

**Untersuchung von Krankenhauskomplikationen
nach elektiver perkutaner transluminaler Koronarangioplastie
bei kombinierter Vorbehandlung mit Ticlopidin und Azetylsalizylsäure**

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Frederik Hendricks

aus Kevelaer

Berichter: Herr Professor
Dr. med. Jürgen vom Dahl

Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Rolf Günther

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juni 2002

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Inhaltsverzeichnis

<u>1</u>	<u>EINLEITUNG</u>	<u>3</u>
<u>1.1</u>	<u>PROBLEMDARLEGUNG</u>	<u>3</u>
<u>1.2</u>	<u>AUFGABENSTELLUNG</u>	<u>4</u>
<u>2</u>	<u>DIE VERWENDETEN SUBSTANZEN</u>	<u>6</u>
<u>2.1</u>	<u>ZUR SUBSTANZ TICLOPIDIN</u>	<u>6</u>
<u>2.2</u>	<u>ZUR SUBSTANZ AZETYL SALIZYLSÄURE</u>	<u>9</u>
<u>3</u>	<u>MEDIKATION IM ZUGRUNDELIEGENDEN PATIENTENGUT</u>	<u>12</u>
<u>4</u>	<u>UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK</u>	<u>13</u>
<u>4.1</u>	<u>UNTERSUCHUNGSGUT: BASISDATEN DER PATIENTEN</u>	<u>13</u>
<u>4.2</u>	<u>GRUPPENBILDUNG</u>	<u>13</u>
<u>4.3</u>	<u>ABLAUF DER DATENERFASSUNG</u>	<u>14</u>
<u>4.4</u>	<u>STATISTISCHE ANALYSE</u>	<u>15</u>
<u>4.5</u>	<u>ZIELKRITERIEN FÜR DIE FRAGESTELLUNG DER ARBEIT</u>	<u>16</u>
<u>4.6</u>	<u>DEFINITION AUFGETRETENER KOMPLIKATIONEN</u>	<u>16</u>
<u>5</u>	<u>ERGEBNISSE</u>	<u>19</u>
<u>5.1</u>	<u>DEMOGRAPHISCHE DATEN</u>	<u>19</u>
<u>5.2</u>	<u>GEFÄßVERTEILUNG</u>	<u>20</u>
<u>5.3</u>	<u>STENOSEMORPHOLOGIE</u>	<u>21</u>
<u>5.4</u>	<u>ZUSÄTZLICHE INTERVENTIONEN</u>	<u>24</u>
<u>5.5</u>	<u>IVUS- VS. ANGIO-GEFÜHRTE STENTIMPLANTATIONEN</u>	<u>24</u>
<u>5.6</u>	<u>INDIKATIONEN ZUR STENTIMPLANTATION UND STENTIMPLANTATIONSRATE</u>	<u>25</u>

<u>5.7</u>	<u>ANZAHL DER IMPLANTIERTEN STENTS</u>	26
<u>5.8</u>	<u>KOMPLIKATIONEN</u>	27
<u>5.9</u>	<u>KOMPLIKATIONEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STENOSEMORPHOLOGIE</u>	29
<u>5.10</u>	<u>SUBAKUTE STENTTHROMBOSE</u>	33
<u>5.11</u>	<u>KARDIALE KOMPLIKATIONEN</u>	35
<u>6</u>	<u>DISKUSSION</u>	37
<u>6.1</u>	<u>AUFGABENSTELLUNG</u>	37
<u>6.2</u>	<u>DISKUSSION DER METHODEN</u>	37
<u>6.3</u>	<u>DISKUSSION DER ERGEBNISSE</u>	39
<u>6.4</u>	<u>TICLOPIDIN UND CLOPIDOGREL</u>	49
<u>6.5</u>	<u>SCHLUSSFOLGERUNGEN</u>	51
<u>7</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	52
<u>8</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	54

1 Einleitung

1.1 Problemdarlegung

Die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) ist eine etablierte Methode zur Behandlung symptomatischer Koronarstenosen. Jedoch ist die Dilatation in einigen Fällen aufgrund einer konsekutiven subakuten Restenose oder Okklusion, z. B. durch eine akute Dissektion oder eine vermehrte Thrombozytenaktivierung im Bereich der dilatierten Läsion (1) primär nicht erfolgreich.

Durch die Einführung der koronaren Stentimplantation Anfang der neunziger Jahre kann zum einen der Dissektion oder Reokklusion als Akutkomplikationen der PTCA in der Regel im Herzkatheterlabor erfolgreich begegnet werden (2), zum anderen sind offenbar die Restenoserraten bei Stentimplantation signifikant geringer als bei Ballondilatation alleine (3, 4, 5, 6, 7).

Jedoch wird durch die Implantation eines Koronarstents potentiell thrombogenes Material in das Gefäßsystem eingebracht, so daß die Gefahr einer subakuten Stentthrombose besteht.

Bis Mitte der neunziger Jahre wurde dem Problem der subakuten Stentthrombose durch eine Antikoagulation mit Marcumar begegnet. Hierbei war jedoch die Rate an Blutungskomplikationen relativ hoch, gleichzeitig war diese Medikation zur Vermeidung subakuter Stentthrombosen unbefriedigend (4, 6, 8). Deshalb wurde nach einem effektiveren und nebenwirkungsärmeren therapeutischen Regime gesucht.

Zu diesen neueren Medikationsformen zählt die Kombination Azetylsalizylsäure (ASS) plus Ticlopidin. Dieses therapeutische Regime konnte die Raten subakuter Stentthrombosen deutlich senken (9, 10).

Antiaggregatorische Effekte treten 24 bis 48 Stunden nach Ticlopidineinnahme auf. Ticlopidin entfaltet seine volle thrombozytenfunktionshemmende Wirkung erst nach etwa 2-3 Tagen (11, 12). Daher sollte eine Behandlung mit Ticlopidin schon mindestens 24 Stunden vor der geplanten Stentimplantation eingeleitet werden. Die Entscheidung zur Stentimplantation wird jedoch bei der Mehrheit der Patienten erst intraoperativ gestellt. Hieraus resultiert die Überlegung, alle Patienten vorzubehandeln, unabhängig davon, ob eine Stentimplantation geplant oder vorherzusehen ist. Es konnte nachgewiesen werden, daß ASS und Ticlopidin eine stärkere Senkung der Thrombozytenaktivität bewirken als ASS alleine (13, 14, 15, 16). Daher ist denkbar, daß Ticlopidin auch bei konventioneller PTCA einen günstigen Einfluß auf die Komplikations- und evtl. auf die Restenoserate haben könnte.

Der wirkungsvollen Thrombozytenfunktionshemmung zur Verringerung der Reokklusionsraten steht jedoch die Gefahr gravierender Nebenwirkungen des Ticlopidins (Neutropenie, Thrombozytopenie bis hin zur aplastischen Anämie) (17, 18) und die der Blutungskomplikationen gegenüber (14).

1.2 Aufgabenstellung

Im Herzkatheterlabor der Universitätsklinik Aachen wurde seit 1995 der Wirkstoff Ticlopidin in Kombination mit ASS zur Thrombozytenfunktionshemmung eingesetzt. Dabei wurden alle Patienten ab einem Tag vor dem geplanten Eingriff mit Ticlopidin und ASS vorbehandelt, um dem verzögerten Wirkungseintritt entgegenzuwirken. Dies würde insbesondere auch dann sinnvoll sein, wenn die kombinierte Vorbehandlung mit Ticlopidin und ASS die Restenoseraten auch bei konventioneller PTCA senken würde.

In dieser retrospektiven Studie soll der Effekt einer systemischen kombinierten Vorbehandlung mit Ticlopidin und ASS bei allen elektiven PTCA-Interventionen auf die Akutergebnisse und Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes untersucht werden. Außerdem wird die Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung zur Vermeidung einer frühen Reokklusion (bei konventioneller PTCA) bzw. einer subakuten Stentthrombose (bei PTCA mit Stentimplantation) untersucht. In diesem Rahmen werden auch Faktoren

betrachtet, die das Primärergebnis nach PTCA beeinflussen (Stenosemorphologie, Dissektion, Anzahl implantierter Stents, Bypass).

Verglichen werden alle elektiven Koronarangioplastien mit und ohne Stentimplantation vor und nach Einführung der kombinierten Vorbehandlung mit ASS und Ticlopidin. Diese Arbeit befaßt sich mit den akuten PTCA-Resultaten sowie mit allen Komplikationen, die noch im Herzkatheterlabor während der PTCA, oder aber während des stationären Aufenthaltes der Patienten aufgetreten sind. Nicht untersucht werden die langfristigen Ergebnisse der Koronarangioplastie.

2 Die verwendeten Substanzen

2.1 Zur Substanz Ticlopidin

Ticlopidin enthält die Wirksubstanz Ticlopidinhydrochlorid mit der Summenformel $C_{14}H_{14}ClNS \cdot HCl$.

Ticlopidin ist eine von dem pharmazeutischen Unternehmen Sanofi Winthrop entwickelte Substanz. Ziel war es zunächst gewesen, eine Substanz für die Sekundärprophylaxe nach zerebralen Ischämien zu entwickeln. Gegenüber ASS konnte Ticlopidin die Rate zerebraler Insulte und die der Mortalität in Patienten mit stattgehabter zerebraler Ischämie signifikant senken (19, 20). Auch in der Sekundärprophylaxe nach komplettem Schlaganfall konnte der Nutzen von Ticlopidin bewiesen werden (21). Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse geriet Ticlopidin auch in den Blickpunkt der interventionellen Kardiologie zur Prophylaxe von Reokklusionen nach konventioneller PTCA und zur Vermeidung subakuter Stentthrombosen nach Stentimplantation.

Pharmakodynamik

In vitro hemmt Ticlopidin die Thrombozytenfunktion kaum. Offenbar ist es erst wirksam, wenn es durch das hepatische Cytochrom-P₄₅₀-System metabolisiert wird (22).

Ticlopidin inhibiert die erste und zweite Phase der durch Adenosindiphosphat (ADP)-induzierten Thrombozytenaggregation. Ticlopidin ist damit neben Prostazyklin (PGI₂) die einzige bekannte Substanz, die die erste Aggregationsphase als Antwort auf einen exogenen ADP-Stimulus hemmt. Dagegen wirkt ASS erst auf die zweite Phase der Aggregation.

Ticlopidin hemmt außerdem die ADP vermittelte Fibrinogenbindung an den GPIIb/IIIa-Komplex, den in der Thrombozytenmembran lokalisierten Fibrinogenrezeptor, und inhibiert so die Thrombozytenaggregation (23, 24, 25, 26). Im Gegensatz zu anderen

Thrombozytenaggregationshemmern ist Ticlopidin also kein Cyclooxygenaseinhibitor und interferiert nicht mit der Prostazyklinsynthese.

Es konnte gezeigt werden, daß Ticlopidin neben diesen Effekten des weiteren auch die Freisetzung verschiedener Faktoren aus den Thrombozyten hemmt, z. B. „platelet derived growth factor“ (PDGF), PF-4 und Beta-Thromboglobulin. Bei längerer Anwendung senkt Ticlopidin den Plasmafibrinogenspiegel um 10-25 % (24, 27, 28).

Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe wird Ticlopidin zu etwa 80-90 % resorbiert. Ticlopidin wird schnell und extensiv in der Leber metabolisiert. Steady-state-Plasmaspiegel werden nach Gabe von zweimal täglich 250 g Ticlopidin nach 7 bis 10 Tagen erreicht. Ticlopidin ist zu mehr als 98 % an Plasmaproteine gebunden. Es sind bislang 13 (aktive und inaktive) Metaboliten isoliert worden, von denen einer ein stärkerer Inhibitor der Thrombozytenfunktion ist als Ticlopidin selbst.

Die Eliminationshalbwertszeit des Ticlopidins beträgt nach einer Einzeldosis ca. 8 Stunden, während nach Gabe von 2 mal 250 mg täglich über 14 Tage die Halbwertszeit der vollständigen Elimination 96 Stunden beträgt (29). Vermutlich ist dies Folge der ticlopidinmedierten Hemmung seines eigenen hepatischen Metabolismus oder Folge einer Sättigung der involvierten metabolischen Enzyme.

Nebenwirkungen

Die Mehrzahl der unerwünschten Wirkungen treten zu Beginn der Behandlung auf, sind transient und von milder Verlaufsform. Gastrointestinale Störungen wie Diarrhoe, Nausea und Erbrechen sind unter Ticlopidin anfangs relativ häufig. Gastrointestinale Blutungen sind im Vergleich zu Hemmern der Cyclooxygenase unter Ticlopidin relativ selten.

Hämatologische Nebenwirkungen, speziell Neutropenien, können in den ersten drei Monaten der Behandlung auftreten. Sie sind reversibel, verlangen aber das sofortige Absetzen der Ticlopidinmedikation. Deshalb sind vor Beginn der Behandlung und während der ersten drei Behandlungsmonate im zweiwöchigen Abstand Kontrollen des Differentialblutbildes des Patienten erforderlich (30).

Gelegentlich kommt es zu allergischen Hautreaktionen (z. B. Exanthemen, Pruritus oder Urtikaria). Diese Nebenwirkungen sind gewöhnlich nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von elf Tagen zu sehen. Wenn die Behandlung unterbrochen wird, bilden sich die Symptome innerhalb weniger Tage zurück und treten bei einer Reexposition meist nicht wieder auf (31). Vereinzelt wurde über stark ausgeprägte Hautausschläge berichtet.

Selten sind hämorrhagische Nebenwirkungen wie Ekchymosen, Epistaxis, Hämaturie, gastrointestinale Blutungen oder eine peri- bzw. postoperativ erhöhte Blutungsneigung zu beobachten (30).

Thrombozytenfunktionshemmende Wirkung

Ticlopidin inhibiert die erste und zweite Phase der durch ADP induzierten Thrombozytenaggregation. Die ADP-antagonistische Wirkung des Ticlopidins ist insbesondere in Gefäßabschnitten, in denen das Endothel geschädigt oder atherosklerotisch verändert ist, von Bedeutung. Während im gesunden Endothel ADPasen freigesetzt werden, die anfallendes ADP zu Adenosin abbauen, ist dies bei geschädigtem Endothel nicht mehr der Fall. In dieser Situation ist also die Interaktion zwischen Gefäßendothel und Thrombozytenfunktion nicht mehr im Gleichgewicht, und vermehrt anfallendes ADP wird nur in vermindertem Maße zu Adenosin metabolisiert. Die Folge ist ein lokaler Anstieg der ADP-Konzentration im Bereich der Gefäßwand und damit eine verstärkte Stimulierung der Thrombozytenfunktion. Ticlopidin wirkt also gerade in Bereichen geschädigten Gefäßendothels der Thrombozytenaggregation entgegen. Diesen Effekt macht man sich in der interventionellen Kardiologie zunutze, führen koronare Ballondilatationen doch zunächst zu einer lokalen Schädigung des Endothels und bei Implantation eines Stents zusätzlich zu einem Fremdkörperreiz im Bereich der dilatierten Stenose (32).

2.2 Zur Substanz Azetylsalizylsäure

Azetylsalizylsäure trägt die Summenformel $C_9H_8O_4$.

