

Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Akut- und Langzeitergebnisse nach Koronarintervention bei
Patienten mit chronisch terminaler Niereninsuffizienz

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andreas Rüssmann

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Haverkamp

2. Prof. Dr. med. M. Horlitz

3. Prof. Dr. med. H. Reinecke

Datum der Promotion: 23.06.2013

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	5
1. Einleitung und Fragestellung	6
1.1 Koronare Herzkrankheit.....	6
1.2 Behandlungsmöglichkeiten der Koronaren Herzkrankheit	7
1.2.1 Aortokoronare Bypassoperation	8
1.2.2 Perkutane Koronarintervention	9
1.2.3 Rotablation	10
1.2.4 Problem der Restenose und Ihre Behandlung.....	10
1.3 Niereninsuffizienz und Koronare Herzkrankheit.....	11
1.4 Nierenersatztherapie	12
1.5 Therapieaspekte der KHK bei niereninsuffizienten Patienten.....	13
1.6 Fragestellung.....	14
2. Material und Methodik	15
2.1 Datenerhebung.....	15
2.1.1 Patientenauswahl	15
2.1.2 Einschlusskriterien.....	15
2.1.3 Endpunkte der Studie	15
2.1.4 Datengewinnung.....	16
2.1.5 Definition der Nierenfunktion	16
2.1.5 Definition der kardiovaskulären Risikofaktoren.....	17
2.1.6 Die systolische linksventrikuläre Funktion	18
2.1.7 Angiographische Auswertung.....	18
2.1.8 Quantitative Koronarangiographie	21
2.1.9 Koronarintervention mit Stentimplantation	23
2.2 Datenanalyse.....	23
2.2.1 Statistische Auswertung	23
3. Ergebnisse.....	24
3.1 Patientenkollektiv.....	24
3.2 Demographische Daten	24
3.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	25
3.4 Kardiale Grunddaten.....	26
3.5 Nephrologische Grunddaten.....	29
3.6 Medikation	31

3.7 Laborparameter	33
3.8 Akutergebnisse - Hospitalphase	35
3.9 Langzeitergebnisse.....	36
3.9.1 Langzeitergebnis Gesamtmortalität	36
3.9.2 Langzeitergebnis Myokardinfarkte	38
3.9.3 Langzeitergebnis Revaskularisation	40
3.9.4 Langzeitergebnis ereignisfreies Überleben.....	42
3.10 Regressionsanalysen	44
4. Diskussion	46
4.1 Akutereignisse	47
4.2 Langzeitergebnisse.....	49
4.3 Stärken und Schwächen.....	51
4.4 Konsequenzen und Aussichten	52
5. Zusammenfassung	54
6. Literaturverzeichnis.....	56
7. Lebenslauf	65
8. Selbstständigkeitserklärung.....	67
9. Danksagung	68

Abkürzungen

ACB	Aorto-Koronarer Bypass
ACC	American College of Cardiology
ACVB (eng. CABG)	Aorto-Koronarer Venen-Bypass Coronary Artery Bypass Graft
AHA	American Heart Association
DES	Drug Eluting Stent
ESRD	terminale Niereninsuffizienz; eng. End Stage Renal Disease
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
HS	Hauptstamm
HFRA	Hochfrequenz Rotationsatherektomie
ISR	Instentrestenose
LAD	Linke Koronararterie
LCX	Ramus Circumflexus
MACE	Major Adverse Clinical Event
MI	Myokardinfarkt
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NI	Niereninsuffizienz
NPTX	Nieren-Pankreas-Transplantation
NTX	Nieren-Transplantation
PD	Peritonealdialyse
PTCA	Percutane Transluminale Coronar Angioplasty
PCI	Percutane Koronar Intervention
QCA	Quantitative Koronar Angiographie
RAD	Rechte Koronararterie
TVR	Target Vessel Revascularisation

1. Einleitung und Fragestellung

1.1 Koronare Herzkrankheit

Bei der koronaren Herzkrankheit (KHK) handelt es sich um ein Krankheitsbild von herausragender epidemiologischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung. Die KHK ist in Deutschland und anderen Industriestaaten eine der führenden Ursachen für Mortalität, Morbidität und Erwerbsunfähigkeit. Zwar ist die altersstandardisierte Mortalitätsrate für die KHK in Deutschland seit 1970 rückläufig, dennoch gehören ischämische Herzkrankheiten einschließlich des akuten Myokardinfarktes (MI) zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland und führen zu einer signifikanten Verringerung der Lebenserwartung.

Die KHK entsteht aus der Manifestation einer Atherosklerose an und in den Herzkranzarterien. Unter dem Begriff der Atherosklerose wird eine aktive und dynamische Systemerkrankung verstanden, zu deren Entstehung verschiedene Theorien existieren und die zur Bildung lumenreduzierender fibröser Plaques sowie Atherome und letztlich atherosklerotischen Ulcera führt. Initial kommt es pathogenetisch zu einer Endothelschädigung.

Die Endothelschädigung wird vermutlich über die Anlagerung von T-Lymphozyten eingeleitet und führt zytokinvermittelt zur Verminderung der Zelladhäsion, wodurch sie als Angriffspunkt für Thrombozyten dient. Diese unterhalten und verstärken die Entzündungsreaktion über die Abgabe von PDGF (platelet derived growth factor) und Produktion von Prostaglandinen sowie Leukotrienen, was wiederum Blutlipiden die Penetration und Verhalt in der Intima ermöglicht.¹⁻⁴

Makrophagen und Monozyten in der Intima phagozytieren die eingelagerten Lipide und bilden sich zu sogenannten „Schaumzellen“ um. Die aktivierten Makrophagen unterhalten den Entzündungsprozess ihrerseits durch die HLA-DR-vermittelte Chemotaxis von T-Lymphozyten und deren Bildung von TNF- α und Interferon- γ . Die durch den Entzündungsprozess vermittelte Ausdünnung des Endothels und zentrale Nekrosebildung ermöglicht die Ruptur und Einblutung der Vasa vasorum. Eine Extremform stellt der Einbruch der Gefäßwand mit der Folge eines akuten Gefäßverschlusses dar.⁵⁻⁷

Die proliferativ wirkenden Wachstumsfaktoren bewirken eine Bindegewebsneubildung und Synthese von Proteoglykanen und führen so zu einer Verdickung und irreversiblen Verhärtung der Gefäße. Durch die zunehmende Ablagerung von Lipiden

und durch die Mediaproliferation kommt es zur Ausfällung von Cholesterinsalzen und durch Einlagerung von Kalksalzen zur zunehmenden Kalzifizierung der Gefäße.⁸⁻¹²

Bedingt durch diese flusslimitierenden Koronarstenosen kommt es zur Koronarinsuffizienz, welche einem Missverhältnis aus Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel entsprechen.

1.2 Behandlungsmöglichkeiten der Koronaren Herzkrankheit

Die Behandlungsmöglichkeiten der KHK gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der American Heart Association (AHA) unterteilen sich in eine Kausaltherapie und eine symptomatische Therapie.

Der kausalen Therapie liegt die Ausschaltung pathogener Risikofaktoren zugrunde. Diese untergliedert sich in die Primärprävention (vor Auftreten einer Gefäßerkrankung) und die Sekundärprävention (Verhinderung eines kardiovaskulären Ereignisses). Die Prävention erfolgt aktuell anhand einer Risikostratifizierung und Behandlung der Risikofaktoren (wie z.B.: Lebensstil, Rauchen, familiäre Anamnese, manifeste vaskuläre Erkrankungen, Stoffwechselstörungen oder anderer multipler Risikofaktoren nach Framingham und PROCAM)¹³⁻¹⁷.

Die symptomatische Therapie stützt sich auf eine medikamentöse Basistherapie und antianginöse Therapie sowie die interventionelle Revaskularisation. Als Basistherapie, zur Verminderung eines Myokardinfarktes und Senkung der Letalität, gelten die Grundpfeiler aus Azetylsalizylsäure, Betablocker und Statinen, die mit einer an den Patienten und dessen Risikoprofil angeglichenen antianginösen Therapie aus Nitraten, Molsidormin und Kalziumantagonisten gekoppelt werden.

Die wichtigste interventionelle Revaskularisationsmöglichkeit stenosierter Koronargefäße bei chronischer KHK ist neben der aortokoronaren Bypassoperation (ACB/ACVB) die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) mittels Ballondilatation. Ein Problem dieser Technologie besteht in dem relativ hohen Anteil an Restenosen. Koronare Stents reduzieren die Wahrscheinlichkeit von Restenosen, erhöhen aber das Risiko einer Instent-Restenose (ISR). Aus dem Bericht der Leistungszahlen der Herzkatheterlabore geht beispielsweise für das Jahr 2010 hervor, dass rund 845.172 diagnostische Herzkatheteruntersuchungen und 303.832 Koronarinterventionen in der gesamten Bundesrepublik durchgeführt wurden. Hierbei betrug der Anteil der adjuvanten Stentimplantationen 89,3 %.¹⁸ Aufgrund des Fortschrit-

tes der technologischen Möglichkeiten und der Fertigkeiten interventioneller Therapeuten dauert die allgemeine Debatte um Kosten- und Langzeiteffektivität der interventionellen Kardiologie an.

1.2.1 Aortokoronare Bypassoperation

Eine kardiochirurgische Intervention war lange Zeit neben der Pharmakotherapie die einzig verfügbare Revaskularisationsmöglichkeit bei relevanten Koronarstenosen. Die erste erfolgreiche aortokoronare Bypassoperation (CABG) am Menschen wurde 1960 vom Team des deutschen Thoraxchirurgen Dr. Robert Götz in New York durchgeführt.¹⁹ Für eine Bypassoperation werden heutzutage Arterien (arterieller Koronarbypass – ACB) oder Venen (aortokoronarer Venen-Bypasses – ACVB) verwendet. Die Operation wird in therapeutischer Hypothermie durchgeführt. Dabei kann wahlweise eine Herz-Lungen-Maschine bei Herzstillstand (Kardioplegie) Verwendung finden oder am schlagenden Herzen als off-pump-coronary-artery-Bypass (OPCAB) erfolgen. Im OPCAB kann unabhängig vom patientenspezifischen Operationsrisiko die postoperative Schlaganfall-Inzidenz verringert werden.²⁰ Der Zugang erfolgt jeweils durch Eröffnung des Brustkorbs mittels medianer Sternotomie.

In den letzten Jahren haben sich als weiterhin minimal-invasive, laterale Zugangsweg (minimally invasive direct coronary artery bypass, MIDCAP) sowie der total endoskopische Koronararterien-Bypass" (totally endoscopic coronary artery bypass, TECAB) etabliert.²¹ Diese bedienen sich einer Thorakoskopie und umgehen somit die Notwendigkeit einer Sternotomie. Sie sind dadurch deutlich gewebeschonender und mit einem geringeren perioperativen Risiko belastet. Selbstlimitierend ist das Verfahren jedoch durch die zugangswegeschuldete, eingeschränkte Revaskularisationsmöglichkeit, da nicht alle Gefäßabschnitte dem Verfahren zugänglich sind, sowie der apparativen Anschlußfertigkeit im Verhältnis zur offenen manuellen Bypassoperation frühere Grenzen gesetzt sind.

1.2.2 Perkutane Koronarintervention

Unter einer perkutanen Koronarintervention werden nicht-operative Kathedertechniken zur Erweiterung verengter oder Wiedereröffnung verschlossener Herzkranzgefäße verstanden.

Die Methode wurde in der Schweiz vom deutschen Internisten Dr. Andreas Grüntzig erstmals 1977 an menschlichen Koronararterien angewandt.²² Er bediente sich dabei der von Dotter und Judkins 1964 bei der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) entwickelten Ballondilatation.²³ Hierbei wird im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung und nach erfolgter Koronarangiographie durch einen von der Leistenarterie (Arteria femoralis) oder über die Unterarmarterie (Arteria radialis) eingeführten Führungskatheter ein Ballonkatheter zur Koronarstenose vorgeschoben. Nach passage der Gefäßverengung wird der Ballon expandiert.

Bei der Dilatation kommt einem die Gefäßelastizität zu Gute („vessel-stretching“) und es werden die sich an der Plaque befindlichen Kalkanlagerungen geweitet (plaque-dissection), in die Gefäßwand gedrückt (plaque-compression) und verbleiben dort. Durch diese Erweiterung kann letztlich wieder ein ungehinderter Blutfluss ermöglicht werden.²⁴⁻²⁵

Aufgrund der nicht unerheblichen Restenose-Raten nach 6 Monaten von bis zu 50 % wie, in Abhängigkeit vom behandelten Gefäßabschnitt, trotz primär erfolgreicher Ballondilatation²⁶ sowie akuten Koronarverschlüssen durch Intimadisektionen wurde durch den deutschen Kardiologen Ulrich Sigwart eine dehnbare maschenartige Gefäßprothese (Koronarstent) entwickelt.²⁷ 1986 wurden die ersten erfolgreichen Stentimplantationen in Lausanne durchgeführt und sich seither als führende Therapie in der überwiegenden Mehrheit an Indikationsstellungen zur kardiovaskulären Revaskularisation Gemäß der nationalen und internationalen Leitlinien der DGK und ESC/EAS etabliert und durchgesetzt.²⁸⁻²⁹

1.2.3 Rotablation

Die Rotablation (Hochfrequenz-Rotationsatherektomie, HFRA) ist eine alternative Technik zur Behandlung verkalkter Koronarstenosen. Im Unterschied zur PTCA wird das Plaquematerial mit einem mit Diamantensplittern besetzten Fräskopf abgetragen. Das zugrundeliegende physikalische Prinzip ist das „differenzierte Schneiden“.³⁰ Die atheromatösen Plaques werden abgefräst, in kleine Partikel „zerlegt“ und verbleibende Anteile werden durch das retikuloendotheliale System abgebaut. Es verbleibt so glatte Stenoseoberfläche. Die elastischen, nicht atheromatös veränderten Gefäßsegmente können dem Fräskopf ausweichen und werden somit nicht beschädigt. Anschließend erfolgt fast immer eine konventionelle PCI einschließlich Stentimplantation.

1.2.4 Problem der Restenose und Ihre Behandlung

Trotz einer beträchtlichen primären Erfolgsrate von 86% während der Ballondilatationen musste schon Gruentzig eine hohe Restenose-Rate in seinen ersten Verlaufsbeobachtungen feststellen, was die alleinige medikamentöse Nachbehandlung ineffektiv erscheinen ließ.³¹ Koronarstents unter Verwendung von Gp IIb/IIIa-Inhibitoren erschienen als approbates Mittel gegen die Problematik des mechanischen Recoil sowie der dissektionsbedingten Koronarverschlüsse, wie die REST, STRESS oder BENESTENT-Studie belegten.³²⁻³⁵

Eine Problematik stellt jedoch die in 15-30% nach Stentimplantation auftretende In-stent-Restenose dar. Diese wird durch eine Entzündungsreaktion auf die iatrogene Intimaverletzung durch die Dilatation sowie erhöhte lokale Scherkräfte nach Stentimplantation induziert.³⁶⁻³⁷ Die lokale Entzündung bedingt wiederum eine verstärkte Endothelialisierung im Sinne einer intimalen Hyperplasie und mündet letztlich über ein pathologisches Remodeling in einer Restenose.³⁷⁻³⁸

Mit der intrakoronaren Brachytherapie wurde eine effektive Methode zur Hemmung dieses lokalen Zellwachstums entwickelt. Hierbei wird nach erfolgter PCI und Stentimplantation eine radioaktive Sonde über den Katheter zur Stenose vorgebracht. Durch kurzzeitiges Verweilen erfolgt eine lokale Strahlentherapie mit effektiver Proliferationshemmung im betroffenen Gefäßabschnitt. Nachteile dieser Methode sind hohe strahlenbedingte Intimaschädigungen mit konsekutiver

Thrombozytenaktivierung und drohenden Gefäßthrombosen³⁹, die letztlich das Verfahren vom Markt verdrängt haben.

Die Entwicklung von beschichteten Koronarstents (drug eluting Stents, DES) durch Bedampfung mit aktiven Substanzen wie Zytostatika, Immunmodulatoren oder anderen antiproliferativen Substanzen gab einen neuen Ansatz zur Prophylaxe der Intimaproliferation. Bei vollständiger Unterdrückung der Re-Stenosen im 6-monatigen Intervall im Vergleich zu nicht-beschichteten Stents ließ sich nach einem Jahr kein Therapievorteil mehr für die DES ausmachen. Die erhöhten Infarktraten konnten auf eine erhöhte Gefahr für späte Stentthrombose zurückgeführt werden.⁴⁰⁻⁴³

Weitere Neuerungen zur Reduktion der Intimaproliferation sind medikamentenbeschichtete Ballonkatheter (drug coated ballon, DCB), die derzeit erfolgreich bei Instent-Restenosen eingesetzt werden.⁴⁴⁻⁴⁶ Daneben befinden sich bioresorbierbare beschichtete Stents aus Polyactid oder Mangeliumlegierungen⁴⁷⁻⁴⁸ sowie Stents mit nicht-medikamentöser Beschichtung, einem gegen den Stammzellmarker CD 34 gerichteten Antikörper⁴⁹⁻⁵⁰, in der Erprobung.

