

# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

1. Medizinische Klinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ. – Prof. Dr. A. Schömig)

## **Prospektiver, randomisierter Vergleich zwischen Paclitaxel- und Sirolimus-eluting Stents bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung am ungeschützten Hauptstamm**

Melanie Nordmann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der  
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. J. Mehilli
2. Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 21.06.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 12.06.2013 angenommen.

**Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Hintergrund</b> .....	<b>11</b>
1.1	Koronare Herzerkrankung .....	11
1.1.1	Epidemiologie.....	11
1.1.2	Therapie der KHK .....	14
1.1.3	Besonderheiten der KHK am ungeschützten linken Hauptstamm (uLMCA).....	25
<b>2</b>	<b>Zielsetzung</b> .....	<b>28</b>
<b>3</b>	<b>Methodik</b> .....	<b>29</b>
3.1	Studienprotokoll .....	29
3.1.1	Teilnehmende Zentren .....	29
3.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	30
3.1.3	Prozeduren vor Studieneinschluss .....	31
3.1.4	Randomisierung.....	32
3.1.5	Prä- und periinterventioneller Verlauf .....	32
3.1.6	Postinterventioneller Verlauf.....	33
3.2	Patientennachsorge .....	34
3.2.1	Nachsorge während des Klinikaufenthaltes.....	34
3.2.2	Poststationäre Nachsorge .....	35
3.3	Endpunkte.....	38
3.4	Definitionen .....	39
3.5	Statistische Analyse .....	47
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>48</b>
4.1	Baseline Charakteristika der Studienpopulation .....	48

4.2	Primäre und sekundäre Endpunkte .....	53
4.2.1	Klinische Ergebnisse .....	53
4.2.2	Angiographische Ergebnisse.....	60
4.3	Subgruppenanalyse .....	61
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>62</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>67</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>69</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>81</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>82</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACS	Acute Coronary Syndrome Deutsch: Akutes Koronarsyndrom
ACT	Activated Clotting Time, Deutsch: aktivierte Koagulationszeit
AHA	American Heart Association
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time Deutsch: aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
BMS	Bare-Metal Stent, Deutsch: unbeschichteter Stent
CABG	Coronary Artery Bypass Graft Deutsch: aortokoronarer Bypass
CI	Confidence Interval, Deutsch: Konfidenzintervall
CK	Creatine Kinase, Deutsch: Kreatinkinase
CRF	Case Report Form
DES	Drug-eluting Stent Deutsch: medikamentenbeschichteter Stent
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	(US) Food And Drug Administration
FHS	Framingham Heart Study
GP IIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
Hb	Hämoglobin

Hkt	Hämatokrit
INR	International Normalized Ratio
ISAR- LEFT MAIN	<u>I</u> ntracoronary <u>S</u> tenting and <u>A</u> ngiographic <u>R</u> esults: Drug-eluting Stents for Unprotected Coronary <u>Left Main</u> Lesions
LAD	Left Anterior Descending Coronary Artery, Latein: Ramus interventricularis anterior
LCx	Linke Circumflexe Koronararterie
LMCA	Left Main Coronary Artery Deutsch: (linke/r) Hauptstamm-/arterie
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACCE	Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Events Deutsch: schwerwiegende kardiale oder cerebrovaskuläre Ereignisse
MACE	Major Adverse Cardiac Events Deutsch: schwerwiegende kardiale Ereignisse
MI	Myokardinfarkt
NSTEMI	Non ST-segment myocardial infarction Deutsch: Nicht ST-Streckenhebungsinfarkt
PES	Paclitaxel-eluting Stent Deutsch: mit Paclitaxel beschichteter Stent
PCI	Percutaneous Coronary Intervention Deutsch: perkutane Koronarintervention
PT	Prothrombin Time, Deutsch: Prothrombinzeit
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty

	Deutsch: perkutane transluminale Koronarangioplastie
QCA	Quantitative Coronary Angiography Deutsch: quantitative Koronarangiographie
RCA	Right Coronary Artery, Deutsch: rechte Koronararterie
RR	Relatives Risiko
SES	Sirolimus-eluting Stent Deutsch: mit Sirolimus beschichteter Stent
SMC	Smooth muscle cell, Deutsch: glatte Muskelzelle
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction Deutsch: ST-Streckenhebungsinfarkt
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TLR	Target Lesion Revascularisation Deutsch: Zielläsionrevaskularisation
TVR	Target Vessel Revascularisation Deutsch: Zielgefäßrevaskularisation
uLMCA	unprotected Left Main Coronary Artery Deutsch: ungeschützter (linker) Hauptstamm
UFH	unfraktioniertes Heparin

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1.</b> Prävalenz der KHK nach Alter und Geschlecht (vgl. NHLBI, 2006) ...	12
<b>Abbildung 2.</b> Kardiovaskuläre Erkrankungen: Mortalitätstrends für Männer und Frauen (USA 1979-2006) (vgl. Lloyd-Jones et al., 2010b).....	13
<b>Abbildung 3.</b> Die Pathophysiologie des ‚late luminal loss‘: Die Lumeneinengung nach dem Stenting entsteht durch die biologische Antwort auf den Verletzungsreiz innerhalb des Gefäßes (vgl. Perin, 2005). .....	16
<b>Abbildung 4.</b> Paclitaxel-eluting Stent Taxus der Firma Boston (vgl. Gamat, 2007).	18
<b>Abbildung 5.</b> Sirolimus-eluting stent Cypher der Firma Cordis (vgl. Cohen, 2010).	18
<b>Abbildung 6.</b> Der Zellzyklus besteht aus 5 Hauptphasen: Mitose (M), postmitotische/Präsynthese/“Gap1“-Phase (G1), Ruhephase (G0), Synthese (S) und prämitotische/Postsynthese/“Gap2“- Phase (G2). Sirolimus und seine Analoga Everolimus und Zotarolimus (ABT578) greifen früh in den Zellzyklus ein und verhindern den Übergang der G1 in die S- Phase. Paclitaxel stoppt den Zellzyklus in der Mitosephase (vgl. Rogers, 2005) und stellt somit ein sogenanntes Spindelgift dar. ....	20
<b>Abbildung 7.</b> Vergleich von SES und PES bei Patienten mit KHK: Notwendigkeit von Reinterventionen (vgl. Schömig et al., 2007). .....	21
<b>Abbildung 8.</b> Vergleich von SES und PES bei Patienten mit KHK: Stentthrombosen (vgl. Schömig et al., 2007).....	22
<b>Abbildung 9.</b> Vergleich von SES und PES bei Patienten mit KHK: Mortalität (vgl. Schömig et al., 2007).....	23
<b>Abbildung 10.</b> Anatomie der Koronararterien (Richard E. Klabunde, 2007). Hervorgehoben ist der linke Hauptstamm.....	25



<b>Abbildung 11.</b> Ablaufdiagramm der Studie.....	48
<b>Abbildung 12.</b> Primärer Endpunkt (MACE) nach einem Jahr. Die Nullhypothese konnte mit $P < 0.001$ verworfen werden. ....	57
<b>Abbildung 13.</b> Mortalität nach 2 Jahren.....	58
<b>Abbildung 14.</b> 2-Jahres-Inzidenz von Tod, MI oder Reintervention (MACE).....	59
<b>Abbildung 15.</b> Subgruppenanalyse: 1 Jahres Ergebnisse für Inzidenz und Relatives Risiko des Primären Endpunktes (Tod, MI, TLR). Relatives Risiko: PES im Vergleich mit SES mit 95%igem Konfidenzintervall.....	61

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.</b> <i>(Initialer) Parsonnet score (vgl. Parsonnet et al., 1989, Gabrielle et al., 1997).</i> .....	45
<b>Tabelle 2.</b> <i>EuroSCORE (vgl. Michel et al., 2003).</i> .....	46
<b>Tabelle 3.</b> <i>Baseline Charakteristika und Therapie bei Entlassung.</i> .....	50
<b>Tabelle 4.</b> <i>Angiographische und Prozedurale Charakteristika</i> .....	52
<b>Tabelle 5.</b> <i>Klinische Ergebnisse nach 30 Tagen, einem Jahr und zwei Jahren</i> .....	55

# 1 Hintergrund

---

## 1.1 Koronare Herzerkrankung

### 1.1.1 Epidemiologie

Die koronare Herzerkrankung (KHK) stellt nach wie vor die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen dar. Stellvertretend für diese Nationen werden hier die Zahlen von den USA aufgeführt.

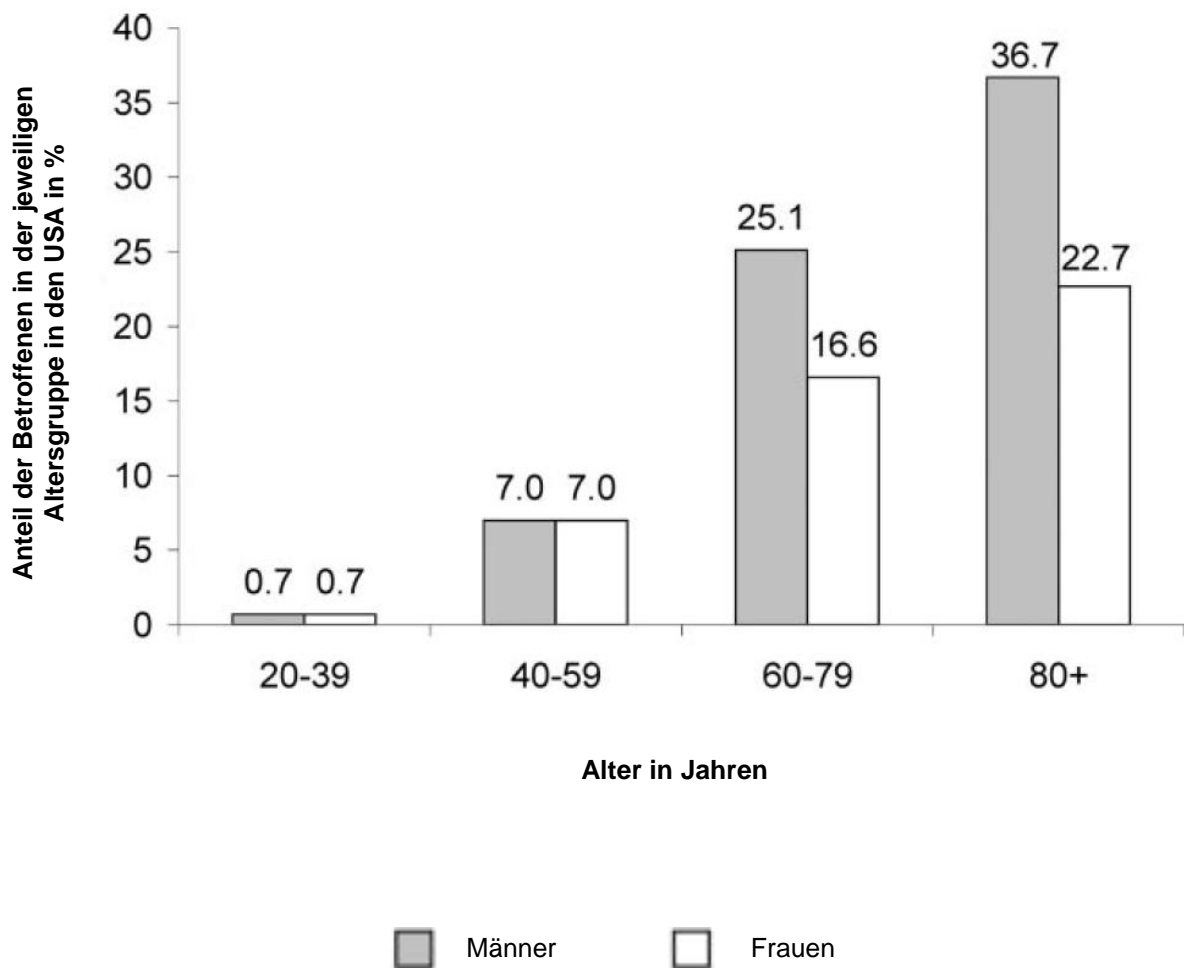
Im Jahre 2006 verstarben in den Vereinigten Staaten 831 272 Menschen an den Folgen einer kardiovaskulären Erkrankung (I00-I99, Q20-Q28), das bedeutet, dass für 34% aller Todesfälle in diesem Jahr ein kardiovaskuläre Ursache ermittelbar war (Lloyd-Jones et al., 2010a). Den größten Anteil dieser Gruppe stellte mit 425 425 Verstorbenen, also einem Sechstel aller Todesfälle, die Koronare Herzerkrankung dar (Heron et al., 2009).

Das Lebenszeitrisko an einer KHK nach dem 40. Lebensjahr zu erkranken beträgt nach Untersuchungen der Framingham Heart Study (FHS) 49% für Männer und 32% für Frauen (Lloyd-Jones et al., 1999).

Abbildung 1 gibt den Anteil der von KHK Betroffenen in den einzelnen Altersgruppen wider.

Momentan beträgt zudem die Prävalenz des Myokardinfarktes unter den Erwachsenen über 20 Jahre in den USA 8 500 000 (entspricht 3.6%) (U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, 2008) und die Prävalenz von Angina Pectoris (AP) -Beschwerden in der gleichen Altersgruppe 10 200 000 (entspricht 4.6%) (Lloyd-Jones et al., 2010b). Circa 34% der Menschen, die ein koronares Ereignis erleiden und ca. 25% derer mit einem Myokardinfarkt versterben innerhalb eines Jahres daran (Lloyd-Jones et al., 2010b). In Zukunft wird laut Berechnungen der American Heart Association (AHA) demzufolge durchschnittlich alle 25 Sekunden ein Amerikaner ein koronares Ereignis erleiden und durchschnittlich jede Minute wird einer daran versterben (Centers for Medicare and Medicaid Services, 2006). Geht man von diesen Tatsachen aus, so wird deutlich, dass die koronare Herzerkrankung nicht nur eine der größten medizinischen Aufgaben und Herausforderungen des 21. Jahrhunderts, sondern auch einen immensen Kostenfaktor für das Gesundheitssystem darstellt. So wurden 2006 in den USA 11.7 Milliarden US Dollar für die stationäre Behandlung von

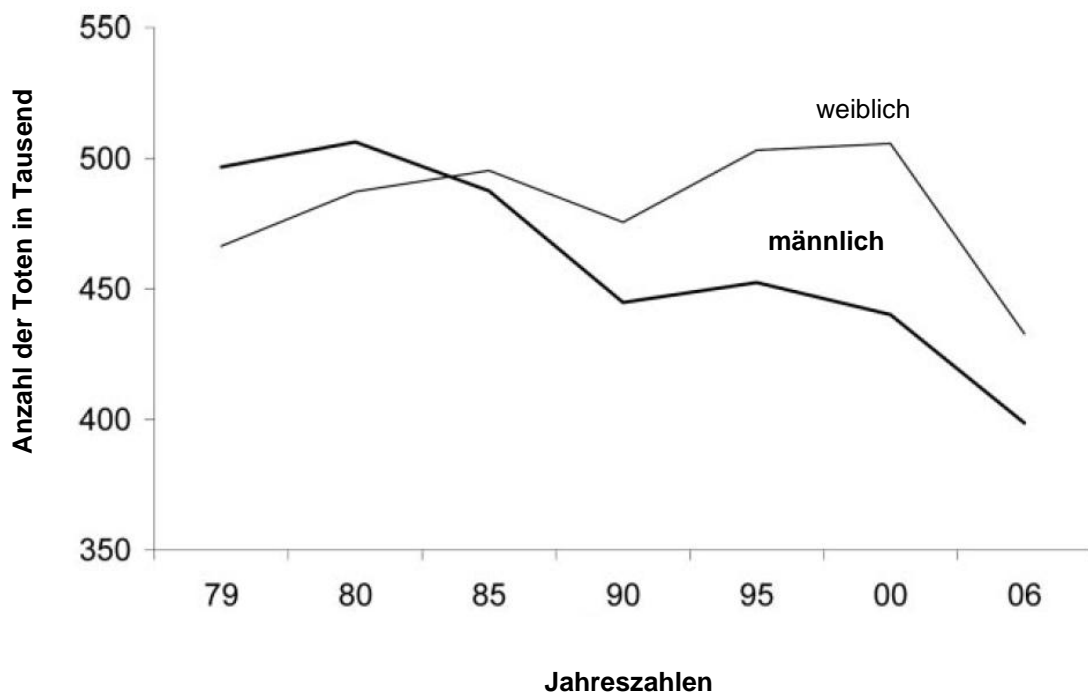
Patienten mit KHK als Hauptdiagnose ausgegeben. Schätzungen für 2010 gehen von 177.1 Milliarden Dollar an direkten und indirekten Kosten für KHK aus (Centers for Medicare and Medicaid Services, 2006).



**Abbildung 1.** Prävalenz der KHK nach Alter und Geschlecht (vgl. NHLBI, 2006)

Trotz der beschriebenen, aktuell immer noch hohen Mortalitätsraten ist ein eindeutiger Trend zur Verminderung dieser Raten von der Vergangenheit bis heute zu verzeichnen. So zeigt eine Analyse der FHS Daten von 1950 bis 1999 einen Rückgang der Mortalitätsraten durch KHK um 59%. Diese Tendenz war sowohl bei Männern als auch bei Frauen, bei Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankung und bei Rauchern ebenso wie bei Nichtrauchern sichtbar (Fox et al., 2004). Von 1996 bis 2006 sank die jährliche Mortalitätsrate bei den KHK Patienten weiterhin um 36.4% (Heron et al., 2009, Centers for Disease Control and Prevention, 2009). Diese positive Entwicklung ist laut einer Analyse von Daten aus den Jahren 1980 bis 2002 am ehesten, nämlich in ca. 47% der Fälle, durch verbesserte Therapieoptionen zu erklären (Ford and Capewell, 2007).

Abbildung 2 zeigt für alle kardiovaskulären Erkrankungen (inklusive KHK) die Mortalitätstrends in den USA in den Jahren 1979 bis 2006.



