

Klinik für Herzchirurgie  
Städtisches Klinikum München - Bogenhausen  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München  
(Chefarzt Prof. Dr. Walter Eichinger)

**Mittelfristige Ergebnisse nach aortokoronarer Bypass - Operation mittels  
Einfach - Arteria - thoracica - interna - Bypass im Vergleich zu  
bilateralem Arteria - thoracica - interna - Bypass bei Patienten mit Diabetes mellitus  
und einem Alter < 65 Jahre**

Alem Delalić

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

Vorsitzender:

Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Walter Eichinger
2. Prof. Dr. Rüdiger Lange

Die Dissertation wurde am 09.08.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 17.05.2017 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>4</b>
2.1	BEDEUTUNG DER KORONAREN HERZERKRANKUNG .....	4
2.2	AORTOKORONARE BYPASS-OPERATION.....	5
2.3	TRANSPLANTATAUSWAHL.....	5
2.4	DIABETES MELLITUS IM KONTEXT DER BYPASSCHIRURGIE .....	6
<b>3</b>	<b>FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG.....</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>PATIENTENKOLLEKTIV UND METHODIK.....</b>	<b>9</b>
<b>5</b>	<b>STATISTISCHE AUSWERTUNG .....</b>	<b>12</b>
<b>6</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>13</b>
6.1	CHIRURGISCHE TECHNIK .....	13
6.2	PRÄOPERATIVE PATIENTENCHARAKTERISTIKA .....	13
6.3	OPERATIVE DATEN .....	14
6.4	PERIOPERATIVE KOMPLIKATIONEN.....	16
6.5	MITTELFRISTIGES FOLLOW-UP UND ÜBERLEBENS RATEN .....	16
<b>7</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>25</b>
<b>8</b>	<b>LIMITATIONEN DER STUDIE .....</b>	<b>30</b>
<b>9</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>31</b>
9.1	HINTERGRUND.....	31
9.2	PATIENTENKOLLEKTIV.....	31
9.3	ERGEBNISSE .....	31
9.3.1	<i>Perioperative Komplikationen.....</i>	<i>31</i>
9.3.2	<i>Langzeit-Follow-up .....</i>	<i>32</i>
<b>10</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>33</b>
<b>11</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>37</b>
<b>12</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>39</b>

## **1 Abkürzungsverzeichnis**

KHK	Koronare Herzkrankheit
VSM	Vena saphena magna
LITA	Linke Arteria thoracica interna
ITA	Arteria thoracica interna
RIVA	Ramus interventricularis anterior
BITA	Bilaterale Arteria thoracica interna
SITA	Singuläre Arteria thoracica interna
RITA	Rechte Arteria thoracica interna

## **2 Einleitung**

### **2.1 Bedeutung der koronaren Herzerkrankung**

Die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) beträgt ca. 0,6 % über alle Altersklassen hinweg mit einer Zunahme im höheren Lebensalter.

Herz-Kreislaufferkrankungen, zu denen auch die KHK gehört, führen in den Industrienationen die Todesursachenstatistik an. Laut Statistischem Bundesamt starben 2014 in Deutschland 338.056 (38,9 % der Todesfälle) Menschen an Krankheiten des Kreislaufsystems, 50.104 (5,8 %) an einem Myokardinfarkt (Statistisches Bundesamt 2014).

Die KHK definiert sich als Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzgefäßen. Die hierdurch bedingte progrediente Verengung der Koronarien verursacht Durchblutungsengpässe, die zu Myokardischämie bis hin zum Infarkt bei komplettem Verschluss führen können. Die belastungsinduzierte Angina pectoris gilt als Leitsymptom der KHK. Darüber hinaus kann sich diese auch in Herzrhythmusstörungen, der Entwicklung einer Herzinsuffizienz, aber auch im plötzlichen Herztod manifestieren. Ein asymptomatischer Verlauf ist ebenso möglich. Diese sogenannte stumme Myokardischämie spielt vor allem bei diabetischer Polyneuropathie eine Rolle.

Die Risikofaktoren für die Entstehung einer KHK sind multifaktoriell. Hierbei unterscheidet man zwischen nicht beeinflussbaren Faktoren wie genetische Prädisposition, Geschlecht und Lebensalter, und beeinflussbaren. Darunter seien Hyperlipidämie, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus zu nennen.

Zur Detektion einer ischämischen Herzkrankheit werden verschiedene diagnostische Mittel eingesetzt. Belastungstests wie die Ergometrie und die Stressechokardiographie liefern erste wichtige Informationen über das Vorhandensein einer Koronarinsuffizienz. Das Ruhe-EKG hat vergleichsweise nur eine beschränkte diagnostische Aussagekraft. Die Computertomographie dagegen erfasst sensitiv intravasale Verkalkungen und nimmt für die Diagnostik an Bedeutung zu. Als Goldstandard jedoch gilt die Koronarangiographie, welche vor Interventionen oder chirurgischen Eingriffen unabdingbar ist. Neben dem definitiven Nachweis von Stenosen in den Koronararterien und deren Lokalisation, kann man auch die linksventrikuläre Funktion beurteilen. Mittels Koronarangiographie lässt sich außerdem ein intravaskulärer Ultraschall zur Flussmessung durchführen, sodass bereits geringe Stenosegrade erkannt werden können.

Abhängig von der Klinik des Patienten und der Koronarmorphologie kommen konservativ-medikamentöse, katheterunterstützte und chirurgische Therapiemöglichkeiten in Frage.

## **2.2 Aortokoronare Bypass-Operation**

Die Häufigkeit der koronaren Bypass-Operation liegt aktuell in Deutschland bei ca. 39.000 pro Jahr. Mit ungefähr 56 % stellt diese weiterhin den größten Anteil aller herzchirurgischer Interventionen dar [Bundesqualitätssicherung Herzchirurgie 2014]. Die perioperative Letalität (nach 30 Tagen) liegt im elektiven Kollektiv bei etwa 3 %, was den chirurgischen Erfolg in diesem Gebiet unterstreicht [Bundesqualitätssicherung Herzchirurgie 2014].

Die erste Bypass-Operation wurde 1964 durch Garrett unter Verwendung der Vena saphena magna (VSM) durchgeführt. Schließlich gelang 1967 Favaloro die Umgehung von Koronarstenosen durch Venentransplantate auch bei koronarer Mehrgefäßerkrankung (Favaloro 1968). Im selben Jahr führte Kolessov als erster eine Anastomose mittels linker Arteria thoracica interna (LITA) und einem Koronargefäß durch (von der Emde 1978).

Die Indikationsstellung zur operativen Sanierung der Koronarstenosen erfolgt unter Berücksichtigung mehrerer Faktoren. Das Verteilungsmuster der Stenosen, die Funktion des Herzens, die Symptomatik des Patienten, die Ansprechbarkeit auf eine medikamentöse Therapie, sowie Komorbiditäten sind zu beachten. Insbesondere profitieren Patienten mit schwerer Dreigegefäßerkrankung bei schlechter linksventrikulärer Funktion und jene mit einer Stenose im Hauptstamm der linken Koronararterie von einer chirurgischen Revaskularisation (Mohr, Morice et al. 2013). Die multizentrisch, prospektiv randomisiert angelegte SYNTAX-Studie gibt klare Richtlinien dahingehend, dass koronare Dreigegefäßerkrankungen und Hauptstammstenosen primär einem operativen Vorgehen zugeführt werden sollten, nachdem die mittelfristigen Ergebnisse dieser Studie hinsichtlich Infarktrate, kardialer Ereignisfreiheit bei komplexen Mehrgefäßerkrankungen oder Hauptstammstenosen mittels Bypass-Operation jenen des interventionellen Vorgehens überlegen sind (Mohr, Morice et al. 2013).

## **2.3 Transplantatauswahl**

Venöse Überbrückungstransplantate, hier vor allem die Vena saphena magna (VSM), weisen eine Offenheitsrate von 60 - 70 % in 10 Jahren auf. Arterielle Transplantate dagegen können mit einer Offenheitsrate von ca. 85 % nach 10 Jahren überzeugen (Green 1971, Grondin, Campeau et al. 1984, Lytle, Loop et al. 1985, Fiore, Naunheim et al. 1990). Bessere Offenheits- und Überlebensraten im Vergleich zu alleinigen Venenbypasses, sowie die technisch einfache Präparation der Arteria thoracica interna (ITA) ließen dieses Gefäß zum Standardtransplantat werden.

Insbesondere wird die linke Arteria thoracica interna (LITA) zur Revaskularisation des Ramus interventricularis anterior (RIVA) der linken Koronararterie verwendet (Eagle, Guyton et al. 2004).

Als Arterie vom elastischen Typ ist die ITA weniger anfällig für Arteriosklerose als Arterien vom muskulären Typ (z. B. A. radialis, A. gastroepiploica), welche als Transplantatalternativen dienen. Elastische Fasern in der Gefäßmedia verhindern Diskontinuitäten in der Lamina elastica interna. Glatte Muskelzellen der Media können so schlechter in die Intima vordringen und Mediatoren freisetzen, welche zur Entstehung einer Arteriosklerose beitragen. Die elastische Gefäßmedia weist zudem als bradytrophes Gewebe einen geringen Stoffwechsel auf und hat dem zu Folge einen niedrigen Sauerstoffbedarf (Jones, Ochsner et al. 1978, Barner, Swartz et al. 1982, Barner, Standeven et al. 1985, Loop, Lytle et al. 1986, Barner and Barnett 1994, Cameron, Davis et al. 1996, editor 1999). Aufgrund der überlegenen Offenheitsraten der ITA als Bypass-Transplantat sollte, wenn technisch möglich, bei jungen Patienten eine total arterielle Revaskularisation unter Verwendung von bilateralen Arteriothoracica-interna-Grafts (BITA) angestrebt werden.

## **2.4 Diabetes mellitus im Kontext der Bypasschirurgie**

Die Koronarchirurgie verzeichnet in den letzten Jahren eine stetige Zunahme an Patienten mit Diabetes mellitus. Im Jahr 2001 betrug der Anteil von Diabetikern an allen herzchirurgischen Patienten in Deutschland 28,3 %, 2014 stieg diese Zahl auf 34,4 % an (Lauruschkat and Ennker 2008) [Bundesqualitätssicherung Herzchirurgie 2014].

Der Diabetes mellitus beeinflusst als nachgewiesener Risikofaktor für die Entwicklung einer KHK stark Morbidität und Mortalität nach chirurgischer Koronarrevaskularisation (Kannel and McGee 1979).

Eine vollständige Revaskularisation wird, besonders wegen des raschen Fortschreitens der Arteriosklerose an den Koronararterien bei Patienten mit Diabetes mellitus, angestrebt (Rozenman, Sapoznikov et al. 1997).

Multiple Studien zeigten, dass bei Diabetikern mit Mehrgefäßerkrankung die chirurgische Revaskularisation bessere Resultate zeigt als perkutane koronare Interventionen (Moshkovitz, Mohr et al. 2012, Mohr, Morice et al. 2013, Taggart 2013). Die Bypass-Operation ist Mittel der Wahl zur Revaskularisation der Herzkranzgefäße bei Patienten mit Diabetes mellitus (Mohr, Morice et al. 2013).

Dabei profitierten Patienten mit Diabetes mellitus - hinsichtlich Langzeit-Überleben und Freiheit von kardialen Ereignissen - deutlich von einer chirurgischen Revaskularisation mittels BITA-Bypasses (Pevni, Uretzky et al. 2008, Hillis, Smith et al. 2011, Dorman, Kurlansky et al. 2012, Puskas, Sadiq et al. 2012, Hemo, Mohr et al. 2013).

