die aktuellen Untersuchungen vergleichen zeitgemäß die Interventionelle Therapie mit der operativen Myokardrevaskularisation. Die 8-Jahres-Ergebnisse der EAST-Studie wurden 2000 vorgestellt [King et al. 2000]. Seit 1983 wurden 392 Patienten mit Z.n. PTCA und ACVB-OP beobachtet. Die Sterblichkeit nach 8 Jahren lag bei 17,3% und war in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Die CABRI-Studie untersuchte als europäische Multi-Center-Studie über 1000 Patienten über einen Zeitraum von 4 Jahren [Kurbaan et al. 2001]. Die Gesamtsterblichkeit nach der Operation war mit 6,8% nicht signifikant verschieden von der Sterblichkeit nach PTCA, die 12,5% betrug. Die Besonderheit dieser Untersuchung war die Unterscheidung in Patienten mit und ohne Diabetes mellitus. Bei Patienten mit Diabetes stieg die Sterblichkeit nach operativer Myokardrevaskularisation zwar auf 8,1% an, war nun jedoch signifikant geringer als nach PTCA mit 17,8%. Die MASS-II-Studie untersuchte 611 Patienten randomisiert in Gruppen mit medikamentöser Therapie, PTCA oder Operation [Hueb et al. 2004]. Hier konnte kein signifikanter Überlebensvorteil von Operation, PTCA oder rein medikamentöser Therapie nach 5 Jahren gefunden werden (12,6 versus 16,2 versus 15,5%) [Hueb et al. 2007]. Jedoch war die Bypass-Operation bezüglich der sekundären Endpunkte (Myokardinfarkt, Revaskularisation, Angina pectoris) der interventionellen und kon-

servativen Therapie überlegen ($p=0,0026$). In einer Multi-Center-Studie aus Nordamerika von über 10.000 nach Bypass-Operation und über 4.000 Patienten nach PTCA mit einer Langzeitbeobachtung von 8 Jahren zeigten nur Patienten mit koronarer Dreifäßerkrankung einen signifikanten Überlebensvorteil durch die Operation (80,6 versus 76,7%) [Malenka et al. 2005].

GABI ist die Studie mit dem längsten Beobachtungszeitraum [Kaehler et al. 2005]. Über 300 Patienten wurden 13 Jahre nach erfolgter Bypass-Operation beziehungsweise PTCA untersucht. Die Sterblichkeit betrug 35% und war nicht signifikant unterschiedlich zur PTCA mit 41%. In dieser Studie wurde jedoch nur in 37% der Fälle die Arteria thoracica interna verwendet. Nach Implantation der ersten „bare-metal stents“ (BMS) wurden in der argentinischen Multi-Center-Studie ERACI-II 450 Patienten randomisiert in eine BMS-Gruppe und eine operative Gruppe unterteilt [Rodriguez et al. 2005]. Nach 5 Jahren konnte kein signifikanter Überlebensvorteil gefunden werden (88,4 versus 92,8%). In einer Metaanalyse von 8 randomisierten Studien mit 1100 Patienten und einer mittleren Beobachtungszeit von 5 Jahren war die Bypass-Operation bezüglich Sterblichkeit, Herzinfarktrate, und erneuter Angina pectoris der interventionellen Therapie überlegen [Boodhwani et al. 2006]. Der Nachteil dieser Analyse ist jedoch die Vermengung von minimalinvasiver und konventioneller Operation und von PTCA mit BMS und „drug-eluting stents“ (DES). In einer Cochrane-Analyse war die Bypass-Operation der Stent-Implantation bezüglich erneuter Revaskularisation nach 3 Jahren signifikant überlegen, während kein Unterschied bei der Sterblichkeit und der Herzinfarktrate bestand [Dündar et al. 2004].

Seit der Einführung der neueren DES gibt es noch keine größeren Multi-Center-Studien, die DES mit der operativen Myokardrevaskularisation vergleichen. Die beiden noch auszuwertenden Studien ARTS-II und ERACI-II weisen auf eine gleich gute Überlebensrate zwischen Operation und DES hin [Rodriguez et al. 2006, Serruys et al. 2004]. Es gibt jedoch auch Kritik an der Vergleichbarkeit, weil in der ARTS-II-Studie die Gruppe der DES mit dem historischen operierten Kollektiv der ARTS-I-Studie verglichen wird.

Ergebnisse sind zurzeit nur von Single-Center-Studien verfügbar. Studien mit einer Laufzeit von 1 Jahr konnten keinen signifikanten Unterschied bezüglich operativer oder interventioneller Therapie nachweisen [Chieffo et al. 2006, Lee MS et al. 2006]. Jedoch war in Single-Center-Studien mit einem Follow up von 2 bzw. 3 Jahren, bei gleich verteilter Sterblichkeit und Herzinfarktrate, die Anzahl an erneuter Revaskularisation mit 2,8 bzw. 2,6% versus 10,4 bzw. 35,5% signifikant geringer als in der Bypassgruppe [Yang et al. 2007, Palmerini et al. 2006]. Einen noch deutlicheren Unterschied zeigten Studien, die nur Patienten mit Diabetes

mellitus untersucht haben [Ben-Gal et al. 2006, Lee MS et al. 2007].

Die SYNTAX-Studie untersucht in einer prospektiven Multi-Center-Studie den Unterschied zwischen mit Paclitaxel beschichteten DES und Bypass-Operation bei geplanten 1.500 Patienten mit koronarer Drei-Gefäßerkrankung und begleitender Hauptstammstenose [Ong et al. 2006]. Die Ergebnisse werden für das Jahr 2012 erwartet. Die FREEDOM-Studie untersucht den Unterschied zwischen multiplen DES-Implantationen im Vergleich zur Bypass-Operation bei Diabetikern mit Mehrgefäßerkrankung. Die Ergebnisse werden dieses Jahr erwartet. Nur wenige Ergebnisse gibt es zu der neuesten Generation von bioabsorbierbaren DES, die zwar erfolgreich im akuten Infarkt implantiert werden, deren Restenoserate jedoch der der BMS gleicht [Lee CH et al. 2007].

1.1.3. Arteriokoronare Venenbypass-Re-Operation

Es liegen zwar Ergebnisse zahlreicher randomisierter Studien zum Vergleich von ACVB-OP und konservativer medikamentöser Therapie sowie ACVB-OP und PCI zur primären Therapie der koronaren Herzerkrankung vor, jedoch besteht eine unzureichende Datenlage bezüglich der adäquaten Therapie wiederauftretender myokardialer Ischämie nach vorangegangener operativer Revaskularisation. Eine in den 90-er Jahren an der Berliner Charité durchgeführte repräsentative Studie belegte, dass die Re-ACVB-OP mit einer deutlich erhöhten Mortalität im Vergleich zur konventionellen medikamentösen Therapie oder einer PCI bei symptomatischen und an den Koronarien voroperierten Patienten einhergeht [Pfausch et al. 1999]. Das 1-Jahresüberleben der Re-ACVB betrug 79% gegenüber 95% in der PCI-Gruppe, das 5-Jahresüberleben 50% gegen 87%, und das 10-Jahresüberleben 50% gegen 72%. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass sich in der Re-ACVB-Gruppe naturgemäß ein höherer Anteil von Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion, stenosiertem Hauptstamm, reduzierter Bypass-Offenheitsrate, hohem Bypassalter und postoperativem Myokardinfarkt fand.

1.2. Interventionelle Revaskularisation

1.2.1. Perkutane transluminale Koronarangioplastie

Andreas Grüntzig führte am 16. September 1977 erstmals eine erfolgreiche PTCA in Zürich durch. Hierbei handelte es sich um eine etwa 3 mm lange 80%ige Stenose der LAD. Nach dem Einsatz eines Ballons konnte ein regelrechter Fluss wiederhergestellt werden. Nach zehn

Jahren zeigte sich in einer Kontrolluntersuchung die erweiterte Stelle offen [Grüntzig et al. 1979].

Die ACME-Studie verglich 1992 die medikamentöse Therapie bei koronarer 1-Gefäß-KHK mit einer PTCA. Es konnte für die mit PTCA behandelten Patienten eine signifikante Besserung der Symptome sowie eine Steigerung der Belastungstoleranz nachgewiesen werden [Parisi et al. 1992].

Die PTCA / PCI-Weiterentwicklungen wie die Atherektomie, die Nutzung eines Cutting Balloon oder die Laserangioplastie, konnten im Vergleich zur klassischen Ballondilatation keine besseren Ergebnisse im routinemäßigen Einsatz erbringen [Bittl et al. 2004]. Abhängig von der Morphologie der Stenose ist die Anwendung dieser Verfahren im Einzelfall notwendig. Aufgrund der Gleichwertigkeit von ACVB und PCI bei nicht diabetischen Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung in der BARI-Studie [Botas et al. 1996, Detre et al. 1996, Berger et al. 2001] und der Überlegenheit der operativen Revaskularisation im Vergleich zur medikamentösen Behandlung in der CASS-Studie [Killip et al. 1985] wurde geschlossen, dass die PTCA / PCI der medikamentösen Therapie bei schwerer koronarer Herzkranzgefäßerkrankung im Bezug auf die Prognose ebenfalls überlegen sei, was jedoch in neueren Studien MASS-II und COURAGE nicht bestätigt werden konnte [Caracciolo et al. 1995; Boden et al. 2007].

1.2.2. Koronarstent

Das Wort „stenting“ wurde jahrhundertlang benutzt, um das Versteifen oder Stärken von Kleidungsstücken zu beschreiben. Medizinhistorisch scheint das Wort Stent auf Charles Stent (1807-1885) zurückzugehen. Er war ein englischer Zahnarzt und erfand 1856 ein Material, um Abdrücke von Zähnen und Kiefern zu formen [Ring 2001]. Die heute benutzte Form des Stents wurde zu Anfang „wall stent“ also Wand-Stent genannt.

Die routinemäßige Stent-Implantation hat den klinischen Verlauf bei PTCA verbessert und ist heute Standard in der Therapie von Stenosen sowohl nativer Koronararterien als auch venöser Bypassgefäße. In Deutschland erfolgt eine Stent-Implantation bei etwa 80% aller Koronarinterventionen [Silber 2003]. In den PCI-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) ist die Stent-Implantation sowohl in nativen Koronararterien als auch in venösen Bypassgefäßen für De-novo-Stenosen oder Verschlüsse jeweils mit dem höchsten Empfehlungsgrad (IA) versehen (siehe auch Abschnitt 2.7.) [Silber et al. 2005].

Koronarstents bestehen meist entweder aus reinem oder beschichtetem Edelstahl oder Kobalt-

Chrom-Legierungen und stellen somit bei der Implantation einen thrombogenen Fremdkörper dar, der erst nach seiner vollständigen Endothelialisierung nicht mehr thrombogen ist. Die am meisten gefürchtete Komplikation nach Stent-Implantation ist die akute, subakute oder späte Stent-Thrombose, die - wenn sie nach der Entlassung auftritt - häufig zum Tode führt.

Die aus Edelstahl gefertigten Koronarstents induzieren eine Gewebsreaktion im Sinne einer Intimahyperplasie. Diese ist überschießend und führt letztendlich zu einer iatrogenen Krankheit, der In-Stent-Restenose.

Zur Überbrückung der Einheilungsphase, das heißt zur Vermeidung eines plötzlich auftretenden thrombotischen Stent-Verschlusses mit daraus resultierendem Herzinfarkt, steht die anti-thrombotische Therapie im Vordergrund der Nachbehandlung. Bei einer Basistherapie mit Acetylsalicylsäure erwies sich die zusätzliche Gabe von Antikoagulanzen (Heparin, Marcumar) als nicht ausreichend wirksam, sodass zunächst Koronarstents nur in Notfallsituationen (Dissekat mit drohendem, akuten Gefäßverschluss) eingesetzt wurden. Erst die duale Plättchenhemmung, das heißt die Kombination von Acetylsalicylsäure mit einem Thienopyridinderivat konnte hier den Durchbruch erzielen, wie die STARS-Studie zeigte [Leon et al. 1998]. Heute werden Koronarstents routinemäßig eingesetzt zur Verbesserung des Akut- und Langzeitergebnisses, das heißt zur sofortigen Stabilisierung und zur Vermeidung einer Stenosierung des Koronargefäßes.

Die durch eine Intimahyperplasie als Ausdruck einer Fremdkörperreaktion hervorgerufene In-Stent-Restenose war jahrelang das Hauptproblem der PCI mit Stent-Implantation. Sie führte zu einer beträchtlichen Zahl von Re-Stenosen und Wiedereingriffen mit hohen Folgekosten. Eine klinisch relevante Verbesserung erbrachte zeitweise die intrakoronare Kurzzeitbestrahlung (Brachytherapie) stenosierter Stents [Silber et al. 2000]. In diesem therapeutischen Verfahren wurde während einer PTCA meist Re-Intervention, mittels Applikatoren ionisierende Strahlung auf kurze Distanz bei optimaler Schonung umliegender Gewebe gezielt abgegeben. Dieses intravasale Bestrahlungsverfahren zur Therapie von In-Stent-Restenosen wurde durch die beschichteten Stents abgelöst. In der TROPICAL-Studie wurden Sirolimus freisetzende Stents zur Behandlung von Re-Stenosen in Koronarstents geprüft. Die Studie schloss 162 Patienten ein, die koronare Läsionslänge musste unter 45 mm, die Gefäßgröße zwischen 2,5 und 3 mm und die Diameterstenose bei 60 bis 100% sein. Die 9-Monats-Ergebnisse im Vergleich zur Brachytherapie zeigten eine geringere Neointimabildung unter dem Stent – mit überzeugenden Ergebnissen [Neumann et al. 2005]. Es kam zu einer signifikanten und klinisch bedeutsamen Verminderung der Häufung von Re-Interventionen: 25% unter der Brachytherapie und 7,4% unter dem Sirolimus-Stent. Die Unterschiede zwischen TROPICAL

und den zum Vergleich herangezogenen Brachytherapie-Studien GAMMA I und II blieben auch nach Korrektur der Basischarakteristika signifikant [Leon et al. 2001].

Bei Brachytherapie handelte es sich um ein aufwändiges Verfahren. Die Stentthrombosen könnten wahrscheinlich durch Ticlopidin oder Clopidogrel weitgehend verhindert werden, allerdings muss die Gabe möglicherweise dauerhaft erfolgen. Der so genannte „candy-wrapper-“, oder auch „edge“-Effekt bedeutet, dass in der Mitte des Stents keine erneute Restenose mehr auftritt, dafür aber proximal und distal des Stents.

1.2.2.1. Drug-Eluting Stents

Bei Blutgefäß-Stents verschließen sich 20-30% aller Stents durch Neubildung von Gewebe wieder. Eine solche Restenose sollte durch medikamentenfreisetzende Stents (DES) verhindert werden. Sie reduzieren durch die Abgabe antiproliferativer Substanzen die Häufigkeit von In-Stent-Stenosen in einem klinisch relevanten Ausmaß und verhindern somit erneut notwendige Revaskularisations-Maßnahmen. Insgesamt wurden 10 Medikamente in randomisierten DES-Studien geprüft, u.a. Actinomycin-D, Biolimus A9, Dexamethason, Paclitaxel, Rapamycin. Randomisierte Untersuchungen mit DES liegen zurzeit für ca. 30.000 Patienten vor, wobei die Mehrzahl der Studien mit Patienten mit stabiler Angina pectoris durchgeführt worden ist. Die DES reduzieren signifikant die Re-Stenosen, sind jedoch mit einer gering erhöhten Rate an späteren Stentthrombosen verbunden. Aufgrund ihres antiproliferativen Wirkungsprinzips heilen DES langsamer ein als unbeschichtete BMS und benötigen daher eine längere als sonst übliche vierwöchige doppelte Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel. Bei der Verwendung von DES ist somit eine mindestens sechsmonatige duale Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel erforderlich, und dies kann unter Abwägung des Risikos einer Stent-Thrombose und Blutungsrisikos für ein Jahr oder länger fortgeführt werden [Bonzel et al. 2008]. DES sollten bevorzugt bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Re-Stenose implantiert werden, das heißt bei stabiler KHK mit einer symptomatischen (Angina pectoris, Myokardischämie) Koronarstenose mit einem Gefäßdurchmesser $\leq 3\text{mm}$ und/oder einer Stenosenlänge $\geq 15\text{mm}$, nach erfolgreicher Wiedereröffnung eines verschlossenen Koronargefäßes und bei In-Stent-Stenosen eines BMS [Ruß et al. 2009]. DES sollen zurückhaltend bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Stent-Thrombose eingesetzt werden, also bei deutlich eingeschränkter LV-Funktion, Niereninsuffizienz oder bei diffuser KHK mit Mehr-Gefäß-PCI. DES sollten bei schlechter Medikamentencompliance, schwierig zu erhebender Anamnese, multimorbiden Patienten mit Polyphar-

mazie, bei geplanten Operationen, bei erhöhtem Blutungsrisiko, bekannter Clopidogrelallergie, bei strikter Indikation zur Dauerantikoagulation und im biologisch hohen Alter möglichst nicht verwendet werden [Bonzel et al. 2008].

1.2.3. PCI und Stents in aortokoronaren Venenbypässen

Frühe Stenosen können in den ersten Monaten bevorzugt nahtbedingt an der proximalen und distalen Anastomose auftreten, die häufigeren späten Schaftstenosen nach 10 bis 15 Jahren sind degenerativ bedingt [Barboriak et al. 1976, Grondin et al. 1989]. Etwa 20% aller PCI werden an venösen Bypässen durchgeführt [Baim et al. 1999].

Die Restenoserate nach PCI mit und ohne Stenting ist wesentlich höher als bei nativen Koronargefäßen. Daher sollte die PCI der nativen Koronararterie anstelle der PCI des Bypasses bevorzugt werden. Im Gegensatz zu nativen Gefäßen lässt sich an Bypassstenosen kein genereller Vorteil der GP II b/III a - Antagonisten zeigen [Jonas et al. 2006, Niemela 2006, Roffi et al. 2002].

Die Daten der SAVED- und VENESTENT-Studien belegen das erhöhte Risiko der Intervention an Bypassgefäßen und die Überlegenheit der Stent-Implantation gegenüber der alleinigen Ballondilatation [Hanekamp et al. 2003], allerdings mit einer hoher Restenoserate von etwa 50%.

Tsuchida konnte in einer Studie an 40 Patienten mit 52 mit Paclitaxel-Eluting-Stents gestenteten aortokoronaren Venenbypässen das klinische Outcome nach einem Jahr untersuchen. Die Paclitaxel-beschichteten Stents in Venenbypässen schienen möglich und sicher zu sein und eine sehr niedrige Re-Interventionsrate nach einem Jahr aufzuweisen [Tsuchida et al. 2005]. In der 2009 erschienen SOS-Studie wurde an 112 Bypass-Patienten der Effekt eines DES mit dem eines BMS verglichen. Die Paclitaxel-beschichteten-Stents verbesserten für die Patienten eindeutig die Restenoseraten [Brilakis et al. 2009].

Trotz zahlreicher technischer und pharmakologischer Fortschritte sind die Interventionen an degenerierten aortokoronaren Bypässen risikoreich, von peripherer Embolisation in ca. 15% der Fälle betroffen und mit erhöhter periprozeduraler Mortalität verbunden [Brück et al. 2002].

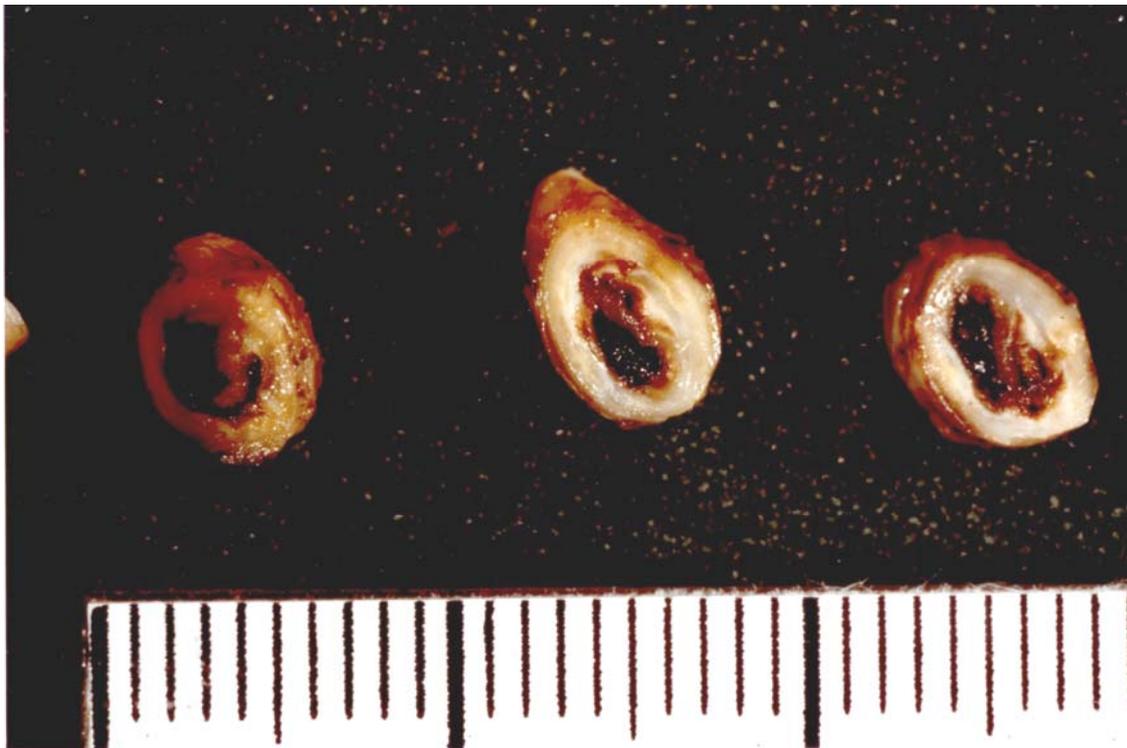
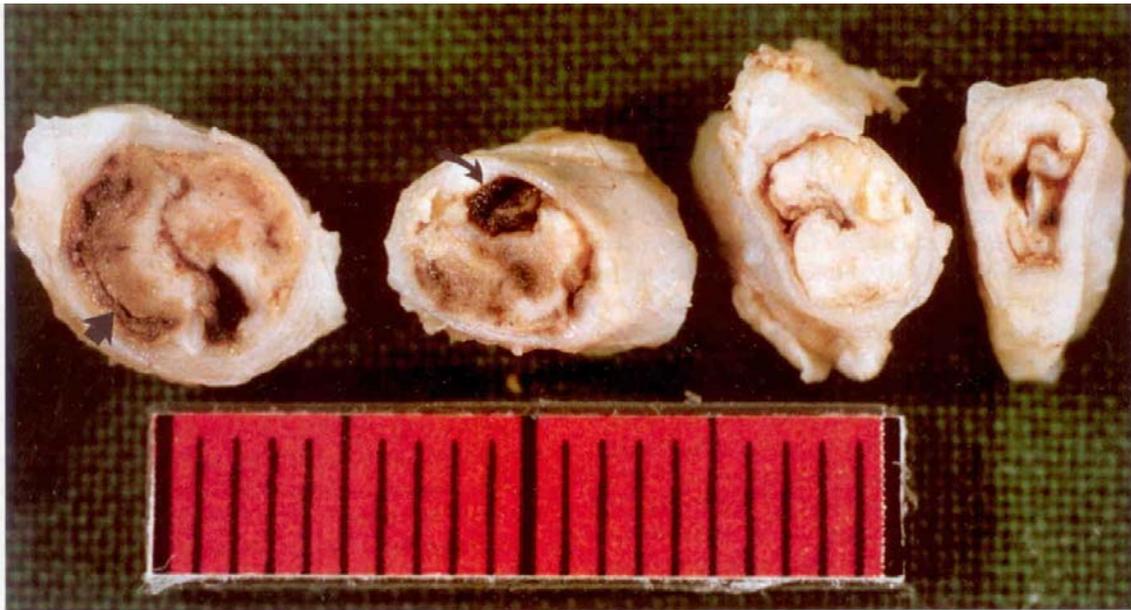


Abbildung 3: Oben: makroskopisches Bild eines in 5 mm breite Scheiben geschnittenen Circumflexa-Bypasses mit schweren arteriosklerotischen Veränderungen und subtotaler Stenosierung, die PTCA hat zur Dissektion (dicker Pfeil) und Einblutung (dünner Pfeil) geführt [Aufnahme aus Tebbe et al. 1987, S. 235]. Unten: makroskopisches Präparat eines in 4 mm breite Scheiben geschnittenen RIVA-Bypasses mit einem thrombotischen Rezidiv-Verschluss im zuvor dilatierten Segment [Ergänzungsaufnahme zu Tebbe et al. 1987].

1.2.4. Pharmakologische adjuvante Therapie in Ergänzung zur primären perkutanen Koronarintervention

Die primäre PCI ist unumstritten die Methode der Wahl für Myokardinfarktpatienten. In ca. 15% der Fälle fehlt jedoch die adäquate myokardiale Perfusion, obwohl keine angiographisch nachvollziehbare Okklusion oder Stenose sich finden lässt. Diese inadäquate myokardiale Perfusion ist von klinischer Bedeutung, da sie mit größeren Infarkten, Beeinträchtigung der LV-Funktion und schlechterem klinischen Ergebnis korreliert [Henriques et al. 2002].

Diese Tatsache führte zu intensiven Bemühungen die primäre PCI durch pharmakologische adjuvante Therapie zu ergänzen.

In der klinischen Praxis gehört die Plättchenaggregationshemmung und Antikoagulation mit Aspirin, Clopidogrel und Heparin zur Routine-Therapie. Die Gabe von Glycoprotein IIb/IIIa-Inhibitor verspricht Vorteile, wenn sie entsprechend lange vor der PCI gegeben wird [Montalescot et al. 2001, Piek 2007].

In der EPIC-Studie, die speziell nur an degenerierten aortokoronaren Venengrafts bei 2.099 Patienten durchgeführt wurde, konnte belegt werden, dass die adjuvante, PCI-begleitende Abciximab-Gabe die Häufigkeit und das Auftreten der distalen Embolisationen und die Wahrscheinlichkeit der nicht transmuralen Infarkte reduziert [Mak et al. 1997].

Auch die mechanischen Vorkehrungen, um einer Mikroembolisation vorzubeugen, wie die mechanische Thrombektomie oder Embolie-Protektionssysteme (EPS), scheinen hinsichtlich der Reperfusion, Infarktgröße und dem klinischen Resultat nicht hilfreich zu sein [Ali et al. 2006, Stone et al. 2005].

Die GUSTO-V-Studie zeigte, dass die Kombination des GP IIb/IIa-Rezeptorantagonisten Abciximab und des Thrombolytikums Reteplase in halber Dosis im Vergleich zur Therapie mit Reteplase in voller Dosis, keine wesentliche Besserung in der 30-Tage- und auch nicht in der 1-Jahres-Mortalität brachte. Das kombinierte Verfahren brachte jedoch einen Vorteil hinsichtlich der Komplikationen eines akuten Myokardinfarktes [Lincoff et al. 2002, Askari und Lincoff 2002].

Die Kombinations-Therapie, die mit Fibrin- und Plättchenanteilen im verschließenden Thrombus gezielt reagiert, scheint die schnellere und vollständigere Reperfusion im akuten Myokard zu erreichen. Auch die Zweifel zur Sicherheit dieser Therapie konnten in GUSTO V und ASSENT 3 ausgeräumt werden. Die 30-Tage-Mortalität oder nicht tödlich verlaufende Reinfarkte bis 7 Tage nach Therapie in GUSTO V, sowie Mortalität und intrahospitäre Reinfarkte in ASSENT 3 waren in der Gruppe mit Kombinationstherapie geringer [Manoharan und Adgey 2004].

Dennoch scheint die optimale adjuvante pharmakologische Therapie bei PCI noch nicht endgültig definiert zu sein.

1.3. Therapieempfehlungen für aortokoronare Venenbypässe

1.3.1. Therapieempfehlungen für stenosierte oder verschlossene venöse Koronarbypässe

Die Indikation zur erneuten ACVB-OP oder PCI venöser Bypässe entspricht im Wesentlichen den Empfehlungen zur Therapie der Ein- und Mehrgefäßerkrankungen (siehe auch Abschnitt 2.7.). Bei Bypassstenosen liegen aber häufig komplexe koronaranatomische Situationen mit atypischer Koronarversorgung über Bypassanteile und Kollateralen vor, wobei das Myokard vielfach durch Infarkte geschädigt ist. Die Koronartherapie von Bypässen ist daher fast immer eine Einzelfallentscheidung zwischen erneuter ACVB-OP, PCI oder auch alleiniger medikamentöser Therapie, die möglichst in einer Konferenzsituation gefällt werden sollte. Der Indikation zur Revaskularisation folgt die Abwägung des bevorzugten ACVB-, PCI- oder auch eines Hybridverfahrens [Bonzel et al. 2008].

Tabelle 1: Therapieempfehlungen bei stenosierten und verschlossenen Venenbypässen	
Wenn möglich, sollte die PCI der nativen Koronarstenose der PCI der degenerierten Bypassstenose vorgezogen werden	I-C
Die Stent-Implantation ist der alleinigen Ballondehnung vorzuziehen	I-A
Die PCI im Bypassgefäß sollte unter distaler Protektion erfolgen, wenn anatomisch vertretbar	I-A
PCI=perkutane Koronarintervention	

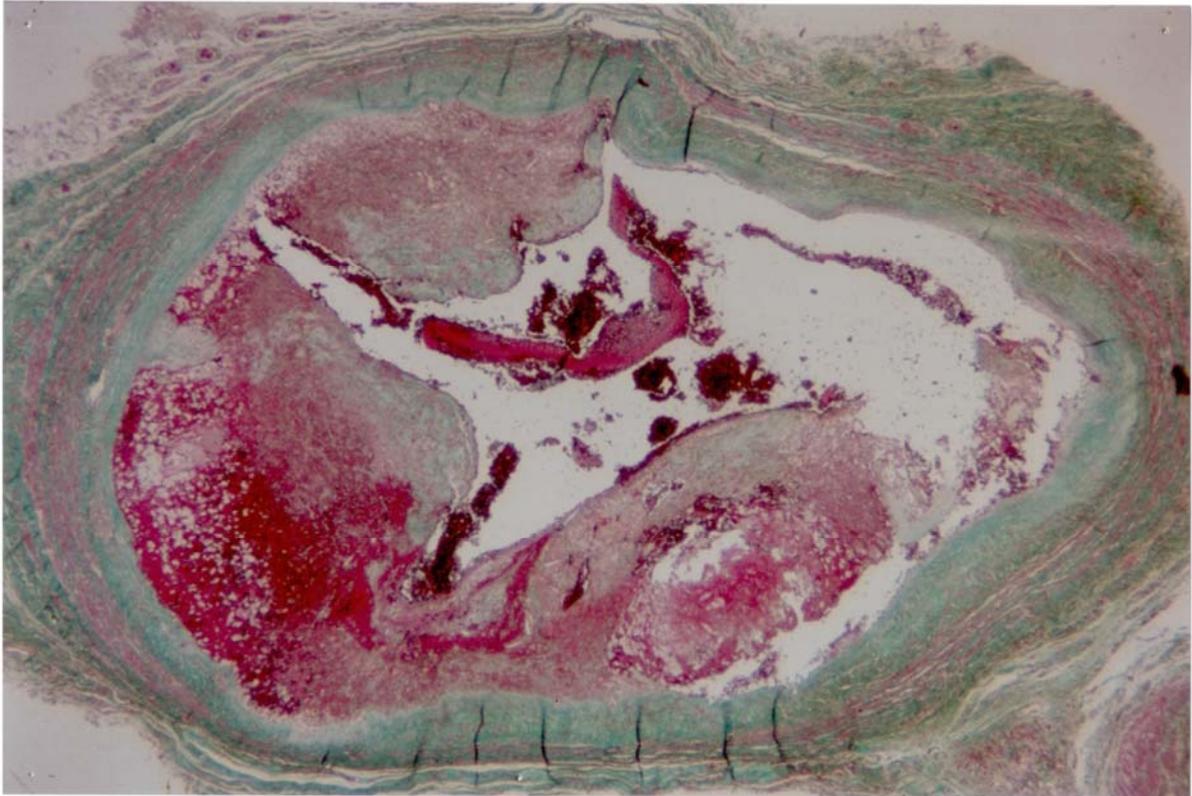


Abbildung 4: Histologisches Bild eines aortokoronaren Venenbypasses nach Ballondilatation, disseziiertes Atherom, fibrosierte, hyperplastische Intima und Rest-Media mit Einblutung. Goldners-Trichrom-Färbung [Ergänzungsaufnahme zu Tebbe et al. 1987].

