

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen am
Deutschen Herzzentrum München
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Heribert Schunkert)

**Prognostischer Einfluss der wiederholten Revaskularisation
des ungeschützten linkskoronaren Hauptstamms – Eine gebün-
delte Analyse der randomisierten klinischen Studien ISAR-
LEFT MAIN und ISAR-LEFT MAIN 2**

Martin Johann Lösl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Techni-
schen Universität München zur Erlangung des akademischen Gra-
des eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Adnan Kastrati
2. Priv.-Doz. Dr. Tobias Koppa

Die Dissertation wurde am 25.02.2021 bei der Technischen Univer-
sität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am
13.07.2021 angenommen.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
1 Hintergrund	7
1.1 Grundlagen der interventionellen Therapie der koronaren Herzerkrankung	7
1.1.1 Ballonangioplastie.....	7
1.1.2 Bare Metal Stents	8
1.1.3 Medikamentenfreisetzende Stents.....	9
1.2 Koronare Herzerkrankung mit Beteiligung des linken Hauptstamms ..	13
1.2.1 Definition.....	13
1.2.2 PCI versus ACB-OP.....	13
1.2.3 Stent-Typen zur Behandlung von Hauptstamm-Stenosen	18
2 Zielsetzung dieser Arbeit	19
3 Material und Methodik.....	20
3.1 Studiendesign und -population.....	20
3.2 Behandlungsstrategie.....	22
3.3 Nachsorge, Endpunkte, Datenverarbeitung	22
3.4 Statistische Analyse	23
4 Ergebnisse.....	24
4.1 Vergleich der Patientengruppen ohne und mit Erfordernis einer Zielläsionsrevaskularisation	24
4.2 Vergleich von Eigenschaften und Ergebnissen bezüglich der Mortalität nach Zielläsionsrevaskularisation.....	27
4.3 Prädiktoren der Mortalität nach Zielläsionsrevaskularisation.....	33
5 Diskussion	34
5.1 Stenting zur Behandlung zur Hauptstammstenose	34
5.2 Inzidenz, Bedeutung und Behandlung von Restenosen (allgemein) ...	39
5.3 Häufigkeit von Restenosen im Bereich des Hauptstamms und Eigenschaften dieser Patienten.....	40
5.4 Behandlung von Restenosen im Bereich des Hauptstamms.....	43
5.5 Einflussfaktoren auf die Mortalität nach TLR.....	45
5.6 Limitationen.....	49
6 Schlussfolgerungen	50
7 Anhang	51
8 Literaturverzeichnis.....	52
9 Tabellenverzeichnis	62
10 Danksagung	63

Abkürzungsverzeichnis

ACB-OP	Aortokoronare Bypass-Operation
ACS	Acute coronary syndrom (dt.: Akutes Koronarsyndrom)
ADP	Adenosindiphosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bare Metal Stent (dt.: unbeschichteter Metall-Stent)
CABG	Coronary artery bypass graft (dt. Aortokoronarer Bypass)
CI	Confidence interval (dt.: Konfidenzintervall)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (dt. chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CORPAL	Córdoba und Las Palmas
DEB	Drug-eluting balloon (dt.: Medikamente freisetzender Ballon)
DES	Drug-eluting stent (dt.: Medikamente freisetzender Stent)
EES	Everolimus-eluting Stent (analog zu DES)
ESC	European Society of Cardiology (dt.: Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
Euro-SCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
G1-DES	Erste Generation DES
G2-DES	Zweite Generation DES
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio
HS	Hauptstamm
ISR	In-Stent-Restenose
KHK	Koronare Herzkrankheit
ILM	ISAR-LEFT MAIN
ILM 2	ISAR-LEFT MAIN 2

ISAR	Intracoronary Stenting and Angiographic Results (dt. intrakoronäre Stentimplantation und angiographische Ergebnisse)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Major adverse cardiac event (dt.: schwerwiegendes unerwünschtes kardiales Ereignis)
MACCE	Major adverse cardiac and cerebrovascular event (dt.: schwerwiegendes unerwünschtes kardiales und cerebrovaskuläres Ereignis)
MI	Myokardinfarkt
MITO	Milan and New-Tokyo
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous coronary intervention (dt.: Perkutane Koronarintervention)
PES	Paclitaxel-eluting stent (analog zu DES)
PTCA	Percutaneous transluminal coronary angioplasty (dt.: Perkutane transluminale Koronarangioplastie)
RCA	Right coronary artery (dt.: rechte Koronararterie)
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RR	Relatives Risiko
SES	Sirolimus-eluting stent (analog zu DES)
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction (dt.: ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt)
SYNTAX	SYNergy betw. PCI with TAXus and cardiac surgery
TLR	Target-lesion-revascularisation (dt.: Ziel-Läsions-Revascularisation)
TVR	Target-vessel-revascularisation (dt.: Zielgefäßrevascularisation)
ZES	Zotarolimus-eluting Stent (analog zu DES)

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Kaplan-Meier-Kurven der Stentthrombosen bei BMS, G1-DES und G2-DES über 3 Jahre (Tada et al. 2013)..... 11
- Abbildung 2** Kaplan-Meier-Analyse zum kumulativen Auftreten des primären Endpunkts aus Tod, MI und Stroke im 5-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum nach Behandlung des linken HS. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der PCI und der Bypass-Gruppe (CABG: coronary artery bypass graft, entspricht ACB-OP), (Giacoppo et al. 2017)..... 17
- Abbildung 3** Flussdiagramm zum Aufbau der Analyse: 1001 Patienten aus ILM und ILM2 mit stattgehabter Re-Angiographie teilen sich in 835 Patienten ohne und 166 Patienten mit TLR auf. Von den 166 Patienten mit TLR verstarben im Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren 47 Patienten, 119 überlebten..... 20
- Abbildung 4** Kaplan-Meier-Analysen zum Vergleich der Mortalität verschiedener Orte der Indexläsion im linken HS in Abhängigkeit von der Zeit nach der Revaskularisation..... 31
- Abbildung 5** Kaplan-Meier-Analysen zum Vergleich der Mortalität verschiedener Stenting-Techniken der Indexläsion im linken HS in Abhängigkeit von der Zeit nach der Revaskularisation 32
- Abbildung 6** Kaplan-Meier-Analysen zum Vergleich der Mortalität nach den verschiedenen Arten der TLR in Abhängigkeit von der Zeit nach der Revaskularisation (CABG entspricht der ACB-OP)..... 32
- Abbildung 7** Übersichts-Flussdiagramm zu den ISAR LEFT-MAIN-Studien mit 3-Jahres-Nachuntersuchungserhebung (follow-up). „Early-generation“ entspricht dabei der ersten Generation DES, „new-generation“ der zweiten Generation DES (Cassese et al. 2016). 36
- Abbildung 8** Gegenüberstellung der G2-DES und der G1-DES aus den ISAR LEFT-MAIN-Studien bezüglich der kumulativen Auftretenswahrscheinlichkeit des primären Endpunkts MACCE im Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren (Cassese et al. 2016) 37

Die Verwendung der Abbildungen erfolgt mit freundlicher Genehmigung der jeweiligen lizenzgebenden Verlage.

Disclaimer

In der vorliegenden Arbeit wird, insbesondere im Hinblick auf die Patientinnen und Patienten, überwiegend nur das generische Maskulinum verwendet. Dies dient der besseren Lesbarkeit der Arbeit. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten sind dabei ausdrücklich miteingeschlossen, sofern an der entsprechenden Stelle nicht anders angegeben.

1 Hintergrund

Die Statistik der Todesursachen in Deutschland wurde 2018 von den Herz-Kreislaufkrankungen mit einem Anteil von 36,2 % angeführt. Davon waren wiederum 22,1 % auf die chronische Koronare Herzerkrankung sowie 13,4 % auf den akuten Myokardinfarkt zurückzuführen. Die Koronare Herzerkrankung (KHK) stellte damit insgesamt die mit Abstand führende Todesursache unter den Herz-Kreislaufkrankungen dar (Statistisches Bundesamt 2019).

Die 1-Jahres-Prävalenz der KHK wurde 2017 in Deutschland mit 3,7 % bei Frauen und 6,0 % bei Männern quantifiziert. Dabei zeigten sich innerhalb verschiedener Altersgruppen deutliche Unterschiede: Unter 45 Jahren waren weniger als 1 % der Bevölkerung von der KHK betroffen, über 75 Jahren schließlich 16,0 % der Frauen und 24,1 % der Männer (Busch und Kuhnert 2017).

Die perkutane Koronarintervention entwickelte sich innerhalb der letzten Jahrzehnte mit hohen prozeduralen Erfolgsraten und sehr guten Ergebnissen, besonders innerhalb der ersten postinterventionellen Jahre, zu einer effektiven Therapieoption der KHK. Nicht zuletzt deshalb stellt sie inzwischen weltweit eines der am häufigsten verwendeten interventionellen Verfahren überhaupt dar (Byrne et al. 2017). Europaweit wird von etwa einer Million Interventionen pro Jahr ausgegangen, was circa 2000 Verfahren pro Million Einwohner pro Jahr entspricht (Timmis et al. 2020).

1.1 Grundlagen der interventionellen Therapie der koronaren Herzerkrankung

1.1.1 Ballonangioplastie

Die Durchführung der ersten perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) durch den deutschen Kardiologen Andreas Grüntzig 1977 am Universitätsspital Zürich begründete den Beginn der interventionellen Behandlung der KHK. Bis dahin standen zur Therapie die Bypass-Operation sowie, im Falle eines akuten Myokardinfarktes, die medikamentöse Thrombolyse zur Verfügung. Bei der PTCA handelt es sich um die Aufdehnung einer koronaren Stenose mittels Ballon, der über einen arteriell eingebrachten Katheter vorgeschoben und am Zielort entfaltet wird (Gruntzig et al. 1979). Allerdings wurde im weiteren klinischen Verlauf ein häufiges Auftreten von akuten Gefäßverschlüssen und -

restenosen bei diesem Verfahren beobachtet, die etwa auf den Prolaps eines durch die Intervention verdrängten Plaques, auf ein lumenseitiges Einfallen der Gefäßwand, eine Dissektion oder auf eine reaktive Gefäßkonstriktion zurückgeführt wurden (Byrne et al. 2015).

1.1.2 Bare Metal Stents

Aufgrund der Limitationen einer reinen Ballonangioplastie kam es zur Entwicklung von metallischen Stents. 1986 wurde von Ulrich Sigwart in Lausanne erstmals ein Stent aus einem entfaltbaren Edelstahl-Drahtgeflecht in eine Koronararterie (Bare Metal Stent, BMS) eingesetzt. In zahlreichen Studien konnte an großen Patientenkollektiven gezeigt werden, dass sich die Rate an frühen Gefäßverschlüssen und Restenosen durch Stentimplantation deutlich reduzieren ließ (Serruys et al. 1991), (Strauss et al. 1992). Anhand zweier umfangreicher randomisierter kontrollierter Studien konnte die Überlegenheit der Behandlung mittels Stent gegenüber der reinen Ballon-Dilatation verifiziert werden (Fischman et al. 1994), (Serruys et al. 1994).

Weiterhin bestehende Probleme blieben jedoch die nicht unerhebliche Rate an frühen Stentthrombosen sowie Restenosen des behandelten Gefäßabschnitts. Ersterem liegt als Ursache unter anderem die Aktivierung der Thrombozyten und des Gerinnungssystems durch turbulenten Blutfluss und Fremdkörperkontakt im Bereich des Stents zugrunde. Um dem entgegenzuwirken, wurden verschiedene Kombinationen anti-thrombogener Wirkstoffe untersucht. Eine Dreifachkombination aus Vitamin-K-Antagonisten sowie Acetylsalicylsäure (ASS) und Dipyridamol erwies sich als nicht ausreichend wirksam und dennoch nebenwirkungsreich im Hinblick auf Blutungskomplikationen (Sigwart 1997). In folgenden randomisierten und kontrollierten Analysen erwies sich die kombinierte Gabe von Acetylsalicylsäure und dem ADP-Rezeptor-Antagonisten Ticlopidin bei deutlich geringeren hämorrhagischen Komplikationen als wirksamstes Therapieregime (Leon et al. 1998). Bis heute ist die Kombination aus Acetylsalicylsäure und ADP-Rezeptor-Antagonist Standard, wenngleich andere ADP-Rezeptor-Antagonisten als Ticlopidin derzeit im Einsatz sind.

Als eine wichtige Ursache für Restenosen im Bereich des Stents (In-Stent-Restenosen, ISR) konnte im Falle der BMS eine überschießende Heilungsreaktion, welche als Folge des Endotheltraumas durch die Stentimplantation zu sehen ist,

ausgemacht werden. Die daraus resultierende Hyperplasie der Intima des behandelten Gefäßabschnitts führt zu einer erneuten Lumeneinengung (Lau et al. 1992), (Serruys et al. 1994), (Stefanini et al. 2017).

1.1.3 Medikamentenfreisetzende Stents

Erste Behandlungskonzepte zur Reduzierung dieser Intima-Hyperplasie der BMS beinhalteten eine kathetervermittelte, interne Radiotherapie nach Stentimplantation (Verin et al. 1997), (Teirstein et al. 1997). Im weiteren Verlauf wurden medikamentenfreisetzende Stents (engl.: drug-eluting stent, DES) entwickelt. Im Gegensatz zu den bis dato verwendeten BMS, die rein aus Metall bestanden, setzen sich die DES aus einem Metallgerüst sowie einem mit Medikament beladenem Polymer zusammen. Dieses Medikament – in der Regel ein zytostatisch wirkendes Pharmakon – wird nach Implantation des Stents über einen Zeitraum von einigen Monaten bis zu einem Jahr kontinuierlich abgegeben. Durch diese lokale medikamentöse Behandlung sollte die zur In-Stent-Restenose führende Proliferation der Gefäßintima verhindert werden. 2002 erhielt der Sirolimus-eluting Stent (SES) „Cypher“ der Firma Cordis (Johnson & Johnson, New Brunswick, New Jersey) als erster DES die Marktzulassung in Europa. 2004 folgte die Markteinführung des Paclitaxel-eluting Stent (PES) „Taxis“ (Boston Scientific, Natick, Massachusetts). Beide DES der ersten Generation wiesen für sich genommen in mehreren randomisierten, kontrollierten Vergleichen mit herkömmlichen BMS signifikant bessere klinische und angiographische Ergebnisse auf (Morice et al. 2002), (Moses et al. 2003), (Grube et al. 2003), (Gershlick et al. 2004). Die Anwendung der internen Radiotherapie zur Prävention und Therapie der intimalen Hyperproliferation zeigte sich den DES gegenüber ebenfalls unterlegen (Feres et al. 2005), (Lu et al. 2011).

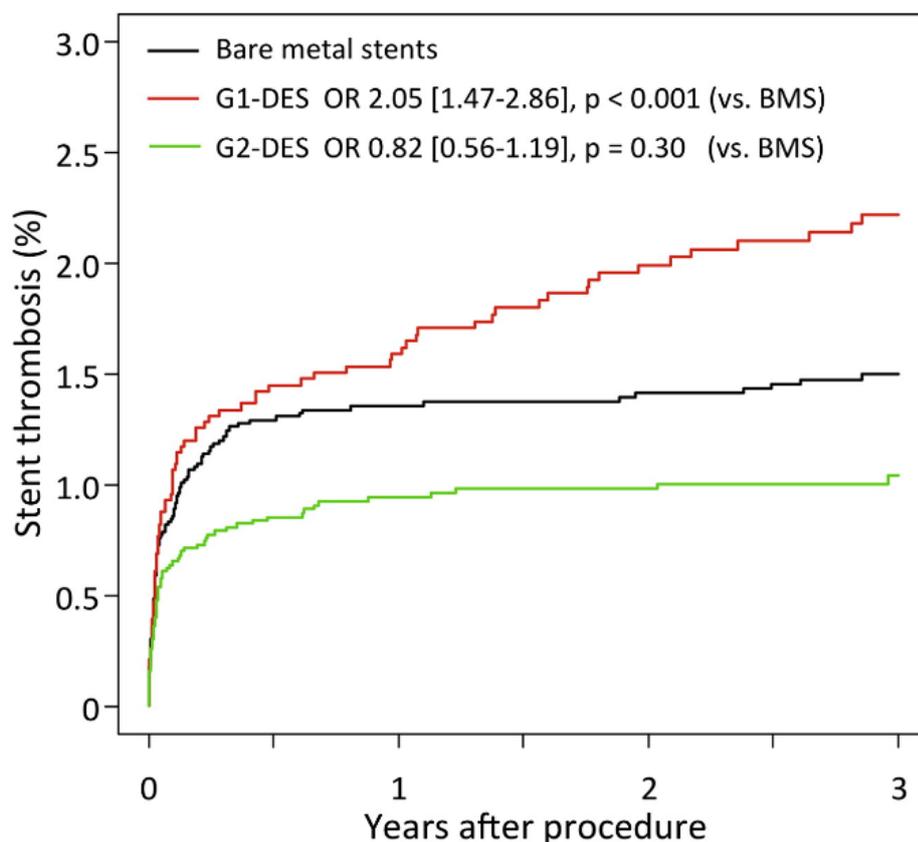
Im direkten Vergleich von PES und SES konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit SES gemessen an einem Endpunkt neun Monate nach Index-Behandlung bezüglich klinischer und angiographischer Ergebnisse signifikant überlegen war (Kastrati et al. 2005a), (Windecker et al. 2005). Dabei ist jedoch zu erwähnen, dass beide DES niedrige Raten an schwerwiegenden, unerwünschten kardialen Ereignissen erbrachten. Das bessere Abschneiden des SES war hauptsächlich auf die bessere Vermeidung der intimalen Hyperplasie und somit auf einen geringeren Lumenverlust und eine verminderte Restenoserate

zurückzuführen (Windecker et al. 2005). Diese Ergebnisse konnten auch bei einem Risikokollektiv aus Patienten mit In-Stent-Restenose bestätigt werden (Kastrati et al. 2005b).

Im weiteren Verlauf der klinischen Anwendung der DES der ersten Generation fielen jedoch vermehrte Stentthrombosen auf, die in diesem Ausmaß bei BMS nicht beobachtet werden konnten. Als Ursprung wurde die verzögerte Re-Endothelialisierung bei der Anwendung von DES ausgemacht, verursacht durch die medikamentöse Beschichtung. Dadurch bleibt der Blutfluss deutlich länger in Kontakt mit den körperfremden und thrombogenen Stentstreben, als das bei den BMS der Fall ist. Dazu kommt eine mögliche hypersensitive Reaktion auf das Polymer, mit dem der DES zur Speicherung sowie zur Steuerung der Freisetzungskinetik des Medikaments beschichtet ist. In Studien konnte die erhöhte Rate an späten Stentthrombosen nach Behandlung mit DES der ersten Generation, sowie deren pathologisches Korrelat nachgewiesen werden (Joner et al. 2006), (Stone et al. 2007a).