1.3 Niereninsuffizienz und Koronare Herzkrankheit

Patienten mit chronischer oder terminaler Niereninsuffizienz haben, trotz ständig verbesserter Nierenersatztherapieverfahren eine erheblich gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.⁵¹⁻⁵⁴ Die jährliche Mortalitätsrate von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz liegt bei fast 25%. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz haben gehäuft kardiovaskuläre Ereignisse,^{52, 55-57} und der weitaus größte Teil dieser Patienten verstirbt aus kardiovaskulären Gründen⁵⁸. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Langzeitprognose nach Myokardinfarkt bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz trotz effizienter medikamentöser Therapie schlecht ist, da diese entscheidend von ihrer erworbenen kardiovaskulären Morbidität vor der Nierenerkrankung mitbestimmt wird.^{54, 59}

Wichtige Faktoren der gesteigerten Mortalität bei Dialysepatienten sind eine urämiebedingte Malnutrition und die unzureichende Entfernung von Urämietoxinen.⁶⁰ So kommt es bei Akkumulation toxischer Metabolite durch die Ausscheidungsinsuffizienz mit Hinblick auf die Hauptstoffwechselwege häufig zu einer Glucoseintoleranz (Kohlenhydratstoffwechsel), einer katabolen Stoffwechsellage in Kombination mit einer Aminosäureimbilanz (Proteinstoffwechsel) und einer sekundären

Dyslipoproteinämie, welche eine verstärkte Artherosklerose bewirken und somit das kardiovaskuläre Risiko drastisch erhöhen.

Weitere Gründe für die vermehrten kardiovaskulären Ereignisse bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz sind häufig vorliegende traditionelle Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie oder Rauchen. Desweiteren existieren zahlreiche spezifische niereninsuffizienzbedingte Risikofaktoren, wie Mikroinflammation (charakteristischer Marker z.B. C-reaktives Protein), gesteigerte reaktive Sauerstoffradikale (z.B. Superoxid-Radikale), chronische Anämie oder Eisenmangel, Urämietoxine (z.B. Homocystein), entzündliche Gefäßveränderungen, Gefäßverkalkungen oder Salz- und Wasserüberschuss. Viele Anzeichen deuten darauf hin, dass die Entstehung der Arteriosklerose durch renale Dysfunktion besonders forciert wird.^{51, 61}

Daher ist nicht nur die frühe Erkennung und Behandlung einer renalen Erkrankung von Bedeutung, sondern auch die rechtzeitige Identifikation kardialer Begleiterkrankungen entscheidend für die Prognose von Patienten in allen Stadien der Niereninsuffizienz, sowie für die Betreuung vor und nach einer Nierentransplantation.⁶²

1.4 Nierenersatztherapie

Die Prävalenz der chronischen Nierenersatztherapie in Deutschland lag, laut dem letzten Jahresberichte der QuaSi Niere gGmbH iL 2006/2007, bei 1.114 Patienten pro 1 Million Einwohner. Davon erhielten 808 Patienten pro 1 Million Einwohner Dialysetherapie (Hämodialyse oder Peritonealdialyse) und 306 Patienten pro 1 Million Einwohner eine Nierentransplantation. Die ist in den Jahren von 1997 bis 2006 im Durchschnitt ein jährlicher Zuwachs der Prävalenz der Patienten in chronischer Nierenersatztherapie von 4,4 % und ein Anstieg der Inzidenz von 5,1 %. Die Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz lag im Jahr 2006/2007 bei 213 Patienten pro 1 Million Einwohner.⁶³ Zu den häufigsten Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz zählt der Diabetes mellitus (35 %) mit stark ansteigender Tendenz, und die hypertensive Nephropathie (30 %). Weiterhin können chronische Glomerulonephritiden, zystische oder interstitielle Nephropathien sowie Analgetikaabusus oder autoimmune Systemerkrankungen zur terminalen Niereninsuffizienz führen. In bis zu 15% der Fälle ist die Ursache für die entstehende Dialysepflichtigkeit unbekannt. Die Anzahl der chronisch niereninsuffizienten Patienten im Stadium der kompensierten Retention muss we-

sentlich höher liegen, wird zur Zeit jedoch nicht statistisch erfasst. In den USA werden die Inzidenz und Prävalenz nach NHANES III⁶⁴ wie folgt angegeben: fast 11 % der Bevölkerung sind nierenkrank, davon sind 0,1 % dialysepflichtig, 0,2 % fortgeschritten niereninsuffizient mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73m², ca. 10,6 % der nierenkranken Bevölkerung haben eine normale Nierenleistung bis hin zu einer moderaten GFR-Minderung. Womit eine breite Basis von zukünftig nierenersatztherapie-bedürftigen und überdurchschnittlich kardiovaskulär gefährdeter Patienten besteht.

1.5 Therapieaspekte der KHK bei niereninsuffizienten Patienten

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz werden sowohl bei konservativer Behandlung als auch mit Blick auf invasive Diagnostik und Therapie seltener leitlinienkonform und weniger konsequent behandelt als nicht-niereninsuffiziente Patienten.⁶⁵ Zudem konnte die Hoffnung durch interventionelle Verfahren die Prognose bei niereninsuffizienten Patienten zu verbessern in Studien bisher nicht zweifelsfrei bestätigt werden. Vielmehr zeigten sich bei dialysepflichtigen Patienten in einigen Studien Anzeichen schlechterer Ergebnisse für den Akuterfolg der PCI sowie auch höhere Restenoseraten.⁶⁶⁻⁶⁷ Die zunehmende Verwendung von Stents hat zwar zu einer Verbesserung der Akutergebnisse geführt, bei weiterhin jedoch signifikant schlechteren Langzeitergebnissen gegenüber nichtdialysepflichtigen Patienten⁶⁸⁻⁷⁰, was häufig eine interventionelle Diagnostik und Therapie verhindert. Ebenso ist die im Vergleich zu nierengesunden Patienten bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz bekannte erhöhte perioperative Morbidität und Letalität nach operativer Revaskularisation ein Hindernis in der Therapie komplexer Koronarstenosen.⁷⁰⁻⁷¹

Zum anderen stellt sich die medikamentöse Begleittherapie der klassischen Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Diabetes mellitus als auch die, insbesondere für den Niereninsuffizienten, so wichtige Therapie von Kalziumphosphatstoffwechselstörungen und Anämie an den behandelnden Arzt hohe Ansprüche. So sind neben der Wahl geeigneter Medikamente und die Kenntnis der sich mit der Niereninsuffizienz verändernden Referenzwerte für behandlungsbedürftige Laborparameter, verstärkt die Interaktionspotentiale und der Stoffwechsel der verschiedenen Pharmaka von Bedeutung. Was häufig zu einer abwartenden und zu wenig aggressiven Therapiestrategie führt und das bereits in den ersten Stadien der

Nierenerkrankung erheblich zunehmende und mit abnehmender GFR kontinuierlich weiter ansteigende kardiovaskuläre Risiko zusätzlich erhöht.⁷²

1.6 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Studie war daher an einem sowohl medizinisch als auch ökonomisch sehr bedeutenden Kollektiv invasiv untersuchter Patienten mit präterminaler bis terminaler Niereninsuffizienz Informationen über die Langzeitprognose der koronaren Herzkrankheit in Abhängigkeit von der Revaskularisationsstrategie (konservativ, Bypass, PCI) zu erarbeiten.

Es sollen folgende Fragen evaluiert werden:

1. Vergleich der Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse von niereninsuffizienten KHK-Patienten im Vergleich zu niereninsuffizienten Patienten ohne KHK
2. 5-Jahres Follow-up: Evaluation der Inzidenzen.

2. Material und Methodik

2.1 Datenerhebung

2.1.1 Patientenauswahl

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtung von August 2004 bis März 2006, deren Patientenkollektiv sich aus dem der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie der Charité, Campus Virchow-Klinikum erschließt.

2.1.2 Einschlusskriterien

Es wurden ausschließlich Patienten mit chronischer präterminaler (GFR < 30 ml/min) oder terminaler, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, beziehungsweise nach erfolgter Nieren- oder Nieren-Pankreas-Transplantation eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden Patienten, deren glomeruläre Filtrationsrate über 30ml/min lag, deren Niereninsuffizienz nur passager vorlag und zu denen keine angiographischen Bilder vorlagen oder keine Verlaufsdaten zu erheben waren.

2.1.3 Endpunkte der Studie

Primäre Endpunkte:

Tod, Myokardinfarkt (major adverse clinical events, MACE)

Sekundäre Endpunkte:

erneute Zielgefäß-Revaskularisation (target vessel revascularisation, TVR), ereignis-freies Überleben (event-free-survival, EFS)

2.1.4 Datengewinnung

Der Zeitraum der Datenerhebung erstreckte sich von August 2004 bis März 2006 und schließt, gemäß 2.1.2, geeignete Patienten ein, die zwischen März 1988 und Oktober 2004 während eines stationären Aufenthaltes in einer der beiden Kliniken eine Koronarangiographie erhalten haben.

Diesen Aufenthalten wurden die zugrundeliegenden demographischen Daten, Epikrisen und angiographischen Daten der Patienten entnommen.

Die Kontaktaufnahme zur Verlaufsdatenerhebung mit den Patienten erfolgte primär durch direkte, im überwiegenden Fall telefonische Patientenbefragung. Bei Fehlen dieser Möglichkeit wurden die behandelnden Fach- und Hausärzte kontaktiert. In Einzelfällen konnten die Daten mit denen aus den Datenbanken oder klinischen Verlaufsdocumentationen der beiden Abteilungen ergänzt werden.

Die Befragung erfolgte mittels standardisierter Befragungsbögen. Diese beinhalteten den Allgemeinzustand des Patienten ggf. das Sterbedatum sowie die primären Studienendpunkte.

2.1.5 Definition der Nierenfunktion

Als Nierenfunktionsparameter ist die Abschätzung der GFR über die Kreatinin-Clearance gebräuchlich, diese wird durch klinische Korrekturformeln nach Cockcroft-Gault an wichtige Einflussgrößen wie das Lebensalter angepasst⁷³:

$$\text{KreaCl} \left[\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right] = \frac{(140 - \text{Lebensalter [y]}) \cdot \text{Gewicht [kg]}}{\alpha \cdot \text{Serumkreatinin} \frac{\text{mg}}{\text{dl}}}$$

Formel 1. Cockcroft-Gault Formel zur Berechnung der Kreatinin-Clearance der Niere der Faktor α beträgt bei Männern 72, bei Frauen 85⁷³

Sie korreliert eng mit der gemessenen Kreatinin-Clearance (Korrelationskoeffizient 0.83) und bietet eine deutlich höhere Aussagekraft über die Nierenfunktion als der Serumkreatininspiegel allein.

Die Patienten wurden entsprechend ihrer Kreatinin-Clearance eingeteilt in präterminal niereninsuffizient (chronisch niereninsuffizient, GFR < 30 ml/min), terminal niereninsuffizient mit chronischer Hämodialyse (HD) bzw. mit chronischer Peritonealdialyse (CAPD) oder in nierentransplantiert (NTX) bzw. nierenpankreastransplantiert (NPTX).

2.1.5 Definition der kardiovaskulären Risikofaktoren

Die erste systematische prospektive Kohortenstudie über Risiken und Einflüsse auf die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit und Arteriosklerose von Männern und Frauen begann in den 1940 Jahren mit der Framingham-Studie⁷⁴ in den USA. Der stete Informationsgewinn nachfolgender Analysen und weiterer epidemiologischer Studien über Einflussfaktoren sowie Sekundärerkrankungen hielt bis in die späten 1990 Jahre an und wird durch weitere Metaanalysen sowie Folgegenerationen weiterhin aufrecht gehalten.

Die klassischen Risikofaktoren für eine Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung, die als „Meilensteine“ aus der Framingham-Studie hervorgegangen sind, sind die arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie (1957), der Nikotinabusus (1962), die Fettleibigkeit und körperliche Inaktivität (1967), der Diabetes mellitus (1974) sowie Triglyceridämie und Hyperlipoproteinämie (1977).⁷⁵

Weitere Risikofaktoren und Erkrankungen wie eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), eine Anämie, eine atherogene Ernährung, Gerinnungsstörungen (z.B. Hyperfibrinogenämie oder Thrombophilie), das Lebensalter (Männer > 45 Jahre, Frauen 55 Jahre), chronische Entzündungen (z. B. eine Paradontitis) bei einer manifesten koronaren Herzerkrankung, ein vor der Untersuchung stattgehabter Myokardinfarkt als auch eine positive Familienanamnese für kardiale Ereignisse sowie spezielle Genregionen wurden über die Jahre erkannt.⁷⁶⁻⁷⁸

2.1.6 Die systolische linksventrikuläre Funktion

Zur Evaluation der linksventrikulären systolischen Funktion (LVEF) sowie Größenbeurteilung (LVEDV und LVESV) erfolgt eine Ventrikulographie. Hierbei erfolgt nach retrogradier Sondierung des linken Ventrikels mittels Pigtail-Katheters unter bidirektionaler Durchleuchtung (30° Grad RAO und 60° Grad LAO) eine Hochdruck-Kontrastmittelinjektion (10-15 ml/sec.).

Nach periproceduraler Abschätzung durch den Behandler erfolgt postinterventionell eine exakte Berechnung der LVEF. Dafür wird eine endsystolische und enddiastolische Markierung der Aortenklappenebene als auch Apex die semiautomatische Erkennung der Ventrikelkontur durchgeführt. Über diese Bestimmungen des linksventrikulären endsystolischen- und enddiastolischen Volumens (LVESV und LVEDV) kann nun die Ejektionsfraktion (EF) berechnet werden.

Bei einem normalen linken Ventrikel beträgt der endsystolische Volumenindex 25–45 ml/m², der enddiastolische Volumenindex 75–100 ml/m², der Schlagvolumenindex 40–70 ml/m² und die LVEF 55–65 %.

2.1.7 Angiographische Auswertung

Die angiologische Auswertung erfolgte durch Sichtung der durchgeführten Koronarangiographiefilme (Abbildung 1 und 2) mit erneuter visueller Bewertung der Stenosegrade und der Wandveränderungen (gemäß AHA- und ACC- Kriterien, Tab.1) in den jeweiligen Segmenten (Abbildung 3 aus Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention; Koronareinteilung gemäß AHA-Kriterien, Tab.2)⁷⁹, sowie einer quantitativen Analyse von Stenosegrad, -länge und -diameter mittels QCA (siehe unten) bei durchgeführten Koronarinterventionen.

Abbildung 2: Darstellung der rechten Herzkranzarterie.

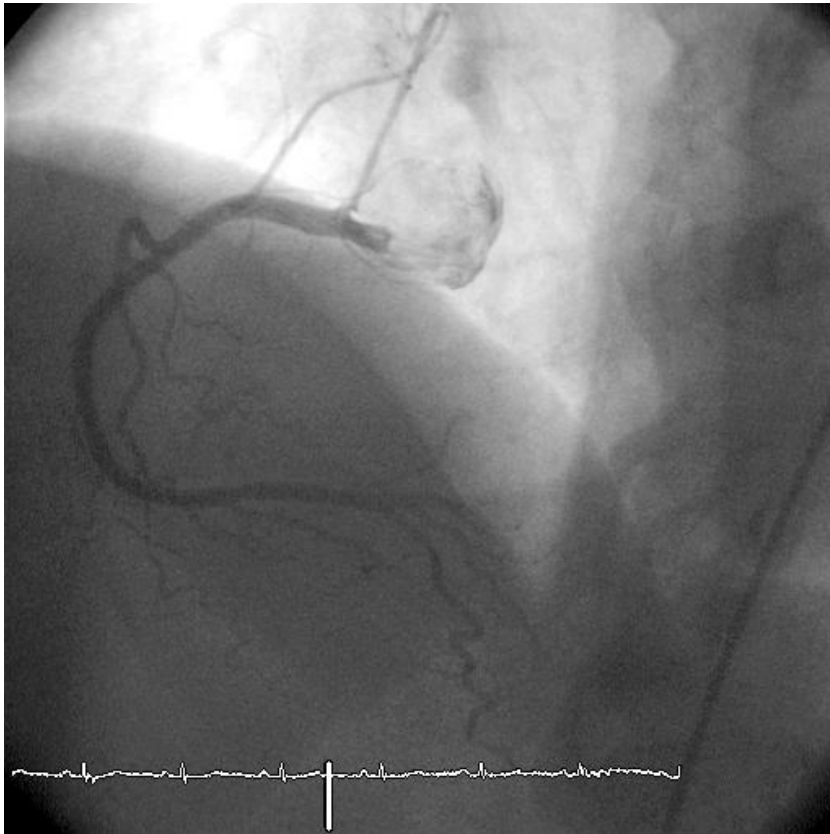


Abbildung 3: Darstellung der linken Herzkranzarterie.