1.3.2. Therapieempfehlungen bei Re-Stenosen venöser Bypässe

Für Stent-Restenosen in Bypassgefäßen gelten analoge Regeln wie für andere Stent-Restenosen (siehe auch Abschnitt 2.7.) [Bonzel et al. 2008].

Das klinische Rezidivrisiko nach alleiniger Ballondilatation einer Stentstenose beträgt ca. 30% bei der Behandlung einer ersten und ca. 50% bei der Behandlung einer erneuten Stentstenose [Elezi et al. 1999, Mehran et al. 1999]. Das Risiko eines Rezidivs hängt außerdem ab vom Muster der Restenose. Wird zur Behandlung der Stentstenose die alleinige Ballondilatation eingesetzt, so steigt das klinische Rezidivrisiko (erneute Intervention im gleichen Bereich) von 19% bei fokaler wahrscheinlich auf über 80% bei diffus okklusiver Läsion an [Mehran et al. 1999].

Die Neointimaentfernung (Debulking) durch die direktionale Atherektomie [Dauerman et al. 1998] oder Rotablation [vom Dahl et al. 2002] und die Behandlung mittels Cutting-Balloon [Albiero et al. 2004] sind der alleinigen Ballondilatation nicht überlegen. Auch die Implantation eines weiteren BMS im bereits liegendem Stent bringt keinen Vorteil [Al Sergani et al.

1999, Antonucci et al. 2000, Elezi et al. 1999, Radke et al. 2003], kann aber z.B. bei Randaldissektionen nach Ballondilatation notwendig werden.

Entsprechend einer Metaanalyse von 2003 kann bei Stentstenose im Vergleich zur Ballondilatation keines der verfügbaren alternativen Verfahren mit Ausnahme der Brachytherapie das Risiko von schweren kardialen Komplikationen (Tod, Myokardinfarkt, Reintervention) senken [Radke et al. 2003]. Die Brachytherapie war die erste evidenzbasierte wirksame Therapie bei Restenose nach Stent-Implantation, wird aber heute nur noch begrenzt angewendet.

Tabelle 2: Therapieempfehlungen für restenosierte venöse Bypässe

Stentimplantation nach Dilatation ohne Stent	I-B
DES bei nicht-fokaler Stentstenose	I-A
Alleinige Ballondilatation bei einer ersten fokalen Stentstenose	IIb-C
DES=drug-eluting stent	

1.4. Thrombolyse-Therapie

Die vor über 40 Jahren durchgeführten Pionierstudien konnten ohne die Kenntnisse der zugrunde liegenden Pathophysiologie, zeigen, dass eine nicht-selektive intrakoronare Fibrinolysetherapie die Reperfusion des gefährdeten Myokards wiederherstellen kann [Boucek und Murphy 1960].

1.4.1. Fibrinolyse-Therapie

1.4.1.1. Physiologische Fibrinolyse

Zwischen der Koagulation und der Fibrinolyse besteht ein ausgewogenes Gleichgewicht. Jede verstärkte Gerinnung wird zwangsläufig eine gesteigerte Fibrinolyse und jede gesteigerte Fibrinolyse eine Aktivierung des Gerinnungssystems nach sich ziehen. Die Fibrinolyse ist ein physiologischer Prozess, der zur Auflösung von Thromben, also zur Thrombolyse führt.

Eine Steigerung der physiologischen Fibrinolyse lässt sich durch verschiedene Substanzen erreichen. Sie aktivieren das endogene oder exogene Fibrinolyse-System, indem Plasminogen im Blut oder im Thrombus zu Plasmin umgewandelt wird. Plasmin liegt im Blut nicht in freier Form vor, es bindet sofort an Fibrin oder wird neutralisiert. Der Fibrinolyse-Aktivator spaltet vom Plasminogen eine Kette ab, so entsteht Plasmin. Zu den physiologischen Aktivatoren der Fibrinolyse gehört Faktor-XII-hochmolekulares Kininogen, Kallikrein, Faktor XI, tissue-type plasminogen activator (t-PA) vom Gefäßendothel, und Urokinase-like plasminogen activator (u-PA) vom Gefäßendothel.

Unter der endogenen Fibrinolyse versteht man den Vorgang der Diffusion eines Fibrinolytikums in den Thrombus, wo in der Tiefe aus freiem Plasminogen Plasmin entsteht, das den Thrombus von innen auflöst [Schley 1986, Baenkler et al. 1999].

1.4.1.2. Alteplase

Alteplase ist ein Thrombolytikum der zweiten Generation. Der natürlich vorkommende tissue-type plasminogen activator kann auch rekombinant hergestellt werden (rt-PA). Diese Substanz besitzt eine mehr ausgeprägte Fibrinselektivität als die Thrombolytika der ersten Generation, sie wirkt schneller und ist nebenwirkungsärmer. Die Fibrinselektivität eines Thrombolytikums ist definiert durch die Eigenschaft, selektiv auf Thrombus- oder Fibrinoberflächen gebundenes Plasminogen zu aktivieren, ohne gleichzeitig im Plasma zirkulierendes

Plasminogen zu aktivieren. Die massive systemische Fibrinolyse und Plasminaktivierung der Streptokinase tritt bei Alteplase nicht auf. Auch die paradoxe Thrombinaktivierung [Hoffmeister et al. 2001], die weit über ihre halbwegszeitbezogene Wirksamkeit hinaus andauernde Gerinnungsstörungen mit Blutungsneigung und Plasminogen-Steal-Effekt mit Herabsetzung lokaler Wirksamkeit des Thrombolytikums gehören nicht zu Alteplases Eigenschaften. Das t-PA-Molekül besitzt in Gegenwart von Fibrin eine bis zu 1000fach höhere Plasminogenaktivatoraktivität als in Abwesenheit von Fibrin. Diese Fibrinselektivität wird durch den Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ I (PAI I) weiter erhöht, der freies t-PA, nicht aber fibrin gebundenes t-PA hemmt [Nordt und Bode 2001].

Die systemisch nachweisbare Thrombinaktivierung erfordert die gleichzeitige systemische Heparin-gabe. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit (5 Minuten) muss Alteplase via Perfusor verabreicht werden. Bewährt hat sich die gewichtsadaptierte Kurzzeitinfusion nach initialer Bolus-Gabe, nach dem so genannten Front-loaded-Schema gegenüber einer thrombolytischen Therapie mit Streptokinase beim akuten Myokardinfarkt [The GUSTO III Investigators 1997]. Die Alteplase-Thrombolyse ist derzeit der Goldstandard der Thrombolyse-Therapie bei ca. 20% besseren Reperfusionsraten nach 90 Minuten im Vergleich zu Streptokinase, und einer weiteren Reduktion der Mortalität von 7,3% bei Streptokinase auf 6,3% bei Alteplase, was die GUSTO-I-Studie belegt [Tideman et al. 1998].

Die Alteplase-Thrombolyse bewirkt im Vergleich zur Streptokinase-Lyse eine raschere myokardiale Reperfusion und ist effektiver in der Reduktion der Infarktausdehnung, was mit der Verbesserung der Mortalitätsrate übereinstimmt [Baardman et al. 1996]. Die Alteplase-Therapie kann auch erfolgreich mit einer PTCA kombiniert werden [Ross et al. 1999, Hoffmeister 2002].

1.4.1.3. Konzept der Fibrin-Selektivität und intrakoronare Thrombolyse

Nicht-Fibrin-selektive Plasminogen-Aktivatoren, wie z.B. Streptokinase, aktivieren zirkulierendes und Fibrin-gebundenes Plasminogen, was zur systemischen Fibrinolyse führt. Fibrin-spezifische Plasminogen-Aktivatoren, z.B. rt-PA, aktivieren vor allem fibrin gebundenes Plasminogen, wodurch das systemische Plasminogen und Fibrinogen weniger verstoffwechselt werden und der Fibrinolyse-Vorgang intensiver lokal am und im Thrombus stattfindet.

Das rt-PA wird nur in Gegenwart von Fibrin wirksam. Es wird hier durch Plasmin gespalten und damit aktiviert. Die Aktivität des rt-PA am Fibrin dadurch ist ca. 1000fach höher als bei systemischer Gabe [Sobel 2001].

1.5. Zielsetzung der Arbeit

Angiographien nach ACB-OP zeigen, dass 15-30% der aortokoronaren Venenbypässe innerhalb des ersten postoperativen Jahres verschlossen sind. Ab dem zweiten postoperativen Jahr beträgt die jährliche Bypassverschlussrate 2% und ab dem sechsten postoperativen Jahr 4% [Bourassa 1994, Solymoss et al. 1993]. Damit sind nach 10 Jahren ca. 30% der nach einem Jahr noch offenen Bypässe verschlossen. Bei einem weiteren Drittel finden sich deutliche arteriosklerotische Veränderungen und nur ein Drittel bleibt unverändert [Bourassa 1994].

Unter dem Einfluss der interventionellen Kardiologie werden die heutzutage zur ACVB-OP anstehenden Patienten immer älter, sie haben eine schlechtere Ventrikelfunktion, und das weibliche Geschlecht ist häufiger vertreten. Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) sind fast immer vorhanden [Roskamm et al. 2004].

Im Jahr 2008 waren 46,8% aller operierten Herzpatienten über 70 Jahre alt [Bruckenberg 2008]. Schreiten bei diesen Patienten die Bypassdegenerations-Prozesse nach den bisherigen Erkenntnissen fort, so besteht oftmals nach weiteren 10 Jahren ein erneuter Interventionsbedarf bei über 80 Jährigen, mit vermutlich noch schlechterer Pumpfunktion und weiteren Komorbiditäten. Die Therapie der Wahl wird in solchen Fällen die PCI sein, denn auch in kompetenten Händen ist die Sterblichkeit bei Zweit-ACVB-OP's sehr hoch, bis zu 15% [Roskamm et al. 2004].

Die aktuelle Leitlinie zur primären PCI beinhaltet Empfehlungen zur Acetylsalicylsäure- und Clopidogrel-Gabe. Es besteht auch ein Experten-Konsensus über die Gabe von unfraktioniertem Heparin, entsprechend der American-College-of-Cardiology- und American-Heart-Association-Leitlinie [Antman et al. 2004]. Über die Therapie mit Glycoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren besteht noch keine Einigkeit, sie ist zumindest sinnvoll (Empfehlung IIa) oder brauchbar (Empfehlung IIb) [Antman et al. 2008, De Luca et al. 2005, Gurm et al. 2008].

Die zitierten Therapie-Empfehlungen für stenosierte und verschlossene venöse Koronar-bypässe sowie restenosierte Bypässe (Abschnitt 1.3.1. und 1.3.2.) entsprechen den Empfehlungen für Ein- und Mehrgefäßerkrankungen. Die Koronartherapie von Bypässen ist fast immer eine Einzelfallentscheidung zwischen erneuter ACB, PCI oder auch alleiniger medikamentöser Therapie, die möglichst in einer Konferenzsituation gefällt werden sollte [Bonzel et al. 2008].

Ein Charakteristikum der Bypassverschlüsse ist neben der Atheromatose die Thrombenbildung, die durch die besondere Hämodynamik in diesen Gefäßen zu erklären ist.

Alle PCI begleitenden Antikoagulationsregime beziehen sich auf die Therapie eines Akuten Koronarsyndroms und der instabilen Angina pectoris, ohne zu differenzieren, ob die Koronarverschlüsse ein natives Gefäß oder einen koronaren Venenbypass betreffen. Damit bleibt bei Therapiewahl die Besonderheit der Hämodynamik im Venenbypass unberücksichtigt. Dabei könnte eine begleitende Thrombolyse, als kausale, wirksame und nebenwirkungsarme Therapie die Bypass-PCI ergänzen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist anhand der Krankenunterlagen aus dem Klinikum Lippe Detmold im Zeitraum 2004 - 2007, zu untersuchen welche Wertigkeit eine zusätzliche lokale Thrombolyse in der perkutanen koronaren Intervention bei Stenosen und Verschlüssen in aortokoronaren Venenbypässen im Vergleich zur alleinigen Ballondilatation einnimmt.

2. Material und Methoden

2.1. Ethikkommission

Vor Beginn der Datenerfassung wurde eine Anfrage bezüglich des Promotionsprojekts an die Ethik-Kommission der Georg-August-Universität Göttingen gestellt. Am 18.03.2009 wurde eine Zustimmung zur Durchführung des Dissertationsprojekts mit dem vorläufigen Titel „Perkutane koronare Intervention bei Stenosen in aortokoronaren Bypässen - Wertigkeit der zusätzlichen lokoregionalen Thrombolyse im Vergleich zur alleinigen Ballondilatation mit Stent“ erteilt.

2.2. Allgemein

Es handelt sich dabei um eine retrospektive Untersuchung anhand der Krankenunterlagen des Klinikum Lippe Detmold. Retrospektiv wurde ein Patientenkollektiv mit Zustand nach aortokoronarer Bypass-Operation und einer perkutanen koronaren Intervention mit und ohne intrakoronare Lysebehandlung untersucht.

Eingang in die Studie fanden alle Patienten, die aortokoronare Bypässe hatten und in der Zeit 2004 bis 2007 in beiden Herzkatheterlaboren des Klinikum Lippe Detmold einer PCI unterzogen werden mussten. Gründe für die Intervention waren ein akutes Koronarsyndrom (ACS) oder ein klinischer Verdacht auf Progress der bestehenden KHK.

Die Entscheidung zur zusätzlichen Lysebehandlung wurde ausschließlich nach klinischen und angiographischen Gesichtspunkten von den behandelnden Ärzten getroffen. Die Patienten wurden über die zusätzliche Lysebehandlung ausführlich aufgeklärt und informiert und haben zugestimmt, ihre anonymisierten Daten für eine wissenschaftliche Untersuchung zu Verfügung zu stellen.

2.3. Datenerfassung

Die für die Untersuchung notwendigen Daten wurden mit Hilfe eines Erfassungsbogens festgehalten. Erfasst wurden alle Patienten mit aortokoronaren Bypässen, die in den Jahren 2004 bis 2007 am Klinikum Lippe Detmold einer PCI unterzogen werden mussten ohne Trennung nach Alter, Geschlecht oder Ursache. Die Daten wurden den Krankenakten und den Koronarangiographiefilmen entnommen und retrospektiv erfasst.

Zur Verlaufsbeurteilung wurden die Krankenakten, Entlassungsbriefe, telefonische Rückfragen und Arztbriefe ausgewertet.

In sieben Fällen wurden Anfragen bei Einwohnermeldeämtern durchgeführt, um eine Information über den Verbleib der Patienten oder ihr Überleben zu erhalten.

Folgende Daten wurden erfasst:

- ⇒ Patienten bezogene Angaben zum Alter, Geschlecht und BMI nach der Formel

$$\text{BMI} = \text{Körpermasse [kg]} : \text{Körperlänge}^2 [\text{m}^2]$$
- ⇒ begleitende systemische Grunderkrankungen und Lebensgewohnheiten
- ⇒ Grund für die PCI
- ⇒ Alter und Art der aortokoronaren Bypässe
- ⇒ Länge des Verschlusses oder der Stenose im Bypass
- ⇒ Art und Anzahl der implantierten Stents
- ⇒ Lävokardiographisch bestimmte EF (%)
- ⇒ Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) - Fluss nach erfolgter PCI [Ganz 1985]

Tabelle 3: TIMI-Fluss		
TIMI	Definition	Beschreibung
0	Keine Perfusion	Kein antegrader Fluss über die Verschlussstelle hinaus nachweisbar
I	Minimale Perfusion	Das Kontrastmittel passiert die Verschlussstelle nur schwach, ohne das gesamte Koronargefäß distal zu füllen
II	Partielle Perfusion	Das Kontrastmittel passiert die Verschlussstelle und füllt das distale Gefäß vollständig. Kontrastmittel oder -auswaschung ist verzögert gegenüber anderen Gefäßabschnitten
III	Vollständige Perfusion	Normale Kontrastmittelfüllung und -auswaschung

TIMI=Thrombolysis In Myocardial Infarction

- ⇒ Zeit der Intervention
- ⇒ Gabe eines GP IIb/IIIa
- ⇒ maximale CK prä- und postinterventionell
- ⇒ postinterventionelle Komplikationen
- ⇒ Zeitspanne bis zum Follow up
- ⇒ Art der Kontaktierung

- ⇒ Erfassung der Endpunkte Tod oder kardiovaskuläres Ereignis
- ⇒ Ergebnisse einer Folge Koronarangiographie falls vorhanden
- ⇒ Lebensqualität mittels New York Heart Association (NYHA)-Stadium [Hoppe et al. 2005]

Tabelle 4: NYHA-Klassifikation	
NYHA	Definition
NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, keine Rhythmusstörungen, keine Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.
NYHA=New York Heart Association	

- ⇒ Lebensqualität nach Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Stadium [Baenkler et al. 1999].

Tabelle 5: CCS-Stadien	
CCS I	Angina pectoris nur bei sehr starker körperlicher Belastung
CCS II	Angina pectoris bei mäßiger körperlicher Belastung, z.B. bei raschem Treppensteigen
CCS III	Angina pectoris bei normalen täglichen Aktivitäten, z.B. bei längerem Gehen
CCS IV	Angina pectoris bei jeder körperlicher Belastung oder bereits in Ruhe
CCS=Canadian Cardiovascular Society	

- ⇒ Medikation

Das Follow up erfolgte zum Teil in Telefonaten mit Patienten oder ihren Angehörigen, den behandelnden niedergelassenen Hausärzten und Kardiologen, zum Teil wurden auch Berichte von stationäre Behandlungen und in einigen Fällen weitere stationäre Unterlagen unseres Krankenhauses hinzugezogen.

In sieben Fällen erfolgten schriftliche Nachfragen in den zuständigen Einwohnermeldeämtern um Klarheit über den Verbleib der Patienten oder ihr Ableben zu gewinnen.

Als „lost to follow up“ gelten Patienten, die am Leben sind, über deren Verbleib keine Informationen vorliegen, was in zwei Fällen zutrifft.

2.4. Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Computerprogramms *Aabel 2_2_Universal* in eine Tabelle übertragen und archiviert.

Die Auswertung und Darstellung erfolgten mit den Programmen *Aabel 2_2_Universal*, *Microsoft Excel* und *Microsoft Word*.

Für die statistische Analyse wurde ebenfalls das Programm *Aabel 2_2_Universal* in der Version *Aabel 2.0 20/20* angewendet.

Die Datenangaben erfolgen als prozentuale Anteile, Mittelwerte und Standardabweichungen. Um Gruppenvergleiche anzustellen, kam zur Berechnung der Signifikanz der „two-tailed t-test“ sowie innerhalb der Gruppen der „paired samples t-test“.

P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen.

Im methodischen Teil der Arbeit werden patientenbezogene Daten analysiert. Diese Daten betreffen Patienten mit koronarer Herzerkrankung mit Zustand nach aortokoronarer Bypass-Operation, die in den Jahren 2004 bis 2007 im Klinikum Lippe Detmold behandelt wurden. Hierzu wurden die Koronarangiographien dieser Patienten ausgewertet. Statistisch wurden Signifikanzniveaus berechnet und Überlebenskurven analysiert.

2.5. Endpunkte

Als Endpunkte in der Verlaufsbeobachtung wurden kardiovaskuläre Ereignisse, wie ein ACS, instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, erneute PCI, erneute ACVB-OP oder der Tod festgelegt.

2.6. Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde größtenteils mithilfe der Datenbank *Public Medline* sowie dem Internetsuchdienst *Google* durchgeführt. Des Weiteren erfolgte die Durchsicht der medizinischen Zeitschriften im Zeitschriftenfundus der Medizinischen Klinik II des Klinikum Lippe Detmold, der medizinischen Bücher im Internet Portal Google Bücher sowie der E-Journals in der Niedersächsischen Staats- und Universitätsbibliothek Göttingen.

2.7. Empfehlungsgrade und Evidenzgrade

Tabelle 6: Empfehlungsgrade und Evidenzgrade	
Empfehlungsgrade	
I	Evidenz und /oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme <ul style="list-style-type: none"> a) Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme b) Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt
III	Evidenz und /oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht möglich oder nicht heilsam und im Einzelfall schädlich ist
Evidenzgrade	
A	Daten aus mehreren ausreichend großen, randomisierten Studien oder Metaanalysen
B	Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien
C	Konsensusmeinung von Experten, basierend auf Studien und klinischer Erfahrung [Osterspey 2006]

2.8. Bildmaterial

Die Genehmigung zur Nutzung des von Prof. G. Rahlf erstellten histologischen Bildmaterials wurde von dessen Nachlassverwalter erteilt.

3. Ergebnisse

3.1. Patienten- und bypassbezogener Verlauf der Studie

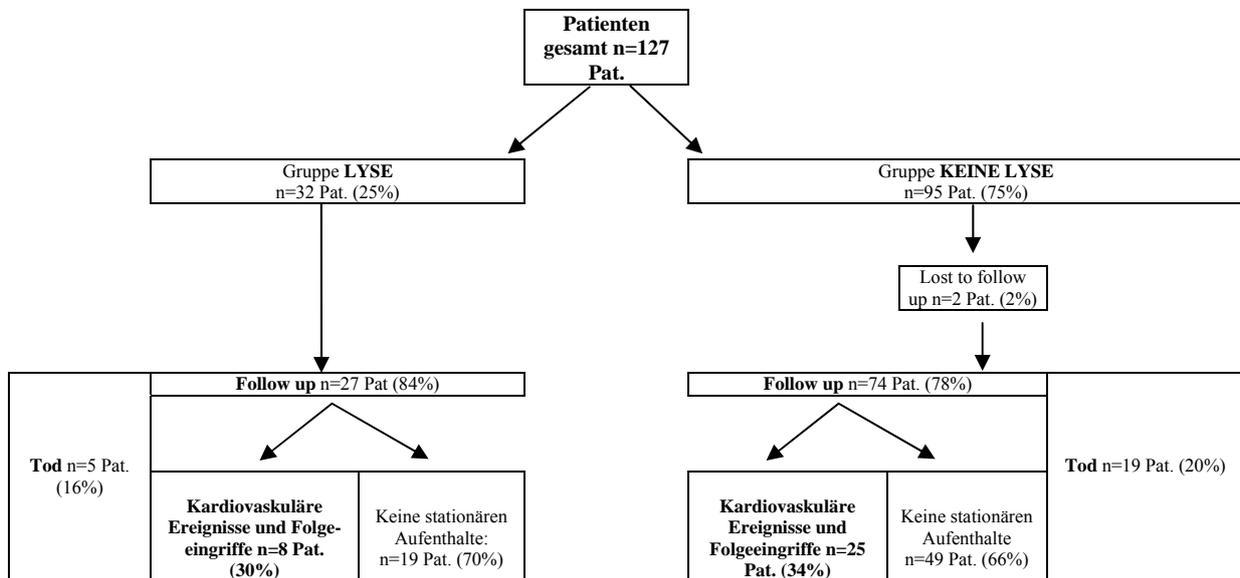


Abbildung 5: Verlauf der Studie, patientenbezogene Daten.

Eingeschlossen in die Studie wurden alle Patienten, die in der Zeit 2004 bis 2007 am Klinikum Lippe Detmold einer koronaren Bypass-Intervention unterzogen wurden. Es sind insgesamt 127 Patienten. 32 Patienten bilden die Gruppe LYSE, da sie einer Intervention mit intrakoronarer Thrombolyse unterzogen wurden. Weitere 95 Patienten befinden sich in der Gruppe KEINE LYSE, bei ihnen wurde eine koronare Bypass-Intervention ohne Thrombolyse durchgeführt.

5 (16%) Patienten aus der Gruppe LYSE und 19 Patienten (20%) aus der Gruppe KEINE LYSE sind im Verlauf der Studie verstorben, siehe auch Abschnitt 3.5.1. Todesfälle und Todesursachen.

2 Patienten (2%) aus der Gruppe KEINE LYSE waren zum Zeitpunkt des Follow up nicht mehr auffindbar. Die Anfragen bei den zuständigen Einwohnermeldeämtern konnten weder den aktuellen Wohnort noch eine Information zum Überleben dieser Patienten ermitteln. Somit finden sich 27 Patienten (84% der Anfangsgruppe) aus der Gruppe LYSE und 74 Patienten (78% der Anfangsgruppe) aus der Gruppe KEINE LYSE im Follow up.

Bei 8 (30%) Patienten aus der Gruppe LYSE kam es in der Nachbeobachtungszeit zu kardiovaskulären Ereignissen und Folgebehandlungen, in der Gruppe KEINE LYSE war es bei 25

(34%) Patienten der Fall. 19 (70%) Patienten aus der Gruppe Lyse und 49 (66%) Patienten aus der Gruppe KEINE LYSE erlebten keine kardiovaskulären Zwischenfälle und bedurften keiner stationären Behandlung. Weiters hierzu siehe auch im Abschnitt 3.5.3. Kardiovaskuläre Ereignisse und Folgeeingriffe.

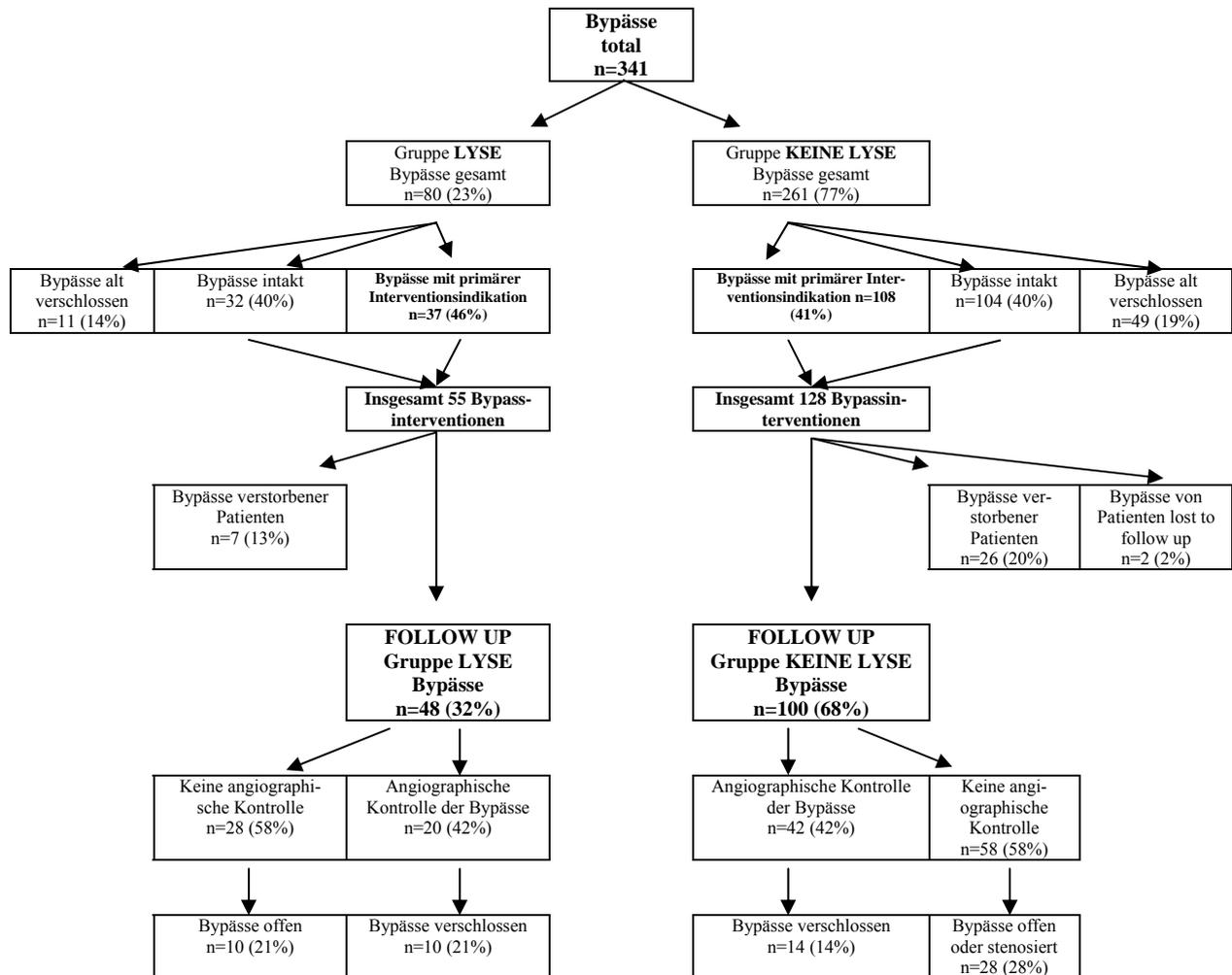


Abbildung 6: Verlauf der Studie, bypassbezogene Daten.

In der vorliegenden Arbeit wurden 127 Patienten mit insgesamt 341 Bypässen untersucht. In der Gruppe LYSE finden sich insgesamt 80 Bypässe (23% der gesamten Bypass-Anzahl) und in der Gruppe KEINE LYSE 261 Bypässe (77% der gesamten Bypass-Anzahl), wovon 37 (46% der Bypässe der Gruppe LYSE) und 108 (41% der Bypässe der Gruppe KEINE LYSE) eine primäre Interventionsindikation zeigten. Es wurden im Verlauf der Studie insgesamt 183 Bypass-Interventionen durchgeführt, 55 (30%) Bypass-Interventionen in der Gruppe LYSE und 128 (70%) Bypass-Interventionen in der Gruppe KEINE LYSE.

Im Follow up wurden, abzüglich der Bypässe von verstorbenen Patienten und nicht mehr auffindbaren Patienten, 48 Bypässe (32% aller Bypässe im Follow up) in der Gruppe LYSE und

100 Bypässe (68% aller Bypässe im Follow up) in der Gruppe KEINE LYSE betrachtet. Da die Untersuchung retrospektiv angelegt war, gibt es nicht für alle Patienten eine angiographische Kontrolle. In der Gruppe LYSE gibt es in 28 Fällen (58% der Bypässe der LYSE-Gruppe) keine angiographische Kontrolle und keine Information zur Bypass-Morphologie, in der Gruppe KEINE LYSE trifft es bei 58 Bypässen (ebenfalls 58% der Bypässe der Gruppe KEINE LYSE) zu. Für 20 Bypässe (42%) aus der Gruppe LYSE und für 42 Bypässe (42 %) aus der Gruppe KEINE LYSE gibt es eine Koronarangiographie als Kontrolle im Follow up. Weiteres siehe auch im Abschnitt 3.5.4. Angiographische Kontrolle.

3.2. Rekrutierung der Bypass-Interventionen

Die insgesamt 55 Bypass-Interventionen in der Gruppe LYSE und 128 Bypass-Interventionen in der Gruppe KEINE LYSE wurden für die vorliegende Untersuchung in den Jahren 2004 bis 2007 rekrutiert. Es sind alle Bypassinterventionen, die am Klinikum Lippe Detmold in diesem Zeitraum durchgeführt wurden. Im Jahr 2004 wurden 8 (15% der Interventionen in der LYSE-Gruppe) Bypassinterventionen mit Lyse und 44 (34% der Interventionen in der Gruppe KEINE LYSE) ohne Lyse durchgeführt, 2005 waren es 11 (20% der Interventionen in der LYSE-Gruppe) mit Lyse und 32 (25% der Interventionen in der Gruppe KEINE LYSE) ohne Lyse, 2006 26 (47% der Interventionen in der LYSE-Gruppe) mit Lyse und 25 (20% der Interventionen in der Gruppe KEINE LYSE) ohne Lyse, und schließlich im Jahr 2007 10 (18% der Interventionen in der LYSE-Gruppe) Interventionen mit Lyse und 27 (21% der Interventionen in der Gruppe KEINE LYSE) ohne Lyse.

