

Universitätsklinik für Innere Medizin II mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie,
Pneumologie, Internistische Notfall- und Intensivmedizin sowie Sport- und
Rehabilitationsmedizin
Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. med. W. Rottbauer

**Klinische Ergebnisse nach interventioneller Behandlung einer koronaren
Mehrfäßerkrankung mit oder ohne Hauptstammstenose**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
Universität Ulm

von
Rima Paliskyte
geb. in Vilkaviskis, Litauen

2017

Amtierender Dekan:

Prof. Dr. T. Wirth

Erster Berichterstatter:

Prof. Dr. med. J. Wöhrle

Zweiter Berichterstatter:

Prof. Dr. W. Kratzer

Tag der Promotion:

19.04.2018

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	IV
1. EINLEITUNG	1
1.1. Risikostratifizierung der koronaren Herzerkrankung	4
1.2. Zielsetzung der Arbeit	6
2. MATERIAL UND METHODEN	7
2.1. Hintergrund und Ziele	7
3. ERGEBNISSE	9
3.1. Klinische Ereignisse	17
4. DISKUSSION	22
5. ZUSAMMENFASSUNG	26
6. LITERATURVERZEICHNIS	27
DANKSAGUNG	31

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

2-GE-KHK	koronare 2-Gefäßerkrankung
3-GE-KHK	koronare 3-Gefäßerkrankung
ACC	American College of Cardiology (amerikanische Hochschule von Kardiologie)
ACEF Modell	Alter, Kreatinin, Ejektionsfraktion des linken Ventrikels
ACE-Hemmer	Angiotensinkonversionsenzym – Hemmer
AHA	American Heart Association (amerikanische Herz-Vereinigung)
Apoplex	Schlaganfall
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Typ1-Blocker (Sartane)
ASS	Acetylsalicylsäure (Aspirin)
AT1-Rezeptor-Blocker	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten
BMI	der Body-Mass-Index (die Körpermassenzahl)
BMS	Bare-Metal-Stent (der Metallstent)
BRS	der bioresorbierbare Stent
CCS	klinische Klassifikation der Angina pectoris der Canadian Cardiovascular Society
COPD	chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem
CSE	Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer
DES	Drug-Eluting-Stent (der medikament freisetzende Koronarstent)
ESC	European Society of Cardiology (europäische Gesellschaft für Kardiologie)
Euro-Score	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
EXCEL	the evaluation of Xience Prime or Xience V versus coronary artery bypass surgery for effectiveness of left main revascularization
H2-Blocker	Antihistaminika zur Hemmung der Magensäuresekretion
HS	der Hauptstamm der linken Koronararterie
IAP	instabile Angina pectoris
IMA	A. mammaria interna
KHK	koronare Herzkrankheit
LIMA	linke innere Brustwandarterie
LV/LVF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MACCE	Major Adverse Cardiac Cerebrovascular Event(s)
MI	Myokardinfarkt
NOAKS	nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulantien
NOBLE	Nordic-Baltic-British left main revascularisation study
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt
NYHA	klinische Dyspnoe Klassifikation der New York Heart Association
PCI	perkutane Koronarintervention
PM-Implantation	Pacemaker (PM) (engl. für Schrittmacher) Implantation
PTCA	perkutane transluminale Angioplastie
SAP	Patienten-Datenbank
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
ST	Stentthrombose
STEMI	ST-Hebungsmyokardinfarkt
SYNTAX	Synergy between PTCA with TAXUS Drug-Eluting-Stent and Cardiac Surgery
TIA	die transitorische ischämische Attacke
USA	die Vereinigten Staaten (englisch United States of America)
WHO	World Health Organization (die Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

1. EINLEITUNG

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist bis heute im Erwachsenenalter die häufigste Todesursache sowohl in den Industrieländern als auch in den Entwicklungsländern [2]. Allein in Europa werden pro Jahr über 1,8 Mio. Todesfälle (47% aller Todesfälle) auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückgeführt [16], davon sterben 1,5 Mio. Menschen vor dem 75. Lebensjahr [16]. Noch vor dem 65. Lebensjahr versterben 31% der Männer und 26% der Frauen an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung [16]. 14% aller Todesfälle fallen auf eine chronisch ischämische Herzkrankheit, 6% sind auf einen akuten Myokardinfarkt zurückzuführen, 5% sind durch eine Herzinsuffizienz hervorgerufen worden [23].

Eine richtige und rechtzeitige Diagnosestellung der koronaren Minderperfusion Erkrankung sowie die Einleitung einer adäquaten Therapie sind von immenser Dringlichkeit [4]. David Sabiston führte 1962 die weltweit erste Bypassoperation mit einem Vena-saphena-Graft durch. Der Patient verstarb jedoch 3 Tage später an einem Schlaganfall [22]. In der Autopsie wurde ein Thrombus proximal der Anastomose gefunden [22]. Im Jahr 1964 erfolgte die erste erfolgreiche Bypassoperation mit einem venösen Graft von Doktoren Garrett und DeBakey [1]. Sie führten eine distale Ende-zu-Seite-Anastomose durch [1]. Sieben Jahre später war das venöse Graft immer noch intakt und funktional, was mit Hilfe einer Angiographie gezeigt werden konnte [1].

Die Koronare Bypassoperation gilt bis heute als etablierte Behandlung der Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung mit und ohne Hauptstammstenose [11]. Sie ist die am häufigsten durchgeführte kardiale Operation. Für die Transplantate sind entweder Arterien oder Venen verwendbar [26]. Höchstes Risiko der Bypass-Chirurgie bleibt der Schlaganfall, verursacht durch Embolien aus dem Aortenbogen. Diese entstehen als Folge des Gebrauchs der Herz-Lungen-Maschine und während der Anlage der aorto-koronaren Bypässe [19]. Die perioperative Schlaganfallrate nach konventioneller Bypassoperation beträgt zwischen 1-2% und nach einer PTCA 0,5% [19]. Dank neuer Techniken kann auch bei Mehrgefäßrevaskularisation eine Manipulation der Aorta gänzlich vermieden werden. Die linke innere Brustwandarterie (LIMA) ist das häufigste verwendete arterielle Transplantat, mit Offenheitsraten von 98% nach einem Jahr und 90% nach 20 Jahren [21]. Bei venösen Bypässen kann es bereits während der

Hospitalphase zu thrombotischen Frühverschlüssen kommen [4]. Im ersten Jahr muss in 10 – 20% mit venösen Bypassverschlüssen gerechnet werden, anschließend beträgt die jährliche Verschlussrate 2 – 5% [21]. Nach 15 Jahren ist etwa die Hälfte der venösen Bypässen verschlossen [4].

Angioplastische Verfahren der Gefäßmedizin wie die PTCA dienen zur interventionellen Beseitigung von relevanten Gefäßverengungen. Die PTCA wird sowohl bei der chronischen stenosierenden koronaren Herzerkrankung zur Verbesserung der Symptomatik aber auch als lebensrettender Notfalleingriff beim akuten Ereignis durchgeführt. Die Ballonangioplastie wurde zunächst in peripheren Arterien und Nierenarterien angewandt [4]. Nach postmortalen Versuchen und ersten intraoperativen Anwendungen, erfolgte 1977 die erste perkutane transluminale Ballonangioplastie als Selbstversuch durch Grüntzig im Universitätsspital Zürich [4]. Eine rasante Entwicklung des Eingriffes erlaubte durch verbessertes Kathetermaterial und die Entwicklung steuerbarer koronarer Führungsdrähte die interventionelle Behandlung von sehr komplexen und anatomisch schwer zugänglichen Koronarstenosen [28]. In Deutschland wurden im Jahr 2008 in 556 angiographisch tätigen Kliniken und Praxen beziehungsweise in 765 Herzkatheterlaboren insgesamt 845 172 Linksherzkatheter-untersuchungen und 303 832 perkutane transluminale Koronarinterventionen durchgeführt [28]. Bei 89 % der Interventionen wurden Stents implantiert [28]. Die Methode zählt damit mittlerweile zu den wichtigsten Verfahren der modernen Kardiologie.