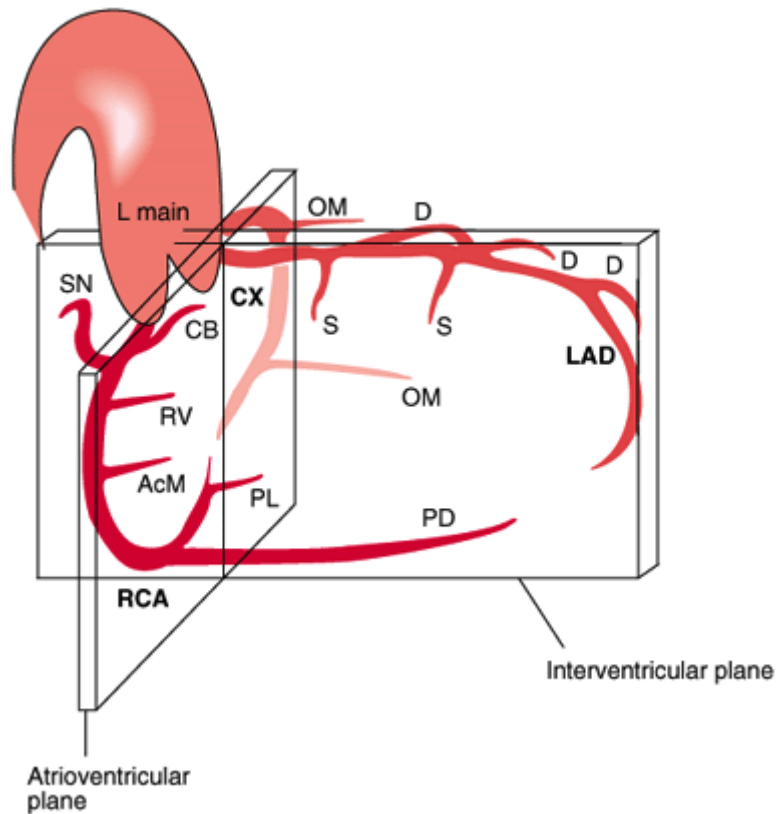
Tabelle 1: Klassifikation der Läsionen von Koronararterien

Charakteristikum	Typ A	Typ B	Typ C
Länge	< 10 mm	10-20 mm	> 20 mm
Form	konzentrisch	exzentrisch	
Angulation	< 45 Grad	45-90 Grad	> 90 Grad
Schlängelung	keine oder minimal	mäßig	stark
Verkalkung	keine oder minimal	mäßig bis stark	mäßig bis stark
Okklusion	keine	totaler Verschluss bis 3 Monate alt	totaler Verschluss > 3 Monate alt
Ostiumstenose	nein	ja	ja
Bifurkationsstenose	nein	ja	ja
Sonstiges			degenerativ veränderter Bypass

Tabelle 2: Einteilung der Koronarsegmente nach American Heart Association

1	RCA	proximal	9	D	R. diagonalis 1
2		medial	10		R. diagonalis 2
3		distal	11	CX	proximal
4	PD	R. descendens posterior	12	OM	R. marginalis 1
	PL	R. postero-lateralis		RIM	R. intermedius
5	L Main	Hauptstamm	13		medial
6	LAD	proximal	14		R. marginalis 2
7		medial	15		R. descendens posterior
8		distal			

Abbildung 4: schematische Darstellung der Koronarsegmente



Darstellung der Koronaranatomie im Verhältnis zur interventrikulären und atrioventrikulären Ebene. Die Gefäße werden im Einzelnen bezeichnet als L Main (left main), LAD (left anterior descending), D (diagonal), S (septal), CX (circumflex), OM (obtuse marginal), RCA (right coronary artery), CB (conus branch), SN (sinus node), AcM (acute marginal), PD (posterior descending), PL (posterolateral left ventricular).⁷⁹

2.1.8 Quantitative Koronarangiographie

Die breite Varianz bei Beurteilung einzelner Stenosen stellt die interventionelle Kardiologie vor das entscheidende Problem, dass die visuelle Interpretation eines Angiogramms, besonders bei Stenosen zwischen 50 % - 60 %, an ihre Grenzen stößt. Der Grad von Koronarstenosen kann beim Vergleich von quantitativen Vermessungen und visueller Einschätzung erheblich variieren.⁸⁰ Mit Hilfe der quantitativen Koronarangiographie (QCA) können bei der Koronarangiographie sowohl interobserver

als auch intraobserver Messfehler ausgeglichen werden. Die QCA liefert somit ein objektiviertes und reproduzierbares Ergebnis einer Koronarstenose.⁸¹

Die Methode der QCA basiert zum einen auf der Dichtemessung und der Erfassung der Grenze zwischen dem Lumen und Endothel und der anschließenden Umrechnung mit Hilfe einer Bezugsgröße in absolute Werte; zum anderen ermöglicht der Kontrastvergleich zwischen einem "normalem Segment" und einem pathologisch veränderten Segment die Quantifizierung des Stenosegrades. Die Meßqualität der QCA wird durch die eigentliche Größe des minimalen luminalen Diameters (MLD), die limitierte Abgrenzung der Stenosekontur gegenüber der Umgebung, die quantitativen Läsionsmerkmale und über prozedurale Faktoren, wie die Einstellung des Zoomfaktors, beeinflusst und bestimmt.⁸² Jede interventionell behandelte Stenose wurde vor der computergesteuerten Ausmessung von Hand ausgewählt, markiert und auf Bildartefakte hin überprüft.

MLD	:	1.23	mm
%D. Sten.	:	65	%
Referenzdurchm.	:	3.57	mm
Obstruktionslänge	:	13.36	mm
Pos. prox. Grenze	:	3.02	mm
MLA-Dichte	:	1.86	mm ²
MLA-Geom.	:	1.20	mm ²
%FI. Sten. dens.	:	81	%
%FI. Sten. geom.	:	88	%
Referenzfläche	:	10.02	mm ²
Obstr. volumen	:	58.48	mm ³
Plauefläche	:	16.09	mm ²
Plauevolumen	:	68.29	mm ³
Symmetrie	:	0.19	

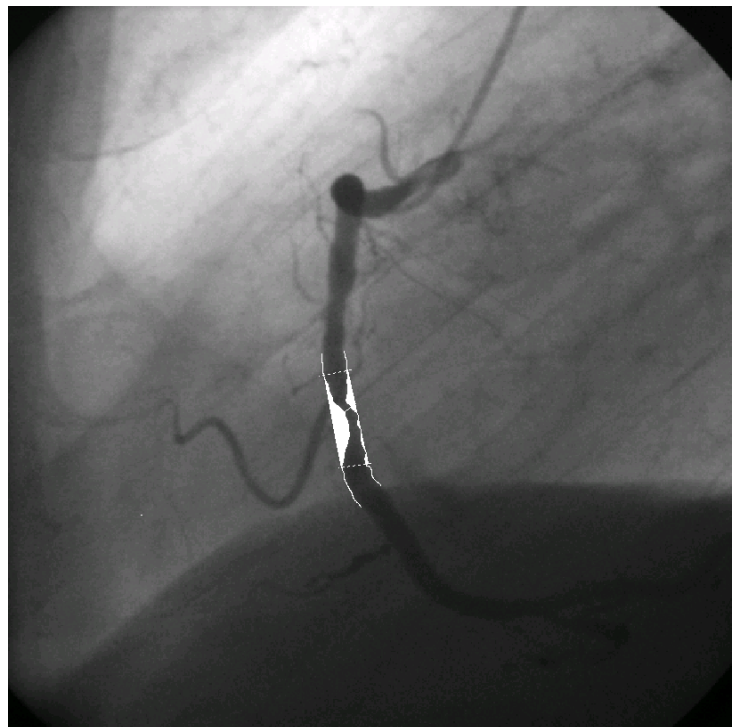


Abbildung 5 zeigt die Ausmessung einer Stenose im medialen Abschnitt (Segment 2) der rechten Herzkranzarterie.

2.1.9 Koronarintervention mit Stentimplantation

Die Technik der Stentimplantation baut auf der konventionellen Ballonangioplastie auf (siehe 1.2.2).

Nach erfolgter Koronarangiographie wird mit einem Führungskatheter in das zu behandelnde Koronargefäß intubiert. Über diesen Katheter anschließend über die Stenose bis in die Peripherie des Gefäßes ein Führungsdraht vorgeführt. Via Katheter und Draht kann nun ein Ballonkatheter in die Läsion vorgeführt werden.

Der erste Teil der Intervention erfolgt durch Hochdruckentfaltung (meistens 6 bis 16 Atmosphären) des Ballons mit konsekutiver Dilatation des stenosierten Abschnitts. Nach erfolgter Vordilatation wird der Ballonkatheter durch einen anderen mit vormontiertem Stent über dem Ballon ausgetauscht. Durch erneute Entfaltung des Ballons erfolgte die Implantation des Stents in die Gefäßwand.

Die Auswahl des Ballonkatheters (meistens 1,5 bis 5 mm Durchmesser) sowie Beschaffenheit des Stents (meistens 2,5 bis 5 mm Durchmesser; meistens 8 bis 33 mm Länge; unbeschichtet (BMS) oder beschichtet (DES)) wurde intraprocedural nach Innendurchmesser des zu behandelnden Gefäßes sowie Lage und Morphologie der Stenose entschieden.

2.2 Datenanalyse

2.2.1 Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen und die Auswertung der Untersuchungsergebnisse erfolgte softwaregestützt (SPSS Corpartion, Chicago, Illinois; Version 12.0.).

Berechnet wurden für jede Gruppe Mediane, Mittelwerte, Standardabweichungen (SD) und Standardabweichungen der Mittelwerte (SEM). Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen zu einem Messzeitpunkt wurden mit dem t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt.

Häufigkeitsstatistiken wurden mit dem Chi-Quadrat-Test (χ^2) auf Signifikanz geprüft. Ereignisfreie Zeiträume oder Langzeitüberleben wurden mittels Kaplan-Meier Kurven und Lebenszeittabellen dargestellt und mit dem Log-Rank Test verglichen.

Multivariate Korrelationen wurden nach dem Cox Regressionsmodell analysiert.

Falls keine gesonderte Angabe erfolgte, werden im Folgenden alle Unterschiede, deren Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5 % ($p < 0,05$) sind, als signifikant bezeichnet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser Studie umfasst 264 Patienten, die eine Koronarangiographie in der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt für Kardiologie am Campus Rudolf Virchow der Charité Berlin im Zeitraum vom März 1988 bis Oktober 2004 erhalten haben.

In der retrospektiven Studie bildeten wir nach Koronarangiographie, entsprechend der erfolgten Therapie, drei Gruppen: eine *Bypass-Gruppe* (61 Patienten), die ohne interventionelle Vorbehandlung nach erfolgter Angiographie eine aortokoronare Bypassoperation (CABG) erhielten, eine *Interventions-Gruppe* (100 Patienten), die während dieser Koronarangiographie erstmalig einer Intervention (PCI, Stenting, Rotablation [PTCRA]) unterzogen wurden und einer *Kontroll-Gruppe* (103 Patienten), deren Koronarstatus zum Zeitpunkt der Untersuchung kein Interventionsbedarf aufwies.

3.2 Demographische Daten

Das gesamt beobachtete Kollektiv umfasste 264 Patienten (200 männliche; 75,8 %) mit einem mittleren Lebensalter von 54,91 Jahren (SD \pm 11,07 Jahre, 30-87 Jahre).

Die Patienten aller Gruppen zeigen keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Geschlechterverteilung. Die Patienten der Kontrollgruppe waren mit $51,1 \pm 10,7$ Jahren jedoch signifikant jünger als die Patienten der Interventions- und Bypass-Gruppe (im Mittel: 57,1 Jahre Interventions-, 57,7 Jahre Bypass-Gruppe).

Tabelle 3: Demographische Daten

	Intervention	Bypass	Kontrolle	Gesamt	p*
Patienten	100	61	103	264	
männlich	75 (75%)	52 (85,2%)	73 (70,9%)	200 (75,8%)	n.s. ^{3,4}
Alter	57,11	57,72	51,13	54,91	n.s. ¹ / <0,001²
<i>SD</i>	\pm 11,03	\pm 10,08	\pm 10,68	\pm 11,07	
<i>Min./ Max.</i>	30- 79	32- 87	32- 83	30- 87	
<i>Median</i>	58,22	59	48	55,5	

3.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Als kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden gemäß der Framingham-Daten⁸³ der Body-Mass-Index in kg/cm² errechnet sowie eine Anamnese für eine bestehende arterielle Hypertonie (aHTN), eine Hyperlipoproteinämie (HLP), einen floriden Nikotinabusus, eine bestehende periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), einen Diabetes mellitus (DM), kardiale Familienanamnese und ein vor der Untersuchung stattgehabten Myokardinfarkt (MI) erhoben.

Tabelle 4: Häufigkeiten der kardiovaskulären Risikofaktoren

	Intervention (n = 100)	Bypass (n = 61)	Kontrolle (n = 103)	Gesamt (n = 264)	P *
BMI	25,27	24,95	23,63	24,55	n.s. ¹ / 0,008 ²
<i>SD</i>	± 4,89	± 3,44	± 3,67	± 4,18	
<i>Min./ Max.</i>	13- 41	18- 34	16- 36	13- 41	
<i>Median</i>	24,55	24	24	24	
HTN	91 (91%)	51 (83,6%)	84 (81,6%)	226 (85,6%)	n.s. ^{3,4}
HLP	51 (51%)	39 (63,9%)	45 (43,7%)	135 (51,3%)	n.s. ³ / 0,043 ⁴
pAVK	38 (38%)	27 (44,3%)	20 (19,4%)	85 (32,2%)	n.s. ³ / 0,001 ⁴
DM	48 (48%)	31 (50,8%)	72 (69,9%)	151 (57,2%)	n.s. ³ / 0,004 ⁴
<i>DM Typ 1</i>	16 (33,3%)	6 (19,4%)	53 (73,6%)	75 (49,7%)	
<i>DM Typ 2</i>	30 (62,5%)	24 (77,4%)	18 (25%)	72 (47,7%)	
<i>DM Typ 3</i>	2 (4,2%)	1(3,2%)	1(1,4%)	4 (2,6%)	
FA	17 (17%)	8 (13,1%)	15 (14,6%)	40 (15,2%)	n.s. ^{3,4}
MI	17 (17%)	17 (27,9%)	1(1%)	35 (13,3%)	n.s. ³ / <0,001 ⁴
Nikotin	39 (39%)	35 (57,4%)	31(32,3%)	105 (40,9%)	0,023 ³ / 0,007 ⁴

Die Signifikanzen (p*) wurden für Mittelwertunterschiede nach dem t-Test (p¹ Intervention vs. Bypass; p² Intervention vs. Kontrolle) bzw. die Häufigkeitswahrscheinlichkeiten mit dem Chi-Quadrat-Test (p³ Intervention vs. Bypass; p⁴ Intervention vs. Kontrolle) berechnet.

Es zeigte sich in Bezug auf das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus (HTN), einer Hyperlipoproteinämie (HLP) und einer positiven Familienanamnese (FA) für kardiale Erkrankungen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Signifikante Unterschiede der Interventions- und Bypass-Gruppe zur Kontroll-Gruppe ergaben sich, mit einer geringer ausgeprägten Verteilung in der Kontroll-Gruppe, im Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (32 % Kontrolle, 38 % Intervention, 44 % Bypass), einer positiven Myokardinfarktanamnese (1% Kontrolle, 17 % Intervention, 27 % Bypass) sowie einem geringeren Body-Mass-Index (im Mittel: $23,6 \pm 4,2$ Kontrolle, $25 \pm 4,9$ Intervention, $24 \pm 3,4$ Bypass), wobei im Median alle Gruppen einen BMI von 24 aufwiesen.

Ein signifikanter Unterschied zwischen allen Gruppen bestand lediglich in der Nikotinanamnese (39 % Intervention, 57 % Bypass, 32 % Kontrolle).

3.4 Kardiale Grunddaten

Zur Beurteilung der kardialen Grundfunktion wurden das Vorliegen und die Ausprägung einer koronaren Herzkrankheit (KHK), die linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF) sowie der systolische (RR sys.), diastolische (RR dia.) als auch die Blutdruckdifferenz (RR diff.) in Spontanmessungen der Patienten bestimmt. Zur weiteren Differenzierung des Koronarstatus erfolgte eine Subklassifizierung in den Befall der Segmente sowie eine Aufteilung in signifikante Stenosen (> 75 %) und subtotale Stenosen (> 99 %).

Tabelle 5: Kardiale Grunddaten

	Intervention (n = 100)	Bypass (n = 61)	Kontrolle (n = 103)	Gesamt (n = 264)	p *
KHK					
<i>keine KHK</i>	0 (0%)	0 (0%)	78 (75,7%)	78 (29,5%)	n.s. ³ / <0,001 ⁴
<i>KHK-1</i>	23 (23%)	4 (6,6%)	15 (14,6%)	42 (15,9%)	0,007³ / 0,019⁴
<i>KHK-2</i>	47 (47%)	8 (13,1%)	6 (5,8%)	61 (23,1%)	<0,001³ / <0,001⁴
<i>KHK-3</i>	30 (30%)	49 (80,3%)	4 (3,9%)	83 (31,4%)	<0,001³ / <0,001⁴
Beteiligung					
<i>RCA</i>	77 (77%)	53 (86,9%)	28 (27,2%)	158 (59,8%)	n.s. ³ / <0,001 ⁴
<i>LCMA</i>	6 (6%)	23 (37,7%)	5 (4,9%)	34 (12,9%)	<0,001³ / n.s.⁴
<i>LAD</i>	81 (81%)	55 (90,2%)	35 (34%)	171 (64,8%)	n.s. ³ / <0,001 ⁴
<i>RCX</i>	68 (68%)	51 (83,6%)	22 (21,4%)	141 (53,4%)	0,029³ / <0,001⁴
Sign. Stenosen					
<i>RCA</i>	23 (23%)	8 (%)	0 (0%)	31 (%)	n.s. ³ / <0,001 ⁴
<i>LCMA</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (%)	n.s. ^{3,4}
<i>LAD</i>	27 (27%)	15 (24,6%)	1 (1%)	43 (%)	n.s. ³ / <0,001 ⁴
<i>RCX</i>	17 (17%)	14 (23%)	3 (2,9%)	34 (%)	n.s. ³ / 0,001 ⁴
Stenosen 99-100%					
<i>RCA</i>	15 (15,0%)	27 (44,3%)	3 (2,9%)	45 (17%)	<0,001³ / 0,002⁴
<i>LCMA</i>	0 (0%)	2 (3,3%)	0 (0%)	2 (0,8%)	0,035³ / n.s.⁴
<i>LAD</i>	9 (9,0%)	26 (42,6%)	0 (0%)	37 (%)	<0,001³ / 0,002⁴
<i>RCX</i>	15 (15,0%)	23 (37,7%)	3 (2,9%)	41 (%)	0,001³ / 0,002⁴
LVEF	57,23	53,85	66,83	60,22	n.s. ¹ / <0,001 ²
<i>SD</i>	± 15,27	± 14,95	± 12,22	± 15,05	
<i>Median</i>	58	56	69	61	
<i>Min./ Max.</i>	21- 91	15- 87	30- 92	15- 92	

RR					
RR sys	139,7	139,1	130,49	135,97	n.s. ¹ / 0,002²
<i>SD</i>	± 19,53	± 20,76	± 11,47	± 21,16	
<i>Median</i>	140	135	130	130	
<i>Min./ Max.</i>	100- 190	90- 200	85- 220	85- 220	
RR dia	77,95	76,8	73,93	76,12	n.s. ¹ / 0,013²
<i>SD</i>	± 11,35	± 14,29	± 11,47	± 12,23	
<i>Median</i>	80	80	75	80	
<i>Min./ Max.</i>	50- 110	40- 100	45- 100	40- 110	
RR diff	61,99	62,13	56,21	59,68	n.s. ¹ / 0,023²
<i>SD</i>	± 16,39	± 17,69	± 17,91	± 17,52	
<i>Median</i>	60	60	50	60	
<i>Min./ Max.</i>	20- 110	30- 120	30- 130	20-130	

Die Signifikanzen (p^*) wurden für Mittelwertunterschiede nach dem t-Test (p^1 Intervention vs. Bypass; p^2 Intervention vs. Kontrolle) bzw. die Häufigkeitswahrscheinlichkeiten mit dem Chi-Quadrat-Test (p^3 Intervention vs. Bypass; p^4 Intervention vs. Kontrolle) berechnet.