Tabelle 7: Rekrutierung der Bypass-Interventionen 2004 - 2007

	LYSE (n=55)	KEINE LYSE (n=128)
2004	8 (15%)	44 (34%)
2005	11 (20%)	32 (25%)
2006	26 (47%)	25 (20%)
2007	10 (18%)	27 (21%)

3.3. Patientendaten und Komorbiditäten in beiden Patientengruppen

In der vorliegenden Arbeit werden zwei Patientengruppen mit einer Bypassdysfunktion miteinander verglichen. Die Gruppe LYSE besteht aus 32 Patienten wurde einer intrakoronaren Thrombolyse zum Teil mit PCI unterzogen, und in der Gruppe KEINE LYSE mit 95 Patienten wurde eine PCI ohne Thrombolyse durchgeführt.

Tabelle 8: Patientendaten			
	LYSE	KEINE LYSE	p-Wert
Patienten	n=32	n=95	
Frauen	4 (13%)	15 (16%)	n.s.
Männer	28 (87%)	80 (84%)	n.s.
Alter, Jahre	72±6 (59-87)	72±8 (47-85)	n.s.
BMI	27,1±2,86 (21,7-32,6)	27,09±4,82 (18,6-51,4)	n.s.
Initial Bypass/Patient	2,53±0,72 (1-4)	2,76±0,77 (1-5)	n.s.
LV-EF (%)	60±16 (29-91)	61±17 (20-90)	n.s.

BMI=Body Mass Index; LV-EF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Tabelle 9: Komorbiditäten in beiden Gruppen			
	LYSE (n=32 Pat.)	KEINE LYSE (n=95 Pat.)	p-Wert
Diabetes mellitus	10 (31%)	38 (40%)	n.s.
- insulinpflichtig	4 (13%)	20 (21%)	n.s.
Arterielle Hypertonie	29 (91%)	84 (88%)	n.s.
Hyperlipoproteinämie	26 (82%)	75 (79%)	n.s.
Nikotinabusus	3 (9%)	5 (5%)	n.s.
pAVK	6 (19%)	22 (23%)	n.s.
Z.n. Apoplex	1 (3%)	7 (7%)	n.s.
Kreatinin im Serum, mg/dl	1,27±0,6 (0,8-4,3)	1,3±0,51 (0,6-4,9)	n.s.

pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung, des Alters, des BMI, der Anzahl der initial betroffenen Bypässe und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (monoplan angiographisch oder

echokardiographisch nach Simpson gemessen) finden sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Auch im Bezug auf die Verteilung der begleitenden, relevanten Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Insulinpflichtigkeit, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, fortgesetzter Nikotinabusus, vorbestehende periphere arterielle Verschlusskrankheit, Zustand nach cerebrovaskulärem Apoplex und Niereninsuffizienz, gemessen an Kreatinin-Werten im Serum, finden sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Einzelheiten hierzu liefert die Tabelle 8.

3.4. Kardiologischer und koronarangiographischer Befund

3.4.1. Anzahl und Alter der Bypässe

Die Anzahl der Bypässe pro Patient variiert in der Gruppe LYSE zwischen einem und vier Bypässen, beträgt im Mittel 2,53 mit der Standardabweichung von 0,72: $2,53 \pm 0,72$ (1-4). Die Anzahl der Bypässe pro Patient in der Gruppe KEINE LYSE beträgt eins bis 5, ist im Mittel 2,76 mit der Standardabweichung von 0,77: $2,76 \pm 0,77$ (1-5). Die Signifikanzrechnung nach „unpaired samples t-test“ ergibt keinen signifikanten Unterschied in dieser Verteilung.

Das Alter der interventionsbedürftigen Bypässe in der Gruppe LYSE beträgt im Mittel 14 Jahre mit der Standardabweichung von 5 Jahren und variiert zwischen 4 und 24 Jahren: 14 ± 5 (4-24), das Alter der interventionsbedürftigen Bypässe in der Gruppe KEINE LYSE beträgt im Mittel 13 Jahre mit der Standardabweichung von 5 Jahren und variiert zwischen 0 und 22 Jahren: 13 ± 5 (0-22). Das Bypassalter „0“ bedeutet, dass der betroffene Bypass noch kein Jahr alt war.

Der „unpaired samples t-test“ für die Verteilung des Bypassalters in beiden Gruppen ergibt keinen signifikanten Unterschied.

3.4.2. Linksventrikuläre Pumpfunktion

Die linksventrikulären Ejektionsfraktion (monoplan angiographisch oder echokardiographisch nach Simpson gemessen) in der Gruppe LYSE beträgt im Mittel 60% mit der Standardabweichung von 16%: 60 ± 16 (29-91). In der Gruppe KEINE LYSE beträgt sie im Mittel 61% mit der Standardabweichung von 17%: 61 ± 17 (20-90). Die Signifikanzrechnung mittels „unpaired samples t-test“ ergibt auch für die Verteilung der linksventrikulären Pumpfunktion keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen.

3.4.3. Charakteristika der Bypässe in beiden Gruppen

Die in der Studie untersuchten 32 Patienten aus der Gruppe LYSE besaßen insgesamt 80 Bypässe. 11 (14%) davon waren bereits alt verschlossen, 32 (40%) intakt und 37 (46%) Bypässe zeigten eine primäre Interventions-Indikation. Bei den 95 Patienten aus der Gruppe KEINE LYSE gab es insgesamt 261 Bypässe, davon 49 (19%) Bypässe alt verschlossen, 104 (40%) Bypässe intakt und 108 (41%) Bypässe mit primärer Interventions-Indikation.

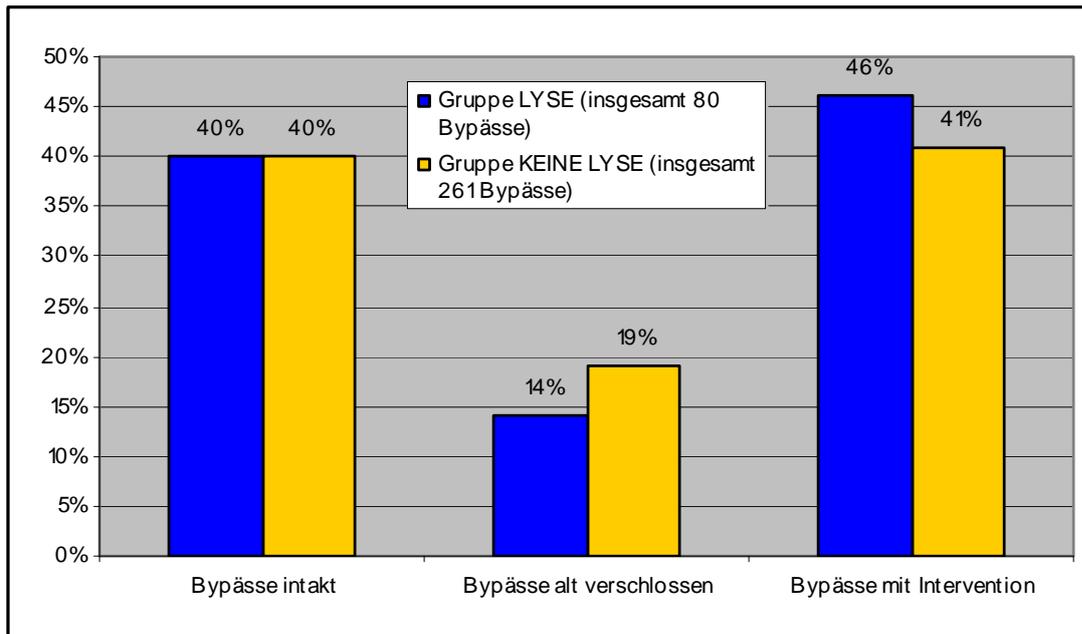


Abbildung 7: Bypässe in beiden Gruppen

Der „unpaired samples t-test“ zeigt für die Verteilung der Bypässe in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Für die gesamte Bypassanzahl beträgt der p-Wert 0,017, für die alt verschlossenen Bypässe $p > 0,5$ und für die offenen Bypässe $p = 0,071$. Der p-Wert für die interventionsbedürftigen Bypässe beträgt $p > 0,5$.

Die Anzahl der Bypässe pro Patient variiert in der Gruppe LYSE zwischen 1 bis 4 und in der Gruppe KEINE LYSE zwischen 1 bis 5.

In der Gruppe LYSE besaßen 3 (9%) Patienten einen Bypass, 10 (31%) Patienten zwei Bypässe, 18 (56%) Patienten drei Bypässe und 1 (3%) Patient vier Bypässe. In der Gruppe KEINE LYSE besaßen 5 Patienten einen Bypass, 26 Patienten zwei Bypässe, 10 Patienten drei Bypässe, 53 Patienten vier Bypässe und ein Patient fünf Bypässe. Die Signifikanzrechnung zeigt auch hier keine Unterschiede.

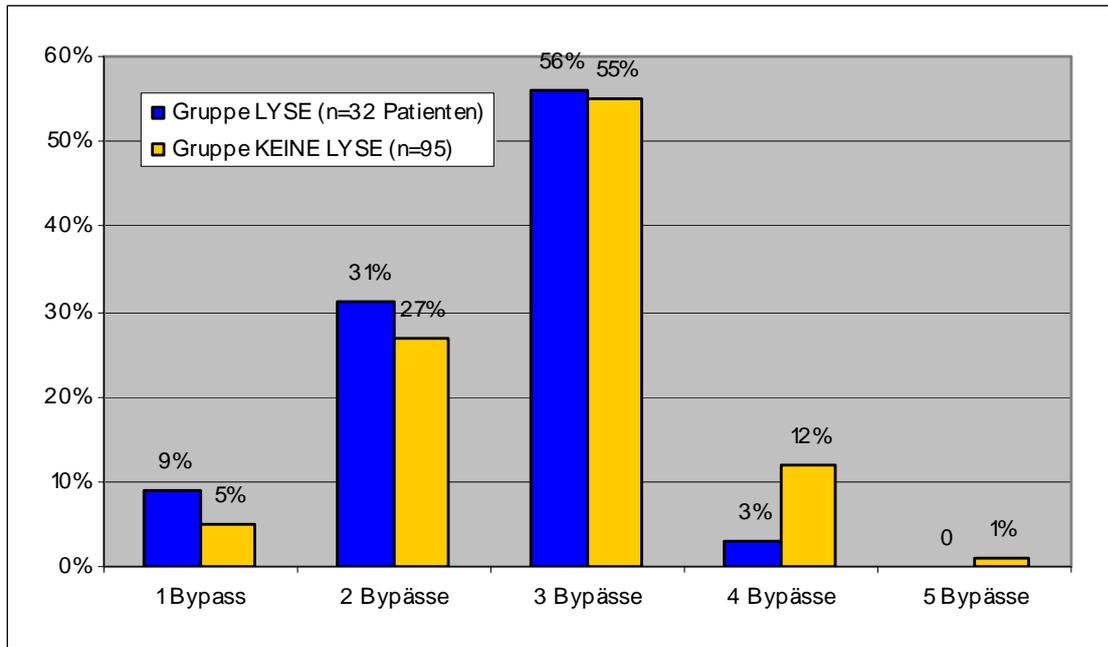


Abbildung 8: Anzahl der Bypässe/Patient in beiden Gruppen

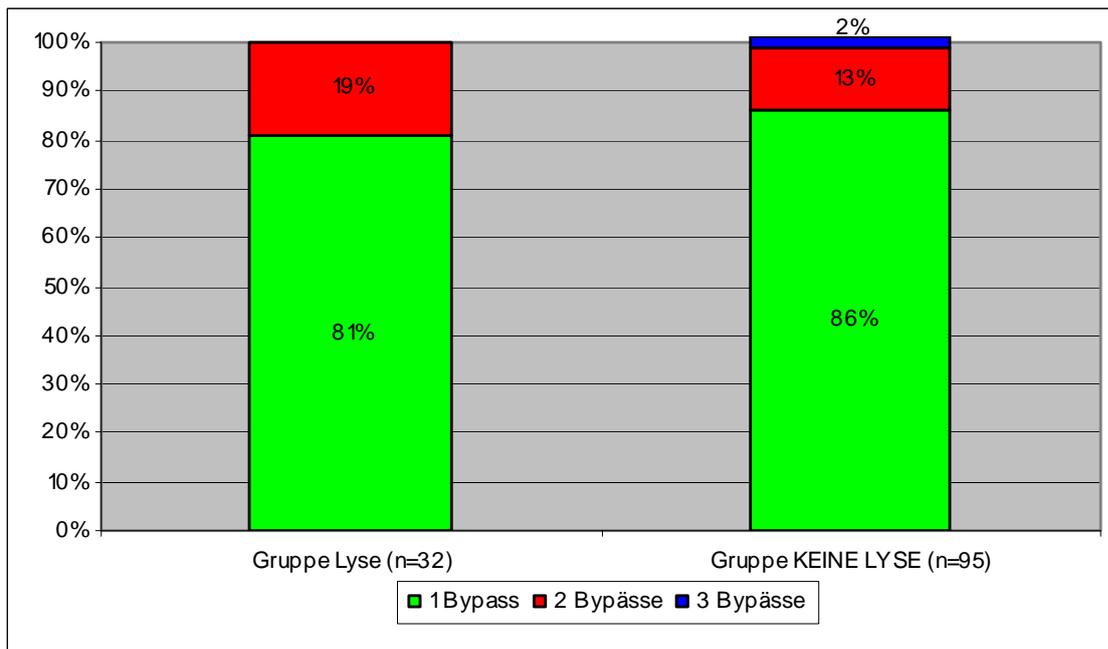


Abbildung 9: Anzahl der primär erkrankten Bypässe pro Patient

Die Anzahl der stenosierte oder verschlossenen, primär interventionsbedürftigen Bypässe variierte von 1 bis 3. In der Gruppe LYSE zeigten 26 (81%) Patienten einen und 6 (19%) Patienten zwei interventionsbedürftige Bypässe. In der Gruppe KEINE LYSE fand sich bei 82 (86%) Patienten einer, bei 12 (13%) Patienten zwei und bei einem Patienten (2%) drei interventionsbedürftige Bypässe.

3.5. Interventionen und Interventionsergebnisse

3.5.1. Interventions-Indikation

Tabelle 10: Interventions-Indikation			
	LYSE (n=32 Pat.)	KEINE LYSE (n=95 Pat.)	p-Wert
STEMI	13 (41%)	7 (7%)	<i>p<0,001</i>
NSTEMI	14 (44%)	39 (41%)	n.s.
instabile AP	3 (9%)	12 (46%)	<i>p<0,001</i>
elektiv	2 (6%)	5 (5%)	n.s.

STEMI=ST-Hebungsinfarkt, NSTEMI=Herzinfarkt ohne ST-Hebung, AP=Angina pectoris

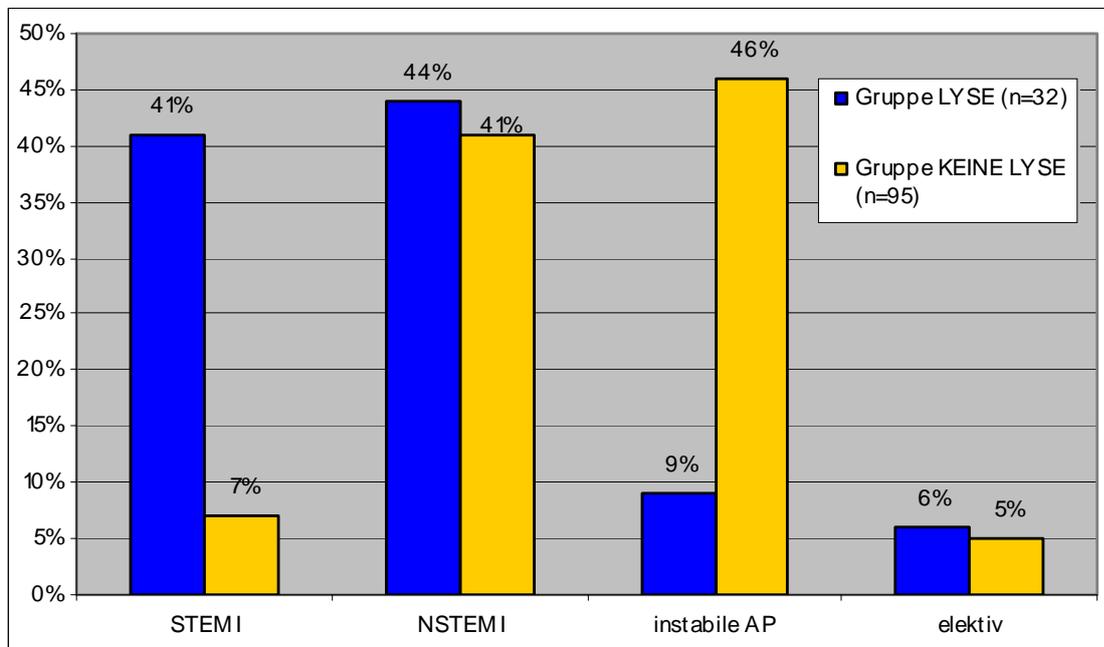


Abbildung 10: Interventionsindikation in beiden Gruppen

Die Interventionsindikation NSTEMI und elektive Eingriffe bei klinischen Zeichen einer Bypass-Dysfunktion kommen in beiden Gruppen annähernd häufig vor, der ST-Hebungsinfarkt und die instabile Angina pectoris zeigen in ihrer Verteilung signifikante Unterschiede. Der ST-Hebungsinfarkt kommt signifikant häufiger in der Gruppe LYSE, die instabile Angina pectoris (AP) signifikant häufiger in der Gruppe KEINE LYSE vor, wie die Tabelle 10 darstellt und die Abbildung 10 verdeutlicht.

3.5.2. Zweizeitige Eingriffe und Mehr-Bypass-Interventionen

Bei 18 Patienten (56%) der Gruppe LYSE und bei 94 Patienten (99%) der Gruppe KEINE LYSE wurde der primärer Eingriff einmalig durchgeführt, bei 14 Patienten (44%) aus der Gruppe LYSE und bei einem Patienten aus der Gruppe KEINE LYSE (1%) fand die Intervention zweizeitig statt. Die Signifikanzkalkulation ergibt einen relevanten p-Wert $< 0,001$.

Die zweite Intervention fand in der Gruppe LYSE im Mittel $39,50 \pm 36,66$ (2-102) Stunden nach der ersten statt, in der Gruppe KEINE LYSE fand der zweizeitiger Eingriff bei einem Patienten 161 Stunden nach dem ersten statt, erst nachdem der Patient kardial rekompensiert wurde.

In der Gruppe LYSE wurden 4mal (7%) während einer Herzkatheteruntersuchung 2 Bypässe interveniert. In der Gruppe KEINE LYSE fanden 11mal (9%) 2-Bypass-Interventionen und einmal eine 3-Bypass-Intervention statt. Die Signifikanzkalkulation ergibt einen nicht relevanten p-Wert $> 0,5$.

In der Gruppe LYSE wurde einmal (2%) eine 2-Bypassintervention durchgeführt, und eine davon zweizeitig.

3.5.3. Re-Interventionen am gleichen oder am anderen Bypass

Bereits während der Zeit der Datenerfassung (2004-2007) kam es erneuten Interventionen der untersuchten Patienten. In der Gruppe LYSE wurde 4mal (7%) eine Re-Intervention am gleichen Bypass, nach im Mittel $10,6 \pm 8$ (4-24) Monaten vorgenommen. In der Gruppe KEINE LYSE wurde 15mal (12%) der gleiche Bypass, nach im Mittel $13,2 \pm 11$ (1-40) Monaten interveniert. Der im „unpaired samples t-test“ ermittelte p-Wert $> 0,5$ und der Unterschied damit nicht relevant,

In beiden Gruppen wurde in der gleichen Zeit, in jeweils 4 Fällen entsprechend 7% und 12%, eine Intervention an einem anderen Bypass erforderlich. Der p-Wert beträgt hier 0,097 und schließt eine Relevanz aus. In der Gruppe LYSE wurde ein anderer Bypass nach $13 \pm 14,4$ (1-29) und in der Gruppe keine LYSE nach $14,3 \pm 14,6$ (1-30) Monaten interveniert.

3.5.4. Bypass-Interventionen pro Patient

Aufgrund der gelegentlich erforderlichen zweizeitigen Eingriffe, der Mehrbypassinterventionen, sowie der Re-Interventionen am gleichen aber auch an einem anderen Bypass des Patienten, ergeben sich komplexe Zusammenhänge zwischen der Anzahl der Patienten und der letztlich in der Studie erfassten Interventionen. Bei 32 Patienten in der Gruppe LYSE und 95

Patienten in der Gruppe KEINE LYSE, insgesamt 80 und 261 Bypässen, 37 und 108 Bypässen mit primärer Interventionsindikation zu Beginn der Datenerfassung, wurden insgesamt 55 und 128 Bypassinterventionen durchgeführt.

Tabelle 11: Anzahl der in der Beobachtungszeit intervenierten Bypässe pro Patient	
LYSE (n=32 Pat.)	KEINE LYSE (n=95 Pat.)
Insgesamt 80 Bypässe	Insgesamt 261 Bypässe
37 Bypässe mit primärer Interventionsindikation	108 Bypässe mit primärer Interventionsindikation
55 Bypassinterventionen	128 Bypassinterventionen
1,72 Bypassinterventionen/Patient	1,35 Bypassinterventionen/Patient

3.5.5. Charakteristika der intervenierten Bypässe

Die Charakteristika der intervenierten Bypässe werden durch die Tabelle 12 und die Abbildung 11 im Einzelnen wiedergegeben. Der Venenbypass auf RIVA kommt in der Gruppe LYSE signifikanter häufiger vor. Bypässe der Brustwandarterie zum RIVA finden sich nur in zwei Fällen in der Gruppe KEINE LYSE. Sie wurden der Vollständigkeit halber erfasst, sind aber nicht eigentlich Gegenstand der Untersuchung. Bezüglich der Verteilung der Venenbypässe auf RCX und RCA treten nach dem „unpaired samples t-test“ keine signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 12: Charakteristika der intervenierten Bypässe			
	LYSE (n=55)	KEINE LYSE (n=128)	p-Wert
Venenbypass			
- auf RIVA	31 (56%)	39 (30%)	<i>p=0,001</i>
- auf RCX	12 (22%)	48 (38%)	n.s.
- auf RCA	12 (22%)	39 (30%)	n.s.
LIMA auf RIVA	-	2 (2%)	-
RIVA=Ramus interventricularis anterior, RCX=Ramus circumflexus, RCA=right coronary artery, LIMA=linke Arteria mammaria interna			

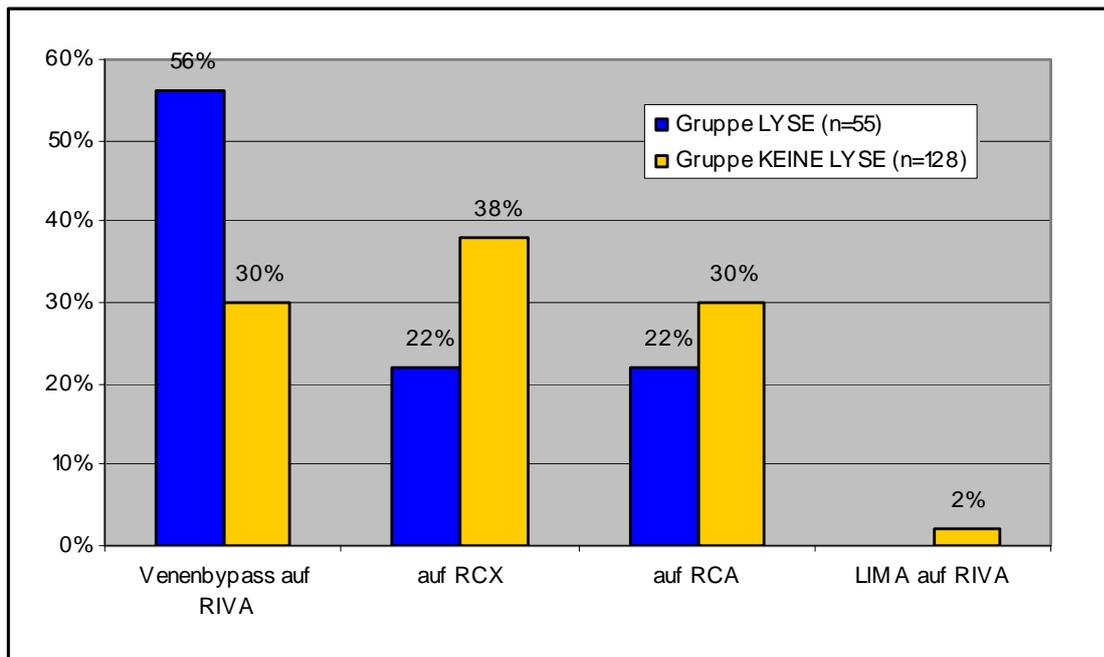


Abbildung 11: Intervenierete Bypässe in beiden Gruppen

3.5.6. Koronarangiographie-Befunde vor der Intervention

Die Länge der Stenosen und Verschlüsse aller Bypässe wurde im Rahmen der Studie visuell geschätzt, indem alle Koronarangiographiefilme nachträglich unter diesem Aspekt geprüft wurden. Es finden sich signifikant mehr Bypassverschlüsse und langstreckige Bypassstenosen in der Gruppe LYSE. In der Verteilung der mittelstreckigen und kurzen Stenosen fallen keine signifikanten Unterschiede auf. Hierzu siehe auch Abbildung 12 und Tabelle 13.

Tabelle 13: Koronarangiographie-Befunde vor der Intervention			
	LYSE (n=55)	KEINE LYSE (n=128)	p-Wert
Bypassverschluss	17 (31%)	16 (13%)	<i>p=0,003</i>
Bypassstenose	38 (69%)	112 (87%)	<i>p=0,003</i>
- Läsionslänge >10mm	25 (46%)	31 (24%)	<i>p=0,004</i>
- Läsionslänge 5-10mm	15 (27%)	54 (42%)	0,057
- Läsionslänge <5mm	15 (27%)	43 (34%)	n.s.

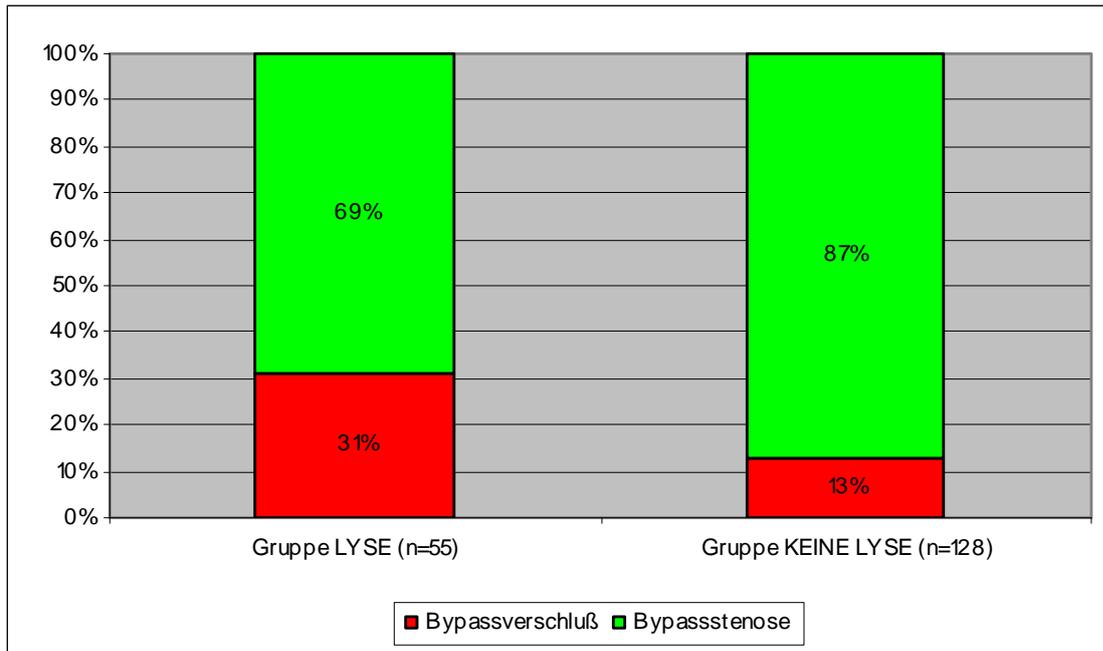


Abbildung 12: Bypassverschlüsse und Stenosen in beiden Patientengruppen

3.5.7. Details der Interventionen

Die Details der Interventionen werden für beide Gruppen durch die nachfolgende Tabelle 14 und die Abbildung 13 wiedergegeben.

Im Hinblick auf die Anzahl der verwendeten Ballons und der Anzahl und Art der implantierten Stents sowie der Interventionszeit ergeben sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

In 33% der Interventionen in der Gruppe LYSE kam ein Ballon zum Einsatz, in 109% der Interventionen wurden Stents implantiert, und bei 67% der Bypässe aus dieser Gruppe wurde eine Thrombolyse durchgeführt. Eine Thrombolyse wurde natürlich nur in der Gruppe LYSE vorgenommen. Bei 36% der Bypässe aus der Gruppe KEINE LYSE wurde ein Ballon verwendet und in 113% der Fälle ein Stent eingesetzt.

Die Interventionszeit wurde in Minuten gemessen und umfasst die Zeit vom Beginn der koronarangiographischen Intervention bis zum Entfernen des Katheters.

Ein signifikanter Unterschied ($p=0,004$) lässt sich in der Häufigkeit der GP Iib/IIIa-Gabe feststellen. 95% der Patienten in der Gruppe LYSE und 77% Patienten aus der Gruppe KEINE LYSE haben GP Iib/IIIa erhalten. Das verabreichte Glykoprotein Iib/IIIa war Tirofiban in der Mehrzahl der Fälle, seltener das Integrilin.

In der Gruppe LYSE wurde in 11 Fällen (20%) keine Intervention außer Thrombolyse bei einem thrombotischen Verschluss, und in der Gruppe KEINE LYSE fand in 7 Fällen (5%)

keine Intervention statt, da eine Drahtpassage bei älteren langstreckigen Verschlüssen nicht möglich war.