Schon Hippokrates (460-377 v. Chr.) setzte zur Bekämpfung von Schmerzzuständen vorzugsweise die Rinde verschiedener Weidenarten ein. Der Pharmazeut Buchner isolierte 1828 aus einem gereinigten Extrakt der Salweidenrinde (*Salix alba*) das Salizin, das als fiebersenkendes Mittel eingesetzt wurde. Die Salizylsäure, ein Fragment des Salizins, wurde 1839 von Piria entdeckt und erstmals isoliert. Zwanzig Jahre später klärte Kolbe die chemische Struktur der Salizylsäure auf und stellte diesen Naturstoff erstmals vollsynthetisch her. 1876 wurde die antirheumatische, analgetische und antipyretische Wirkung an der Berliner Charité nachgewiesen. Im Jahre 1897 gelang es Felix Hoffmann, ein verträglicheres Derivat der Salizylsäure durch Konjugation mit Essigsäure herzustellen, die Azetylsalizylsäure. Unter dem Namen Aspirin^R wurde die Azetylsalizylsäure 1899 als Präparat zur Behandlung von Fieber und Schmerzen von der Firma Bayer auf den Markt gebracht.

Erst 1971 beschrieb John Vane die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Salizylate und erklärte somit deren entzündungshemmende Wirkung. Ebenfalls 1971 wiesen auf dieser Basis die Forscher Smith und Willis die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Azetylsalizylsäure nach. Heute ist Azetylsalizylsäure eine zur Ischämieprophylaxe etablierte Substanz mit weiter Indikationsstellung.

Pharmakodynamik

Azetylsalizylsäure wird in der Leber rasch zur Salizylsäure metabolisiert, daher kann die Wirkung von Azetylsalizylsäure nicht von der von Salizylsäure getrennt werden. Beide Substanzen senken die Prostaglandinbiosynthese über eine Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase, das die Umwandlung von Arachidonsäure in die Endoperoxide PGG₂ und PGH₂ vermittelt. Diese beiden Endoperoxide sind Vorläufer der Prostaglandinsynthese.

Über die Hemmung der Prostaglandinbiosynthese werden die analgetische, antiphlogistisch-antirheumatische und thrombozytenaggregationshemmende Wirkung vermittelt. Im Gegensatz zu diesen Wirkungen erfolgt die antipyretische Wirkung überwiegend über einen Angriff im Zentralnervensystem.

Pharmakokinetik

Bei oraler Applikation wird Azetylsalizylsäure rasch und nahezu vollständig im Magen und oberen Dünndarm resorbiert. Sie verteilt sich im gesamten Extrazellulärraum und zum Teil auch intrazellulär. Sie wird in der Magenschleimhaut und in der Leber durch Esterasen rasch zu Salizylsäure metabolisiert. Die Leber transformiert Salizylsäure weiter zu Salizylursäure und Glucuroniden.

Die Halbwertszeit der Salizylsäure beträgt 2-3 Stunden. Die Plasmaeiweißbindung der Azetylsalizylsäure ist gering, Salizylsäure aber wird zu 80-90 % gebunden.

Salizylsäure und ihre Metaboliten werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden, der Anteil an freier Salizylsäure im Urin hängt aber stark vom pH des Urins ab und schwankt zwischen 5 % im sauren und bis zu 85 % im alkalischen Urin.

Nebenwirkungen

Die wichtigsten Nebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt. Bei bis zu 70 % aller Patienten kommt es zu Blutverlusten, die jedoch meist klinisch unbedeutend sind. Bei Langzeittherapie kann es jedoch infolge von Blutverlust zur Eisenmangelanämie kommen. Nicht selten kommt es zu Übelkeit und Erbrechen durch Reizung der Magenschleimhaut.

Nach wiederholten hohen Dosen beobachtet man zentralnervöse Störungen (den sogenannten Salicylismus). Es kommt zu Schwindel, Ohrgeräuschen, Schwerhörigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Diese Nebenwirkungen verschwinden bei Dosisreduktion.

Relativ selten kommt es vorwiegend bei Frauen mittleren Alters zur Überempfindlichkeitsreaktion. Sie äußert sich oft als leichte vasomotorische Rhinitis, Urticaria oder Blutdruckabfall, kann jedoch in seltenen Fällen auch zum vasomotorischen Schock führen.

Niedrige Dosen (bis zu 2 g täglich) von Azetylsalizylsäure erhöhen den Harnsäurespiegel im Plasma, während hohe Dosen (über 4 g täglich) den Harnsäurespiegel senken (33).

Thrombozytenaggregationshemmende und vasomotorische Wirkung

Die Wirkung der Azetylsalizylsäure wird über die Hemmung der Prostaglandinbiosynthese vermittelt. Bezogen auf die thrombozytenaggregationshemmende und vasomotorische Wirkung kommen dem in den Thrombozyten gebildeten Thromboxan A₂ sowie dem im Gefäßendothel gebildeten Prostacyclin entscheidende Rollen zu.

Thromboxan A₂ wirkt thrombozytenaggregationsfördernd und vasokonstriktiv. Prostacyclin hemmt die Thrombozytenaggregation und erweitert die Gefäße. Durch Hemmung der Cyclooxygenase durch Azetylsalizylsäure wird die Bildung dieser beiden Prostaglandine gehemmt. In therapeutischer Dosierung überwiegt aber die Hemmung der Thromboxan A₂-Synthese und die dadurch vermittelte Hemmung der Thrombozytenaggregation und die Vasodilatation.

Hierfür gibt es zwei entscheidende Gründe. Der erste Grund liegt im Enzym Cyclooxygenase. Zwar wird das Enzym sowohl im Gefäßendothel als auch in Thrombozyten irreversibel gehemmt, jedoch besitzen die Gefäßendothelzellen im Gegensatz zum Thrombozyten einen Zellkern und sind damit in der Lage, das blockierte Enzym in kurzer Zeit neu zu bilden. Damit ist der Prostacyclinmangel im Gefäßendothel schnell und vollständig reversibel. So ist letztendlich die über Thromboxan A₂-Mangel vermittelte Wirkung der Azetylsalizylsäure entscheidend, d. h. es überwiegt eine Thrombozytenaggregationshemmung und Vasodilatation. Der zweite Grund ist ganz anderer Art. Die Wirkung der Azetylsalizylsäure auf die Thrombozyten beginnt schon unmittelbar nach Resorption und Aufnahme ins Pfortaderblut. Zu diesem Zeitpunkt hat Azetylsalizylsäure jedoch noch keine systemische Wirkung, da sich die systemische Wirkung erst nach der Leberpassage entfaltet.

Durch die Wahl einer entsprechenden Dosierung kann also die Thrombozytenaggregation selektiv gehemmt werden.

3 Medikation im zugrundeliegenden Patientengut

Bei allen Patienten war bereits nach der zuvorigen invasiven Diagnostik eine Therapie mit 100mg Azetylsalizylsäure p. o. täglich eingeleitet worden. Zu Beginn der PTCA erhielten alle Patienten einen Bolus von 10.000 IE Heparin intraarteriell, gefolgt von 1.000 IE Heparin/h i.v., modifiziert je nach PTT (Zielwert: 2-2,5fach der Norm) bis zum Ziehen der arteriellen Schleuse am nächsten Tag.

In den Jahren 1993 und 1994 wurden die Patienten nach erfolgter Stentimplantation mit einem Cumarinderivat behandelt. Dabei wurde die Marcumarisierung am Tage der Stentimplantation begonnen und die Heparinisierung überlappend bis zum Erreichen eines effektiven Quick-Wertes (15-30 %, entsprechend einer INR von 2-3) beibehalten. Wurde kein Stent implantiert, wurde lediglich die Azetylsalizylsäuremedikation fortgesetzt. 1995 wurden die Patienten in der Regel ab einem Tag vor dem geplanten Eingriff mit 100 mg ASS und zweimal 250 mg Ticlopidin behandelt, unabhängig davon, ob eine Stentimplantation geplant war, da dies in den meisten Fällen intraoperativ entschieden wurde. Bei erfolgter Stentimplantation wurde die Ticlopidinmedikation für drei Monate fortgesetzt, die Azetylsalizylsäuremedikation wurde auf Lebenszeit fortgesetzt. Wurde kein Stent implantiert, so wurde lediglich die Azetylsalizylsäuremedikation fortgesetzt.

4 Untersuchungsgut und Methodik

4.1 Untersuchungsgut: Basisdaten der Patienten

In diese Studie fließen von den Koronarangioplastien der Jahre 1993 bis 1995 alle konsekutiven elektiven Eingriffe ein. Notfälle (akute Myokardinfarkte, instabile Angina pectoris) wurden aufgrund der fehlenden Vorbehandlung nicht in diese Arbeit aufgenommen.

Entsprechend werden von 1280 Koronarangioplastien der Jahre 1993 und 1994 alle elektiven Eingriffe (n=1109) eingeschlossen, ebenso alle 843 elektiven Interventionen von den 947 Eingriffen in 1995 (n=843).

4.2 Gruppenbildung

In diese Studie fließen alle Patienten ein, die in den Jahren 1993 und 1994 bzw. 1995 einer elektiven PTCA unterzogen worden sind; weiterhin werden die beiden Gruppen nochmals in Untergruppen unterteilt, in denen diejenigen Patienten mit von den Patienten ohne erfolgte Stentimplantation unterschieden werden.

Die diesen Hauptvariablen zugrundeliegende Gruppeneinteilung zeigt Tabelle 1:

<i>Gruppe</i>	<i>Hauptvariablen</i>
Gruppe A0	elektive PTCA Zeitraum 01.01.1993 bis 31.12.1994 (A) keinen Stent erhalten (0) Medikation: 100 mg ASS
Gruppe AS	elektive PTCA Zeitraum 01.01.1993 bis 31.12.1994 (A) Stent erhalten (S) Medikation: 100 mg ASS, Marcumar nach INR
Gruppe B0	elektive PTCA Zeitraum 01.01.1995 bis 31.12.1995 (B) keinen Stent erhalten (0) Medikation: 100 mg ASS, einmalig vor PTCA 2 x 250 mg Ticlopidin
Gruppe BS	elektive PTCA Zeitraum 01.01.1995 bis 31.12.1995 (B) Stent erhalten (S) Medikation: 100 mg ASS, 2 x 250 mg Ticlopidin tgl. für 3 Monate

Tabelle 1: Gruppeneinteilung nach Hauptvariablen

4.3 Ablauf der Datenerfassung

Diese Arbeit basiert auf Daten, die im Zeitraum 01.01.1993 bis 31.12.1995 in der Herzkatheter-Datenbank und PTCA-Datenbank der Medizinischen Klinik I der Uniklinik der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen im Rahmen der PTCA-Interventionen erfasst wurden. Die Daten wurden auf einem dbase^R-Datenbanksystem der Firma Microsoft erfasst.

Der Ablauf der Datenerfassung erfolgte nach folgendem Prinzip: Die demographischen Patientendaten sowie weitere relevante Daten (z. B. Vorerkrankungen) wurden zu Beginn der Intervention erfaßt. Die relevanten Daten jeder Koronarangioplastie wurden vor, während und nach der PTCA-Behandlung des Patienten am Rechner des Herzkatheter-Labors erfaßt. Ein Teil der Daten wurde direkt über Hardware-Schnittstellen in die Datenbank übertragen (Dilatationsdauer und -druck, Kontrastmittelmenge). Die Daten der Koronarangioplastie, des Ablaufs des Eingriffes, der intraoperativ auftretenden und der unmittelbar postoperativ noch im Herzkatheterlabor auftretenden Komplikationen wurden direkt im Herzkatheterlabor elektronisch dokumentiert. Desweiteren wurde ein sogenannter „Rücklaufbogen“ im Herzkatheterlabor ausgefüllt, der zusammen mit der Patientenakte den Patienten auf die Station begleitete. Traten dort, also während des stationären Aufenthaltes, Komplikationen auf, so wurden diese vom Stationsarzt im Rücklaufbogen erfaßt. Dieser Rücklaufbogen gelangte nach der Entlassung des Patienten wieder ins Herzkatheterlabor, wo aufgetretene Spätkomplikationen in der Datenbank nacherfaßt wurden.

Die ursprünglich in einem dbase^R-Datenbanksystem der Firma Microsoft erfaßten Daten wurden im Rahmen dieser Arbeit in eine Windows^R-basierte Access^R-Datenbank der Firma Microsoft konvertiert und ausgewertet. Die so gewonnenen Daten dienen als Grundlage der vorliegenden Arbeit.

4.4 Statistische Analyse

Die diskreten Daten der Gruppen A und B sowie der Untergruppen A0, AS, B0 und BS wurden mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests miteinander verglichen. Signifikanz wurde ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ angenommen. Die jeweils errechnete Irrtumswahrscheinlichkeit ist bei den entsprechenden Ergebnissen explizit angegeben. Die statistische Analyse erfolgte unter Nutzung der Windows^R-basierten Tabellenkalkulation Excel^R.

4.5 Zielkriterien für die Fragestellung der Arbeit

Zielkriterien für die Fragestellung der Arbeit sind die primäre Erfolgsrate, kardiale Komplikationen, d. h. Myokardinfarkte, Exitus und Bypassoperationen, Reinterventionen, subakute Stentthrombosen sowie Blutungskomplikationen und thromboembolische Komplikationen. Diese werden im folgenden Kapitel definiert und voneinander abgegrenzt.

Als *primäre Erfolgsrate* gilt die angiographisch sichtbare Durchmesserverbesserung um mehr als 20 % und eine Reststenose von weniger als 50 % der Ausgangstenose ohne Komplikationen während der PTCA.

4.6 Definition aufgetretener Komplikationen

Die Komplikationen werden in Gruppen zusammengefaßt.

Als *reversible Frühkomplikationen* werden allergische Reaktionen auf das Kontrastmittel oder ein verabreichtes Medikament und transitorische neurologische Symptome (neurologische Defizite, die innerhalb von 24 Stunden vollständig reversibel sind) zusammengefaßt.

Als *periprozedurale Komplikationen* werden passagere therapiebedürftige höhergradige Herzrhythmusstörungen und relevante Abfälle des arteriellen Drucks während des PTCA-Eingriffs (katecholaminpflichtig) aufgeführt.

Die Komplikation *Blutbildveränderung* bezeichnet eine Neutrophilenzahl $< 1.500/\text{mm}^3$ bzw. eine Thrombozytenzahl $< 100.000/\text{mm}^3$, die ein Absetzen des Ticlopidins erforderlich machen.

Unter *Reintervention* werden alle Re-PTCA's am gleichen Gefäßabschnitt noch während des stationären Aufenthaltes nach Verlassen des Herzkatheterlabors zusammengefaßt.

Der *Myokardinfarkt* ist definiert als neu aufgetretene Q-Zacke im EKG und/oder typischer Anstieg der Serum-Kreatininkinase über das 2-fache der Norm mit einem Anteil der CK-MB größer 10 % und/oder typischer Klinik.

ACVB (aorto-coronarer Venenbypass) umfaßt akute Koronarokklusionen im Herzkatheterlabor sowie Stentverlust im Koronargefäß, die der notfallmäßigen Zuführung des Patienten zur Herzchirurgie zur aortokoronaren Bypassoperation bedürfen.

Gesondert aufgeführt wird unter *Stentverlust* nochmals der Anteil der chirurgischen Eingriffe, die aufgrund eines Stentverlustes notwendig wurden. Als *Stentverlust* wird hierbei der Verlust des Stents im Bereich des Katheterweges außerhalb der geplanten Lage bezeichnet; hierbei kann der Stent expandiert oder noch nicht entfaltet sein.

Blutung umfaßt Hämatome im Bereich der Punktionsstelle mit einem Durchmesser von mehr als 5 cm, Aneurysmata spuria, gastrointestinale Blutungen und relevanter Abfall des Hämatokrits. Unter *interventionspflichtiger Blutung* werden eventuelle operative Hämatomausräumungen sowie erforderliche Bluttransfusionen erfaßt.