Es zeigten sich hochsignifikante Unterschiede in den Schweregraden der vorliegenden KHK und Gefäßbeteiligungen. In der Interventions-Gruppe waren signifikant die meisten koronaren 1- und 2- Gefäßbeteiligungen vertreten (KHK-1: Intervention 23 %, Bypass 6,6%, Kontrolle 14,6 %; KHK-2: Intervention 47,0 %, Bypass 13,1 %, Kontrolle 5,8 %). Eine deutliche Akkumulation der 3-Gefäßbeteiligung zeigte sich in der Bypass-Gruppe im Vergleich zu beiden anderen Gruppen (Bypass 80,3 %, Intervention 30,0 %, Kontrolle 3,9 %). Die Kontroll-Gruppe zeigte erwartungsgemäß eine deutliche Minderausprägung einer koronaren Mehrgefäßbeteiligung. 75,7 % der Patienten der Kontroll-Gruppe hatten einen formalen Ausschluss einer koronaren Herz-erkrankung.

Die Beteiligung der RCA und der RIVA zeigten bei der Interventions- und Bypass-Gruppe keine signifikanten Unterschiede. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in der Beteiligung der RCX, ein hochsignifikanter Unterschied in der Beteiligung des linken Hauptstamm (LMCA).

Das Vorliegen von signifikanten, interventionsbedürftigen Stenosen (> 75 %), mit dem Ausschluss von subtotalen und totalen Gefäßverschlüssen, zeigt keine signifi-

kanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen und einen erwartet hochsignifikanten Unterschied zur Kontroll-Gruppe. Die subtotalen und totalen Gefäßverschlüsse waren signifikant in der Bypass-Gruppe höher als in der Interventions-Gruppe (RCA: 44,3 % zu 15 %; LCMA: 3,3 % zu 0 % RIVA 42,6 % zu 9 %; RCX 37,7 % zu 15,0 %). Zur Kontroll-Gruppe bestand ebenfalls der erwartet signifikante Unterschied in allen Gefäßabschnitten.

Im Bezug auf die linksventrikuläre Pumpfunktion bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions-Gruppe zur Bypass-Gruppe. In der Kontroll-Gruppe zeigte sich eine signifikant höhere Pumpleistung im Vergleich zu den beiden Hauptgruppen (Intervention 57,2 %, Bypass 53,9 %, Kontrolle 66,8 %). Ein ähnliches Bild zeigte sich bei den gemessenen Blutdruckwerten. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten der Hauptgruppen bei allen gemessenen Parametern. Ein signifikanter Unterschied mit niedrigeren Werten in allen Messgrößen bestand zur Kontroll-Gruppe.

3.5 Nephrologische Grunddaten

Als nephrologische Basisdaten wurden, als Grad der Niereninsuffizienz, die Kreatinin-Clearance (nach Cockcroft-Gault), der Serumkreatininspiegel zum Zeitpunkt der Untersuchung, die Dialyseart und die Dialysezeit bis zum Zeitpunkt der Untersuchung erhoben.

Tabelle 6: Nephrologische Grunddaten

	Intervention (n = 100)	Bypass (n = 61)	Kontrolle (n = 103)	Gesamt (n = 264)	P *
NI					
<i>CNI</i>	18 (18%)	25 (41%)	8 (7,8%)	51 (19,3%)	0,001³ / <0,001⁴
<i>ESRD</i>	42 (42%)	30 (49,2%)	54 (52,4%)	126 (47,7%)	n.s. ^{3,4}
<i>NTx</i>	32 (32%)	6 (9,8%)	28 (27,2%)	66 (25%)	0,001³ / 0,006⁴
<i>NPTx</i>	8 (8%)	0 (0%)	13 (12,6%)	21 (8%)	0,023³ / 0,015⁴
Krea	5,63	5,79	6,21	5,89	n.s. ^{1/2}
<i>SD</i>	± 3,12	± 2,59	± 3,51	± 3,18	
<i>Median</i>	5,23	6,1	5,77	6	
<i>Min./ Max.</i>	1,0-13,0	1,5-11,2	0,7-16,4	0,7-16,4	

KreaCI	18,65	21,32	18,29	19,7	0,001¹ / n.s.²
<i>SD</i>	± 8,95	± 8,88	± 9,26	± 8,97	
<i>Median</i>	17,5	22,56	13,5	18,63	
<i>Min./ Max.</i>	5,3-32,8	1,5-34,4	7,6-33,5	1,5-34,4	
Dialyse	81 (81%)	35 (57,4%)	87 (84,5%)	203 (78,1%)	0,001³ / <0,001⁴
<i>HD</i>	69 (85,2%)	32 (91,4%)	77 (88,5%)	178 (87,7%)	0,035³ / 0,012⁴
<i>PD</i>	6 (7,4%)	2 (5,7%)	8 (9,2%)	16 (7,9%)	n.s. ^{3/4}
<i>HD+PD</i>	6 (7,4%)	1 (2,9%)	2 (2,3%)	9 (4,4%)	n.s. ^{3/4}
Dialysezeit	49,25	36,74	48,65	46,7	0,013¹ / n.s.²
<i>SD</i>	± 48,82	± 38,29	± 58,55	± 51,97	
<i>Median</i>	37	26	20	31	
<i>Min./ Max.</i>	1- 251	1- 168	1- 258	1- 258	

(NI = Kategorie der Niereninsuffizienz; CNI = chronische Niereninsuffizienz mit einer GFR < 30 ml/min); ESRD = terminale Niereninsuffizienz; HD = chronische Hämodialyse; CAPD = chronische Peritonealdialyse; NTX = Nierentransplantiert; NPTX = Nieren-Pankreastransplantiert)

Die Signifikanzen (p^*) wurden für Mittelwertunterschiede nach dem t-Test (p^1 Intervention vs. Bypass; p^2 Intervention vs. Kontrolle) bzw. die Häufigkeitswahrscheinlichkeiten mit dem Chi-Quadrat-Test (p^3 Intervention vs. Bypass; p^4 Intervention vs. Kontrolle) berechnet.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Schweregrad der Niereninsuffizienz. Einzig die terminale Niereninsuffizienz zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen allen Gruppen (Intervention 42,0 %, Bypass 49,2 %, Kontrolle 52,4 %). Das Stadium der chronischen Niereninsuffizienz zeigte eine signifikante Erhöhung in der Bypass-Gruppe (41,0 %) zur Interventions-Gruppe (18,0 %), sowie eine signifikante Reduktion der Kontroll-Gruppe (7,8 %) zur Intervention. Bei den nierentransplantierten Patienten zeigte sich eine signifikant höhere Vertretung in Interventions-Gruppe (32,0 %) zur Kontroll- und Bypass-Gruppe (Kontrolle 27,2 %, Bypass 9,8 %). Die Patienten mit Nieren-Pankreas-Transplantation waren signifikant in der Kontroll-Gruppe erhöht (12,6 %). Die Interventions-Gruppe war ebenfalls signifikant stärker vertreten als die Bypass-Gruppe (Intervention 8 %, Bypass 0 %).

Die Kreatinin-Clearance war in der Bypass-Gruppe signifikant höher (21,3 ml/min) als in der Interventions- und Kontroll-Gruppe (Intervention 18,7 ml/min, Bypass 18,29 ml/min).

Die erfolgte Dialysezeit zeigte eine signifikante Erhöhung in der Interventions-Gruppe (49,25 Monate) zur Bypass-Gruppe (36,74 Monate), ohne statistische Unterschiede zur Kontroll-Gruppe (48,65 Monate).

Bei den Dialyseverfahren zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf eine durchgeführte Dialyse sowie das Dialyseverfahren. In der Kontrollgruppe war die Anzahl der dialysierten Patienten am häufigsten vertreten (84,5 %) im Verhältnis zur Interventions- und Bypass-Gruppe (Intervention 81,0 %, Bypass 57,4 %).

Die Hämodialyse war in der Bypass-Gruppe (91,4 %) signifikant höher vertreten als in der Interventions- oder Kontroll-Gruppe (Intervention 85,2 %, Kontrolle 88,5 %). Die Peritonealdialyse sowie die Kombination beider Dialyseverfahren (ein- oder zweizeitig) zeigte eine statistische Gleichverteilung ohne signifikante Unterschiede. In Bezug auf den Serumkreatininspiegel zeigte sich eine formale Gleichverteilung in den Gruppen ohne signifikante Unterschiede.

3.6 Medikation

Es wurden die aktuellen Medikationen der Gruppenprobanden zum Zeitpunkt der Aufnahme dokumentiert. Aus diesem Protokoll wurden folgende Wirkstoffe mit kardialer und nephrologischer Wirkungsweise selektiert und untersucht: ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Diuretika (Thiazide, Schleifendiuretika, Aldosteron-Antagonisten), Plättchenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Ticlopidin), Ca-Antagonisten, Phenprocoumon, CSE-Hemmer, orale Antidiabetika, Insulin, Steroide, Immunsuppressiva, Vitaminpräparate, Kalium, Eisenpräparate, Magnesiumpräparate, Calciumpräparate, Vitamin-D-Präparate, Erythropoetin (EPO).

Tabelle 7: Medikation der Gruppen

	Intervention (n = 100)	Bypass (n = 61)	Kontrolle (n = 103)	p
ACE-Hemmer	55 (55%)	40 (65,6%)	82 (79,6%)	n.s. ¹ / 0,001²
Beta-Blocker	52 (52%)	32 (52,%%)	71 (68,9%)	n.s. ¹ / 0,026²
Thiaziddiuretikum	9 (9%)	7 (11,5%)	9 (8,7%)	n.s. ^{1,2}
Aldosteron-Antagonisten	0 (0%)	3 (4,9%)	4 (4,1%)	0,025¹ / 0,028²
Schleifendiuretika	55 (55%)	40 (65,6%)	50 (48,5%)	n.s. ^{1,2}
Acetylsalicylsäure	76 (76%)	43 (70,5%)	31 (30,1%)	n.s. ¹ / <0,001²
Clopidogrel	39 (39%)	10 (16,4%)	1 (1%)	0,002¹ / <0,001²
Ticlopidin	15 (15%)	3 (4,9%)	0 (0%)	0,049¹ / <0,001²
Ca-Antagonisten	23 (23%)	20 (32,8%)	47 (45,6%)	n.s. ¹ / 0,003²
Phenprocoumon	8 (8%)	2 (3,3%)	9 (8,7%)	n.s. ^{1,2}
CSE-Hemmer	42 (42%)	26 (42,6%)	33 (32%)	n.s. ^{1,2}
orale Antidiabetika	10 (10%)	6 (9,8%)	2 (1,9%)	n.s. ¹ / 0,042²
Insulin	21 (21%)	16 (26,2%)	55 (53,4%)	n.s. ¹ / <0,001²
Steroide	20 (20%)	8 (13,1%)	42 (40,8%)	n.s. ¹ / <0,001²
Immunsuppressiva	18 (18%)	5 (8,2%)	39 (37,9%)	n.s. ¹ / <0,001²
Vitamin-Präparate	31(31%)	10 (16,4%)	13 (12,6%)	0,039¹ / 0,003²
Kalium	0 (0%)	1 (1,6%)	3 (2,9%)	n.s. ^{1,2}
Eisen	0 (0%)	2 (3,3%)	17 (16,5%)	n.s. ¹ / < 0,001²
Magnesium	0 (0%)	2 (3,3%)	14 (13,6%)	n.s. ¹ / <0,001²
Calcium	51 (51%)	27 (44,3%)	49 (47,6%)	n.s. ^{1,2}
Vit. D	41 (41%)	14 (23%)	50 (48,5%)	0,019¹ / 0,005²
EPO	28 (28%)	7 (11,5%)	14 (13,6%)	0,014¹ / 0,008²

Die Signifikanzen (p*) wurde für die Häufigkeitswahrscheinlichkeiten (p¹ Intervention vs. Bypass; p² Intervention vs. Kontrolle) mit dem Chi-Quadrat-Test (p³ Intervention vs. Bypass; p⁴ Intervention vs. Kontrolle) berechnet.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen allen Gruppen in der aktuellen Medikation mit der stärksten Ausprägung in der Interventions-Gruppe bei Plättchenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure Intervention 76,0 %, Bypass 70,5 %, Kontrolle 30,1 %; Clopidogrel: Intervention 39,0 %, Bypass 16,4 %, Kontrolle 1,0

%; Ticlopidin: Intervention 15,0 %, Bypass 4,9 %, Kontrolle 0 %) sowie Vitamin-Präparate (Intervention 31,0 %, Bypass 16,4 %, Kontrolle 12,6 %).

Die aktuelle Substitution von Erythropoetin zeigte eine gering vermehrte Gabe in der Kontroll- zur Bypass-Gruppe bei jedoch signifikant höherer Applikation in der Interventions-Gruppe (Intervention 28,0 %, Bypass 11,5 %, Kontrolle 13,6 %). Ebenso waren Aldosteron-Antagonisten und Vitamin D-Präparaten in der Kontrollgruppe signifikant häufiger verordnet worden als in der Interventions- oder Bypass-Gruppe (Spironolacton: Intervention 0 %, Bypass 4,9 %, Kontrolle 4,1 %; Vitamin D: Intervention 41,0 %, Bypass 23,0 %, Kontrolle 48,5 %).

Kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Bypass-Gruppe, aber signifikant höherer Einnahme als in der Kontroll-Gruppe, zeigte sich bei oralen Antidiabetika (Intervention 10,0 %, Bypass 9,8 %, Kontrolle 1,9 %).

Ebenfalls ohne Signifikanz zwischen Interventions- und Bypass-Gruppe, jedoch mit signifikant geringer Verschreibung, zeigten sich ACE-Hemmer (Intervention 55,0 %, Bypass 65,6 %, Kontrolle 79,6 %), Beta-Blocker (Intervention 52 %, Bypass 52 %, Kontrolle 68,9 %), Calcium-Antagonisten (Intervention 23 %, Bypass 32,8 %, Kontrolle 45,6 %), Insuline (Intervention 21,0 %, Bypass 26,2 %, Kontrolle 1,9 %), Steroide (Intervention 20,0 %, Bypass 13,1 %, Kontrolle 40,8 %), Immunsuppressiva (Intervention 18,0 %, Bypass 13,1 %, Kontrolle 37,9 %), sowie Eisen- und Magnesium-Präparate (Eisen: Intervention 0 %, Bypass 3,3 %, Kontrolle 16,5 %; Magnesium: Intervention 0 %, Bypass 3,3 %, Kontrolle 13,6 %).

Keine signifikanten Unterschiede in der Medikation zeigten sich bei der Verordnung von Thiazid- und Schleifendiuretika sowie Phenprocoumon, CSE-Hemmer, Kalium- und Calcium-Substitutionen.

3.7 Laborparameter

Als weitere laborchemische Parameter, zu den bereits aufgeführten Unterpunkten, wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung das Serumhämoglobin (Hb; in g/dl), der Hämatokritwert (Hkt; in %), die Serumtriglyceride (TG; in mg/dl), das Serumcholesterin (Chol; in mg/dl), Serumkalzium (Ca; in mmol/ml), Serumphosphat (Phosphat; in mmol/ml) und Serumharnstoff (Hst; in mg/dl) dokumentiert.

Tabelle 8: Laborchemie

	Intervention (n = 100)	Bypass (n = 61)	Kontrolle (n = 103)	p
Hb	11,75	11,16	11,78	0,044¹ / n.s. ²
<i>SD</i>	1,83	1,65	1,82	
<i>Median</i>	11,8	11,1	11,7	
<i>Min./ Max.</i>	8,4-16,7	5,6-13,1	7,8-16,2	
Hkt	0,36	0,34	0,35	n.s. ^{1,2}
<i>SD</i>	0,06	0,05	0,05	
<i>Median</i>	0,37	0,35	0,35	
<i>Min./ Max.</i>	0,24-0,49	0,25-0,45	0,23-0,51	
TG	216,87	220,6	179,64	n.s. ¹ / 0,036²
<i>SD</i>	123,8	128,59	111,88	
<i>Median</i>	189	198	154	
<i>Min./ Max.</i>	57-706	54-554	28-841	
Chol	208,64	200,08	196,89	n.s. ^{1,2}
<i>SD</i>	66,71	70,91	50,9	
<i>Median</i>	202	184	201,5	
<i>Min./ Max.</i>	50-596	104-399	76-300	
Ca	2,35	2,35	2,35	n.s. ^{1,2}
<i>SD</i>	0,28	0,23	0,27	
<i>Median</i>	2,37	2,34	2,35	
<i>Min./ Max.</i>	1,2-2,9	1,8-2,8	1,6-4,0	
Phosphat	2,95	1,68	1,52	n.s. ^{1,2}
<i>SD</i>	11,94	0,55	0,58	
<i>Median</i>	1,6	1,68	1,48	
<i>Min./ Max.</i>	0,5-107	0,7-3,5	0,5-3,4	
Hst	113,6	41,44	111,41	<0,001¹ / n.s. ²
<i>SD</i>	50,51	57	42,78	
<i>Median</i>	104	12	110	
<i>Min./ Max.</i>	38-287	5-183	19-219	

Die Signifikanzen (p*) wurde für die Häufigkeitswahrscheinlichkeiten (p¹ Intervention vs. Bypass; p² Intervention vs. Kontrolle) mit dem Chi-Quadrat-Test (p³ Intervention vs. Bypass; p⁴ Intervention vs. Kontrolle) berechnet.

