

S. Silber, R. Dörr

München

Differenzierte antithrombotische Therapie bei Patienten mit niedrigem und hohem PTCA-Risiko

Zusammenfassung

Akuter Gefäßverschuß und Restenose limitieren immer noch die interventionelle Kardiologie. Beide Ereignisse scheinen eng an eine Thrombusentstehung gekoppelt zu sein. Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, den aktuellen klinischen Stellenwert konventioneller und neuerer antithrombotischer Substanzen im Rahmen der PTCA (mit Ausnahme der Stents) zusammenzufassen. *Antikoagulantien:* Placebokontrollierte Studien zum Nachweis der antithrombotischen Heparinwirkung bei PTCA wurden aus ethischen Gründen nicht durchgeführt. Meist wird eine Standarddosis von 10000 E verabreicht, ein Zusammenhang zwischen Heparindosis und Komplikationsrate ist aber nicht belegt. Eine routinemäßige prolongierte Heparininfusion bei Patienten mit niedrigem PTCA-Risiko und primär gutem PTCA-Ergebnis bietet keinen Vorteil. Zur Restenoseverhinderung ist eine prolongierte Heparininfusion genauso unwirksam wie Marcumar. Zur Beurteilung des Stellenwerts von niedermolekularem Heparin bei PTCA müssen die Ergebnisse der zur Zeit laufenden randomisierten Studien abgewartet werden. Unter Hirudin bzw. Hirulog wurden weniger akute Gefäßkomplikationen beobachtet als unter Heparin, allerdings ist die therapeutische Breite eingeschränkt. *Antiaggregation:* ASS wurde in prospektiven, randomisierten Studien hinsichtlich der Reduktion von Akutkomplikationen (unter gleichzeitiger

Heparinisierung) geprüft und führte zu einer eindeutigen Reduktion des akuten Gefäßverschlusses. Ticlopidin ist vergleichbar wirksam wie ASS, sollte aber wegen seiner nicht unerheblichen unerwünschten Wirkungen als „Routinemedikation“ nur bei Kontraindikationen für ASS gegeben werden. Mit Ausnahme einer einzigen Studie fand sich für ASS keine Wirkung auf die Restenose. Für die Thromboxanrezeptorenantagonisten Ridogrel und Clopidogrel ergaben sich ermutigende erste Ergebnisse. Trepidil senkte in zwei Studien die Restenoserate, allerdings ohne quantitative Stenosenanalyse. Die Hemmung des thrombozytären Glykoprotein-(GP-)IIb/IIIa-Rezeptors stellt ein innovatives therapeutisches Konzept dar: Zahlreiche prospektive, randomisierte Studien belegten eine signifikante Reduktion kardialer ischämischer Ereignisse und indirekt auch der Restenose. Hierbei scheint der rekombinante monoklonale Antikörper (c7E3 Fab) wirksamer zu sein als das synthetisch hergestellte Integrelin. Leider geht diese Wirksamkeit aber mit der Gefahr einer relevanten Blutung parallel. Der klinische Stellenwert oraler GP-IIb/IIIa-Inhibitoren ist noch nicht geprüft. Für Patienten mit deutlich erhöhtem PTCA-Risiko, welches sich heute individuell gut charakterisieren läßt, bleibt abzuwägen, ob statt Heparin Hirudin und eventuell zusätzlich GP-IIb/IIIa-Inhibitoren verabreicht werden.

Summary: Strategies of Antithrombotic Therapy in Patients with Low-Risk and High-Risk PTCA

Acute coronary occlusion as well as restenosis still represent the major limitations of coronary interventions. Either event seems to be related to thrombus formation. The purpose of this overview is to summarize the current status of the usefulness of conventional and newer antithrombotic drugs regarding the prevention of acute occlusion and restenosis (excluding stents). *Anticoagulation:* For ethical reasons, no placebo-controlled studies were conducted to prove the usefulness of heparin in preventing acute occlusions. The dosage mostly used is 10,000 U, although a relationship between dosage and complication rate has not been documented. A prolonged heparin infusion in patients with low risk and uncomplicated PTCA has no advantages. Restenosis is not influenced by prolonged infusion of heparin or administration of coumadin as well. Low molecular weight heparin is currently under investigation. Hirudin and hirulog have shown promising results with less acute occlusions; however, their therapeutic range must be considered. *Antiaggregation:* In controlled studies, ASA significantly reduced acute occlusions during PTCA when given in addition to heparin. Ticlop-

idin is as effective as ASA, but due to its side effects should only be administered when contraindications to ASA exist. ASA significantly reduced restenosis in only 1 of 4 studies with limited number of patients. Thromboxane inhibitors such as ridogrel or clopidogrel showed promising initial results. Trepidil significantly reduced restenosis in 2 studies; quantitative stenosis analysis, however, was not performed. Inhibition of platelets by glycoprotein (GP) IIb/IIIa receptor antagonists represents an innovative therapeutic concept: numerous controlled trials have documented a significant reduction in cardiac ischemic events and therefore indirectly in restenosis rates. The recombinant monoclonal antibody c7E3 Fab seems to be more effective than the synthetic integrilin. Unfortunately, efficacy appears to be in direct relationship to the risk of bleeding complications. The clinical role of oral GP IIb/IIIa inhibitors has yet to be established. For patients with high risk PTCA, the use of hirudin instead of heparin as well as the addition of GP IIb/IIIa inhibitors should be considered.

Seit der ersten Veröffentlichung von Grüntzig [79] 1978 hat sich die PTCA weltweit etabliert. In Deutschland werden zur Zeit jährlich etwa 90000 Koronarinterventionen durchgeführt [75].

Bei gesichertem therapeutischen Stellenwert der Koronarinterventionen sind sowohl die klassische Ballondehnung (PTCA) als auch die alternativen Verfahren (Athekotomie, Rotablation, Laser) einerseits durch den akuten Gefäßverschluss, andererseits durch das Auftreten einer Restenose limitiert [130]. Obwohl Akutverschluss und Restenose äußerst komplexen Vorgängen unterliegen, scheint der Thrombusentstehung hierbei eine wichtige Rolle zuzukommen [110]. Da zu erwarten ist, daß die Weiterentwicklung antithrombotischer Substanzen hierauf Einfluß nimmt, ist es Ziel der vorliegenden Übersichtsarbeit, den aktuellen klinischen Stellenwert konventioneller und neuerer antithrombotischer Substanzen im Rahmen der PTCA (mit Ausnahme der Stents) zusammenzufassen.

Grundlagen

PTCA: eine iatrogene Gefäßverletzung

Die erfolgreiche Ballondehnung eines Koronarplaques führt zu einer mehr oder weniger tiefen Verletzung der Gefäßwand mit Plaqueruptur, Verletzung der Lamina elastica interna bzw. externa, Dissektion der Intima und/oder Media, Gefäßdehnung, Vasospasmus, Blutung und Thrombose. Diese einzelnen Komponenten treten in unterschiedlichen Anteilen auf und beeinflussen sich gegenseitig [70, 110].

Der akute Gefäßverschluss: Obwohl der während einer Koronarintervention ausgelöste akute Gefäßverschluss durch verlängerte Dehnungszeiten (Perfusionsballon) und vor allem durch den Einsatz von Stents viel von seinem Schrecken verloren hat [37, 168], führt er zu medizinischen und ethischen Konsequenzen: Früh- und Spätmortalität steigen beachtlich [40, 50, 116, 188] und belasten den Arzt, der diese Komplikation ausgelöst hat. Die Häufigkeit des akuten Gefäßverschlusses bei PTCA wird mit 1,8% bis 11% bzw. 3% bis 8% angegeben [22, 37, 39, 40]. In etwa 75% aller Fälle tritt der akute Gefäßverschluss innerhalb weniger Minuten im Herzkatheterlabor auf, die restlichen 25% ereignen sich innerhalb von 24 Stunden nach der Intervention [116].

Ein während Koronarinterventionen auftretender akuter Gefäßverschluss kann durch einen Thrombus, ein

okkludierendes Dissekat, einen Vasospasmus oder durch Embolisierung von Gewebepartikeln bzw. Luft ausgelöst werden. Bei der Rotablation kommt noch die Möglichkeit von Mikrokavitationen hinzu. Diese Faktoren können sich auch gegenseitig verstärken. Obwohl Thromben angiographisch nur selten nach PTCA zu sehen sind, werden sie anhand der sensitiveren Angioskopie häufiger beobachtet [35, 197]. Offensichtlich kommt beim PTCA-induzierten Akutverschluss dem Plättchenthrombus eine besondere Bedeutung zu [55]. In Tabelle 1 sind die in zahlreichen Studien identifizierten Risikofaktoren für einen interventionsbedingten akuten Koronararterienverschluss aufgeführt. Trotzdem ist die Vorhersage eines akuten Gefäßverschlusses im Einzelfall nicht sicher möglich [158, 171].

Alternative und adjuvante Maßnahmen zur Senkung des Risikos eines akuten Gefäßverschlusses bei Koronarintervention: Die große Hoffnung, durch den Einsatz alternativer interventioneller Verfahren die Rate der Akutverschlüsse deutlich zu senken, hat sich nicht erfüllt [37]. Auch die Abtragung des Plaques mittels Athekotomie (DCA) ist durch eine Akutverschlußrate von 4,4% limitiert [147]. Während die Laserangioplastie im Vergleich zur Ballondehnung eine ähnliche Akutkomplikationsrate aufwies, fanden sich für die Rotablation bessere Ergebnisse [202].

Risikofaktoren	Referenzen
<i>A: Koronarstenose</i>	
– Typ B2/C, insbesondere:	[39, 54, 90, 152, 178, 187]
– Biegung >45°	[12, 53, 90]
– Bifurkation	[187]
– lang + diffus	[33, 40, 187]
– Kalk	[12, 20, 65, 161]
– Rechte Kranzarterie	[187]
– Weicher Atheromkern	[60]
– Thromben, Füllungsdefekte	[12, 34, 48, 121, 134, 153, 187, 199]
– Dissekat	[49]
– Zu großer Ballon	[155]
– >50% Restenose	[49]
<i>B: Klinische Situation</i>	
– Frauen	[49, 78]
– Instabile Angina pectoris	[38, 116]
– Akuter Herzinfarkt, Thrombolysen	[141, 194]
– Frühe Postinfarktangina	[55]
– Inadäquate Antiaggregation	[8, 158]

Tabelle 1. Risikofaktoren für den akuten Gefäßverschluss bei Koronarintervention.

Table 1. Risk factors for acute vessel occlusion during or shortly after coronary interventions.

Zur Senkung des Risikos eines akuten Gefäßverschlusses wurden bei der Ballondehnung zahlreiche Modifikationen vorgeschlagen: Die „progressive Dilatation“ verwendet steigende Ballongrößen [7] oder längere Insufflationszeiten von drei Minuten Dauer bei niedrigeren Drücken [35]. Änderungen der Insufflationsgeschwindigkeit führten dagegen nicht zu einer Reduktion der Akutverschlußrate [14]. Dem verwendeten Ballonmaterial scheint eine gewisse Bedeutung zuzukommen [152]. Für ionische Kontrastmittel wird eine im Vergleich zu nichtionischen Kontrastmitteln geringere Thrombogenität bei PTCA postuliert [156]. Die empfohlene „prophylaktische“ intrakoronare Lyse zur Senkung der Komplikationsrate bei komplexen Stenosen ist allerdings durch den potentiellen prothrombotischen Lyseeffekt limitiert [77, 141, 194].

Das PTCA-Risiko: Das Risiko, eine relevante Komplikation durch die Intervention zu erleiden, ergibt sich nicht nur aus den Risikofaktoren für den akuten Gefäßverschuß (Tabelle 1), sondern auch aus einer Reihe zusätzlicher Parameter (Tabelle 2) [48, 86, 94, 110, 116, 122, 142, 158, 179, 212]. Inwieweit das hohe Alter allein ein erhöhtes Risiko für die PTCA darstellt, ist umstritten [118]. Die Frühmortalität der PTCA liegt in den randomisierten Studien zwischen 0% und 1,7% und ist mit der einer Bypass-Operation vergleichbar, wenn der Tod auf der Warteliste unberücksichtigt bleibt [130, 174].

Bei PTCA klinisch getestete antithrombotische Substanzen: Obwohl die antithrombotischen Substanzen üblicherweise in Antikoagulanzen und Thrombozyteninhibitoren eingeteilt werden (Tabelle 3), gibt es eine Vielzahl von klinisch relevanten Wechselwirkungen [180].