Thromboembolie bezeichnet Thrombosen der tiefen Beinvenen, Lungenembolien sowie arterielle Thromboembolien.

Flußreduktion/Okklusion ist definiert als ischämisches Ereignis, das koronarangiographisch und/oder symptomatisch zur Darstellung kommt, jedoch nicht zur Auslösung eines Myokardinfarktes führt.

Unter *Exitus* wird Tod im Herzkatheterlabor oder Tod während des stationären Aufenthaltes zusammengefaßt.

Eine *subakute Stentthrombose* wird definiert als periprozedurales Auftreten eines intraluminalen Füllungsdefektes innerhalb des Stents mit konsekutivem reduziertem anterogradem Blutfluß. Bei fehlendem angiographischem Nachweis einer subakuten Stentthrombose wurde diese bei akutem Auftreten von Angina pectoris mit persistierenden

EKG-Veränderungen im Versorgungsgebiet der dilatierten Stenose, oder bei Exitus ohne nachgewiesene andere Ursache angenommen.

5 Ergebnisse

5.1 Demographische Daten

Diese retrospektive Studie beinhaltet insgesamt 1952 Patienten, aufgeteilt in die Gruppen A (n=1109) und B (n=843) (Tabelle 2).

<i>Gruppe</i>	<i>A</i>	<i>B</i>
gesamt	1109 (59 $\pm$ 9, 30-88)	843 (59 $\pm$ 9, 31-82)
männlich (Alter)	855 (58 $\pm$ 9, 30-88)	696 (59 $\pm$ 9, 32-82)
% der Gesamtgruppe	77,0 %	82,6 %
weiblich (Alter)	254 (63 $\pm$ 9, 37-81)	147 (64 $\pm$ 9, 31-82)
% der Gesamtgruppe	23,0 %	17,4 %

Tabelle 2: Altersstruktur und Geschlechtsverteilung (Gruppe A und B)

Gruppe B umfaßt signifikant ($p < 0.005$) weniger Frauen als Gruppe A. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt je nach Gruppe zwischen 58 Jahren (Männer Gruppe A) und 64 Jahren (Frauen Gruppe B), das männliche Durchschnittsalter der beiden Patientenkollektive ist jeweils um fünf Lebensjahre niedriger.

Eine weitere Differenzierung in die Untergruppen A0 (n=1089), AS (n=20), B0 (n=693) und BS (n=150) zeigt Tabelle 3:

<i>Gruppe</i>	<i>A0</i>	<i>AS</i> <i>(Stent)</i>	<i>B0</i>	<i>BS</i> <i>(Stent)</i>
gesamt	1089	20	693	150
Männlich (Alter)	841 (58±9)	14 (58±6)	567 (59±9)	129 (57±10)
% der Gesamtgruppe	77,2 %	70,0 %	81,8 %	86,0 %
Weiblich (Alter)	248 (63±9)	6 (64±10)	126 (64±9)	21 (62±10)
% der Gesamtgruppe	22,8 %	30,0 %	18,2 %	14,0 %

Tabelle 3: Altersstruktur und Geschlechtsverteilung (Gruppen A0, AS, B0, BS)

In Gruppe B0 ist der Anteil männlichen Geschlechts 81,8 %, innerhalb der Gruppe BS beträgt der Anteil 86,0 %. Tendenziell wurde also bei männlichen Patienten häufiger ein Stent implantiert als bei weiblichen Patienten.

Signifikante Unterschiede bezüglich der demographischen Daten finden sich zwischen den Gruppen A und B nicht.

5.2 Gefäßverteilung

Die folgende Tabelle (Tabelle 4) zeigt die Verteilung der behandelten Gefäßstenosen auf die Koronargefäßabschnitte:

	<i>Gruppe A</i> (n=1109)		<i>Gruppe B</i> (n=843)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
RIVA	448	41,1 %	302	35,8 %
RCA	353	31,8 %	262	31,1 %
RCX	218	19,7 %	146	17,3 %
R. diagonalis	13	1,2 %	17	2,0 %
R. marginalis sin.	23	2,1 %	36	4,3 %
R. intermedius	22	2,0 %	12	1,4 %
Hauptstamm	2	0,2 %	1	0,1 %
Bypassgefäße	5	0,5 %	28	3,3 %
Andere	5	0,5 %	39	4,6 %

Tabelle 4: Verteilung der Koronarstenosen auf verschiedene Gefäßgebiete

Es zeigt sich eine abnehmende Tendenz der Dilatationen im Bereich des Ramus interventricularis anterior und eine signifikante Zunahme der Dilatationen im Bereich weiter distal gelegener Gefäßabschnitte (z. B. des Ramus marginalis sinister und anderer Abschnitte) oder Bypassgefäße in Gruppe B gegenüber Gruppe A ($p < 0,005$).

5.3 Stenosemorphologie

Die Einteilung der Koronargefäßläsionen erfolgt in dieser Arbeit anhand der üblichen AHA/ACC-Klassifikation (34), die drei Schweregrade unterscheidet:

Typ A Läsionen:

Dies sind Läsionen, bei denen die erwartete Erfolgsrate ≥ 85 % und das Risiko eines akuten Gefäßverschlusses niedrig ist. Diese Läsionen sind geringgradig, konzentrisch, leicht erreichbar, nicht in gebogenem Segment lokalisiert ($< 45^\circ$), glatt konturiert, und nicht oder allenfalls geringgradig verkalkt. Sie zeigen keinen Verschuß oder Thrombus, sind nicht im Bereich der Ostien lokalisiert, ein Hauptast ist nicht involviert.

Typ B Läsionen:

Dies sind Läsionen mit einer erwarteten Erfolgsrate von 60 bis 85 % und/oder einem mäßigen Risiko eines plötzlichen Gefäßverschlusses. Typ B beinhaltet alle Läsionen, die weder Typ A noch Typ C (siehe unten) zugeordnet werden können. Typ B-Läsionen werden gewöhnlich wie folgt identifiziert: Sie sind längerstreckig, exzentrisch, ihre Zugänglichkeit ist durch geringe Beteiligung eines proximalen Segmentes beeinflusst, sie sind in leicht gebogenem Segment lokalisiert ($>45^\circ$, $<90^\circ$), unregelmäßig konturiert, mäßig bis stark verkalkt, ein Thrombus ist beteiligt, und sie sind häufiger im Ostium lokalisiert. Hierzu zählen auch Läsionen im Bereich einer Bifurkation, die die Benutzung eines doppelten Führungsdrahtes erfordern, sowie totale Okklusionen <3 Monate.

Typ C Läsionen:

Diese Läsionen zeichnen sich durch eine erwartete Erfolgsrate <60 % und/oder dem Risiko einer akuten Okklusion aus, weil sie unscharf konturiert sind (>2 cm lang), sich durch eine exzessive Beteiligung proximaler Segmente auszeichnen, in einem engen Gefäßbogen ($>90^\circ$) lokalisiert sind. Zu diesen Läsionen zählen auch totale Okklusionen >3 Monate oder solche Läsionen, bei denen der Schutz von Hauptseitenästen unmöglich ist. Die Degeneration alter Bypass-Venen mit rauen Auflagerungen wird ebenfalls als Typ C-Läsion klassifiziert.

Die folgende Tabelle (Tabelle 5) zeigt die Stenosemorphologie in den Gruppen A und B gemäß AHA/ACC-Klassifikation (34):

<i>Gruppe</i> Stenostyp	<i>Gruppe A</i> (<i>n=1109</i>)		<i>Gruppe B</i> (<i>n=843</i>)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
gesamt	1109		843	
mit Angabe ges.	916	100 %	838	100 %
Typ A	154	16,8 %	61	7,3 %
Typ B	552	60,3 %	533	63,6 %
Typ C	220	24,0 %	244	29,1 %
ohne Angabe	183		5	

Tabelle 5: Stenosemorphologie in den Gruppen A und B nach AHA/ACC-Klassifikation

In Gruppe B findet sich eine signifikante Abnahme der Stenosen des Stenostyps A ($p < 0,001$) bei deutlicher Zunahme der Stenosen des Typs C (signifikant, $p < 0,05$). In Gruppe B wurden insgesamt mehr Fälle mit einer komplizierten Koronarmorphologie als in Gruppe A behandelt. Die folgende Tabelle unterteilt diesen Sachverhalt bezogen auf die Untergruppen mit und ohne Stentimplantation (Tabelle 6):

Gruppe Stenostyp	A0		AS (Stent)		B0		BS (Stent)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
gesamt	1089		20		693		150	
mit Angabe ges.	896	100 %	20	100 %	689	100 %	149	100 %
Typ A	154	17,2 %	0	0,0 %	55	8,0 %	6	4,0 %
Typ B	538	60,0 %	14	70,0 %	445	64,6 %	88	59,1 %
Typ C	214	23,8 %	6	30,0 %	189	27,4 %	55	36,9 %
keine Angabe	183		0		4		1	

Tabelle 6: Stenostypen der Gruppen A0, AS, B0 und BS nach AHA/ACC-Klassifikation

Die Stenosemorphologie ist in den Stent-Gruppen AS und BS komplexer und höhergradiger als in den Nicht-Stent-Gruppen A0 und B0. Sowohl die Fälle mit als auch die ohne Stentimplantation verschieben sich in Gruppe B gegenüber Gruppe A von Stenostyp B nach Stenostyp C. Stenostyp A ist in Gruppe B signifikant seltener als in Gruppe A ($p < 0,001$).

Entsprechend war die Stentimplantationsrate bei Läsionen des Typs C höher als bei denen des Typs B. Tabelle 7 verdeutlicht diesen Sachverhalt:

	Gruppe A	Untergruppe AS	Gruppe B	Untergruppe BS
gesamt	1109	20 (1,8 %)	843	150 (17,8 %)
Stenostyp A	154	-	61	6 (9,8 %)
Stenostyp B	552	14 (2,6 %)	533	88 (16,5 %)
Stenostyp C	220	6 (2,7 %)	244	55 (22,5 %)
o. A.	183	-	4	1

Tabelle 7: Stentimplantationsraten der Gruppen A und B

Die Stentimplantationsrate betrug 1993/94 1,8 % und im Jahr 1995 17,8 % insgesamt. Bezogen auf die Stenosemorphologie lag die Stentimplantationsrate in Gruppe A bei 2,5 % (Typ B) und 2,7 % (Typ C, $p=ns$) und in Gruppe B bei 16,5 % (Typ B) und 22,5 % (Typ C, $p<0,05$). Insbesondere in Gruppe B wurden also höhergradige Stenosen signifikant häufiger mit einem Stent versorgt.

5.4 Zusätzliche Interventionen

Die elektiven Eingriffe umfaßten in diesem Patientenkollektiv (neben konventionellen Ballondilatationen und Stentimplantationen) Rotablationen, Laserrekanalisationen und Laserangioplastien (Tabelle 8).

<i>Gruppe</i>	<i>A (n=1109)</i>	<i>B (n=843)</i>
Rotablation	10 (0,9 %)	22 (2,6 %)
Laserangioplastie/Laserrekanalisation	0 (0,0 %)	13 (1,5 %)
gesamt	10 (0,9 %)	35 (4,2 %)

Tabelle 8: Rotablationen und Eingriffe mit Laseranwendung

Rotablationen und Eingriffe mit Laseranwendung wurden in Gruppe A mit 0,9 % signifikant seltener als in Gruppe B (4,2 %) durchgeführt ($p<0,001$).

5.5 IVUS- vs. Angio-geführte Stentimplantationen

In diesem Patientenkollektiv wurden Stentimplantationen in 14,7 % bzw. 15,0 % IVUS-kontrolliert ($p=ns$, Tabelle 9).

<i>Stentimplantationen</i>	<i>IVUS-kontrolliert</i>	<i>Angiographie-kontrolliert</i>
Gruppe AS (n=20)	3 (15,0 %)	17 (85,0 %)
Gruppe BS (n=150)	22 (14,7 %)	128 (85,3 %)

Tabelle 9: IVUS- vs. Angio-geführte Stentimplantationen

5.6 Indikationen zur Stentimplantation und Stentimplantationsrate

In der überwiegenden Zahl der Elektiveingriffe wurde die Entscheidung zu einer Stentimplantation intrainerventionell gestellt. Häufigste Indikationen für die Stentimplantation waren im zugrundeliegenden Patientenkollektiv

1. ein ungenügendes Primärresultat nach konventioneller PTCA,
2. eine Dissektion nach konventioneller PTCA (drohender Verschluß),
3. eine „bail-out“-Situation nach konventioneller PTCA (totaler/subtotaler akuter Verschluß mit Flußreduktion und/oder Angina pectoris,
4. die Dilatation einer Rezidivstenose (Re-PTCA) und
5. die Dilatation eines degenerierten Bypassgefäßes (Tabelle 10).

<i>Indikation zur Stentimplantation</i>	<i>AS</i>	<i>BS</i>
gesamt	20	150
ungenügendes Primärresultat	9 (45,0 %)	59 (39,3 %)
Dissektion	0 (0,0 %)	18 (12,0 %)
„bail-out“-Situation	0 (0,0 %)	16 (10,7 %)
Dilatation einer Rezidivstenose	9 (45,0 %)	42 (28,0 %)
Dilatation einer degenerierten Bypassvene	2 (10,0 %)	15 (10,0 %)

Tabelle 10: Indikationen für eine Stentimplantation

Nur in seltenen Fällen wurde die Entscheidung zur Stentimplantation schon im Vorfeld getroffen. Dies war in diesem Kollektiv der Fall bei Stenosen koronarer Bypass-Gefäße, die zur besseren Wandstabilisierung oft planmäßig mit einem Stent versorgt werden (Tabelle 10). Außerdem wurden Koronarstenosen mit einer komplizierteren Morphologie nach AHA/ACC-Klassifikation häufiger mit einem Stent versorgt als unkomplizierte Stenosen (Tabelle 6, Tabelle 7).

5.7 Anzahl der implantierten Stents

In Gruppe AS wurde genau ein Stent pro Eingriff implantiert; dagegen wurden in Gruppe BS durchschnittlich $1,5 \pm 0,9$ Stents pro Eingriff implantiert, dabei betrug das Minimum 1 Stent, das Maximum 6 Stents pro Eingriff. Die folgende Tabelle (Tabelle 11) gibt Aufschluß über die Häufigkeitsrate der jeweils implantierten Stentanzahl:

<i>Stentanzahl</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
1	106	70,7 %
2	25	16,7 %
3	14	9,3 %
4	2	1,3 %
5	1	0,7 %
6	2	1,3 %

Tabelle 11: Anzahl der implantierten Stents in Gruppe BS

In 70,7 % der Stentimplantationen wurde genau ein Stent implantiert, in 16,7 % wurden zwei Stents und in 12,6 % der Fälle wurden drei oder mehr Stents implantiert. Tabelle 12 zeigt die Beziehung zwischen der Stenosemorphologie und der Stentanzahl.

<i>Stentanzahl</i>	<i>gesamt</i>	<i>A</i>		<i>B</i>		<i>C</i>		<i>o. A.</i>	
1	106	4	3,8 %	73	68,9 %	29	27,4 %	-	-
2	25	-	-	8	32,0 %	16	64,0 %	1	4,0 %
3	14	2	14,3 %	3	21,4 %	9	64,3 %	-	-
≥ 4	5	-	-	4	80,0 %	1	20,0 %	-	-

Tabelle 12: Beziehung zwischen Stenosemorphologie und Stentanzahl in Gruppe BS

Wie in Tabelle 11 aufgeführt, wurden in 70,7 % der Stentimplantationen in Gruppe BS nur ein Stent implantiert. Wurde nur ein Stent implantiert, war die Stenosemorphologie in 68,9 % Typ B, wurden 2 oder 3 Stents implantiert, so handelte es sich in 64,0 % bzw. 64,3 % um Stenostyp C nach AHA/ACC-Klassifikation (Tabelle 12). Bezogen auf die Stenosemorphologie war also bei komplexen Stenosen häufiger die Implantation von mehr als

einem Stent notwendig. Bei Typ C-Läsionen war signifikant häufiger die Implantation von mehr als einem Stent notwendig ($p < 0,001$).