Daher wurde ein neue Generation DES entwickelt. Exemplarisch sollen hier der „Resolute“, ein Zotarolimus-eluting Stent (ZES) der Firma Medtronic CardioVascular (Santa Rosa, California) sowie der „Xience“, ein Everolimus-eluting Stent (EES) vom Unternehmen Abbott Vascular (Santa Clara, California) Erwähnung finden. Die neue DES-Generation unterschied sich in mehrerlei Hinsicht von ihren Vorgängern. Ausschlaggebend dafür waren allem voran die neuen Wirkstoffe. Bei Everolimus und Zotarolimus handelt es sich um Weiterentwicklungen des Immunsuppressivums Sirolimus, welches über die Inhibition des mTOR-Rezeptors den Zellzyklus und somit die Zellteilung stoppt. Die fortentwickelten Substanzen zeichnen sich etwa durch angepasste Pharmakokinetik und verbesserte Rezeptoraffinität und damit erhöhte Wirkstärke bei günstigerem Nebenwirkungsprofil aus (Klawitter et al. 2015). Darüber hinaus erfuhr auch die Architektur des Stent-Gerüsts eine Evolution. Durch die Verwendung von Metalllegierungen – beim ZES und EES etwa Cobalt-Chrom – konnte die Dicke der Stentstreben im Vergleich zur Vorgängergeneration aus rostfreiem Edelstahl deutlich von circa 132-140 µm auf 80-90 µm reduziert werden (Nef et al. 2018). Zu erwähnen sind ebenso geänderte, besser biokompatible Polymere, die die Komplikationen durch Thrombogenität des Implantats und Inflammation des Endothels reduzieren sollten. Die beiden neuen Stents präsentierten sich in der alltäglichen klinischen

Anwendung an breiten Patientenkollektiven ohne besondere Ausschlusskriterien sicher und effektiv (Serruys et al. 2010). In einer breit angelegten Metaanalyse wurde schließlich in einem Zeitraum von drei Jahren das Risiko einer Stentthrombose bei Patienten untersucht, die mit BMS, DES der ersten Generation (G1-DES) und DES der zweiten Generation (G2-DES) behandelt wurden. G2-DES und BMS wiesen demnach ein vergleichbar niedriges Risiko für Stentthrombosen auf (1,0 % und 1,5 %), während die Wahrscheinlichkeit dafür bei G1-DES mit 2,2 % signifikant höher war, wie in Abbildung 1 zu sehen ist (Tada et al. 2013). Besonders ausgeprägt war dieser Unterschied im Beobachtungszeitraum zwischen einem und drei Jahren. Diese Ergebnisse legten den Schluss nahe, dass die DES der zweiten Generation im Vergleich zur ersten Generation überlegen sind, was auch in weiteren Analysen gezeigt werden konnte (Räber et al. 2012), (Vignali et al. 2015).



N at risk	0	1	2	3
Bare metal stent	7410	6058	4932	4582
G1-DES	3831	3417	2967	2426
G2-DES	7093	5497	5021	2708

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurven der Stentthrombosen bei BMS, G1-DES und G2-DES über 3 Jahre (Tada et al. 2013).

Nichtsdestotrotz erfolgten weitere technische Fortschritte, insbesondere der DES-Beschichtung. Nach der vollständigen Freisetzung des Pharmakons aus der Polymerbeschichtung verbleibt diese zurück und verursacht eine chronische Inflammation. Es wurden daher auch Stents entwickelt, die mit einem biodegradablen Polymer beschichtet sind, welches mit der Zeit zerfällt. Auch polymerfreie Stents wurden entwickelt. Für beide neue Stent-Arten konnten in der ISAR-TEST 3-Studie mit dem Referenz-Stent (mit permanentem Polymer) vergleichbare angiographische Ergebnisse nach einem Jahr demonstriert werden (Mehilli et al. 2008). Für den Stent mit biodegradablen Polymer konnte im Langzeit-Follow-up der ISAR-TEST 4-Studie die Nichtunterlegenheit im Vergleich mit einem herkömmlichen SES und EES gezeigt werden (Byrne et al. 2011).

Des Weiteren wurde von der Firma Abbott Vascular der vollständig bioresorbierbare Everolimus-eluting Stent „Absorb“ entwickelt. Entgegen anfangs guter Ergebnisse des „Absorb“ wurde im 3-Jahres-Nachuntersuchungszeitraum eine erhöhte Rate schwerer thromboembolischer Komplikationen im Vergleich zu dem herkömmlichen EES „Xience“ festgestellt. Als Grund dafür wird die intraluminale Präsenz von unbedeckten, abgebrochenen Stentstreben im Zuge der Degeneration des Gerüsts diskutiert (Kereiakes et al. 2017). Der „Absorb“ wurde im Jahr 2017 vom Markt genommen.

DES der neusten Generation haben sich gegenüber den G1-DES sowie den BMS im klinischen Alltag durchgesetzt. Gemäß den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) sind sie für jedwede PCI heranzuziehen, unabhängig von der Läsion, dem klinischen Bild sowie unabhängig von der vorangehenden oder der auf die Behandlung folgenden Thrombozytenaggregationshemmung bzw. Antikoagulation (Neumann et al. 2019).

1.2 Koronare Herzerkrankung mit Beteiligung des linken Hauptstamms

1.2.1 Definition

Die koronare Herzkrankheit (KHK) bezeichnet im Wesentlichen die Manifestation der Atherosklerose in den Koronararterien. Durch die daraus resultierende Reduktion des Gefäßlumens kommt es – zunächst bei Belastung, in fortgeschrittenem Stadium auch in Ruhe – zu einer relativen Minderperfusion des Myokards, wodurch sich ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot ergibt. Betrifft dies den Hauptstamm der linken Herzkranzarterie, also den kurzen Abschnitt zwischen dem Abgang aus der Aorta und der Bifurkation in Ramus interventricularis anterior (RIVA) und Ramus circumflexus (RCX), ist die Blutversorgung dieser beiden großen Arterien gefährdet. Das Versorgungsgebiet dieser beinhaltet meistens (bei etwa 70 % der Menschen) den Großteil des linken Herzens sowie einen Teil des rechten Herzens (Arastéh et al. 2018), was 75 % oder mehr des gesamten Myokards entsprechen kann. Bei einem Verschluss oder einer stark fortschreitenden Lumeneinengung des Hauptstamms kann also aufgrund mangelnder Versorgung des linken Herzens insbesondere der Körperkreislauf nicht mehr aufrechterhalten werden. Hieraus folgt der beträchtliche prognostische Einfluss dieser Läsionen: Patienten mit einer symptomatischen, atherosklerotischen Läsion des ungeschützten linken Hauptstamms weisen in mehreren Studien zufolge unter medikamentös-konservativer Therapie eine Mortalität von 50 % über einen Zeitraum von 7-10 Jahren auf (Stone et al. 2007b), woraus sich die hohe Bedeutung einer adäquaten Therapie von Läsionen des linkskoronaren Hauptstamms erschließt.

1.2.2 PCI versus ACB-OP

Der Goldstandard zur Therapie von Stenosen des linkskoronaren Hauptstamms war über mehrere Jahrzehnte die aortokoronare Bypass-Operation (ACB-OP). Im Vergleich hierzu war eine rein medikamentöse Therapie mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Mock et al. 1982).

Mit stetigem Fortschritt im Bereich der interventionellen Kardiologie rückte die Versorgung des ungeschützten – also nicht bypassversorgten – linken Hauptstamms (HS) mittels PCI in den Focus. Mit der Verwendung von Stents konnten Ende der 1990er-Jahre erstmals akzeptable Ergebnisse an kleinen

Studienpopulationen erzielt werden, die die Machbarkeit der interventionellen Therapie von Hauptstammstenosen belegten (Silvestri et al. 2000), (Tan et al. 2001).

Die Kernfrage blieb jedoch, ob die PCI mit Stent-Implantation für die Behandlung von Stenosen des ungeschützten linken HS als vergleichbare Alternative zur Bypass-Chirurgie in Betracht kommt. Dazu wurden in einer frühen, multizentrischen Nicht-Unterlegenheitsstudie 201 Patienten mit Stenose des HS entweder zu einer Behandlung mittels PCI und Implantation von Sirolimus-beschichteten Stents (SES) der ersten Generation oder zur Behandlung mittels ACB-OP (Aortokoronare Bypass-Operation) randomisiert. Der primäre Endpunkt, der als Zusammenstellung von kardial bedingtem Tod, Myokardinfarkt (MI) und Zielgefäßrevaskularisation innerhalb von 12 Monaten definiert war, trat nach einem Jahr häufiger in der SES-Gruppe auf. Der verwendete SES konnte die Nicht-Unterlegenheit bezüglich dieses kombinierten Endpunkts nicht erreichen. Das bessere Abschneiden der Bypass-Chirurgie war dabei auf die signifikant geringere Notwendigkeit von Zielgefäßrevaskularisationen zurückzuführen. Bei isolierter Betrachtung von Tod oder MI konnte der SES vergleichbare Ereignisse erzielen (Boudriot et al. 2011).

Eine weitere Analyse zu dieser Thematik, die im Verlauf hohen Bekanntheitsgrad erlangte, stellt eine Subgruppen-Analyse der „SYNergy Between PCI With TAXus and Cardiac Surgery“-Studie (SYNTAX) dar. In dieser wurden ab März 2005 beginnend 705 Patienten mit HS-Stenose randomisiert und entweder der interventionellen Therapie mittels Paclitaxel-beschichteten Stent (Taxus) oder der Bypass-Operation zugeordnet. Nach einem Nachuntersuchungszeitraum von einem sowie von fünf Jahren schnitten die beiden Behandlungsarme hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus Tod, MI, Apoplex und erneuter Revaskularisation gleichwertig ab. Schlaganfälle waren dabei unter den Bypass-Versorgten, Revaskularisationen dagegen in der Taxus-Gruppe signifikant häufiger zu beobachten (Morice et al. 2014). Zur genaueren Differenzierung des Ausprägungsgrades und Komplexität der KHK der Patienten wurde im Zuge dieser Studie der gleichnamige SYNTAX-Score begründet. Dieser auf angiographischen Charakteristika basierende Algorithmus bezieht unter Berücksichtigung des individuellen anatomischen Versorgungstyps des Patienten die Gesamtzahl der Läsionen, die Anzahl der je Läsion betroffenen Segmente sowie die Charakteristika der Läsionen ein, woraus schließlich ein Punktwert errechnet wird, der die Schwere und

Komplexität der KHK eines Patienten zahlenmäßig abbilden soll (Sianos et al. 2005). Die gesonderte Betrachtung der Patienten mit HS-Stenose in dieser Studie, die einen niedrigen bis mittleren SYNTAX-Score – definiert als Punktwerte von 0 bis 32 – aufwiesen, ergab vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des kombinierten primären Endpunkts sowie eine signifikant geringe Mortalität in der Taxus-Gruppe. Unter den Patienten mit hohem SYNTAX-Score, definiert als 33 Punkte und höher, schnitt die Gruppe interventionell behandelter Patienten jedoch im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt, kardial bedingten Tod sowie Revaskularisation jeweils signifikant schlechter ab als die der kardiochirurgisch versorgten Bypass-Patienten (Morice et al. 2014). Das Langzeitüberleben der am linken HS behandelten Patienten aus dieser Studie wurde untersucht und 2019 veröffentlicht. Die 10-Jahres-Mortalität betrug 27 % nach PCI vs. 28 % nach Bypass und war damit gleichwertig (Thuijs et al. 2019).

In einem vergleichbaren Zeitraum wurde die PRECOMBAT-Studie (Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease) durchgeführt, in die ab April 2004 300 Patienten eingeschlossen wurden. Die Behandlung der Patienten erfolgte ebenso mittels SES oder ACB-OP. Der primäre Endpunkt MACCE beinhaltete das Auftreten von Tod, MI, Apoplex sowie Zielgefäßrevaskularisationen und es gilt zu beachten, dass hierbei lediglich ischämiebedingte Revaskularisationen berücksichtigt wurden. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass SES und ACB-OP im Nachuntersuchungszeitraum von einem Jahr gleichwertig hinsichtlich des primären Endpunktes sind (Park et al. 2011b). Jedoch konnte durch eine Subgruppen-Analyse auch hier gezeigt werden, dass der primäre Endpunkt bei komplexer Anatomie und hohem SYNTAX-Score häufiger in der PCI-Gruppe auftrat (Park et al. 2011a). 2020 wurden die 10-Jahres-Nachuntersuchungsergebnisse der Studie veröffentlicht. Mit einer Auftretenshäufigkeit des primären Endpunkts von 29,8 % in der PCI-Gruppe und 24,7 % in der Bypass-Gruppe blieben beide Behandlungsoptionen gleichwertig. Ischämiebedingte Revaskularisationen wurden in der PCI-Gruppe signifikant häufiger beobachtet (Park et al. 2020).

Vor diesem Hintergrund untersuchten aktuelle Studien die PCI unter Verwendung der zweiten Generation DES im Vergleich zu ACB-OP bei Patienten mit niedriger und mittlerer Komplexität der KHK. Im Zuge der 126 Zentren umfassenden EXCEL-Studie (Evaluation of XIENCE Everolimus Eluting Stent Versus Coronary

Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization) wurden 1905 Patienten mit HS-Stenose und niedrigem bis mittlerem SYNTAX-Score zu EES und ACB-OP randomisiert und über einen Zeitraum von drei Jahren nachuntersucht (Stone et al. 2016). In Bezug auf den primären Endpunkt aus Tod, MI und Apoplex konnten ähnliche Ergebnisse zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (15,4 % vs. 14,7 %, $p=0,02$ für Nicht-Unterlegenheit). In den ersten 30 Tagen nach Index-Prozedur wurde sogar ein Teilergebnis zugunsten der interventionellen Behandlungsmethode beobachtet, es traten signifikant weniger Myokardinfarkte auf. Zu erwähnen ist jedoch, dass die Rate der ischämiebedingten Revaskularisationen im 3-Jahres-Nachuntersuchungszeitraum in der PCI-Gruppe bei 12,6 % und in der ACB-OP-Gruppe bei 7,5 % lag (Stone et al. 2016). Ein 5-Jahres-Follow-up dieser Studie wurde 2019 veröffentlicht. Bezogen auf den primären Endpunkt waren ACB-OP und PCI mit 19,2 % vs. 22,0 % ($p=0,13$) weiterhin vergleichbar. Im Einzelnen waren die Raten von kardiovaskulärem Tod und Myokardinfarkt in beiden Gruppen entsprechend ähnlich. Tod jedweder Ursache ereignete sich in der PCI-Gruppe häufiger, cerebrovaskuläre Ereignisse wurden dagegen häufiger in der ACB-OP-Gruppe beobachtet. Ischämiebedingte Zielgefäßrevaskularisationen waren erneut in der PCI-Gruppe häufiger (16,9 % vs. 10,0 %), die Differenz betrug nun 6,9 % (Stone et al. 2019).

Im Rahmen der NOBLE-Studie (Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study) wurden 1201 Patienten ebenfalls 1:1 zu einem Zweit-Generation-DES (vorwiegend Biolimus-beschichtete Stents mit biodegradabilem Polymer) oder Bypass-Operation randomisiert. Der kombinierte primäre Endpunkt MACCE enthielt hier Tod, Apoplex, MI und jegliche koronare Revaskularisation (Mäkikallio et al. 2016). In einem Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren, dessen aktualisierte Ergebnisse im Jahr 2020 publiziert wurden, trat dieser signifikant häufiger in der PCI-Gruppe auf (28 % versus 19 %; $p=0,0002$), was vor allem durch die höhere Frequenz von Revaskularisationen jedweder Ursache in der PCI-Gruppe (17 % vs. 10 %, $p=0,0009$) getrieben war. Bei bloßer Betrachtung der Mortalität konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (9 % vs. 9 %; $p=0,68$), (Holm et al. 2020).

Die Ergebnisse der randomisierten Studien wurden in einer Metaanalyse zusammengefasst. In dieser wurden 4.394 Patienten aus vier Studien bezüglich des kombinierten Endpunkts aus Tod, MI und Apoplex untersucht. Es konnte gezeigt

werden, dass die PCI und die ACB-OP als gleichwertig hinsichtlich des primären Endpunktes betrachtet werden können (vgl. Abb. 2). Eine erneute Revaskularisierung wurde häufiger in der PCI-Gruppe durchgeführt (Giacoppo et al. 2017). Auf Basis der verfügbaren Evidenz empfehlen die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie, dass die PCI und die ACB-OP bei niedriger bis mittlerer Komplexität der KHK gleichwertige Therapieoptionen zur Behandlung von Stenosen des linken HS sind. Für hohe SYNTAX-Scores kann jedoch bei mangelhafter Abbildung in den Studien aufgrund von Ausschlusskriterien sowie einer Tendenz zu schlechteren Ergebnissen gegenüber der ACB-OP keine Empfehlung zur PCI des HS ausgesprochen werden (Neumann et al. 2019).

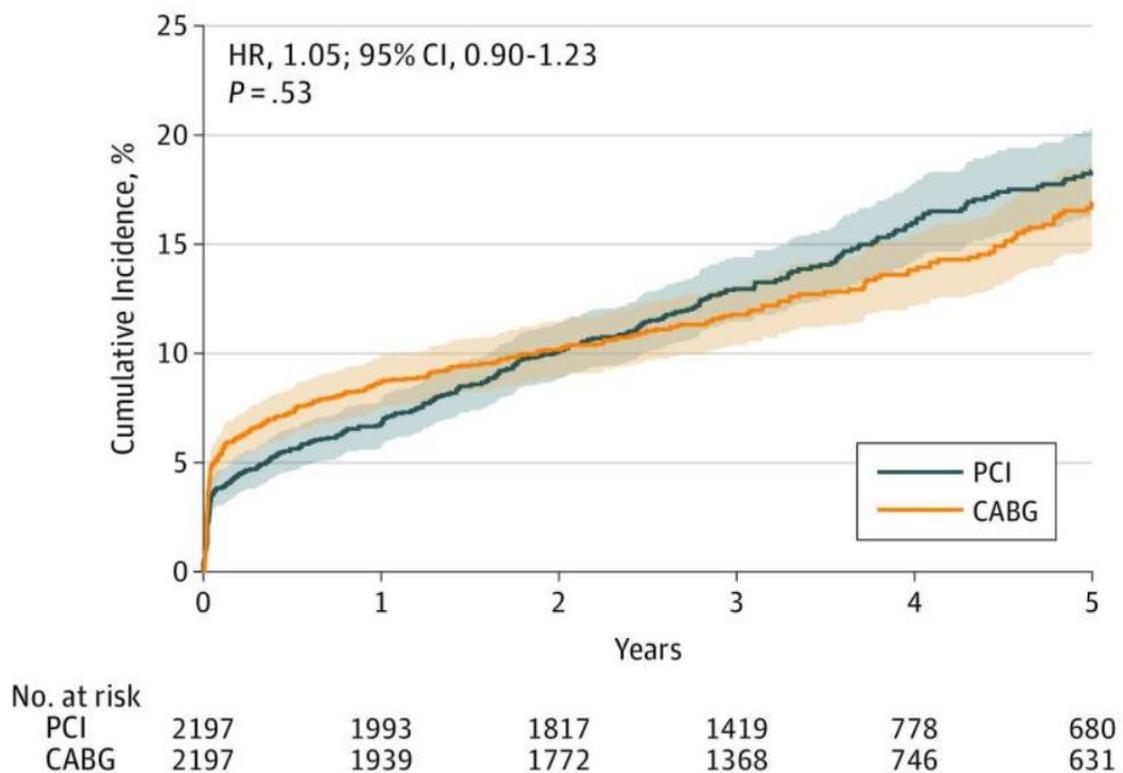


Abbildung 2 Kaplan-Meier-Analyse zum kumulativen Auftreten des primären Endpunkts aus Tod, MI und Stroke im 5-Jahres Nachbeobachtungszeitraum nach Behandlung des linken HS. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der PCI und der Bypass-Gruppe (CABG: coronary artery bypass graft, entspricht ACB-OP), (Giacoppo et al. 2017).

1.2.3 Stent-Typen zur Behandlung von Hauptstamm-Stenosen

Verschiedene Stents wurden bereits zur Behandlung von Stenosen des linken HS evaluiert. In einer randomisierten Vergleichsstudie konnte gezeigt werden, dass die DES den BMS – analog zu den Beobachtungen an anderen Koronargefäßen – auch beim Stenting des linken HS überlegen sind (Erglis et al. 2007). Im Langzeitvergleich über sieben Jahre konnte dies bestätigt werden (Kubo et al. 2013).

Medikamentenfreisetzende Stents der ersten Generation wurden in der randomisierten ISAR-LEFT MAIN-Studie untersucht. Die beiden untersuchten Stenttypen (PES und SES) erbrachten im Ein-Jahres-Nachuntersuchungszeitraum vergleichbare Ergebnisse (Mehilli et al. 2009). Mit der Entwicklung der zweiten Generation DES wurden auch diese zum Stenting des linken HS eingesetzt. Im Vergleich mit der ersten Generation zeigten sich bei Nachuntersuchungszeiträumen von bis zu zwei Jahren je nach Studie vergleichbare Resultate der neueren Generation (Buchanan et al. 2013), (Kim et al. 2012). Um die DES der zweiten Generation miteinander zu vergleichen, wurden in der ISAR-LEFT MAIN 2-Studie EES und ZES gegeneinander randomisiert verglichen. Auch hier waren die klinischen Ergebnisse vergleichbar (Mehilli et al. 2013).