Antikoagulanzen

Das *Standardheparin*, ein heterogenes Gemisch aus Mukopolysacchariden (Molekulargewicht zwischen 3000 und 30000), ist der klassische Vertreter der Antithrombine. Heparin ist ein indirekter Thrombininhibitor, weil es die Wirkung des „endogenen Antikoagulans“ Antithrombin III (AT III) beschleunigt. Trotz des unumstrittenen klinischen Stellenwerts repräsentiert Heparin nicht das optimale Antithrombin, da es die Verfügbarkeit von AT III voraussetzt und – neben einer Reihe von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Limitationen – vor allem nicht auf das bereits in einem Thrombus gebundene Thrombin zugreifen

A: Alle Risikofaktoren für einen akuten Gefäßverschuß (siehe Tabelle 1)

B: Weitere Faktoren

- Hauptstambeteiligung
- Mehrgefäßerkrankung
- Proximale Stenose
- Letzte offene Koronararterie
- Zu dilatierendes Gefäß liefert Kollateralen
- Kontralaterale Akinesie
- Deutlich reduzierte Auswurfraction
- Herzinsuffizienz
- Niereninsuffizienz
- Diabetes mellitus
- Geringe Fallzahlen

Tabelle 2. Risikofaktoren für eine erhöhte Morbidität bzw. Mortalität bei Koronarinterventionen.

Table 2. Risk factors for increased morbidity and mortality related to coronary interventions.

A: Antikoagulation bei PTCA

- Indirekte Thrombininhibitoren:
 - Standardheparin
 - Niedermolekulares Heparin
- Direkte Thrombininhibitoren:
 - Hirudin (biologisch, rekombinant)
 - Hirulog
 - Argatroban, Efficatran, Inogatran
- Cumarinderivate, Marcumar

B: Antiaggregation bei PTCA

- Zyklooxygenasehemmer
 - Acetylsalicylsäure (ASS)
- Thromboxanrezeptorantagonisten
 - Ridogrel
 - Solutroban
 - Clopidogrel
 - Trapidil
- ADP-Rezeptor-Antagonisten
 - Ticlopidin
- Prostazykline
 - Epoprostenol
 - Ciprostone
- Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren-Blocker
 - c7E3 Fab (abciximab)
 - Integrelin

Tabelle 3. Antithrombotische Substanzen, die klinisch bei PTCA getestet wurden.

Table 3. Antithrombotic drugs clinically tested in PTCA.

kann [154, 207]. Somit verbleibt noch eine relativ hohe prokoagulatorische Wirkung des Residualthrombus.

Niedermolekulares Heparin, durch Fraktionierung aus Standardheparin gewonnen, ist ebenfalls ein Gemisch aus Mukopolysacchariden, allerdings bei einem Mole-

kulargewicht zwischen 1000 und 10000 [44]. Von den zahlreichen pharmakokinetischen Vorteilen gegenüber dem Standardheparin sticht unter klinischen Gesichtspunkten vor allem die längere Halbwertszeit mit der Möglichkeit der einmal täglichen Verabreichung hervor [154]. Selten – aber gefürchtet – ist die heparinassoziierte Thrombozytopenie (HAT): Sie tritt häufiger bei unfractioniertem als bei niedermolekularem Heparin auf, Kreuzreaktionen sind aber möglich [164, 205]. Eine Beeinträchtigung der PTCA durch die HAT ist in Einzelfällen beschrieben [80]. Bei bekannter HAT kann statt Heparin das fibrinolytische Ancrod zur PTCA verwendet werden [132].

Hirudin, ursprünglich biologisch gewonnen (*Hirudo medicinalis*) und schon vor über 50 Jahren klinisch angewendet, kann heute auch gentechnologisch hergestellt werden (rekombinantes, r-Hirudin). Das synthetische Hirulog ist ein ähnlich wie Hirudin wirkendes 20-Aminosäuren-Peptid [24]. Im Gegensatz zu Heparin sind Hirudin bzw. Hirulog direkte und selektive Thrombininhibitoren: sie setzen kein AT III voraus und bilden einen nahezu irreversiblen Komplex mit Thrombin. Darüber hinaus binden bzw. hemmen Hirudin und Hirulog auch das im Thrombus gebundene Thrombin, so daß sie einer Thrombusexpansion entgegenwirken [24]. Hirudin widersteht auch der Neutralisierung durch aktivierte Thrombozyten [8, 207]. Im Vergleich zu Heparin ist der antikoagulatorische Effekt von Hirudin stabiler, strenger dosisabhängig und dadurch kalkulierbarer [1, 154].

Thrombozyteninhibitoren

Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin®) ist der klassische Hemmer der Thrombozytenzyklooxygenase mit konsekutiver Hemmung der Thromboxan-(TXA₂-)Produktion. Das vasokonstriktorische und plättchenaggregationsfördernde Thromboxan ist bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und vor allem während der PTCA im Vergleich zu Herzgesunden deutlich erhöht [29, 131]. Der Wirkungseintritt beginnt etwa eine Stunde nach oraler Gabe, nach intravenöser Verabreichung sofort. Die Zylooxygenasehemmung ist allerdings ein „zweischneidiges Schwert“, da zwar einerseits die Hemmung der Thromboxansynthese (niedrige Dosis) erwünscht ist, andererseits aber die gleichzeitige Hemmung der Prostazyklinsynthese (höhere Dosis) vermieden werden sollte. Es muß aber in diesem Zusammenhang festgestellt werden, daß die klinische Relevanz der Prostaglandine für Patienten mit koronarer Herzkrankung bislang nicht gesichert ist [69, 74].

Trapidil, ein Triazolopyrimidinderivat (Rocornal®) hemmt die Thrombozytenfunktion sowohl über das Thromboxan A₂ [126] als auch über das Thromboxan B₂ [193]. Bedeutsam ist die zusätzliche Hemmung des PDGF (platelet-derived growth factor) [27].

Ticlopidin (Tiklyd®) hemmt den ADP-Rezeptor; eine gewisse direkte Beeinflussung der Thrombozytenbindung von Fibrinogen scheint ebenfalls beteiligt [26, 146, 192]. Die antiaggregatorische Wirkung beginnt etwa zwei Tage nach oraler Einnahme und erreicht nach ungefähr fünf Tagen ihr volles Ausmaß. Limitiert ist Ticlopidin durch das Auftreten von Durchfällen (20%), Hautausschlägen (12%) und schwerwiegenden Neutropenien (<1%) [82]. Die Neutropenie kann noch Wochen nach dem Absetzen auftreten und unter Umständen tödlich verlaufen [25, 57]. Bei gesicherter ASS-Allergie oder bei Zustand nach Magenulkusblutung ist Ticlopidin eine sinnvolle Alternative; die orale Medikation sollte jedoch mindestens fünf Tage vor der PTCA begonnen werden [13, 110, 176, 208].

c7E3 Fab (abciximab): Bei der Forschung nach spezifischeren und potenteren Thrombozyteninhibitoren spielte die Kenntnis eine Rolle, daß die Thrombozytenaggregation ausschließlich über den aktivierten Glykoproteinrezeptor (GP) IIb/IIIa vermittelt wird, an den sich Fibrinogen als Brücke zwischen den Thrombozyten bindet. Besonders erfolgversprechend erscheint das c7E3 Fab, ein monoklonaler Antikörper gegen den GP-IIb/IIIa-Rezeptor, in Deutschland als ReoPro® zugelassen. Erstmals von Collier hergestellt, wurde er bald tierexperimentell getestet [10, 30, 31]. Da die thrombininduzierte Aktivierung des GP-IIb/IIIa-Rezeptors die „gemeinsame Endstrecke“ der Thrombozytenaggregation darstellt, kommt den monoklonalen Antikörpern eine entscheidende Rolle zu (Abbildung 1).

Beeinflußt Nitroglycerin die Blutgerinnung?

Nitroglycerin wird routinemäßig bei Koronarinterventionen in einer Anfangsdosis von 0,1 bis 0,2 mg intrakoronar verabreicht. Die Gabe von Nitraten bei PTCA ist aufgrund ihrer Koronardilatation und der durch die Vorlastsenkung bedingten Reduktion des Sauerstoffbedarfs unumstritten [56, 97]. Ihr Einfluß auf die Blutgerinnung wird jedoch kontrovers diskutiert [166]: Einerseits besitzen Nitrate nicht nur in vitro, sondern auch in vivo einen thrombozytenfunktionshemmenden Effekt [36, 107], andererseits kann Nitroglycerin die

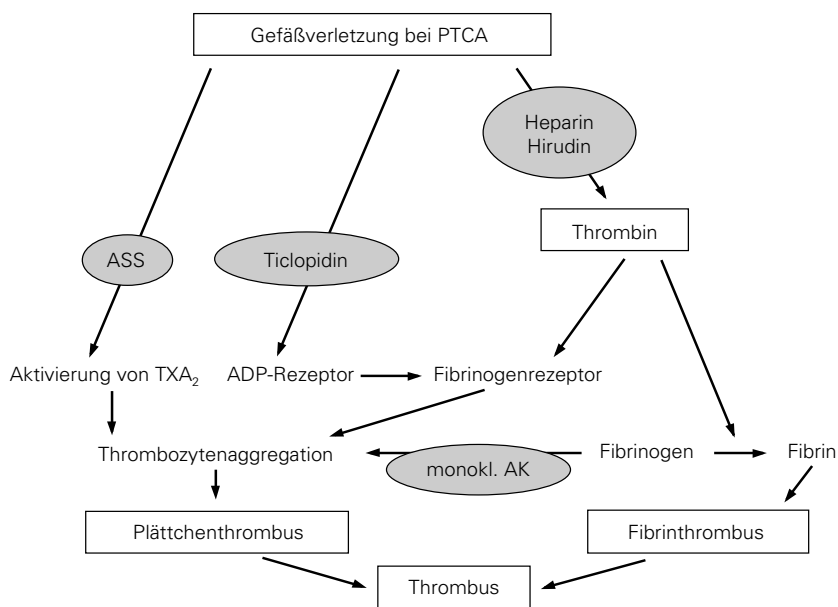


Abbildung 1. Vereinfachte Darstellung der zentralen Rolle des „Thrombintriggers“ bei der Entstehung des Plättchen- und Fibrinthrombus als Folge der Gefäßverletzung bei PTCA. Angriffsorte der bei PTCA wichtigsten Substanzen zur Blutgerinnungshemmung (Ovale).

Figure 1. Schematic representation of the „thrombin trigger“ and its central role for generating platelet thrombus or fibrin thrombus resulting from vessel injury during PTCA. Inhibition of thrombus formation by PTCA-relevant drugs (ovals).

Heparinwirkung abschwächen [83, 145]. Diskutiert wird eine Veränderung des AT-III-Moleküls und/oder eine beschleunigte Elimination des Heparins [11, 18]. Möglicherweise ist dies bezüglich ISDN günstiger als Nitroglycerin [19].

Antithrombotische Substanzen und akuter Gefäßverschluß bei PTCA

1. Antikoagulation und akuter Gefäßverschluß bei PTCA

Heparin wurde schon immer bei PTCA verabreicht, um a priori thrombotischen Komplikationen vorzubeugen. Meist werden etwa 10000 Einheiten unmittelbar vor der PTCA injiziert, zusätzlich etwa 5000 Einheiten pro Stunde Interventionsdauer [55, 72, 124]. Einerseits finden einige diese Dosierung unzureichend und empfehlen eine initiale Minimaldosis von 15000 Einheiten [160], andererseits wurde selbst bei einer Routinedosis von 5000 E keine erhöhte Akutverschußrate beobachtet [104]. Alternativ wird von anderen Gruppen eine auf das Körpergewicht bezogene Heparindosierung empfohlen, wobei ein Bolus von 70 E/kg bei gleicher Wirksamkeit zu weniger Blutungskomplikationen führt als ein Bolus von 100 E/kg [117]. Eine Umfrage bei 70 Arbeitsgruppen ergab, daß nur in 10% der Institute die Heparindosis auf das Körpergewicht bezogen wird. 12% verabreichen routinemäßig <10000 E, 75% 10000 E und 13% >10000 E Heparin [157]. Kommen bereits mit Heparin vorbehandelte Pa-

tienten zur PTCA, ist in der Regel dennoch eine hohe Initialdosis erforderlich [16].

Placebokontrollierte Studien zum Nachweis der antithrombotischen Heparinwirkung bei PTCA wurden aus ethischen Gründen nicht durchgeführt. Allerdings gibt es zur Frage der optimalen Heparindosierung bzw. Infusionsdauer einige Daten: Während tierexperimentell eine nahezu lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung (bis 250 E/kg) besteht [87, 88], schwanken beim Menschen die laborchemischen Parameter (PTT bzw. ACT) selbst bei üblichen Heparindosen erheblich [136, 137]. Die klinische Relevanz dieser Streubreite ist unklar. Ein Zusammenhang zwischen Heparindosis und Komplikationsrate ist nicht belegt und kann daher nur vermutet werden [42, 68, 124]. Placebokontrollierte, randomisierte klinische Studien belegen, daß eine routinemäßige prolongierte (18 bis 24 Stunden) Heparininfusion bei Patienten mit niedrigem Risiko und primär gutem PTCA-Ergebnis keinen Vorteil bietet, aber die Blutungsgefahr erhöht [50, 159, 204]. Bei Patienten mit erhöhtem PTCA-Risiko (Tabelle 2), also bei denen, die möglicherweise von einer prolongierten Heparininfusion profitiert hätten [124], liegen keine schlüssigen Daten vor. Bei Patienten mit hohem PTCA-Risiko hatte die zusätzliche Gabe von AT III keinen Einfluß auf die Komplikationsrate [162]. Ist bereits vor der PTCA ein Thrombus sichtbar, kann eine vorausgehende mehrtägige intravenöse Heparinisierung die Akutkomplikationen, insbesondere bei instabiler Angina pectoris, reduzieren [91, 111, 120, 149, 182].