5.8 Komplikationen

Die folgende Tabelle (Tabelle 13) zeigt die aufgetretenen Komplikationen in der Übersicht.

	<i>Gruppe A</i> (<i>n=1109</i>)		<i>Gruppe B</i> (<i>n=843</i>)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
primäre Erfolgsrate	1001	90,3 %	755	89,6 %
periprozedurale Kompl.	3	0,3 %	3	0,4 %
reversible Frühkompl.	3	0,3 %	4	0,5 %
Blutbildveränderung	0	0,0 %	0	0,0 %
Myokardinfarkt	11	1,0 %	6	0,7 %
Bypassoperation	9	0,8 %	3	0,4 %
Exitus	3	0,3 %	2	0,2 %
Reintervention	46	4,2 %	18	2,1 %
Thrombembolie	4	0,4 %	5	0,6 %
Blutung	22	2,0 %	16	1,9 %

Tabelle 13: Übersicht über aufgetretene Komplikationen in den Gruppen A und B

Die primäre Erfolgsrate betrug in Gruppe A 90,3 % ($n=1001$) und in Gruppe B 89,6 % ($n=755$) ($p=ns$).

In beiden Gruppen kam es in jeweils drei Fällen zu passageren Rhythmusstörungen während der Intervention (Gruppe A 0,3 % vs. Gruppe B 0,4 %, $p=ns$).

In Gruppe A traten drei reversible Frühkomplikationen auf (0,3 %), einmal transitorische neurologische Komplikation, zweimal Kontrastmittelallergie, in Gruppe B traten vier reversible Frühkomplikationen auf (0,5 %), zweimal Kontrastmittelallergie und zweimal Ticlopidin-Allergie ($p=ns$).

Die Komplikation Blutbildveränderung trat in allen Gruppen während des stationären Aufenthaltes, insbesondere auch in der mit Ticlopidin behandelten Gruppe in keinem Fall auf.

In Gruppe A kam es in elf Fällen (1,0 %) zu einem Myokardinfarkt, in Gruppe B trat diese Komplikation sechsmal (0,7 %) auf ($p=ns$).

In Gruppe A mußten neun Patienten (0,8 %) einer Bypassoperation zugeführt werden, in Gruppe B drei Patienten (0,4 %). Eine Bypassoperation wurde in Gruppe B in zwei Fällen aufgrund eines koronaren Stentverlustes nötig. Vergleicht man die Häufigkeiten koronarer Bypassoperationen, die nicht aufgrund dieser technischen Schwierigkeiten notwendig wurden, so ergibt sich eine signifikant geringere Anzahl von Notoperationen in Gruppe B (0,8 % in Gruppe A vs. 0,1 % in Gruppe B, $p<0,05$).

In Gruppe AS kam es zu keinem Stentverlust, in Gruppe BS kam es in drei Fällen zu einem Stentverlust, dies entspricht einem Prozentsatz von 2,0 % aller Stentimplantationen. In zwei Fällen war eine Bypassoperation mit operativer Stententfernung nötig, in einem Fall konnte der Stent in die Arteria femoralis zurückgezogen und dort operativ entfernt werden.

In Gruppe A gab es drei Todesfälle (0,3 %), in Gruppe B kam es zu zwei Todesfällen (0,2 %, $p=ns$).

In Gruppe A kam es in vier Fällen (0,4 %) zu einem thromboembolischen Geschehen, in Gruppe B kam es in fünf Fällen (0,6 %) zu einem thromboembolischen Geschehen ($p=ns$).

Die Inzidenz an Blutungskomplikationen war in beiden Kollektiven gleich. In Gruppe A kam es in 22 Fällen (2,0 %) zu einer Blutungskomplikation, in Gruppe B kam es in 16 Fällen (1,9 %) zu dieser Komplikation ($p=ns$), hier jedoch zu einem besonders schwerwiegenden Fall einer intrazerebralen Blutung (0,1 %). In Gruppe A wurde in 2 Fällen (0,2 %) eine Bluttransfusion notwendig, in Gruppe B ebenfalls (0,2 %) ($p=ns$).

Reinterventionen

Insgesamt waren in Gruppe A 46 Reinterventionen (4,2 %) notwendig, in Gruppe B mußten 18 Reinterventionen (2,1 %) durchgeführt werden (signifikant, $p<0,05$).

Ein Vergleich der Untergruppen mit und ohne kombinierte antiaggregatorische Behandlung ergibt folgendes: Die Reinterventionsrate ist signifikant reduziert in Gruppe B0 gegenüber Gruppe A0 ($p < 0,25$), in Gruppe BS ist die Reinterventionsrate ebenso gegenüber Gruppe AS reduziert ($p = \text{ns}$, Tabelle 14).

Folgendes ergibt der Vergleich der beiden Gruppen A0 und AS sowie der beiden Gruppen B0 und BS bzgl. der Reinterventionen (Tabelle 14) miteinander:

<i>Gruppe</i>	<i>A0 (n=1089)</i>	<i>AS (n=20)</i>	<i>B0 (n=693)</i>	<i>BS (n=150)</i>
Reinterventionen	44	2	15	3
Prozent	4,0 %	10,0 %	2,2 %	2,0 %

Tabelle 14: Reinterventionsraten in den Gruppen A0, AS, B0 und BS

Es zeigt sich, daß die Reinterventionsrate zwischen den Stent- und Nicht-Stentgruppen nicht signifikant unterschiedlich ist, dagegen ist die Reinterventionsrate in Gruppe B sowohl in der Untergruppe mit Stentimplantation als auch in der Untergruppe ohne Stentimplantation im Vergleich zur jeweiligen Untergruppe in Gruppe A reduziert. Bezogen auf die jeweilige Gesamtgruppe zeigt sich eine signifikante Reduktion der Reinterventionsrate in Gruppe B gegenüber Gruppe A ($p < 0,05$).

5.9 Komplikationen in Abhängigkeit von der Stenosemorphologie

Im Folgenden werden die oben aufgeführten Komplikationen nach dem Stenosetyp gemäß AHA/ACC-Klassifikation (Tabelle 15) eingeteilt:

<i>Gruppe</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>A</i>	<i>B</i>
Stenose	A	A	B	B	C	C	o. A.	o. A.
<i>Anzahl</i>	154 (13,9 %)	61 (7,2 %)	552 (49,8 %)	533 (63,2 %)	220 (19,8 %)	244 (28,9 %)	183 (16,5 %)	5 (0,6 %)
<i>Erfolg</i>	138 (89,6 %)	58 (95,1 %)	528 (95,7 %)	487 (91,4 %)	182 (82,7 %)	193 (79,1 %)	163 (89,1 %)	1 (20,0 %)
<i>periproz.</i> <i>Kompl.</i>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,4 %)	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)	3 (1,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
<i>rev.</i> <i>Frühk.</i>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	2 (0,9 %)	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
<i>Infarkt</i>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	7 (1,3 %)	3 (0,6 %)	2 (0,9 %)	3 (1,2 %)	2 (1,1 %)	0 (0,0 %)
<i>Bypass-</i> <i>OP</i>	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)	4 (0,7 %)	1 (0,2 %)	2 (0,9 %)	2 (0,8 %)	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
<i>Stent-</i> <i>verlust</i>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,4 %)	0 (0,0 %)	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
<i>Exitus</i>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,4 %)	2 (0,9 %)	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
<i>Throm-</i> <i>boemb..</i>	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)	2 (0,4 %)	3 (0,6 %)	1 (0,5 %)	2 (0,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
<i>Blutung</i>	0 (0,0 %)	3 (4,9 %)	12 (2,2 %)	10 (1,9 %)	5 (2,3 %)	3 (1,2 %)	5 (2,7 %)	0 (0,0 %)
<i>interv.-</i> <i>pfl. Bl.</i>	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
<i>Re-PTCA</i>	1 (0,6 %)	1 (1,6 %)	15 (2,7 %)	11 (2,1 %)	7 (3,2 %)	7 (2,9 %)	23 (12,6 %)	0 (0,0 %)

Tabelle 15: Komplikationen, aufgeschlüsselt nach Stenosemorphologie

In beiden Gruppen sinkt die Anzahl der *primär erfolgreichen Dilatationen* mit zunehmend komplizierter Morphologie der Stenose (*Gruppe A*: Typ A: 89,6 %, Typ B: 95,7 %, Typ C: 82,7 %; *Gruppe B*: Typ A: 95,1 %, Typ B: 91,4 %, Typ C: 79,1 %).

Schlüsselt man diese Raten in die Untergruppen mit und ohne Stentimplantation auf, so zeigt sich eine signifikant höhere Erfolgsrate in den Stentgruppen AS und BS als in den Nicht-Stentgruppen A0 und B0 (*Gruppe A*: 95,0 % vs. 90,2 %, n. s. bzw. *Gruppe B*: 94,7 % vs. 88,0 %, signifikant, $p < 0,05$). In den Stentgruppen ist die primäre Erfolgsrate also höher. Selbst bei Stenosemorphologie C nach AHA/ACC-Klassifikation wird in Gruppe B durch die Implantation eines Stents eine signifikant bessere primäre Erfolgsrate erzielt (92,7 % vs. 77,3 %, signifikant, $p < 0,025$). Es fällt auf, daß die Erfolgsrate weiterhin deutlich von der Stenosemorphologie abhängig ist (Tabelle 16).

	<i>A0</i>		<i>AS (Stent)</i>		<i>B0</i>		<i>BS (Stent)</i>	
	gesamt	erfolgr.	gesamt	erfolgr.	gesamt	erfolgr.	gesamt	erfolgr.
gesamt	1089	982 (90,2 %)	20	19 (95,0 %)	693	613 (88,0 %)	150	142 (94,7 %)
Typ A	154	138 (89,7 %)	-	-	55	54 (98,2 %)	6	6 (100 %)
Typ B	538	504 (93,7 %)	14	14 (100 %)	445	412 (92,6 %)	88	85 (96,6 %)
Typ C	214	177 (82,7 %)	6	5 (83,3 %)	189	146 (77,3 %)	55	51 (92,7 %)
o. A.	183				4		1	

Tabelle 16: Primäre Erfolgsrate in Abhängigkeit von der Stenosemorphologie

Die Erfolgsrate ist in den Nicht-Stentgruppen bei komplizierter Stenosemorphologie deutlich geringer als in den Nicht-Stentgruppen mit unkomplizierter Stenosemorphologie. In Gruppe A0 beträgt die primäre Erfolgsrate 93,7 % bei Stenosemorphologie B und 82,7 % bei Stenosemorphologie C (signifikant, $p < 0,001$). In Gruppe B0 waren 92,6 % der Eingriffe primär erfolgreich bei Stenosemorphologie B und 77,3 % bei Stenosemorphologie C

(signifikant, $p < 0,001$). Es besteht also eine Abhängigkeit der primären Erfolgsrate von der Stenosemorphologie.

Diese Abhängigkeit der primären Erfolgsrate von der Stenosemorphologie zeigt sich in den Stentgruppen nicht. Der Unterschied in der primären Erfolgsrate zwischen Stenosemorphologie B und C deutet sich in Gruppe AS nur tendenziell an, in Gruppe BS besteht keine Signifikanz.

Periprozedurale Komplikationen treten unabhängig von der Stenosemorphologie auf.

Reversible Frühkomplikationen sind ebenfalls unabhängig von der Stenosemorphologie.

Myokardinfarkte sind häufiger bei komplizierterem Stenosetyp. Bezogen auf Typ A trat in beiden Gruppen kein Infarkt auf, neun Infarkte traten in Gruppe A bezogen auf Typ B-Stenosen ($n=7$, 1,3 %) und Typ C-Stenosen ($n=2$, 0,9 %) auf, sechs Infarkte traten in Gruppe B auf, drei bei Stenosetyp B (0,6 %) und drei bei Stenosetyp C (1,2 %). Bei Patienten mit Stenosetyp A trat kein Todesfall auf, je zwei Todesfälle traten bei komplexerer Stenosemorphologie auf, zwei in Gruppe A (0,9 %, Typ C) und zwei in Gruppe B (0,4 %, Typ B). Die Häufigkeit aortokoronarer *Bypassoperationen* war in diesem Kollektiv unabhängig von der Stenosemorphologie. In Gruppe A mußten neun Patienten (0,8 %) einer Bypassoperation zugeführt werden, dabei handelte es sich einmal um eine Stenose des Typs A (0,6 %), viermal um Typ B-Stenosen (0,7 %) und zweimal um Typ C-Stenosen (0,9 %, $p=ns$). In Gruppe B mußten 3 Patienten (0,4 %) einer Bypassoperation zugeführt werden, dabei handelte es sich einmal um Stenosetyp B (0,2 %) und zweimal um Stenosen des Typs C (0,8 %). Ein Bypassoperation wurde in dieser Gruppe in zwei Fällen aufgrund eines koronaren Stentverlustes nötig. Auch bei Einrechnung dieser Fälle ist die Häufigkeit einer Bypassoperation unabhängig von der Stenosemorphologie. *Blutungskomplikationen* und *Thromboembolien* zeigen keine Abhängigkeit vom Stenosetyp.

Die *Reinterventionsrate* zeigt eine deutliche Abhängigkeit von der Stenosemorphologie. In Gruppe A wurde bezogen auf Typ A-Stenosen eine Reintervention (0,6 %) nötig, bezogen auf Typ B-Stenosen wurden 15 Reinterventionen (2,7 %) und bezogen auf Typ C-Stenosen wurden sieben Reinterventionen (3,2 %) durchgeführt (signifikant, $p < 0,1$). In Gruppe B waren entsprechend eine Reintervention (1,6 %, Typ A-Stenose), elf Reinterventionen (2,1 %, Typ B-Stenose) und sieben Reinterventionen (2,9 %, Typ C-Stenose) notwendig (signifikant,

p<0,1). Insgesamt sind Stenosen der Typen B und C mit einem höheren Komplikationsrisiko behaftet, hierzu tragen insbesondere die höheren Raten an notwendigen Reinterventionen bei.

5.10 Subakute Stentthrombose

Unter der Vorbehandlung mit Ticlopidin und ASS und konsekutiver Stentimplantation (Gruppe BS) betrug die primäre Erfolgsrate 94,7 %. In 3,3 % der Fälle kam es in dieser Gruppe zu einer subakuten Stentthrombose innerhalb des klinischen Aufenthaltes. Tabelle 17 stellt diesen Sachverhalt bezogen auf die Indikationen für eine Stentimplantation (vergl. 5.6) dar:

<i>Indikation zur Stentimplantation</i>	<i>gesamt</i>	<i>primär erfolgreich</i>	<i>SST</i>
<i>gesamt</i>	150	142 (94,7 %)	5 (3,3 %)
ungenügendes Primärergebnis	59	56 (94,9 %)	2 (3,4 %)
Dissektion	34	33 (97,1 %)	0 (0,0 %)
„bail-out“-Situation	16	15 (93,8 %)	1 (6,3 %)
Rezidivstenose	42	41 (97,6 %)	2 (4,8 %)
degenerierte Bypassvenen	15	12 (80,0 %)	0 (0,0 %)

Tabelle 17: Subakute Stentthrombose (SST) in Gruppe BS

Eine Abhängigkeit des Auftretens einer subakuten Stentthrombose von der Indikation zur Stentimplantation zeigt sich nicht. Die folgende Tabelle (Tabelle 18) zeigt Einzelheiten bezüglich der fünf Patienten, bei denen eine Stentthrombose aufgetreten war.