2 Zielsetzung dieser Arbeit

Die interventionelle Versorgung von Stenosen des ungeschützten linkskoronaren Hauptstamms via Stentimplantation hat sich gegenüber der Versorgung mittels Bypass-Anlage als gleichwertig erwiesen, was die Mortalität und das Auftreten von Myokardinfarkten und Schlaganfällen angeht. Eine erneute Revaskularisation aufgrund von Restenosebildung ist jedoch nach PCI häufiger erforderlich. Insbesondere der Einfluss von Restenosen im Bereich des HS auf die Mortalität bedarf demnach weiterer Forschung.

Zunächst sollen Patienten aus zwei randomisierten Studien (ISAR-LEFT MAIN und ISAR-LEFT MAIN 2) dahingehend untersucht werden, worin sich Basalcharakteristika von Patienten mit Stentversagen und konsekutiver, erneuter Revaskularisierung des HS (engl.: target lesion revascularization, TLR) von Patienten mit anhaltendem Therapieerfolg unterscheiden. Hauptziel dieser Arbeit ist es, anhand einer Langzeit-Subgruppenanalyse der Patienten mit Stentversagen herauszufinden, welchen prognostischen Einfluss eine konsekutive Zielläsionsrevaskularisation auf das weitere Überleben dieser Patienten hat, sowie Parameter zu identifizieren, die die Mortalität beeinflussen.

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign und -population

In der vorliegenden Analyse wurden individuelle Patientendaten aus ISAR-LEFT MAIN (ILM) und ISAR-LEFT MAIN 2 (ILM 2) zusammengefasst. Patienten mit TLR wurden mit Patienten ohne TLR und unauffälliger angiographischer Kontrolle verglichen. Des Weiteren wurden Patienten mit TLR, die im Nachbeobachtungszeitraum verstorben sind, den Patienten mit TLR, die nicht verstorben sind, gegenübergestellt. Außerdem wurde die Mortalität nach TLR auch in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Art der Revaskularisierung, dem Ort der ursprünglichen Läsion und der initialen Stent-Technik analysiert. Als TLR wurde jede erneute PCI im Bereich des linken Hauptstamms oder ACB-OP unter Einbeziehung mindestens einer der beiden großen linken Koronararterien (RIVA und RCX) aufgrund einer Restenose mit objektiven Ischämiezeichen oder ischämischen Symptomen definiert. Patienten mit Stent-Thrombose innerhalb von sieben Tagen nach der Index-PCI wurden nicht berücksichtigt.

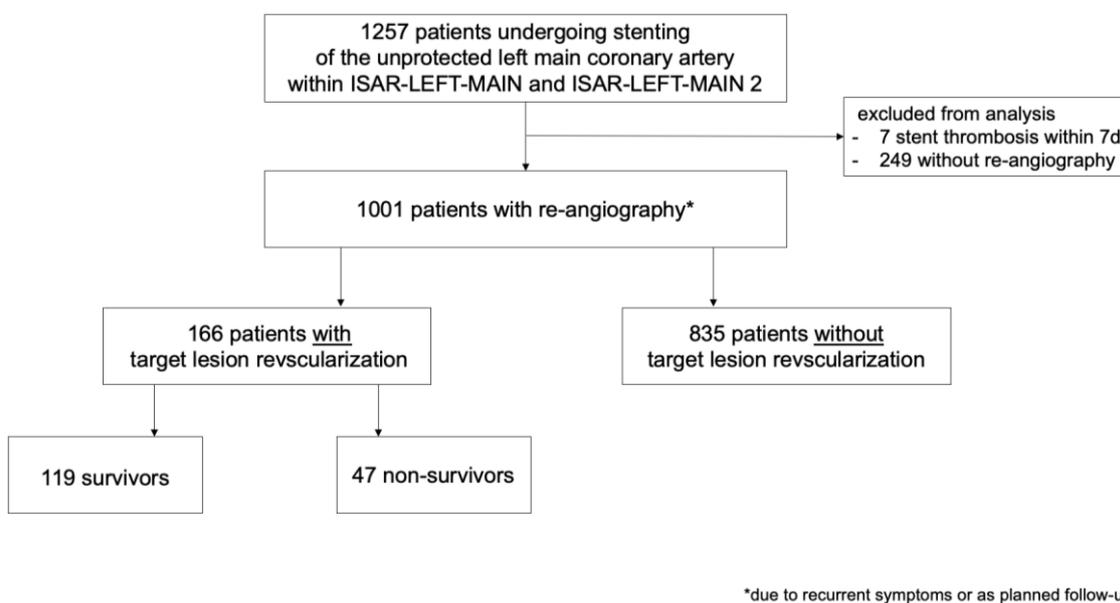


Abbildung 3 Flussdiagramm zum Aufbau der Analyse: 1001 Patienten aus ILM und ILM2 mit stattgehabter Re-Angiographie teilen sich in 835 Patienten ohne und 166 Patienten mit TLR auf. Von den 166 Patienten mit TLR verstarben im Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren 47 Patienten, 119 überlebten.

In die **ISAR-LEFT MAIN**-Studie (Identifikationsnummer NCT00133237 unter ClinicalTrials.gov) wurden 607 Patienten eingeschlossen. Diese wurden in zwei

Zentren, dem Deutschen Herzzentrum München der Technischen Universität München sowie der 1. Medizinischen Klinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (beide München, Deutschland) zwischen Juli 2005 und Juni 2007 eingeschlossen. In die **ISAR-LEFT MAIN 2**-Studie (NCT00598637) wurden insgesamt 650 Patienten in drei deutschen Zentren und einem italienischen Zentrum zwischen Dezember 2007 und September 2011 eingeschlossen. Zu den beiden erwähnten Kliniken aus ILM kamen noch die Segeberger Kliniken (Bad Segeberg, Deutschland) und die Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara (Ferrara, Italien) hinzu.

Eine schriftliche Zustimmung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters war für die Teilnahme an den Studien erforderlich. Beide Studien wurden in Übereinstimmung mit den Bestimmungen der Erklärung von Helsinki und der internationalen Konferenz über die Harmonisierung guter klinischer Praxis durchgeführt und die Genehmigung des Protokolls wurde von der zuständigen Ethikkommission aller teilnehmenden Zentren eingeholt.

Die Kriterien des Ein- und Ausschlusses beider Studien waren gleich. Eingeschlossen wurden jeweils Patienten (>18 Jahre) mit ischämischen Symptomen oder objektivem Nachweis einer myokardialen Ischämie bei mindestens 50 %iger de-novo Stenose des linken HS, die eine PCI mit DES-Implantation für die Behandlung erhalten sollten. Ausschlusskriterien für beide Studien waren ein ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt (STEMI) weniger als 48 Stunden nach Auftreten der Symptome, vorangegangene ACB-OP-Versorgung, das Vorliegen einer In-Stent-Restenose, kardiogener Schock und ein geplantes PCI-Verfahren innerhalb von 30 Tagen sowie ein geplanter chirurgischer Eingriff innerhalb von sechs Monaten nach dem Indexverfahren mit Unterbrechung der dualen antithrombozytären Therapie. Weitere Ausschlussgründe waren das Vorliegen einer malignen Erkrankung oder anderer Komorbiditäten mit einer voraussichtlichen Lebenserwartung von weniger als einem Jahr, Allergien gegen eines der im Rahmen der Studie verwendeten Medikamente oder Stentbestandteile, eine bestehende Schwangerschaft sowie die Unfähigkeit des Patienten, sich an das Studienprotokoll zu halten. Patienten, die alle Einschlusskriterien und darüber hinaus keines der Ausschlusskriterien erfüllten, konnten in die Studie aufgenommen werden. Unmittelbar nach der Entscheidung dazu wurde die Randomisierung zu einem der beiden Behandlungsarme mittels versiegelter, undurchsichtiger

Umschläge durchgeführt, die eine computergenerierte Sequenz enthielten. Die zufallsgenerierte Aufteilung erfolgte in beiden Studien im Verhältnis 1:1.

3.2 Behandlungsstrategie

In **ILM** wurden insgesamt 607 Patienten folgendermaßen randomisiert:

- 305 Patienten zu dem Sirolimus-eluting Stent (SES) „Cypher“ (Cordis, Johnson & Johnson, New Brunswick, New Jersey)
- 302 Patienten zu dem Paclitaxel-eluting Stent (PES) „Taxus“ (Boston Scientific, Natick, Massachusetts)

In **ILM 2** wurden die 650 eingeschlossenen Patienten wie folgt randomisiert:

- 324 Patienten zu dem Zotarolimus-eluting Stent (ZES) „Resolute“ (Medtronic CardioVascular, Santa Rosa, California)
- 326 Patienten zu dem Everolimus-eluting stent (EES) „Xience“ (Abbott Vascular Devices, Santa Clara, California)

Unmittelbar nach der Entscheidung zu PCI wurde den Patienten intravenös ASS (325-500 mg) und Heparin (nach Körpergewicht) verabreicht. Die Patienten erhielten post-PCI 80-200 mg/d ASS dauerhaft sowie einen ADP-Rezeptor-Antagonist (Clopidogrel oder Prasugrel) für mindestens ein Jahr.

Die Implantations-Strategie der Stents wurde dem Operateur überlassen, jedoch wurde zur Versorgung von Läsionen des distalen Hauptstamms eine 1-Stent-Strategie empfohlen. Wenn eine 2-Stent-Strategie notwendig war, wurden Culotte- oder T-Stenting empfohlen.

3.3 Nachsorge, Endpunkte, Datenverarbeitung

Die Patienten wurden nach 30 Tagen, 12 Monaten sowie anschließend jährlich per Telefon, postalisch oder durch persönliche Wiedervorstellung nachverfolgt und relevante Ereignisse bezüglich der Studienendpunkte erfasst. Eine diagnostische Koronarangiographie wurde im Zeitraum von sechs bis neun Monaten nach der Indexprozedur empfohlen. Relevante Studiendaten wurden im ISAResearch Center am Deutschen Herzzentrum in München von geschultem Personal in einer Datenbank gesammelt. Zur Berechnung des EuroSCOREs wurden patientenbezogenen Faktoren (unter anderem das Alter und das

Geschlecht, die Herz- und Nierenfunktion, atherosklerotische und pulmonale Begleiterkrankungen) sowie der klinische Befund des Patienten – repräsentiert etwa durch anginöse Beschwerden und Mobilität – miteinbezogen (Nashef et al. 1999), (New EuroSCORE II (2011) 2012). Dieser beschreibt in Prozentpunkten das individuell stratifizierte Risiko eines Patienten, an einer kardiochirurgischen Operation zu versterben. Die Angiogramme wurden von zwei unabhängigen Spezialisten des quantitativen angiographischen Labors ausgewertet.

Der primäre Endpunkt der vorliegenden post-hoc-Analyse ist die Mortalität nach TLR. Im Originalprotokoll war der primäre Endpunkt ein kombinierter Endpunkt und umfasste das Auftreten von Tod, Myokardinfarkt und Zielläsionsrevaskularisation im Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr.

3.4 Statistische Analyse

Die kategorialen Variablen wurden als Häufigkeiten und Prozentsätze, die kontinuierlichen Variablen als Mittelwert, \pm -Standardabweichung oder Median (Interquartilbereich) dargestellt. Kategoriale Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder Fisher-Exakt-Test verglichen und kontinuierliche Daten mit dem Student-t-Test. Die Überlebenszeitanalyse wurde nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und die Gruppen wurden mittels Log-Rank-Test verglichen. Der Zeitpunkt Null war die TLR bzw. die unauffällige Kontrollangiographie. Es wurde eine univariate Analyse unter Berücksichtigung klinischer, läsionsbezogener und verfahrenstechnischer Variablen durchgeführt. Variablen mit einem p-Wert $< 0,05$ in der univariaten Analyse wurden in ein multivariates Cox-Regressionsmodell mit einbezogen. Die Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse werden als Hazard-Ratios und 95 % Konfidenzintervalle dargestellt. Ein zweiseitiger p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Die statistische Software R (Version 3.5.2, R-Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) wurde für die Analysen verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Vergleich der Patientengruppen ohne und mit Erfordernis einer Zielläsionsrevaskularisation

Von den 1257 Patienten, welche in ILM und ILM 2 eingeschlossen wurden, unterzogen sich 1001 Patienten nach im Median 202 Tagen (178, 236) einer angiographischen Kontrolle. Bei 166 Patienten wurde eine TLR durchgeführt. Individuelle Daten von Patienten ohne und mit TLR wurden aus beiden Studien gebündelt und klinische (**Tabelle 1**) sowie angiographische/prozedurale (**Tabelle 2**) Basalcharakteristika zum Zeitpunkt der Angiographie verglichen. Es wurden 166 Patienten mit TLR gegen 835 Patienten ohne TLR untersucht.

Tabelle 1 Klinische Index-Basalcharakteristika von Patienten ohne und mit TLR

	Keine TLR (n=835)	TLR (n=166)	p-Wert
Alter	68,9 ± 9,4	68,7 ± 10,4	0,86
Weibliches Geschlecht	23,4 (195/835)	26,5 (44/166)	0,38
BMI (kg/m²)	27,0 ± 3,8	27,6 ± 4,7	0,06
Diabetes mellitus	26,8 (224/835)	36,1 (60/166)	0,02
- Insulinpflichtig	7,5 (63/835)	13,9 (23/166)	0,01
Arterielle Hypertonie	69,3 (579/835)	72,3 (120/166)	0,45
Hypercholesterinämie	76,6 (640/835)	74,1 (123/166)	0,48
Raucher	11,1 (93/835)	9,6 (16/166)	0,57
Koronare Herzerkrankung			0,11
- 2-Gefäß KHK	29,7 (248/835)	23,5 (39/166)	
- 3-Gefäß KHK	70,3 (587/835)	76,5 (127/166)	
Akutes Koronarsyndrom	35,7 (298/835)	45,8 (76/166)	0,01
MI in der Vergangenheit	28,1 (235/835)	24,7 (41/166)	0,36
COPD	3,2 (27/835)	2,4 (4/166)	0,58
pAVK	9,1 (76/835)	11,4 (19/166)	0,35
Ejektionsfraktion (%)	53,4 ± 12,1	52,5 ± 12,9	0,67
Serumkreatinin vor PCI (mg/dl)	1,0 ± 0,6	1,2 ± 1,1	0,02

Glomeruläre Filtrationsrate vor PCI (ml/min)	81,6 ± 29,7	81,6 ± 37,0	0,99
EuroSCORE bei Indexbehandlung (%)	4,4 ± 3,3	5,1 ± 3,7	0,01

Patienten ohne und mit TLR waren ähnlich alt ($68,9 \pm 9,4$ versus $68,7 \pm 10,4$; $p=0,86$). Im Hinblick auf die kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich zwischen den Patientengruppen ohne und mit TLR ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Prävalenz von Diabetes mellitus (26,8 % vs. 36,1 %; $p=0,02$), besonders die insulinpflichtige Form der Erkrankung (7,5 % vs. 13,9 %; $p=0,01$) betreffend. Die Häufigkeiten der weiteren typischen Risikofaktoren und Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Raucherstatus, COPD und pAVK sowie die Ausprägung der KHK (als 2- oder 3-Gefäßerkrankung) und der Herzinsuffizienz (als kardiale Ejektionsfraktion) waren zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Hinsichtlich der Serumkreatininkonzentration ergab sich ein signifikant höherer Wert in der TLR-Gruppe ($1,0 \pm 0,6$ vs. $1,2 \pm 1,1$ mg/dl; $p=0,02$). TLR-Patienten stellten sich außerdem häufiger mit einem akuten Koronarsyndrom vor (35,7 % vs. 45,8 %; $p=0,01$).

Ein signifikanter Unterschied konnte außerdem hinsichtlich des EuroSCOREs ausgemacht werden (4,4 vs. 5,1 %; $p=0,01$). Bezüglich der angiographischen Basalcharakteristika (in **Tabelle 2** dargestellt) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Lokalisation der initialen Hauptstammstenose ($p=0,009$). Distale Läsionen kamen in der Gruppe ohne TLR seltener vor (69,1 % vs. 80,7 %), ostiale und Schaftläsionen dagegen häufiger (ostial: 11,6 % vs. 8,4 %; Schaft: 19,3 vs. 10,8 %).

Eng damit verbunden waren demnach Differenzen beim Einsatz der Stenting-Technik. Die Verfahren unter Verwendung von zwei Stents, T- und Culotte-Stenting, wurden in der Gruppe der Patienten, die nicht revaskularisiert werden mussten, seltener verwendet, Einzelstenting wurde dagegen häufiger durchgeführt (T-Stenting: 2,8 vs. 8,4 %; Culotte: 38,6 % vs. 42,8 %; Einzel: 58,6 % vs. 48,8 %; $p=0,002$). Die Crush-Technik wurde insgesamt nur einmal verwendet, dies bei einem Patienten ohne spätere TLR.

Die das Stenting ergänzende Kissing-Balloon-Technik wurde vermehrt in der TLR-Gruppe verwendet (39,4 % vs. 49,4 %; $p=0,02$). In der TLR-Gruppe wurden

außerdem häufiger DES der zweiten Generation verwendet. Der Anteil der Everolimus- und Zotarolimus-freisetztenden Stents lag in der Gruppe ohne TLR bei 22,5 % und 22,5 %, in der TLR-Gruppe dagegen bei 24,7 % und 32,5 %. Entsprechend waren Patienten ohne TLR häufiger mit einem DES der ersten Generation (Paclitaxel 26,9 % und Sirolimus 28,0 %) vorbehandelt als TLR-Patienten (19,3 % und 23,5 %) ($p=0,02$). Weitere Merkmale wie der koronare Versorgungstyp, eine Trifurkationsmorphologie oder eine verschlossene rechte Koronararterie wiesen keine unterschiedliche Verteilung auf.

Tabelle 2 Angiographische und prozedurale Index-Basalcharakteristika von Patienten ohne und mit TLR

	Keine TLR (n=835)	TLR (n=166)	p-Wert
Ort der Läsion im linken HS			0,009
- Ostial	11,6 (97/835)	8,4 (14/166)	
- Distal/Bifurkation	69,1 (577/835)	80,7 (134/166)	
- Schaft	19,3 (161/835)	10,8 (18/166)	
Verschlossene rechte Koronararterie	12,3 (103/835)	10,8 (18/166)	0,59
Trifurkationsmorphologie	12,7 (106/835)	13,3 (22/166)	0,84
Stenting-Technik			0,002
- Einzelstenting	58,6 (489/835)	48,8 (81/166)	
- T-Stenting	2,8 (23/835)	8,4 (14/166)	
- Culotte Stenting	38,6 (322/835)	42,8 (71/166)	
- Crush	0,1 (1/835)	0,0 (0/166)	
Kissing-Balloon-Technik	39,4 (329/835)	49,4 (82/166)	0,02
Koronarer Versorgungstyp			0,16
- Links	11,6 (97/835)	9,0 (15/166)	
- Rechts	81,4 (680/835)	80,1 (133/166)	
- Ausgeglichen	6,9 (58/835)	10,8 (18/166)	
Stenttyp			0,02
- Cypher (Sirolimus)	28,0 (234/835)	23,5 (39/166)	
- Resolute (Zotarolimus)	22,5 (188/835)	32,5 (54/166)	
- Taxus (Paclitaxel)	26,9 (225/835)	19,3 (32/166)	
- Xience (Everolimus)	22,5 (188/835)	24,7 (41/166)	

4.2 Vergleich von Eigenschaften und Ergebnissen bezüglich der Mortalität nach Zielläsionsrevaskularisation

166 von 1001 Patienten aus ILM und ILM 2, die eine Re-Angiographie erhalten hatten, benötigten eine TLR. Davon verstarben wiederum 47 Patienten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von fünf Jahren nach der Revaskularisation, was zu einer Mortalität von **30,2 %** führte. Sechs der 47 Todesfälle ereigneten sich innerhalb von 30 Tagen nach der TLR-Behandlung. Im Vergleich dazu lag die Sterblichkeit in der Gruppe ohne TLR bei **17,3 %** und damit signifikant niedriger ($p < 0,001$). Ebenfalls konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit des kardial bedingten Todes beobachtet werden, welcher in der TLR-Gruppe häufiger war (23,2 % versus 8,8%; $p < 0,001$).