Allerdings besteht hier ein höheres Risiko für das Auftreten tiefer Sternuminfektionen und Blutungskomplikationen, weshalb diese Therapieoption kontrovers diskutiert und von vielen Chirurgen gemieden wird (Nakano, Okabayashi et al. 2008, Mastrobuoni, Gawad et al. 2012, Deo, Shah et al. 2013). So beträgt die Frequenz des BITA-Bypasses europaweit nur ca. 15 % (Taggart, Lees et al. 2006, Bridgewater, Keogh et al. 2009, Itagaki, Cavallaro et al. 2013). Aufgrund der nachgewiesenen besseren Überlebensraten nach BITA-Bypass im Vergleich zu Saphena-Transplantaten wurde in der herzchirurgischen Abteilung des Klinikums Bogenhausen die Operationsstrategie seit dem Jahr 1996 dahingehend umgestellt, dass in einem sehr hohen Prozentsatz (ca. 80 %) Bypass-Operationen unter Verwendung der BITA als Transplantat zur Versorgung der Hauptgefäße, in Kombination mit Venengrafts durchgeführt wurden. Bis zum Zeitpunkt der vorliegenden Untersuchungsreihe wurde diese Operationstechnik im Klinikum Bogenhausen bei über 7000 Patienten durchgeführt.

### **3 Fragestellung und Zielsetzung**

Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung zeigen nach Verwendung der BITA bessere Überlebensraten, weniger kardiale Ereignisse und eine seltenere Notwendigkeit einer Re-Operation im Vergleich zu jenen, die eine singuläre Arteria thoracica interna (SITA) erhielten. Trotzdem wird diese Methode seltener verwendet. Aktuellen Studien zufolge liegt der Anteil von BITA-Bypasses an allen aortokoronaren Bypass-Operationen in Europa und Nordamerika zwischen 4 und 12 % (Taggart, Lees et al. 2006, Bridgewater, Keogh et al. 2009, Itagaki, Cavallaro et al. 2013). Die Befürchtung des vermehrten Auftretens tiefer Sternuminfektionen, vor allem bei Diabetikern, limitiert die routinemäßige Verwendung der BITA.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die retrospektive Analyse der mittel- und langfristigen Überlebensraten, der peri- und postoperativen Komplikationen und des mittelfristigen Outcomes hinsichtlich kardialer Ereignisse, Notwendigkeit von Re-Interventionen und der Re-Operationsfrequenz bei vergleichsweise jüngeren Patienten (unter 65 Jahre) mit Diabetes mellitus, die einer aortokoronaren Bypass-Operation bedurften. 125 Patienten mit SITA-Bypasses wurden einem Propensity-Score-Pair-Matched-Kontrollkollektiv mit BITA-Bypasses gegenübergestellt und vergleichend analysiert.

## 4 Patientenkollektiv und Methodik

Ein Kollektiv von 250 Patienten mit Diabetes mellitus und einem Alter unter 65 Jahren, die sich zwischen 2/2000 und 12/2011 einer Bypass-Operation in der Abteilung für Herzchirurgie des städtischen Klinikums Bogenhausen München unterzogen, wurde retrospektiv analysiert. In die Untersuchungsreihe wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die innerhalb des 30-Tages-Zeitraums überlebten. 125 Patienten erhielten dabei SITA-Bypasses und 125 Patienten BITA-Bypasses. Durch ein Propensity-Score-Pair-Matching wurde eine Vergleichbarkeit zwischen beiden Kollektiven hinsichtlich demographischer Daten und des Risikoprofils erreicht.

In der SITA-Gruppe waren 18 Patienten weiblichen und 107 männlichen Geschlechts, in der BITA-Gruppe 21 weiblichen und 104 männlichen Geschlechts (siehe Tabelle 1).

Das mittlere Patientenalter in der SITA-Gruppe betrug  $60,1 \pm 5,3$  Jahre (range 44 - 66 Jahre), in der BITA-Gruppe  $59,3 \pm 5,3$  Jahre (range 40 - 66 Jahre) (siehe Graphik 1).

Bei allen Bypass-Operationen handelte es sich um Primäreingriffe. Hiervon waren im SITA-Kollektiv 92,0 % Operationen mit elektiver Indikation, im BITA-Kollektiv 94,4 % ( $p = 0,617$ ).

Präoperative Patientencharakteristika wurden nach Aktenlage evaluiert. Diese umfassten Merkmale wie demographische Daten (Alter, Geschlecht), Komorbiditäten (Diabetes mellitus), linksventrikuläre Funktion, Anzahl präoperativer Infarkte, Anzahl präoperativer perkutaner koronarer Interventionen (Herzkatheteruntersuchungen/PTCAs, Stents), Koronarangiographiebefunde und Anzahl von Überbrückungstransplantaten. Im Mittel betrug die Anzahl der Transplantate 3,3 (Standardabweichung  $\pm 0,9$ ).

50 Patienten im SITA-Kollektiv und 45 Patienten im BITA-Kollektiv wiesen einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus auf.

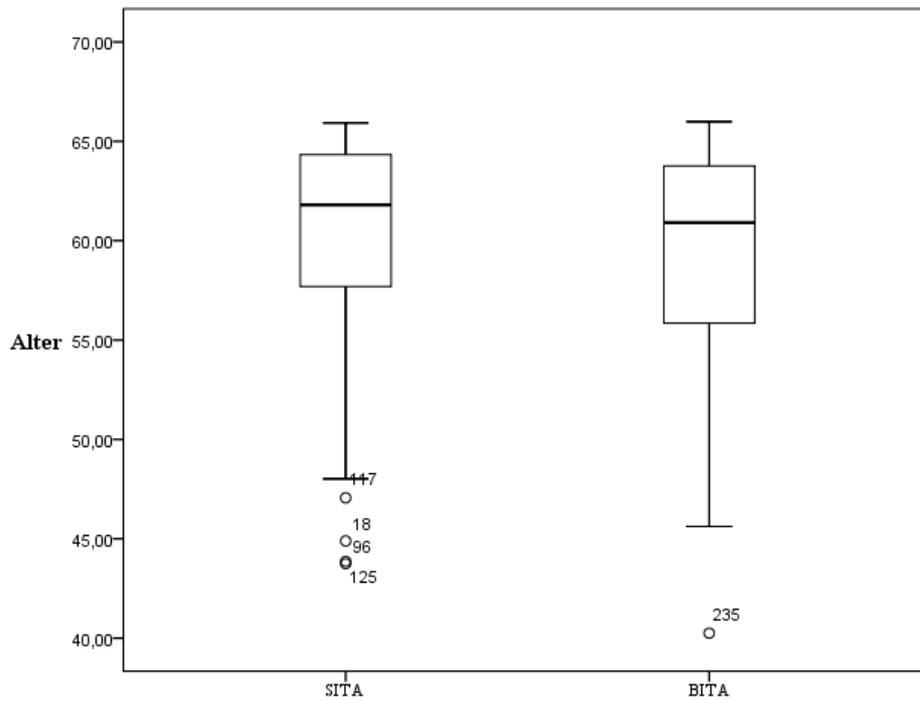
Postoperative Komplikationen wie oberflächliche und tiefe Sternuminfektionen, sowie die Rethorakotomierate, wurden retrospektiv analysiert und die Ergebnisse beider Gruppen miteinander verglichen.

Das Langzeit-Follow-up wurde mittels schriftlicher Befragung oder telefonischem Interview mit dem Patienten selbst, den Angehörigen oder mit dem behandelnden Arzt zwischen Juli 2013 und März 2015 erhoben. Es umfasste 2,1 - 14,8 Jahre (im Mittel  $9,3 \pm 3,5$  Jahre), war für 100 % des Gesamtkollektivs komplett und bezog postoperative Ereignisse wie plötzlicher Tod, Myokardinfarkt, perkutane koronare Intervention, Re-Operation, zerebrovasculäre Ereignisse und schwerwiegende Blutungsereignisse ein.

Propensity-Score-Pair-Matching-Kriterien waren Alter, Geschlecht, Therapie des Diabetes mellitus, Koronarklassifikation, linksventrikuläre Auswurffraktion, OP-Dringlichkeit, Anzahl der Transplantate, präoperative Myokardinfarktrate, perkutane koronare Interventionen und Stentimplantationen.

Die Ethikkommission der Technischen Universität München erteilte ein positives Votum (Nr. 5839/13) für die Durchführung der Untersuchungsreihe.

**Graphik 1 Altersverteilung im SITA- und BITA-Kollektiv**



**Tabelle 1 Basisdaten der beiden Gruppen; OP-Zeitraum Februar 2000 - Dezember 2011**

	SITA	BITA
<b>Patientenzahl</b>	125 (107 m; 18 w)	125 (104 m; 21 w)
<b>Diabetes Mellitus</b>		
<b>nicht insulin-pflichtig</b>	75	80
<b>insulin-pflichtig</b>	50	45
<b>Mittleres Alter</b>	60,1 ± 5,3 (range 44 - 66 Jahre)	59,3 ± 5,3 (range 40 - 66 Jahre)
<b>Follow-up</b>	im Mittel 9,3 ± 3,5 Jahre (2,1 - 14,8 Jahre)	
<b>durchgeführt</b>	100 %	
<b>Dringliche Operationen</b>	10	7

## 5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung des Statistik-Programms SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk New York. USA).

Der Chi-Quadrat-Test wurde zum Vergleich von Häufigkeitsunterschieden zweier qualitativer Merkmale hinsichtlich der Propensity-Score-Pair-Matching-Kriterien (Geschlecht, Therapie des Diabetes mellitus, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, OP-Dringlichkeit, präoperative Infarkte/perkutane Interventionen/Stents) und postoperativer Komplikationen (oberflächliche/tiefe Sternuminfektionen, Rethorakotomien) in den beiden Kollektiven angewandt. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  festgelegt.

Wies ein Test mindestens eine erwartete Häufigkeit kleiner 5 auf, wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt (postoperative oberflächliche/tiefe Sternuminfektion, Rethorakotomie).

Zur Untersuchung von Unterschieden zwischen den beiden Kollektiven hinsichtlich der Koronarklassifikation (KHK mit isolierten proximalen Stenosen an für die Versorgung relevanten Koronararterien, KHK mit isolierten proximalen und peripheren Stenosen an mindestens einer für die Versorgung relevanten Koronararterie - gut bypassfähig, KHK mit proximalen und peripheren Stenosen an für die Versorgung relevanten Koronararterien - Koronarien nur teilweise bypassfähig, KHK mit proximalen und diffusen peripheren Stenosen an für die Versorgung relevanten Koronararterie - grenzwertige Indikation) und der Anzahl an postoperativen perkutanen koronaren Interventionen wurde der U-Test nach Mann und Whitney als Test für zwei unverbundene Stichproben verwendet. Die Ausprägungen wurden jeweils mit Rangzahlen versehen, diese Rangzahlen für beide Kollektive aufsummiert und Mittelwerte gebildet. Diese wurden anschließend auf einen statistischen Unterschied beim Skalenniveau  $p < 0,05$  untersucht.

Zur Identifikation potentieller prognostischer Prädiktoren für geringeres Überleben (Alter, Geschlecht, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Dringlichkeit) wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Hierfür wurde das logistische Regressionsmodell angewandt.

Die Kaplan-Meier-Methode wurde zur Untersuchung der Zeit bis zum Auftreten definierter Ereignisse (Tod, Re-Operationen, postoperative Infarkte/perkutane koronare Interventionen/zerebrovaskuläre Ereignisse/schwerwiegende Blutungsereignisse) verwendet.