<i>SST-Nr.</i>	<i>Stenose</i> typ	<i>Stentanzahl</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>Indikation</i>
1	C1	1	männlich	Rezidivstenose
2	C1	1	männlich	„bail-out“-Situation
3	B1	1	männlich	ungenügendes Primärresultat
4	C1	1	männlich	Rezidivstenose
5	o. A.	2	männlich	ungenügendes Primärresultat

Tabelle 18: Klinische und angiographische Informationen der Patienten mit SST

Vergleicht man diese individuellen Daten mit der Verteilung der Stentimplantationen auf die verschiedenen Stenose

typen, so zeigt sich ein erhöhtes Risiko des Auftretens einer subakuten Stentthrombose bei komplizierter Stenosemorphologie. In diesem Kollektiv war genau ein Stent am häufigsten bei Typ B-Stenosen implantiert worden (68,7 % der Fälle), eine subakute Stentthrombose nach Implantation von genau einem Stent trat in einem Fall (25,0 % der subakuten Stentthrombosen bei genau einem Stent) bei einer Typ B-Stenose, in drei Fällen nach Implantation in Typ C-Stenosen auf (75,0 % der subakuten Stentthrombosen bei genau einem Stent). Diese Ergebnisse sind nicht signifikant. Bei einem derart seltenen Auftreten einer subakuten Stentthrombose als Komplikation nach Stentimplantation kann ein häufigeres Auftreten einer subakuten Stentthrombose bei komplizierter Stenosemorphologie nur spekuliert werden.

Bezüglich der Indikation zur Stentimplantation wurde die Stentimplantation in diesem Patientenkollektiv in 16 Fällen auf Grund einer „bail-out“-Situation durchgeführt. Hier entwickelte ein Patient (6,3 %) eine subakuten Stentthrombose. Aufgrund der kleinen Zahl einer subakuten Stentthrombose im Rahmen der relativ kleinen Untergruppe mit Stentimplantation gegenüber größeren Multicenter-Studien kann das Risiko der Entwicklung einer subakuten Stentthrombose hier nicht sicher detektiert werden. Es besteht keine Signifikanz.

5.11 Kardiale Komplikationen

In Gruppe A (n=1109) traten 69 kardiale Komplikationen auf, in Gruppe B (n=843) 34 kardiale Komplikationen, hierbei sind subakute Stentthrombosen eingerechnet ($p < 0,05$, Tabelle 19).

<i>Komplikation</i>	<i>Gruppe A (n=1109)</i>	<i>Gruppe B (n=843)</i>
Myokardinfarkt	11 (1,0 %)	6 (0,7 %)
Bypassoperation	9 (0,8 %)	3 (0,4 %)
Tod	3 (0,3 %)	2 (0,2 %)
Reintervention	46 (4,2 %)	18 (2,1 %)
Subakute Stentthrombose	0 (0,0 %)	5 (0,6 %)
kardiale Komplikationen ges.	69 (8,2 %)	34 (4,0 %)

Tabelle 19: Kardiale Komplikationen in den Gruppen A und B

Diagramm 1 stellt die relative Häufigkeit kardialer Komplikationen dar:

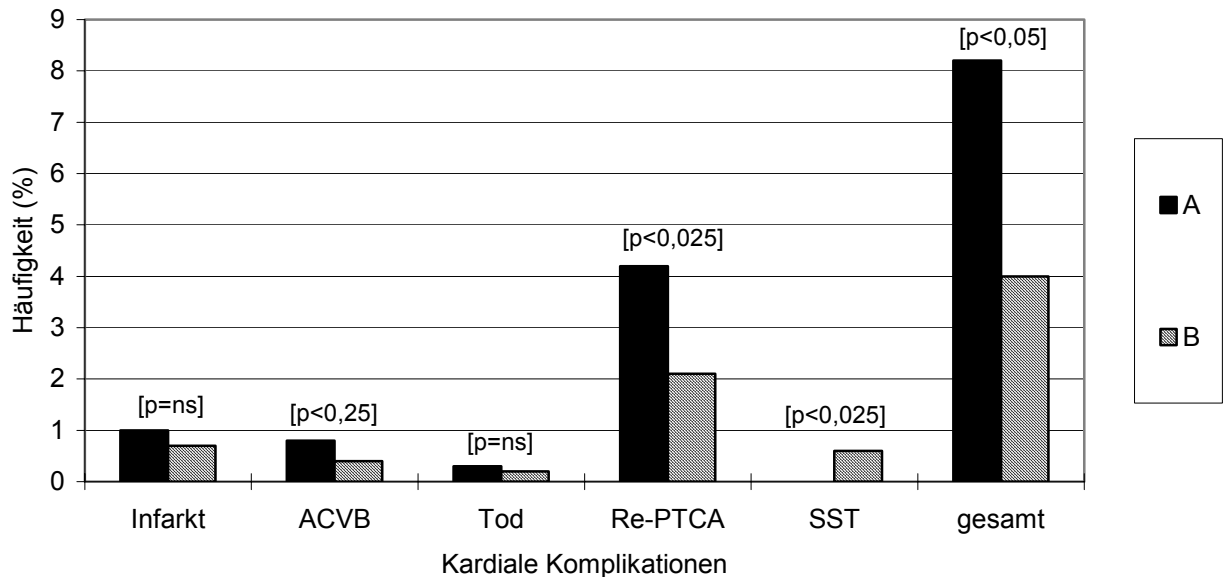


Diagramm 1: Relative Häufigkeit kardialer Komplikationen in den Gruppen A und B

Insgesamt konnten in Gruppe A 91,8 % und in Gruppe B, der Gruppe mit der kombinierten Vorbehandlung mit Ticlopidin und ASS verbunden mit einer hohen Stentimplantationsrate von 17,8 %, 96,0 % der Patienten ohne Auftreten einer kardialen Komplikation entlassen werden (signifikant, $p < 0,05$). Dies ist insbesondere auf eine signifikant reduzierte Anzahl notwendiger Reinterventionen (Reinterventionen und Bypassoperationen), weiterhin auf eine reduzierte Anzahl von Myokardinfarkten zurückzuführen.

In Gruppe B, der Gruppe mit der signifikant komplizierteren Stenosemorphologie, einer erhöhten Rate notwendiger multipler Stentimplantationen und einer Tendenz zur Behandlung weiter distal gelegener Stenosen mit geringerem Diameter ist durch eine kombinierte Vorbehandlung mit Ticlopidin und ASS und den Verzicht auf eine orale Antikoagulationsbehandlung mit einer Stentthromboserate von 3,3 % zu rechnen.

Demgegenüber steht eine vergleichbare Rate an Blutungskomplikationen von 2,0 % in Gruppe A und 1,9 % in Gruppe B ($p=ns$).

6 Diskussion

6.1 Aufgabenstellung

In dieser Arbeit wurde das Auftreten von Krankenhauskomplikationen (primäre Erfolgsrate, periprozedurale Komplikationen, Myokardinfarkte, Tod, notwendige Bypassoperationen und Reinterventionen, Blutungskomplikationen und thromboembolische Komplikationen) nach konventioneller Ballonangioplastie und zusätzlich das Auftreten subakuter Stentthrombosen nach Stentimplantation unter zwei verschiedenen medikamentösen Regimen untersucht. Es soll eine Aussage getroffen werden, ob die kombinierte Vorbehandlung mit Ticlopidin und ASS bei allen Patienten verbunden mit einer hohen Stentimplantationsrate im Gegensatz zu ASS alleine effektiv ist zur Reduktion von Reokklusionen und subakuten Stentthrombosen bei einer gleichzeitig akzeptablen Komplikations- und Nebenwirkungsrate.

6.2 Diskussion der Methoden

In den dieser Arbeit zugrunde liegenden Datenbanken erfolgte die Datenerfassung ohne Ausrichtung auf eine bestimmte Fragestellung. Eine Auswertung kann sich zunächst nur auf das vorhandene Datenmaterial, in zweiter Linie auf eine durch Aktenstudium erweiterte Datenbasis stützen. Auch diese Erweiterung kann nur solche Informationen erfassen, die in den Patientenakten dokumentiert wurden. In einigen Fällen wurden Komplikationen zwar qualitativ erfaßt, ließen sich jedoch nicht exakt in ihrem jeweiligen Ausmaß quantifizieren. Die Auswertung des vorliegenden Datenmaterials bezieht sich daher ganz überwiegend auf diskrete Werte, kontinuierliche Variablen, z. B. Diameterangaben in Millimetern, werden daher nicht ausgewertet.

Die Erfassung der Daten durch das Team des Herzkatheterlabors erfolgte sehr sorgfältig und bis auf fehlende Diameterangaben und Stenostypisierung nach AHA/ACC-Klassifikation zu

Beginn des Jahres 1993 vollständig. Diese Datenlücken wurden in den betroffenen Abfrageprozeduren explizit berücksichtigt und der Datenauswertung ausgeschlossen. In den Tabellen sind solche Werte mit den Worten „ohne Angabe“ verzeichnet.

Eine Datenauswertung erfolgt konsekutiv für alle elektiven Ballonangioplastien mit und ohne Stentimplantation des Zeitraumes Januar 1993 bis Dezember 1995. In die Auswertung gehen also keine Notfallinterventionen ein, da nur Elektiveingriffe die Planung und Durchführung einer entsprechenden Vorbehandlung mit Ticlopidin und ASS erlauben.

Die vorliegende Arbeit ist als retrospektive Studie angelegt. Eingeschlossen wurden alle elektiven PTCA's mit und ohne Stentimplantation. Auf Grund der nicht randomisierten Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Gruppen sowie der Gewinnung der Daten innerhalb verschiedener Erhebungszeiträume mit einem entsprechenden medikamentösen Regime ergeben sich unterschiedlich große Gruppen (1993/1994 - ASS: n=1109, 1995 - ASS und Ticlopidin: n=843). Aufgrund einer unterschiedlichen Stentimplantationsrate sind weiterhin die Stentgruppen sehr unterschiedlich groß (1993/1994: n=20, 1995: n=150). Aus den unterschiedlichen Erhebungszeiträumen resultiert weiterhin eine Verbesserung und Verfeinerung der Interventionstechniken („Lerneffekt“), die bei dem Vergleich der Patientenkollektive ebenfalls berücksichtigt werden muß.

Hieraus könnte sich für die vorliegende Untersuchung eine Senkung der prozedural bedingten Komplikationen im Patientenkollektiv B ergeben. Jedoch ist auch zu berücksichtigen, daß das hier untersuchte Patientenkollektiv B (1995) das erste an der Universitätsklinik Aachen ist, bei dem die Indikation zur Stentimplantation so großzügig gestellt wurde. Die Erfahrung bezüglich der speziellen prozeduralen Aspekte bei der Stentimplantation war also in jenem Zeitraum noch relativ gering.

Die Indikation zur Stentimplantation wird in jüngerer Zeit zunehmend häufiger gestellt und heute weiter gefaßt. Daher zeigt sich im Verlauf der letzten Jahre eine deutliche Zunahme der Stentimplantationsraten (1999: 83,0 %). In dieser Untersuchung lag die Stentimplantationsrate in Gruppe A bei 1,8 % und in Gruppe B bei 17,8 %. Eine derart unterschiedliche Stentimplantationsrate führt einerseits zu statistischen Problemen bei der Detektierung von Komplikationen, wie sie im Rahmen einer prospektiven randomisierten

Studie vermeidbar wäre, andererseits wird auf diese Weise die Effektivität verschiedener Behandlungskonzepte (geringe Stentimplantationsrate vs. hohe Stentimplantationsrate plus kombinierte Vorbehandlung) in Abhängigkeit von der Stenosemorphologie deutlich. Im Gegensatz zu einem randomisierten Studiendesign, in dem Läsionen randomisiert den jeweiligen Ballonangioplastie- und Stentgruppen zugeordnet werden, wurde die Entscheidung zur Stentimplantation hier in Abhängigkeit von prozeduralen Aspekten und der Stenosemorphologie gestellt.

Die Möglichkeit, bei der konventionellen PTCA im Rahmen einer „bail-out“-Situation, einer Dissektion oder einem nicht optimalen Dilatationsergebnis eine Stentimplantation anzuschließen, führt in einem retrospektiven Studiendesign dazu, daß bei diesen Patienten auch ein Stent implantiert wird. Jedoch hätten gerade diese Patienten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit Komplikationen entwickelt, wenn im Rahmen eines randomisierten Studiendesigns keine Stentimplantation erfolgt wäre, als dies bei Patienten der Fall ist, bei denen die konventionelle PTCA optimal erfolgt war. Daher ist es denkbar, daß die Verfügbarkeit der Stentimplantation in dieser Untersuchung die Rate an klinischen Ereignissen in der Angioplastiegruppe gesenkt haben könnte.

6.3 Diskussion der Ergebnisse

Basisdaten der Patienten

Das Patientenkollektiv ist bei einem Durchschnittsalter von 59 ± 9 Jahren repräsentativ für eine interventionell-kardiologische Abteilung. Der Anteil an Männern betrug in Gruppe A 77,0 % und in Gruppe B 82,6 % ($p < 0,005$). Männliches Geschlecht ist im Sinne eines vaskulären Risikofaktors in Gruppe B signifikant häufiger. Es muß im Rahmen dieser Arbeit unklar bleiben, ob sich dies auf die Ergebnisse auswirkt.

Gefäßverteilung

In dieser Arbeit zeigt sich eine abnehmende Tendenz der Dilatationen im Bereich des Ramus interventricularis anterior (RIVA) und eine signifikante Zunahme der Dilatationen im Bereich weiter distal gelegener Gefäßabschnitte mit kleinerem mittleren Diameter in Gruppe B gegenüber Gruppe A ($p < 0,005$). Der Anteil an Dilatationen im Bereich der rechten Koronararterie (RCA) sowie des Ramus circumflexus (RCX) ist in beiden Patientenkollektiven vergleichbar hoch. Methodisch bedingt war eine direkte Auswertung bezüglich der absoluten Gefäßdiameter auf Grund nicht erfaßter Diameterangaben in Millimeter im Bereich der dilatierten Läsionen nicht möglich. Dies ist insofern nachteilig, da ein kleinerer Gefäßdiameter und ein kleinerer Stentdurchmesser ($< 2,5$ mm) Risikofaktoren für das Auftreten einer subakuten Stentthrombose darstellen (8). Eine Auswertung erfolgte anhand der relativen Diameterangaben, die die Grundlage für die Bewertung des primären Erfolgs darstellen.

Zusätzliche Interventionen

Die elektiven Eingriffe umfaßten in diesem Patientenkollektiv neben konventionellen Ballondilatationen und Stentimplantationen Rotablationen (Gruppe A: 0,9 %, Gruppe B: 2,6 %), Laserrekanalisationen und Laserangioplastien (Gruppe B: 1,5 %).

Es gibt Hinweise dafür, daß durch eine Rotablation oder direktionale Atherektomie vor Stentimplantation besonders bei komplexen Läsionen das Risiko einer subakuten Stentthrombose oder chronischen Restenose gesenkt werden könnte (35). Die Untersuchung dieses Sachverhaltes war nicht Gegenstand dieser Arbeit. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv war eine Rotablation in 0,9 % - 2,6 % der Fälle erfolgt. Diese Gruppe von Patienten ist derart klein, daß ein Einfluß auf die Ergebnisse dieser Untersuchung nahezu auszuschließen ist.