**Abbildung 2.** Kardiovaskuläre Erkrankungen: Mortalitätstrends für Männer und Frauen (USA 1979-2006) (vgl. Lloyd-Jones et al., 2010b)

## **1.1.2 Therapie der KHK**

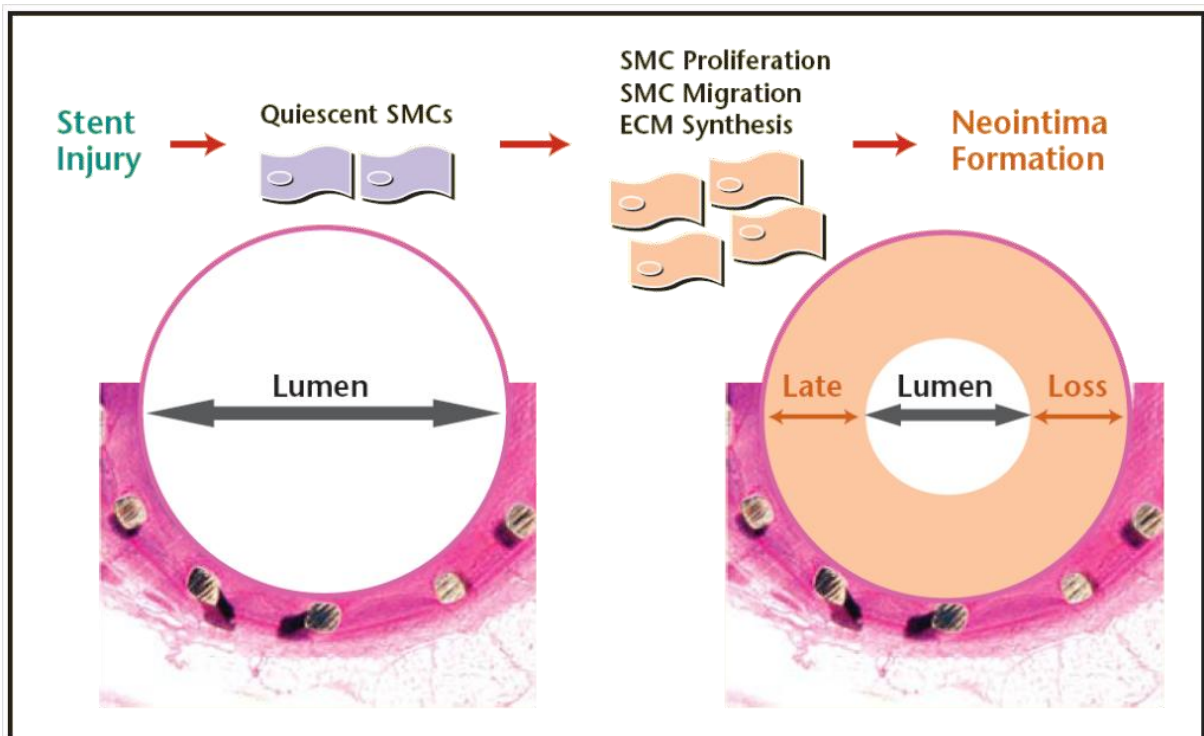
### **1.1.2.1 Interventionelle Therapie**

Der interventionelle Therapieansatz ist trotz Verbesserung der konservativen, medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten letzterer bezüglich der Langzeit-Überlebensraten deutlich überlegen, und zwar nicht nur bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms, sondern auch bei Patienten mit stabiler KHK (Schömig et al., 2008).

Während der letzten drei Jahrzehnte ist die stetige Verbesserung und Optimierung der interventionellen Möglichkeiten Inhalt und Ziel intensiver Forschung.

Den ersten Meilenstein interventioneller Kardiologie setzte Ende der 1970er Jahre Andreas Grüntzig mit der Einführung der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) (Grüntzig, 1978). Darunter versteht man die Aufdehnung verengter Koronararterienabschnitte mittels Ballondilatation. Die Anwendung und Weiterentwicklung dieser Technik wurde jedoch am stärksten durch die hohen Restenoserraten von bis zu 30-60% innerhalb der ersten sechs Monate nach Intervention limitiert (Serruys et al., 1994, Fischman et al., 1994, Holmes et al., 1984). Als Restenosierung wird die Wiederverengung der aufgedehnten Arterie nach der Dilatation verstanden, die mit vaskulärem, elastischen ‚Recoil‘, neointimaler Proliferation und negativem ‚Remodeling‘ einhergeht. (Elastischer) Recoil beschreibt die frühen Rückstellkräfte, die innerhalb der ersten Stunden nach einer Angioplastie wirksam werden (Schwartz et al., 1995). Remodeling hingegen bezeichnet eine Lumenveränderung der Arterien durch Kontraktion und Dilatation (Schwartz et al., 1998) und somit einen physiologischen Mechanismus zur Aufrechterhaltung eines konstanten Blutflusses, der sowohl bei muskulären als auch bei elastischen Arterien vorkommt (Schwartz et al., 1995). Als ‚negatives Remodeling‘ ist hierbei eine Gefäßkonstriktion zu verstehen, die nach einer Gefäßdilatation zu einem kritischen Lumenverlust führen kann (Mintz et al., 1996). All diese Effekte führen letztlich zu einer Blockierung des Blutflusses durch die Koronararterien und damit zu einer herabgesetzten Sauerstoffversorgung des kardialen Gewebes, die in eine Myokardischämie, einen Myokardinfarkt, in kardiale Arrhythmie oder in einen plötzlichen Herzstillstand münden kann.

Die Einführung von unbeschichteten, metallischen Gefäßstützen, den sogenannten Bare metal stents (BMS), Ende der 1980er Jahre konnte diese Problematik durch eine nachweisbare Herabsetzung der Restenoseraten durch Verminderung der Risikofaktoren des Remodelings und Recoils bis zu einem gewissen Grad eindämmen (Serruys et al., 1994, Fischman et al., 1994, Sigwart et al., 1987). Ein weiterer positiver Effekt der unbeschichteten Gefäßstützen war durch eine Verminderung der Häufigkeit von ‚MACE‘ (Major Adverse Cardiac Events) zu verzeichnen (Kimmel et al., 2000, Kimmel et al., 2001). Die weit verbreitete Anwendung dieses Stenttyps förderte im Lauf der Zeit jedoch in Form von sogenannten In-stent- Restenosen eine neue Schwierigkeit zutage: Die glatten Muskelzellen in der arteriellen Wand werden durch den Verletzungsreiz an der Arterie durch die Stentimplantation (und die daraufhin durch Thrombozyten und Makrophagen ausgeschütteten Wachstumsfaktoren) aktiviert, proliferieren, migrieren und bilden extrazelluläre Matrix für einen Zeitraum von Tagen bis Wochen (Moses et al., 2002). Dadurch kommt es zu einer sogenannten ‚Neointima‘ Proliferation, die eine Stenosierung des Gefäßes zur Folge hat. Eine Übersicht über die beschriebenen Vorgänge gibt Abbildung 3. Angiographisch gemessen kamen diese Wiederverengungen nach BMS Implantation bei 15-50% der behandelten Patienten vor und führten bei 10-30% der Patienten zu einer notwendigen Reintervention am Zielgefäß (Kastrati et al., 1997, Bauters et al., 1998).



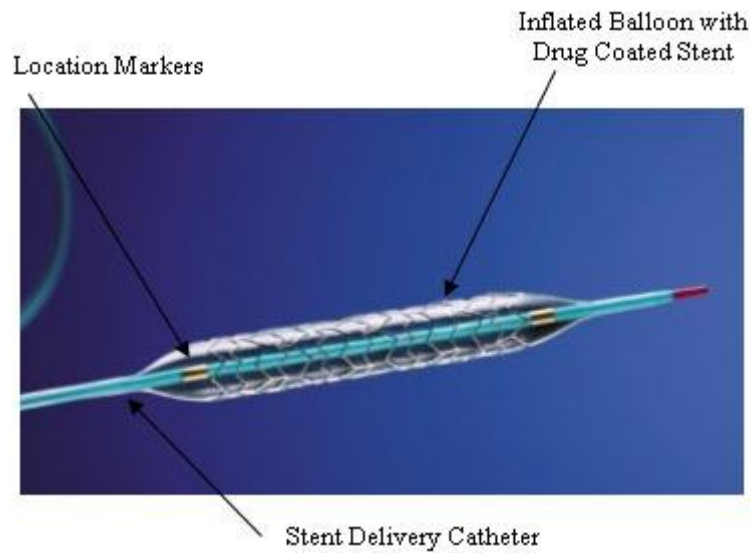
**Abbildung 3.** Die Pathophysiologie des ‚late luminal loss‘: Die Lumeneinengung nach dem Stenting entsteht durch die biologische Antwort auf den Verletzungsreiz innerhalb des Gefäßes (vgl. Perin, 2005).

SMC: smooth muscle cell: glatte Muskelzelle.

ECM: extracellular matrix: Extrazelluläre Matrix.



Der dritte Meilenstein der PCI wurde Anfang des 21. Jahrhunderts in Form von medikamentenbeschichteten Gefäßstützen, den sogenannten Drug-eluting stents (DES) (Sousa et al., 2001), gelegt. Ein DES ist, wie der Name bereits andeutet, eine metallische Gefäßstütze, die mit einer antiproliferativen Substanz beschichtet ist, welche in einem bestimmten Zeitraum freigesetzt wird. Der Sinn dieser Beschichtung besteht in der Hemmung der Proliferation von glatten Muskelzellen durch die freigesetzte Substanz und somit in einer positiven Beeinflussung des Hauptmechanismus zur Entstehung einer Wiederverengung (Sousa et al., 2003a, Sousa et al., 2003b, Zohlhofer et al., 2004). Ein DES besteht hauptsächlich aus drei Komponenten: 1. (Metallisches) Stentgrundgerüst, 2. Meist ein Medikamententrägerstoff (Polymer), 3. Aktives Medikament. Die beiden ersten in den Jahren 2002-2003 durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen Stents dieser Art, Cypher (Sirolimus freisetzender Stent = SES) und Taxus (Paclitaxel freisetzender Stent = PES), haben im Vergleich zu BMS die Restenoserate drastisch reduziert (Morice et al., 2002, Moses et al., 2003, Stone et al., 2005, Stone et al., 2004). Abbildungen 4 und 5 zeigen diese beiden Stenttypen.



**Abbildung 4.** Paclitaxel-eluting Stent Taxus der Firma Boston (vgl. Gamat, 2007).



**Abbildung 5.** Sirolimus-eluting stent Cypher der Firma Cordis (vgl. Cohen, 2010).

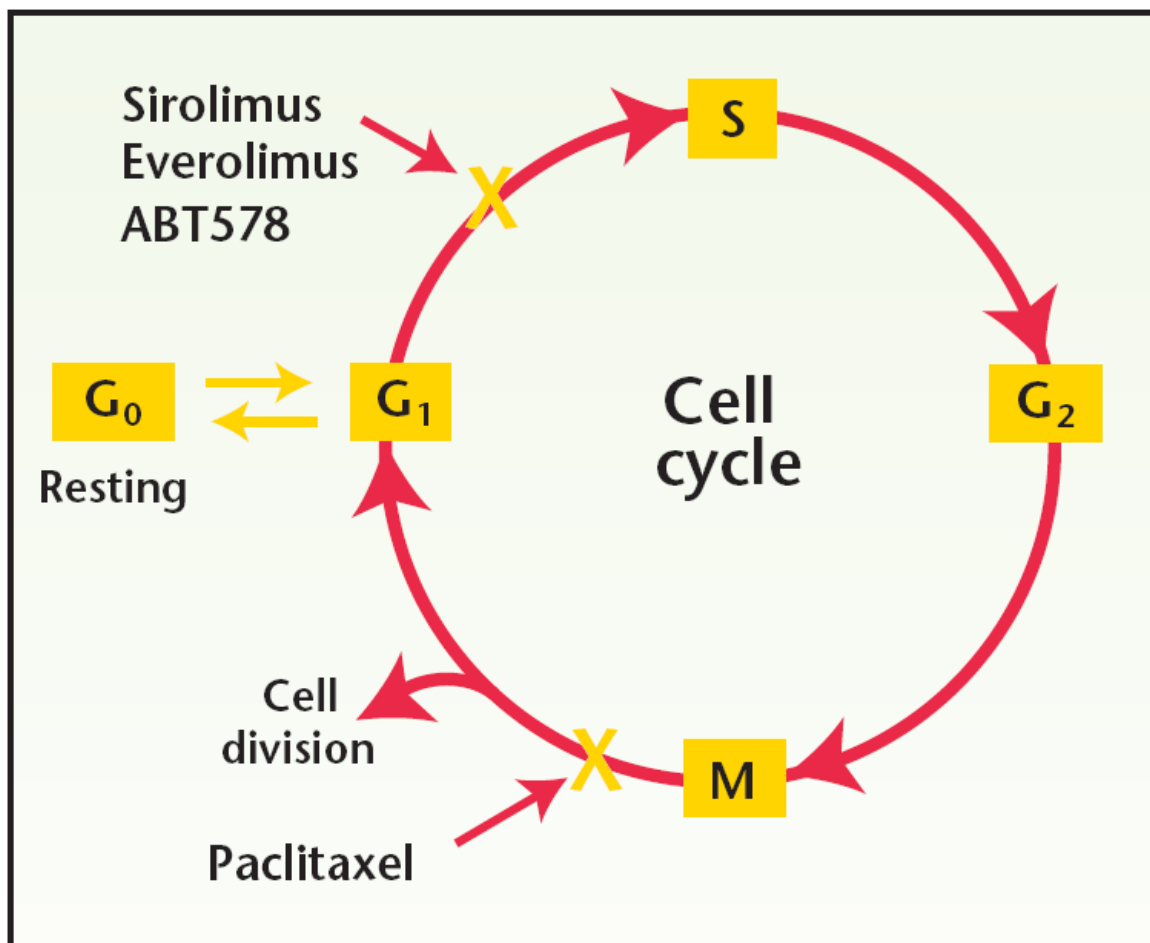
Diese beiden Stenttypen weisen unterschiedliche Eigenschaften auf. So unterscheidet sich zum einen die Wirkweise der Pharmaka. Bei Sirolimus handelt es sich um ein Makrolidantibiotikum mit immunsuppressiver Wirkung und einer antiinflammatorischen Komponente (durch eine lokale Reduktion von IL-6 und MCP-1), das eine zytostatische Wirkung zeigt. Paclitaxel hingegen gehört in die Gruppe der Chemotherapeutika und stellt eine antineoplastische Substanz mit zytotoxischer Wirkung dar (Rogers, 2005, Smith and Rothman, 2003). Abbildung 6 gibt eine Übersicht über die Angriffspunkte der beiden Pharmaka.

In Betracht gezogen werden muss die lokale und systemische Toxizität dieser beiden Pharmaka. Sirolimus weist im Bezug auf die lokale Toxizität ein großes therapeutisches Fenster auf. Selbst wenn simultan zahlreiche SES implantiert werden, sind kaum unerwünschte Effekte auf das Gefäßbett im Sinne von lokaler Toxizität zu verzeichnen. Auch im Bezug auf die systemischen Wirkungen ist Sirolimus ein sehr sicheres Medikament. So würden selbst 17 gleichzeitig implantierte SES den therapeutischen Bereich der oralen Dosierung nicht überschreiten (Perin, 2005). Paclitaxel hingegen weist eine geringere therapeutische Breite auf, so kann die drei- bis vierfache Dosis eines einzelnen Stents zu Medianekrosen und Blutungen führen (Drachman et al., 2000). Die Medikamentendosis, mit der ein Stent sicher mit Paclitaxel beschichtet werden kann, ist dadurch limitiert.

Desweiteren unterscheiden sich auch die verwendeten Polymere hinsichtlich der Medikamentenfreisetzung. Bei SES lässt das Polymer eine 100%ige Freisetzung des Medikamentes zu, wobei der Hauptteil innerhalb des ersten Monats abgegeben wird, bei PES hingegen wird ca. 10% der Substanz hauptsächlich innerhalb der ersten zwei Monate freigesetzt. 90% des Pharmakons bleibt beim PES somit auf unbestimmte Zeit am Polymer gebunden (Perin, 2005).

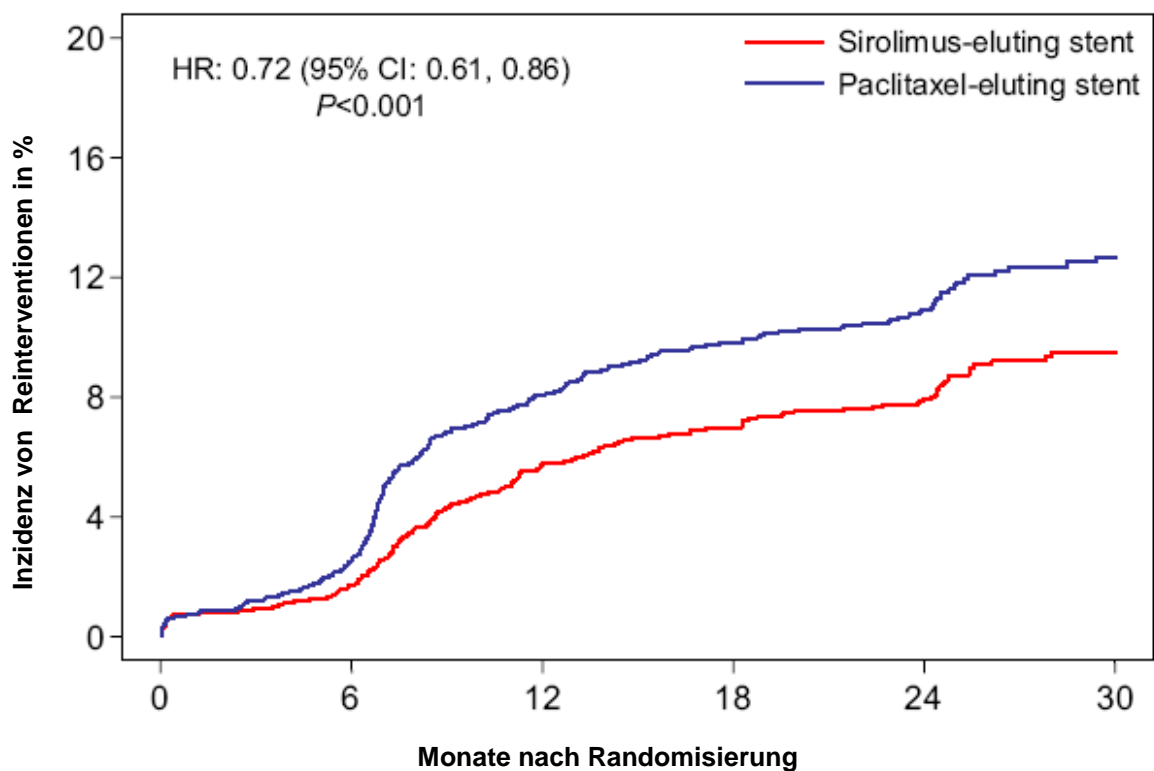
Auch die Designs der beiden Stents differieren, so verfügen SES über geschlossene, PES jedoch über offene Zelldesigns. Bei geschlossenen Zelldesigns ist die Medikamentenausschüttung theoretisch gleichmäßiger, der Stent selbst dafür aber weniger beweglich. Offene Zelldesigns, wie sie bei PES vorkommen, ermöglichen eine größere Stentflexibilität, die ausgeschüttete Medikamentendosis ist allerdings für jede Stentlänge festgelegt. Das bedeutet, dass in gleich langen Läsionen ungeachtet des Arterienmessers stets die gleiche Medikamentendosis ausgeschüttet wird,

was dazu führen kann, dass große Arterien im Vergleich zu kleineren relativ unterdosiert werden (Rogers, 2005, Perin, 2005).