Die Daten wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung und kategoriale Variablen als Prozent der Gesamtsumme angegeben.

Zur graphischen Darstellung der quantitativen Merkmale Alter und postoperative perkutane koronare Interventionen wurden Box-and-Whiskers-Plots gewählt.

## **6 Ergebnisse**

### **6.1 Chirurgische Technik**

In Intubationsnarkose wurde nach medianer Sternotomie der Eingriff bei allen Patienten unter Installation der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Unter moderater Hypothermie (32 - 34 °C) und antegrader Applikation kardioplegischer Lösung nach Brettschneider wurde der Herzstillstand induziert. Die Revaskularisation stenosierter Koronararterien erfolgte unter Verwendung der SITA oder BITA. Als zusätzliche Transplantate wurde die VSM verwendet.

Die Präparation der ITA erfolgte bis zum Jahr 2010 in sogenannter „Pedicled-Technik“ (mit umgebenden perivaskulären Gewebe) und als In-situ-Transplantat, seit 2011 wurde überwiegend die skelettierende Technik und T-Graft-Anastomosen mittels beider ITAs durchgeführt. Bei beiden chirurgischen Strategien wurde überwiegend das linkskoronare System mit beiden ITAs anastomosiert. Die erstere Operationsstrategie mittels Anastomosierung des RIVA mit der rechten Arteria thoracica Interna (RITA) anterior der Aorta hat sich bei einer eventuellen Notwendigkeit einer Re-Operation hinsichtlich der Verletzungsgefahr des Transplantates als problematisch erwiesen. Bei der skelettierenden Technik steht als Vorteil mehr Transplantatlänge zur Verfügung. Darüber hinaus sind mit sogenannten T-Grafts mehrere sequentielle Anastomosen technisch machbar. Die Frequenz an Sternuminstabilitäten und die Infektionsrate wird in der Literatur mit der skelettierenden Technik aufgrund des geringeren Traumas niedriger beschrieben (De Paulis, de Notaris et al. 2005, Taggart, Lees et al. 2006, Deo, Shah et al. 2013).

### **6.2 Präoperative Patientencharakteristika**

Das Propensity-Score-Pair-Matching erfolgte hinsichtlich der präoperativen Patientencharakteristika im Bezug auf Alter, Geschlecht, Therapie des Diabetes mellitus, präoperativer Myokardinfarktrate, perkutaner koronarer Interventionen und Stentimplantationen (siehe Tabelle Nr. 2).

**Tab. Nr. 2 Propensitive-Score-Pair-Matching-Kriterien**

	SITA	BITA	p-Werte
<b>Alter</b>	60,1 ± 5,3 (range 44 - 66 Jahre)	59,3 ± 5,3 (range 40 - 66 Jahre)	0,964
<b>Geschlecht</b>			
<b>männlich</b>	85,6 %	83,2 %	
<b>weiblich</b>	14,4 % (N = 125)	16,8 % (N = 125)	0,728
<b>Diabetes mellitus</b>			
<b>nicht insulin-abhängig</b>	60,0 % (N = 125)	64,0 % (N = 125)	
<b>Insulin-abhängig</b>	40,0 % (N = 125)	36,0 % (N = 125)	0,602
<b>präoperative Myokardinfarkte</b>	39,5 % (N=124; fehlend: 1)	30,6 % (N=124; fehlend: 1)	0,183
<b>präoperative perkutane koronare Intervention</b>	20,0 % (N = 125)	20,0 % (N = 125)	1,000
<b>präoperative Stentimplantation</b>	14,6 % (N = 123; fehlend: 2)	16,1 % (N = 124; fehlend: 1)	0,860

### 6.3 Operative Daten

8,0 % Patienten im SITA-Kollektiv wurden unter dringlicher Indikation operiert. Im BITA-Kollektiv waren es 5,6 % der Patienten ( $p = 0,617$ ). 67,2 % der Patienten mit SITA- und 63,2 % BITA-Bypasses wiesen eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von  $> 50$  % auf. Bei allen Operationen handelte es sich um Primäreingriffe. Die Anzahl der Transplantate betrug im Mittel  $3,27 \pm 0,99$  in der SITA-Gruppe und  $3,33 \pm 0,83$  in der BITA-Gruppe (siehe Tabellen Nr. 3 und 4). Der Operationszeitraum erstreckte sich von Februar 2000 bis Dezember 2011.

**Tabelle Nr. 3 Operative Daten**

	SITA	BITA	p-Werte
<b>Dringlichkeit</b>	8,0 % (N = 125)	5,6 % (N = 125)	0,617
<b>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion &gt; 50 %</b>	67,2 % (N = 125)	63,2 % (N = 125)	0,595
<b>Koronarklassifikation</b>			
<b>KHK mit isolierten proximalen Stenosen an für die Versorgung relevanten Koronararterien</b>	4,1 %	4,9 %	
<b>KHK mit isolierten proximalen und peripheren Stenosen an mindestens einer für die Versorgung relevanten Koronararterie; gut bypassfähig</b>	35,8 %	49,5 %	
<b>KHK mit proximalen und peripheren Stenosen an für die Versorgung relevanten Koronararterien; Koronarien nur teilweise bypassfähig</b>	59,3 %	44,7 %	
<b>KHK mit proximalen und diffusen peripheren Stenosen an für die Versorgung relevanten Koronararterie; grenzwertige Indikation</b>	0,8 % (N = 123; fehlend: 2)	1,0 % (N = 103; fehlend: 22)	0,040

**Tabelle Nr. 4 Anzahl der Transplantate**

Anzahl der Transplantate	alle Patienten (N = 250)	SITA (N = 125)	BITA (N = 125)
Max.	7,0	7,0	7,0
Min.	1,0	1,0	2,0
Mittel	3,3	3,2	3,3
SD	0,9	1,0	0,8

## 6.4 Perioperative Komplikationen

Die Inzidenz oberflächlicher Sternuminfektionen betrug in der SITA-Gruppe 1,6 %, in der BITA-Gruppe 3,2 % ( $p = 0,684$ ). Tiefe Sternuminfektionen sind in 3,2 % der Fälle im SITA-Kollektiv und im BITA-Kollektiv in 2,4 % aufgetreten ( $p = 0,722$ ).

Rethorakotomien aufgrund von Nachblutungen fanden in der BITA-Gruppe häufiger statt. Die Rate war aber nicht signifikant erhöht ( $p = 0,608$ ) (siehe Tabelle Nr. 5).

**Tabelle Nr. 5 Sternumkomplika-tionen/Rethorakotomierate**

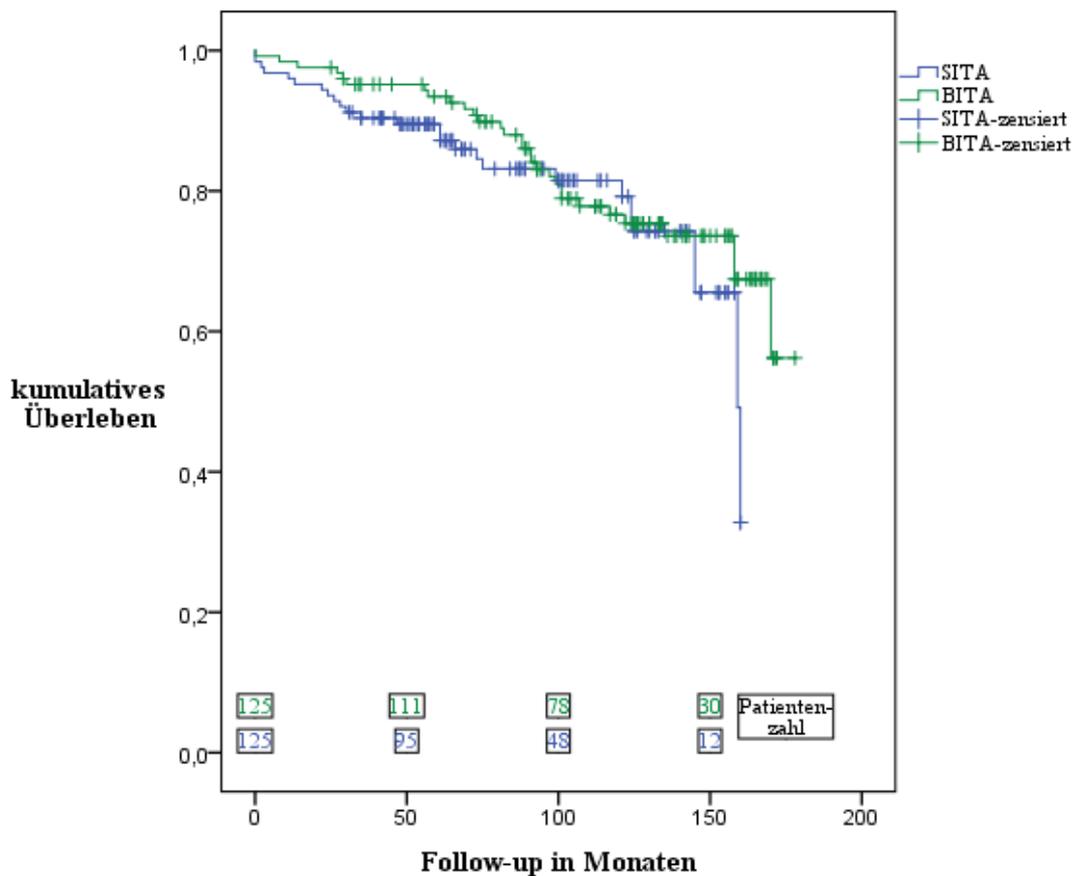
	SITA	BITA	p-Werte
Inzidenz oberflächlicher sternaler Wundinfektionen	1,6 % (N = 125)	3,2 % (N = 125)	0,684
Inzidenz tiefer sternaler Wundinfektionen	3,2 % (N = 125)	2,4 % (N = 125)	0,722
Rethorakotomierate aufgrund von Nachblutungen	3,2 % (N = 125)	4,8 % (N = 125)	0,608

## 6.5 Mittelfristiges Follow-up und Überlebensraten

Die Follow-up-Daten wurden durch Telefonkontakt mit dem Patienten selbst, Angehörigen oder dem behandelnden Arzt zwischen Juli 2013 und März 2015 gesammelt. Der Beobachtungszeitraum begann mit dem Operationsdatum, Endpunkte waren Todestag oder der letzte Kontakttag. Die Zeitspanne des Follow-ups lag zwischen 2,1 bis 14,8 Jahren (im Mittel  $9,3 \pm 3,5$  Jahre) und war für 100 % des Kollektivs komplett.

Die Überlebensraten für das SITA-Kollektiv ergaben nach 5, 10 und 14 Jahren: 89,5 % [95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI): 86,5 - 97,5 %], 81,5 % (95 %-KI: 76,9 - 92,6 %) und 32,8 % (95 %-KI: 5,4 - 71,2 %) und für das BITA-Kollektiv 93,4 % (95 %-KI: 91,1 - 99,8), 76,6 % (95 %-KI: 71,7 - 87,8 %) und 67,5 % (95 %-KI: 59,9 - 83,0 %). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,288$ ), siehe Graphik 2.

**Graphik 2 Überlebensraten**



Im Follow-up-Zeitraum traten insgesamt 56 Todesfälle auf. 26 Patienten verstarben im SITA-Kollektiv, 30 Patienten im BITA-Kollektiv. Dabei waren im SITA-Kollektiv 30,8 % der Todesfälle kardial bedingt und 46,2 % nicht-kardial bedingt, im BITA-Kollektiv waren 30,0 % der Todesfälle kardialer Ursache und 46,7 % nicht-kardialer Ursache. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,954$ ). 23,2 % der Todesfälle waren unbekannter Genese (Tabelle Nr. 6).