Tabelle 14: Art der Intervention			
	LYSE (n=55)	KEINE LYSE (n=128)	p
Ballon	18 (33%)	46 (36%)	
Anzahl der Ballons pro Intervention, mean±SD (min-max)	0,33±0,51 (0-2)	0,36±0,54 (0-2)	n.s.
Stent:	60 (109%)	145 (113%)	
BMS	51 (93%)	115 (90%)	
DES	7 (13%)	26 (20%)	
Hybrid (BMS+DES)	1 (2%)	2 (2%)	
Anzahl der Stents pro Intervention, mean±SD (min-max)	1,09±0,8 (0-3)	1,13±0,6 (0-3)	n.s.
Thrombolyse	37 (67%)	-	
Thrombolyse pro Intervention	0,67±0,47 (0-1)	-	
Keine Intervention	1 (2%)	7 (5%)	
rt-PA Dosis, mg	24±12 (10-50)	-	
Gabe von GPIIb/IIIa	52 (95%)	98 (77%)	<i>p=0,004</i>
Interventionszeit, min	46±19 (16-109)	46±19 (15-103)	n.s.
BMS=bare-metal stent, DES=drug-eluting stent, SD=standard deviation, rt-PA=recombinant tissue-type plasminogen activator, GPIIb/IIIa=Glykoprotein IIb/IIIa			

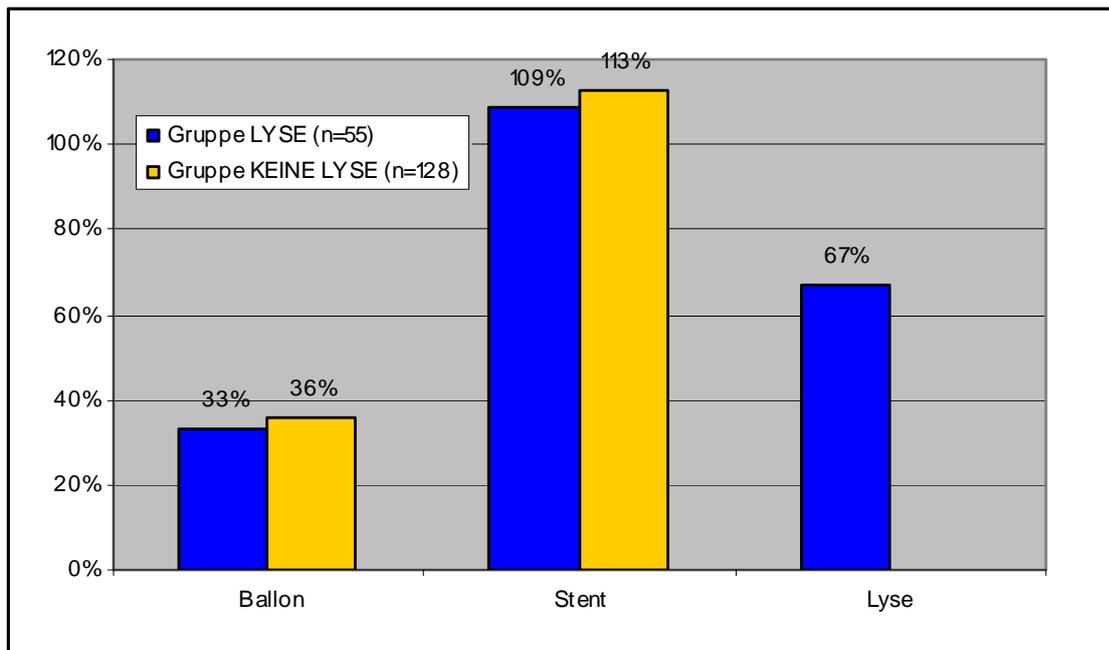


Abbildung 13: Art der Intervention

3.5.8. Interventionsergebnisse und intrainerventionelle Komplikationen

Die Beurteilung der Intervention als erfolgreich oder nicht erfolgreich entspricht der subjektiven Einschätzung des behandelnden Kardiologen und zeigt in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die Intervention an 47 Bypässen in der Gruppe LYSE (entsprechend 85% der Gruppe) und an 119 Bypässen in der Gruppe KEINE LYSE (entsprechend 93% der Gruppe) wurden vom behandelnden Kollegen als erfolgreich eingestuft. Dementsprechend wurde die Intervention als nicht erfolgreich 8mal (15%) in der Gruppe LYSE und 9mal (7%) in der Gruppe KEINE LYSE gewertet.

Problemlos verliefen die Bypassinterventionen in 48 Fällen (87% der Gruppe) in der Gruppe LYSE und in 126 Fällen (98% der Gruppe) in der Gruppe KEINE LYSE. Es ergibt sich hier ein signifikanter Unterschied zugunsten der Gruppe KEINE LYSE.

Die intrainerventionellen Komplikationen wie ein Stentverlust, die Notwendigkeit einer weiteren Thrombolyse, ein Kammerflimmern oder ein Thrombusshift, traten bei 7 Patienten der Gruppe LYSE auf (13% der Gruppe). In der Gruppe KEINE LYSE kam es nur in 2 Fällen zu einer Interventionskomplikation im Sinne einer Koronardissektion (2% der Gruppe).

Intrainerventionelle Komplikationen kamen in der Gruppe LYSE signifikant häufiger vor ($p < 0,001$), als in der Gruppe KEINE LYSE.

Tabelle 15: Interventionsergebnisse und intrainerventionelle Komplikationen			
	LYSE (n=55)	KEINE LYSE (n=128)	p
Interventionserfolg	47 (85%)	119 (93%)	n.s.
Kein Erfolg	8 (15%)	9 (7%)	n.s.
Keine intra- interventionellen Komplikationen	48 (87%)	126 (98%)	<i>p<0,001</i>
Komplikationen während der PCI	7 (13%)	2 (2%)	<i>p<0,001</i>
- Stentverlust	3 (5%)		
- Folge-Lyse	2 (4%)		
- Kammerflimmern	1 (2%)		
- Thrombusshift	1 (2%)		
- Koronardissektion		2 (2%)	

PTCA=perkutane transluminale Koronarangioplastie, BMS=bare-metal stent, DES=drug-eluting stent, SD=standard deviation, rt-PA=recombinant tissue-type plasminogen activator, GPIIb/IIIa=Glykoprotein IIb/IIIa, PCI=perkutane Koronarintervention

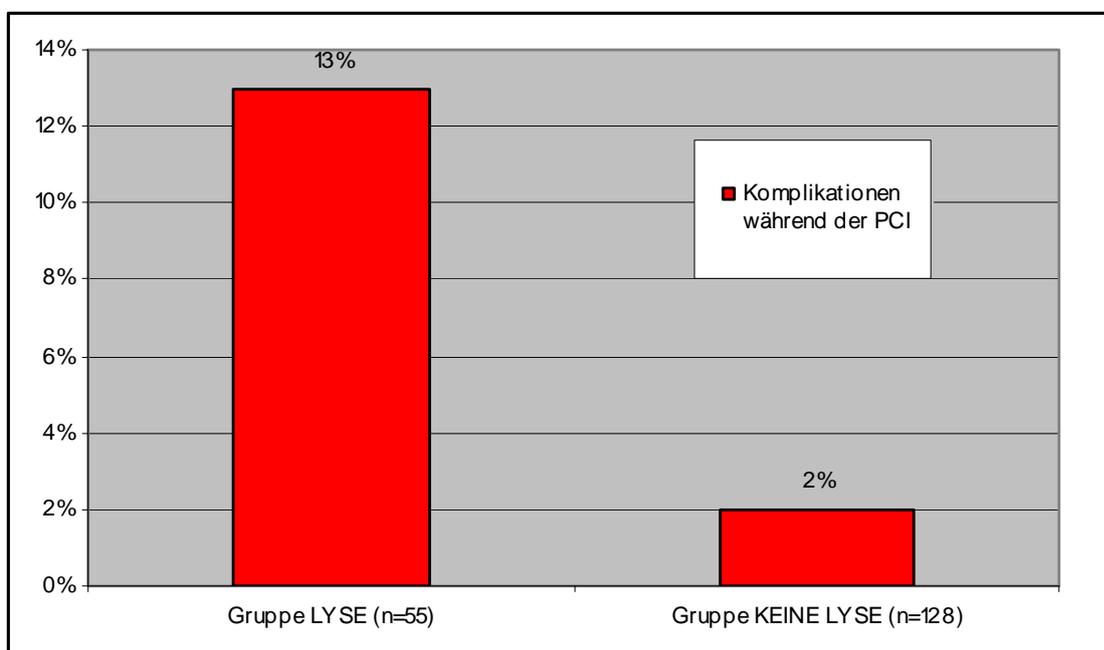


Abbildung 14: Intrainerventionelle Komplikationen

3.5.9. Postinterventionelle Ergebnisse

Tabelle 16: Postinterventionelle Ergebnisse			
	LYSE (n=55)	KEINE LYSE (n=128)	p
TIMI-Fluss III	36 (66%)	110 (86%)	<i>p=0,001</i>
TIMI-Fluss II	9 (16%)	10 (8%)	n.s.
TIMI-Fluss I	6 (11%)	1 (1%)	<i>p<0,001</i>
TIMI-Fluss 0	4 (7%)	7 (5%)	n.s.

TIMI=Thrombolysis In Myocardial Infarction

Zum Abschluss der Intervention wurde, um das Interventions-Ergebnis quantitativ zu erfassen, der TIMI-Fluss-Grad festgelegt. Zum Teil erfolgte diese Einschätzung erst bei der retrospektiven Durchsicht der Koronarangiographie-Filme.

Ein postinterventioneller TIMI-Fluss III konnte signifikant häufiger ($p=0,001$) in der Gruppe KEINE LYSE als in der Gruppe LYSE, und ein TIMI-Fluss I signifikant häufiger ($p<0,001$) in der Gruppe LYSE als in der Gruppe KEINE LYSE beobachtet werden. TIMI-Fluss 0 und II waren gleichermaßen häufig in beiden Gruppen vertreten.

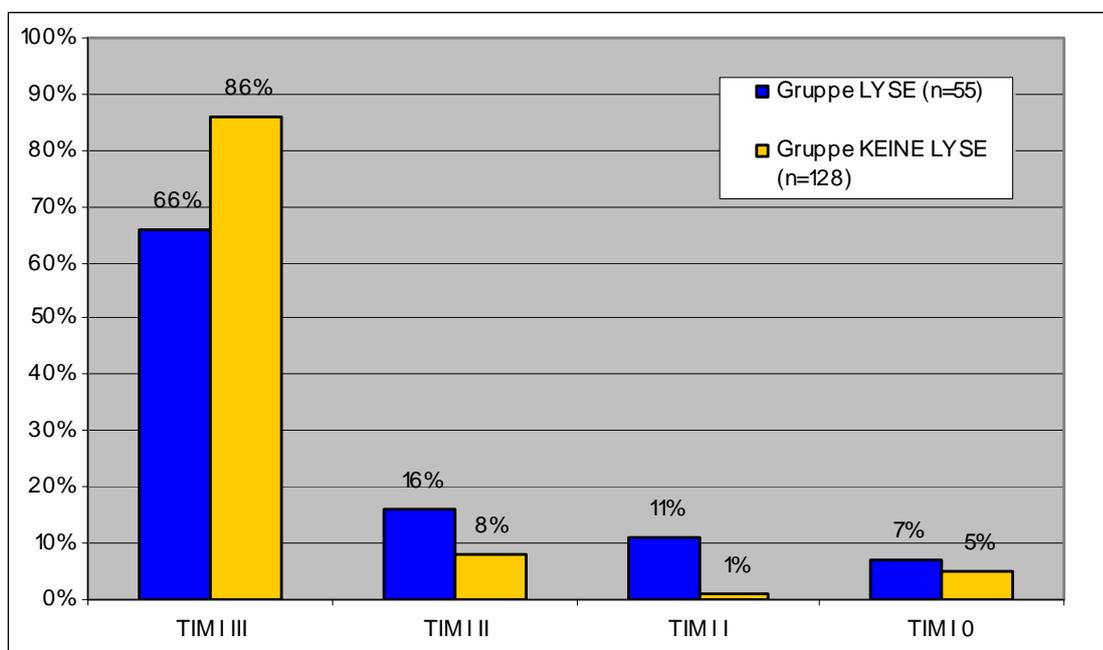


Abbildung 15: TIMI-Fluss als Erfolg der Intervention in der Lyse- und PCI-Gruppe

3.5.10. Frühe postinterventionelle Komplikationen

Frühe postinterventionelle Komplikationen, die in der Zeit bis zu 48 Stunden nach der Intervention auftraten, waren in beiden Gruppen gleichermaßen häufig vertreten und zeigten keine signifikanten Unterschiede. Der für beide Gruppen errechnete p-Wert war $<0,63$. Zu diesen Komplikationen gehörten in der Gruppe LYSE 8 Leistenhämatome nach arteriellen Punktionen, ein Armhämatom, eine Nasenblutung, eine rektale Blutung, und der Tod eines Patienten im kardiogenen Schock. In der Gruppe KEINE LYSE gehörten zu den frühen postinterventionelle Komplikationen 10 Leistenhämatome, 2 Armhämatome, ein Nasenbluten, 2 rektale Blutungen, der Tod eines Patienten im kardiogenen Schock, eine Dissektion der A. femoralis und eine transfusionspflichtige Blutung.

Die transfusionspflichtige Leisten- und Oberschenkel-Blutung nach der arteriellen Punktion der A. femoralis entstand ohne Thrombolyse, unter der Therapie mit GP IIb/IIIa in der Gruppe KEINE LYSE. Die Armhämatome in beiden Gruppen entstanden ebenfalls unter der Anwendung von GP IIb/IIIa nach venösen Punktionen im Bereich der Ellenbeuge. Es fanden keine arteriellen Punktionen in diesen Bereichen statt, und es wurden keine arteriellen Zugänge nach Sones im den Bereich der Armarterien verwendet.

Tabelle 17: Frühe Postinterventionelle Komplikationen			
(bis 48 Std. nach der Intervention)			
	LYSE (n=32)	KEINE LYSE (n=95)	p
Keine postinterventionellen Komplikationen	20 (63%)	77 (81%)	p=0,063
Postinterventionelle Komplikationen	12 (37%)	18 (19%)	n.s.
- Leistenhämatom	8 (25%)	10 (11%)	
- Armhämatom	1 (3%)	2 (2%)	
- Nasenbluten	1 (3%)	1 (1%)	
- Rektale Blutung	1 (3%)	2 (2%)	
- Tod	1 (3%)	1 (1%)	
- Dissektion A. femoralis	-	1 (1%)	
- Transfusionspflichtige Blutung	-	1 (1%)	

A. femoralis=Arteria femoralis

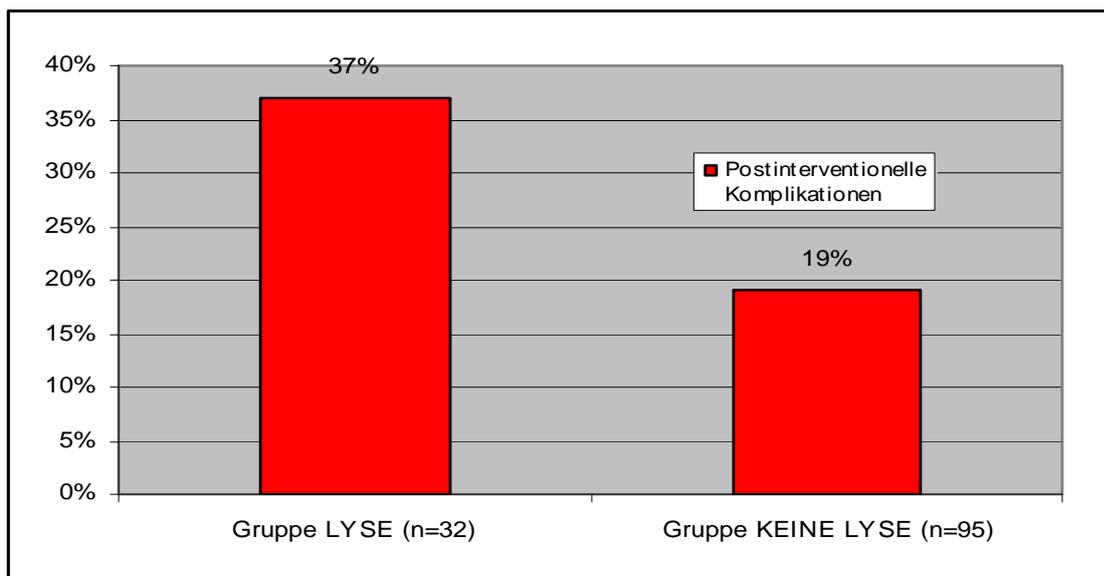


Abbildung 16: Postinterventionelle Komplikationen in der Lyse- und PCI-Gruppe

3.5.11. Kreatinin-Kinase periinterventionell

Der maximale prä- und postinterventionell erfasste CK-Wert zeigte in der Gruppe LYSE signifikant höhere Werte als in der Gruppe KEINE LYSE, was mit den häufigeren Bypassverschlüssen in der Gruppe LYSE korrespondiert. Ein innerhalb jeder Gruppe an maximaler prä- und postinterventioneller CK errechneter „paired samples t-test“, offenbarte jedoch keinen signifikanten Unterschied. Der periinterventionelle CK-Verlauf war somit in beiden Gruppen vergleichbar und im Verlauf nicht signifikant unterschiedlich.

	LYSE (n=32)	KEINE LYSE (n=95)	p
CK maximum präinterventionell (U/l)	606±846 (62-4022)	189±266 (14-1974)	<i>p<0,001</i>
CK maximum postinterventionell (U/l)	855±944 (28-3275)	214±348 (25-2731)	<i>p<0,001</i>
	↓	↓	
	“paired samples t-test”	“paired samples t-test”	
	p=0,316	p=0,490	
CK=Kreatinkinase			

3.6. Follow up

3.6.1. Todesfälle und Todesursachen

5 Patienten (16%) der Gruppe LYSE und 19 Patienten (20%) der Gruppe KEINE LYSE sind verstorben ($p > 0,5$ im „unpaired samples t-test“). Innerhalb der Gruppe LYSE ist die Todesursache in 4 Fällen ein kardiogener Schock und in einem Fall nicht bekannt. Innerhalb der Gruppe KEINE LYSE ist die Todesursache in 10 Fällen ein kardiogener Schock, in zwei Fällen eine elektromechanische Entkoppelung, in zwei Fällen eine Lungenarterienembolie, in zwei weiteren Fällen Kammerflimmern, einmal ein cerebraler Insult und in zwei Fällen ist die Todesursache nicht bekannt (siehe auch Abbildung 5: Verlauf der Studie, patientenbezogene Daten).

3.6.2. Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit für die 27 Patienten der Gruppe LYSE betrug im Mittel 26 Monate mit einer Standardabweichung von 11 Monaten und einer Zeitspanne von 0 bis 47 Monaten (26 ± 11 (0-47)) und für die 74 Patienten der Gruppe KEINE LYSE im Mittel 27 Monate mit einer Standardabweichung von 16 Monaten und einem maximalen und minimalen Wert von 0 und einem maximalen Wert von 60 Monaten (27 ± 16 (0-60)).

Die Signifikanzprüfung mittels des „unpaired samples t-test“ ergibt $p > 0,5$, und damit keinen signifikanten Unterschied.

3.6.3. Kardiovaskuläre Ereignisse und Folgeeingriffe

Bei 8 (30%) von 27 Patienten der Gruppe LYSE und bei 25 (34%) von 74 Patienten der Gruppe KEINE LYSE kam es in der Nachbeobachtungszeit zu weiteren kardiovaskulären Ereignissen und Folgeeingriffen (siehe auch Abbildung 5: Verlauf der Studie, patientenbezogene Daten).

In der Gruppe LYSE trat in 3 Fällen eine instabile AP mit nachfolgender PCI auf, in 4 Fällen ein Re-Infarkt mit nachfolgender PCI, einmal eine PCI elektiv bei Dyspnoe, einmal kam es zu einer Re-ACVB-OP, zweimal zu einer Bauchaortenaneurysma-OP und einmal wurde ein implantierbarer Kardioverter (ICD) eingesetzt. In der Gruppe KEINE LYSE trat eine instabile AP mit nachfolgender PCI dreimal auf, ein Re-Infarkt mit nachfolgender PCI 17mal, eine elektive PCI 6mal, eine Re-ACVB-OP 4mal, eine ICD-Implantation dreimal, eine Pace Ma-

ker (PM)-Implantation einmal, ein cerebraler Insult einmal und eine Bauchaortenaneurysma-Operation zweimal auf.

19 Patienten (70%) der Gruppe LYSE und 49 Patienten (66%) der Gruppe KEINE LYSE erlebten keine weiteren kardiovaskulären Ereignisse und bedurften keiner stationären Behandlung.

Die Signifikanzprüfung mittels des „unpaired samples t-test“ ergibt $p=0,420$ und damit keinen signifikanten Unterschied.

3.6.4. Angiographische Kontrolle

Eine angiographische Kontrolle wurde während des Follow up nicht konsequent durchgeführt. In 58% (28 Bypässe) der Fälle in der Gruppe LYSE und in 58% (58 Bypässe) der Fälle in der Gruppe KEINE LYSE lässt sich keine Aussage zum morphologischen Zustand der Bypässe zum Zeitpunkt des Follow up treffen. In vielen Fällen entstand im klinischen Verlauf der Entschluss, eine Koronarangiographie durchzuführen. Nach Durchsicht der eigenen Patientenakten und nach dem Einholen einiger Fremdbefunde konnte festgestellt werden, dass in der Gruppe LYSE 21% der Bypässe (10 Bypässe) offen waren und ebenso viele verschlossen waren. In der Gruppe KEINE LYSE fanden sich in 14% der Fälle verschlossene Bypässe (14 Bypässe), in 7% der Fälle stenosierte, interventionsbedürftige Bypässe (7 Bypässe) und in 21% der Fälle offene Bypässe (21 Bypässe). Sowohl die Häufigkeit der angiographischen Kontrollen als auch die Anzahl der gesichert offenen und der gesichert verschlossenen Bypässe in beiden Gruppen weist keine signifikanten Unterschiede auf ($p>0,5$; $p>0,5$ und $p=0,294$) (siehe auch Abbildung 6: Verlauf der Studie, bypassbezogene Daten).

3.6.5. NYHA- und CCS-Stadien im Follow up

Das Befinden der Patienten zum Zeitpunkt des Follow up wurde im ärztlichen Gespräch mit den Patienten selbst, ihren Angehörigen oder ihren Hausärzten evaluiert und anhand der NYHA- und CCS-Klassifikation quantifiziert, wie in der Tabelle 19 und der Abbildung 17 wiedergegeben wird.

16 Patienten aus der Gruppe LYSE, entsprechend 59% aller im Follow up dieser Gruppe erfassten Patienten gaben sehr wenig Beschwerden an, entsprechend dem NYHA-Stadium I. In der Gruppe keine Lyse sind es 33 Patienten, entsprechend 45% der Follow up-Gruppe. Die Signifikanz-Rechnung ergibt jedoch den p-Wert von 0,062, was knapp an einen signifikanten

Unterschied grenzt, jedoch noch keinen ergibt. In der Verteilung der anderen NYHA-Stadien und der CCS-Stadien finden sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Einzelheiten der NYHA- und CCS-Stadien beider Gruppe im Follow up werden in der Abbildung 17 detailliert dargestellt.

Tabelle 19: NYHA- und CCS-Stadien bei Follow up			
	LYSE (n=27 Pat.)	KEINE LYSE (n=74 Pat.)	p-Wert
NYHA			
I	16 (59%)	33 (45%)	p=0,062
II	9 (33%)	26 (35%)	n.s.
III	2 (7%)	14 (19%)	n.s.
IV	0	1 (1%)	-
CCS			
I	11 (41%)	24 (32%)	n.s.
II	8 (30%)	25 (34%)	n.s.
III	1 (4%)	10 (14%)	n.s.
IV	0	0	-
Keine AP	7 (26%)	15 (20%)	n.s.

AP=Angina pectoris, CCS=Schweregrad der Angina pectoris, NYHA=New York Heart Association, Klassifikation der Herzinsuffizienz-Stadien

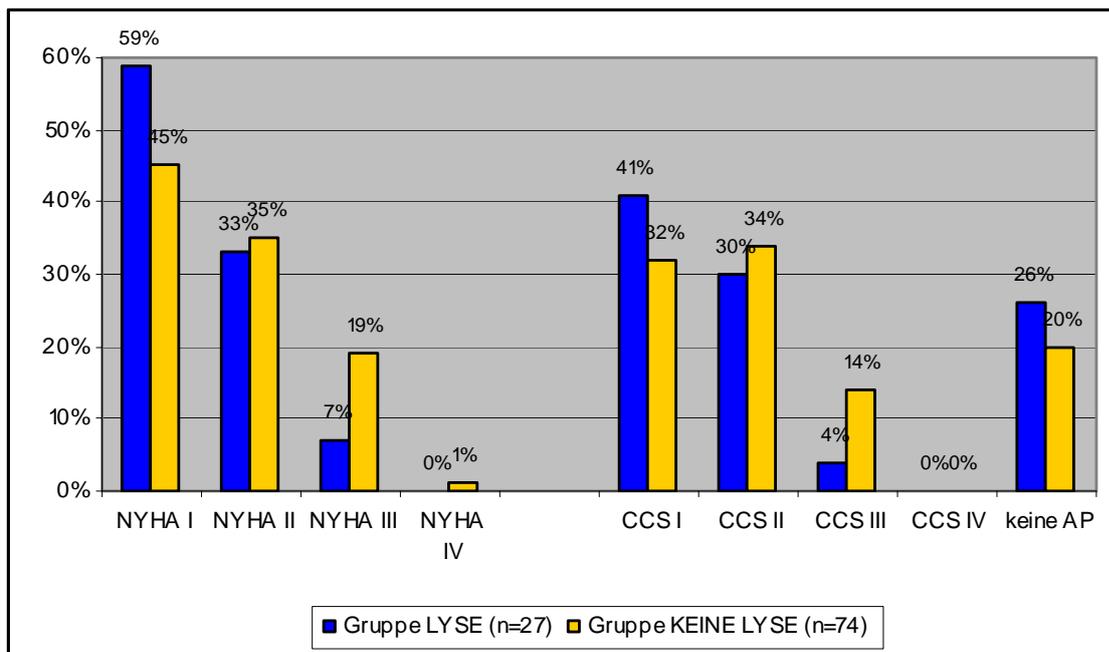


Abbildung 17: NYHA- und CCS-Stadium im Follow up

3.6.6. Medikamente im Follow up

Die kardiologische Medikation wies in beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede auf, wie die Angaben in Tabelle 20 und Abbildung 18 verdeutlichen. Auch die in diesen Fällen errechneten - in der Tabelle aufgeführten p-Werte - zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen.

Tabelle 20: Medikamente im Follow up			
	LYSE (n=27 Pat.)	KEINE LYSE (n=74 Pat.)	p-Wert
ASS	25 (93%)	53 (73%)	p=0,029
Clopidogrel	5 (19%)	21 (28%)	n.s.
Marcumar	2 (7%)	20 (27%)	p=0,056
ACE-Hemmer	20 (74%)	55 (74%)	n.s.
AT-II-Rezeptor- antagonisten	3 (11%)	12 (16%)	n.s.
β-Blocker	22 (81%)	65 (88%)	n.s.
Statine	25 (93%)	65 (88%)	n.s.

ASS=Acetylsalicylsäure, ACE-Hemmer=angiotensin-converting-enzyme-Hemmer

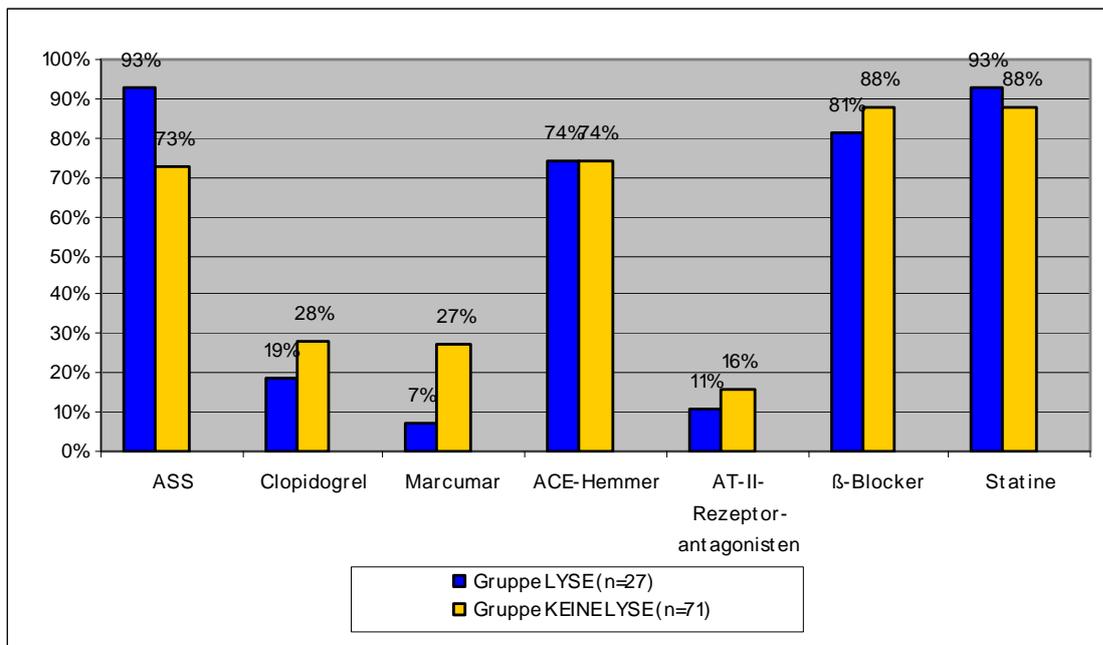


Abbildung 18: Medikamente im Follow up

3.7. Wahrscheinlichkeits-Analyse nach Kaplan-Meier

3.7.1. Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier

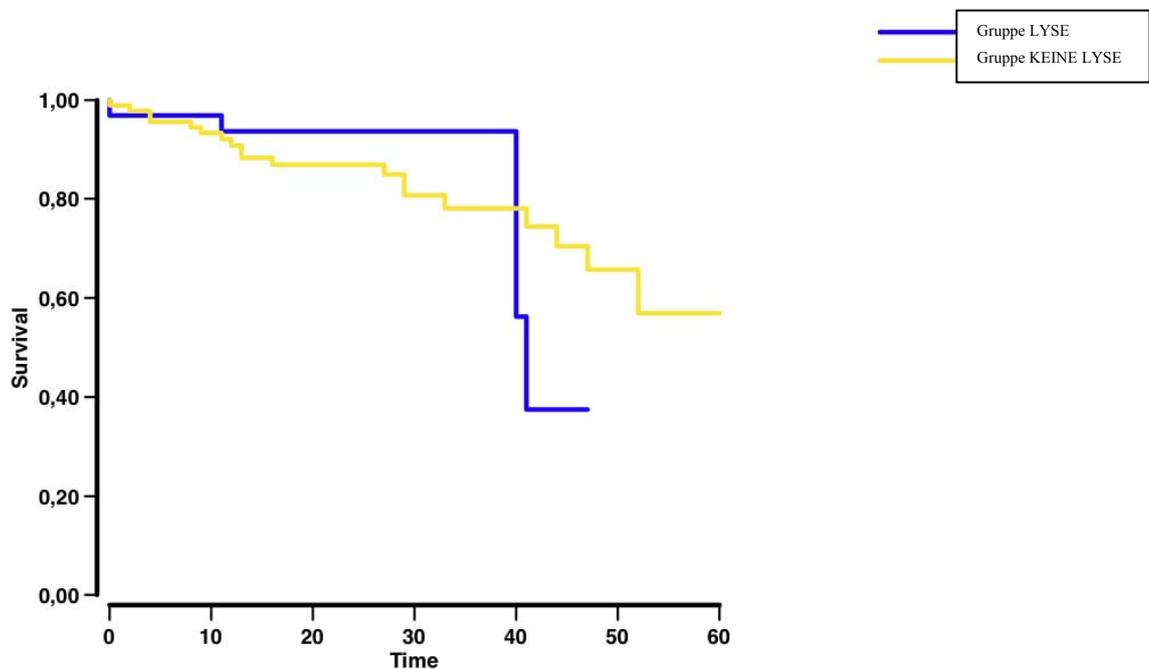


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeitanalyse

Anhand der erhobenen Daten wurde für beide Patienten-Gruppen eine Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier kalkuliert. In dieser Analyse zeigt die Kaplan-Meier-Kurve keine signifikanten Unterschiede für die Überlebenszeit der Patienten beider Gruppen. Der zusätzlich errechneter „unpaired samples t-test“ für das Überleben der Patienten nach 12, 24, 36 und 48 Monaten beträgt $p > 0,5$, $p = 0,377$, $p = 0,162$ und $p > 0,5$.