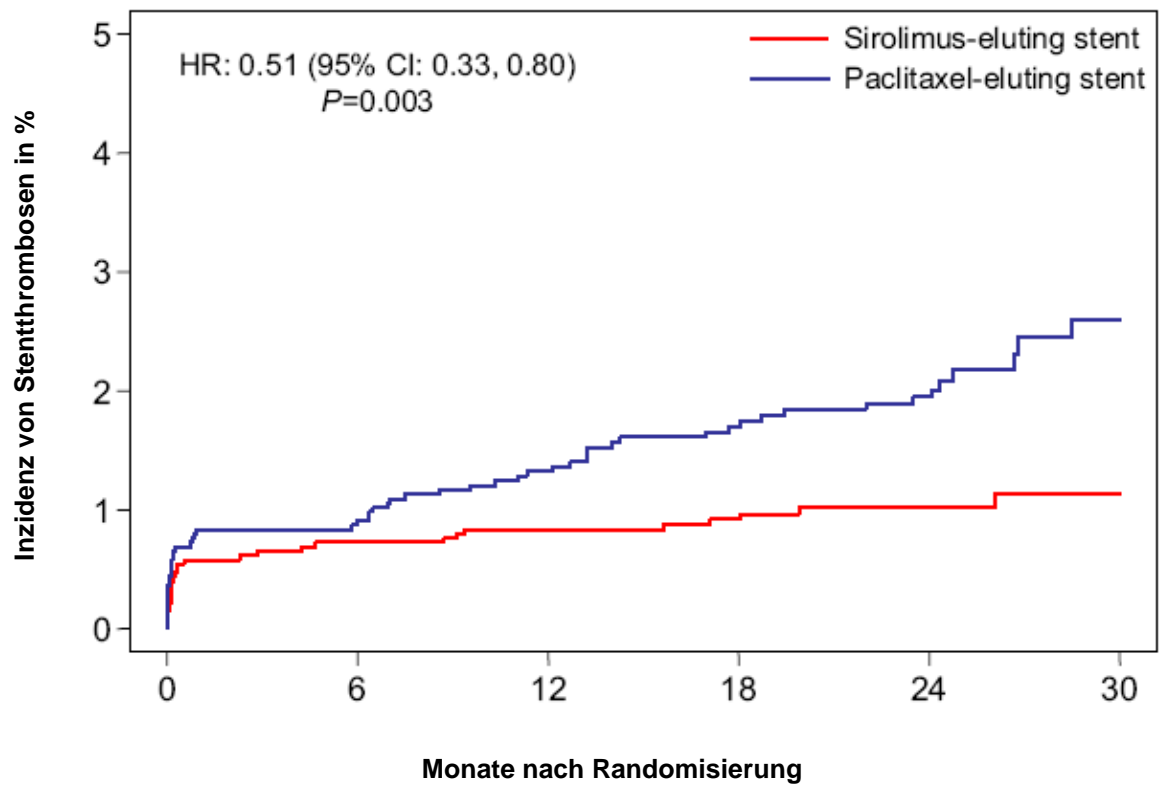


**Abbildung 6.** Der Zellzyklus besteht aus 5 Hauptphasen: Mitose (M), postmitotische/Präsynthese/"Gap1"-Phase (G1), Ruhephase (G0), Synthese (S) und prämitotische/Postsynthese/"Gap2"-Phase (G2). Sirolimus und seine Analoga Everolimus und Zotarolimus (ABT578) greifen früh in den Zellzyklus ein und verhindern den Übergang der G1 in die S-Phase. Paclitaxel stoppt den Zellzyklus in der Mitosephase (vgl. Rogers, 2005) und stellt somit ein sogenanntes Spindelgift dar.

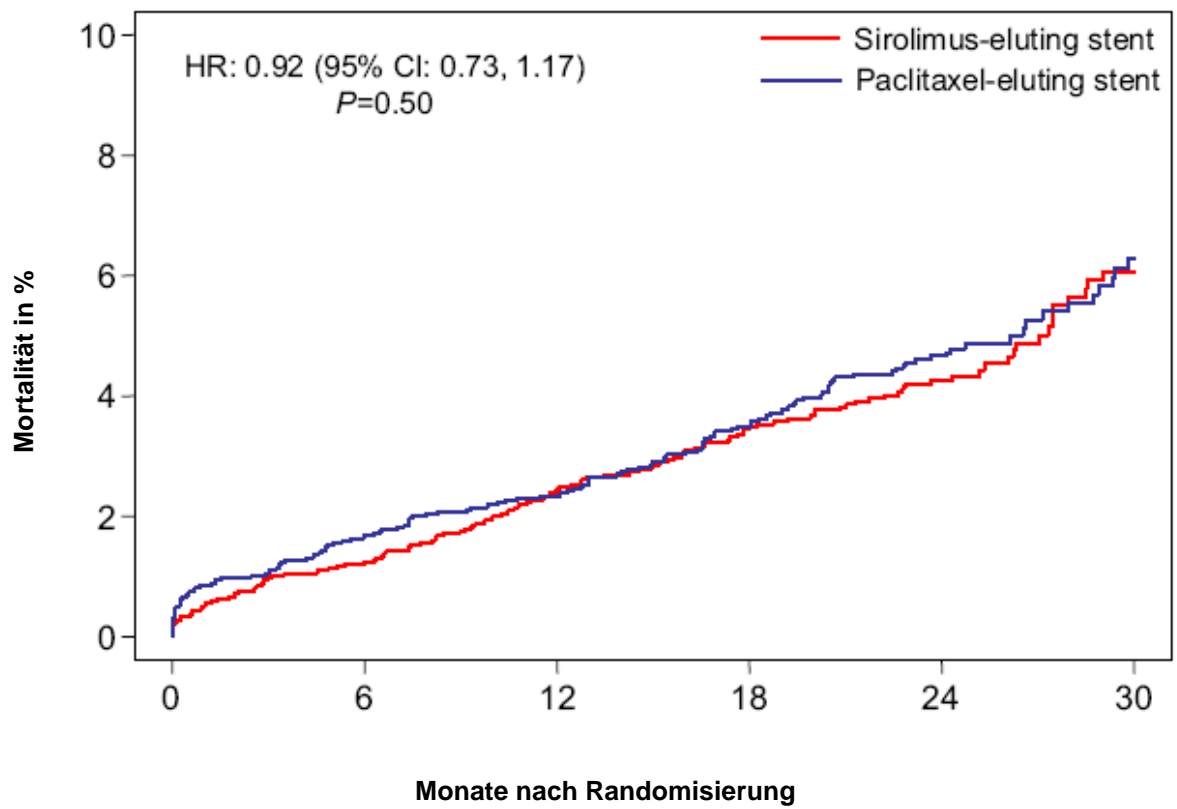
Es wurden einige randomisierte Studien mit dem Ziel durchgeführt, mögliche Auswirkungen dieser Unterschiede zu verifizieren. Dabei konnte zusammenfassend kein signifikanter Unterschied zwischen SES und PES im Bezug auf harte Endpunkte wie Tod und MI festgestellt, jedoch signifikant weniger angiographische Restenosen (Kastrati et al., 2005) und TVR in der Gruppe der SES ermittelt werden (Stettler et al., 2007, Kastrati et al., 2005). Bei einer größeren, 2007 veröffentlichten Metaanalyse wurden zudem signifikant weniger Stentthrombosen unter SES verzeichnet (Schömig et al., 2007).



**Abbildung 7.** Vergleich von SES und PES bei Patienten mit KHK: Notwendigkeit von Reinterventionen (vgl. Schömig et al., 2007).



**Abbildung 8.** Vergleich von SES und PES bei Patienten mit KHK: Stentthrombosen (vgl. Schömig et al., 2007).



**Abbildung 9.** Vergleich von SES und PES bei Patienten mit KHK: Mortalität (vgl. Schömig et al., 2007).

Zusammenfassend führte die Einführung von DES zu einer deutlichen Restenosereduktion bei vergleichbarer Sicherheit gegenüber BMS. Eine zwischenzeitliche Besorgnis über die Langzeitsicherheit der DES aufgrund von pathophysiologischen (Virmani et al., 2004, Joner et al., 2006) sowie klinischen Daten (Pfisterer et al., 2006, Nordmann et al., 2006, Camenzind et al., 2007), die eine Tendenz zu späten Stentthrombosen nach DES Implantation aufzeigten, konnte im Verlauf entkräftet werden. So konnte lediglich in den ersten sechs Monaten nach Stentimplantation ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Absetzen der Thienopyridinmedikation und dem Auftreten später Stentthrombosen nachgewiesen werden (Schulz et al., 2009). In großen randomisierten Studien konnte zudem kein Unterschied der Häufigkeit von Stentthrombosen nach Implantation von BMS im Vergleich zu DES gefunden werden (Mauri et al., 2007).

DES stellen somit heutzutage die bevorzugte Behandlungsmöglichkeit verschiedenster Formen der KHK dar (Van de Werf et al., 2003).

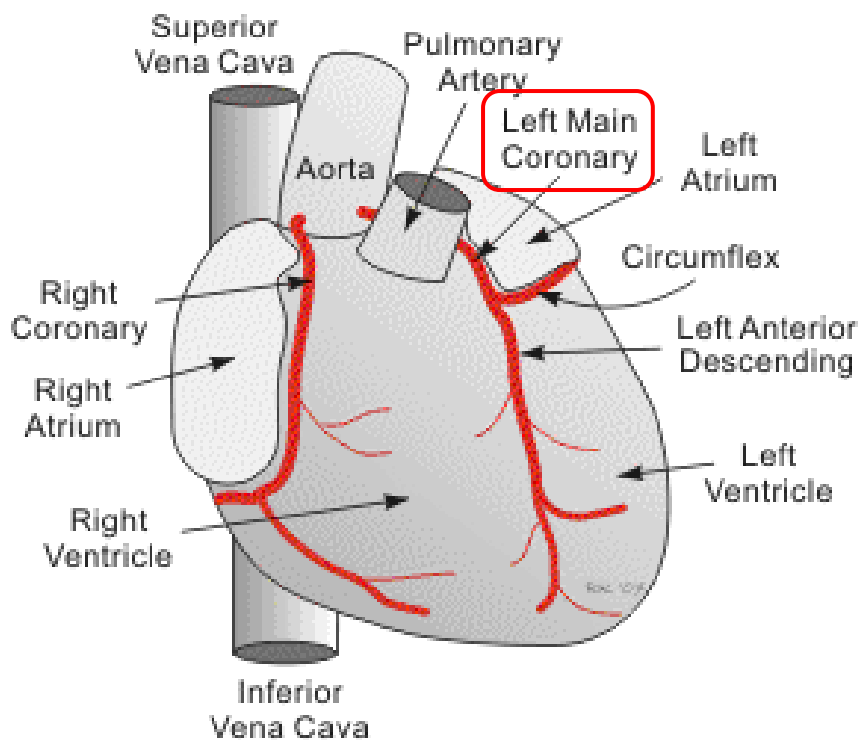


### 1.1.3 Besonderheiten der KHK am ungeschützten linken Hauptstamm (uLMCA)

Bis zu 9% der Patienten mit angiographisch bestätigter koronarer Herzerkrankung weisen signifikante Koronararterienläsionen im linken Hauptstamm auf (Stone et al., 2007). Durchschnittlich versorgt die linke Koronararterie mindestens 75% des Myokards (Stone et al., 2007). Bedenkt man somit die Folgen einer kritischen Verminderung des Blutflusses im linken Hauptstamm, wird deutlich, dass dieses Patientengut ein hochrelevantes therapeutisches Problem darstellt.

Als ‚ungeschützt‘ bezeichnet man eine Hauptstammarterie, die nicht durch einen aortokoronaren Bypass kollateralisiert ist.

Abbildung 10 stellt die Anatomie der Koronararterien, im Besonderen diejenige des ungeschützten linken Hauptstammes (uLMCA), dar.



**Abbildung 10.** Anatomie der Koronararterien (Richard E. Klabunde, 2007). Hervorgehoben ist der linke Hauptstamm.

Zahlreiche Studien haben in der Vergangenheit gezeigt, dass die konservative, medikamentöse Therapie der koronaren Herzerkrankung des Hauptstamms aufgrund ihrer schlechten Prognose mit bis zu 20%iger 1-Jahres- und bis zu 50%iger 7-10-Jahres- Mortalität, einer, zu dieser Zeit noch ausschließlich chirurgischen, Revaskularisation deutlich unterlegen ist (Caracciolo et al., 1995, Emond et al., 1994, Campeau et al., 1978, 1984, 1982).

Die perkutane Intervention am Hauptstamm mittels Ballondilatation wurde als erstes von Andreas Grüntzig im Rahmen der ersten fünf jemals durchgeführten Dilatationen an Koronargefäßen vorgenommen (Gruntzig, 1978).

Die Grenzen dieses Verfahrens wurden jedoch bald durch suboptimale akute Ergebnisse mit einer hohen Rate an periprozeduralen Todesfällen sowie häufigen plötzlichen Gefäßverschlüssen nach dem Eingriff deutlich (O'Keefe et al., 1989). Auf dem Boden dieser Erkenntnis wurde das beschriebene Verfahren rasch verlassen.

Mit der Einführung von Bare-metal Stents (BMS) und der Entwicklung der dualen antithrombozytären Therapie mit Aspirin und Clopidogrel wurde die Sicherheit und somit die Häufigkeit der Anwendung von perkutanen Koronarinterventionen bei der Behandlung von ungeschützten Hauptstammläsionen wesentlich erhöht. Trotzdem blieb die Einsatzmöglichkeit von BMS auch am Hauptstamm wegen hoher Restenoseraten und regelmäßiger Reinterventionsbedürftigkeit beschränkt (Bravata et al., 2007).

In einer kleinen randomisierten Studie wurde PCI mit CABG bei insgesamt 105 Patienten mit uLMCA verglichen, wobei nur 35% der implantierten Stents DES waren. Nach einem Jahr hatten dreimal mehr Patienten aus der PCI Gruppe revaskularisationsbedürftige Restenosen als Patienten aus der CABG Gruppe (Buszman et al., 2008).

Die Einführung von DES hat das Risiko für Restenosen deutlich gesenkt, weswegen sie eine zunehmende Rolle in der Behandlung von zahlreichen Patienten mit verschiedensten koronaren Läsionen spielen. Wie bereits erwähnt haben zahlreiche Studien erst vor Kurzem gezeigt, dass DES mindestens so sicher, jedoch viel effektiver im Bezug auf eine Reduktion des Revaskularisationsbedarfs im Vergleich zu BMS sind (Dibra et al., 2007, Kastrati et al., 2007, Stettler et al., 2007, Stone et al., 2005). Durch dieses Potential könnten sie auch eine angemessene Behandlungsoption für uLMCA Läsionen darstellen.

Trotz der Vielzahl von vergleichenden DES Studien für verschiedenste Läsionstypen wurde zuvor noch keine solche Studie für Patienten mit uLMCA durchgeführt. Ganz im Gegenteil, Patienten mit uLMCA wurden typischerweise häufig von randomisierten klinischen Tests, die auf den Vergleich zwischen PCI und CABG ausgerichtet waren, ausgeschlossen.

## 2 Zielsetzung

---

Die aktuellen Richtlinien empfehlen CABG als Therapie der Wahl bei der KHK des Hauptstammes (Chieffo et al., 2006, Seung et al., 2008, Eagle et al., 2004, Smith et al., 2006).

Chirurgische Behandlungsmethoden wurden über die Jahre im Gegensatz zu den interventionellen Alternativen gut standardisiert (Yeatman et al., 2001, Jonsson et al., 2006). Eine akkurate und vergleichende Evaluation der relativen Leistungsfähigkeit der derzeit für diese Indikation verfügbaren DES könnte zur zukünftigen Optimierung der PCI basierten Strategie beitragen. Diese Optimierung ist Voraussetzung, um eine wirklich aussagekräftige Studie zum Vergleich von PCI und CABG durchführen zu können.

Somit hatte diese Studie, dem wachsenden Interesse an der Erweiterung des Einsatzgebietes von PCI mit DES bei der Behandlung von uLMCA folgend, zum Ziel, die Sicherheit und Effektivität von PES und SES, den beiden nach wie vor sehr häufig eingesetzten Typen dieser Stentart, bei der Behandlung von uLMCA zu vergleichen.

Gezeigt werden sollte, dass nach einer Behandlung einer uLMCA Paclitaxel-eluting Stents den Sirolimus-eluting Stents bei der Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Tod, MI und TLR nicht unterlegen sind.

## 3 Methodik

---

### 3.1 Studienprotokoll

Von Juli 2005 bis Juni 2007 wurden in die Studie Patienten mit dem Nachweis einer Myokardischämie oder klinischen Symptomen einer solchen, bei denen eine  $\geq 50\%$ ige de novo Stenose des linken Hauptstamms bestand, eingeschlossen, sofern sie älter als 18 Jahre waren und ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben hatten.

Die Studie wurde von der Ethikkommission beider beteiligter Zentren (s.u.) bewilligt und nach den Bestimmungen der Declaration of Helsinki sowie der International Conference on Harmonization Good Clinical Practices durchgeführt.

Das Intracoronary Stenting and Antithrombosis Research (ISAR) Center des Deutschen Herzzentrums München war verantwortlich für die Datenerhebung und Überwachung.

Alle in Frage kommenden Patienten wurden darüber informiert, dass der aortokoronare Bypass die momentan empfohlene Revaskularisationsmethode ist und dass die interventionelle Methode mittels DES eine neue, unter Erforschung stehende Therapieoption darstellt. Patienten, die nicht für eine Bypassoperation geeignet waren oder diese ablehnten, wurden für die Teilnahme an der Studie in Betracht gezogen.

#### 3.1.1 Teilnehmende Zentren

Die Studie wurde an zwei Zentren durchgeführt:

1. Deutsches Herzzentrum München, München, Deutschland
2. Erste Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, München, Deutschland

### 3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

#### **Einschlusskriterien:**

1. Patienten älter als 18 Jahre.
2.  $\geq 50\%$ ige de novo Stenose im linken Hauptstamm.
3. CABG von Seiten der Chirurgen (bei hohem Operationsrisiko) oder des Patienten abgelehnt.
4. Vorbehandlung mit einer Clopidogrel Loading Dosis von 600mg.
5. Schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme durch den Patienten oder seinen/ihren gesetzlichen Vertreter.

#### **Ausschlusskriterien:**

1. Stattgehabter ST- Strecken- Hebungsinfarkt (mit einer ST- Strecken Hebung von  $\geq 0.1\text{mV}$  in  $\geq 2$  benachbarten Ableitungen für mindestens 20 Minuten) in den letzten 48 Stunden.
2. Früherer Aortokoronarer Bypass zur Revaskularisierung von LAD und/oder LCx.
3. In- Stent Restenose.
4. Kardiogener Schock.
5. Maligne Vorerkrankungen oder andere Komorbiditäten mit einer Lebenserwartung unter einem Jahr oder mit zu erwartender Protokoll-Non-Compliance.
6. Durchmesser des Hauptstamms  $> 4,5\text{mm}$ .
7. Geplante PCI, 30 Tage vor oder nach Randomisierung.
8. Geplanter elektiver chirurgischer Eingriff, der eine Unterbrechung der Clopidogrel- Therapie in den ersten 6 Monaten nach Einschluss erforderlich macht.
9. Bekannte Allergie auf die Studienmedikation: Clopidogrel, Aspirin, UFH, Sirolimus (Rapamycin), Paclitaxel, Edelstahl oder Cobaltlegierung sowie echte Anaphylaxie nach früherer Exposition mit Kontrastmittel.
10. Schwangerschaft (geplant, bestehend, oder möglich) oder positiver Schwangerschaftstest.
11. Patienten, die bereits an der Studie teilgenommen haben.
12. Patienten, denen es unmöglich ist das Studienprotokoll einzuhalten.

### 3.1.3 Prozeduren vor Studieneinschluss

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden als Kandidaten für die Teilnahme an dieser Studie eingestuft. Eine vollständige Studienaufklärung durch den lokalen Principal Investigator oder seine Vertreter sowie eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder seines rechtlichen Vormundes in diese Studie war vor dem Beginn jeglicher studienspezifischer Maßnahme erforderlich.