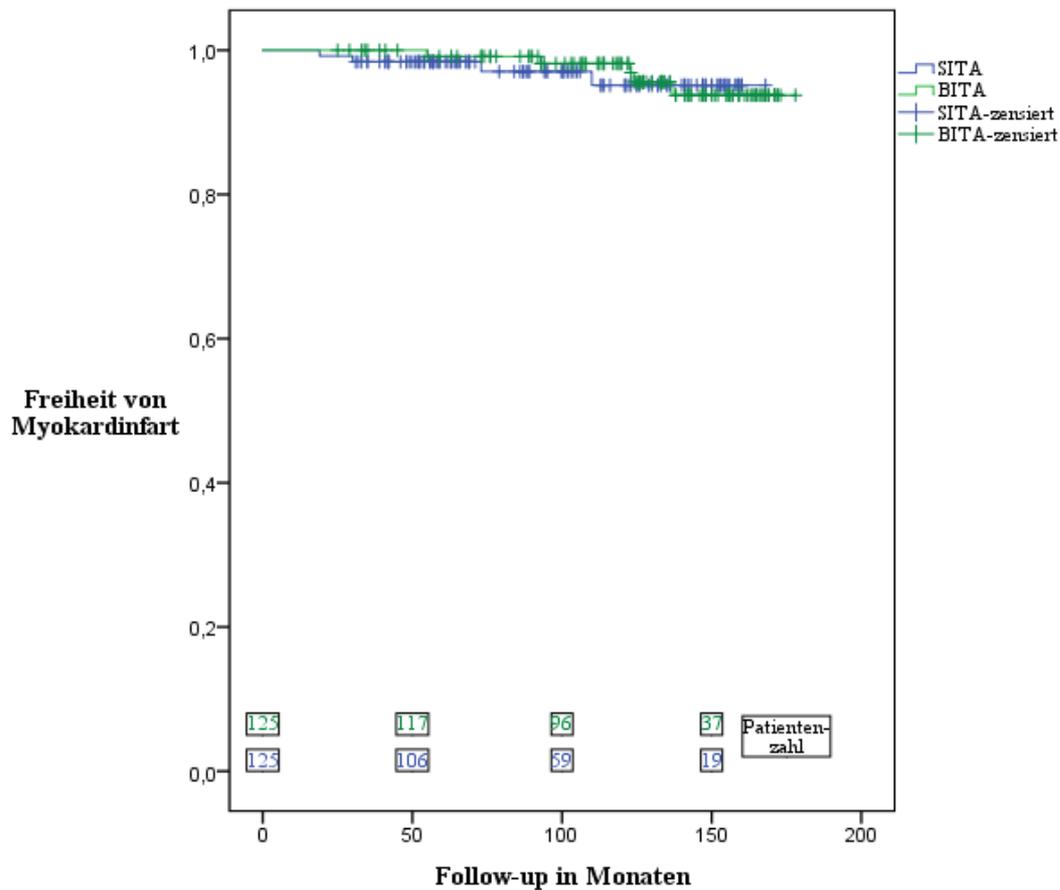
**Tabelle Nr. 6 Todesfälle**

<b>Todesursache</b>	<b>alle Patienten (N = 56)</b>	<b>SITA (N = 26)</b>	<b>BITA (N = 30)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>kardial</b>	30,4 % (n = 17)	30,8 % (n = 8)	30,0 % (n = 9)	
<b>nicht-kardial</b>	46,4 % (n = 26)	46,2 % (n = 12)	46,7 % (n = 14)	
<b>unbekannt</b>	23,2 % (n = 13)	23,1 % (n = 6)	23,3 % (n = 7)	
				0,954

In der Multivarianzanalyse konnte eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion als Prädiktor für eine geringere Überlebensrate identifiziert werden ( $p = 0,014$ ). Weder Alter ( $p = 0,086$ ), noch Geschlecht ( $p = 0,151$ ) oder Notfalleingriffe ( $p = 0,881$ ) hatten einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Langzeit-Mortalität.

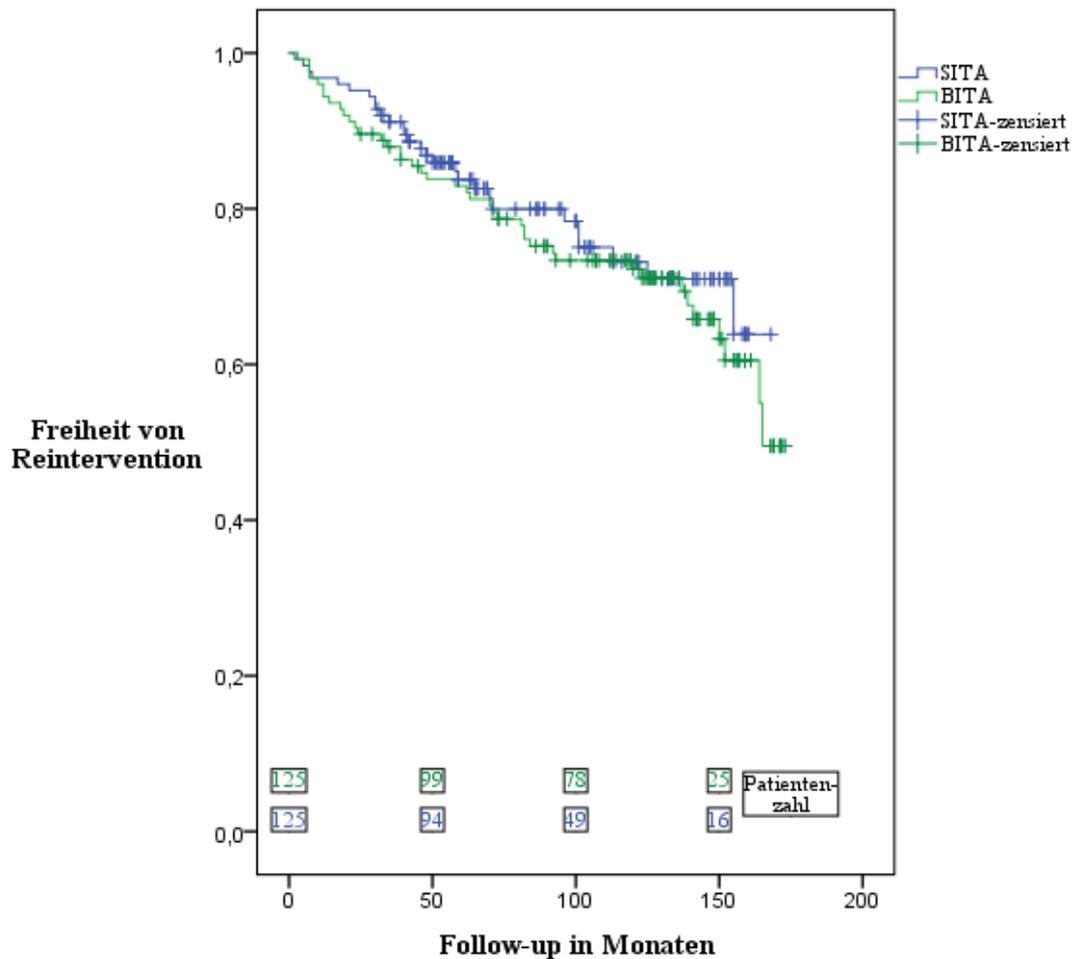
98,4 % (95 %-KI: 97,3 - 101,6 %), 95,1 % und 95,1 % (95 %-KI: 92,6 - 102,4 %) der Patienten der SITA-Gruppe waren nach 5, 10 und 14 Jahren frei von postoperativen Infarkten, bei Patienten der BITA-Gruppe betrug die Infarktfreiheit 99,1 % (95 %-KI: 98,2 - 101,8 %), 98,2 % (95 %-KI: 96,9 - 102,0 %) und 93,8 % (95 %-KI: 90,9 - 101,9 %) ( $p = 0,833$ ), siehe Graphik 3.

**Graphik 3 Freiheit von postoperativen Infarkten**



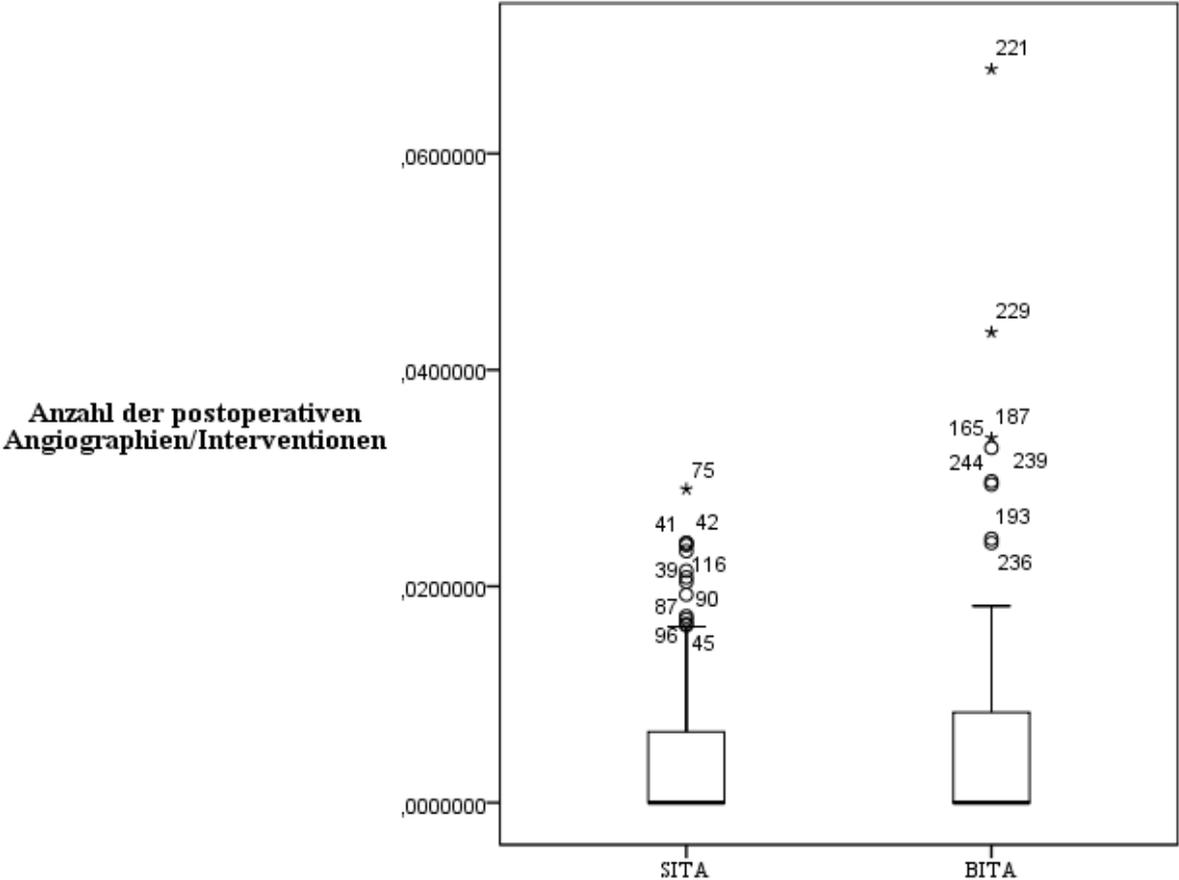
Nach 5, 10 und 14 Jahren betrug die Freiheit von perkutanen koronaren Interventionen im SITA-Kollektiv 83,8 % (95 %-KI: 80,0 - 93,3 %), 73,2 % (95 %-KI: 67,3 - 86,1 %) und 63,9 % (95 %-KI: 53,1 - 85,2 %) und im BITA-Kollektiv 82,9 % (95 %-KI: 79,1 - 92,4 %), 72,3 % (95 %-KI: 67,2 - 83,3 %) und 60,5 % (95 %-KI : 52,6 - 75,4 %) ( $p = 0,507$ ), siehe Graphik 4.

