

**Klinische Langzeituntersuchung zum Vergleich von
unbeschichteten Stents und medikamentenfreisetzenden
Stents im venösen Koronararterienbypass**

Christian Peter Rosenbeiger

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

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Adnan Kastrati
2. Priv.-Doz. Dr. Andreas Stein

Die Dissertation wurde am 21.05.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.10.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis.....	5
1. Medizinischer Hintergrund der Arbeit.....	6
2. Stenting: Geschichte, Entwicklung, aktuelle Leitlinien	9
2.1 Geschichte des koronararteriellen Bypasses.....	9
2.2 Kurzaufsatz der Geschichte der interventionellen Kardiologie	11
2.3 Entwicklungen im Bereich des Stentings	12
2.4 Vergleich bisheriger und aktueller Studien	17
2.4.1 PCI vs. CABG.....	17
2.4.2 DES vs. BMS in nativen Koronarien.....	19
2.4.3 DES vs. BMS im venösen Koronararterienbypass.....	20
2.5 Aktuelle ESC Guidelines.....	23
2.5.1 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization 2018	23
2.5.2 ESC/EACTS update on dual antiplatelet therapy 2017.....	25
3. Zielsetzung der Arbeit.....	26
4. Methodisches Vorgehen	27
4.1 Studienprotokoll.....	27
4.1.1 Untersuchte Stents	27
4.1.2 Studienzentren	27
4.1.3 Studienpopulation	28
4.1.4 Endpunkte.....	29
4.1.5 Wichtige Definitionen	30
4.2 Statistische Auswertungen	31
4.3 Prozedurales Vorgehen	32
4.4 Datenerhebung und Datenverarbeitung.....	32
5. Ergebnisse	34
5.1 Basalcharakteristika	34
5.2 Ergebnisse nach einem Jahr.....	36
5.3 Ergebnisse nach fünf Jahren	36
6. Diskussion	42
7. Zusammenfassung	48
Bibliographie.....	51
Danksagung	66
Kurzlebenslauf	67

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria/Arterie
ACS	acute coronary syndrome
ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
ARC	Academic research consortium
BMS	Bare metal stent
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CABG	Coronary artery bypass grafting
DAPT	Dual Antiplatelet Therapy
DES	Drug-eluting stent
d.h.	das heißt
EES	Everolimus-eluting Stent
ESC	European Society of Cardiology
et al.	et alii
evtl.	eventuell
FDA	Food and Drug Administration
(L/R)IMA	(Left/right) internal mammary artery
ISAR	Intracoronary Stenting and Antithrombosis Research
i.v.	intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD (= RIVA)	Left anterior descending artery (= Ramus interventricularis anterior)
max.	maximal
mg	milligramm
MI	Myokardinfarkt
NSTEMI	Non- ST-Elevation Myocardial Infarction
PES	Paclitaxel-eluting stent
p.o.	per os (= peroral)
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty
RCT	Randomized controlled trial
RIVA (= LAD)	Ramus interventricularis anterior (= Left anterior descending artery)
SD	Standard deviation
SES	Sirolimus-eluting stent
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction
SVG	Saphenous vein graft
TLR	Target lesion revascularisation
TVR	Target vessel revascularisation
UK	United Kingdom
V.	Vena/Vene
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anteil der an Herz-Kreislauf-Erkrankungen Verstorbenen an der Gesamtzahl der Verstorbenen in Prozent (%) im ausgewählten europäischen Vergleich (Eurostat, 2019)	6
Abbildung 2: Korrelation von wissenschaftlichem Fortschritt und durch kardiovaskuläre Erkrankungen bedingte Mortalität (Nabel & Braunwald, 2012).....	9
Abbildung 3: genereller Aufbau von Gefäßen (Borinski, 2013).....	13
Abbildung 4: Prozesse der Atherosklerose (Borinski, 2013)	14
Abbildung 5: Pyramide zur Darstellung der Anforderungen und Bedingungen der Bauweise eines Stents (Stoeckel, 2002)	14
Abbildung 6: Prozesse der In-Stent-Restenose bei Ballooning und Stenting (Borinski, 2013).....	15
Abbildung 7: Studienprofil	29
Abbildung 8: Kumulative Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt und TLR (Colleran et al., 2018).....	37
Abbildung 9: Kumulative Inzidenz von Tod und Myokardinfarkt (Colleran et al., 2018)	38
Abbildung 10: Kumulative Inzidenz der TLR nach 5 Jahren mit Landmark-Analysis (Colleran et al., 2018)	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausgewählte Studien zum Vergleich von PCI vs. CABG bei KHK	18
Tabelle 2: Ausgewählte Studien zum Vergleich von DES vs. BMS in nativen Koronarien	20
Tabelle 3: Ausgewählte Studien zum Vergleich von DES vs. BMS in venösen Bypassgefäßen	21
Tabelle 4: TIMI Grade Flow Erläuterung (Simunovic, 2014)	31
Tabelle 5: Basalcharakteristika: Patientendaten	34
Tabelle 6: Basalcharakteristika: Läsionen	35
Tabelle 7: Ergebnisse nach 5 Jahren in Abhängigkeit vom verwendeten DES-Typ (Colleran et al., 2018)	40

1. Medizinischer Hintergrund der Arbeit

In Deutschland und der Europäischen Union ist und bleibt die koronare Herzkrankheit eine der häufigsten und folgenreichsten Erkrankungen. Zum Einen liegt dies daran, dass laut Statistischem Bundesamt zuletzt 2017 immer noch mehr als 344000 von 932272 Todesfällen in Deutschland auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückgehen (Bundesamt, 2019). Somit ist für gut ein Drittel der Todesfälle nicht etwa eine Krebserkrankung verantwortlich, sondern eine in vielen Fällen durchaus beherrschbare Erkrankung des Gefäßsystems. Die Bereiche der interventionellen Kardiologie, der Herzchirurgie und der Gefäßchirurgie waren in der Folge in den letzten 100 Jahren von bedeutenden Innovationen geprägt und ermöglichen heute hoch spezialisierte und individualisierte Behandlungen.

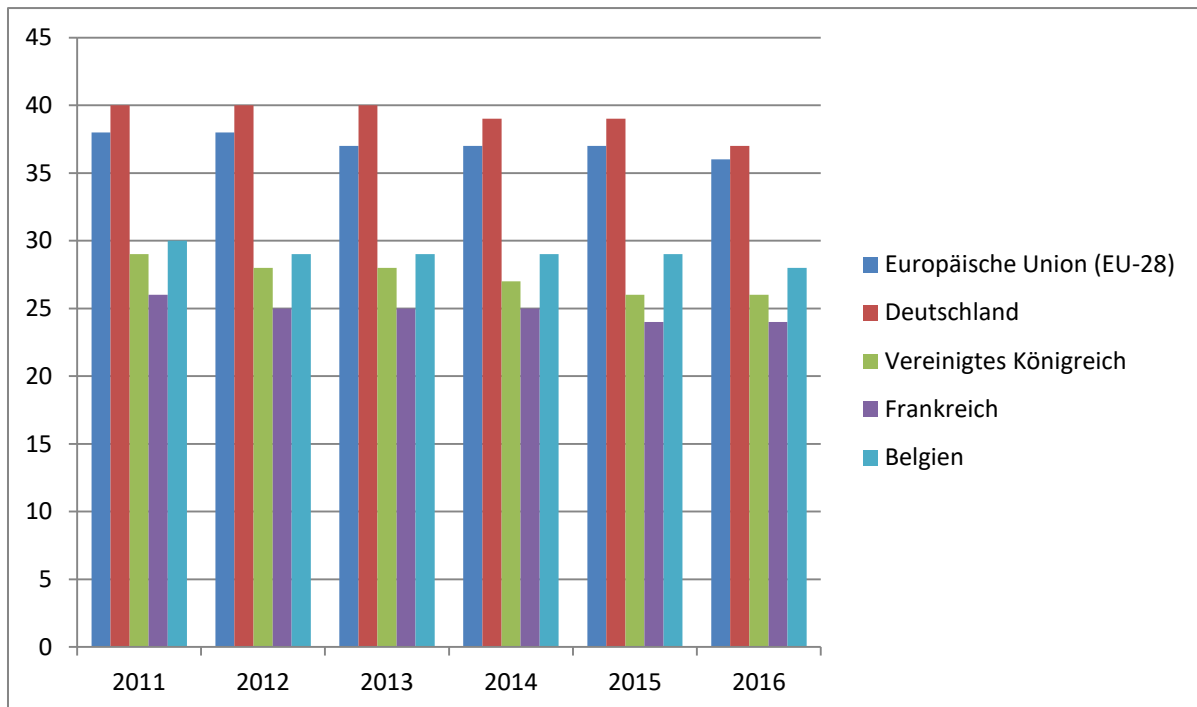


Abbildung 1: Anteil der an Herz-Kreislauf-Erkrankungen Verstorbenen an der Gesamtzahl der Verstorbenen in Prozent (%) im ausgewählten europäischen Vergleich (Eurostat, 2019)

Anhand der Zahlen der Europäischen Union zeigt sich aber letztlich, dass in Deutschland verglichen mit anderen westlichen Ländern wie beispielsweise Frankreich und dem Vereinigten Königreich die Herz-Kreislauf-Erkrankungen einen größeren Anteil an allen Sterbefällen ausmachen: in Abbildung 1 ist ersichtlich, dass deutlich mehr als ein Drittel in Deutschland im Verhältnis zu ca. einem Viertel aller Todesfälle in UK und Frankreich stehen (Eurostat, 2019). Bezogen auf den Durchschnitt der Europäischen Union liegt Deutschland hier sogar knapp über dem

europäischen Durchschnitt (Eurostat, 2019). Berücksichtigt man nur die Todesfälle durch einen Herzinfarkt so ist Deutschland mit ca. 14% ebenfalls über dem europäischen Schnitt von ca. 13%, entgegen den deutlich unter 10% in Frankreich, Belgien und anderen Staaten in der Europäischen Union (Eurostat, 2016). Insofern ist weiterer wissenschaftlicher und medizinischer Fortschritt und damit auch die optimale Versorgung der koronaren Herzkrankheit in allen Stadien weiterhin sehr zu begrüßen.

Im Besonderen zeigten sich bei Patienten, die bereits einen Eingriff hinter sich gebracht hatten, deutliche Schwierigkeiten in der Versorgung. Zwar gibt es klinisch einen Minimalkonsens darüber, wann besser herzchirurgisch und wann vornehmlich interventionell behandelt wird (siehe Kapitel 2.5.1), jedoch wird gerade bei herzchirurgisch behandelten und erneut symptomatischen Patienten die Entscheidung für eine Therapieoption sehr individuell getroffen. Dies mag an sich kein vordergründiges Problem sein, solange die Entscheidungsfindung an klinisch-erprobten Maßgaben orientiert ist und dem Patienten im Sinne bestmöglicher Versorgung und Behandlung zugutekommt. Gerade bei Patienten mit venösem Bypass steht man durch die bekannte niedrigere Durchgängigkeitsrate, nach 10 Jahren ca. 50-60% bei Verwendung der V. saphena magna gegenüber ca. 80-90% der A. mammaria interna, vor dem Problem der häufig erforderlichen Reperfusion des entsprechenden Grafts (Liebold, 2012). Für diese gibt es im Allgemeinen nur zwei Alternativen, und zwar zum Einen die erneute Bypass-Operation und zum Anderen das interventionelle Verfahren. Ein erneuter Bypass kann mit gravierenden Komplikationen verbunden sein: die Mortalität des Eingriffs ist noch im Krankenhaus durch meist ältere, zunehmend komorbide Patienten mit zunehmender Stenose im kardialen und nicht-kardialen Bereich, auch Bypassgefäße betreffend, sowie durch primär-operative Schwierigkeiten bei erneuter Eröffnung des Sternums insgesamt ca. zwei- bis fünffach höher im Vergleich zur Erstoperation (Yaku & Doi, 2014). Somit erklärt sich neben zunehmend besserer medikamentöser Nachsorge auch der Rückgang der Zahlen von erneuten Bypass-Operationen mit der Zunahme von interventionellen Verfahren und der Problematik der Zweitoperation an sich (Yaku & Doi, 2014).

Wenn nun interventionell vorgegangen werden soll, ist bislang noch nicht definitiv geklärt, welche Art von perkutaner Technik angewandt werden soll, d.h.

Ballonangioplastie versus PCI mit Stenting, Stenting mit BMS versus DES, durchgeführt werden soll bzw. ob es überhaupt eine hinsichtlich des Outcome überlegene klare Empfehlung bei der Entscheidung zwischen BMS und DES gibt. Zwar existieren bisher zahlreiche Untersuchungen, welche teils die Überlegenheit von DES gegenüber BMS im venösen Koronararterienbypass feststellen konnten, bspw. also die im DHM München koordinierte und ausgewertete Studie ISAR-CABG oder die Studien RRISC, SOS, BASKET-SAVAGE, grob zusammenfassend gegenübergestellt durch Brilakis et al. 2017, welche Autoren der den Sachverhalt ebenfalls untersuchenden DIVA-Studie sind (Brilakis et al., 2017; Brilakis et al., 2018). Allerdings weisen die meisten hiervon einen Beobachtungszeitraum von nur etwa einem Jahr auf und/oder haben meist geringe Fallzahlen von unter 200 eingeschlossenen Patienten und insgesamt doch sehr unterschiedliche Ergebnisse mit unterschiedlichen Methoden gerade bezogen auf die Verblindung verwendet (Brilakis et al., 2017). Ziel dieser Arbeit ist es daher, im Folgenden mittels einer randomisierten, kontrollierten Langzeitstudie zu untersuchen, ob Patienten mit symptomatischem Verschluss eines vorhandenen venösen Bypasses von einer Behandlung mittels PCI und Einbringen eines DES gegenüber PCI mit BMS profitieren oder nicht.

2. Stenting: Geschichte, Entwicklung, aktuelle Leitlinien

Um die aktuellen Devices und medizinischen Verfahren entsprechend ihrer Bedeutung kontextuell einordnen zu können, bedarf es einer kurzen, aber vollständigen Einführung in die Geschichte der interventionellen Kardiologie. Schaubildlich sei hier zunächst auf die Abbildung 2 verwiesen (Nabel & Braunwald, 2012).

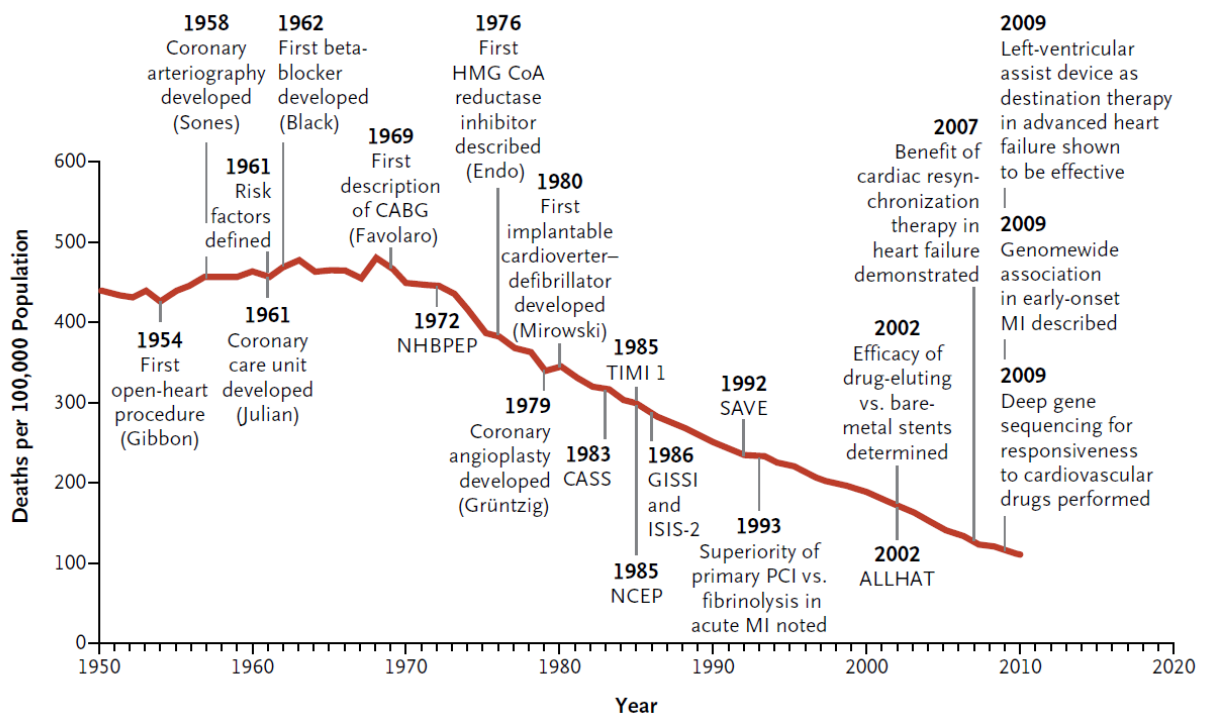


Abbildung 2: Korrelation von wissenschaftlichem Fortschritt und durch kardiovaskuläre Erkrankungen bedingte Mortalität (Nabel & Braunwald, 2012).

2.1 Geschichte des koronararteriellen Bypasses

Bereits 1946 ist Arthur Vineberg die Reperfusion von ischämischem Myokard mittels Verfrwendung von Arteriae mammae internae erfolgreich gelungen (Mehta & Khan, 2002). Umstritten ist nun aber, wer die erste Anastomose zwischen Graft bzw. Bypass und Koronararterie erfolgreich durchgeführt hat, denn es gibt mehrere Ansprüche auf diese Pionierleistung: zum Einen hatte ein Team von Ärzten des New Yorker Albert Einstein College of Medicine, bestehend aus Robert Hans Goetz, Jordan D. Haller, Ronald Dee und Michael Rohmann, bereits 1960 eine erste Bypass-Operation durchgeführt (Haller & Olearchyk, 2002; Santos, 1993). Die

herzchirurgische Sensation von Goetz und seinen Kollegen stieß allerdings wegen des Verlusts der Akten und Aufzeichnungen sowie aufgrund der kritischen Sicht der Fachwelt damals auf keinen besonderen Anklang (Haller & Olearchyk, 2002). Goetz wählte eine Intima-Intima-Naht und ging bei zügiger OP – angeblich soll er die Naht innerhalb von nur 17 Sekunden durchgeführt haben – ohne Herz-Lungen-Maschine vor, was dem Patienten schließlich bis zu einem erneuten, dann tödlichen Myokardinfarkt ca. 13 Monate Lebenszeit frei von jeglicher Angina Pectoris beschert haben soll (Haller & Olearchyk, 2002).

Ähnlich erging es dem ebenfalls für die erste CABG-Operation verantwortlich gemachten, russischem Herzchirurgen Vasilii Kolesov, der 1964/1965 die erste Anastomose zwischen IMA und Koronararterie in Sankt Petersburg herstellen konnte (Favaloro, 1998; Mehta & Khan, 2002). Die frühe Zeit der venösen Koronararterienbypass-Operationen wurde schließlich durch Rene G. Favaloro begründet, welcher als Erster die V. saphena magna als autologen Graft von Koronararterien verwendete (Favaloro, 1968, 1998).

