

Perioperative Koronarstentverschlüsse bei Patienten nach chirurgischer
Myokardrevaskularisation

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanbiologie

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Oswald, Irina

aus Kolchosabad

Gießen (2020)

Aus der
Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. med. A. Böning

Gutachter: PD Dr. med. Philippe Grieshaber

Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Karsten Krüger

Tag der Disputation: 15.03.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Theoretischer Hintergrund	3
2.1 Anatomie des menschlichen Herzens.....	3
2.2 Koronare Herzkrankheit.....	6
2.2.1 Definition	6
2.2.2 Epidemiologie	8
2.2.3 Ätiologie.....	9
2.2.4 Diagnose	10
2.2.5 Therapie.....	15
2.3 Medikamentöse Therapie	17
2.3.1 Prognoseverbessernde Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern	18
2.3.2 Duale Thrombozytenaggregationshemmung	19
2.3.3 Prognoseverbessernde Therapie mit Lipidsenkern	19
2.3.4 Prognoseverbessernde Therapie mit Blutdrucksenkern	20
2.3.5 Symptomatische Therapie	23
2.4 Perkutane koronare Intervention	24
2.4.1 PTCA allgemein	25
2.4.2 Ballondilatation	26
2.4.3 Bare-Metal-Stents	27
2.4.4 Drug-Eluting-Balloon und Drug-Eluting-Stent.....	28
2.4.5 Bioresorbierbare-Scaffolds	29
2.5 Chirurgische Myokardrevaskularisation.....	29
2.5.1 Bypasschirurgie mit Herz-Lungen-Maschine	31
2.5.2 Bypasschirurgie ohne Herz-Lungen-Maschine	33
2.6 Differentialindikation und Abwägung bzgl. PCI versus CABG	35
2.7 Schnittpunkte zwischen chirurgischer und interventioneller Myokardrevaskularisation im Wandel der Zeit.....	37
2.8 Chirurgische Myokardrevaskularisation bei interventionell vorbehandelten Patienten	38
2.9 Impedanzaggregometrie – Multiple-Elektroden-Aggregometrie	42
3. Problemstellung.....	43

4. Patienten und Methoden	43
4.1 Studiendesign.....	43
4.2 Endpunkte	44
4.2.1 Primäre Endpunkte.....	44
4.2.2 Sekundäre Endpunkte	44
4.3 Population.....	44
4.4 Studienablauf	46
4.4.1 Screening-Phase	46
4.4.2 Stationärer Ablauf	46
4.4.3 Operation.....	47
4.4.4 perioperatives Gerinnungsmanagement.....	48
4.4.5 Thrombozytenfunktionsmessung	49
4.4.6 Befundung der prä- und post-operativen Koronarangiogramme	53
4.4.7 Nachbeobachtung	57
4.4.8 Drop-Out.....	57
4.5 Behördenmeldung	57
4.5.1 Ethikkommission.....	57
4.5.2 Bundesamt für Strahlenschutz	58
4.6 Probandenversicherung	58
4.7 Datenerfassung	58
4.8 Förderung.....	59
4.9 Statistik	59
4.9.1 Fallzahlabeschätzung.....	59
4.9.2 Deskriptive Statistik	59
4.9.3 Gruppenvergleiche	60
5 Ergebnisse	60
5.1 Präoperative Patienten- und Stentcharakteristika	61
5.2 Intraoperative Patientencharakteristika	66
5.3 Postoperative Outcomes.....	68
5.4 Endpunkte	72
5.5 Langzeit Follow Up.....	74

5.6 Thrombozytenfunktionsmessung	76
6. Diskussion	79
7. Zusammenfassung	86
8. Summary	87
Tabellenverzeichnis.....	88
Abbildungsverzeichnis.....	89
Abkürzungsverzeichnis.....	90
Literaturverzeichnis	95
Anhang.....	111
A1 Patienteninformation und Einverständniserklärung	111
A2 Votum der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der JLU Gießen.....	118
A3 Strahlenschutz-Genehmigung	123
A4 Versicherungsbestätigung über die Probandenversicherung	131
Publikationsverzeichnis.....	135
Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation.....	136
Danksagung	137

1. Einleitung

Im Jahr 2016 sind rund 8,76 Mio. Patienten an einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) verstorben (WHO, 2017). Die ersten erfolgreichen Versuche einer chirurgischen Revaskularisation wurden von dem argentinischen Arzt René Favaloro 1967 durchgeführt (Schmid, 2013). Die seit 1977 praktizierte perkutane koronare Intervention ermöglicht eine rein symptomatische Behandlung und zeigt insbesondere bei Patienten mit Ein- oder Zweigefäßerkrankungen oder reinen Hauptstammstenosen vergleichbare Ergebnisse wie eine chirurgische Myokardrevaskularisation (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Bei komplexen Mehrgefäßerkrankungen und diabetischen Patienten ist die chirurgische Therapie einer interventionellen Therapie vorzuziehen, da hier bessere Langzeitergebnisse erzielt werden konnten (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019; Dangas et al., 2014; Head et al., 2014). Da es sich bei der KHK um eine fortschreitende Erkrankung handelt, haben insbesondere junge Patienten ein erhöhtes Risiko für eine erneute Revaskularisation. Diese interventionell vorbehandelten Patienten haben bei einer chirurgischen Rerevaskularisation ein erhöhtes perioperatives Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko ungeklärter Ursache (Boening et al., 2011; Massoudy et al., 2009; Thielmann et al., 2006). Ein weiteres Problem besteht bei Patienten mit Stents in der Einheilungsphase. Die während dieser Phase notwendige duale Thrombozytenaggregationshemmung stellt ein erhöhtes perioperatives Blutungsrisiko dar (Ferraris et al., 2002; Yende & Wunderink, 2001). Darüber hinaus erschweren Stents in den Herzkranzgefäßen die Anstomosierung dieser Gefäße bei einer chirurgischen Revaskularisation (Thielmann et al., 2006). Ein weiteres, bisher nicht untersuchtes, Problem bei interventionell vorbehandelten Patienten ist das Risiko eines perioperativen Myoardinfarktes durch den intraoperativen Verschluss eines offenen gestenteten Gefäßes, wenn dieses nicht mit einem zusätzlichen Bypass versorgt wird. Wird das gestentete offene Gefäß allerdings mit einem Bypass versorgt und es kommt zu keinem intraoperativen Verschluss besteht das Risiko eines Bypassverschlusses. Obwohl die Rate an Stentverschlüssen mit 1,3% in 9 Monaten sehr gering ist, sind perioperative Koronarstentverschluss mit einem Mortalitätsrisiko von 45% assoziiert (Iakovou et al., 2005).

Möglicherweise stehen diese intraoperativen Koronarstentverschlüsse in Zusammenhang mit der erhöhten intraoperativen Mortalität und Morbidität bei interventionell

vorbehandelten Patienten. Diese Arbeit untersucht daher das Auftreten perioperativer Koronarstentverschlüsse bei interventionell vorbehandelten Patienten, die sich einer chirurgischen Myokardrevaskularisation unterziehen.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Anatomie des menschlichen Herzens

Das Herz gewährleistet als zentrale Pumpe des Körpers eine Durchblutung aller Organe und sorgt so dafür, dass der Körper ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt wird. Es handelt sich um ein etwas faustgroßes Hohlorgan, das bei erwachsenen Frauen durchschnittlich 250 g und bei erwachsenen Männern durchschnittlich 300 g wiegt. Pro Minute pumpt das Herz in Ruhe etwa fünf Liter (Tortora & Derrickson, 2006). Im menschlichen Körper liegt das Herz im Mediastinum (Mittelfellraum) zwischen dem Brustbein mit den Rippen, der Wirbelsäule, dem Zwerchfell und den Lungen (Abbildung 1).

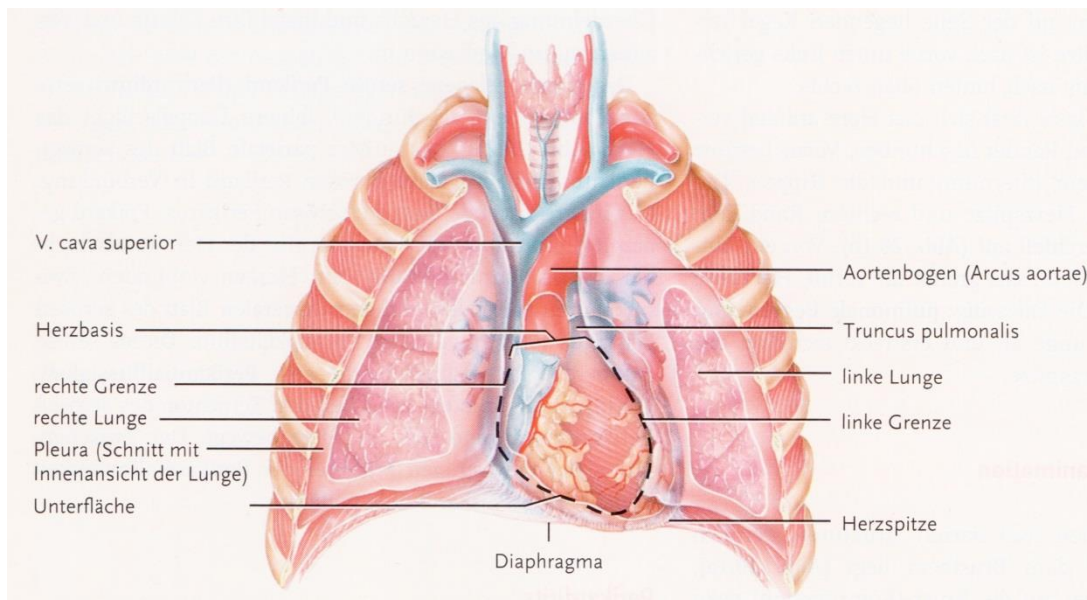


Abbildung 1: Lage des Herzens im Mediastinum (Vorderansicht) (Tortora & Derrickson, 2006)

Normalerweise befinden sich zwei Drittel des Herzens auf der linken Körperhälfte, das andere Drittel auf der rechten Körperhälfte. Die Herzspitze zeigt nach vorne, unten links, während die Herzbasis nach hinten oben rechts zeigt. Das Herz wird von einem Herzbeutel, dem Perikard, umgeben. Das Perikard schützt das Herz und verankert es im Mediastinum. Das Perikard selbst besteht aus fibrösem und serösem Perikard. Das äußere fibröse Perikard verhindert aufgrund seines unelastischen Bindegewebes eine Überdehnung des Herzens. Das innere seröse Perikard besteht wiederum aus zwei

Schichten, dem äußeren parietalen Blatt und dem inneren viszerale Blatt. Das viszerale Blatt ist auch gleichzeitig die äußere Schicht der Herzwand, Epikard genannt. Der Raum zwischen dem parietalen und viszerale Blatt wird Perikardhöhle genannt und beinhaltet die Perikardflüssigkeit, welche eine Reibung zwischen den beiden Blättern reduziert. Durch das viszerale Blatt, oder auch Epikard genannt, bekommt das Herz eine glatte Oberfläche. Neben dem Epikard besteht die Herzwand aus zwei weiteren Schichten. Die mittlere Schicht ist das Myokard, auch Herzmuskel genannt und die innere Schicht wird als Endokard bezeichnet. Die Hauptschicht, das Myokard, besteht aus quergestreifter Muskulatur und ist unter der Kontrolle des vegetativen Nervensystems für die Pumpfunktion des Herzens verantwortlich. Im Gegensatz zur quergestreiften Skelettmuskulatur besitzt die Herzmuskulatur ein eigenes Nervensystem und kann nicht willkürlich aktiviert werden. Außerdem sind Herzmuskelfasern kürzer, im Querschnitt weniger kreisförmig und besitzen größere und mehr Mitochondrien. Insgesamt besteht das Herz aus vier Kammern, je einem linken und rechten Vorhof (Atrium) und einer linken und rechten Herzkammer (Ventrikel). An beiden Vorhöfen befinden sich faltige, beutelartige sogenannte Herzohren. Die Grenzen der Herzkammern werden durch oberflächliche Furchen, *Sulci*, markiert. Der koronare *Sulcus* liegt zwischen den Vorhöfen und den Kammern und zieht fast komplett um das Herz herum. Zwischen den Kammern, auf der Vorderseite des Herzens, verläuft der vordere interventrikuläre *Sulcus*, welcher sich um den hinteren interventrikulären *Sulcus* auf der Hinterwand des Herzens verlängert. Beide Vorhöfe werden von einer schmalen Wand voneinander getrennt. In diesem interatrialen Septum befindet sich die *Fossa Ovalis*. Diese ovale Vertiefung entsteht aus dem fetalen *Foramen ovale* (Öffnung im interatrialen septum), welches sich nach der Geburt verschließt. Die Wand, die die beiden Herzkammern voneinander trennt wird interventrikuläres Septum genannt. Die Herzkammern und der im Folgenden erläuterte Weg des Blutes durch das Herz wird in Abbildung 2 dargestellt.

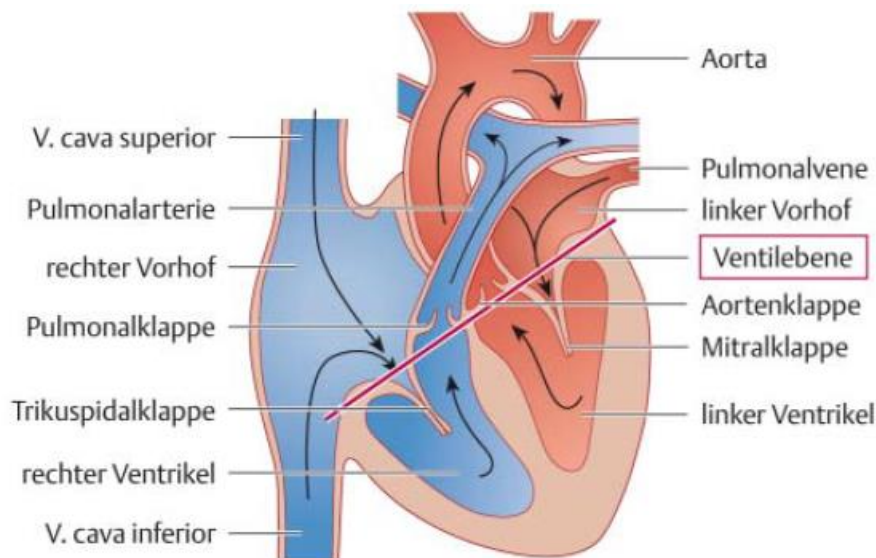


Abbildung 2: Darstellung des Herzens in der Frontalebene (Arastéh & Baenkler, 2009) Die Pfeile zeigen den Weg des Blutes

Im rechten Vorhof sammelt sich das sauerstoffarme Blut des Körpers aus drei Gefäßen kommend: Der *Vena cava superior* (obere Hohlvene), der *Vena cava inferior* (untere Hohlvene) und dem Koronarvenensinus. Das Blut fließt anschließend vom rechten Vorhof durch die Trikuspidalklappe in die rechte Herzkammer und dann weiter über die Pulmonalklappe in den Pulmonalarterienstamm. Das Blut wird nun in die Lunge transportiert, um dort mit Sauerstoff angereichert zu werden. Dieses sauerstoffreiche Blut fließt über vier Pulmonalvenen in den linken Vorhof. Der Einstrom in die linke Herzkammer erfolgt über die Mitralklappe. Von der linken Herzkammer ausgehend wird das Blut nun über die Aortenklappe im gesamten Körper verteilt (Tortora & Derrickson, 2006).

Die Herzkranzgefäße (Koronararterien) (Abbildung 3) versorgen den Herzmuskel mit sauerstoffreichem Blut, damit das Herz seine Funktion als zentrale Pumpe des Blutkreislaufs wahrnehmen kann. Sie entspringen den *Sinus aortae* (*Sinus aortae dexter* und *Sinus aortae sinister*) im Aortenbulbus der aufsteigenden Aorta und umgeben das Herz kranzförmig. Es gibt eine rechte und eine linke Koronararterie. Die linke Koronararterie entspringt im linken *Sinus aortae* und teilt sich vor dem linken Herzhorn in den *Ramus interventricularis anterior* (RIVA) und den *Ramus circumflexus* (RCX). Der proximale Anteil der linken Koronararterie bis zur Aufzweigung wird Hauptstamm genannt. Der RIVA verläuft im *Sulcus interventricularis* nach kaudal und versorgt Teile

der beiden Ventrikel und des interventrikulären Septums. Der RCX verläuft zunächst unter dem linken Herzohr und anschließend entlang des *Sinus coronarius* zwischen dem linken Vorhof und dem linken Ventrikel nach dorsal und versorgt die Wände des linken Vorhofs und Ventrikels.

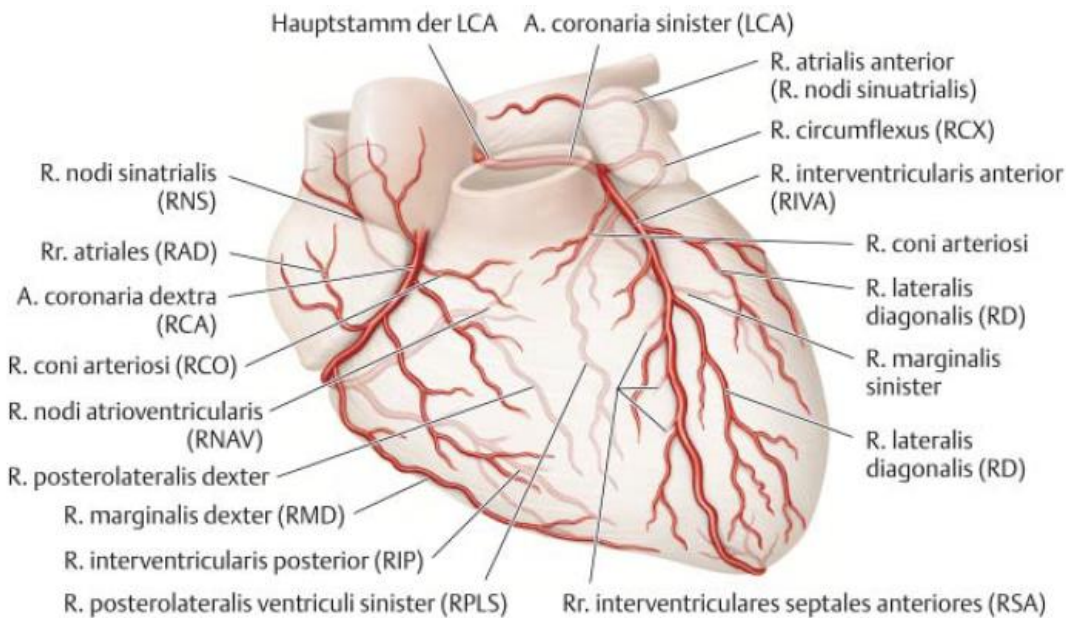


Abbildung 3: Herzkranzgefäße (Arastéh & Baenkler, 2009)

Die rechte Koronararterie (*right coronary artery*, RCA) entspringt im rechten *Sinus aortae*, verläuft unterhalb des rechten Herzohres in Richtung rechtem *Sulcus coronarius* und teilt sich schließlich in zwei Äste, dem *Ramus interventricularis posterior* (RIVP) und dem *Ramus posterolateralis dexter* (RPLD). Der RIVP folgt dem *Sulcus interventricularis posterior* fast bis zur Herzspitze, während der RPLD weiter entlang des *Sulcus coronarius* verläuft. Die RCA versorgt also insgesamt den rechten Ventrikel und die Hinterwand des Herzens. Kleinere Nebenäste der RCA versorgen außerdem den rechten Vorhof (Tortora & Derrickson, 2006).

2.2 Koronare Herzkrankheit

2.2.1 Definition

Eine KHK liegt bei einer signifikanten Atherosklerose und damit einhergehenden Stenose der Koronararterien vor. Eine Atherosklerose ist signifikant, wenn sie den Blutfluss im Gefäß limitiert und somit ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und

Sauerstoffangebot im Herzmuskel (Ischämie) verursacht. Die Schweregrade von Koronarstenosen werden nach der Verminderung des Gefäßdurchmessers unterteilt in Grad I (25-49%), Grad II (50-69%) und Grad III (70-99%). Ab einer Stenose von 50 % handelt es sich um eine signifikante Stenose und ab einer Stenose von 70% um eine kritische Stenose. Eine Ausnahme stellt der linke Hauptstamm dar, bei dem bereits ab 50% angiographischem Stenosegrad eine kritische Stenose angenommen wird. Neben dem angiographischen Stenosegrad wird zunehmend die funktionelle Messung der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen relevant: Mittels der Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) wird unter maximaler Hyperämie der Druckabfall über einer Koronarstenose quantifiziert. Bei einem Quotienten von $<0,8$ (poststenotischer Druck/prästenotischer Druck) wird von einer hämodynamischen Relevanz der Stenose ausgegangen. Die FAME 1 und FAME 2-Studie bestätigten die Relevanz der FFR für die interventionelle Therapie der KHK (Fearon William F. et al., 2018; Tonino et al., 2010). Neuere Daten aus dem Bereich der Koronarchirurgie deuten darauf hin, dass FFR auch für die chirurgische Myokardrevaskularisation relevant sein könnte (Glineur et al., 2019, 2020; Spadaccio et al., 2020). Die Myokardischämie zeigt verschiedene klinische Manifestationsformen: eine asymptomatische KHK (stumme Ischämie) und eine symptomatische KHK (Halle et al., 2008; Herold, 2017; Schmid, 2013). Bei einer stummen Ischämie (asymptomatisch), auch latente KHK genannt, nimmt der Patient keine Schmerzen wahr. Dies ist besonders gefährlich für den Patienten, da die KHK dadurch möglicherweise lange unbemerkt bleibt und einem bevorstehenden Herzinfarkt nicht vorgebeugt werden kann (Tortora & Derrickson, 2006). Eine symptomatische KHK wird nochmals unterteilt in stabile Angina pectoris (AP) und das akute Koronarsyndrom (*Acute Coronary Syndrome*, ACS). Als ACS werden die instabile AP, der ST-Hebungsinfarkt (*ST Segment Elevation Myocardial Infarction*, STEMI) und der Nicht-ST-Hebungsinfarkt (*Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction*, NSTEMI) bezeichnet (Herold, 2017). Als AP werden Thoraxschmerzen aufgrund einer reversiblen Myokardischämie bezeichnet (Halle et al., 2008). In der Regel manifestiert sich die AP bei einer kritischen Koronarstenose und äußert sich in retrosternalen Schmerzen/retrosternalem Druckgefühl, ausgelöst durch körperliche oder psychische Belastung. Diese Symptome lassen sich durch Ruhe oder einer Gabe von Nitroglycerin innerhalb weniger Minuten lindern (Herold, 2017). Eine Klassifizierung der stabilen AP Symptomatik wurde von der *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) erstellt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Klassifikation der Angina pectoris der CCS (Halle et al., 2008)

CCS-Klasse	Klinische Symptomatik
I	AP bei starker körperlicher Belastung, keine Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
II	Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP, jedoch Beschwerdefreiheit in Ruhe
III	Erheblich Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP, jedoch Beschwerdefreiheit in Ruhe
IV	AP bei geringster körperlicher Belastung bzw. Ruheschmerzen

CCS: *Canadian Cardiovascular Society*, AP: Angina pectoris

2.2.2 Epidemiologie

Die KHK ist weltweit an der Spitze der Todesursachen. Dank einer ständigen Verbesserung in der Versorgung des akuten Herzinfarktes, Verbesserungen im Gesundheitsverhalten der Bevölkerung und im kardiometabolischen Risikoprofil sinken die Inzidenz, Mortalität (Abbildung 4) und damit verbunden auch die Prävalenz kontinuierlich ab (Busch & Kuhnert, 2017).

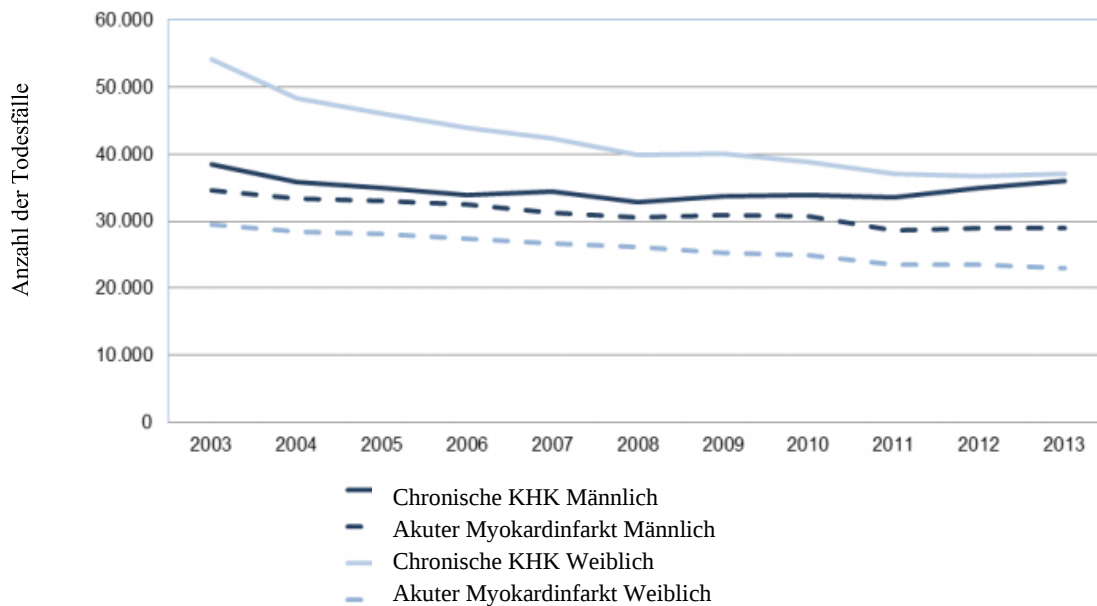


Abbildung 4: Statistisches Bundesamt, Anzahl der Todesfälle (2003-2013) (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2016)

KHK: Koronare Herzkrankheit

Die Lebenszeitprävalenz der KHK beträgt in Deutschland bei Männern und Frauen zwischen 40 und 79 Jahren 9,3 % und gehört somit zu den wichtigsten Volkskrankheiten. Dabei ist die Lebenszeitprävalenz bei Männern, älteren Personen und Personen mit einem niedrigen sozialen Status erhöht (Goesswald et al., 2013).