Die TLR-Patienten waren insgesamt zu 26,5 % weiblich, 36,7 % litten an Diabetes mellitus. Die TLR wurde in 10,2 % der Fälle als ACB-OP durchgeführt, in 49,4 % der Fälle mit einer Ballonangioplastie und in 40,4 % mittels erneuter Stentimplantation. Ein Vergleich der Überlebenden- und Verstorbenenengruppe anhand der klinischen Merkmale zum Zeitpunkt der TLR und der angiographischen Merkmale zum Zeitpunkt der Indexbehandlung ist in den **Tabellen 3 und 4** dargestellt.

Tabelle 3 Klinische Basalcharakteristika zum Zeitpunkt der TLR

	Überlebende (n=119)	Verstorbene (n=47)	p-Wert
Alter	68,2 ± 10,1	73,5 ± 10,1	0,003
Weibliches Geschlecht	25,2 (30/119)	29,8 (14/47)	0,55
BMI (kg/m²)	27,4 ± 4,5	27,8 ± 5,7	0,65
Diabetes mellitus	31,1 (37/119)	51,1 (24/47)	0,02
- Insulinpflichtig	7,6 (9/119)	29,8 (14/47)	<0,001
Arterielle Hypertonie	74,8 (89/119)	68,1 (32/47)	0,38
Hypercholesterinämie	76,5 (91/119)	68,1 (32/47)	0,27
Raucher	12,6 (15/119)	2,1 (1/47)	0,04
Koronare Herzerkrankung			0,50
- 2-Gefäß KHK	19,3 (23/119)	14,9 (7/47)	
- 3-Gefäß KHK	80,7 (96/119)	85,1 (40/47)	
Akutes Koronarsyndrom	16,0 (19/119)	40,4 (19/47)	<0,001
MI in der Vergangenheit	23,5 (28/119)	27,7 (13/47)	0,58

COPD	0,8 (1/119)	6,4 (3/47)	0,04
pAVK	10,9 (13/119)	12,8 (6/47)	0,74
Ejektionsfraktion (%)	54,8 ± 10,6	47,5 ± 14,5	<0,001
Serumkreatinin vor PCI (mg/dl)	0,99 ± 0,39	1,72 ± 1,66	<0,001
EuroSCORE bei Indexbehandlung (%)	4,4 ± 3,4	7,0 ± 3,8	<0,001
Art der TLR			0,89
- ACB-OP	10,9 (13/119)	8,5 (4/47)	
- PTCA	48,7 (58/119)	51,1 (24/47)	
- Stenting	40,3 (48/119)	40,4 (19/47)	

Patienten in der Überlebendengruppe waren signifikant jünger (68,2 versus 73,5 Jahre; $p=0,003$) und litten seltener an Diabetes (31,1 % vs. 51,1 %; $p=0,02$), insbesondere seltener an insulinpflichtigem Diabetes (7,6 % zu 29,8 %, $p<0,001$). Überlebende boten außerdem zum TLR-Zeitpunkt weniger oft ein akutes Koronarsyndrom (ACS; 16,0 % versus 44,4 %; $p<0,001$) und wiesen seltener eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) als Begleiterkrankung auf (0,8 % versus 6,4 %; $p=0,04$). Ein aktueller Raucherstatus zum Zeitpunkt der TLR konnte dagegen in der Überlebendengruppe häufiger beobachtet werden (12,6 % vs. 2,1 %; $p=0,04$). Die linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion war in der Gruppe der Überlebenden signifikant größer (54,8 % versus 47,5 %; $p<0,001$) und der Serumkreatininwert war in dieser Gruppe signifikant niedriger (0,99 versus 1,72 mg/dl; $p<0,001$). Auch der EuroSCORE war in der Überlebendengruppe niedriger (4,4 % gegenüber 7,0 %; $p<0,01$). Die weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Ebenso konnte bezüglich der Häufigkeiten der verschiedenen Arten der TLR kein signifikanter Unterschied ausgemacht werden. Eine ACB-OP wurde im Vergleich der Überlebenden- mit der Verstorbenenengruppe in 10,9 % vs. 8,5 % der Fälle eingesetzt, eine Ballonangioplastie (PTCA) kam in 48,7 % vs. 51,1 % der Fälle zum Einsatz und ein erneutes Stenting wurde schließlich bei 40,3 % vs. 40,4 % der Patienten durchgeführt.

Die insgesamt 67 Patienten aus beiden Gruppen, die eine erneute Behandlung mittels Stentimplantation erhielten, wurden überwiegend (80,6 %) mit einer Einzelstent-Strategie versorgt, bei 19,4 % kam eine Technik unter Nutzung zweier

Stents zum Einsatz. Das Kissing-Balloon-Verfahren wurde dabei insgesamt in 49,0 % der Re-Intervention eingesetzt. Signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen bezüglich der verschiedenen Interventions-Strategien fanden sich nicht.

Tabelle 4 Angiographische und prozedurale Basalcharakteristika der Indexbehandlung von Patienten mit TLR

	Überlebende (n=119)	Verstorbene (n=47)	p- Wert
Ort der Läsion im linken HS			0,88
- Ostial	8,4 (10/119)	8,5 (4/47)	
- Distal/Bifurkation	81,5 (97/119)	78,7 (37/47)	
- Schaft	10,1 (12/119)	12,8 (6/47)	
Verschlossene rechte Koronararterie	9,2 (11/119)	14,9 (7/47)	0,29
Trifurkationsmorphologie	14,3 (17/119)	10,6 (5/47)	0,53
Stenting-Technik			0,26
- Einzel	45,4 (54/119)	57,4 (27/47)	
- T-Stenting	10,1 (12/119)	4,3 (2/47)	
- Culotte Stenting	44,5 (53/119)	38,3 (18/47)	
Kissing-Balloon Technik	55,5 (66/119)	34,0 (16/47)	0,01
Koronarer Versorgungstyp			0,49
- Links	8,4 (10/119)	10,6 (5/47)	
- Rechts	82,4 (98/119)	74,5 (35/47)	
- Ausgeglichen	9,2 (11/119)	14,9 (7/47)	
Stenttyp			0,02
- Cypher (Sirolimus)	29,4 (35/119)	8,5 (4/47)	
- Resolute (Zotarolimus)	27,7 (33/119)	44,7 (21/47)	
- Taxus (Paclitaxel)	17,7 (21/119)	23,4 (11/47)	
- Xience (Everolimus)	25,2 (30/119)	23,4 (11/47)	

In **Tabelle 4** sind die angiographischen und prozeduralen Charakteristika der Indexbehandlung in beiden Gruppen gegenübergestellt. Die Kissing-Balloon-Technik wurde in der Überlebendengruppe signifikant häufiger (55,5 % versus 34,0 %; $p=0,01$) eingesetzt. Ebenso zeigte ein Unterschied ($p=0,02$) bezüglich der verwendeten Stenttypen, welche sich wie folgt zwischen den Gruppen überlebender

und verstorbenen Patienten aufteilen: SES 29,4 % vs. 8,5 %, ZES 27,7 % vs. 44,7 %, PES 17,7 vs. 23,4 %, EES 25,2 vs. 23,4 %. Die Stenting-Technik ($p=0,21$) oder der Ort der Indexläsion im linken HS ($p=0,78$) wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Wurden lediglich Patienten betrachtet, die mit einer 2-Stent-Technik (T- und Culotte-Stenting) behandelt worden waren, so war die Häufigkeit der Kissing-Balloon-Technik zwischen den Gruppen vergleichbar (76,9 % vs. 75,0 %; $p=0,86$).

Die Art der TLR, die ursprüngliche Lokalisierung der Läsion sowie die ursprüngliche Stent-Technik wurden jeweils auf ihren Einfluss auf die Mortalität hin untersucht (**Tabelle 5**). So wiesen die drei Arten der TLR – ACB-OP, PTCA und erneutes Stenting – im Nachbeobachtungszeitraum von drei Jahren nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzte Mortalitäten von 18,1 %, 24,1 % und 16,5 % in den jeweiligen Patientensubgruppen auf. Nach fünf Jahren betragen diese 24,4 %, 31,5 % und 29,9 %, der Unterschied zwischen den Subgruppen war nicht signifikant ($p=0,9$). Signifikante Mortalitätsunterschiede ließen sich auch bezüglich des ursprünglichen Läsionsortes im linken HS nicht erkennen, die Mortalität betrug nach fünf Jahren 31,8 % bei ostialen Läsionen, 29,3 % bei distalen bzw. Bifurkationsläsionen und 36,4 % bei Patienten mit Stammläsionen ($p=0,9$). Hinsichtlich der zugrundeliegenden Stenting-Technik zeigten sich folgende 5-Jahres-Mortalitätsraten: 35,5 % bei vorangegangener Implantation eines Einzelsents, 14,9 % nach T-Stenting sowie 26,9 % nach Culotte-Stenting. Es wurde kein signifikanter Einfluss auf die Mortalität beobachtet. Die Kaplan-Meier-Analysen aus Tabelle 5 sind im Anschluss in den Abbildungen 4 bis 6 graphisch dargestellt.

Tabelle 5 Kaplan-Meier-Schätzer zur Mortalität nach 3 bzw. 5 Jahren nach TLR in Prozent

	Mortalität nach 3 Jahren	Mortalität nach 5 Jahren	p-Wert
Art der TLR			0,9
- ACB-OP	18,1 (3)	24,4 (4)	
- PTCA	24,1 (19)	31,5 (24)	
- Stenting	16,5 (11)	29,9 (19)	
Ort der Indexläsion im linken HS			0,9
- Ostial	14,3 (2)	31,8 (4)	
- Distal/Bifurkation	20,6 (27)	29,3 (37)	
- Stamm	23,7 (4)	36,4 (6)	
Stenting-Technik (Indexbehandlung)			0,3
- Einzelstent	20,3 (16)	35,5 (27)	
- T-Stenting	14,9 (2)	14,9 (2)	
- Culotte Stenting	21,5 (15)	26,9 (18)	

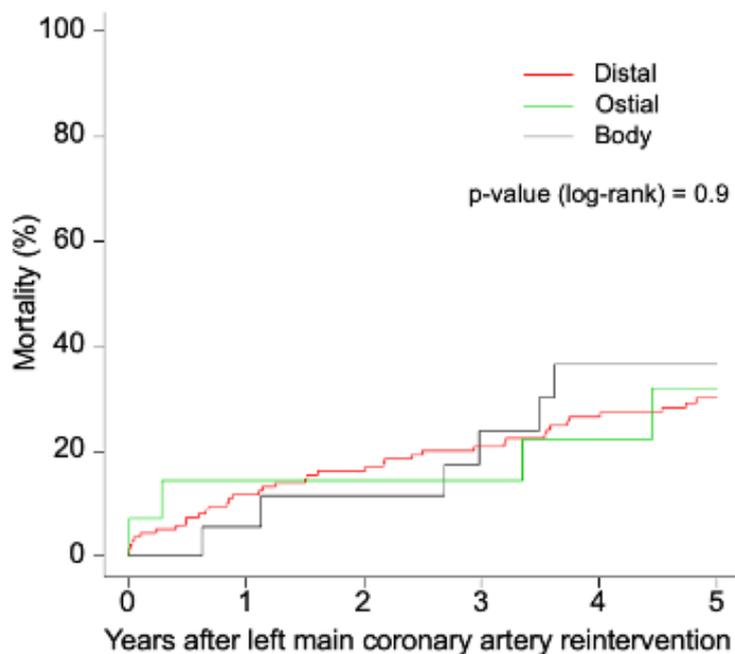


Abbildung 4 Kaplan-Meier-Analysen zum Vergleich der Mortalität verschiedener Orte der Indexläsion im linken HS in Abhängigkeit von der Zeit nach der Revaskularisation

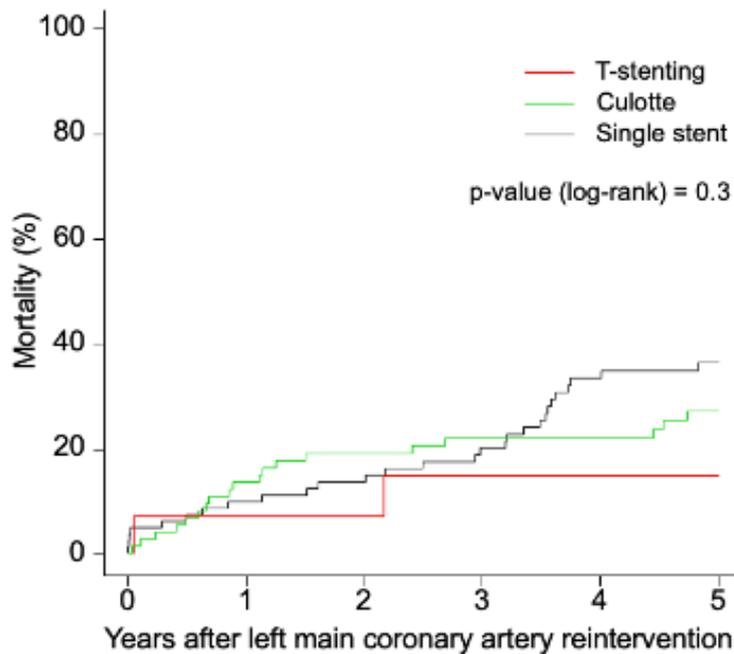


Abbildung 5 Kaplan-Meier-Analysen zum Vergleich der Mortalität verschiedener Stenting-Techniken der Indexläsion im linken HS in Abhängigkeit von der Zeit nach der Revaskularisation

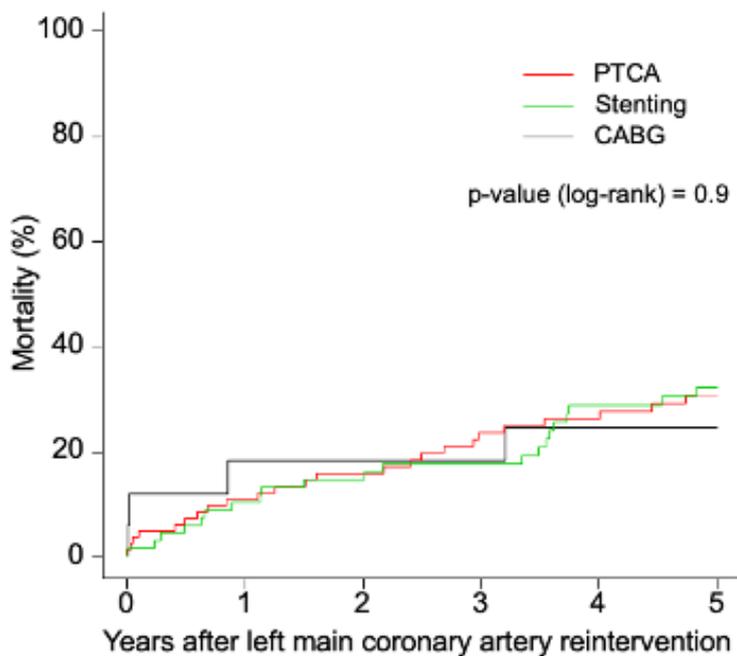


Abbildung 6 Kaplan-Meier-Analysen zum Vergleich der Mortalität nach den verschiedenen Arten der TLR in Abhängigkeit von der Zeit nach der Revaskularisation (CABG entspricht der ACB-OP)

4.3 Prädiktoren der Mortalität nach Zielläsionsrevaskularisation

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse zur Identifizierung von Prädiktoren der Mortalität nach TLR sind in **Tabelle 6** dargestellt. Dabei stellten sich ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI, Erhöhung um 5 kg/m²) mit einer Hazard Ratio von 1,61 (95 % Konfidenzintervall [CI]: 1,12-2,32, p=0,01), das Vorliegen von COPD mit einer HR von 4,95 (95 % CI: 1,33-18,42, p=0,01) und eine verringerte glomeruläre Filtrationsrate (Verringerung um 30 ml/min) mit einer HR von 2,25 (95 % CI: 1,54-3,27, p<0,001) als unabhängige Prädiktoren der Mortalität nach TLR heraus. Diabetes mellitus, Raucherstatus und ein erhöhter EuroSCORE übten dagegen ebenso wie der Einsatz der Kissing-Balloon-Technik, eine niedrigere linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion oder ein höheres Patientenalter keinen statistisch signifikanten, unabhängigen Einfluss auf die Mortalität in diesem Studienkollektiv aus.

Tabelle 6 Prädiktorvariablen der Mortalität nach TLR gemäß dem Cox-Proportional-Modell

	Hazard Ratio (95 % CI)	p-Wert
Alter (+ 10 Jahre)	0,70 (0,43-1,15)	0,16
BMI (+ 5 kg/m²)	1,61 (1,12-2,32)	0,01
Diabetes	1,01 (0,54-2,17)	0,83
Raucherstatus	0,19 (0,02-1,44)	0,11
COPD	4,95 (1,33-18,42)	0,02
EuroSCORE (+ 1%)	1,06 (0,93-1,21)	0,40
Glomeruläre Filtrationsrate (- 30 ml/min)	2,25 (1,54-3,27)	<0,001
Ejektionsfraktion (- 10%)	1,13 (0,86-1,48)	0,38
Kissing-Balloon-Technik	0,67 (0,35-1,28)	0,23

5 Diskussion

Die Häufigkeit der PCI mit Stentimplantation als Behandlungsmethode für Stenosen des ungeschützten HS ist durch den technischen Fortschritt und die stetig verbesserten Studienergebnisse deutlich gestiegen. Die Behandlung von Läsionen des linkskoronaren Hauptstamms hat eine enorme Bedeutung, da von diesem der Großteil des linksventrikulären Myokards versorgt wird. Vor diesem Hintergrund zielte die vorliegende Arbeit darauf ab, die prognostische Rolle einer durch Restenose bedingten erneuten Revaskularisation des linken Hauptstamms zu evaluieren und Faktoren zu identifizieren, die zur Restenose beitragen. Die wichtigsten Erkenntnisse daraus sind:

- Patienten mit TLR des HS weisen eine hohe Sterblichkeit auf
- Patientenbezogene, individuelle Faktoren haben einen Einfluss auf die Sterblichkeit nach TLR des HS
- Ein erhöhter Body-Mass-Index, COPD und eine eingeschränkte Nierenfunktion waren unabhängige Prädiktoren der Sterblichkeit nach TLR
- Angiographische und prozedurale Faktoren scheinen nach der TLR des HS eine untergeordnete Rolle bezüglich der Sterblichkeit einzunehmen.

5.1 Stenting zur Behandlung zur Hauptstammstenose

Die Behandlung von Stenosen des linkskoronaren Hauptstamms war, wie einleitend erwähnt, lange Zeit Domäne der Bypasschirurgie. Mit zunehmendem Fortschritt im Bereich der interventionellen Kardiologie entwickelte sich die Behandlung mittels Stentimplantation jedoch zunehmend zu einer angemessenen Alternative. Die aktuelle ESC-Leitlinie zur myokardialen Revaskularisierung empfiehlt, dass bei Vorliegen einer HS-Stenose und insgesamt niedriger Komplexität der KHK (SYNTAX-Score 0-22) eine Behandlung mittels PCI indiziert und gleichwertig zur ACB-OP anzusehen ist. Bei intermediärer KHK-Komplexität (SYNTAX-Score 23-32) sollte eine PCI in Erwägung gezogen werden und bei hoher Komplexität der KHK (SYNTAX>32) ist eine PCI kontraindiziert und die ACB-OP indiziert. Diese Empfehlungen gelten für Patienten, die sowohl für eine PCI als auch eine ACB-Operation geeignet sind (Neumann et al. 2019). Insgesamt stellt daher

die PCI mit Stent-Implantation eine sinnvolle und evidente Strategie zur Behandlung von HS-Stenosen dar.