Nach all den Anfängen dominierte zunächst die Verwendung venöser Grafts, allen voran durch den Einsatz der V. saphena magna (Buxton & Galvin, 2013). Aktuell wird bei der Auswahl des passenden Grafts jedoch vor allem die Lage der Stenosen sowie das Vorhandensein von passenden arteriellen Grafts berücksichtigt und häufig gerade bei komplexer koronarer Herzerkrankung eine Kombination aus beiden Ansätzen verfolgt (Buxton & Galvin, 2013). Dies hat zum Vorteil, dass sowohl der erwähnte bedeutend höhere Offenheitsgrad von arteriellen Gefäßen - die Offenheitswahrscheinlichkeit der IMA-Gefäße beträgt nach 10 Jahren 80-90% gegenüber 50-60% bei der V. saphena magna (Connolly, 2002; Liebold, 2012) - als auch die anatomisch und operativ sinnvollste Versorgung besonders von mehreren Stenosen durch die Wahl des anatomisch nächstgelegenen Ersatzgefäßes erleichtert wird. So ist beispielsweise bei der Wahl eines koronararteriellen Bypasses bei betroffener RIVA die anatomisch nahegelegene LIMA besonders geeignet, wohingegen bei Läsionen im Bereich von RCA und RCX eher ein Bypass mittels RIMA, A. radialis oder venösem Graft bevorzugt wird (Liebold, 2012).

2.2 Kurzabriss der Geschichte der interventionellen Kardiologie

Auch wenn Abhandlungen und auch zusammenfassende Kapitel über die Geschichte der interventionellen Kardiologie sicherlich nicht neu sein dürften, so soll hier mit Bezug auf die wesentlichen Entwicklungen dennoch ein kurzer Abriss der wichtigsten Eckdaten gegeben werden.

Die wohl erste Herzkatheterisierung datiert laut Werner Forßmann auf das Jahr 1831, wobei ein gewisser Friedrich Dieffenbach beim Versuch einer Reanimation den linken Ventrikel über die Armarterie sondieren, dem pulslosen Patienten aber durch die mechanische Stimulation nicht helfen können habe, belegt lediglich durch die von Dieffenbach selbst verfassten Beobachtungen hierzu (Kaltenbach, 2002). Forßmann wurde bekanntermaßen für seine maßgeblichen Forschungen zur Etablierung von Katheterisierungsverfahren zur perkutanen Untersuchung des Herzens, erprobt zum Einen an sich selbst und zum Anderen an Patienten, später durch den Nobelpreis für Medizin geehrt und stellt den eigentlichen Begründer der interventionellen Kardiologie dar (Blomer, 2006).

Andreas Grüntzig war schließlich der erste Arzt, der über den erfolgreichen Einsatz von bisher bereits beispielsweise in Arteriae femorales bekannten interventionellen Methoden der Gefäßreperfusion an Koronararterien berichtete (Grüntzig, 1978). Als Oberarzt im Zürcher Universitätsspital hatte er bei zunächst experimentellem Charakter mit der perkutanen Eröffnung von Koronarstenosen bei Hunden und schließlich am 16. September 1977 mit der ersten perkutanen, transluminalen Koronarangioplastie am Patienten durchaus großen Erfolg und legte somit den Grundstein für die heutige interventionelle Kardiologie (Rutishauser, 2002). Die Expertise der angiologischen, radiologischen und kardiologischen Abteilungen war ihm durch seine jeweilige Tätigkeit dort zuteil geworden (Rutishauser, 2002). Ein bisher der Herzchirurgie zugeordnetes Krankheitsbild konnte so deutlich weniger invasiv und mit durchaus guten Erfolgsraten behandelt werden; dennoch waren prozedurale und technische Schwierigkeiten sowie vermutlich auch die anfängliche Skepsis einiger Kollegen wohl der Grund, weswegen das Verfahren in Deutschland vorerst nur in wenigen Zentren wie Frankfurt, Aachen, Berlin, Hamburg und Hannover Anwendung fand (Kaltenbach, 2002).

Später waren es vor allem die Kardiologen Ulrich Sigwart, welcher in Lausanne als Oberarzt tätig war, und der französische Kollege Jacques Puel, der im März 1986 in Toulouse schließlich den ersten Stent nach Intervention einsetzte, die den weiteren Weg der interventionellen Kardiologie ebneten (Rutishauser, 2002). Beide hatten zuvor im Tierversuch, Sigwart bei Hunden und Puel bei Schafen, positive Ergebnisse feststellen können und dann den Transfer auf den Menschen gewagt (Rutishauser, 2002). Durch die prompt recht guten Erfolge fand eine gewisse Umkehr der Methoden der Absicherung statt: war noch zu Zeiten von Grüntzig ein Herzchirurg im Hintergrunddienst, um eine möglicherweise scheiternde Intervention mit einem Notfallbypass zu versorgen, so wurde bereits kurze Zeit nach dem ersten Stent ein sogenanntes interventionelles Backup für während der Prozedur restenosierte Bypässe üblich (Rutishauser, 2002).

Bald schon tat sich jedoch in der Folge der Entwicklung der Stents ein weiteres Problem auf, und zwar die Restenose innerhalb des Stents. Nach Identifikation der Ursachen (s.u.) war ein damals als besonders vielversprechend eingestuft Ansatz die intrakoronare Beta-Bestrahlung, welche maßgeblich durch Vitali Verin ca. Mitte der 1990er Jahre konzipiert worden ist (Rutishauser, 2002). Die intraluminale Bestrahlung von Herzkranzgefäßen zur Verhinderung einer Restenose nach Interventionen mit oder ohne Stenting hatte zwar anschließend wegen deren mangelnder Praktikabilität wenig Erfolg, der Ansatz der Proliferationshemmung der Intima ist letztlich aber demjenigen der Drug-eluting Stents sehr ähnlich und dürfte mit zum weiteren Fortschritt beigetragen haben (Kaltenbach, 2002).

2.3 Entwicklungen im Bereich des Stentings

Kardiologen standen trotz PTCA von verengten Koronarien zum Einen vor den Folgeproblemen der Intervention, also potentiellen Gefäßschäden durch Plaqueruptur, Ausdehnung des Gefäßes und Dissektionen, zum Anderen stellte sich die durchaus nicht seltene im Verlauf aufgetretene Restenose des aufgedehnten Gefäßabschnittes als Knackpunkt der medizinischen Versorgung und Forschung dar. Die Entwicklung der Stents in Form von Metalldrahtgittern, welche die entsprechenden Gefäßabschnitte im Idealfall dauerhaft offen halten sollten, war hierbei ein wesentlicher Meilenstein, reduzierte deren Anwendung doch die Restenoserate im Vergleich zur alleinigen Ballonangioplastie bereits deutlich: in der

hierfür beispielhaften BENESTENT Studie zeigte sich beispielsweise im Vergleich eine Restenoserate von 22% bei BMS gegenüber 32% bei Ballonangioplastie (Serruys et al., 1994). Weiters entwickelte sich die Restenose bzw. genauer in-Stent-Restenose und auch die Stentthrombose zu einem gravierenden Problem, das wie bereits erwähnt zum Ansatz der Reduktion der Intimaproliferation führte (Kaltenbach, 2002). Kurz zusammenfassend soll hier nochmals der Prozess der Atherosklerose dargestellt werden:

Die an Prädilektionsstellen wie bspw. Gefäßverzweigungen oder Gefäßkrümmungen häufige Anreicherung von LDL-Cholesterin in der Intima steht hierbei am Anfang sowie auch die ursprünglich die Entzündungsreaktion der Gefäßwand auslösende Oxidierung des LDL-Cholesterins (Huck, 2012). Im Anschluss werden durch die Immunantwort Lymphozyten und Monozyten angelockt, welche sich vor Ort durch die Phagozytose des LDL-Cholesterins zu sog. Schaumzellen entwickeln (Huck, 2012). Durch den Zelltod, das nun teils extrazellulär gelegene Fett und die Mediatorenfreisetzung von Schaumzellen entwickelt sich ein Fett- bzw. Nekrosekern und die Migration von glatten Muskelzellen aus der Tunica Media und hierdurch verstärkte Produktion extrazellulärer Matrix setzt ein (Huck, 2012; Schneider, 2002). Für eine anschauliche Betrachtung des Vorgehens im Gefäß siehe auch die Abbildungen 3 und 4.

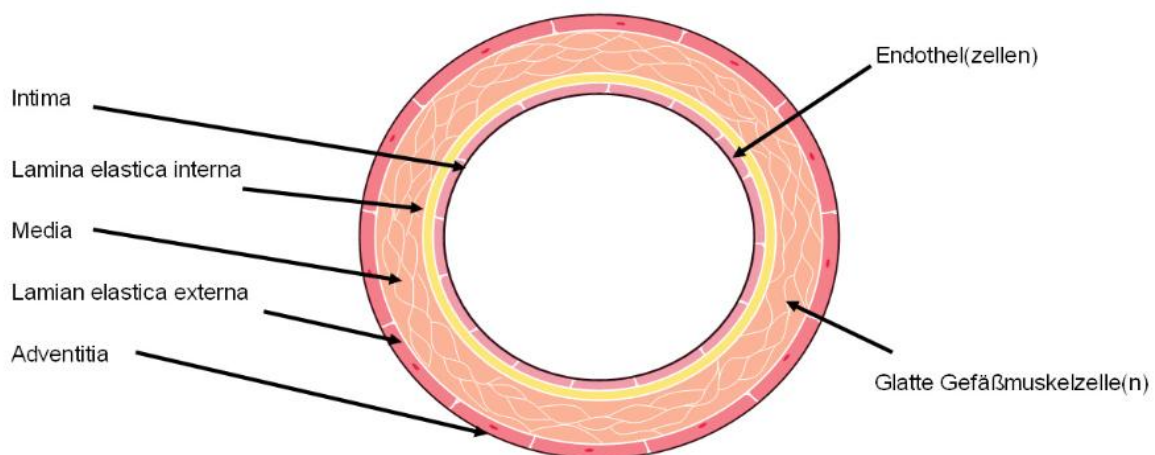


Abbildung 3: genereller Aufbau von Gefäßen (Borinski, 2013)

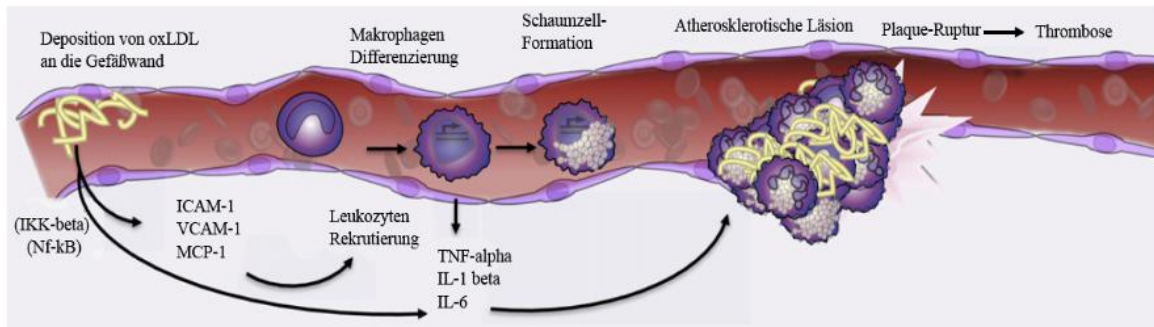


Abbildung 4: Prozesse der Atherosklerose (Borinski, 2013)

Technisch gesehen gibt es für den Aufbau eines Stents, gleich ob unbeschichtet oder beschichtet, einige Bedingungen hinsichtlich der erwarteten Funktionalität, wie sie Stoeckel et al. 2002 sehr treffend in Form einer Pyramide darstellten (siehe Abbildung 5): diese baut unter anderem auf der Form, der Herstellung, dem Material und auch der Röntgenopazität, also der Undurchlässigkeit für Röntgenstrahlen, auf (Stoeckel, 2002).

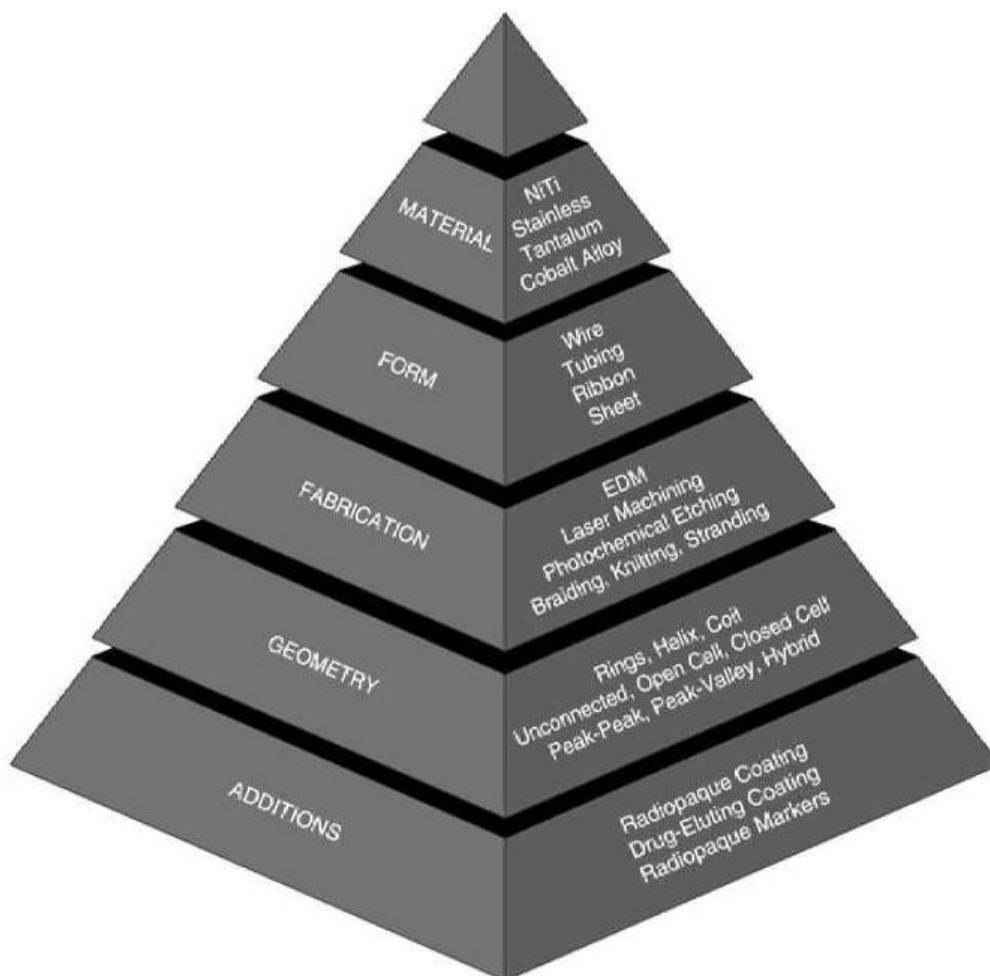


Abbildung 5: Pyramide zur Darstellung der Anforderungen und Bedingungen der Bauweise eines Stents (Stoeckel, 2002)

Wie nun bereits dargestellt konnten durch die Verwendung von BMS im Vergleich zur Ballonangioplastie deutliche Fortschritte im Sinne einer Reduktion von Restenosen der betroffenen Gefäßabschnitte bzw. Läsionen erreicht werden (Serruys et al., 1994). Dennoch war auch im BMS das Phänomen der In-Stent-Restenose weiterhin vorhanden und bereits früh als Problem erkannt worden (Hoffmann et al., 1996), was Abbildung 6 in Analogie zur PTCA darstellt (Borinski, 2013). Zum Einen laufen erneut dieselben Prozesse mit letztendlich erneut stattfindender Neointimaproliferation im Gefäß ab, nachdem bereits nach ca. 2-4 Monaten eine Endothelialisierung von ca. 80% erreicht wird (Joner et al., 2006). Diese kann zwar an sich sogar teils erwünscht sein, da ansonsten offenliegende Metallstreben Neoatherosklerose ebenfalls stark beschleunigen können, jedoch kann die Endothelialisierung wohl auch begleitet sein von Restenose bzw. genauer In-Stent-Restenose (Nakazawa et al., 2011; Yazdani et al., 2012).

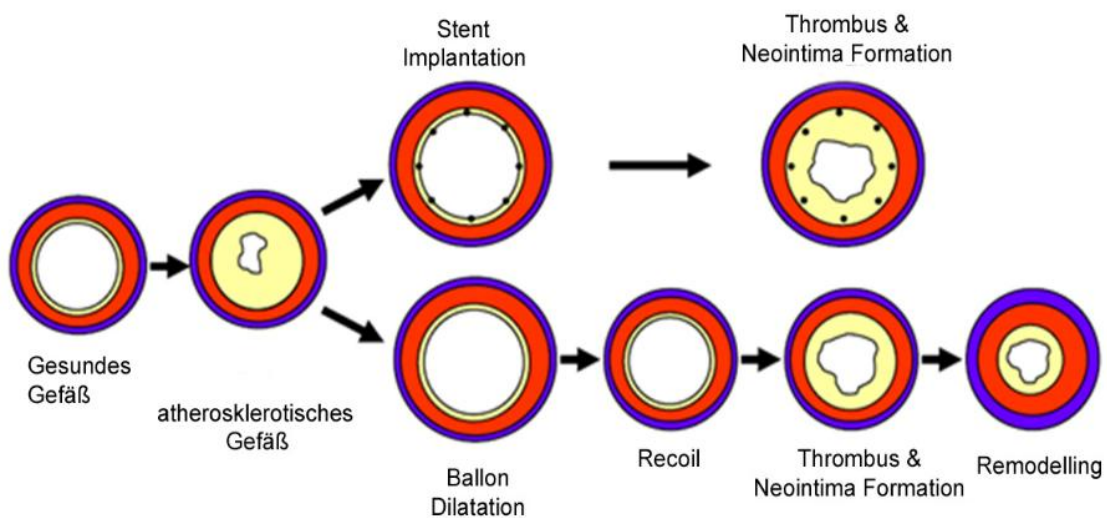


Abbildung 6: Prozesse der In-Stent-Restenose bei Ballooning und Stenting (Borinski, 2013)

Ein systemischer Einsatz von antiproliferativen Substanzen zeigte sich weder als besonders wirksam, noch aufgrund zu erwartender Nebenwirkungen als ausreichend sicher; der Einsatz von nur lokal Wirkstoffe freisetzenden Stents erwies sich jedoch im Vergleich als besonders zukunftssträftig (Morice et al., 2002). Für die DES ist schließlich auch ein Trägermedium von Nöten, welches die antiproliferative Substanz langsam abgibt und sich im Gefäß neutral zu verhalten hat, also keine Irritationen auslösen soll. Für die erste Generation von DES stellten verschiedene Polymere die Lösung dieses Problems dar, pharmakologisch machte man sich der

antiproliferativen Wirkung von Sirolimus, auch Rapamycin genannt, sowie von Paclitaxel, seinerseits aus der Gruppe der Taxane, zu Nutze. Durch Tanner et al. konnte gezeigt werden, dass glatte Muskelzellen in Arterien nach einem Eingriff wie bspw. einer PCI mit Stenting zur Proliferation mit all den bekannten Konsequenzen neigen und, dass dies auch mit den Mechanismen des Zellzyklus, bzw. genauer dem Verlassen der G1-Phase und dem Eintritt in die S-Phase zu erklären ist (Tanner et al., 2000). Hier lassen sich auch die molekularen Wirkmechanismen der beiden Wirkstoffgruppen der Rapamycin-Analoga und der Taxane einordnen: Sirolimus verhindert über cyclin-abhängige Kinasen und letztlich über das mTOR-Protein (engl. 'mammalian target of Rapamycin') den Phasenwechsel des Zellzyklus; Taxane hemmen ihrerseits den Abbau von Mikrotubuli und somit auch die Migration und Teilung der Muskelzellen (Abal, Andreu, & Barasoain, 2003; Tanner et al., 2000).