Über die einfache Ballondilatation (Angioplastie) zur Implantation von metallischen Gefäßstützen (Stents) und zuletzt die Implantation von medikamentenfreisetzenden Stents etablierte sich die perkutane koronare Intervention als eine weit verbreitete Alternative zur operativen Revaskularisation von koronaren Mehrgefäßerkrankung mit und ohne Hauptstambeteiligung. Trotz aller technischen Fortschritte zeigt das perkutane Interventionsverfahren im Vergleich zur Bypass- Operation jedoch aufgrund symptomatischer Re-Stenosen eine erhöhte Re-Interventionsrate. Verbesserungen wurden auf den unterschiedlichsten Ebenen durchgeführt. Mit der Entwicklung der neusten Generation medikamentenfreisetzender Stents konnte die Re-Stenose Rate deutlich reduziert werden [27]. Trotzdem bleiben Interventionen, die am ungeschützten Hauptstamm durchgeführt werden eine Herausforderung. Sie sind mit einem erhöhten

Risiko einer tödlichen periinterventionellen Komplikation und im weiteren Verlauf mit einer Restenose oder einem plötzlichem Stent-Verschluss (Stentthrombose) behaftet. Bei Patienten mit komplexer Dreigefäßerkrankung und niedrigem Operationsrisiko wird weiterhin primär die Indikation zur Bypass-Operation gesehen [13].

Ein Meilenstein war die 2009 veröffentlichte SYNTAX-Studie (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) [30]. Die SYNTAX-Studie konnte die Nichtunterlegenheit der PCI hinsichtlich des primären Endpunkts – schweres kardio- oder zerebrovaskuläres Ereignis – nicht zeigen, was sich vor allem in einer deutlich erhöhten Reinterventionsrate nach PCI widerspiegelte [32]. Der kombinierte Endpunkt aus Tod, Apoplex und Myokardinfarkt war nach 12 Monaten identisch [32]. Die aktuellen Leitlinien bestätigen den Stellenwert der Bypass-Operation als Goldstandard bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung und/oder Hauptstammeteiligung, eine Bewertung, die vor allem auf den Daten der SYNTAX-Studie basiert [7].

Gerade für Patienten mit komplexer Koronarerkrankung (hoher SYNTAX-Score) zeigt sich ein deutlicher Vorteil der Chirurgie gegenüber der PCI [30].

1.1. RISIKOSTRATIFIZIERUNG DER KORONAREN HERZERKRANKUNG

Die angiographische und klinische Risiko-Stratifizierung stellt ein substantielles Tool bei der Entscheidung für die richtige Revaskularisationsstrategie dar. Die Entscheidung für ein Myokardrevaskularisationsverfahren richtet sich an den erwarteten Nutzen der Behandlung. Messgrößen sind periprozeduraler Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall oder der klinische Erfolg wie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Reduktion von Tod, Myokardinfarkt oder wiederholte Revaskularisierung [10]. Variablen, die in die Risikostratifizierung einfließen sind koronare Anatomie, Alter und Begleiterkrankungen des Patienten, oder Krankenhausressource und Erfahrung des Operators. Zahlreiche Modelle zur Risikostratifizierung sind entwickelt worden. Es gibt kurzfristige Risikomodelle, die die Dauer des Krankenhausaufenthaltes oder Ereignisse in ersten 30-Tagen ermitteln sollen, oder mittel- bis langfristige Risikomodelle für Ereignisse ≥ 1 Jahr.

- Der SYNTAX-Score, der alleine auf die anatomische Komplexität der koronaren Läsionen basiert, gilt als ein valider Risikomarker bei der Abschätzung der richtigen Revaskularisationsstrategie [14].
- Das ACEF Modell (Alter, Kreatinin, Ejektionsfraktion des linken Ventrikels) ist ein einfacher Score, da er nur drei Variablen enthält, und wurde für die operativ versorgten Patienten entwickelt [18]. Er ist auch für Patienten mit geplanter PTCA erfolgreich validiert [31].
- Der SYNTAX-Score II ist eine Kombination aus dem ACEF und dem SYNTAX-Score [6]. Und damit eine Kombination aus anatomischen und klinischen Faktoren (Alter, Kreatinin-Clearance, linksventrikulärer (LV) Funktion, Geschlecht, chronisch obstruktiver Lungenkrankheit und periphere Gefäßerkrankungen) und gibt eine Prognose über die langfristige Mortalität bei komplexer koronarer Mehrgefäßerkrankung oder Hauptstammstenose [5]. Er ist bei der Entscheidungsfindung zwischen dem interventionellen und operativen Revaskularisations-Verfahren in der Patientengruppe mit Hauptstammintervention dem einfachen SYNTAX-Score überlegen [5].

- Der Parsonnet-Score ist ein operatives Risikomodell. Der Parsonnet-Score wurde von Parsonnet und Mitarbeiter in New Jersey (USA) im Zeitraum von 1982 bis 1987 entwickelt und 1989 veröffentlicht. Dabei wurden 17 Bewertungskriterien aus Daten eines 3500 Patienten umfassenden Kollektivs erfasst, wobei nach eingehender statistischer Analyse 15 geeignete Kriterien in das Score-System aufgenommen wurden [17]. Der Parsonnet-Score kann als orientierende Entscheidungshilfe bei der Indikationsstellung und Therapieplanung besonders bei den Patienten mit Hauptstammintervention eine bedeutende Rolle zugesprochen werden.
- In der multinationalen EuroSCORE-Studie (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) wurden 17 Risikofaktoren auf der Basis von 19 030 Patientendaten identifiziert, die einen signifikanten Einfluss auf die 30-Tage-Letalität nach einer herzchirurgischen Operation haben [15]. Es gibt 2 verschiedene Methoden, um Ereignisse mit dem EuroSCORE abzuschätzen: das ursprüngliche additive Modell und das später entwickelte komplexere Modell des logistischen Scores. Das additive Modell summiert Punkt für Punkt jeden vorliegenden Risikofaktor auf [15]. Grenzwerte wurden definiert für den Niedrigrisiko Bereich (EuroSCORE 1–2), mittlerem Risiko (EuroSCORE 3–5) und Hochrisiko Bereich (EuroSCORE > 6) [15]. Die Vorhersagekraft konnte durch das logistische EuroSCORE-Modell verbessert werden, das Mortalitätsrisiko wird jedoch durch den logistischen EuroSCORE in verschiedenen Patientengruppen überschätzt [20].

1.2. ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Es besteht bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt Unklarheit über die beste Myokardrevaskularisationsstrategie, insbesondere bei Patienten mit komplexen Stenosen im linken Hauptstamm und oder bei jenen mit einer Mehrgefäßerkrankung. Neuere Daten aus der klinischen Forschung zeigen günstige klinische Ergebnisse der PTCA Behandlung eines ungeschützten linkskoronaren Hauptstammes mit DES [29]. Technische Fortschritte im interventionellen Bereich, die Einführung moderner Stents und eine erhöhte Sicherheit der PTCA haben dazu geführt, dass mittlerweile auch sehr komplexe und anatomisch schwer zugängliche Koronarstenosen sicher und mit hoher Erfolgsrate interventionell angegangen werden können [4].

Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit war die Evaluation des Outcomes nach einer abgestuften interventionellen Behandlung („staged procedure“) bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung mit oder ohne Hauptstammstenose bis 1 Jahr nach erfolgreicher kompletter Revaskularisation in Abhängigkeit der anhand des SYNTAX-Score errechneten Risikogruppe der Patienten.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. HINTERGRUND UND ZIELE

In diese retrospektive Untersuchung wurden 582 Patienten, mit einer Mehrgefäßerkrankung eingeschlossen, die zwischen April 2010 und Oktober 2014 an der Universitätsklinik Ulm interventionell behandelt worden sind. In die Auswertung wurden nur Patienten mit einem ungeschützten Hauptstamm eingeschlossen. Die erhobenen Patientendaten und Befunde wurden aus dem Krankenhaus Informationssystem des Universitätsklinikums (SAP i.s.h. med) und der Datenbank der Kardiologie – Informationssysteme (Carddas, GE Healthcare) generiert. Der Erfolg der Intervention wurde anhand der Koronarangiographie beurteilt. Die Intervention galt als erfolgreich, wenn die verbliebene Stenose nach Stentimplantation $< 30\%$ betrug und ein TIMI III Fluss bestand.

Es wurden verschiedene Risikoscores berechnet wie z. B. SYNTAX-Score, Euro-Score, Parsonnet-Score, Heart-Score und Global-Risk-Score. Als Hauptrisikoscore wurde der SYNTAX-Score unter der Verwendung der SYNTAX-Score-Rechner [12] gewählt. Die SYNTAX-Score basiert ausschließlich auf die Koronaranatomie und errechnet sich aus der Summe der für die einzelne Läsion nach optischer Beurteilung gebildeten Punkte. Die Punkte Einteilung erlaubt eine Einstufung der Komplexität der Koronarläsionen in drei Gruppen mit leicht (0-23 Punkte), mittelschwer (23-32) und schwer (>32)

Ein klinischer Follow-up wurde über die Besuche in der kardiologischen Ambulanz erhoben. Als primäre Endpunkte wurden klinische Symptome aus Angina pectoris und Dyspnoe eruiert, als sekundäre kombinierte Endpunkte wurden Ereignisse aus akuter Myokardinfarkt (NSTEMI), apoplektischer Insult, relevante Blutungen, Stentthrombose und Tod des Patienten nachverfolgt (siehe Tabelle 6). Klinische Ergebnisse wurden in Abhängigkeit vom SYNTAX-Score bewertet. Im Follow-up wurden Angina pectoris nach CCS Klassifikation und Dyspnoe nach NYHA Klassifikation eruiert.

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe der Software STATISTICA durchgeführt. Kontinuierliche Variablen wurden mit Mittelwert \pm eine Standardabweichung angegeben. Nominale Variablen wurden durch Häufigkeiten und Prozentangaben beschrieben. Kontinuierliche Variablen für 2 Gruppen wurden mit dem ungepaarten U-Test verglichen. Zum Nachweis signifikanter Differenz zwischen nominalen Messwerten wurde ein Chi-Quadrat durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests mit 0,05 angesetzt. Ein positives Ethikvotum (Nr.: 192/17) liegt vor.

Die Definition des Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarktes in der Arbeit erfolgte in Anlehnung an die 3. Auflage der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften (ESC, ACC, AHA) und der Welt Gesundheitsorganisation verwendet [25].

3. ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 582 Patienten eingeschlossen, die an mindestens zwei Gefäßen behandelt worden sind. Sie wurden in die Gruppe ohne Hauptstammintervention (n=504) und mit Hauptstammintervention unterteilt (n=78). Die Gesamtpopulation war zu 76,5% (n=445) männlich in einem mittleren Alter von $68,2 \pm 10,5$ Jahre. In der Gruppe ohne Hauptstammintervention betrug das mittlere Alter $68,0 \pm 10,6$ Jahre und in der Gruppe mit Hauptstammintervention $69,3 \pm 9,4$ Jahre. Insgesamt gab es bezüglich der demographischen und klinischen Merkmale zwischen beiden Hauptgruppen keine signifikanten Unterschiede.

In Tabelle 1 werden die Vorerkrankungen der Patientengruppen dargestellt.

Tabelle 1. Basisdaten der an der Universitätsklinikum Ulm zwischen 2010 und 2014 behandelten Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung mit und ohne Hauptstamm-beteiligung				
	Alle	Ohne Hauptstamm-intervention	Mit Hauptstamm-intervention	Chi-Quadrat
Patientenzahl, N	582	504	78	
Alter (Mittelwert±Standardabweichung)	68,2±10,5	68,0±10,6	69,3±9,4	0,39
Geschlecht männlich, N (%)	445 (76,5)	383 (76,0)	62 (79,5)	0,49
Geschlecht weiblich, N (%)	137 (23,5)	121 (24,0)	16 (20,5)	0,49
Aktuelle Hypertonie, N (%)	468 (80,4)	407 (80,8)	61 (78,2)	0,60
Aktueller Nikotinkonsum, N (%)	113 (19,4)	101 (20,0)	12 (15,4)	0,32
Diabetes mellitus, N (%)	193 (33,2)	168 (33,3)	25 (32,1)	0,82
Z. n. Apoplex, N (%)	26 (4,5)	22 (4,4)	4 (5,1)	0,77
Z. n. transitorisch ischämischer Angriff, N (%)	8 (1,4)	6 (1,2)	2 (2,6)	0,38
Z. n. Schrittmacher-Implantation, N (%)	25 (4,3)	23 (4,6)	2 (2,6)	0,39
Vorhofflimmern, N (%)	86 (14,8)	78 (15,5)	8 (10,3)	0,21
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, N (%)	41 (7,0)	37 (7,3)	4 (5,1)	0,46
Z. n. Myokardinfarkt, N (%)	146 (25,1)	134 (26,6)	12 (15,4)	0,03
Body mass index, kg/m ² (Mittelwert±Standardabweichung)	28,0±4,8	28,1±4,8	27,3±4,6	0,08
Stabile Angina, N (%)	251 (43,1)	225 (44,6)	26 (33,3)	0,06
Akutes Koronarsyndrom, N (%)	331 (56,9)	279 (55,4)	52 (66,7)	0,06
Linksventrikuläre Pumpfunktion < 30%, N (%)	69 (11,9)	57 (11,3)	12 (15,4)	0,32

Die Tabelle 2 und Tabelle 3 zeigen die Basisdaten gegliedert nach dem SYNTAX-Score in den beiden Vergleichsgruppen mit und ohne Hauptstammintervention.