Niedermolekulares Heparin ist dem Standardheparin bei tiefer Venenthrombose überlegen (Metaanalyse von 13 Studien [154]); für die Beurteilung eventueller Vorteile bei der PTCA müssen aber die Ergebnisse der zur Zeit laufenden randomisierten Studien abgewartet werden.

Hirudin ist besonders bei tiefen arteriellen Verletzungen effektiver als Heparin [88, 89, 109]. In randomisierten Studien wurden unter Hirudin bzw. Hirulog eindeutig weniger Akutkomplikationen beobachtet als unter Heparin [24, 200]. Bei 291 Patienten konnte unter Hirulog (Bolus von 0,45 bis 0,55 mg/kg und Infusion von 1,8 bis 3,2 mg/kg/h) die akute Verschußrate von 11,3% (Heparin) auf 3,9% gesenkt werden [195]. Somit erschien Hirudin bzw. Hirulog bei PTCA dem Heparin zunächst überlegen. Allerdings ist die therapeutische Breite enger als ursprünglich angenommen: so mußten zwei Studien wegen intrazerebraler Blutungen abgebrochen werden, um dann mit reduzierten Dosierungen erneut zu beginnen [5, 81]. Vielversprechend sind die Ergebnisse der HELVETICA-Studie [169]: Bei 1141 Patienten mit instabiler Angina pectoris konnten die innerhalb von 96 Stunden nach der PTCA beobachteten Ereignisse von 11% (Heparin) auf 5,6% (r-Hirudin) signifikant gesenkt werden. Zur Beurteilung der optimalen Dosierung und Begleitmedikation insbesondere bei Patienten mit stabiler Angina pectoris reichen aber die bislang vorliegenden Daten noch nicht aus.

Ist während der PTCA eine Überwachung der Gerinnungsparameter erforderlich?

Laborchemische Messungen des Antikoagulationseffekts von Heparin unterliegen größeren Schwankungen, die teilweise mit unterschiedlichen Empfindlichkeiten verschiedener Reagenzien erklärt werden können. Obwohl die PTT (partielle Thromboplastinzeit) heute rasch aus Nativblut bestimmt werden kann, wird der Heparineffekt meist noch über die ACT (activated clotting time) beurteilt. Die Notwendigkeit eines routinemäßigen ACT-Monitorings bei PTCA ist umstritten: Einerseits wurde ein direkter Zusammenhang zwischen ACT und Komplikationsrate (definiert als Tod und Notfalloperation) beschrieben (Abbildung 2), andererseits führt eine „blinde“ Gabe von 10000 Einheiten Heparin zu einer mittleren ACT von 295 ± 82 s bzw. zwischen 334 und 422 s [68, 185], so daß dann in diesem Bereich kein Zusammenhang mehr zwischen ACT und Komplikationsrate erwartet wer-

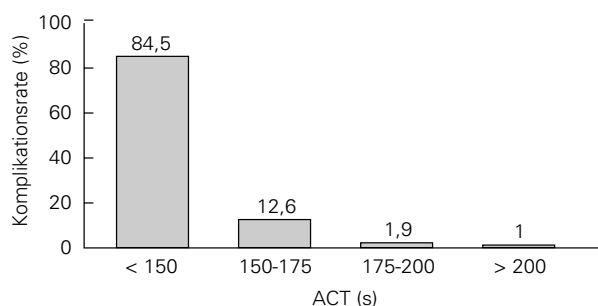


Abbildung 2. Komplikationsrate bei PTCA in Abhängigkeit von der ACT (nach [17]).

Figure 2. Relationship between complication rate and ACT during PTCA (according to [17]).

den kann. Aus diesem Grund halten Frierson et al. [68] eine routinemäßige Bestimmung der ACT für nicht erforderlich, während andere grundsätzlich ein routinemäßiges ACT- bzw. PTT-Monitoring für unabdingbar halten, weil eine Dosis von 10000 Einheiten Heparin bei etwa 11% der Patienten eine lediglich subtherapeutische Dosierung darstellt [124, 136, 140, 160]. Eine Umfrage ergab, daß in 77% der Institute eine ACT von 301 bis 350 s angestrebt wird, während 23% routinemäßig eine ACT im Bereich von 351 bis 450 s bevorzugen [157].

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko, insbesondere bei instabiler Angina pectoris, ist eine ACT-Überwachung besonders wichtig [211]. Die Aussagekraft der ACT ist durch ihre zwar lineare, aber flache Korrelation zur PTT limitiert: Bei einer mittleren PTT von 25 s liegt die ACT bei 120 s, bei einer mittleren PTT von 150 s beträgt die ACT nur 180 s [17]. Auch scheint die ACT-Bestimmung aus venösem Blut höhere Werte zu liefern als die aus arteriellem [206]. Ferner kann die ACT-Messung sogar von Thrombozyteninhibitoren beeinflusst werden [129, 185]. Die alternativ vorgeschlagene Protamintitration [21] ist für den Routinebetrieb wohl zu aufwendig. Die aus dem Vollblut schnell mögliche PTT-Bestimmung ist der ACT-Messung überlegen [15], insbesondere wenn gleichzeitig ein Nitrat infundiert wird [19]. Als PTT-Optimum für die Antikoagulation mit Heparin bzw. Hirudin wird ein Wert von knapp unter 100 s vorgeschlagen [23].

2. Antiaggregation und akuter Gefäßverschuß bei PTCA

Acetylsalicylsäure ist heute Standard- und Dauertherapie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung [63, 71, 119, 201, 210]. Obwohl schon seit 1987 bekannt ist,

Studienprotokoll	Patientenanzahl	Akuter Gefäßverschluss (%)			Ticlopidin	Referenz
		Placebo	ASS	ASS+Dipyridamol		
Prospektiv/randomisiert	376	6,9%	–	1,6%	–	[167]
Prospektiv/randomisiert	333	14%	–	5%*	2%*	[208]
Prospektiv/randomisiert	207	20%	–	11%	–	[28]
Retrospektiv	500	6,5%	1,3%*	–	–	[101]
Retrospektiv	220	11%	1,8%*	0%*	–	[8]

Tabelle 4. Klinische Studien zur Vermeidung eines akuten Gefäßverschlusses bei PTCA durch Antiaggregation. (*Signifikant im Vergleich zu Placebo.)
 Table 4. Clinical studies for the prevention of acute coronary occlusion during PTCA by platelet inhibition. (*Significant as compared with placebo.)

daß 30 mg/die ausreichen, um die Thromboxansynthese (bei gleichzeitig erhaltener Prostazyklinsynthese) bis auf „normale Werte“ zu senken [99], wurde die Verabreichung niedriger Dosen kritisiert, da sie nicht ausreichen, um die durch Scherkräfte ausgelöste Plättchenaggregation (die wohl unabhängig von der Thromboxanbildung eintritt) zu verhindern [151]. Allerdings können bereits niedrige Dosen zu einer Konstriktion von Kollateralgefäßen führen [4]. Die Diskussion um die optimale ASS-Dosierung ist kürzlich wieder in Zusammenhang mit der Cottbus-Studie aufgeflammt [66, 69]. ASS wurde in prospektiven, randomisierten Studien hinsichtlich der Reduktion von Akutkomplikationen (unter gleichzeitiger Heparinisierung) geprüft; es liegen drei prospektive randomisierte und zwei retrospektive Studien vor: Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, reduziert ASS eindeutig das Risiko eines akuten Gefäßverschlusses. Dipyridamol weist keinen zusätzlichen Effekt auf [114]. Zwischen ASS 80 mg/die und ASS 1500 mg/die besteht kein Unterschied [133].

Ticlopidin wurde vor allem in der Sekundärprophylaxe zerebraler Ischämien getestet [73, 82]. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist es vergleichbar wirksam wie ASS (Tabelle 4) [6, 13, 208].

Ridogrel ist ein vielversprechender Thromboxanrezeptorenantagonist, unter dem in einer kontrollierten Pilotstudie kein Akutverschluß beobachtet wurde, während es in der ASS-Gruppe bei 5,6% der PTCA-Patienten zu einem Akutverschluß kam [191]. Auch für Clopidogrel liegen ermutigende erste klinische Daten vor [213].

c7E3 Fab hemmt bei PTCA-Patienten auch die durch Scherkräfte ausgelöste Thrombozytenaggregation [105]. Bei Patienten mit erhöhtem PTCA-Risiko fanden sich zunächst keine akuten Gefäßkomplikationen [51, 76]. Nach weiteren klinischen Erfahrungen [46, 102, 177] gilt die EPIC-Studie (Evaluation of c7E3 for the

Prevention of Ischemic Complications) als Höhepunkt der bisherigen klinischen Forschung mit c7E3 [55]: In dieser prospektiven, randomisierten, doppelblind durchgeführten Untersuchung an 2099 Patienten in 56 Zentren wurde placebokontrolliert (alle Patienten erhielten als Basistherapie Heparin und ASS) c7E3 entweder als Bolusinjektion allein oder als Bolusinjektion (0,25 mg/kg) mit anschließender Infusion (10 µg/min über zwölf Stunden) bei Patienten mit erhöhtem PTCA-Risiko getestet: Primärer Endpunkt war eines der folgenden Ereignisse: akute Myokardischämie mit Re-PTCA, Stentimplantation, intraaortale Gegenpulsation, Tod, nichttödlicher Herzinfarkt oder Bypass-Operation innerhalb von 30 Tagen nach der PTCA. Hierbei zeigte vor allem die Kombination von Injektion und Infusion eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts von 12,8% (89/696) auf 8,3% (59/708). Die Notfall-PTCA konnte sogar von 4,5% auf 0,8% gesenkt werden. Die Reduktion kardialer Ereignisse von 35% auf 27% blieb auch nach sechs Monaten statistisch signifikant (Abbildung 3). Dieser lang anhaltende, günstige

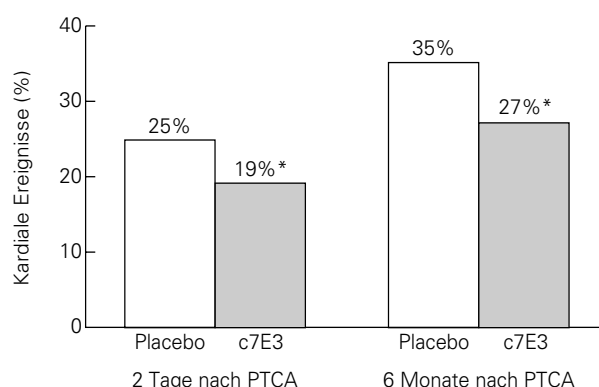


Abbildung 3. Signifikante (*) Reduktion kardialer Ereignisse durch Antiaggregation mit monoklonalen Antikörpern (c7E3) bei Patienten mit hohem PTCA-Risiko (nach [55, 196]).

Figure 3. Significant (*) reduction of cardiac events (death, heart attack, re-PTCA, bypass surgery) by platelet inhibition with monoclonal antibodies (c7E3) in patients with high risk PTCA (according to [55, 196]).

ge Effekt der monoklonalen Antikörper läßt darauf schließen, daß die Oberfläche der bei der PTCA verletzten Koronararterie 18 bis 24 Stunden nach der Intervention den größten Teil ihrer Thrombogenität verloren hat [55]. Dieses Konzept hatte sich in früheren Studien durch die protrahierte Heparin-Gabe bei Patienten mit erhöhtem PTCA-Risiko schon angedeutet. Somit stellt das neue Prinzip der Thrombozytenaggregationshemmung mit monoklonalen Antikörpern eine entscheidende Bereicherung in der medikamentösen Verhütung ischämischer Komplikationen bei Patienten mit erhöhtem PTCA-Risiko dar.

Nachteilig erhöhte der monoklonale Antikörper die Anzahl der relevanten lokalen Blutungskomplikationen von 7% auf 14%, dementsprechend verdoppelte sich auch die Anzahl der erforderlichen Bluttransfusionen. Das Risiko einer intrakraniellen Blutung im Vergleich zu Placebo war aber nicht erhöht. [55]. Die meisten Blutungskomplikationen wurden gut toleriert; Risikofaktoren für eine verstärkte Blutung nach Gabe von c7E3 waren: Alter, weibliches Geschlecht und niedriges Körpergewicht [2]. Möglicherweise kann die Rate schwerwiegender Blutungskomplikationen durch die Verwendung moderner Hämostasesysteme reduziert werden [175].