2.2.3 Ätiologie

Die Haupt-Risikofaktoren, die die Entstehung einer KHK begünstigen, sind Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, eine Erhöhung des LDL-Cholesterins (*low-density lipoprotein*), eine Reduktion des HDL-Cholesterins (*high-density lipoprotein*), ein Lebensalter über 44 bei Männern und über 54 bei Frauen, eine positive Familienanamnese (KHK oder Herzinfarkt bei erstgradigen männlichen Familienangehörigen vor dem 55. Lebensjahr und bei weiblichen Familienangehörigen vor dem 65. Lebensjahr) und ein Diabetes Mellitus (DM). Als weitere Risikofaktoren gelten körperliche Inaktivität, Adipositas, Fettstoffwechselstörungen, atherogene Diät, Glukosetoleranzstörungen, Thromboseneigung und Hyperfibrinogenämie (Hajar, 2016). Mithilfe einiger Risikoscores lässt sich das zehn-Jahres-Risiko für tödliche und nichttödliche kardiovaskuläre Erkrankungen abschätzen (Framingham SCORE, ASSIGN-SCORE,

QRISK I & QRISK II, PROCAM, CUORE, Globorisk) (Piepoli et al., 2016). Der PROCAM Score beispielsweise entstand aus der prospektiven kardiovaskulären Münster-Studie (Beobachtungsstudie), in der das Auftreten von akuten koronaren Ereignissen (tödlich und nichttödlich) bei 5389 Personen, zwischen 35 und 65 Jahre alt, innerhalb von zehn Jahren beobachtet wurde. Dieser Score enthält die Variablen Alter, Geschlecht, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Diabetes Mellitus, Triglyzeride, aktueller Nikotinkonsum, Familienanamnese und systolischer Blutdruck (Assmann et al., 2002). Der Score lässt sich online auf der Homepage der Assmann-Stiftung (PROCAM-Gesundheitstest: <http://www.assmann-stiftung.de/procam-studie/procam-tests/>) berechnen. Bei einem Score unter 50 beträgt das Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden bis zu 15 % und ist damit leicht erhöht. Ein Score zwischen 50 und 53 deutet auf ein mäßig erhöhtes Risiko (15-20%) hin. Erhöht sich der Score auf bis zu 60, besteht bereits ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (21-30%). Bei einem Score über 60 und einem damit verbundenen Risiko von über 30% ist das Risiko sehr hoch (Assmann et al., 2002; Herold, 2009).

2.2.4 Diagnose

Aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik bei Verdacht auf KHK finden sich in der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) aus dem Jahr 2019 (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Unterschieden wird hier zwischen der hausärztlichen und der kardiologischen Versorgungsebene. Der Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen auf beiden Versorgungsebenen ist graphisch in Abbildung 5 dargestellt und gilt für die erstmalige Diagnosestellung einer chronischen KHK (ohne ACS) bei Patienten mit Symptomen. Bei 8-11% der Patienten, die sich mit Brustschmerz beim Hausarzt vorstellen, kann eine chronische KHK diagnostiziert werden. Auf der kardiologischen Versorgungsebene sind es 20-25% (Bösner et al., 2009; Haasenritter et al., 2012; Verdon et al., 2008) (zitiert nach (Albus et al., 2017)). Bei den anderen Patienten liegen differentialdiagnostisch möglicherweise psychogene Ursachen, das Brustwand Syndrom, Atemwegsinfekte, ösophageale Ursachen, Klappenerkrankungen, Lungenarterienembolien, Aortendissektionen, Myokarditis, Perikarditis oder das ACS vor (Albus et al., 2017; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

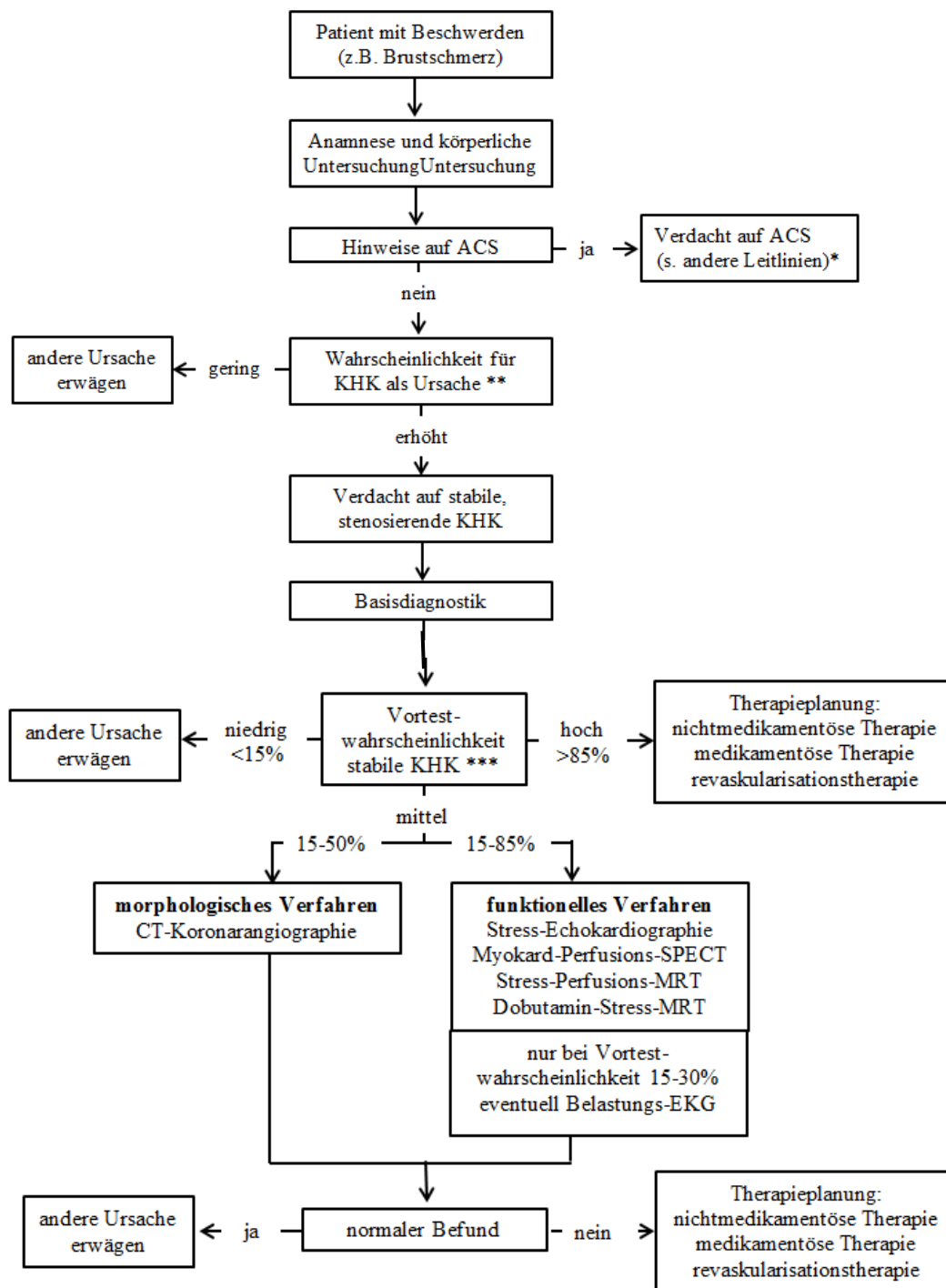


Abbildung 5: Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf eine chronische KHK (nach Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2016)

* Für die Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom wird auf andere Leitlinien (Achenbach & Hamm, 2011; Amsterdam et al., 2014; Hamm et al., 2011; O’Gara et al., 2013; Steg et al., 2012; Zeymer, Kastrati, et al., 2012) verwiesen

** Wahrscheinlichkeit für KHK als Ursache: Marburger Herz-Score

*** Vor-test-wahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK: Model von Diamond-Forrester (modifiziert nach (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2016))

ACS: akutes Koronarsyndrom, CT: Computer Tomographie, EKG: Elektrokardiogramm, KHK: koronare Herzkrankheit, MRT: Magnetresonanztomographie, SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie

Die zu Beginn der Diagnostik stattfindende Anamnese soll die Art der Beschwerden, die körperliche Belastbarkeit und die Risikofaktoren erfassen. Neben somatischen Informationen sollen gleichzeitig psychische und soziale Informationen erhoben werden. Während der Anamnese und der anschließenden körperlichen Untersuchung sollen Differentialdiagnosen gleichberechtigt in Erwägung gezogen werden. Zur weiteren Beurteilung der Wahrscheinlichkeit einer KHK als Ursache des Brustschmerzes ist im hausärztlichen Versorgungsbereich der Marburger Herz-Score zu verwenden (Tabelle 2). Für zutreffende Kriterien werden die Punkte summiert. Bei einem Score von 0-2 beträgt die Wahrscheinlichkeit einer KHK 2,5% (geringes Risiko), bei einem Score von 3 17% (mittleres Risiko) und bei einem Score von 4-5 beträgt die Wahrscheinlichkeit ca. 50%. Zusätzlich zum Score muss unbedingt das klinische Gesamtbild betrachtet werden um eine aussagekräftige Diagnose stellen zu können (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Tabelle 2: Marburger Herz-Score (Bösner et al., 2010; Haasenritter et al., 2012)

Kriterium	Vergebene Punkte
Geschlecht und Alter (Männer $\geq$ 55 Jahre; Frauen $\geq$ 65 Jahre)	1
Bekannte vaskuläre Erkrankung	1
Patient vermutet, dass der Schmerz vom Herzen kommt	1
Belastungsabhängige Schmerzen	1
Schmerzen sind durch Palpation nicht reproduzierbar	1

Bei Verdacht auf eine stabile stenosierende KHK erfolgen zunächst eine Basisdiagnostik und eine Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit im Rahmen der kardiologischen Versorgungsebene. Zur Basisdiagnostik zählen das 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) und eine echokardiographische Untersuchung in Ruhe. Die Vortestwahrscheinlichkeit ist unerlässlich für die Wahl der weiteren apparativen

Diagnostik, da diese neben der diagnostischen Genauigkeit eines Tests dessen Nachtestwahrscheinlichkeit beeinflusst. Zur Ermittlung der Vortestwahrscheinlichkeit soll das von Genders et al. (2011) validierte und aktualisierte Modell von Diamond-Forrester herangezogen werden (Tabelle 3). Dieses Modell berücksichtigt Alter, Geschlecht und Symptomatik (AP-Beschwerden). Das Modell geht von einer AP-Symptomatik aus, die gekennzeichnet ist durch folgende Kriterien

- Retrosternale oder in Nacken, Schulter, Kiefer oder Arm befindlichen einengende Beschwerden
- Verstärkung durch körperliche Belastung oder emotionalen Stress
- Besserung innerhalb fünf Minuten durch Ruhe oder Gabe von Nitroglycerin

Dabei wird die AP-Symptomatik in drei Klassen unterteilt: typische AP (Zutreffen aller oben genannten Kriterien) , atypische AP (Zutreffen von zwei Kriterien) und nicht-anginöse Brustschmerzen (Zutreffen von maximal einem Kriterium) (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Tabelle 3: Vortestwahrscheinlichkeit für eine stabile stenosierende KHK bei Patienten mit Brustschmerzen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019)

Alter (Jahre)	Typische AP		Atypische AP		Nicht-anginöse Brustschmerzen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
30-39	59%	28%	29%	10%	18%	5%
40-49	69%	37%	38%	14%	25%	8%
50-59	77%	47%	49%	20%	34%	12%
60-69	84%	58%	59%	28%	44%	17%
70-79	89%	68%	69%	37%	54%	24%
>80	93%	76%	78%	47%	65%	32%

KHK: Koronare Herzkrankheit, AP: Angina pectoris

Bei einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit (< 15%) ist keine weitere apparative Diagnostik zum Nachweis einer stabilen KHK erforderlich. Hier sollten andere Ursachen in Erwägung gezogen werden. Bei einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit (15-85%) kann bereits mit der Therapieplanung (s. Kapitel 2.2.5) begonnen werden. Bei einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit sind bei der Wahl der anschließenden, zunächst nicht-

invasiven, apparativen Diagnostik (Abbildung 6) folgende Punkte zusätzlich zu berücksichtigen:

- Lokale Expertise
- Eignung des Patienten für den Test
- Testbezogene Risiken (z.B. Strahlenexposition, Kontrastmittel)

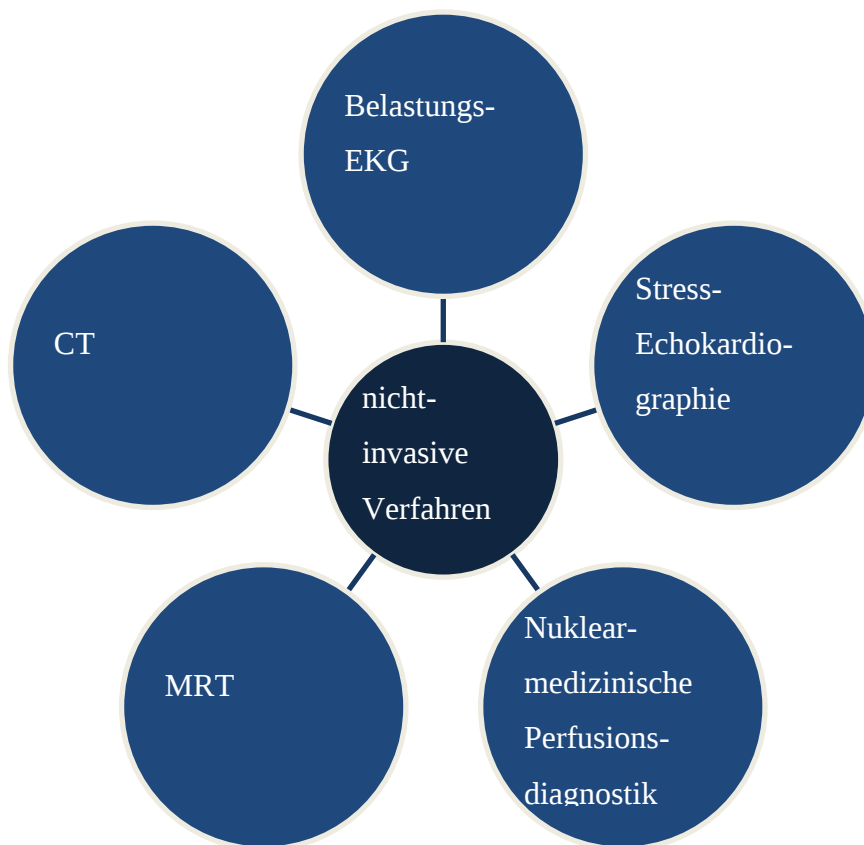


Abbildung 6: Nicht-invasive Verfahren zum Nachweis einer KHK

CT: Computer Tomographie, EKG: Elektrokardiogramm, MRT: Magnetresonanztomographie

Die nicht-invasive Diagnostik sollte der invasiven Herzkatheter-Untersuchung stets vorgezogen werden, es sei denn eine nicht-invasive Diagnostik ist bereits erfolgt und der Patient erklärt sich zu einer chirurgischen Myokardrevaskularisation aus prognostischer Indikation bereit oder es besteht hochgradiger Verdacht auf eine stenosierende KHK, die konservativ nicht behandelbar ist. Nach Empfehlungen der NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*), ACCF (*American College of Cardiology Foundation*),

ESC (*European Society of Cardiology*) und NVL „[...] soll die Koronarangiographie im Rahmen der Therapieplanung nur dann angeboten werden, wenn eine therapeutische Konsequenz im Sinne einer Revaskularisation zu erwarten ist [...]“ (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019) (zitiert nach National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2011).

2.2.5 Therapie

Die Therapie der KHK erfolgt zum einen durch eine prognoseverbessernde und/oder symptomatische medikamentöse Therapie und zum anderen durch eine interventionelle oder chirurgische Myokardrevaskularisation. Darüber hinaus ist eine zusätzliche Lebensumstellung/ Verhaltensänderungen der Patienten (mehr Bewegung, Nikotinkarenz, gesunde Ernährung etc.) zur Reduktion von Risikofaktoren empfehlenswert (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Die medikamentöse Therapie dient der Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität und der Steigerung der Lebensqualität. Mithilfe von Thrombozytenaggregationshemmern (TAH), Medikamenten zur Lipidreduktion und Blutdrucksenkung kann eine Verbesserung der Prognose bei diagnostizierter KHK erreicht werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Bei Patienten mit hochgradigem Verdacht auf eine stenosierende KHK und einer medikamentös nicht ausreichend behandelbaren Symptomatik wird die medikamentöse Therapie um eine interventionelle und/oder chirurgische Myokardrevaskularisation ergänzt. Dabei hängt die Wahl der Therapie von zahlreichen Faktoren ab. Dazu zählen der Nutzen und das Risiko der Therapie für den einzelnen Patienten, der Schweregrad der Erkrankung, die Prognose, die Symptomatik und die Lebensqualität. Eine rein interventionelle Therapie verbessert lediglich die Symptomatik, nicht aber die Prognose hinsichtlich kardialer Ereignisse und Mortalität. Eine positive Beeinflussung der Prognose bei Patienten mit stabiler chronischer KHK kann nur durch eine chirurgische Myokardrevaskularisation erreicht werden. Zur genaueren Indikationsstellung und Planung einer interventionellen oder chirurgischen Revaskularisation erfolgt nach der nicht-invasiven Diagnostik die Herzkatheteruntersuchung (HKU). Zur anschließenden Entscheidung, optimalerweise im Herzteam (Experten aus der Kardiologie, Herzchirurgie und ggfls. weiteren Fachbereichen), gibt es in der NVL „Chronische KHK“ eine tabellarische Übersicht der Revaskularisationsempfehlungen (Tabelle 4) (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Tabelle 4: Revaskularisationsempfehlungen nach erfolgter Indikationsstellung (nach (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019))

Ausmaß der KHK	Empfehlungsgrad	
	Bypass-OP	PCI
1-GE mit proximaler RIVA-Stenose	↑↑	↑↑
1-oder 2-GE ohne proximale RIVA-Stenose	↑	↑↑
2-GE mit proximaler RIVA-Stenose	↑↑	↑↑
SyS ≤ 22		
2-GE mit proximaler RIVA-Stenose	↑↑	↑
SyS ≥ 23		
3-GE	↑↑	↑
SyS ≤ 22		
3-GE	↑↑	nicht empfohlen
SyS ≥ 23		
2- oder 3-GE und Diabetes mellitus	↑↑	nicht empfohlen
HSS (proximal oder medial)	↑↑	↑↑
SyS ≤ 22		
HSS (Bifurkation) oder	↑	↑
HSS und SyS 23 bis 32		
HSS	↑↑	nicht empfohlen
SyS ≥ 33		

GE: Gefäßerkrankung, HSS: Hauptstammstenose, KHK: Koronare Herzkrankheit, OP: Operation, PCI: perkutane koronare Intervention, RIVA: *ramus interventrikularis anterior*, SyS: Syntax-Score¹
↑ schwache Empfehlung: „sollte“
↑↑ starke Empfehlung: „soll“

Fällt die Wahl auf eine perkutane koronare Intervention (percutaneous coronary intervention, PCI) mit Stents, so ist eine zusätzliche medikamentöse duale Thrombozytenaggregationshemmung (dual antiplatelet therapy, DAT) notwendig um Stentthrombosen vorzubeugen (Rottbauer & Katus, 2009). Eine Beschreibung der medikamentösen Therapie und beider Revaskularisationsverfahren erfolgt aufgrund der

¹ Der Syntax-Score wurde 2005 auf Basis von sechs bestehenden Klassifikationen entwickelt. Er dient der Bestimmung der Komplexität der KHK als Entscheidungstool zum Revaskularisationsverfahren (Sianos et al., 2005).

hohen Relevanz für diese Arbeit detailliert in den folgenden Kapiteln (2.3, 2.4, 2.5). In diesem Kapitel wurde daher nur die Wahl des Verfahrens kurz beschrieben.

2.3 Medikamentöse Therapie

Die konservative Therapie der KHK dient der Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Letalität, sowie einer Verbesserung der Lebensqualität im Sinne einer symptomatischen Therapie. Die symptomatische Therapie mit Betarezeptorenblockern, Kalziumkanalblockern, Nitraten, I_f-Ionenkanalblockern und Piperazinderivate führen zur Reduktion oder Eliminierung von AP-Beschwerden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Schnellwirkende Nitrate werden im akuten AP-Anfall als Mittel erster Wahl verwendet, da sie innerhalb weniger Minuten zu einer Symptomlinderung führen. Eine Verbesserung der Prognose, d.h. Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen wie Schlaganfall oder Myokardinfarkt und einer damit einhergehenden Reduktion der Letalität, wird durch die Gabe von TAH, Lipidsenkern und Blutdrucksenkern erreicht (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). In Tabelle 5 sind die gängigen Arzneimittel zur Behandlung der KHK dargestellt. Alle in der Tabelle aufgeführten Arzneimittel werden anschließend detailliert beschrieben.

Tabelle 5: medikamentöse Therapie der KHK (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019)

Prognoseverbessernd			Symptomatische Therapie
Thrombozyten- aggregationshemmer	Lipidsenker	Blutdrucksenker	
ASS	Statine	Betarezeptoren- blocker	Betarezeptorenblocker
Clopidogrel		ACE-Hemmer	Kalziumkanalblocker
Prasugrel		AT1- Rezeptor- antagonisten	Nitrate
Ticagrelor		Aldosteron- Antagonisten	I _f -Ionenkanalblocker
Ticlopidin		Renin- Inhibitoren	Piperazinderivate

ACE: Angiotensin konvertierendes Enzym, ASS: Acetylsalicylsäure, AT1: Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1, KHK: Koronare Herzkrankheit

2.3.1 Prognoseverbessernde Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern

Eine lebenslange Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) führt zu einer absoluten Risikoreduktion für Myoardinfarkt, Schlaganfall und Tod durch Gefäßkrankheiten von 1,5% pro Jahr. Das Risiko für Koronarereignisse liegt bei 1,0% pro Jahr. Insgesamt reduziert eine Therapie mit ASS die vaskuläre und gesamte Mortalität bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und stabiler AP um ca. ein Drittel (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Daher empfiehlt sich bei Patienten mit chronischer KHK eine Gabe von 100 mg pro Tag.

Clopidogrel und Prasugrel gehören zur Gruppe der Thienopyridine, welche die Thrombozytenaggregation über eine ADP (Adenosindiphosphat)-Antagonisierung hemmen. Diese Präparate kommen zur Anwendung bei Patienten nach einem akuten Herzinfarkt und einer PCI und sollen atherothrombotische Ereignisse und Stent-Thrombosen verhindern. Da Clopidogrel als Monotherapie bei stabiler KHK ASS nicht überlegen ist, empfiehlt sich eine Therapie mit 75mg Clopidogrel nur bei ASS-Allergien, -Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen. Im Gegensatz zu Clopidogrel wird Prasugrel aufgrund des höheren Blutungsrisikos nur in Kombination mit ASS als DAT (s. 4.2.2) nach einer perkutanen Koronarintervention mit Stentimplantation angewendet, wenn keine anschließende Bypass-Operation geplant ist. In der Wirksamkeit, bezogen auf eine Reduktion von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt, ist Prasugrel besser als Clopidogrel. Allerdings ist die Therapie mit Prasugrel kontraindiziert bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA), sowie mit schweren Leberfunktionsstörungen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Bei ASS-Unverträglichkeiten steht neben Clopidogrel als Monotherapie Ticlopidin als weiterer TAH zur Verfügung. Allerdings ist die Wirksamkeit von Ticlopidin bisher nur bei Patienten nach Schlaganfall oder TIA belegt. Ein Wirksamkeitsnachweis bei Patienten mit stabiler KHK liegt aktuell nicht vor. Darüber hinaus führt Ticlopidin zu einer höheren Rate an Neutropenien/ Leukozytenabfällen als Clopidogrel und sollte daher nur in Ausnahmefällen verwendet werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Ein weiterer TAH für Patienten mit instabiler AP und akutem Herzinfarkt ist Ticagrelor. Im Vergleich zu Clopidogrel führt Ticagrelor zu einer größeren Reduktion von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt. Allerdings ist das Risiko einer

Blutung, die nicht mit der chirurgischen Myokardrevaskularisation assoziiert ist, größer. Kontraindikation sind ein stattgehabter hämorrhagischer Schlaganfall und moderat eingeschränkte Leberfunktionen. Ticagrelor soll ebenso wie Prasugrel nur dann angewendet werden, wenn keine aortokoronare Bypass Operation (*coronary artery bypass grafting*, CABG) geplant ist. Sollte eine chirurgische Revaskularisation doch notwendig werden, müssen diese Präparate fünf bis sieben Tage vor der Operation abgesetzt und/oder durch andere Präparate ersetzt werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

2.3.2 Duale Thrombozytenaggregationshemmung

Nach akutem Koronarsyndrom und erfolgter PCI mit Stentimplantation muss aufgrund des Stentthromboserisikos während der Endothelialisierung der Stents eine DAT erfolgen. Grundsätzlich beträgt die Dauer der DAT nach Implantation von *bare metal stents* (BMS) (s. 2.5.1) vier Wochen, nach Implantation von *drug eluting stents* (DES) (s. 2.5.2) sechs bis zwölf Monate und nach akutem Myokardinfarkt zwölf Monate (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Aktuelle Studien zeigen, dass die Dauer der DAT bei DES der neuen Generation auf drei Monate reduziert werden kann (Windecker et al., 2014). Um einer gastrointestinalen Blutung, die als Nebenwirkung der DAT auftreten kann, vorzubeugen wird eine zusätzliche Gabe eines Protonenpumpeninhibitoren (PPI) empfohlen.

Bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) und nach mechanischem Herzklappenersatz ist zusätzlich zur DAT eine orale Antikoagulation notwendig. Diese Triple-Therapie erhöht das Blutungsrisiko der Patienten auf 10,6% innerhalb eines Beobachtungszeitraums von zwölf Monaten. Daher sollte bei Notwendigkeit dieser Kombinationstherapie ein INR² (*International Normalized Ratio*) im unteren therapeutischen Bereich (2,0-2,5) angestrebt werden.

2.3.3 Prognoseverbessernde Therapie mit Lipidsenkern

Durch erhöhte LDL- und Triglyzeridkonzentrationen, sowie erniedrigte HDL-Werte im Blut steigt das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse an. Während die HDL- und Triglyzerid-Konzentrationen durch eine Lebensstilveränderung (mediterrane Ernährung,

² Der INR erfasst die Gerinnungsfaktoren II, VII und X und dient der Überwachung einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (Marcumar, Warfarin) (Sagmeister, 2016).

Nikotinkarenz, Alkoholkarenz, Bewegung) positiv beeinflusst werden können, so ist für die Reduktion des LDL-Cholesterins eine medikamentöse Therapie notwendig. Einen eindeutig belegten Einfluss auf den Fettstoffwechsel haben Statine als sogenannte Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A-Reduktasehemmer. Statine reduzieren die LDL-Konzentration um bis zu 50% und erhöhen die HDL-Konzentration um bis zu 10%. Die Triglyzeridkonzentration wird ebenfalls leicht herabgesetzt. Dadurch senken sie die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität um 25-30% bei verschiedenen Patientengruppen (relative Risikoreduktion). Die absolute Risikoreduktion kardialer Ereignisse bei Patienten mit KHK beträgt dabei 10-15% in zehn Jahren. Darüber hinaus sind Statine antioxidativ und antiinflammatorisch und führen zu einer Verbesserung der stickstoffmonoxidabhängigen Endothelfunktion. Nicht nur KHK-Patienten mit Fettstoffwechselstörungen profitieren von Statinen in Bezug auf die kardiovaskuläre Morbidität und Sterblichkeit. Daher sollten Statine bei allen Patienten mit koronarer Herzkrankheit angewendet werden. Einzige Ausnahme bilden Patienten ab einem Alter von 73 Jahren, die an einer ischämischen Kardiomyopathie und/oder an einem Diabetes mellitus und terminaler Niereninsuffizienz leiden. Bei dieser Patientengruppe kann keine Wirksamkeit durch einen Neubeginn einer Statintherapie nachgewiesen werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

2.3.4 Prognoseverbessernde Therapie mit Blutdrucksenkern

Zu den antihypertensiven Medikamenten zählen Betarezeptorenblocker, ACE- (*angiotensin converting enzyme*) Hemmer, AT1- (Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1) Rezeptorantagonisten, Aldosteron-Antagonisten und Renininhibitoren.