Die ersten Erfolge der DES waren noch nicht gefeiert, da ließen sich bereits Probleme durch deutlich gestiegene Stentthrombose-Raten entdecken, im Besonderen durch eine gesteigerte Anzahl an späten und sehr späten Stentthrombosen (Definition siehe Kapitel 4.1.6) (Joner et al., 2006; Luscher et al., 2007; Ong et al., 2005; G. W. Stone et al., 2009). Zwar war die TVR und die TLR (Definition siehe Kapitel 4.1.6) deutlich reduziert worden, aber eine im Vergleich zu BMS erhöhte Rate an Stentthrombosen konnte nicht Ziel der Behandlung sein. Als Ursache hierfür konnte schließlich die Verhinderung jeglicher Intimaproliferation ausgemacht werden, welche vor allem ein erschwertes Einwachsen des Stents und somit eine im Verlauf erhöhte Gefahr der Aggregation von Thrombozyten an die teils freien Metallstreben des Stents bedingt (S.-J. Park, Kang, Virmani, Nakano, & Ueda, 2012). Ziel der Entwicklung neuerer DES musste also sein, das Freiliegen von Metallstreben der Stents sowie die absolute Hemmung der Intimaproliferation zu verhindern, um so die Gefahr einer Stentthrombose zu reduzieren.

Die neue, zweite Generation von DES greift vor allem auf Sirolimus-Derivate wie Everolimus und Zotarolimus zurück und setzt auf biologisch deutlich besser kompatible Trägersubstanzen. Insgesamt konnte in einigen Studien bereits eine deutliche Reduktion der Stentthrombose-Rate im Vergleich zu Modellen der ersten Generation festgestellt werden (Cassese et al., 2016; Tada et al., 2013). Eine weitere neue Entwicklung sind sogenannte biodegradable, also biologisch abbaubare Polymere, welche durch die begrenzte Dauer der lokalen Wirkung ebenfalls mit

weniger Verzögerung der Gefäßheilung assoziiert sein sollen. Bisher zeigen sich bei möglicherweise großem Potential jedoch in ausgewählten Vergleichen zunächst ähnliche Ergebnisse, auch bei längerem Beobachtungszeitraum (Kufner et al., 2019). Interessant ist die Verwendung solcher Modelle natürlich auch für den venösen Koronararterienbypass, was im Kapitel 6 genauer erörtert werden soll.

Die Evolution und Weiterentwicklung der DES zeigt, dass immer wieder vielversprechende Ansätze umgesetzt werden können, andere jedoch, auch wenn im Modell durchaus aussichtsreich, klinisch nicht überzeugen können. Entscheidend sind für den klinischen Aspekt aber auch die Patienten und Patientinnen mit ihren unterschiedlichen Formen der Erkrankung, anatomischen Bedingungen, Vor- und Begleiterkrankungen und vieles mehr. So ist die Situation bei an Diabetes mellitus leidenden Patienten durch die Unterschiede auf Ebene der Gefäße und deren Neigung zu Atherosklerose als auch das Outcome im Vergleich zwischen arteriellem und venösem Graft durchaus sehr verschieden (Dangas et al., 2014; Liebold, 2012). Hierauf gilt es einzugehen, was letztendlich auch diese Studie zum Teil ermöglichen soll: die vergleichende Betrachtung von BMS und DES im venösen Koronararterienbypass über einen langen Zeitraum soll eine womögliche Überlegenheit der DES genauer beleuchten, um so die beste Behandlungsoption zu finden.

2.4 Vergleich bisheriger und aktueller Studien

Im Folgenden sollen ausgewählte, besonders bedeutsame Studien zum Einen zum Vergleich von PCI vs. CABG, von DES vs. BMS generell, d.h. in nativen Koronarien, und schließlich zum hier gewählten Thema, nämlich dem Vergleich von DES und BMS im venösen Koronararterienbypass, exemplarisch bezüglich der jeweiligen Kernaussage vorgestellt werden.

2.4.1 PCI vs. CABG

Ganz allgemein soll hier nochmals vergleichend mittels Durchsicht von bisherigen, bedeutenden Studien die Gegenüberstellung von CABG und PCI bei nativen Koronarien vor allem im Hinblick auf klinische Überlegenheit erfolgen. Schnell lässt sich hierbei bemerken, dass CABG in der Mehrzahl der ausgewählten Studien statistisch signifikant überlegen ist, PCI jedoch in einigen Studien als gleichwertig

anzusehen ist. Die in Tabelle 1 aufgeführten Studien unterscheiden sich jedoch untereinander maßgeblich hinsichtlich des untersuchten Patientenklientels und naturgemäß ebenso in Bezug auf die eingesetzten Devices, im Besonderen die Stents. In der ersten hier aufgeführten Studie ist bspw. der Einsatz von BMS zum Vergleich gegenüber CABG erfolgt, wohingegen spätere Studien DES einsetzen. Besonders die Symptomatik der KHK und auch Details wie die Betroffenheit des linken Hauptstammes stellen bedeutende Unterschiede der Studien untereinander dar. Um die Vorteile von CABG besonders bei anatomisch komplizierten Läsionen und mehreren Läsionen pro Patient sowie Betroffenheit des linken Hauptstammes besser verstehen zu können, sei auf den SYNTAX-Score verwiesen (Kapitel 2.5.1).

Bezüglich des Vergleichs zwischen PCI und CABG konnte gerade bei hohem SYNTAX-Score ein entsprechender Vorteil für die Durchführung einer Bypass-Operation festgestellt werden, ebenso bei Betroffenheit mehrerer Gefäße und im Besonderen des linken Hauptstammes (Serruys et al., 2009). Neuere Studien hingegen ergeben auch bei letzterem Falle, also dem betroffenen linken Hauptstamm, durchaus vergleichbare Ergebnisse (Gregg W. Stone et al., 2016). Genauer soll dies im Kapitel 2.5.1 unter Aufzeigen der aktuellen Leitlinien erläutert werden.

Interessant sind auch Studien mit speziellen Patientenkollektiven wie beispielsweise ausschließlich an Diabetes mellitus leidenden Betroffenen, wobei sich dabei das operative Vorgehen als signifikant überlegen darstellte (Bansilal et al., 2012). Im Besonderen konnten Dangas et al. 2014 bei näherer Betrachtung desselben Kollektivs feststellen, dass auch die Art der Diabetes-Behandlung eine Rolle spielt: insulinpflichtige Patienten hatten demnach häufiger Ereignisse zu beklagen als nicht-insulinpflichtige Patienten, wohingegen kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen bzw. zwischen PCI und CABG zu erkennen ist (Dangas et al., 2014).

Tabelle 1: Ausgewählte Studien zum Vergleich von PCI vs. CABG bei KHK

Autor(en) und Jahr der Publikation	Anzahl der Teilnehmer	Dauer der Studie	Ergebnis
Sigwart et al. 2002	988	ca. 2 Jahre	CABG überlegen hinsichtlich niedrigerer Mortalität und seltener notwendiger Revaskularisierung (Sigwart & Stables, 2002).
Serruys et al. 2005 (ARTS)	1205	5 Jahre	kein signifikanter Unterschied bis auf erhöhte Ereignisrate bei Stenting (Serruys et al., 2005).

Serruys et al. 2009 bzw. Mohr et al. 2013 sowie Milojevic et al. 2016 (SYNTAX)	1800	5 Jahre	CABG beim untersuchten Patientenkollektiv überlegen (3-Gefäß-Erkrankung und/oder betroffener linker Hauptstamm), PCI teils (also bei niedrigem Wert im SYNTAX-Score bzw. 1-Gefäß-Erkrankung) gleichwertige Alternative (Milojevic et al., 2016; Mohr et al., 2013; Serruys et al., 2009).
Hueb et al. 2010 (MASS II)	611	ca. 10 Jahre	CABG insgesamt signifikant im Vorteil gegenüber PCI und konservativ-medikamentöser Therapie (Hueb et al., 2010).
Boudriot et al. 2011	201	12 Monate	CABG überlegen bis auf Mortalität, hierbei kein signifikanter Unterschied (Boudriot et al., 2011).
Bansilal et al. 2012 (FREEDOM)	1900	max. 5 Jahre	CABG überlegen beim Patientenkollektiv, Diabetes mellitus als Begleiterkrankung (Bansilal et al., 2012).
Ahn et al. 2011 bzw. 2015 (PRECOMBAT)	600	5 Jahre	Keine signifikanten Unterschiede zwischen CABG vs. DES (Ahn et al., 2015).
Park et al. 2015 (BEST)	880	2 Jahre	CABG überlegen bzgl. Revaskularisierungen (S. J. Park et al., 2015).
Mäkikallio et al. 2016 bzw. Holm et al. 2020 (NOBLE)	1184	max. 5 Jahre	Überlegenheit von CABG ohne signifikante Unterschiede bzgl. Mortalität (Holm et al., 2020; Mäkikallio et al., 2016).
Stone et al. 2016 (EXCEL)	1905	3 Jahre	Kein signifikanter Unterschied zwischen CABG und PCI beim Patientenkollektiv mit niedrigen bis intermediären SYNTAX-Score-Werten (Gregg W. Stone et al., 2016).

2.4.2 DES vs. BMS in nativen Koronarien

Kurz vor der Jahrtausendwende begann nun auch die Zeit der DES, welche nachfolgend Ziel von zahlreichen Vergleichsstudien mit BMS waren. Bis auf wenige Ausnahmen konnten die DES hierbei ihre klinische Überlegenheit in nativen Herzkranzgefäßen demonstrieren, jedoch bezieht sich diese Überlegenheit nicht auf die Überlebenswahrscheinlichkeit, sondern vielmehr die Zielgrößen TLR, TVR, Ereignisse im Allgemeinen und die Notwendigkeit von Interventionen, so beispielweise 2007 durch Kastrati et al. in einer großen Metaanalyse zusammenfassend dargestellt (Kastrati et al., 2007).

Tabelle 2: Ausgewählte Studien zum Vergleich von DES vs. BMS in nativen Koronarien

Autor(en) und Jahr der Publikation (Kurzname der Studie)	Anzahl der Teilnehmer	Dauer der Studie	Ergebnis
Morice et al. 2002 (RAVEL)	238	max. 58 Monate	Signifikanter Vorteil der DES bezogen auf Restenose und Revaskularisierung (Morice et al., 2002).
Moses et al. 2003 (SIRIUS)	1058	ca. 270 Tage	Signifikanter Vorteil der DES in Hinblick auf Restenose und klinische Events (Moses et al., 2003).
Grube et al. 2003 (TAXUS I)	61	max. 12 Monate	Signifikanter Vorteil der DES bezüglich Restenose, festgestellt mittels Ultraschall und Koronarangiographie (Grube et al., 2003).
Schofer et al. 2003 (E-SIRIUS)	352	mind. 9 Monate	Signifikanter Vorteil der DES in Hinblick auf Ereignisse, Restenose und TLR (Schofer et al., 2003).
Pache et al. 2005	500	mind. 12 Monate	Signifikanter Vorteil der DES bzgl. Restenose und TVR (Pache et al., 2005).
Stone et al. 2005	1156	mind. 9 Monate	Signifikanter Vorteil der DES bei deutlich niedrigerer Restenose und TLR (G. W. Stone et al., 2005).
Dawkins et al. 2005 bzw. Grube et al. 2009 (TAXUS VI)	446	max. 60 Monate	keine signifikanten Unterschiede , jedoch wohl Vorteil der DES bzgl. der TLR, Nachteil bzgl. non-TLR gegenüber BMS (Grube et al., 2009).
Serruys et al. 2010 (ARTS II)	607 bzw. 1812 (ARTS I und II)	ca. 60 Monate	Signifikanter Vorteil der DES durch deutlich weniger Ereignisse als in ARTS I Gruppe, ansonsten keine signifikanten Unterschiede; CAVE: nicht randomisiert, Vergleich mit historischem Patientenkollektiv (Serruys et al., 2010).
Stenestrand et al. 2010 (SCAAR)	7644	max. 48 Monate	Signifikant weniger Restenosen bei Verwendung von DES bei vergleichbarer Mortalität und Rate an Herzinfarkten, jedoch lediglich an Diabetes erkrankte Patienten, Datenkollektiv mittels Register erstellt (Stenestrand et al., 2010).

2.4.3 DES vs. BMS im venösen Koronararterienbypass

In der von Bhogal et al. 2018 veröffentlichten Metaanalyse zur Gegenüberstellung von randomisierten, kontrollierten Studien zum Vergleich von DES und BMS im venösen Bypass in Koronarien konnte bei einem insgesamt herangezogenen Patientenkollektiv von ca. 1700 Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Stenttypen ausfindig gemacht werden (Bhogal et al., 2018).

Problematisch ist hierbei, dass die meisten der vorliegenden Studien einen sehr kurzen Beobachtungszeitraum aufweisen, sehr kleine Patientenkollektive

eingeschlossen haben und teils zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen kommen, wie die beispielsweise durch Vermeersch et al. 2007 publizierte Studie mit darin geschilderter Befürchtung einer stark erhöhten Mortalität innerhalb der DES-Gruppe (Vermeersch et al., 2007). Es sind aber bei genauerer Betrachtung der Basalcharakteristika auch durchaus gravierende methodische Probleme, zum Beispiel bei der von Nair et al. 2011 vorgelegten Studie, zu erkennen: unterschiedliche Größe von Gruppen, gestaffelter Beginn mit dadurch ungleicher Dauer des Follow-Ups und deutliche Unterschiede im Gebrauch von Thienopyridinen lassen den sinnvollen und aussagekräftigen Vergleich kaum möglich erscheinen (Nair et al., 2011). Auch deutliche Divergenzen im Hinblick auf die Charakteristika der Läsionen, wie beispielsweise in der von Chakravarty et al. 2012 vorgestellten Studie, oder aber der unerwünschte Verlauf des Einschusses von Patienten in die Studie, wie es bei der von Jeger et al. 2016 auf dem ESC in Rom vorzeitig vorgestellten Basket-Savage Studie der Fall war, bedingen teils Probleme bei der Auswertung bzw. Verwertbarkeit der Ergebnisse (Chakravarty et al., 2012; R. Jeger, Farah, Engstrøm, & Galatius, 2016). Einzig und allein die DIVA-Studie konnte bei ausreichend großem Patientenkollekt und immerhin im Durchschnitt mit 2,5 Jahren hinreichend langem Beobachtungszeitraum herangezogen werden, jedoch ohne statistisch signifikante Unterschiede hierbei; bei ausschließlich männlichen Patienten und jüngerem Altersdurchschnitt ist die Vergleichbarkeit mit den meisten anderen vorliegenden Studien aber nur mehr bedingt gegeben (Brilakis et al., 2018).

Tabelle 3: Ausgewählte Studien zum Vergleich von DES vs. BMS in venösen Bypassgefäßen

Autor(en) und Jahr der Publikation, (Kurzname der Studie)	Anzahl der Teilnehmer	Dauer der Studie	Ergebnis
Vermeersch et al. 2006 (RRISC)	75	ca. 6 Monate	Nicht signifikanter Vorteil von DES vs. BMS bzgl. Restenose, TVR und TLR, signifikanter Vorteil von DES bezogen auf late loss, also Verengung des Durchmessers der gestenteten Region (Vermeersch et al., 2006).

Vermeersch et al. 2007 (DELAYED RRISC)	75	max. 36 Monate	Signifikant erhöhte Mortalität der mit DES versorgten Patienten (Vermeersch et al., 2007).
Jeger et al. 2009 (BASKET)	47	ca. 18 Monate	Signifikante Vorteile von DES gegenüber BMS bzgl. MACE, also Ereignisse wie Myokardinfarkt, Herztod oder TVR (R. V. Jeger et al., 2009).
Brilakis et al. 2009 bzw. 2011	80	max. 5 Jahre	Signifikanter Vorteil von DES gegenüber BMS bei TLR und Myokardinfarktrate sowie Target-vessel-failure, keine signifikanten Unterschiede bzgl. Mortalität (Brilakis et al., 2011).
Mehilli et al. 2011 (ISAR-CABG)	610	12 Monate	Signifikante Vorteile der DES bzgl. TLR und kombiniertem Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt oder TLR (Mehilli et al., 2011).
Nair et al. 2011	388	ca. 42 Monate	Keinerlei signifikante Unterschiede beider Studiengruppen, also DES vs. BMS (Nair et al., 2011).
Chakravarty et al. 2012	246	ca. 45 Monate	Signifikant niedrigere TLR-Rate bei DES , ansonsten keine signifikanten Unterschiede (Chakravarty et al., 2012).
Jeger et al. 2016 (BASKET-SAVAGE)	173	ca. 36 Monate	Studie abgebrochen bei zu geringem Recruiting, jedoch bei bisher ausgewerteten 3 Jahren Follow-Up weiterhin signifikanter Vorteil der DES gegenüber BMS bzgl. TVR, ansonsten größtenteils DES (nicht signifikant) überlegen (R. Jeger et al., 2016).
Brilakis et al. 2018 (DIVA)	597	12 - 60 Monate	DES und BMS in SVG ohne signifikanten Unterschied (Brilakis et al., 2018).
IJsselmuiden et al. 2018 (ADEPT)	57	12 Monate	Keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen (IJsselmuiden et al., 2018).

2.5 Aktuelle ESC Guidelines

2.5.1 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization 2018

Immer mehr ist der Grad an Evidenz bzgl. der Empfehlungen zur Behandlung einer KHK abhängig von vielen Begleitfaktoren wie beispielsweise klinischem Befund und Symptomen, Ejektionsfraktion, Grad der Stenose und auch Unterschieden wie Ein-Gefäß-Erkrankung bis Drei-Gefäß-Erkrankung. In den aktuellen Guidelines gibt es deswegen Sektionen zur stabilen KHK, zum NSTEMI, zum STEMI, zur Lage bei Patienten mit Diabetes mellitus, Nierenversagen oder eben auch zur sog. Repeat-Revascularisation, also der erneuten Reperfusion nach PCI und/oder CABG in der Vorgeschichte (Franz-Josef Neumann et al., 2018). Zur weiteren Einschätzung dient bei der Beurteilung auch der SYNTAX-Score, der hier kurz erläutert werden soll (Sianos et al., 2005):

Der SYNTAX-Score dient der möglichst objektiven und vergleichbaren Einstufung der Komplexität der koronaren Herzkrankheit, welcher durch Systematisierung der Gefäße jeweils beim Rechts- und Linksversorgertyp das Ausmaß der Erkrankung angeben soll. Dies hilft seit Jahren nicht nur zur besseren Vergleichbarkeit von Patientenkollektiven in medizinischen Studien, sondern auch zur Sicherstellung einer optimalen klinischen Versorgung und Einschätzung des klinischen Outcome. Der Wert berechnet sich aus der Lage der Engstellen, den anatomischen Gegebenheiten wie Winkel und Verzweigung sowie des Verschlussgrads der betroffenen Stellen (Sianos et al., 2005).