Für den Hämatokritwert, das Serumcholesterin, das Serumkalzium sowie das Serumphosphat zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen der Interventions- und der Bypass-Gruppe beim Serumhämoglobin (Intervention 11,8 mg/dl, Bypass 11,2 mg/dl) und dem Serumharnstoff (Intervention 113,6 mg/dl, Bypass 41,4 mg/dl). Zur Kontrollgruppe bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Bei den Serumtriglyceridspiegeln zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und Kontroll-Gruppe (Intervention 216,9 mg/dl, Kontrolle 179,6 mg/dl). Im Vergleich der Interventions- zur Bypass-Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

3.8 Akutergebnisse - Hospitalphase

Als Akutergebnisse der Hospitalphase wurden Myokardinfarkte (MI), erneute Revaskularisation des Zielgefäßes (target vessel revascularisation, TVR) und die Gesamtmortalität (Tod) innerhalb eines Monats definiert worden.

Tabelle 9: Studienendpunkte - Hospitalphase

	Intervention (n = 100)	Bypass (n = 61)	Kontrolle (n = 103)	p
MI	0	0	0	n.s. ^{3,4}
TVR	0	0	0	n.s. ^{3,4}
Tod	1 (1,0 %)	3 (4,92 %)	1 (0,97 %)	n.s. ^{3,4}

Die Signifikanzen wurden für die Hospitalmortalität (p^3 Intervention vs. Kontrolle; p^4 Intervention vs. Bypass) mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet

Es zeigten sich bei allen erhobenen Akutereignissen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Es kam zu keinen Myokardinfarkten oder Zielgefäß-Revaskularisationen. In der Interventions- und Kontroll-Gruppe starb jeweils 1 Patient (Intervention: 1,0 %; Kontrolle: 0,97 %), in der Bypass-Gruppe 3 Patienten (Bypass: 4,92 %).

3.9 Langzeitergebnisse

Als primärer Studienendpunkt sind „major adverse cardiac events“ (MACE), als sekundäre Endpunkte die Gesamtmortalität (Tod), Myokardinfarkte (MI) und erneute Revaskularisation des Zielgefäßes (target vessel revascularisation, TVR) über einen 12-Monats- als auch 5-Jahres Verlauf definiert worden. Als weiteres Langzeitergebnis wurde das ereignisfreie Überleben (event-free-survival, EFS) bestimmt.

Tabelle 10: Studienendpunkte - Langzeitergebnisse

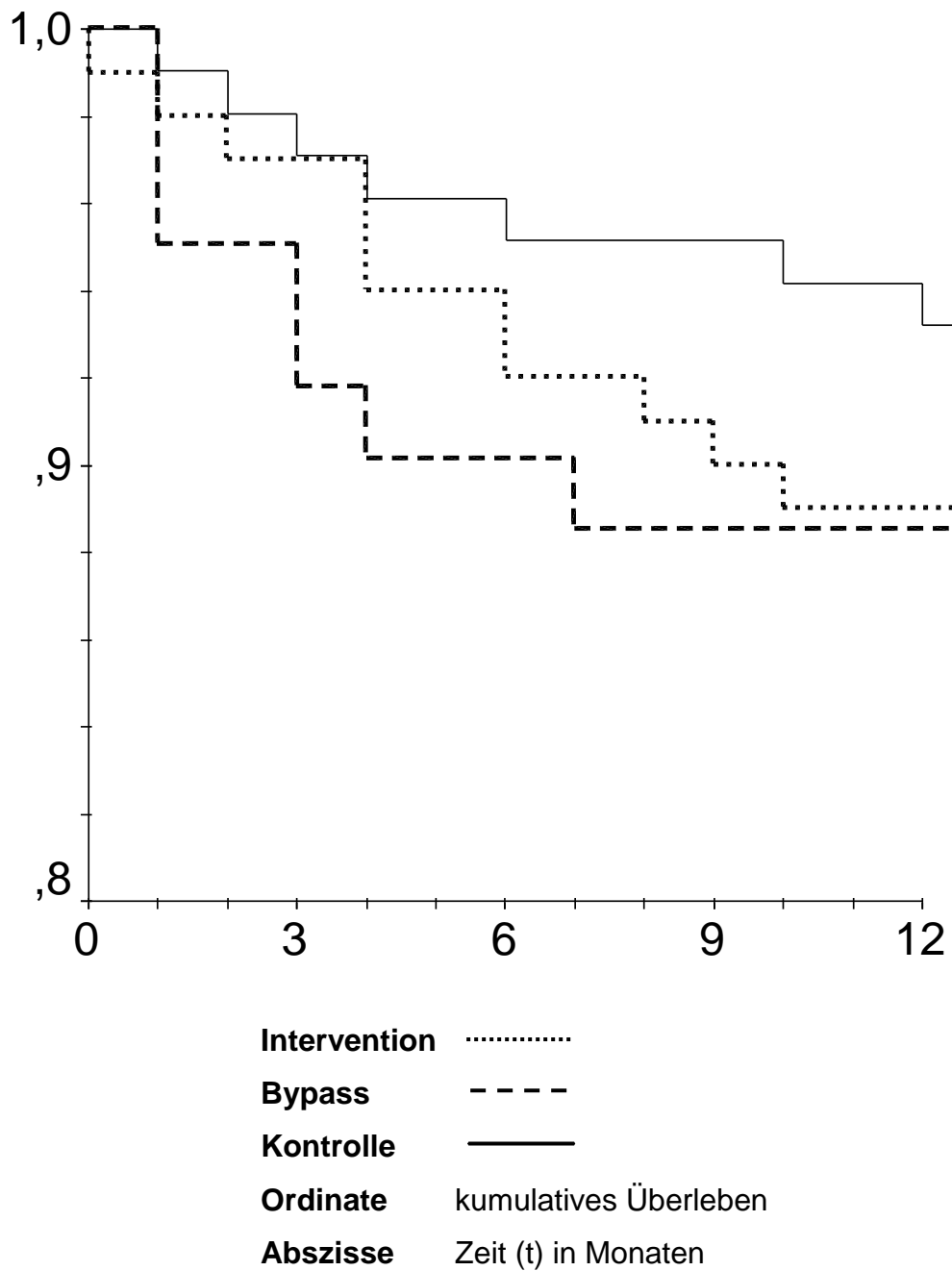
	Intervention (n = 100)	Bypass (n = 61)	Kontrolle (n = 103)	p
Tod 12 Monate	11	7	7	n.s. ^{1,2}
Tod 60 Monate	33	33	16	n.s. ¹ / 0,005²
MI 12 Monate	9	8	5	n.s. ^{1,2}
MI 60 Monate	12	12	8	n.s. ^{1,2}
TVR 12 Monate	18	10	5	n.s. ^{1,2}
TVR 60 Monate	26	30	9	n.s. ¹ / <0,001²
EFS 12 Monate	80	51	94	n.s. ^{1,2}
EFS 60 Monate	45	10	81	n.s. ¹ / <0,001²

Tabelle 9 zeigt die Anzahl der in den Gruppen aufgetretenen Studienendpunkte (Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisation, ereignisfreie Überleben) für die Hospitalmortalität sowie 12-Monats und 60-Monats Ereignisse. Die Signifikanzen wurden für die Hospitalmortalität (p^3 Intervention vs. Kontrolle; p^4 Intervention vs. Bypass) mit dem Chi-Quadrat-Test, die 12- und 60-Monatsergebnisse mittels Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier berechnet und Log Rank Test verglichen (p^1 Intervention vs. Bypass; p^2 Intervention vs. Kontrolle).

3.9.1 Langzeitergebnis Gesamtmortalität

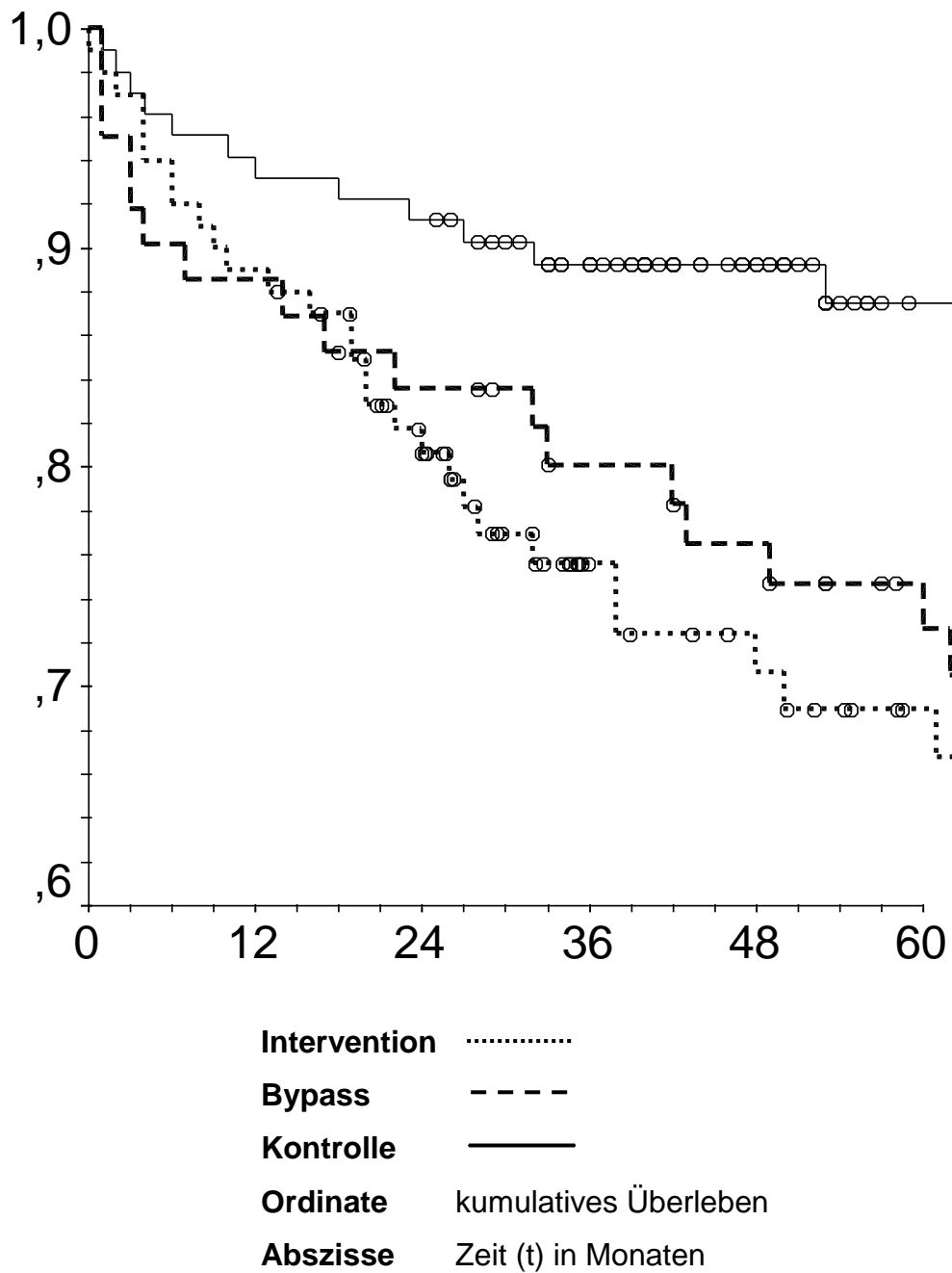
Beim primären Endpunkt Tod für das Zeitintervall von 12 Monaten nach Hospitalisierung zeigten sich **keine** signifikanten Unterschiede zwischen allen Gruppen (Intervention n = 11, Bypass n = 7, Kontrolle n = 7).

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Überleben, 12-Monate Follow up



Beim primären Endpunkt Tod für das Zeitintervall von 60 Monaten nach Hospitalisierung zeigten sich **keine** signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions-Gruppe (n = 33) und der Bypass-Gruppe (n = 33). Ein signifikanter Unterschied bestand zwischen der Interventions-Gruppe und der Kontroll-Gruppe (n = 16).

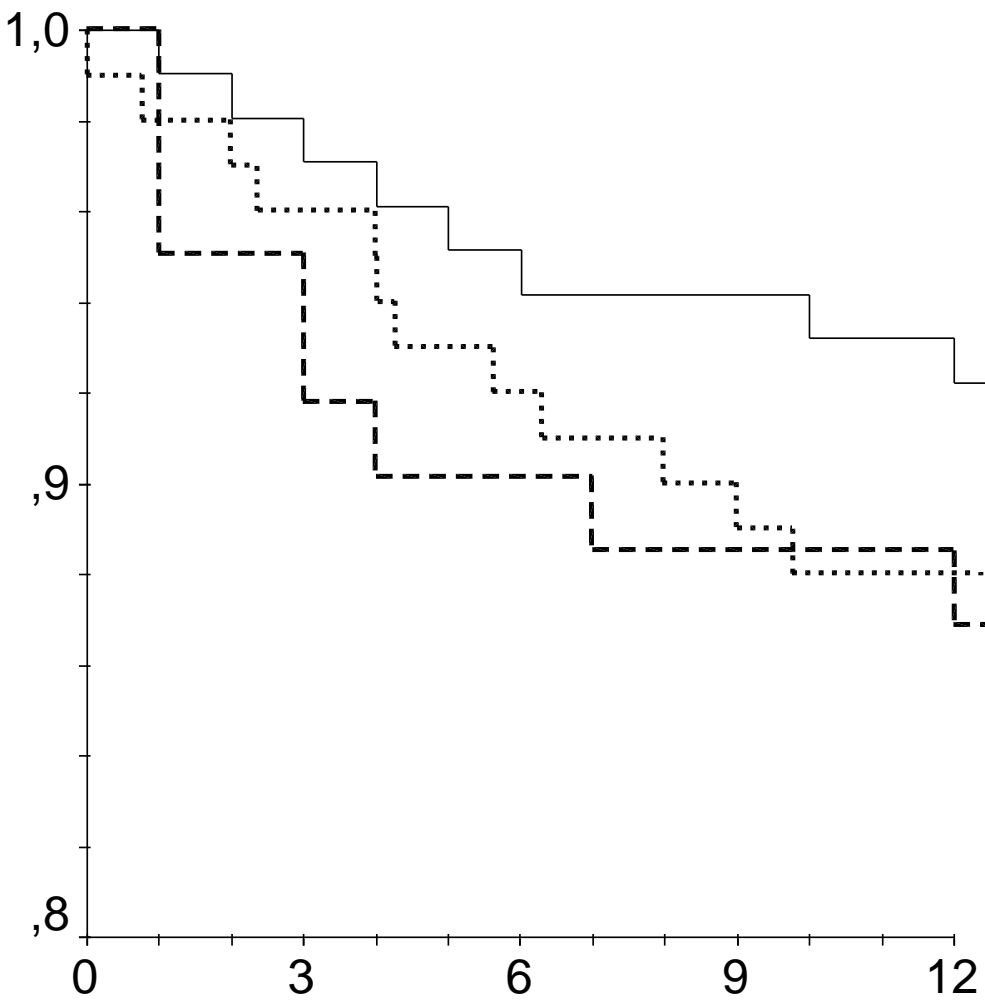
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Überleben, 60-Monate Follow up