Betablocker hemmen die Katecholaminwirkung auf die Herzfrequenz, die Kontraktilität und den Blutdruck. Dadurch wird der Sauerstoffbedarf im Herzen reduziert. Neben der prognoseverbessernden Wirkung durch die Blutdrucksenkung zeigen Betablocker auch eine symptomatische antianginöse Wirkung. Im Vergleich zu anderen antihypertensiven Medikamenten verhindern Betablocker bei Patienten mit stattgehabtem Herzinfarkt innerhalb der ersten ein bis zwei Jahre nach dem Infarkt doppelt so viele kardiovaskuläre Ereignisse. Der prognoseverbessernde Effekt durch Senkung der Morbidität und Mortalität zeigt sich sowohl bei Patienten mit KHK und Bluthochdruck als auch bei Patienten mit KHK ohne Bluthochdruck. Auch Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz profitieren von diesem Blutdrucksenker. Generell gelten die Empfehlungen, dass alle

Patienten nach Herzinfarkt, Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz und Patienten mit KHK und Hypertonie mit einem Betablocker therapiert werden sollen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Alle weiteren oben genannten Substanzen zur antihypertensiven Therapie zeigen ihre Wirkung über eine Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Das RAAS reguliert den Elektrolyt- und Wasserhaushalt im Körper und beeinflusst dadurch den Blutdruck (Arastéh & Baenkler, 2009). Die Einflussfaktoren und der Wirkungsweg sind schematisch in Abbildung 7 dargestellt.

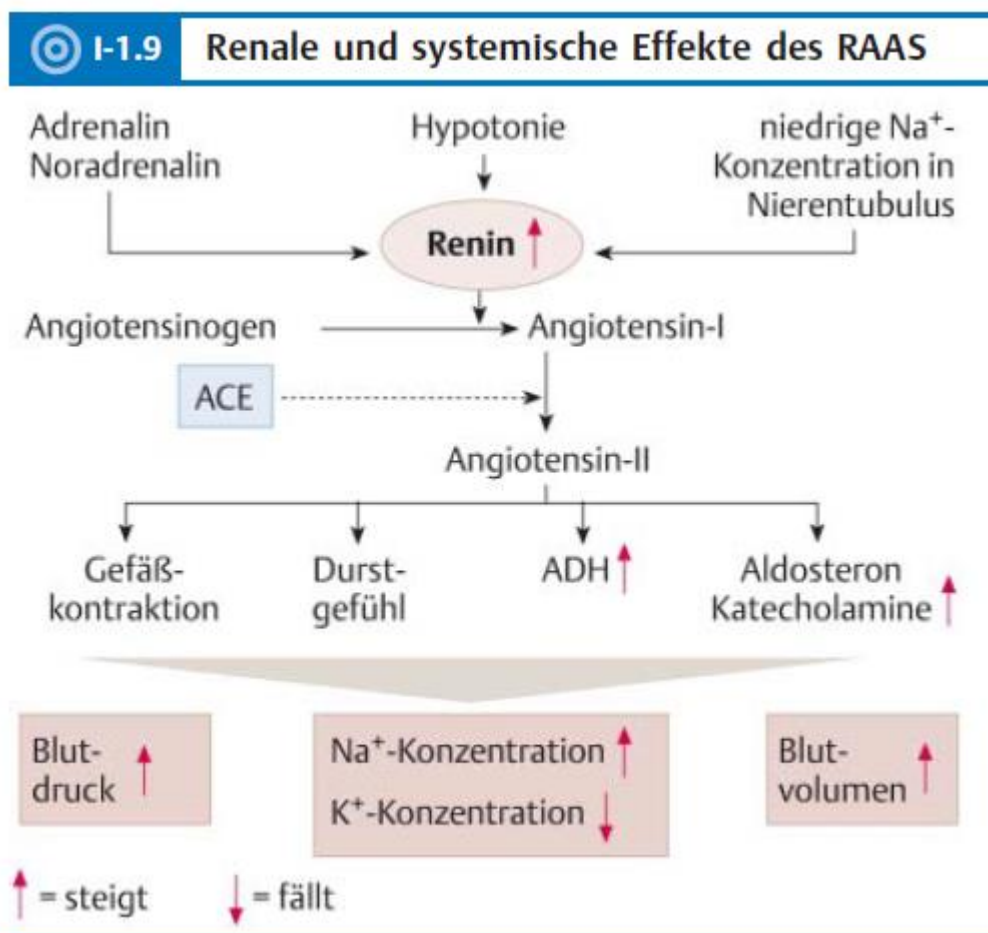


Abbildung 7: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (Arastéh & Baenkler, 2009).

ACE: Angiotensin konvertierendes Enzym, ADH: antidiuretisches Hormon, K⁺: Kalium, Na⁺: Natrium, RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

ACE-Hemmer wirken als Inhibitoren auf das ACE und reduzieren damit die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II. Dadurch werden die Nachlast im Herzen, der Gefäßtonus, die Natriumretention und Wasserretention reduziert, wodurch es ebenfalls zu einer Reduktion des Blutdrucks kommt. Aus diesen Effekten resultiert die Indikation einer ACE-Hemmer Therapie bei Patienten mit Bluthochdruck, asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion, chronischer Herzinsuffizienz und nach akutem Herzinfarkt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Die Gesamtmortalität wird durch die Einnahme von ACE-Hemmern um ca. 16% reduziert. Darüber hinaus erfolgt eine Reduktion der Progression einer Linksherzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt, indem ACE-Hemmer das Remodeling im Herzmuskel bremsen. Aber auch Patienten mit KHK und weiteren Risikofaktoren, die einen niedrigen Ausgangsblutdruck haben, profitieren hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse von dieser Therapie. Lediglich bei Patienten mit KHK ohne Bluthochdruck und ohne eine gestörte Pumpfunktion kann keine prognoseverbessernde Wirkung nachgewiesen werden (Herold, 2009).

Die gleiche Wirkung wie ACE-Hemmer haben AT1-Rezeptorantagonisten, auch Sartane genannt. Der Unterschied liegt lediglich darin, dass Sartane nicht den Abbau von Kininen, sondern die Wirkung von Angiotensin II hemmen, indem sie am Subtyp I des Angiotensin-II-Rezeptors wirken. Trotz der gleichen Wirkung beider Substanzen ist der Wirksamkeitsnachweis für ACE-Hemmer besser. Nicht nur aus diesem Grund, sondern auch aus Kostengründen sollen AT1-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit KHK und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) nur bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit eingesetzt werden.

Weitere Substanzen, die ebenfalls auf das RAAS wirken sind Aldosteron-Antagonisten und Renin-Inhibitoren. Letztere sind den bisher beschriebenen Substanzen (ACE-Hemmer, Sartane, Betablocker) nicht unterlegen. Der Nachweis erfolgte allerdings nur in Studien mit kurzen bis mittellangen Beobachtungszeiten. Daher sollte eine Therapie mit diesem Präparat nur dann angewendet werden, wenn die bewährten Therapiekonzepte mit ACE-Hemmern, Sartanen etc. keine ausreichende Wirkung zeigen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Die Aldosteron-Antagonisten erwiesen sich in prospektiv randomisierten Studien (RALES-, EMPHASIS-HF-, EPHESUS-Studie) als effektiv bezüglich der Risikoreduktion von Morbidität, Mortalität und Krankenhauseinweisungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz und nach akutem Myokardinfarkt. Nach aktuellen

Empfehlungen sollen Aldosteron-Antagonisten bei persistierenden Symptomen und einer LVEF unter 35 zusätzlich zu ACE-Hemmern und Betablockern verordnet werden. Eine Kombinationstherapie bestehend aus einem Aldosteron-Antagonisten, ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorantagonisten kann zu einer renalen Dysfunktion und einer Hyperkaliämie führen und ist daher nicht zu empfehlen (Overbeck, 2014).

2.3.5 Symptomatische Therapie

Wie bereits in Kapitel 2.3 beschrieben, dienen Betablocker nicht nur zur Verbesserung der Prognose, sondern auch zur Reduktion von AP-Beschwerden. Zusätzlich erhöhen sie die Belastungstoleranz. Aufgrund dieser doppelten Effekte stellen Betarezeptorenblocker die Therapie erster Wahl dar. Auch Kalziumkanalblocker führen durch Reduktion der Nachlast zu einer 25%-igen Reduktion von AP-Symptomatik. Nitrate eignen sich durch die Reduktion der Vor- und Nachlast sowohl als schnellwirksame als auch als langfristige symptomreduzierende Therapie. Schnellwirksame Nitrate werden zur Kupierung von AP-Anfällen verwendet. Sowohl Kalziumkanalblocker als auch Nitrate sollen nur bei Kontraindikation für oder bei persistierender Symptomatik mit Betablockern verwendet werden. Nitrate sind nicht geeignet zur Reduktion von Morbidität und Mortalität (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Anhand einer anderen Wirkungsweise im Vergleich zu Betablockern und Nitraten führen auch I_f -Ionenkanalblocker (Ivabradin) zur Verbesserung der Symptomatik. Durch eine Reduktion der Herzfrequenz kommt es zu einem reduzierten Sauerstoffverbrauch und einer verlängerten diastolischen Koronarperfusion. Der I_f -Ionenkanalblocker kann ebenso wie Nitrate bei Betablocker-Unverträglichkeit oder Symptompersistenz als Ausweich- bzw. Zusatzmedikament verwendet werden. Zu beachten ist eine Anwendung nur bei Patienten mit Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von maximal 70 Schlägen pro Minute. Als weitere, ebenfalls kostenintensivere, Ausweichmedikation zu Betablockern sind Piperazinderivate (Ranolazin) zu nennen. Diese führen nachweislich zu einer längeren Belastungsdauer und einer Reduktion von AP-Anfällen, verbessern aber nicht die Prognose bei KHK. Bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz und Leberfunktionsstörungen sollen Piperazinderivate nicht angewendet werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

2.4 Perkutane koronare Intervention

Die perkutane transluminale Koronarangioplastie (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA) wurde erstmals 1977 von Grüntzig et al. bei Patienten mit KHK erfolgreich angewendet. Der damalige Indikationsbereich waren symptomatische Patienten mit AP und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität, sowie mit proximalen, subtotalen, konzentrischen und nicht-kalzifizierten Stenosen in den Herzkranzgefäßen ((Grüntzig et al., 1978) zitiert nach (Rottbauer & Katus, 2009)). Das Problem einer iatrogenen Dissektion durch die Ballonangioplastie ist seit 1986 durch die Einführung von Stentimplantationen behandelbar. Im Jahre 1999 wurde der erste Medikamentenbeschichtete Stent implantiert (Gielen et al., 2016). Eine Weiterentwicklung der Medikamentenbeschichteten Stents führte zu einer 55%-igen Reduktion einer erneuten Revaskularisation durch eine In-Stent-Restenose (Kirtane et al., 2009) und einer immer häufigeren Anwendung zuungunsten von nicht beschichteten Stents (Abbildung 8). Im Fokus aktueller Studien, wie der ABSORB Studien stehen bioresorbierbare Stents, die seit 2011 im Europäischen Markt zugelassen sind (Diletti et al., 2012; Kereiakes et al., 2017). Entgegen der anfänglichen Erwartungen zeigen bioresorbierbare Stents schlechtere Langzeitergebnisse (höhere In-Stent-Thromboserate und erhöhtes Risiko für Zielläsion-Versagen) als DES und sind daher nicht zu empfehlen (Ali et al., 2018; Wykrzykowska et al., 2017).

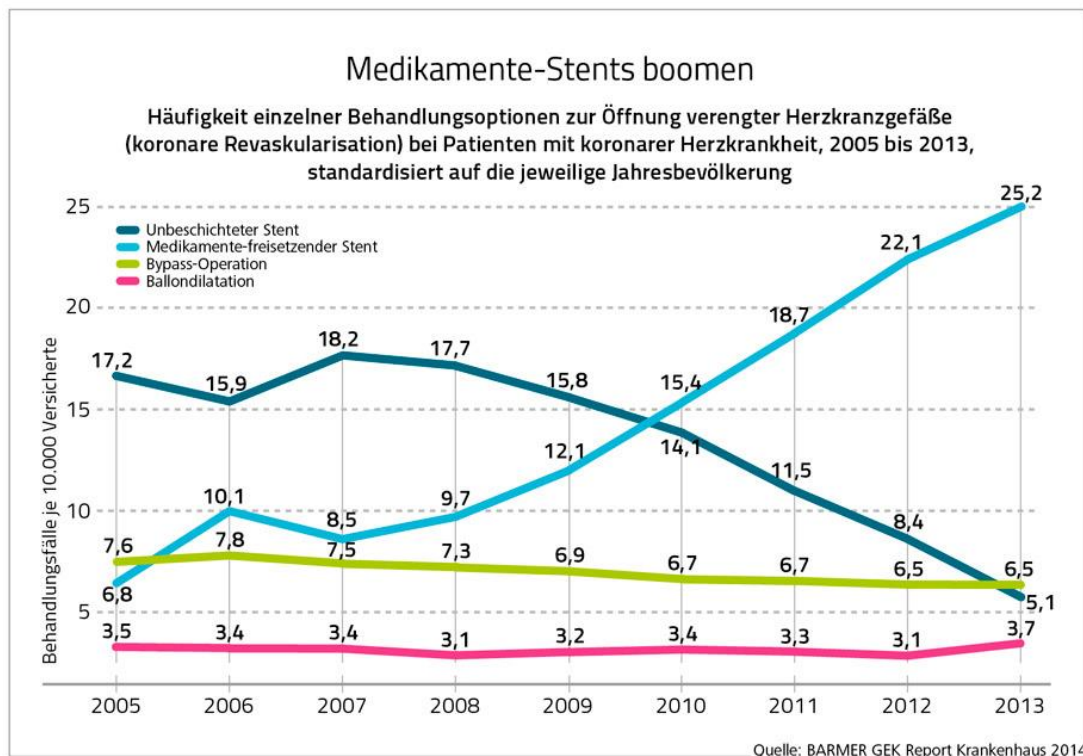


Abbildung 8: Entwicklung der Anwendungshäufigkeit verschiedener Revaskularisationsstrategien bei Patienten mit KHK (Deutsches Ärzteblatt, 2014)

2.4.1 PTCA allgemein

Die PTCA erfolgt unter radiologischer Kontrolle mit Kontrastmittelgabe und permanenter intraarterieller Druckmessung. Dabei befindet sich der Patient in einer Durchleuchtungsanlage. Als Zugangswege können sowohl die *Arteriae radialis* und *brachialis* als auch die *Arteria femoralis* mit einer Kanüle punktiert werden. Anschließend wird ein Führungsdraht eingeführt und fixiert. Anstelle der Kanüle wird ein Dilatator platziert um den Stichkanal zur weiteren Einführung des Katheters aufzudehnen. Der Führungsdraht wird anschließend ebenfalls entfernt. Vor der Intervention erfolgt die Beurteilung der LVEF, regionaler Kontraktionsstörungen und der Funktionalität von Aorten- und Mitralklappe. Dazu wird der Katheter über die Aortenklappe in den linken Ventrikel vorgeschoben. In der anschließenden Koronarangiographie lassen sich mit Hilfe von Kontrastmittel-Injektionen der Versorgungstyp erkennen und Koronarstenosen beurteilen. Interventionsbedürftige Stenosen können sofort mit Hilfe von speziellen Ballonkathetern behandelt werden (Sagmeister, 2016). Hier gibt es mittlerweile fünf verschiedene Möglichkeiten, die in den

folgenden Unterkapiteln 2.4.2 bis 2.4.5 detaillierter beschrieben werden (Gielen et al., 2016; Moscarella et al., 2018, 2018):

1. Ballondilatation
2. Stentimplantation (BMS)
3. Medikamentenfreisetzende Ballondilatation (drug-eluting balloon, DEB)
4. Medikamentenbeschichtete Stentimplantation (DES)
5. Bioresorbierbare Scaffolds

Nach der PCI werden der Katheter und die Dilatationsschleuse wieder entfernt. Die Einstichstelle wird über mindestens 15 min manuell komprimiert oder mit Hilfe eines Verschlusssystems verschlossen und anschließend mit einem Druckverband versorgt. Bei Punktion der *Arteria femoralis* muss der Patient nach dem Eingriff eine Bettruhe von mindestens 8 Stunden, gegebenenfalls unter Monitoring, einhalten (Sagmeister, 2016).

2.4.2 Ballondilatation

Wie bereits erwähnt war die erste koronare Intervention im Jahre 1977 von A. Grüntzig eine einfache Ballondilatation (Gielen et al., 2016). Hierbei wird ein Katheter verwendet an dessen Spitze ein aufblasbarer Ballon sitzt. Dieser Ballon wird bis zur Koronarstenose vorgeschoben und anschließend dilatiert. Dadurch wird der Plaque mit der Gefäßwand nach außen gedrängt, wodurch sich das Gefäßlumen wieder vergrößert (22). Die Ballondilatation ist schematisch in Abbildung 9 dargestellt.

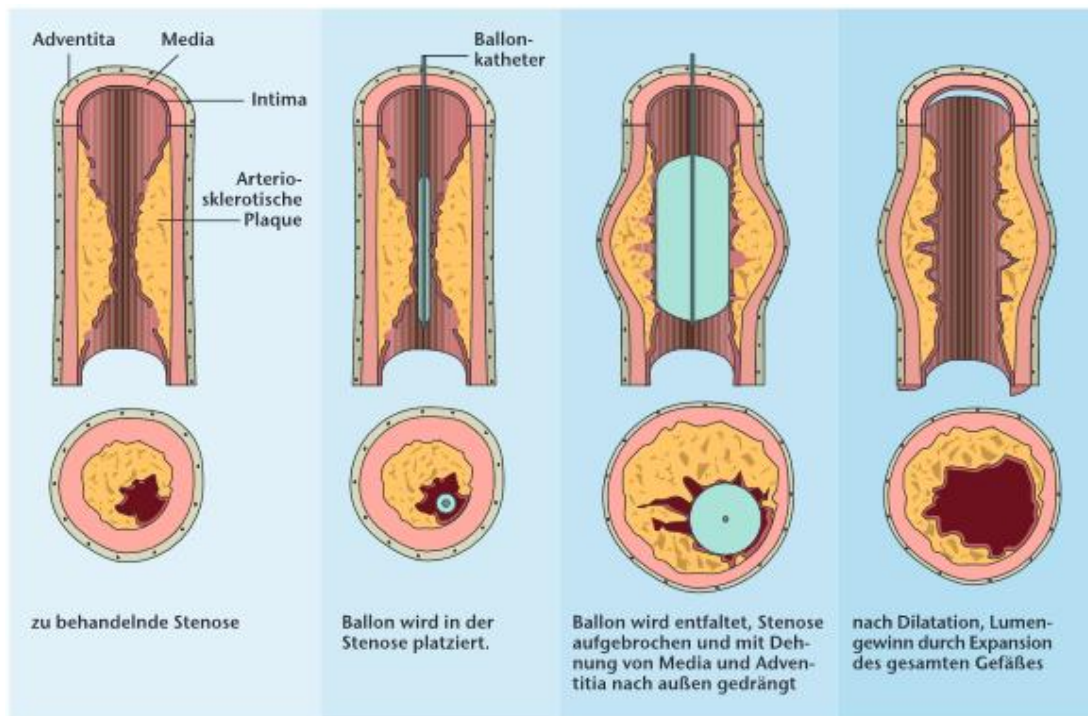


Abbildung 9: PTCA mit Ballondilatation (Sagmeister, 2016)

PTCA: Perkutane transluminale Koronarangioplastie

Allerdings birgt dieses Verfahren auch zahlreiche Risiken. Durch die Verdrängung des Plaques nach außen kann es zu Einrissen in der Intima oder der äußeren Gefäßwandschichten (Media und Adventitia) mit anschließender Bildung eines Aneurysmas oder einer Ruptur kommen. Außerdem besteht die Möglichkeit eines elastischen Recoils der Stenose unmittelbar nach Rückzug des Ballonkatheters. Bei 4-8% aller Eingriffe kommt es schließlich zu einem akuten Gefäßverschluss, der einer sofortigen Behandlung bedarf, und bei 20-30% zu einer revaskularisationsbedürftigen Restenose (Gielen et al., 2016).

2.4.3 Bare-Metal-Stents

Eine Erweiterung der PCI mit Ballons erfolgte 1986 durch die Implantation von Stents in den Koronararterien. Hierdurch erweiterte sich der Indikationsbereich um die instabile Koronardissektion und dilatierte Stenosen nach Ballonangioplastie ((Sigwart et al., 1987) zitiert nach (Rottbauer & Katus, 2009)). BMS bestehen aus Metall und unterscheiden sich in der Art der Expansion. So gibt es selbstexpandierende und ballonexpandierende Systeme. Stents können eine neointimale Hyperplasie mit anschließender Restenosierung bewirken (Gielen et al., 2016). Das Restenose-Risiko bei BMS beträgt 10-30% und ist

abhängig vom Risikoprofil des Patienten, Stenttyp, Stentlänge und Art der Koronarläsion. Stentthrombosen treten bei ca. 1% der BMS auf (Rottbauer & Katus, 2009). BMS benötigen eine Einheilungszeit von ca. vier Wochen. In dieser Phase der Endothelialisierung ist das Risiko einer Stentthrombose durch das Fremdmaterial erhöht. Um einen akuten Gefäßverschluss durch eine Stentthrombose zu vermeiden ist eine DAT über mindestens vier Wochen nach DES-Implantation obligatorisch. Die Weiterführung einer lebenslangen Monotherapie mit ASS ist zu empfehlen (Rottbauer & Katus, 2009). Bei vorzeitigem Absetzen der antithrombotischen Therapie oder bei sogenannten Non-Respondern (Resistenz gegen eines der Medikamente) steigt das Risiko einer Stentthrombose an und kann bei einem akuten Gefäßverschluss zu einem lebensbedrohlichen Myokardinfarkt führen (Rottbauer & Katus, 2009).

2.4.4 Drug-Eluting-Balloon und Drug-Eluting-Stent

Die PCI mit Ballons und BMS wurde wiederum erweitert um die Medikamentenbeschichteten Ballons/ Stents. Bei dem Medikament handelt es sich um proliferationshemmende Substanzen, die die Häufigkeit einer Restenose bei DES auf nur 5-10% reduzieren. Zu den Substanzen gehören Sirolimus, Everolimus und Paclitaxel. Insbesondere Patienten mit kleinen Gefäßdurchmessern, langen und/ oder ostialen Läsionen, multiplen Stentimplantationen und Komorbiditäten (z.B. Diabetes) und einem damit verbundenen hohen Risiko einer Restenose profitieren von den DES (Rottbauer & Katus, 2009). *Drug eluting balloons* (DEB) werden bevorzugt bei Patienten mit einer Restenose nach erfolgter DES-Implantation verwendet, um das Übereinanderlegen mehrerer Stents zu vermeiden. Im Vergleich zum unbeschichteten Ballon weist der DEB Vorteile hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse (Reduktion um 50%), Mortalität (Reduktion um 81%) und Zielgefäßrevaskularisationen (Reduktion um 50%) auf. Die Unterschiede zwischen DEB und DES liegen in der Dauer der Wirkstofffreisetzung und der damit verbundenen Wirkdauer und der Wirkstoffdosis. DEB setzen das proliferationshemmende Medikament nur während der Dilatationsphase aus und haben daher eine ca. drei mal höhere Wirkstoffdosis (Gielen et al., 2016). Neben dem antiproliferativen Effekt der Medikamentenbeschichtung kommt es auch zu einer verzögerten Endothelialisierung der DES im Koronargefäß. Um das Risiko einer dadurch möglichen Stentthrombose (0,5-3,1% bei DES) zu reduzieren, ist eine DAT über einen längeren Zeitraum von mindestens sechs bis zwölf Monaten und einer anschließenden

lebenslangen Monotherapie mit ASS erforderlich. Das erhöhte Risiko, bei vorzeitigem Absetzen oder Non-Responding, einen akuten Gefäßverschluss durch eine Stentthrombose mit einer Letalität über 50% zu erleiden, ist bei DES besonders zu beachten (Rottbauer & Katus, 2009).

Trotz gewisser Überlegenheiten der DES werden aktuell weiterhin bei 10-30% der Patienten BMS implantiert. Die Indikation dafür liegt bei Gefäßen mit einem großen Lumen ($> 3,5$ mm), einem sehr hohen Blutungsrisiko und einer angenommenen schlechten Compliance zur DAT vor (Gielen et al., 2016).

2.4.5 Bioresorbierbare-Scaffolds

Die bereits im Kapitel 2.4.3 beschriebenen Nachteile von aus Metall bestehenden BMS führten zu einer Entwicklung von Nichtmetallstents. Daraus sind bioresorbierbare Scaffolds entstanden. Die Scaffolds geben dem Gefäß in den ersten drei bis sechs Monaten nach Implantation eine Primärstabilität, ohne die native Gefäßfunktion und Vasomotorik dauerhaft zu beeinflussen. Außerdem führen Scaffolds zu einer geringeren Neoarteriosklerose als BMS oder DES und stellen keine Artefakte in Bildgebungsverfahren (Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT)) dar. Allerdings sind aktuell verfügbare Scaffolds nur nach erfolgreicher Vordilatation mit einer Restenose von maximal 40% und nicht kalzifizierten Gefäßen geeignet (Gielen et al., 2016). Weitere Registerstudien, die die Verwendung von Scaffolds bei komplexeren Patientenpopulationen und komplexen Läsionen beobachtet haben, zeigten deutlich schlechtere Kurz- und Langzeitergebnisse. Das zwei- und dreijahres Follow Up (FU) der ABSORB Studie konnte ein höheres Zielläsions-Versagen und eine erhöhte In-stent-Thrombose-Rate bei bioresorbierbaren Scaffolds nachweisen (Ali et al., 2018; Diletti et al., 2012; Kereiakes et al., 2017). Die Mortalität konnte durch den schlechteren Langzeitverlauf von Scaffolds bisher nicht negativ beeinflusst werden. Aufgrund der schlechten Langzeitergebnisse werden bioresorbierbare Scaffolds aktuell von der ESC nicht empfohlen (Neumann et al., 2019).