**Graphik 4 Freiheit von Interventionen**



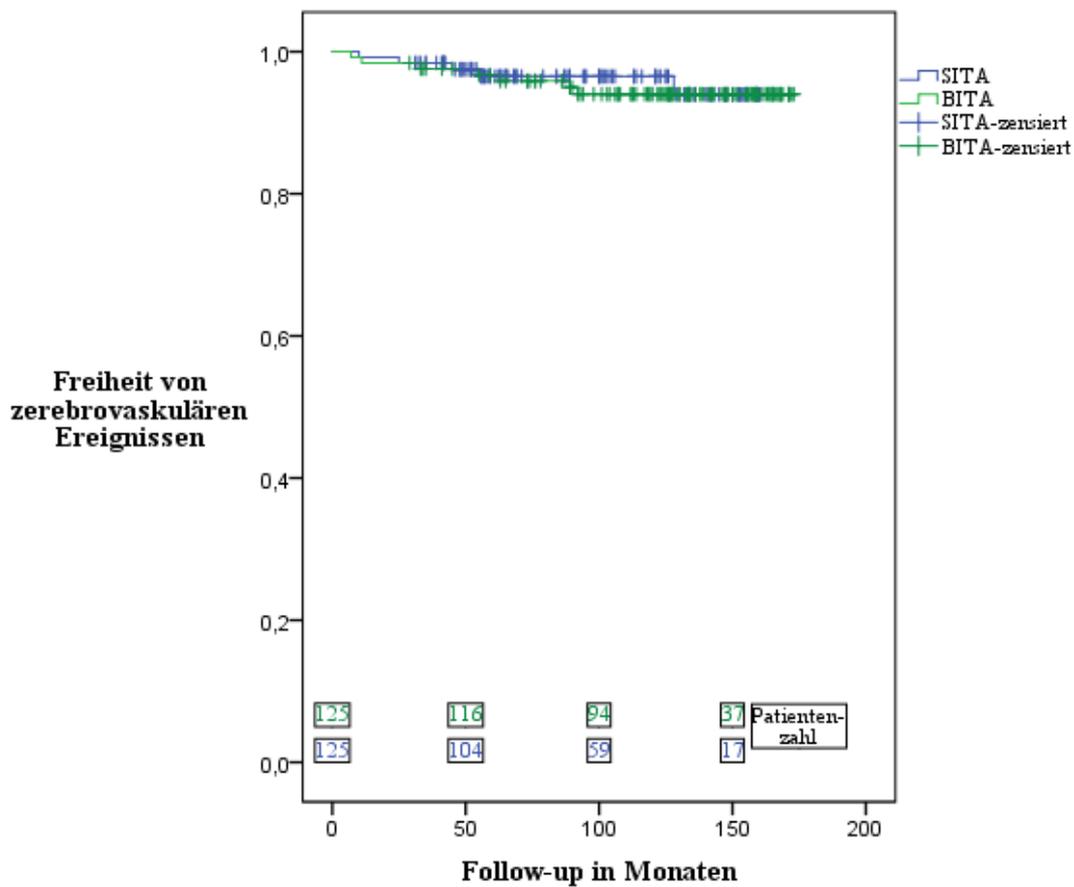
22,4 % (n = 28) der Patienten im SITA-Kollektiv benötigten eine erneute perkutane koronare Intervention, im BITA-Kollektiv waren in 32,8 % (n = 41) erneute Interventionen notwendig. Die Anzahl der postoperativen perkutanen koronaren Interventionen wies keinen signifikanten Unterschied auf (p = 0,103), siehe Graphik 5.

**Graphik 5 Anzahl erneuter Interventionen**



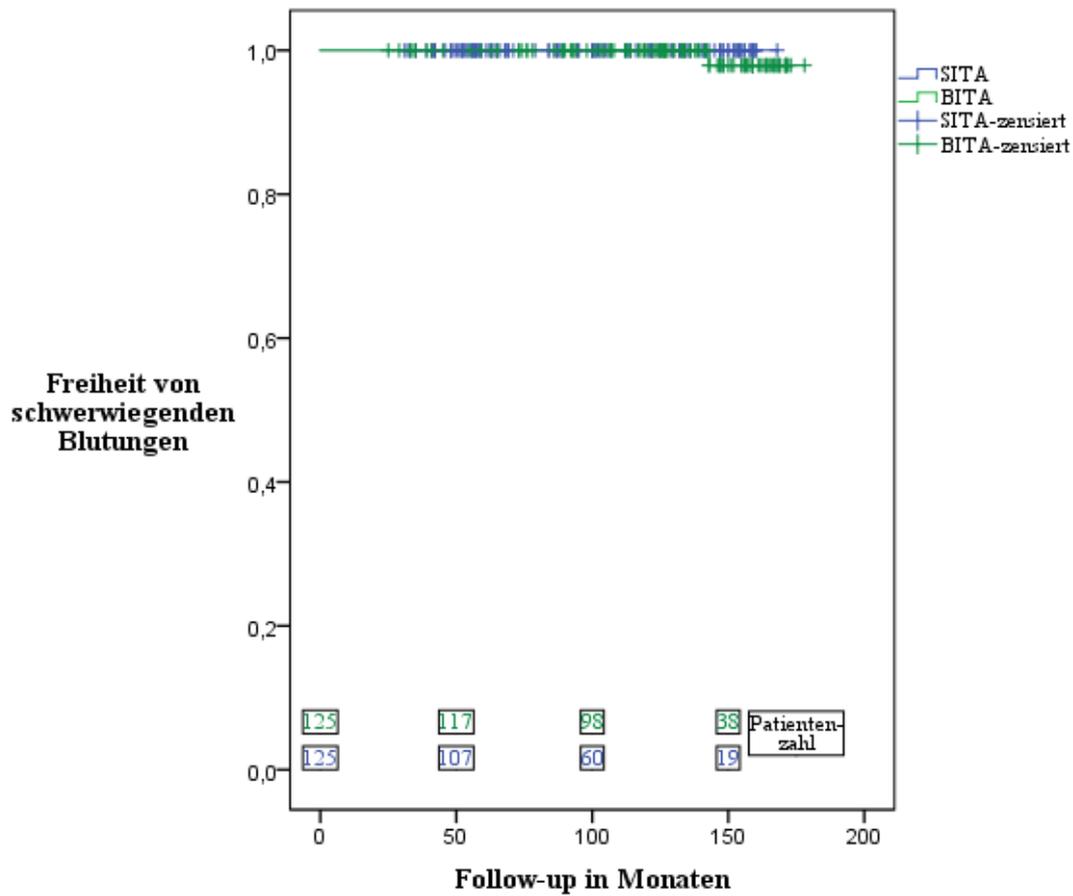
Nach 5, 10 und 14 Jahren waren 96,5 %, 96,5 % (95 %-KI: 94,8 - 101,5 %) und 94,0 % (95 %-KI: 90,9 - 102,7 %) der Patienten im SITA-Kollektiv frei von zerebrovaskulären Ereignissen und 96,8 % (95 %-KI: 95,2 - 101,5 %), 94,0 % und 94,0 % (95 %-KI: 91,8 - 100,4 %) der Patienten im BITA-Kollektiv ( $p = 0,78$ ), siehe Graphik 6.

**Graphik 6 Freiheit von zerebrovaskulären Ereignissen**



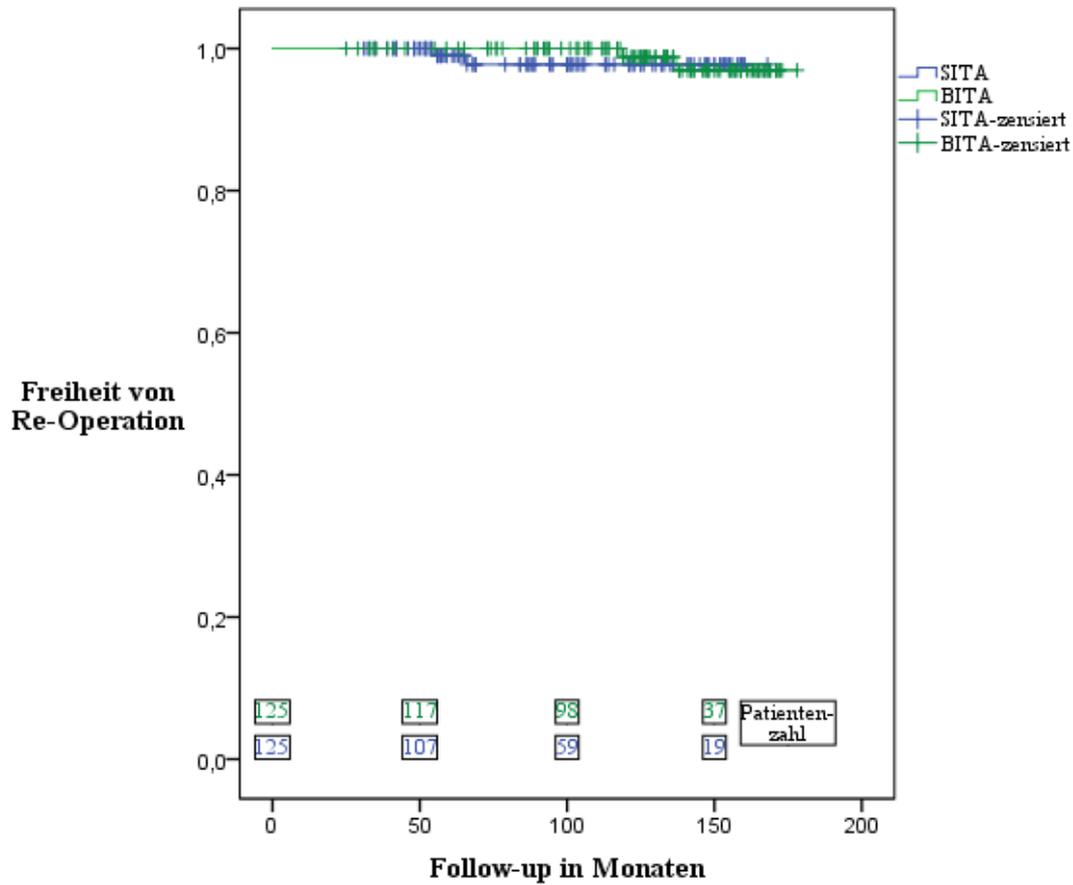
100 % (95 %-KI: 100 - 100 %) der Patienten in der SITA-Gruppe waren nach 5, 10 und 14 Jahren frei von schwerwiegenden Blutungsereignissen, 100 % (95 %-KI: 100 - 100 %) der Patienten im BITA-Kollektiv waren nach 5 Jahren frei von schwerwiegenden Blutungsereignissen und 97,9 % (95 %-KI: 95,8 - 104,1 %) nach 10 und 14 Jahren ( $p = 0,453$ ), siehe Graphik 7.