Es lassen sich hierbei folgende Empfehlungen zusammenfassen: bei symptomatischer, stabiler KHK ist CABG dann vorzuziehen, wenn der linke Hauptstamm betroffen ist und der SYNTAX-Score über 22 liegt. Auch ist bei Dreigefäß-Erkrankung ohne Diabetes und mit SYNTAX-Score > 22 sowie generell bei Dreigefäß-Erkrankung und Diabetes die operative Versorgung gemäß Empfehlungen im Vorteil (Franz-Josef Neumann et al., 2018). Lediglich bei Ein- und Zweigefäß-Erkrankung ohne proximale LAD-Stenose gilt die Empfehlung, vorrangig eine PCI durchzuführen (Franz-Josef Neumann et al., 2018). Bei Dreigefäß-Erkrankungen ohne Diabetes mellitus und mit SYNTAX-Score Wert < 22 sowie bei betroffenem linkem Hauptstamm und SYNTAX-Score < 22 machen die

Leitlinien bzgl. des Evidenzgrades keinen Unterschied zwischen PCI und CABG; hierbei lässt sich auch eine Abstufung des Empfehlungsgrads bei intermediärem Wert des SYNTAX-Score ($> 22 < 33$) bei der Gegenüberstellung von operativer vs. interventioneller Methode feststellen (Franz-Josef Neumann et al., 2018). Für die Durchführung einer PCI statt CABG sprechen zudem anatomische Gegebenheiten wie Brustwanddeformitäten, ein hoher Grad an Kalzifikation der Aorta, hohes Alter, einer anschließenden Rehabilitation entgegenstehende Bedingungen wie eingeschränkte Mobilität und zusätzlich schwere körperliche Komorbiditäten, welche eine operative Versorgung deutlich erschweren (Franz-Josef Neumann et al., 2018). In allen anderen Fällen gilt die Bypass-OP als hinsichtlich des Outcomes gleichwertig und besitzt gemäß aktueller ESC-Guidelines denselben Empfehlungsgrad (Franz-Josef Neumann et al., 2018). Zu guter Letzt ist noch eine Kontraindikation für eine DAPT als CABG favorisierender Faktor anzuführen (Franz-Josef Neumann et al., 2018). Die dargelegten Empfehlungen gelten ebenso bei stabilisierten Patienten mit akutem Koronarsyndrom und NSTEMI, bei STEMI-Patienten jedoch nur, falls Lyse und PCI kontraindiziert sind (Franz-Josef Neumann et al., 2018). Spannend bleibt nun, ob der neben angiographischen und anatomischen Gegebenheiten auch klinische Symptomatik einbeziehende SYNTAX-Score II, welcher 2013 von Farooq et al. vorgestellt wurde, eine maßgebliche und evtl. auch bessere Alternative zur Entscheidung für das optimale Revaskularisations-Procedere sein wird, also die Wahl zwischen CABG und PCI, erleichtern kann (Farooq et al., 2013).

Im Folgenden soll es aber insbesondere um Strategien bei erneut notwendiger Reperfusion gehen, welche beispielsweise bereits erfolgte PCI oder CABG in der Vergangenheit mit nun erneuter Symptomatik im Sinne einer stabilen KHK durch Restenose des Stents oder de-novo-Stenose des Bypassgefäßes mit sich bringen (Franz-Josef Neumann et al., 2018). Besonders im Hinblick auf die Empfehlungen zur Revaskularisierung bei Restenose, also im Einzelnen bei Graft Failure oder bei in-stent-Restenose, ist den Leitlinien teils keine hochgradige Evidenz zu entnehmen: die Wahl der PCI als präferierte Methode auch beim sog. late graft failure des Koronararterienbypasses gilt somit zwar als Empfehlung, es handelt sich hierbei aber um Empfehlungsgrad IIa bei Evidenzgrad C (Franz-Josef Neumann et al., 2018). Dies liegt wohl unter anderem auch daran, dass aktuell nur eine Studie als bzgl. der Überlegenheit von DES gegenüber BMS im venösen Koronararterienbypass aussagekräftig genug eingeschätzt wurde, und zwar die genannte und der

vorliegenden Arbeit zugrundeliegende ISAR-CABG Studie bzw. deren 5-Jahres-Follow-Up (Franz-Josef Neumann et al., 2018). Bisher, d.h. laut den letzten Leitlinien von 2014, war die Überlegenheit von DES im venösen Koronararterienbypass als Empfehlungsgrad I bei Evidenzgrad A angegeben worden (Kohl et al., 2014). Letztlich spricht diese deutlich vorsichtigere Einschätzung bzw. Empfehlung der Leitlinien für eine deutlich differenziertere Betrachtung des Sachverhalts, die nun eben auch Daten über einen längeren Zeitraum berücksichtigt.

2.5.2 ESC/EACTS update on dual antiplatelet therapy 2017

Gemäß den aktuellen ESC Leitlinien von 2017 ist die Empfehlung hinsichtlich der Länge und der Art der DAPT nach PCI davon abhängig, ob ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht und ob klinisch ein akutes Koronarsyndrom oder eine stabile Angina Pectoris vorliegt (Valgimigli et al., 2018). Die Neuerung im Vergleich zu den davor gültigen Leitlinien besteht vor allem darin, dass keine Unterscheidung mehr zwischen BMS und DES besteht, welche bis dahin teils auch eine Rolle bei der Entscheidungsfindung für den passenden Stent spielte und für BMS nur 14 Tage notwendige DAPT angab (F.-J. Neumann et al., 2018). Auch die Kontraindikation einer DAPT, beispielsweise ein stattgehabter hämorrhagischer Schlaganfall in der Anamnese, war somit als Grund für die Verwendung von BMS früher denkbar. Jedoch haben besonders die Studien LEADERS-FREE und ZEUS zeigen können, dass DES auch in solchen Fällen in nativen Koronararterien überlegen sind und besonders auch bei kurzer DAPT von nur einem Monat klinisch die bessere Wahl sind, allerdings bei einer Beobachtungszeit von nur ca. einem Jahr (F.-J. Neumann et al., 2018; Urban et al., 2015; Valgimigli et al., 2015). Um die Dauer der DAPT entsprechend anzupassen wird nun gemäß der aktuellen Guidelines vor allem ein hohes Blutungsrisiko, definiert beispielsweise als PRECISE-DAPT-Score ≥ 25 , als einschränkender Faktor hinzugezogen, welcher die Empfehlung bzgl. der Dauer der DAPT bei der instabilen KHK von 12 auf 6 Monate reduziert und im Falle der stabilen KHK von 6 auf 3 Monate respektive 1 Monat (Costa et al., 2017; Valgimigli et al., 2018). Hinsichtlich des geeigneten Medikaments ist laut Leitlinien Ticagrelor oder Prasugrel dann vorzuziehen, wenn eine instabile KHK, jedoch keine Kontraindikation hierfür vorliegt (Valgimigli et al., 2018).

3. Zielsetzung der Arbeit

Nachdem bereits im Kapitel zum Medizinischen Hintergrund und durch den hergestellten Kontext der Entwicklung der interventionellen Kardiologie im zweiten Kapitel der vorliegenden Arbeit deutlich wurde, welche Bedeutung die möglichst adäquate medizinische Versorgung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat, soll hier nochmal kurz erläutert werden, was genau in der vorliegenden Arbeit untersucht werden soll und mit welcher Zielsetzung.

Ca. 5-10% der der Stents werden in venösen Bypassgrafts verwendet, was die Frage nach der Wahl des klinisch-überlegenen Stentdesigns aufwirft (Brilakis et al., 2010). Die Frage kann aufgrund eines Mangels an ausreichend lange verlaufenden und ausreichend große Patientenkollektive einschließenden, randomisierten kontrollierten Studien bisher nicht hinreichend beantwortet werden (siehe Kapitel 2.4.3). Die ESC-Leitlinien von 2014 wurden im Jahr 2018 entsprechend dahingehend verändert, dass statt einem Empfehlungsgrad I bei Evidenzgrad A nun mit Empfehlungsgrad IIa und Evidenzgrad C die Wahl von DES in entsprechenden venösen Bypassgrafts vorgeschlagen wird (Kohl et al., 2014; Franz-Josef Neumann et al., 2018). Der Vergleich von BMS mit verschiedenen Untergruppen von DES und einer ausreichend großen Anzahl von Studienteilnehmern soll bei Follow-Up bis max. ca. fünf Jahre nach Studienbeginn also durchleuchten, ob der nach ca. einem Jahr gesehene klinische Vorteil diverser anderer Studien bestätigt werden kann bzw. die recht unterschiedlich ausfallenden Ergebnisse von bisherigen Studien mit ausreichend langem Follow-Up oder hinreichend großem Patientenkollektiv kritisch hinterfragen. Hiermit soll letztendlich eine direkte klinische Empfehlung abgegeben werden, welche bei genannter Zahl von bis einem Zehntel aller Stentss durchaus von Relevanz ist.

4. Methodisches Vorgehen

4.1 Studienprotokoll

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Post-hoc-Analyse der prospektiven, randomisierten, kontrollierten, verblindeten und multizentrischen Open-Label-Überlegenheitsstudie "Drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein graft lesions (ISAR-CABG): a randomised controlled superiority trial" (Mehilli et al., 2011). Im Folgenden soll ausgehend vom ursprünglichen Studienprotokoll das Studiendesign der Intention-to-treat-Analyse ISAR-CABG, im Übrigen identisch mit demjenigen der vorliegenden Arbeit, näher beleuchtet werden.

4.1.1 Untersuchte Stents

Folgende DES fanden in der Studie Anwendung:

- **Taxus** stent: permanent polymer paclitaxel-eluting Stent (Boston Scientific)
- **Cypher** stent: permanent polymer sirolimus-eluting Stent (Cordis, Johnson&Johnson)
- **Yukon** stent: biodegradable polymer sirolimus-eluting Stent (bare metal stent backbone, Translumina).

Unter den BMS wurden folgende Modelle angewendet:

- **MULTILINK Vision** stent (Abbott Vascular)
- **Driver** stent (Medtronic)
- **Yukon** stent (Translumina)

4.1.2 Studienzentren

An der Studie waren folgende Studienzentren beteiligt:

- Deutsches Herzzentrum München, Klinik an der Technischen Universität München, Deutschland
- 1. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Deutschland
- Medizinische Klinik 3, Helios Kliniken Wuppertal, Wuppertal, Deutschland
- Herzzentrum der Segeberger Kliniken, Bad Segeberg, Deutschland
- Herz-Zentrum, Bad Krozingen, Deutschland.

4.1.3 Studienpopulation

In einem Zeitrahmen von November 2007 bis Februar 2010 wurden insgesamt 610 Patienten randomisiert. Die Patienten zeigten spontan auftretende oder induzierbare Symptome einer myokardialen Ischämie bei gleichzeitiger De-novo-Stenose von über 50% in venösen Bypässen der Vena saphena magna am Herzen. Nach Indikationsstellung und Einwilligung erfolgte umgehend die Randomisierung in einen der zwei Studienarme mit Hilfe von undurchsichtig verschlossenen Briefumschlägen, die einen Computer-generierten Code enthielten. Somit wurden 307 Patienten mit PCI und BMS behandelt und 303 Patienten mit PCI und DES. Die genaue Zuteilung des verwendeten Stents erfolgte nach dem 3:1:1:1 Schema, sprich erhielten jeweils ein Drittel der DES Patienten Stents der Modelle **Taxus**, **Cypher** und **Yukon**, letzterer in Form eines biodegradable polymer Sirolimus-eluting Stents, siehe Abbildung 7. Insgesamt erhielten 224 Pat. der DES-Gruppe und 214 Pat. der BMS-Gruppe nach ca. 6-8 Monaten ein koronarangiographisches Follow-Up, in der Summe schlossen 560 PatientInnen das gesamte Studien-Follow-Up nach ca. 60 Monaten ab.

Einschlusskriterien:

- Alter über 18 Jahre
- Ischämie-Symptome oder Nachweis einer myokardialen Ischämie
- de-novo-Stenose von über 50% eines SVG

Ausschlusskriterien:

- kardiogener Schock
- maligne Erkrankung
- jegliche andere Erkrankung mit einer Lebenserwartung von unter 12 Monaten
- bekannte Allergie auf Paclitaxel oder Sirolimus
- Gründe jeglicher Art, warum Clopidogrel nicht für mindestens 6 Monate eingenommen werden kann
- geplante, vermutete oder bereits bestehende Schwangerschaft
- vorheriger Einschluss in die Studie

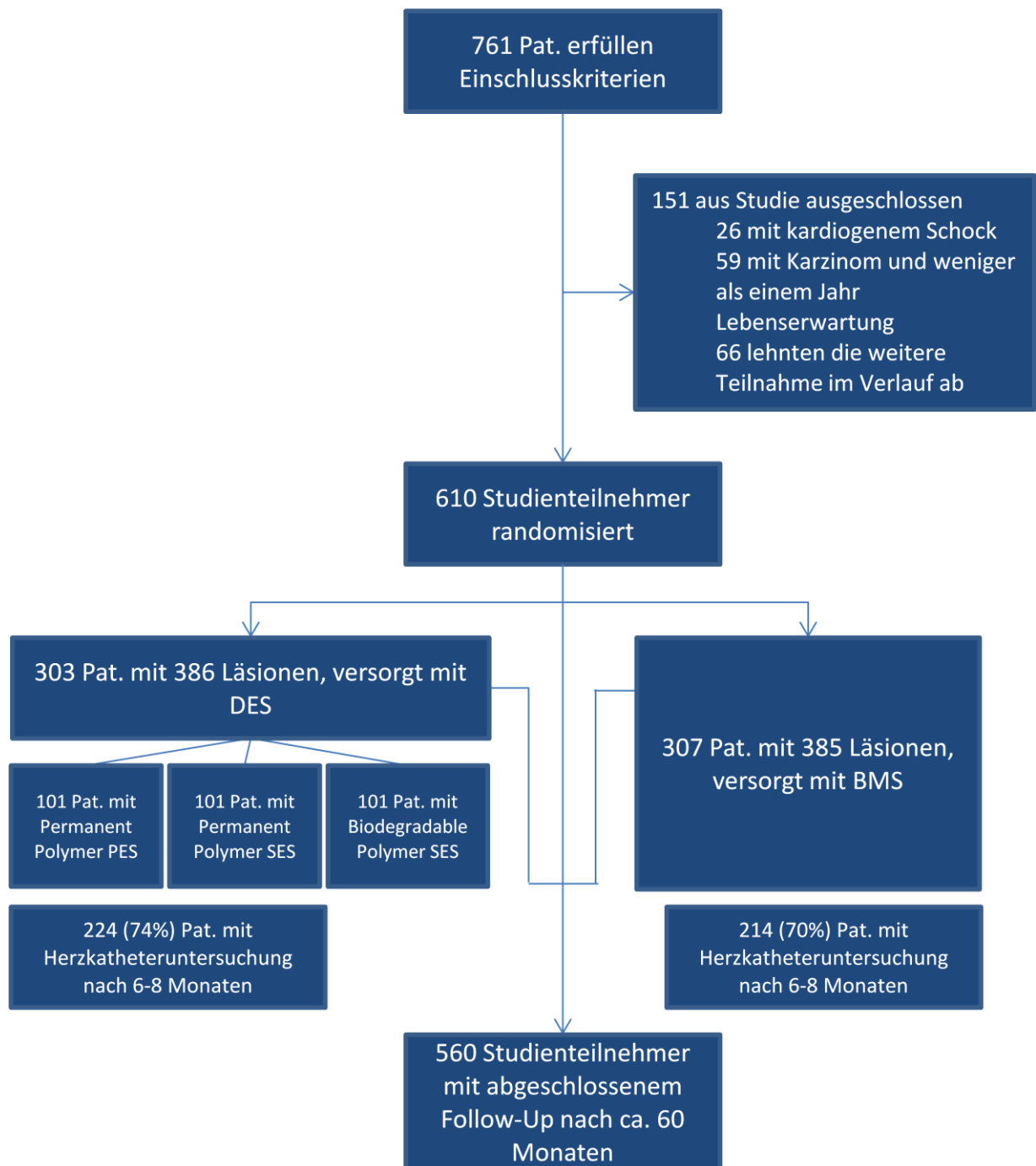


Abbildung 7: Studienprofil

4.1.4 Endpunkte

Es wird zwischen folgenden relevanten Endpunkten unterschieden:

Primärer Endpunkt: Kombiniertes Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und TLR.

Sekundäre Endpunkte:

- Tod jeglicher Ursache

- Tod kardialer Ursache
- Myokardinfarkt
- definitive oder wahrscheinliche Stentthrombose nach ARC-Kriterien (s.u.)
- Ischämie-bedingte Ziel-Läsion-Revaskularisierung

4.1.5 Wichtige Definitionen

- Stentthrombose gemäß der Klassifikation nach ARC Kriterien (Cutlip et al., 2007):
 - Definition nach Zeit: **akute** Stentthrombose bis 24 h nach dem Eingriff, **frühe** Stentthrombose bei Manifestation innerhalb von 30 Tagen nach Intervention, zwischen Tag 30 und 1 Jahr nach Intervention **späte** Stentthrombose, **sehr** **späte** Stentthrombose bei Auftreten später als nach 1 Jahr nach Intervention
 - Wahrscheinlichkeit des Vorliegens: **definitives** Vorliegen einer Stentthrombose bei angiographischem Nachweis und gleichzeitig vorliegender entsprechender klinischer Symptomatik, z.B. mit EKG-Veränderungen oder Ischämiesymptomatik oder Nachweis in pathologischer Untersuchung, **wahrscheinliches** Vorliegen bei Myokardinfarkt im Zielgefäßbereich oder Tod unklarer Ursache innerhalb von 30 Tagen nach Intervention
- Akutes Koronarsyndrom (ACS): instabile Angina pectoris, NSTEMI, STEMI, früherer Myokardinfarkt, vor kurzem stattgehabter Myokardinfarkt, (Re-) Myokardinfarkt assoziiert mit Prozedur (innerhalb von 24h nach PCI), Q-Wellen-Myokardinfarkt bzw. Myokardinfarkt ohne Q-Wellen, im Rahmen der Studie auch: Bypass-assoziiertes Myokardinfarkt innerhalb von 24h nach Bypass-OP (T. H. Dill, Ch. W.; Brandt, R., 2012).
- Stabile Angina pectoris: Beschwerden werden ausgelöst durch körperliche oder seelische Belastung, Sistieren der Beschwerden ca. 5 Minuten nach Gabe von Nitroglycerin oder maximal nach 20 Minuten in Ruhe (T. H. Dill, Ch. W., 2012).
- Ziel-Läsion-Revaskularisierung (TLR) und Ziel-Gefäß-Revaskularisierung (TVR): Es gilt zu unterscheiden zwischen der erneuten Koronarintervention bei Ischämie eines Gefäßes, hier also einer von drei epikardialen Koronararterien bzw. im Speziellen des aortokoronaren Bypasses, welcher die Zielläsion enthält (= Zielgefäßrevaskularisation = TVR) und der erneuten Revaskularisation der zuvor bereits intervenierten Läsion des Gefäßes (= TLR) aufgrund von wiederholter Ischämie.