Integrelin ist ein synthetisches zyklisches Hexapeptid mit ebenfalls hoher Affinität zum GP-IIb/IIIa-Rezeptor. Bei PTCA-Patienten hemmt ein Bolus von 90 µg/kg die Plättchenaggregation um 86% [185]. In der IMPACT-I-Studie erhielten 150 Patienten, unterteilt nach niedrigem bzw. hohem PTCA-Risiko, placebokontrolliert entweder einen Integrelin-Bolus mit einer Infusion über vier Stunden oder einen Bolus mit zwölfstündiger Infusion [185]. Da die Reduktion des Endpunkts (der ähnlich wie in der EPIC-Studie definiert war) von 12,2% auf 4,1% wohl aufgrund der geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz erreichte, wurden in der IMPACT-II-Studie 4010 Patienten eingeschleust: Die vorläufige Veröffentlichung der Daten für die Patienten, die tatsächlich behandelt wurden, ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Placebo (11,4%) und Integrelin (9,5%) [59]. Die Häufigkeit kleinerer Blutungen war unter Integrelin etwas erhöht (14% vs. 9,6% [59]).

Antithrombotische Substanzen und Restenose

Die Restenose stellt von jeher eine Belastung für Patienten, Ärzte und Krankenkassen dar. Da den an der verletzten Gefäßstelle entstehenden Thromben eine

bedeutende Triggerwirkung für die Proliferation der glatten Muskelzellen und der Neointimabildung zugeordnet wurde [85, 96, 125], wundert es nicht, daß in so zahlreichen Studien Antikoagulanzen und Aggregationshemmer auf eine mögliche Reduktion der Restenose untersucht wurden.

1. Antikoagulation und Restenose

Marcumar besitzt auf die Restenose keinen Einfluß [190, 198].

Heparin blieb bei prolongierter Gabe bezüglich der Restenoserate erfolglos [50].

Niedermolekulares Heparin erscheint aufgrund experimenteller Daten zur Verhinderung einer Restenose vielversprechend [84, 148]. Bei 41 Patienten fand sich unter Reviparin in einer unkontrollierten Pilotstudie eine Restenoserate von 14% [165].

2. Antiaggregation und Restenose

Acetylsalicylsäure zeigte bei der Metaanalyse von vier Studien an insgesamt 608 Patienten zwar eine Tendenz, aber keinen signifikanten Effekt auf die Restenoserate [62, 167, 190, 209]. Die Höhe der Dosis scheint in diesem Zusammenhang keine Rolle zu spielen [43, 133, 138, 163]. Lediglich Taylor et al. [184] fanden an 216 Patienten unter ASS 100 mg/die eine statistisch signifikante Reduktion der Restenoserate von 38% auf 25%, allerdings ohne die heute geforderte quantitative Stenosenvermessung. 1000 mg/die ASS sind im Vergleich zu 100 mg/die im Hinblick auf die Verhinderung einer Restenose nicht wirksamer [127]. Offensichtlich besteht zwischen der unter ASS gefundenen Residualfunktion der Thrombozyten und dem Auftreten einer Restenose keine Beziehung [189].

Ticlopidin ist bezüglich der Restenoseentwicklung dem ASS gleichzusetzen [209]. Auch die Gabe weiterer Thromboxanhemmer, wie zum Beispiel Solutroban, blieb auf die Restenose ebenso wirkungslos wie die von Prostazyklinen [58, 61, 74, 103, 144, 170].

Trapidil wurde in zwei prospektiven Studien geprüft: Okamoto et al. [139] randomisierten 72 Patienten mit einer Dosierung von 600 mg/die und fanden eine signifikante Abnahme der Restenoserate von 42% (14/41) auf 19% (7/41). In der STARC-Studie konnte bei 254 der 384 randomisierten Patienten eine Kontrollangiographie

graphie durchgeführt werden: Trapidil (200 mg/die) führte im Vergleich zu ASS (ebenfalls 200 mg/die) zu einem signifikanten Rückgang der Restenoserate von 39,7% auf 24,2% [123].

c7E3 Fab führte in der EPIC-Studie nach sechs Monaten zu einem signifikanten Rückgang der Re-PTCA von 21% auf 14,4%, also um 31%, so daß indirekt eine Abnahme der klinisch relevanten Restenose postuliert wurde [196].

Insgesamt waren die Bestrebungen, die Restenoserate medikamentös zu reduzieren, nicht sehr erfolgreich. Diese Enttäuschungen beruhen zum Teil auf zu kleinen Fallzahlen: Um eine 25%ige Reduktion der Restenoserate nachzuweisen, sind mindestens 600 Patienten erforderlich [22, 138]. Auch wurden oft unzureichende Meßmethoden angewendet, heute wird generell die quantitative Stenosenanalyse vorausgesetzt. Vielleicht liegt die Ursache aber auch einfach im Fehlen geeigneter Substanzen.

Antithrombotische Substanzen und stumme Myokardischämie nach PTCA

Das Auftreten eines Koronarspasmus an der PTCA-Stelle oder unmittelbar distal davon wurde schon früh beobachtet [41, 64, 93, 150, 183]. Der Koronarspasmus repräsentiert teilweise die myogene Antwort auf den Dehnungsreiz, zusätzlich mag die lokale Freisetzung verschiedener Substanzen eine Rolle spielen [46, 67, 108, 143]. Koronarspasmus und Thrombusentstehung beeinflussen sich gegenseitig [108].

Das Auftreten transientscher Ischämien nach PTCA wird mit 4% bis 23% angegeben [41, 92, 98, 128]. Widersprüchliche Daten über die Häufigkeit können teilweise mit der früher noch fehlenden Gabe von ASS erklärt werden [106]. Das Auftreten transientscher ischämischer Episoden nach PTCA kann einerseits vom Risiko für eine akute ischämische Komplikation abhängen (Tabelle 1), andererseits aber auch vom Vorhandensein noch nicht revascularisierter Myokardareale. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine postinterventionelle ischämische Komplikation finden sich häufig transiente Ischämien [48, 106, 203]. Das gehäufte Auftreten stummer Ischämien nach PTCA bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung und unvollständiger Revascularisation ist nicht verwunderlich [45, 100].

Da bei Patienten mit niedrigem PTCA-Risiko und vollständiger Revascularisation keine Daten zur Häufig-

keit und zum prognostischen Stellenwert des 48-Stunden-ST-Strecken-Monitorings vorlagen, untersuchten wir in einer prospektiven Pilotstudie bei 55 Patienten vor, während und 48 Stunden nach der PTCA das Auftreten transientscher ST-Strecken-Änderungen in Abhängigkeit von der placebokontrollierten, prolongierten Heparininfusion [159, 172, 173]. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die während der PTCA in dem bereits angelegten Holter-EKG nachweisbare ST-Strecken-Änderungen aufwiesen (Abbildung 4). Lediglich bei vier der 55 Patienten waren innerhalb von 48 Stunden nach der Intervention transiente ischämische Episoden erkennbar, eine Korrelation zur prolongierten Gabe von Heparin bzw. Kochsalzinfusion war nicht ersichtlich. Die Nachbeobachtung über ein Jahr zeigte, daß die vier Patienten mit transientscher ST-Strecken-Än-

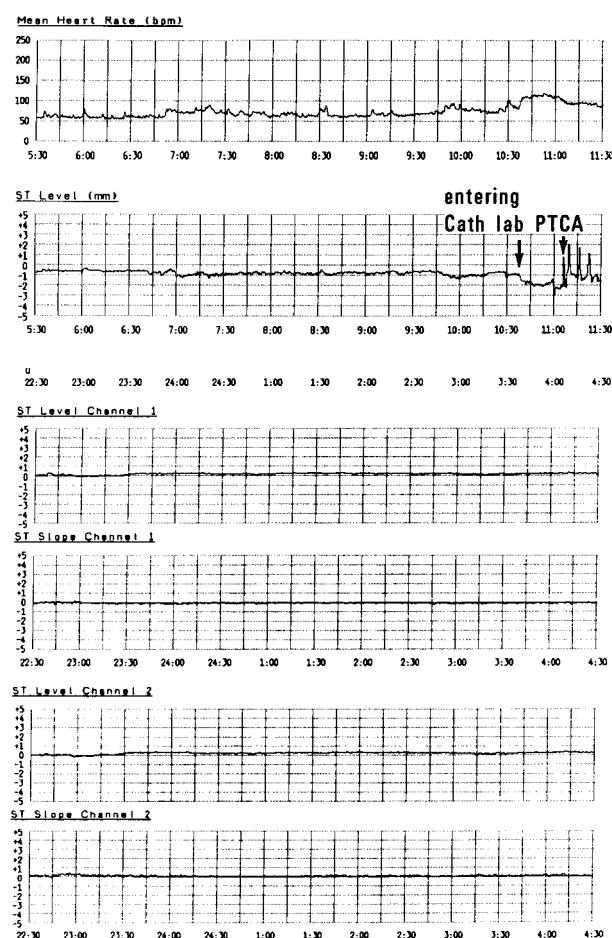


Abbildung 4. ST-Strecken-Langzeit-EKG eines Patienten mit niedrigem PTCA-Risiko in der Nacht vor der PTCA, während PTCA (oben) und nach der PTCA (unten).

Figure 4. ST-segment Holter monitoring of a patient with low risk PTCA before, during (upper panel) and 48 hours after (lower panel) PTCA.

derung keine weiteren Ereignisse entwickelten. Ein Patient mit unauffälligem Langzeit-EKG verstarb nach vier Monaten. Das Auftreten einer Restenose stand in keiner Beziehung zum Befund des ST-Strecken-Monitorings. Somit zeigte sich bei diesen Patienten mit niedrigem PTCA-Risiko, daß das Auftreten transienter ischämischer Episoden innerhalb von 48 Stunden nach der PTCA ein sehr seltenes Ereignis ist, dem keine prognostische Bedeutung zukommt.

Schlußfolgerungen

Obwohl sich heute vor einer Koronarintervention eine Stratifizierung in Patienten mit niedrigem und hohem Risiko für einen akuten Gefäßverschluß vornehmen läßt (Tabelle 1), ist diese Gefahr im Einzelfall nicht mit Sicherheit vorhersehbar. Im Gegensatz hierzu läßt sich allerdings individuell gut abschätzen, ob im Falle eines Gefäßverschlusses für die Patienten ein niedriges oder hohes Morbiditäts- bzw. Mortalitätsrisiko besteht (Tabelle 2). Für letztgenannte Gruppe gibt es heute eine Reihe von Möglichkeiten, die in Erwägung gezogen werden sollten (Tabelle 5).

Heparin und ASS sind zwar in ihrem Stellenwert bei Koronarinterventionen gut definiert, aber bei weitem nicht als ideale Substanzen zur Antikoagulation und Antiaggregation anzusehen. Die Weiterentwicklung spezifischerer Antithrombine und antiaggregatorisch

wirksamerer Substanzen ist erforderlich, ebenso wie mehr Studien zur Prüfung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen unter Berücksichtigung unterschiedlicher Infusionsdauer. Eine spezifischere antithrombotische Effektivität ohne erhöhte Blutungsgefahr wäre ein deutlicher Fortschritt, sofern dies überhaupt möglich ist. Das Phänomen der Restenose bleibt weiterhin unklar und läßt sich heute nur durch die Erzielung eines möglichst großen Initiallumens in Grenzen halten. Das Konzept der spezifischen Inhibition der GP-IIb/IIIa-Thrombozytenrezeptoren scheint eine entscheidende therapeutische Bereicherung darzustellen. Orale GP-IIb/IIIa-Inhibitoren wären wünschenswert [112].

Literatur

1. Agnelli, G., C. Renga, J. I. Weitz et al.: Sustained antithrombotic activity of hirudin after its plasma clearance: comparison with heparin. *Blood* 80 (1992), 960–965.
2. Aguirre, F. V., E. J. Topol, J. J. Ferguson, K. Anderson, J. C. Blankenship, R. R. Heuser, K. Sigmon, M. Taylor, R. Gottlieb, G. Hanovich, M. Rosenberg, T. J. Donohue, H. F. Weisman, H. F. Califf, R. M. Califf; for the EPIC investigators: Bleeding complications with the chimeric antibody to platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 91 (1995), 2882–2890.
3. Alcan, K. E., S. H. Stertz, J. E. Walsh, N. P. DePasquale, M. S. Bruno: The role of intra-aortic balloon counterpulsation in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Amer. Heart J.* 105 (1983), 527–530.
4. Altman, J. D., D. Dulas, T. Pavek, R. J. Bache: Effect of aspirin on coronary collateral blood flow. *Circulation* 87 (1993), 583–589.
5. Antman, E. M.: Hirudin in acute myocardial infarction. Safety report from the thrombolysis and thrombin inhibition in myocardial infarction (TIMI) 9A trial. *Circulation* 90 (1994), 1624–1630.
6. Balsano, F., P. Rizzon, F. Violi, O. Scutino, D. Cimminiello, F. Aguglia, C. Pasotti, G. Rudelli: Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. *Circulation* 82 (1990), 17–36.
7. Banka, V. S., G. S. Kochar, A. R. D. O. Maniet, G. Voci: Progressive coronary dilation: an angioplasty technique that creates controlled arterial injury and reduces complications. *Amer. Heart J.* 125 (1993), 61.
8. Barnathan, E. S., J. S. Schwartz, L. Taylor, W. K. Laskey, J. P. Kleaveland, W. G. Kussmaul, J. W. Hirshfeld Jr.: Aspirin and dipyridamole in the prevention of acute coronary thrombosis complicating coronary angioplasty. *Circulation* 76 (1987), 125–134.
9. Bar-Shavit, R., A. Eldor, I. Vlodavsky: Binding of thrombin to subendothelial extracellular matrix: protection and expression of functional properties. *J. clin. Invest.* 84 (1989), 1096–1104.
10. Bates, E. R., M. J. McGillem, J. K. Mickelson, B. Pitt, G. B. J. Mancini: A monoclonal antibody against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor complex prevents platelet aggregation and thrombosis in a canine model of coronary angioplasty. *Circulation* 84 (1991), 2463–2469.
11. Becker, R. C., J. M. Corrao, E. G. Bovill, J. M. Gore, S. P. Baker, M. L. Miller, F. V. Lucas, J. A. Alpert: Intravenous nitroglycerin-induced heparin resistance: a qualitative antithrombin III abnormality. *Amer. Heart J.* 119 (1990), 1254–1261.
12. Bell, M. R., G. S. Reeder, K. N. Garratt, P. B. Berger, K. R. Bailey, D. R. Holmes Jr.: Predictors of major ischemic complications after coronary dissection following angioplasty. *Amer. J. Cardiol.* 71 (1993), 1402–1407.
13. Bertrand, M. E., H. Allain, J. M. Lablanche, TACT investigators: Results of a randomized trial of ticlopidin versus placebo for pre-