2.5 Chirurgische Myokardrevaskularisation

Erste Versuche einer direkten chirurgischen Myokardrevaskularisation gehen auf das Jahr 1951 zurück, gefolgt von weiteren Einzelfällen in den Jahren 1960, 1964, 1965 und 1967. Die größte Pionierleistung in der Bypasschirurgie geht jedoch auf den argentinischen Arzt

Favaloro zurück, der die CABG 1967 bis 1968 entwickelte (Schmid, 2013). Die Ziele der chirurgischen Myokardrevaskularisation sind zum einen Verbesserung der Symptomatik und zum anderen Verbesserung der Prognose (Strödter, 2009). Bei der Bypass-Operation werden in der Regel körpereigene Gefäße als Umgehungsgefäß (Bypass) von stenosierten Koronararterien verwendet. Dadurch werden die erkrankten Gefäße hinter den Stenosen wieder normal durchblutet. Die Bypässe gewährleisten somit eine ausreichende Versorgung des Herzmuskels in dem Versorgungsgebiet des behandelten Gefäßes. Nicht jede Koronararterie ist jedoch aufgrund ihrer Lage und ihrem Verlauf anschlussfähig. Der RIVA, die Diagonaläste des RIVA und die RCA sind bei nicht intramuralem Verlauf komplett anschlussfähig. Da der RCX im *Sulcus atrioventricularis* verläuft, ist ein Bypassanschluss an diesem Gefäß nicht möglich. Hier können nur die Marginaläste versorgt werden. Als Bypassmaterial kommen sowohl Venen als auch Arterien in Frage. In den Anfängen der Bypasschirurgie wurden bevorzugt Teile der Vena saphena Magna (VSM) verwendet. Allerdings hat sich gezeigt, dass 50% dieser Venenbypässe nach zehn Jahren wieder verschlossen sind. Bessere Langzeitergebnisse konnten mit der Verwendung der linken Brustwandarterie (*left internal thoracic artery*, LITA) erzielt werden. Nach zehn Jahren erwies sich eine Offenheitsrate von 90% mit minimaler Intimahyperplasie oder Atherosklerose. In der Regel wird die LITA als in situ Bypass verwendet, da sie lang genug ist um distale Anastomosen mit dem RIVA, den Diagonalästen oder den Marginalästen zu erstellen. Neben der linken kann auch die rechte Brustwandarterie (*right internal thoracic artery*, RITA) als Bypassgefäß verwendet werden. Diese wird häufiger als freies Transplantat verwendet, wobei sie proximal als T-Graft auf die LITA oder zentral in die Aorta anastomosiert wird. Bei der Verwendung beider Brustwandarterien ist darauf zu achten, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus, Übergewicht, Niereninsuffizienz und chronischen Lungenerkrankungen ein erhöhtes Risiko einer Wundheilungsstörung (WHST) besteht. Als weiteres Bypassgefäß eignet sich die Arteria Radialis. Alle arteriellen Bypässe können sowohl mit ihren Begleitvenen (Pedikel) als auch ohne diese (skelettiert) entnommen werden, wobei eine skelettierte Präparation zeitaufwendiger und verletzungsanfälliger ist. Daher ist eine rein arterielle Revaskularisation bei sehr alten Patienten, die von den Vorteilen arterieller Bypässe nicht mehr profitieren, und in Notfalloperationen aufgrund Zeitmangel eher nicht zu empfehlen (Schmid, 2013). In Abbildung 10 ist beispielhaft ein dreifacher arterieller Bypass unter Verwendung der LITA, RITA und Arteria Radialis zu sehen.

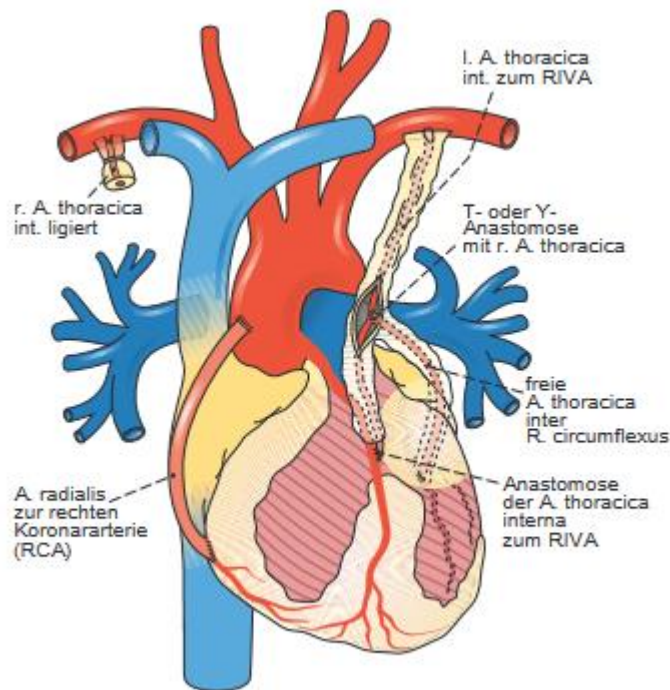


Abbildung 10: Koronarrevaskularisation mit LITA auf RIVA, RITA (T-Graft) auf RCX und Arteria Radialis auf RCA (Sagmeister, 2016)

l. A.: linke Arterie, r. A.: rechte Arterie, RCA: rechte Koronararterie, RIVA: *Ramus interventrikularis anterior*

2.5.1 Bypasschirurgie mit Herz-Lungen-Maschine

Die Bypasschirurgie unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM), auch extrakorporale Zirkulation, wird als *On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting* bezeichnet (Bauer et al., 2002). Abbildung 11 stellt die HLM zur besseren Anschaulichkeit schematisch dar. Standardmäßig erfolgt der Zugang zum Herzen über eine mediane Sternotomie. Die HLM wird über die aufsteigende Aorta und den rechten Vorhof angeschlossen. Sie sammelt das sauerstoffarme venöse Blut und reichert es über einen Membranoxigenator mit Sauerstoff an, um es dann wieder über die arterielle Kanüle dem Blutkreislauf zuzuführen. Ein mit der HLM verbundener Wärmeaustauscher ermöglicht eine Abkühlung des Patienten auf in der Regel bis zu 18°C und eine Erwärmung bis zu 37°C. Bei Normothermie oder geringer Hypothermie reicht ein Perfusionsdruck der HLM von 40-60 mmHG und ein Pumpvolumen von 2,4 l/min/m² aus, um eine ausreichende Durchblutung des gesamten Körpers zu gewährleisten. Grund dafür ist zum einen die um bis zu 40% herabgesetzte Aktivität des Gehirns unter Narkose und zum anderen die zerebrale Autoregulation, die eine konstante Durchblutung bei

einem arteriellen Perfusionsdruck zwischen 50 und 150 mmHG gewährleistet. Der Einsatz der HLM erfordert zusätzlich eine Vollheparinisierung des Patienten, die durch die *activated clotting time* (ACT) während der Operation gesteuert wird. Eine ACT von >450 s wird dabei als ausreichend angesehen. Nach Abgehen von der HLM erfolgt eine Antagonisierung des Heparins mit Protamin, wodurch sich die ACT wieder auf 90-130 s normalisiert (Schmid, 2013).

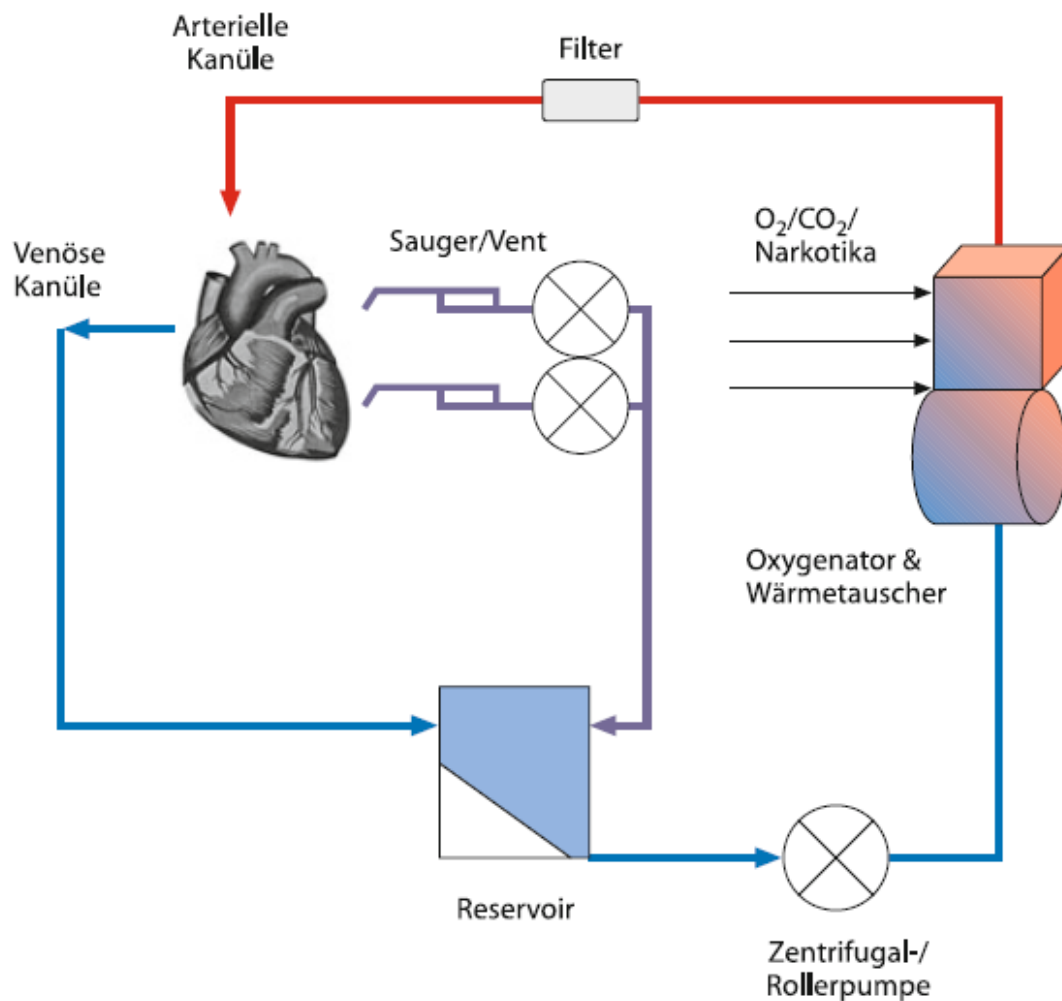


Abbildung 11: schematische Darstellung einer Herz-Lungen-Maschine (Schmid, 2013)

O₂: Sauerstoff, CO₂: Kohlenstoffdioxid

Nach Anschluss der HLM kann die eigentliche Operation beginnen. In der Regel wird die Operation am kardioplegisch stillgelegten Herzen durchgeführt. Kardioplegielösungen unterbrechen die mechanischen und elektrischen Funktionsabläufe des Herzens, wodurch es zu einem reversiblen Herzstillstand in der Diastole kommt. Dadurch wird der

Sauerstoffverbrauch des Herzens um ca. 90% reduziert (Schmid, 2013). Die für die Bypässe zu verwendenden Gefäße werden bereits parallel zur Sternotomie präpariert bzw. entnommen und bis zur Verwendung in paverongetränkten Kompressen gelagert. Nach Identifikation der Anschlussziele und Klemmung der Aorta werden die bypasspflichtigen Gefäße mit Bypässen versorgt. Dazu wird jedes anzuschließende Gefäß freipräpariert und an einer geeigneten Stelle inzidiert (Bauer et al., 2002). Anschließend erfolgt die Anastomosierung mit dem Bypass-Graft. Je Bypass-Graft können mehrere Zielgefäße mittels sequentieller Anastomosen versorgt werden (Abbildung 12).

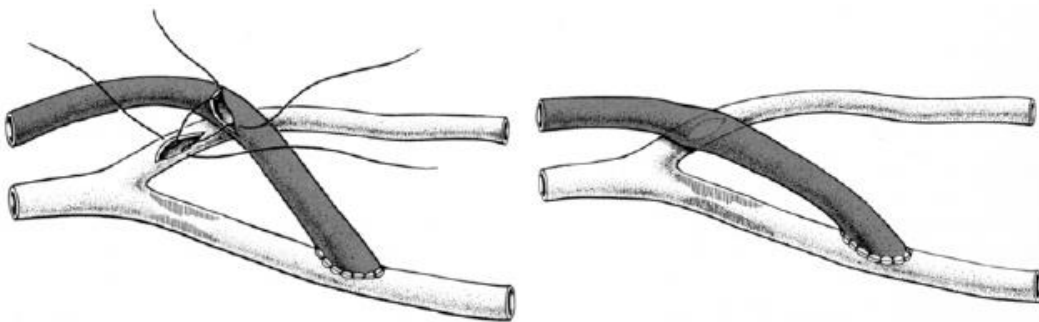


Abbildung 12: Seit-zu-Seit Anastomosierung bei bereits erfolgter End-zu-Seit Anastomose (Ziemer & Haverich, 2009)

Falls freie Grafts verwendet werden, werden diese im Anschluss an die Aorta ascendens anastomosiert (Schmid, 2013). Wichtig für eine gute Bypassfunktion ist ein spannungs- und knickfreies Anliegen des Bypasses auf dem Herzen. Nach Fertigstellung aller Anastomosen erfolgt eine antegrade Entlüftung des Herzens und der Bypässe in Kopftieflage. Schließlich wird die Aortenklemme entfernt und der Blutstrom über die Aorta freigegeben. Außerdem werden temporäre Schrittmacherkabel angebracht. Mit Hilfe einer Dopplersonde erfolgt abschließend eine Flussmessung der Bypass-Gefäße. Sobald das Herz wieder im Sinusrhythmus schlägt, kann von der HLM abgegangen werden. Nach Antagonisierung des Heparins wird der Thorax schichtweise verschlossen (Bauer et al., 2002).

2.5.2 Bypasschirurgie ohne Herz-Lungen-Maschine

Die Verwendung einer HLM ist mit zahlreichen Nebenwirkungen behaftet. Das Blut ist sehr hohen Scherkräften und nicht-epithelialen Oberflächenkontakten beim Weg durch die HLM ausgesetzt. Dies führt zu einer Schädigung der korpuskulären Blutbestandteile

und Proteine, zur Hämolyse der Erythrozyten, zur Degranulierung und Verklumpung von Thrombozyten, zur Stimulation der Gerinnungs- und Fibrinolysekaskaden und zur Auslösung einer unspezifischen Entzündungsreaktion (Komplementaktivierung) mit dem Risiko eines anschließenden SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*). Außerdem wird vermutet, dass der nichtpulsatile Fluss der HLM eine Vasokonstriktion mit einer einhergehenden reduzierten Mikrozirkulation und eine Ödembildung begünstigt. Bei einer Bypassoperation ohne HLM entfallen diese unerwünschten Nebenwirkungen (Schmid, 2013). Diese Operationsart wird auch *Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting* (OPCAB) oder bei minimalinvasivem Eingriff *Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass Grafting* (MIDCABG) bezeichnet. Eine OPCAB ist für multimorbide Patienten und für Patienten mit einer isolierten Bypassindikation besonders geeignet. Bei Patienten mit intramyokardialen Gefäßverläufen, stark verkalkten Koronararterien und dünnlumigen Gefäßen ist eine Operation mit HLM zu bevorzugen. Einige nicht randomisierte Studien zeigten zunächst, dass eine Operation ohne HLM sicherer sei hinsichtlich schwerer kardialer und zerebrovaskulärer Komplikationen (MACCE: *major adverse cardiac and cerebrovascular events*) als eine Operation mit HLM. Anschließende randomisierte kontrollierte Studien (GOPCABE, ROOBY, DOORS und CORONARY) konnten dies nicht bestätigen (Houliand, 2013). OPCAB Operationen zeigten sogar eine schlechtere Durchgängigkeit der Bypässe und eine erhöhte Rerevaskularisationsrate (Shroyer et al., 2009). Insgesamt werden beide Verfahren derzeit als gleichwertig angesehen, die Anwendung des einen oder anderen Verfahrens unterliegt individuellen Präferenzen. Die chirurgische Myokardrevaskularisation ohne HLM kann über mehrere Zugangswege erfolgen. Neben der totalen Sternotomie, die alle Gefäße für den Operateur zugänglich macht, kommen eine partielle Sternotomie oder eine anterolaterale Thorakotomie (minimalinvasiv) in Frage. Die anterolaterale Thorakotomie erfolgt in den Interkostalräumen vier bis fünf und lässt in der Regel nur eine Versorgung des RIVA zu. Um eine Manipulation der Aorta, wodurch es zu neurologischen Störungen kommen kann, zu vermeiden, ist eine komplett arterielle Revaskularisation zu bevorzugen. Optimalerweise wird die in situ LITA verwendet, an die weitere Bypässe als T-Graft angeschlossen werden können. Die Anastomosierung der Grafts auf die Zielgefäße erfolgt analog zur Operation mit HLM. Hier wird das Operationsgebiet mit speziellen Stabilisationssystemen (Abbildung 13) ruhiggestellt.

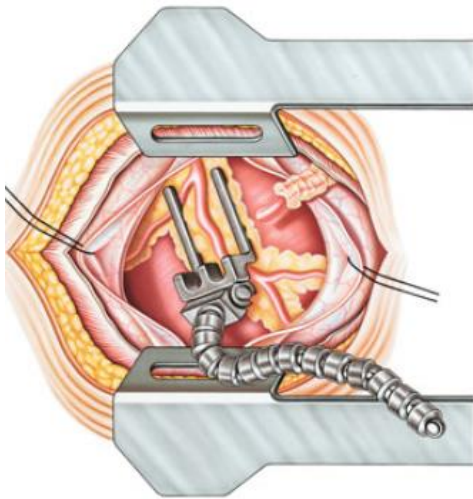


Abbildung 13: Stabilisator im Anastomosenbereich beim OPCABG (Schmid, 2013)
 OPCABG: Aortokoraner Bypass ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine

Zur Erleichterung der Anastomosennaht und Reduzierung möglicher Komplikationen wird häufig ein Shunt verwendet. Dieser ermöglicht eine Anastomosierung bei gleichzeitiger Perfusion des Gefäßes. Nach der Flussmessung der Bypässe erfolgt die Antagonisierung mit Heparin und der Thoraxverschluss (Bauer et al., 2002).

2.6 Differentialindikation und Abwägung bzgl. PCI versus CABG

Wie bereits kurz in Punkt 2.2.5 dargestellt, behandelt eine PCI lediglich die Symptomatik der Patienten, während eine CABG die Prognose der Patienten positiv beeinflusst. Daraus lässt sich jedoch nicht der Schluss ziehen, dass eine Operation immer das Mittel erster Wahl ist. Beide Verfahren zeigen gute Ergebnisse und sollten, insbesondere in komplexen Fällen, im Expertenteam, bestehend aus Kardiologen und Herzchirurgen, für jeden Patienten einzeln abgewogen werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Wichtig für die Entscheidung sind Komorbiditäten des Patienten, das Ausmaß der KHK und eine Nutzen-Risiko Abwägung zwischen periinterventionellem bzw. perioperativem Risiko und den zu erwartenden Langzeitergebnissen. Die NVL KHK empfiehlt auf Grundlage zahlreicher randomisierter Studien folgende Behandlungen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019):

Tabelle 6: Empfehlung zur Revaskularisationsstrategie nach Ausmaß der KHK (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019)

KHK	PCI	OP	Experten-Team
1 Gefäß KHK mit prox. RIVA Stenose	X (weniger invasiv)	X (geringeres Risiko einer notwendigen Reintervention)	
1-2 Gefäß KHK ohne prox. RIVA Stenose,	X	(X)	
2 Gefäß KHK mit prox. RIVA Stenose, SyS ≤ 22	X	X	
2 Gefäß KHK mit prox. RIVA Stenose, SyS ≥ 23	(X)	X	
3 Gefäß KHK, SyS ≤ 22	(X)	X	
3 Gefäß KHK, SyS ≥ 23		X	
Komplex			X

KHK: Koronare Herzkrankheit, OP: Operation, PCI: perkutane koronare Intervention, RIVA: *Ramus interventrikularis anterior*, SyS: Syntax Score

Patienten mit einer proximalen RIVA Stenose können sowohl interventionell als auch operativ behandelt werden. Bezüglich Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall im fünf-Jahres-Verlauf unterscheiden sich beide Verfahren nicht. Allerdings besteht bei einer interventionellen Versorgung ein dreifach bis fünffach erhöhtes Risiko einer erneuten Revaskularisation im zehn- bzw. fünf-Jahres-Verlauf. Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung und einem Syntax-Score (SyS) ≥ 23 zeigen nach einer CABG ein geringes Risiko für Mortalität, Myokardinfarkt und Reintervention. Der in der NVL verwendete SyS wurde im Rahmen einer randomisierten Studie (SYNTAX) zum Vergleich von PCI und CABG bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung und / oder Hauptstammstenose eingeführt. Dieser Score dient der Einteilung des Ausmaßes der

KHK und hat somit einen großen Stellenwert bei der Wahl der Revaskularisationstherapie. Ein Score unter 23 deutet auf ein niedriges Ausmaß, ein Score zwischen 23 und 32 auf ein intermediäres Ausmaß und ein Score über 32 auf ein schweres Ausmaß hin. Im fünf-Jahres Verlauf hatte die operative Gruppe ein reduziertes Risiko für MACCE als kombinierten Endpunkt und kardialer Tod, Myokardinfarkt und Rerevaskularisation als individuelle Endpunkte. Die Gesamtmortalität und das Schlaganfallrisiko waren in beiden Gruppen gleich groß (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Weitere prospektiv randomisierte Studien, die sich mit dem Vergleich beider Revaskularisationsverfahren beschäftigen, sind EXCEL, NOBLE und BEST. Die EXCEL Studie konnte nach fünf Jahren keinen Unterschied im kombinierten Endpunkt bestehend aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall bei Patienten mit einer Hauptstammstenose von geringem bis mittleren Ausmaß finden (Kirtane et al., 2009), wobei diese Ergebnisse derzeit kontrovers zwischen den europäischen Fachgesellschaften diskutiert werden. Die Ergebnisse der NOBLE Studie zeigen einen Vorteil der Bypass-Operation gegenüber einer interventionellen Versorgung bei der Versorgung von Hauptstammstenosen im Hinblick auf MACCE, Myokardinfarkt und Revaskularisation (Mäkikallio et al., 2016). Die BEST Studie zeigt ein erhöhtes Risiko für den kombinierten Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und Re-Revaskularisation bei Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung (Park et al., 2015).

2.7 Schnittpunkte zwischen chirurgischer und interventioneller Myokardrevaskularisation im Wandel der Zeit

Chronologisch gesehen war die chirurgische Bypassoperation, zunächst in größerer Anzahl durchgeführt durch R. Favaloro im Jahre 1967, die erste Möglichkeit einer Revaskularisation stenosierter Herzkranzgefäße (Schmid, 2013). Erst zehn Jahre später, 1977, wurde die PTCA mit einem Ballon-Katheter eingeführt, wodurch die interventionelle Kardiologie begründet wurde. Mit der immer weiter entwickelten PCI mit Stents, Medikamentenbeschichteten Stents und scaffolds entstanden immer mehr Möglichkeiten einer nicht chirurgischen Revaskularisation (Rottbauer & Katus, 2009). Mittlerweile hat die Anwendung der PCI die traditionelle Bypasschirurgie zwar zahlenmäßig überholt aber nicht ersetzt. Im Jahr 2015 wurden in Deutschland insgesamt 365.038 PCI durchgeführt und nur 51.941 isolierte und kombinierte Bypassoperationen. Dabei hat sich das Verhältnis von PCI zur Bypassoperation zunehmend zugunsten der

PCI verschoben. 2010 lag das Verhältnis noch bei 7,6:1, während es 2015 bereits bei 9,0:1 lag (Deutsche Herzstiftung, 2017). Abbildung 14 zeigt den Verlauf der durchgeführten PCI und Bypassoperationen (kombiniert und isoliert) von 1989 bis 2015. Die Häufigkeit der Bypasschirurgie nahm bis 2000 zu und dann wieder geringfügig ab. Etwa gleichzeitig, im Jahre 1999, wurden die DES eingeführt (Rottbauer & Katus, 2009). Die Entscheidung für eine der beiden Verfahren sollte und wird zunehmend in den Heartteams entschieden (Deutsche Herzstiftung, 2017).

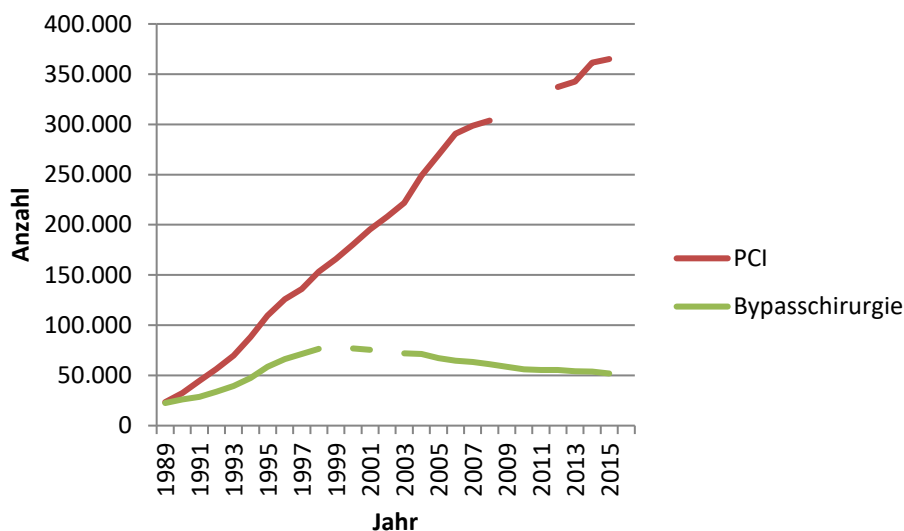


Abbildung 14: Häufigkeit der in Deutschland durchgeführten PCI und Bypassoperationen von 1989 bis 2015. Einzelne Werte fehlen. Die Daten sind aus dem deutschen Herzbericht 2016 (Deutsche Herzstiftung, 2017), dem 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland (van Buuren, 2010), dem German Heart Surgery Report 2016 (Beckmann et al., 2017) und zahlreichen Cardiac surgery in Germany reports (Beckmann et al., 2015; J. Gummert et al., 2006; J. F. Gummert et al., 2005; Kalmar & Irrgang, 1990, 1991, 1992, 1993, 1994, 1995; Kalmár & Irrgang, 1999; Kalmár & Irrgang, 1996, 1997, 1998, 2001, 2002, 2004).

PCI: perkutane koronare Intervention

Allerdings werden die PCI und die Bypassoperation zunehmend nicht als voneinander getrennte Behandlungsalternativen betrachtet, sondern eher als ergänzende oder sukzessiv anwendbare Therapiemöglichkeiten (Ziemer & Haverich, 2009).

2.8 Chirurgische Myokardrevaskularisation bei interventionell vorbehandelten Patienten

Die enorme Weiterentwicklung der PCI bei Patienten mit chronischer KHK oder akutem Myokardinfarkt führte zu einer steigenden interventionellen Versorgung (Abbildung 14).