Tabelle 2. Basisdaten der an der Universitätsklinikum Ulm zwischen 2010 und 2014 behandelten Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung und Hauptstammintervention				
	SYNTAX 0-22	SYNTAX 23-32	SYNTAX ≥ 33	Chi- Quadrat
Patientenzahl, N	23	14	41	
Alter (Mittelwert±Standardabweichung)	69,4±7,1	72,1±9,3	68,3±10,6	0,60
Geschlecht männlich, N (%)	19 (82,6)	10 (71,4)	33 (80,5)	0,71
Geschlecht weiblich, N (%)	4 (17,4)	4 (28,6)	8 (19,5)	0,71
Aktuelle Hypertonie, N (%)	21 (91,3)	11 (78,6)	29 (70,7)	0,13
Aktueller Nikotinkonsum, N (%)	3 (13,0)	3 (21,4)	6 (14,6)	0,79
Diabetes mellitus, N (%)	10 (43,5)	5 (35,7)	10 (24,4)	0,28
Z. n. Apoplex, N (%)	1 (4,4)	0 (0,0)	3 (7,3)	0,39
Z. n. transitorisch ischämischer Attacke, N (%)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (2,4)	0,37
Z. n. Schrittmacher-Implantation, N (%)	1 (4,4)	0 (0,0)	1 (2,4)	0,61
Vorhofflimmern, N (%)	2 (8,7)	3 (21,4)	3 (7,3)	0,37
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, N (%)	0 (0,0)	1 (7,1)	3 (7,3)	0,24
Z. n. Myokardinfarkt, N (%)	3 (13,0)	2 (14,3)	7 (17,1)	0,90
Body mass index, kg/m ² (Mittelwert±Standardabweichung)	29,3±5,2	26,3±4,4	26,4±3,9	0,50
Stabile Angina, N (%)	9 (39,1)	6 (42,9)	11 (26,8)	0,43
Akutes Koronarsyndrom, N (%)	14 (60,9)	8 (57,1)	30 (73,2)	0,43
Linksventrikuläre Pumpfunktion < 30%, N (%)	2 (8,7)	2 (14,3)	8 (19,5)	0,49

Tabelle 3. Basisdaten der an der Universitätsklinikum Ulm zwischen 2010 und 2014 behandelten Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung ohne Hauptstammintervention				
	SYNTAX 0-22	SYNTAX 23-32	SYNTAX ≥33	Chi- Quadrat
Patientenzahl, N	274	143	87	
Alter (Mittelwert±Standardabweichung)	66,9±10,7	70,2±9,6	68,6±11,4	0,04
Geschlecht männlich, N (%)	209 (76,3)	110 (76,9)	64 (73,6)	0,84
Geschlecht weiblich, N (%)	65 (23,7)	33 (23,1)	23 (26,4)	0,84
Aktuelle Hypertonie, N (%)	226 (82,5)	112 (78,3)	69 (79,3)	0,55
Aktueller Nikotinkonsum, N (%)	47 (17,2)	29 (20,3)	25 (28,7)	0,07
Diabetes mellitus, N (%)	85 (31,0)	49 (34,3)	34 (39,1)	0,37
Z. n. Apoplex, N (%)	9 (3,3)	7 (4,9)	6 (6,9)	0,36
Z. n. transitorisch ischämischer Anfall, N (%)	5 (1,8)	1 (0,7)	0 (0,0)	0,20
Z. n. Schrittmacher-Implantation, N (%)	12 (4,4)	8 (5,6)	3 (3,5)	0,73
Vorhofflimmern, N (%)	41 (15,0)	25 (17,5)	12 (13,8)	0,71
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, N (%)	23 (8,4)	8 (5,6)	6 (6,9)	0,56
Z. n. Myokardinfarkt, N (%)	68 (24,8)	40 (28,0)	26 (30,0)	0,60
Body mass index, kg/m ² (Mittelwert±Standardabweichung)	28,2±4,9	28,3±4,9	27,7±4,4	0,27
Stabile Angina, N (%)	129 (47,1)	61 (42,7)	35 (40,2)	0,45
Akutes Koronarsyndrom, N (%)	145 (52,9)	82 (57,3)	52 (59,8)	0,45
Linksventrikuläre Pumpfunktion < 30%, N (%)	28 (10,2)	19 (13,3)	10 (11,5)	0,65

Eine Koronare 2 Gefäßerkrankung war bei 26,5% (n=154) Patienten, eine koronare 3-Gefäßerkrankung bei 73,5% (n=428) Patienten vertreten. Die koronare 3-Gefäßerkrankung war signifikant häufiger vergesellschaftet mit der Hauptstammintervention (83,3% versus 72%, p=0,03). Der Anzahl der implantierten Stents pro Prozedur lag bei 1,9±1,0 und die mittlere Gesamtlänge der implantierten Stents lag bei 37,1±20,8 mm. In den beiden Hauptgruppen waren der Anzahl der Stents pro Prozedur und die kumulative Stentlänge nicht signifikant unterschiedlich. Nur DES erhielten 75,1% (n=437) der untersuchten Patienten, nur BMS 6,5% (38) und 18,4% (n=107) erhielten DES mit BMS. Nur DES, nur BMS und DES mit BMS wurden nicht

signifikant unterschiedlich in den verschiedenen Risikogruppen nach SYNTAX-Score implantiert.

Im Mittel wurden $2,6 \pm 0,8$ Prozeduren durchgeführt. Die Prozeduren wurden signifikant häufiger in der Hauptstamminterventionsgruppe im Vergleich zur Gruppe ohne Hauptstammintervention durchgeführt ($2,7 \pm 0,8$ versus $2,5 \pm 0,8$, $p=0,01$).

Die mittlere Anzahl der behandelten Läsionen pro Prozedur betrug $1,2 \pm 0,4$. Die Anzahl der behandelten Läsionen pro Prozedur zeigte sich in der Hauptstamminterventionsgruppe mit $1,5 \pm 0,8$ signifikant höher als in der Patientengruppe ohne Intervention im Hauptstamm mit $1,2 \pm 0,4$, $p<0,001$.

Tabelle 4. Charakteristiken der der an der Universitätsklinikum Ulm zwischen 2010 und 2014 behandelten Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung mit und ohne Hauptstamm-beteiligung				
	Alle	Ohne Hauptstamm-intervention	Mit Hauptstamm-intervention	Chi-Quadrat
Patientenzahl, N	582	504	78	
Anzahl der Prozeduren (Mittelwert±Standardabweichung)	2,6±0,8	2,5±0,8	2,7±0,8	0,01
Koronare 2-Gefäßerkrankung, N (%)	154 (26,5)	141 (28,0)	13 (16,7)	0,03
Koronare 3-Gefäßerkrankung, N (%)	428 (73,5)	363 (72,0)	65 (83,3)	0,03
Mittl. kumulative Stentlänge, mm (Mittelwert±Standardabweichung)	37,1±20,8	36,1±19,4	43,6±27,9	0,07
Anzahl implantierte Stents pro Prozedur, (Mittelwert±Standardabweichung)	1,9±1,0	1,8±1,0	2,1±1,3	0,07
Anzahl behandelte Läsionen pro Prozedur, (Mittelwert±Standardabweichung)	1,2±0,4	1,2±0,4	1,5±0,8	<0,001
Nur Drug-eluting-Stent, N (%)	437 (75,1)	378 (75,0)	59 (75,6)	0,90
Nur Bare-metal-Stent, N (%)	38 (6,5)	35 (6,9)	3 (3,9)	0,27
Drug-eluting-Stent + Bare-metal-Stent, N (%)	107 (18,4)	91 (18,1)	16 (20,5)	0,61
Chronischer Gefäßverschluss, N (%)	84 (14,4)	69 (13,7)	15 (19,2)	0,21
Bifurkation, N (%)	112 (19,2)	103 (20,4)	9 (11,5)	0,05
Trifurkation, N (%)	19 (3,3)	7 (1,4)	12 (15,4)	<0,001
Schwere Kalzifikation, N (%)	228 (39,2)	176 (34,9)	52 (66,7)	<0,001
SYNTAX Score (Mittelwert±Standardabweichung)	23,9±11,8	22,6±10,7	31,9±14,8	<0,001
EuroScore (Mittelwert±Standardabweichung)	2,1±1,9	2,0±1,7	2,6±2,6	0,06
Parsonnet Score (Mittelwert±Standardabweichung)	18,2±8,5	18,0±8,5	19,3±8,6	0,18
Heart Score (Mittelwert±Standardabweichung)	6,3±1,9	6,2±1,9	6,8±2,0	0,02
Global Risk:				
Geringes, N (%)	434 (74,6)	400 (79,4)	34 (43,6)	<0,001
Mittleres, N (%)	136 (23,4)	98 (19,4)	38 (48,7)	<0,001
Hohes, N (%)	13 (2,2)	7 (1,4)	6 (7,7)	0,004

Die Rekanalisation eines chronischen Gefäßverschlusses wurde bei 84 (14,4%) Patienten behandelt. Die Subgruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der chronisch verschlossenen Gefäße. Eine Intervention im Bifurkationsbereich wurde bei 19,2 % (n=112) der untersuchten Patienten durchgeführt.