In die ILM Studie wurden insgesamt 607 Patienten eingeschlossen, von denen 305 Patienten mit dem Sirolimus-eluting Stent (SES) „Cypher“ und 302 Patienten mit dem Paclitaxel-eluting Stent (PES) „Taxus“ behandelt wurden. Die klinischen und prozeduralen Charakteristika unterschieden sich nicht zwischen den beiden Behandlungsarmen. Das mittlere Alter lag bei 69,2 Jahren, 77 % der 607 Patienten waren Männer, 29 % litten an Diabetes, 42 % des Kollektivs hatte sich mit akutem Koronarsyndrom (ACS) vorgestellt. 63 % aller Patienten wiesen distale Läsionen der LMCA auf, 25 % Schaft- und 12 % ostiale Läsionen. Bei 50 % wurde eine 1-Stent-Strategie angewandt. An 2-Stent-Strategien kam überwiegend – bei 49 % der Patienten – ein Culotte-Stenting zum Einsatz, bei 1 % der Patienten wurde T-Stenting angewandt. Ein abschließendes Kissing-Balloon-Manöver kam insgesamt in 50 % der Fälle und bei 90 % der Culotte-Stenting-Prozeduren zum Einsatz.

Der primäre kombinierte Endpunkt war die Inzidenz von Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt und TLR nach einem Jahr. Diese lag bei 13,6 % (95% CI: 12,2 %-20,4 %) in der „Taxus“-Gruppe (PES) und bei 15,8 % (95 % CI: 10,2 %-18,1 %) in der „Cypher“-Gruppe (SES) (relatives Risiko von 0,85 für den PES mit einem 95 % CI von 0,56 bis 1,29, $p=0,44$) und war somit vergleichbar zwischen beiden Gruppen. Die Mortalität (PES: 5,0 % vs. SES: 6,6 %; $p=0,39$) sowie die Inzidenzen von Myokardinfarkten (5,0 vs. 4,6; $p=0,83$) und TLR (6,5 versus 7,8; $p=0,49$) waren ebenso vergleichbar. Die angiographische Kontrolle nach sechs bis acht Monaten zeigte vergleichbare Raten an binären Restenosen (16,0 vs. 19,4 %; $p=0,30$).

In **ILM 2** wurden insgesamt 650 Patienten mit Hauptstammstenose eingeschlossen, die mittels DES der zweiten Generation behandelt wurden. Das Durchschnittsalter betrug 70,2 Jahre. 75 % der Patienten waren männlichen Geschlechts und 28 % litten an Diabetes. 36 % der Patienten wurden aufgrund eines akuten Koronarsyndroms behandelt. Am häufigsten war die Zielläsion im distalen Hauptstamm lokalisiert (ZES, „Resolute“: 83,0 % und EES, „Xience“: 76,8 %). Die Mehrheit wurde mit einem Einzelstent behandelt (61,8 % vs. 66,6 %). Bei den 2-Stent-Strategien kamen fast immer die Culotte- oder die T-Stenting-Technik zum Einsatz (Culotte: 29,9 % vs. 27,0 %; T-Stenting: 7,1 % vs. 5,5 %). Die

abschließende Kissing-Balloon-Technik kam in 35,5 % bzw. 36,8 % der Fälle zur Anwendung. Signifikante Unterschiede waren bei Betrachtung der klinischen und angiographisch/prozeduralen Basalcharakteristika nicht feststellbar.

Der kombinierte, primäre Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt und TLR trat nach einem Jahr in 17,5 % (ZES) (95 % CI: 13,7 % bis 22,1 %) und 14,3 % (EES) (95 % CI: 10,9 % bis 18,6 %) der Fälle auf ($p=0,25$). Im Einzelnen zeigten sich auch hinsichtlich der Komponenten des primären Endpunkts, Tod (5,6 vs. 5,6 %; $p=0,98$), MI (2,8 vs. 1,2 %; $p=0,16$) und TLR (11,7 vs. 9,4 %; $p=0,35$) keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen. Eine binäre Restenose wurde in der Kontrollkoronarangiographie nach sechs bis acht Monaten bei 21,5 % bzw. 16,8 % beobachtet und war somit wieder in beiden Gruppen vergleichbar häufig ($p=0,24$). Grundsätzlich konnte durch diese Arbeit gezeigt werden, dass auch die beiden Vertreter der zweiten Generation DES in der Behandlung von Läsionen des linkskoronaren Hauptstamms sicher und effektiv sind.

In einer gebündelten 3-Jahres-Nachuntersuchungserhebung wurden die Ergebnisse der Kohorten aus ILM und ILM 2 – siehe auch Abbildung 7 – verglichen (Cassese et al. 2016).

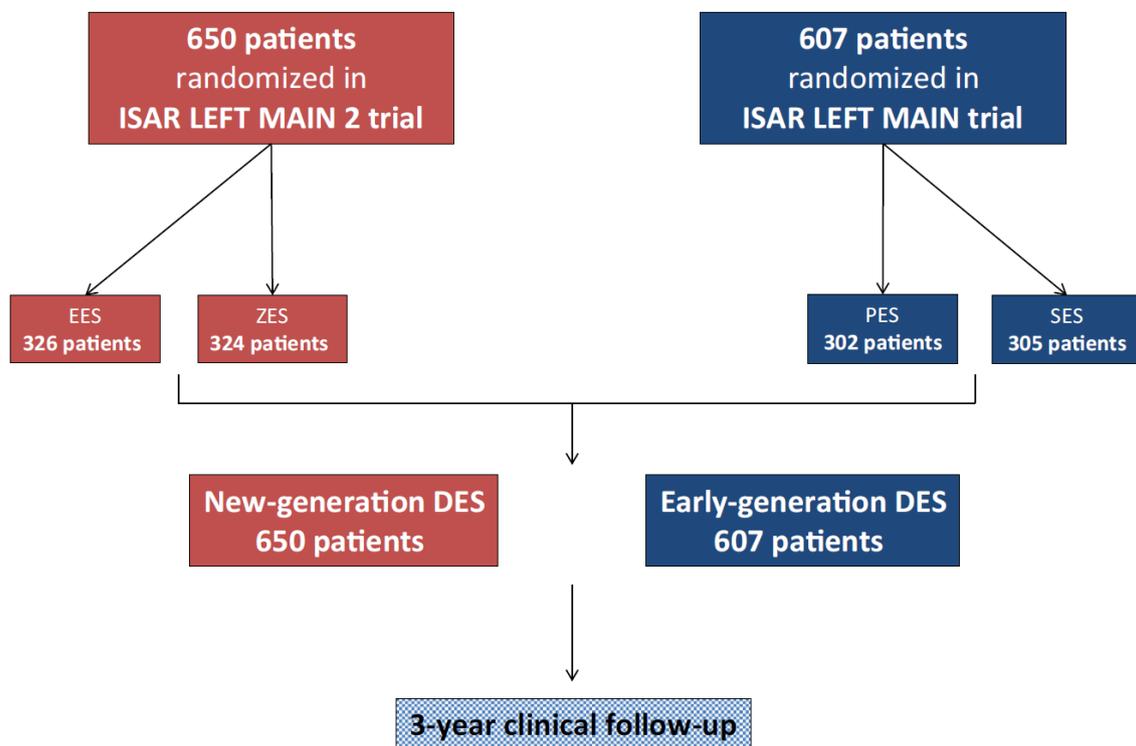


Abbildung 7 Übersichts-Flussdiagramm zu den ISAR LEFT-MAIN-Studien mit 3-Jahres-Nachuntersuchungserhebung (follow-up). „Early-generation“ entspricht dabei der ersten Generation DES, „new-generation“ der zweiten Generation DES (Cassese et al. 2016).

Der kombinierte primäre Endpunkt bestand aus Tod, Myokardinfarkt, Apoplex und TLR (MACCE), sekundäre Endpunkte waren die einzelnen Bestandteile des primären Endpunkts sowie das Auftreten von Stentthrombosen. Ein Vergleich der klinischen Basalcharakteristika beider Studiengruppen zeigte, dass G2-DES-behandelte Patienten einen höheren Raucheranteil (14 vs. 10 %, $p=0,03$), einen höheren BMI (27,1 vs. 26,2 kg/m², $p=0,001$), eine verringerte linkskardiale Funktion (gemessen anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion LVEF, 56 % vs. 58 %, $p=0,04$) und eine höhere Prävalenz maligner Komorbiditäten (23 vs. 10 %, $p<0,001$) aufwiesen. Auch der EuroSCORE ergab einen höheren Prozentpunktwert (5 vs. 4 %, $p=0,006$). Die übrigen Basalcharakteristika, darunter die oben bei den einzelnen Studien beschriebenen, waren vergleichbar zwischen den Gruppen. Bei Gegenüberstellung der angiographischen/prozeduralen Merkmale wies der linke Hauptstamm mit 3,6 versus 3,8 mm ($p<0,001$) einen geringeren Durchmesser auf und der Anteil chronisch verschlossener rechter Koronararterien war niedriger (10 vs. 14 %; $p=0,02$). Distale Hauptstammstenosen waren häufiger als in ILM (80 vs. 63 %; $p<0,001$) und der SYNTAX-Score war häufiger als „hoch“ (>32 Punkte: 47 % vs. 28 %; $p<0,001$) einzustufen. In ILM 2 wurden die Patienten dennoch weniger oft mit Hilfe zweier Stents und der Culotte Technik (29 % vs. 49 %; $p<0,001$) behandelt.

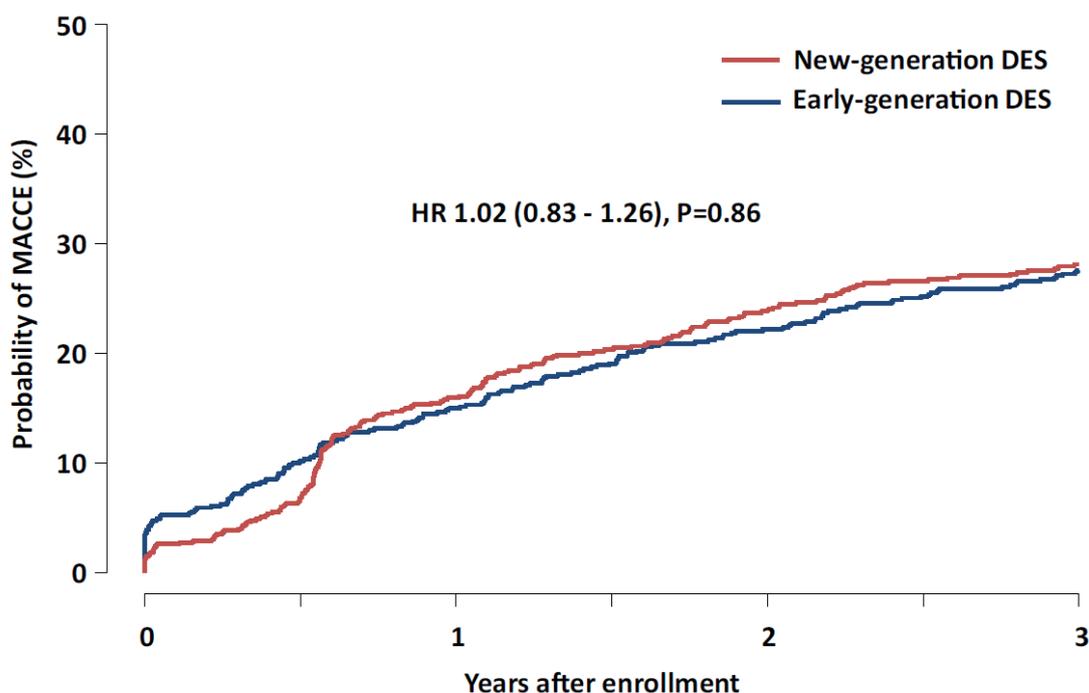


Abbildung 8 Gegenüberstellung der G2-DES und der G1-DES aus den ISAR LEFT-MAIN-Studien bezüglich der kumulativen Auftretenswahrscheinlichkeit des primären Endpunkts MACCE im Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren (Cassese et al. 2016)

Gemessen am primären Endpunkt MACCE nach drei Jahren schnitten G2-DES aus ILM 2 mit 28,2 % und G1-DES aus ILM mit 27,5 % vergleichbar ab (HR [Hazard Ratio] für G2-DES 1,02; 95 % CI: 0,83–1,26; p=0,86), siehe Abbildung 8.

Sowohl in Bezug auf die Mortalität (13,2 % vs. 12,8 %; p=0,82) als auch auf die Inzidenz des Apoplex (1,8 % vs. 2,5 %; p=0,36) zeigte sich im 3-Jahres-Nachuntersuchungszeitraum kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, ebenso bezüglich der Durchführung einer TLR (16,2 % vs. 13,3 %; p=0,12). Myokardinfarkte traten in der G2-DES innerhalb der ersten 30 Tage seltener auf (1,3 % vs. 4,0 %; p=0,003), im weiteren Zeitverlauf bis zum Abschluss des 3-Jahres-Nachuntersuchungszeitraums zeigte sich deren Auftreten insgesamt vergleichbar (1,6 % vs. 1,9 %; p=0,70) (Cassese et al. 2016). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dieser gebündelten post-hoc-Analyse der Studien **ILM** und **ILM 2** die DES der ersten und zweiten Generation gleichwertige Ergebnisse im 3-Jahres-Nachuntersuchungszeitraum nach der Behandlung des linkskoronaren Hauptstamms aufwiesen und die Behandlung des Hauptstamms mittels DES-Implantation in diesen Patientenpopulationen sicher und effektiv war.

Vergleichend sei die „Xience“-Gruppe der bereits erwähnten Studie EXCEL dargestellt. Die Mortalität nach drei Jahren betrug hier 8,2 %, die Häufigkeit eines Apoplex lag bei 2,3 %, Revaskularisationen waren in 12,9 % der Fälle erforderlich. Ein Myokardinfarkt trat in 3,9 % der Fälle innerhalb von 30 Tagen auf, im weiteren 3-Jahres-Zeitraum waren noch 4,1 % betroffen. Im Vergleich zu den Studien ILM und ILM 2 erfolgte die Indexbehandlung bei EXCEL in einem späteren Zeitraum (Einschluss ab September 2010) sowie ausschließlich mit dem G2-DES „Xience“. Es wurden darüber hinaus gezielt Patienten mit niedrigem bis mittlerem SYNTAX-Score (<32) eingeschlossen (Stone et al. 2016). Dies könnte die numerischen Unterschiede bei Mortalität und Revaskularisationen begründen. Die höhere Frequenz an Myokardinfarkten in der Gruppe aus EXCEL wird dagegen auch durch die Berücksichtigung von periprozeduralen Ereignissen mit verursacht.

Die auf einen Nachuntersuchungszeitraum von fünf Jahren angelegte NOBLE-Studie zeigte nach drei Jahren eine Mortalität von 4,2 %. Ein Apoplex trat in 2,5 % der Fälle auf, bei 11,5 % der Patienten wurde eine Revaskularisation durchgeführt, ein MI ereignete sich in 5,0 % der Fälle. Periprozedurale MI wurden dabei in dieser Analyse nicht berücksichtigt. Der Einschluss in die Studie erfolgte ab

Dezember 2008 und damit in einem mit EXCEL vergleichbaren Zeitraum (Mäkikallio et al. 2016).

Auch bei der Stenting-Gruppe der erwähnten PRECOMBAT-Studie wurden Daten nach drei Jahren Nachuntersuchung erhoben. Die Mortalität betrug dabei 3,7 %, das Risiko eines Apoplex lag bei 1,0 %, ein MI trat in 1,4 % der Fälle auf, ischämiebedingte Revaskularisationen wurden bei 9,3 % der Patienten durchgeführt (Ahn et al. 2015). Der Behandlung mit SES in PRECOMBAT erfolgte ab 2004 und damit in einem deutlich früheren Zeitraum, als die beiden vorgenannten Studien. In dieser Studiengruppe wiesen die Patienten einen niedrigen EuroSCORE von 2,6 % auf und waren mit im Mittel 61,8 Jahren jünger als in den ILM-Studien, was die günstigeren Werte der Gesamtmortalität sowie der kardio- und cerebrovaskulären Komplikationen mitbedingen könnte.

5.2 Inzidenz, Bedeutung und Behandlung von Restenosen (allgemein)

Im Jahr 2017 wurden in Deutschland bei 880.866 Herzkatheteruntersuchungen 378.152 PCIs durchgeführt. Im Zuge dieser wurden 342.061 koronare Stents implantiert, davon 96,5 % DES (Deutsche Herzstiftung e.V. 2018). In einer Metaanalyse von 10.004 Patienten, die sechs bis acht Monate nach Stent-Implantation eine Kontrollangiographie erhalten hatten, konnte eine Restenoserate von 26,4 % festgestellt werden (Cassese et al. 2014). Die Restenose nach stattgehabter PCI mit Stentimplantation stellt somit ein relativ häufiges und klinisch bedeutsames Problem nach Stentimplantation dar. Zwar konnte gezeigt werden, dass DES der ersten Generation den BMS bezüglich des Auftretens von Restenosen signifikant überlegen waren und DES der zweiten Generation wiederum bessere Ergebnisse als die der ersten Generation erzielten. Dennoch betrug auch die Restenoserate in der letztgenannten Gruppe noch 12,1 %. Das Vorliegen von Diabetes (OR [Odds Ratio] 1,32), ein kleinerer Durchmesser des behandelten Gefäßes (OR 1,59) und eine längere Stentstrecke zur Behandlung der Läsion (OR 1,27) sowie eine höhere Komplexität der Läsion (OR 1,35) waren in der multivariaten Analyse ebenso wie das Stenting des linken HS (OR 1,35) unabhängige Risikofaktoren für die Restenosierung (Cassese et al. 2014). Basierend auf der genannten Studie wurde für das gleiche Patientenkollektiv untersucht, welche Faktoren die Mortalität beeinflussen. Die Restenose ist in diesem Zusammenhang von Bedeutung, weil sie das Langzeitüberleben negativ

beeinflusst (4-Jahres-Mortalität 9,6 % vs. 8,3 %; HR 1,19; $p=0,03$). Weitere unabhängige Risikofaktoren der Mortalität waren die patientenbezogenen Faktoren Diabetes, Raucherstatus und eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Cassese et al. 2015).

Aufgrund der Häufigkeit und der prognostischen Bedeutung von Restenosen ist deren adäquate Behandlung von hoher Priorität. Die ESC-Leitlinie empfiehlt dazu wahlweise die erneute Applikation eines DES der aktuellen Generation oder die Aufdehnung der Stenose mittels eines medikamentenfreisetzenden Ballons (drug-eluting balloon, DEB). Die PTCA mit einem einfachen Ballon, BMS-Implantation oder Brachytherapie werden nicht mehr empfohlen. Bei mehrfachem Rezidiv der Stenose kann jedoch – insbesondere bei großem betroffenen Gefäßlumen oder der Koexistenz weiterer komplexer Läsionen – eine ACB-OP sinnvoll sein (Neumann et al. 2019).

In einer 5.923 Patienten umfassenden Metaanalyse, auf die sich die Empfehlung der Leitlinie unter anderem stützt, wurden verschiedene Therapien der In-Stent-Restenose miteinander verglichen. In einer angiographischen Nachsorgeuntersuchung, die bei 84 % dieser Patienten durchgeführt wurde, schnitt die Therapie mittels EES am besten ab, mit einem um 9 % geringeren Stenosedurchmesser (95 % CI: -15,8 % bis -2,2 %) gegenüber den DEB, die die zweitbesten Ergebnisse vorweisen konnten. Für die DEB spricht allerdings, dass kein erneuter Stent implantiert werden muss (Siontis et al. 2015). In der ISAR-DESIRE 4-Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass die Effektivität der DEB in der Behandlung von Restenosen durch die Vorbehandlung mit einem sogenannten „scoring-balloon“ nochmals verbessert werden kann. Es handelt sich dabei um einen Ballon, der durch seine Oberflächenbeschaffenheit in der Lage ist, Mikroverletzungen des Gefäßendothels herbeizuführen, wodurch der antiproliferative Wirkstoff des nachfolgenden DEB besser resorbiert werden kann (Kufner et al. 2017).

5.3 Häufigkeit von Restenosen im Bereich des Hauptstamms und Eigenschaften dieser Patienten

In der bereits im Kapitel 1.2.2 vorgestellten, 4.394 Patienten umfassenden Metaanalyse zum Vergleich von PCI und ACB-OP im 5-Jahres-Nachuntersuchungszeitraum nach der Behandlung des linkskoronaren Hauptstamms ereigneten sich 313 Fälle erneuter Revaskularisation unter den 2.197 Patienten in der PCI-

Gruppe und 184 unter den ebenfalls 2.197 Patienten in der ACB-OP-Gruppe. Die PCI war folglich mit einem signifikant höheren Risiko assoziiert (HR 1,70; $p < 0,001$). Dieser Unterschied blieb auch bei Betrachtung der eingeschlossenen Einzelstudien und der verschiedenen zur Anwendung gekommenen Stentplattformen bestehen (Giacoppo et al. 2017).