**Graphik 7 Freiheit von Blutungsereignissen**



Die 5-, 10-, und 14-Jahres-Freiheiten von Re-Operationen betragen für das SITA-Kollektiv 99 % (95 %-KI: 98,0 - 102,0 %), 97,7 % und 97,7 % (95 %-KI: 96,1 - 102,4 %), für das BITA-Kollektiv 100 % (95 %-KI: 100 - 100 %), 98,8 % (95 %-KI: 97,6 - 102,3 %) und 96,9 % (95 %-KI: 94,7 - 103,3 %) ( $p = 0,672$ ). Bei allen Re-Operationen handelte es sich um Herzklappen-Eingriffe, siehe Graphik 8.

**Graphik 8 Freiheit von Re-Operationen**



## 7 Diskussion

Multiple Studien konnten demonstrieren, dass die Langzeitergebnisse nach aortokoronarer Bypassoperation bemerkenswert verbessert werden können, wenn bilaterale Arteriae thoracicae internae (BITA) als Bypasstransplantat für die Revaskularisation verwendet werden (Lytle and Loop 2001, Taggart, D'Amico et al. 2001, Rubens and Boodhwani 2009, Kurlansky, Traad et al. 2010, Dorman, Kurlansky et al. 2012). Es besteht prinzipielle Evidenz über die überlegenen Langzeit-Offenheitsraten der ITA im Vergleich zu Venentransplantaten (Gansera, Schmidtler et al. 2007). Die Verwendung der LITA vorzugsweise zur Revaskularisation des RIVA gilt als absoluter Standard in der koronaren Bypasschirurgie. Trotz der überlegenen Offenheitsraten von ITA-Bypasses im Vergleich zu VSM-Transplantaten, beträgt die Frequenz der Verwendung von bilateralen BITA-Transplantaten in Europa kaum mehr als 15 %. In den USA werden BITA-Bypasses bei sehr jungen Patienten (< 50 Jahre), also genau bei jener Patientenklientel, der der größte Langzeit-Benefit zugesprochen wird, in weniger als 10 % der Fälle durchgeführt (Lytle and Loop 2001, Gansera, Schmidtler et al. 2007, Rubens and Boodhwani 2009, Dorman, Kurlansky et al. 2012). Die limitierte Verwendung der BITA liegt vor allem in der Befürchtung früh-postoperativer Komplikationen wie vermehrten Nachblutungen, erhöhtem Auftreten von tiefen Sternumwundkomplikationen, sowie einer verlängerten Operationsdauer. So wird diese Operationsstrategie von vielen Chirurgen nur für jüngere Patienten ohne die allseits bekannten Risikofaktoren für Sternuminfektionen [Diabetes mellitus, Adipositas, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)] empfohlen. Selbst strenge Befürworter des BITA-Bypasses führen in der Mehrzahl eine Patientenselektion hinsichtlich jüngerer und gesünderer Patienten durch und schließen Patienten mit hohem Risikoprofil von diesem Operationsverfahren aus. Die anhaltende Diskussion über Pro und Contra des BITA-Bypasses ist darüberhinaus auf Studien zurück zu führen, die erhöhte Blutungskomplikationen und tiefe sternale Wundheilungsstörungen beschreiben, vor allem wenn die BITA-Präparation mit umgebenden Gewebe in der sog. „Pedicled“-Technik bei Patienten mit Diabetes mellitus erfolgte (De Paulis, de Notaris et al. 2005, Taggart, Lees et al. 2006, Deo, Shah et al. 2013). Eine große Untersuchungsreihe, die 126.235 diabetische Patienten einschloss, (122.465 SITA und 3.770 BITA) publiziert von Deo et al. (Deo, Shah et al. 2013) konnte zeigen, dass das Risiko tiefer sternaler Wundinfektionen durch die skelettierende Technik der ITA-Präparation minimiert werden kann.

Mit dieser Strategie wiesen diabetische Patienten mit BITA-Bypasses ein identisches Risiko für tiefe sternale Infektionen auf wie Patienten mit SITA-Bypasses. Mit diesem Vorgehen war das Risiko von Sternuminfektionen nach BITA-Bypass identisch zu jenem nach LITA-Bypass. Die Inzidenz tiefer Sternuminfektionen in dieser Studie von Deo et al. (3,1 % in der BITA- und 1,6 % in der LITA-Gruppe) war mit unseren Ergebnissen vergleichbar. Andererseits war in einer Studie von Choo et al. (Choo, Lee et al. 2009) die „Pedicled“-BITA-Präparationstechnik nicht mit einer erhöhten Frequenz an Sternumkomplifikationen assoziiert. Diese Serie umfasst allerdings nur 162 Patienten mit und ohne Diabetes mellitus. Es existieren nur wenige klinische randomisierte Studien, die sich mit diesem Thema befassen. Die Mehrzahl weist einen beobachtenden Charakter auf oder schließt nur sehr kleine Patientenkollektive ein. Die einzige randomisierte Analyse wurde von Taggart et al. (Taggart, Lees et al. 2006) publiziert: eine multizentrische Studie, in die 1554 Patienten mit SITA und 1548 Patienten mit BITA eingeschlossen wurden. Die perioperative Komplikationsrate und auch die Ergebnisse im postoperativen Verlauf (ein Jahr postoperativ) waren hinsichtlich Mortalität, Infarktrate und Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation in beiden Gruppen vergleichbar. Die Anzahl chirurgischer Sternumrekonstruktionen war in der BITA-Gruppe geringfügig erhöht (0,6 % SITA versus 1,9 % BITA), allerdings litten nur ca. 50 % dieser Patientenklentel an Diabetes mellitus. Erfahrungsgemäß überblicken BITA-Befürworter größere Kollektive und verfolgen diese über einen längeren Zeitraum als Gegner dieser Revaskularisationsmethode. In diesem Zusammenhang dürfte eine der bedeutendsten aktuellen Studien von Dorman et al. (Dorman, Kurlansky et al. 2012) zu sehen sein: ein Dreißigjahren-Follow-up einer Propensity-Score-Pair-Matched-Kohorte von Patienten mit Diabetes mellitus, die entweder SITA- (n = 414) oder BITA-Bypasses (n = 414) erhielten. Diese sehr aufwendig angelegte und entsprechend aussagekräftige Studie konnte bessere Überlebensraten nach BITA-Revaskularisation belegen. Perioperative Mortalität und Morbidität waren in beiden Kollektiven vergleichbar. Obwohl die Präparation der ITA ausschließlich mit Pedikel erfolgte, war die Inzidenz tiefer Sternuminfektionen in der SITA- und der BITA-Gruppe fast identisch. Diese Daten wurden von einer Vielzahl vorangegangener Untersuchungen unterstützt (Choo, Lee et al. 2009). Andere Autoren empfehlen die skelettierende Präparationstechnik, um die Durchblutung des Sternums nicht zu kompromittieren (Boodhwani, Lam et al. 2006, Deo, Shah et al. 2013).

In diesem Kontext analysierten Toumpoulis et al. (Toumpoulis, Theakos et al. 2007) 140 Veröffentlichungen und identifizierten davon 24 mit hohem Evidenzgrad. In der Regel war BITA-Grafting mit einem 2,5- bis zu 5-fach höheren Risiko für eine Mediastinitis behaftet. Dieses Risiko erreicht bei Patienten mit Diabetes mellitus bis zu 10 %, kann jedoch mit skelettierender Technik auf 0,4 - 2,6 % reduziert werden.

Daten von Momin et al. (Momin, Deshpande et al. 2005) unterstützen die Annahme nicht, dass BITA-Grafting mit einem Anstieg an Wundheilungsstörungen verknüpft ist. Diese Untersuchung überblickt eine Zehnjahresperiode bei 95 Diabetespatienten mit BITA-Transplantaten. Tiefe sternale Infektionen traten in 1,2 versus 3,2 % auf ( $p = 0,36$ ). Gatti et al. (Gatti, Soso et al. 2015) führten seit 1986 in ca. 60 %, seit 2012 in über 80 % aller Bypassoperationen BITA-Revaskularisationen durch, also mit einer ähnlich hohen Frequenz, mit der diese an der herzchirurgischen Abteilung des Klinikums Bogenhausen durchgeführt wurden. Die einzige Restriktion für die Verwendung beider ITAs bestand in kardialer Instabilität, minderer Qualität oder iatrogenen Verletzung des Transplantats. Die Studie von Gatti et al. (Gatti, Soso et al. 2015) unterscheidet sich insofern von unserer Untersuchungsreihe, als dass Gatti et al. ausschließlich insulinpflichtige Diabetespatienten mit vergleichsweise hohem Risikoprofil und hoher Rate an diabetesassoziierten Komorbiditäten, wie Nierenversagen und PAVK, einschlossen. Die Hospitalmortalität lag deutlich unter der nach dem berechneten EURO-Score II erwarteten. Die Inzidenz tiefer sternaler Infektionen war jedoch im Vergleich zu anderen Untersuchungsreihen hoch. Die Ursache liegt vermutlich in der routinemäßigen Verwendung beider ITAs, die bei allen potenziellen BITA-Kandidaten ohne jegliche präoperative Selektion durchgeführt wurde. Die Inzidenz von tiefen Sternumwundinfektionen bei Patienten ohne Diabetes mellitus beziehungsweise bei Diabetespatienten ohne Insulinpflichtigkeit und BITA-Grafting beträgt im Kollektiv von Gatti et al. lediglich 3,6 und 5,7 %, liegt damit aber immer noch über jener in unserem Kollektiv. Wundheilungsstörungen des Sternums bei insulinpflichtigen Diabetikern traten insgesamt in 14,4 % der Fälle auf, wobei eine strenge und präzise getrennte Analyse oberflächlicher und tiefer Wundinfektionen durchgeführt wurde. Die Inzidenz an postoperativen Osteomyelitiden/Mediastinitiden belief sich auf 8 %, obwohl die Präparation der ITA durchweg in skelettierender Technik erfolgte und beide ITAs wurden, wann immer möglich, als In-situ-Transplantate anastomosiert.

Diese Technik entspricht nur teilweise jener unserer Studie, insofern als dass bis zum Jahr 2010 im Wesentlichen die „Pedicled“-Technik und seit 2010 die skelettierende Technik präferiert wurde. Allerdings muss erwähnt werden, dass in unserer Untersuchungsreihe oral medikamentös therapierte und insulinpflichtige Patienten nicht differenziert wurden, die Vergleichbarkeit der Resultate also allenfalls begrenzt gegeben ist. Die Langzeitüberlebensraten, Freiheit von kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen in der vorliegenden Untersuchungsreihe sind vergleichbar mit jenen vorausgegangener Publikationen, die sich mit Ergebnissen von Diabetespatienten nach BITA-Grafting befassen. Wenngleich die im Langzeitverlauf analysierte Kohorte von Gatti et al. mit  $n = 188$  vergleichsweise klein erscheint, konnten die Autoren exzellente Ergebnisse hinsichtlich Mortalität und Freiheit von kardiovaskulären Ereignissen demonstrieren, die sich weitgehend mit den Resultaten der vorliegenden Untersuchungsreihe decken. Simple Vergleiche hinsichtlich Überlebensraten und der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse scheinen problematisch. Dafür variieren die Studiendesigns zu sehr. Beispielsweise war die Mortalität in der von Taggart et al. randomisierten Serie mit 1,2 % für die BITA- und auch 1,2 % für die SITA-Gruppe vergleichsweise niedrig (Taggart, Lees et al. 2006). Über 40 % der Eingriffe wurden off-pump durchgeführt, wohingegen in der Studie von Gatti et al. und auch in unserer Untersuchungsreihe die Mehrzahl der Eingriffe on-pump durchgeführt wurde. Taggart et al. präsentieren keine unterschiedlichen Kategorien für elektive/dringliche/Notfalloperationen. Andere Analysen in- oder exkludieren Notfalloperationen; eine Tatsache, die zu unterschiedlichen Überlebensraten führen muss. Momin et al. (Momin, Deshpande et al. 2005) berichten eine Dreißigtagemortalität von 5,0 versus 6,1 % ( $p = 0,46$ ) in einer vergleichsweise jungen Population (mittleres Alter 62 Jahre in der BITA-Gruppe), schlossen jedoch Notfalloperationen in über 30 % der Fälle ein. Die Ejektionsfraktion (EF) war in über 10 % der Fälle  $< 30$  %, also eine durchaus kränkere Klientel im Vergleich zu unserer eigenen. Die perioperative Mortalität im Propensity-Score-Pair-Matched-Kollektiv der Diabetespatienten in der Untersuchung von Dorman et al. (Dorman, Kurlansky et al. 2012) betrug 4,6 % (SITA) versus 3,1 % (BITA). In diesem Kontext stellen die ermutigenden perioperativen und Langzeitergebnisse von Gatti et al. bei Diabetespatienten mit BITA-Bypass und einem mittleren EURO-Score II von  $11 \pm 10,8$  einen wesentlichen Beitrag zur Literatur dar.