Folgende Prozeduren wurden standardmäßig als Teil der klinischen Praxis vor Randomisierung durchgeführt:

1. Anamnese und körperliche Untersuchung inklusive Puls, Blutdruck, Körpergröße und Körpergewicht.
2. 12-Kanal-EKG mit Dokumentation und Interpretation ischämischer Veränderungen.
3. Screening-Aufnahmelabor: Leukozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozytenzahl, Serumkreatinin, Gerinnung (INR, aPTT), Herzenzyme (Kreatinkinase sowie CK-MB Fraktion, Troponin T oder I) sowie für prämenopausale Frauen ein Schwangerschaftstest.
4. Die Verabreichung einer 600mg Loading-Dosis Clopidogrel erfolgte ungeachtet der Tatsache, ob der Patient bereits zuvor mit einer Clopidogreltherapie behandelt wurde oder nicht. Alle anderen kardialen Medikamente wie Betablocker, Nitrate etc. wurden nach dem Ermessen des behandelnden Arztes verabreicht.
5. Eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung und Angiographie des linken Ventrikels wurde nach den konventionellen Standards ausgeführt.

### **3.1.4 Randomisierung**

In jedem teilnehmenden Zentrum erfolgte die Zuteilung zur jeweiligen Behandlungsstrategie mit entweder PES (Taxus, Boston Scientific, Natick, Massachusetts) oder SES (Cypher, Cordis, Johnson & Johnson, New Brunswick, New Jersey) durch blickdichte, versiegelte Umschläge, die eine computergenerierte Randomisierungsnummer enthielten. Diese Zuteilung erfolgte unmittelbar nach der Entscheidung mit einer PCI fortzufahren. Patienten, die alle Einschluss- und keine der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden in der Reihenfolge, in der sie sich für die Studie qualifizierten, randomisiert. Die Patienten wurden gleichmäßig auf die beiden Behandlungsgruppen verteilt.

Diese Gruppen wurden anschließend simultan beobachtet. Patienten wurden ab dem Zeitpunkt der Randomisierung als Teilnehmer der Studie klassifiziert und somit in der intention to treat Analyse berücksichtigt. Bei Patienten, die mehr als einen Stent bei multiplen Läsionen benötigten, wurde der gleiche, randomisiert ermittelte Stenttyp in allen Läsionen implantiert. Zudem war auch die Verwendung von mehr als einem Stent innerhalb einer Läsion erlaubt.

### **3.1.5 Prä- und periinterventioneller Verlauf**

Sofort nach der Entscheidung für eine Intervention erhielten die Patienten entweder 500mg Aspirin intravenös oder Heparin intravenös oder intraarteriell bis zu einer Gesamtmenge von 140 U/kg Körpergewicht oder aber Bivalirudin (einen intravenösen Bolus von 0.75 mg/kg vor der Intervention, gefolgt von einer Infusion mit 1.75 mg/kg/h während des Eingriffs). GP IIb/IIIa Inhibitoren wurden je nach Ermessen des behandelnden Arztes verabreicht.

SES waren in den Größen 2.25, 2.5, 2.75, 3.0 und 3.5mm sowie in den Längen 8, 13, 18, 23, 28 und 33mm erhältlich.

PES dagegen standen in den Größen 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 und 5.0mm sowie in den Längen 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32mm zur Verfügung.

Die angewandte Stenting Technik lag in der Hand des behandelnden Arztes. Die Anwendung von zwei Stents in der ‚Culotte‘ Technik mit abschließender kissing balloon Dilatation war bei Läsionen in der distalen Bifurkation jedoch die bevorzugte Methode.



Informationen über die Stenting- und anschließende Dilatationsstrategie wurden in elektronischen Case Report Forms (CRFs) dokumentiert.

### **3.1.6 Postinterventioneller Verlauf**

Nach der Intervention erhielten alle Patienten 150mg Clopidogrel für die ersten 3 Tage, gefolgt von 75mg Clopidogrel auf Dauer. Aspirin wurde in einer täglichen Dosis von 200mg auf unbestimmte Zeit, andere kardiale Medikamente (wie beispielsweise Betablocker, ACE- Hemmer, Statine etc.) hingegen je nach Einschätzung des behandelnden Arztes verordnet.

## **3.2 Patientennachsorge**

### **3.2.1 Nachsorge während des Klinikaufenthaltes**

#### **Laborchemische Untersuchungen**

Blutproben wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach Randomisierung alle 8 Stunden, im weiteren Klinikaufenthalt schließlich täglich entnommen um den Verlauf folgender Werte zu beobachten:

**Herzenzyme:** CK, CK-MB und Troponin T oder I.

**Blutbild:** Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten.

#### **Klinisches Monitoring**

Elektrokardiographische Untersuchungen wurden täglich bis zur Entlassung durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden in den CRF- Bögen festgehalten.

### **3.2.2 Poststationäre Nachsorge**

Alle Patienten wurden nach 30 Tagen, nach 12 Monaten sowie anschließend jährlich telefonisch oder ambulant kontaktiert oder nachbeobachtet.

Nach sechs bis neun Monaten wurde eine Koronarangiographie zur stationären Reevaluation empfohlen.

#### **Telefonische bzw. ambulante Nachbetreuung**

Die durch das ISAR-Team durchgeführten Befragungen zielten besonders auf den poststationären Verlauf der Beschwerden ab. Konkret wurden neu oder wiederholt aufgetretene Episoden von Angina pectoris Beschwerden, allgemeine Belastbarkeit des Patienten sowie jegliche aufgetretene Komplikationen erfragt.

Besonderes Augenmerk wurde zudem auf eine regelmäßige und korrekte Medikamenteneinnahme gelegt, im Speziellen auf Compliance, Therapieabbruch, Regimeänderungen durch den betreuenden Arzt sowie aufgetretene Nebenwirkungen.

Eine grob orientierende Allgemeinanamnese bezogen auf unter Umständen vorhandene Vorerkrankungen und daraus resultierenden Behandlungen sowie Krankenhausaufenthalten wurde ebenfalls erhoben und dokumentiert.

Bei klinischen Anzeichen auf pathologische kardiologische Symptome wurde den Patienten eine umgehende klinische, laborchemische und elektrokardiographische Untersuchung angeraten.

Alle erlangten und als relevant eingestuften Daten wurden von spezialisiertem Personal des Datenkoordinationszentrums in eine eigens für diesen Zweck ausgerichtete Datenbank eingetragen.

### **Vorgehen beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen (AEs)**

Als kardiale Komplikationen von besonderer Wichtigkeit und Schwere wurden Tod, Myokardinfarkt, Apoplex, Stentthrombose und Revaskularisation der Zielläsion (TLR) eingestuft.

Auch nichtkardiologische Ereignisse mit ambulanter oder stationärer Therapie, deren Auftreten mit der kardiologischen Therapie assoziiert zu sein schienen, wurden weiterverfolgt. Im Fokus stand hierbei im Besonderen das Auftreten von Blutungen während des Krankenhausaufenthaltes sowie ein Bluttransfusionsbedarf.

Alle aufgetretenen AEs mussten binnen 24 Stunden mittels eines ausgefüllten AE Formulars an das Koordinationszentrum in München gemeldet werden. Jede dieser Komplikationen wurde bis zu ihrer Beseitigung oder Klärung nachverfolgt und mit allen vorhanden Informationsquellen (EKGs, Laborwerten, Herzkatherteruntersuchungen sowie Anamnesen und körperliche Untersuchungen) belegt. Die angeforderten Arztbriefe und sonstigen Befunde wurden im ISAR Team ausgewertet und dokumentiert.

Ein geblindetes Komplikationskomitee (EAC) beurteilte alle aufgetretenen AEs und klassifizierte diese.

## **Angiographische Untersuchung**

Sechs bis neun Monate nach Studieneinschluss wurde ein Termin zur erneuten Kontroll- Herzkatheteruntersuchung empfohlen.

Ausgangs-, postinterventionelles und Kontroll- Angiogramm wurden digitalisiert und gesondert im quantitativen angiographischen Hauptlabor des ISAR Centers, München, Deutschland, mit einem automatischen Randerkennungs- System (CMS version 7.1, Medis Medical Imaging Systems, Leiden, the Netherlands) von zwei unabhängigen, erfahrenen und gegenüber dem Behandlungsregime verblindeten Fachpersonen ausgewertet.

Quantitative Analysen wurden im Bereich des linken Hauptstamms durchgeführt, wobei diese anatomische Region festgelegt wurde als zwischen dem Ostium des Hauptstammes und dem Ende des 5mm langen, proximalen Segments von LAD, LCx und Ramus intermedius liegend. Letzterer wurde allerdings nur mit einbezogen, sofern sein Durchmesser mehr als 2mm betrug.

Die Hauptstammstenose wurde als ‚ostial‘ (maximal 3mm vom Hauptstammostium entfernt), ‚midshaft‘ (Stenose befindet sich im mittleren Teil der LMCA, wobei die Arterie eindeutig mindestens 3mm vor der Bifurkation nicht mehr befallen ist) oder als ‚distal‘ (Stenose beinhaltet den distalen Teil der LMCA inklusive der Bifurkation oder Trifurkation mit Befall der LAD, LCx und, sofern vorhanden, des Ramus intermedius) klassifiziert.

### **3.3 Endpunkte**

Der primäre Endpunkt dieser Studie war definiert als das Auftreten von ‚MACE‘ (Major Adverse Cardiac Events), d.h. die kombinierte Inzidenz von Tod (jeder Ursache), Myokardinfarkt und dringlicher Zielgefäßrevaskularisierung (TVR mittels PCI oder Bypass-OP), innerhalb des ersten Jahres nach Randomisierung.

Der sekundäre Endpunkt wurde festgelegt als das Auftreten einer angiographisch in der sechs bis neun Monats- Nachsorge nachgewiesenen,  $\geq 50\%$ igen Restenose im linken Hauptstammbereich.

## 3.4 Definitionen

### Tod

Der primäre Endpunkt beinhaltet Tod jeglicher Ursache. Zusätzlich wurde die genaue Todesursache bestimmt, welche nach standardisierten Definitionen eingeteilt wurde (Cutlip et al., 2007).

### ***Kardiale Todesursache***

Die Todesursache wurde als kardial deklariert wenn eines der folgenden Gegebenheiten zutraf:

1. Jeder Tod in Folge eines vorhergehenden kardialen Ereignisses wie beispielsweise Myokardinfarkt, Arrhythmie oder kardiogener Schock.
2. Unbeobachteter Tod sowie Tod unbekannter Ursache.
3. Tod infolge von Komplikationen des Eingriffs sowie in Folge zusätzlich durchgeführter Behandlungen.

### ***Vaskuläre Todesursache***

Durch nicht koronare, vaskuläre Ursachen bedingter Tod wie Tod durch cerebrovaskuläre Erkrankung, Lungenembolie, rupturiertes Aortenaneurysma, Aneurysmadissektion oder andere vaskuläre Erkrankungen.

### ***Nichtkardiale Todesursache***

Tod, der nicht auf eine kardiale oder vaskuläre Ursache (wie oben definiert) zurückgeführt werden kann wie beispielsweise Tod aufgrund von Infektion, Tumorerkrankungen, Sepsis, pulmonaler Ursache, Unfall, Suizid oder Trauma.

## **Klassifikation von Angina pectoris**

**(nach CCS=CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY)**

### ***Klasse I***

Normale körperliche Aktivität (wie z.B. Gehen oder Treppen steigen) verursacht keine Angina pectoris. Sie tritt nur bei schwerer körperlicher Arbeit auf.

### ***Klasse II***

Geringe Einschränkungen bei normaler körperlicher Aktivität. Angina pectoris tritt bei schnellem Treppensteigen oder Gehen, Bergaufgehen oder postprandialen Aktivitäten, bei Kälte oder Wind, unter emotionalem Stress oder während den Morgenstunden nach dem Aufwachen bzw. bei Gehstrecken über 200m auf der Ebene oder ab mehr als einem Stockwerk in normaler Geschwindigkeit und unter normalen Bedingungen auf.

### ***Klasse III***

Spürbare Einschränkungen der normaler körperlichen Aktivität. Angina pectoris tritt ab einer Gehstrecke von weniger als 200m auf der Ebene oder beim Erklimmen von weniger als einem Stockwerk bei normalen Bedingungen und in normaler Geschwindigkeit auf.

### ***Klasse IV***

Unfähigkeit jegliche körperliche Aktivitäten ohne Beschwerden auszuführen. Angina pectoris tritt bereits in Ruhe oder bei leichter körperlicher Betätigung auf.



## **Myokardinfarkt**

Vorhandensein neuer signifikanter Q-Wellen und/oder eine Erhöhung des CK-MB Wertes (bzw. des CK Wertes sofern letztgenannter nicht verfügbar war) auf mindestens den doppelten Wert der oberen Normgrenze in nicht weniger als zwei Blutproben.

## **Stentthrombose**

Klassifizierung erfolgt nach der Definition von ARC (Academic Research Consortium) (Cutlip et al., 2007):

### ***Evidenzniveau:***

*Definitiv:* Vorhandensein eines akuten Koronarsyndroms mit angiographischem oder autoptischem Nachweis eines Thrombus oder einer Okklusion.

*Wahrscheinlich:* Jeder unerklärte Tod innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff oder akuter Myokardinfarkt, der die Zielgefäßgegend beinhaltet, jedoch ohne angiographische Bestätigung bleibt.

*Möglich:* Alle ungeklärten Todesfälle, die mindestens 30 Tage nach dem Eingriff stattfinden.

### ***Zeitliche Klassifikation:***

*Akut:* Innerhalb 24 Stunden nach PCI.\*

*Subakut:* Zwischen einem und 30 Tagen nach PCI.\*

*Spät:* Zwischen einem Monat und einem Jahr nach PCI.#

*Sehr spät:* Über ein Jahr nach PCI.#

\* Akute und subakute werden auch als frühe Stentthrombosen bezeichnet (0-30 Tage nach Intervention).

# Beinhaltet sowohl ‚primäre‘ als auch ‚sekundäre‘ späte Stentthrombosen; unter ‚sekundärer‘ Stentthrombose versteht man eine Stentthrombose nach TLR.

## **Mehrgefäßerkkrankung**

Signifikante Stenosen (>50% Lumeneinengung) in  $\geq 2$  Hauptkoronararterien

## **NYHA Klassifikation der Herzinsuffizienz**

### ***Klasse I***

Keine Beschwerden bei normaler körperlicher Aktivität, normale alltägliche Belastbarkeit ist nicht eingeschränkt.

### ***Klasse II***

Beschwerden bei schwerer körperlicher Belastung, leichte Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens; In Ruhe oder bei leichter körperliche Betätigung ist der Patient symptomfrei.

### ***Klasse III***

Deutliche Einschränkung bei den Aktivitäten des täglichen Lebens, Beschwerdefreiheit nur in Ruhe.

### ***Klasse IV***

Beschwerden auch in Ruhe.

## **Nikotinkonsum**

### ***Raucher :***

Zigarettenraucher innerhalb der letzten 6 Monate.

### ***Nicht-Raucher:***

Niemals praktizierter, regelmäßiger Zigarettenkonsum sowie gemäß WHO-Definition auch Ex-Raucher mit einer Abstinenz von mehr als 10 Jahren.

### ***Ex-Raucher:***

Kein Nikotinkonsum mehr seit mindestens 6 Monaten und  $\leq 10$  Jahren.

## **Diabetes mellitus**

Festzuhalten bei Patienten unter Behandlung mit Insulin oder mit einer oralen antidiabetischen Medikation bei Aufnahme, sowie bei solchen mit diagnostiziertem Diabetes mellitus unter diätetischer Einstellung, bei denen die Dokumentation eines pathologischen Nüchternblutzuckerwertes oder Glukosetoleranztestes basierend auf den Kriterien der WHO vorliegt.

## **Positive Familienanamnese bezüglich Koronarer Herzerkrankung**

Angina pectoris, Myokardinfarkt oder plötzlicher Tod unklarer Ursache vor dem 55. Lebensjahr eines männlichen Blutsverwandten ersten Grades (Vater, Bruder oder Sohn) oder eines weiblichen Blutsverwandten ersten Grades vor dem 65. Lebensjahr.

## **Hypercholesterinämie**

Eine der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:

1. Gesamtcholesterin unbehandelt  $> 240$  mg/dl.
2. Bereits durchgeführte Therapie mit einem lipidsenkenden Medikament.

**Binäre Restenoserate**

Anteil der Patienten, die eine angiographische, binäre Restenose, definiert als eine durch quantitative Koronarangiographie bestätigte Einengung des Gefäßdurchmessers von  $\geq 50\%$  in der Hauptstammregion, aufweisen.

**Late Lumen Loss**

Differenz zwischen dem minimalen Lumendurchmesser (MLD) nach PCI und dem MLD bei der Rekoronarangiographie.

**In Segment Area**

Stentbereich sowie 5mm proximal und 5mm distal davon.

**Risikoklassifizierung**

Patienten mit einem Parsonnet score  $>15$  oder einem EuroSCORE  $\geq 6$  (Parsonnet et al., 1989, Michel et al., 2003) wurden als Hochrisikogruppe für einen chirurgischen Eingriff eingestuft.

**Tabelle 1. (Initialer) Parsonnet score** (vgl. Parsonnet et al., 1989, Gabrielle et al., 1997).

<b>Risikofaktor</b>	<b>Gewichtung (Punkte)</b>
Weibliches Geschlecht	1
Krankhaftes Übergewicht (>1,5*Idealgewicht)	3
Diabetes	3
Hypertonie (systolischer Wert >140mmHg)	3
Ejektionsfraktion	
• ≥50%	0
• 30-49%	2
• <30%	4
Alter in Jahren	
• 70-74	7
• 75-79	12
• >80	20
Reoperation	
• Erste	5
• Zweite	10
Präoperative intraaortale Ballonpumpe	20
Linksventrikuläres Aneurysma	5
Notoperation nach PTCA oder Katheterkomplikationen	10
Dialysepflichtigkeit (Peritoneal- oder Hämodialyse)	10
Katastrophaler Zustand (akuter struktureller Defekt, kardiogener Schock, akutes Nierenversagen)	10-50
Andere seltene Umstände (Paraplegie, Schrittmacher, schweres Asthma, kongenitale Herzfehlbildung beim Erwachsenen)	2-10
Mitralklappenchirurgie	5
Mitralklappenchirurgie und Pulmonalvenendruck ≥60mmHg	6
Aortenklappenchirurgie	5
Aortenklappenchirurgie und Druckgradient >120mmHg	7
CABG zur Zeit des Klappenersatzes	2

**Tabelle 2. EuroSCORE** (vgl. Michel et al., 2003).

<b>Risikofaktor</b>	<b>Gewichtung (Punkte)</b>
Alter	1 pro 5 Jahre bei >60
Weibliches Geschlecht	1
Serum Creatinin > 200µmol/l	2
Extrakardiale Arteriopathie	2
Lungenerkrankung	1
Neurologische Dysfunktion	2
Vorangegangene OP am Herzen	3
Akute Endokarditis	3
Präoperativ kritischer Status	3
Instabile Angina pectoris	2
Ejektionsfraktion	
• 30-50%	1
• <30%	3
Kürzlich stattgehabter MI	2
Systolischer Pulmonalarteriendruck >60mmHg	2
Notoperation	2
Ventrikuläre Septumruptur	4
Alles außer isolierter CABG	2
Thorakale Aorten Chirurgie	2

### 3.5 Statistische Analyse

Unter der Annahme eines einseitigen Alphalevels von 0.05, einer Power von 80%, einer Rate des primären Endpunktes von 20% bei SES basierend auf so beschriebenen Ergebnissen für DES bei Patienten mit ähnlichen Charakteristika (Chieffo et al., 2005) und einem Grenzwert der Nicht-Unterlegenheit von PES von 8% wurde eine benötigte Probengröße mit 302 Patienten pro Gruppe berechnet, die mit 607 eingeschlossenen Patienten (302 in der PES Gruppe und 305 in der SES Gruppe) erreicht wurde.