In der vorliegenden post-hoc-Analyse der Studien ILM und ILM 2 wurde eine Restenoserate von 16,6 % registriert. In den aktualisierten 5-Jahresdaten der großen randomisierten Studien zur Behandlung des HS, EXCEL und NOBLE, konnte in der PCI-Gruppe eine Restenoserate von 16,9 % bzw. 17 % festgestellt werden (Stone et al. 2019), (Holm et al. 2020). Dies verdeutlicht, dass die Restenose im Langzeitverlauf kein seltenes Ereignis ist und dass es hilfreich ist, Faktoren, die bei ihrer Entstehung eine Rolle spielen, zu identifizieren.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Vergleich der Patientengruppen ohne und mit Erfordernis einer Zielläsionsrevaskularisation aus ILM & ILM 2 durchgeführt.

Bei Betrachtung der klinischen Basalcharakteristika dieser Arbeit fällt auf, dass Patienten mit TLR signifikant häufiger an Diabetes mellitus (36,1 % vs. 26,8 %; $p = 0,02$) leiden. In der Cardiogroup III-Studie, die das Stentversagen nach Implantation eines G2-DES im HS untersuchte, konnte der Einfluss des Diabetes auf das Auftreten von Restenosen im HS ebenfalls festgestellt werden. Hier war die Glucosestoffwechselstörung ein unabhängiger Risikofaktor für erneute Stenosierung (D'Ascenzo et al. 2017). Eine weitere multizentrische Studie untersuchte den Einfluss von Risikofaktoren auf den weiteren Verlauf von 81 Patienten mit erfolgter Behandlung des linken HS durch PCI bzw. ACB-OP. Die Analyse kam zu dem Ergebnis, dass Diabetes im 3-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum mit einem signifikant erhöhten Risiko für erneute Revaskularisationen einherging (HR=3,808; $p < 0,0001$) (Trașcă et al. 2019). Im CORPAL-Register (Córdoba und Las Palmas), das unter Kapitel 5.4 genauer beschrieben wird, wurde Diabetes mellitus in der multivariaten Analyse als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von MACE (hier als Kombination aus kardial bedingtem Tod, TLR und MI definiert) nach Revaskularisation einer In-Stent-Restenose des linken HS identifiziert (HR 4,94; $p = 0,046$) (Ojeda et al. 2014). Eine 2019 erschienene Metaanalyse verglich PCI und ACB-OP zur Behandlung des HS bei Diabetikern. Aus dieser ließ sich ableiten, dass Diabetiker hinsichtlich MACCE (hier als Kombination aus Tod, MI, Apoplex und erneuter Revaskularisation definiert) (HR

1,85; $p < 0,001$) und auch hinsichtlich TLR (HR 3,23; $p = 0,007$) schlechter als nach ACB-OP abschnitten (Xin et al. 2019).

In der ESC-Leitlinie wird zur Behandlung des HS aktuell keine gesonderte Empfehlung für an Diabetes erkrankte Patienten gegeben. Liegt jedoch insgesamt eine 3-G-KHK vor, wird der PCI bei Diabetes als Komorbidität nur noch eine Empfehlung der Klasse IIb bei niedrigem, sowie der Klasse III bei mittlerem bis höherem SYNTAX-Score ausgesprochen, während die ACB-OP mit Klasse I bewertet ist. Ohne Diabetes wird die PCI für niedrige SYNTAX-Scores bis 22 Punkte noch mit einer Klasse I Empfehlung bewertet, darüber mit Klasse III (ACB-OP auch hier jeweils Klasse I).

Signifikante Unterschiede zeigten sich auch bezüglich der Häufigkeit des akuten Koronarsyndroms als Anlass für die Indexbehandlung. In der Gruppe mit späterer TLR waren mehr Patienten, die zum Zeitpunkt der Indexbehandlung ein akutes Koronarsyndrom aufwiesen (45,8 % vs. 35,7 %; $p = 0,01$). Der Zusammenhang von einer im Allgemeinen erhöhten Wahrscheinlichkeit für Restenosen und MACE nach ACS wurde bereits in der PRESTO-Datenbank beschrieben (Assali et al. 2006). Die Ursache dafür liegt vermutlich in ungünstigeren Heilungsvorgängen auf zellulärer Ebene nach ACS im Vergleich zur stabilen Angina Pectoris (Räber et al. 2014).

Im Hinblick auf die angiographischen Merkmale stellte sich heraus, dass Indexbehandlungen der distalen bzw. Bifurkationsregion des HS signifikant häufiger in der TLR-Gruppe zu finden waren. Entsprechend häufiger kamen 2-Stent-Strategien sowie auch die abschließende Kissing-Balloon-Technik zum Einsatz. Als ursächlich für die erhöhte Tendenz zur Restenose und damit die Notwendigkeit zur Revaskularisation werden eine häufiger suboptimale Stentpositionierung und freie, luminale Stentstreben diskutiert (Mori et al. 2018). Die Bedeutung der Stenting-Strategie bei der interventionellen Behandlung von Bifurkationsläsionen des HS wurde auch in der Studie DKCRUSH-V beschrieben. Im Vergleich zu einfachem Stenting kam es im 3-Jahres-Nachuntersuchungszeitraum signifikant seltener zum Zielgefäßversagen in der Gruppe, die mittels DK-Crush-Technik behandelt wurden, also einer speziellen 2-Stent-Strategie mit zweimaliger, mandatorischer Kissing-Balloon-Inflation (8,3 vs. 16,9 %; $p = 0,005$). Dieser Unterschied war auf ein geringeres Auftreten von Myokardinfarkten des Zielgefäßes (1,7 %

vs. 5,8 %; $p=0,017$), Stentthrombosen (0,4 % vs. 4,1 %; $p=0,006$) sowie TLRs (5,0 % vs. 10,3 %; $p=0,029$) zurückzuführen (Chen et al. 2019).

5.4 Behandlung von Restenosen im Bereich des Hauptstamms

Kommt es zum Zielgefäßversagen des HS, so stellt sich die Frage nach der optimalen Behandlungsmethode zur erneuten Revaskularisation. Dieser Sachverhalt wurde auch in den folgenden Studien untersucht.

Das „Milan and New-Tokyo“ (MITO)-Register schloss zwischen 2002 und 2008 482 Patienten mit Implantation von G1-DES (SES und PES) im distalen HS ein, die bezüglich einer Restenose untersucht wurden. Ziel war es, herauszufinden, was die bestmögliche Behandlung einer solchen Restenose sei und inwieweit die Indexbehandlung das Ergebnis auch nach erneuter Revaskularisation noch beeinflusst. Bei 19,4 % der Patienten trat im 3-Jahres-Nachuntersuchungszeitraum eine Restenose auf. Dabei unterschied sich die Rate des kardiovaskulären Todes nicht signifikant zwischen den Patienten mit und ohne TLR (4 % vs. 4 %; $p=0,95$), die TLR war auch in der multivariaten Analyse kein Risikofaktor für eine erhöhte Gesamtsterblichkeit. Von den TLR-Patienten wurden wiederum 8,7 % mittels ACB-OP versorgt und in dieser Analyse nicht weiter berücksichtigt. Von den verbliebenen 84 Patienten erhielten 43 eine Ballonangioplastie (PTCA) und 41 ein erneutes Stenting. Der primäre Endpunkt aus kardialem Tod, MI und erneuter TLR wurde mit $51,3 \% \pm 7,6$ in der PTCA- und $23,7 \% \pm 7,0$ (Werte nach Kaplan-Meier-Schätzungen) in der Stenting-Gruppe angegeben und trat damit signifikant häufiger in der PTCA-Gruppe auf ($p=0,01$). Die Differenz war maßgeblich getrieben durch die signifikant höhere Rate an erneuten TLR in der PTCA-Gruppe ($47,6 \% \pm 7,7$ vs. $20,8 \% \pm 6,6$; $p=0,01$). In der multivariaten Analyse war die PTCA als Behandlungsmethode der Restenose ein unabhängiger Risikofaktor für eine erneute TLR (HR nach Cox-Regression 3,29; $p=0,006$). Ein weiterer unabhängiger Risikofaktor einer erneuten TLR war außerdem ein EuroSCORE >6 (HR 2,53; $p=0,045$), (Takagi et al. 2012), (Takagi et al. 2014b).

Das CORPAL-Register (Córdoba und Las Palmas) umfasst 1102 Patienten, die zwischen 2002 und 2011 eine interventionelle Behandlung einer Bifurkationsläsion des HS erhalten hatten. Die Behandlung fand mithilfe von DES (in absteigender Reihenfolge SES, PES, EES), statt und wurde in den meisten Fällen in

Einzelstent-Technik (87 %) ausgeführt. In der Nachbeobachtung wiesen die behandelten Patienten eine Restenoserate von 7 % nach im Mittel 14 Monaten auf. 95 % dieser Patienten wurden erneut interventionell behandelt. Vier verschiedene Behandlungsstrategien wurden zwei Gruppen zugeordnet: Ballonangioplastie und In-Stent-Stenting wurden als einfache, Stenting eines zusätzlichen Segments sowie die Anwendung einer 2-Stent-Technik als komplexe Herangehensweise gewertet. Überleben frei von MACE, das durch kardial bedingten Tod, MI und TLR definiert wurde, war in der Gruppe mit einfacher Herangehensweise im Nachbeobachtungszeitraum von im Mittel vier Jahren signifikant häufiger (85 % vs. 53 %; $p < 0,05$). Bei der Unterscheidung nach einfachen und komplexen Läsionen der Restenose blieb der Unterschied zwischen den Strategien weiter bestehen. Die Ballonangioplastie zur Revaskularisation schnitt hier – im Gegensatz zu den Ergebnissen aus dem MITO-Register – besser ab. In der multivariaten Analyse war eine einfache Herangehensweise unabhängiger Prädiktor einer Verringerung des Auftretens von MACE (HR nach Cox-Regression 0,25; $p = 0,02$). Aus diesen Daten wurde der Schluss gezogen, dass eine einfache Technik der Revaskularisation sowohl bei einfachen als auch bei komplexen Läsionen mit weniger unerwünschten kardialen Komplikationen einhergehe (Ojeda et al. 2014).

Eine weitere, 2018 veröffentlichte Studie verglich eine Ballonangioplastie (mittels medikamentenfreisetzungsfähigen Ballons, drug-eluting-balloons, DEB) mit einer erneuten DES-Implantation zur Therapie von Restenosen im Bereich des HS. Diese ergab, dass die neuerliche Stentimplantation mit einer signifikant höheren Rate kardiovaskulärer Todesfälle bei einer vergleichbaren Rate an Zielläsionsrevaskularisationen einherging. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass ein einfaches Prozedere der Re-Intervention – wenn möglich – zu bevorzugen sei (Lee et al. 2018).

Im Rahmen der Cardiogroup III-Studie, bei der Patienten mit Erkrankung des linken HS mit G2-DES behandelt wurden, wurde die Re-Interventionsrate nach 650 Tagen mit 3,7 % angegeben. Die TLR selbst hing nicht mit einem höheren Risiko für kardialen Tod zusammen (D'Ascenzo et al. 2017).

Die in dieser Arbeit vorgestellte Analyse konnte keine signifikanten Unterschiede des Ergebnisses in Abhängigkeit von der Revaskularisationsstrategie feststellen

und schließt sich damit keiner der gegensätzlichen Positionen von MITO- und CORPAL-Register an.

Insgesamt sind weitere, größer angelegte, randomisierte Studien erforderlich, um die optimale Behandlung des Stentversagens mit Restenose am ungeschützten linken HS zu evaluieren.

5.5 Einflussfaktoren auf die Mortalität nach TLR

In der multivariaten Analyse konnten ein erhöhter Body-Mass-Index (+ 5 kg/m²), COPD und eine eingeschränkte Nierenfunktion (GFR - 30 ml/min) als unabhängige Prädiktoren der Sterblichkeit nach TLR identifiziert werden. Auch wenn diese Faktoren generell mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert sind, konnten deren Einflüsse auf die koronare Herzkrankheit beschrieben werden.

In dieser Arbeit wirkte sich eine BMI-Erhöhung um 5 kg/m² negativ auf das Überleben nach mittels PCI behandelter koronarer Herzkrankheit aus. Dies erscheint naheliegend, da Übergewicht häufig Ausgangspunkt des metabolischen Syndroms ist, damit auch mit entsprechenden pro-atherosklerotischen Komorbiditäten wie etwa arterieller Hypertonie oder Dyslipidämie assoziiert ist und als Risikofaktor für die Ausbildung einer KHK und auch deren Fortschreiten fungiert (Scott 2003), (Lakka et al. 2002). In der Literatur wurde das Übergewicht als Risikofaktor für unerwünschte kardiale Ereignisse nach Stenting identifiziert, beispielsweise anhand Daten der Studie TAXUS-IV (Nikolsky et al. 2005).

In einer Registeranalyse erhöhte die COPD sowohl die Wahrscheinlichkeit der KHK im Allgemeinen als auch die der Hauptstammeteiligung sowie der Restenose nach bereits erfolgter PCI (Januszek et al. 2018). Auch eine erhöhte Rate an Myokardinfarkten wurde beobachtet. Der Mechanismus, auf dem der Einfluss der COPD auf die KHK und ihre Ausprägung sowie Komplikationen beruht, ist bislang nicht vollständig geklärt. Es werden jedoch mehrere Hypothesen diskutiert. Am naheliegendsten erscheint, dass Tabakkonsum ein gemeinsamer ursächlicher Faktor der COPD sowie der KHK ist und die COPD daher mit einer ausgeprägteren Form der KHK vergesellschaftet ist. Anhand der Daten dieser Arbeit kann die These jedoch nicht sicher bestätigt werden, da der Raucheranteil entgegen der Erwartung in der Überlebendengruppe signifikant höher ist. Ein weiterer diskutierter Ansatz ist eine mit der Erkrankung einhergehende Starrheit der arteriellen Gefäße, die Restenosen begünstigen könne. Verantwortlich dafür

werden wiederum die mit der Erkrankung einhergehende Entzündungsreaktion im Körper, die Hypoxämie, der Bluthochdruck sowie Veränderungen im Enzymhaushalt des Körpers, etwa Gleichgewichtsverschiebungen zwischen Proteasen und Antiproteasen, gemacht. Die chronische Entzündungsreaktion kann außerdem zu einer Endotheldysfunktion und damit zur Thrombozytenaktivierung führen, was schließlich als Ursache eines ACS in Betracht kommt. Ein weiterer Ansatz diskutiert die erkrankungsbedingt erhöhten Werte von Matrix-Metalloproteasen und neutrophiler Elastase als Ursache für atherosklerotisches Plaquewachstum und -destabilisierung, was schließlich ebenfalls zur Restenosierung bzw. zum akuten Verschluss des Gefäßes führt (Campo et al. 2015), (Cazzola et al. 2018).

Auch die Niereninsuffizienz ist als Variable, welche auf den Verlauf KHK einwirkt, vorbeschrieben. Als Komorbidität bei der Erkrankung des linkskoronaren Hauptstamms wird sie mit erhöhtem Risiko für schwerere Erkrankungsausprägung, für ischämische und hämorrhagische Komplikationen sowie nicht zuletzt für Restenosen und kardiovaskulären Tod in Verbindung gebracht (Tarantini et al. 2016). In einer Studie mit 509 Patienten, die zwischen 2003 und 2007 per DES am HS behandelt worden waren, konnte die Niereninsuffizienz als unabhängiger Risikofaktor für eine In-Stent-Restenose identifiziert werden (HR 3,74; $p=0,011$), (Lee et al. 2011). Eine andere Studie, die 1102 Patienten, welche zwischen 2000 und 2006 per BMS und DES am HS behandelt worden waren, nachbeobachtete, sah die chronische Niereninsuffizienz (definiert per Kreatininkonzentration im Serum $>2\text{mg/dl}$) als unabhängigen Prädiktor der Mortalität nach stattgehabter Behandlung (HR 4,28; $p<0,0001$). In der ACB-OP-Gruppe der Studie wurde diesbezüglich kein Zusammenhang gesehen (Min et al. 2010). Epidemiologisch und pathophysiologisch scheinen für die prognoseverschlechternde Wirkung der Niereninsuffizienz auf die KHK mehrere Faktoren ausschlaggebend zu sein. Zum einen geht Niereninsuffizienz häufig mit umfangreichen Komorbiditäten einher, wovon arterielle Hypertonie, Hyper- oder Dyslipidämie und Diabetes mitunter als die häufigsten eigenständigen Risikofaktoren der KHK bekannt sind. Eine weitere Hypothese stellt die verringerte Nutzung der Therapiemöglichkeiten dar, etwa wenn bestimmte Medikamente bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht mehr sicher gegeben werden können oder Angiographien und PCIs aufgrund der Kontrastmittelbelastung zurückhaltender durchgeführt werden. Wird die indizierte

Therapie dann dennoch angewandt, kann es wiederum zu toxischen Effekten – etwa durch erhöhte Wirkstoffspiegel unter Niereninsuffizienz – kommen, je nach Pharmakon können beispielsweise Blutungen oder Arrhythmien die Folge sein. Schließlich kann als Erklärungsansatz auch die Pathobiologie der Gefäße unter chronischer Niereninsuffizienz herangezogen werden. Neben weiteren Variablen soll hier der Überaktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems eine führende Rolle zukommen, da sie unerwünschtes kardiales Remodelling vorantreibt und den Progress der Atherosklerose beschleunigen kann (McCullough 2003), (Takagi et al. 2014a).

In der vorliegenden Arbeit war die Niereninsuffizienz – quantifiziert in einer GFR-Abnahme von 30 ml/min – ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität nach TLR des HS.

Die angiographischen und verfahrenstechnischen Basalcharakteristika sowie die Stenttypen der Indexbehandlung übten dagegen in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität nach TLR aus.

Bereits in einer vorangegangenen gebündelten Analyse der Studien ILM und ILM 2 (siehe Abschnitt 5.1) konnten keine Unterschiede hinsichtlich der klinischen Ergebnisse im Langzeitverlauf zwischen G1-DES und G2-DES zur Behandlung von Hauptstammstenosen festgestellt werden (Cassese et al. 2016). Der fehlende Unterschied zwischen den beiden DES-Generationen war unerwartet, da eine Überlegenheit der G2-DES gegenüber den G1-DES grundsätzlich bei der Anwendung in Koronargefäßen außerhalb des Hauptstamms klar belegt ist (Valgimigli et al. 2014), (Cassese et al. 2014). Andere randomisierte Studien, die den direkten Vergleich von G2- zu G1-DES im Anwendungsbereich des HS zum Ziel hatten, kamen überwiegend jedoch ebenso zu vergleichbaren Ergebnissen der beiden Stentgenerationen, was das Auftreten von MACCE und Stentthrombosen betrifft (Buchanan et al. 2013), (Hernandez, Jose M. De la Torre et al. 2013), (Kim et al. 2012). In dieser Arbeit zeigte sich eine Ungleichverteilung der vier verwendeten Stenttypen sowohl beim Vergleich der Gruppen ohne vs. mit TLR als auch beim Vergleich der Überlebenden- mit der Verstorbenenengruppe nach TLR (s. Tabelle 2 bzw. 4 unter 4.1 bzw. 4.2). Diese ist zum Teil getrieben von einer jeweils überproportionalen Vertretung des ZES in der TLR-Gruppe (32,5 %) sowie in der Verstorbenenengruppe nach TLR (44,7 %). Bereits in einer Subgruppenanalyse der Diabetiker in den gebündelten 3-Jahres-Ergebnissen von ILM und ILM 2 konnte

festgestellt werden, dass bei diesen Patienten das Risiko für MACCE nach Behandlung mit dem ZES erhöht war (Cassese et al. 2016). In einer 8095 Patienten umfassenden Metaanalyse wurden die gleichen vier Stentplattformen, die auch den Studien ILM und ILM 2 zugrunde liegen, auf ihr Abschneiden bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes hin untersucht. Patienten mit ZES erlitten dabei eine signifikant höhere Rate an TLR als mit G1-DES behandelte Patienten (9,4 % vs. 5,4 %; $p=0,02$), (Bavishi et al. 2017). Die DiabeDES III-Studie, die mittels quantitativer Angiographie das Ausmaß des restenosebedingten Lumenverlustes zehn Monate nach Stentimplantation in einem Kollektiv von 127 Diabetikern untersuchte, konnte nach SES-Behandlung ein deutlich geringeres neointimales Volumen messen als nach ZES-Behandlung ($0,0 \text{ mm}^3$ vs. $16,5 \text{ mm}^3$; $p<0,001$), (Jensen et al. 2011). Wenngleich größere, gezielte Studien hinsichtlich dieser Fragestellung zur Anwendung am HS fehlen, kann dennoch die Hypothese einer verringerten Wirksamkeit des ZES im Kollektiv der Diabetes-Patienten diskutiert werden. Berücksichtigt man, dass 37 % der Patienten mit TLR an Diabetes litten, so kann dies die Ungleichverteilung des ZES zwischen den Gruppen zumindest zum Teil erklären.