Strategien	Referenzen
1. Medikamentös	
– Antikoagulation: Hirudin (Hirulog) statt Heparin	[195]
– Prolongierte Infusion	[124]
– Antiaggregation: Monoklonale Antikörper	[55, 196]
– PTT-Monitoring	[15]
2. Kathetertechnik	
– Primär Perfusionsballon	[115, 181]
– Katheterinfusion von Eigenblut	[113]
– Koronarsinus-Retroperfusion	[32]
– Lokale Applikation von Thrombininhibitoren	[135]
– Punktionsstelle: neuere Hämostasetechniken	[175]
3. Unterstützende Maßnahmen	
– Prophylaktische IABP	[3]
– CPS (Cardiopulmonary support)	[115, 186]
4. Herzchirurgie	
– Strenger Hintergrund	[95]
– Bypass-Op. als primäre Alternative erwägen	[130]

Tabelle 5. Mögliche Strategien bei Patienten mit erhöhtem PTCA-Risiko.

Table 5. Possible strategies in patients with high risk PTCA.

- vention of acute closure and restenosis after coronary angioplasty (PTCA): the TACT-study. *Circulation* 82, Suppl. 3 (1990), III-90.
14. Blankenship, J. C., A. C. Ford, S. D. Henry, C. M. Frey: Coronary dissection resulting from angioplasty with slow oscillating vs. rapid inflation and slow vs. rapid deflation. *Cathet. cardiovasc. Diagn.* 34 (1995), 202-209.
 15. Blumenthal, R. S., A. J. Carter, J. R. Resar, V. Coombs, S. T. Gloth, J. Dalal, J. A. Brinker: Comparison of bedside and hospital laboratory coagulation studies during and after coronary intervention. *Cathet. cardiovasc. Diagn.* 35 (1995), 9-17.
 16. Blumenthal, R. S., M. R. Wolff, J. R. Resar, V. J. Coombs, J. A. Brinker: Preprocedural anticoagulation does not reduce angioplasty heparin requirements. *Amer. Heart J.* 125 (1993), 1221-1225.
 17. Bowers, J., J. J. Ferguson III: The use of activated clotting times to monitor heparin therapy during and after interventional procedures. *Clin. Cardiol.* 17 (1994), 357-361.
 18. Brack, M. J., R. S. More, P. J. Hubner, A. H. Gershlick: The effect of low dose nitroglycerin on plasma heparin concentrations and activated partial thromboplastin times. *Blood Coagul. Fibrin.* 4 (1993), 183-186.
 19. Brack, M. J., R. S. More, P. J. Hubner, A. H. Gershlick: The effect of different nitrate preparations on plasma heparin concentrations and the activated partial thromboplastin time. *Postgrad. med. J.* 70 (1994), 100-103.
 20. Bredlau, C. E., G. S. Roubin, P. P. Leimgruber, J. S. Douglas Jr., S. B. King III, A. R. Gruentzig: In-hospital morbidity and mortality in patients undergoing elective coronary angioplasty. *Circulation* 72 (1985), 1044-1052.
 21. Brill-Edwards, P., J. Ginsberg, M. Johnston et al.: Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann. intern. Med.* 119 (1993), 104-109.
 22. Califf, R. M., J. T. Willerson: Percutaneous transluminal coronary angioplasty: prevention of occlusion and restenosis. *W. B. Saunders, Philadelphia* 1992, p. 389-408.
 23. Cannon, C. P., R. C. Becker, J. Loscalzo, P. Gallo, M. Henis, S. J. Edwards, C. H. McCabe, E. Braunwald, for the TIMI investigators: Usefulness of APTT to predict bleeding for hirudin (and heparin). *Circulation* 90 (1994), I-563.
 24. Cannon, C. P., J. M. Maraganore, J. Loscalzo, A. McAllister, K. Eddings, D. George, A. P. Selwyn, B. Adelman, I. Fox, E. Braunwald, P. Ganz: Anticoagulant effects of hirulog, a novel thrombin inhibitor, in patients with coronary artery disease. *Amer. J. Cardiol.* 71 (1993), 778-782.
 25. Carlson, J. A., J. E. Maesner: Fatal neutropenia and thrombocytopenia associated with ticlopidine. *Ann. Pharmacother.* 28 (1994), 1236-1238.
 26. Cattaneo, M., B. Akkawat, R. L. Kinlough-Rathbone, M. A. Packham, C. Cimminiello, P. M. Mannucci: Ticlopidine facilitates the deaggregation of human platelets aggregated by thrombin. *Thromb. Haemost.* 71 (1994), 91-94.
 27. Cercek, B., R. Ebrahimi, P. Dimayuga, M. Khorsandi, J. S. Forrester: Trapidil prevents rat smooth muscle cell proliferation in vitro and in vivo. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 17 (1991), 72A.
 28. Chesebro, J. H., M. W. I. Webster, G. S. Reeder, M. B. Mock, D. E. Grill, K. R. Bailey, S. Steichen, V. Fuster: Coronary angioplasty: antiplatelet therapy reduces acute complications but not restenosis. *Circulation* 80 (1989), II-64.
 29. Ciabattini, G., S. Ujang, P. Sritara, F. Andreotti, G. Davies, B. M. Simonetti, C. Patrono, A. Maseri: Aspirin, but not heparin, suppresses the transient increase in thromboxane biosynthesis associated with cardiac catheterization or coronary angioplasty. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 21 (1993), 1377-1381.
 30. Collier, B. S.: A new murine monoclonal antibody reports an activation-dependent change in the conformation and/or microenvironment of the platelet glycoprotein IIb/IIIa complex. *J. clin. Invest.* 76 (1985), 101-108.
 31. Collier, B. S., L. E. Scudder: Inhibition of dog platelet function by in vivo infusion of F(ab)2 fragments of a monoclonal antibody to the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor. *Blood* 66 (1985), 1456-1459.
 32. Corday, E., S. Meerbaum, J. K. Drury: The coronary sinus: an alternative channel for administration of arterial blood and pharmacologic agents for protection and treatment of acute cardiac ischemia. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 7 (1986), 711-714.
 33. Cowley, M. J., G. Dorros, S. F. Kelsey, M. Van Raden, K. M. Detre: Acute coronary events associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Amer. J. Cardiol.* 53 (1984), 12C-16C.
 34. Cowley, M. J., S. F. Kelsey, R. Holubkov et al.: Factors influencing outcome with coronary angioplasty: 1985-1986 NHLBI PTCA registry. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 11 (1988), 148A.
 35. Cribier, A., N. Jolly, H. Eltchaninoff, R. Koning, B. Baala, M. Kothari, C. Chan, B. Letac: Angioscopic evaluation of prolonged vs standard balloon inflations during coronary angioplasty. *Europ. Heart J.* 16 (1995), 930-936.
 36. De Caterina, R.: Nitrate als Thrombozytenfunktionshemmer. *Z. Kardiol.* 83 (1994), 463-473.
 37. De Feyter, P. J., P. P. T. de Jaegere, P. W. Serruys: Incidence, predictors, and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. *Amer. Heart J.* 127 (1994), 643-651.
 38. De Feyter, P. J., H. Suryapranata, P. W. Serruys et al.: Coronary angioplasty for unstable angina: immediate and late results in 200 consecutive patients with identification of risk factors for unfavorable early and late outcome. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 12 (1988), 324-333.
 39. De Feyter, P. J., M. van den Brand, G. J. Jaarman, R. van Domburg, P. W. Serruy, H. Suryapranata: Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Frequency, prediction, clinical course, management and follow-up. *Circulation* 83 (1991), 927-936.
 40. Detre, K. M., D. R. Holmes, R. Holubkov et al.: Incidence and consequences of periprocedural occlusion. The 1985-1986 National Heart, Lung and Blood Institute percutaneous transluminal coronary angioplasty registry. *Circulation* 82 (1990), 739-750.
 41. Dorros, G., M. J. Cowley, J. Simpson et al.: Percutaneous transluminal coronary angioplasty: report of complications from the National Heart, Lung and Blood Institute PTCA registry. *Circulation* 67 (1983), 723-730.
 42. Dougherty, K. G., K. C. Marsh, S. K. Edelman, C. M. Gaos, J. J. Ferguson, D. R. Leachman: The relationship between procedural activated clotting time and in-hospital post PTCA outcome. *Circulation* 82 (1990), IV-189.
 43. Dyckmans, J., W. Thonnes, C. Ozbek et al.: High vs. low dosage of acetyl salicylic acid for prevention of restenosis after successful PTCA: preliminary results of a randomized trial. *Europ. Heart J.* 9 (1988), 58.
 44. Eika, C.: Inhibition of thrombin-induced aggregation of human platelets in heparin. *Scand. J. Haematol.* 8 (1971), 216.
 45. Eisold, S., B. D. Gonska, H. Kreuzer: Symptomatische und asymptomatische Myokardischämien vor und nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie. *Z. Kardiol.* 83 (1994), 816-823.
 46. Ellis, S. G., E. R. Bates, T. Schaible, H. F. Weisman, B. Pitt, E. J. Topol: Prospects for the use of antagonists to the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor to prevent postangioplasty restenosis and thrombosis. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 17 (1991), 89B-95B.
 47. Ellis, S. G., L. Gallison, C. L. Grines, A. B. Langburd, E. R. Bazes, J. A. Walton Jr., W. W. O'Neill, E. J. Topol: Incidence and predictors of early recurrent ischemia after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.* 63 (1989), 263-268.
 48. Ellis, S. G., R. K. Myler, S. B. King III et al.: Causes and correlates of death after unsupported coronary angioplasty: implications for use of angioplasty and advanced support techniques in high-risk