- SVG Degeneration score: Graduierungssystem zur Einteilung verschiedener Grade an Degeneration im venösen Koronararterienbypass; sind <25% des Segments auf voller Länge betroffen, so entspricht dies Grad 0, entsprechend 26-50% betroffen: Grad 1, 51-75%: Grad 2, >75%: Grad 3 (Coolong et al., 2008).
- TIMI-flow: der TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) Grade flow ist ein System zur graduierten Abstufung der Perfusion einer Koronararterie. Man unterscheidet zwischen Grad 0 (keine Perfusion), 1, 2 und 3 (normale Perfusion) (Chesebro et al., 1987; Sarkar & Lee, 2020); siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: TIMI Grade Flow Erläuterung (Simunovic, 2014)

Grad	Flussverhalten	Beschreibung
0	Keine Perfusion	Kein anterograder Fluss distal des Verschluss
1	Penetration ohne Perfusion	Kontrastmittel lässt sich distal der Stenose darstellen, füllt jedoch nicht das gesamte Gebiet des Gefäßes aus
2	Partielle Perfusion	Kontrastmittel füllt das gesamte Gefäß distal der Stenose aus, An- und Abstrom sind jedoch verzögert
3	Komplette Perfusion	Anterograder Fluss ist distal der Stenose genau so schnell wie proximal der Stenose

4.2 Statistische Auswertungen

Metrische Daten wurden als Median (25.-75. Perzentile) oder Mittelwert (\pm Standardabweichung bzw. SD), kategorische Daten in Form von Verhältnissen (%) und Grafen wiedergegeben. Die Normalverteilung bzgl. der gegebenen Daten konnte entsprechend mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft werden. Unterschiede der Gruppen bzgl. der Patienten- und Läsionsdaten wurden entsprechend der Gruppengröße mit dem t-Test, dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test oder aber dem Fisher-Yates-Test auf Signifikanz überprüft. Hazard Ratios wurden mit Cox-Regressionsmodellen berechnet, mit der Kaplan-Meier-Methode wurde das Überleben bzw. die kumulative Inzidenz der genannten Endpunkte untersucht und schließlich graphisch darstellbar gemacht. In denjenigen Fällen, in denen Cox-Regressionsmodelle angewendet wurden, erfolgte die Überprüfung der Annahmen und Ergebnisse mittels der Techniken von Grambsch und Therneau (Grambsch & Therneau, 1994). Die Statistik-Software S-Plus, Version 4.5 (S-PLUS; Insightful Corp., Seattle, WA, USA) wurde für die Berechnungen benutzt. Alle Analysen erfolgten im Sinne der „Intention to treat“, wobei auch alle randomisierten Patienten

eingeschlossen wurden, ohne Ausschluss aus der Studie, falls sie die Follow-Ups im Verlauf ablehnten (Alshurafa, Briel, & Akl, 2012; Hollis & Campbell, 1999).

4.3 Prozedurales Vorgehen

Allen Patienten gemeinsam ist das initiale Loading mit 600 mg Clopidogrel p.o. mindestens 2 h vor der Intervention sowie die intravenöse Gabe von 500 mg Acetylsalicylsäure, bis zu 140U/kg Körpergewicht an Heparin oder 0.75mg/kg Körpergewicht Bivalirudin vor der Intervention sowie 1.75mg/kg Körpergewicht Bivalirudin pro Stunde während der Intervention. Während der Intervention wurden bei ca. 4% der Patienten sog. embolic protection devices verwendet, intravaskuläre Ultraschallaufnahmen erfolgten in keinem Fall (Colleran et al., 2018). Die anschließende Gabe von Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitoren geschah verblindet. Nach der Intervention wurde vorübergehend täglich 200 mg Acetylsalicylsäure p.o., die ersten 3 Tage 150 mg Clopidogrel p.o. und im Anschluss 75 mg Clopidogrel p.o. verordnet. Über die Dauer der weiteren Gabe von Clopidogrel neben Acetylsalicylsäure entschied letztlich die Zugehörigkeit zur entsprechenden Studiengruppe, da BMS-Patienten für 14 Tage und DES Patienten für mindestens 6 Monate Duale Plättchenhemmung erhielten, gemäß der damaligen Leitlinien (siehe Kapitel 2.5.2). Innerhalb der ersten 24 Stunden erfolgte alle 8 Stunden eine Laborkontrolle, besonders bezüglich der Herzenzyme, danach täglich. Ebenfalls jeden Tag wurde ein EKG der Patienten aufgezeichnet, eine Entlassung war frühestens 48 h nach dem Eingriff möglich.

Im Anschluss an die Intervention wurden die PatientInnen nach einem Monat und nach 12 Monaten erneut klinisch untersucht, eine Herzkatheteruntersuchung erfolgte ca. 6-8 Monate nach Intervention, insgesamt bei 72% bzw. 438 PatientInnen (Mehilli et al., 2011). Des Weiteren fanden danach in unregelmäßigen Abständen, idealerweise mindestens einmal jährlich, telefonische bzw. schriftliche Follow-Ups durch den Urheber dieser Arbeit statt.

4.4 Datenerhebung und Datenverarbeitung

Sofern entsprechend relevante Symptomatik eruiert werden konnte, wurde den Studienteilnehmern das Aufsuchen der betreuenden ambulanten bzw. stationären

kardiologischen Versorgung dringend nahegelegt. Im Nachgang wurden soweit möglich sowohl bei diesen PatientInnen als auch bei denjenigen, die bereits initial von der Vorstellung in medizinischen Einrichtungen berichtet hatten, entsprechende Entbindungen von der ärztlichen Schweigepflicht und im Anschluss die jeweiligen Befunde eingeholt und entsprechend ausgewertet. Auch bei zwischenzeitlich verstorbenen PatientInnen wurde mittels Kontaktherstellung zu in früheren Aufzeichnungen angegebenen Kontaktdaten von Angehörigen versucht, entsprechende Daten einzuholen sofern dies möglich und ethisch vertretbar war. Die Daten, welche über telefonische oder schriftlich-postalische Kontaktaufnahme mit den bereits in die Studie eingeschlossenen Patienten durch gezielte Nachfrage nach den relevanten Endpunkten, aktuellen Beschwerden und Krankenhausaufenthalten bzw. medizinischen Behandlungen in der Zwischenzeit gewonnen wurden, konnten in eine digitale Datenplattform eingegeben werden. Sollten relevante Ereignisse aufgetreten sein, erfolgte wie bereits beschrieben nach Erlangung des Einverständnisses der Studienteilnehmer die Anforderung und Einholung der jeweiligen Dokumente wie beispielsweise Befunde oder Arztbriefe von den in Frage kommenden medizinischen Einrichtungen. Sofern möglich konnten in einigen Fällen auch Videoaufzeichnungen von Herzkatheteruntersuchungen und andere wichtige Berichte eingepflegt werden. Die Ereignisse wurden von gegenüber den Behandlungsgruppen verblindeten Fachkräften entsprechend klassifiziert und beurteilt. Die Angiogramme wurden von zwei unabhängigen, erfahrenen und mit den Behandlungsgruppen nicht vertrauten Mitarbeitern des Angiographischen Labors des ISAR-Research Center des Deutschen Herzzentrums München ausgewertet.

5. Ergebnisse

5.1 Basalcharakteristika

In den beiden randomisierten Gruppen (BMS vs. DES) bestand eine gleichmäßige Verteilung der Basalcharakteristika bezüglich der Patienteneigenschaften, d.h. vor allem bezogen auf das Alter der PatientInnen und der Bypassgefäße, die Geschlechterverteilung, verschiedene Komorbiditäten und die Schwere der Erkrankung, siehe Tabelle 5.

Tabelle 5: Basalcharakteristika: Patientendaten

	DES-Gruppe	BMS-Gruppe
PatientInnen	n = 303	n = 307
Alter in Jahren	71,4 ± 9,0	71,5 ± 9,3
Weibliches Geschlecht (%)	40 (13%)	48 (16%)
Diabetes mellitus (%)	111 (37%)	107 (35%)
Hypertonus	216 (71%)	223 (73%)
Hyperlipidämie	268 (88%)	264 (86%)
Raucher	25 (8%)	18 (6%)
Vorheriger Myokardinfarkt	170 (56%)	168 (55%)
Klinik:		
Instabile Angina pectoris	115 (38%)	124 (40%)
Stabile Angina pectoris	188 (62%)	183 (60%)
Anzahl der erkrankten Gefäße:		
1-Gefäß-KHK	3 (1%)	5 (2%)
2-Gefäß-KHK	12 (4%)	18 (6%)
3-Gefäß-KHK	288 (95%)	284 (93%)
Alter des SVG in Jahren	13,4 ± 5,6	13,7 ± 5,2
Serum-Kreatinin in µmol/l	106,1 ± 62,8	103,4 ± 46,0
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion in %	49,2 ± 12,2	49,5 ± 13,8
Behandlung multipler Läsionen	69 (22,5 %)	74 (24,4%)

Außerdem konnte eine gleichmäßige Verteilung hinsichtlich der Eigenschaften der verschiedenen Läsionen der Gefäße mitsamt Lokalisation, Score-Wert verschiedener herangezogener Vergleichs-Scores und verschiedener anderer Parameter nachgewiesen werden, was wiederum in Tabelle 6 ersichtlich ist.

Tabelle 6: Basalcharakteristika: Läsionen

	DES-Gruppe	BMS-Gruppe
Läsionen	n = 386	n = 385
Zielgefäß		
LAD	123 (32%)	118 (31%)
RCX	134 (35%)	140 (36%)
RCA	129 (33%)	127 (33%)
Lokalisation der Stenose		
Aorten Anastomose	60 (16%)	71 (18%)
Koronar Anastomose	47 (12%)	39 (10%)
Proximal	101 (26%)	90 (23%)
Medial	108 (28%)	98 (25%)
Distal	56 (15%)	65 (17%)
Diffus	14 (4%)	22 (6%)
Degeneration score		
0	139 (36%)	130 (34%)
1	100 (26%)	106 (28%)
2	77 (20%)	76 (20%)
3	70 (18%)	73 (19%)
TIMI-flow vor Prozedur		
0	20 (5%)	20 (5%)
1	11 (3%)	17 (4%)
2	65 (17%)	66 (17%)
3	290 (75%)	282 (73%)
TIMI-flow nach Prozedur		
0	1 (< 1%)	6 (2%)
1	0 (0%)	3 (1%)
2	25 (6%)	27 (7%)
3	360 (93%)	349 (91%)
Durchmesser des betroffenen Gefäßes in mm	3,36 ± 0,68	3,38 ± 0,73
Länge der Läsion in mm	15,1 ± 10,2	14,3 ± 9,8
Läsion prädilatiert	227 (65,0 %)	232 (63,2%)
Durchmesser der Stenose vor Prozedur in %	65,3 ± 14,8	64,6 ± 16,1
Maximaler Ballon-Durchmesser in mm	3,65 ± 0,64	3,72 ± 0,76
Maximaler Ballon-Druck in mmHG	15,0 ± 3,6	15,3 ± 3,8
Durchmesser der Stenose nach der Prozedur in %	11,4 ± 7,4	10,6 ± 13,1
Länge des gestenteten Segments in mm	26,8 ± 15,4	27,5 ± 13,4

5.2 Ergebnisse nach einem Jahr

Zur erneuten Gegenüberstellung sollen hier kurz die Ergebnisse nach einem Jahr vorangestellt werden. Bei den in der Studie ISAR-CABG vorgestellten Ergebnissen zeigten sich bei Betrachtung der Revaskularisierung der Zielläsion (TLR) deutliche, signifikante Unterschiede bzgl. der beiden Studiengruppen: während in der DES-Gruppe 7% der Patienten im Beobachtungszeitraum der 12 Monate eine Zielläsionsrevaskularisierung erhielten, war der Prozentsatz in der BMS-Gruppe mit 13% beinahe doppelt so hoch, sprich waren bei einer Hazard Ratio von 0,49 und einem 95%-Konfidenzintervall von 0,28-0,86 nach 12 Monaten 19 PatientInnen der DES-Gruppe und 37 der BMS-Gruppe betroffen (Mehilli et al., 2011). Auch der kombinierte Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt oder TLR zeigt bei einer Hazard Ratio von 0,64 und einem 95%-Konfidenzintervall von 0,44-0,94 einen signifikanten Unterschied zum Vorteil der DES, scheinbar maßgeblich durch die Unterschiede bzgl. der Zielläsionsrevaskularisierung bedingt (Mehilli et al., 2011). Im Detail sind es nach 12 Monaten also 66 bzw. 22% der BMS-PatientInnen vs. 44 bzw. 15 % der DES-PatientInnen mit eingetroffenem kombinierten Endpunkt (Mehilli et al., 2011).

Insgesamt zeichnen die Daten der ISAR-CABG Studie also einen klaren Vorteil der DES gegenüber den BMS im venösen koronararteriellen Bypass ab, jedoch nicht bezüglich der Mortalität oder der kombinierten Häufigkeit von Myokardinfarkt und Tod der Patienten. In der Subgruppenanalyse des kombinierten Endpunkts aus Tod, Myokardinfarkt und TLR lassen sich im Übrigen signifikante Vorteile von DES bei PatientInnen mit einem Durchschnittsalter von mehr als 73,2 Jahren, mit Diabetes mellitus und mit einem SVG Degeneration Score > 1 erkennen, gering ausgeprägt auch bei männlichem Geschlecht (Mehilli et al., 2011).

5.3 Ergebnisse nach fünf Jahren

Wie bereits geschildert benötigt es für die Beurteilung der klinischen Überlegenheit von Medikamenten und Devices mitunter besonders auch der Langzeiterprobung. So war auch hinsichtlich der Überlegenheit der DES gegenüber BMS im venösen koronararteriellen Bypass eine Erweiterung des Follow-Up der Studie auf insgesamt mindestens 5 Jahre notwendig, um besonders unter Berücksichtigung bereits

erfolgter und publizierter Studien auch im internationalen Vergleich bisher nicht vergleichbare neue Informationen zu gewinnen.

Erneut zeigten sich bei Betrachtung der Basalcharakteristika bzgl. der Läsion und des Procedere keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen, auch die Einnahme von Statinen war bei Entlassung aus der Klinik nach Intervention mit knapp über 92% der PatientInnen beider Studiengruppen statistisch ausgewogen verteilt (Colleran et al., 2018). Das nach 5 Jahren durchgeführte Follow-Up konnte mit Ausnahme von 50 PatientInnen bei allen überlebenden Studienteilnehmern durchgeführt werden, wobei der mittlere Beobachtungszeitraum bei denjenigen mit inkomplettem Follow-Up ca. 1,1 Jahre betrug, gemittelt als Median der durchschnittlichen 0,7-2,6 Jahre (Colleran et al., 2018).

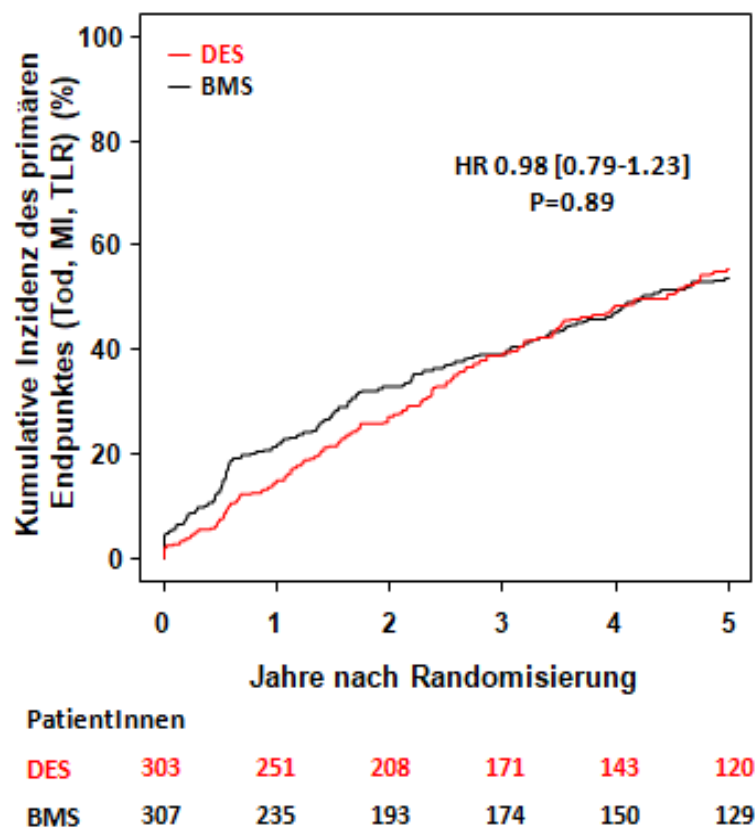


Abbildung 8: Kumulative Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt und TLR (Colleran et al., 2018).

Der primäre Endpunkt, also der kombinierte Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und Revaskularisierung der Zielläsion (TLR) trat gemäß Abbildung 8 bei einer Hazard Ratio von 0,98 und einem 95%-Konfidenzintervall von 0,79-1,23 bei 159 mit DES behandelten und 157 mit BMS behandelten PatientInnen auf (Colleran et al., 2018). Der kombinierte Endpunkt aus Tod und Myokardinfarkt konnte bei 32,8% bzw. 93

Studienteilnehmern mit medikamentenfreisetzendem Stent und bei 36,6 % bzw. 108 PatientInnen mit BMS erfasst werden, die Hazard Ratio lag dabei bei 0,85 und das 95%-Konfidenzintervall von 0,64-1,12, wie in Abbildung 9 zu sehen ist (Colleran et al., 2018).

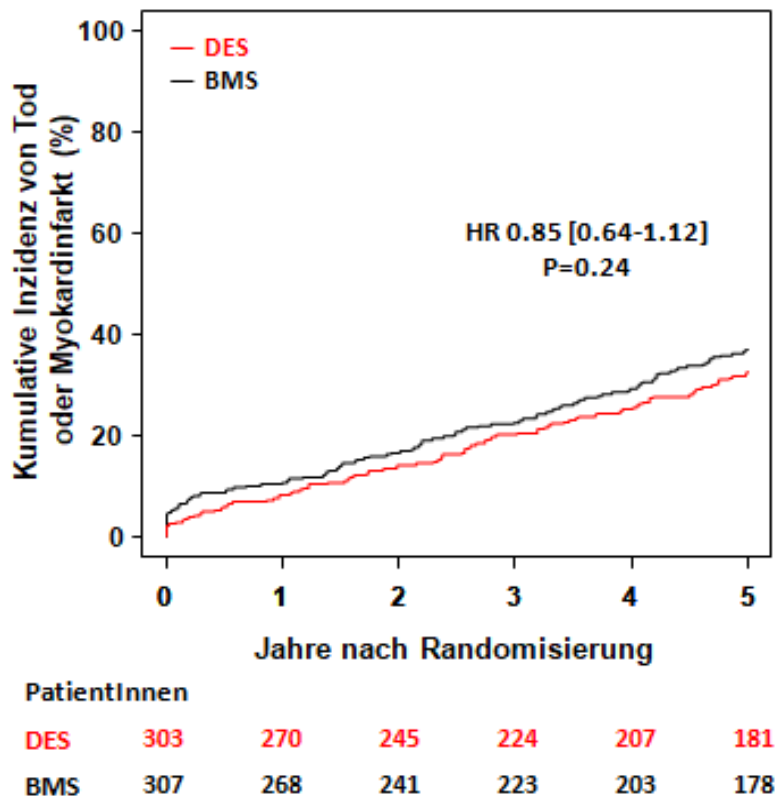


Abbildung 9: Kumulative Inzidenz von Tod und Myokardinfarkt (Colleran et al., 2018)

Nach 5 Jahren war eine Revaskularisierung der Zielläsion gemäß Abbildung 10 A bei 84 PatientInnen respektive 33,1% der DES-Gruppe und 69 Studienteilnehmern oder 25,5% der BMS-Gruppe notwendig geworden bei einer Hazard Ratio von 1,2 und einem 95%-Konfidenzintervall von 0,87 bis 1,64 (Colleran et al., 2018). Dies zeigt einen deutlichen Unterschied der Daten im Vergleich zur Auswertung nach einem Jahr, was besonders in der durchgeführten Landmark-Analyse mit Unterscheidung des Zeitraums bis 1 Jahr nach Intervention und zwischen 1 und 5 Jahren nach Intervention deutlich wird: während die TLR als Endpunkt nach einem Jahr bei beinahe doppelt so vielen PatientInnen mit BMS im Vergleich zur DES Gruppe eintrat (s.o.), so waren in einem konkreten Zeitraum von 1 bis 5 Jahren genau umgekehrt beinahe doppelt so viele Studienteilnehmer mit DES betroffen, was sich bei einer Hazard Ratio von 2,02 und einem 95%-Konfidenzintervall von 1,32-3,08 und einem

p-Wert von ca. 0,001 auch als statistisch signifikant erwies, siehe Abbildung 10 B (Colleran et al., 2018).