Der mittlere Follow-up-Zeitraum umfasste  $5,7 \pm 3,6$  Jahre (range 0,2 bis 13,9 Jahre), war für 100 % des Kollektivs komplett und bezog alle kardialen und zerebralen Ereignisse wie plötzlicher Tod, wieder aufgetretene Angina-pectoris-Symptomatik, Myokardinfarkt, myokardiales Versagen, perkutane Intervention, Re-Operation und zerebrovaskuläre Ereignisse ein. Diese Studie ist von der Anlage, dem Studiendesign her mit unserer Untersuchungsreihe vergleichbar, mit dem Unterschied, dass Gatti et al. ausschließlich insulinpflichtige Diabetiker einschlossen und einen kürzeren Follow-up-Zeitraum verfolgen.

**Langzeit-Follow-up:** Die Ein-, Fünf- und Zehnjahresüberlebensraten bei Gatti et al. (einschließlich Hospitalmortalität) betragen 92,5 % [95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI): 88,8 - 96,3 %], 77,7 % (95 %-KI: 71 - 84,4 %) respektive 57,7 % (95 %-KI: 45,1 - 66,2 %) und lagen damit in einer ähnlichen Größenordnung wie in unserer Studie. Todesursachen waren in 23 Fällen kardial (im Wesentlichen Myokardinfarkte/Herzversagen) und in 31 Fällen nicht-kardial (überwiegend Malignome und Pneumonien) bedingt. Als unabhängige Prädiktoren für geringe Überlebensraten wurden fortgeschrittenes Alter ( $p = 0,013$ ), chronische pulmonale Erkrankungen ( $p = 0,004$ ), Niereninsuffizienz ( $p = 0,009$ ) und linksventrikuläre Dysfunktion ( $p = 0,035$ ) identifiziert, ein Phänomen, das sich nur partiell mit unseren Resultaten deckt, insofern als wir in der multivariaten Analyse ausschließlich die eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion, nicht jedoch fortgeschrittenes Alter als unabhängigen Prädiktor für geringes Überleben identifizieren konnten. Die Freiheit von schwerwiegenden kardialen beziehungsweise zerebrovaskulären Ereignissen nach 1, 5 und 10 Jahren betrug bei Gatti et al. 96,1 % (95 %-KI: 93,2 - 98,9 %), 83,6 % (95 %-KI: 77,4 - 89,7 %) respektive 55,4 % (95 %-KI: 44,7 - 66,1 %). Perkutane Interventionen waren in 3 Fällen notwendig, Ergebnisse, die durchaus mit unseren vergleichbar sind. Zusammenfassend kann der BITA-Bypass routinemäßig mit niedriger perioperativer Komplikationsrate, erfreulichen, wenngleich nicht unterschiedlichen Langzeitergebnissen im Vergleich zu SITA-Bypasses, bei Patienten mit Diabetes mellitus durchgeführt werden.

## **8 Limitationen der Studie**

Limitationen der Studie sehen wir zum einen im retrospektiven Charakter der Analyse, zum zweiten in der vergleichsweise kleinen Kohorte (n = 250), die in das Langzeit-Follow-up involviert war, die allerdings in anderen Studien (z.B. Gatti et al.) ähnlich große Kollektive (n=188) umfasst.

Eine weitere Limitation dieser retrospektiven Untersuchungsreihe liegt in der über den relativ langen Beobachtungszeitraum naturgemäß wechselnden chirurgischen Operationsstrategie (In-situ- versus T-Grafts, skelettierende versus „Pedicled“-Präparationstechnik), deren spezifische perioperative Komplikationsraten nicht getrennt analysiert werden konnten.

Darüber hinaus konnte die Schwere der KHK nicht mit neueren Scores (z.B. SYNTAX-Score) klassifiziert werden, da diese Scores zum Zeitpunkt des Großteils der Operationen noch nicht verfügbar waren.

## **9 Zusammenfassung**

### **9.1 Hintergrund**

Trotz der überlegenen Langzeit-Ergebnisse nach bilateralem Arteria-thoracica-interna-Bypass (BITA) im Vergleich zum singulären Arteria-thoracica-interna-Bypass (SITA), wird die Verwendung von BITA-Bypasses zur Myokardrevaskularisation bei Diabetikern kontrovers diskutiert. Hauptgrund hierfür sind höhere Inzidenzen tiefer Sternuminfektionen und Wundheilungsstörungen. In der vorliegenden Studie wurden frühzeitige perioperative Ergebnisse und Langzeitresultate bei jüngeren Patienten (unter 65 Jahre) mit Diabetes mellitus, die entweder SITA- oder BITA-Bypasses erhielten, retrospektiv untersucht.

### **9.2 Patientenkollektiv**

Das Gesamtkollektiv bestand aus 250 Propensity-Score-Pair-Matched Patienten, welche im Zeitraum zwischen Februar 2000 und Dezember 2011 operiert wurden. 125 der Patienten erhielten SITA-Bypasses und 125 BITA-Bypasses. 107 Patienten im SITA-Kollektiv und 104 Patienten im BITA-Kollektiv waren männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter im Gesamtkollektiv betrug  $59,7 \pm 5,3$  Jahre. 67,2 % (SITA) versus 63,2 % (BITA) der Patienten wiesen eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $> 50$  % auf, elektive Eingriffe fanden in 92,0 % (SITA) versus 94,4 % (BITA) der Fälle statt. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von 2,1 bis 14,8 Jahre (im Mittel  $9,3 \pm 3,5$  Jahre) und war für 100 % des Gesamtkollektivs komplett.

### **9.3 Ergebnisse**

#### **9.3.1 Perioperative Komplikationen**

Die Inzidenz oberflächlicher Sternuminfektionen betrug 1,6 % (SITA) versus 3,2 % (BITA) ( $p = 0,684$ ). Tiefe Sternuminfektionen traten in 3,2 % (SITA) versus 2,4 % (BITA) auf ( $p = 0,722$ ). Rethorakotomien aufgrund von Nachblutungen wurden in 3,2 % (SITA) versus 4,8 % (BITA) der Fälle durchgeführt ( $p = 0,608$ ).

### 9.3.2 Langzeit-Follow-up

Die 5-, 10- und 14-Jahresdaten bezüglich des Überlebens betragen 89,5 % [(95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI): 86,5 - 97,5 %)], 81,5 % (95 %-KI: 76,9 - 92,6 %) und 32,8 % (95 %-KI: 5,4 - 71,2 %) (SITA) versus 93,4 % (95 %-KI: 91,1 - 99,8 %), 76,6 % (95 %-KI: 71,7 - 87,8 %) und 67,5 % (95 %-KI: 59,9 - 83,0 %) (BITA). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,288$ ). Nach 14 Jahren waren 95,1 % (95 %-KI: 92,6 - 102,4 %) (SITA) versus 93,8 % (95 %-KI: 90,9 - 101,9 %) (BITA) der Patienten frei von postoperativen Myokardinfarkten ( $p = 0,833$ ). 63,9 % (95 %-KI: 53,1 - 85,2 %) (SITA) versus 60,5 % (95 %-KI: 52,6 - 75,4 %) (BITA) der Patienten benötigten nach 14 Jahren keine postoperativen perkutanen koronaren Interventionen ( $p = 0,507$ ). Die Raten für die Freiheit von zerebrovaskulären Ereignissen [94,0 % (95 %-KI: 90,9 - 102,7 %) (SITA) versus 94,0 % (95 %-KI: 91,8 - 100,4 %) (BITA),  $p = 0,78$ ], schwerwiegenden Blutungsereignissen [(100 % (95 %-KI: 100 - 100 %) (SITA) versus 97,9 % (95 %-KI: 95,8 - 104,1 %) (BITA),  $p = 0,453$ )] und Re-Operationen [(97,7 % (95 %-KI: 96,1 - 102,4 %) (SITA) versus 96,9 % (95 %-KI: 94,7 - 103,3 %) (BITA),  $p = 0,672$ )] nach 14 Jahren waren vergleichbar.

Eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde in der multivariaten Analyse als Prädiktor für geringeres Langzeit-Überleben identifiziert ( $p = 0,014$ ). Weder das Alter ( $p = 0,086$ ), noch das Geschlecht ( $p = 0,151$ ) oder die OP-Dringlichkeit ( $p = 0,881$ ) hatten einen Einfluss auf die Langzeit-Mortalität.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchungsreihe lässt sich zusammenfassen, dass der bilaterale Arteria-thoracica-interna-Bypass auch bei Patienten mit Diabetes mellitus ohne erhöhte Inzidenz an postoperativen sternalen Wundheilungsstörungen routinemäßig durchführbar ist. Die Überlebensraten nach 5, 10 und 14 Jahren waren für beide Kollektive vergleichbar. Nach 14 Jahren zeigt sich ein Trend zu besseren Überlebensraten im BITA-Kollektiv bei allerdings noch vergleichsweise kleinen verbleibenden Patientenzahlen. Analysen im längerfristigen Follow-up sollten zeigen, ob hier ein tatsächlicher Überlebensbenefit für das BITA-Kollektiv besteht.

Der Inhalt der Arbeit wurde im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie 2016 in Leipzig präsentiert. Die Ergebnisse der Studienreihe wurden im „The Thoracic and Cardiovascular Surgeon“ Journal von Thieme im Juni 2017 publiziert.

## 10 Literaturverzeichnis

Barner, H., J. Standeven and J. Reese (1985). "Twelve-year experience with internal mammary artery for coronary artery bypass." The Journal of thoracic and cardiovascular surgery **90**(5): 668-675.

Barner, H. B. and M. G. Barnett (1994). "Fifteen-to twenty-one-year angiographic assessment of internal thoracic artery as a bypass conduit." The Annals of thoracic surgery **57**(6): 1526-1528.

Barner, H. B., M. T. Swartz, J. G. Mudd and D. H. Tyras (1982). "Late patency of the internal mammary artery as a coronary bypass conduit." The Annals of thoracic surgery **34**(4): 408-412.