Primäre Erfolgsrate

In diesem Patientenkollektiv profitierten insbesondere die Patienten von einer Stentimplantation, bei denen eine höhergradige Stenosemorphologie vorlag. Die primäre Erfolgsrate betrug in Gruppe A 90,3 % ($n=1001$) und in Gruppe B 89,6 % ($n=755$, $p=ns$). Schlüsselt man diese Raten in die Untergruppen mit und ohne Stentimplantation auf, so zeigt

sich eine signifikant höhere Erfolgsrate in den Stentgruppen AS und BS als in den Nicht-Stentgruppen A0 und B0 (Gruppe A: 95,0 % vs. 90,2 %, Gruppe B: 94,7 % vs. 88,0 %). In den Stentgruppen war die primäre Erfolgsrate also höher als in den Nicht-Stentgruppen.

Bezogen auf die Stenosemorphologie war die primäre Erfolgsrate bei höhergradigen Stenosen deutlich geringer und lag für Typ-C-Stenosen bei nur noch 77,3 %, wenn kein Stent implantiert worden war (signifikant, $p < 0,001$). Wurde jedoch ein Stent implantiert, konnten selbst bei höhergradiger Stenosemorphologie (Typ C) primäre Erfolgsraten von 92,7 % erreicht werden. Gleichzeitig war die primäre Erfolgsrate in den Stentgruppen im Gegensatz zu den Nicht-Stentgruppen nicht von der Stenosemorphologie abhängig.

Stentimplantationsrate

Entsprechend war die Stentimplantationsrate bei Stenostyp C höher als bei Stenostyp B. Komplizierte Koronarstenosen wurden zum einen primär eher mit einem Stent versorgt als einfache Koronarstenosen, zum andern wurde die intrainerventionelle Entscheidung zur Stentimplantation bei komplizierten Koronarstenosen eher gestellt. Es ist zu vermuten, daß eine vergleichbare Häufigkeit der verschiedenen Läsionstypen in beiden Gruppen das Ergebnis noch mehr zugunsten der Gruppe B beeinflußt hätte.

Daraus folgt, daß die primäre Erfolgsrate nach konventioneller Angioplastie durch die Implantation eines Stents signifikant verbessert werden kann, weiterhin aber die Erfolgsrate nach Stentimplantation nicht mehr von der Stenosemorphologie abhängig ist. Dies steht im Gegensatz zu der Situation nach konventioneller Angioplastie, bei der die Erfolgsrate signifikant von der Stenosemorphologie abhängig ist. Hieraus folgt weiterhin, daß insbesondere höhergradige Stenosen von der Implantation eines Stents profitieren.

In der vorliegenden Untersuchung wurden nur die Komplikationen während des stationären Aufenthaltes der Patienten untersucht; über längere Beobachtungszeiträume von sechs Monaten und mehr zeigt sich die Effektivität einer hohen Stentimplantationsrate noch deutlicher v. a. durch eine niedrigere Restenoserate und eine dadurch bedingte geringere Notwendigkeit von Reinterventionen im Bereich der ursprünglichen Läsion (4, 6).

Subakute Stentthrombose: Einflußfaktoren

Es konnte gezeigt werden, daß trotz einer signifikant komplizierteren Stenosemorphologie in Gruppe B, einer erhöhten Rate notwendiger multipler Stentimplantationen und einer Tendenz zur Behandlung weiter distal gelegener Stenosen mit geringerem Diameter durch eine kombinierte Vorbehandlung mit Ticlopidin und ASS und den Verzicht auf eine orale Antikoagulationsbehandlung mit einer Stentthromboserate von 3,3 % zu rechnen ist.

In einer anderen Studie wurden Stentthromboseraten bis zu 7,0 % angegeben (8). In der BENESTENT-Studie (6) lag die Stentthromboserate bei 3,5 % während des Krankenhausaufenthaltes, in der STRESS-Studie (4) bei 3,4 %. In einer neueren Untersuchung konnte nach IVUS-geführter Stentimplantation mit optimalem Ergebnis die Stentthromboserate jedoch auf 1,3 % in den Gruppen mit Vorbehandlung mit Ticlopidin und ASS gesenkt werden (36). In der vorliegenden Untersuchung kam es in Gruppe AS bei einer geringen Stentimplantationsrate von 1,8 % (n=20) zu keiner einzigen Stentthrombose, in Gruppe BS kam es, wie bereits erwähnt, bei einer weitaus höheren Stentimplantationsrate von 17,8 % (n=150) zu dem Auftreten einer subakuten Stentthrombose in 3,3 % der Fälle. Verschiedene Aspekte sind hierbei in Betracht zu ziehen:

Definition der subakuten Stentthrombose

Nach der hier zugrunde liegenden Definition wurde eine subakute Stentthrombose in diesem Patientenkollektiv auch ohne angiographischen Nachweis eines intraluminalen Füllungsdefektes innerhalb des Stents angenommen, wenn postprozedural Angina pectoris mit persistierenden EKG-Veränderungen im Versorgungsgebiet der dilatierten Stenose oder ein Exitus ohne andere nachgewiesene Ursache aufgetreten war. Unter Berücksichtigung dieser umfassenden Definition lag die Stentthromboserate bei 3,3 % in Gruppe B, angiographisch nachgewiesen war eine Stentthrombose jedoch nur in zwei Fällen entsprechend einer Stentthromboserate von 1,3 %.

Indikation zur Stentimplantation

Die Indikation zur Stentimplantation beeinflußt ebenfalls das Risiko einer subakuten Stentthrombose. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, daß die Rate an subakuten Stentthrombose nach einer Notfallintervention (drohender oder akuter Verschluß nach PTCA)

deutlich höher liegen als nach elektiver PTCA mit Stentimplantation. Bei 99 Patienten mit elektiver und 60 Patienten mit Notfall-Stentimplantation lag die Stentthromboserate bei 1,0 % vs. 12,0 % (37). In dieser Arbeit wurden nur elektive Eingriffe untersucht. Die Indikation zur Stentimplantation wurde jedoch in 16 Fällen im Rahmen einer „bail-out“-Situation nach konventioneller PTCA gestellt. Innerhalb dieses Kollektivs kam es in 6,2 % der Fälle zu einer subakuten Stentthrombose. Dies deckt sich weitgehend mit vorliegenden Studien. Nach erfolgter Stentimplantation im Rahmen einer „bail-out“-Situation kam es bei 301 untersuchten Patienten zu einer subakuten Stentthrombose in 7,0 % der Fälle (2). Einschränkung muß jedoch erwähnt werden, daß die Häufigkeit des Auftretens einer subakuten Stentthrombose bei der relativ kleinen Untergruppe von 16 Patienten mit „bail-out“-Situation möglicherweise nicht sicher detektiert werden kann.

Stenosemorphologie

Die Komplexität der Läsion stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer subakuten Stentthrombose oder einer chronischen Reokklusion dar (35, 38). In dieser Arbeit lag der Anteil an Typ C-Stenosen bei 24,0 % in Gruppe A und 29,1 % in Gruppe B ($p < 0,05$). In Gruppe B waren Stenosen des Typs A signifikant seltener als in Gruppe A ($p < 0,001$). Der Anteil an Typ C-Stenosen innerhalb der Stentgruppen betrug 30,0 % in Gruppe AS und 36,9 % in Gruppe BS. Es ist anzunehmen, daß eine randomisierte Zuordnung der Stenostypen die Ergebnisse noch mehr zugunsten der Gruppe B beeinflußt hätte. In den Nicht-Stentgruppen ist die Erfolgsrate bei höherer Stenosemorphologie deutlich geringer als in den Nicht-Stentgruppen mit unkomplizierter Stenosemorphologie. In Gruppe A0 beträgt die primäre Erfolgsrate 93,7 % bei Stenosemorphologie B und 82,7 % bei Stenosemorphologie C ($p < 0,001$). In Gruppe B0 waren 92,6 % der Eingriffe primär erfolgreich bei Stenosemorphologie B und 77,3 % bei Stenosemorphologie C (signifikant, $p < 0,001$).

Diese Abhängigkeit der primären Erfolgsrate von der Stenosemorphologie zeigt sich in den Stentgruppen nicht. Der Unterschied in der primären Erfolgsrate zwischen Stenosemorphologie B und C deutet sich in Gruppe AS nur tendenziell an, in Gruppe BS besteht keine Signifikanz. Gerade die PTCA-Resultate komplexer Läsionen lassen sich also durch eine Stentimplantation günstig beeinflussen.

Der Anteil an Typ C-Stenosen variiert in vorliegenden Studien stark. Während ältere Studien lediglich einen Anteil von 11 % an Typ C-Stenosen aufweisen (8, 9, 36, 39), findet sich in jüngerer Zeit ein Anteil von bis zu 54,7 % (40). In dieser Untersuchung lag der Anteil an Typ C-Stenosen bei 23,8 % (Gruppe A0) und 36,9 % (Gruppe BS) und war damit relativ hoch für ein Patientenkollektiv der Jahre 1993 bis 1995.

Anzahl der implantierten Stents

Gleichzeitig ist gerade bei komplexen Läsionen häufiger die Implantation von mehr als einem Stent notwendig. In Gruppe AS wurde in allen Fällen immer genau ein Stent implantiert; dagegen wurden in Gruppe BS durchschnittlich $1,5 \pm 0,9$ Stents implantiert. Es besteht eine Abhängigkeit von der Komplexität der dilatierten Läsionen. Bei Läsionstyp C war in 47,3 % der Fälle die Implantation von mehr als einem Stent notwendig, bei Läsionstyp B bestand diese Notwendigkeit nur in 17,0 % der Fälle (signifikant, $p < 0,001$). Offenbar ist gerade bei komplexen Läsionen häufiger die Implantation von mehr als einem Stent notwendig. Die Implantation multipler Stents wiederum stellt einen Risikofaktor für das Auftreten einer subakuten Stentthrombose dar. (8, 32, 40).

IVUS-Optimierung vs. suboptimaler Stentimplantation

Die Rate an *IVUS-geführten Stentimplantationen* lag in dieser Untersuchung zwischen 15,0 % (Gruppe AS) und 14,7 % (Gruppe BS). In diese Untersuchung wurden alle Patienten, also auch solche mit einer suboptimalen Stentimplantation, eingeschlossen. Hierdurch ist das Risiko des Auftretens einer Stentthrombose gegenüber optimaler Stentimplantation erhöht. Durch eine hohe Rate an IVUS-Kontrollen von 86,0 % konnte die Rate an subakuten Stentthrombosen auf 2,9 % in der ASS-Gruppe und 0,8 % in der Ticlopidin+ASS-Gruppe gesenkt werden (39). In jener Untersuchung war die Rate höhergradiger Läsionen nach AHA/ACC-Klassifikation mit 18,0 % bzw. 20,0 % geringer als in der vorliegenden Untersuchung (36,9 % in Gruppe BS). In einer anderen Untersuchung traten bei 321 Patienten nur drei subakute Stentthrombosen nach IVUS-optimierter Stentimplantation mit optimalem Ergebnis und Medikation mit Ticlopidin und ASS während des stationären Aufenthaltes auf (9).

In beiden Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß insbesondere in der Frühphase nach Stentimplantation durch eine IVUS-optimierte Stentimplantation die Stentthromboserate

deutlich gesenkt werden kann. Daher gelangen in neueren Untersuchungen neben der Optimierung des medikamentösen Regimes auch prozedurale Aspekte zur Optimierung des Stentimplantationsergebnisses wieder mehr in den Vordergrund, da ein suboptimales Ergebnis nach Stentimplantationen ein höheres Risiko einer Stentthrombose nach sich zieht.

In diese Untersuchung wurden alle Patienten, also auch solche mit einer suboptimalen Stentimplantation, eingeschlossen. Damit ist in diesem Kollektiv das Risiko des Auftretens einer Stentthrombose gegenüber optimaler Stentimplantation erhöht.

Hinsichtlich dieser Ergebnisse erscheint der häufigere Einsatz des IVUS zur Beurteilung des Dilatationsergebnisses in Zukunft sinnvoll, um das Risiko einer subakuten Stentthrombose weiter zu senken. Auf diese Weise könnten diejenigen Patienten, bei denen die Indikation zur Stentimplantation gestellt wird, noch mehr profitieren. Unter konsequenter Ausnutzung der IVUS-kontrollierten Stentimplantation könnte in Zukunft die Rate an subakuten Stentthrombosen weiter gesenkt werden. Dennoch liegt die Rate von IVUS-kontrollierten Stentimplantationen in Deutschland bei weniger als 1 % (41). Dies reflektiert sicher auch die höheren Kosten der IVUS-Kontrollen (Material, Zeitaufwand) bei gleichzeitig fehlender Kostenerstattung für die Mehraufwendung.

Stentverlust

In Gruppe AS kam es bei einer geringen Stentimplantationsrate von 1,8 % zu keinem Stentverlust, in Gruppe B wurde bei einer Stentimplantationsrate von 17,8 % eine operative Stententfernung nach Stentverlust in drei Fällen notwendig, dies entspricht einem Prozentsatz von 2,0 % aller Stentimplantationen. In zwei Fällen war eine Bypassoperation notwendig, in einem Fall konnte der Stent in die Arteria femoralis zurückgezogen und dort operativ entfernt werden. Das Auftreten dieser prozeduralen Komplikation hängt möglicherweise mit der zum Zeitpunkt der Untersuchung noch relativ geringen Erfahrung im Bereich der koronaren Stentimplantation zusammen. Zudem wurden handgecrimpte Stents verwendet. Inzwischen werden fast ausschließlich ballonmontierte Stents verwendet, bei denen ein Stentverlust praktisch ausgeschlossen ist. Es ist anzunehmen, daß eine solche Komplikation aus diesen Gründen weitestgehend zu vermeiden sein wird.

Blutungskomplikationen

Auch vor dem Hintergrund des Risikos des Auftretens einer Blutungskomplikation gilt, daß sowohl Stent- als auch Angioplastiegruppen von einer kombinierten Vorbehandlung profitieren, denn in dieser Untersuchung waren die Raten an Blutungskomplikationen in beiden Patientenkollektiven gleich.

Die Rate an Blutungskomplikationen lag in diesem Patientenkollektiv bei 2,0 % in Gruppe A und 1,9 % in Gruppe B ($p=ns$). Es konnte gezeigt werden, daß die kombinierte Therapie mit Ticlopidin und ASS nicht zu einer erhöhten Rate an Blutungskomplikationen führte. Gleichwohl kam es in Gruppe B zu einem schwerwiegenden Fall einer intrazerebralen Blutung.

In Anbetracht der geringen Stentimplantationsrate von nur 1,8 % in Gruppe A war die Einleitung einer oralen Antikoagulationsbehandlung nach Stentimplantation nur in 20 Fällen durchgeführt worden. Diese geringe Zahl ist möglicherweise dafür verantwortlich, daß sich relevante Blutungskomplikationen in Gruppe AS nicht sicher detektieren ließen. Gemäß anderer Untersuchungen kann angenommen werden, daß bei einer vergleichbaren Rate an Stentimplantationen relevante Blutungskomplikationen in Gruppe AS häufiger als in Gruppe BS aufgetreten wären. In der ISAR-Studie betrug die Rate an hämorrhagischen Komplikationen 6,5 % in der Gruppe mit oraler Antikoagulationsbehandlung (10). In der STARS-Studie konnte gezeigt werden, daß es im Rahmen einer oralen Antikoagulationsbehandlung mit Aspirin und Warfarin zu einer Inzidenz von hämorrhagischen Komplikationen in bis zu 6,2 % der Fälle kam (42). In der FANTASTIC-Studie lagen die Raten an Blutungskomplikationen sogar bei bis zu 21,0 % in der Gruppe mit der konventionellen Antikoagulationsbehandlung (43). Auch in den Untersuchungen, deren Fokus primär in der Beurteilung der Stentimplantation gegenüber der konventionellen Angioplastie lag (4, 6), zeigten sich hohe Raten an Blutungskomplikationen (7,3 % bzw. 13,5 %) in den Stentgruppen, die mit oralen Antikoagulantien behandelt worden waren. Einschränkend muß jedoch bemerkt werden, daß diese Studien einen längeren Beobachtungszeitraum, der anders als in dieser Untersuchung über die Zeit des klinischen Aufenthaltes hinausging, umfaßten. In dieser Untersuchung konnten daher nur diejenigen

Blutungskomplikationen erfaßt werden, die während des klinischen Aufenthaltes der Patienten aufgetreten waren.