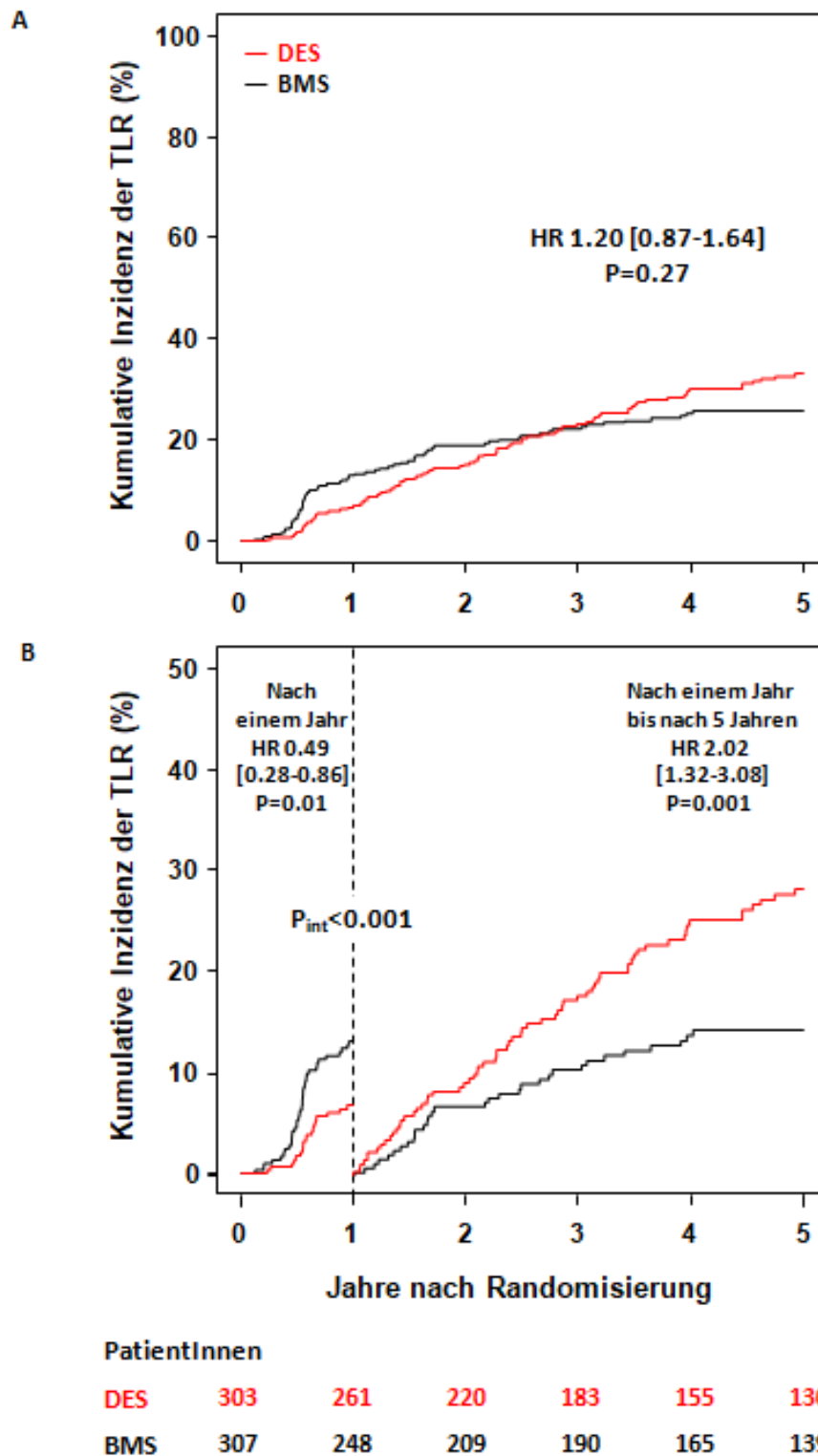


Abbildung 10: Kumulative Inzidenz der TLR nach 5 Jahren mit Landmark-Analyse (Colleran et al., 2018)

Betrachtet man die verschiedenen Typen von DES, so konnten nach 5 Jahren keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, was Tabelle 8 näher veranschaulicht

(Colleran et al., 2018). Verglichen werden hier erneut die bereits vorgestellten Modelle der verwendeten DES, bestehend aus zwei mit permanentem Polymer ausgestatteten Modellen, die jeweils entweder Sirolimus oder Paclitaxel abgeben und schließlich dem ebenfalls mit Sirolimus arbeitendem Modell mit biodegradabilem Polymer als Trägersubstanz (Colleran et al., 2018).

Tabelle 7: Ergebnisse nach 5 Jahren in Abhängigkeit vom verwendeten DES-Typ (Colleran et al., 2018)

	Permanent Polymer PES (n=101)	Permanent Polymer SES (n=101)	Biodegradable Polymer SES (n=101)	p-Wert
Tod	20 (21,2%)	26 (27,4%)	32 (34,0%)	0,16
Tod kardialer Ursache	12 (13,4%)	15 (17,0%)	21 (24,5%)	0,19
Myokardinfarkt	9 (9,9%)	7 (8,0%)	6 (6,6%)	0,76
Definitive Stentthrombose	1 (1,1%)	3 (3,9%)	1 (1,1%)	0,45
TLR	27 (31,3%)	33 (38,4%)	24 (29,7%)	0,33
Tod oder Myokardinfarkt	27 (28,5%)	30 (31,5%)	36 (38%)	0,37
Tod, Myokardinfarkt, TLR	47 (49,2%)	56 (58,6%)	56 (58,9%)	0,37

Bzgl. verschiedener anderer Parameter konnten ebenfalls keine statistisch-signifikanten Unterschiede ausgemacht werden, beispielsweise bzgl. der Symptomatik bei erneuter TLR bzw. der in der angiographischen Kontrolle ersichtlichen Morphologie und der Lokalisation der Restenose sowie generell hinsichtlich der Häufigkeit einer durchgeführten TLR pro PatientIn (Colleran et al., 2018). Im Detail stellten sich also 33,3% bzw. 51 PatientInnen zur TLR mit ACS vor gegenüber 61,4% respektive 94 Studienteilnehmer mit stabiler Angina pectoris und 5,2% oder 8 PatientInnen ohne jegliche Symptomatik (Colleran et al., 2018). In der durchgeführten Koronarangiographie zeigten sich die Läsionen der Restenose in morphologischer Sicht bei 89 Studienteilnehmern oder 58,9% diffus und bei 62 PatientInnen oder 41,1% fokal und hierbei in 137 Fällen bzw. bei 90,7% im Bereich des Stentings und beim Rest von 14 Fällen respektive 9,3% in einem Bereich von ca. 5 mm proximal oder distal des Stents lokalisiert, jeweils ohne signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen (Colleran et al., 2018). Auch hinsichtlich der 84 PatientInnen bzw. 13,8%, bei denen mehrfach Revaskularisierungen der Zielläsion vorgenommen wurden, ließen sich im Vergleich zum Rest keinerlei statistisch signifikanten Unterschiede besonders bzgl. der

Studiengruppen feststellen (Colleran et al., 2018). Die Kriterien einer definitiven Stentthrombose erfüllten 5 PatientInnen der DES-Gruppe und 1 Patient der BMS-Gruppe, insgesamt wurde bei 63 Patienten eine Okklusion des venösen Grafts entdeckt, wovon wiederum 32 konservativ, 17 mit Revaskularisierung der Zielläsion und 14 mit PCI des entsprechenden nativen Gefäßes behandelt wurden, erneut ohne jegliche statistisch-signifikanten Unterschiede (Colleran et al., 2018).

6. Diskussion

Wie bereits in den vorangehenden Kapiteln herausgearbeitet werden konnte, handelt es sich bei der vorliegenden Studie mit 610 eingeschlossenen PatientInnen um die bisher größte randomisierte kontrollierte Studie mit fünf Jahre andauerndem Follow-Up zum Vergleich von DES mit BMS in venösen Bypassgefäßen. Kurzum konnte im vorangestellten Ergebnisteil die nach einem Jahr festgestellte Überlegenheit der DES gegenüber BMS über den gesamten Beobachtungszeitraum von fünf Jahren nicht bestätigt werden. Nach fünf Jahren zeigten sich vielmehr vergleichbare Ergebnisse bzgl. sämtlicher Parameter wie bspw. der Ereignisrate, insbesondere hervorgerufen durch die ansteigende Zahl an erfolgten TLR in der DES-Gruppe ab ca. einem Jahr nach Studienbeginn. In der gezeigten Landmark-Analyse (siehe Abbildung 10 B) lässt sich hierbei sogar ein statistisch-signifikanter Unterschied im Beobachtungszeitraum von einem Jahr bis fünf Jahre nach Studienbeginn zum Vorteil der BMS erkennen. Insgesamt, d.h. über den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren hinweg, war jedoch kein signifikanter Unterschied der beiden großen Studiengruppen bzw. der miteinander verglichenen Typen von DES festzustellen, also weder bzgl. Mortalität, Myokardinfarkt oder dem kombinierten primären Endpunkt der Studie. Die erwähnten Vorteile der DES bei Subgruppen der Studienpopulation nach einem Jahr (siehe Kap. 5.2), beispielsweise bei höherem Alter, erhöhtem SVG Degeneration Score und bei Vorliegen eines Diabetes mellitus als Begleiterkrankung waren nach fünf Jahren ebenfalls nicht mehr auf Signifikanzniveau nachweisbar, was durchaus das Bild des verblassenden klinischen Vorteils der DES bestätigen kann.

Generell zeigt sich dadurch, wie wichtig gerade bei sämtlichen kardiologischen Devices und im Besonderen bei Stents die klinische Erfahrung über randomisierte kontrollierte Langzeitstudien ist, da Ergebnisse nach dem durchaus üblichen Zeitfenster zur Beurteilung klinischer Überlegenheit der entsprechenden Devices von ca. einem Jahr nicht unbedingt denjenigen nach längerem Beobachtungszeitraum entsprechen müssen. Um eine ausreichende Evaluierung von sämtlichen Devices sicherzustellen, ist somit im Allgemeinen nach Möglichkeit eine entsprechend längere Beobachtungszeit der randomisierten kontrollierten Studien zu wählen.

Im Kapitel 2.4.3 konnte bereits eine Auswahl an entsprechenden klinischen, randomisierten und kontrollierten Studien vorgestellt werden, wobei teils

widersprüchliche Ergebnisse berichtet wurden, so bspw. im Vergleich der beiden Langzeit-Follow-Ups der SOS- und der DELAYED-RRISC-Studie (Brilakis et al., 2011; Vermeersch et al., 2007). Die beiden Studien sind zwar bzgl. ihrer Aussagekraft durch die geringe Anzahl an eingeschlossenen PatientInnen nur bedingt aussagekräftig, jedoch konnten andererseits Studien mit größeren Patientenkollektiven wie bspw. Nair et al. 2011 und insbesondere Brilakis et al. 2018 mit der DIVA-Studie ähnliche Ergebnisse mit zumindest fehlenden signifikanten Unterschieden beider Stentgruppen bei venösen Bypassen vorlegen (Brilakis et al., 2018; Nair et al., 2011). Problematisch an der ansonsten ähnlich teilnehmerstarken DIVA-Studie ist allerdings das bis auf zwei Frauen nur aus Männern bestehende Patientenkollektiv und die Wahl anderer DES, wodurch ein Vergleich mit der vorliegenden Studie nicht uneingeschränkt möglich ist (Brilakis et al., 2018).

Bereits durch andere Studien konnten generell, d.h. nicht zwingend nur auf venöse Bypassgefäße beschränkt, sondern auch in nativen Koronarien bzw. arteriellen Bypassen Spätkomplikationen wie Stentthrombosen bzw. Restenosen bei Einsatz von DES festgestellt werden, wie dies beispielsweise Nakazawa et al. 2011 oder Park et. al. 2012 zeigen konnten: durch pathologische Untersuchung von entsprechenden Autopsiepräparaten ließ sich in relativ großer Zahl im Rahmen von Untersuchungs- und Fallberichten belegen, dass sich auch in DES und dies durchaus bereits nach weniger als zwei Jahren Neointimalproliferation erkennen lässt und dies insgesamt häufiger und früher der Fall ist als in BMS (Nakazawa et al., 2011; S.-J. Park et al., 2012). Yazdani et al. war es 2012 möglich, bei der pathologischen Untersuchung von 31 Autopsiepräparaten venöser Bypassgefäße aufzuzeigen, dass DES im Mittel des kleinen Kollektivs mit im Vergleich zu BMS deutlich erhöhten Raten an gebrochenen Stents und Stentthrombosen sowie verzögertem Einwachsen und vermehrt freiliegenden Metallstreben einhergehen (Yazdani et al., 2012). Dass dabei die Rolle der Endothelialisierung durchaus zwiespalten zu sehen ist, also ebenfalls einer Stenose zugrundeliegen kann, soll hierbei ebenfalls erwähnt werden (Nakazawa et al., 2011). Natürlich gilt es, diese Hinweise in umfassenderen Untersuchungen weitergehend zu durchleuchten. Ganz konkret kann dies aber bereits eine der möglichen Ursachen für das unterschiedliche Outcome gerade in Langzeitstudien darstellen, da ein bereits früh einsetzender Prozess der Neointimalproliferation bei freiliegenden Stents, verzögertem Einwachsen und teils sogar gebrochenen Stents möglicherweise auch durch die

Gegebenheiten der Devices an sich erklärbar ist. Somit kann es zu Komplikationen kommen und sowohl eine zeitliche Verschiebung der Restenose bei DES als auch die mit der Zeit verblassenden Vorteile im Bezug auf die TLR erklären. Letztlich überwiegt gemessen an einigen anderen Studien durchaus der Vorteil besonders der aktuellen Generationen an DES gegenüber dem Einsatz der BMS in nativen Koronarien und wohl auch arteriellen Gefäßen (Bønaa et al., 2016; Ellis et al., 2009; Weisz et al., 2009). Der Unterschied der verwendeten Gefäße zwischen venös und arteriell ist hierbei auch als ein zentraler Aspekt der vorliegenden Arbeit anzusehen, was bereits ebenfalls durch Yazdani et al. 2012 durch den oft hämorrhagischen nekrotischen Kern der venösen Gefäße und die generell verzögerte Wundheilung innerhalb dieser Gefäße begründet worden ist (Yazdani et al., 2012).

Gemessen am bisherigen Konsens und den bisherigen randomisierten kontrollierten Studien ist dies zusammen mit der Größe des Patientenkollektivs und der Länge des Beobachtungszeitraums eine durchaus entscheidende, neue Sachlage, welche die Uneindeutigkeit der bisherigen Studienlage zum Teil beseitigen kann. Hierzu tragen vor allem auch die ausgeglichenen und in Hinsicht auf die Läsionen und die Studienpopulation mitsamt Komorbiditäten ausgewogen verteilten Studiengruppen ohne statistisch signifikante Unterschiede bei, besonders verglichen mit anderen Studien und ähnlicher bzw. vergleichbarer Thematik (siehe Kapitel 2.4.3). Wie bereits erwähnt ist aber eine weitere randomisierte, kontrollierte Langzeitstudie mit der neuesten Generation von Drug-eluting Stents in großer Patientenzahl dringend notwendig, um folgendes Dilemma zu überwinden. Die bei der ersten Generation von DES gehäuft festzustellenden Spätkomplikationen wie zum Beispiel der Stentthrombose konnten bei den Devices der zweiten Generation bereits 2013 durch Tada et al. als in nativen Gefäßen vergleichbar mit herkömmlichen BMS eingestuft werden (Tada et al., 2013). Auch jüngste Langzeitergebnisse eines Vergleichs von SES mit biodegradablen Polymer und EES bzw. SES mit permanentem Polymer über längstens zehn Jahre in LAD-Bypassgefäßen zeigen auf, wie groß die klinischen Unterschiede hierbei sein können, zum Vorteil von EES und SES mit biodegradablen Polymer (Kufner et al., 2019). Somit kann als Ausblick erwartet werden, dass auch im venösen Bypass deutliche Unterschiede bzgl. der Komplikationen möglich sind, welche aufgrund der Daten- und Studienlage wohl maßgeblich zum hier aufgezeigten verblassenden klinischen Vorteil der DES in SVG beigetragen haben dürften.

Insgesamt lässt sich der Einfluss von Komorbiditäten durchaus auch kritisch erörtern, wie dies beispielsweise beim Diabetes mellitus der Fall ist. Einerseits ist bekannt, dass das Vorliegen eines Diabetes mellitus zur späteren Präsentation von Symptomen durch den Patienten führt, mit all den einhergehenden Problemen wie Vorstellung mit bereits erfolgtem bzw. akutem Herzinfarkt und zu erwartender höherer Mortalität (Bosone et al., 2017; Naka et al., 1992; Valensi & Meune, 2019). Andernteils ist jedoch beispielsweise durch die von Raza et al. 2017 vorgelegte Single-Center-Studie der Cleveland Clinic bei einem großen Patientenkollektiv und langem Beobachtungszeitraum von max. mehr als 20 Jahren mit Untersuchung des Einflusses eines Diabetes mellitus auf die Offenheitswahrscheinlichkeit eines Bypassgefäßes keinerlei statistisch signifikanter Unterschied diesbezüglich festgestellt worden, der Einfluss hierauf also letztlich nicht konkret zu belegen (Raza et al., 2017).

Mit dem Beispiel der USA sind bei der genannten Fragestellung und dem insgesamt weiterhin vergleichbaren Ergebnis nicht nur klinische Relevanz, sondern auch die hohen Kosten von DES im Vergleich zu BMS einzubeziehen; dies ist dort v.a. durch die komplizierte und kostenintensive Zulassung von neuen Medizinprodukten durch die FDA bedingt (Wenzl & Mossialos, 2018). Fraglich bleibt in diesem Zusammenhang jedoch immer noch, ob der einfache Kaufpreis insgesamt mit Prozedere und Follow-Up derart ins Gewicht fällt, sicherlich ist und bleibt er aber ein gewichtiges Argument besonders für den amerikanischen Markt (Groeneveld, Matta, Greenhut, & Yang, 2008). So zieht beispielsweise auch die DIVA-Studie dahingehend Bilanz, dass die klinische Vergleichbarkeit von BMS und DES auch besonders im Hinblick auf die USA eine Kosten-Nutzen-Frage sein kann (Brilakis et al., 2018).