Es wurden präspezifizierte Subgruppenanalysen von Patienten mit Diabetes mellitus und solchen mit einem hohen Operationsrisiko nach dem Parsonnet- und EuroSCORE, durchgeführt.

Alle Analysen wurden auf der Basis des intention- to- treat Prinzips erstellt. Das bedeutet, dass alle Berechnungen auf den Behandlungsgruppen, so wie sie randomisiert wurden, beruhten.

Die Daten wurden als Häufigkeiten und Prozentangaben für kategorische Variablen sowie als Mittelwert plus/minus Standardabweichung oder als Median (mit Interquartilbereich) für kontinuierliche Variablen präsentiert.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden für die kategorischen Daten mit dem Chi- Quadrat- Test und dem exakten Fisher- Test, für die kontinuierlichen Daten hingegen mit Hilfe des Student- t Tests bewertet.

Überlebenszeitanalysen wurden durch die Kaplan- Meier Methode erhoben und mittels des log- rank- Tests auf Signifikanz und Relatives Risiko im Bezug auf Unterschiede zwischen den Überlebensparametern überprüft.

Die Hypothese der Nicht- Unterlegenheit wurde nur für den primären Endpunkt in der Gesamtpopulation geprüft. Hierbei wurde ein einseitiger *P*- Wert <0.05 als signifikant gewertet. Bei zweiseitigen Tests zeigte ein *P*- Wert <0.05 Signifikanz an.

Für alle Analysen wurde die statistische Software S-PLUS Version 4.5 (S-PLUS, Insight Corp.<sup>®</sup>, Seattle, Washington) verwendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Baseline Charakteristika der Studienpopulation

Zwischen Juli 2005 und Juni 2007 wurden insgesamt 607 Patienten, die sich einer PCI an einer Läsion am ungeschützten Hauptstamm unterzogen haben, eingeschlossen und randomisiert zu einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt.

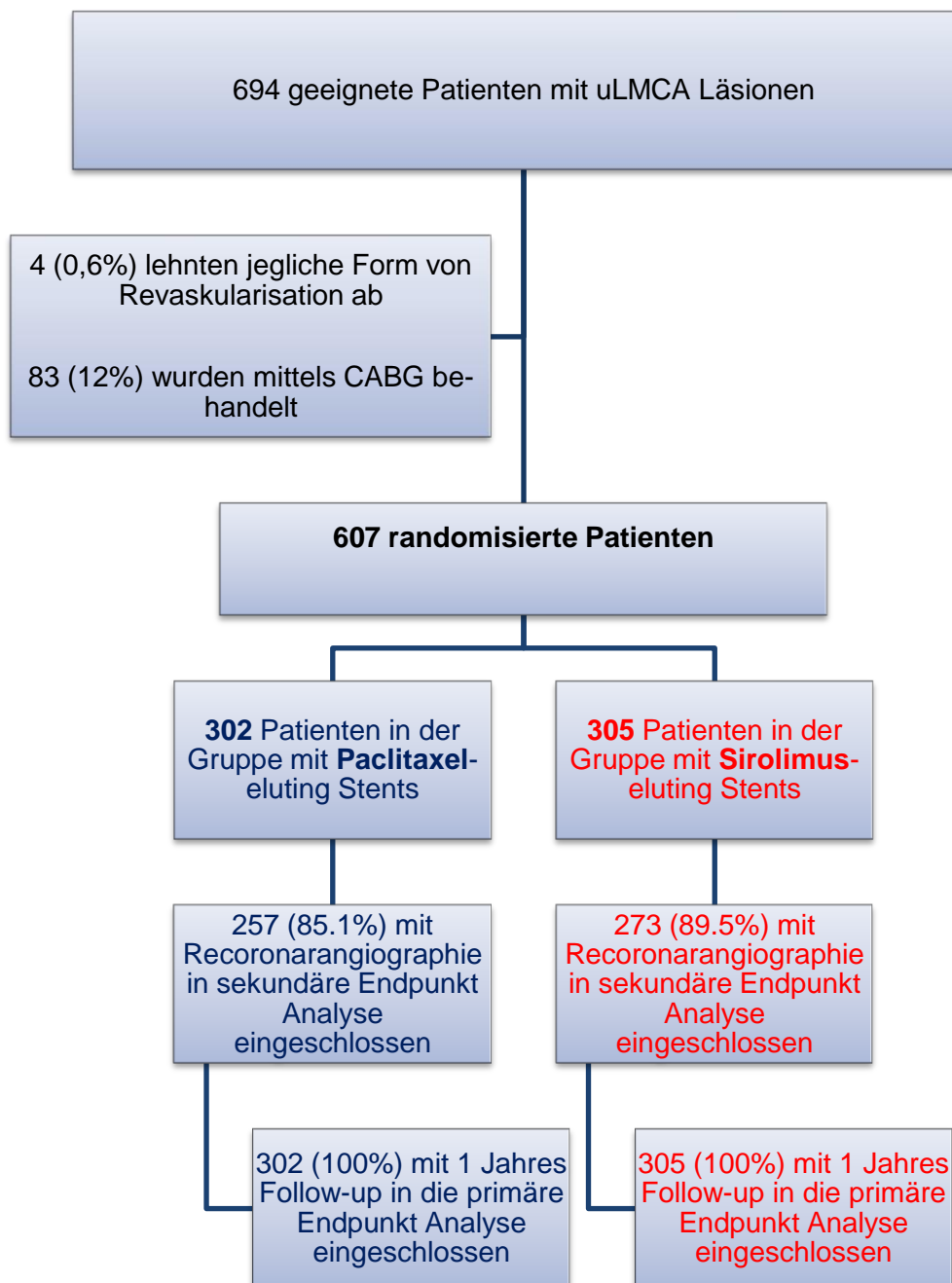


Abbildung 11. Ablaufdiagramm der Studie



Tabelle 3 zeigt die Baseline Charakteristika der Patienten, die in beiden Gruppen ähnlich verteilt waren.

Ein Viertel der Patienten waren weiblich und ca. 30% litten unter Diabetes mellitus. Die Hälfte der Patienten in beiden Gruppen stellte sich mit einem akuten Koronarsyndrom vor.

Der Anteil der Hochrisikogruppe bezüglich Operationen war in beiden Gruppen vergleichbar: Ein Parsonnet score >15 lag bei 35% der Patienten in der PES Gruppe vor und bei 29.2% derer in der SES Gruppe ( $P=0.12$ ), ein EuroSCORE  $\geq 6$  entsprechend bei 37% in der erst- und 31.8% in der zweitgenannten Gruppe ( $P=0.17$ ).

Die Therapie bei Entlassung war in beiden Gruppen nahezu identisch, ca. 95% der Patienten wurden mit Statinen und Betablockern behandelt.

**Tabelle 3.** Baseline Charakteristika und Therapie bei Entlassung.

	<b>PES (n=302)</b>	<b>SES(n=305)</b>	<b>P-Wert</b>
Alter	68.8 ± 10.1	69.3 ± 9.34	0.74
Weibliches Geschlecht	77 (25)	62 (20)	0.13
Arterielle Hypertonie	210 (70)	209 (69)	0.79
Hypercholesterinämie	237 (78)	229 (75)	0.32
Diabetes mellitus	90 (30)	86 (28)	0.66
• Insulinpflichtig	31 (10)	23 (8)	0.24
• Orale Antidiabetika	42 (14)	41 (13)	0.87
• Diätetisch	17 (6)	22 (7)	0.43
Raucher	31 (10)	30 (10)	0.86
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	27.0 ± 4.1	27.1 ± 3.8	0.74
Akutes Koronarsyndrom	132 (44)	121 (40)	0.31
Vorheriger Myokardinfarkt	77 (25)	84 (28)	0.57
Vorangegangene PCI	139 (46)	153 (50)	0.31
Serumkreatinin (mg/dl)	1.08 ± 0.81	1.06 ± 0.52	0.81
Bösartige Tumorerkrankung	30 (9.9)	31 (10.2)	0.92
Parsonnet score	12.8 ± 9.8	12.0 ± 9.1	0.42
EuroSCORE	4.7 ± 3.4	4.4 ± 3.2	0.25
Therapie bei Entlassung			
• Statine	288 (95)	291 (95)	0.99
• ACE Hemmer	263 (87)	261 (86)	0.59
• AT1 Rezeptorblocker	33 (11)	39 (13)	0.48
• Betablocker	296 (98)	298 (98)	0.79

Die Daten sind als Mittelwert ± SD bzw. als Anzahl angegeben. Die Werte in Klammern sind Prozentangaben.

Anhand von Tabelle 4 wird deutlich, dass die beiden Gruppen auch hinsichtlich der Interventionscharakteristika vergleichbar waren.

Zwei Drittel der Studienpopulation wies eine Dreifäßerkrankung auf und bei ca. 15% war die dominante RCA okkludiert.

Dreiundsechzig Prozent der Patienten in beiden Gruppen stellten sich mit einer distal gelegenen Stenose in beiden Gruppen vor.

Die Implantation des zugeteilten Stents war bei allen Patienten erfolgreich.

In Bezug auf die Interventionstechnik konnten keine Unterschiede beobachtet werden: 50% der Patienten beider Gruppen erhielten ein einfaches Stenting, Culotte Stenting wiederum wurde bei 49% in der PES und 48% in der SES Gruppe angewendet ( $P=0.89$ ).

Sechsendsechzig Prozent der Patienten mit distalen Läsionen wurden mit zwei Stents versorgt, mit 98% die eindeutig dominierende Technik in dieser Gruppe war jene nach Culotte. Abschließende Dilatation mittels ‚Kissing Balloon‘ wurde bei 50% aller, jedoch bei 90% der Patienten mit zwei Stents angewendet.

Die direktionale koronare Atherektomie fand in weniger als 1% der Fälle Anwendung. Intravaskulärer Ultraschall wurde in dieser Studie nicht verwendet, weder während des Eingriffs noch bei der Nachsorge.

Zusätzliche Interventionen an mindestens einer Läsion außerhalb des Hauptstammes waren bei 63 Patienten (21%) in der PES Gruppe und bei 65 Patienten (21%) in der SES Gruppe ( $P=0.89$ ) nötig.

**Tabelle 4.** Angiographische und Prozedurale Charakteristika.

	<b>PES (n=302)</b>	<b>SES (n=305)</b>	<b>P-Wert</b>
LVEF (%)	53.4 ± 12.8	54.4 ± 12.5	0.68
Durchmesser des linken Hauptstammes (mm)	3.83 ± 0.56	3.78 ± 0.55	0.20
Koronararteriendominanz			0.56
• Rechts	236 (78)	224 (80)	
• Links	41 (14)	33 (11)	
• Ausgeglichen	25 (8)	28 (9)	
Dreigefäßerkrankung	213 (71)	225 (74)	0.37
Stenosierte RCA	41 (14)	46 (15)	0.60
Trifurkationsmorphologie	75 (25)	74 (24)	0.85
Lokalisation der Läsion am Hauptstamm			0.82
• Ostial	37 (12)	33 (11)	
• Midshaft	74 (25)	79 (26)	
• Distal	191 (63)	193 (63)	
Stenting Technik			0.89
• Einfaches Stenting	148 (49)	154 (51)	
• T- Stenting	5 (2)	4 (1)	
• Culotte Stenting	149 (49)	147 (48)	
Kissing balloon Technik	152 (50)	151 (50)	0.84
Intraaortale Ballonpumpe	4 (1)	4 (1)	0.99
Verabreichung von Abciximab	26 (9)	33 (11)	0.34
Verabreichung von Bivalirudin	46 (15)	50 (16)	0.69

Die Daten sind als Mittelwert ± SD bzw. als Anzahl angegeben. Die Werte in Klammern sind Prozentangaben.

## 4.2 Primäre und sekundäre Endpunkte

### 4.2.1 Klinische Ergebnisse

Eine Übersicht der klinischen Endpunkte zu den verschiedenen Nachsorgezeiten gibt Tabelle 5.

Bei einem Patienten in der PES Gruppe trat 10 Tage nach der Intervention unter dualer antithrombozytärer Therapie eine definitive Stentthrombose auf, was einer Inzidenz von 0.3% in dieser Gruppe entspricht. In der SES Gruppe hingegen lag die Inzidenz mit zwei Patienten mit definitiver Stentthrombose (drei und 10 Tage nach Intervention) ebenfalls unter dualer antithrombozytärer Therapie bei 0.7% ( $P=0.57$ ). Alle 3 Ereignisse waren mit ST-Strecken-Hebungsinfarkten und anschließendem Tod vergesellschaftet, in zwei Fällen nach erfolgreicher und in einem nach missglückter Rekanalisation.

Lediglich ein plötzlicher Todesfall in der SES Gruppe 19 Tage nach Einschluss wurde als ein Fall von wahrscheinlicher Stentthrombose gewertet.

Das klinische Follow-up nach  $12 \pm 1$  Monaten war bei allen Patienten vollständig.

Bei der 30-Tages Nachsorge konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich Tod, Myokardinfarkt, Apoplex und wiederholter Revaskularisation festgestellt werden. Die Inzidenz des kombinierten primären Endpunkts aus Tod, Myokardinfarkt und TLR konnte mit 13.6% (95% Confidenzintervall [CI]: 12.2%, 20.4%) in der PES und mit 15.8% (95% CI: 10.2%, 18.1%) in der SES Gruppe beziffert werden. Das entspricht einem Unterschied von -2.2% mit einem oberen 95% CI von +2.7%. Demzufolge konnte die Nullhypothese der Unterlegenheit von PES auf dem festgelegten Signifikanzniveau von 0.05 verworfen werden ( $P<0.001$ ). Zugehörigkeit zur PES Gruppe war somit mit einem Relativen Risiko (RR) den primären Endpunkt zu erreichen von 0.85 (95% CI: 0.56, 1.29) assoziiert. Veranschaulicht wird dieses Ergebnis in Abbildung 12.

Nach einem Jahr traten in der PES Gruppe die Ereignisse Tod bei 5.0%, Myokardinfarkt bei 5.0% und Apoplex bei 1.7% der Patienten auf. Im Vergleich dazu lagen die Inzidenzen in der SES Gruppe bei 6.6% für Tod, 4.6% für MI und 1.0% für Apoplex. Das kumulative Auftreten dieser drei Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar: 9.6% in der PES und 10.2% in der SES Gruppe (RR: 0.95 (95% CI: 0.57, 1.57);  $P=0.83$ ).

Nach zwei Jahren waren keine Unterschiede in den Kaplan-Meier Schätzungen bezüglich der schwerwiegenden Ereignisse zu beobachten.

So traten in der PES Gruppe die Ereignisse Tod bei 10.4%, MI bei 5.4% und Apoplex bei 2.1% der Patienten auf, in der SES Gruppe waren 8.7%, 4.6% und 1.5% der Patienten von oben genannten Ereignissen betroffen. Vier Patienten in jeder Gruppe (1.3%) erlitten einen Q-Wellen Myokardinfarkt.

Die kumulative Inzidenz von Tod oder MI betrug 14.5% in der PES und 11.7% in der SES Gruppe (RR: 1.20 (95% CI: 0.76, 1.90);  $P=0.43$ ). Die kombinierte Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt oder Apoplex belief sich auf 15.9% in der PES und 12.3% in der SES Gruppe (RR: 1.25 (95% CI: 0.81, 1.94);  $P=0.34$ ). Auch bei der Betrachtung des kumulativen Auftretens der Kombination aus Tod, MI und TLR war kein Unterschied zwischen den Gruppen feststellbar: 21.3% der Patienten mit PES und 20.6% der Patienten mit SES erreichten diesen Endpunkt (RR: 1.01 (95% CI: 0.70, 1.44);  $P=0.96$ ). Drei Patienten aus jeder Studiengruppe mussten sich einer Bypassoperation wegen symptomatischer Restenosierung unterziehen. Auch Zielläsionsrevaskularisierungen (TLR) traten mit 9.2% in der PES und 10.7% in der SES Gruppe vergleichbar häufig auf (RR: 0.82 (95% CI: 0.48, 1.40);  $P=0.47$ ).

Weitere Stentthrombosen wurden nach den ersten 30 Tagen nicht mehr beobachtet. Eine Übersicht über die Ereignisraten beider Gruppen in den zwei Beobachtungsjahren bieten Abbildungen 13 und 14.