- settings. *Amer. J. Cardiol.* 68 (1991), 1447–1451.
49. Ellis, S. G., G. S. Roubin, S. B. King III et al.: Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. *Circulation* 77 (1988), 372–379.
 50. Ellis, S. G., G. S. Roubin, J. Wilentz, J. S. Douglas, S. B. King: Effect of 18- to 24-hour heparin administration for prevention of restenosis after uncomplicated coronary angioplasty. *Amer. Heart J.* 117 (1989), 777–782.
 51. Ellis, S. G., J. E. Tcheng, F. I. Navetta et al.: Safety and antiplatelet effect of murine monoclonal antibody 7E3 Fab directed against platelet glycoprotein IIb/IIIa in patients undergoing elective coronary angioplasty: an initial experience. *Coron. Artery Dis.* 4 (1993), 167–176.
 52. Ellis, S. G., E. J. Topol: Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty of high-risk angulated stenoses. *Amer. J. Cardiol.* 66 (1990), 932–937.
 53. Ellis, S. G., M. G. Vandormael, M. J. Cowley, G. DiSciascio, U. Deligonul, E. J. Topol, T. M. Bulle and the Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group: Coronary morphologic and clinical determinant of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. *Circulation* 82 (1990), 1193–1202.
 54. El-Tamini, H., G. J. Davies, D. Hackett, P. Sritara, O. Bertrand, F. Crea, A. Maseri: Abnormal vasomotor changes early after coronary angioplasty. *Circulation* 84 (1991), 1198–1203.
 55. EPIC investigators: Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa in high-risk coronary angioplasty. *New Engl. J. Med.* 330 (1994), 956–961.
 56. Erbel, R., M. Huttemann, G. Schreiner, N. Darius, T. Pop, J. Meyer: Ischämietoleranz des Herzens während perkutaner transluminaler Koronarangioplastie. *Herz* 12 (1987), 302–311.
 57. Farver, D. K., L. A. Hansen: Delayed neutropenia with ticlopidine. *Ann. Pharmacother.* 28 (1994), 1344–1346.
 58. Feldman, R. L., J. R. Bengston, D. B. Pryor et al.: The GRASP study: use of a thromboxane A2 receptor blocker to reduce adverse clinical events after coronary angioplasty. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 19 (1992), 259A.
 59. Ferguson III, J. J.: IMPACT II results announced. *Circulation* 92 (1995), 697.
 60. Fernández-Ortiz, A., J. J. Badimon, E. Falk, V. Fuster, B. Meyer, A. Mailhac, D. Weng, P. K. Shah, L. Badimon: Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 23 (1994), 1562–1569.
 61. Finci, L., B. Höfling, B. Ludwig, M. Bulitta, G. Steffenino, B. Meier: Sulotroban during and after angioplasty. A double-blind, placebo controlled study. *Z. Kardiol.* 78 (1989), 50–54.
 62. Finci, L., B. Meier, G. Steffenino et al.: Aspirin versus placebo after coronary angioplasty for prevention of restenosis. *Europ. Heart J.* 9 (1988), 156.
 63. Fitch, L. L., H. Buchwald, J. P. Matts, J. W. Johnson, C. T. Campos, J. M. Long: Effect of aspirin use on death and recurrent myocardial infarction in current and former cigarette smokers. *Amer. Heart J.* 129 (1995), 656–662.
 64. Fitschell, T. A., G. Derby, T. M. Tse, M. L. Stadius: Coronary artery vasoconstriction routinely occurs after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a quantitative arteriographic analysis. *Circulation* 78 (1988), 1323–1334.
 65. Fitzgerald, P. J., T. A. Ports, P. G. Yock: Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty, an observational study using intravascular ultrasound. *Circulation* 86 (1992), 64–70.
 66. Förster, W.: Reinfarktprophylaxe mit 100 mg oder 30 mg ASS täglich? *Z. Kardiol.* 84 (1995), 335–343.
 67. Forster, C., E. T. Whalley, J. Mohan, J. Dutton: Vascular smooth muscle response to fibrinogen degradation products and 5-hydroxytryptamine: possible role in cerebral vasospasm in man. *Brit. J. clin. Pharm.* 10 (1980), 231–236.
 68. Frierson, J. H., A. P. Dimas, C. C. Simpfendorfer, G. Pearce, M. Miller, I. Franco: Is aggressive heparinization necessary for elective PTCA? *Cathet. cardiovasc. Diagn.* 28 (1993), 279–282.
 69. Frölich, J. C.: Aspirin – ja, aber 30 mg? *Z. Kardiol.* 84 (1995), 344–347.
 70. Fuster, V., L. Badimon, J. J. Badimon, J. H. Chesebro: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *New Engl. J. Med.* 326 (1992), 310–318.
 71. Fuster, V., M. L. Dyken, P. S. Vokonas, C. Hennekens: Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. *Circulation* 87 (1993), 659–672.
 72. Gabliani, G., U. Deligonul, M. J. Kern, M. Vandormael: Acute coronary occlusion occurring after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: temporal relationship to discontinuation of anticoagulation. *Amer. Heart J.* 116 (1988), 696–700.
 73. Gent, M., J. A. Blakely, J. D. Easton, D. J. Ellis, V. C. Hachinski, J. W. Harbison, E. Panak, R. S. Roberts, J. Sicurella, A. G. Turpie: The Canadian American Ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1 (1989), 1215–1220.
 74. Gershlick, A. H., D. Spriggins, S. W. Davies, Y. D. Syndercombe Court, J. Timmins, A. D. Timmis, M. T. Rothman, C. Layton, R. Balcon: Failure of epoprostenol (prostacyclin, PGI₂) to inhibit platelet aggregation and to prevent restenosis after coronary angioplasty: results of a randomised placebo controlled trial. *Brit. Heart J.* 71 (1994), 7–15.
 75. Gleichmann, U., H. Mannebach, P. Lichtlen: 10. Bericht über Struktur und Leistungszahlen der Herzkatheterlabors in der Bundesrepublik Deutschland. *Z. Kardiol.* 84 (1995), 327–333.
 76. Gold, H. K., L. W. Gimple, T. Yadau et al.: Pharmacodynamic study of F(ab')₂ fragments of murine monoclonal antibody 7E3 directed against human platelet glycoprotein IIb/IIIa in patients with unstable angina pectoris. *J. clin. Invest.* 86 (1990), 651.
 77. Goudreau, E., G. DiSciascio, G. W. Vetrovec, Y. Chami, R. Kohli, M. Warner, N. Sabri, M. J. Cowley: Intracoronary urokinase as an adjunct to percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with complex coronary narrowings or angioplasty-induced complications. *Amer. J. Cardiol.* 69 (1992), 57–62.
 78. Greenberg, M. A., H. S. Mueller: Why the excess mortality in women after PTCA? *Circulation* 87 (1993), 1030–1032.
 79. Grüntzig, A. R.: Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1 (1978), 263.
 80. Gupta, B. K., M. P. Savage, A. N. Brest: Acute myocardial infarction during coronary angioplasty associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Cathet. cardiovasc. Diagn.* 35 (1995), 42–46.
 81. GUSTO IIa investigators: Randomized trial of intravenous heparin versus recombinant hirudin for acute coronary syndromes. *Circulation* 90 (1994), 1631–1637.
 82. Haas, W. K., J. D. Easton, H. P. Adams, W. Pryse-Phillips, B. A. Molony, S. Anderson, B. Kamn: A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *New Engl. J. Med.* 321 (1989), 501–505.
 83. Habbab, M. A., J. I. Haft: Heparin resistance induced by intravenous nitroglycerin. *Arch. intern. Med.* 147 (1987), 857–860.
 84. Hanke, H., M. Oberhoff, S. Hanke, S. Hassenstein, J. Kamenz, K. M. Schmid, E. Betz, K. R. Karsch: Inhibition of cellular proliferation after experimental balloon angioplasty by low molecular-weight heparin. *Circulation* 85 (1992), 1548–1556.
 85. Harker, L. A.: Role of platelets and thrombosis in mechanisms of acute occlusion and restenosis after angioplasty. *Amer. J. Cardiol.* 60 (1987), 20B–28B.
 86. Hartzler, G. O., B. D. Rutherford, D. R. McConahay, W. L. Johnson, L. V. Giorgi: “High-risk” percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Amer. J. Cardiol.* 61 (1988), 33G–37G.
 87. Heras, M., J. H. Chesebro, W. J. Penny et al.: Importance of adequate heparin dosage in arterial angioplasty in a porcine model. *Circulation* 78 (1988), 654–660.

88. Heras, M., J. H. Chesbro, W. J. Penny et al.: Effects of thrombin inhibition on the development of acute platelet-thrombus deposition during angioplasty in pigs: heparin versus recombinant hirudin, a specific thrombin inhibitor. *Circulation* 79 (1989), 657–665.
89. Heras, M., J. H. Chesbro, M. W. I. Webster et al.: Hirudin, heparin, and placebo during deep arterial injury in the pig: the in vivo role of thrombin in platelet-mediated thrombosis. *Circulation* 82 (1990), 1476–1484.
90. Hermans, W. R. M., D. P. Foley, B. J. Rensing, W. Rutsch, G. R. Heyndrickx, N. Danchin, G. Mast, C. Hanet, J. M. Rablanche, W. Rafflenbeul, R. Uebis, R. Balcon, P. J. de Feyter, P. W. Seruys on behalf of the Carport and Mercator Study Group: Usefulness of quantitative and qualitative angiographic lesion morphology, and clinical characteristics in predicting major adverse cardiac events during and after coronary balloon angioplasty. *Amer. J. Cardiol.* 72 (1993), 14–20.
91. Hettelman, B. D., R. L. Aplin, P. R. Sullivan et al.: Three days of heparin pretreatment reduces major complications of coronary angioplasty in patients with unstable angina. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 15 (1990), 154A.
92. Hoberg, E., F. Schwarz, U. Voggenreiter, W. Kübler: Holter monitoring before, during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty for evaluation of high-resolution trend recordings of leads CM5 and CC5 for ST-segment analysis. *Amer. J. Cardiol.* 60 (1987), 796–800.
93. Hollman, J., G. E. Austin, A. R. Grüntzig, J. S. Douglas Jr., S. B. King III: Coronary artery spasm at the site of angioplasty in the first 2 months after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2 (1983), 1039–1045.
94. Holmes Jr., D. R., R. Holubkov, R. E. Vlietstra et al.: Comparison of complications during percutaneous transluminal coronary angioplasty from 1977 to 1981 and from 1985 to 1986: the National Heart, Lung and Blood Institute percutaneous transluminal coronary angioplasty registry. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 12 (1988), 1149–1155.
95. Iñiguez, A., C. Macaya, R. Hernandez, F. Alfonso, J. Goicolea, J. Casado, P. Zarco: Comparison of results of percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without selective requirement of surgical standby. *Amer. J. Cardiol.* 69 (1992), 1161–1165.
96. Ip, J. H., V. Fuster, L. Badimon et al.: Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 15 (1990), 1667–1687.
97. Johannsson, S. R., L. Ekström, H. Emanuelsson: Buccal nitroglycerin decreases ischemic pain during coronary angioplasty. *Amer. Heart J.* 120 (1990), 275–280.
98. Josephson, M. A., K. Nademane, V. Intarachot, H. Lewis, B. N. Singh: Abolition of Holter monitor-detected silent myocardial ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 10 (1987), 499–503.
99. Kallmann, R., H. K. Nieuwenhuis, P. G. de Groot, J. van Gijn, J. J. Sixma: Effects of low doses of aspirin, 10 mg and 30 mg daily, on bleeding time, thromboxane production and 6-keto-PHF1 a excretion in healthy subjects. *Thromb. Res.* 45 (1987), 355–361.
100. Kaul, U., V. Dev, S. C. Manchanda, H. S. Wasir: Silent myocardial ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty and its prognostic significance. *Clin. Cardiol.* 14 (1991), 563–566.
101. Kent, K. M., C. J. Ewels, M. K. Kehoe, J. P. Lavelle, M. W. Krucoff: Effect of aspirin on complications during transluminal coronary angioplasty. *J. Amer. Coll. Cardiol.* II (1988), 132A.
102. Kleiman, N. S., M. E. Ohman, R. M. Califf et al.: Profound inhibition of platelet aggregation with monoclonal antibody 7E3 Fab following thrombolytic therapy: results of the TAMI 8 pilot study. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 22 (1993), 381–389.
103. Knudtson, M. L., V. F. Flintoft, D. L. Roth, J. L. Hansen, H. J. Duff: Effect of short-term prostacyclin administration on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 15 (1990), 691–697.
104. Koch, K. T., J. J. Piek, K. Mulder, R. J. Peters, G. K. David: Safety of elective PTCA using low dose heparin. *Circulation* 90 (1994), 1–22.
105. Konstantopoulos, K., S. G. Kamat, A. I. Schafer, E. I. Banez, R. Jordan, N. S. Kleiman, J. D. Hellums: Shear-induced platelet aggregation is inhibited by in vivo infusion of an anti-glycoprotein IIb/IIIa antibody fragment, c7E3 Fab, in patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 91 (1995), 1427–1431.
106. Krucoff, M.: Identification of high-risk patients with silent myocardial ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty by multilead monitoring. *Amer. J. Cardiol.* 61 (1988), 29F–34F.
107. Lam, J. Y. T., J. H. Chesebro, V. Fuster: Vasoconstriction and nitroglycerin during arterial wall injury – a new antithrombotic role for an old drug. *Circulation* 78 (1988), 712–716.
108. Lam, J. Y. T., J. H. Chesebro, P. M. Steele, L. Badimon, V. Fuster: Is vasospasm related to platelet deposition? Relationship in a porcine preparation of arterial injury in vivo. *Circulation* 75 (1987), 243–248.
109. Lam, J. Y. T., J. H. Chesebro, P. M. Steele et al.: Antithrombotic therapy for deep arterial injury by angioplasty: efficacy of common platelet inhibition compared with thrombin inhibition in pigs. *Circulation* 84 (1990), 814–820.
110. Landau, C., R. A. Lange, L. D. Hillis: Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *New Engl. J. Med.* 330 (1994), 981–993.
111. Laskey, M. A. L., E. Deutsch, E. Barnathan et al.: Influence of heparin therapy on percutaneous transluminal coronary angioplasty outcome in unstable angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* 65 (1990), 1425–1429.
112. Lefkowitz, M. B., E. F. Plow, E. J. Topol: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *New Engl. J. Med.* 332 (1995), 1553–1559.
113. Lehmann, K. G., J. E. Altwood, E. L. Snyder, R. L. Ellison: Autologous blood perfusion for myocardial protection during coronary angioplasty: a feasibility study. *Circulation* 76 (1987), 312–323.
114. Lembo, N. J., A. J. R. Black, G. S. Roubin, J. R. Wilentz, L. H. Mufson, J. S. Douglas Jr., S. B. King III: Effect of pretreatment with aspirin versus aspirin plus dipyridamole on frequency and type of acute complications of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Amer. J. Cardiol.* 65 (1990), 422–426.
115. Leung, W.-H.: Coronary and Circulatory support strategies for percutaneous transluminal coronary angioplasty in high-risk patients. *Amer. Heart J.* 125 (1993), 1727–1738.
116. Lincoff, A. M., J. Popma, S. G. Ellis, J. A. Hacker, E. J. Topol: Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 19 (1992), 926–935.
117. Lincoff, A. M., J. E. Tcheng, T. A. Bass, J. J. Popma, P. S. Teirstein, N. S. Kleiman, H. F. Weisman, M. H. Musco, C. F. Cabot, L. G. Berdan, R. M. Califf, E. J. Topol, PROLOG investigators: A multicenter randomized, double-blind pilot trial of standard versus low dose weight-adjusted heparin in patients treated with the platelet GP IIb/IIIa receptor antibody c7E3 during percutaneous coronary revascularization. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 23 (1995), 80A.
118. Lindsay Jr., J., V. M. Reddy, E. E. Pinnow, T. Little, A. D. Pichard: Morbidity and mortality rates in elderly patients undergoing percutaneous coronary transluminal angioplasty. *Amer. Heart J.* 128 (1994), 697–702.
119. Lorenz, R. L., C. V. Schacky, M. Weber, W. Meister, J. Kotzur, B. Reichart, K. Theisen, P. C. Weber: Improved aortocoronary bypass patency by low-dose aspirin (100 mg daily): effects on platelet aggregation and thromboxane formation. *Lancet* 1 (1984), 1261–1264.