Die detaillierte medikamentöse Therapie der Patienten wird für die beiden Hauptgruppen in der Tabelle 5 gegenübergestellt. Die in der Studie erhobene Entlassmedikation war in beiden Kohorten vergleichbar. Entsprechend der Tabelle 5 nahm jeder Patient regelmäßig einmal pro Tag 100 mg ASS ein. Die zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung am häufigsten zugefügte Substanz war mit 71,8% (n=418) Clopidogrel. Ein Fünftel der Patienten wurden mit Prasugrel (22,2%, n=129) behandelt. Die Einnahme von Ticagrelor wurde nur bei 6,0% (n=35) der Patienten beobachtet. Rund 90% aller Patienten nahmen regelmäßig einen CSE-Hemmer (Statin) sowie einen β -Blocker ein. Fast zwei Drittel der Patienten wurden mit einem ACE-Hemmer (66,2%, n=385) behandelt, und fast jeder zweite Patient erhielt ein Diuretikum (49,0%, n=285), davon 11,3% (n=66) Spironolacton. Ein Fünftel des Studienkollektivs befand sich in einer Dauerbehandlung mit AT1-Rezeptor-Blocker (21,1%, n=123). Statistisch signifikante Unterschiede der medikamentösen Therapie ergaben sich in den Hauptkohorten nicht.

Eine orale Antikoagulation erhielten 13,5% (n=79) der Patienten, mit 8,9% (n=52) mittels Marcumar und 4,6% (n=27) eine orale Antikoagulation mit einem neuen Antikoagulans (NOAKS). Die Risikogruppenanalyse zeigte keinen signifikanten Unterschied der oralen Antikoagulation sowohl in der Hauptstamminterventionsgruppe als auch der Patienten Gruppe ohne Hauptstammläsion.

Tabelle 5. Entlassmedikation der an der Universitätsklinikum Ulm zwischen 2010 und 2014 behandelten Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung mit und ohne Hauptstamm-beteiligung				
	Alle	Ohne Hauptstamm-intervention	Mit Hauptstamm-intervention	Chi-Quadrat
Patientenzahl, N	582	504	78	
Thrombozytenaggregationshemmer:				
- Asppirin, N (%)	582 (100,0)	504 (100,0)	78 (100,0)	--
- Clopidogrel, N (%)	418 (71,8)	365 (72,4)	53 (67,9)	0,42
- Prasugrel, N (%)	129 (22,2)	112 (22,2)	17 (21,8)	0,93
- Ticagrelor, N (%)	35 (6,0)	27 (5,4)	8 (10,3)	0,12
Orale Antikoagulation:				
- Marcumar, N (%)	52 (8,9)	49 (9,7)	3 (3,9)	0,06
- nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulantien, N (%)	27 (4,6)	24 (4,7)	3 (3,9)	0,71
- Rivaroxaban, N (%)	20 (3,4)	18 (3,6)	2 (2,6)	0,64
- Apixaban, N (%)	2 (0,3)	1 (0,2)	1 (1,3)	0,21
- Dabigatran, N (%)	5 (0,9)	5 (1,0)	0 (0,0)	0,23
Übrige Medikation:				
- Cholesterin-Synthese-Enzym - Hemmer (Statine), N (%)	550 (94,5)	477 (94,6)	73 (93,6)	0,71
- Beta-Blocker, N (%)	508 (87,3)	439 (87,1)	69 (88,5)	0,73
- Angiotensinkonversionsenzym - Hemmer, N (%)	385 (66,2)	336 (66,7)	49 (62,8)	0,51
- Ca-Kanalblocker, N (%)	94 (16,2)	82 (16,3)	12 (15,4)	0,84
- Angiotensin-Rezeptor-Typ1-Blocker (Sartane), N (%)	123 (21,1)	100 (19,8)	23 (29,5)	0,06
- Amiodaron, N (%)	8 (1,4)	7 (1,4)	1 (1,3)	0,94
- Antihistaminika zur Hemmung der Magensäuresekretion, N (%)	7 (1,2)	7 (1,4)	0 (0,0)	0,158
- Digitalis Präparat, N (%)	21 (3,6)	20 (4,0)	1 (1,3)	0,18
- Diuretikum, N (%)	285 (49,0)	247 (49,0)	38 (48,7)	0,96
- Spironolacton, N (%)	66 (11,3)	54 (10,7)	12 (15,4)	0,24

3.1. KLINISCHE EREIGNISSE

Die Ergebnisse der Nachbeobachtung sind in der Tabelle 6 angegeben. Die patientenbezogenen Auswertung ergab, dass bei 11,2% (n=65) des Gesamtkollektivs ein MACCE stattgefunden hat. In 5,7% (n=44) der Fälle trat ein Herzinfarkt auf. Einer Bypassoperation musste keiner der Patienten unterzogen werden.

Innerhalb des ersten Jahres nach der Komplettierung der Revaskularisation sind 5 (0,9%) Patienten verstorben. Insgesamt 2 (0,3%) der Patienten verstarben aufgrund einer kardialen Ursache, 1 (0,2%) Patient an kardiovaskulärer Ursache und weitere 2 (0,3%) Patienten aus nicht kardialen Grund. In der Gruppe ohne Hauptstammerintervention wurden keine Todesfälle aufgrund einer kardiovaskulären Ursache beobachtet. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Endpunkte MACCE, Tod aller Art, kardialer Tod, Apoplex, Stentthrombose sowohl in den beiden Vergleichsgruppen, als auch in den SYNTAX-Score Subgruppen. Nicht ST-Hebungsinfarkte traten signifikant häufiger in der Nicht-Hauptstamminterventionsgruppe auf.

Tabelle 6. Klinische Ereignisse der an der Universitätsklinikum Ulm zwischen 2010 und 2014 behandelten Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung mit und ohne Hauptstamm-beteiligung				
	Alle	Ohne Hauptstamm-intervention	Mit Hauptstamm-intervention	Chi-Quadrat
Patientenzahl, N	582	504	78	
Ereignisse ohne wiederholter Revaskularisation, N (%)	11 (1,9)	9 (1,8)	2 (2,6)	0,65
Tod (alle Art), N (%):	5 (0,9)	3 (0,6)	2 (2,6)	0,14
Kardiale Ursache, N (%)	2 (0,3)	1 (0,2)	1 (1,3)	0,21
Kardiovaskuläre Ursachen, N (%)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (1,3)	0,04
Apoplex, N (%)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	0,59
Relevante Blutung, N (%)	6 (1,0)	6 (1,2)	0 (0,0)	0,19
Ereignisse mit wiederholter Revaskularisation, N (%)	44 (7,6)	40 (7,9)	4 (5,1)	0,36
Instabile Angina pectoris, N (%)	18 (3,1)	16 (3,2)	2 (2,6)	0,77
Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt, N (%)	15 (2,6)	15 (3,0)	0 (0,0)	0,04
Bypass, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	--
perkutane Koronarintervention, N (%)	36 (6,2)	33 (6,6)	3 (3,9)	0,33
<u>Stent-Thrombose, N (%)</u> :	4 (0,7)	3 (0,6)	1 (1,3)	0,53
Akute (<24 h), N (%)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	0,59
Frühe (1-30), N (%)	2 (0,3)	1 (0,2)	1 (1,3)	0,21
Späte (>30 Tage), N (%)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	0,59
Verbleibende klinische Symptomatik:				
NYHA Klasse (Mittelwert±Standardabweichung)	1,4±0,6	1,4±0,6	1,4±0,6	0,93
CCS Klasse (Mittelwert±Standardabweichung)	1,2±0,4	1,2±0,4	1,2±0,4	0,86