3.7.2. Kaplan-Meier-Analyse zu kardiovaskulären Ereignissen

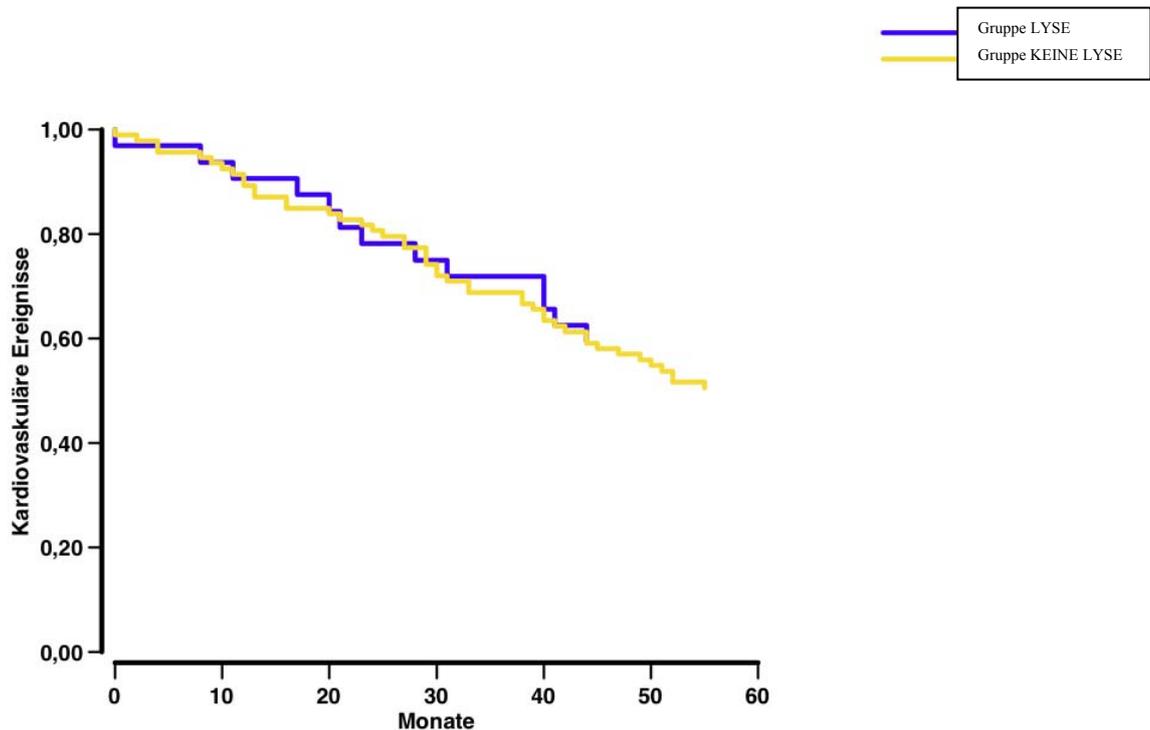


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Analyse zu kardiovaskulären Ereignissen

Die Wahrscheinlichkeits-Kalkulation für das weitere Auftreten der kardiovaskulären Ereignisse und ihrer Folgeeingriffe im Verlauf weiterer Monate wurde mit der obigen Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Zu den der Kalkulation zugrunde gelegten Ereignissen und Eingriffen zählen instabile AP mit nachfolgender PCI, Re-Infarkt mit nachfolgender PCI, elektive PCI bei Dyspnoe, Re-ACVB-OP, PM-Implantation, ICD-Implantation, Bauchaortenaneurysma-OP oder cerebraler Insult. Die Verteilung dieser Ereignisse zeigt in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

3.8. Zusammenfassung der Ergebnisse

Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass sich in der Gruppe LYSE Patienten/Bypässe mit besonders schwieriger Bypassmorphologie wieder finden. Das klinische Bild eines STEMI, dass mit angiographischen sichtbaren Koronarverschlüssen und langstreckigen Läsionen in dieser Gruppe korreliert, ist am ehesten durch eine außerordentlich schwere und komplexe Bypassdegeneration zu erklären. Die vorgefundene Bypassmorphologie veranlasste die behandelnden Kollegen neben mechanischen Rekanalisations-Maßnahmen auch thrombolytische Therapie mit lokoregionaler Alteplase-Gabe und Tirofiban-Nachbehandlung anzuwenden.

Das bestmögliche Rekanalisations-Ergebnis (TIMI-Fluss III) konnte in dieser Patientengruppe seltener erreicht werden und intrainterventionelle Komplikationen kamen häufiger vor.

Trotz der offensichtlich sehr schlechten Voraussetzungen in der Gruppe LYSE wurden bei diesen Patienten gleich viele postinterventionelle Komplikationen verzeichnet wie in der Vergleichsgruppe. Die einzige transfusionspflichtige Blutung trat nicht, wie vermutet bei den lysierten Patienten, sondern in der Gruppe KEINE LYSE unter Tirofiban-Anwendung auf.

Die in der Nachbeobachtungszeit nachgehaltenen kardiovaskulären Ereignisse, stationäre Aufenthalte, die NYHA- und CCS-Stadien sowie die Todesfälle traten in beiden Gruppen gleich häufig auf. Bypass-Restenosen fanden sich bei den lysierten Patienten nicht.

Der zusätzlicher Einsatz einer lokoregionalen Thrombolyse in der Behandlung besonders komplex degenerierter aortokoronarer Venenbypässe, erhöht nicht die Nachblutungskomplikationen und scheint einen positiven Effekt auf die Morbidität, Mortalität und Lebensqualität der Patienten während einer im Mittel zweijährigen Nachbeobachtungszeit zu haben.

3.8.1. Studienverlauf

Es wurden in die Studie in den Jahren 2004 bis 2007 insgesamt 127 Patienten mit einer Bypassdysfunktion eingeschlossen. Je nach Interventionsverfahren wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe LYSE (32 Patienten) - Therapie mit PTCA und /oder Stent und einer zusätzlichen lokoregionalen Thrombolyse mit Alteplase, und Gruppe KEINE LYSE (95 Patienten) - Therapie mit einer konventionellen PTCA und/oder Stent. Dabei reichte die Thrombolyse nur eines Bypasses aus, um den Patienten der Gruppe LYSE zuzuordnen. Im Follow up finden sich in der Gruppe LYSE 27 Patienten, und in der Gruppe KEINE LYSE 74 Patienten wieder. In der letzteren Gruppe sind 2 Patienten zum Zeitpunkt des Follow up nicht mehr auffindbar, und die Anfragen bei den zuständigen Einwohnermeldeämtern konnten weder den aktuellen Wohnort noch eine Information zum Überleben dieser Patienten ermitteln.

Aufgrund der zuweilen durchgeführten zweizeitigen Bypassinterventionen, der Mehr-Bypass-Interventionen, der Re-Interventionen am gleichen oder anderen Bypass ergeben sich komplexe Zusammenhänge in dieser heterogenen Gruppe. Bypassbezogen befinden sich in der Gruppe LYSE 55 intervenierte Bypässe und in der Gruppe KEINE LYSE 128 intervenierte Bypässe. Im Follow up werden jeweils 48 und 100 Bypässe betrachtet.

3.8.2. Rekrutierung der Bypassinterventionen

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in den Jahren 2004 bis 2007 und entsprach den realen Fallzahlen in der kardiologischen Abteilung unserer Klinik.

3.8.3. Allgemeine Daten

Die verglichenen Gruppen, bestehend aus 32 und 95 Patienten, sowie 55 versus 128 Bypassinterventionen, sowie 55 und 128 intervenierten Bypässen sind ungleich groß. Diese Gruppengröße und Interventions-Zahlen ergeben sich aus dem klinischen Alltag und realen Fallzahlen unserer Klinik. Die Untersuchung war retrospektiv angelegt.

Beide Gruppen haben die gleiche Alters- und Geschlechterstruktur, gleiche Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten.

3.8.4. Kardiologischer und koronarangiographischer Befund

Es gibt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtanzahl der Bypässe pro Patient, Anzahl der alt verschlossenen, der intakten oder der interventionsbedürftigen Bypässe, des Alters der Bypässe oder der linksventrikulären Pumpfunktion.

Signifikante Unterschiede finden sich zwischen den verglichenen Gruppen bei der Interventionsindikation. Ein STEMI trat häufiger in der Gruppe LYSE auf, eine instabile Angina pectoris in der Gruppe KEINE LYSE. Die Indikation NSTEMI oder der Entschluss zum elektiven Eingriff kamen gleich häufig in den Gruppen vor.

Der Venenbypass auf RIVA trat unter den intervenierten Bypässen signifikant häufiger in der Gruppe LYSE auf.

Bypassstenosen wurden signifikant häufiger in der Gruppe KEINE LYSE gefunden, Bypassverschlüsse und langstreckige Bypassläsionen findet man signifikant häufiger in der Gruppe LYSE.

Das bedeutsam häufigere Auftreten von komplexen und langstreckigen Bypass-Läsionen korreliert mit dem zahlreicheren Auftreten der STEMI's in der Gruppe LYSE. Dies liefert Hinweise für die besonders schwierige Morphologie dieser Venenbypässe.

3.8.5. Interventionen und intrainterventionelle Komplikationen

Im Hinblick auf die Anzahl der bei den Interventionen verwendeten Ballons, der Anzahl der und Art der implantierten Stents, sowie der Interventionszeit finden sich keine signifikanten Unterschiede. Bedeutsam häufiger kam der Einsatz von GP IIB/IIIa in der Gruppe LYSE vor, als Hinweis auf die besondere Schwere der Bypassdegeneration in dieser Gruppe.

Ein erfolgreicher/nicht erfolgreicher Abschluss der Intervention als subjektive Einschätzung des behandelnden Kardiologen kommt in den Gruppen gleich häufig vor.

TIMI-Fluss III als quantifizierbarer Erfolgsparameter der Intervention ist signifikant häufiger in der Gruppe KEINE LYSE als in der LYSE-Gruppe gegeben, TIMI-Fluss I dagegen bedeutsam häufiger in der Gruppe LYSE.

Intrainterventionelle Komplikationen kamen in der Gruppe LYSE signifikant häufiger vor, als in der Gruppe KEINE LYSE.

Frühe postinterventionelle Komplikationen wie Arm- und Leistenhämatome, Nasenblutungen, rektale Blutungen, Dissektion der Arteria femoralis, transfusionspflichtige Blutung oder Tod, die sich in der Zeit bis zu 48 Stunden nach der Intervention ereigneten, waren in den Gruppen gleichermaßen verteilt. Lokale Hämatome, insbesondere Leistenhämatome, kamen in der Gruppe Lyse vor, aber die einzige transfusionspflichtige Blutung trat in der Gruppe KEINE LYSE auf unter der Anwendung von GP IIB/IIIa-Antagonisten.

Der prä- und postinterventionell erfasste maximaler Kreatinkinase-Wert als Surrogatparameter für die myokardiale Schädigung zeigt signifikant höhere Werte in der Gruppe LYSE, in der auch Bypass-Verschlüsse und STEMI's häufiger auftraten. Im Verlauf normalisierten sich die Werte gleichermaßen häufig in beiden Gruppen.

3.8.6. Zweizeitige und Mehr-Bypass-Interventionen, Re-Interventionen am gleichen oder Interventionen am anderen Bypass

Zweizeitige Eingriffe wurden signifikant häufiger in der Gruppe LYSE durchgeführt, was beispielsweise durch die erstmalige Thrombus-Auflösung und nachfolgendes Stenting zu erklären ist.

Die Mehr-Bypass-Problematik, Re-Interventionen am gleichen und Interventionen am anderen Bypass des Patienten sind in beiden Gruppen gleichermaßen häufig verteilt ohne einen signifikanten Unterschied.

Es wurden insgesamt 1,72 Interventionen pro Patient in der Gruppe LYSE und 1,35 Interventionen pro Patient in der Gruppe KEINE LYSE in dem beobachteten Zeitraum durchgeführt.

3.8.7. Follow up

Die Häufigkeit der Todesfälle in beiden Gruppen zeigt keinen signifikanten Unterschied. Die Todesursachen haben alle, soweit bekannt, eine kardiale oder vaskuläre Genese.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit ist für beide Patientengruppen 26 bzw. 27 Monate, dieser Unterschied ist nicht relevant.

Als kardiovaskulären Ereignisse und Folgeeingriffe in der Nachbeobachtungszeit wurden instabile AP mit nachfolgender PCI, Re-Infarkte mit nachfolgender PCI, elektive PCI bei Dyspnoe, Re-ACVB-OP, ICD- und PM-Implantation, Bauchaortenaneurysma-OP und cerebraler Insult registriert. Ihr Vorkommen, und damit auch die Häufigkeit der stationären Aufenthalte in der Nachbeobachtungsphase, war in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Sowohl die Häufigkeit der angiographischen Kontrollen, die Anzahl der gesichert offenen und der gesichert verschlossenen Bypässe weist in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Gesicherte Stenosen kamen nur in der Gruppe KEINE LYSE vor, wobei sie vor der Intervention signifikant öfter in derselben Gruppe zu finden waren.

Als ein Kriterium für die Lebensqualität der Patienten wurden im Follow up im ärztlichen Gespräch die NYHA- und CCS-Stadien bestimmt. Auch in diesem Fall finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden untersuchten Gruppen.

Die fortgeführte medikamentöse Therapie zeigte keine signifikanten gruppenspezifischen Unterschiede auf. Die Gruppe KEINE LYSE weist einen Trend zur häufigeren Marcumar-Einnahme auf.

3.8.8. Wahrscheinlichkeitsanalyse nach Kaplan-Meier

Die Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeitsanalyse anhand der im Follow up generierten Daten zeigt weder einen Überlebensvorteil innerhalb der untersuchten Gruppen, noch einen Vorteil bezüglich der zu erwartenden kardiovaskulären Ereignisse für die Patientengruppen.

4. Diskussion

4.1. Statistische Daten zur koronaren Herzerkrankung, perkutanen Koronarintervention und aortokoronaren Venenbypass-Operation

Herz-Kreislaufkrankungen, zu denen unter anderem die KHK gehört, sind mit Abstand die häufigste Todesursache in den Industrienationen. Dabei führen die KHK und ihre Manifestationen die Todesstatistik an. Die Morbiditätsziffer für die ischämische Herzkrankheit, d.h. die Anzahl der vollstationären Fälle pro 100.000 Einwohner, betrug für das Jahr 2007 in Deutschland 857, für den akuten Myokardinfarkt im gleichen Jahr 259,9. Die Sterbeziffer, d.h. die Zahl der Gestorbenen pro 100.000 Einwohner, betrug 2007 in Deutschland für ischämische KHK 170,8 und für den akuten Myokardinfarkt 70,3. Die stationäre Morbiditätsziffer der ischämischen Herzkrankheiten hat sich dank der Fortschritte in der interventionellen Kardiologie und der Kardiochirurgie von 1995 bis 2007 um 3,5% reduziert [Bruckenberg 2008]. Im Jahre 2007 wurden in 80 deutschen herzchirurgischen Zentren 99.990 kardiochirurgische operative Eingriffe, davon 49.788 isolierte ACVB-OP's durchgeführt, die Mortalität in der Koronarchirurgie betrug 2,7% unter Einschluss von Re-Operationen und Operationen bei akutem Koronarsyndrom einschließlich aller Notfälle [Gummert et al. 2008]. Das Sterblichkeitsrisiko für Patienten mit normalem Risikoprofil und geplantem Eingriff, unter Einschluss einer Hauptstammstenose, liegt den meisten deutschen Zentren bei 0,5 bis 1,5% [Bruckenberg 2008].

Der seit Jahren stark ansteigenden Zunahme der PCI's steht seit dem Jahr 2000 eine Abnahme der isolierten Koronaroperation gegenüber. So ist beispielsweise die Zahl der PCI's seit 2000 von 180.336 auf 304.719 im Jahr 2008 angestiegen. Demgegenüber hat die Zahl der isolierten Koronaroperationen von 95.966 im Jahr 2000 auf 47.337 im Jahr 2008 abgenommen. Die Relation PCI: isolierte Koronaroperation betrug 2000 2,7:1 und erreichte im Jahr 2008 mit 6,4:1 den bisher höchsten Wert, ohne dass bisher eine Trendumkehr erkennbar wird.

Im Jahr 2008 entfielen im Bundesdurchschnitt 73,9% aller Herzoperationen auf Patienten, die älter als 60 Jahre waren. Der Bevölkerungsanteil der über 60-jährigen lag in Deutschland 2008 bei 25,6%. Der Bevölkerungsanteil der über 70-jährigen lag 2008 bei 14,1%. 46,8% aller operierten Herzpatienten waren über 70 Jahre. Bei den Linksherzkatheter-Untersuchungen entfielen 47,3% der Patienten auf diese Altersgruppe, bei den PCI's waren es 47,7%. 91,56% aller Operationen entfielen 2008 auf Erstoperationen, die prozentualen Anteile für Zweit- und Drittoperationen lagen bei 7,04 bzw. 0,99% [Bruckenberg 2008].

Nach der 11. Koordinierten Bevölkerungsberechnung des Statistischen Bundesamtes der Bundesrepublik Deutschland soll sich die Einwohnerzahl Deutschlands von 82.002.356 im Jahr 2008 auf 78.773.000 im Jahr 2025 verringern, und der Anteil der über 65-jährigen von 20,40% (2008) auf 25,46% erhöhen, d.h. mehr als jeder vierte Einwohner zählt dann zu den über 65-jährigen [Brucknerberger 2008].

Die fortschreitende Alterung der Gesellschaft und der Patientenschaft in Verbindung mit enormen Fortschritten in der interventionellen Kardiologie und Kardiochirurgie haben zur Folge, dass neue Patientenkollektive entstehen. Diese Patienten sind alt, multimorbide, sie sind in jeder Hinsicht Hochrisiko-Patienten. Diese Tatsachen, in Verbindung mit dem sich in der europäischen Gesellschaft wandelndem Bild des alten Menschen, machen die Suche nach alternativen und schonenden Therapieformen notwendig.

4.2. Zunehmende Bedeutung der Bypassdysfunktion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Der demographische Wandel bringt es mit sich, dass nicht nur die Geriater, sondern auch die Internisten und interventionell tätige Kardiologen immer mehr ältere Patienten zu betreuen haben. Die Versorgung dieser Patientengruppe weist wichtige gesundheitspolitische und ökonomische Aspekte für die nächsten Jahrzehnte auf.

Die Fortschritte der interventionellen Kardiologie führen zunehmend dazu, dass die zur Bypass-OP anstehenden KHK-Patienten immer älter werden, eine schlechte linksventrikuläre Pumpfunktion, Multimorbidität und Polypharmazie aufweisen [Sieber 2007].

Die fortschreitende Degeneration arterialisierter Venenbypässe macht nach etwa weiteren 10 Jahren bei einem Drittel dieser Bypässe eine erneute Intervention notwendig [Bourassa 1993, Solymoss et al. 1994]. Die Bypassträger sind dabei natürlich auch 10 Jahre älter, ihre Pumpfunktion lässt weiter nach, die Anzahl der Begleiterkrankungen steigt und damit die zu erwartende Komplikationsrate. Die fortschreitende Arteriosklerose der Nativkoronarien ist ebenfalls nicht außer Acht zu lassen. Das erklärte Ziel der Rekanalisation in diesem Patientenkollektiv lässt sich immer schwieriger erreichen, und die Wahrscheinlichkeit für komplikationsreiche Verläufe steigt.

4.3. Thrombotische Genese der Koronarverschlüsse und myokardialer Ischämien

Bereits 1912 vermuteten Pathologen einen Thrombus als Ursache eines akuten Myokardinfarktes [Rentrop 2008]. Fletcher führte 1959 die erste klinische Studie durch, in der er die Größe des Myokardinfarktes durch systemische Fibrinolyse mit Streptokinase zu minimieren versuchte [Fletcher et al. 1959]. 1960 wurde durch Boucek und Murphy Thrombolysin selektiv in die rechte und linke Koronararterie [Boucek und Murphy 1960]. Die selektive intrakoronare Fibrinolyse wurde Anfang der 70-er Jahre in Tiermodellen eingehend untersucht [Kordenat et al. 1972, Moschos et al. 1970]. 1976 beschrieb Chazov 2 Fälle von Patienten, wobei in einem der Fälle eine Reperfusion eintrat. Diese Beiträge wurden zunächst nur in russischer Sprache veröffentlicht und blieben im westlichen Europa unbekannt [Rentrop 2008].

Die fibrinolytische Therapie wurde in den 70-er Jahren durch die der FDA (Food and Drug Administration) noch nicht für die Therapie des akuten Myokardinfarktes zugelassen [Rentrop 2008].

Die Kausalität zwischen einer Koronarthrombose und myokardialer Ischämie wurde zwischenzeitlich infrage gestellt, da Pathologen intrakoronare Thromben nur bei einer Minderheit von tödlichen Infarkten fanden und folgerten, dass die Thromben nach den Infarkten entstanden [Branwood und Montgomery 1956; Roberts und Buja 1972]. Roberts postulierte, dass die Myokardnekrose bei fortgeschrittener Koronarsklerose ohne verschließenden Thrombus durch plötzliche Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfs oder Verringerung des Perfusionsdruckes verursacht werden kann [Roberts und Buja 1972]. Wenn das ischämische Gewebe entsprechend groß ist, fallen HZV, Blutdruck und Myokardperfusion zunehmend ab, und in hochgradig stenosierten Koronarien kommt es zur Flussminderung und Stase, die zur Thrombose führt. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Koronarthrombose nimmt mit der Dauer der verminderten Koronarperfusion zu. Ein weiteres Argument gegen die fibrinolytische Therapie brachten 1960 die Reperfusionsexperimente von Jennings. Seine Untersuchungen zeigten, dass die Myokardnekrose innerhalb von 25 Minuten nach Koronarobstruktion beginnt und nach 60 Minuten ihre volle Ausdehnung erreicht [Jennings et al. 1960]. Es wurden auch schädliche Auswirkungen der Reperfusion berichtet, die sich in Kammerflimmern, Myokardeinblutungen, Infarktausdehnung und hämodynamischer Verschlechterung zeigten [Braunwald 1980]. Darüber hinaus wurde in Europa angenommen, dass die Lyse eines verschließenden Thrombus mehrere Stunden benötigt, zu lange, um Myokard zu retten [Lasch 1970]. Trotz dieser Kontroversen wurden Herzinfarkte weiter mit Fibrinolyse behan-

delt. 1979 lieferte Sullivan die pathogenetische Begründung, die zuvor von Neuhof postuliert wurde. Man erklärte den günstigen Einfluss der Streptokinasetherapie auf die Infarktmortalität mit der durch Fibrinogenspaltung bedingten Senkung des peripheren Widerstandes [Sullivan 1979, Neuhof et al. 1975] und erwartete eine Verbesserung der myokardialen Mikrozirkulation. In Tierversuchen wurden sekundäre Mikrothromben in den kleinen Arterien und Venen des Infarktes und seiner Randbezirke gefunden, von denen man annahm, dass sie durch Beeinträchtigung des Kollateralflusses eine Infarktausdehnung verursachten. Da die Mikrothromben sich als schnell lysierbar erwiesen, glaubte man, den Infarkt durch eine 12-stündige intravenöse Streptokinaseinfusion begrenzen zu können [Ruegsegger et al. 1960]. Reperfusion durch Lyse eines verschließenden Koronarthrombus wurde von der European Cooperative Study Group nicht in Erwägung gezogen.

In weiteren jüngeren pathologischen Studien [Falk 1983, Davies und Thomas 1984] und praktischen Erkenntnissen in den Herzkatheter-Laboratorien [Vetrovec 2008] konnte der Zusammenhang zwischen thrombotisch verschlossenen Koronarien und akuten Myokardinfarkten bewiesen werden. Bei einer Koronarangiographie während eines akuten Myokardinfarktes beobachtete DeWood [DeWood et al. 1980] einen totalen koronaren Verschluss bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt häufig mit einer frühen und spontanen Reperfusion. Die angiographischen Zeichen von Thromben zeigten sich in diesen Fällen ebenfalls und waren ein Hinweis für die ursächliche Wirkung eines Thrombus im Akuten Koronarsyndrom [Vetrovec et al. 1981, Vetrovec et al. 1982].

Weitere Erkenntnisse zur thrombotischen Genese der koronaren Verschlüsse als Ursache der kardialen Ischämie brachten die pathologischen Studien von Falk und Davies [Falk 1983, Davies und Thomas 1984]. In den 80-er Jahren wurden angiographische Charakteristika der koronaren Thromben definiert, was geholfen hat, die Rolle der Koronar-Thromben im Myokardinfarkt zu identifizieren [Vetrovec et al. 1981, Vetrovec et al. 1982]. Rentrop konnte beweisen, dass mechanische und thrombolytische Revaskularisation einen Myokardinfarkt aufhalten können [Rentrop et al. 1979]. All diese Entwicklungen führten zu den heute klar definierten Zielen in der Therapie des Myokardinfarktes: zur konsequenten Wiederherstellung des Koronarflusses innerhalb von 90 Minuten nach dem Auftreten der Symptome [Nallamothu et al. 2007].

Neben der Wiederherstellung der koronaren Perfusion strebt man in der Therapie der koronaren Ischämie an, frühen Re-Infarkten vorzubeugen und Komplikationen der Reperfusionstherapie zu vermeiden [Antman et al. 2004, Antman et al. 2008]. Die Entscheidung zur primärem PCI oder Thrombolysebehandlung als Reperfuisionsstrategie richtet sich nach lokalen Bege-

benheiten. Die Therapie der Wahl ist unumstritten eine primäre PCI. Schwierig und nicht immer einfach ist dagegen die Entscheidung über das ergänzende Antikoagulans und die Plättchenaggregationshemmung.

Ein anderer Mechanismus liegt vermutlich der frühen Koronarthrombose nach aortokoronarer Bypass-Operation zu Grunde. Kasten hat bereits in den 80-er Jahren Veränderungen der Gerinnungsparameter bei Patienten mit aortokoronarer Bypass-Operation ermittelt, die auf Hyperkoagulabilität in dieser Phase schließen lassen. Tebbe bestätigte diese Hypothese 1983 mit einem Bericht über einen thrombotischen, zum transmuralen Infarkt führenden Verschluss der RCA bei einem Patienten, der zwei Tage zuvor einer ACVB-OP zur RIVA unterzogen wurde. Das besondere an diesem Fall war die Tatsache, dass die native RCA in der präoperativen Koronarangiographie keinerlei Stenosen oder arteriosklerotische Veränderungen zeigte [Tebbe und Neuhaus 1983].

4.4. Problematik der distalen Embolisation bei koronaren Eingriffen

Unabhängig von der verwendeten mechanischen Katheter-Technik zur Wiederherstellung der myokardialen Perfusion kommt es als Folge der Katheter-, Ballon- oder Stent-Manipulation zur distalen Embolisation der Blutgerinnsel in die Peripherie des Myokards. Es kommt zu makroskopischen und mikroskopischen Verschlüssen in der myokardialen Blutbahn. Der reduzierte distale Fluss ist gekennzeichnet durch einen reduzierten koronaren Fluss, inkomplette Rückbildung der EKG-Veränderungen, pathologische myokardiale Kontrastmittelanreicherung und eine ungünstige Langzeitprognose [Vetrovec 2008, Poli et al. 2002].

Eine gute Perfusion der Peripherie des Myokards ist entscheidend für die Reduktion der Mortalität und geringe Häufigkeit der kardiovaskulären Ereignisse [Vetrovec 2008]. Neumann fand eine Korrelation zwischen guter linksventrikulärer Pumpfunktion und durch GP IIb/IIIa-Gabe verbesserten Doppler-Fluss [Neumann et al. 1998].

Angiographisch sichtbare Embolisation repräsentiert nur die Spitze des Embolisations-Eisbergs. Während einer PCI finden in über 15% der Fälle periphere Embolisationen statt. Angiographische Zeichen einer Embolisation sind ein guter TIMI Frame Count [Gibson et al. 1996], Myocardial Blush [van 't Hof et al. 1998], ebenso wie rasche Rückbildung der ST-Strecken im EKG. All diese Zeichen sind wegweisend für das funktionelle und klinische Ergebnis [Gorog et al. 2005, Limbruno et al. 2003].

Histologische Untersuchungen der bei PCI's gefundenen Thromben haben in ihrer Zusammensetzung zusammengepresste Muccopolysaccharide, Debris und Zelltrümmer im Kernbe-

reich entdeckt, was die Annahme der Embolisation und nicht die de-novo Entstehung belegt [Limbruno et al. 2003, Grube et al. 2001, Popma et al. 2002, Saber et al. 1993, Bicknell et al. 2003, Bicknell und Cheshire 2003]. Der vulnerable Plaque neigt zur Ruptur und Ausdünnung der fibrinösen Oberfläche. Aufliegende Thromben und erhöhter Lipidgehalt des Plaques führen zu Komplikationen bei PCI's [Waxman et al. 1996, Sitzer et al. 1995]. Plaques mit hohem Makrophagengehalt und hohen Plasmawerten an Metalloproteinase 9 gehen häufig mit Plaque-rupturen einher, vermutlich durch Instabilität der Fibrinhaut durch Einwirkung der Metalloproteinase 9 aus Makrophagen [Bicknell et al. 2004]. Die Embolus-Zusammensetzung erklärt, warum Embolie nicht mit antithrombotischer Therapie allein behandelt werden können. Die Kombination aus mechanischen PCI-Techniken in Kombination mit antikoagulatorischer medikamentöser Therapie hat die Erfolgsraten in der interventionellen Kardiologie verbessert [Gorog et al. 2005]. Interventionen an Venenbypässen und nativen Koronarien mit hoher Thrombuslast bleiben aber nach wie vor emboliegefährdet.

4.5. Pathophysiologie der Interventionen an aortokoronaren Venenbypässen

Interventionen an aortokoronaren Venenbypässen haben ein 25%-iges Risiko für „major adverse cardiac events“ (MACE), wie akute Myokardinfarkte oder No-Reflow-Phänomene [Piana et al. 1994]. Die protektive Wirkung der GP IIb/IIIa-Inhibitoren während einer PCI gilt hinsichtlich des Auftretens von MACE für die nativen Koronarien. Aufgrund einer anderen Plaques-Zusammensetzung gilt sie nicht für die aortokoronaren Venenbypässe [Ellis et al. 1998, Mathew et al. 1999]. Die Plaques in den Venengrafts sind cholesterinreich, kalziumarm und von geringerer intimaler Proliferation als die Plaques in nativen Koronarien [Garratt et al. 1991]. Nach Grube ist demzufolge das embolisierende Debrismaterial in arterialisierten Venen fibrinreich mit einem nekrotischen Anteil [Grube et al. 2002].

Trotzdem kann bei jeglicher Flussbehinderung und -verlangsamung in dem nicht kontraktionsfähigen Venengraft eine konsekutive Thrombosierung einer Stenose folgen oder zur Bildung eines Appositionsthrombus nach einer Embolisierung führen.

4.6. Alternative Kathetertechniken

Alternative Katheter-Techniken wie direktionale Atherektomie, Excimer-Laserangioplastie und transluminale koronare Extraktionsangioplastie konnten die Häufigkeit der distalen Embolisationen nicht vermindern.

Die Excimer-Laserangiographie wurde in Studie mit 495 Bypass-Patienten geprüft. Vorteilhaft war die Laser-Anwendung nur bei ostiumnahen Bypassläsionen und am Lumen kleinerer Bypässe [Bittl et al.1994].

In einer 1995 durchgeführten Studie mit 175 Patienten mit aortokoronaren Venenbypässen mit und ohne Thromben wurde eine Thrombus- oder Atherom-Extraktion mittels eines transluminalen Extraktionskatheters durchgeführt. Der Einsatz des aspirierenden und zerschneidenden Katheters konnte insbesondere beim Vorhandensein eines Bypass-Thrombus keinen Vorteil fürs Überleben der Patienten erzielen [Dooris et al. 1995].

In der CAVEAT-II-Studie wurden 305 Patienten der direktionalen Atherektomie oder einer konventionellen Angioplastie unterzogen. Das angiographische postinterventionelle Ergebnis war zunächst in der Atherektomie-Gruppe viel versprechend, leider kam es in dieser Gruppe vermehrt zu distalen Embolisationen. Die 6-Monate-Restenose-Rate war in beiden Gruppen gleich hoch [Holmes et al. 1995].