3.9.2 Langzeitergebnis Myokardinfarkte

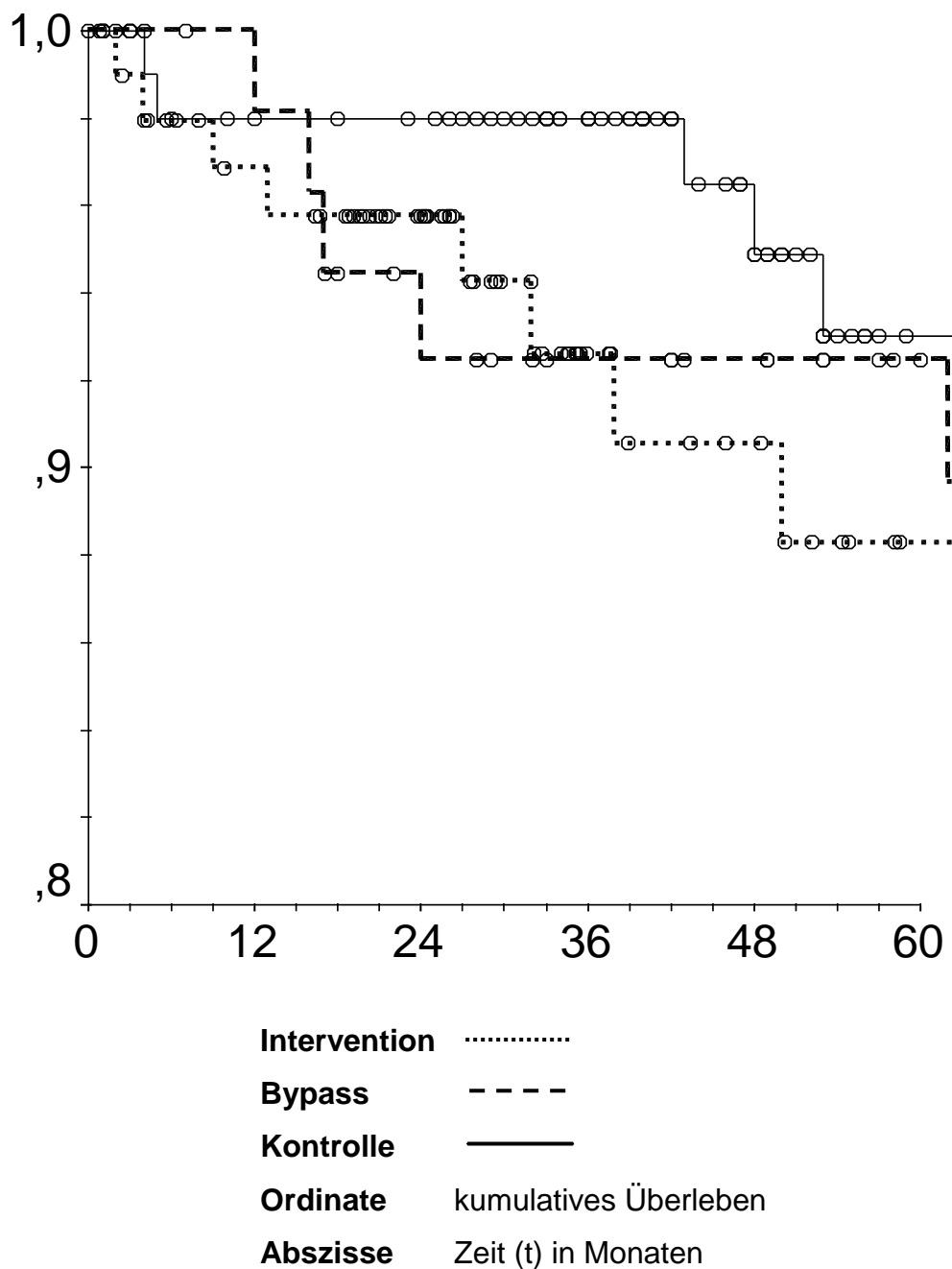
Beim primären Endpunkt neuer Myokardinfarkt für das Zeitintervall von 12- sowie 60-Monate nach Hospitalisierung zeigten sich **keine** signifikanten Unterschiede zwischen allen Gruppen (≤ 12 Monate: Intervention n = 9, Bypass n = 8, Kontrolle n = 5; 60 Monate: Intervention n = 12, Bypass n = 12, Kontrolle n = 8).

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Myokardinfarkte, 12-Monate Follow up



Intervention
Bypass -----
Kontrolle _____
Ordinate kumulatives Überleben
Abszisse Zeit (t) in Monaten

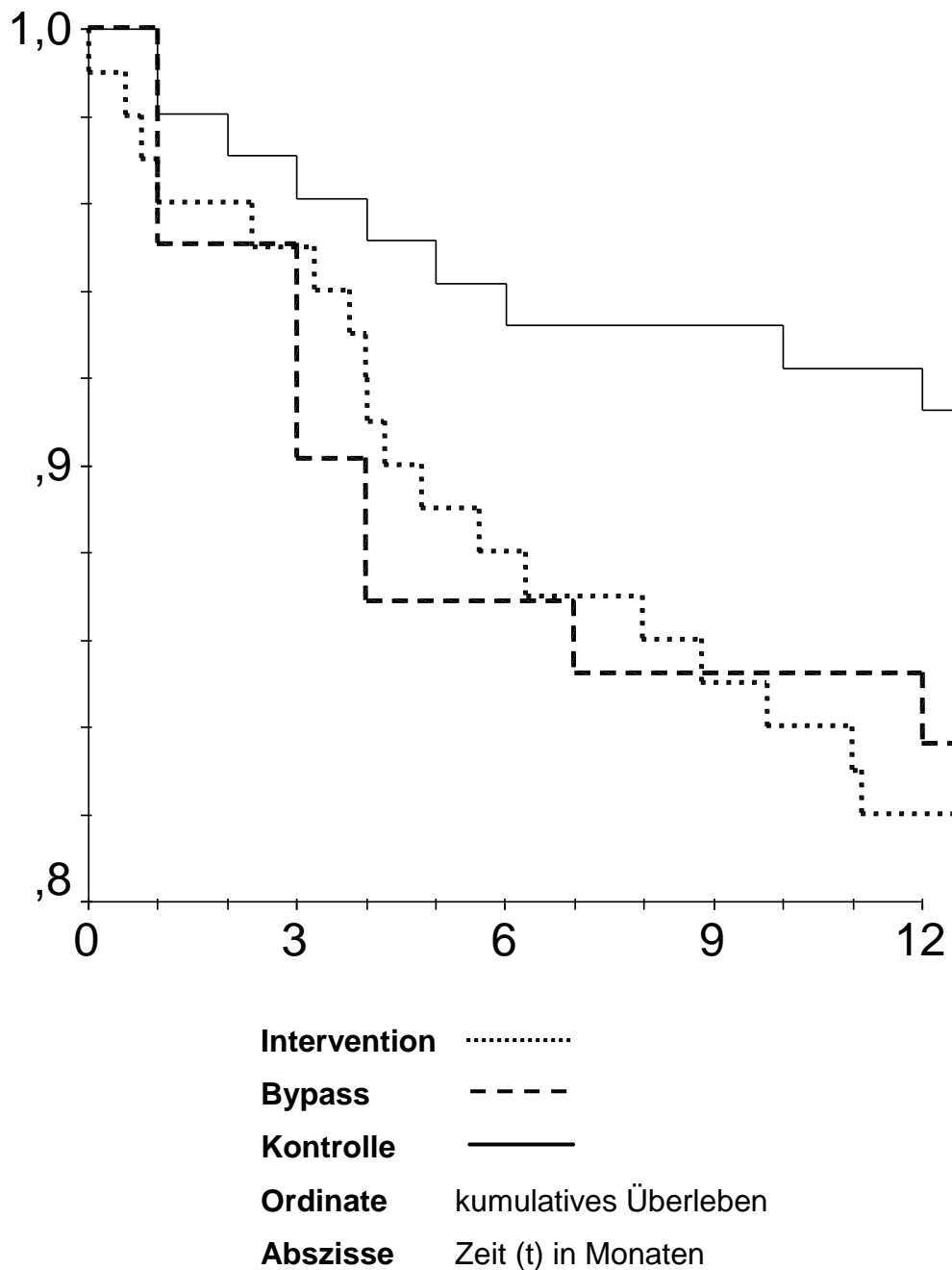
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Myokardinfarkte, 60-Monate Follow up



3.9.3 Langzeitergebnis Revaskularisation

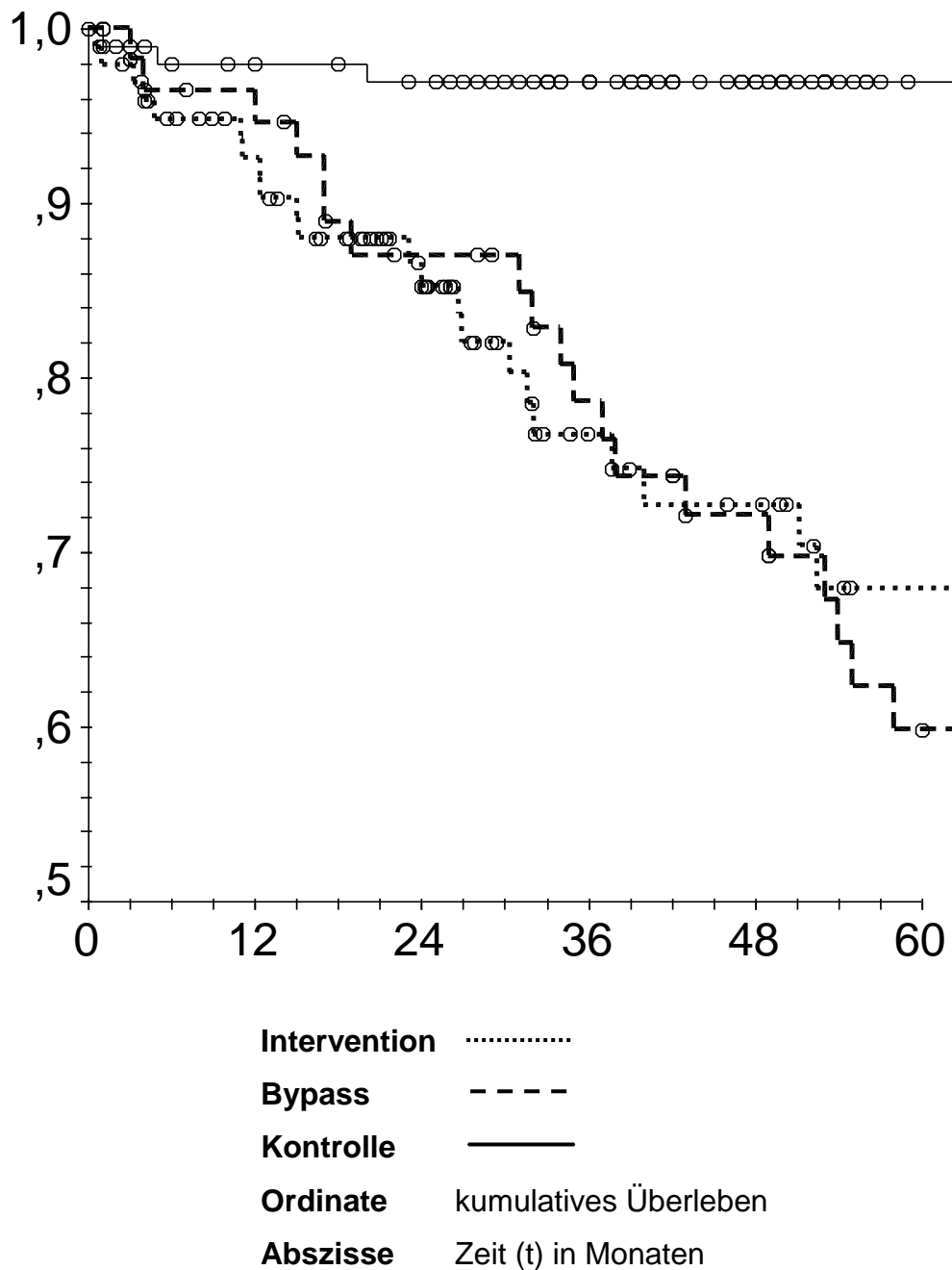
Beim sekundären Endpunkt erneute Revaskularisation des Zielgefäßes für das Zeitintervall von 12 Monaten nach Hospitalisierung zeigten sich **keine** signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (≤ 12 Monate: Intervention n = 18, Bypass n = 10, Kontrolle n = 5).

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Revaskularisation, 12-Monate Follow up



Beim sekundären Endpunkt erneute Revaskularisation des Zielgefäßes für das Zeitintervall von 60 Monaten nach Hospitalisierung zeigten sich **keine** signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions-Gruppe (n = 26) und der Bypass-Gruppe (n = 30). Ein signifikanter Unterschied bestand zwischen der Interventions-Gruppe und der Kontroll-Gruppe (n = 9).

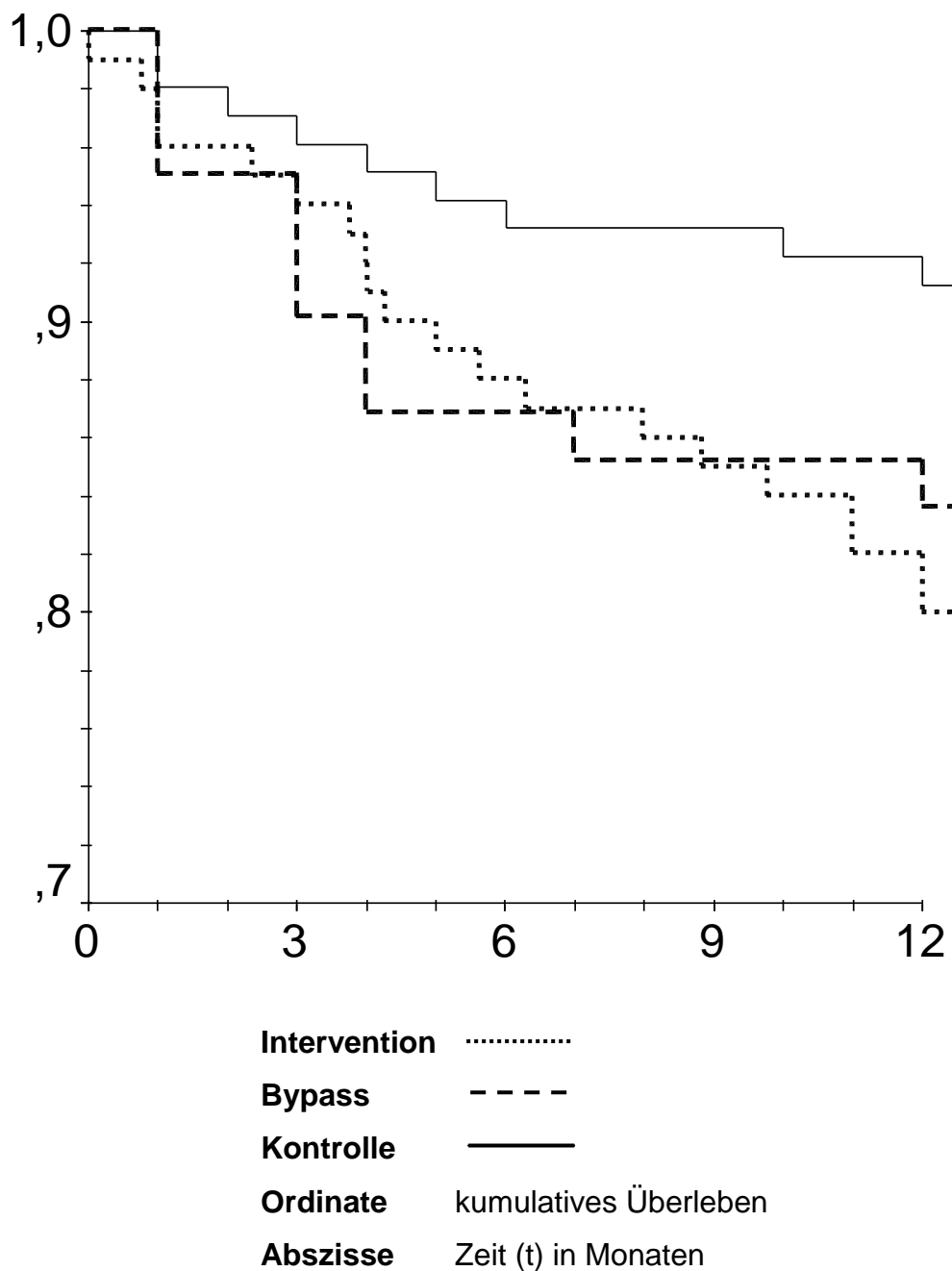
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Revaskularisation, 60-Monate Follow up



3.9.4 Langzeitergebnis ereignisfreies Überleben

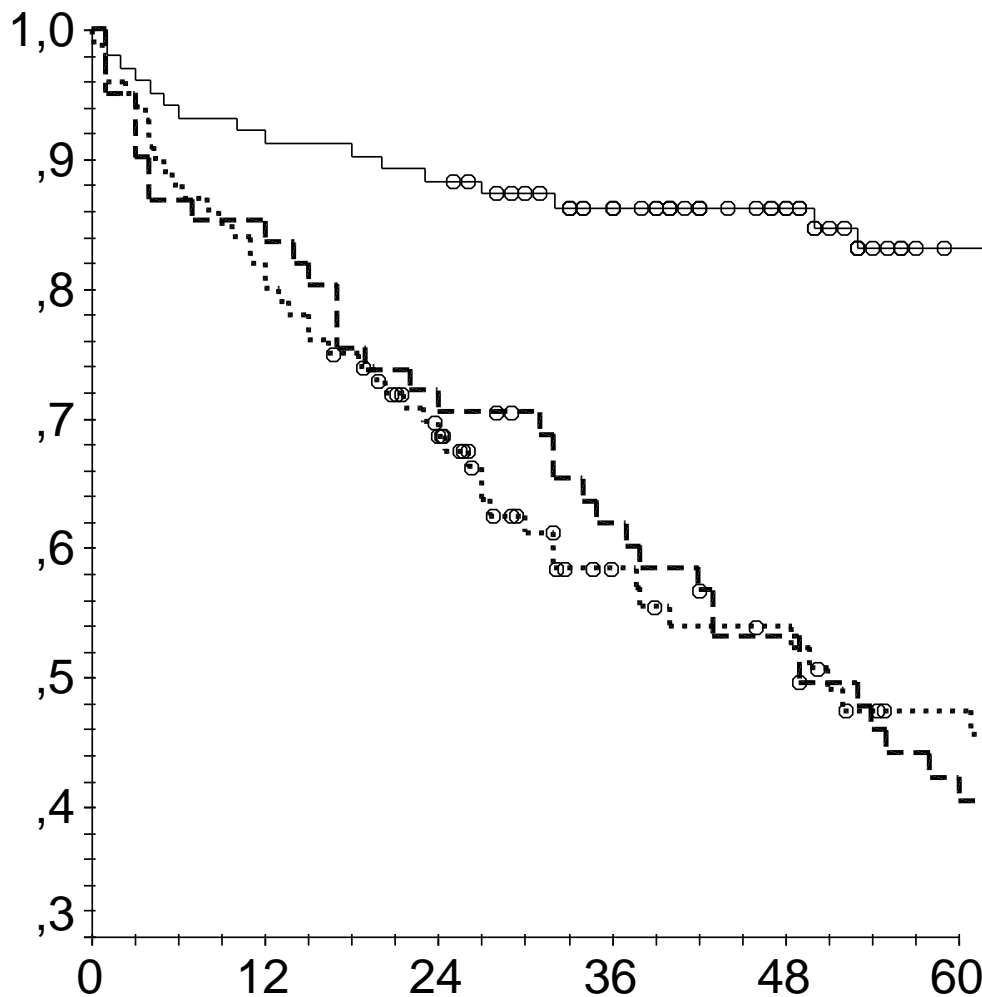
Beim sekundären Endpunkt ereignisfreies Überleben für das Zeitintervall von 12 Monaten nach Hospitalisierung zeigten sich **keine** signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (≤ 12 Monate: Intervention n = 80, Bypass n = 51, Kontrolle n = 94).