Reinterventionen

Es zeigte sich bei dieser Untersuchung, daß der Anteil an Reinterventionen innerhalb der nicht mit Stent versorgten Gefäßstenosen nicht signifikant unterschiedlich ist zu dem Anteil an Reinterventionen innerhalb der primär mit Stent versorgten Gefäßstenosen. Dagegen ist insgesamt die Reinterventionsrate signifikant geringer in Gruppe B gegenüber Gruppe A (4,2 % vs. 2,1 %, $p < 0,025$). Durch die kombinierte antiaggregatorische Therapie mit Ticlopidin und ASS verbunden mit einer hohen Stentimplantationsrate ergab sich also eine Senkung der Reinterventionsrate um 50 %. Diese Beobachtung deckt sich mit anderen Studien. Durch die Kombination Ticlopidin und ASS im Rahmen einer Stentimplantation konnte in der ISAR-Studie die Rate an Myokardinfarkten um 82,0 % und die Rate an Reinterventionen um 78,0 % gesenkt werden (10). Im Rahmen der STARS-Studie ermittelte eine der beteiligten Arbeitsgruppen eine Reduktion der notwendigen Reinterventionen von 2,5 % auf 0,5 % durch eine kombinierte Vorbehandlung anstelle einer oralen Antikoagulation (42). Bemerkt werden muß hier, daß die Reinterventionsrate bei dieser Untersuchung wegen des höheren Anteils an elektiven Stentimplantationen ohnehin geringer war als in der erstgenannten Untersuchung.

Die kombinierte Vorbehandlung wirkt sich nicht nur auf die Reinterventionsrate, sondern auch auf andere kardiale Komplikationen positiv aus, wie im nächsten Abschnitt ausgeführt wird.

Kardiale Komplikationen

Insgesamt konnten in Gruppe A 91,8 % und in Gruppe B 96,0 % der Patienten ohne Auftreten einer kardialen Komplikation entlassen werden (signifikant, $p < 0,05$, vgl. 5.11, Diagramm 1). Dies ist nicht nur auf eine signifikant reduzierte Anzahl notwendiger Reinterventionen, sondern auch auf die geringere Rate notwendiger Bypassoperationen, weiterhin auf eine reduzierte Anzahl von Myokardinfarkten zurückzuführen.

Die reduzierte Rate an kardialen Komplikationen in Gruppe B, der Gruppe mit der höheren Rate an Stentimplantationen kombiniert mit der Vorbehandlung mit Ticlopidin und ASS, deckt sich mit vorliegenden Studien. Eine großzügige Indikation zur Stentimplantation senkt

Restenoseraten, insbesondere bei der Verfügbarkeit dieser Option in einer „bail-out“-Situation nach konventioneller PTCA. Der prozedurale Erfolg in ausgewählten Patienten mit PTCA und Stentimplantation lag höher als bei PTCA alleine (4). Durch den Einsatz von Stents und optimalem Ergebnis der Stentimplantation anstelle einer konventionellen Ballonangioplastie konnten die schwerwiegenden kardialen Komplikationen (Infarkt, kardialer Tod, Bypassoperation) von 4,1 % auf 2,0 % (um 53 %) gesenkt werden. (3).

In dieser Studie wurde die Medikation mit Ticlopidin bereits mindestens 24 Stunden vor der geplanten Intervention eingeleitet, um dem verzögerten Wirkungseintritt Rechnung zu tragen. Eine Düsseldorfer Arbeitsgruppe zeigte, daß eine PTCA die Thrombozytenaggregation stark induzieren kann, insbesondere bei voraktivierten Thrombozyten (1), daher ist eine Vorbehandlung sinnvoll. Die frühzeitige Vorbehandlung mit Ticlopidin bis zu drei Tagen vor der geplanten Intervention geht mit einem signifikant reduzierten Risiko Prozedur bezogener non-Q-wave-Infarkte einher (17). In dieser Untersuchung fand sich neben einer reduzierten Rate notwendiger Reinterventionen in Gruppe B eine signifikant reduzierte Rate notwendiger Bypassoperationen (0,8 % vs. 0,1 %, $p < 0,05$) und eine Trend zum reduzierten Auftreten von Myokardinfarkten (1,0 % vs. 0,7 %).

Dies ist auf die kombinierte Vorbehandlung mit Ticlopidin und ASS zurückzuführen. In dieser Untersuchung zeigte sich in der Gruppe mit der kombinierten Vorbehandlung mit Ticlopidin und ASS eine Reduktion gerade der Komplikationen, die in Zusammenhang mit der durch die Intervention gesetzten Läsion der Gefäßwand stehen und in der Folge über die Entwicklung eines Thrombus zu einer Flußreduktion mit den entsprechenden klinischen Symptomen führen. Gerade hier leistet Ticlopidin einen entscheidenden Beitrag, wirkt es doch gerade in Bereichen, in denen das Endothel aufgrund atherosklerotischer Veränderungen geschädigt ist und weiterhin durch die Dilatation ein frischer Endotheldefekt gesetzt wird. Ticlopidin blockiert gerade in diesen Bereichen die Thrombozytenfunktion, da es die erste und zweite Phase der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation hemmt (23, 44).

Insgesamt sind also die Komplikationen während des stationären Aufenthaltes auch in der Gruppe B0, also der Gruppe, bei der die kombinierte Vorbehandlung mit Ticlopidin und ASS erfolgt war, letztendlich aber kein Stent implantiert worden war, zurückgegangen. In dieser

Untersuchung konnte gezeigt werden, daß selbst die Patienten, bei denen kein Stent implantiert wurde, von der kombinierten Vorbehandlung mit Ticlopidin und ASS profitieren.

Diese beiden Aspekte zusammenfassend ergibt sich hieraus die Schlußfolgerung, daß eine kombinierte Vorbehandlung mit Ticlopidin und ASS bei allen Patienten ab mindestens 24 Stunden vor der geplanten Intervention, unabhängig davon, ob eine Stentimplantation erfolgen wird, sinnvoll ist. Hierdurch profitieren sowohl Stent- als auch Angioplastiegruppe gleichermaßen.

6.4 Ticlopidin und Clopidogrel

Die Kombination Ticlopidin und ASS ist der alleinigen Medikation mit ASS sowie der oralen Antikoagulationstherapie mit Cumarinen bezüglich des Auftretens von Reokklusionen und Blutungskomplikationen überlegen (10, 42). Jedoch zeigt Ticlopidin bei einem kleinen Teil der Patienten gravierende Nebeneffekte, insbesondere hämatologische unerwünschte Wirkungen (Neutropenie, Agranulozytose, thrombotische thrombozytopenische Purpura, medulläre Aplasie). Daher sind im Rahmen einer Ticlopidin-Behandlung engmaschige Blutbildkontrollen notwendig. Eine Ticlopidin-induzierte thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP) führte in 60 im Rahmen eines Reviews berichteten Fällen weltweit zu einer Letalität von 33 % (44). Auch gastrointestinale Störungen wie Diarrhoe, Nausea und Erbrechen sind unter Ticlopidin anfangs relativ häufig, bessern sich jedoch in der Regel im weiteren Verlauf der Behandlung. Dieses ungünstige Risiko-Nutzen-Profil kann jedoch nicht selten zu einem frühzeitigen Absetzen der Medikation führen.

1998 wurde Clopidogrel als Nachfolgesubstanz auf breiter Basis eingeführt. Bei dieser Substanz handelt es sich wie bei Ticlopidin um ein Thienopyridinderivat. Clopidogrel unterscheidet sich chemisch vom Ticlopidin durch die Bindung einer Carboxymethylgruppe.

Clopidogrel wird wie Ticlopidin oral verabreicht, nicht Clopidogrel selbst, sondern aktive Metaboliten der Substanz entfalten die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung. Der Wirkmechanismus entspricht dem des Ticlopidins.

Das Nebenwirkungsprofil des Clopidogrels unterscheidet sich von dem des Ticlopidins durch ein deutlich minimiertes Risiko hämatologischer Komplikationen. Die Inzidenz einer Neutropenie lag in der CAPRIE-Studie bei nur 0,1 % (46).

Das übrige Nebenwirkungsprofil entspricht weitgehend dem des Ticlopidins. Inzwischen hat sich jedoch gezeigt, daß auch gastrointestinale und dermatologische Nebenwirkungen unter Clopidogrel seltener auftreten.

Clopidogrel ist zur Zeit Gegenstand einiger größerer Studien; in kleineren bereits abgeschlossenen Untersuchungen zeigten sich vergleichbare Raten an kardialen Komplikationen und Blutungskomplikationen bei einer reduzierten Rate an hämatologischen und dermatologischen Komplikationen. Insgesamt konnte in den bisher veröffentlichten Untersuchungen eine vergleichbare Effektivität von Clopidogrel und Ticlopidin zur Verhinderung von subakuten Stentthrombose und anderen klinischen Ereignissen nachgewiesen werden (47, 48). Dabei war die Rate aller unerwünschten Wirkungen in der Clopidogrel-Gruppe gegenüber der Ticlopidin-Gruppe von 10,6 % auf 5,3 % ($p < 0,006$) reduziert (49).

Unklar ist bisher die optimale Dosierung des Clopidogrels in Kombination mit Aspirin. Die Ergebnisse der großen randomisierten CLASSICS-Studie (50), in der zwei verschiedene Dosierungskombinationen von Clopidogrel und Aspirin untersucht worden waren, zeigten, daß Clopidogrel sowohl in der gängigen 75 mg-Dosierung, als auch mit initialer Dosis von 300 mg sicher mit ASS kombiniert werden kann. Es ergab sich kein sicherer Anhalt für eine Überlegenheit der initialen Dosis gegenüber der Standarddosis von Clopidogrel, gleichzeitig traten jedoch auch unter der initialen Dosis nicht mehr Nebenwirkungen auf.

Alle bisherigen Untersuchungen weisen auf eine gleichwertige thrombozytenaggregations-hemmende Potenz von Clopidogrel und Ticlopidin hin. Daher ist denkbar, daß die vorliegende Untersuchung bei der Verwendung von Clopidogrel anstelle von Ticlopidin zu ähnlichen Ergebnissen geführt hätte. In diesem Patientenkollektiv war keine Ticlopidin bezogene hämatologische Komplikation aufgetreten. In dieser Untersuchung trat bei zwei Patienten eine allergische Reaktion auf Ticlopidin auf. Einschränkend ist hierbei zu erwähnen, daß in dieser Arbeit nur die Komplikationen während des klinischen Aufenthaltes

untersucht worden waren. Daher waren möglicherweise Ticlopidin typische Nebenwirkungen nicht zu detektieren.

Die Ergebnisse weiterer Studien bezüglich der Effektivität und optimalen Dosierung der Clopidogrel-Medikation bei koronarer Stentimplantation bleiben abzuwarten.

6.5 Schlußfolgerungen

Die Vorbehandlung mit Ticlopidin und ASS in Kombination mit einer Stentimplantationsrate von 17,8 % führt zu einer signifikanten Reduktion notwendiger Reinterventionen und Bypassoperationen. Kardiale Komplikationen sind signifikant reduziert. Auch die Patienten, bei denen kein Stent implantiert wurde, profitieren von der kombinierten Vorbehandlung.

Gleichzeitig führt die kombinierte Vorbehandlung nicht zu einer erhöhten Rate an Blutungskomplikationen.

Komplizierte Fälle, also diejenigen Fälle, die sich durch eine komplizierte Stenosemorphologie auszeichnen, sind durch eine Stentimplantation besser versorgt als durch eine konventionelle Ballonangioplastie. Diese profitieren von einer kombinierten Vorbehandlung mit Ticlopidin und ASS zur Vermeidung einer subakuten Stentthrombose.

Die Stentthromboseraten könnten durch den häufigeren Einsatz des IVUS zur Optimierung des Implantationsergebnisses weiter gesenkt werden.

Eine kombinierte Vorbehandlung mit Ticlopidin und ASS läßt sich bei allen Patienten ab mindestens 24 Stunden vor der geplanten Intervention sicher durchführen und ist sinnvoll, unabhängig davon, ob eine Stentimplantation erfolgen wird. Hierdurch profitieren sowohl Stent- als auch Angioplastiegruppe gleichermaßen.

7 Zusammenfassung

Fragestellung: In dieser retrospektiven Studie wurde der Effekt einer systemischen kombinierten Vorbehandlung mit ASS und Ticlopidin in Kombination mit dem vermehrten Einsatz koronarer Stentimplantationen hinsichtlich der PTCA induzierten Komplikationen und der Wirksamkeit zur Vermeidung einer subakuten Stentthrombose bei elektiven perkutanen transluminalen Koronarangioplastien untersucht.

Methoden: Verglichen wurde ein Patientenkollektiv aus den Jahren 1993 und 1994 (Gruppe A, n=1109) mit alleiniger Vorbehandlung mit ASS und einer geringen Stentimplantationsrate (1,8 %) mit einem Kollektiv aus dem Jahr 1995 (Gruppe B, n=843) mit kombinierter Vorbehandlung mit ASS und Ticlopidin und einer höheren Stentimplantationsrate (17,8 %). Wurde in Gruppe A ein Stent implantiert, so wurde eine orale Antikoagulationsbehandlung eingeleitet. In Gruppe B wurde mindestens 24 Stunden vor PTCA eine orale Kombinationsbehandlung mit ASS und Ticlopidin eingeleitet, im Falle der Stentimplantation in dieser Gruppe wurde diese Medikation beibehalten, nach konventioneller PTCA wurde lediglich die Medikation mit ASS beibehalten. Die primäre Erfolgsrate, kardiale Komplikationen (Myokardinfarkt, Tod), notwendige Reinterventionen, ischämische und hämorrhagische Komplikationen sowie die Rate an subakuten Stentthrombosen wurde ermittelt.

Ergebnisse: Die Reinterventionsrate war in Gruppe B signifikant gegenüber Gruppe A reduziert (4,2 % vs. 2,1 %, $p<0,025$). Myokardinfarkte und Todesfälle waren tendenziell reduziert (Myokardinfarkt: 1,0 % vs. 0,7 %, Exitus: 0,3 % vs. 0,2 %), eine Bypassoperation war in Gruppe B signifikant seltener notwendig (0,8 % vs. 0,4 %, $p<0,25$). Blutungskomplikationen traten in beiden Kollektiven etwa gleich häufig auf (2,0 % vs. 1,9 %). Insgesamt waren in Gruppe B kardiale Komplikationen signifikant seltener als in Gruppe A (8,2 % vs. 4,0 %, $p<0,05$). Die kombinierte Vorbehandlung mit ASS und Ticlopidin war effektiv zur Vermeidung einer subakuten Stentthrombose (3,3 %, unabhängig von der Indikation zur Stentimplantation, Auftreten bei suboptimaler Stentimplantation und/oder

komplizierter Stenosemorphologie). Eine allergische Reaktion auf Ticlopidin trat bei zwei von 843 Patienten auf (0,2 %). Innerhalb des stationären Aufenthaltes kam es bei keinem Patienten zu Blutbildveränderungen.