Ganz allgemein zwingt die vorliegende Studie mitsamt vorgestellten Ergebnissen auch zum Nachdenken über die beste Strategie der Revaskularisierung bei KHK-Patienten. Natürlich ist es aufgrund individueller anatomischer Gegebenheiten sowie Begleiterkrankungen oder anderen Faktoren nicht immer möglich, PCI oder CABG mit Verwendung von arteriellen Gefäßen zu nutzen, auch wenn letztere ja bekanntermaßen über Jahre signifikant seltener stenosieren. D.h. auch in Zukunft wird es ein gewisses Patientenkontingent geben, welches mit venösem Koronararterienbypass versorgt wird. Dennoch zeigt die vorgelegte Studie durch die

großen Unterschiede in Bezug auf native Koronararterien und arterielle Bypassgefäße in besonderem Maße auf, warum diese Art der Revaskularisierung im besten Falle vermieden werden sollte. Nichtsdestotrotz sind entsprechende Entwicklungen und Verbesserungen im Bereich der Herzchirurgie zu erwähnen, welche auch eine erneute CABG OP zumindest laut Gallo et al. 2020 als inzwischen beinahe vergleichbar bzgl. des Risikopotentials wirken lassen (Gallo, Trivedi, Monreal, Ganzel, & Slaughter, 2020).

Limitationen

Die Vergleichbarkeit und Aktualität der vorgelegten Studie leidet zum Einen darunter, dass ein Großteil der heute verwendeten Devices, speziell die DES betreffend, nicht untersucht wurde. Dies ist aber auch im Rahmen einer Langzeituntersuchung kaum möglich, da in jedem Fall nur die damals aktuellen technischen Möglichkeiten genutzt und im Verlauf dann auch beobachtet werden können. Hierbei ist auch ein möglicher methodischer Fehler beim Vergleich der aktuellsten DES in anderen Studien zu erwähnen, da damit zu rechnen ist, dass gerade die neuesten DES bisher in wenigen Studien mit BMS verschiedener Generationen verglichen werden, sondern bei DES neuerer Generationen meist ein Vergleich innerhalb der Gruppe der DES üblich ist.

Insbesondere muss auch darauf hingewiesen werden, dass in methodischer Hinsicht die Kontaktaufnahme mit Patienten mit konsekutiv fehlender Überprüfbarkeit der gemachten Angaben eine mögliche Fehlerquelle darstellt. Zum Einen sind bagatellisierende Aussagen oder kognitive Beeinträchtigungen denkbar, zum Anderen natürlich auch Falschaussagen. Die eingeholten Befunde haben in denjenigen Fällen, in denen ein Ereignis aufgetreten ist, stets für Objektivierbarkeit gesorgt, jedoch eben nicht in den übrigen Fällen ohne Ereignis.

Nicht außer Acht zu lassen sind mögliche Verzerrungen der Ergebnisse durch die Tatsache, dass es bei einigen Teilnehmern der Studie mehrere Zielgefäße gab, auch solche ohne ACVB. Die Ergebnisse dieser TVR und TLR sind somit auch mit eingeflossen und könnten die Genauigkeit der Aussagen bzgl. der Vergleichbarkeit zwischen BMS und DES speziell im Venenbypass beeinträchtigen. Auch die bereits in Kritik geratene Kontroll-Koronarangiographie ohne Symptomatik gilt laut manchen Autoren als mögliche Quelle bzw. Teil der Ursache einer erneuten Stenose eines Stents, wobei hier keinerlei Daten besonders zum Vergleich zwischen den

Studiengruppen vorliegen (Uchida et al., 2010). In diesem Zusammenhang und ebenfalls auf prozeduraler Ebene ist auch an die in vielen Studien berichtete Wichtigkeit von Sicherheitsdevices zur Verhinderung von Embolien und anderen Eingriff-assoziierten Risiken zu denken, welche in der vorliegenden Studie nicht standardisiert, d.h. nur bei ca. 4% der Patienten Verwendung fanden, was evtl. auch zu Ungenauigkeiten beim späteren Vergleich führen kann (Baim et al., 2002). Ebenfalls ist für eine zukünftige Studie daran zu denken, dass bei hochgradigen Stenosen eine begleitende intravaskuläre Ultraschalluntersuchung anzuraten ist, welche ebenfalls in der vorliegenden Studie nicht erfolgt ist, zumal sich die Vorteile dieser Untersuchungsmethode innerhalb der letzten 10 Jahre vermehrt bestätigt haben (Mohandes et al., 2018).

7. Zusammenfassung

Bei der im Vergleich zum arteriellen Bypass wesentlich höheren Rate an Restenosen venöser Bypassgefäße und der häufig eingeschränkten Möglichkeiten einer erneuten Bypass-Operation ist das Stenting des stenosierten Bypasses meist eine der wenigen klinisch sinnvollen Optionen, wenn nicht teils die einzige. Jedoch stellte sich in der Vergangenheit immer mehr die Frage, welcher Stent hierfür der richtige zu sein scheint, wobei die alte Diskussion über die Verwendung medikamentenfreisetzender Stents versus einfacher Metallstents im Raum steht. Diese wurde zuletzt mit insgesamt recht eindeutigen Ergebnissen von Studien mit einem kurzen Beobachtungszeitraum von ca. einem Jahr zugunsten der DES beantwortet. Widersprüchliche Aussagen und Ergebnisse einiger Studien mit geringfügig längerem Beobachtungszeitraum rechtfertigten unter anderem die Wahl des mindestens 5-jährigen Beobachtungszeitraums der hier vorgestellten Studie ISAR-CABG, deren Ergebnisse nun unerwartet deutliche Aussagen treffen.

Diese sind deshalb so deutlich, weil sie den bisher gesehenen Vorteil der DES im Verlauf klar revidieren und somit BMS als sogar günstigere Therapieoption zumindest als das Outcome betreffend gleichwertig rehabilitieren können. Betrachtet man lediglich den Zeitraum zwischen 1 und 5 Jahren nach dem Eingriff, so zeigt sich sogar ein statistisch signifikanter Vorteil der BMS bzgl. der TLR-Rate. Nachdem die Regelungen bzgl. der dualen Plättchenhemmung keinerlei Vorteile mehr für BMS erkennen lassen und beim Vergleich von DES erster und besonders neuerer Generation die Überlegenheit gegenüber BMS allgemein anerkannt zu sein schien, stellen die genannten Ergebnisse bei venösen Bypassgefäßen durchaus das bisherige klinische Verständnis in Frage. Die aufgezeigten Einschränkungen dieser Aussage, nämlich vor allem durch die in der Studie beurteilten DES der ersten Generation im Gegensatz zu den heutigen Modellen, sprechen somit für die weitergehende Untersuchung des Sachverhalts. Dies muss zum Einen in Form von randomisierten, kontrollierten Studien mit großer Patientenzahl erfolgen. Aber auch Grundlagenforschung bzgl. der besonderen Gegebenheiten des venösen Bypasses lassen sich unter den genannten Ergebnissen ohne Weiteres begründen.

Des Weiteren bedingen die Aussagen dieser Studie auch klinische Überlegungen hinsichtlich einer eventuell besser geeigneten Therapiemöglichkeit, da letztendlich die Ergebnisse beider Vergleichsgruppen nicht hochgradig zufriedenstellend sind. Es

stellt sich also die Frage, ob der venöse Bypass am Herzen nicht doch ab einem gewissen Punkt überholt sein wird - wenn nicht generell, dann zumindest doch bei einigen Gruppen von Patienten, welche anatomisch gesehen andere Möglichkeiten bieten. Auch muss hier zwangsläufig bei teils gleichwertigem Ergebnis durch PCI dem Gedanken der in einigen Fällen möglicherweise langfristigen Überlegenheit des operativen Vorgehens nochmals nachgegangen werden, beispielsweise ebenfalls in Form von randomisierten, kontrollierten Studien zum Vergleich von PCI in venösem Bypass mit erneuter CABG über sehr lange Zeiträume, welche mindestens das Durchschnittsalter der SVGs der in der vorliegenden Studie behandelten Patienten sowie die aktuelle Follow-Up-Zeit umfassen sollten. All dies ist letztlich notwendig, um gemäß der aktuellen Möglichkeiten und der zunehmend individualisierten Medizin die beste Therapieoption für den jeweiligen Patienten bzw. die jeweilige Patientin nutzen zu können.

Die genannten Ergebnisse und weitere Teile der Arbeit konnten bereits im Vorfeld im Rahmen der folgenden Studie bzw. in folgendem Journalartikel veröffentlicht werden:

Efficacy Over Time With Drug-Eluting Stents in Saphenous Vein Graft Lesions

Roisin Collieran, Sebastian Kufner, Julinda Mehilli, Christian Rosenbeiger, Stefanie Schüpke, Petra Hoppmann, Michael Joner, Nader Mankerious, Massimiliano Fusaro, Salvatore Cassese, Mohamed Abdel-Wahab, Franz-Josef Neumann, Gert Richardt, Tareq Ibrahim, Heribert Schunkert, Karl-Ludwig Laugwitz, Adnan Kastrati, Robert A. Byrne

Journal of the American College of Cardiology, Volume 71, Issue 18, 08 May 2018, 1973-1982.

Bibliographie

Abal, M., Andreu, J. M., & Barasoain, I. (2003). Taxanes: microtubule and centrosome targets, and cell cycle dependent mechanisms of action. *Curr Cancer Drug Targets*, 3(3), 193-203. doi:10.2174/1568009033481967

Ahn, J. M., Roh, J. H., Kim, Y. H., Park, D. W., Yun, S. C., Lee, P. H., Park, S. J. (2015). Randomized Trial of Stents Versus Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease: 5-Year Outcomes of the PRECOMBAT Study. *J Am Coll Cardiol*, 65(20), 2198-2206. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.033

Alshurafa, M., Briel, M., & Akl, E. A. (2012). Inconsistent definitions for intention-to-treat in relation to missing outcome data: systematic review of the methods literature. *PloS one*, 7(11), e49163-e49163. doi:10.1371/journal.pone.0049163

Baim, D. S., Wahr, D., George, B., Leon, M. B., Greenberg, J., Cutlip, D. E., Kuntz, R. E. (2002). Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation*, 105(11), 1285-1290.

Bansilal, S., Farkouh, M. E., Hueb, W., Ogdie, M., Dangas, G., Lansky, A. J., Fuster, V. (2012). The Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) trial: Clinical and angiographic profile at study entry. *Am Heart J*, 164(4), 591-599. doi:https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.06.012

Bhogal, S., Panchal, H. B., Bagai, J., Banerjee, S., Brilakis, E. S., Mukherjee, D., Paul, T. K. (2018). Drug eluting versus bare metal stents in saphenous vein graft intervention: An updated comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Cardiovasc Revasc Med*. doi:10.1016/j.carrev.2018.11.013

Blomer, H. (2006). When cardiology became a separate matter. *Eur J Med Res*, 11(10), 415-417.

Bønnaa, K. H., Mannsverk, J., Wiseth, R., Aaberge, L., Myreng, Y., Nygård, O., Nordrehaug, J. E. (2016). Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery

Disease. *New England Journal of Medicine*, 375(13), 1242-1252.

doi:10.1056/NEJMoa1607991

Borinski, M. (2013). *Stent Implantation in homozygoten Apolipoprotein E defizienten Ratten und die in-vitro und in-vivo Evaluation eines geflochtenen Polyurethan-basierten Stents*. Siegen. Retrieved from: <https://d-nb.info/1037106814/34>

Bosone, D., Fogari, R., Ramusino, M. C., Ghiotto, N., Guaschino, E., Zoppi, A., Costa, A. (2017). Ambulatory 24-h ECG monitoring and cardiovascular autonomic assessment for the screening of silent myocardial ischemia in elderly type 2 diabetic hypertensive patients. *Heart Vessels*, 32(5), 507-513. doi:10.1007/s00380-016-0898-7

Boudriot, E., Thiele, H., Walther, T., Liebetrau, C., Boeckstegers, P., Pohl, T., Mohr, F. W. (2011). Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 57(5), 538-545.

doi:10.1016/j.jacc.2010.09.038

Brilakis, E. S., Banerjee, S., Edson, R., Shunk, K., Goldman, S., Holmes, D. R., Jr., Shih, M. C. (2017). Rationale and design of the Drug-Eluting Stents vs Bare-Metal Stents in Saphenous Vein Graft Angioplasty (DIVA) Trial. *Clin Cardiol*, 40(11), 946-954. doi:10.1002/clc.22763

Brilakis, E. S., Edson, R., Bhatt, D. L., Goldman, S., Holmes, D. R., Jr., Rao, S. V., Banerjee, S. (2018). Drug-eluting stents versus bare-metal stents in saphenous vein grafts: a double-blind, randomised trial. *Lancet*, 391(10134), 1997-2007.

doi:10.1016/s0140-6736(18)30801-8

Brilakis, E. S., Lichtenwalter, C., Abdel-karim, A. R., de Lemos, J. A., Obel, O., Addo, T., Banerjee, S. (2011). Continued benefit from paclitaxel-eluting compared with bare-metal stent implantation in saphenous vein graft lesions during long-term follow-up of the SOS (Stenting of Saphenous Vein Grafts) trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 4(2), 176-182. doi:10.1016/j.jcin.2010.10.003

Brilakis, E. S., Wang, T. Y., Rao, S. V., Banerjee, S., Goldman, S., Shunk, K., Roe, M. T. (2010). Frequency and Predictors of Drug-Eluting Stent Use in Saphenous Vein

Bypass Graft Percutaneous Coronary Interventions: A Report From the American College of Cardiology National Cardiovascular Data CathPCI Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 3(10), 1068-1073.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.07.009>

Bundesamt, S. (2019). *Anzahl der Gestorbenen nach Kapiteln der ICD-10 und nach Geschlecht für 2017*. Retrieved from:
https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/gestorbene_anzahl.html;jsessionid=899EDC973F11F2890CB7BBABA0F7184B.internet711

Buxton, B. F., & Galvin, S. D. (2013). The history of arterial revascularization: from Kolesov to Tector and beyond. *Ann Cardiothorac Surg*, 2(4), 419-426.
doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.24

Cassese, S., Kufner, S., Xhepa, E., Byrne, R. A., Kreutzer, J., Ibrahim, T., Kastrati, A. (2016). Three-year efficacy and safety of new- versus early-generation drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease insights from the ISAR-LEFT MAIN and ISAR-LEFT MAIN 2 trials. *Clin Res Cardiol*, 105(7), 575-584.
doi:10.1007/s00392-015-0953-x

Chakravarty, T., Morrissey, R. P., Wertman, B., Naghi, J., Chou, S., Goykhman, P., Makkar, R. (2012). Comparison of long-term outcomes of drug-eluting stents and bare metal stents for saphenous vein graft stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 79(6), 903-909. doi:10.1002/ccd.23187

Chesebro, J. H., Knatterud, G., Roberts, R., Borer, J., Cohen, L. S., Dalen, J. et al. (1987). Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*, 76(1), 142-154.
doi:10.1161/01.cir.76.1.142

Colleran, R., Kufner, S., Mehilli, J., Rosenbeiger, C., Schüpke, S., Hoppmann, P., Byrne, R. A. (2018). Efficacy Over Time With Drug-Eluting Stents in Saphenous Vein Graft Lesions. *J Am Coll Cardiol*, 71(18), 1973-1982.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.456>

Connolly, J. E. (2002). The development of coronary artery surgery: personal recollections. *Texas Heart Institute journal*, 29(1), 10-14. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11995842>

Coolong, A., Baim, D. S., Kuntz, R. E., O'Malley, A. J., Marulkar, S., Cutlip, D. E., Mauri, L. (2008). Saphenous Vein Graft Stenting and Major Adverse Cardiac Events. *Circulation*, 117(6), 790-797. doi:doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.651232

Costa, F., van Klaveren, D., James, S., Heg, D., Raber, L., Feres, F., Valgimigli, M. (2017). Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*, 389(10073), 1025-1034. doi:10.1016/s0140-6736(17)30397-5

Cutlip, D. E., Windecker, S., Mehran, R., Boam, A., Cohen, D. J., Es, G.-A. v., Serruys, P. W. (2007). Clinical End Points in Coronary Stent Trials. *Circulation*, 115(17), 2344-2351. doi:doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313

Dangas, G. D., Farkouh, M. E., Sleeper, L. A., Yang, M., Schoos, M. M., Macaya, C., Fuster, V. (2014). Long-Term Outcome of PCI Versus CABG in Insulin and Non-Insulin-Treated Diabetic Patients: Results From the FREEDOM Trial. *J Am Coll Cardiol*, 64(12), 1189-1197. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1182>

Dill, T. H., Ch. W. (2012). Koronare Herzkrankheit. In K. e. a. Arastéh (Ed.), *Duale Reihe Innere Medizin* (pp. 57-78). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Dill, T. H., Ch. W.; Brandt, R. (2012). Akutes Koronarsyndrom: Angina pectoris und Myokardinfarkt. In K. e. a. Arastéh (Ed.), *Duale Reihe Chirurgie* (pp. 79-93). Stuttgart: Thieme Verlag.

Ellis, S. G., Stone, G. W., Cox, D. A., Hermiller, J., O'Shaughnessy, C., Mann, T., Baim, D. S. (2009). Long-Term Safety and Efficacy With Paclitaxel-Eluting Stents: 5-Year Final Results of the TAXUS IV Clinical Trial (TAXUS IV-SR: Treatment of De Novo Coronary Disease Using a Single Paclitaxel-Eluting Stent). *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2(12), 1248-1259. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.10.003>

Eurostat. (2016). Todesursachen im Jahr 2013: über 1 Million Personen starben in der EU an einem Herzinfarkt oder Schlaganfall, Ursache für jeden fünften Todesfall in der EU. Retrieved from:

<https://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/7247557/3-04052016-BP-DE.pdf/492c9399-cb34-456f-adfd-87961638d0f8>

Eurostat. (2019). Todesursachen - absolute Zahl im Berichtsland und für Einwohner. Retrieved from:

https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_cd_aro&lang=de

Farooq, V., van Klaveren, D., Steyerberg, E. W., Meliga, E., Vergouwe, Y., Chieffo, A., Serruys, P. W. (2013). 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(9867), 639-650. doi:10.1016/s0140-6736(13)60108-7

Favaloro, R. G. (1968). Saphenous Vein Autograft Replacement of Severe Segmental Coronary Artery Occlusion. *The Annals of Thoracic Surgery*, 5(4), 334-339. doi:10.1016/S0003-4975(10)66351-5

Favaloro, R. G. (1998). Critical Analysis of Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A 30-Year Journey. *J Am Coll Cardiol*, 31(4, Supplement 2), 1B-63B.

doi:[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00559-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00559-7)

Gallo, M., Trivedi, J. R., Monreal, G., Ganzel, B. L., & Slaughter, M. S. (2020). Risk Factors and Outcomes in Redo Coronary Artery Bypass Grafting. *Heart Lung Circ*, 29(3), 384-389. doi:10.1016/j.hlc.2019.02.008

Grambsch, P. M., & Therneau, T. M. (1994). Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*, 81(3), 515-526.

doi:10.1093/biomet/81.3.515

Groeneveld, P. W., Matta, M. A., Greenhut, A. P., & Yang, F. (2008). The costs of drug-eluting coronary stents among Medicare beneficiaries. *Am Heart J*, 155(6), 1097-1105. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.01.012>

Grube, E., Dawkins, K., Guagliumi, G., Banning, A., Zmudka, K., Colombo, A., Mascioli, S. (2009). TAXUS VI final 5-year results: a multicentre, randomised trial

comparing polymer-based moderate-release paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent for treatment of long, complex coronary artery lesions. *EuroIntervention*, 4(5), 572-577. doi:10.4244/eijv4i5a97

Grube, E., Silber, S., Hauptmann, K. E., Mueller, R., Buellesfeld, L., Gerckens, U., & Russell, M. E. (2003). TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*, 107(1), 38-42. doi:10.1161/01.cir.0000047700.58683.a1

Grüntzig, A. (1978). Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *The Lancet*, 263.