Ein anderer Grund für die fehlende Überlegenheit der G2-DES in dieser Arbeit kann der Gefäßdurchmesser des Hauptstamms sein, der in der Regel größer als an anderen Stellen des Koronarsystems ist, was die Implantation von Stents mit einem größeren Durchmesser erlaubt. Dadurch führt eine vergleichbare Neointimabildung wie in Gefäßabschnitten mit geringem Durchmesser nicht zwangsläufig zu einer signifikanten Restenose, da anteilig noch vergleichsweise mehr Gefäßlumen verbleibt und der Durchfluss zunächst nicht in so hohem Maße eingeschränkt wird, wie das bei kleineren Gefäßen des koronaren Gefäßsystems der Fall wäre.

Des Weiteren weisen die Patienten aus ILM 2, also die mit G2-DES behandelten, gegenüber denen aus ILM eine höhere klinische und anatomische Komplexität in den Basalcharakteristika auf. Klinisch waren etwa der EuroSCORE (5 vs. 4; $p=0,006$) und der Raucheranteil höher (14 vs. 10 %; $p=0,03$) und maligne Komorbiditäten häufiger (23 vs. 10 %; $p<0,001$). Anatomisch wurden häufiger distale Läsionen (80 vs. 63 %; $p<0,001$) und hohe SYNTAX-Scores (>32 ; 47 vs. 28 %; $p<0,001$) festgestellt.

Eine weitere mögliche Erklärung für die untergeordnete Rolle von Verfahrensfaktoren allgemein in dieser Arbeit ist, dass die Komplexität der distalen Läsionen im Vergleich zu anderen Studienkollektiven niedrig war und eine Einzel-Stent-Technik in der Indexbehandlung der zugrundeliegenden Studien ILM und ILM 2 mit 57 % bereits häufig benutzt werden konnte, was zu einem weniger komplexen Verfahren führt.

5.6 Limitationen

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine post-hoc-Subgruppenanalyse. Die beiden Studien wurden initial nicht dafür designed, Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich seltener Endpunkte, wie etwa der Mortalität oder TLR, zu detektieren. Daher sind weitere, randomisierte, kontrollierte Studien mit größerer Fallzahl zu diesem Patientenkollektiv vonnöten, um mögliche weitere Einflussfaktoren zu untersuchen.

Durch die Bündelung der beiden Studien wurden insgesamt vier verschiedene Typen von DES untersucht, von denen zwei DES-Typen bereits seit einiger Zeit außer Handel sind. Die verschiedenen Stenttypen wiesen ebenso unterschiedliche Designs auf. Daher ist eine Verallgemeinerung der Studienergebnisse auf andere als die hier verwendeten DES limitiert. Auch der Einschluss in die beiden Studien erfolgte in zwei nicht direkt aufeinander folgenden, historischen Zeiträumen mit unterschiedlichem Stand der Technik, was sich, wenn auch nur im Detail, in Unterschieden beim Verfahren der Indexprozedur widerspiegeln konnte. Da demnach auch die Zielläsionsrevaskularisationen überwiegend in unterschiedlichen Zeiträumen durchgeführt wurden, konnten sich auch hier noch einmal verfahrenstechnische Abweichungen ergeben.

Limitierend muss außerdem erwähnt werden, dass im Rahmen der beiden Originalstudien nach sechs bis acht Monaten eine Kontrollangiographie empfohlen wurde und dabei auch asymptotische Restenosen gefunden und behandelt wurden. Deren Einfluss sollte bei der Interpretation der Ergebnisse bedacht werden, wenngleich der Effekt mit zunehmender Nachbeobachtungsdauer, wie in dieser Langzeitanalyse, abnimmt.

Anzumerken ist auch, dass Variablen, welche die Komplexität der KHK definieren, in dieser post-hoc-Subgruppenanalyse nicht vollumfänglich erhoben wurden. So konnte etwa ein möglicher Einfluss des SYNTAX-Scores, der in dieser Arbeit

nicht zuletzt aufgrund seines Stellenwertes in den Behandlungsleitlinien erwähnt wurde, auf die Mortalität nach TLR nicht untersucht werden.

Aus den genannten Gründen können die Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit nicht als allgemeingültig, sondern eher als hypothesengenerierend oder als Unterstützung vorhandener Hypothesen verstanden werden.

6 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Langzeitanalyse von Patienten, die aufgrund einer Restenose im Bereich des ungeschützten linken Hauptstamms erneut behandelt wurden, zeigt, dass dieses Ereignis mit einer hohen Sterblichkeit verbunden ist. Einfluss auf die Sterblichkeit nach einer Zielläsionsrevaskularisation des ungeschützten linken Hauptstamms üben dabei in erster Linie die patientenbezogenen, individuellen Faktoren aus. Dagegen scheinen angiographische und prozedurale Faktoren nach der Zielläsionsrevaskularisation des ungeschützten linken Hauptstamms eine untergeordnete Rolle bezüglich der Sterblichkeit einzunehmen.

7 Anhang

Standardisierter Fragebogen zur postalischen Durchführung der Nachsorge-Abfrage

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen

Deutsches Herzzentrum München
des Freistaates Bayern
Klinik an der Technischen Universität München



Patientennachsorge

Herrn
«FIRST_NAME» «LAST_NAME»
«STREET»

«ZIP» «TOWN»

DATUM

Sehr geehrter Herr/Frau «LAST_NAME»,

Sie waren wegen einer koronaren Herzerkrankung zu einer Herzkatheter-Behandlung bei uns. Im Rahmen unserer Patientennachsorge bitten wir Sie, folgende Fragen zu Ihrem Befinden seit Ihrem letzten Aufenthalt in unserer Klinik zu beantworten und in dem beiliegenden frankierten Rückumschlag an uns zurückzusenden. Gerne können Sie uns auch per Fax an 089-1218-1539 erreichen.

1. Waren Sie nach Ihrem Aufenthalt bei uns in einem anderen Krankenhaus? JA NEIN
Falls ja, bitte Datum, Krankenhaus und Grund dafür angeben:

2. Hatten Sie nach Ihrem Aufenthalt bei uns eine Herzkatheteruntersuchung (mit oder ohne Stentimplantation)? JA NEIN
Falls ja, bitte Datum und Krankenhaus angeben:

3. Hatten Sie nach Ihrem Aufenthalt bei uns einen Herzinfarkt? JA NEIN
Falls ja, bitte Datum und Krankenhaus angeben:

4. Hatten Sie nach Ihrem Aufenthalt bei uns einen Schlaganfall? JA NEIN
Falls ja, bitte Datum und Krankenhaus angeben:

5. Hatten Sie nach Ihrem Aufenthalt bei uns eine Bypass-Operation? JA NEIN
Falls ja, bitte Datum und Krankenhaus angeben:

Für unsere Rückfragen schreiben Sie hier bitte Ihre Telefonnummer auf: _____

Ort, Datum: _____

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an unsere Patientennachsorge,
Tel.: 089/1218-1544

Herzlichen Dank für Ihre Bemühungen.

Mit freundlichen Grüßen

Ihre Patientennachsorge
Herr Martin Lösl

8 Literaturverzeichnis

Ahn, Jung-Min; Roh, Jae-Hyung; Kim, Young-Hak; Park, Duk-Woo; Yun, Sung-Cheol; Lee, Pil Hyung et al. (2015): Randomized Trial of Stents Versus Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease: 5-Year Outcomes of the PRECOMBAT Study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 65 (20), S. 2198–2206. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.033.

Arastéh, Keikawus; Baenkler, Hanns-Wolf; Bieber, Christiane; Brandt, Roland; Chatterjee, Tushar; Dill, Thorsten; Löwe, Bernd (2018): Innere Medizin. 4., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).

Assali, Abid R.; Moustapha, Ali; Sdringola, Stefano; Denktas, Ali E.; Willerson, James T.; Holmes, David R.; Smalling, Richard W. (2006): Acute coronary syndrome may occur with in-stent restenosis and is associated with adverse outcomes (the PRESTO trial). In: *The American Journal of Cardiology* 98 (6), S. 729–733. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.04.007.

Bavishi, Chirag; Baber, Usman; Panwar, Sadik; Pirrotta, Stefania; Dangas, George D.; Moreno, Pedro et al. (2017): Efficacy and safety of everolimus and zotarolimus-eluting stents versus first-generation drug-eluting stents in patients with diabetes: A meta-analysis of randomized trials. In: *International journal of cardiology* 230, S. 310–318. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.116.

Boudriot, Enno; Thiele, Holger; Walther, Thomas; Liebetrau, Christoph; Boeckstegers, Peter; Pohl, Tilmann et al. (2011): Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. In: *Journal of the American College of Cardiology* 57 (5), S. 538–545. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.038.

Buchanan, Gill Louise; Chieffo, Alaide; Bernelli, Chiara; Montorfano, Matteo; Carlino, Mauro; Latib, Azeem et al. (2013): Two-year outcomes following unprotected left main stenting with first vs. new-generation drug-eluting stents: the FINE registry. In: *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 9 (7), S. 809–816. DOI: 10.4244/EIJV9I7A134.

Busch, Markus A.; Kuhnert, Ronny (2017): Journal of Health Monitoring ·2017 2(1). 12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland.

Byrne, Robert A.; Joner, Michael; Kastrati, Adnan (2015): Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. In: *European heart journal* 36 (47), S. 3320–3331. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv511.

Byrne, Robert A.; Kastrati, Adnan; Massberg, Steffen; Wieczorek, Anna; Laugwitz, Karl-Ludwig; Hadamitzky, Martin et al. (2011): Biodegradable polymer versus permanent polymer drug-eluting stents and everolimus- versus sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: 3-year outcomes from a randomized clinical trial. In: *Journal of the American College of Cardiology* 58 (13), S. 1325–1331. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.027.

Byrne, Robert A.; Stone, Gregg W.; Ormiston, John; Kastrati, Adnan (2017): Coronary balloon angioplasty, stents, and scaffolds. In: *The Lancet* 390 (10096), S. 781–792. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31927-X.

Campo, Gianluca; Pavasini, Rita; Malagù, Michele; Mascetti, Susanna; Biscaglia, Simone; Ceconi, Claudio et al. (2015): Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. In: *Cardiovascular drugs and therapy* 29 (2), S. 147–157. DOI: 10.1007/s10557-014-6569-y.

Cassese, Salvatore; Byrne, Robert A.; Schulz, Stephanie; Hoppman, Petra; Kreutzer, Johanna; Feuchtenberger, Antonia et al. (2015): Prognostic role of restenosis in 10 004 patients undergoing routine control angiography after coronary stenting. In: *European heart journal* 36 (2), S. 94–99. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu383.

Cassese, Salvatore; Byrne, Robert A.; Tada, Tomohisa; Pinieck, Susanne; Joner, Michael; Ibrahim, Tareq et al. (2014): Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. In: *Heart (British Cardiac Society)* 100 (2), S. 153–159. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304933.

Cassese, Salvatore; Kufner, Sebastian; Xhepa, Erion; Byrne, Robert A.; Kreutzer, Johanna; Ibrahim, Tareq et al. (2016): Three-year efficacy and safety of new- versus early-generation drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease insights from the ISAR-LEFT MAIN and ISAR-LEFT MAIN 2 trials. In: *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 105 (7), S. 575–584. DOI: 10.1007/s00392-015-0953-x.

Cazzola, Mario; Rogliani, Paola; Matera, Maria G. (2018): Long-term management of patients with chronic obstructive pulmonary disease who undergo percutaneous coronary intervention still needs to be dramatically improved. In: *Polish archives of internal medicine* 128 (1), S. 4–6. DOI: 10.20452/pamw.4197.

Chen, Xiang; Li, Xiaobo; Zhang, Jun-Jie; Han, Yaling; Kan, Jing; Chen, Lianglong et al. (2019): 3-Year Outcomes of the DKCRUSH-V Trial Comparing DK Crush With Provisional Stenting for Left Main Bifurcation Lesions. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 12 (19), S. 1927–1937. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.04.056.

D'Ascenzo, Fabrizio; Chieffo, Alaide; Cerrato, Enrico; Ugo, Fabrizio; Pavani, Marco; Kawamoto, Hyroishi et al. (2017): Incidence and Management of Restenosis After Treatment of Unprotected Left Main Disease With Second-Generation Drug-Eluting Stents (from Failure in Left Main Study With 2nd Generation Stents-Cardiogroup III Study). In: *The American Journal of Cardiology* 119 (7), S. 978–982. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.12.005.

Deutsche Herzstiftung e.V. (2018): Deutscher Herzbericht 2018.

Erglis, Andrejs; Narbutė, Inga; Kumsars, Indulis; Jegere, Sanda; Mintale, Iveta; Zakke, Ilja et al. (2007): A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. In: *Journal of the American College of Cardiology* 50 (6), S. 491–497. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.055.

Feres, Fausto; Muñoz, Juan S.; Abizaid, Alexandre; Albertal, Mariano; Mintz, Gary S.; Staico, Rodolfo et al. (2005): Comparison between sirolimus-eluting stents and intracoronary catheter-based beta radiation for the treatment of in-stent restenosis. In: *The American Journal of Cardiology* 96 (12), S. 1656–1662. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.081.

Fischman, D. L.; Leon, M. B.; Baim, D. S.; Schatz, R. A.; Savage, M. P.; Penn, I. et al. (1994): A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. In:

The New England journal of medicine 331 (8), S. 496–501. DOI: 10.1056/NEJM199408253310802.

Gershlick, Anthony; Scheerder, Ivan de; Chevalier, Bernard; Stephens-Lloyd, Amanda; Camenzind, Edoardo; Vrints, Christian et al. (2004): Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaluation of paclitaxel Eluting Stent (ELUTES) trial. In: *Circulation* 109 (4), S. 487–493. DOI: 10.1161/01.CIR.0000109694.58299.A0.

Giacoppo, Daniele; Colleran, Roisin; Cassese, Salvatore; Frangieh, Antonio H.; Wiebe, Jens; Joner, Michael et al. (2017): Percutaneous Coronary Intervention vs Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Left Main Coronary Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *JAMA cardiology* 2 (10), S. 1079–1088. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.2895.

Grube, Eberhard; Silber, Sigmund; Hauptmann, Karl Eugen; Mueller, Ralf; Buellesfeld, Lutz; Gerckens, Ulrich; Russell, Mary E. (2003): TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. In: *Circulation* 107 (1), S. 38–42. DOI: 10.1161/01.cir.0000047700.58683.a1.

Gruntzig, A. R.; Senning, A.; Siegenthaler, W. E. (1979): Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. In: *The New England journal of medicine* 301 (2), S. 61–68. DOI: 10.1056/NEJM197907123010201.

Hernandez, Jose M. De la Torre; Alfonso, Fernando; Recalde, Angel Sanchez; Navarro, Manuel F. Jimenez; Prado, Armando Perez de; Hernandez, Felipe et al. (2013): Comparison of Paclitaxel-Eluting Stents (Taxus) and Everolimus-Eluting Stents (Xience) in Left Main Coronary Artery Disease With 3 Years Follow-Up (from the ESTROFA-LM Registry). In: *American Journal of Cardiology* 111 (5), S. 676–683. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.11.019.

Holm, Niels R.; Mäkikallio, Timo; Lindsay, M. Mitchell; Spence, Mark S.; Erglis, Andrejs; Menown, Ian B. A. et al. (2020): Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial. In: *The Lancet* 395 (10219), S. 191–199. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32972-1.

Januszek, Rafał; Siudak, Zbigniew; Dziewierz, Artur; Rakowski, Tomasz; Dudek, Dariusz; Bartuś, Stanisław (2018): Chronic obstructive pulmonary disease affects the angiographic presentation and outcomes of patients with coronary artery disease treated with percutaneous coronary interventions. In: *Polish archives of internal medicine* 128 (1), S. 24–34. DOI: 10.20452/pamw.4145.

Jensen, Lisette Okkels; Maeng, Michael; Thayssen, Per; Villadsen, Anton; Krusell, Lars; Botker, Hans Erik et al. (2011): Late lumen loss and intima hyperplasia after sirolimus-eluting and zotarolimus-eluting stent implantation in diabetic patients: the diabetes and drug-eluting stent (DiabeDES III) angiography and intravascular ultrasound trial. In: *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 7 (3), S. 323–331. DOI: 10.4244/EIJV7I3A56.

Joner, Michael; Finn, Alope V.; Farb, Andrew; Mont, Erik K.; Kolodgie, Frank D.; Ladich, Elena et al. (2006): Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. In: *Journal of the American College of Cardiology* 48 (1), S. 193–202. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.042.

Kastrati, Adnan; Dibra, Alban; Eberle, Sonja; Mehilli, Julinda; Suárez de Lezo, José; Goy, Jean-Jacque et al. (2005a): Sirolimus-Eluting Stents vs Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease. In: *JAMA* 294 (7), S. 819. DOI: 10.1001/jama.294.7.819.

Kastrati, Adnan; Mehilli, Julinda; Beckerath, Nicolas von; Dibra, Alban; Hausleiter, Jörg; Pache, Jürgen et al. (2005b): Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. In: *JAMA* 293 (2), S. 165–171. DOI: 10.1001/jama.293.2.165.

Kereiakes, Dean J.; Ellis, Stephen G.; Metzger, Christopher; Caputo, Ronald P.; Rizik, David G.; Teirstein, Paul S. et al. (2017): 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial. In: *Journal of the American College of Cardiology* 70 (23), S. 2852–2862. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.010.

Kim, Young-Hak; Park, Duk-Woo; Ahn, Jung-Min; Yun, Sung-Cheol; Song, Hae Geun; Lee, Jong-Young et al. (2012): Everolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis. The PRECOMBAT-2 (Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease) study. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 5 (7), S. 708–717. DOI: 10.1016/j.jcin.2012.05.002.

Klawitter, Jost; Nashan, Björn; Christians, Uwe (2015): Everolimus and sirolimus in transplantation-related but different. In: *Expert opinion on drug safety* 14 (7), S. 1055–1070. DOI: 10.1517/14740338.2015.1040388.

Kubo, Shunsuke; Kadota, Kazushige; Shimada, Takenobu; Ozaki, Masatomo; Ichinohe, Tahei; Eguchi, Haruki et al. (2013): Seven-year clinical outcomes of unprotected left main coronary artery stenting with drug-eluting stent and bare-metal stent. In: *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 77 (10), S. 2497–2504. DOI: 10.1253/circj.cj-13-0032.

Kufner, Sebastian; Joner, Michael; Schneider, Simon; Tölg, Ralph; Zrenner, Bernhard; Repp, Janika et al. (2017): Neointimal Modification With Scoring Balloon and Efficacy of Drug-Coated Balloon Therapy in Patients With Restenosis in Drug-Eluting Coronary Stents: A Randomized Controlled Trial. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 10 (13), S. 1332–1340. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.04.024.

Lakka, Hanna-Maaria; Laaksonen, David E.; Lakka, Timo A.; Niskanen, Leo K.; Kumpusalo, Esko; Tuomilehto, Jaakko; Salonen, Jukka T. (2002): The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. In: *JAMA* 288 (21), S. 2709–2716. DOI: 10.1001/jama.288.21.2709.

Lau, Kean Wah; Gunnes, Paul; Williams, Miles; Rickards, Anthony; Sigwart, Ulrich (1992): Angiographic restenosis after successful wallstent stent implantation: An analysis of risk predictors. In: *American Heart Journal* 124 (6), S. 1473–1477. DOI: 10.1016/0002-8703(92)90059-5.