Allerdings kommt es nach Stentimplantationen ohne Medikamentenbeschichtung in 10-30% und mit Medikamentenbeschichtung in 5-10% zu einer behandlungsbedürftigen Restenose (Rottbauer & Katus, 2009). Darüberhinaus kann es auch zu einem generellen Fortschreiten der KHK kommen. Aus diesem Grund werden immer häufiger interventionell vorbehandelte Patienten chirurgisch revaskularisiert (Fukui et al., 2014). Einige Studien mit Patienten, die sich einer chirurgischen Myokardrevaskularisation mit HLM nach vorheriger Stentimplantation unterziehen mussten, zeigten ein erhöhtes Risiko für die intraoperative und Inhospital-Mortalität, für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE: *major adverse cardiac events*), für perioperative Komplikationen und ein schlechteres Langzeitüberleben nach fünf Jahren (Massoudy et al., 2009; Rao et al., 2008; Thielmann et al., 2006, 2007). Eine weitere Studie von Fukui et al. (2014) wurde an Patienten durchgeführt, die sich einer Bypassoperation ohne HLM unterzogen. Diese Studie zeigte im Gegensatz zu den bisherigen Studien, dass eine interventionelle Vorbehandlung nicht zu einer erhöhten frühen und Langzeitmorbidity und –Mortalität führt. Den Unterschied erklärte sich diese Arbeitsgruppe durch die Verwendung der HLM in den bisherigen Untersuchungen. Durch die Verwendung einer HLM kommt es zu einer erhöhten inflammatorischen Reaktion (Fukui et al., 2014). Solche lokalen und systemischen Entzündungsreaktion fanden auch Gomes et al. (2006) und Gomes & Buffolo (2003) bei vorbehandelten Patienten (Gomes et al., 2003; Gomes & Buffolo, 2006). Im Gegensatz zu den oben genannten Studien konnten Böning et al. (2011) bei vorbehandelten Diabetikern kein erhöhtes perioperatives Risiko unter Einsatz der HLM bezüglich Mortalität und Morbidität finden (Boening et al., 2011). Durch die verzögerte Endothelialisierung der DES und der dadurch notwendigen DAT für sechs bis zwölf Monate muss der Chirurg das Risiko einer perioperativen Stentthrombose bei Absetzen der Plättchenhemmung gegen das Risiko einer schweren intra- oder postoperativen Blutung abwägen (Rottbauer & Katus, 2009). Dabei ist zu beachten, dass eine Stentthrombose in bis zu 45% zu einem tödlichen Ausgang führen kann (Iakovou et al., 2005). Die Entscheidung für oder gegen eine perioperative Weiterführung einer dualen oder Monotherapie hängt von vielen Faktoren, insbesondere von der Dauer zwischen Stentimplantation und Operation, ab. Implantierte Stents erfordern eine postinterventionelle DAT. Die Weiterführung der Plättchenhemmung während eines chirurgischen Eingriffs erhöht das Blutungsrisiko. Ein vorzeitiges Absetzen der Medikamente erhöht jedoch das Risiko einer Stentthrombose (Rottbauer & Katus, 2009). Daher ist hier für jeden Patienten eine individuelle Abwägung beider Alternativen

notwendig. Wie bereits in vorangegangenen Kapiteln beschrieben ist eine duale Thrombozytenaggregationshemmung von vier Wochen bei BMS und von sechs bis zwölf Monaten bei DES notwendig. Diese duale Therapie mit ASS und einem Thienopyridin ist irreversibel und kann nur durch Thrombozytenregeneration oder –substitution aufgehoben werden. Generell kommt es unter DAT bei 0,8% zu einer schweren Blutung und bei 1,1% der behandelten Patienten zu einer kleinen Blutung (Latib et al., 2008). Eine DAT erhöht bei herzchirurgischen Eingriffen den Transfusionsbedarf ohne einen Einfluss auf die perioperative Mortalität zu haben (Chassot et al., 2007). Aspirin alleine erhöht das Blutungsrisiko während einer Operation (ausgenommen intrakranielle Eingriffe und transurethrale Prostatektomien) um den Faktor 1,5 und hat aber keinen Einfluss auf die Schwere der Blutungskomplikationen. Dem gegenüber steht das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses nach Absetzen der Aspirin-Therapie. Hier beträgt das Risiko, ein akutes kardiovasuläres Ereignis zu erleiden, 10,2% (Burger et al., 2005).

Da das kardiovaskuläre Risiko erst nach der Einheilungsphase der Stents abnimmt, sollte die DAT während der Einheilungsphase perioperativ fortgesetzt werden. Bei jedoch stark eingeschätztem Blutungsrisiko sollte eine Bridging-Therapie mit kurz wirksamen GP (Glykoprotein) -IIb-IIIa-Inhibitoren (Tirofiban, Eptifibatide) anstelle von Thienopyridinen in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit KHK sollte auch nach der Einheilungsphase zumindest ASS während der Operation weitergegeben werden, um kein erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis einzugehen (Leschke, 2015; Rossini et al., 2014; Rottbauer & Katus, 2009). Eine Übersicht zum perioperativen Gerinnungsmanagement bei verschiedenen chirurgischen Eingriffen wurde von Schott (2016) tabellarisch dargestellt (Abbildung 15).

Tab. 3.5 Vorgehen bei TAH im Rahmen von Operationen unter Berücksichtigung des Eingriffes und des individuellen kardiovaskulären Risikos

Intervention/ Operation	Primär- präventive Therapie mit TAH	Sekundärprophy- laxe (niedriges Risiko: KHK ohne Angina pectoris, > 12 Monate nach DES, BMS und ACS)	Sekundärprophylaxe (mittleres Risiko: KHK stabile Angina pecto- ris, 1,5–12 Monate nach ACS, BMS)	Sekundärprophylaxe (hohes Risiko: instabile Angina pectoris, < 6 Wochen nach ACS, BMS, < 6 Monate nach DES)
- Intrakranielle OP - Spinalkanal-OP - Orbita-OP - OP hintere Augenkammer	TAH 7 Tage vor dem Eingriff stoppen	TAH 7 Tage vor dem Eingriff stoppen	<u>Notfall-OP:</u> ASS weiter, Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel absetzen <u>Elektive OP:</u> OP verschieben (bis 12 Monate nach ACS/ Intervention)	<u>Notfall-OP:</u> ASS weiter, Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel abset- zen <u>Elektive OP:</u> OP verschieben (bis 12 Mo- nate nach ACS/Intervention)
- Tumorchirurgie - Schilddrüsen-OP - Leberresektion - Pankreasresek- tion	TAH 7 Tage vor dem Eingriff stoppen	TAH 7 Tage vor dem Eingriff stoppen	<u>Notfall-OP:</u> ASS weiter, Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel absetzen <u>Elektive OP:</u> OP verschieben (bis 12 Monate nach ACS/ Intervention)	<u>Notfall-OP:</u> ASS weiter, Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel abset- zen, ggf. durch i.v.-TAH (z. B. Tirofiban) ersetzen <u>Elektive OP:</u> OP verschieben (bis 12 Mo- nate nach ACS/Intervention)
Andere Eingriffe	TAH 7 Tage vor dem Eingriff stoppen	ASS weiter, Clopi- dogrel, Ticagrelor, Prasugrel absetzen	<u>Notfall-OP:</u> ASS weiter, Clopidogrel weiter, Ticagrelor und Prasugrel individuelle Entscheidung <u>Elektive OP:</u> OP verschieben (bis 12 Monate nach ACS/ Intervention)	<u>Notfall-OP:</u> ASS weiter, Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel abset- zen, ggf. durch i.v. TAH (Tiro- fiban etc.) ersetzen oder Umstellung auf Clopidogrel <u>Elektive OP:</u> OP verschieben (bis 12 Mo- nate nach ACS/Intervention)

Abbildung 15: perioperatives Gerinnungsmanagement bei DAT (Schott, 2016)

ACS: akutes Koronarsyndrom, ASS: Acetylsalicylsäure, BMS: *bare metal stent*, DAT: Duale Thrombozytenaggregationshemmung, DES: *drug eluting stent*, KHK: Koronare Herzkrankheit, OP: Operation, TAH: Thrombozytenaggregationshemmer

Neuere TAH wie Ticagrelor und Prasugrel haben gegenüber Thienopyridinen ein erhöhtes Blutungsrisiko, wenn sie mindestens bis zu 24 Stunden vor dem operativen Eingriff eingenommen werden (Hansson et al., 2016). In der Praxis werden Ticagrelor und Prasugrel daher vor einem chirurgischen Eingriff präoperativ durch ein Thienopyridin, bspw. Clopidogrel, ersetzt (Leschke, 2015). Ein wichtiges Messinstrument zur Einschätzung des intra- und postoperativen Blutungsrisikos stellt die Thrombozytenaggregometrie dar, die im folgenden Kapitel genauer beschrieben wird (Akca & Siller-Matula, 2013). Neben dem Blutungsrisiko erschwert ein bereits gestentetes Gefäß, insbesondere bei mehreren aufeinanderfolgenden Stents, die Anastomosierung der Bypassgefäße. Dadurch muss die Anastomose in einem distalen

Abschnitt des Gefäßes verlaufen, wodurch der Fluss und die Durchgängigkeit im Bypass möglicherweise reduziert wird (Thielmann et al., 2006). Bei mit Stents vorbehandelten Patienten stellt sich außerdem die Frage, ob das gestentete und offene Gefäß mit einem zusätzlichen Bypass versorgt werden soll. Antworten hierzu gibt es in der aktuellen Literatur nicht. Bei einem Verzicht auf einen zusätzlichen Bypass kann es im Rahmen der Operationen zu einem Stentverschluss mit anschließendem perioperativen Myokardinfarkt kommen. Auf der anderen Seite kann ein Bypass nach der Operation verschließen, wenn der Stent offen bleibt und das Gefäß somit einen Konkurrenzfluss aufweist.

2.9 Impedanzaggregometrie – Multiple-Elektroden-Aggregometrie

Die Entscheidung für oder gegen eine Weiterführung der Plättchenhemmung während der Bypassoperation oder eine Verschiebung der Operation kann mit einer Thrombozytenaggregometrie unterstützt werden. Darüber hinaus können Non-Responder oder Hyper-Responder detektiert werden. Mit dieser Untersuchungsmethode wird die Funktion der Thrombozyten untersucht. Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung. Kommt es zu einer Verletzung eines Blutgefäßes, findet an dieser Stelle eine Ansammlung und Verklumpung von Thrombozyten statt um einen Blutaustritt aus dem Gefäß zu verhindern. Dieser Vorgang wird Thrombozytenaggregation bezeichnet. Unter der Gabe von TAH wie ASS oder Clopidogrel ist die Thrombozytenaktivität herabgesetzt, wodurch zwar das Risiko einer Thrombose gesenkt wird, aber das Risiko einer Blutung steigt (Leunissen et al., 2016). Allerdings zeigen diese Medikamente nicht bei jedem Patienten die gewünschte Wirkung. Ca. 25% der Patienten sprechen beispielsweise nicht oder nur wenig auf Clopidogrel an und haben dadurch ein erhöhtes Risiko für kardiale ischämische Ereignisse (Akca & Siller-Matula, 2013). Auf der anderen Seite gibt es auch Patienten, die ein zu starkes Ansprechen auf Clopidogrel zeigen. Sibbing et al. (2010) fanden einen Zusammenhang mit einem Odds Ratio (OR) von 3,5 zwischen einem *Hyper-Response* auf Clopidogrel und einer schweren Blutung während des Krankenhausaufenthaltes (D. Sibbing et al., 2010). Die Reaktivität der Thrombozyten kann mit einer Thrombozytenaggregometrie gemessen werden (Leunissen et al., 2016). Das Messverfahren basiert auf der Stimulierung der Thrombozytenaggregation mit entsprechenden Agonisten. Aktuell gibt es dazu zwei verschiedene Verfahren (Akca & Siller-Matula, 2013):

- Impedanzaggregometrie: Multiple-Elektroden-Aggregometrie (MEA)
- Optische Aggregometrie: Licht-Transmissions-Aggregometrie (LTA)

Die Impedanzaggregometrie wird im Abschnitt 4.4.5 näher erläutert.

3. Problemstellung

Wie oben dargestellt, ergeben sich bei interventionell vorbehandelten Patienten, die sich einer CABG unterziehen müssen, verschiedene Probleme, die für das beschriebene erhöhte perioperative Risiko dieser Patienten ursächlich sein könnten. Ein Aspekt, der bislang nicht untersucht ist, ist die mögliche Rolle perioperativer Koronarstent-Verschlüsse oder -Stenosen. Diese könnten durch perioperative gerinnunstherapeutische Maßnahmen, die Wahl der Zielgefäße und auch mechanische Ursachen durch intraoperative Manipulation am Herzen beeinflusst werden. Die vorliegende Studie soll die Fragestellung klären, ob perioperative Koronarstentverschlüsse einen relevanten Aspekt bei interventionell vorbehandelten CABG-Patienten darstellen. Dazu soll prospektiv geklärt werden, wie hoch das Risiko ist, einen perioperativen Koronarstentverschluss im Rahmen einer chirurgischer Myokardrevaskularisation zu erleiden. Die Abhängigkeit dieses Risikos von der Einheilungsphase der Stents und der perioperativen Thrombozytenfunktion soll ebenfalls dargestellt werden. Darüber hinaus soll die perioperative und Langzeit-Mortalität dieses Patientenkollektivs und die Relevanz perioperativer Stentverschlüsse diesbezüglich evaluiert werden.

4. Patienten und Methoden

4.1 Studiendesign

Bei der STARWARS- (*Stent thrombosis after coronary artery bypass grafting in patients with previous coronary stent implantation*) Studie handelt es sich um eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie. Von ursprünglich 18 interessierten Kliniken in ganz Deutschland haben vier Kliniken tatsächlich Patienten für die Studie rekrutiert. Beteiligt waren die Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Gießen, die Herz- und Gefäßchirurgie des Robert-Bosch-Krankenhauses Stuttgart, die Herz- und Gefäßklinik am Campus Bad Neustadt und die Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Tübingen. Unter

Berücksichtigung der Operationsvolumina der einzelnen Kliniken und unter der Annahme einer 25%igen Ablehnung der Patienten an einer Studienteilnahme sollten in einem Zeitraum von 36 Monaten (Januar 2014 bis Dezember 2016) insgesamt 800 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Tatsächlich wurden insgesamt nur 137 Patienten, die sich zwischen Februar 2014 und Juli 2017 einer Myokardrevaskularisation unterzogen, eingeschlossen. Aufgrund der geringen Anzahl rekrutierender Kliniken und der insgesamt schwachen Patientenrekrutierung wurde der Einschlusszeitraum um sechs Monate verlängert.

4.2 Endpunkte

4.2.1 Primäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt dieser Beobachtungsstudie ist die Inzidenz perioperativer Koronarstentverschlüsse. Dieser Endpunkt wird anhand der studienbedingten postoperativen HKU vier bis sechs Tage postoperativ ermittelt. Sollte der Patient die postoperative HKU trotz Studienteilnahme ablehnen, so konnte der primäre Endpunkt mit Hilfe einer postoperativen, nicht studienbedingten HKU, z.B. zur Kontrolle oder bei Verdacht auf Progress der KHK, ermittelt werden.

4.2.2 Sekundäre Endpunkte

Die perioperative Thrombozytenfunktion, gemessen mittels Thrombozytenaggregometrie, ist ein sekundärer Endpunkt dieser Studie. Weitere Endpunkte stellen der perioperative Transfusionsbedarf, das 30-Tages-Überleben, MACCE und eine Re-Revaskularisation nach 30 Tagen, einem Jahr und zwei Jahren statt. Die Evaluierung der sekundären Endpunkte nach fünf und zehn Jahren ist geplant, jedoch nicht Bestandteil dieser Doktorarbeit.

4.3 Population

Patienten, die sich nach erfolgreicher Stentimplantation einer operativen Myokardrevaskularisation unterziehen mussten, konnten unter Berücksichtigung folgender Ein- und Ausschlusskriterien an dieser Studie teilnehmen:

Einschlusskriterien waren:

- Volljährigkeit
- Stentimplantation vor operativer Myokardrevaskularisation
- Erstmalige chirurgische Myokardrevaskularisation (auch in Kombination mit begleitenden Eingriffen, z.B. Klappen-Operation oder Carotis-Operation)
- Nachweis mindestens eines offenen Koronarstents in der präoperativen HKU mit einem maximalen Stenosegrad von 49% dokumentiert
- Einwilligung in die Studienteilnahme

Ausschlusskriterien waren:

- Kein Koronarstent vorhanden
- Präoperativer dokumentierter Verschluss aller Koronarstents
- Wiederholte operative Myokardrevaskularisation
- Notfall-Eingriff
- Fehlende Einwilligung in die Studienteilnahme
- Gesetzlich betreute Patienten
- Teilnahme an anderen Studien

Bei Erfüllung sämtlicher Einschlusskriterien und Nicht-Vorliegen von Ausschlusskriterien mussten die Patienten schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme erteilen. Die Einverständniserklärung, sowie die Patienteninformation, die den Patienten ausgehändigt wurde, befindet sich im Anhang A1. Die gesamte Prüfpopulation wurde in vier Untergruppen aufgeteilt. Dazu erfolgt zunächst die Teilung der Population in Patienten mit BMS und Patienten mit DES. Diese zwei Gruppen wurden entsprechend der Einheilungsphase des zuletzt implantierten Koronarstents wiederum in jeweils zwei Untergruppen aufgeteilt. Bei BMS wurde unterschieden zwischen Stents, die innerhalb der letzten vier Wochen vor Myokardrevaskularisation implantiert wurden (BMS in der Einheilungsphase: Gruppe A) und Stents, die älter als vier Wochen sind (Eingeheilte BMS: Gruppe B). Die Population mit DES wurde getrennt in Patienten mit Stents, die älter sind als zwölf Monate (Eingeheilte DES: Gruppe D) und Stents die maximal vor zwölf Monaten implantiert wurden (DES in der Einheilungsphase: Gruppe C). Von den 136 eingeschlossenen Patienten konnten zwei Patienten der Gruppe A, 35 Patienten der Gruppe B, 57 Patienten der Gruppe C und 37 Patienten der Gruppe D zugeordnet werden (Abbildung 16).

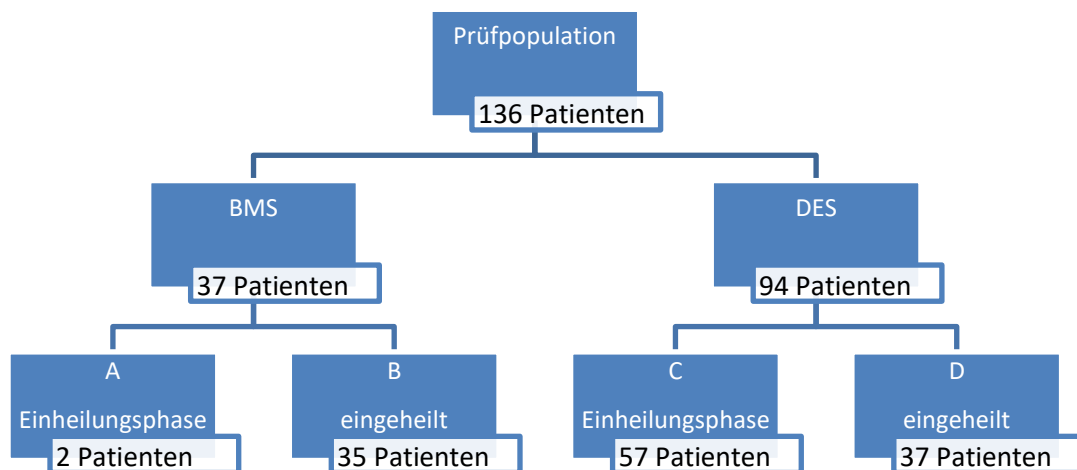


Abbildung 16: Gruppenteilung der Prüfpopulation nach Art und Zeitpunkt des zuvor implantierten Stents
 BMS: *bare metal stent*, DES: *drug eluting stent*

4.4 Studienablauf

4.4.1 Screening-Phase

Patienten, die sich einer erstmaligen Myokardrevaskularisation unterzogen, wurden präoperativ für die Studie gescreent. Bei Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten von einem Prüfarzt über die Studie aufgeklärt und willigten schriftlich in die Studienteilnahme ein (s. Anhang A1).

4.4.2 Stationärer Ablauf

Nach Studieneinschluss erfolgten die Operation und der post-operative Stationsaufenthalt nach üblichem Behandlungsplan. Die Patienten verbrachten nach der Operation in der Regel zwei bis drei Tage auf der Intensivstation und weitere vier bis fünf Tage auf der peripheren Station. Die HKU fand vier bis sechs Tage post-operativ statt und diente der Beurteilung der Offenheit der Koronargefäße und der Bypässe. Abbildung 17 stellt den zeitlichen Verlauf der Studieninterventionen im Rahmen des stationären Aufenthaltes der Patienten dar.

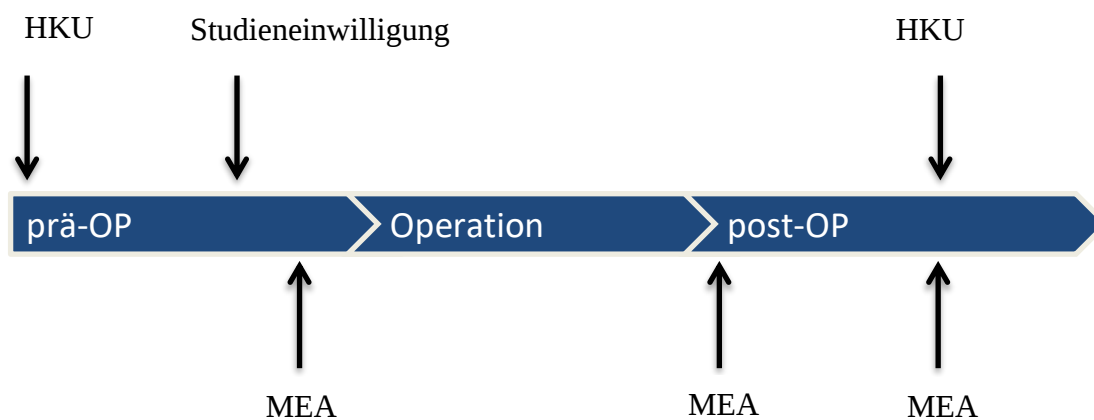


Abbildung 17: Zeitliche Einordnung studienbedingter Maßnahmen im klinischen Verlauf

HKU: Herzkatheteruntersuchung, MEA: Multiple-Elektroden-Aggregometrie, OP: Operation

4.4.3 Operation

Die Empfehlung zur operativen Versorgung der bereits interventionell vorbehandelten KHK erfolgte gemäß der zum Operations-Zeitpunkt aktuellen nationalen Versorgungsleitlinie chronische KHK (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2016). Die Wahl der operativen Strategie bezüglich der Verwendung einer HLM wurde zum einen je nach Expertise und Standard des Zentrums getroffen und war zum anderen abhängig von gleichzeitigen Eingriffen an den Herzklappen oder an der Aorta und dem Zugangsweg zum Herzen (Sternotomie oder minimalinvasiv). Das Universitätsklinikum Gießen führte die Bypass-Operation unter Zuhilfenahme der HLM durch. Die Herz- und Gefäßchirurgie am Campus Bad Neustadt führte nur einen geringen Teil der Operationen ohne Verwendung der HLM durch, während das Universitätsklinikum Tübingen und das RBK Stuttgart einen Großteil der Patienten ohne HLM operierten. Die Wahl der Bypassgefäße war von vielen unterschiedlichen Faktoren abhängig und wurde ggf. während der Operation korrigiert. Zu den Einflussfaktoren auf die Wahl der Bypassgefäße zählten Geschlecht, Alter, Risikofaktoren wie Übergewicht, Diabetes, Nikotinkonsum und die Qualität der Arterien/Venen der jeweiligen Patienten. Die Strategie zur Revaskularisierung offener gestenteter Gefäße war den jeweiligen

Chirurgen der beteiligten Kliniken überlassen. Üblicherweise wurden offene Gefäße, die mit einem Stent vorbehandelt waren, in der Regel nicht mit einem Bypass versorgt. Der Zeitpunkt der Operation wurde je nach klinischer Routine des Prüfzentrums von den Herzchirurgen festgelegt. Nach medianer Sternotomie (ggf. minimalinvasiver Zugang) und Präparation der Bypassgefäße (VSM, *Arteria radialis*, *Arteriae mammae internae*) erfolgte die Heparinisierung und ggf. der Anschluss an die HLM. Anschließend erfolgte die chirurgische Myokardrevaskularisation mit HLM am kardioplegierten Herzen oder ohne HLM am schlagenden Herzen unter Querklemmung der Aorta. Nach Öffnen der Aortenklammer wurden die zentralen Anastomosen unter tangential ausgeklemmter Aorta durchgeführt. Im Anschluss erfolgte nach Kontrolle der Anastomosen auf Bluttrockenheit ggf. die Entwöhnung von der HLM, eventuelle Katecholamingabe, Dekanülierung und Protaminisierung. Abschließend wurden Drainagen eingebracht und der Thorax schichtweise verschlossen. Die perioperative medikamentöse und intensivmedizinische Behandlung erfolgte nach klinischen Standards der jeweiligen Zentren und sollte sich an der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) und der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin (DGAI) orientieren (Habicher et al., 2018).

4.4.4 perioperatives Gerinnungsmanagement

Das perioperative Gerinnungsmanagement richtete sich je nach Einheilungsphase der Stents und sollte in allen Prüfzentren standardisiert nach folgendem Schema ablaufen. Bei Einnahme eines ADP-Rezeptorantagonisten in den Gruppen B und D, Absetzen des TAH eine Woche vor Operation. Die Medikation mit ASS konnte bis zur Operation weitergeführt werden und wurde ab dem ersten postoperativen Tag mit einer Dosis von 100mg wieder aufgenommen. Eine aufgrund der Einheilungsphase notwendige DAT in den Gruppen A und C wurde bis zur Operation fortgeführt. Auch die Operation wurde unter dieser Medikation durchgeführt. Ab dem ersten postoperativen Tag erfolgte die Einnahme von 100mg ASS und 1 ADP Rezeptorantagonisten. Bei Hochrisiko-Patienten wurde der ADP-Rezeptorantagonist fünf Tage vor der Operation abgesetzt. Nach zwei bis drei weiteren Tagen wurde die Thrombozytenfunktion mittels einer Impedanzaggregometrie gemessen. Bei einer normalen Thrombozytenfunktion erhielt der Patient intravenös Tirofiban (*Bridging*) bis vier Stunden vor der Operation, bei einer anhaltend reduzierten Thrombozytenfunktion wurde kein *Bridging* durchgeführt.

Abweichungen von diesem Schema führten nicht zu einem Ausschluss des Patienten aus der Studie, wurden aber im Datenerfassungsbogen dokumentiert.

4.4.5 Thrombozytenfunktionsmessung

Zur Untersuchung der perioperativen Thrombozytenfunktion und zur Einschätzung der Wirksamkeit der verabreichten TAH als sekundärem Endpunkt sollte eine MEA, wenn möglich, durchgeführt werden. Lediglich zwei von vier Zentren, die Universitätskliniken Gießen und Tübingen, verfügen über einen Multiplate®Analyzer (Roche Deutschland Holding GmbH, München, Deutschland) (Abb. 18) zur Bestimmung der Thrombozytenaggregation. Hierzu wurden insgesamt drei Messungen durchgeführt. Dazu mussten den Patienten jeweils 2,7ml Blut in einer Hirudin-beschichteten Monovette (S-Monovette® 2,7ml für hämatologische Untersuchungen, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) entnommen werden. Die erste Messung erfolgte nach erfolgreicher Aufklärung mit Unterschrift des Patienten und vor der Operation. Die zweite Messung erfolgte eine Stunde nach der Operation und die letzte Messung wurde ca. vier bis sechs Tage post-operativ durchgeführt. Die Zeit zwischen Blutentnahme und Messung betrug maximal 30 Minuten. Während dieser Zeit wurden die Blutproben gekühlt gelagert.