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für ereignisfreies Überleben, 12-Monate Follow up



Beim sekundären Endpunkt ereignisfreies Überleben für das Zeitintervall von 60 Monaten nach Hospitalisierung zeigten sich **keine** signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions-Gruppe (n = 45) und der Bypass-Gruppe (n = 10). Ein signifikanter Unterschied bestand zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe (n = 81).

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für ereignisfreies Überleben, 60-Monate Follow up



Intervention
Bypass - - - -
Kontrolle ———
Ordinate kumulatives Überleben
Abszisse Zeit (t) in Monaten

3.10 Regressionsanalysen

Es wurde eine multiple Regressionsanalyse nach Cox zur Bestimmung der Beeinflussung von Variablen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit durchgeführt. Als Variablen wurden das Lebensalter (> 45 Jahre oder > 50 Jahre), der Schweregrad der Niereninsuffizienz (chronische Niereninsuffizienz, terminale Niereninsuffizienz), das Vorliegen einer erfolgten Nierentransplantation (NTx, NPTx), die kumulative Dialysezeit (≤ 1 Jahr, ≤ 2 Jahre, ≤ 3 Jahre, > 3 Jahre), Schweregrad der koronaren Herzkrankheit (KHK-1, KHK-2, KHK-3), eine koronare Herzkrankheit mit Hauptstammbe-

teilung (LCMA), die LV-Funktion ($\leq 45\%$), das Vorliegen eines Diabetes mellitus sowie die Myokardinfarktanamnese festgelegt.

Die Aufnahme der Kovarianten zeigte einen hoch signifikanten Effekt mit einer Reduktion des negativ doppelten Wertes der Likelihood-Funktion (-2LL) von 940,27 auf 900,63 ($p = 0,003$).

Es zeigte sich in der Regressionsanalyse lediglich ein signifikanter Einfluss der Dialysezeit > 2 Jahre ($p = 0,030$) sowie einer positiven Myokardinfarktanamnese ($p = 0,010$). Alle weiteren Variablen zeigten keinen signifikanten Einfluss.

4. Diskussion

Niereninsuffizienz und insbesondere präterminale oder terminal-dialysepflichtige Niereninsuffizienz ist mit einer deutlich erhöhten Mortalität und Inzidenz für „major adverse cardiac events“ nach Koronarinterventionen assoziiert.⁸⁴⁻⁸⁷ Gefäßerkrankungen, kongenitale Herzfehler und KHK werden in einem Drittel der Fälle als Todesursache bei Dialysepatienten beschrieben.⁸⁸ So war in unserer Arbeit daher die Aufarbeitung der beiden Revaskularisationsmöglichkeiten von CABG und PCI mit dem speziellen Augenmerk auf akute und Langzeitkomplikationen das Ziel.

Es zeigte sich insgesamt eine gute Homogenität der Studienpopulation in Bezug auf die beiden Schwerpunktgruppen (PCI, Bypass). Alter (Intervention $57,11 \pm 11,03$ Jahre; Bypass $57,72 \pm 10,08$ Jahre; $p = ns$), Geschlecht (Intervention 75,0 % männlich, Bypass 85,2% männlich; $p = ns$) und koronare Risikofaktoren sowie die medikamentöse Therapie und Laborparameter zeigten im Wesentlichen keine signifikanten Unterschiede.

Signifikanzen zeigten sich lediglich mit deutlich höheren Prävalenzen in der Interventions-Gruppe bei der Dialysepflichtigkeit (Intervention 81 %; Bypass 57,4 %) und stattgehabter Transplantation (NTx 32,0 % zu 9,8 %, $n = 0,001$; NPTx 8 % zu 0 %, $p = 0,023$) sowie eine konsekutiv erwartete höhere Plättchenhemmung durch Thienopyridinderivate (Clopidogrel: Intervention 39,0 %; Bypass 16,4 %; $p = 0,002$; Ticlopidin: Intervention 15,0 %; Bypass 4,9 %; $p = 0,049$).

Ein ebenfalls erwarteter signifikanter Unterschied zeigte sich in der Bypass-Gruppe bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium (KHK-3 Intervention 30,0 %, Bypass 80,3 %; $p = <0,001$) sowie bei diffuserem Befallsmuster der Koronarerkrankung (subtotale/totale Stenose (≥ 99 %)) signifikant häufiger als in der Interventions-Gruppe.

Gezielt hochsignifikante Unterschiede zeigten sich zur Vergleichsgruppe mit einer Minimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren und Prävalenz einer KHK bei erhaltener Vergleichbarkeit der nephrologischen Risikofaktoren.

Insgesamt erscheint das Kollektiv in Bezug auf die erhobenen demographischen Daten und Risikofaktoren jedoch überwiegend homogen, so dass die Studienendpunkte als valide vergleichbar angenommen werden können.

4.1 Akutereignisse

Die akute Mortalität (≤ 30 Tage) stellt aufgrund der deutlich komplexeren Schädigung ein wesentliches Problem der koronaren Bypassoperation im Verhältnis zur Koronarintervention dar.

In unserer Studie lag die akute Mortalität der Bypass-Gruppe bei etwa 4,9 % ($n = 3$), in der Interventionsgruppe mit 1,0 % ($n = 1$) deutlich unter dem Erwartungsbereich. In der aktuellen Literatur wird sie nach den BARI und MASS-II (Hueb et al. 2007) Datenlage.⁸⁹ Ähnliche Mortalitätsdaten wurden auch von Szczech et al. 2001, Nevis et al. 2009 und Nakatsu et al. 2010 mit 5,0 % für PCI und 11,0 % bei der CAB für dialysepflichtige Patienten angegeben.⁹⁰⁻⁹² Sie ist im Wesentlichen dem erhöhten Risiko von Blutungskomplikationen, Wundheilungsstörungen, allgemeinem Infektrisiko, fulminanten Schlaganfällen und Lungenarterienembolien bei der transthorakalen Operation geschuldet. Potenziert werden diese Risiken durch die Grunderkrankungen als solche, da sowohl die Niereninsuffizienz und auch die Herzinsuffizienz häufig eine Suppression des Immunsystems hervorrufen. Septische Komplikationen kommen bei transplantierten Patienten als Folge der medikamentösen Immunsuppression komplizierend hinzu.

Weitere Gründe für erneute Koronarinterventionen bei primär stentversorgten Patienten liegen zum einen in der initial inkompletten Revaskularisation und zum anderen im Stentthromboserisiko. Im Rahmen der primären Stentimplantation ist es aufgrund der häufig diffusen und mehrfachen Stenosierungen im Hochrisikopatienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz nicht möglich eine komplette interventionelle Revaskularisation vorzunehmen. Das Risiko einer akuten oder subakuten Stentthrombose ist aufgrund der zugrundeliegenden Diabeteserkrankung als auch dialysebedingten prothrombotischen Gesamtsituation in mehr als einem Hauptstromgebiet durch die potentiell letale Infarzierung bei Eintritt einer Thrombose nicht zu verantworten. Dadurch werden wiederum Interventionen in einer gesonderten Sitzung notwendig, die formal eine neue Revaskularisation in einem weiteren Gefäßabschnitt bedingen, und somit die Definition einer new-target vessel revascularisation (NTVR) erfüllen.

Eine weitere Tatsache ist, dass die interventionelle Therapie - wie auch an unserem Kollektiv - meist zu einem früheren Zeitpunkt eingeleitet wird als eine operative Koronarrevaskularisation. In diesem Zusammenhang werden häufig weitere zukünftig interventionspflichtige Wandveränderungen sichtbar, die aber noch nicht zwingend

behandelbar sind bzw. noch keinen Therapievorteil für den Patienten bieten. Dies hat zur Folge, dass Stenosingungen, die bei der Stenttherapie in zweizeitiger Behandlung gesondert von einander versorgt werden als inkomplette Revaskularisation gewertet werden könnten. Bei initial konservativem Procedere mit anschließender Bypassoperation hingegen die relevantesten Stenosen einzzeitig behandelt und als vollständig revaskularisiert gewertet werden. Somit würde vorzeitig ein fälschlicher primärer Endpunkt aufgrund des Therapieregims erzeugt werden.

Dieser Bias ist in unserer Studie leider ebenfalls vertreten, da aufgrund teilweise außerhalb des Hauses fortgesetzter Therapien, eine eindeutige Zuordnung in Vervollständigung der primären Therapie oder erforderliche Eskalation der Therapie aus den vorliegenden Unterlagen nicht immer möglich war. Ein wesentlicher Einfluss erscheint jedoch in Anbetracht der Tatsache, dass die NTVR-Inzidenzen im Akutverlauf einen stetigen Progress ohne wesentliche Häufung in den ersten 4 bis 6 Wochen nach Einschluss. In Anbetracht dieser Tatsachen liegen die Inzidenzen der akuten Infarkte und Revaskularisationen in unserem Kollektiv unter dem erwarteten Normbereich der in der Literatur (Herzog et al.2002, Hueb et al. 2007, Szczech et al. 2001, Nevis et al. 2009, Ashrith et al. 2010) beschrieben wird.^{90-91, 93-95} Wir gehen daher nicht nur von einem hohen Niveau der jeweiligen Therapie aus, sondern schließen vielmehr auch auf eine deutliche proceduale Verbesserung der einzelnen Regime und begleitenden medikamentösen Therapie in unserem Kollektiv. Im Verhältnis zu den stark einflussnehmenden Registeranalysen von Herzog et al. aus 2002, bei denen die Fortschritte der proceduralen Stenttechnik, Materialtechnik und protrahierten Pharmakotherapie mit dualer Plättchenhemmung nur sehr geringen Einfluss auf die statistische Aussagekraft der immens hohen Patientenkollektive hatte.⁹³

4.2 Langzeitergebnisse

Erhöhte Inzidenzen in den Langzeitendpunkten, wie Gesamtmortalität, neuerliche Myokardinfarkte, weitere Revaskularisationsmaßnahmen und damit konsekutiv verknüpft schlechtere bzw. kürzere ereignisfreie Intervalle, werden hingegen der Koronarintervention im Vergleich zur Bypassoperation zugesprochen.

In unserem Kollektiv zeigten sich in allen Langzeitendpunkten, entgegen der vorherrschenden Literatur, keine signifikanten Unterschiede dieser Inzidenzen in der Interventions-Gruppe im Vergleich zur Bypass-Gruppe. Trotz der, um den Faktor 2,5 bis 5, erhöhten Langzeitmortalität (BARI, MASS-II, Nevis et al. 2009) bei Bypass- und Interventionspatienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Verhältnis zur Normalbevölkerung, erklären wir uns die hier niedrigen Inzidenzen zum Teil über erste Einflüsse verwendeter Stentsysteme mit Beschichtung. Diesbezüglich konnte mehrfach gezeigt werden, dass die Verwendung von DES bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz eine signifikante Verbesserung der Langzeitergebnisse im Vergleich zum BMS zeigen (Morice et al. 2002, Moses et al. 2003, Zhang et al. 2006, Ashrith et al. 2010).^{40, 95-97} Die Grundlage dafür ist zwar nicht eindeutig geklärt, jedoch scheint eine nicht überwiegend über die Atherogenese bedingte Stenosebildung, denn mehr über eine Kumulativwirkung von sekundärem Hyperparathyreoidismus, Hyperkalzämie, Hyperhomozysteinämie und oxidativen Stress bedingter Progress der Kalzifizierung zu Stenosen bei niereninsuffizienten Patienten ursächlich zu sein.⁹⁷ Dieser würde auch einen ähnlichen Befall von Bypässen erklären. Denn die, aufgrund des diffusen Befalls, häufig notwendigen Mehrfachbypässe sind meist nicht vollständig durch arterielle Grafts zu realisieren. Venengraft zeigen jedoch aufgrund der teilweise nur sehr gering ausgeprägten muskulären Media wesentlich schlechtere Flussprofile als arterielle Grafts und werden in ihrer passiven Beweglichkeit durch die Kalzifizierung schneller und ausgeprägter beeinflusst. Insgesamt scheinen daher die beschriebenen besseren Langzeitergebnisse bei kardiochirurgisch versorgten dialysepflichtigen Patienten durch die Neuerungen der interventionellen Kardiologie nur noch bedingt Gültigkeit zu besitzen. Auf neuerliche Myokardinfarkte wirken sich diese Effekte zwangsläufig ebenfalls aus. Hier scheinen sich bei Zugrundelegung der hergeleiteten Pathogenese neue pharmakotherapeutische Regime maßgeblich auszuwirken. Das bessere Wissen um die hormonalen Einflüsse und intensivierte Therapie von Hyperkalzämie und Hyperhomozysteinämie sowie die Weiterentwicklung der Dialyseverfahren als solche sind maßgebend für die effektive Reduktion des Pro-

gresses der Grunderkrankung und damit Entwicklung von Stenosen sowie infarzieller Ischämien.

Auch in der multiplen Regressionsanalyse nach Cox zeigten lediglich eine positive Anamnese für Myokardinfarkte sowie eine kumulative Dialysezeit ≥ 2 Jahre signifikante Einflüsse auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Dabei war die Auswahl der Variablen insgesamt (Lebensalter, Schweregrad der CNI, stattgehabte Transplantation, kumulative Dialysezeit, Schweregrad der KHK, KHK mit Hauptstammeteiligung, LV-Funktion, Diabetes mellitus, Myokardinfarktanamnese) mit einem hochsignifikanten Effekt auf die Likelihood-Funktion (-2LL; 940,27 auf 900,63; $p = 0,003$), als Zeichen einer positiven Assoziation angezeigt. Gründe hierfür können auf der Tatsache beruhen, dass in unserem Transplantationszentrum und der angeschlossenen nephrologischen Ambulanz ein Therapieschwerpunkt in kongenialen nephrologischen Grunderkrankungen wie Zystennieren oder immunologisch bedingten Glomerulonephritiden haben. Die Registerarbeiten von beispielsweise Herzog et al. jedoch sich auf die Gesamtbevölkerung der vereinigten Staaten von Amerika beziehen und sich somit eine Schwerpunktverschiebung zur diabetischen Nephropathie als prozentual stärkste Genese für die terminale Niereninsuffizienz. Faktoren wie die kardiale Beteiligung bzw. das Befallsmuster scheinen zumindest keine signifikante Potenzierung zu erzeugen. Genauso wenig wie eine durchgeführte Transplantation die Einflüsse einer Langzeitdialyse auf das Gefäßsystem oder eine bestehende ischämische Herzinsuffizienz zu reduzieren vermag.

4.3 Stärken und Schwächen

Einschränkende Faktoren der Arbeit sind die retrospektive Studienanlage und die fehlende „echte“ Randomisierung. Eine prospektiv, randomisierte und verblindete Studienausrichtung würde die Möglichkeiten den Bias einer selektiven Patientenauswahl sowie Bevorzugung einer Therapiewahl minimieren. Ebenfalls wären multivariante Risikofaktoren mit einer deutlich stärkeren Power und Validität zu ermitteln. Die Auswahl eines solchen Studienkonzepts war jedoch aufgrund der äußerst limitierten Patientenzahl und noch kontrovers diskutierten optimalen Strategie nicht zu realisieren.

Ein weiterer Bias entsteht durch das retrospektive Gesamtkonzept, da keine Validität über das Fortbestehen oder einer weiteren Anpassung der oralen Medikation und der damit verbundenen Einflussnahme einer vollständig den Leitlinien entsprechenden medikamentöse Therapie mit assoziierten Komplikationen oder auch Benefits besteht. Die Minimierung eines solchen Einflussfaktors ist lediglich in Therapieschwerpunktzentren bei eindeutig nachvollziehbarer Aktenführung möglich. Aufgrund der nicht vollständig bestehenden Konstanz der Aktenlage (Umstellung der Dokumentationssysteme, partielle Splitting der klinikinternen Zugehörigkeit) wurde diese primäre Ausrichtung zu Gunsten der validen aktuellen Medikation vernachlässigt.

Ein weiterer Einfluss stellt die Auswahl der Stents (beschichtet, unbeschichtet) und Bypassmaterialien (arteriell, venös) dar. Es konnte aufgrund der nicht immer zweifelsfrei nachvollziehbaren Graftwahl bei teilweise fehlenden Operationsprotokollen bzw. extern durchgeführter Nachuntersuchungen und Therapieeskalationen keine ausreichende Validität erzeugt werden.