Lee, Jong-Young; Park, Duk-Woo; Kim, Young-Hak; Yun, Sung-Cheol; Kim, Won-Jang; Kang, Soo-Jin et al. (2011): Incidence, predictors, treatment, and long-term prognosis of patients with restenosis after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease. In: *Journal of the American College of Cardiology* 57 (12), S. 1349–1358. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.041.

- Lee, Wei-Chieh; Hsueh, Shu-Kai; Chen, Chien-Jen; Yang, Cheng-Hsu; Fang, Chih-Yuan; Wu, Chiung-Jen; Fang, Hsiu-Yu (2018): The Comparison of Clinical Outcomes After Drug-Eluting Balloon and Drug-Eluting Stent Use for Left Main Bifurcation In-Stent Restenosis. In: *International heart journal* 59 (5), S. 935–940. DOI: 10.1536/ihj.17-540.
- Leon, M. B.; Baim, D. S.; Popma, J. J.; Gordon, P. C.; Cutlip, D. E.; Ho, K. K. et al. (1998): A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. In: *The New England journal of medicine* 339 (23), S. 1665–1671. DOI: 10.1056/NEJM199812033392303.
- Lu, Yong-Guang; Chen, Yan-Mei; Li, Lang; Zhao, Rong-Zhen; Fu, Chun-Hui; Yan, Hua (2011): Drug-eluting stents vs. intracoronary brachytherapy for in-stent restenosis: a meta-analysis. In: *Clinical cardiology* 34 (6), S. 344–351. DOI: 10.1002/clc.20900.
- Mäkikallio, Timo; Holm, Niels R.; Lindsay, Mitchell; Spence, Mark S.; Erglis, Andrejs; Menown, Ian B. A. et al. (2016): Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. In: *The Lancet* 388 (10061), S. 2743–2752. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32052-9.
- McCullough, Peter A. (2003): Why is chronic kidney disease the “spoiler” for cardiovascular outcomes? Editorials published in the Journal of the American College of Cardiology reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College of Cardiology. In: *Journal of the American College of Cardiology* 41 (5), S. 725–728. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02955-8.
- Mehilli, Julinda; Byrne, Robert A.; Wiecek, Anna; Iijima, Raisuke; Schulz, Stefanie; Bruskina, Olga et al. (2008): Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. In: *European heart journal* 29 (16), S. 1975–1982. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn253.
- Mehilli, Julinda; Kastrati, Adnan; Byrne, Robert A.; Bruskina, Olga; Iijima, Raisuke; Schulz, Stefanie et al. (2009): Paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. In: *Journal of the American College of Cardiology* 53 (19), S. 1760–1768. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.035.
- Mehilli, Julinda; Richardt, Gert; Valgimigli, Marco; Schulz, Stefanie; Singh, Ambika; Abdel-Wahab, Mohamed et al. (2013): Zotarolimus- versus everolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62 (22), S. 2075–2082. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.044.
- Min, Sun-Yang; Park, Duk-Woo; Yun, Sung-Cheol; Kim, Young-Hak; Lee, Jong-Young; Kang, Soo-Jin et al. (2010): Major predictors of long-term clinical outcomes after coronary revascularization in patients with unprotected left main coronary disease: analysis from the MAIN-COMPARE study. In: *Circulation. Cardiovascular interventions* 3 (2), S. 127–133. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.890053.
- Mock, M. B.; Ringqvist, I.; Fisher, L. D.; Davis, K. B.; Chaitman, B. R.; Kouchoukos, N. T. et al. (1982): Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. In: *Circulation* 66 (3), S. 562–568. DOI: 10.1161/01.cir.66.3.562.
- Mori, Hiroyoshi; Torii, Sho; Harari, Emanuel; Jinnouchi, Hiroyuki; Brauman, Ryan; Smith, Samantha et al. (2018): Pathological mechanisms of left main stent failure. In: *International journal of cardiology* 263, S. 9–16. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.119.

Morice, Marie-Claude; Serruys, Patrick W.; Kappetein, A. Pieter; Feldman, Ted E.; Stähle, Elisabeth; Colombo, Antonio et al. (2014): Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. In: *Circulation* 129 (23), S. 2388–2394. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006689.

Morice, Marie-Claude; Serruys, Patrick W.; Sousa, J. Eduardo; Fajadet, Jean; Ban Hayashi, Ernesto; Perin, Marco et al. (2002): A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. In: *The New England journal of medicine* 346 (23), S. 1773–1780. DOI: 10.1056/NEJMoa012843.

Moses, Jeffrey W.; Leon, Martin B.; Popma, Jeffrey J.; Fitzgerald, Peter J.; Holmes, David R.; O'Shaughnessy, Charles et al. (2003): Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. In: *The New England journal of medicine* 349 (14), S. 1315–1323. DOI: 10.1056/NEJMoa035071.

Nashef, S.A.M.; Roques, F.; Michel, P.; Gauducheau, E.; Lemeshow, S.; Salamon, R. (1999): European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 16 (1), S. 9–13. DOI: 10.1016/S1010-7940(99)00134-7.

Nef, H. M.; Abdel-Wahab, M.; Achenbach, S.; Joner, M.; Levenson, B.; Mehilli, J. et al. (2018): Medikamentenfreisetzende Koronarstents/-scaffolds und medikamentenbeschichtete Ballonkatheter. In: *Kardiologe* 12 (1), S. 26–52. DOI: 10.1007/s12181-017-0202-9.

Neumann, Franz-Josef; Sousa-Uva, Miguel; Ahlsson, Anders; Alfonso, Fernando; Banning, Adrian P.; Benedetto, Umberto et al. (2019): 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. In: *European heart journal* 40 (2), S. 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.

New EuroSCORE II (2011) (2012). Online verfügbar unter <http://www.euroscore.org/calc.html>, zuletzt aktualisiert am 27.01.2012, zuletzt geprüft am 22.08.2020.

Nikolsky, Eugenia; Kosinski, Edward; Mishkel, Gregory J.; Kimmelstiel, Carey; McGarry, Thomas F.; Mehran, Roxana et al. (2005): Impact of obesity on revascularization and restenosis rates after bare-metal and drug-eluting stent implantation (from the TAXUS-IV trial). In: *The American Journal of Cardiology* 95 (6), S. 709–715. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.11.020.

Ojeda, Soledad; Pan, Manuel; Martín, Pedro; Mazuelos, Francisco; Suárez de Lezo, Javier; Romero, Miguel et al. (2014): Immediate results and long-term clinical outcome of patients with unprotected distal left main restenosis: the CORPAL registry (Córdoba and Las Palmas). In: *JACC. Cardiovascular interventions* 7 (2), S. 212–221. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.06.017.

Park, Duk-Woo; Ahn, Jung-Min; Park, Hanbit; Yun, Sung-Cheol; Kang, Do-Yoon; Lee, Pil Hyung et al. (2020): Ten-Year Outcomes After Drug-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Left Main Coronary Disease: Extended Follow-Up of the PRECOMBAT Trial. In: *Circulation* 141 (18), S. 1437–1446. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046039.

Park, Duk-Woo; Kim, Young-Hak; Yun, Sung-Cheol; Song, Hae Geun; Ahn, Jung-Min; Oh, Jun-Hyok et al. (2011a): Complexity of atherosclerotic coronary artery disease and long-term outcomes in patients with unprotected left main disease treated with drug-

- eluting stents or coronary artery bypass grafting. In: *Journal of the American College of Cardiology* 57 (21), S. 2152–2159. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.033.
- Park, Seung-Jung; Kim, Young-Hak; Park, Duk-Woo; Yun, Sung-Cheol; Ahn, Jung-Min; Song, Hae Geun et al. (2011b): Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. In: *The New England journal of medicine* 364 (18), S. 1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1100452.
- Räber, Lorenz; Magro, Michael; Stefanini, Giulio G.; Kalesan, Bindu; van Domburg, Ron T.; Onuma, Yoshinobu et al. (2012): Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. In: *Circulation* 125 (9), S. 1110–1121. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058560.
- Räber, Lorenz; Zanchin, Thomas; Baumgartner, Sandro; Taniwaki, Masanori; Kalesan, Bindu; Moschovitis, Aris et al. (2014): Differential healing response attributed to culprit lesions of patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery after implantation of drug-eluting stents: an optical coherence tomography study. In: *International journal of cardiology* 173 (2), S. 259–267. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.02.036.
- Scott, Cranford L. (2003): Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. In: *The American Journal of Cardiology* 92 (1), S. 35–42. DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00507-1.
- Serruys, P. W.; Jaegere, P. de; Kiemeneij, F.; Macaya, C.; Rutsch, W.; Heyndrickx, G. et al. (1994): A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. In: *The New England journal of medicine* 331 (8), S. 489–495. DOI: 10.1056/NEJM199408253310801.
- Serruys, P. W.; Strauss, B. H.; Beatt, K. J.; Bertrand, M. E.; Puel, J.; Rickards, A. F. et al. (1991): Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. In: *The New England journal of medicine* 324 (1), S. 13–17. DOI: 10.1056/NEJM199101033240103.
- Serruys, Patrick W.; Silber, Sigmund; Garg, Scot; van Geuns, Robert Jan; Richardt, Gert; Buszman, Pawel E. et al. (2010): Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. In: *The New England journal of medicine* 363 (2), S. 136–146. DOI: 10.1056/NEJMoa1004130.
- Sianos, Georgios; Morel, Marie-Angèle; Kappetein, Arie Pieter; Morice, Marie-Claude; Colombo, Antonio; Dawkins, Keith et al. (2005): The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. In: *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 1 (2), S. 219–227.
- Sigwart, U. (1997): The 1996 Grüntzig Lecture. Stents: a mechanical solution for a biological problem? In: *European heart journal* 18 (7), S. 1068–1072. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015399.
- Silvestri, Marc; Barragan, Paul; Sainsous, Joël; Bayet, Gilles; Simeoni, Jean-Baptiste; Roquebert, Pierre-Olivier et al. (2000): Unprotected left main coronary artery stenting: immediate and medium- term outcomes of 140 elective procedures. In: *Journal of the American College of Cardiology* 35 (6), S. 1543–1550. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00588-X.

Siontis, George C. M.; Stefanini, Giulio G.; Mavridis, Dimitris; Siontis, Konstantinos C.; Alfonso, Fernando; Pérez-Vizcayno, María J. et al. (2015): Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis. In: *The Lancet* 386 (9994), S. 655–664. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60657-2.

Statistisches Bundesamt (2019): Todesursachen in Deutschland. Online verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html, zuletzt aktualisiert am 21.08.2019, zuletzt geprüft am 25.10.2020.

Stefanini, Giulio G.; Byrne, Robert A.; Windecker, Stephan; Kastrati, Adnan (2017): State of the art: coronary artery stents - past, present and future. In: *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 13 (6), S. 706–716. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00557.

Stone, Gregg W.; Kappetein, A. Pieter; Sabik, Joseph F.; Pocock, Stuart J.; Morice, Marie-Claude; Puskas, John et al. (2019): Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease. In: *The New England journal of medicine* 381 (19), S. 1820–1830. DOI: 10.1056/NEJMoa1909406.

Stone, Gregg W.; Moses, Jeffrey W.; Ellis, Stephen G.; Schofer, Joachim; Dawkins, Keith D.; Morice, Marie-Claude et al. (2007a): Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. In: *The New England journal of medicine* 356 (10), S. 998–1008. DOI: 10.1056/NEJMoa067193.

Stone, Gregg W.; Moses, Jeffrey W.; Leon, Martin B. (2007b): Left main drug-eluting stents: natural progression or a bridge too far? In: *Journal of the American College of Cardiology* 50 (6), S. 498–500. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.055.

Stone, Gregg W.; Sabik, Joseph F.; Serruys, Patrick W.; Simonton, Charles A.; Généreux, Philippe; Puskas, John et al. (2016): Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. In: *The New England journal of medicine* 375 (23), S. 2223–2235. DOI: 10.1056/NEJMoa1610227.

Strauss, Bradley H.; Serruys, Patrick W.; Bertrand, Michel E.; Puel, Jacques; Meier, Bernhard; Goy, Jean-Jacques et al. (1992): Quantitative angiographic follow-up of the coronary Wallstent in native vessels and bypass grafts (European experience — March 1986 to March 1990). In: *The American Journal of Cardiology* 69 (5), S. 475–481. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90989-C.

Tada, Tomohisa; Byrne, Robert A.; Simunovic, Iva; King, Lamin A.; Cassese, Salvatore; Joner, Michael et al. (2013): Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 6 (12), S. 1267–1274. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.06.015.

Takagi, Kensuke; Chieffo, Alaide; Naganuma, Toru; Ielasi, Alfonso; Fujino, Yusuke; Latib, Azeem et al. (2014a): Impact of renal dysfunction on long-term mortality in patients with unprotected left main disease: Milan and New-Tokyo (MITO) Registry. In: *International journal of cardiology* 177 (3), S. 1131–1133. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.048.

Takagi, Kensuke; Ielasi, Alfonso; Basavarajiah, Sandeep; Chieffo, Alaide; Shannon, Joanne; Godino, Cosmo et al. (2014b): The impact of main branch restenosis on long term mortality following drug-eluting stent implantation in patients with de novo unprotected distal left main bifurcation coronary lesions: the Milan and New-Tokyo (MITO) Registry. In: *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the*

Society for Cardiac Angiography & Interventions 84 (3), S. 341–348. DOI: 10.1002/ccd.25178.

Takagi, Kensuke; Ielasi, Alfonso; Shannon, Joanne; Latib, Azeem; Godino, Cosmo; Davidavicius, Giedrius et al. (2012): Clinical and procedural predictors of suboptimal outcome after the treatment of drug-eluting stent restenosis in the unprotected distal left main stem: the Milan and New-Tokyo (MITO) registry. In: *Circulation. Cardiovascular interventions* 5 (4), S. 491–498. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.964874.

Tan, W. A.; Tamai, H.; Park, S. J.; Plokker, H. W.; Nobuyoshi, M.; Suzuki, T. et al. (2001): Long-term clinical outcomes after unprotected left main trunk percutaneous revascularization in 279 patients. In: *Circulation* 104 (14), S. 1609–1614. DOI: 10.1161/hc3901.096669.

Tarantini, Giuseppe; Baroli, Alberto; Tellaroli, Paola; Fraccaro, Chiara (2016): Renal insufficiency and left main coronary artery disease: reconsidering coronary intervention and bypass surgery. In: *Coronary artery disease* 27 (7), S. 529–531. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000410.

Teirstein, P. S.; Massullo, V.; Jani, S.; Popma, J. J.; Mintz, G. S.; Russo, R. J. et al. (1997): Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. In: *The New England journal of medicine* 336 (24), S. 1697–1703. DOI: 10.1056/NEJM199706123362402.

Thuijs, Daniel J. F. M.; Kappetein, A. Pieter; Serruys, Patrick W.; Mohr, Friedrich-Wilhelm; Morice, Marie-Claude; Mack, Michael J. et al. (2019): Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *The Lancet*, 394(10206), 1325-1334. In: *The Lancet* 394 (10206), S. 1325–1334. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31997-X.

Timmis, Adam; Townsend, Nick; Gale, Chris P.; Torbica, Aleksandra; Lettino, Maddalena; Petersen, Steffen E. et al. (2020): European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. In: *European heart journal* 41 (1), S. 12–85.

Trașcă, S. P.; Goanță, E. V.; Târtea, G. C.; Ciurea, P. L. (2019): The Impact of the Risk Factors in the Evolution of the Patients with Left Main Coronary Artery Stenosis Treated with PCI or CABG. In: *Current health sciences journal* 45 (1), S. 19–27. DOI: 10.12865/CHSJ.45.01.02.

Valgimigli, Marco; Tebaldi, Matteo; Borghesi, Marco; Vranckx, Pascal; Campo, Gianluca; Tumscitz, Carlo et al. (2014): Two-year outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the PRODIGY study (PROlonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading stent-induced Intimal hyperplasia study). In: *JACC. Cardiovascular interventions* 7 (1), S. 20–28. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.09.008.

Verin, V.; Urban, P.; Popowski, Y.; Schwager, M.; Nouet, P.; Dorsaz, P. A. et al. (1997): Feasibility of intracoronary beta-irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty. A clinical pilot study. In: *Circulation* 95 (5), S. 1138–1144. DOI: 10.1161/01.cir.95.5.1138.

Vignali, Luigi; Saia, Francesco; Belotti, Laura Maria Beatrice; Solinas, Emilia; Guastaroba, Paolo; Rubboli, Andrea et al. (2015): New-generation drug-eluting stents reduce stent thrombosis and myocardial infarction: a propensity-score-adjusted analysis from the multicenter REAL registry (REgistro Regionale AngiopLastiche Dell'Emilia-

Romagna). In: *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 85 (5), S. 797–806. DOI: 10.1002/ccd.25675.

Windecker, Stephan; Remondino, Andrea; Eberli, Franz R.; Jüni, Peter; Räber, Lorenz; Wenaweser, Peter et al. (2005): Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. In: *The New England journal of medicine* 353 (7), S. 653–662. DOI: 10.1056/NEJMoa051175.

Xin, Xiaojun; Wang, Xiangming; Dong, Xuesi; Fan, Yuanming; Shao, Wei; Lu, Xiang; Xiao, Pingxi (2019): Efficacy and safety of drug-eluting stenting compared with bypass grafting in diabetic patients with multivessel and/or left main coronary artery disease. In: *Scientific reports* 9 (1), S. 7268. DOI: 10.1038/s41598-019-43681-x.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden vorab veröffentlicht in:

Wiebe, Jens; Kuna, Constantin; Ibrahim, Tareq; Lösl, Martin; Cassese, Salvatore; Kufner, Sebastian et al. (2020): Long-Term Prognostic Impact of Restenosis of the Unprotected Left Main Coronary Artery Requiring Repeat Revascularization.

In: *JACC. Cardiovascular interventions* 13 (19), S. 2266–2274. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.07.017.

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Klinische Index-Basalcharakteristika von Patienten ohne und mit TLR.....	24
Tabelle 2	Angiographische und prozedurale Index-Basalcharakteristika von Patienten ohne und mit TLR.....	26
Tabelle 3	Klinische Basalcharakteristika zum Zeitpunkt der TLR.....	27
Tabelle 4	Angiographische und prozedurale Basalcharakteristika der Indexbehandlung von Patienten mit TLR.....	29
Tabelle 5	Kaplan-Meier-Schätzer zur Mortalität nach 3 bzw. 5 Jahren nach TLR in Prozent.....	31
Tabelle 6	Prädiktorvariablen der Mortalität nach TLR gemäß dem Cox-Proportional-Modell.....	33

10 Danksagung

Für die Konzeption und Bereitstellung dieser Arbeit bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Adnan Kastrati. Außerdem danke ich dem Direktor der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des Deutschen Herzzentrums München, Herrn Prof. Dr. Heribert Schunkert, stellvertretend für die ganze Klinik, für die Möglichkeit, an diesem Haus meine Dissertationsarbeit durchführen zu können.

Bei meinen Mentoren, Herrn PD Dr. Sebastian Kufner und Dr. Jens Wiebe, möchte ich mich für die Betreuung während dieser Zeit besonders bedanken, bei Herrn Dr. Kufner insbesondere für die Einarbeitung, die Integration in das Arbeitsumfeld und die Anleitung bei der Datenakquise sowie -verarbeitung, bei Herrn Dr. Wiebe für seine Unterstützung bei der Interpretation der Daten und der Erstellung dieser Arbeit. Beiden danke ich auch für die regelmäßige hingebungsvolle Organisation und Durchführung der Doktorandentreffen am Deutschen Herzzentrum München.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des ISAResearch-Teams, im Besonderen Frau Rifatov und Frau Hösl, danke ich für die herzliche und freundliche Aufnahme in ihr Büro sowie für die Hilfe bei allen aufkommenden Problemen.

Auch gebührt mein Dank den Patienten für ihre Geduld bei der Durchführung der telefonischen bzw. postalischen Nachsorgeabfrage, mit der sie die vorliegende Analyse überhaupt erst ermöglicht haben.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, die mich in meinem Promotionsvorhaben stets unterstützt haben.