NYHA - klinische Dyspnoe Klassifikation der New York Heart Association, CCS - klinische Klassifikation der Angina pectoris der Canadian Cardiovascular Society

Insgesamt traten 4 Stentthrombosen (0,7%) auf. Eine akute (0,2%) und eine späte (0,2%) Stentthrombose wurden in der Gruppe ohne Hauptstammintervention beobachtet. Die akute Stentthrombose trat unter der tripple Therapie mit ASS, Clopidogrel und Marcumar auf. Die späte Stentthrombose bildete sich unter der Monotherapie mit ASS. Jeweils eine frühe Stentthrombose wurde in der Hauptstamminterventionsgruppe und der Patientengruppe ohne Hauptstamminter-

vention beobachtet. Diese traten jeweils unter der Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel.

In der Auswertung der verbleibenden Symptomatik zeigte sich ein gutes Ergebnis mit CCS von $1,1 \pm 0,3$ und NYHA von $1,3 \pm 0,4$ in der gesamten Population. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Hauptkohorten in Bezug auf Angina pectoris oder Dyspnoe. In der Risikogruppenanalyse nach SYNTAX-Score gab es ebenfalls keine Unterschiede.

Die Analyse der Sicherheitsendpunkte im 12 Monats-Follow-up ergab ebenso keine relevanten Unterschiede bei den Blutungsereignissen. Es traten insgesamt 6 (1,2%) Blutungen in der Gruppe ohne Hauptstammintervention und 0 (0,0%) Blutungen in der Hauptstamminterventionsgruppe auf ($p=0,19$). Zwei der Blutungsereignisse waren Hämoglobin-wirksamer Einblutung in der Leiste sowie retroperitonealer Blutung. Weitere 3 Blutungen waren im oberen Gastrointestinal-Trakt bei Ulcus ventriculi (2-mal Forrest IIa und 1-mal Forrest III). Ein Blutungsereignis mit multipler diffuser Einblutung wurde unter oraler Antikoagulation (Rivaroxaban) beobachtet.

Tabelle 7. Klinische Ereignisse der an der Universitätsklinikum Ulm zwischen 2010 und 2014 behandelten Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung ohne Hauptstammintervention				
	SYNTAX 0-22	SYNTAX 23-32	SYNTAX ≥33	Chi- Quadrat
Patientenzahl, N	280	136	88	
Ereignisse ohne wiederholter Revaskularisation, N (%)	6 (2,2)	1 (0,7)	2 (2,3)	0,45
Tod (alle Art), N (%):	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,16
Kardiale Ursache, N (%)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,54
Kardiovaskuläre Ursachen, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	--
Apoplex, N (%)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0,28
Relevante Blutung, N (%)	4 (1,5)	0 (0,0)	2 (2,3)	0,12
Ereignisse mit wiederholter Revaskularisation, N (%)	20 (7,3)	11 (7,7)	9 (10,3)	0,67
Instabile Angina pectoris, N (%)	7 (2,6)	6 (4,2)	3 (3,5)	0,66
Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt, N (%)	5 (1,8)	4 (2,8)	6 (6,9)	0,09
Bypass, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	--
perkutane Koronarintervention, N (%)	14 (5,1)	11 (7,7)	8 (9,2)	0,34
<u>Stent-Thrombose, N (%):</u>	0 (0,0)	2 (1,4)	1 (1,2)	0,09
Akute (<24 h), N (%)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0,28
Frühe (1-30), N (%)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0,28
Späte (>30 Tage), N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	0,17
Verbleibende klinische Symptomatik:				
NYHA Klasse (Mittelwert±Standardabweichung)	1,4±0,6	1,4±0,6	1,5±0,6	0,21
CCS Klasse (Mittelwert±Standardabweichung)	1,1±0,4	1,2±0,4	1,2±0,5	0,12

NYHA - klinische Dyspnoe Klassifikation der New York Heart Association, CCS - klinische Klassifikation der Angina pectoris der Canadian Cardiovascular Society

Tabelle 8. Klinische Ereignisse der an der Universitätsklinikum Ulm zwischen 2010 und 2014 behandelten Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung mit Hauptstammintervention				
	SYNTAX 0-22	SYNTAX 23-32	SYNTAX ≥33	Chi- Quadrat
Patientenzahl, N	23	14	41	
Ereignisse ohne wiederholter Revaskularisation, N (%)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (2,4)	0,37
Tod (alle Art), N (%):	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (2,4)	0,37
Kardiale Ursache, N (%)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0,17
Kardiovaskuläre Ursachen, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	0,52
Apoplex, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	--
Relevante Blutung, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	--
Ereignisse mit wiederholter Revaskularisation, N (%)	0 (0,0)	2 (14,3)	2 (4,9)	0,13
Instabile Angina pectoris, N (%)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (2,4)	0,37
Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	--
Bypass, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	--
perkutane Koronarintervention, N (%)	1 (4,4)	1 (7,1)	1 (2,4)	0,74
<u>Stent-Thrombose, N (%):</u>	1 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,29
Akute (<24 h), N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	--
Frühe (1-30), N (%)	1 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,29
Späte (>30 Tage), N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	--
Verbleibende klinische Symptomatik:				
NYHA Klasse (Mittelwert±Standardabweichung)	1,3±0,4	1,6±0,5	1,4±0,7	0,23
CCS Klasse (Mittelwert±Standardabweichung)	1,1±0,3	1,2±0,4	1,1±0,4	0,71

NYHA - klinische Dyspnoe Klassifikation der New York Heart Association, CCS - klinische Klassifikation der Angina pectoris der Canadian Cardiovascular Society

4. DISKUSSION

Diese Untersuchung zeigt ein sehr gutes Ergebnis nach einer mehrzeitigen interventionellen Behandlung einer koronaren Mehrgefäßerkrankung, unabhängig davon, ob eine Hauptstammbehandlung durchgeführt wurde oder nicht. Der SYNTAX-Score der sonst sehr gut mit dem klinischem Outcome nach einer Revaskularisation korreliert, hatte bei einer mehrzeitigen interventionellen Behandlung keinen relevanten Einfluss auf das klinische Ergebnis.

Mit zunehmendem Alter der Patienten und gleichzeitig steigender Bereitschaft zur Revaskularisation stellen valide Risikoscores eine gute Hilfestellung, wenn eine Entscheidung zwischen einer invasiven oder operativen Strategie gestellt werden soll. Der SYNTAX-Score ist besonders geeignet, da die Berechnung eine geringe Interobservervariabilität zeigt und international ubiquitär zum Einsatz kommt. Er basiert alleine auf die anatomische Komplexität der koronaren Läsionen und gilt als ein valider Risikomarker, der bei der Wahl der geeigneten Revaskularisationsstrategie verwendet werden kann [14]. Die Höhe des SYNTAX-Scores hat eine prädiktive Aussagekraft für das Outcome nach erfolgreicher Revaskularisation, dabei profitieren Patienten mit einem niedrigen und mittleren Score von einer perkutanen Intervention, während jene mit einem höheren Score deutlich von der Bypassoperation profitieren [8].