**Tabelle 5.** Klinische Ergebnisse nach 30 Tagen, einem Jahr und zwei Jahren.

	<b>PES</b> (n=302)	<b>SES</b> (n=305)	<b>RR (95% CI)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>30 Tage</b>				
• Definitive Stentthrombose	1 (0.3)	2 (0.7)	0.50 (0.04, 5.29)	0.57
• Wahrscheinliche Stentthrombose	0	1		0.32
• Tod	3 (1.0)	5 (1.6)	0.60 (0.14, 2.49)	0.48
• MI	13 (4.3)	11 (3.6)	1.19 (0.54, 2.66)	0.66
• Apoplex	2 (0.6)	1 (0.3)	2.02 (0.19, 21.27)	0.56
• CABG	0	0		
• Wiederholte PCI	1 (0.3)	2 (0.7)	0.50 (0.04, 5.29)	0.57
• TLR	1 (0.3)	2 (0.7)	0.50 (0.04, 5.29)	0.57
• Tod oder MI	15 (5.0)	14 (4.6)	1.08 (0.52, 2.24)	0.83
• Tod, MI oder Apoplex	17 (5.6)	15 (4.9)	1.14 (0.57, 2.29)	0.70
• Tod, MI oder TLR	15 (5.0)	14 (4.6)	1.08 (0.52, 2.24)	0.83
<b>1 Jahr</b>				
• Tod	15 (5.0)	20 (6.6)	0.74 (0.38, 1.45)	0.39
• MI	15 (5.0)	14 (4.6)	1.08 (0.52, 2.24)	0.83
• Apoplex	5 (1.7)	3 (1.0)	1.67 (0.40, 6.90)	0.47
• CABG	3 (1.0)	2 (0.7)	1.48 (0.25, 8.78)	0.66
• Wiederholte PCI	16 (5.5)	23 (7.8)	0.67 (0.36, 1.27)	0.23
• TLR	19 (6.5)	23 (7.8)	0.81 (0.44, 1.47)	0.49
• Tod oder MI	26 (8.7)	29 (9.5)	0.90 (0.53, 1.53)	0.71
• Tod, MI oder Apoplex	29 (9.6)	31 (10.2)	0.95 (0.57, 1.57)	0.83
• Tod, MI oder TLR	41 (13.6)	48 (15.8)	0.85 (0.56, 1.28)	0.44

## 2 Jahre

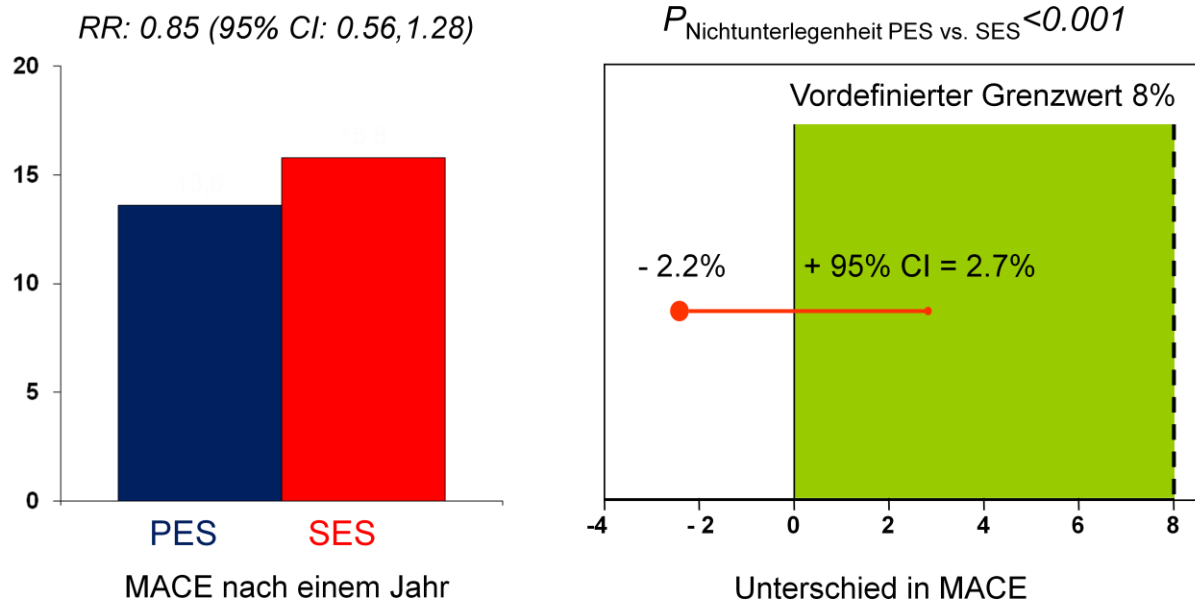
---

• Tod	28 (10.4)	25 (8.7)	1.14 (0.66, 1.95)	0.64
• MI	16 (5.4)	14 (4.6)	1.15 (0.56, 2.36)	0.69
• Apoplex	6 (2.1)	4 (1.5)	1.52 (0.43, 5.34)	0.51
• CABG	3 (1.0)	3 (1.0)	1.00 (0.20, 4.97)	>0.99
• Wiederholte PCI	22 (8.2)	30 (10.7)	0.68 (0.36, 1.27)	0.23
• TLR	25 (9.2)	30 (10.7)	0.82 (0.48, 1.40)	0.47
• Tod oder MI	40 (14.5)	34 (11.7)	1.20 (0.76, 1.90)	0.43
• Tod, MI oder Apoplex	44 (15.9)	36 (12.3)	1.25 (0.81, 1.94)	0.31
• Tod, MI oder TLR	59 (21.3)	60 (20.6)	0.98 (0.70, 1.44)	0.96

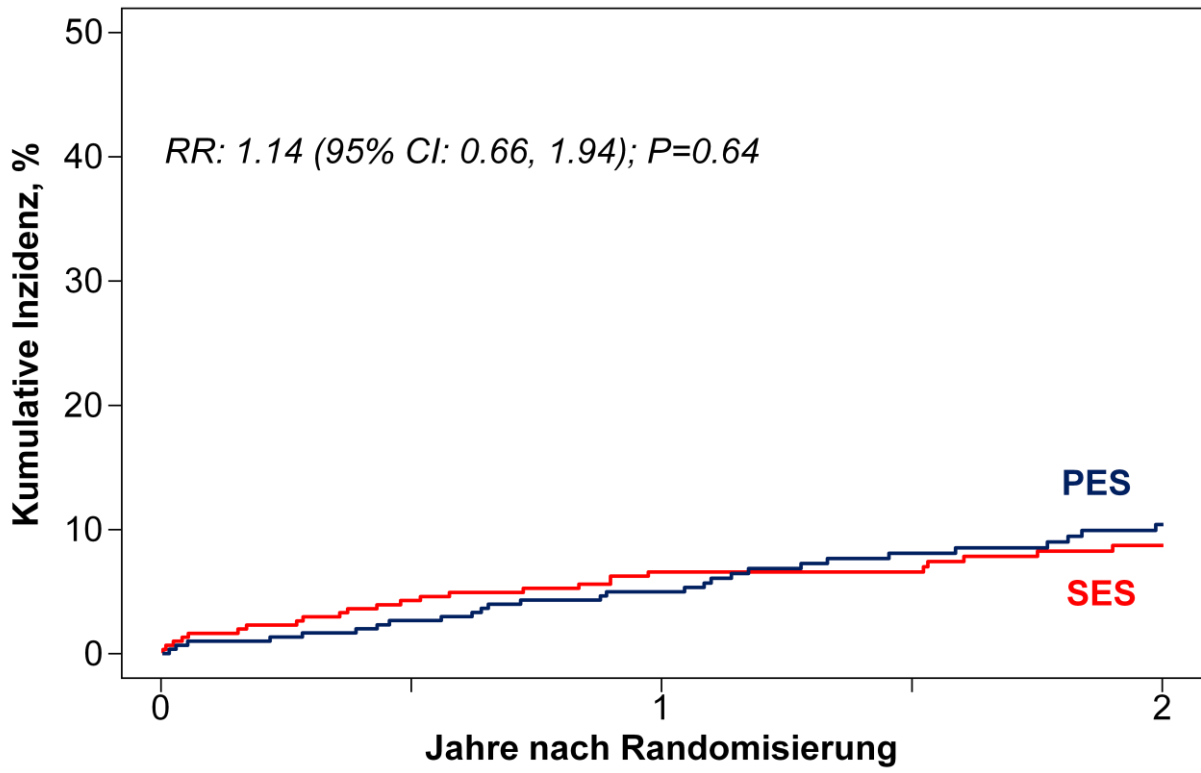
---

*Die Daten sind als Anzahl der Ereignisse angegeben. Die Werte in Klammern entsprechen Prozentangaben.*

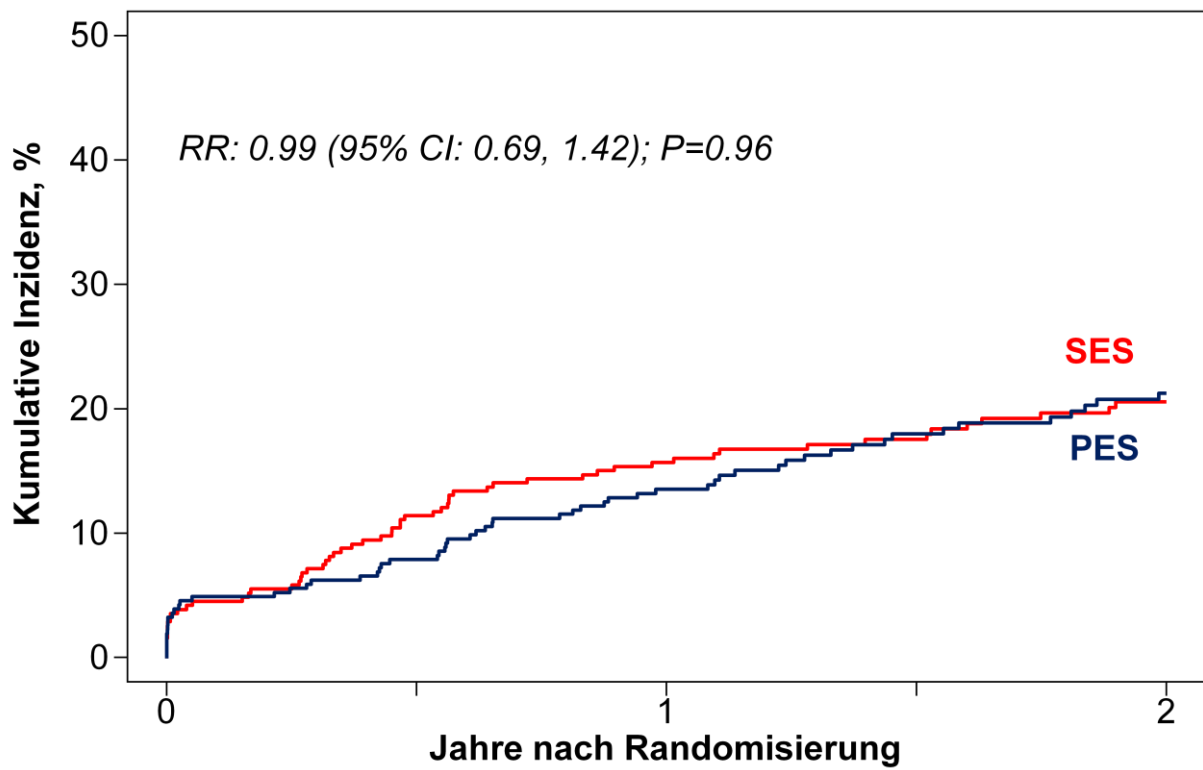




**Abbildung 12.** Primärer Endpunkt (MACE) nach einem Jahr. Die Nullhypothese konnte mit  $P < 0.001$  verworfen werden.



**Abbildung 13.** Mortalität nach 2 Jahren.



**Abbildung 14.** 2-Jahres-Inzidenz von Tod, MI oder Reintervention (MACE).

#### **4.2.2 Angiographische Ergebnisse**

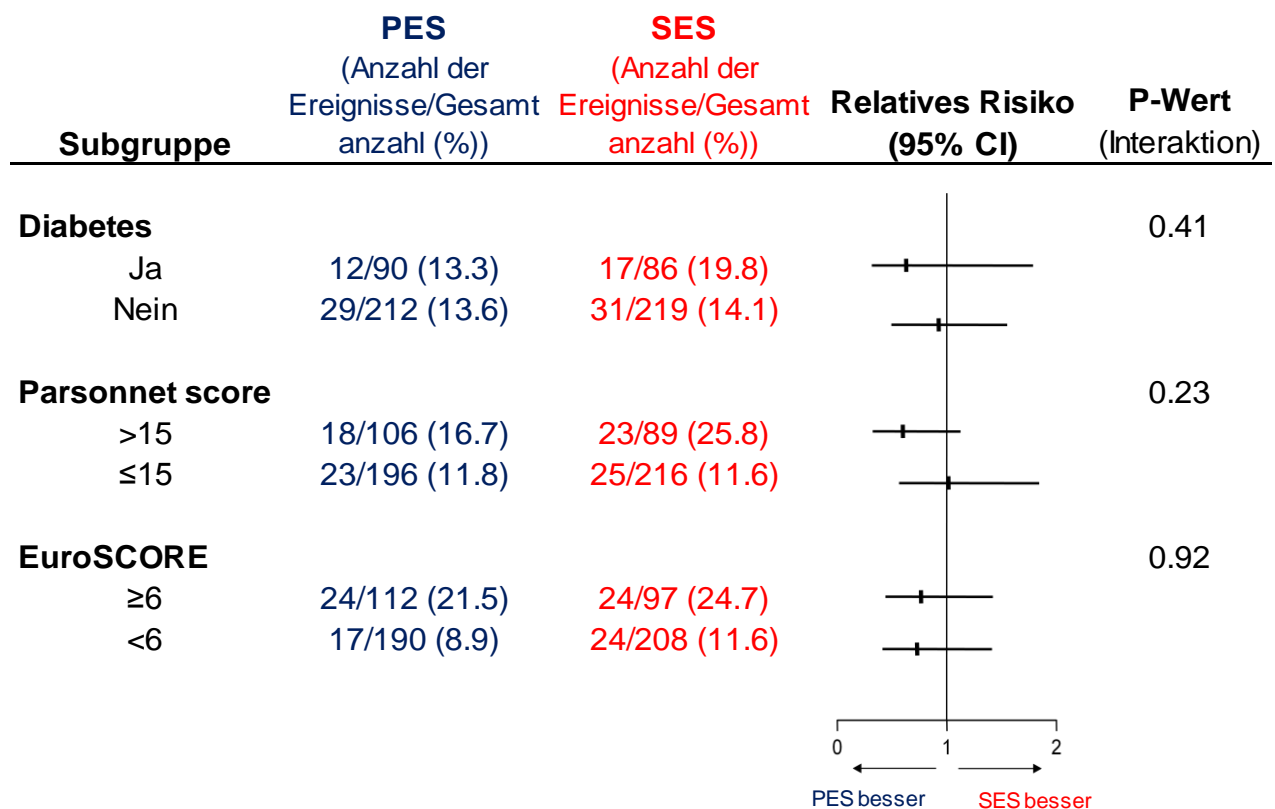
Das durchschnittliche Intervall bis zur Rekoronarangiographie betrug 196 Tage mit einem Interquartilbereich von 141 bis 214 Tage. Dieser Herzkatheteruntersuchung unterzogen sich insgesamt 257 (85.1%) Patienten aus der PES und 273 (89.5%) aus der SES Gruppe ( $P=0.10$ ).

Die Inzidenz der binären angiographischen Restenose zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen. So trat dieser als sekundärer Endpunkt der Studie definierte Fall in der PES Gruppe bei 16.0% (41 von 257) der Patienten, in der SES bei 19.4% (53 von 273) auf (RR: 0.82 (95% CI: 0.57, 1.19);  $P=0.30$ ). Die Restenose war bei allen Patienten der SES Gruppe und bei allen bis auf einen Patienten in der PES distal lokalisiert. Bei dem Patienten ohne distale Lokalisation befand sich die Gefäßverengung ostial.

### 4.3 Subgruppenanalyse

Eine Übersicht über die präspezifizierte Subgruppenanalyse gibt Abbildung 15.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus trat der primäre Endpunkt bei 13.3% in der PES und bei 19.8% in der SES Gruppe auf (RR: 0.65 (95% CI: 0.31, 1.36);  $P=0.26$ ). Studienteilnehmer mit einem Parsonnet score > 15 erreichten zu 16.7% in der PES und zu 25.8% in der SES Gruppe den primären Endpunkt (RR: 0.62 (95% CI: 0.27, 1.40);  $P=0.25$ ), solche mit einem Euro SCORE  $\geq 6$  zu 21.5% in der PES und zu 24.7% in der SES Gruppe (RR: 0.81 (95% CI: 0.46, 1.43);  $P=0.47$ ).



**Abbildung 15.** Subgruppenanalyse: 1 Jahres Ergebnisse für Inzidenz und Relatives Risiko des Primären Endpunktes (Tod, MI, TLR). Relatives Risiko: PES im Vergleich mit SES mit 95%igem Konfidenzintervall.

## 5 Diskussion

---

Diese Studie weist zwei einzigartige Charakteristika auf: Sie ist die bislang größte randomisierte Studie, die speziell auf die interventionelle Behandlung von uLMCA Läsionen abzielt und die erste vergleichende Beurteilung für diesen Läsionstyp, die zwei verschiedene, bei anderen Arten von KHK häufig angewendete DES Typen ins Visier nimmt. Das Fehlen einer dritten, mit CABG behandelten Studiengruppe schränkt den Vergleich zu dieser Behandlungsoption, die momentan noch immer die weit verbreitetste Anwendung bei uLMCA Läsionen findet, offenkundig ein. Die Hauptergebnisse der vorliegenden Studie sind, dass die Intervention mittels DES mit einer exzellenten Erfolgsrate während des Eingriffs assoziiert ist und dass DES sicher und effektiv in einer großen Kohorte relativ unselektierter Patienten mit einer KHK am Hauptstamm angewendet werden können. Zudem konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des klinischen Ergebnisses zwischen den beiden Behandlungsgruppen, der PES und der SES Gruppe, gefunden werden.

Basierend auf den Ergebnissen einer auf eine Teilmenge von 91 Patienten mit einer KHK am ungeschützten Hauptstamm beschränkten Subgruppenanalyse der randomisierten ‚Veterans Administration Coronary Bypass Surgery Cooperative‘ Studie (Takaro et al., 1982) und den 10-Jahres-Follow-up Daten von 10 Patienten mit uLMCA Erkrankung, die in einer Metaanalyse von sieben randomisierten Studien eingeschlossen waren (Yusuf et al., 1994), ist die Bypassoperation nach den heutigen Richtlinien (Eagle et al., 2004) die Standardtherapie für diese Form der KHK.

Die Anwendung von PCI war auf Notfall- oder palliative Indikationen in klinischen Situationen, die als ungeeignet für Operationen betrachtet wurden, beschränkt. Zudem macht die Präferenz der uLMCA Erkrankung für Lokalisationen nahe der Bifurkation die perkutane Koronarintervention für die interventionellen Kardiologen unabhängig von der angewandten Technik zu einer echten Herausforderung (Valgimigli et al., 2006). In unserer Studie stellten sich zwei Drittel der Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung vor, mehr als 60% wiesen distal gelegene Läsionen auf und bei 50% musste eine zweifache Stentimplantation mittels Culotte- Technik angewendet werden. Trotzdem verlief die Stentimplantation bei allen Patienten

erfolgreich und eine Ballonpumpe zur intraaortalen Gegenpulsation musste nur äußerst selten zum Einsatz kommen.

Eine Erhöhung der periinterventionellen thrombotischen Komplikationen und der Rate eines erniedrigten Koronarflusses wurde beim Einsatz von DES an Bifurkationsläsionen beschrieben (Biondi-Zoccai et al., 2005). Dieser unerwünschte Effekt war in unserer Studie nicht zu beobachten. Die systematische Anwendung einer 600mg Dosis von Clopidogrel vor dem Eingriff könnte eine plausible Erklärung dafür darstellen.

Die niedrige Inzidenz von definitiven und wahrscheinlichen Stentthrombosen in unserer und früheren Studien (Chieffo et al., 2008) unterstreicht die Langzeitsicherheit von DES bei uLMCA Läsionen. Desweiteren müssen die Mortalitätsraten von 1.3% nach 30 Tagen, 5.8% nach einem Jahr und 9.5% nach zwei Jahren den Vergleich mit jenen, die bei CABG Behandlungen vom selben Indikationsgebiet beobachtet werden konnten, nicht scheuen. So haben ältere, retrospektive Bypass-Studien Mortalitätsraten zwischen 1.7% und 7.0% im Krankenhaus und zwischen 6.0% und 14.0% nach einem Jahr gezeigt (Beauford et al., 2005, d'Allonnes et al., 2002, Holm et al., 2004). In der kürzlich publizierten MAIN-COMPARE Studie ('Revascularisation for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty versus Surgical Revascularisation') lag die Dreijahres- Mortalität bei den 1138 Patienten, die sich einer Bypassoperation unterzogen, bei 8.3% (Seung et al., 2008, Jones, 2008). Somit sind auch hier die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit letztgenannten vergleichbar, besonders wenn man beachtet, dass das Patientengut in der MAIN-COMPARE Studie jünger war (62 vs. 69 Jahre), seltener einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte aufwies (15% vs. 27%), eine bessere LV-Funktion hatte (62% vs. 54%) und seltener unter sowohl Mehrgefäßerkrankungen (60% vs. 72%) als auch unter distalen Läsionen (52% vs. > 60%) als unsere Studienpopulation litt. Zudem ist eine Mortalitätsrate von 12% bei Hochrisiko Patienten bezüglich Operationen ebenfalls sehr ähnlich zu kürzlich veröffentlichten Daten (Rademacher et al., 2008, Biondi-Zoccai et al., 2008).