In der Arbeit gelang es in dem hochselektiven Kollektiv von präterminal und terminal niereninsuffizienten Patienten eine bisher in der Literatur nicht realisierte Kombination aus Fallzahl (PCI = 100, CAB = 61) und Nachverfolgungsintervall (5 Jahre) zu einer Vergleichsgruppe mit äquivalentem Risikoprofil (Kontrolle = 103) aufzustellen. Einzig die Arbeiten von Koyanagi et al. 1996 und Fujimoto et al. 2007 ebenfalls mit einem 5 Jahres Follow-up, bei jedoch geringeren Fallzahlen, sowie die großen Registerarbeiten von Herzog et al. 1999 und 2002 sowie Szczech et al. 2001, bei jedoch maximal 3,5 Jahre Follow-up.^{88, 90, 93, 98-99}

4.4 Konsequenzen und Aussichten

In weiteren Studien muss gezeigt werden, in wie weit andere Faktoren wie zum Beispiel die gezielte Wahl von medikamentenbeschichteten Stentsystemen zu nicht beschichteten oder eine Vordilatation mit medikamentenbeschichteten Ballonsystemen sowie die Wahl des Zytostatikums weitere Optimierungen der Behandlungskonzepte zu Verbesserung der Langzeitergebnisse mit Vermeidung von In-stent-Restenosen bei diesem Patientenkollektiv ermöglichen. Hierbei muss gezeigt werden, ob sich Daten, wie die der Vergleichsstudie von Hannan et al. 2008 mit beschichteten Stentsystemen und Bypassoperation bei Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung, auf Dialysepatienten überführbar sind. Hannan et al konnten an ihrem Kollektiv eine niedrigere Mortalitäts-, Reinfarkt- und Revaskularisationsrate zu Gunsten der Bypassoperation zeigen.¹⁰⁰

Neuere Operationstechniken, wie z.B. das off-pump-Verfahren oder minimal invasive Techniken, werden eine Reduktion der Operationszeiten ergeben. Im Rahmen der zunehmenden Verfügbarkeit dieser Techniken dürfte es ebenfalls zu einer Reduktion der Hospitalmortalität sowie der Mortalität in der prähospitalen Wartezeit kommen. Nicht zu Letzt aber auch durch die sich dadurch ergebenden weiteren Möglichkeiten anderer Narkoseverfahren und Reduktion perioperativer Komplikationen.

Neue Daten, wie die der TRITON-TIMI 38-Studie, mit dem neu oral verfügbaren Thienopyridinderivat Prasugrel (Efient®) eine weitere neue Therapieoption zu medikamentösen Risikominimierung erhoffen. In diesem Zusammenhang sollte weiter evaluiert werden, inwieweit eine periinterventionelle oder frühzeitige Hämodialyse einen entscheidenden Einfluss auf den Wirkspiegel hat und somit auch therapiespezifische Komplikationen, wie eine akute Stentthrombose, hervorrufen kann.

Aufgrund der ausreichend bestehenden Therapieleitlinien für die medikamentöse Einstellung der KHK und Niereninsuffizienz erscheint der Hinweis auf die strikte Umsetzung selbiger redundant. Nichtsdestotrotz muss bei häufig insuffizienter Pharmakotherapie eine Sicherstellung der aktuellen Standards erfolgen. Neue Präventionsprogramme, wie beispielsweise die der diabetischen Vorsorge, werden ebenfalls zeigen, inwieweit eine Reduktion des überwiegenden Risikofaktors für kardiovaskuläre

Erkrankungen, dem Diabetes mellitus, einen weiteren primär-präventiven Einfluss hat.

Bis solche Daten verfügbar sind scheint zur Entscheidungsfindung des optimalen Revaskularisationsverfahren bei präterminal niereninsuffizienten und dialysepflichten Patienten weiterhin die individuelle Einschätzung des behandelnden Arztes maßgebend zu sein. Hierbei sollten die aktuellen Literaturdaten, verfügbaren Verfahren, der klinische Zustand und zu erwartende Verlauf des Patienten sowie der individuelle Therapiewunsch des Patienten Berücksichtigung finden.

5. Zusammenfassung

Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind der Hauptgrund für die hohe Morbidität und Mortalität bei Patienten mit chronisch terminaler Niereninsuffizienz. Das Krankheitsbild ist multifaktoriell bedingt und addiert sich aus klassischen Risikofaktoren sowie endokrinen und metabolischen Veränderungen im Rahmen der Nierenerkrankung. Diese Patienten stellen, trotz relevanter Fortschritte in der Dialysetherapie und Behandlungsmethoden der Begleiterkrankungen, aufgrund der komplexen Stenosemorphologie ein Hochrisikokollektiv im Bereich der Koronarrevaskularisation dar.

Ziel der Studie war die Erfassung der Einflüsse nach perkutaner Koronarintervention (PCI) und aortokoronarer Bypassoperation (CABG) auf die Akut- und Langzeitergebnisse von Mortalität und Inzidenzen der Major Adverse Cardiac Events (MACE) bei terminal niereninsuffizienten Patienten.

Methoden

Es wurden retrospektiv die Akut- und Langzeitergebnisse der Inzidenzen von Mortalität (Tod), Myokardinfakte (MI), Zielgefäß-Revaskularisation (TVR) und endpunktfreies Überleben (EFS) von 264 präterminal und terminal niereninsuffizienten Patienten, die im Zeitraum vom März 1988 bis Oktober 2004, an der Charité Campus Virchow-Klinikum untersucht wurden, betrachtet. Das Kollektiv wurde entsprechend der Interventionsverfahren in eine Interventions-Gruppe (n = 100), eine Bypass-Gruppe (n = 61) und eine Kontroll-Gruppe (n = 103), die keiner Revaskularisation bedurften, unterteilt.

Ergebnisse

Die Akutergebnisse ergaben zwischen den Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede. Die Hospitalmortalität betrug in der Bypass-Gruppe 5,0 % (n = 3), in der Interventions-Gruppe mit 1,0 % (n = 1); Myokardinfakte oder Zielgefäß-Revaskularisationen traten nicht auf.

Die Langzeitergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Interventions- zur Bypass-Gruppe für die Inzidenzen von Tod (12 Monate Follow-up: Intervention n = 11, Bypass n = 7; 60 Monate Follow-up: Intervention n = 33, Bypass n = 33), Myokardinfarkt (12 Monate Follow-up: Intervention n = 9, Bypass n = 8; 60

Monate Follow-up: Intervention n = 12, Bypass n = 12), erneute Revaskularisation des Zielgefäßes (12 Monate Follow-up: Intervention n = 18, Bypass n = 10; 60 Monate Follow-up: Intervention n = 26, Bypass n = 30) oder ereignisfreies Überleben (12 Monate Follow-up: Intervention n=80, Bypass n=51; 60 Monate Follow-up: Intervention n= 45, Bypass n= 10) im 12-Monate und 60-Monate Follow-up.

Die Inzidenzen der 12 Monate Follow-up's zeigten zwischen allen Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerung

Die perkutane transluminale Koronarangioplastie hat sich als Methode zur Behandlung von terminal niereninsuffizienten Patienten mit koronarer Herzkrankheit etabliert und hat im zunehmenden Maße an Sicherheit im akuten und Langzeitverlauf gewonnen. Die Wahl des Therapieverfahrens bleibt jedoch eine Individualentscheidung.

6. Literaturverzeichnis

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
2. Waltenberger J. Modulation of growth factor action: implications for the treatment of cardiovascular diseases. *Circulation* 1997;96:4083-94.
3. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2094-9.
4. Libby P, Lee RT. Matrix matters. *Circulation* 2000;102:1874-6.
5. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481-8.
6. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983;50:127-34.
7. Falk E, Fuster V. Angina pectoris and disease progression. *Circulation* 1995;92:2033-5.
8. Demer LL, Tintut Y, Parhami F. Novel mechanisms in accelerated vascular calcification in renal disease patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:437-43.
9. Parhami F, Basseri B, Hwang J, Tintut Y, Demer LL. High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res* 2002;91:570-6.
10. Tintut Y, Patel J, Territo M, Saini T, Parhami F, Demer LL. Monocyte/macrophage regulation of vascular calcification in vitro. *Circulation* 2002;105:650-5.
11. Berliner JA, Subbanagounder G, Leitinger N, Watson AD, Vora D. Evidence for a role of phospholipid oxidation products in atherogenesis. *Trends Cardiovasc Med* 2001;11:142-7.
12. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:471-4.
13. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
14. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-5.

15. Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, et al. [The global cardiovascular risk chart]. *Ital Heart J Suppl* 2004;5:177-85.
16. Giampaoli S, Palmieri L, Mattiello A, Panico S. Definition of high risk individuals to optimise strategies for primary prevention of cardiovascular diseases. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:79-85.
17. Dawber TR, Kannel WB. The Framingham study. An epidemiological approach to coronary heart disease. *Circulation* 1966;34:553-5.
18. van Buuren F, Horstkotte D. [In Process Citation]. *Clin Res Cardiol* 2006;95:383-7.
19. Haller JD, Olearchyk AS. Cardiology's 10 greatest discoveries. *Tex Heart Inst J* 2002;29:342-4.
20. Afilalo J, Rasti M, Ohayon SM, Shimony A, Eisenberg MJ. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33:1257-67.
21. Haverich A. [Coronary artery bypass grafting is the treatment of choice for stable chronic coronary disease]. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135:1938.
22. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263.
23. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application. *Circulation* 1964;30:654-70.
24. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61-8.
25. Gruntzig A, Kumpe DA. Technique of percutaneous transluminal angioplasty with the Gruntzig balloon catheter. *AJR Am J Roentgenol* 1979;132:547-52.
26. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, et al. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:616-23.
27. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-6.
28. Taggart DP, Boyle R, de Belder MA, Fox KA. The 2010 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularisation. *Heart* 2011;97:445-6.

29. Neumann FJ, Cremer J, Falk V, Reifart N, Silber S, Thielmann M. Kommentar zu den gemeinsamen „Guidelines on myocardial revascularization“ der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Der Kardiologe* 2012;6:94-104.
30. Ritchie JL, Hansen DD, Intlekofer MJ, Hall M, Auth DC. Rotational approaches to atherectomy and thrombectomy. *Z Kardiol* 1987;76 Suppl 6:59-65.
31. Gruentzig AR, Meier B. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. The first five years and the future. *Int J Cardiol* 1983;2:319-23.
32. Bittl JA. Advances in coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1996;335:1290-302.
33. Erbel R, Haude M, Höpp HW, et al. REstenosis STent (REST)-study: Randomized trial comparing stenting and balloon angioplasty for treatment of restenosis after balloon angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;27:139.
34. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine* 1994;331:496-501.
35. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
36. Bermejo J, Botas J, Garcia E, et al. Mechanisms of residual lumen stenosis after high-pressure stent implantation: a quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound study. *Circulation* 1998;98:112-8.
37. Höfling B, Gonschior P, Esin S, Nikol S. Das Problem der Restenose nach Angioplastie & SBT > Klinische Bedeutung, Pathobiologie, zukünftige Entwicklung zur Suppression der Rezidivstenose. *Der Internist* 1997;38:31-43.
38. Asakura M, Ueda Y, Nanto S, et al. Remodeling of in-stent neointima, which became thinner and transparent over 3 years: serial angiographic and angioscopic follow-up. *Circulation* 1998;97:2003-6.
39. Nikas DN, Kalef-Ezra J, Katsouras CS, et al. Long-term clinical outcome of patients treated with beta-brachytherapy in routine clinical practice. *Int J Cardiol* 2007;115:183-9.
40. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.

41. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *The Lancet* 2007;370:937-48.
42. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1105-13.
43. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1093-104.
44. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, et al. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:323-30.
45. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006;355:2113-24.
46. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009;119:2986-94.
47. Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet* 2007;369:1869-75.
48. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009;373:897-910.
49. Wohrle J, Birkemeyer R, Markovic S, et al. Prospective randomised trial evaluating a paclitaxel-coated balloon in patients treated with endothelial progenitor cell capturing stents for de novo coronary artery disease. *Heart* 2011;97:1338-42.
50. Beijk MA, Klomp M, Verouden NJ, et al. Genous endothelial progenitor cell capturing stent vs. the Taxus Liberte stent in patients with de novo coronary lesions with a high-risk of coronary restenosis: a randomized, single-centre, pilot study. *Eur Heart J* 2010;31:1055-64.
51. Amann K, Gross ML, Ritz E. Pathophysiology underlying accelerated atherogenesis in renal disease: closing in on the target. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1664-6.

52. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42:1050-65.
53. Saw J, Levin A, Gin K. Coronary artery disease in chronic kidney disease patients: assessing the evidence for diagnosis, screening and revascularization. *Can J Cardiol* 2004;20:807-13.
54. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-95.
55. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 5:69-80.
56. Ritz E. Minor renal dysfunction: an emerging independent cardiovascular risk factor. *Heart* 2003;89:963-4.
57. Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 5:58-68.
58. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
59. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998;339:799-805.
60. Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K, et al. Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;51:1212-7.
61. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:525-31.
62. Hostetter TH. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1344-6.

63. Annual Report of the German Renal Registry 2006/2007. QuaSi-Niere Task Group for Quality Assurance in Renal Replacement Therapy. 2008. (Accessed at http://www.bundesverband-niere.de/files/QuaSi-Niere-Bericht_2006-2007.pdf.)
64. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
65. Thomas Philipp Teut Rislér Bodo E. Strauer Wilfried Thiel Günter Breithardt Breithardt G. Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Niereninsuffizienz. *Clinical Research in Cardiology Supplements* 2006;1:8-30.
66. Gruberg L, Dangas G, Mehran R, et al. Clinical outcome following percutaneous coronary interventions in patients with chronic renal failure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55:66-72.
67. Schoebel FC, Gradaus F, Ivens K, et al. Restenosis after elective coronary balloon angioplasty in patients with end stage renal disease: a case-control study using quantitative coronary angiography. *Heart* 1997;78:337-42.
68. Azar RR, Prpic R, Ho KK, et al. Impact of end-stage renal disease on clinical and angiographic outcomes after coronary stenting. *Am J Cardiol* 2000;86:485-9.
69. Le Feuvre C, Dambrin G, Helft G, et al. Clinical outcome following coronary angioplasty in dialysis patients: a case-control study in the era of coronary stenting. *Heart* 2001;85:556-60.
70. Rubenstein MH, Harrell LC, Sheynberg BV, Schunkert H, Bazari H, Palacios IF. Are patients with renal failure good candidates for percutaneous coronary revascularization in the new device era? *Circulation* 2000;102:2966-72.
71. Rinehart AL, Herzog CA, Collins AJ, Flack JM, Ma JZ, Opsahl JA. A comparison of coronary angioplasty and coronary artery bypass grafting outcomes in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995;25:281-90.
72. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1307-15.
73. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
74. Kagan A, Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N. The Framingham study: a prospective study of coronary heart disease. *Fed Proc* 1962;21(4)Pt 2:52-7.

75. O'Donnell CJ, Elosua R. [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:299-310.
76. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214-9.
77. Mendis S. The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:10-4.
78. Dawber TR, Pearson G, Anderson P, et al. Dietary assessment in the epidemiologic study of coronary heart disease: the Framingham study. II. Reliability of measurement. *Am J Clin Nutr* 1962;11:226-34.
79. Baim DS. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*. Seventh Edition ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
80. Faxon D. Visual angiographics readings are more. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:339A.
81. Serruys R. *Advances in Quantitative Coronary Angiography*. Kluwer Academic Publishers, Netherlands 1993:329-50.
82. Herrington DM, Siebes M, Walford GD. Sources of error in quantitative coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993;29:314-21.
83. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health* 1957;47:4-24.
84. Daemen J, Boersma E, Flather M, et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS trials. *Circulation* 2008;118:1146-54.
85. Serruys PW, Ong AT, Morice MC, et al. Arterial Revascularisation Therapies Study Part II - Sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *EuroIntervention* 2005;1:147-56.
86. Mercado N, Wijns W, Serruys PW, et al. One-year outcomes of coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with multiple stenting for multisystem disease: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:512-9.
87. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117-24.

88. Koyanagi T, Nishida H, Kitamura M, et al. Comparison of clinical outcomes of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal coronary angioplasty in renal dialysis patients. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1793-6.
89. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007;115:1082-9.
90. Szczech LA, Reddan DN, Owen WF, et al. Differential survival after coronary revascularization procedures among patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2001;60:292-9.
91. Nevis IF, Mathew A, Novick RJ, et al. Optimal method of coronary revascularization in patients receiving dialysis: systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:369-78.
92. Nakatsu T, Tamura N, Sakakibara Y, Hagio K, Ishigami M. Long-term survival after coronary arterial grafts in patients with end-stage renal disease. *Ann Thorac Surg* 2010;90:738-43.
93. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002;106:2207-11.
94. Hueb W, Gersh BJ, Costa F, et al. Impact of diabetes on five-year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg* 2007;83:93-9.
95. Ashrith G, Elayda MA, Wilson JM. Revascularization options in patients with chronic kidney disease. *Tex Heart Inst J* 2010;37:9-18.
96. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
97. Zhang RY, Ni JW, Zhang JS, et al. Long term clinical outcomes in patients with moderate renal insufficiency undergoing stent based percutaneous coronary intervention. *Chin Med J (Engl)* 2006;119:1176-81.
98. Fujimoto Y, Ishiwata S, Dohi T, et al. [Long-term prognosis after coronary revascularization in patients with end-stage renal disease on dialysis: comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting]. *J Cardiol* 2007;50:11-20.

99. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term outcome of dialysis patients in the United States with coronary revascularization procedures. *Kidney Int* 1999;56:324-32.
100. Hannan EL, Wu C, Walford G, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358:331-41.

7. Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

Berlin, den 15.10.2012

8. Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Andreas Rüssmann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Akut- und Langzeitergebnisse nach Koronarintervention bei Patienten mit chronisch terminaler Niereninsuffizienz“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 15.10.2012

Unterschrift

9. Danksagung

Ich möchte allen danken, die mich auf meinem Weg zum Abschluss dieser Arbeit unterstützt und nicht die Hoffnung aufgegeben haben.

Vielen Dank!