In der vorliegenden Arbeit waren jedoch die klinischen Resultate nach 12 monatiger Beobachtungszeit unabhängig vom SYNTAX-Score. Die Ergebnisse waren über alle Risikogruppen hinweg vergleichbar. Dies könnte mit der so genannten „staged procedure“-Strategie erklärt werden: mit einer sequentiellen Behandlung der koronaren Läsionen kann eine für den Patienten schonendere Vorgehensweise mit z.B. einer geringeren Menge an Kontrastmittel und einer kürzeren Untersuchungsdauer pro Prozedur erreicht werden. Läsionen mit niedrigem SYNTAX-Score sind technisch einfach zu behandeln. Komplexe Läsionen an mehreren Gefäßen können sequentiell in mehreren Sitzungen schonend für den Patienten und mit herabgesetztem Risiko behandelt werden. Die Beschränkung der Intervention auf die Zielläsion geht bei kürzerer Interventionsdauer mit einer niedrigeren Ischämie Zeit, geringeren Dosis an Kontrastmittel und Strahlung einher und ist damit weniger belastend für den Patienten.

Dadurch können Ergebnisse erzielt werden, die mit jenen aus der Low-Risk SYNTAX-Gruppe vergleichbar sind.

In der 1800 Patienten umfassenden SYNTAX-Studie [14] war die PCI-Strategie bei niedrigem oder mittlerem SYNTAX-Score nach einem Jahr vergleichbar mit den Resultaten der Bypasschirurgie. So lag im PCI Arm die MACCE Rate in den beiden unteren Risikogruppen nach einem Jahr bei 13,6% bzw. 16,7% im Vergleich zu 14,7% und 12,0%. In der Gruppe mit hohem SYNTAX-Score war die Chirurgie im Vorteile bzgl. des gleichen Endpunktes (MACCE 10,9% versus 23,4%). Die Myokardinfarktrate lag bei 4,8% in der PCI Gruppe, im Vergleich zu 3,3% in der Bypass-Gruppe.

Die 1-Jahres Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen gute Ergebnisse in der Gesamtpopulation (MACCE 7,6% und Myokardinfarkte 2,6%) sowie über allen Risikogruppen in Bezug auf MACCE (7,3% in der niedrigen Risikogruppe, 7,7% in der mittleren Risikogruppe sowie 10,3% in der Gruppe mit hohem Risiko, $p=0,67$, exemplarische in der Gruppe ohne Hauptstammintervention) sowie Myokardinfarkt-Rate (1,8% in der niedrigen Risikogruppe, 2,8% in der mittleren Risikogruppe sowie 6,9% in der Hochrisikogruppe, $p=0,09$, ebenfalls exemplarisch ohne Hauptstammintervention).

In Anlehnung an die SYNTAX-Studie wurde in der EXCEL-Studie ein SYNTAX-Score von 32 oder niedriger als Einschluss Kriterium definiert. 1905 Patienten mit einer Hauptstammerkrankung und gering oder mittelgradig komplexer Koronaranatomie wurden randomisiert entweder interventionell oder operativ versorgt. Nach drei Jahren trat der primäre Endpunkt – definiert als Tod jeglicher Ursache, Schlaganfall oder Herzinfarkt – in der PCI-Gruppe bei 15,4% und in der mit Bypass-Gruppe bei 14,7% der Patienten ein [24]. Allerdings war die Reinterventionsrate in der PCI Gruppe um etwa 5% höher als in der Bypass-Gruppe (12,6% versus 7,5%), dies führte zu einer höheren Gesamt-MACCE Rate in der PCI Gruppe ohne statistische Signifikanz (23,1% vs. 19,1%, $p=0,10$). In Anlehnung an das Studienprotokoll wurde bei der perkutanen Intervention jeweils eine komplette Revaskularisation angestrebt. Die Autoren der EXCEL-Studie stellen fest, dass die interventionelle Strategie mit dem Everolimus-freisetzenden Stent eine sichere und wahrscheinlich bevorzugte Alternative zur Bypass-Operation ist.

In der vorliegenden Arbeit waren die klinischen Ergebnisse in der Hauptstammgruppe nach 12 Monaten ebenfalls gering (MACCE 5,1%) bei einer insgesamt sehr geringen

Reinterventionsrate von 3,9%. Dies war unabhängig von der SYNTAX Score-Risikostratifizierung (p-Werte für MACCE 0,13, p-Werte für erneute Revaskularisation 0,74). In wie weit sich diese Tendenz über einen Zeitraum von drei Jahren hält, bleibt abzuwarten.

Der sekundäre Endpunkt der EXCEL-Studie war der primäre Endpunkt der NOBLE-Studie [13]. Über sechs Jahre wurden 1201 Patienten rekrutiert [13]. Die Ereignisraten in PCI- sowie in der Bypassversorgungsgruppe nach einem Jahr noch vergleichbar. So lag der primäre Endpunkt MACCE nach einem Jahr in der PCI Gruppe bei 7% (im Vergleich zur 7% der Bypass Gruppe), die wiederholte Revaskularisationsrate in der PCI Gruppe lag bei 5% (vs. 4% in der Bypass Gruppe) und die Myokardinfarktrate lag bei 2% (vs. 1% in der Bypass Gruppe). Bei ähnlichen Ergebnissen im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit (MACCE 5,1%, wiederholte Revaskularisation 3,9% und 0% Myokardinfarktrate) konnte in beiden Studien gezeigt werden, dass die klinischen Ergebnisse nicht zum SYNTAX Score korrelieren. In der NOBLE Studie waren die Ergebnisse für die PCI Gruppe paradoxer Weise in der Niedrig Risiko Gruppe sogar signifikant schlechter im Vergleich zu der Bypass-Population [13].

Zusätzlich ist die Rate an Stentthrombose nach Implantation eines Paclitaxel-freisetzenden Stents signifikant höher als dies bei neueren Stents der Fall ist [9]. Die Stentthrombose Rate ist in unserem Kollektiv insgesamt sehr gering (0,7%) und entspricht der Stent Thrombose Rate der zweit und dritt Generations-Stents [3]. Diese war deutlich niedriger im Vergleich zu der Stent-Thrombose Rate in der SYNTAX-Studie (3,3% in der PCI-Gruppe und 3,4% Okklusionsrate in der Bypass-Gruppe). In der vorliegenden Arbeit erhielten 75% der behandelten Patienten einen medikamentenfreisetzenden Stent der zweit- und dritt- Generation. Zwischen diese beiden medikamentenfreisetzenden Stents konnte kein Unterschied in Bezug auf den klinischen Ausgang gezeigt werden. Die Stentthromboserate war insgesamt vergleichbar mit den Ergebnissen der EXCEL-Studie (0,6%) und NOBLE-Studie (0,3%).

Zwar lässt sich das zu erwartende interventionelle angiographische und klinische Resultat eines einzelnen Patienten durch ein Risikoabschätzungssystem nicht genau prognostizieren, jedoch kann evaluiert werden, ob der oder die Patient/in einer Risikogruppe zugeordnet werden kann und ob mit Komplikationen im Verlauf der Therapie zu rechnen ist oder nicht. Dies könnte dazu führen, dass eine intensivere

medikamentöse Therapie oder etwa engmaschigere klinische Verlaufskontrollen empfohlen werden sollten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In diese retrospektive Untersuchung wurden 582 Patienten, mit einer Mehrgefäßerkrankung mit oder ohne einer Hauptstammerkrankung eingeschlossen, die zwischen April 2010 und Oktober 2014 an der Universitätsklinik Ulm interventionell behandelt worden sind. Es wurde sequentiell an mindestens zwei Gefäßen behandelt und die Patienten wurden in eine Gruppe ohne Hauptstammintervention (n=504) und mit Hauptstammintervention unterteilt (n=78). Die Endpunkte wurden aus dem klinischen Follow-up über die Besuche in der kardiologischen Ambulanz erhoben. Die Ergebnisse wurden in Abhängigkeit vom SYNTAX-Score bewertet.