Ungeachtet der Güte der Langzeitergebnisse nach PCI, die bezüglich der harten Sicherheitsendpunkte wie Mortalität, Tod und Apoplex vergleichbar mit denen nach Bypassversorgung sind, bleibt die Häufigkeit der nötigen wiederholten Revaskularisationen ein brisantes Thema bei der PCI Technik (Hlatky and Bravata, 2008). Große randomisierte Studien haben die überwältigende Evidenz für eine konsequente Reduktion von Restenoserraten und dem Bedarf an wiederholter Revaskularisation durch den Einsatz von PES und SES (in einer Größenordnung von 70% bis 80%) im Vergleich zu BMS bei Läsionen außerhalb des Hauptstammes geliefert (Stone et al., 2005, Moses et al., 2003). Die einzige randomisierte Studie, die Paclitaxel-eluting Stents mit Bare-metal Stents bei Patienten mit uLMCA Läsionen zuvor verglichen hat, zeigte eine Revaskularisationsrate von 2% in der PES Gruppe im Gegensatz zu einer 16%igen Rate in der BMS Gruppe (Erglis et al., 2007). Eine systematische Metaanalyse mit mehr als 1200 Patienten mit uLMCA Läsionen deckte eine niedrige Revaskularisationsrate von 6.5% bei einer im Mittel 10 Monate nach PCI durchgeführter Nachsorge auf (Biondi-Zoccai et al., 2008). Andere Untersuchende wiederum haben über kumulative TLR Raten von 18.8% nach einem und 20.7% nach drei Jahren berichtet (Lee et al., 2007). Insgesamt belief sich die kumulative Zweijahresinzidenz für TLR in unserer Studie auf 10% (wobei CABG nur bei 1% der Patienten durchgeführt wurde), ein Ergebnis, das die Effektivität von DES bei KHK am ungeschützten Hauptstamm unterstreicht. Der Einfluss der Stenttechnik auf das anschließende Restenoserrisiko ist für uLMCA Läsionen nicht bekannt. Die Ergebnisse dieser Studie könnten somit eventuell nicht auf andere Situationen, in denen abweichende Techniken zur Behandlung von Läsionen am ungeschützten Hauptstamm angewendet werden, übertragbar sein.

Interessanterweise ließ sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied im Restenoserrisiko zwischen den beiden DES Gruppen zeigen. Einige andere Studien und Metaanalysen an Läsionen außerhalb des Hauptstammes haben hingegen ein höheres Restenosierungsrisiko für die Behandlung mit PES ergeben (Dibra et al., 2005, Kastrati et al., 2005). Der Unterschied könnte durch den größeren Gefäßdurchmesser des linken Hauptstammes erklärbar sein, der ein höheres Maß an neointimaler Proliferation tolerieren könnte ohne dass diese zu einer Lumenobstruktion führt (Mauri et al., 2005). Einen zusätzlichen Faktor könnte die Tatsache darstellen, dass PES mit größeren Durchmessern als SES vorliegen, was



für die großen Hauptstammarterien sicherlich von Vorteil ist. Eingeräumt werden sollte die Tatsache, dass der Einschluss in die vom Protokoll geforderte Rekoronarangiographie die TLR Raten in beiden Gruppen überbewerten könnte. Nichtsdestotrotz sollte diese Follow- up Angiographie als ein wichtiges vorsorgliches Instrument zur zeitgerechten Behandlung einer asymptomatischen Restenose des Hauptstammes betrachtet werden, das besonders in Anbetracht der immer noch limitierten Erfahrungen mit DES im Hauptstammbereich seine Berechtigung erhält.

Von Bedeutung ist die Tatsache, dass sich die kombinierte Rate unerwünschter klinischer Ergebnisse in unserer Studie nicht wesentlich von derjenigen unterscheidet, die in Subgruppen von Patienten mit uLMCA Läsionen oder Dreigefäßerkrankungen, welche im Rahmen der randomisierten, prospektiven, multizentrischen SYNTAX- Studie [The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery] (Ong et al., 2006) entweder mit PES (Taxus) oder CABG therapiert wurden. Insgesamt wurden 1800 Patienten in die randomisierten Gruppen eingeschlossen, von denen ca. 40% aus jeder Gruppe eine KHK am Hauptstamm aufwiesen.

Der primäre Endpunkt (MACCE) der SYNTAX- Studie wurde signifikant häufiger in der PCI Gruppe erreicht (17.8% vs. 12.4%;  $P=0.002$ ), ein Ergebnis, das insbesondere auf die erhöhte Revaskularisationsrate in dieser Gruppe (13.5% vs. 5.9%,  $P<0.001$ ) zurückzuführen war. Die Raten für Tod und MI waren in den beiden Behandlungsgruppen ähnlich, zu einem Apoplex kam es signifikant häufiger in der CABG Gruppe (2.2% vs. 0.6%;  $P=0.003$ ).

Die Subgruppenanalyse, die in dieser Studie allerdings nur als Hypothesengenerierend gewertet werden kann, ergab für die LMCA Gruppe nach einem Jahr keinen signifikanten Unterschied zwischen der PCI und der CABG Gruppe (15.8% vs. 13%,  $P=0.44$ ), obwohl auch hier die Rate an Revaskularisationen in der interventionellen Gruppe signifikant erhöht war (11.8% vs. 6.5%;  $P=0.02$ ).

Eine Bewertung der Ergebnisse nach dem SYNTAX Score (Sianos et al., 2005) zeigte in der PCI Gruppe signifikant erhöhte Werte der definierten ‚major adverse events‘ bei Patienten mit hohem ( $\geq 33$ ) SYNTAX Score im Vergleich zu denen mit niedrigem (0-22) oder mittleren (23-32) Werten ( $P=0.002$  bei hohem vs. niedrigem Score und  $P=0.04$  bei hohem vs. mittleren Score). Im Gegensatz dazu konnten in der CABG Gruppe keine Unterschiede zwischen diesen Untergruppen gefunden werden.

So favorisiert die SYNTAX Studie aufgrund der 1- Jahres- Ergebnisse zwar die Fortführung der CABG als Therapie der Wahl bei KHK am Hauptstamm und/oder Dreifäßerkrankung, stellt jedoch auch die Abhängigkeit der Vorteile der Bypassoperation gegenüber der PCI vom SYNTAX Score dar und räumt zudem die Tendenz zur Nichtunterlegenheit der PCI bei KHK am Hauptstamm ein (Serruys et al., 2009).

Die Ereignisrate unserer Studie liegt unterhalb derer der SYNTAX- Studie. Dadurch, dass diese Rate jedoch niedriger als erwartet ausfiel, wird die Power der vorliegenden Studie zwangsläufig reduziert. Dennoch stellt die ISAR-Left-Main-Studie die bis dahin größte randomisierte Studie dar, die der interventionellen Behandlung der KHK am ungeschützten Hauptstamm gewidmet ist.

## 6 Zusammenfassung

---

### Hintergrund

Bis zu 9% der Patienten mit angiographisch bestätigter koronarer Herzerkrankung weisen signifikante Koronararterienläsionen im linken Hauptstamm auf. Da die linke Koronararterie durchschnittlich mindestens 75% des Myokards versorgt, stellt dieses Patientengut ein erhebliches therapeutisches Problem dar.

Die Richtlinien empfehlen die Bypassversorgung (CABG) als Therapie der Wahl bei der Behandlung von Läsionen am ungeschützten linken Hauptstamm (uLMCA), wobei die chirurgischen Methoden im Vergleich zu den interventionellen über die Jahre gut standardisiert wurden.

Sowohl für Paclitaxel- (PES) als auch für Sirolimus-eluting Stents (SES) konnte in der Vergangenheit eine Reduktion der Restenoseraten im Vergleich zu Baremetal Stents (BMS) bei verschiedensten Formen der KHK gezeigt werden. Einige Studien favorisieren hierbei jedoch durch ihre noch niedrigeren Restenoseraten die SES bei der Behandlung von Stenosierungen außerhalb des Hauptstammes.

### Zielsetzung

Ziel dieser Studie war es PES mit SES bezüglich Sicherheit und Effektivität bei der Verwendung an uLMCA Läsionen zu vergleichen.

### Methodik

Es wurden insgesamt 607 Patienten in diese randomisierte Studie eingeschlossen, wobei 302 Patienten zur PES Gruppe (Taxus, Boston Scientific, Natick, Massachusetts) und 305 Patienten zur SES Gruppe (Cypher, Cordis, Johnson & Johnson, New Brunswick, New Jersey) zugeteilt wurden. Als primärer Endpunkt wurde die kombinierte Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt (MI) und Zielläsionsrevaskularisierung (TLR) nach einem Jahr festgelegt. In der Follow-up Angiographie nachgewiesene Restenose in der LMCA Gegend wurde als sekundärer Endpunkt der Studie definiert.

## **Ergebnisse**

Nach einem Jahr betrug die kumulative Inzidenz von Tod, MI und TLR 13.6% in der PES und 15.8% in der SES Gruppe (RR: 0.85 (95% CI: 0.56, 1.29);  $P=0.44$ ). Ein Patient in der PES Gruppe (0.3%) und zwei Patienten in der SES Gruppe (0.7%) erlitten eine definitive Stentthrombose ( $P=0.57$ ). Die Mortalität nach zwei Jahren belief sich auf 10.7% in der PES und 8.7% in der SES Gruppe (RR: 1.14 (95% CI: 0.66, 1.95);  $P=0.64$ ). Angiographische Restenosen kamen bei 16.0% der Patienten in der PES und bei 19.4% in der SES Gruppe vor (RR: 0.82 (95% CI: 0.57, 1.19);  $P=0.30$ ).

Auch in der präspezifizierten Subgruppenanalyse von Patienten mit Diabetes mellitus und solchen mit einem hohen Operationsrisiko (nach dem Parsonnet- und Euro-Score) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen verzeichnet werden.

## **Schlussfolgerung**

Die Anwendung von Drug-eluting Stents (DES) in uLMCA Läsionen in einem relativ unselektierten Patientengut ist eine gut durchführbare, sichere und effektive Behandlungsoption. Zwei erprobte und häufig verwendete DES Typen, der Paclitaxel- und der Sirolimus- eluting Stent, liefern vergleichbare klinische und angiographische Ergebnisse in dieser wichtigen Patientengruppe.

## 7 Literaturverzeichnis

---

- 1) 1982. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet*, 2, 1173-80.
- 2) 1984. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. *N Engl J Med*, 311, 1333-9.
- 3) Bauters, C., Hubert, E., Prat, A., Bougrimi, K., Van Belle, E., Mcfadden, E. P., Amouyel, P., Lablanche, J. M. & Bertrand, M. 1998. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, 31, 1291-8.
- 4) Beauford, R. B., Saunders, C. R., Lunceford, T. A., Niemeier, L. A., Shah, S., Karanam, R., Prendergast, T., Burns, P., Sardari, F. & Goldstein, D. J. 2005. Multivessel off-pump revascularization in patients with significant left main coronary artery stenosis: early and midterm outcome analysis. *J Card Surg*, 20, 112-8.
- 5) Biondi-Zoccai, G. G., Lotrionte, M., Moretti, C., Meliga, E., Agostoni, P., Valgimigli, M., Migliorini, A., Antoniucci, D., Carrie, D., Sangiorgi, G., Chieffo, A., Colombo, A., Price, M. J., Teirstein, P. S., Christiansen, E. H., Abbate, A., Testa, L., Gunn, J. P., Burzotta, F., Laudito, A., Trevi, G. P. & Sheiban, I. 2008. A collaborative systematic review and meta-analysis on 1278 patients undergoing percutaneous drug-eluting stenting for unprotected left main coronary artery disease. *Am Heart J*, 155, 274-83.
- 6) Biondi-Zoccai, G. G., Sangiorgi, G. M., Chieffo, A., Vittori, G., Falchetti, E., Margheri, M., Barbagallo, R., Tamburino, C., Remigi, E., Briguori, C., Iakovou, I., Agostoni, P., Tsagalou, E., Melzi, G., Michev, I., Airoldi, F., Montorfano, M., Carlino, M. & Colombo, A. 2005. Validation of predictors of intraprocedural stent thrombosis in the drug-eluting stent era. *Am J Cardiol*, 95, 1466-8.
- 7) Bravata, D. M., Gienger, A. L., McDonald, K. M., Sundaram, V., Perez, M. V., Varghese, R., Kapoor, J. R., Ardehali, R., Owens, D. K. & Hlatky, M. A. 2007. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary

- interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med*, 147, 703-16.
- 8) Buszman, P. E., Kiesz, S. R., Bochenek, A., Peszek-Przybyla, E., Szkrobka, I., Debinski, M., Bialkowska, B., Dudek, D., Gruszka, A., Zurakowski, A., Milewski, K., Wilczynski, M., Rzeszutko, L., Buszman, P., Szymshal, J., Martin, J. L. & Tendera, M. 2008. Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol*, 51, 538-45.
  - 9) Camenzind, E., Steg, P. G. & Wijns, W. 2007. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*, 115, 1440-55; discussion 1455.
  - 10) Campeau, L., Corbara, F., Crochet, D. & Petitclerc, R. 1978. Left main coronary artery stenosis: the influence of aortocoronary bypass surgery on survival. *Circulation*, 57, 1111-5.
  - 11) Caracciolo, E. A., Davis, K. B., Sopko, G., Kaiser, G. C., Corley, S. D., Schaff, H., Taylor, H. A. & Chaitman, B. R. 1995. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation*, 91, 2325-34.
  - 12) Centers for Disease Control and Prevention. 2009. *Compressed Mortality File* [Online]. Available: <http://wonder.cdc.gov/mortSQL.html> [Accessed September,13 2010].
  - 13) Centers for Medicare and Medicaid Services. 2006. *Health Care Financing Review* [Online]. Available: <http://www.cms.gov/MedicareMedicaidStatSupp/downloads/2007Table5.5b.pdf> [Accessed September, 13 2010].
  - 14) Chieffo, A., Morici, N., Maisano, F., Bonizzoni, E., Cosgrave, J., Montorfano, M., Airoldi, F., Carlino, M., Michev, I., Melzi, G., Sangiorgi, G., Alfieri, O. & Colombo, A. 2006. Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis: a single-center experience. *Circulation*, 113, 2542-7.
  - 15) Chieffo, A., Park, S. J., Meliga, E., Sheiban, I., Lee, M. S., Latib, A., Kim, Y. H., Valgimigli, M., Sillano, D., Magni, V., Zoccai, G. B., Montorfano, M., Airoldi, F., Rogacka, R., Carlino, M., Michev, I., Lee, C. W., Hong, M. K., Park, S. W., Moretti, C., Bonizzoni, E., Sangiorgi, G. M., Tobis, J., Serruys, P.

- W. & Colombo, A. 2008. Late and very late stent thrombosis following drug-eluting stent implantation in unprotected left main coronary artery: a multicentre registry. *Eur Heart J*.
- 16) Chieffo, A., Stankovic, G., Bonizzoni, E., Tsagalou, E., Iakovou, I., Montorfano, M., Airolidi, F., Michev, I., Sangiorgi, M. G., Carlino, M., Vitrella, G. & Colombo, A. 2005. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation*, 111, 791-5.
  - 17) Cohen, B. 2010. *Drug-Eluting Stents Safe and Effective for Treatment of In-Stent Restenosis* [Online]. Available: [http://www.ptca.org/news/2010/0210\\_ISR.html](http://www.ptca.org/news/2010/0210_ISR.html) [Accessed September, 10 2010].
  - 18) Cutlip, D. E., Windecker, S., Mehran, R., Boam, A., Cohen, D. J., Van Es, G. A., Steg, P. G., Morel, M. A., Mauri, L., Vranckx, P., Mcfadden, E., Lansky, A., Hamon, M., Krucoff, M. W. & Serruys, P. W. 2007. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*, 115, 2344-51.
  - 19) D'allonnes, F. R., Corbineau, H., Le Breton, H., Leclercq, C., Leguerrier, A. & Daubert, C. 2002. Isolated left main coronary artery stenosis: long term follow up in 106 patients after surgery. *Heart*, 87, 544-8.
  - 20) Dibra, A., Kastrati, A., Alfonso, F., Seyfarth, M., Perez-Vizcayno, M. J., Mehilli, J. & Schömig, A. 2007. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 49, 616-23.
  - 21) Dibra, A., Kastrati, A., Mehilli, J., Pache, J., Schühlen, H., Von Beckerath, N., Ulm, K., Wessely, R., Dirschinger, J. & Schömig, A. 2005. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*, 353, 663-70.
  - 22) Drachman, D. E., Edelman, E. R., Seifert, P., Groothuis, A. R., Bornstein, D. A., Kamath, K. R., Palasis, M., Yang, D., Nott, S. H. & Rogers, C. 2000. Neointimal thickening after stent delivery of paclitaxel: change in composition and arrest of growth over six months. *J Am Coll Cardiol*, 36, 2325-32.
  - 23) Eagle, K. A., Guyton, R. A., Davidoff, R., Edwards, F. H., Ewy, G. A., Gardner, T. J., Hart, J. C., Herrmann, H. C., Hillis, L. D., Hutter, A. M., Jr., Lytle, B. W., Marlow, R. A., Nugent, W. C., Orszulak, T. A., Antman, E. M.,

- Smith, S. C., Jr., Alpert, J. S., Anderson, J. L., Faxon, D. P., Fuster, V., Gibbons, R. J., Gregoratos, G., Halperin, J. L., Hiratzka, L. F., Hunt, S. A., Jacobs, A. K. & Ornato, J. P. 2004. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol*, 44, e213-310.
- 24) Emond, M., Mock, M. B., Davis, K. B., Fisher, L. D., Holmes, D. R., Jr., Chaitman, B. R., Kaiser, G. C., Alderman, E. & Killip, T., 3rd 1994. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*, 90, 2645-57.
- 25) Erglis, A., Narbute, I., Kumsars, I., Jegere, S., Mintale, I., Zakke, I., Strazdins, U. & Saltups, A. 2007. A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 50, 491-7.
- 26) Fischman, D. L., Leon, M. B., Baim, D. S., Schatz, R. A., Savage, M. P., Penn, I., Detre, K., Veltri, L., Ricci, D., Nobuyoshi, M. & Et Al. 1994. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, 331, 496-501.
- 27) Ford, E. S. & Capewell, S. 2007. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol*, 50, 2128-32.
- 28) Fox, C. S., Evans, J. C., Larson, M. G., Kannel, W. B. & Levy, D. 2004. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 110, 522-7.
- 29) Gabrielle, F., Roques, F., Michel, P., Bernard, A., De Vicentis, C., Roques, X., Brenot, R., Baudet, E. & David, M. 1997. Is the Parsonnet's score a good predictive score of mortality in adult cardiac surgery: assessment by a French multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 11, 406-14.
- 30) Gamat, G. 2007. *TAXUS® Stent System Expiration Date Extended to 18 Months by USFDA* [Online]. Available:



[http://www.pharmagazette.com/2007/01/taxus\\_stent\\_system\\_expiration.html](http://www.pharmagazette.com/2007/01/taxus_stent_system_expiration.html)

[Accessed September, 10 2010].