Schlußfolgerungen: Die Vorbehandlung mit ASS und Ticlopidin in Kombination mit einer erhöhten Stentimplantationsrate führt zu einer signifikanten Reduktion notwendiger Reinterventionen oder Bypassoperationen ohne einen Anstieg der Blutungskomplikationsrate. Kardiale Komplikationen sind signifikant reduziert. Auch Patienten, bei denen keine Stentimplantation erfolgt, profitieren von der kombinierten Vorbehandlung. Um dem verzögerten Wirkungseintritt entgegenzuwirken, kann die Kombinationsbehandlung selbst bei Patienten, bei denen keine Stentimplantation vorgesehen ist, ab mindestens einem Tag vor der geplanten PTCA sicher eingesetzt werden. Durch den häufigeren Einsatz des IVUS könnte die Rate an subakuten Stentthrombosen weiter gesenkt werden.

8 Literaturverzeichnis

1. Kolarow P, Tschöepe D, Nieuwenhuis HK, Gries FA, Strauer B, Schultheiss HP (1996) PTCA: periprocedural platelet activation. Part II of the Duesseldorf PTCA platelet study (DPPS). *Eur Heart J* 17(8):1216-22
2. Schömig A, Kastrati A, Mudra H et al (1994) Four-year experience with Palmaz-Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure. *Circulation* 90:2716-24
3. Altmann DB, Racz M, Battleman DS, Bergman G, Spokojny A, Hannan EL, Sanborn TA (1996) Reduction in angioplasty complications after the introduction of coronary stents: results from a consecutive series of 2242 patients. *Am Heart J* 132(3):503-7
4. Fishman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shakhovich A, Hirshfeld J, Baileys S, Ellis S, Rake R, Goldberg S for the Stent Restenosis Study Investigators (1994) *N Engl J Med* 331: 496-501
5. Puel J, Joffre F, Rousseau H, Guermonprez B, Lancelin B, Morice MC (1987) Endoprothèses coronariennes auto-expansives dans le prévention des resténoses après angioplastie transluminale.(1987) *Arch Mal Coeur* 8:1311-12
6. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson, H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, Van Den Heuvel P, Delcan J, Morel MA for the BENESTENT Study Group (1994) A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 331: 489-95
7. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L (1987) Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 316(12):701-6
8. Agrawal SK, Ho DSW, Liu MW, Iyer S, Hearn JA, Cannon AD, Macander PJ, Dean LS, Baxley WA, Roubin GS (1994) Predictors of thrombolytic complications after placement of the flexible coil stent. *Am J Cardiol* 73:1216-1219

9. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM (1995) Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 15,91(6):1676-88
10. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K (1996) A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 25,334(17):1084-9
11. Maffrand JP, Defreyn G, Bernat A et al (1988) Reviewed pharmacology of ticlopidine. *Angiologie* 5/77:6-13
12. Panak E, Maffrand JP, Picard-Fraire C, Vallée E, Blanchard J, Roncucci R (1983) Ticlopidine: A promise for the prevention and treatment of thrombosis and its complications. *Haemostasis* 13: suppl.1, 1-54
13. Gregorini L, Marco J, Fajadet J, Bernies M, Cassagneau B, Brunel P, Bossi IM, Mannucci PM (1997) Ticlopidine and aspirin pretreatment reduces coagulation and platelet activation during coronary dilation procedures. *J Am Coll Cardiol* 29(1):13-20
14. Neumann FJ, Gawaz M, Dickfeld T, Wehinger A, Walter H, Blasini R Schomig A (1997) Antiplatelet effect of ticlopidine after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 29(7):1515-19
15. Rupprecht HJ, Darius H, Borkowski U, Voigtlaender T, Nowak B, Genth S, Meyer J (1998) Comparison of antiplatelet effects of aspirin, ticlopidine, or their combination after stent implantation. *Circulation* 97:1046-52
16. van den Loo A, Nauck M, Noory E, Just H, Wollschläger H (1998) Enhancement of platelet inhibition of ticlopidin plus aspirin vs aspirin alone given prior to elective PTCA. *Eur Heart J* 19:96-102
17. Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ (1999) Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *JAMA* 281,9:806-10
18. Szto GY, Linnemeier TJ, Ball MW (1999) Fatal neutropenia and thrombocytopenia associated with ticlopidine after stenting. *Am J Cardiol* 83,1:138-9
19. Harbison JW, for the Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group (1992) Ticlopidine versus aspirin for the prevention of recurrent stroke: Analysis of patients with minor stroke

- from the ticlopidine aspirin stroke study. *Stroke* 23/12:1723-1727
20. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, et al (1989) A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 321/8:501-507
 21. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al (1989) The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1/8649:1215-1220
 22. Savi P, Combalbert J, Gaich C, Rouchon MC, Maffrand JP, Berger Y, Herbert TM (1994) The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A. *Thromb Haemost* 72,2: 313-317
 23. Cattaneo M, Akkawat V, Lecchi A, Comminiello C, Capitanio AM, Mannucci PM (1991) Ticlopidine selectively inhibits human platelet response to adenosine diphosphate. *Thromb Haemost* 66:694-9
 24. Ellis DJ, Roe FL, Bruno JJ, Cranston BJ, McSpadden MM (1987) The effects of ticlopidine hydrochloride on bleeding time and platelet function in man. *Thromb Haemost* 46:176
 25. Gachet C, Stierlé A, Cazenave JP, Ohlmann P, Lanza F, Bouloux C, Maffrand JP (1990) The thienopyridine PCR 4099 selectively inhibits ADP-induced platelet aggregation and fibrinogen binding without modifying the membrane glycoprotein IIb-IIIa complex in rat and in man. *Biochem Pharmacol* 40/2:229-238
 26. Kehrel BE (1995) Untersuchungen zur Biochemie, Zellbiologie und Pathologie adhäsiver Glykoproteine auf menschlichen Thrombozyten. Habilitationsschrift der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Münster/Westfalen 1995
 27. Di Minno G, Palladino M, Pannain M, Scillitani A, Turco S, et al (1985) Normalization by ticlopidine of the abnormally high fibrinogen binding to platelets from retinopathic diabetics. *Thromb Haemost* 54/1: 64
 28. Di Minno G, Cerbone AM, Iride C, Mattioli PL, Postiglione A, et al (1987) Platelet fibrinogen binding in familial hypercholesterolemia. *Adv Exp Med Biol* 210:233-6
 29. Shah J, Teitelbaum P, Molony B, Gabuzda T, Massey I (1991) Single and multiple dose pharmacokinetics of ticlopidine in young and elderly subjects. *Br J Clin Pharmacol* 32:761-4
 30. Sanofi Winthrop GmbH (1999) Fachinformation Tiklyd^R: 24-27

31. Whetsel TR, Bell DM (1999) Rash in patients receiving ticlopidine after intracoronary stent placement. *Pharmakotherapy* 19,2:228-31
32. Moussa I, Di Mario C, Reimers B, Akiyama T, Tobis J, Colombo A (1997) Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 29(1):6-12
33. Hartke K (1986) *Deutsches Arzneibuch*, 9. Auflage 765-71
34. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM et al (1988) Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. *Circulation* 78:486-502
35. Moussa I, Moses J, Di Mario C, Busi G, Reimers B, Kobayashi Y, Albiero R, Ferraro M, Colombo A (1998) Stenting after optimal lesion debulking (SOLD) registry. Angiographic and clinical outcome. *Circulation* 98:1604-1609
36. Albiero R, Hall P, Itoh A, Blengino S, Nakamura S, Martini G, Ferraro M, Colombo A (1997) Results of a consecutive series of patients receiving only antiplatelet therapy after optimized stent implantation. *Circulation* 95: 1145-1156
37. Foley JB, Brown RIG, Penn IM (1994) Thrombosis and restenosis after stenting in failed angioplasty: comparison with elective stenting. *Am Heart J* 128:12-20
38. Mehran R, Hong M, Lansky A, Brennan J, Morgan K, Weaver T, Wu H, Pichard A (1997) Vessel size and lesion length influence late clinical outcomes after native coronary artery stent placement. *Circulation* 96 (suppl I):I-1520. Abstract
39. Hall P, Nakamura S, Maiello L, Itoh A, Blengino S, Martini G, Ferraro M, Colombo A (1996) A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 93: 215-222
40. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ (1997) Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 30,6: 1428-36
41. Vogt A, Tebbe U, Weber MA, Gottwik M für die Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK) (2000) PTCA-Register der ALKK: Bericht 1998 und 1999. *Z Kardiol* 89(9): 838-840

42. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE (1998) A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 339:1665-71
43. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, Vrolix M, Missault L, Chierchia S, Casaccia M, Niccoli L, Oto A, White C, Webb-Peploe M, Van Belle E, McFadden EP (1998) Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation* 98:1597-603
44. De Caterina R, Sicari R, Bernini W, Lazzerini G, Strata GB, Giannessi, D (1991) Benefit/risk profile of combined antiplatelet therapy with ticlopidine and aspirin. *Thromb Haemost* 65,5: 504-510
45. Kupfer Y, Tessler S (1997) Ticlopidine and thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 337:1245
46. CAPRIE Steering Committee (1998) A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348:1329-39
47. Berger PB, Bell MR, Rihal CS, Ting H, Barsness G, Garratt, K, Bellot V, Mathew V, Melby S, von Hammes L, Grill D, Homes Jr. DR (1999) Clopidogrel versus ticlopidine after intracoronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 34(7):1891-4
48. Mishkel GJ, Aguirre FV, Ligon RW, Rocha-Singh KJ, Lucore CL (1999) Clopidogrel as adjunctive antiplatelet therapy during coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 34(7): 1884-90
49. Moussa I, Oetgen M, Roubin G, Colombo A, Wang X, Iyer, S, Maida R, Collins M, Kreps E, Moses JW (1999) Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 99:2364-6
50. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH for the CLASSICS Investigators (2000) Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. *Circulation* 102:624-9

Tabellenverzeichnis

<u>TABELLE 1: GRUPPENEINTEILUNG NACH HAUPTVARIABLEN</u>	14
<u>TABELLE 2: ALTERSSTRUKTUR UND GESCHLECHTSVERTEILUNG (GRUPPE A UND B)</u>	19
<u>TABELLE 3: ALTERSSTRUKTUR UND GESCHLECHTSVERTEILUNG (GRUPPEN A0, AS, B0, BS)</u>	20
<u>TABELLE 4: VERTEILUNG DER KORONARSTENOSEN AUF VERSCHIEDENE GEFÄßGEBIETE</u>	21
<u>TABELLE 5: STENOSEMORPHOLOGIE IN DEN GRUPPEN A UND B NACH AHA/ACC-KLASSIFIKATION</u>	22
<u>TABELLE 6: STENOSETYPEN DER GRUPPEN A0, AS, B0 UND BS NACH AHA/ACC-KLASSIFIKATION</u>	23
<u>TABELLE 7: STENTIMPLANTATIONS RATEN DER GRUPPEN A UND B</u>	23
<u>TABELLE 8: ROTABLATIONEN UND EINGRIFFE MIT LASERANWENDUNG</u>	24
<u>TABELLE 9: IVUS- VS. ANGIO-GEFÜHRTE STENTIMPLANTATIONEN</u>	24
<u>TABELLE 10: INDIKATIONEN FÜR EINE STENTIMPLANTATION</u>	25
<u>TABELLE 11: ANZAHL DER IMPLANTIERTEN STENTS IN GRUPPE BS</u>	26
<u>TABELLE 12: BEZIEHUNG ZWISCHEN STENOSEMORPHOLOGIE UND STENTANZAHL IN GRUPPE BS</u>	26
<u>TABELLE 13: ÜBERSICHT ÜBER AUFGETRETENE KOMPLIKATIONEN IN DEN GRUPPEN A UND B</u>	27
<u>TABELLE 14: REINTERVENTIONS RATEN IN DEN GRUPPEN A0, AS, B0 UND BS</u>	29
<u>TABELLE 15: KOMPLIKATIONEN, AUFGESCHLÜSSELT NACH STENOSEMORPHOLOGIE</u>	30
<u>TABELLE 16: PRIMÄRE ERFOLGSRATE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STENOSEMORPHOLOGIE</u>	31
<u>TABELLE 17: SUBAKUTE STENTTHROMBOSE (SST) IN GRUPPE BS</u>	33
<u>TABELLE 18: KLINISCHE UND ANGIOGRAPHISCHE INFORMATIONEN DER PATIENTEN MIT SST</u>	34
<u>TABELLE 19: KARDIALE KOMPLIKATIONEN IN DEN GRUPPEN A UND B</u>	35

Abbildungsverzeichnis

DIAGRAMM 1: RELATIVE HÄUFIGKEIT KARDIALER KOMPLIKATIONEN IN DEN GRUPPEN A UND B

36

Anhang: Verzeichnis der verwendeten Software

Betriebssystem:	Microsoft Windows ^R Version 2000
Datenbank:	Microsoft Access ^R Version 2000 (Daten konvertiert aus Microsoft dbase ^R -Datenbank)
Tabellenkalkulation:	Microsoft Excel ^R Version 2000
Textverarbeitung:	Microsoft Word ^R Version 2000

Lebenslauf

Persönliche Daten

Frederik Hendricks

11. September 1970

geboren in Kevelaer

Ärztliche Prüfungen

28. März 1994

Physikum

23. März 1995

1. Staatsexamen

11. September 1997

2. Staatsexamen

19. Mai 1999

3. Staatsexamen

Ärztliche Tätigkeit

06.99 - 11.00

Arzt im Praktikum bei Prof. Dr. Haan,
Neurologische Klinik der Kliniken Maria Hilf GmbH
Mönchengladbach

Seit 12.00

Assistenzarzt bei Prof. Dr. Haan,
Neurologische Klinik der Kliniken Maria Hilf GmbH
Mönchengladbach

Ausbildung

10.91 - 03.94

Vorklinischer Studienabschnitt an der RWTH Aachen

04.94 - 09.97

Klinischer Studienabschnitt an der RWTH Aachen

04.98 - 03.99

Praktisches Jahr

Auslandsaufenthalt

04.98 - 08.98

Dr. Anderson, Dr. Lobo, Dr. Read, Dr. Snaith, Dr. West,
Internal Medicine, Royal Hallamshire Hospital und Northern
General Hospital, University of Sheffield, Großbritannien

Promotion

betreut von Prof. Dr. J. vom Dahl, Abteilung für Kardiologie, Uniklinik RWTH Aachen,
Thema: Untersuchung von Krankenhauskomplikationen nach elektiver perkutaner
transluminaler Koronarangioplastie bei kombinierter Vorbehandlung mit Ticlopidin und
Azetylsalizylsäure.

Publikationen

Thorsten Reffellmann, Jürgen vom Dahl, Frederik Hendricks, Heinrich G. Klues,
Peter Hanrath: Reduktion von Krankenhauskomplikationen nach elektiver perkutaner
transluminaler Koronarangioplastie bei kombinierter Vorbehandlung mit Ticlopidin und
Azetylsalizylsäure; Zeitschrift für Kardiologie, Band 87, Heft 11/1998, S. 872 - 880

Schulausbildung

1977 - 1990

Grundschule und Gymnasium in Kevelaer

Zivildienst

1990 - 1991

Städtische Kliniken Krefeld