Abbildung 18: Multiplate®Analyzer der Firma Roche (Roche Diagnostics Deutschland GmbH, 2019)

[illegible]

ADP: Adenosindiphosphat, ArA: Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-I Antagonist, ASPI: Arachidonsäure, ASS: Acetylsalicylsäure, COL: Collagen, COX: Cyclooxygenase, GP: Glykoprotein, PGE₁: Prostaglandin E1, TRAP: Thrombinrezeptor aktivierendes Protein, TXA₂: Thromboxan A2

Zur Messung wird das Vollblut mit der Kochsalzlösung mithilfe einer elektrischen Pipette in eine Messzelle gegeben und in dieser anschließend drei Minuten bei 37°C vermischt. Das Testsystem ist mit fünf Messplätzen ausgestattet und kann daher fünf Messungen gleichzeitig durchführen. Nachdem die Vermengung abgeschlossen ist, wird das Reagenz hinzugefügt. Die, durch Aggregation der aktivierten Thrombozyten an zwei

unabhängigen Elektroden hervorgerufene, elektrische Impedanzänderung wird nun über sechs Minuten kontinuierlich vom System erfasst (Abb. 20) (Dirk Sibbing et al., 2009).

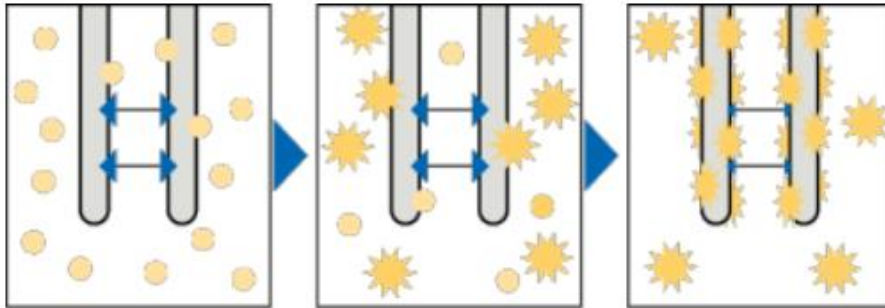


Abbildung 20: Testprinzip des Multiplate® Analyzers (Roche Diagnostics Deutschland GmbH, o. J.). Kreise stellen inaktive und Sternchen stellen aktivierte Thrombozyten dar

Dabei wird die Zunahme der elektrischen Impedanz als Fläche unter der Kurve (AUC: *area under the curve*) ausgedrückt (Akca & Siller-Matula, 2013). Abbildung 21 zeigt eine typische Kurve, die vom Messsystem erzeugt wird. Da in einer Messzelle jeweils zwei Messeinheiten (eine Messeinheit entspricht zwei unabhängigen Elektroden) vorhanden sind, werden zwei Messungen parallel durchgeführt. Daher sind in dem Graphen auch zwei Kurven dargestellt. Das Ergebnis der Messung, in AUC ausgedrückt, stellt den Mittelwert beider Messungen dar (A. Pape et al., 2010).

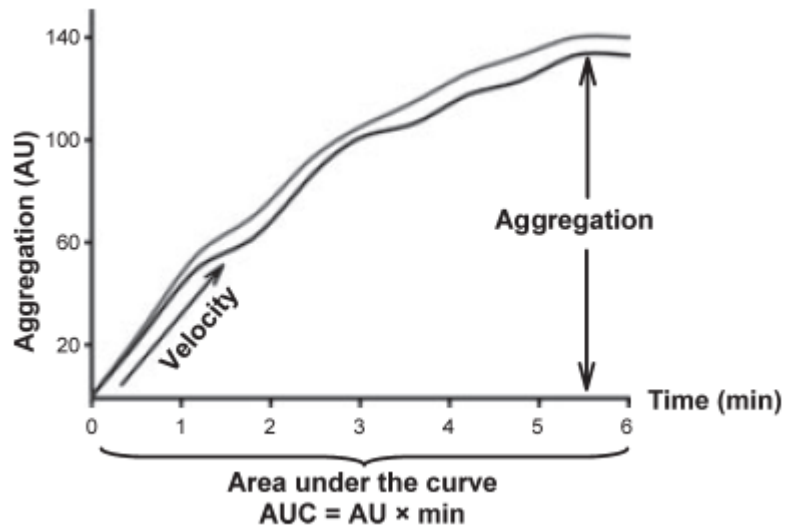


Abbildung 21: Thrombozytenfunktionskurve einer Aggregationsmessung (A. Pape et al., 2010)

AU: Aggregation Units, AUC: Area under the curve

Die AUC kann in zwei Einheiten dargestellt werden, wobei die einfachere in U (*Units*) vom Hersteller empfohlen wurde (Akca & Siller-Matula, 2013):

- AU*min (AU: *aggregation units*)
- U: 1U = 10 AU*min

Für eine Interpretation der Ergebnisse bei Verwendung von Hirudin-Blut können die nachfolgenden, in Tabelle 7 aufgeführten, Normwerte herangezogen werden.

Tabelle 7: Normwerte der Thrombozytenfunktion gemessen mit dem Multiplate®Analyzer (Roche Diagnostics International Ltd, 2013)

Test	Normwerte AUC (U)	Normwerte AUC (U*min)
ADP	53-122	534-1220
ADP HS	31-107	311-1071
ASPI	75-136	745-1361
TRAP	94-156	941-1563
COL	46-117	459-1166
RISTO low	2-34	15-337
RISTO high	90-201	896-2013

ADP: Adenosindiphosphat, ADP HS: ADP high sensitivity, ASPI: Arachidonsäure, AUC: area under the curve, COL: Collagen, RISTO: Ristocetin, TRAP: Thrombin Rezeptor Activating Protein, U: Units

Generell gilt, je kleiner der Wert, desto geringer die Thrombozytenaktivität und desto größer das Blutungsrisiko. Am Beispiel des ASPI (Arachidonsäure) und ADP Tests lässt sich die Entscheidungshilfe für oder gegen eine zeitnahe Operation bzw. ein Absetzen der Plättchenhemmer verdeutlichen und Hinweise auf Non- oder Hyperrespondern zeigen. Ein Patient unter ASS-Monotherapie hat bei leichtem Ansprechen auf die Therapie einen Wert von $U < 40$ und bei starkem Ansprechen einen Wert von $U < 30$ (Al-Azzam et al., 2012; K.-W. von Pape et al., 2007). Patienten, die einen $P2Y_{12}$ -Inhibitor nehmen, haben bei einem U-Wert > 46 eine erhöhte Thrombozytenaktivität trotz Therapie und daher ein hohes Risiko für eine Thrombose während einer PCI (Dirk Sibbing et al., 2009). Werte unter 31U deuten auf ein Ansprechen auf die Therapie und sind assoziiert mit einem erhöhten Blutungsrisiko für Bypassoperationen (Ranucci et al., 2011). Das Blutungsrisiko bei einer PCI ist ab einem U unter 19 erhöht (D. Sibbing et al., 2010).

4.4.6 Befundung der prä- und post-operativen Koronarangiogramme

Die prä- und post-operativen Herzkatheterbefunde (CD/DVD) werden zentral vom Universitätsklinikum Gießen gesammelt und gelagert und von einem erfahrenen interventionellen Kardiologen (Core Lab, Universitätsklinikum Hannover, Prof. Dr. Daniel Sedding) befundet. Der befundende Kardiologe ist hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit verblindet. Die Herzkatheterbefunde werden hinsichtlich der

Offenheit der gestenteten Gefäße, der mit einem Bypass versorgten Gefäße, sowie der Bypässe selbst befundet. Hierzu wurden der Stenosegrad aller Stents und der TIMI-Fluss (TIMI: *Thrombolysis in myocardial Infarction*) (Tabelle 8) in den mit Stents versorgten Gefäßen vor und nach der Operation beurteilt.

Tabelle 8: TIMI-Klassifikation zur Beurteilung der koronaren Durchblutung (The TIMI Study Group*, 1985)

TIMI-Grad	
0	Keine Perfusion
1	Penetration ohne Perfusion
2	Partielle Perfusion
3	Vollständige Perfusion

TIMI: *Thrombolysis in myocardial Infarction*

Zur besseren Vergleichbarkeit der Daten aller Patienten wurden die Größe des Versorgungsgebietes und die Orte der distalen Anastomosen (nach BARI-Nummerierung (BARI: *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation*)) (Tabelle 9) aller Bypässe ermittelt (Frye, 1991). In Abbildung 22 ist die Nummerierung der Herzkranzgefäße zur besseren Anschaulichkeit graphisch dargestellt.

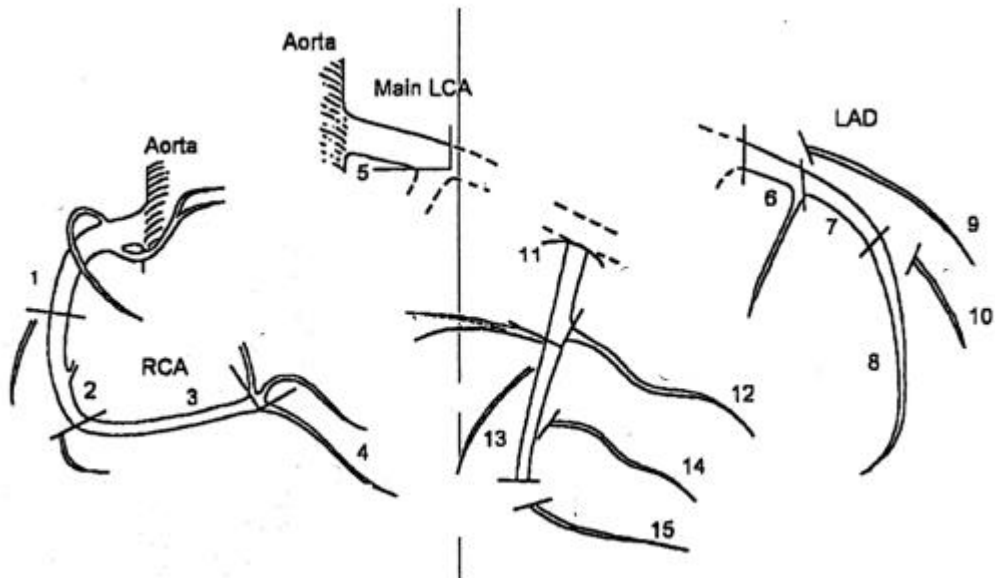


Abbildung 22: Nummerierung der Herzkranzgefäße entsprechend der SYNTAX-Studie (Sianos et al., 2005)

LAD: *left anterior descending*, LCA: linke Koronararterie, RCA: rechte Koronararterie

Tabelle 9: Nummerierung der Herzkranzgefäße entsprechend der SYNTAX Studie (Sianos et al., 2005)

BARI-Nummerierung	Gefäß
1	RCA proximal
2	RCA mittig
3	RCA distal
4a	RPLD
4b	RIVP
5	Hauptstamm (LCA)
6	LAD proximal
7	LAD mittig
8	LAD distal
9	1.RD
10	2.RD
11	RCX proximal
13	RCX mittig
15	RCX distal
12	RIM
14	RPLS

BARI: *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation*, LAD: *left anterior descending*, LCA: *left coronary artery*, RCA: *right coronary artery*, RCX: *ramus circumflexus*, RD: *ramus diagonalis*, RIM: *ramus intermedius*, RIVP: *ramus interventrikularis posterior*, RPLD: *ramus posterolateralis dexter*, RPLS: *ramus posterolateralis sinister*

Außerdem wurden der prä-operative angiographische Stenosegrad und der prä- und postoperative TIMI-Fluss im Zielgefäß beurteilt. Die Bypässe wurden hinsichtlich der Offenheit nach Fitzgibbon (

Tabelle 10), dem angiographischen Stenosegrad und dem TIMI-Fluss befundet. Bei einer Bypass-Dysfunktion sollte der Grund dafür (z.B. Anastomosenstenose) angegeben werden.

Tabelle 10: Fitzgibbons-Kriterien zur Beurteilung der Offenheit von Gefäßen (FitzGibbon et al., 1978)

Fitzgibbons	Stenose (%)	Offenheit
A	≤ 20	Offen
B	21-90	Stenosiert
O	91-100	verschlossen

4.4.7 Nachbeobachtung

Die Studienteilnehmer wurden 30 Tage post-operativ, sowie nach einem und zwei Jahren telefonisch kontaktiert. Hierbei wurden die überlebenden Patienten gefragt, ob sie seit der Operation bzw. seit dem letzten Telefonanruf einen Myokardinfarkt, einen Schlaganfall oder eine erneute koronare Revaskularisation (chirurgisch oder interventionell) erlitten haben und ob eine neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit bestand. Wurden die Patienten telefonisch nicht erreicht, wurde der Hausarzt kontaktiert. Hatte der Hausarzt auch keine weiteren Informationen, so wurde als letzte Option das Einwohnermeldeamt oder die Krankenkasse des Patienten befragt, um zumindest den Vitalstatus des Patienten zu erfahren.

4.4.8 Drop-Out

Die Patienten konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie austreten. Die bis dahin erhobenen Daten wurden in die Auswertung mit aufgenommen. Sollte ein Patient trotz mehrfacher telefonischer Kontaktierung und Befragung von Hausarzt und Krankenkassen bzw. Einwohnermeldeamt nicht mehr auffindbar sein, so zählte dies ebenso als Drop-Out und wurde dokumentiert.

4.5 Behördenmeldung

4.5.1 Ethikkommission

Die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen ist die federführende Ethikkommission dieser Studie. Auf Grundlage der Begutachtung der Studie im Rahmen der Kommissionssitzung am 31.01.2013 gab die Ethikkommission ein

positives Votum (s. Anhang A2) ab und bescheinigte dem geplanten Forschungsvorhaben ein zwingendes Bedürfnis im Sinne von § 28 Abs. 1 Nr. 1 RöV. Ebenfalls wurde das geplante Forschungsvorhaben den zuständigen Ethikkommissionen der Prüfbzentren Stuttgart, Tübingen und Bad Neustadt vorgelegt. Das Vorhaben wurde in allen Zentren von den jeweiligen Ethikkommissionen für positiv bewertet.

4.5.2 Bundesamt für Strahlenschutz

Das Bundesamt für Strahlenschutz erteilte die Genehmigung für die Anwendung studienbedingter Röntgenstrahlen am 20.12.2013 (Aktenzeichen: Z5-22462/2-203-12) (s. Anhang A3). In der Folge erfolgten die Erweiterungen der Genehmigung auf die Prüfbzentren Stuttgart, Tübingen und Bad Neustadt.

4.6 Probandenversicherung

Für die Beobachtungsstudie wurde eine Probandenversicherung bei HDI Gerling zur atomrechtlichen Deckungsvorsorge abgeschlossen. Die Laufzeit des Vertrags (Z5-22462/2-2013-012) startete am 01.04.2014 und endete am 31.12.2017, wobei der letzte Patient im Juni 2017 eingeschlossen wurde. Bei dem Vertrag handelte es sich um Jahresverträge mit einer Deckungssumme von 500.000€ pro Proband und 5.000.000€ für die gesamte klinische Prüfung. Die Versicherungsbestätigung über die Probandenversicherung befindet sich im Anhang A4.

4.7 Datenerfassung

Die studienbedingte Datenerhebung erfolgte in jedem Prüfbzentrum mit Hilfe einer papierbasierten *Case Report Form* (CRF). Der CRF wurde vom Hauptzentrum Gießen erstellt und den anderen Zentren zur Verfügung gestellt. Die ausgefüllten CRFs wurden per Fax oder Post dem Zentrum Gießen zur Verfügung gestellt. Dort erfolgte eine Plausibilitätskontrolle aller Daten und eine Eingabe der Daten in einer Excel-Tabelle zur statistischen Auswertung. Die Herzkatheter-Bilder wurden dem Hauptzentrum Gießen als CD oder DVD zur Verfügung gestellt. Die Befunde der Koronarangiogramme wurden von dem befundenden Kardiologen ebenfalls in einer Excel-Tabelle eingegeben. Die Quelldaten werden in den jeweiligen Prüfbzentren für zehn Jahre an einem wasserfesten, feuerfesten und zugangsgeschützten Ort aufbewahrt und anschließend vernichtet. Die

CRFs und Herzkatheter-CDs/DVDs werden am Hauptzentrum Gießen ebenfalls zehn Jahre an einem wasserfesten, feuerfesten und zuganggeschütztem Ort aufbewahrt.

4.8 Förderung

Für die Studie konnte eine Förderung in Höhe von 60.000 € von der Deutschen Stiftung für Herzforschung (DSHF) und eine Förderung in Höhe von 60.000 € vom Rhön Klinikum AG Förderpool eingeworben werden. Mit dieser Fördersumme von insgesamt 120.000€ konnten die Kosten für studienbedingte Koronarangiographien der Krankenhäuser der Rhön-Klinikum AG erstattet werden. Außerdem wurden mit diesen Mitteln Reisekosten zur Initiierung der Prüfzentren, Personalkosten am initiierenden Zentrum, eine Probandenversicherung, Gebühren für Genehmigungsverfahren, Laborverbrauchsmaterialien, die Herzkatheter-Befundung und der Statistiker finanziert. Eine Aufwandsentschädigung für die Datenerfassung in den Prüfzentren war nicht vorgesehen.

4.9 Statistik

Die Statistische Auswertung dieser Studie wurde von einem externen Statistiker (Frau Heinzel-Gutenbrunner) in gemeinsamer Absprache durchgeführt. Zur statistischen Analyse wurde das Programm SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 25 vom 8. August 2017, IBM, Armonk, New York, USA) verwendet.

4.9.1 Fallzahlabeschätzung

Eine formelle Fallzahlplanung war aufgrund fehlender präexistenter Daten zum gesuchten primären Endpunkt (Inzidenz perioperativer Koronarstentverschlüsse) und des somit explorativen Charakters der Studie nicht möglich. Eine geschätzte Inzidenz perioperativer Koronarstentverschlüsse zwischen 3% und 10% und eine Aufteilung des gesamten Patientenkollektivs in vier Gruppen ließ eine Fallzahl von insgesamt 800 Patienten (200 je Gruppe) als erstrebenswert erscheinen.

4.9.2 Deskriptive Statistik

Nominale Variablen wurde als Häufigkeit und Prozent dargestellt, ordinal und metrisch skalierte Variablen als Mittelwert und Standardabweichung oder Median mit Minimum und Maximum Angabe.

4.9.3 Gruppenvergleiche

Gruppenvergleiche der nominal skalierten Variablen wurden anhand des „exakten Test nach Fisher“ durchgeführt. Ordinal und metrisch skalierte Variablen wurden mit Hilfe einer ANOVA (*analysis of variance*) verglichen. Beim Vergleich der Thrombozyten Konzentrate wurde der Kruskal-Wallis Test angewendet. Für die Darstellung des Langzeit-Überlebens wurde eine Kaplan-Meier Kurve erstellt und ein Log-Rank-Test durchgeführt.

5 Ergebnisse

In allen teilnehmenden Zentren in Deutschland wurden insgesamt 136 Patienten in diese Studie aufgenommen. Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Einteilung der Patienten in vier Gruppen je nach Stentart und Implantationsalter. Mit 35 (BMS > 4 Wochen) und 37 (DES > 12 Monate) Patienten sind die Gruppen mit bereits endothelialisierten Stents ähnlich groß. Die Gruppen mit Stents in der Einheilungsphase unterscheiden sich stark voneinander. Während nur zwei Patienten mit BMS in der Einheilungsphase eingeschlossen wurden, konnten in der DES Gruppe während der Einheilungsphase 57 Patienten rekrutiert werden. Bei fünf Patienten war die Stentart unbekannt. Insgesamt wurden bei allen Patienten präoperativ 259 Koronarstents implantiert und 351 Bypässe angelegt.

Tabelle 11: Einteilung der Population in Gruppen je nach Stentart und Implantationsalter

Gruppe	Anzahl n (%) (n=136)
BMS < 4 Wochen	2 (1,5)
BMS > 4 Wochen	35 (25,7)
DES < 12 Monate	57 (41,9)
DES > 12 Monate	37 (27,2)
Stentart unbekannt	5 (3,7)

BMS: *bare metal stent*, DES: *drug eluting stent*, n: Anzahl

5.1 Präoperative Patienten- und Stentcharakteristika

Die präoperativen Patientencharakteristika sind sowohl für die gesamte Population in Tabelle 12 als auch für die einzelnen Gruppen in Tabelle 13 zusammengefasst. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 66 Jahre, wovon ein Viertel (27,2%) an Adipositas litt. Mit 83,8% war der Großteil der Population männlich. Der durchschnittliche Euroscore lag mit 2,2% im moderaten Bereich. Bei der Hälfte (50,4%) der Patienten lag eine normale Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) über 85ml/min vor. 43,7% hatten eine leicht reduzierte GFR zwischen 51 und 85 ml/min und 5,2% eine stark reduzierte GFR unter 51 ml/min, wovon ein Patient (0,7%) dialysepflichtig war. Neben einer Arteriopathie der Koronararterien litten 14,7% ebenfalls unter einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) und 12,5% unter einer cerebralen arteriellen Verschlusskrankheit (cAVK). Eine neurologische Dysfunktion lag nur in einem Fall vor (0,7%). 14,8% aller Patienten hatten eine chronische Lungenerkrankung. Keiner der Patienten hatte eine Endokarditis oder einen kritischen präoperativen Zustand gemäß der EuroSCORE II-Kriterien (Nashef et al., 1999). Bei einem Drittel (31,6%) lag ein Diabetes mellitus vor, wovon knapp die Hälfte (14,0%) insulinpflichtig war. 77,9% litten unter einer Dreigefäß-KHK, 21,3% unter einer Zweigefäß-KHK und ein Patient (0,7%) unter einer Eingefäß-KHK. Bei 25,6% der Erkrankten lag keine körperliche Beeinträchtigung vor (NYHA (*New York Heart Association*) I), 46,6% hatten Luftnot unter starker Belastung (NYHA II), 24,1% unter leichter Belastung (NYHA III) und 3,8% in Ruhe (NYHA IV). 15,6% der Patienten berichteten von Druck auf der Brust bereits in Ruhephasen (CCS4). Knapp zwei Drittel (64,9%) aller Patienten hatten eine normale Pumpfunktion. Der Rest der Gruppe (34,3%) bis auf einen Patienten (0,7%) hatte eine leicht reduzierte Pumpfunktion zwischen 31% und 50%. 36,8% haben einen Myokardinfarkt in den letzten 90 Tagen vor der Operation erlitten. Der systolische pulmonalarterielle Druck wurde nur bei 38,2% aller Patienten dokumentiert und betrug bei 23,7% der Patienten unter 31mmHg. 10,4% wiesen einen Druck zwischen 31 und 55mmHg auf und 4,4% über 55mmHg. Einen Schlaganfall hatten insgesamt 6,6% und eine Lungenembolie 0,7%. Die Mehrheit der Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, litten unter einer arteriellen Hypertonie (94,9%) und einer Fettstoffwechselstörung (91,9%). Bei der Hälfte (57,4%) der Patienten lag eine familiäre Disposition vor. 49,3% aller Patienten haben ihren Nikotinkonsum beendet, 19,9% führten ihn weiter fort. Eine dringliche OP-Indikation bestand in 30,1% der Fälle und

69,9% wurden elektiv operiert. Im Mittel wurden drei Stents bei einem Maximum von sieben Stents präoperativ implantiert. 45,8% der Patienten wurden mit einer Monotherapie zur Antikoagulation therapiert, 51,9% mit einer dualen Therapie und 9,9% mit einer oralen Antikoagulation.

Tabelle 12: präoperative Patientencharakteristika

	MW±SD /Median (min-max) / n (%) (n=136)
Alter (Jahre)	66±10
Body Mass Index (kg/m ²) ¹	28,0±4,5
Adipositas	37(27,2)
Geschlecht (m/w)	114(83,8)/22(16,2)
Euroscore II (%)	2,2±1,4
Glomeruläre Filtrationsrate	
>85	68 (50,4)
51-85	59(43,7)
<51	7(5,2)
Dialyse	1(0,7)
Extrakardiale Arteriopathie	
ja	27(19,9)
periphere arterielle Verschlusskrankheit	20(14,7)
cerebrale arterielle Verschlusskrankheit	17(12,5)
Neurologische Dysfunktion	1(0,7)
Chronische Lungenerkrankung	20(14,8)
Endokarditis	0
Kritischer prä-OP Zustand	0
Nicht-Insulinabhängiger Diabetes Mellitus	24(17,6)
Insulinabhängiger Diabetes Mellitus	19(14,0)
NYHA ²	
I	34(25,6)
II	62(46,6)
III	32(24,1)
IV	5(3,8)
CCS ⁴	21(15,6)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	
21-30%	1(0,7)
31-50%	46(34,3)
>50%	87(64,9)
Myokardinfarkt 90 Tage prä-OP	50(36,8)
Systolischer Pulmonalarterien-Druck	
<31%	32(23,7)
31-55%	14(10,4)
>55%	6(4,4)
Unbekannt	84(61,5)
Koronare Herzkrankheit	
Eingefäßerkrankung	1(0,7)

Zweigefäßerkrankung	29(21,3)
Dreigefäßerkrankung	106(77,9)
Thrombembolie	
Lungenembolie	1(0,7)
Schlaganfall	9(6,6)
Hypertonie	129(94,9)
Dyslipoproteinämie	125(91,9)
Familiäre Disposition	78(57,4)
Raucher	
ja	27(19,9)
Ex-Raucher	67(49,3)
Dringlichkeit	
Elektiv	95(69,9)
Dringlich	41(30,1)
Präoperativ implantierte Stents	3 (1-7)
Antikoagulation	
Monotherapie	60 (45,8)
Duale Therapie	68 (51,9)
Orale Antikoagulation	13 (9,9)

CCS: *Canadian Cardiovascular Society*, m: männlich, max: Maximum, min: Minimum, MW: Mittelwert, n: Anzahl, NYHA: *New York Heart Association*, OP: Operation, SD: *standard deviation*, w: weiblich

Hinsichtlich der präoperativen Charakteristika unterschieden sich die vier Subgruppen nur in wenigen Variablen. Patienten mit Stents in der Einheilungsphase hatten signifikant häufiger einen Herzinfarkt innerhalb der letzten 90 Tage vor der Operation. Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen waren eine cAVK, orale Antikoagulation und die Dringlichkeit der Operation.