- 31) Gruntzig, A. 1978. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*, 1, 263.
- 32) Heron, M., Hoyert, D. L., Murphy, S. L., Xu, J., Kochanek, K. D. & Tejada-Vera, B. 2009. Deaths: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep*, 57, 1-134.
- 33) Hlatky, M. A. & Bravata, D. M. 2008. Stents or surgery? New data on the comparative outcomes of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*, 118, 325-7.
- 34) Holm, F., Lubanda, J. C., Semrad, M., Rohac, J., Vondracek, V., Miler, I., Vanek, I., Golan, L. & Aschermann, M. 2004. [Main clinical and surgical determinants of in-hospital mortality after surgical revascularization of left main coronary artery stenosis: 2 year retrospective study (1998-1999)]. *J Mal Vasc*, 29, 89-93.
- 35) Holmes, D. R., Jr., Vlietstra, R. E., Smith, H. C., Vetrovec, G. W., Kent, K. M., Cowley, M. J., Faxon, D. P., Gruentzig, A. R., Kelsey, S. F., Detre, K. M. & Et Al. 1984. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol*, 53, 77C-81C.
- 36) Joner, M., Finn, A. V., Farb, A., Mont, E. K., Kolodgie, F. D., Ladich, E., Kutys, R., Skorija, K., Gold, H. K. & Virmani, R. 2006. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*, 48, 193-202.
- 37) Jones, R. H. 2008. Percutaneous intervention vs. coronary-artery bypass grafting in left main coronary disease. *N Engl J Med*, 358, 1851-3.
- 38) Jonsson, A., Hammar, N., Nordquist, T. & Ivert, T. 2006. Left main coronary artery stenosis no longer a risk factor for early and late death after coronary artery bypass surgery--an experience covering three decades. *Eur J Cardiothorac Surg*, 30, 311-7.
- 39) Kastrati, A., Dibra, A., Eberle, S., Mehilli, J., Suarez De Lezo, J., Goy, J. J., Ulm, K. & Schömig, A. 2005. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 294, 819-25.

- 40) Kastrati, A., Dibra, A., Spaulding, C., Laarman, G. J., Menichelli, M., Valgimigli, M., Di Lorenzo, E., Kaiser, C., Tierala, I., Mehilli, J., Seyfarth, M., Varenne, O., Dirksen, M. T., Percoco, G., Varricchio, A., Pittl, U., Syvanne, M., Suttorp, M. J., Violini, R. & Schömig, A. 2007. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 28, 2706-13.
- 41) Kastrati, A., Schömig, A., Elezi, S., Schuhlen, H., Dirschinger, J., Hadamitzky, M., Wehinger, A., Hausleiter, J., Walter, H. & Neumann, F. J. 1997. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*, 30, 1428-36.
- 42) Kimmel, S. E., Localio, A. R., Brensinger, C., Miles, C., Hirshfeld, J., Haber, H. L. & Strom, B. L. 2000. Effects of coronary stents on cardiovascular outcomes in broad-based clinical practice. *Arch Intern Med*, 160, 2593-9.
- 43) Kimmel, S. E., Localio, A. R., Krone, R. J. & Laskey, W. K. 2001. The effects of contemporary use of coronary stents on in-hospital mortality. Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*, 37, 499-504.
- 44) Lee, B. K., Hong, M. K., Lee, C. W., Choi, B. R., Kim, M. J., Park, K. H., Kim, Y. H., Han, K. H., Kim, J. J., Park, S. W. & Park, S. J. 2007. Five-year outcomes after stenting of unprotected left main coronary artery stenosis in patients with normal left ventricular function. *Int J Cardiol*, 115, 208-13.
- 45) Lloyd-Jones, D., Adams, R. J., Brown, T. M., Carnethon, M., Dai, S., De Simone, G., Ferguson, T. B., Ford, E., Furie, K., Gillespie, C., Go, A., Greenlund, K., Haase, N., Hailpern, S., Ho, P. M., Howard, V., Kissela, B., Kittner, S., Lackland, D., Lisabeth, L., Marelli, A., Mcdermott, M. M., Meigs, J., Mozaffarian, D., Mussolino, M., Nichol, G., Roger, V. L., Rosamond, W., Sacco, R., Sorlie, P., Stafford, R., Thom, T., Wasserthiel-Smoller, S., Wong, N. D. & Wylie-Rosett, J. 2010a. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 121, 948-54.
- 46) Lloyd-Jones, D., Adams, R. J., Brown, T. M., Carnethon, M., Dai, S., De Simone, G., Ferguson, T. B., Ford, E., Furie, K., Gillespie, C., Go, A., Greenlund, K., Haase, N., Hailpern, S., Ho, P. M., Howard, V., Kissela, B., Kittner, S., Lackland, D., Lisabeth, L., Marelli, A., Mcdermott, M. M., Meigs,

- J., Mozaffarian, D., Mussolino, M., Nichol, G., Roger, V. L., Rosamond, W., Sacco, R., Sorlie, P., Thom, T., Wasserthiel-Smoller, S., Wong, N. D. & Wylie-Rosett, J. 2010b. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 121, e46-e215.
- 47) Lloyd-Jones, D. M., Larson, M. G., Beiser, A. & Levy, D. 1999. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet*, 353, 89-92.
- 48) Mauri, L., Hsieh, W. H., Massaro, J. M., Ho, K. K., D'agostino, R. & Cutlip, D. E. 2007. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 356, 1020-9.
- 49) Mauri, L., Orav, E. J., O'malley, A. J., Moses, J. W., Leon, M. B., Holmes, D. R., Jr., Teirstein, P. S., Schofer, J., Breithardt, G., Cutlip, D. E., Kereiakes, D. J., Shi, C., Firth, B. G., Donohoe, D. J. & Kuntz, R. E. 2005. Relationship of late loss in lumen diameter to coronary restenosis in sirolimus-eluting stents. *Circulation*, 111, 321-7.
- 50) Michel, P., Roques, F. & Nashef, S. A. 2003. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg*, 23, 684-7; discussion 687.
- 51) Mintz, G. S., Popma, J. J., Pichard, A. D., Kent, K. M., Satler, L. F., Wong, C., Hong, M. K., Kovach, J. A. & Leon, M. B. 1996. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation*, 94, 35-43.
- 52) Morice, M. C., Serruys, P. W., Sousa, J. E., Fajadet, J., Ban Hayashi, E., Perin, M., Colombo, A., Schuler, G., Barragan, P., Guagliumi, G., Molnar, F. & Falotico, R. 2002. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 346, 1773-80.
- 53) Moses, J. W., Kipshidze, N. & Leon, M. B. 2002. Perspectives of drug-eluting stents: the next revolution. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2, 163-72.
- 54) Moses, J. W., Leon, M. B., Popma, J. J., Fitzgerald, P. J., Holmes, D. R., O'shaughnessy, C., Caputo, R. P., Kereiakes, D. J., Williams, D. O., Teirstein, P. S., Jaeger, J. L. & Kuntz, R. E. 2003. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*, 349, 1315-23.
- 55) Nhlbi. 2006. *Incidence and Prevalence: Chart Book on 2006 Cardiovascular and Lung Diseases* [Online]. Available:

September, 13 2010].

- 56) Nordmann, A. J., Briel, M. & Bucher, H. C. 2006. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 27, 2784-814.
- 57) O'keefe, J. H., Jr., Hartzler, G. O., Rutherford, B. D., Mcconahay, D. R., Johnson, W. L., Giorgi, L. V. & Ligon, R. W. 1989. Left main coronary angioplasty: early and late results of 127 acute and elective procedures. *Am J Cardiol*, 64, 144-7.
- 58) Ong, A. T., Serruys, P. W., Mohr, F. W., Morice, M. C., Kappetein, A. P., Holmes, D. R., Jr., Mack, M. J., Van Den Brand, M., Morel, M. A., Van Es, G. A., Kleijne, J., Koglin, J. & Russell, M. E. 2006. The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J*, 151, 1194-204.
- 59) Parsonnet, V., Dean, D. & Bernstein, A. D. 1989. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation*, 79, 13-12.
- 60) Perin, E. C. 2005. Choosing a drug-eluting stent: a comparison between CYPHER and TAXUS. *Rev Cardiovasc Med*, 6 Suppl 1, S13-21.
- 61) Pfisterer, M., Brunner-La Rocca, H. P., Buser, P. T., Rickenbacher, P., Hunziker, P., Mueller, C., Jeger, R., Bader, F., Osswald, S. & Kaiser, C. 2006. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*, 48, 2584-91.
- 62) Rademacher, W., Knape, A., Schumm, J., Ferrari, M., Lauten, A., Mudra, H. & Figulla, H. R. 2008. Acute and long-term outcome of unprotected left main coronary angioplasty compared to the anticipated surgical risk. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 7, 871-7.
- 63) Richard E. Klabunde, P. 2007. *Coronary Anatomy and Blood Flow* [Online]. Available: <http://www.cvphysiology.com/Blood%20Flow/BF001.htm> [Accessed November 01 2010].
- 64) Rogers, C. D. 2005. Drug-eluting stents: clinical perspectives on drug and design differences. *Rev Cardiovasc Med*, 6 Suppl 1, S3-12.

- 65) Schömig, A., Dibra, A., Windecker, S., Mehilli, J., Suarez De Lezo, J., Kaiser, C., Park, S. J., Goy, J. J., Lee, J. H., Di Lorenzo, E., Wu, J., Juni, P., Pfisterer, M. E., Meier, B. & Kastrati, A. 2007. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 50, 1373-80.
- 66) Schömig, A., Mehilli, J., De Waha, A., Seyfarth, M., Pache, J. & Kastrati, A. 2008. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 52, 894-904.
- 67) Schulz, S., Schuster, T., Mehilli, J., Byrne, R. A., Ellert, J., Massberg, S., Goedel, J., Bruskina, O., Ulm, K., Schomig, A. & Kastrati, A. 2009. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J*, 30, 2714-21.
- 68) Schwartz, R. S., Topol, E. J., Serruys, P. W., Sangiorgi, G. & Holmes, D. R., Jr. 1998. Artery size, neointima, and remodeling: time for some standards. *J Am Coll Cardiol*, 32, 2087-94.
- 69) Schwartz, S. M., Deblois, D. & O'brien, E. R. 1995. The intima. Soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res*, 77, 445-65.
- 70) Serruys, P. W., De Jaegere, P., Kiemeneij, F., Macaya, C., Rutsch, W., Heyndrickx, G., Emanuelsson, H., Marco, J., Legrand, V., Materne, P. & Et Al. 1994. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*, 331, 489-95.
- 71) Serruys, P. W., Morice, M. C., Kappetein, A. P., Colombo, A., Holmes, D. R., Mack, M. J., Stahle, E., Feldman, T. E., Van Den Brand, M., Bass, E. J., Van Dyck, N., Leadley, K., Dawkins, K. D. & Mohr, F. W. 2009. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 360, 961-72.
- 72) Seung, K. B., Park, D. W., Kim, Y. H., Lee, S. W., Lee, C. W., Hong, M. K., Park, S. W., Yun, S. C., Gwon, H. C., Jeong, M. H., Jang, Y., Kim, H. S., Kim, P. J., Seong, I. W., Park, H. S., Ahn, T., Chae, I. H., Tahk, S. J., Chung, W. S. & Park, S. J. 2008. Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*, 358, 1781-92.

- 73) Sianos, G., Morel, M. A., Kappetein, A. P., Morice, M. C., Colombo, A., Dawkins, K., Van Den Brand, M., Van Dyck, N., Russell, M. E., Mohr, F. W. & Serruys, P. W. 2005. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*, 1, 219-27.
- 74) Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffre, F. & Kappenberger, L. 1987. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*, 316, 701-6.
- 75) Smith, E. J. & Rothman, M. T. 2003. Antiproliferative coatings for the treatment of coronary heart disease: what are the targets and which are the tools? *J Interv Cardiol*, 16, 475-83.
- 76) Smith, S. C., Jr., Feldman, T. E., Hirshfeld, J. W., Jr., Jacobs, A. K., Kern, M. J., King, S. B., 3rd, Morrison, D. A., O'Neill W, W., Schaff, H. V., Whitlow, P. L., Williams, D. O., Antman, E. M., Adams, C. D., Anderson, J. L., Faxon, D. P., Fuster, V., Halperin, J. L., Hiratzka, L. F., Hunt, S. A., Nishimura, R., Ornato, J. P., Page, R. L. & Riegel, B. 2006. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention-Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*, 47, 216-35.
- 77) Sousa, J. E., Costa, M. A., Abizaid, A., Abizaid, A. S., Feres, F., Pinto, I. M., Seixas, A. C., Staico, R., Mattos, L. A., Sousa, A. G., Falotico, R., Jaeger, J., Popma, J. J. & Serruys, P. W. 2001. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*, 103, 192-5.
- 78) Sousa, J. E., Serruys, P. W. & Costa, M. A. 2003a. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I. *Circulation*, 107, 2274-9.
- 79) Sousa, J. E., Serruys, P. W. & Costa, M. A. 2003b. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part II. *Circulation*, 107, 2383-9.
- 80) Stettler, C., Wandel, S., Allemann, S., Kastrati, A., Morice, M. C., Schömig, A., Pfisterer, M. E., Stone, G. W., Leon, M. B., De Lezo, J. S., Goy, J. J., Park, S. J., Sabate, M., Suttrop, M. J., Kelbaek, H., Spaulding, C., Menichelli, M., Vermeersch, P., Dirksen, M. T., Cervinka, P., Petronio, A. S., Nordmann,

- A. J., Diem, P., Meier, B., Zwahlen, M., Reichenbach, S., Trelle, S., Windecker, S. & Juni, P. 2007. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*, 370, 937-48.
- 81) Stone, G. W., Ellis, S. G., Cannon, L., Mann, J. T., Greenberg, J. D., Spriggs, D., O'shaughnessy, C. D., Demaio, S., Hall, P., Popma, J. J., Koglin, J. & Russell, M. E. 2005. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 294, 1215-23.
- 82) Stone, G. W., Ellis, S. G., Cox, D. A., Hermiller, J., O'shaughnessy, C., Mann, J. T., Turco, M., Caputo, R., Bergin, P., Greenberg, J., Popma, J. J. & Russell, M. E. 2004. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 350, 221-31.
- 83) Stone, G. W., Moses, J. W. & Leon, M. B. 2007. Left main drug-eluting stents: natural progression or a bridge too far? *J Am Coll Cardiol*, 50, 498-500.
- 84) Takaro, T., Peduzzi, P., Detre, K. M., Hultgren, H. N., Murphy, M. L., Van Der Bel-Kahn, J., Thomsen, J. & Meadows, W. R. 1982. Survival in subgroups of patients with left main coronary artery disease. Veterans Administration Cooperative Study of Surgery for Coronary Arterial Occlusive Disease. *Circulation*, 66, 14-22.
- 85) U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. 2008. *Summary Health Statistics for U.S. Adults: National Health Interview Survey, 2008* [Online]. Available: [http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr\\_10/sr10\\_242.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_10/sr10_242.pdf) [Accessed September, 23 2010].
- 86) Valgimigli, M., Malagutti, P., Rodriguez-Granillo, G. A., Garcia-Garcia, H. M., Polad, J., Tsuchida, K., Regar, E., Van Der Giessen, W. J., De Jaegere, P., De Feyter, P. & Serruys, P. W. 2006. Distal left main coronary disease is a major predictor of outcome in patients undergoing percutaneous intervention in the drug-eluting stent era: an integrated clinical and angiographic analysis based on the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) and Taxus-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registries. *J Am Coll Cardiol*, 47, 1530-7.

- 87) Van De Werf, F., Ardissino, D., Betriu, A., Cokkinos, D. V., Falk, E., Fox, K. A., Julian, D., Lengyel, M., Neumann, F. J., Ruzylo, W., Thygesen, C., Underwood, S. R., Vahanian, A., Verheugt, F. W. & Wijns, W. 2003. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 24, 28-66.
- 88) Virmani, R., Guagliumi, G., Farb, A., Musumeci, G., Grieco, N., Motta, T., Mihalcsik, L., Tespili, M., Valsecchi, O. & Kolodgie, F. D. 2004. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation*, 109, 701-5.
- 89) Yeatman, M., Caputo, M., Ascione, R., Ciulli, F. & Angelini, G. D. 2001. Off-pump coronary artery bypass surgery for critical left main stem disease: safety, efficacy and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*, 19, 239-44.
- 90) Yusuf, S., Zucker, D., Peduzzi, P., Fisher, L. D., Takaro, T., Kennedy, J. W., Davis, K., Killip, T., Passamani, E., Norris, R. & Et Al. 1994. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*, 344, 563-70.
- 91) Zohnhofer, D., Nuhrenberg, T. G., Neumann, F. J., Richter, T., May, A. E., Schmidt, R., Denker, K., Clauss, M. A., Schömig, A. & Baeuerle, P. A. 2004. Rapamycin effects transcriptional programs in smooth muscle cells controlling proliferative and inflammatory properties. *Mol Pharmacol*, 65, 880-9.

**Teile des Inhalts meiner Promotionsarbeit wurden veröffentlicht in:**

Mehilli, J., Kastrati, A., Byrne, R. A., Bruskina, O., Iijima, R., Schulz, S., Pache, J., Seyfarth, M., Massberg, S., Laugwitz, K. L., Dirschinger, J. & Schömig, A. 2009. Paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 53, 1760-8.



## 8 Danksagung

---

Für die freundliche Bereitstellung dieser Arbeit danke ich dem Direktor der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des Deutschen Herzzentrums München und der 1. Medizinischen Klinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Herrn Professor Dr. med. Albert Schömig.

Bei Herrn Professor Dr. Adnan Kastrati möchte ich mich für die Unterstützung in der statistischen Auswertung und Korrektur der Arbeit herzlich bedanken.

Bei meinen persönlichen Betreuerinnen, Frau Professor Dr. med. Julinda Mehilli und Frau Dr. Stefanie Schulz möchte ich mich für die intensive Betreuung während dieser Zeit und für Ihre Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit ganz besonders herzlich bedanken.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des ISAResearch-Teams, im Besonderen Frau Holle und Frau Rifatov, die mir stets zur Seite standen, danke ich ganz herzlich für ihre freundliche und sehr hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

## 9 Lebenslauf

---

### Angaben zur Person

Name: Melanie Nordmann  
Geburtstag: 17.12.1985  
Geburtsort: München, Deutschland  
Familienstand: Ledig  
Nationalität: Deutsch  
Eltern: Jeanette Nordmann, Diplomkauffrau  
Dr. Berthold Nordmann, Zahnarzt

### Schulbildung

1992-1996 Grundschule an der Feldbergstrasse, München  
1996-2005 Michaeli-Gymnasium München  
2005 Abschluss mit der Allgemeinen Hochschulreife  
(naturwissenschaftlicher Zweig)

### Berufsausbildung

2005-2007 Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilian Universität  
München  
Vorklinischer Abschnitt  
2007 Erste Ärztliche Prüfung/ Physikum  
2007-2010 Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilian Universität  
München  
Klinischer Abschnitt  
2010-2011 Praktisches Jahr  
2012 Abschluss des Studiums der Humanmedizin durch die Zweite  
Ärztliche Prüfung