Eine andere kleine Untersuchung mit 15 Patienten, deren venöse Bypässe mittels Atherektomie behandelt wurden, zeigte zwar gute kurzzeitige Erfolge, aber eine hohe Re-Stenose-Rate nach Anwendung der transluminalen Atherektomie [Kaufmann et al. 1990].

In der 1992 durchgeführten Untersuchung von Pomerantz wurden 176 Bypassinterventionen mittels einer direktionalen Atherektomie oder Angioplastie durchgeführt und verglichen. Sowohl die frühen postinterventionellen Ergebnisse als auch die Langzeit-Ergebnisse (37 Monate) waren in beiden Gruppen gleich. Das Atherektomie-Verfahren brachte keine Vorteile [Pomerantz et al. 1992].

Safian folgerte nach einer Untersuchung mit 146 Patienten, in der die Anwendung der transluminalen Extraktions-Atherotomie untersucht werden soll, dass deren Einsatz am zu geringen Lumen der zu behandelnden Bypass-Lumina scheitert [Safian et al. 1994].

4.6.1. Thrombus-Aspiration

Svilaas konnte in seiner Studie belegen, dass der Methode der Thrombus-Aspiration eine große Bedeutung gebührt, da eine Thrombus-Aspiration mit nachfolgendem Stenting eine distale Embolisation verhindert und die distale Myokardperfusion verbessert. Die in dergleichen Stu-

die vorgenommenen histologischen Thrombusanalysen betätigten das aktuelle Verständnis zur kausalen thrombotischen Rolle im akutem Myokardinfarkt [Svilaas et al. 2008].

Silva-Orrego untersuchte in der DEAR-MI-Studie 148 STEMI-Patienten, die während der PCI einer Thrombusaspiration mit dem Pronto Katheter unterzogen wurden. Das Ergebnis dieser Single-Center-Studie war viel versprechend. Für selektierte Patienten schien die Methode einfach anwendbar und sicher, die myokardiale Perfusion gemessen an Myocardial Blush, ST-Strecken-Rückbildung und niedrigem CK-Anstieg schien verbessert zu sein [Silva-Orrego et al. 2006].

Andererseits besteht ein Konsens darüber, dass Aspirationskatheter zu Dissektionen oder anderen Koronarwandschädigungen führen, die Implantation längerer Stents notwendig machen und schließlich häufig spätere In-Stent-Re-Stenosen nach sich ziehen [Vetrovec 2008]. Dennoch verspricht die mechanische Methode der Thrombusaspiration das klinische Outcome der Patienten signifikant zu verbessern.

De Luca demonstrierte in einer Meta-Analyse mit 2417 eingeschlossenen Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt, dass eine manuelle Thrombusextraktion mittels unterschiedlicher Katheter den postinterventionellen TIMI-Fluss signifikant gebessert hat. Der epikardiale und myokardiale Fluss wurden deutlich gebessert, distale Embolisationen passierten seltener und die 30-Tage-Mortalität wurde signifikant reduziert [De Luca et al. 2008].

Die aktuelle Methode in der primären PCI ist die Passage der Okklusion mit dem Führungsdraht und Ballon-Katheter, der nach einer kurzen Inflation den koronaren Fluss im betroffenen Gebiet wiederherstellt. Dann werden möglicherweise einer oder mehrere Stents zum Stabilisieren eingebracht. Als Konsequenz solcher Manipulationen an den Koronarien können distale Embolisationen geschehen und die distale Reperfusion durch Verschlüsse der Makrogefäße und der Kapillaren behindern [Vetrovec 2008]. Ein langsamer distaler Fluss wird durch einen langsamen koronaren Fluss, z.B. TIMI-Fluss II angezeigt, durch unvollständige Rückbildung der EKG-Infarkt-Veränderungen und durch langsames Auswaschen des Kontrastmittels im reperfundierten Gebiet. Alle diese Zeichen gehen einher mit einer ungünstigen Langzeitprognose [Nallamothu et al. 2007].

Große Studien zum Einsatz der Thrombus-Aspirations-Systeme gibt es allerdings noch nicht, ebenso wenig wie Untersuchungen zu deren Einsatz in degenerierten aortokoronaren Venenbypässen.

4.6.2. Intravaskuläre Ultraschall-Thrombolyse

Die zunächst sehr viel versprechende Methode der intravaskulären Thrombusfragmentierung mittels intravaskulären Ultraschalls wurde in der randomisierten ATLAS-Studie an thrombusreichen aortokoronaren Venenbypässen bei 92 Patienten untersucht. Die Vergleichsgruppe mit 89 Patienten erhielt Abciximab. Die Inzidenz der MACE innerhalb von 30-Tagen nach Eingriff war in der Acolysis-Gruppe (Ultraschallgruppe) signifikant höher als in der Abciximab-Gruppe. Folglich kann die Ultraschall-Thrombolyse zur Therapie thrombusreicher verschlossener Venenbypässe nicht empfohlen werden [Singh et al. 2003].

4.7. Myokardiale Protektion während der perkutanen Koronarintervention

Die Datenlage zu myokardialen EPS ist sehr inhomogen. Es scheint derzeit keine Studienergebnisse zu geben, die einen Routine-Einsatz der Systeme in der Therapie eines Akuten Koronarsyndroms, das einer PCI unterzogen wird, empfehlen. Möglicherweise liegt es daran, dass es schwierig ist, die Vorteile der myokardialen Protektion qualitativ und quantitativ zu erfassen. Es ist offensichtlich, dass Embolisierungen während einer PCI bei Myokardinfarkt passieren. Im prothrombotischen Milieu können sich Thromben distal der EPS im Niederdruckgebiet ausbilden. Fragmentation der größeren Thrombi infolge des Einsatzes der GP IIb/IIIa-Hemmer, lässt kleine Partikel das Filter-System passieren. Im Unterschied zu cholesterinreichen Embolisierungen bei Interventionen an aortokoronaren Bypässen muss berücksichtigt werden, dass reine Plättchenthromben anschließend im distalen Myokard lysiert werden ohne sichtbare klinische Folgen [Gorog et al. 2005].

Die Signifikanz der myokardialen Embolisierung hängt letztendlich von der Emboluszusammensetzung und der sich hieraus ergebenden Effektivität der endogenen Thrombolyse ab. Distale EPS wurden zuerst während PTA der A. carotis eingesetzt [Theron et al. 1990], wo sie sich sehr bewährt haben [Reimers et al. 2004, Wholey et al. 2003]. Zum Schutz haben sich einige EPS für Koronargefäße und aortokoronare Venenbypässe in bestimmten Situationen bewährt [Baim et al. 2002, Stone et al. 2005]. Die frühe Komplikationsrate beträgt auch mit EPS bei Bypass-PCI's etwa das Doppelte dessen, was für native Koronararterien zu erwarten ist. Der Einsatz der EPS bringt keinen Vorteil bei der PCI der distalen und proximalen Anastomose [Bonzel et al. 2008].

EPS sind wegen der großen Emboliegefahr bei PCI venöser Bypässe sinnvoll, wenn es die anatomischen Gegebenheiten zulassen (I-A). In der SAFER-Studie erwies sich die Dilatation

mit distaler Ballonokklusion und Absaugen des Debris im Vergleich zur Dilatation ohne Ballonokklusion als wirksam [Baim et al. 2002]. Beim Vergleich eines Filtersystems (Filter Wire EX) mit der Ballonokklusion (Percu Surge) waren beide EPS nahezu gleichwertig [Stone et al. 2003 b]. Die Befürworter der EPS berichten über besonders günstige Verläufe nach Einsatz dieser Systeme bei hoher Thrombuslast [Reho et al. 2008].

Beim Zurückziehen des entfalteten Filters, der das gesamte Gefäßlumen ausfüllt, kommt es zur flächenhaften Abtragung des Endothels mit Intima-Exposition und Blutplättchen-Aktivierung, darüber hinaus sind Gefäßspasmen nicht selten. Darüber hinaus werden nicht nur Thromben sondern auch weiche lipidreiche Plaques mitentfernt, was zur ernsthaften Gefäßwandschädigung führen kann und somit neue Probleme induziert [Gorog und Malik 2008]. Die Kritiker weisen auf die Ergebnisse der randomisierten EMERALD-Studie mit 500 Patienten, die einer PCI mit und ohne eines Guard Wire-Systems unterzogen wurden. Der Einsatz der distalen EPS hatte keinen günstigen Einfluss auf die Rückbildung der ST-Strecken-Hebungen, die endgültige Infarktausdehnung oder die Inzidenz der kardiovaskulären Ereignisse in einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. 73% der Patienten, deren Koronarien von sichtbaren Debris befreit wurden, erlitten kardiovaskuläre Ereignisse [Stone et al. 2005]. Auch die Ergebnisse der randomisierten PROMISE-Studie mit 200 Patienten mit einer primären PCI mit und ohne zusätzlichen Filter Wire-System zeigten wenig Vorteile für die Patienten [Gick et al. 2005].

Das besondere Problem degenerierter Bypässe ist das Auftreten distaler Embolien aus Debris oder Thromben, die bei der Dilatation und beim Stenting, aber auch schon bei der Drahtpassage, auftreten können. Daher soll die Passage generell, aber besonders an Stenosen, möglichst wenig traumatisch erfolgen. Distale Embolisationen können durch zum Teil anhaltende Verlegung koronarer Endgefäße und Kollateralen den Ausfall großer Myokardanteile zum No-Flow-Phänomen mit anschließendem Pumpversagen mit Todesfolge bewirken.

Zum Schutz haben sich einige EPS in Studien in bestimmten Situationen bewährt [Baim et al. 2002, Stone et al. 2005]. Die frühe Komplikationsrate während Bypass-PCI's beträgt auch mit EPS in etwa das Doppelte dessen, was für native Koronararterien zu erwarten ist. Der Einsatz der EPS bringt keinen Vorteil bei der PCI der distalen und proximalen Anastomose [Bonzel et al. 2008]. EPS sind wegen der großen Emboliegefahr bei PCI venöser Bypässe sinnvoll, wenn es die anatomischen Gegebenheiten zulassen (I-A). In der SAFER-Studie erwies sich die Dilatation mit distaler Ballonokklusion und Absaugen des Debris im Vergleich zur Dilatation ohne Ballonokklusion als wirksam [Baim et al. 2002]. Beim Vergleich eines Filtersystems

(Filter Wire EX) mit der Ballonokklusion (PercuSurge) waren beide EPS nahezu gleichwertig [Stone et al. 2003 b].

4.7.1. Filter Wire-System

Filter Wire und ähnliche Systeme besitzen einen windsackförmigen Filter, der das Gefäßlumen nicht verschließt und an einer selbstexpandierenden Nitinol-Schleife befestigt ist und eigenen Führungsdraht besitzt, über welchen die eigentliche PCI durchgeführt wird [Gorog et al. 2005].

Die erste Studie zur Anwendung von Filter Wire-System in der Therapie eines akuten Myokardinfarktes verzeichnete Erfolge in 89% der Fälle. Die Ergebnisse bezüglich der angiographischen Charakteristika und der linksventrikulären Pumpfunktion, gemessen an konventionellen PCI-Methoden, waren signifikant besser [Limbruno et al. 2003]. Serielle Kardio-MRT-Untersuchungen in der PROMISE-Studie haben keinen positiven Effekt auf die frühe oder späte Infarktgröße oder das myokardiale Remodeling feststellen können [Hahn et al. 2007].

4.7.2. Guard Wire-System

Das Guard Wire Okklusions-Aspirations-System besteht aus einem Führungselement mit zentralem Inflations-Lumen und einem Ballon am distalen Ende. Der gefüllte Ballon stoppt vorübergehend während der Intervention den antegraden Fluss und die losgelösten Thromben und Debris proximal des okkludierenden Ballons werden aspiriert [Gorog et al. 2005].

In einer kleinen 2003 durchgeführte Studie bei Infarkt-Patienten, deren Koronarien eine hohe Thrombuslast zeigten und bei denen ebenfalls das Guard Wire-System eingesetzt wurde, kam es zu einer Verbesserung des koronaren Flusses und des Myocardial Blush Grades, ohne Besserung der 30-Tage-Wahrscheinlichkeit für MACE [Yip et al. 2003]. EMERALD war die erste randomisierte Studie zum Einsatz des Guard Wire-Systems im akuten Myokardinfarkt. Das System senkte die Häufigkeit eines Slow-Flow- und No-Reflow-Phänomens, hatte aber keinen positiven Effekt für die Normalisierung der ST-Strecken und auf die Infarktgröße [Dangas et al. 2008]. In der RUBY-Registry konnte das Guard Wire- System ohne Komplikationen bei allen Patienten platziert werden und führte zur Reduktion der distalen Embolisation und zur Reduktion der MACE [Bartorelli et al. 2006].

4.7.3. Proxis-System

Das Proxis-System beinhaltet einen nach proximal abdichtenden Ballon, mit dessen Hilfe eine stagnierende Blutsäule für die Zeit der Intervention oberhalb der Okklusion erzeugt wird. Hier funktioniert die Protektion ohne primäre Passage der Läsion, der Stent wird platziert und der Fluss ist retrograd. Auf diese Weise kann das embolische Material aspiriert werden bevor der Ballon entleert wird und der antegrade Fluss einsetzt [Gorog et al. 2005].

4.7.4. X-Sizer-System

Das X-Sizer-System besteht aus spiralförmigen Schneiden in einer schützenden das Gefäßlumen ausfüllenden Hülle, einem Doppellumen für den Führungsdraht und einem Vakuum-Extraktions-Lumen. Unter den rotierenden Spiralen und Vakuum wird der Verschluss mazeriert, exzidiert und aspiriert [Gorog et al. 2005].

Dieses System wurde 2002 in einer Studie bei Patienten mit suspekten Thromben untersucht, und konnte zeigen, dass die Vorbehandlung mit X-Sizer den epikardialen Fluss bessert und die Rückbildung der ST-Streckenveränderungen günstiger beeinflusst als die konventionelle PCI [Beran et al. 2002].

4.8. Myokardiale Protektion bei perkutaner Koronarintervention am aortokoronaren Venenbypass

Die sehr positiven Ergebnisse der SAFE-Studie, die distale EPS an Patienten mit aortokoronaren Bypässen mit geringer Thrombuslast und gutem präinterventionellen TIMI-Fluss testete [Grube et al. 2002], führten zur größeren SAFER-Studie. Die SAFER-Studie zeigte die Schwierigkeiten in der Voraussage über ein embolisches Risiko bei Eingriffen an aortokoronaren Bypässen auf und unterstrich die Notwendigkeit der Anwendung von EPS bei Bypass-PCI's [Stone et al. 2002 b].

Ein Vergleich zwischen Guard Wire und Filter Wire wurde in der FIRE-Studie an Patienten mit geringer Thrombuslast und guter myokardialer Ausgangssituation angestellt und ergab gleich gute Erfolge bezüglich des angiographischen Flusses, der Endpunkte und der 30-Tage-Wahrscheinlichkeit für MACE. Subanalysen vermuten einen Vorteil des Filter Wire-Systems in kleineren Gefäßen und exzentrischen Plaques [Stone et al. 2003 b].

Das Proxis-System wurde zum ersten Mal an aortokoronaren Bypässen in der FASTER-Studie geprüft. Die Anwendung war in 95% der Fälle erfolgreich und schien sicher zu sein

[Sievert et al. 2004]. Die Ergebnisse der großen aktuellen PROXIS-Studie an ca.600 Patienten stehen noch aus.

Das X-Sizer-System wurde in der X-TRACT-Studie untersucht, in der über 70% der intervenierten Gefäße Venengrafts waren. Es fand sich keine Reduktion der major adverse cardiac events, die Inzidenz der großen Infarkte war allerdings unter X-Sizer-Einsatz signifikant geringer, nicht aber die der Myokardnekrose. Weder die Früh- noch Spätmortalität konnte verbessert werden [Stone et al. 2003 a].

Der Einsatz der myokardialen EPS und Atherektomie-Systeme ist für Gefäß-Lumina > 3,0 - 3,5 mm Durchmesser empfohlen [Gorog et al. 2005].

Zusammenfassend ist der Einsatz der myokardialen EPS bei Interventionen an aortokoronaren Venenbypässen trotz des kausalen Therapieansatzes nicht grundsätzlich und generell durchführbar. Die Leitlinie zur Therapie stenosierter und verschlossener aortokoronarer Venenbypässe besagt, dass die PCI im Bypassgefäß unter distaler Protektion erfolgen sollte, wenn anatomisch vertretbar (Empfehlung I A). Die Therapieempfehlungen für restenosierte aortokoronare venöse Bypässe beinhalten keine Aussage zum Einsatz myokardialer EPS [Bonzel et al. 2008]. Die X-Sizer-Technik ist an Venenbypässen noch nicht ausreichend geprüft und soll nur eingesetzt werden, wenn die EPS nicht eingesetzt werden können [Gorog et al. 2008]. Filter-Protektions-Systeme und Thrombus-Aspirations-Systeme bessern zweifelsohne die angiographischen Charakteristika bei hoher Thrombuslast, sie besser jedoch nicht das klinische Resultat für den Patienten [Gorog und Malik 2008]. Die initialen Kosten bei Anwendung der myokardialen Protektionssysteme sind hoch, die Risiken der mit dem EPS assoziierten Dissektionen sind hoch, die Interventionszeit ist lang und das Handling der Systeme kompliziert.

4.9. Myokardiale Mikrozirkulation

Bei ca. 15 % der PCI-Patienten kommt es zum No-Reflow-Phänomen, obwohl angiographisch keine sichtbare Stenose zu finden ist. Dieses Phänomen hängt möglicherweise mit dem mikrovaskulären Schaden nach der myokardialen Ischämie, mit der Zellnekrose und reperusionsbedingten regionalen inflammatorischen Reaktionen zusammen. Die mikrovaskuläre Obstruktion kann entstehen durch thrombotische oder debrishaltige Embolisation, spontan oder nach intrakoronarer Manipulation durch die Intervention. Diese inadäquate myokardiale Perfusion ist von erheblicher klinischer Bedeutung, da sie mit größeren Infarkten, Beein-

trächtigung der LV-Funktion und schlechterem klinischen Ergebnis korreliert [Henriques et al. 2002].

Umso wichtiger ist die adjuvante medikamentöse antikoagulatorische Therapie. Die ADMIRAL-Studie zeigte die Vorteile der GP IIb/IIIa-Inhibitor-Gabe vor der primären PCI [Montalescot et al. 2001]. In der klinischen Praxis gehört die Plättchenaggregationshemmung und Antikoagulation mit Aspirin, Clopidogrel und Heparin zur Routine-Therapie.

Myokardiale Protektions-, Aspiration-Okklusions- und Thrombektomiesysteme zielen darauf ab, die distale Embolisation zu verhindern, konnten bislang jedoch nicht gänzlich mit geminderter Infarktgröße oder Verbesserung des klinischen Outcomes überzeugen [Ali et al. 2006, Stone et al. 2005].

Die ASSENT-4-Studie, die die adjuvante Fibrinolyse mit Tenecteplase vor der PCI untersuchte, musste vorzeitig abgebrochen werden. Die Fibrinolyse-Gruppe erlitt häufiger kardiologische Komplikationen und Schlaganfälle [Piek 2007].

Derselbe therapeutische Ansatz wurde 2007 in einer Pilotstudie von Sezer aufgegriffen. Das eingesetzte Thrombolytikum war diesmal Streptokinase und wurde intrakoronar unmittelbar nach der PCI verabreicht. Begleitende Medikation bestand aus Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Heparin und GP IIb/IIIa-Inhibitoren. Die lokale Streptokinase-Anwendung zeigte kleines Risiko für Blutungskomplikationen. Gemessen mit klassischen angiographischen Parametern, mit TIMI Frame Count, mit Myocardial Blush Grad war die myokardiale Mikrozirkulation verbessert. Auch der intrakoronare Druck und Temperatur, sowie die transthorakale Echokardiographie ließen auf reduzierte mikrovaskuläre Resistance nach Thrombolyse schließen. Diese positiven angiographischen und hämodynamischen Ergebnisse spiegelten sich leider nicht in der langfristigen Besserung der linksventrikulären Funktion, die echokardiographisch und mittels SPECT gemessen wurde [Sezer et al. 2007].

Das linksventrikuläre Remodeling ist ein multifaktorieller Vorgang, der vermutlich andere Therapieansätze braucht als die Auflösung der Mikroembolie. Bonvini postulierte beispielsweise eine inflammatorische Reaktion nach myokardialer Ischämie [Bonvini et al. 2005].

Jedenfalls konnte Sezer zeigen, dass der intrakoronarer Einsatz von 250.000 IE Streptokinase keine nachteiligen Auswirkungen, wie eine hämorrhagische Expansion des Myokardinfarktes hat [Sezer et al. 2007, Piek 2007].

4.9.1. Medikamentöse antithrombotische Therapie

Die primäre PCI, ergänzt durch eine konventionelle Fibrinolyse, stellt den Fluss in einer verschlossenen Koronararterie in 50% der Fälle und reduziert das Reinfarktisiko um 50%, aller-

dings mit dem erhöhten Risiko einer extarkraniellen Blutung [Keeley et al. 2003]. So kommt es, dass die PCI begleitende antithrombotische Regime sich von der Fibrinolysetherapie unterscheidet, die allein eingesetzt in 20% der Fälle die erklärten Therapieziele verfehlt [Sabatine et al. 2005].

Die antithrombotische Therapie erleichtert einen verbesserten Fluss vor der Angiographie, wobei dieser Effekt um so weniger ausgeprägt ist je kürzer die Zeit der Vorbehandlung ist [Morrow 2008].

Nach aktuellen Leitlinien erhalten Patienten, die einer primären PCI unterzogen werden, Acetylsalicylsäure und 600 mg Clopidogrel vor oder während der PCI. Es besteht ein Experten-Konsensus über die Gabe von unfraktioniertem Heparin, entsprechend der American College of Cardiology- und American Heart Association-Leitlinie [Antman et al. 2004]. Über die Gabe der Glycoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban besteht noch keine Einigkeit, die Untersuchungsergebnisse sind nicht einheitlich. Zusammenfassend kann man Abciximab-Gabe als sinnvoll bezeichnen (Empfehlung IIa) und die Tirofiban- und Eptifibatid-Gabe als brauchbar (Empfehlung IIb) [Antman et al. 2008, De Luca et al. 2005, Gurm et al. 2008]. In der klinischen Praxis findet der additive Einsatz von unfraktioniertem Heparin in Kombination mit GP IIb/IIIa in der primären PCI weltweit am häufigsten statt.

Thrombolytische Therapieansätze zur kausalen Therapie thrombotischer Verschlüsse der aortokoronaren Bypässe bestanden schon in den 80-er Jahren. Angewendet wurden Thrombolytika der 1. Generation wie Streptokinase. Es wurden sowohl lokale wie systemische Applikationen durchgeführt. Neuhaus berichtet 1983 über die Rekanalisation eines akut verschlossenen Koronar-Bypasses mittels lokaler hochdosierter Streptokinase-Gabe mit anschließender systemisch fortgeführter Thrombolyse, die zur vollständigen Wiedereröffnung des Grafts führte. Er folgert, dass diese Kombinationstherapie bei nicht vollständiger Thrombolyse sinnvoll eingesetzt werden sollte, allerdings nicht in der frühen postoperativen Phase. Wegen des erheblichen Blutungsrisikos ist sogar die lokale Streptokinasetherapie in der frühen postoperativen Phase mit einem hohem Hämoperikard-Risiko verbunden [Neuhaus et al. 1983].

4.9.1.1. Thrombolyse

In der TAUSA-Studie mit 469 Patienten mit komplexen Koronar-Läsionen und der Symptomatik einer Ruhe-Angina, erhielten die Patienten während der PCI Urokinase oder ein Placebo. Die Untersucher kamen zum Schluss, dass kein gegen die Blutplättchen ausgerichtetes

Antikoagulations-Regime Komplikationsraten bei komplexen „culprit lesions“ senken kann [Mehran et al. 1995].

In der PACT-Studie wurde 606 Patienten vor der primären PCI neben Acetylsalicylsäure und Heparin rt-PA als Bolus oder ein Placebo verabreicht. Der Einsatz der rt-PA-Lyse führte zur rascheren Rekanalisation, noch vor der PCI, und konnte im größeren Umfang die LV-Funktion erhalten [Ross et al. 1999].

Goldenberg publizierte 2003 eine Studie mit 130 über 70-Jährigen Patienten, die einen STE-MI erlitten und entweder eine Thrombolyse-Therapie mit rt-PA erhielten oder einer primären PCI mit Stenting unterzogen wurden. Die die PCI begleitende antithrombotische Therapie bestand aus Heparin und Abciximab. Das Ergebnis war ein besseres klinisches Outcome und geringeres Blutungsrisiko in der Gruppe mit primärer PCI [Goldenberg et al. 2003].

2004 hat Mehta in der GRACE-Studie die Daten von 2975 älterer Patienten aus dem Global Registry of Acute Coronary Events untersucht und ist zum Schluss gekommen, dass eine Primäre PCI im Vergleich zur Thrombolyse-Therapie die günstigere Methode für ältere STE-MI-Patienten ist. Die Reinfarkt-Häufigkeit und die Mortalität waren in der PCI-Gruppe geringer [Mehta et al. 2004].

Eine Metaanalyse zu Reperfusionstrategien aus dem Jahr 2005 suggeriert einen Vorteil der Thrombolysetherapie für über 75-Jährige mit einem STEMI, obwohl einige von den Beobachtungsstudien fehlende Kurzzeit-Vorteile und ehe nachteilige Effekte unterstreichen. Die meisten Beobachtungsstudien treten jedoch für die Thrombolyse in dieser Patientengruppe ein und unterstreichen den mittelfristigen Benefit für die Patienten. Andere klinische Studie unterstreichen die geringere Mortalität und das geringere Risiko für einen Schlaganfall in der Thrombolyse-Gruppe. Informationen über Kombination der Thrombolyse mit den GP IIb/IIIa-Antagonisten sind noch nicht ausreichend. Die vorhandenen Daten deuten jedoch an, dass diese Kombination bei über 75-Jährigen das gehäufte Risiko einer intrazerebralen Blutung hat [Mehta et al. 2005].

1991 hat Ruocco 12 Patienten mit Verschlüssen in Koronarien vor der Angioplastie rt-PA in niedriger Dosierung intrakoronar verabreicht. Die Angioplastie war in 16 von 17 Fällen erfolgreich und 1 Patient entwickelte und der Thrombolyse eine transfusionspflichtige Blutung [Ruocco et al. 1999].

In einer Pilotstudie untersuchte 2007 Sezer anhand vieler hämodynamischer Parameter, welchen Einfluss die intrakoronare Streptokinase-Gabe auf die mikrovaskuläre Perfusion ausübt. In dieser Untersuchung wurde 21 von 42 Patienten mit ST-Strecken-Hebungsinfarkten nach der PCI intrakoronar Streptokinase verabreicht. Nach zwei Tagen folgte eine angiographische

Kontrolle zur Beurteilung der myokardialen Mikrozirkulation. Die Streptokinase-Gruppe zeigte signifikant bessere mikrovaskuläre Funktion. Der TIMI Frame Count war in der Streptokinase-Gruppe besser. Nach 6 Monaten war der TIMI Frame Count und das enddiastolische Volumen in der Streptokinase-Gruppe signifikant günstiger [Sezer et al. 2007].

Die im Jahr 2003 publizierte multizentrische randomisierte DANAMI-2-Studie mit über 1.500 eingeschlossenen Patienten belegte die absolute Überlegenheit der PCI gegenüber der Thrombolyse-Therapie beim STEMI und forderte eine flächendeckende interventionell-kardiologische Versorgung [Andersen et al. 2003].

Ebenfalls in der DANAMI-2-Studie und ihren Sub-Studien sind die Langzeitergebnisse der STEMI-Therapie mit primärer PCI und mit der Fibrinolyse-Therapie für alle Altersgruppen, auch für die über 75-jährigen ausgewertet hat. Es stellte sich dabei heraus, dass die primäre PCI in jeder Alters-Gruppe der Thrombolyse-Therapie überlegen ist [Fosbøl et al. 2008, Sejersten et al. 2009].

Holmes hat in der GUSTO-IIb an 1.138 Patienten eine primäre PCI mit der rt-PA-Thrombolyse verglichen, und musste feststellen, dass das höhere Lebensalter mit schlechterem Outcome einhergeht, und dass die Risiken proportional zum Alter der Patienten steigen. Trotz alledem lag die Erfolgsquote in der primären PCI-Gruppe deutlich über der in der Thrombolyse-Gruppe, unabhängig vom Alter der Patienten [Holmes et al. 1999].

Der therapeutische Ansatz der alleinigen Thrombolyse-Therapie beim Myokardinfarkt wurde zugunsten der primären PCI verlassen. Große klinische Studien und Metaanalysen haben die Überlegenheit der PCI gegenüber der LYSE-Therapie belegt [Boersma 2006; Keeley und Hillis 2007].

Die Thrombolyse-Therapie ist in nur wenigen klinischen Studien mit an Venenbypässen operiertem Myokard untersucht worden.

In der randomisierten ROBUST-Studie, die 1996 an 107 Patienten mit chronisch okkludierten aortokoronaren Venenbypässen und Angina pectoris durchgeführt wurde, hat man Urokinase in niedriger Dosierung per Dauerinfusion direkt in die verschlossenen Venengrafts verabreicht. In 70% der Fälle wurde der Bypass erfolgreich geöffnet. In der Nachbeobachtungszeit konnte man eine Besserung der AP-Beschwerden ohne vermehrte Blutungskomplikationen zu verzeichnen [Hartmann et al. 1996].

1999 untersuchte Teirstein bei 107 Patienten mit chronischen Bypassverschlüssen die Auswirkung der hoch und niedrig dosierten Urokinase-Therapie, die direkt in den verschlossenen Venengraft verabreicht wurde. Die Rekanalisations-Rate war in der Hochdosis-Gruppe bes-

ser, bedrohliche cerebrale Blutungskomplikationen traten jedoch in beiden Gruppe auf [Teirstein et al. 1999].

1991 erschien eine Publikation von Gurley in der zwei Kasuistiken von Patienten mit chronischen Bypass-Verschlüssen beschrieben wurden. Eine lokale Urokinase-Gabe direkt in die verschlossenen Venengrafts führte bei diesen Patienten zu einer akuten myokardialen Ischämie. Die Autoren postulierten, dass mit der Wiederherstellung des antegraden Flusses in Bypässen und damit auch in distalen Koronarien es zu einer Flussumkehr in den Kollateralen kommt, und dass die thrombotischen Anteile in die distalen Äste der Nativgefäße verschoben werden, was zur Ischämie führt. Sie sehen eine akute myokardiale Ischämie als eine denkbare Komplikation einer späten thrombolytischen Reperfusion eines Bypassverschlusses [Gurley und MacPhail 1991].

Die angeführten Studien zeigen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Eine lokale Thrombolyse mit rt-PA als Ergänzung der konventionellen PCI in aortokoronaren Venenbypässen wurde bislang noch nicht untersucht.

4.9.1.2. GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten

Niccoli präsentierte anschaulich in einem Fallbericht die Wirksamkeit der intravenösen Tirofiban-Gabe bei einem ACVB-Patienten vor der PCI. Die Bypässe waren 8 Jahre alt und der Patient beklagte rezidivierende thorakale Beschwerden mit im EKG sichtbaren lateralen T-Negativierungen. Im Venengraft zum R. diagonalis I hat sich hinter einer Stenose ein 2 x 22 mm großer Thrombus ausgebildet. Nach einer fraktionierten intravenösen Tirofiban-Gabe über 72 Stunden war der Thrombus nicht mehr nachweisbar, und die Stenose im Venenbypass konnte unter Verwendung eines distalen EPS und Stents beseitigt werden. Niccoli postuliert die antithrombotische Tirofiban-Therapie vor der mechanischen Rekanalisation eines Venengrafts als interessante Alternative für Patienten ohne androhende myokardiale Ischämie [Niccoli et al. 2006].