Boodhwani, M., B. K. Lam, H. J. Nathan, T. G. Mesana, M. Ruel, W. Zeng, F. W. Sellke and F. D. Rubens (2006). "Skeletonized Internal Thoracic Artery Harvest Reduces Pain And Dysesthesia And Improves Sternal Perfusion Following Coronary Artery Bypass Surgery: A Randomized, Double-Blinded, Within-Patient Comparison." Circulation **114**(18 Supplement): II\_660.

Bridgewater, B., B. Keogh, R. Kinsman and P. Walton (2009). "National Adult Cardiac Surgical Database Report."

Cameron, A., K. B. Davis, G. Green and H. V. Schaff (1996). "Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts—effects on survival over a 15-year period." New England Journal of Medicine **334**(4): 216-220.

Choo, S.-J., S.-K. Lee, S.-W. Chung, J.-W. Kim, S.-C. Sung, Y.-D. Kim, M.-J. Bae, J.-H. Kim, K.-J. Chon and H.-C. Lee (2009). "Does bilateral pedicle internal thoracic artery harvest increase the risk of mediastinitis?" Yonsei medical journal **50**(1): 78-82.

De Paulis, R., S. de Notaris, R. Scaffa, S. Nardella, J. Zeitani, C. Del Giudice, A. P. De Peppo, F. Tomai and L. Chiariello (2005). "The effect of bilateral internal thoracic artery harvesting on superficial and deep sternal infection: The role of skeletonization." The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery **129**(3): 536-543.

Deo, S. V., I. K. Shah, S. M. Dunlay, P. J. Erwin, C. Locker, S. E. Altarabsheh, B. A. Boilson, S. J. Park and L. D. Joyce (2013). "Bilateral internal thoracic artery harvest and deep sternal wound infection in diabetic patients." The Annals of Thoracic Surgery **95**(3): 862-869.

Dorman, M. J., P. A. Kurlansky, E. A. Traad, D. L. Galbut, M. Zucker and G. Ebra (2012). "Bilateral internal mammary artery grafting enhances survival in diabetic patients: a 30-year follow-up of propensity score-matched cohorts." Circulation: CIRCULATIONAHA.112.117606.

Eagle, K. A., R. A. Guyton, R. Davidoff, F. H. Edwards, G. A. Ewy, T. J. Gardner, J. Hart, H. Herrmann, L. Hillis and A. Hutter Jr (2004). "ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery)." Circulation **110**(14): e340.

editor, G. W.-H. (1999). "Arterial Grafts for Coronary Artery Bypass Surgery: A Textbook for Cardiovascular Clinicians and Researchers." 14-15.

Favaloro, R. G. (1968). "Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique." Ann Thorac Surg **5**(4): 334-339.

Fiore, A. C., K. S. Naunheim, P. Dean, G. C. Kaiser, D. G. Pennington, V. L. Willman, L. R. McBride and H. B. Barner (1990). "Results of internal thoracic artery grafting over 15 years: single versus double grafts." The Annals of thoracic surgery **49**(2): 202-209.

Gansera, B., F. Schmidtler, I. Angelis, T. Kiask, B. Kemkes and F. Botzenhardt (2007). "Patency of internal thoracic artery compared to vein grafts-postoperative angiographic findings in 1189 symptomatic patients in 12 years." The Thoracic and cardiovascular surgeon **55**(7): 412-417.

Gatti, G., P. Soso, L. Dell'Angela, L. Maschietto, L. Dreas, B. Benussi, R. Luzzati, G. Sinagra and A. Pappalardo (2015). "Routine use of bilateral internal thoracic artery grafts for left-sided myocardial revascularization in insulin-dependent diabetic patients: early and long-term outcomes." Eur J Cardiothorac Surg **48**(1): 115-120.

Green, G. (1971). "Rate of blood flow from the internal mammary artery." Surgery **70**(6): 809.

Grondin, C., L. Campeau, J. Lesperance, M. Enjalbert and M. Bourassa (1984). "Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation." Circulation **70**(3 Pt 2): 1208-212.

Hemo, E., R. Mohr, G. Uretzky, G. Katz, N. Popovits, D. Pevni and B. Medalion (2013). "Long-term outcomes of patients with diabetes receiving bilateral internal thoracic artery grafts." The Journal of thoracic and cardiovascular surgery **146**(3): 586-592.

Hillis, L. D., P. K. Smith, J. L. Anderson, J. A. Bittl, C. R. Bridges, J. G. Byrne, J. E. Cigarroa, V. J. DiSesa, L. F. Hiratzka and A. M. Hutter (2011). "2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons." Journal of the American College of Cardiology **58**(24): e123-e210.

Itagaki, S., P. Cavallaro, D. H. Adams and J. Chikwe (2013). "Bilateral internal mammary artery grafts, mortality and morbidity: an analysis of 1 526 360 coronary bypass operations." Heart **99**(12): 849-853.

Jones, J., J. Ochsner, N. Mills and L. Hughes (1978). "The internal mammary bypass graft: a superior second coronary artery." The Journal of thoracic and cardiovascular surgery **75**(4): 625-631.

Kannel, W. B. and D. L. McGee (1979). "Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study." Circulation **59**(1): 8-13.

Kurlansky, P. A., E. A. Traad, M. J. Dorman, D. L. Galbut, M. Zucker and G. Ebra (2010). "Thirty-year follow-up defines survival benefit for second internal mammary artery in propensity-matched groups." The Annals of Thoracic Surgery **90**(1): 101-108.

Lauruschkat, A. H. and J. Ennker (2008). "Diabetes mellitus in der Koronarchirurgie: Risiken und Chancen." Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen **33**(3): 212-221.

Loop, F. D., B. W. Lytle, D. M. Cosgrove, R. W. Stewart, M. Goormastic, G. W. Williams, L. A. Golding, C. C. Gill, P. C. Taylor and W. C. Sheldon (1986). "Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events." New England Journal of Medicine **314**(1): 1-6.

Lytle, B., F. Loop, D. Cosgrove, N. Ratliff, K. Easley and P. Taylor (1985). "Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts." The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery **89**(2): 248-258.

Lytle, B. W. and F. D. Loop (2001). "Superiority of Bilateral Internal Thoracic Artery Grafting It's Been a Long Time Comin'." Circulation **104**(18): 2152-2154.

Mastrobuoni, S., N. Gawad, J. Price, V. Chan, M. Ruel, T. G. Mesana and F. D. Rubens (2012). "Use of bilateral internal thoracic artery during coronary artery bypass graft surgery in Canada: The bilateral internal thoracic artery survey." The Journal of thoracic and cardiovascular surgery **144**(4): 874-879.

Mohr, F. W., M.-C. Morice, A. P. Kappetein, T. E. Feldman, E. Stähle, A. Colombo, M. J. Mack, D. R. Holmes, M.-a. Morel and N. Van Dyck (2013). "Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial." The lancet **381**(9867): 629-638.

Momin, A. U., R. Deshpande, J. Potts, A. El-Gamel, M. T. Marrinan, J. Omigie and J. B. Desai (2005). "Incidence of sternal infection in diabetic patients undergoing bilateral internal thoracic artery grafting." The Annals of thoracic surgery **80**(5): 1765-1772.

Moshkovitz, Y., R. Mohr, B. Medalion, E. Hyam, I. Herz, I. Deitch, G. Uretzky and D. Pevni (2012). "Drug-eluting stents compared with bilateral internal thoracic artery grafts for diabetic patients." The Annals of thoracic surgery **94**(5): 1455-1462.

Nakano, J., H. Okabayashi, M. Hanyu, Y. Soga, T. Nomoto, Y. Arai, T. Matsuo, M. Kai and M. Kawatou (2008). "Risk factors for wound infection after off-pump coronary artery bypass grafting: Should bilateral internal thoracic arteries be harvested in patients with diabetes?" The Journal of thoracic and cardiovascular surgery **135**(3): 540-545.

Pevni, D., G. Uretzky, A. Mohr, R. Braunstein, A. Kramer, Y. Paz, I. Shapira and R. Mohr (2008). "Routine use of bilateral skeletonized internal thoracic artery grafting long-term results." Circulation **118**(7): 705-712.

Puskas, J. D., A. Sadiq, T. A. Vassiliades, P. D. Kilgo and O. M. Lattouf (2012). "Bilateral internal thoracic artery grafting is associated with significantly improved long-term survival, even among diabetic patients." The Annals of Thoracic Surgery **94**(3): 710-716.

Rozenman, Y., D. Sapoznikov, M. Mosseri, D. Gilon, C. Lotan, H. Nassar, A. T. Weiss, Y. Hasin and M. S. Gotsman (1997). "Long-term angiographic follow-up of coronary balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus: a clue to the explanation of the results of the BARI study." Journal of the American College of Cardiology **30**(6): 1420-1425.

Rubens, F. D. and M. Boodhwani (2009). "Skeletonization of the internal thoracic artery for coronary artery bypass grafting." Current opinion in cardiology **24**(6): 559-566.

Statistisches Bundesamt (2014). Todesursachenstatistik. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2014.

Taggart, D., B. Lees, A. Gray, D. Altman, M. Flather, K. Channon and A. Investigators (2006). "A randomized trial to compare survival following bilateral versus single internal mammary grafting in coronary revascularization." Trials **7**: 7-17.

Taggart, D. P. (2013). "The FREEDOM trial: a definitive answer to coronary artery bypass grafting or stents in patients with diabetes and multivessel coronary artery disease." European Journal of Cardio-Thoracic Surgery **44**(6): 978-979.

Taggart, D. P., R. D'Amico and D. G. Altman (2001). "Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries." The Lancet **358**(9285): 870-875.

Toumpoulis, I. K., N. Theakos and J. Dunning (2007). "Does bilateral internal thoracic artery harvest increase the risk of mediastinitis?" Interactive cardiovascular and thoracic surgery **6**(6): 787-791.

von der Emde, J. (1978). Operationstechniken bei Koronarerkrankungen. Herz und herznahe Gefäße, Springer: 463-494.

## 11 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Vor- und Nachname: Alem Delalić  
Geburtsdatum: 10.12.1989  
Geburtsort: München  
Nationalität: Deutsch

### Beruflicher Werdegang

Seit 04/2016 Assistenzarzt in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie im Klinikum Freising

### Praktisches Jahr

06/2015 – 10/2015 Kinderchirurgie,  
Dr. von Haunersches Kinderspital München  
03/2015 – 06/2015 Innere Medizin, Klinikum Schwabing München  
01/2015 – 03/2015 Chirurgie, Klinikum Schwabing München  
11/2014 – 01/2015 Chirurgie, Universitätsklinikum Sarajewo,  
Bosnien und Herzegowina

### Famulaturen

04/2014 Gynäkologische Praxis München  
Dr. med. Rudi Savio  
09/2013 Allgemeinmedizinische Praxis München  
Dr. med. Christoph Männel  
03/2013 Urologie Klinikum Großhadern München  
03/2012 Herzchirurgie Klinikum Bogenhausen München

### Hochschulstudium

10/2009 – 11/2015 Studium der Humanmedizin an der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
11/2015 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
Abschlussnote: gut (2,16)  
10/2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
09/2011 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

## Schulbildung

05/2009

Abitur in München

09/2000 – 07/2009

Lion-Feuchtwanger-Gymnasium, München

09/1996 – 07/2000

Grundschule Freimann, München

## **12 Danksagung**

An erster Stelle danke ich meiner akademischen Betreuerin Frau Prof. Dr. Gansera herzlich für ihre tatkräftige Unterstützung und ihr Engagement.

Darüber hinaus danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir stets in meinem Studium und in meiner Arbeit eine Stütze waren.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Eichinger für die Überlassung des interessanten Themas.