120. Lukas, M. A., E. Deutsch, W. F. Lakey: Beneficial effects of heparin therapy on PTCA outcome in unstable angina. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 11 (1988), 132A.
121. Mabin, T. A., D. R. J. Holmes, H. C. Smith et al.: Intracoronary thrombus: role in coronary occlusion complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 5 (1985), 198–202.
122. Maiello, L., A. Colombo, R. Gianrossi, Y. Almagor, L. Finci: Survival after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with severe left ventricular dysfunction. *Chest* 105 (1994), 733–740.
123. Maresta, A., M. Balducci, L. Cantini, A. Casari, R. Chioin, M. Fabbri, A. Fontanelli, P. A. M. Preti, S. Repetto, S. De Servi, E. Varani for the STARC investigators: Trapidil (triazolopyrimidine), a platelet-derived growth factor antagonist, reduces restenosis after percutaneous coronary angioplasty. Results of a randomized, double-blind STARC study. *Circulation* 90 (1994), 2710–2715.
124. McGarry, T. F., R. S. Gottlieb, J. Morganroth, S. L. Zelenkofske, H. Kasparian, P. R. Duella, R. M. Lester, T. H. Kreulen: The relationship of anticoagulation level and complications after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Amer. Heart J.* 123 (1992), 1445–1451.
125. McNamara, C. A., I. J. Sarembock, L. W. Gimple et al.: Thrombin stimulates proliferation of cultured rat aortic smooth muscle cells by a proteolytically activated receptor. *J. clin. Invest.* 91 (1993), 94–98.
126. Mest, K. J.: Trapidil: a potent inhibitor of platelet aggregation. *J. Drug Dev.* 3 (1990), 143–149.
127. Minar, E., A. Ahmadi, R. Koppensteiner, T. Maca, A. Stümpflen, S. Ugurluoglu, H. Ehringer et al.: Comparison of effects of high-dose and low-dose aspirin on restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty. *Circulation* 91 (1995), 2167–2173.
128. Mizutani, M., S. B. Freedman, E. Barns, S. Ogasawara, B. P. Bailey, L. Bernstein: ST-monitoring for myocardial ischemia during and after coronary angioplasty. *Amer. J. Cardiol.* 66 (1990), 389–393.
129. Moliterno, D. J., R. M. Califf, K. Anderson, K. N. Sigmon, F. Aguirre, H. F. Weisman, E. J. Topol and the EPIC Study investigators: Activated clotting time is increased during coronary interventions with platelet IIb/IIIa antagonism: results from the EPIC trial. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 23, Suppl. (1994), 106A.
130. Moliterno, D. J., J. M. Elliott, E. J. Topol: Randomized trials of myocardial revascularization. *Curr. Probl. Cardiol.* 20 (1995), 121–192.
131. Montalescot, G., J. Maclouf, G. Drobinski, J. Salloum, Y. Grosgeat, D. Thomas: Eicosanoid biosynthesis in patients with stable angina: beneficial effects of very low dose aspirin. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 24 (1994), 33–38.
132. Moore, J. A., M. W. Burket, S. Puri, P. Temesy-Armos, N. Lachant, R. Skeel: Ancrod infusion for anticoagulation during and after PTCA in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Cathet. cardiovasc. Diagn.* 32 (1994), 286–287.
133. Mufson, L., A. Black, G. Roubin et al.: A randomized trial of aspirin in PTCA: effects of high vs. low dose aspirin on major complications and restenosis. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 11 (1988), 236A.
134. Myler, R. K., R. E. Shaw, S. H. Stertz et al.: Lesion morphology and coronary angioplasty: current experience and analysis. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 19 (1992), 1641–1652.
135. Nunes, G. L., S. R. Hanson, S. B. King III, R. A. Sahatjian, N. A. Scott: Local delivery of a synthetic antithrombin with a hydrogel-coated angioplasty balloon catheter inhibits platelet-dependent thrombosis. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 23 (1994), 1578–1583.
136. Ogilby, J. D., H. A. Kopelman, L. W. Klein, J. B. Agarwal: Adequate heparinization during PTCA: assessment using activated clotting time. *Cathet. cardiovasc. Diagn.* 18 (1989), 206–209.
137. Ogilby, D. J., W. J. Untereker, W. J. Corin et al.: Variability of effective anticoagulation for PTCA is dependent upon heparin potency. *Circulation* 84 (1991), II-592.
138. Ohman, E. M., R. M. Califf, K. L. Lee et al.: Restenosis after angioplasty: overview of clinical trials using aspirin and omega-3 fatty acids. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 15 (1990), 88A.
139. Okamoto, S., M. Inden, M. Setsuda, T. Konishi, T. Nakano: Effects of trapidil (triazolopyrimidine), a platelet-derived growth factor antagonist, in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Amer. Heart J.* 123 (1992), 1439–1444.
140. Oltrona, L., P. R. Eisenberg, J. M. Lasala, M. E. Shelton, D. J. Sewall, K. J. Winters: Failure of heparin to consistently suppress procoagulant activity during coronary interventions. *Circulation* 90 (1994), I-493.
141. Owen, J., K. D. Friedman, B. A. Grossmann et al.: Thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator or streptokinase induces transient thrombin activity. *Blood* 72 (1988), 228–236.
142. Park, D. D., L. A. Laramie, P. Teirstein et al.: Major complications during PTCA: an analysis of 5413 cases. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 11, Suppl. A (1988), 237A.
143. Pasternak, R. C., K. L. Baughman, J. T. Fallon, P. C. Block: Scanning electron microscopy after coronary transluminal angioplasty in normal canine coronary arteries. *J. Cardiol.* 45 (1980), 591–598.
144. Pepine, C., R. Macdonald, T. Bass, G. Vetrovec, H. Whitworth, M. Cowley, S. Goldberg, M. Savage, A. Bove, J. Hirshfeld, S. Deutsch, J. Margolis, J. Hill, J. Granett: Effect of selective and nonselective TxA2 blockade on events after PTCA: M-heart II. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 19 (1992), 209A.
145. Pizzuli, L., J. Nitsch, B. Lüderitz: Nitroglycerin inhibition of the heparin effect. *Dtsch. med. Wschr.* 113 (1988), 1837–1840.
146. Pongratz et al.: Thrombozytenaktivierung und Thrombozytenaggregation. *Dtsch. med. Wschr.* 120 (1995), 1009–1014.
147. Popma, J. J., E. J. Topol, T. Hinohara, C. A. Pinkerton, D. S. Baim, S. B. King III, D. R. Holmes Jr., P. L. Whitlow, D. J. Kereiakes, G. O. Hartzler, K. M. Kent, S. G. Ellis, J. B. Simpson: Abrupt vessel closure after directional coronary atherectomy. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 19 (1992), 1372–1379.
148. Pow, T. K., J. W. Currier, A. C. Minihan et al.: Low molecular weight heparin reduces restenosis after experimental angioplasty. *Circulation* 80 (1989), II-64.
149. Pow, T. K., T. R. Varrichione, A. K. Jacobs et al.: Does pretreatment with heparin prevent abrupt closure following PTCA? *J. Amer. Coll. Cardiol.* 11 (1988), 238A.
150. Quyyumi, A. A., M. Raphael, E. J. Perrins, L. M. Shapiro, A. F. Rickards, K. M. Fox: Incidence of spasm at the site of previous successful transluminal coronary angioplasty: effect of ergometrine maleate in consecutive patients. *Brit. Heart J.* 56 (1986), 27–32.
151. Ratnatunga, C. P., S. F. Edmondson, G. M. Rees, I. B. Kovacs: High-dose aspirin inhibits shear-induced platelet reaction involving thrombin generation. *Circulation* 85 (1992), 1077–1082.
152. Raymenants, E., S. Bhandari, W. Desmet, I. De Scheerder, R. Reniers, J. L. Willems, J. H. Piessens: The impact of balloon material and lesion characteristics on the incidence of angiographic and clinical complications of coronary angioplasty. *Cathet. cardiovasc. Diagn.* 32 (1994), 303–309.
153. Reeder, G. S., S. C. Bryant, V. J. Suman, D. R. Holmes Jr.: Intracoronary thrombus: still a risk factor for PTCA failure? *Cathet. cardiovasc. Diagn.* 34 (1995), 191–195.
154. Rihal, C. S., M. Flather, J. Hirsh, S. Yusuf: Advances in anti-thrombotic drug therapy for coronary artery disease. *Europ. Heart J.* 16, Suppl. D (1995), 10–21.
155. Roubin, G. S., J. S. Douglas Jr., S. B. King III et al.: Influence of balloon size on initial success, acute complications, and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a