In der Subanalyse der EPIC-Studie wurde Abciximab als Bolus und als Dauerinfusion Patienten mit aortokoronaren Bypässen verabreicht. Die Mortalität der Bypass-Patienten und die Häufigkeit der Kardiovaskulären Ereignisse 30 Tage nach Eingriff konnte jedoch nicht gesenkt werden [Mak et al. 1997].

Eine der möglichen Ursachen für die geringe Effektivität der GP IIb/IIIa-Antagonisten in der Therapie aortokoronarer Venenbypässe ist der geringere Stellenwert der plasmatischen Gerinnung im Bypassgefäß. Die ist vergleichbar mit thromboembolischen Erkrankungen des

venösen Niederdrucksystems, der ein anderer ist als der im arteriellen Stromgebiet [Brück et al. 2002]. Außerdem ist die Rekrutierung der zirkulierenden Thrombozyten durch eine höhere Thrombogenität cholesterinreicher und kollagenarmer Plaques, wie sie in degenerierten Venenbypässen vorliegen leichter möglich, was eine aggressive Plättchenhemmung erfordert [Brück et al. 2002].

Eine beeinträchtigte Koronarperfusion entsteht nicht nur durch die Embolisation von Thromben, sondern auch durch Gefäßspasmen und Verschleppung von Debris. Das No-Reflow-Phänomen wird nach heutigen Erkenntnissen durch die Freisetzung vasoaktiver Mediatoren wie z.B. Serotonin, insbesondere aus plättchenreichen Thromben, vermittelt. GP IIb/IIIa-Präparate scheinen diese Thromben nicht aufzulösen und periphere Gefäßspasmen nicht verhindern zu können [Brück et al. 2002].

4.9.1.3. Bivalirudin

Mit Bivalirudin steht uns ein direkter Thrombinantagonist als Antikoagulans zur Verfügung. Die schnelle potente Hemmung des Thrombins und eine schnelle Elimination, die fast unabhängig von der Funktion der Nieren oder Leber ist, machen Bivalirudin zu einer interessanten Substanz in der Hochdosis-Antikoagulation sowohl im Herzkatheterlabor als auch in der Herzchirurgie. In den USA hat Bivalirudin bei der akuten perkutanen Koronarintervention inzwischen einen Marktanteil von fast 30 %. Studien belegen einerseits die Effektivität der Substanz und andererseits eine deutliche Verringerung von Blutungskomplikationen bei der Verwendung von Bivalirudin während der PCI. Stone führte 2008 eine große randomisierte Studie mit über 3.600 Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt, die einer primären PCI unterzogen wurden. Er konnte zeigen, dass die Antikoagulation mit Bivalirudin im Vergleich zur Antikoagulation mit Heparin und GP IIb/IIIa einen günstigeren Effekt auf die 30-Tage-Rate für große Blutungen und kardiovaskuläre Ereignisse erreicht. Die kardiale Mortalität nach 30 Tagen, nach einem und nach zwei Jahren war in der Bivalirudin-Gruppe deutlich geringer, In-Stent-Thrombosen traten in derselben Gruppe deutlich häufiger auf. Allerdings gibt es noch keine Daten zum Einsatz von Bivalirudin, zur Sicherheit und Wirksamkeit dieser Substanz in der Behandlung von Hochrisiko-Patienten [Stone et al. 2008, Curran 2010].

4.9.1.4. Fondaparinux

Yusuf konnte 2006 in einer großen randomisierten Studie mit fast 3.800 Patienten zeigen, dass der Einsatz des Pentasacchrids Fondaparinux, einem selektiven Faktor-Xa-Hemmer, in

der Therapie eines akuten Hebungsinfarktes ein gewisses Risiko einer Katheter-Thrombose mit sich bringt. Aus diesem Grunde ist Fondaparinux nicht empfohlen als alleiniges Antikoagulans in der primären PCI [Yusuf et al. 2006].

4.9.1.5. Niedermolekulare Heparine

Die niedermolekularen Heparine, eingesetzt während der primären PCI, sind nicht ausreichend effektiv. Ihre Anwendung kann für diese Indikation nicht empfohlen werden [Antman et al. 2008; King et al. 2008].

4.9.1.6. Medikamentöse Kombinationen

Die INTRO-AMI-Studie untersuchte die Wirksamkeit der antithrombotischen Kombinationstherapie aus Eptifibatid und halber Dosis rt-PA im akuten Myokardinfarkt. Die Kombinationstherapie wurde mit der rt-PA-Standard-Therapie verglichen, sie schien günstiger im Bezug auf die Qualität und Schnelligkeit der Reperfusion zu sein [Brener et al. 2002].

4.9.2. Facilitated PCI

Die 2008 publizierten Ergebnisse der FINESSE-Studie haben kontroverse Fragen zum Thema Facilitated PCI aufgeworfen. In der an 2.400 Patienten durchgeführten randomisierten Studie wurde ein Vergleich zwischen einer mit Reteplase und Abciximab unterstützten PCI, einer mit Abciximab allein unterstützten PCI [Ellis et al. 2008]. Die vor der PCI eingesetzte pharmakologische antikoagulatorische Therapie führte zwar zur Reperfusion oftmals mit einem TIMI-Fluss III und zur Normalisierung der ST-Streckenhebungen innerhalb von 60 bis 90 Minuten, jedoch nicht zu einer Reduktion der Todesfälle. Außerdem war innerhalb der Gruppe mit Reteplase und Abciximab ein Trend zu gehäuften intrakraniellen Blutungen erkennbar und die Häufung von großen und kleinen Blutungen bei höheren TIMI-Flüssen. Es bleibt fraglich, warum die Kombination aus zwei bewährten Therapieformen das klinische Ergebnis nicht verbessern konnte. Möglicherweise kann der rasche Eintritt der pharmakologischen Therapie nicht das Zeitfenster bis zur PCI kompensieren, das weiterhin aller Bemühungen 4,3 bis 4,4 Stunden vom Einsetzen der Symptome bis zur PCI beträgt [Leopold 2008, Gersh et al. 2005]. Möglicherweise korreliert aber die frühe Reperfusion des Infarktgefäßes nicht mit der Reperfusion des myokardialen Gewebes. Die spontane Rekanalisation vor der PCI war eine bestimmende Größe fürs Überleben der Patienten [Stone et al. 2001]. Möglicherweise kam es

jedoch zu der spontanen Rekanalisation nur bei Patienten mit geringem Risikoprofil und mit einer erhaltenen Perfusion des myokardialen Gewebes, im Unterschied zu den Patienten, die pharmakologische Therapie benötigten, um einen TIMI-III-Fluss wiederherzustellen. Eine andere Untersuchung von Stone postulierte 2002, dass der TIMI-Fluss III eine effektive Myokardperfusion nicht garantiert [Stone et al. 2002 a]. In seiner Untersuchung wurde durch die primäre PCI ein TIMI-Fluss III bei über 90% der Patienten erreicht, eine normale myokardiale Perfusion allerdings nur in 30% der Patienten. Eine geminderte Perfusion des Gewebes trotz eines TIMI-Flusses III könnte durch distale Embolisation von Thrombenmaterial, einem kapillaren Ödem, mikrovaskulärer Thrombose in situ oder durch die Einwanderung von Entzündungszellen bedingt sein [Basso und Thiene 2006]. Ferner verbessert die mit pharmakologischer Antikoagulation kombinierte primäre PCI den epikardialen Fluss, die durch thrombolytische Anwendung entstehende paradoxe Plättchenaktivierung mindert jedoch den mikrovaskulären Fluss [Coulter et al. 2000]. Die prokoagulatorischen Effekte der Thrombolyse könnten durch Aspirin und GP IIb/IIIa aufgehoben werden.

5. Zusammenfassung

Interventionen an degenerierten aortokoronaren Venenbypässen sind bekanntermaßen schwierig und komplikationsreich. Meistens liegt eine komplexe koronaranatomische Situation vor, mit einer nicht typischen Versorgung über noch offene Bypässe, Kollateralen und manchmal über restliche Nativkoronarien. Dabei ist das Myokard oft durch Infarkte vorgeschädigt und es besteht eine eingeschränkte Pumpfunktion.

Die Leitlinien für perkutane Koronarinterventionen von venösen Bypässen sind eher allgemein gehalten. Eine Stenimplantation wird der alleinigen PTCA vorgezogen, die PCI eines Nativgefäßes ist vor der eines Bypasses vorzunehmen, und wenn anatomisch möglich wird der Einsatz eines distalen EPS bei Bypass-Schaftstenosen empfohlen. Einen generellen Vorteil für den Einsatz von GP IIb/IIIa-Antagonisten während der Venen-Graft-PCI gibt es nicht. Die Therapieentscheidung bei der PCI eines degenerierten Venenbypasses ist und bleibt eine Einzelfallentscheidung.

Die zahlreichen Rekanalisations-Systeme und -Techniken sind meist imstande, den epikardialen Fluss im degenerierten Venenbypass wiederherzustellen, lösen jedoch nicht immer das Problem der distalen Embolisation. Filter-Protektions-Systeme und Thrombus-Aspirations-Systeme bessern zweifelsohne die angiographischen Charakteristika bei hoher Thrombuslast. Sie bessern jedoch nicht das klinische Resultat für die Patienten, die nach der demographischen Entwicklung immer älter und multimorbider werden. Diese demographische Veränderung und die Fortschritte der interventionellen Kardiologie tragen dazu bei, dass die zur Bypass-OP anstehenden Patienten immer älter werden und mit schlechterer linksventrikulärer Pumpfunktion und komplexen Komorbiditäten behaftet sind. Die progrediente Degeneration arterialisierter Venenbypässe macht nach weiteren etwa 10 Jahren bei einem Drittel dieser Bypässe eine erneute Intervention notwendig. Die Bypasssträger sind dabei natürlich auch 10 Jahre älter, ihre Pumpfunktion lässt nach, die zu erwartende Komplikationsrate steigt, und das erklärte Ziel der Rekanalisation wird immer schwieriger zu erreichen sein.

Es ist noch nicht gänzlich geklärt, ob die mangelnde Korrelation zwischen der Wiederherstellung des epikardialen Flusses und dem nicht automatisch wieder vorhandenen myokardialen Fluss nur durch die periphere Embolisation bedingt ist. Als mögliche Folgen der myokardialen Hypoxie und der Vasospasmen in Nativkoronarien durch die interventionelle Manipulation kommen beispielsweise die Bildung freier Sauerstoffradikaler auf zellulärer Ebene, zelluläres und interstitielles oder endotheliales Ödem in Betracht. Darüber hinaus gibt es zurzeit keine anerkannte Methode zur quantitativen Messung der myokardialer Mikrozirkulation. Bei

der Beurteilung der Wiederherstellung der Zirkulation im Myokard macht man sich deshalb hämodynamische Parameter wie die linksventrikuläre Pumpfunktion zunutze.

Die Problematik der Wiedereröffnung eines degenerierten aortokoronaren Venenbypasses ist vielschichtig. Die myokardialen EPS sind laut Leitlinie zu empfehlen, jedoch anatomisch nicht immer möglich. Die medikamentöse antikoagulatorische Therapie kann nur mit und innerhalb des Blutstroms wirken, also innerhalb der Stenose und an der thrombotischen Oberfläche der verschließenden Läsion. Ein multifaktorieller therapeutischer Ansatz ist nötig, und wird in der interventionellen Kardiologie seit Jahren versucht. Für die emboliegefährdeten und komplikationsreichen PCI's am aortokoronaren Venenbypass mit seinen hämodynamischen Besonderheiten, der anderen Plaquemorphologie und meist vorgeschädigtem Myokard, sind die Verfahren noch nicht ausreichend standardisiert, um die Probleme der Embolisation in distale Gefäßabschnitte zu beherrschen. Die Bypass-Interventionen haben nach wie vor ein 25%-iges Risiko für MACE.

Ogleich der therapeutische Ansatz der die PCI ergänzenden Thrombolyse mit Urokinase und rt-PA bereits untersucht wurde, ist eine additive lokale rt-PA-Gabe in stenosierte und verschlossene degenerierte Venenbypässe noch nicht geprüft worden.

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel die Auswirkungen der adjuvanten lokoregionalen Thrombolyse mit rt-PA in der Therapie stenosierter und verschlossener aortokoronarer Bypässe retrospektiv auszuwerten. Dieser Untersuchung wurde eine systematische retrospektive Auswertung der Therapieverläufe von insgesamt 127 Patienten mit einer Bypassdysfunktion zugrunde gelegt. 32 Patienten wurden zusätzlich mit Alteplase behandelt, bei den übrigen 95 Patienten wurde eine konventionelle Bypass-PCI vorgenommen. Die begleitende antikoagulatorische und antithrombotische Therapie aus Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und Heparin wurde bei allen Patienten durchgeführt. GP IIb/IIIa-Antagonisten wurden bei 95% der Patienten der Gruppe LYSE und 77% der Patienten der Gruppe KEINE LYSE verabreicht. Trotz der kombinierten antikoagulatorischen und thrombolytischen Therapie in der Gruppe LYSE konnten außer lokalen Blutungen, insbesondere Leistenhämatomen, keine ernsteren Blutungskomplikationen beobachtet werden. Interessanterweise trat die einzige transfusionspflichtige Blutung in der Gruppe KEINE LYSE unter Tirofiban-Therapie auf.

In der Gruppe LYSE fanden sich häufiger Patienten mit Bypassverschlüssen und langstreckigen Läsionen. Diese besonders komplizierte Koronaranatomie erklärt die Häufung der intrainerventionellen Komplikationen in dieser Patientengruppe. In der Nachbeobachtungszeit fanden sich allerdings für diese Patienten keine Nachteile gegenüber der Gruppe KEINE LYSE. Die postinterventionellen Komplikationen, nachfolgende kardiovaskuläre Ereignisse

und stationäre Aufenthalte, NYHA- und CCS-Stadienverteilung sowie Todesfälle traten in beiden Gruppen gleichermaßen häufig auf.

Alteplase als gut erprobte, schnell wirksame und kostengünstige Substanz, entfacht bei der lokoregionalen Gabe durch das Prinzip der Thrombusselektivität eine bis zu 1000fach höhere Plasminogenaktivatoraktivität als bei systemischer Applikation. Dadurch kann ihre Dosis gering gehalten werden und sie bleibt nebenwirkungsärmer.

Die befürchteten zerebralen Blutungs-Komplikationen oder Transfusionspflichtigkeit traten unter den untersuchten Patienten in der Gruppe LYSE nicht auf.

Die vorliegenden Daten belegen, dass eine perkutane koronare Venenbypass-Intervention mit gleichzeitiger lokoregionaler Thrombolyse mit Alteplase eine wirksame und sichere Therapiealternative für stenosierte und verschlossene degenerierte aortokoronare Venenbypässe darstellt. Es ist zu hoffen, dass diese Behandlungsoption einer möglichst großen Zahl der zunehmend komplex kranken Patienten, die sich einer Bypass-PCI unterziehen müssen, zugute kommen wird.

Um die PCI mit lokaler Thrombolyse als Therapie-Kombination weiter zu etablieren und ihre Bedeutung endgültig zu belegen, sind groß angelegte randomisierte prospektive klinische Studien notwendig.

6. Anhang

6.1. *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1:	Seite 4
Abbildung 2:	Seite 6
Abbildung 3:	Seite 15
Abbildung 4:	Seite 19
Abbildung 5:	Seite 31
Abbildung 6:	Seite 32
Abbildung 7:	Seite 36
Abbildung 8:	Seite 37
Abbildung 9:	Seite 37
Abbildung 10:	Seite 38
Abbildung 11:	Seite 41
Abbildung 12:	Seite 42
Abbildung 13:	Seite 44
Abbildung 14:	Seite 45
Abbildung 15:	Seite 46
Abbildung 16:	Seite 48
Abbildung 17:	Seite 51
Abbildung 18:	Seite 52
Abbildung 19:	Seite 53
Abbildung 20:	Seite 54

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Seite 18
Tabelle 2:	Seite 20
Tabelle 3:	Seite 26
Tabelle 4:	Seite 27
Tabelle 5:	Seite 27
Tabelle 6:	Seite 29
Tabelle 7:	Seite 33
Tabelle 8:	Seite 34
Tabelle 9:	Seite 34
Tabelle 10:	Seite 38
Tabelle 11:	Seite 40
Tabelle 12:	Seite 40
Tabelle 13:	Seite 41
Tabelle 14:	Seite 43
Tabelle 15:	Seite 45
Tabelle 16:	Seite 46
Tabelle 17:	Seite 47
Tabelle 18:	Seite 48
Tabelle 19:	Seite 51
Tabelle 20:	Seite 52

7. Literaturverzeichnis

Albiero R, Silver S, Di Mario C, Cernigliaro C, Battaglia S, Reimers B, Frasheri A, Klauss V, Auge JM, Rubartelli P et al. (2004):

Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT).

J Am Coll Cardiol 43: 943-949

Ali A, Cox D, Dib N, Brodie B, Berman D, Gupta N, Browne K, Iwaoka R, Azrin M, Stapleton D et al. (2006):

Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study.

J Am Coll Cardiol 48: 244-152

Al Sergani HS, Ho PC, Nesto RW, Lewis SM, Leeman D, Fitzpatrick P, Mitteleman M, Waxman S, Shubrooks SJ (1999):

Stenting for in-stent restenosis: A long-term clinical follow-up.

Catheter Cardiovasc Interv 48: 143-148

Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, Fuster V (1985):

Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris.

J Am Coll Cardiol 5: 609-616

Andersen HR, Nielsen TT, Vesterlund T, Grande P, Abildgaard U, Thayssen P, Pedersen F, Mortensen LS (2003):

Danish multicenter randomized study on fibrinolytic therapy versus acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction: rationale and design of the DANish trial in Acute Myocardial Infarction-2 (DANAMI-2).

Am Heart J 146: 234-241

Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA et al. (2004):

ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarc-

tion: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction).

Circulation 110: 82-292

Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, Hochman JS, Krumholz HM, Lamas GA, Mullany CJ et al. (2008):

2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee.

Circulation 117: 296-329

Antoniucci D, Valenti R, Moschi G, Trapani M, Santoro GM, Bolognese L, Taddeucci E, Dovellini E (2000):

Stenting for in-stent restenosis.

Catheter Cardiovasc Interv 49: 376-381

Askari AT, Lincoff AM (2002):

GUSTO V: combination drug treatment of acute myocardial infarction. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries.

Cleve Clin J Med 69: 554-560

Baardman T, Hermens WT, Lenderink T, Molhoek GP, Grollier G, Pfisterer M, Simoons ML (1996):

Differential effects of tissue plasminogen activator and streptokinase on infarct size and on rate of enzyme release: influence of early infarct related artery patency. The GUSTO Enzyme Substudy.

Eur Heart J 17: 237-246

Baenkler HW, Fritze D, Fießl HS, Goeckeljan G, Hamm C, Harenberg J, Hebe J, Hengstmann JH, Hörl WH, Klingmüller D et al.:

Innere Medizin.

Hippokrates Verlag, Stuttgart 1999

Baim DS, Carrozza JP, Kuntz RE, Laham R (1999):

Managing the embolization problem during saphenous vein graft intervention.

Catheter Cardiovasc Interv 47: 155-156

Baim DS, Wahr D, George B, Leon MB, Greenberg J, Cutlip DE, Kaya U, Popma JJ, Ho KK, Kuntz RE (2002):

Randomized Trial of a Distal Embolic Protection Device During Percutaneous Intervention of Saphenous Vein Aorto-Coronary Bypass Grafts.

Circulation 105: 1285-1290

Barboriak JJ, Batayias GE, Pintar K, Kornis ME (1976):

Pathological changes in surgically removed aortocoronary vein grafts.

Ann Thorac Surg 21: 524-527

Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL (1991):

Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study.

JAMA 265: 627-631

Bartorelli AL, Koh TH, Di Pede F, Reimers B, Thuesen L, Amann FW, Fabbicchi F, Suryapranata H (2006):

Distal embolic protection during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: the RUBY study.

Acute Card Care 8: 148-154

Basso C, Thiene G (2006):

The pathophysiology of myocardial reperfusion: a pathologist's perspective.

Heart 92: 1559-1562

Ben-Gal Y, Moshkovitz Y, Neshar N, Uretzky G, Braunstein R, Hendler A, Zivi E, Herz I, Mohr R (2006):

Drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *Ann Thorac Surg* 82: 1692-1697

Beran G, Lang I, Schreiber W, Denk S, Stefenelli T, Syeda B, Maurer G, Glogar D, Siostrzonek P (2002):

Intracoronary thrombectomy with the X-sizer catheter system improves epicardial flow and accelerates ST-segment resolution in patients with acute coronary syndrome: a prospective, randomized, controlled study.

Circulation 105: 2355-2360

Berger PB, Velianou JL, Aslanidou Vlachos H, Feit F, Jacobs AK, Faxon DP, Attubato M, Keller N, Stadius ML, Weiner BH et al. (2001):

Survival following coronary angioplasty versus coronary bypass surgery in anatomic subsets in which coronary artery bypass surgery improves survival compared with medical therapy. Results from the Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation (BARI).

J Am Coll Cardiol 38: 1440-1449

Bicknell CD, Cheshire NJ (2003):

The relationship between carotid atherosclerotic plaque morphology and the embolic risk during endovascular therapy.

Eur J Vasc Endovasc Surg 26: 17-21

Bicknell CD, Cowling MG, Clark MW, Delis KT, Jenkins MP, Hughes AD, Thom SA, Wolfe JH, Cheshire NJ (2003):

Carotid angioplasty in a pulsatile flow model: factors affecting embolic potential.

Eur J Vasc Endovasc Surg 26: 22-31

Bicknell CD, Peck D, Alkhamesi NA, Cowling MG, Clark MW, Goldin R, Foale R, Jenkins MP, Wolfe JH, Darzi AW et al. (2004):

Relationship of matrix metalloproteinases and macrophages to embolization during endoluminal carotid interventions.

J Endovasc Ther 11: 483-493

Bittl JA, Sanborn TA, Yardley DE, Tcheng JE, Isner JM, Chokshi SK, Strauss BH, Abela GS, Walter PD, Schmidhofer M et al. (1994):

Predictors of outcome of percutaneous excimer laser coronary angioplasty of saphenous vein bypass graft lesions. The Percutaneous Excimer Laser Coronary Angioplasty Registry.
Am J Cardiol 74: 144-148

Bittl JA, Chew DP, Topol EJ, Kong DF, Califf RM (2004):

Meta-Analysis of randomized trials of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus atherectomy, cutting balloon atherectomy, or laser angioplasty.
J Am Coll Cardiol 43: 936-942

Boden WE, O'Rourke RA, Koon KT, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL et al. (2007):

Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease.
N Engl J Med 356: 1503-1516

Boersma E (2006):

Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients.

Eur Heart J 27: 779-788

Boettcher W, Merkle F, Weitkemper HH (2003):

History of extracorporeal circulation: the invention and modification of blood pumps
J Extra Corpor Technol 35: 184-191

Bonvini RF, Hendiri T, Camenzind E (2005):

Inflammatory response post-myocardial infarction and reperfusion: a new therapeutic target?
Eur Heart J Suppl I: 127-136

Bonzel T, Erbel R, Hamm CW, Levenson B, Neumann FJ, Rupprecht HJ, Zahn R (2008):

Percutane Intervention (PCI), Leitlinie.
Clin Res Cardiol 97: 513-547

Boodhwani M, Rubens FD, Sellke FW, Mesana TG, Ruel M (2006):

Mortality and myocardial infarction following surgical versus percutaneous revascularization of isolated left anterior descending artery disease: a meta-analysis.

Eur J Cardiothorac Surg 29: 65-70

Botas J, Stadius ML, Bourassa MG, Rosen AD, Schaff HV, Sopko G, Williams DO, McMILLIAM A, Alderman EL (1996):

Angiographic correlates of lesion relevance and suitability for percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary artery bypass grafting in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation study (BARI).

Am J Cardiol 77: 805-814

Boucek RJ, Murphy WP (1960):

Segmental Perfusion of coronary arteries with fibrinolysin in man following a myocardial infarction.

Am J Cardiol 6: 525-533

Bourassa MG (1994):

Long-term vein graft patency.

Curr Opin Cardiol 9: 685-691

Branwood AW, Montgomery GL (1956):

Observations on the morbid anatomy of coronary artery disease.

Scot Med 1: 367-375

Braunwald E:

A Textbook of cardiovascular Medicine.

Saunders, Philadelphia 1980

Brener SJ, Zeymer U, Adgey AA, Vrobel TR, Ellis SG, Neuhaus KL, Juran N, Ivanc TB, Ohman EM, Strony J et al. (2002):

Eptifibatide and low-dose tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: the

integrilin and low-dose thrombolysis in acute myocardial infarction (INTRO AMI) trial.

J Am Coll Cardiol 39: 377-386

Brilakis ES, Lichtenwalter C, de Lemos JA, Roesle M, Obel O, Haagen D, Saeed B, Gadiparthi C, Bissett JK, Sachdeva R et al. (2009):

A randomized controlled trial of a paclitaxel-eluting stent versus a similar bare-metal stent in saphenous vein graft lesions the SOS (Stenting of Saphenous Vein Grafts) trial.

J Am Coll Cardiol 53: 919-928

Bruckenberger E:

Herzbericht 2008 mit Transplantationschirurgie.

o. Verl., Hannover 2008

Brück M, Ludwig J, Flachskampf FA, Daniel WG (2002):

Stellenwert der Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten in der interventionellen Therapie degenerierter aortokoronarer Venenbypässe.

Z Kardiol 91: 16-23

Bühling KJ, Lepenies J, Witt K:

Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pathologie.

Urban & Fischer, München 2000

Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, Taylor HA, Chaitman BR (1995):

Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease: long-term CASS experience.

Circulation 91: 2335-2344

Chieffo A, Morici N, Maisano F, Bonizzoni E, Cosgrave J, Montorfano M, Airolidi, F, Carlino M, Michev I, Melzi G et al. (2006):

Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis: a single-center experience.

Circulation 113: 2542-2547

Ciruzzi M, Schargrotsky H, Rozlosnik J, Pramparo P, Delmonte H, Rudich V, Piskorz D, Negri E, Soifer S, La Vecchia C (1997):
Frequency of family history of acute myocardial infarction in patients with acute myocardial infarction. Argentine FRICAS (Factores de Riesgo Coronario en America del Sur) Investigators.
Am J Cardiol 80: 122-127

Coulter SA, Cannon CP, Ault KA, Antman EM, Van de Werf F, Adgey AA, Gibson CM, Giugliano RP, Mascelli MA, Scherer J et al. (2000):
High levels of platelet inhibition with abciximab despite heightened platelet activation and aggregation during thrombolysis for acute myocardial infarction: results from TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) 14.
Circulation 101: 2690-2695

Curran MP (2010):
Bivalirudin: in patients with ST-segment elevation myocardial infarction.
Drugs 70: 909-918

Dangas G, Stone GW, Weinberg MD, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Krucoff MW, Gibbons RJ, Lansky AJ, Mehran R (2008):
Contemporary outcomes of rescue percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: comparison with primary angioplasty and the role of distal protection devices (EMERALD trial).
Am Heart J 155: 1090-1096

Dauerman HL, Higgins PJ, Sparano AM, Gibson CM, Garber GR, Carrozza JP, Kuntz RE, Laham RJ, Shubrooks SJ, Baim DS et al. (1998):
Mechanical debulking versus balloon angioplasty for the treatment of true bifurcation lesions.
J Am Coll Cardiol 32: 1845-1852

Davies MJ, Thomas A (1984):
Thrombosis and acute coronary-related lesions in sudden cardiac ischemic death.
N Engl J Med 303: 897-902

De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J (1994):

Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease.

Lancet 343: 1454-1459

De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, Van de Werf F, Antman EM, Topol EJ (2005):

Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials.

JAMA 293: 1759-1765

De Luca G, Dudek D, Sardella G, Marino P, Chevalier B, Zijlstra F (2008):

Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials.

Eur Heart J 29: 3002-3010

Desai ND, Naylor CD, Kiss A, Cohen EA, Feder-Elituv R, Miwa S, Radhakrishnan S, Dubbin J, Schwartz L, Femes SE (2007):

Impact of patient and target-vessel characteristics on arterial and venous bypass graft patency: insight from a randomized trial.

Circulation 115: 684-691

Detre KM, Rosen AD, Bost JE, Cooper ME, Sutton-Tyrrell K, Holubkov R, Shemin RJ, Frye RL (1996):

Contemporary practice of coronary revascularization in U.S. hospitals and hospitals participating in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI).

J Am Coll Cardiol 28: 609-615

DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT (1980):

Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction.

N Engl J Med 303: 897-902

Dooris M, Hoffmann M, Glazier S, Juran N, Reddy V, Grines CL, Pavlides GS, Schreiber T, O'Neill WW, Safian RD (1995):

Comparative results of transluminal extraction coronary atherectomy in saphenous vein graft lesions with and without thrombus.

J Am Coll Cardiol 25: 1700-1705

Dünder Y, Hill RA, Bakhai A, Dickson R, Walley T (2004):

Angioplasty and stents in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis.

Scand Cardiovasc J 38: 200-210

Elezi S, Kastrati A, Hadymitzky M, Dirschinger J, Neumann FJ, Schomig A (1999):

Clinical and angiographic follow-up after balloon angioplasty with provisional stenting for coronary in-stent restenosis.

Catheter Cardiovasc Interv 48: 151-156

Ellis SG, Lincoff AM, Miller D, Tcheng JE, Kleiman NS, Kereiakes D, Califf R, Topol EJ (1998):

Reduction in complications of angioplasty with abciximab occurs largely independently of baseline lesion morphology. EPIC and EPILOG Investigators. Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications. Evaluation of PTCA To Improve Long-term Outcome with abciximab GPIIb/IIIa Receptor Blockade.

J Am Coll Cardiol 32: 1619-1623

Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Betriu A, Savonitto S, Adamus J et al. (2008):

Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction.

N Engl J Med 358: 2205-2217

Ericson K, Saldeen TG, Lindquist O, Pahlson C, Mehta JL (2000):

Relationship of Chlamydia pneumoniae infection to severity of human coronary atherosclerosis.

Circulation 101: 2568-2571

Falk E (1983):

Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis: characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi.

Br Heart J 50: 127-134

Favaloro RG (1968):

Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique.

Ann Thorac Surg 5: 334-339

Fosbøl EL, Thune JJ, Kelbaek H, Andersen HR, Saunamäki K, Nielsen TT, Mortensen LS, Køber L (2008):

Long-term outcome of primary angioplasty compared with fibrinolysis across age groups: a Danish Multicenter Randomized Study on Fibrinolytic Therapie Versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction (DANAMI-2) substudy.

Am Heart J 156: 391-396

Fletcher AP, Sherry S, Alkjaersig N, Smyrniotis FE, Jick S (1959):

The maintenance of a sustained thrombolytic state in man. II. Clinical observations on patients with myocardial infarction and other thromboembolic disorders.

J Clin Invest 38: 1111-1119

Ganz W (1985):

The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial.

N Engl J Med 313: 1018

Garratt KN, Edwards WD, Kaufmann UP, Vlietstra RE, Holmes DR (1991):

Differential histopathology of primary atherosclerotic and restenotic lesions in coronary arteries and saphenous vein bypass grafts: analysis of tissue obtained from 73 patients by directional atherectomy.

J Am Coll Cardiol 17: 442-448

Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR (2005):

Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocar-

dial infarction: is the slope of the curve the shape of the future?

JAMA 293: 979-986

Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK et al. (1996):

TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow.

Circulation 93: 879-888

Gick M, Jander N, Bestehorn HP, Kienzle RP, Ferenc M, Werner K, Comberg T, Peitz K, Zohlh fer D, Bassignana V et al. (2005):

Randomized evaluation of the effects of filter-based distal protection on myocardial perfusion and infarct size after primary percutaneous catheter intervention in myocardial infarction with and without ST-segment elevation.

Circulation 112: 1462-1469

Goldenberg I, Matetzky S, Halkin A, Roth A, Di Segni E, Freimark D, Elian D, Agranat O, Har Zahav Y, Guetta V et al. (2003):

Primary angioplasty with routine stenting compared with thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction.