Haller, J. D., & Olearchyk, A. S. (2002). Cardiology's 10 greatest discoveries. *Texas Heart Institute journal*, 29(4), 342-344. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12484626>

Hoffmann, R., Mintz, G. S., Dussailant, G. R., Popma, J. J., Pichard, A. D., Satler, L. F., Leon, M. B. (1996). Patterns and Mechanisms of In-Stent Restenosis. *Circulation*, 94(6), 1247-1254. doi:doi:10.1161/01.CIR.94.6.1247

Hollis, S., & Campbell, F. (1999). What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 319(7211), 670-674. doi:10.1136/bmj.319.7211.670

Holm, N. R., Makikallio, T., Lindsay, M. M., Spence, M. S., Erglis, A., Menown, I. B. A., Christiansen, E. H. (2020). Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial. *Lancet*, 395(10219), 191-199. doi:10.1016/s0140-6736(19)32972-1

Huck, K. (2012). Angiologie. In K. e. a. Arastéh (Ed.), *Duale Reihe Innere Medizin* (Vol. 3, pp. 241-334). Stuttgart: Thieme Verlag.

Hueb, W., Lopes, N., Gersh, B. J., Soares, P. R., Ribeiro, E. E., Pereira, A. C., Ramires, J. A. (2010). Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*, 122(10), 949-957. doi:10.1161/circulationaha.109.911669

IJsselmuiden, A. J. J., Simsek, C., van Driel, A. G., Bouchez, D., Amoroso, G., Vermeersch, P., & Karjalainen, P. P. (2018). Comparison between the STENTYS self-apposing bare metal and paclitaxel-eluting coronary stents for the treatment of saphenous vein grafts (ADEPT trial). *Neth Heart J*, 26(2), 94-101.

doi:10.1007/s12471-017-1066-0

Jeger, R., Farah, A., Engstrøm, T., & Galatius, S. (2016). Drug-Eluting vs. Bare Metal Stents in Saphenous Vein Grafts: The Prospective Randomized BASKET-SAVAGE Trial [Press release].

Jeger, R. V., Schneiter, S., Kaiser, C., Bonetti, P. O., Brunner-La Rocca, H., Handke, M., Pfisterer, M. E. (2009). Drug-eluting stents compared with bare metal stents improve late outcome after saphenous vein graft but not after large native vessel interventions. *Cardiology*, 112(1), 49-55. doi:10.1159/000137699

Joner, M., Finn, A. V., Farb, A., Mont, E. K., Kolodgie, F. D., Ladich, E., Virmani, R. (2006). Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*, 48(1), 193-202. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.042

Kaltenbach, M. (2002). Geschichte der interventionellen Kardiologie: Die Entwicklung in Deutschland. In C. R. Vallbracht, Franz-Josef; Strauss, Andreas L. (Ed.), *Interventionelle Gefäßtherapie* (pp. 15-21). Darmstadt: Steinkopff Verlag.

Kastrati, A., Mehilli, J., Pache, J., Kaiser, C., Valgimigli, M., Kelbæk, H., Schömig, A. (2007). Analysis of 14 Trials Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents. *New England Journal of Medicine*, 356(10), 1030-1039.

doi:10.1056/NEJMoa067484

Kohl, P., Windecker, S., Alfonso, F., Collet, J. P., Cremer, J., Falk, V., Zamorano, J. L. (2014). 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*, 46(4), 517-592.

doi:10.1093/ejcts/ezu366

Kufner, S., Joner, M., Thannheimer, A., Hoppmann, P., Ibrahim, T., Mayer, K., Byrne, R. A. (2019). Ten-Year Clinical Outcomes From a Trial of Three Limus-Eluting Stents With Different Polymer Coatings in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*, 139(3), 325-333. doi:10.1161/circulationaha.118.038065

Liebold, A. e. a. (2012). Koronare Herzkrankheit (KHK). In D. Henne-Bruns (Ed.), *Duale Reihe Chirurgie* (pp. 908-917). Stuttgart: George Thieme Verlag.

Luscher, T. F., Steffel, J., Eberli, F. R., Joner, M., Nakazawa, G., Tanner, F. C., & Virmani, R. (2007). Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*, 115(8), 1051-1058. doi:10.1161/circulationaha.106.675934

Mäkikallio, T., Holm, N. R., Lindsay, M., Spence, M. S., Erglis, A., Menown, I. B. A., Christiansen, E. H. (2016). Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet*, 388(10061), 2743-2752. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32052-9

Mehilli, J., Pache, J., Abdel-Wahab, M., Schulz, S., Byrne, R. A., Tiroch, K., Kastrati, A. (2011). Drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein graft lesions (ISAR-CABG): a randomised controlled superiority trial. *Lancet*, 378(9796), 1071-1078. doi:10.1016/s0140-6736(11)61255-5

Mehta, N. J., & Khan, I. A. (2002). Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century. *Texas Heart Institute journal*, 29(3), 164-171. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12224718>

Milojevic, M., Head, S. J., Parasca, C. A., Serruys, P. W., Mohr, F. W., Morice, M.-C., Holmes, D. R. (2016). Causes of Death Following PCI Versus CABG in Complex CAD: 5-Year Follow-Up of SYNTAX. *J Am Coll Cardiol*, 67(1), 42-55. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.043

Mohandes, M., Vinhas, H., Fernández, F., Moreno, C., Torres, M., & Guarinos, J. (2018). When intravascular ultrasound becomes indispensable in percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 19(3, Part A), 292-297. doi:https://doi.org/10.1016/j.carrev.2017.10.004

Mohr, F. W., Morice, M. C., Kappetein, A. P., Feldman, T. E., Stahle, E., Colombo, A., Serruys, P. W. (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. *Lancet*, 381(9867), 629-638. doi:10.1016/s0140-6736(13)60141-5

Morice, M. C., Serruys, P. W., Sousa, J. E., Fajadet, J., Ban Hayashi, E., Perin, M., Falotico, R. (2002). A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 346(23), 1773-1780. doi:10.1056/NEJMoa012843

Moses, J. W., Leon, M. B., Popma, J. J., Fitzgerald, P. J., Holmes, D. R., O'Shaughnessy, C., Kuntz, R. E. (2003). Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*, 349(14), 1315-1323. doi:10.1056/NEJMoa035071

Nabel, E. G., & Braunwald, E. (2012). A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med*, 366(1), 54-63. doi:10.1056/NEJMra1112570

Nair, S., Fath-Ordoubadi, F., Clarke, B., El-Omar, M., Foley, J., Fraser, D. G., Mamas, M. A. (2011). Late outcomes of drug eluting and bare metal stents in saphenous vein graft percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*, 6(8), 985-991. doi:10.4244/eijv6i8a170

Naka, M., Hiramatsu, K., Aizawa, T., Momose, A., Yoshizawa, K., Shigematsu, S., Yamada, T. (1992). Silent myocardial ischemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus as judged by treadmill exercise testing and coronary angiography. *Am Heart J*, 123(1), 46-53. doi:10.1016/0002-8703(92)90745-h

Nakazawa, G., Otsuka, F., Nakano, M., Vorpahl, M., Yazdani, S. K., Ladich, E., Virmani, R. (2011). The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 57(11), 1314-1322. doi:10.1016/j.jacc.2011.01.011

Neumann, F.-J., Byrne, R. A., Gawaz, M., Hoffmeister, H. M., Schäfer, A., Trenk, D., Medizin, d. K. f. K. K. (2018). Kommentar zu der Leitlinienaktualisierung (2017) der

ESC zur dualen antithrombozytären Therapie (DAPT) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Der Kardiologe*, 12(4), 250-261. doi:10.1007/s12181-018-0258-1

Neumann, F.-J., Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., Alfonso, F., Banning, A. P., Benedetto, U., Group, E. S. D. (2018). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, 40(2), 87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394

Ong, A. T., McFadden, E. P., Regar, E., de Jaegere, P. P., van Domburg, R. T., & Serruys, P. W. (2005). Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 45(12), 2088-2092. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.086

Pache, J., Dibra, A., Mehilli, J., Dirschinger, J., Schomig, A., & Kastrati, A. (2005). Drug-eluting stents compared with thin-strut bare stents for the reduction of restenosis: a prospective, randomized trial. *Eur Heart J*, 26(13), 1262-1268. doi:10.1093/eurheartj/ehi098

Park, S.-J., Kang, S.-J., Virmani, R., Nakano, M., & Ueda, Y. (2012). In-Stent Neoatherosclerosis: A Final Common Pathway of Late Stent Failure. *J Am Coll Cardiol*, 59(23), 2051-2057. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.10.909

Park, S. J., Ahn, J. M., Kim, Y. H., Park, D. W., Yun, S. C., Lee, J. Y., Ong, T. K. (2015). Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med*, 372(13), 1204-1212. doi:10.1056/NEJMoa1415447

Raza, S., Blackstone, E. H., Houghtaling, P. L., Rajeswaran, J., Riaz, H., Bakaeen, F. G., Sabik, J. F., 3rd. (2017). Influence of Diabetes on Long-Term Coronary Artery Bypass Graft Patency. *J Am Coll Cardiol*, 70(5), 515-524. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.061

Rutishauser, W. (2002). Geschichte der interventionellen Kardiologie: Die Entwicklung in der Schweiz. In C. R. Vallbracht, Franz-Josef; Strauss, Andreas L. (Ed.), *Interventionelle Gefäßtherapie* (pp. 3-14). Darmstadt: Steinkopff Verlag.

Santos, G. H. (1993). Early use of internal thoracic artery. *Ann Thorac Surg*, 56(6), 1438-1439.

Sarkar, A., & Lee, J. J. (2020). TIMI Grade Flow. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

Schneider, W. (2002). Medikamentöse Rezidivprophylaxe. In C. R. Vallbracht, Franz-Josef; Strauss, Andreas L. (Ed.), *Interventionelle Gefäßtherapie* (pp. 377-381). Darmstadt: Steinkopff Verlag.

Schofer, J., Schlüter, M., Gershlick, A. H., Wijns, W., Garcia, E., Schampaert, E., & Breithardt, G. (2003). Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*, 362(9390), 1093-1099. doi:10.1016/s0140-6736(03)14462-5

Serruys, P. W., de Jaegere, P., Kiemeneij, F., Macaya, C., Rutsch, W., Heyndrickx, G., Morel, M.-a. (1994). A Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 331(8), 489-495. doi:10.1056/nejm199408253310801

Serruys, P. W., Morice, M.-C., Kappetein, A. P., Colombo, A., Holmes, D. R., Mack, M. J., Mohr, F. W. (2009). Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 360(10), 961-972. doi:10.1056/NEJMoa0804626

Serruys, P. W., Ong, A. T., van Herwerden, L. A., Sousa, J. E., Jatene, A., Bonnier, J. J., Unger, F. (2005). Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 46(4), 575-581. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.082

Serruys, P. W., Onuma, Y., Garg, S., Vranckx, P., De Bruyne, B., Morice, M. C., Stoll, H. P. (2010). 5-year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*, 55(11), 1093-1101. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.049

Sianos, G., Morel, M.-A., Kappetein, A.-P., Morice, M.-C., Colombo, A., Dawkins, K. D., Serruys, P. W. (2005). The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the

complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*, 1(2), 219-227. Retrieved from https://www.pcronline.com/eurointervention/2nd_issue/36

Sigwart, U., & Stables, R. H. (2002). Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 360(9338), 965-970. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11078-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11078-6)

Simunovic, I. (2014). *Inzidenz und Prädiktoren der Stentthrombose in Bare-Metal-Stents und Drug-Eluting-Stents*. (Doctor medicinae). Technische Universität München, München. Retrieved from: <http://mediatum.ub.tum.de/doc/1167100/document.pdf>

Sosa, A., Chao, H., Guerra, A., Han, H., Christopoulos, G., Christakopoulos, G. E., Brilakis, E. S. (2015). Paclitaxel-eluting vs. bare metal stent implantation in saphenous vein graft lesions: Very long-term follow-up of the SOS (Stenting of Saphenous vein grafts) trial. *Int J Cardiol*, 186, 261-263. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.267

Stenstrand, U., James, S. K., Lindback, J., Frobert, O., Carlsson, J., Schersten, F., Lagerqvist, B. (2010). Safety and efficacy of drug-eluting vs. bare metal stents in patients with diabetes mellitus: long-term follow-up in the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J*, 31(2), 177-186. doi:10.1093/eurheartj/ehp424

Stoeckel, D. B., C.; Duda, S. (2002). A survey of stent designs. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 11(4), 137-147. doi:10.1080/136457002760273340

Stone, G. W., Ellis, S. G., Cannon, L., Mann, J. T., Greenberg, J. D., Spriggs, D., Russell, M. E. (2005). Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Jama*, 294(10), 1215-1223. doi:10.1001/jama.294.10.1215

Stone, G. W., Midei, M., Newman, W., Sanz, M., Hermiller, J. B., Williams, J., Petersen, J. L. (2009). Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the Clinical Evaluation of the Xience V

Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial. *Circulation*, 119(5), 680-686.

doi:10.1161/circulationaha.108.803528

Stone, G. W., Sabik, J. F., Serruys, P. W., Simonton, C. A., Généreux, P., Puskas, J., Kappetein, A. P. (2016). Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 375(23), 2223-2235.

doi:10.1056/NEJMoa1610227

Tada, T., Byrne, R. A., Simunovic, I., King, L. A., Cassese, S., Joner, M., Kastrati, A. (2013). Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv*, 6(12), 1267-1274.

doi:10.1016/j.jcin.2013.06.015

Tanner, F. C., Boehm, M., Akyurek, L. M., San, H., Yang, Z. Y., Tashiro, J., Nabel, E. G. (2000). Differential effects of the cyclin-dependent kinase inhibitors p27(Kip1), p21(Cip1), and p16(Ink4) on vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation*, 101(17), 2022-2025. doi:10.1161/01.cir.101.17.2022

Uchida, T., Popma, J., Stone, G. W., Ellis, S. G., Turco, M. A., Ormiston, J. A., Baim, D. S. (2010). The clinical impact of routine angiographic follow-up in randomized trials of drug-eluting stents: a critical assessment of "oculostenotic" reintervention in patients with intermediate lesions. *JACC Cardiovasc Interv*, 3(4), 403-411.

doi:10.1016/j.jcin.2010.01.010

Urban, P., Meredith, I. T., Abizaid, A., Pocock, S. J., Carrie, D., Naber, C., Morice, M. C. (2015). Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*, 373(21), 2038-2047. doi:10.1056/NEJMoa1503943

Valensi, P., & Meune, C. (2019). Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction: Diagnostic challenge in type 2 diabetes. *Herz*, 44(3), 210-217. doi:10.1007/s00059-019-4798-3

Valgimigli, M., Bueno, H., Byrne, R. A., Collet, J. P., Costa, F., Jeppsson, A., Societies, E. S. C. N. C. (2018). 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task

Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 39(3), 213-260. doi:10.1093/eurheartj/ehx419

Valgimigli, M., Patialiakas, A., Thury, A., McFadden, E., Colangelo, S., Campo, G., Briguori, C. (2015). Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*, 65(8), 805-815. doi:10.1016/j.jacc.2014.11.053

Vermeersch, P., Agostoni, P., Verheye, S., Van den Heuvel, P., Convens, C., Bruining, N., Van Langenhove, G. (2006). Randomized Double-Blind Comparison of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent Implantation in Diseased Saphenous Vein Grafts: Six-Month Angiographic, Intravascular Ultrasound, and Clinical Follow-Up of the RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol*, 48(12), 2423-2431. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.021

Vermeersch, P., Agostoni, P., Verheye, S., Van den Heuvel, P., Convens, C., Van den Branden, F., & Van Langenhove, G. (2007). Increased Late Mortality After Sirolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Diseased Saphenous Vein Grafts: Results From the Randomized DELAYED RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol*, 50(3), 261-267. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.05.010

Weisz, G., Leon, M. B., Holmes, D. R., Kereiakes, D. J., Popma, J. J., Teirstein, P. S., Moses, J. W. (2009). Five-Year Follow-Up After Sirolimus-Eluting Stent Implantation: Results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 53(17), 1488-1497. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.050

Wenzl, M., & Mossialos, E. (2018). Prices For Cardiac Implant Devices May Be Up To Six Times Higher In The US Than In Some European Countries. *Health Affairs*, 37(10), 1570-1577. doi:10.1377/hlthaff.2017.1367

Yaku, H., & Doi, K. (2014). Redo coronary artery bypass grafting. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 62(8), 453-460. doi:10.1007/s11748-014-0426-6

Yazdani, S. K., Farb, A., Nakano, M., Vorpahl, M., Ladich, E., Finn, A. V., Virmani, R. (2012). Pathology of drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein bypass graft lesions. *JACC Cardiovasc Interv*, 5(6), 666-674. doi:10.1016/j.jcin.2011.12.017

Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. Heribert Schunkert, Klinikdirektor des Deutschen Herzzentrums München und bei Herrn Prof. Dr. med. Adnan Kastrati, Leiter der ISAR Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie im Deutschen Herzzentrum München, möchte ich mich ganz herzlich bedanken für die Möglichkeit, im Deutschen Herzzentrum München meine Dissertationsarbeit durchführen zu dürfen.

Des Weiteren gilt Herrn PD Dr. med. Sebastian Kufner größter Dank für die intensive Betreuung und die zahlreichen Anregungen während der gesamten Zeit der Erstellung dieser Arbeit.

Auch möchte ich allen Mitarbeitern des ISAResearch-Teams herzlich für die überaus freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit danken.

Zu guter Letzt gebührt auch meiner Familie und meinen Freunden und Bekannten ein besonders herzlicher Dank für die seelische Unterstützung während der gesamten Zeit der Durchführung und Erstellung dieser Arbeit.

Kurzlebenslauf

Christian Peter Rosenbeiger

Geburtsdatum: 11.12.1991
Geburtsort: Regensburg
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig

Letzte ausgeübte Tätigkeit:

Seit 10/2020
Arzt in Weiterbildung im Fachgebiet der Psychiatrie und Psychotherapie an der psychiatrischen Klinik und Poliklinik des LMU Klinikums München, Nußbaumstraße 7

01/2019 - 09/2020
Arzt in Weiterbildung im Fachgebiet der Psychiatrie und Psychotherapie im kbo-Isar-Amper-Klinikum München-Ost

Ausbildung:

10/2012 - 11/2018
Ludwig-Maximilians-Universität München
Studium der Humanmedizin, Abschluss mit dem 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 11/2018

10/2011 - 03/2016
Universität Salzburg / Ludwig-Maximilians-Universität München
Studium der Romanistik mit Nebenfach Geschichte, Abschluss mit B.A.

09/2001 - 06/2010
Gymnasium Dorfen
Abschluss mit der allgemeinen Hochschulreife