- prospective randomized study. *Circulation* 78 (1988), 557–565.
156. Royer, T., D. Berrocal, M.-C. Morice, B. Glatt, E. Rosenblatt, M. Tonnelier: Acute occlusion during coronary angioplasty: the role of contrast media. In: Marco, J., R. Bonan, E. Esplugas (eds.): *Abrupt closure during coronary angioplasty*. Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1991, p. 41–51.
 157. Rund, M. M., D. D. Smith, S. A. DeLuca, C. L. Rouse, K. N. Sigmon, N. B. Juran, M. O'Brian, J. E. Tchong for the IMPACT II study coordinators/investigators: Heparin during coronary angioplasty: are there any rules? *Circulation* 90 (1994), I-487.
 158. Ryan, T. J., W. B. Bauman, J. W. Kennedy, D. J. Kereiakes, S. B. King III, B. D. McCallister, S. C. Smith Jr., D. J. Ulyot: Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J. Amer. Coll. Cardiol.* 22 (1993), 2033–2054.
 159. Saenz, C. B., W. A. Baxley, T. M. Bulle, J. M. Cherre, L. S. Dean: Early and late effect of heparin infusion following elective angioplasty. *Circulation* 78 (1988), II-98.
 160. Satler, L. F., M. B. Leon, K. M. Kent, A. D. Prichard: Strategies for acute occlusion after coronary angioplasty. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 19 (1992), 936–938.
 161. Savage, M. P., S. Goldberg, J. W. Hirshfeld for the M-Heart investigators: Clinical and angiographic determinants of primary coronary angioplasty success. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 17 (1991), 22–28.
 162. Schachinger, V., M. Allert, W. Kasper, H. Just, W. Vach, A. M. Zeiher: Adjunctive intracoronary infusion of antithrombin III during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of a prospective, randomized trial. *Circulation* 90 (1994), 2258–2266.
 163. Schanzenbacher, P., M. Grimmer, B. Maisch et al.: Effect of high dose and low dose aspirin on restenosis after angioplasty: *Circulation* 78 (1988), II-99.
 164. Scheffold, N., A. Greinacher, J. Cyran: Intrakardiale Thrombenbildung bei Heparin-assoziiierter Thrombozytopenie Typ II. *Dtsch. med. Wschr.* 120 (1995), 519–522.
 165. Schmid, K. M., M. Preisack, W. Voelker, M. Sujatta, K. R. Karsch: First clinical experience with low molecular weight heparin LU 47311 (reviparin) for prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Semin. Thromb. Hemost.* 19, Suppl. 1 (1993), 155–159.
 166. Schoenenberger, R. A., L. Ménat, P. Weiss, G. A. Marbert, R. Ritz: Absence of nitroglycerin-induced heparin resistance in healthy volunteers: *Europ. Heart J.* 13 (1992), 411–414.
 167. Schwartz, L., M. G. Bourassa, J. L. Lesperance, H. E. Aldridge, F. Kazim, V. A. Salvatori, M. Henderson, R. Bonan, P. R. David: Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *New Engl. J. Med.* 318 (1988), 1714–1719.
 168. Scott, N. A., W. S. Weintraub, S. F. Carlin, X. Tao, J. S. Douglas Jr., N. J. Lembo, S. B. King III: Recent changes in the management and outcome of acute closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Amer. J. Cardiol.* 71 (1993), 1159–1163.
 169. Serruys, P. W., J.-P. R. Herrmann, R. Simon, W. Rutsch, C. Bode, G.-J. Laarman, R. van Dijk, A. A. van den Bos, V. A. W. M. Umans, K. A. A. Fox, P. Close, J. W. Deckers: Comparison of Hirudin with Heparin in the Prevention of Restenosis after Coronary Angioplasty. *New Engl. J. Med.* 333 (1995), 757–763.
 170. Serruys, P. W., W. Rutsch, G. R. Heyndrickx et al.: Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty with thromboxane A₂-receptor blockade: a randomized double blind, placebo controlled trial (CARPORT). *Circulation* 84 (1991), 1568–1580.
 171. Sharma, S. K., D. H. Israel, J. L. Kamean, C. A. Bodian, J. A. Ambrose: Clinical, angiographic, and procedural determinants of major and minor coronary dissection during angioplasty. *Amer. Heart J.* 126 (1993), 39–47.
 172. Silber, S., R. K. Bajaj, K. A. Kirk, G. M. Pohost: Accuracy of digital Holter monitoring of extent and duration of ischemic episodes compared to analog recording. *Amer. J. Cardiol.* 65 (1990), 383–388.
 173. Silber, S., L. S. Dean, W. A. Baxley, T. M. Bulle, C. B. Saenz, M. J. Henzlova, L. M. Levson, G. M. Pohost: Incidence and prognostic significance of silent myocardial ischemia after coronary angioplasty. *Clin. Res.* 37 (1989), 296A.
 174. Silber, S., H. Mühling, R. Dörr, A. Preuss, A. Stümpfl: Wartezeiten zur koronaren Bypassoperation im Raum München in Abhängigkeit von Dringlichkeit und Krankenversicherung: eine prospektive, randomisierte Studie. *Z. Kardiol.* 84 Suppl. 3 (1995), 43.
 175. Silber, S., G. Zindler, R. Dörr, H. Mühling, C. Luckas: Intra-arterial anchoring is superior to plain collagen plugging for sealing arterial puncture sites and ambulating after 20 minutes. *Circulation* 92, Suppl. 1 (1995), I-225.
 176. Simon, B., H. Kleinsorge, P. Müller: Vergleich der gastroduodenalen Verträglichkeit von Ticlopidin und Acetylsalicylsäure. *Dtsch. med. Wschr.* 118 (1993), 1146–1149.
 177. Simoons, M. L., M. Jan de Boer, M. J. B. M. van den Brand, A. J. M. van Miltenburg, J. C. A. Hoornijde, G. R. Heyndrickx, L. R. van der Wieken, D. De Bono, W. Rutsch, T. F. Schaible, H. F. Weiman, P. Klootwijk, K. M. Nijssen, J. Stibbe, P. J. de Feyter and the European Cooperative Study Group: Randomized trial of a GPIIb/IIIa platelet receptor blocker in refractory unstable angina. *Circulation* 89 (1994), 596–603.
 178. Simpfendorfer, C., J. Balardi, G. Bellamy, K. Galan, I. Franco, J. Hollman: Frequency, management and follow-up of patients with acute coronary occlusions after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Amer. J. Cardiol.* 59 (1987), 267–269.
 179. Sinclair, I. N., C. H. McCabe, M. E. Sipperly, D. S. Baim: Predictors, therapeutic options and long-term outcome of abrupt reclosure. *Amer. J. Cardiol.* 61 (1988), 61G–66G.
 180. Sobel, M., P. M. McNeill, P. L. Carlson et al.: Heparin inhibition of von Willebrand factor-dependent platelet function in vitro and in vivo. *J. clin. Invest.* 87 (1991), 1787.
 181. Stack, R. S., P. J. Quigley, G. Collins, H. R. Phillips III: Perfusion balloon catheter. *Amer. J. Cardiol.* 61 (1988), 77G–80G.
 182. Sugrue, D. D., D. R. Holmes, H. C. Smith et al.: Coronary artery thrombus as a risk factor for acute vessel occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty: improving results. *Brit. Heart J.* 53 (1986), 363–373.
 183. Takashiba, M., Y. Matsuda, H. Ebihara, Y. Hamada, E. Hyakuna: Recurrence of coronary artery spasm after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin. Cardiol.* 9 (1986), 621–623.
 184. Taylor, R. R., F. A. Gibbons, G. D. Cope, G. N. Cumpston, G. C. Mews, P. Luke: Effects of low-dose aspirin on restenosis after coronary angioplasty. *Amer. J. Cardiol.* 68 (1991), 874–878.
 185. Tchong, J. E., R. A. Harrington, K. Kottke-Marchant, N. S. Kleiman, S. G. Ellis, D. J. Kereiakes, M. J. Mick, F. I. Navetta, J. E. Smith, S. J. Worley, J. A. Miller, D. M. Joseph, K. N. Sigmon, M. M. Kitt, C. P. du Méc, R. M. Califf, E. Topol for the IMPACT investigators: Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the platelet integrin glycoprotein IIb/IIIa blocker integrilin in elective coronary intervention. *Circulation* 91 (1995), 2151–2157.
 186. Teirstein, P. S., R. A. Vogel, G. Dorros, S. H. Stertz, M. G. Vandormael, S. C. Smith, P. A. Overlie, W. W. O'Neill: Prophylactic versus standby cardiopulmonary support for high risk percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 21 (1993), 590–596.
 187. Tenaglia, A. N., D. F. Fortin, R. M. Califf, D. J. Frid, C. L. Nelson, L. Gardner, M. Miller, F. I. Navetta, J. E. Smith, J. E.

- Tcheng: Predicting the risk of abrupt closure after angioplasty in an individual patient. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 24 (1994), 1004-1011.
188. Tenaglia, A. N., D. F. Fortin, D. J. Frid, L. H. Gardner, C. L. Nelson, J. E. Tcheng, R. S. Stack, R. M. Califf: Long-term outcome following successful reopening of abrupt closure after coronary angioplasty. *Amer. J. Cardiol.* 72 (1993), 21-25.
 189. Terres, W., C. W. Hamm, A. Ruchelka, A. Weilepp, W. Kupper: Residual platelet function under acetylsalicylic acid and the risk of restenosis after coronary angioplasty. *J. cardiovasc. Pharmacol.* 19 (1992), 190-193.
 190. Thornton, M. A., A. R. Gruentzig, Y. Hollman, B. S. King, J. S. Douglas et al.: Coumadin and aspirin in prevention of recurrence after transluminal coronary angioplasty: a randomized study. *Circulation* 69 (1984), 721-727.
 191. Timmermans, C., M. Vrolix, J. Vanhaecke, F. Stammen, J. Piesens, E. Vercammen, H. De Geest: Ridogrel in the setting of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Amer. J. Cardiol.* 68 (1991), 463-466.
 192. Toghi, H., H. Takahashi, M. Kashiwaya, K. Watanabe: Effect of plasma fibrinogen concentration in the inhibition of platelet aggregation after ticlopidine compared with aspirin. *Stroke* 25 (1994), 2017-2021.
 193. Tohijima, T., T. Arisaka, N. Honda: In vitro effects of trapidil on fatty acid and prostaglandin metabolism in platelets. *Clin. Ther.* 16 (1994), 405-415.
 194. Topol, E. J.: Integration of anticoagulation, thrombolysis, and coronary angioplasty for unstable angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* 68 (1991), 136B-141B.
 195. Topol, E. J., R. Bonan, D. Jewitt, U. Sigwart, V. V. Kakkar, M. Rothman, D. de Bono, J. Ferguson, J. T. Willerson, J. Strony, P. Ganz, M. D. Cohen, R. Raymond, I. Fox, J. Maraganore, B. Adelman: Use of a direct antithrombin, hirulog, in place of heparin during coronary angioplasty. *Circulation* 87 (1993), 1622-1629.
 196. Topol, E. J., M. Califf, H. F. Weisman, S. G. Ellis, J. E. Tcheng, S. Worley, R. Ivanhoe, B. S. George, D. Fintel, M. Weston, K. Sigmon, K. M. Anderson, K. L. Lee, J. T. Willerson on behalf of THE EPIC investigators: randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. *Lancet* 343 (1994), 881-884.
 197. Uchida, Y., K. Hasegawa, K. Kawamura et al.: Angioscopic observation of the coronary luminal changes induced by percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Amer. Heart J.* 117 (1989), 769-776.
 198. Urban, P., N. Buller, K. Fox, L. Shapiro, J. Bayliss, A. Rickards: Lack of effect of warfarin on the restenosis rate or on clinical outcome after balloon coronary angioplasty. *Brit. Heart J.* 60 (1988), 485-488.
 199. Vaitkus, P. T., H. C. Herrmann, W. K. Laskey: Management and immediate outcome of patients with intracoronary thrombus during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Amer. Heart J.* 124 (1992), 1-8.
 200. Van den Bos, A. A., J. W. Deckers, G. R. Heyndrickx, G. J. Laarman, H. Suryapranata, F. Zijlstra, P. Close, J. J. Rijniere, H. R. Buller, P. W. Serruys: Safety and efficacy of recombinant hirudin (CGP 39 393) versus heparin in patients with stable angina undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 88 (1993), 2058-2066.
 201. Van der Meer, J., A. B. de la Rivière, W. H. van Gilst, H. L. Hillegge, M. Pfisterer, G. J. Kootstra, P. H. J. M. Dunselman, B. J. M. Mulder, K. I. Lie: Effects of low dose aspirin (50 mg/day), low dose aspirin plus dipyridamole, and oral anticoagulant agents after internal mammary artery bypass grafting: patency and clinical outcome at 1 year. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 24 (1994), 1181-1188.
 202. Vandormael, M., N. Reifart, W. Preusler, F. Schwarz, H. Störger, M. Hofmann, J. W. Klöpfer, S. Müller: Comparison of excimer laser angioplasty and rotational atherectomy with balloon angioplasty for complex lesions: ERBAC Study final results. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 22 (1994), 57A.
 203. Wagner, N. B., J. Elias, M. W. Krucoff, D. C. Sevilla, Y. R. Jackson, K. K. Kent, G. S. Wagner: Transient electrocardiographic changes of elective coronary angioplasty compared with evolutionary changes of subsequent acute myocardial infarction observed with continuous three-lead monitoring. *Amer. J. Cardiol.* 66 (1990), 1509-1512.
 204. Walford, G. D., M. M. Midei, T. R. Aversano et al.: Heparin after PTCA: increased early complications and no clinical benefit. *Circulation* 84 (1991), II-592.
 205. Warkentin, T. E., M. N. Levine, J. Hirsh, P. Horsewood, R. S. Roberts, M. Gent, J. G. Kelton: Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *New Engl. J. Med.* 332 (1995), 1330-1335.
 206. Warner, M. F., M. S. Mian, J. C. Missri: Activated clotting-time variability in patients undergoing coronary angioplasty. *Clin. Cardiol.* 17 (1994), 372-374.
 207. Weitz, J. I., M. Hudoba, D. Massel et al.: Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J. clin. Invest.* 86 (1990), 385-391.
 208. White, C. W., B. Chaitman, T. A. Lassar, M. L. Marcus, R. J. Chisholm, M. Knudson, B. Morton, L. Roy, F. Khaja, M. Vandormael, M. Reitman: Antiplatelet agents are effective in reducing the immediate complications of PTCA: results from the ticlopidine multicenter trial. *Circulation* 76 (1987), IV-400.
 209. White, C. W., M. Knudson, D. Schmidt, R. J. Chisholm, M. Vandormael, B. Morton, L. Roy, F. Khaja, M. Reitman and the Ticlopidine Study Group: Neither ticlopidine nor aspirin-dipyridamole prevents restenosis post PTCA: results from a randomized placebo-controlled multicenter trial. *Circulation* 76 (1987), IV-213.
 210. Willard, J. E., R. A. Lange, L. D. Hillis: The use of aspirin in ischemic heart disease. *New Engl. J. Med.* 327 (1992), 175-181.
 211. Wilson, J. M., K. G. Dougherty, K. O. Ellis, J. J. Ferguson: Activated clotting times in acute coronary syndromes and percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cathet. cardiovasc. Diagn.* 34 (1995), 1-5.
 212. Wolfe, M. W., G. S. Roubin, M. Schweiger, J. M. Isner, J. J. Ferguson, A. D. Cannon, M. Cleman, H. Cabin, F. Leya, R. Bonan, J. Strony, B. Adelman, J. A. Bittl on the behalf of the Heparin Registry investigators: Length of hospital stay and complications after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical and procedural predictors. *Circulation* 92 (1995), 311-319.
 213. Yao, S. K., J. C. Ober, J. J. Ferguson, J. P. Maffrand, H. V. Anderson, L. M. Buja, J. T. Willerson: Clopidogrel is more effective than aspirin as adjuvant treatment to prevent reocclusion after thrombolysis. *Amer. J. Physiol.* 267 (1994), 488-493.

Für die Verfasser: Priv.-Doz. Dr. med. S. Silber, Herzkatheterlabor der Kardiologischen Gemeinschaftspraxis in der Klinik Dr. Müller, Am Isarkanal 36, D-81379 München.