Tabelle 13: Vergleich der präoperativen Patienten-Charakteristika zwischen den nach Stentart und Einheilungsphase unterteilten Gruppen (exakter Fisher-Test oder ANOVA)

Variable	BMS < 4 Wochen (n=2)	BMS > 4 Wochen (n=35)	DES < 12 Monate (n=57)	DES > 12 Monate (n=37)	p (Fisher's exact test, zweiseitig ¹)
MW±SD / Median (min-max) / n (%)					
Geschlecht					
weiblich	1 (50,0)	3 (8,6)	13 (22,8)	5 (13,5)	0,135 ²
männlich	1 (50,0)	32 (91,4)	44 (77,2)	32 (86,5)	
Alter	69,0±5,7	67,9±8,8	64,0±10,9	67,41 ±8,7	0,190 ²

Body mass index (kg/m ²)	25,4±1,7	28,0±4,5	28,0±4,0	28,4±5,3	0,828 ²
Größe	166,0±5,7	172,7±8,5	172,2±8,7	175,4±7,3	0,170 ²
Glomeruläre Filtrationsrate					0,598
>85					
51-85	2 (100,0)	16 (45,7)	31 (55,4)	16 (43,2)	
<51	0 (0,0)	18 (51,4)	22 (39,3)	17 (45,9)	
Dialyse	0 (0,0)	1 (2,9)	3 (5,4)	3 (8,1)	
	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,7)	
Extrakardiale Arteriopathie	0 (0,0)	5 (14,3)	9 (15,8)	11 (29,7)	0,286
Neurologische Dysfunktion	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,282
Chronische Lungenerkrankung	0 (0,0)	5 (14,3)	4 (7,0)	10 (27,8)	0,056
Insulinabhängiger Diabetes Mellitus	0 (0)	4 (11,4)	9 (15,8)	5 (13,5)	0,961
Nicht-Insulinabhängiger Diabetes Mellitus	0 (0)	3 (8,6)	11 (19,3)	9 (24,3)	0,291
NYHA					0,663
I	1 (50,0)	6 (17,1)	18 (32,7)	7 (19,4)	
II	1 (50,0)	16 (45,7)	24 (43,6)	18 (50,0)	
III	0 (0,0)	12 (34,3)	11 (20,0)	9 (25,0)	
IV	0 (0,0)	1 (2,9)	2 (3,6)	2 (5,6)	
Angina CCS 4	0 (0,0)	10 (28,6)	7 (12,5)	4 (10,8)	0,157
Linksventrikuläre Pumpfunktion					0,331
21-30%	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)	
31-50%	0 (0,0)	9 (26,5)	24 (42,9)	11 (29,7)	
>50%	2 (100,0)	25 (73,5)	31 (55,4)	26 (70,3)	
Infarkt < 90 Tage prä-OP	2 (100,0)	3 (8,6)	42 (73,7)	2 (5,4)	0,000*
Systolischer Pulmonalarterien-Druck					0,911
<31%	1 (50,0)	9 (25,7)	13 (23,2)	8 (21,6)	
31-55%	0 (0,0)	3 (8,6)	5 (8,9)	5 (13,5)	
>55%	0 (0,0)	3 (8,6)	2 (3,6)	1 (2,7)	
unbekannt	1 (50,0)	20 (57,1)	36 (64,3)	23 (62,2)	
Koronare Herzerkrankung					0,233
Eingefäßserkrankung					
Zweigefäßserkrankung	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Dreigefäßserkrankung	0 (0,0)	10 (28,6)	8 (14,0)	9 (24,3)	
	2 (100,0)	24 (68,6)	49 (86,0)	28 (75,7)	
cerebrale arterielle Verschlusskrankheit	0 (0,0)	3 (8,6)	4 (7,0)	10 (27,0)	0,044*

periphere arterielle Verschlusskrankheit	0 (0,0)	4 (11,4)	8 (14,0)	6 (16,2)	0,926
Thrombembolie					0,455
Lungenembolie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,7)	
Schlaganfall	0 (0,0)	3 (8,6)	2 (3,5)	3 (8,1)	
Hypertonie	2 (100)	33 (94,3)	52 (91,2)	37 (100)	0,261
Dyslipoproteinämie	1 (50)	34 (97,1)	52 (91,2)	34 (91,9)	0,190
Familiäre Disposition	2 (100)	22 (71)	30 (65,2)	21 (70)	0,892
Adipositas	0 (0)	9 (25,7)	16 (28,1)	11 (30,6)	0,967
Raucher					0,435
Ja	0 (0)	6 (17,1)	14 (24,6)	5 (13,5)	
Ex-Raucher	0 (0)	16 (45,7)	27 (47,4)	21 (56,8)	
Antikoagulation					
Monotherapie	0 (0,0)	26 (74,3)	5 (8,8)	29 (78,4)	0,518
Duale Therapie	2 (100,0)	7 (20,0)	52 (91,2)	7 (18,9)	0,267
Orale Antikoagulation	1 (50,0)	6 (17,1)	4 (7,0)	2 (5,4)	0,016*
Dringlichkeit					0,024*
Elektiv	0 (0,0)	30 (85,7)	35 (61,4)	26 (70,3)	
Dringlich	2 (100,0)	5 (14,3)	22 (38,6)	11 (29,7)	

*statistisch signifikant, ¹wenn nicht anders angegeben, ²ANOVA: Varianzanalyse, BMS: *bare metal stent*, CCS: *Canadian Cardiovascular Society*, DES: *drug eluting stent*, max: Maximum, min: Minimum, MW: Mittelwert, n: Anzahl, NYHA: *New York Heart Association*, OP: Operation, SD: *standard deviation*

Präoperativ wurden bei allen Patienten insgesamt 259 Stents implantiert. Fast die Hälfte aller Stents wurde in die RCA platziert (43,2%), 32,0% im RCX und 24,7% in der LAD. Ein Großteil der Stents waren DES (57,9%), gefolgt von BMS (24,7%) und einigen wenigen biologisch abbaubaren Scaffolds (2,3 %). Bei 15,4% der Stents war die Art unbekannt. Zwei BMS (0,8%) und 57 DES (22,0%) befanden sich in der Einheilungsphase. 84,6% der Stents waren gar nicht oder nur leichtgradig stenosiert, 3,9 % zeigten eine signifikante Stenose, 8,5% eine kritische Stenose und 2,3% waren komplett verschlossen (Tabelle 14).

Tabelle 14: präoperative Stentcharakteristika

	Präoperative Stents (n=259) n (%)
Zielregion	
Rechte Koronararterie	112 (43,2)
Ramus Circumflexus	83 (32,0)
Linke Koronararterie	64 (24,7)
Stent Art	
bare metal stent	64 (24,7)
drug eluting stent	150 (57,9)
Scaffold	6 (2,3)
Unbekannt	40 (15,4)
Stents in der Endothelialisierungsphase	
bare metal stent < 4 Wochen	2 (0,8)
drug eluting stent < 12 Monate	57 (22,0)
Stent Stenose	
0-49%	219 (84,6)
50-69%	10 (3,9)
70-99%	22 (8,5)
Okklusion	6 (2,3)

n: Anzahl

5.2 Intraoperative Patientencharakteristika

Ein Großteil der Patienten (83,8%) unterzog sich einem isolierten CABG. Bei 14,7% wurde zusätzlich ein zweiter Eingriff, z.B. ein Klappenersatz, durchgeführt. Bei 1,5% wurden neben der Bypass-Operation mindestens zwei weitere Prozeduren durchgeführt. Insgesamt wurden im Durchschnitt drei und maximal sechs Koronarbypässe pro Patient angelegt. Die durchschnittliche Operationsdauer, gemessen an der Schnitt-Naht-Zeit, betrug 186 Minuten. Knapp die Hälfte der Patienten (40,0%) wurde ohne HLM operiert. Bei den Patienten, die mit HLM operiert wurden, betrug die Dauer an der HLM im Mittel 86 Minuten bei einer durchschnittlichen Aortenklammzeit von 55 Minuten. Zwei Patienten (1,5%) wurden zusätzlich an der Aorta operiert. Es musste bei keinem Patienten

ein Unterstützungssystem (IABP (Intraaortale Ballonpumpe) oder ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) / ECLS (*extracorporeal life support*)) eingebaut werden (Tabelle 15). 99% der Patienten erhielten einen LIMA Bypass, 38% der Patienten einen Venenbypass (VSM) und nur 2,2% einen Arteria radialis Bypass. Im Schnitt wurden drei Bypässe pro Patient angelegt (minimum ein, maximal sechs). Von insgesamt 351 angelegten Bypässen wurden 17% an die rechte Koronararterie anastomosiert, 36% an den Ramus circumflexus und 47% an die LAD.

Bezüglich der intraoperativen Charakteristika gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 16).

Tabelle 15: Intraoperative Patienten-Charakteristika

	MW±SD / n (%) /median (min-max) (n=136)
Operation	
Isolierte Bypass-OP	114 (83,8)
Bypass-OP und eine weitere Prozedur	20 (14,7)
Bypass-OP und zwei oder mehr Prozeduren	2 (1,5)
Off Pump	54 (40,0)
Schnitt-Naht-Zeit (min)	185,5±55,3
Extrakorporale Zirkulation (min)	86,4±34,7
Aortenklemmzeit (min)	55,4±25,6
Eingriff an der thorakalen Aorta	2(1,5)
Intraaortale Ballonpumpe	0/135 (0,0)
ECMO/ECLS	0/135 (0,0)
Bypässe	
Arteria mammaria interna	134 (99,0)
Arteria Radialis	3 (2,2)
Vena saphena magna	51 (37,5)
Anzahl Bypässe pro Patient	3 (1-6)
Zielgefäße	
Arteria coronaria dextra	60 (17,1)
Ramus circumflexus	126 (35,9)
Ramus interventricularis anterior	165 (47,0)

ECLS: *extracorporeal life support*, ECMO: *extracorporeal membrane oxygenation*, max: Maximum, min: Minimum, MW: Mittelwert, n: Anzahl, OP: Operation, SD: *standard deviation*

Tabelle 16: Vergleich der intraoperativen Patienten-Charakteristika zwischen den nach Stentart und Einheilungsphase unterteilten Gruppen (exakter Fisher-Test oder ANOVA)

Variable	BMS < 4 Wochen (n=2)	BMS > 4 Wochen (n=35)	DES < 12 Monate (n=57)	DES > 12 Monate (n=37)	p (Fisher's exact test, zweiseitig)
MW±SD / n (%)					
Operation					0,183
Isolierte Bypass-OP	2 (100,0)	25 (71,4)	51 (89,5)	31 (83,8)	
Bypass-OP und eine weitere Prozedur	0 (0,0)	8 (22,9)	6 (10,5)	6 (16,2)	
Bypass-OP und zwei oder mehr Prozeduren	0 (0,0)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Off Pump	1 (50,0)	15 (42,9)	25 (43,9)	11 (29,7)	0,499
Schnitt-Naht-Zeit	217,5±33,2	202,3±64,4	176,0±52,9	186,1±50,3	0,143 ²
Extrakorporale Zirkulation	85,0	100,7±39,4	84,1±32,9	82,4±31,9	0,287 ²
Aortenklemmzeit	56,0	66,1±27,9	52,5±24,8	53,8±24,1	0,275 ²
Eingriff an der thorakalen Aorta	0 (0,0)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,100
Intraaortale Ballonpumpe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
ECMO/ECLS	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

¹ wenn nicht anders angegeben, ² ANOVA: Varianzanalyse, BMS: *bare metal stent*, DES: *drug eluting stent*, ECLS: *extracorporeal life support*, ECMO: *extracorporeal membrane oxygenation*, MW: Mittelwert, n: Anzahl, OP: Operation, SD: *standard deviation*

5.3 Postoperative Outcomes

Die postoperative Beatmungszeit lag im Durchschnitt bei 15 Stunden. Eine einmalige (0,7%) postoperative IABP-Implantation und eine Tracheotomie (0,7%) waren notwendig. Drei Patienten (2,2%) wurden im postoperativen Verlauf rethorakotomiert. Ein neu aufgetretenes VHF wurde bei 8,8% der Patienten diagnostiziert. Eine WHST trat bei drei Patienten auf (2,2%). Zwei Patienten (1,5%) mussten sich ein weiteres Mal einer Bypass-Operation unterziehen und bei 8 Patienten (5,9%) wurde eine erneute PTCA mit Stentversorgung durchgeführt. Vier Patienten (2,9%) entwickelten ein Nierenversagen, 3 (2,2%) wurden hämodialysiert und ein Patient (0,7%) wurde dialysepflichtig. Im Mittel

blieben die Patienten 69 Stunden auf Intensivstation und verließen das Krankenhaus nach durchschnittlich 13 Tagen. Die studienbedingte postoperative Herzkatheter-Untersuchung wurde bei 103 Patienten (75,7%) zeitnah durchgeführt. Drei Untersuchungen (2,2%) erfolgten zeitverzögert. Eine davon nach sechs Monaten, eine nach eineinhalb Jahren und eine nach knapp zwei Jahren.

24 Teilnehmer lehnten die HKU nach der Operation ab, blieben aber trotzdem in der Studie. Der am häufigsten genannte Grund war ein schlechter Allgemeinzustand nach der Operation. Zwei Patienten verstarben im frühen postoperativen Verlauf und bei vier Patienten konnte aufgrund eines postoperativen akuten Nierenversagens keine HKU durchgeführt werden. Im Rahmen der HKU fielen 15 Bypass-Stenosen bei 12 Patienten auf (Tabelle 17). Die Bypass-Stenosen sind bei sieben Patienten durch Engstellen an den Anastomosen zustande gekommen, bei drei Patienten befand sich der Verschluss in der Mitte des Bypasses, bei weiteren drei Patienten lag ein ungenügender Abfluss bei kleinen Zielgefäßen vor und bei zwei Patienten knickte der Bypass ab. Sieben Patienten wurden konservativ behandelt, vier Patienten wurden mittels PCI rerevascularisiert und ein Patient unterzog sich einer erneuten Bypass-Operation. Zwischen den vier Untersuchungsgruppen war nur die Variable Rethorakotomie signifikant unterschiedlich (Tabelle 18).

Tabelle 17: postoperative Patientencharakteristika

	MW±SD / n (%) (n=136)
Intraaortale Ballonpumpe	1 (0,7)
Beatmungszeit	14,93±39,09
Tracheotomie	1 (0,7)
Vorhofflimmern neu	12 (8,8)
Rethorakotomie	
Tamponade/ Blutung	1 (0,7)
Bypass Revision	2 (1,5)
Wundheilungsstörung	3 (2,2)
Re-Revaskularisation	
chirurgisch	2 (1,5)
interventionell	8 (5,9)
Nierenversagen	4 (2,9)
Hämodialyse	3 (2,2)
Dialyse neu	1 (0,7)
Intensivdauer	68,9±166,3 (134)
Krankenhaus-Dauer	12,7±12,2 (134)
Post OP Koronarangiographie	
erfolgt	103 (75,7)
verzögert erfolgt	3 (2,2)
Post OP Bypass Stenose	
>50%	4 (2,9)
>90%	8 (5,9)

MW: Mittelwert, n: Anzahl, OP: Operation, SD: *standard deviation*

Tabelle 18: Vergleich der postoperativen Patienten-Charakteristika zwischen den nach Stentart und Einheilungsphase unterteilten Gruppen (exakter Fisher-Test oder ANOVA)

Variable	BMS < 4 Wochen (n=2)	BMS > 4 Wochen (n=35)	DES < 12 Monate (n=57)	DES > 12 Monate (n=37)	p (Fisher's exact test, zweiseitig)
MW±SD / n (%)					
IABP postoperativ	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)	1,000
Beatmungszeit post OP	15, 2±12,3	26,7±71,8	8,7±11,0	14,6±23,8	0,226 ²
Tracheotomie	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,282
Vorhofflimmern neu post OP	1 (50,0)	5 (14,3)	2 (3,5)	4 (10,8)	0,052
Rethorakotomie					0,041*
Tamponade/ Blutung	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Bypass Revision					
Wundheilungsstörung	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,7)	
	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,5)	1 (2,7)	
Nierenversagen post OP	0 (0,0)	1 (2,9)	2 (3,5)	1 (2,7)	1,0
Hämodialyse post OP	0 (0,0)	1 (2,9)	2 (3,5)	0 (0,0)	0,637
Intensivdauer	72,3±64,6	102,6±310,2	60,4±71,8	54,2±65,7	0,628 ²
Krankenhaus-Dauer post OP	12,0±7,1	13,5±12,4	13,3±15,4	11,8±6,0	0,930 ²
Überleben Krankenhaus	2 (100,0)	34 (97,1)	56 (98,2)	37 (100,0)	0,752
Post OP					0,375
Koronarangiographie					
erfolgt	2 (100,0)	27 (77,1)	46 (80,7)	23 (62,2)	
verzögert erfolgt	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	2 (5,4)	
Post OP Bypass Stenose					0,342
>50%					
>90%	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,3)	1 (4,2)	
	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (13,0)	2 (8,3)	

* statistisch signifikant, ¹ wenn nicht anders angegeben, ² ANOVA: Varianzanalyse, BMS: *bare metal stent*, DES: *drug eluting stent*, IABP: intraaortale Ballonpumpe, MW: Mittelwert, n: Anzahl, OP: Operation, SD: *standard deviation*

5.4 Endpunkte

Von insgesamt 219 Stent-Stenosen mit einer Lumenreduktion um bis zu 50% wurden vier mit einem Bypass versorgt. Nahezu alle Stent-Stenosen über 50% Lumenreduktion (37 von 39) wurden ebenfalls mit einem Bypass versorgt.

Eine postoperative In-Stent-Stenose bei präoperativ offenen Stents als primärer Endpunkt konnte bei drei Patienten diagnostiziert werden. Alle Stents waren vor der Operation komplett offen und nach der Operation zu 100% verschlossen. Ein Stent befand sich im Bereich RCX13 (Stentart unbekannt), einer in der proximalen LAD (endothelialisierter DES) und einer in der distalen LAD (DES in der Einheilungsphase). Alle Stents wurden zusätzlich mit einem Bypass versorgt. Keiner dieser Patienten zeigte Ischämiezeichen und keiner wurde nach der Operation rerevaskularisiert.

Perioperativ erhielten 32,4% der Patienten Erythrozytenkonzentrate, 10,3% Frischplasma, 7,4% Humanalbumin, 14,7% Thrombozytenkonzentrate und 3,7% Fibrinogen. Bei einem Patienten wurden 5000 I.E. PPSB (Prothrombinkonzentrat) und ebenfalls bei einem Patienten 2,5 Packungen HB5 (Hämoglobin) transfundiert. Eine Eigenbluttransfusion wurde bei 5,9% der Patienten durchgeführt. Innerhalb 30 Tage postoperativ kam es zu keinem Schlaganfall, Herzinfarkt oder neu entwickelter Dialysepflichtigkeit. 98,5% überlebten sowohl den Krankenhausaufenthalt als auch 30 Tage nach der Operation. Eine erneute interventionelle Revaskularisation erfolgte bei 5,9% und eine erneute Bypassoperation bei 1,5% der Patienten (Tabelle 19). Ein Vergleich der Endpunkte innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation zeigt keinen Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 20).

Tabelle 19: primäre und sekundäre Endpunkte bis zu 30 Tage postoperativ

Variable	MW±SD / n (%) (n=136)
Post OP Stent Verschluss ¹	3 (2,8)
Perioperative Transfusionen	
Erythrozytenkonzentrat	44 (32,4) / 1,2±2,5
Frischplasma	14 (10,3) / 0,7±3,0
Humanalbumin	10 (7,4) / 0,1±0,7
Thrombozytenkonzentrat	20 (14,7) / 0,3±0,8
Fibrinogen (g)	5 (3,7) / 0,2±0,9
Prothrombinkonzentrat (I.E.)	1 (0,7)
HB5	1 (0,7)
EK-MAT (I.E.)	8 (5,9) / 19,0±81,0
Perioperative Thrombozytenfunktion	
ASPI	33,9±32,1
TRAP	123,6±40,4
ADP	52,6±32,7
Dialyse	0 (0,0)
Rerevaskularisation	
Stent	8 (5,9)
Bypass	2 (1,5)
Schlaganfall	0 (0,0)
Herzinfarkt	0 (0,0)
Überleben Krankenhaus	134 (98,5)
Überleben 30 Tage	134 (98,5)

¹ innerhalb 2 Jahre post-OP, ADP: Adenosindiphosphat, ASPI: Arachidonsäure, EK-MAT: Erythrozytenkonzentrat - maschinelle Autotransfusion, HB5: Hämoglobin 5g/dl, MW: Mittelwert, n: Anzahl, OP: Operation, SD: *standard deviation*, TRAP: *Thrombin Receptor Activating Protein*

Tabelle 20: Vergleich der primären und sekundären Endpunkte nach 30 Tagen
zwischen den nach Stentart und Einheilungsphase unterteilten Gruppen (exakter Fisher-Test oder ANOVA)

Variable	BMS < 4 Wochen (n=2)	BMS > 4 Wochen (n=35)	DES < 12 Monate (n=57)	DES > 12 Monate (n=37)	p (Fisher's exact test, zweiseitig)
Post OP Stent Verschluss Transfusionen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (3,8)	0,633
EK	1 (50,0)	11 (31,4)	25 (43,9)	7 (18,9)	0,056
FFP	0 (0,0)	4 (11,4)	9 (15,8)	1 (2,7)	0,202
Humanalbumin	0 (0,0)	4 (11,4)	4 (7,0)	2 (5,4)	0,696
TK	1 (50,0)	5 (14,3)	10 (17,5)	4 (10,8)	0,380
Fibrinogen (g)	1 (50,0)	1 (2,9)	2 (3,5)	1 (2,7)	0,115
PPSB (I.E.)	0 (0,0)	0	2 (3,5)	0 (0,0)	0,100
HB5	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)	0,100
EK-MAT (I.E.)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,3)	5 (13,5)	0,099
Perioperative Thrombozytenfunktion					
ASPI	6	39±39	41±34	20±9	0,534 ¹
TRAP	68	109±34	147±31	113±48	0,090 ¹
ADP	14	49±40	55±24	62±7	0,612 ¹
Schlaganfall	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Herzinfarkt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Überleben KH	2 (100,0)	34 (97,1)	56 (98,2)	37 (100,0)	0,752
Überleben 30 Tage	2 (100,0)	34 (97,1)	56 (98,2)	37 (100,0)	0,752

¹ANOVA: Varianzanalyse, ADP: Adenosindiphosphat, ASPI: Arachidonsäure, BMS: *bare metal stent*, DES: *drug eluting stent*, EK: Erythrozytenkonzentrat, EK-MAT: Erythrozytenkonzentrat - maschinelle Autotransfusion, FFP: Frischplasma, HB5: Hämoglobin 5g/dl, KH: Krankenhaus, n: Anzahl, OP: Operation, PPSB: Prothrombinkonzentrat, TK: Thrombozytenkonzentrat, TRAP: *Thrombin Rezeptor Activating Protein*

5.5 Langzeit Follow Up

Das Langzeit FU nach einem Jahr wurde bei 134 Patienten (98,5%) durchgeführt. Zwei Patienten konnten aufgrund eines Wohnsitzwechsels nicht mehr ausfindig gemacht werden. Das Langzeit Überleben nach einem Jahr betrug 96,3%. Drei Patienten erlitten einen Herzinfarkt (2,3%) und zwei Patienten einen Schlaganfall (1,5%). Bei 15 Patienten (11,5%) wurde eine erneute PCI mit Stentimplantation durchgeführt (Tabelle 21). Keiner der Patienten entwickelte eine Dialysepflichtigkeit. Zwischen den Gruppen gab es hinsichtlich des ein-Jahres FUs keine statistischen Unterschiede bei den Variablen Überleben, Herzinfarkt, Schlaganfall und Dialyse. In Bezug auf eine Rerevaskularisation unterschieden sich die Gruppen signifikant (Tabelle 22).

Tabelle 21: Follow Up 1 Jahr

	n (%) (n=134)
Überleben	129 (96,3)
Herzinfarkt	3 (2,3)
Schlaganfall	2 (1,5)
Dialyse	0 (0,0)
Rerevaskularisation	
Bypass OP	2 (1,5)
Stent	15 (11,5)

n: Anzahl, OP: Operation

Tabelle 22: Vergleich des 1 Jahres FUs zwischen den nach Stentart und Einheilungsphase unterteilten Gruppen (exakter Fisher-Test oder ANOVA)

Variable	BMS < 4 Wochen (n=2)	BMS > 4 Wochen (n=34)	DES < 12 Monate (n=54)	DES > 12 Monate (n=36)	p (Fisher's exact test, zweiseitig)
Überleben	2 (100,0)	33 (94,3)	54 (96,4)	35 (97,2)	0,750
Herzinfarkt	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	2 (5,6)	0,489
Schlaganfall	0 (0,0)	1 (3,0)	0 (0,0)	1 (2,8)	0,338
Dialyse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Rerevaskularisation					0,003
Bypass OP					
Stent	1 (50,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 8 (14,3)	1 (2,8) 6 (16,7)	

BMS: *bare metal stent*, DES: *drug eluting stent*, n: Anzahl, OP: Operation

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung im Juni 2018 war das 2-Jahres FU bei 105 Patienten fällig. Von den 105 Patienten konnten 3 Patienten nicht erreicht werden. Somit beträgt das 2-Jahres FU 97,1%. Das 2-Jahres-Überleben betrug in der Gesamtgruppe 94,5%, in Gruppe A 100%, in Gruppe B 94,1%, in Gruppe C 92,1% und in Gruppe D 97,2%. Die Überlebensfunktionen (Kaplan-Meier-Kurve) der vier Gruppen ist in Abbildung 23 dargestellt. Die Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich des Überlebens nicht ($p=0,817$).

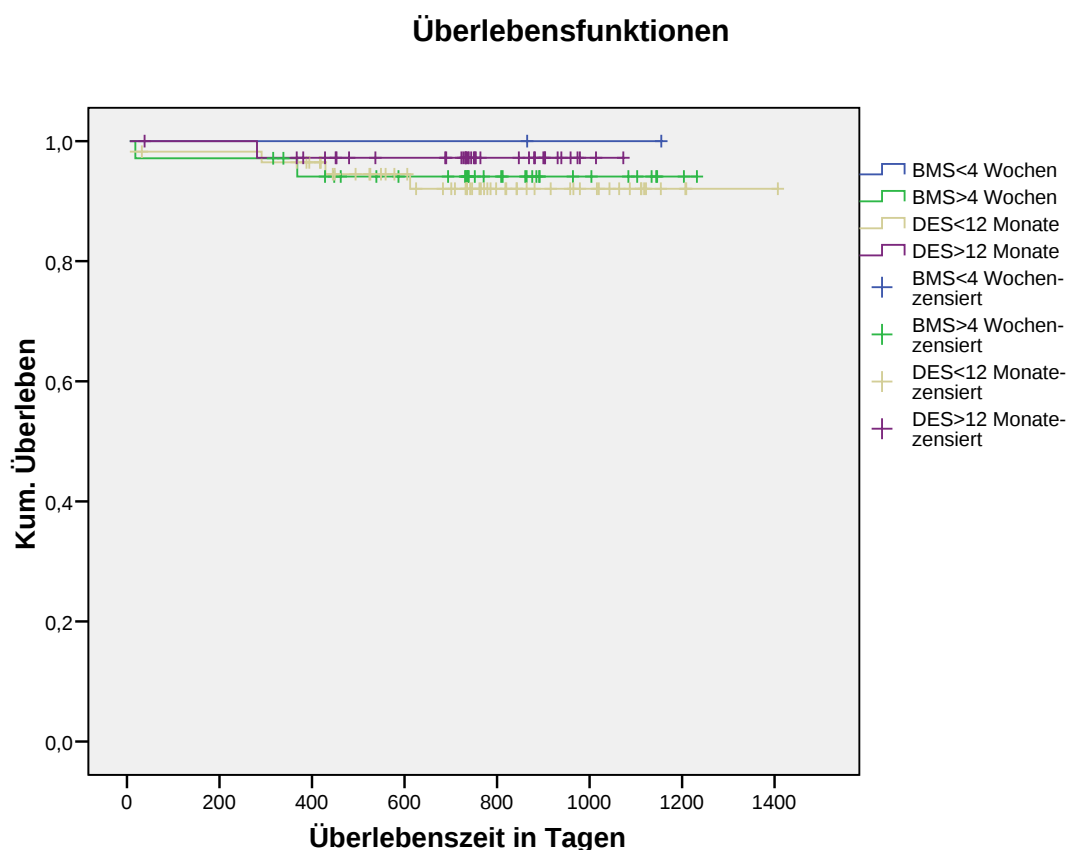


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve der Untersuchungsgruppen

Die Anzahl an Herzinfarkten und Schlaganfällen stieg jeweils auf vier. Zwei Patienten entwickelten im zweiten Jahr nach der Operation eine dialysepflichtige Nierenerkrankung. Die Anzahl der Bypass-Operationen blieb im zweiten FU Jahr unverändert und es wurden zwei weitere Patienten interventionell versorgt.