Der primäre Endpunkt der Studie (Gesamtereignisrate MACCE) lag bei 11,2% (n=65). Ein Herzinfarkt trat in 5,7% (n=44) der Fälle auf. Im Beobachtungszeitraum musste nach einer erfolgreichen Intervention niemand zu einer Bypassoperation geschickt werden. Innerhalb des ersten Jahres sind 5 (0,9%) Patienten verstorben. Insgesamt zeigt ein mehrzeitiges Vorgehen bei einer Mehrgefäßerkrankung mit und ohne Hauptstammerkrankung eine sehr geringe Rate an unerwünschten kardialen Ereignissen, unabhängig vom errechneten SYNTAX-Score. Gerade bei einem immer älter werdenden Patientengut mit zunehmender Prävalenz der koronaren Herzerkrankung stellt die sequentielle mehrzeitige Koronarintervention ein schonendes Revaskularisationsverfahren dar.

Die Sicherheit des medikamentenfreisetzen Stents der zweit- und dritt- Generation wurde erneut bestätigt, die Stentthrombose rate lag lediglich bei 0,7%.

Die Ergebnisse dieser Arbeit dienen der Hypothesengenerierung und können Grundlage für eine prospektive, randomisierte Studie sein.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Borst H, Mohr F: History of coronary artery surgery - A brief review Thorac. Cardiovasc. Surg 49: 195-198 (2001)
2. Castelli WP: Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham study. Am J Med 76: 4-12 (1984)
3. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Jüni P, Sianos G, Hellige G, van Domburg RT, Hess OM, Boersma E, Meier B, Windecker S, Serruys PW: Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. Lancet 369: 667-678 (2007)
4. Erdmann E, Baer FM, Rosenkranz S: Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom. Klinische Kardiologie. Springer Heidelberg 37-44 (2011)
5. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR Jr, Mack M, Feldman T, Morice MC, Stähle E, Onuma Y, Morel MA, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW: Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. Lancet 381: 639-650 (2013)
6. Farooq V, Vergouwe Y, Räber L, Vranckx P, Garcia-Garcia H, Diletti R, Kappetein AP, Morel MA, de Vries T, Swart M, Valgimigli M, Dawkins KD, Windecker S, Steyerberg EW, Serruys PW: Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Logistic Clinical SYNTAX score. Eur Heart J 33: 3098-3104 (2012)
7. Fröhlich G, Landmesser U: Myokardrevaskularisation – die neue europäische Leitlinie. Dtsch Med Wochenschr 140: 492-494 (2015)
8. Genereux P, Palmerini T, Caixeta A, Cristea E, Mehran R, Raquel Sanchez R, Dana Lazar D, Jankovic I, Corral MD, Dressler O, Fahy MP, Parise H, Lansky AJ, Stone GW: SYNTAX score reproducibility and variability between interventional cardiologists, core laboratory technicians, and quantitative coronary measurements. Circ Cardiovasc Interv 4: 553-561 (2011)

9. Grube E, Chevalier B, Smits P, Džavík V, Patel TM, Mullasari AS, Wöhrle J, Stuteville M, Dorange C, Kaul U: A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with De Novo, native Coronary Artery Lesions. *JACC: Cardiovascular Interventions* 4:168-175 (2011)
10. Head SJ, Holmes DR, Mack MJ, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Colombo A, Kappetein AP: Risk profile and 3-year outcomes from the SYNTAX percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting nested registries. *JACC Cardiovasc Interv* 5: 618-625 (2012)
11. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Wong JB: A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 41: 1293-1304 (2003)
12. Leadley K: How to Calculate the SYNTAX Score A step-by-step guide on how to calculate the SYNTAX score, including how to access the program and screen shots from the SYNTAX Website. *Cardiac Interventions Today* 32-35 (2009)
13. Mack M, Holmes D: Randomised trials in left main disease: a NOBLE effort. *Lancet* 388: 2715-2716 (2016)
14. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW: Coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 381: 629-638 (2013)
15. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R: European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 16: 9-13 (1999)
16. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M: European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis 8-44 (2012)
17. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD: A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation suppl I*, I3-12 (1989)

18. Ranucci M, Castelvechio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G: Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. *Circulation* 119: 3053-3061 (2009)
19. Rassaf T, Albert A: Koronare Herzerkrankung: Neues zu Stents und Bypässen. *Dtsch Med Wochenschr* 138: 1225-1228 (2013)
20. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA: The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 24: 881-882 (2003)
21. Sabik JF, Lyle BW: Coronary bypass surgery. In: Fuster V, et al. *The Heart* McGraw Hill New York 1504-1518 (2008)
22. Senning A: Strip-graft technique *Acta. Chir Scan* 118: 81-85 (1959)
23. Statistisches-Bundesamt-Deutschland. Todesursachen in Deutschland. Wiesbaden Fachserie 12, Reihe 4: 3-22 (2014)
24. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Genereux P, Puskas J, Kandzari DE, Morice MC, Lembo N, Brown WM, Taggart DP, Banning A, Merkely B, Horkay F, Boonstra PW, van Boven AJ, Ungi I, Bogáts G, Mansour S, Noiseux N, Sabaté M, Pomar J, Hickey M, Gershlick A, Buszman P, Bochenek A, Schampaert E, Pagé P, Dressler O, Kosmidou I, Mehran R, Pocock SJ, Kappetein AP: Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 375: 2223-2235 (2016)
25. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghide M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S: Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 126: 2020-2035 (2012)
26. Turina M: Coronary artery surgical technique. *Curr Opin Cardiol* 8: 919-926 (1993)
27. Valgimigli M, van Mieghem CA, Ong AT, Aoki J, Granillo GA, McFadden EP, Kappetein AP, de Feyter PJ, Smits PC, Regar E, Van der Giessen WJ, Sianos G, de Jaegere P, Van Domburg RT, Serruys PW: Short- and long-term clinical outcome

- after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital registries (RESEARCH and T-SEARCH). *Circulation* 111: 1383-1389 (2005)
28. van Buuren F: 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Kardiologie* 4: 502-508 (2010)
29. Vaquerizo B, Lefèvre T, Darremont O, Silvestri M, Louvard Y, Leymarie JL, Garot P, Routledge H, de Marco F, Untersee T, Zwahlen M, Morice MC: Unprotected left main stenting in the real world: Two-year outcomes of the French left main taxus registry. *Circulation* 119: 2349-2356 (2009)
30. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Zugui Zhang PK, Klein LW, McKay C, Shaw RE, Ritzenthaler LL, Popma JJ, Messenger JC, Shahian DM, Grover FL, Mayer JE, Shewan CM, Garratt KN, Moussa ID, Dangas GD, Edwards FH: Comparative Effectiveness of Revascularization Strategies. *N Engl J Med* 366: 1467-1476 (2012)
31. Wykrzykowska JJ, Garg S, Onuma Y, de Vries T, Goedhart D, Morel MA, van Es GA, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, Corti R, Eberli F, Wijns W, Morice MC, di Mario C, van Geuns RJ, Juni P, Windecker S, Serruys PW: Value of age, creatinine, and ejection fraction (ACEF score) in assessing risk in patients undergoing percutaneous coronary interventions in the 'All-Comers' LEADERS trial. *Circ Cardiovasc Interv* 4: 47-56 (2011)
32. Zeus T, Münzel T: Aktuelle Koronarstenttechnologie. *Dtsch Med Wochenschr* 139: 701-703 (2014)

DANKSAGUNG

Danksagung aus Gründen des Datenschutzes entfernt.