Am Heart J 145: 862-867

Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG, Thottapurathu L, Krasnicka B, Ellis N, Anderson RJ et al. (2004):

Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study.

J Am Coll Cardiol 44: 2149-2156

Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR (1981):

Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study.

Arch Intern Med 141: 1128-1131

Gorog DA, Malik I (2008):

Clot removal in AMI-worth the hassle?

Heart 94: 258-259

Gorog DA, Foale RA, Malik I (2005):

Distal myocardial protection during percutaneous coronary intervention: when and where?
J Am Coll Cardiol 46: 1434-1445

Green GE (1971):

Rate of blood flow from the internal mammary artery.
Surgery 70: 809-813

Grondin CM, Campeau L, Thornton JC, Engle JC, Cross FS, Schreiber H (1989):

Coronary artery bypass grafting with saphenous vein.
Circulation 79: 24-29

Grube E, Gerckens U, Yeung AC, Rowold S, Kirchhof N, Sedgewick J, Yadav JS, Stertz S (2001):

Prevention of distal embolization during coronary angioplasty in saphenous vein grafts and native vessels using porous filter protection.
Circulation 104: 2436- 2441

Grube E, Schofer J J, Webb J, Schuler G, Colombo A, Sievert H, Gerckens U, Stone GW;
Saphenous Vein Graft Angioplasty Free of Emboli (SAFE) Trial Study Group (2002):

Evaluation of a balloon occlusion and aspiration system for protection from distal embolization during stenting in saphenous vein grafts.
Am J Cardiol 89: 941-945

Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE (1979):

Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty.
N Engl J Med 301: 61-68

Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Haverich A (2008):
Cardiac surgery in Germany during 2007: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery.

Thorac Cardiovasc Surg 56: 328-336

Gurley JC, MacPhail BS (1991):

Acute myocardial infarction due to thrombolytic reperfusion of chronically occluded saphenous vein coronary bypass grafts.

Am J Cardiol 68: 274-175

Gurm HS, Smith DE, Collins JS, Share D, Riba A, Carter AJ, LaLonde T, Kline-Rogers E, O'Donnell M, Changezi H et al. (2008):

The relative safety and efficacy of abciximab and eptifibatid in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: insights from a large regional registry of contemporary percutaneous coronary intervention.

J Am Coll Cardiol 51: 529-535

Hahn JY, Gwon HC, Choe YH, Rhee I, Choi SH, Choi JH, Lee SH, Hong KP, Park JE (2007):

Effects of balloon-based distal protection during primary percutaneous coronary intervention on early and late infarct size and left ventricular remodeling: a pilot study using serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging.

Am Heart J 153: 665

Hanekamp CE, Koolen JJ, Den HP, Schaliij MJ, Piek JJ, Bar FW, De SI, Bonnier HJ, Pijls NH (2003):

Randomized study to compare balloon angioplasty and elective stent implantation in venous bypass grafts: the Venestent study.

Catheter Cardiovasc Interv 60: 452-457

Hartmann JR, McKeever LS, O'Neill WW, White CJ, Whitlow PL, Gilmore PS, Doorey AJ, Galichia JP, Enger EL (1996):

Recanalization of Chronically Occluded Aortocoronary Saphenous Vein Bypass Grafts With Long-Term, Low Dose Direct Infusion of Urokinase (ROBUST): a serial trial.

J Am Coll Cardiol 27: 60-66

Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, de Boer MJ, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Suryapranata H (2002):

Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction.

Eur Heart J 23: 1112-1117

Hoffmeister HM (2002):

Bewertung alter und neuer Thrombolytika beim akuten Myokardinfarkt: Indikation, Caveats und Erwartungen.

J Kardiol 9: 3-5

Hoffmeister HM, Szabo S, Helber U, Seipel L (2001):

The thrombotic paradox.

Thromb Res 103: 51-55

Holmes DR, Topol EJ, Califf RM, Berdan LG, Leya F, Berger PB, Whitlow PL, Safian RD, Adelman AG, Kellett MA et al. (1995):

A multicenter, randomized trial of coronary angioplasty versus directional atherectomy for patients with saphenous vein bypass graft lesions. CAVEAT-II Investigators.

Circulation 91: 1966-1974

Holmes DR, White HD, Pieper KS, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ (1999):

Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis.

J Am Coll Cardiol 33: 412-419

Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E (2005):

Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.

Z Kardiol 94: 488-509

Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, César LA, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JA (2004):

The medicine, angioplasty, or surgery study (MAAS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results.

J Am Coll Cardiol 43: 1743-1751

Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, Oliveira SA, Ramires JA (2007):

Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MAAS-II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease
Circulation 115: 1082-1089

Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H (1960):

Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of coronary artery in the dog.
Arch Pathol 70: 68-78

Jonas M, Stone GW, Mehran R, Hermiller J, Feldman R, Herrmann HC, Cox DA, Kuntz RE, Popma JJ, Rogers C et al. (2006):

Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition as adjunctive treatment during saphenous vein graft stenting: differential effects after randomization to occlusion or filterbased embolic protection.

Eur Heart J 27: 920-928

Kaehler J, Koester R, Billmann W, Schroeder C, Rupprecht HJ, Ischinger T, Jahns R, Vogt A, Lampen M, Hoffmann R et al. (2005):

13-year follow-up of the German angioplasty bypass surgery investigation.

Eur Heart J 26: 2148-2153

Kannel WB (1996):

Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment.

JAMA 275: 1571-1576

Kaufmann UP, Garratt KN, Vlietstra RE, Holmes DR (1990):

Transluminal atherectomy of saphenous vein aortocoronary bypass grafts.

Am J Cardiol 65: 1430-1433

Keeley EC, Hillis LD (2007):

Primary PCI for myocardial infarction with ST-segment elevation.

N Engl J Med. 356: 47-54

Keeley EC, Boura JA, Grines CL (2003):

Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials.

Lancet 361: 13-20

Killip T (1985):

The coronary artery surgery study (CASS)--a randomized trial and a registry.

Z Kardiol Suppl 6: 79-85

Killip T, Passamani E, Davis K (1985):

Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary bypass surgery. Eight years follow-up and survival in patients with reduced ejection fraction.

Circulation 72: 102-109

King SB, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS (2000):

Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST)

J Am Coll Cardiol 35: 1116-1121

King SB, Smith SC, Hirshfeld JW, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO (2008):

2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.

Circulation 117: 261-295

Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, Geller NL, Hunninghake DB, Forman SA, Forrester JS, Gobel FL, Herd JA, Hickey A et al. (2000):

Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial.

Post CABG Investigators.

Circulation 102: 157-165

Konstance RP, Eisenstein EL, Anstrom KJ, Shaw LK, Califf RM, Harrington RA, Matchar DB, Schulman KA, Kong DF (2008):

Outcomes of second revascularization procedures after stent implantation.

J Med Syst 32: 177-186

Kordenat RK, Kezdi P, Powley D (1972):

Experimental intracoronary thrombosis and selective in situ lysis by catheter technique.

Am J Cardiol 30: 640-645

Krabatsch T, Grauhan O, Hetzer R (2001):

Langzeit-Follow-up nach direkter intramyokardialer Implantation eines A. thoracica-interna-Pedikels (Vineberg-Operation).

Z Kardiol 90: 774-777

Kristensen SD, Ravn HB, Falk E (1997):

Insights into the pathophysiology of unstable coronary artery disease.

Am J Cardiol 80: 5E-9E

Kurbaan AS, Bowker TJ, Ilsley CD, Sigwart U, Rickards AF (2001):

Difference in the mortality of the CABRI diabetic and nondiabetic populations and its relation to coronary artery disease and the revascularization mode

Am J Cardiol 87: 947-950

Lasch HG (1970):

Die Therapie des Herzinfarktes.

Therapiewoche 3: 107-114

Lee CH, Lim J, Low A, Zhang XL, Kyaing TT, Chan MY, Wong HB, Lim YT, Tan HC (2007):

Sirolimus-eluting, bioabsorbable polymer-coated constant stent (Cura) in akute ST-elevation myocardial infarction: a clinical and angiographic study (CURAMI Registry).

J Invasive Cardiol 19: 182-185

Lee MS, Kapoor N, Jamal F, Czer, L, Aragon J, Forrester J, Kar S, Dohad S, Kass R, Eigler N et al. (2006):

Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with

drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease.

J Am Coll Cardiol 47: 864-870

Lee MS, Jamal F, Kedia G, Chang G, Kapoor N, Forrester J, Czer L, Zimmer R, DeRobertis N, Trento A et al. (2007):

Comparison of bypass surgery with drug-eluting stents for diabetic patients with multivessel disease.

Int J Cardiol 123: 34-42

Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO et al. (1998):

A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators (STARS).

N Engl J Med 339: 1665-1671

Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, Wong SC, Fish D, Ellis S, Holmes DR et al. (2001):

Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting.

N Engl J Med 344: 250-256

Leopold JA (2008):

Does thrombolytic therapy facilitate or foil primary PCI?

N Engl J Med 358: 2277-2279

Lim E, Drain A, Davies W, Edmonds L, Rosengard BR (2006):

A systemic review of randomized trials comparing revascularization rate and graft patency of off-pump and conventional coronary surgery.

J Thorac Cardiovasc Surg 132: 1409-1413

Limbruno U, Micheli A, De Carlo M, Amoroso G, Rossini R, Palagi C, Di Bello V, Petronio AS, Fontanini G, Mariani M (2003):

Mechanical prevention of distal embolization during primary angioplasty: safety, feasibility,

and impact on myocardial reperfusion.

Circulation 108: 171-176

Lincoff AM, Califf RM, Van de Werf F, Willerson JT, White HD, Armstrong PW, Guetta V, Gibler WB, Hochman JS, Bode C et al. (2002):

Mortality at 1 year with combination platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition and reduced-dose fibrinolytic therapy vs conventional fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: GUSTO V randomized trial.

JAMA 288: 2130-2135

Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC et al. (1986):

Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events.

N Engl J Med 314: 1-6

Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Fruchart JC, Ducimetiere P, PRIME Study Group (2002):

Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study.

Atherosclerosis 163: 377-384

Mak KH, Challapalli R, Eisenberg MJ, Anderson KM, Califf RM, Topol EJ (1997):

Effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on distal embolization during percutaneous revascularization of aortocoronary saphenous vein grafts. EPIC Investigators. Evaluation of IIb/IIIa platelet receptor antagonist 7E3 in Preventing Ischemic Complications.

Am J Cardiol 80: 985-988

Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, Robb JF, Baribeau YR, Ryan TJ, Helm RE, Kellett MA, Dauerman HL, Dacey LJ et al. (2005):

Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England.

Circulation 112: 371-376

Manoharan G, Adgey AA (2004):

Considerations in Combination Therapy: fibrinolytics plus glycoprotein IIb/IIIa receptor in-

hibitors in acute myocardial infarction.

Clin Cardiol 27: 381-386

Mariscalco G, Blanzola C, Leva C, Bruno VD, Luvini M, Sala A (2005):

19-years patency of a coronary venous Bypass graft.

Tex Heart Inst J 32: 583-585

Mathew V, Grill DE, Scott CG, Grantham JA, Ting HH, Garratt KN, Holmes DR (1999):

The influence of abciximab use on clinical outcome after aortocoronary vein graft interventions.

J Am Coll Cardiol 34: 1163-1169

Mehran R, Ambrose JA, Bongu RM, Almeida OD, Israel DH, Torre S, Sharma SK, Ratner DE (1995):

Angioplasty of complex lesions in ischemic rest angina: results of the Thrombolysis and Angioplasty in Unstable Angina (TAUSA) trial.

J Am Coll Cardiol 26: 961-966

Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Stone GW, Leon MB (1999):

Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome.

Circulation 100: 1872-1878

Mehta RH, Sadiq I, Goldberg RJ, Gore JM, Avezum A, Spencer F, Kline-Rogers E, Allegro J, Pieper K, Fox KA et al. (2004):

Effectiveness of primary percutaneous coronary intervention compared with that of thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction.

Am Heart J 147: 253-259

Mehta RH, Granger CB, Alexander KP, Bossone E, White HD, Sketch MH (2005):

Reperfusion strategies for acute myocardial infarction in the elderly: benefits and risks.

J Am Coll Cardiol 45: 471-478

Miyagi N, Oshima N, Shirai T, Sunamori M (2006):

Skeletonized harvesting improves the early-term and mid-term perfect patency of a radial artery graft

Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 54: 472-476

Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansiéri M et al. (2001):

Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction.

N Engl J Med 344: 1895-1903

Morrow DA (2008):

Antithrombotic Therapy to Support Primary PCI.

N Engl J Med 358: 2280-2282

Moschos CB, Burke WM, Lehan PH, Oldewurtel HA, Regan TJ (1970):

Thrombolytic agents and lysis of coronary artery thrombosis

Cardiovasc Res 4: 228-234

Murray G, Hilario J, Porcheron R, Roschlau W (1953):

Surgery of coronary heart disease.

Angiology 4: 526-531

Nallamothu BK, Bradley EH, Krumholz HM (2007):

Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention.

N Engl J Med 357: 1631-1638

Negri E, La Vecchia C, D'Avanzo B, Nobili A, La Malfa RG (1994):

Acute myocardial infarction: association with time since stopping smoking in Italy. GISSI-EFRIM Investigators. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto. Epidemiologia dei Fattori di Rischio dell'Infarto Miocardico.

J Epidemiol Community Health 48: 129-133

Neuhaus KL, Tebbe U, Köstering H (1983):

Rekanalisation eines akut verschlossenen Koronar-Bypass-Kombinierte lokale und systemi-

sche Streptokinase-Applikation.

Dtsch Med Wochenschr 108: 950-953

Neuhof H, Hey D, Glaser E (1975):

Hemodynamic reactions induced by streptokinase therapy in patients with acute myocardial infarction.

Eur J Intensive Care Med 1: 27-30

Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Dirschinger J, Gawaz M, Kastrati A, Schömig A (1998):

Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction.

Circulation 98: 2695-2701

Neumann FJ, Desmet W, Grube E, Brachmann J, Presbitero P, Rubartelli P, Mügge A, Di Pede F, Füllgraf D, Aengevaeren W et al.(2005):

Effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents in the treatment of restenosis after coronary stent placement.

Circulation 111: 2107-2111

Niccoli G, De Vita M, Maria Leone A, Biscione C, Mongiardo R, Rebuzzi A, Crea F (2006):

Delayed stenting of a thrombotic saphenous vein graft after intravenous tirofiban pretreatment.

Int J Cardiol 110: 108-109

Niemela KO (2006):

Comeback for glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary interventions for saphenous vein bypass grafts: may be for distal protection with filter-based devices.

Eur Heart J 27: 891-892

Nordt TK, Bode C (2001):

Thrombolyse Therapie des akuten Herzinfarktes.

Internist 42: 659-664

Ong AT, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Holms DR, Mack MJ, van den Brand M, Morel MA, van Es GA et al. (2006):

The SYNERgy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase.

Am Heart J 151: 1194-1204

Osterspey A (2006):

Erstellung von Leitlinien in der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz und Kreislauf-forschung e.V.

Clin Res Cardiol 95: 692-695

Ozcan AV, Evrengul H, Goksin I, Gur S, Kaftan A (2008):

30-Year Patency of a Saphenous Vein Graft in Coronary Bypass Graft Surgery.

Ann Thorac Surg 85: 23

Palmerini T, Marzocchani A, Marrozzini C, Ortolani P, Saia F, Savini C, Bacchi-Reggiani L, Gianstefani S, Virzi S, Manara F et al. (2006):

Comparison between coronary angioplasty and coronary artery bypass surgery for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis (the Bologna Registry).

Am J Cardiol 98: 54-59

Parang P, Arora R (2009):

Coronary vein graft disease: pathogenesis and prevention.

Can J Cardiol 25: 57-62

Parisi AF, Folland ED, Hartigan P (1992):

A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators.

N Engl J Med 326: 10-16

Pedersen TR, Kjeldshus J, Berg K, Haghfelt T, Faergeman O, Faergeman G, Pyörälä K, Miettinen T, Wilhelmsen L, Olsson AG et al. (2004):

Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).

Atheroscler Suppl. 5: 81-87

Peykar S, Angiolillo DJ, Bass TA, Costa MA (2004):

Saphenous vein graft disease.

Minerva Cardioangiol 52: 379-390

Pfautsch P, Frantz E, Ellmer A, Sauer HU, Fleck E (1999):

Langzeitergebnis der Therapie wiederauftretender myokardialer Ischämie nach operativer Revaskularisation.

Z Kardiol 88: 489-497

Piana RN, Paik GY, Moscucci M, Cohen DJ, Gibson CM, Kugelmass AD, Carrozza JP, Kuntz RE, Baim DS (1994):

Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention.

Circulation 89: 2514-2518

Piek JJ (2007):

Beyond Epicardial Reperfusion.

N Engl J Med 356: 1880-1882

Poli A, Fetiveau R, Vandoni P, del Rosso G, D'Urbano M, Seveso G, Cafiero F, De Servi S (2002):

Integrated analysis of myocardial blush and ST-segments elevation recovery after successful primary angioplasty: real time grading of microvascular reperfusion and prediction of early and late recovery of left ventricular function.

Circulation 106: 313-318

Pomerantz RM, Kuntz RE, Carrozza JP, Fishman RF, Mansour M, Schnitt SJ, Safian RD, Baim DS (1992):

Acute and long-term outcome of narrowed saphenous venous grafts treated by endoluminal stenting and directional atherectomy.

Am J Cardiol 70: 161-167

Popma JJ, Cox N, Hauptmann KE, Reifart N, Virmani R, Emira K, Murphy S, Gibson CM, Grube E (2002):

Initial clinical experience with distal protection using the FilterWire in patients undergoing coronary artery and saphenous vein graft percutaneous intervention.

Catheter Cardiovasc Interv 57: 125-134

Racz MJ, Hannan EL, Isom OW, Subramanian VA, Jones RH, Gold JP, Ryan TJ, Hartman A, Culliford AT, Bennett E et al. (2004):

A comparison of short- and long-term outcomes after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery with sternotomy.

J Am Coll Cardiol 43: 557-567

Radke PW, Kaiser A, Frost C, Sigwart U (2003):

Outcome after treatment of coronary in-stent restenosis; results from a systematic review using metaanalysis techniques.

Eur Heart J 24: 266-273

Reho I, Gruner C, Roffi M (2008):

Coronary thrombectomy by retrieval of an open emboli-protection filter device.

Heart 94: 274

Reimers B, Schlüter M, Castriota F, Tübler T, Corvaja N, Cernetti C, Manetti R, Picciolo A, Liistro F, Di Mario C et al. (2004):

Routine use of cerebral protection during carotid artery stenting: results of a multicenter registry of 753 patients.

Am J Med 116: 217-222

Rentrop KP (2008):

Reperfusionstherapie im akuten Infarkt.

Dtsch Med Wochenschr 133: 2022-2026

Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Kreuzer H (1979):

Initial experience with transluminal recanalization of the recently occluded infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction - comparison with conventionally treated pa-

tients.

Clin Cardiol 2: 92-105

Riede UN, Schaefer HE:

Allgemeine und spezielle Pathologie.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1993

Ring ME (2001):

How a dentist's name became a synonym for a live-saving device: The Story of Dr. Charles Stent.

J Hist Dent 49: 77-90

Roberts WC, Buja LM (1972):

The frequency and significance of coronary arterial thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction: a study of 107 necropsy patients

Am J Med 52: 425-443

Rodriguez AE, Baldi J, Fernandez-Pereira C, Navia J, Rodriguez AM, Delacasa A, Vigo F, Vogel D, O'Neill W, Palacios IE (2005):

Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II).

J Am Coll Cardiol 46: 582-588

Rodriguez AE, Mieres J, Fernandez-Pereira C, Vigo CF, Rodriguez-Alemparte M, Berrocal D, Grinfeld L, Palacios I (2006):

Coronary stent thrombosis in the current drug-eluting stent era: insights from the ERACI III trial.

J Am Coll Cardiol 47: 205-207

Roffi M, Moliterno DJ, Meier B, Powers ER, Grines CL, DiBattiste PM, Herrmann HC, Bertrand M, Harris KE, Demopoulos LA et al. (2002):

Impact of different platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors among diabetic patient undergoing percutaneous coronary intervention: Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Effi-

cacy Outcomes Trial (TARGET) 1-year follow-up.

Circulation 105: 2730-2736

Roskamm H, Bestehorn HP, Neumann FJ, Kalusche D:

Herzkrankheiten: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie.

Springer Verlag, Berlin 2004

Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Greenhaus SW, Fink C, Frey A, Morreyra E, Taboulsi M,

Racine N, Riba AL et al. (1999):

A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial.

J Am Coll Cardiol 34: 1963-1965

Rueggsegger P, Nydick I, Abarquez R, Reichel F, Clifton EE, Ladue JS (1960):

Effect of fibrinolytic (plasmin) therapy on the physiopathology of myocardial infarction.

Am J Cardiol 6: 519-524

Ruocco NR, Currier JW, Jacobs AK, Ryan TJ, Faxon DP (1991):

Experience with low-dose intracoronary recombinant tissue-type plasminogen activator for nonacute total occlusions before percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Am J Cardiol 68: 1609-1613

Ruß M, Cremer J, Krian A, Meinertz T, Werdan K, Zerkowski HR (2009):

Differentialtherapie der chronischen koronaren Herzkrankheit.

Dtsch Arztebl Int 15: 253-261

Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM et al. (2005):

Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation.

N Engl J Med 352: 1179-1189

Saber RS, Edwards WD, Bailey KR, McGovern TW, Schwartz RS, Holmes DR (1993):

Coronary embolization after balloon angioplasty or thrombolytic therapy: an autopsy study of

32 cases.

J Am Coll Cardiol 22: 1283-1288

Safian RD, Grines CL, May MA, Lichtenberg A, Juran N, Schreiber TL, Pavlides G, Meany TB, Savas V, O'Neill WW (1994):

Clinical and angiographic results of transluminal extraction coronary atherectomy in saphenous vein bypass grafts.

Circulation 89: 302-312

Schley G (1986):

Medikamentöse Therapie der Herz- und Gefäßkrankheiten

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1986

Sejersten M, Valeur N, Grande P, Nielsen TT, Clemmensen P (2009):

Long-term prognostic value of ST-segment resolution in patients treated with fibrinolysis or primary percutaneous coronary intervention results from the DANAMI-2 (DANish trial in acute myocardial infarction-2).

J Am Coll Cardiol 54: 1763-1769

Serruys PW, Lemos PA, van Hout BA (2004):

Sirolimus eluting stent implantation for patients with multivessel disease: rationale for the Arterial Revascularisation Therapies Study part II (ARTS II).

Heart 90: 995-998

Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, Schönberger JP, Buller N, Bonser R, Disco C et al. (2005):

Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularisation Therapies Study (ARTS) randomized trial.

J Am Coll Cardiol 46: 575-581

Sezer M, Oflaz H, Gören T, Okçular I, Umman B, Nişancı Y, Bilge AK, Sanli Y, Meriç M, Umman S (2007):

Intracoronary streptokinase after primary percutaneous coronary intervention.

N Engl J Med 356: 1823-1834

Sieber CC (2007):

Der ältere Patient - wer ist das?

Internist 48: 1190-1194

Sievert H, Wahr DW, Schuler G, Schofer JJ, Sutsch G, Pavliska J, Skowasch M (2004):
Effectiveness and safety of the Proxis system in demonstrating retrograde coronary blood
flow during proximal occlusion and in capturing embolic material.

Am J Cardiol 94: 1134-1139

Silber S (2003):

"Off-Label" Verschreibung von Clopidogrel nach Stentimplantation: verzichtbar oder zwingend?

Herz 28: 65–71

Silber S, von Rottkay P, Lössl P, Schneider A, Seidel N, Turlakidou S, Krischke I, Gessler B, Naser K, Bauer A (2000):

Sicherheit und Durchführbarkeit der intrakoronaren Brachytherapie mit dem Novoste™-System im Rahmen von internationalen Multicenter-Studien.

Z Kardiologie 89: 323–329

Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jørgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzylo W et al. (2005):

Guidelines for percutaneous coronary interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology.

Eur Heart J 26: 804–847

Silva-Orrego P, Colombo P, Bigi R, Gregori D, Delgado A, Salvade P, Oreglia J, Orrico P, de Biase A, Piccalò G et al. (2006):

Thrombus aspiration before primary angioplasty improves myocardial reperfusion in acute myocardial infarction: the DEAR-MI (Dethrombosis to Enhance Acute Reperfusion in Myo-

cardial Infarction) study.

J Am Coll Cardiol 48: 1552-1559

Singh M, Rosenschein U, Ho KK, Berger PB, Kuntz R, Holmes DR (2003):

Treatment of saphenous vein bypass grafts with ultrasound thrombolysis: a randomized study (ATLAS).

Circulation 107: 2331-2336

Sitzer M, Müller W, Siebler M, Hort W, Kniemeyer HW, Jäncke L, Steinmetz H (1995):

Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis.

Stroke 26: 231-233

Sobel BE (2001):

Fibrin specificity of plasminogen activators, rebound generation of thrombin, and their therapeutic implications.

Coron Artery Dis 12: 323-32

Solymoss BC, Marcil M, Wesolowska E, Lesperance J, Pelletier LC, Campeau L (1993):

Risk factors of venous aortocoronary bypass graft disease noted at late symptom-directed angiographic study.

Can J Cardiol 9: 80-84

Stary HC (2000):

Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 20: 1177-1178

Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW (1995):

A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association.

Circulation 92: 1355-1374

Stone GW, Cox D, Garcia E, Brodie BR, Morice MC, Griffin J, Mattos L, Lansky AJ, O'Neill WW, Grines CL (2001):

Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials.

Circulation 104: 636-641

Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ, Dangas G, Mehran R, Leon MB (2002 a):

Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction.

J Am Coll Cardiol 39: 591-597

Stone GW, Rogers C, Ramee S, White C, Kuntz RE, Popma JJ, George J, Almany S, Bailey S (2002 b):

Distal filter protection during saphenous vein graft stenting: technical and clinical correlates of efficacy.

J Am Coll Cardiol 40: 1882-1888

Stone GW, Cox DA, Babb J, Nukta D, Bilodeau L, Cannon L, Stuckey TD, Hermiller J, Cohen EA, Low R et al. (2003 a):

Prospective, randomized evaluation of thrombectomy prior to percutaneous intervention in diseased saphenous vein grafts and thrombus-containing coronary arteries.

J Am Coll Cardiol 42: 2007-2013

Stone GW, Rogers C, Hermiller J, Feldman R, Hall P, Haber R, Masud A, Cambier P, Caputo RP, Turco M et al. (2003 b):

Randomized comparison of distal protection with a filter-based catheter and a balloon occlusion and aspiration system during percutaneous intervention of diseased saphenous vein aorto-coronary bypass grafts

Circulation 108: 548-553

Stone GW, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Qureshi M, Kalynych A, Turco M, Schultheiss HP, Dulas D, Rutherford BD et al. (2005):

Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial.

JAMA 293: 1063-1072

Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ et al. (2008):

Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction.

N Engl J Med 358: 2218-30

Sullivan JM (1979):

Streptokinase and myocardial infarction.

N Engl J Med 301: 836-837

Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ et al. (2008):

Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention.

N Engl J Med 358: 557-567

Takagi H, Tanabashi T, Kawai N, Kato T, Umemoto T (2007):

Off-pump coronary artery bypass sacrifices graft patency: meta-analysis of randomized trials.

J Thorac Cardiovasc Surg 133: 2-3

Tebbe U, Neuhaus KL (1983):

Koronarthrombose durch Hyperkoagulopathie nach aortokoronarer Bypass-Operation?

Dtsch Med Wochenschr 108: 1935-1936

Tebbe U, Neuhaus KL, Rahlf G, Wiegand V, Vogt, Kreuzer H (1987):

Perkutane transluminale Angioplastie von Stenosen in aortokoronaren Bypassgefäßen

CorVas 5/6: 231-237

Teirstein PS, Mann JT, Cundey PE, Schechter E, Jacobs WC, Grines CL, Stagaman DJ, Lansky AJ, Hultquist MA, Kusnick BA et al. (1999):

Low- versus high-dose recombinant urokinase for the treatment of chronic saphenous vein

graft occlusion.

Am J Cardiol 83: 1623-1628

The GUSTO III Investigators (1997):

A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction.

N Engl J Med 337: 1118-1123

Theron J, Courtheoux P, Alachkar F, Bouvard G, Maiza D (1990):

New triple coaxial catheter system for carotid angioplasty with cerebral protection.

Am J Neuroradiol 11: 869-874

Tideman PA, Fabri JK, Aylward PE, Simes RJ (1998):

Intervention with PTCA and CABG following thrombolysis for acute myocardial infarction.

Australian data from GUSTO 1 (1991-3) and International Study Group r-TPA-Streptokinase Mortality (1989) trials. Global Utilisation of Streptokinase and Tissue.

Aust N Z J Med 28: 533-540

Tsuchida K, Ong AT, Aoki J, van Mieghem CA, Rodriguez-Granillo GA, Valgimigli M, Siavos G, Regar E, McFadden EP, van der Giessen WJ et al. (2005):

Immediate and one-year outcome of percutaneous intervention of saphenous vein graft disease with paclitaxel-eluting stents.

Am J Cardiol 96: 395-398

van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F (1998):

Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group.

Circulation 97: 2302-2306

Vetrovec GW (2008):

Improving Reperfusion in Patients with Myocardial Infarction.

N Engl J Med 358: 634-637

Vetrovec GW, Cowley MJ, Overton H, Richardson DW (1981):
Intracoronary Thrombus in syndromes of unstable myocardial ischemia.
Am Heart J 102: 1202-1208

Vetrovec GW, Leinbach RC, Gold HK, Cowley MJ (1982):
Intracoronary thrombolysis in syndromes of unstable ischemia: angiographic and clinical results.
Am Heart J 104: 946-952

Vlodaver Z, Edwards JE (1971):
Pathologic changes in aortic-coronary arterial saphenous vein grafts.
Circulation 44: 719-728

vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, Silber S, Niccoli L, Buettner HJ, Schiele F, Thomas M, Commeau P, Ramsdale DR et al. (2002):
Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST).
Circulation 105: 583-588

Waxman S, Sassower MA, Mittleman MA, Zarich S, Miyamoto A, Manzo KS, Muller JE, Abela GS, Nesto RW (1996):
Angioscopic predictors of early adverse outcome after coronary angioplasty in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction.
Circulation 93: 2106-2113

Wei JY (1992):
Age and the cardiovascular system.
N Engl J Med 327: 1735-1739

Weintraub WS, Jones EL, Craver JM, Guyton RA (1994):
Frequency of repeat coronary bypass or coronary angioplasty after coronary artery bypass surgery using saphenous venous grafts.
Am J Cardiol 73: 103-112

Wholey MH, Al Mubarek N, Wholey MH (2003):

Updated review of the global carotid artery stent registry.

Catheter Cardiovasc Interv 60: 259-266

Yang ZK, Shen WF, Zhang RY, Kong Y, Zhang JS, Hu J, Zhang Q, Ding FH (2007):

Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation in patients with multivessel coronary disease.

J Interv Cardiol 20: 10-16

Yip HK, Wu CJ, Chang HW, Fang CY, Yang CH, Chen SM, Hung WC, Chen CJ, Cheng CI, Hsieh YK (2003):

Effect of the PercuSurge GuardWire device on the integrity of microvasculature and clinical outcomes during primary transradial coronary intervention in acute myocardial infarction.

Am J Cardiol 92: 1331-1335

Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R et al. (1994):

Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration.

Lancet 344: 563-570

Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L et al. (2006):

Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial.

JAMA 295: 1519-1530

Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Tebbe für die Überlassung des sehr interessanten Promotionsthemas und die Betreuung der Arbeit. Herr Prof. Dr. med. Ulrich Tebbe und Herr Dr. med. Alessandro Cuneo haben mich geduldig unterstützt und wichtige Anregungen für die Arbeit gegeben.

Für die Hilfe bei den Korrekturen möchte ich mich bei Herrn Dr. Jürgen Götz bedanken.