5.6 Thrombozytenfunktionsmessung

Die präoperative Thrombozytenfunktionsmessung ergab einen durchschnittlichen Wert von 25U im ASPI-Test, 110U im TRAP-Test (*Thrombin Rezeptor Activating Protein*) und 55U im ADP-Test. Der ASPI-Test stieg früh postoperativ auf 34U und der TRAP-

Test auf 124U. Der ADP-Test sank auf 53U. Bei Entlassung ermittelte der ASPI-Test 51U, der TRAP-Test 114U und der ADP-Test 76U (Abbildung 24).

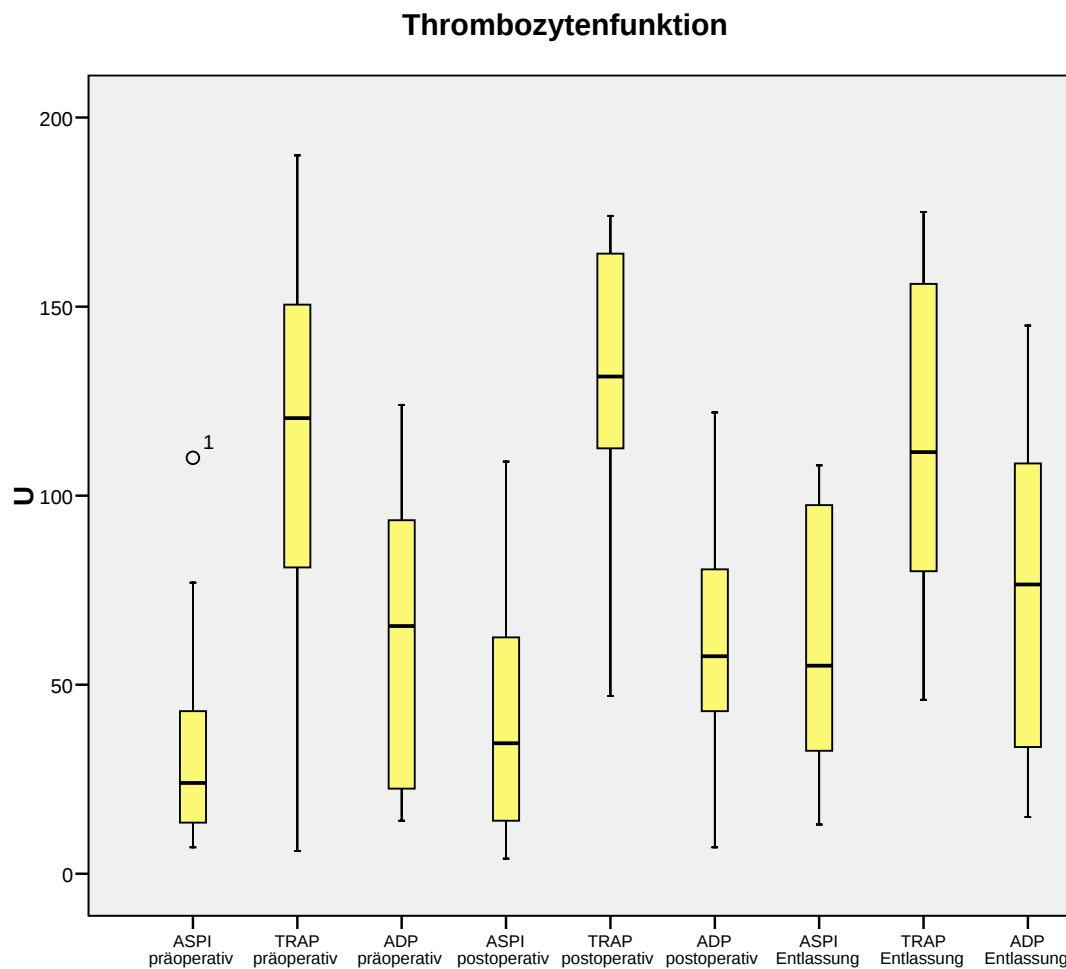


Abbildung 24: Thrombozytenfunktion der nach Stentart und Einheilungsphase unterteilten Gruppen

ADP: Adenosindiphosphat; ASPI: Arachidonsäure; TRAP: *Thrombin Rezeptor Activating Protein*; U: *Units*

Im Gruppenvergleich gab es bei allen Tests zu allen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 23).

Tabelle 23: Vergleich der Thrombozytenfunktion zwischen den nach Stentart und Einheilungsphase unterteilten Gruppen (exakter Fisher-Test oder ANOVA)

	BMS < 4 Wochen (U)	BMS > 4 Wochen (U)	DES < 12 Monate (U)	DES > 12 Monat (U)	p (Fisher's exact test, zweiseitig)
ASPI präoperativ	27 (n=1)	34±37 (n=7)	24±20 (n=17)	20±14 (n=8)	0,690
ASPI postoperativ	6 (n=1)	39±39 (n=8)	41±34 (n=8)	20±9 (n=5)	0,534
ASPI Entlassung		62±31 (n=6)	39±36 (n=10)	66±33 (n=10)	0,330
TRAP präoperativ	134 (n=1)	125±42 (n=8)	106±49 (n=16)	103±39 (n=8)	0,694
TRAP postoperativ	68 (n=1)	109±34 (n=7)	147±31 (n=9)	113±48 (n=5)	0,090
TRAP Entlassung		112±40 (n=7)	114±59 (n=10)	118±26 (n=3)	0,982
ADP präoperativ	72 (n=1)	67±46 (n=8)	44±36 (n=17)	64±25 (n=8)	0,403
ADP postoperativ	14 (n=1)	49±40 (n=8)	55±24 (n=9)	62±7 (n=5)	0,612
ADP Entlassung		77±41 (n=7)	71±49 (n=9)	89±33 (n=3)	0,831

ADP: Adenosindiphosphat, ANOVA: Varianzanalyse, ASPI: Arachidonsäure, n: Anzahl, BMS: *bare metal stent*, DES: *drug eluting stent*, TRAP: *Thrombin Rezeptor Activating Protein*, U: *Units*

6. Diskussion

Diese Studie untersuchte erstmalig das perioperative Risiko für eine In-Stent-Restenose bei Patienten, die sich einer CABG unterziehen. Um mögliche Effekte der Stentart und Einheilungsphase auf das Risiko einer In-Stent-Restenose zu erfassen wurde die Gesamtpopulation in vier Untersuchungsgruppen nach Stentart und Einheilungsphase eingeteilt. Die Gruppengrößen spiegeln die vergangenen und aktuellen Anwendungshäufigkeiten der einzelnen Stentarten wider. Der am meisten verwendete Stent ist der DES mit der größten Gruppengröße in der Einheilungsphase (Deutsches Ärzteblatt, 2014). Da nur noch in 10-30% der Fälle (große Gefäße, großes Blutungsrisiko, angenommene schlechte Compliance zur DAT) zu BMS gegriffen wird ist es nicht verwunderlich, dass die Gruppe mit BMS in der Einheilungsphase mit zwei Patienten die kleinste ist (Gielen et al., 2016; Rottbauer & Katus, 2009).

Die Gruppengrößen der älteren Stents (BMS und DES), die bereits endothelialisiert sind, halten sich die Waage (BMS: 35, DES: 37). Würde man die Häufigkeit der jeweiligen Stents in der Gesamtpopulation gegen das Implantationsdatum graphisch darstellen, würde man eine ähnliche Graphik wie in Abb. 8 (hellblaue und dunkelblaue Kurve) erhalten (Deutsches Ärzteblatt, 2014).

Im Großen und Ganzen wurde ein repräsentatives Patientenkollektiv bezogen auf die KHK in unsere Studie eingeschlossen. Der Vergleich mit einer großen Metaanalyse aus dem Jahr 2016, die rund 17.000 Patienten untersuchte, zeigt Übereinstimmung in den Variablen Alter, Geschlecht, pAVK, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, DM, vergangener Myokardinfarkt und Schlaganfall (Deppe et al., 2016). In unserer Population gab es deutlich mehr Patienten mit Hypertonie (95%) und einer Fettstoffwechselstörung (92%) als in der Metaanalyse von Deppe et al. (2016) (Hypertonie: 69%, Dyslipoproteinämie: 71%) und in den Stichproben der SYNTAX Studie (Hypertonie: 66%, Dyslipoproteinämie: 78%) und der Studie von Bønaa et al. (2016) (Hypertonie: 42%, Dyslipoproteinämie: 54%) (Bønaa et al., 2016; Deppe et al., 2016; Serruys et al., 2009). Bønaa et al. (2016) haben ein insgesamt gesünderes Patientenkollektiv, da nur Patienten eingeschlossen wurden, die interventionell behandelt werden müssen (Bønaa et al., 2016). Das Patientenkollektiv der SYNTAX Studie ist ebenfalls vergleichbar mit unserem Patientenkollektiv und dem der Metaanalyse. Interessanterweise beträgt die Anzahl an Rauchern sowohl in unserer Population als auch in den SYNTAX Daten 20%

und in der Metaanalyse 40%. Zwischen unseren Untersuchungsgruppen gab es hinsichtlich der präoperativen Charakteristika kaum Unterschiede. Patienten mit Stents in der Einheilungsphase hatten signifikant häufiger einen Herzinfarkt innerhalb der letzten 90 Tage vor der Operation. Ein Blick in die Rohdaten verrät hier, dass nahezu alle DES in der Einheilungsphase nach dem Herzinfarkt implantiert wurden. Diese Daten spiegeln die derzeit sicherste Strategie für Patienten mit akutem Myokardinfarkt wider. Eine CABG Operation, die kurz nach einem akuten Myokardinfarkt durchgeführt wird, erhöht das Mortalitätsrisiko aufgrund erhöhter inflammatorischer Aktivität durch den akuten Myokardinfarkt und die Durchführung einer Notfall-Operation (Argenziano et al., 1998; Braxton et al., 1995; Lee et al., 2001, 2003; Parikh et al., 2010; Weiss et al., 2008). Da ein Aufschub der Therapie nach einem akuten Myokardinfarkt das Mortalitätsrisiko ebenfalls erhöht, hat sich eine primäre interventionelle Versorgung mit anschließender elektiver Bypassoperation bewährt (Chiu et al., 2009). Ein weiterer signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war das Vorhandensein einer cAVK. Patienten mit bereits endothelialisierten Stents scheinen häufiger eine cAVK zu haben. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass Patienten mit bereits endothelialisierten Stents länger an der KHK erkrankt sind und demnach auch wahrscheinlicher unter einer weiteren degenerativen Gefäßerkrankung leiden. Da die Atherosklerose eine systemische Erkrankung ist, betrifft sie nicht nur die Koronararterien, sondern auch periphere und cerebrale Arterien. Sowohl die Morphologie als auch die Entstehung von atherosklerotischen Plaques sind bei koronarer Herzkrankheit und einer Carotis-Stenose ähnlich. 14,5% der KHK Patienten haben gleichzeitig eine <50% ige Stenose der *Arteria Carotis* (Shojaee et al., 2015). Patienten mit BMS benötigen signifikant häufiger orale Antikoagulanzen als Patienten mit DES. Die meisten dieser Patienten nehmen das Medikament aufgrund eines Vorhofflimmerns oder nach einer Thrombose. Der signifikante Unterschied ist hier vermutlich zufällig. Weiterhin gibt es einen signifikanten Unterschied bezüglich der Dringlichkeit. Unter Betrachtung der Häufigkeiten in den jeweiligen Gruppen lassen sich keine Tendenzen erkennen und keine Erklärungen finden. Eine mögliche Fehlerquelle in der Gruppenstatistik ist die geringe Gruppengröße (n=2) der BMS in der Einheilungsphase.

Die Rate an Operationen ohne HLM ist bei unserer Population mit 40% doppelt so hoch wie die durchschnittliche Rate in Deutschland (DGTHG, 2019). Das am zweit stärksten rekrutierende Zentrum dieser multizentrischen Studie verwendet bei chirurgischen

Myokardrevaskularisationen in der Regel keine HLM. Dies ist mit hoher Wahrscheinlichkeit der Grund für die hohe Rate an Off Pump Operationen. Die Häufigkeiten von isolierten Bypassoperationen und Kombi-Eingriffen entsprechen mit 84% zu 16% in etwa der aktuellen Lage in Deutschland mit einer leichten Verschiebung zugunsten der isolierten Operationen (DGTHG, 2019). Unsere intraoperativen Zeiten (Operationsdauer, Bypass-Dauer und Aortenklammzeit) sind vergleichbar mit den Daten der Syntax-Studie (Head et al., 2014). Auch die Anzahl der gelegten Bypässe ist mit einem Durchschnittswert von drei vergleichbar (Head et al., 2014). Die Krankenhausdauer war bei uns, verglichen mit den Daten der Syntax-Studie, im Durchschnitt drei Tage länger. Eine Erklärung dafür könnte in der Art der Operation liegen. In der Syntax Studie wurden nur isolierte Bypässe durchgeführt, während die Patienten in unserer Untersuchung auch Kombi-Eingriffe erhalten haben (Head et al., 2014). Die Krankenhaus-Überlebensrate ist allerdings bei beiden Populationen wieder vergleichbar. Die Häufigkeit einen Schlaganfall oder einen Myokardinfarkt nach 30 Tagen zu erleiden ist in der Syntax Studie zwar gering, liegt in unserer Studie jedoch bei 0%. Da es sich hier um ein seltenes Ereignis handelt, benötigt man für aussagekräftigere Ergebnisse eine größere Population (Head et al., 2014). Etwas größere Unterschiede gibt es in der Häufigkeit einer interventionellen und chirurgischen Rerevaskularisation. In der Syntax-Studie wurden nur 0,4% der Patienten innerhalb 30 Tage postoperativ einer erneuten PCI unterzogen und nur 0,8% einer erneuten chirurgischen Revaskularisation. Bei uns bekamen 5,9% der Patienten innerhalb 30 Tage einen Stent und 1,5% der Patienten einen neuen Bypass. Da wir in unserer Studie eine nicht routinemäßige postoperative HKU durchgeführt haben, konnten wir interventionsbedürftige Stent-Stenosen oder Bypass-Stenosen erkennen, bevor es zu Symptomen kommt. Eine postoperative HKU ist daher zur Erkennung von asymptomatischen und behandlungsbedürftigen Stenosen zu empfehlen. Dabei sollten allerdings die Invasivität, die zusätzliche Strahlenbelastung und die Verwendung von Kontrastmittel bedacht werden. Da es beim Ein- und Zwei-Jahres FU zwischen unseren Ergebnissen und den Ergebnissen der Syntax Studie keine Unterschiede bezüglich Überleben und Herzinfarkt gibt, stellt sich die Frage ob eine postoperative Koronarangiographie überhaupt nötig ist. Hier wäre noch ein Langzeit FU von mindestens fünf Jahren abzuwarten. Auffällig ist jedoch, dass unsere Rerevaskularisationsrate auch noch nach einem und zwei Jahren deutlich erhöht ist (ein Jahr: SYNTAX 4,7%, STARWARS 12,7%; zwei Jahre: SYNTAX: 6,9%, STARWARS 18,6%) (Head et al., 2014). Weiterhin scheinen Patienten

mit DES häufiger Rerevascularisationen nach einem und nach zwei Jahren zu haben. Diese Beobachtung steht im Widerspruch zur aktuellen Literatur. So zeigten BMS ein Restenose-Risiko von 10-30% und DES ein Risiko von 5-10% (Rottbauer & Katus, 2009).

Die Auswertungen der postoperativen Koronarangiographien haben ergeben, dass nur drei (2,8%) der präoperativ implantierten Stents nach der chirurgischen Koronarrevaskularisation verschlossen waren. Bisher wurde das perioperative In-Stent-Stenose Risiko nur bei nicht kardiochirurgischen Operationen untersucht und betrug 1-15% (Barash & Akhtar, 2010; Mauermann et al., 2007; Rossini et al., 2014). Diese Studie untersuchte erstmalig das perioperative Risiko für eine In-Stent-Restenose bei Patienten, die sich einer CABG unterziehen. Für gestentete Patienten, die sich einer Koronaroperation unterziehen müssen, ist ein deutlich erhöhtes perioperatives Letalitäts-Risiko beschrieben (Massoudy et al., 2009; Thielmann et al., 2006). Mögliche Gründe für eine Letalitätserhöhung sind ein perioperativer Myokardinfarkt durch einen akuten Stentverschluss nach Absetzen der Thrombozytenaggregationshemmung in Kombination mit einer erhöhten postoperativen Koagulabilität und einer möglichen ASS-Resistenz (Lisboa et al., 2012; Zimmermann et al., 2008). Geht man von einem leichten Ansprechen auf die ASS-Therapie bei einem Wert unter 40U und einem starken Ansprechen bei einem Wert unter 30U aus (Al-Azzam et al., 2012; K.-W. von Pape et al., 2007), so konnte in unserer Population bei einem durchschnittlichen präoperativen Wert von 25U und früh postoperativen Wert von 34U im ASPI Test kein Non-responding nachgewiesen werden. Die perioperative Letalitätserhöhung konnte in unserer Studie ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Die Überlebensrate während des Krankenhausaufenthaltes war bei uns (die meisten Patienten sind mehrfach gestentet) sogar geringfügig größer als die Überlebensrate nicht vorgestenteter Patienten (Massoudy et al., 2009; Thielmann et al., 2006, 2007). Auch die Häufigkeit eines intraoperativen Myokardinfarktes lag bei uns mit 0% unter den Werten (nicht vorgestentet: 4,8%, vorgestentet: 5,0% - 9,0%) von Thielmann et al. (2007) (Thielmann et al., 2007). Wie bereits weiter oben beschrieben, sind auch unsere Langzeitergebnisse bezüglich Mortalität und Myokardinfarkt vergleichbar mit aktuellen Studien. Insgesamt ist die Studienlage bezüglich intraoperativer Myokardinfarkte bei interventionell vorbehandelten Patienten kontrovers. Neben einem erhöhten Risiko bei Thielmann et al. (2007) und Massoudy et al. (2009) konnten Böning et al. (2011) bei Diabetikern kein erhöhtes perioperatives Risiko

nachweisen (Boening et al., 2011). Die perioperativen Instent-Stenosen führten in dieser Studie weder zu einer klinischen Symptomatik bei den Patienten noch zu einer erhöhten Mortalität, da die Versorgung des Myokards durch den zusätzlich angelegten Bypass gewährleistet ist. Außerdem war aufgrund fehlender Symptomatik keine weiterführende Therapie notwendig. Alle dieser drei gestenteten Zielgefäße wurden intraoperativ zusätzlich mit einem Bypass versorgt. Diese Bypässe, die einen postoperativen TIMI 3 Fluss aufzeigten, haben womöglich den Stentverschluss durch einen hohen Konkurrenzfluss erst verursacht. Diese Beobachtung lässt den Schluss zu, dass Koronargefäße mit offenen Stents und einem ausreichenden Fluss im Zielgefäß nicht zusätzlich mit einem Bypass versorgt werden müssen. Perioperative Koronarstentverschlüsse haben im Kontext der Koronarchirurgie demnach offensichtlich keine große klinische Relevanz. Die in bisherigen Studien ermittelte perioperative Mortalität von 45% bei Patienten mit perioperativem Koronarstentverschluss konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden (Iakovou et al., 2005). Ein kurzer Blick auf die Zuordnung der Instent-Restenosen zu den Gruppen zeigt keine Auffälligkeiten. Bei einem Stent handelte es sich um einen DES in der Einheilungsphase, bei einem weiteren Stent um einen bereits endothelialisierten Stent und der dritte Stent war unbekannter Art und konnte keiner Gruppe zugeteilt werden.

Weiterhin untersuchten wir unser perioperatives Gerinnungsmanagement in Bezug auf Blutungen und perioperative Stentthrombosen. Lediglich ein Patient benötigte eine Rethorakotomie aufgrund einer Blutung. Während der Einheilungsphase der Stents wurden unsere Patienten mit einem kurz wirksamen GP-IIa-IIIb-Inhibitor überbrückt. Obwohl diese Vorgehensweise in einigen Studien ein erhöhtes Blutungsrisiko zeigte (De Carlo et al., 2008; Shanmugam, 2005; Warshauer et al., 2015), konnte es bei uns, vor allem in Kombination mit der präoperativen Thrombozytenfunktionsmessung, sicher eingesetzt werden. Die Herabsetzung der DAT vor der Operation kann, besonders bei Stents in der Einheilungsphase, eine Stentthrombose auslösen. Wenn das Gefäß nicht zusätzlich mit einem Bypass versorgt wurde, kommt es zu einem intraoperativen Myokardinfarkt. Dies konnten wir in unseren Untersuchungen nicht feststellen. Offenbar ist unser perioperatives Gerinnungsmanagement geeignet, sowohl Blutungen als auch perioperative Koronarstentverschlüsse zu verhindern. Ein Vergleich der Gruppen in Bezug auf perioperative Transfusionen zeigte außerdem keine Unterschiede. Somit haben

Patienten mit Stents in der Einheilungsphase, bei einem optimalen Gerinnungsmanagement, keine erhöhte perioperative Blutungsgefahr.

Die studienbedingten postoperativen Koronarangiographien zeigten überraschenderweise häufig asymptotische Bypass-Stenosen (8,8%). Die aktuelle Studienlage zu diesem Thema ist kontrovers. So konnten früh postoperative Bypassstenosen bei 0% (Bigdeli et al., 2011) bis 20% (Jokinen et al., 2011) der Patienten beobachtet werden. Obwohl alle Patienten beschwerdefrei waren, wurden fünf von zwölf Patienten früh postoperativ erneut chirurgisch revaskularisiert. Diese Ergebnisse zeigen, dass nicht erfolgreiche Bypässe eine größere klinische Relevanz haben als perioperative Koronarstentverschlüsse. Um derartige Bypässe zu detektieren, müssten allerdings alle Patienten eine erneute HKU nach der Operation durchführen lassen. Dies ist aktuell aufgrund der Invasivität und der Strahlenbelastung eher nicht zu realisieren. Eine nichtinvasive Alternative zur HKU ist die CT (Computer Tomographie) Koronarangiographie (CTCA) mit mittlerweile deutlich verbesserter Auflösung und abnehmender Strahlenbelastung (Masoud et al., 2020). Mithilfe einer CTCA können Patienten mit Stenosen detektiert werden. Anschließend können behandlungsbedürftige Patienten einer herkömmlichen Koronarangiographie zur interventionellen Therapie unterzogen werden. Eine CTCA wäre also ein optimales Tool zur Entdeckung von asymptomatischen Stenosen, sogenannten *silent graft failure* (Zientara et al., 2019). Allerdings ist die CTCA als Diagnostik-Tool der KHK in Deutschland aktuell kein Standardverfahren.

Zu den Limitationen dieser Studie gehört die kleine Gruppengröße der Patienten mit BMS in der Einheilungsphase. Dadurch kann es zu Verfälschungen in der Statistik kommen. Außerdem wurde die Thrombozytenfunktionsmessung in nur einer Klinik mit vielen fehlenden Ergebnissen durchgeführt. Ein nicht zu vernachlässigender Anteil der Patienten hat die postoperative HKU nach der Herzoperation abgelehnt. Insgesamt konnte die Studie nur wenig Patienten rekrutieren. Um die Ergebnisse dieser Pilot-Studie zu stützen sind weitere Untersuchungen mit größeren Populationen notwendig.

Insgesamt ist das Risiko, einen perioperativen Koronarstentverschluss im Rahmen einer chirurgischen Myokardrevaskularisation zu erleiden sehr gering. Die in anderen Studien beobachtete erhöhte Mortalität bei interventionell vorbehandelten Patienten, die sich einer CABG Operation unterziehen, wird wahrscheinlich nicht durch perioperative

Koronarstentstenosen verursacht. Chirurgen können problemlos auf einen Bypass in einem offenen gestenteten Gefäß verzichten. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass interventionelle und chirurgische Methoden sich optimal ergänzen und das Operationsrisiko nicht erhöhen.

7. Zusammenfassung

Interventionell vorbehandelte Patienten haben ein größeres intraoperatives Mortalitätsrisiko als nicht vorbehandelte Patienten. Die Ursachen dafür sind noch nicht geklärt. Möglicherweise führen intraoperative Koronarstentverschlüsse, insbesondere bei Stents in der Einheilungsphase und perioperativ abgesetzter dualer Thrombozytenaggregationshemmung, zu einem erhöhten Risiko. Ziel dieser Arbeit ist es erstmals Daten zur Inzidenz perioperativer Koronarstentverschlüsse zu erhalten.

In dieser multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie wurden interventionell vorbehandelte Patienten, die sich einer chirurgischen Myokardrevaskularisation zwischen Februar 2014 und Juli 2017 unterzogen, eingeschlossen. Zwischen dem fünften und siebten postoperativen Tag wurde eine Koronarangiographie durchgeführt. Die prä- und postoperativen Koronarangiogramme wurden zentral von einem, hinsichtlich Patientencharakteristika und perioperativem Verlauf verblindeten, Core Lab ausgewertet.

Insgesamt wurden 136 Patienten in die Studie eingeschossen und nach Stentart und Einheilungsphase in vier Gruppen unterteilt. Bei 2,8% der Patienten kam es zu einem peripoperativen Stent-Verschluss. Das 30 Tages-Überleben betrug 98,5%, das Ein-Jahres-Überleben 96,3% und das Zwei-Jahres-Überleben 93,1%. 8,8% aller Patienten hatten mindestens einen früh postoperativen Bypass-Verschluss.

Das Risiko für einen perioperativen Stentverschluss liegt bei 2,8%. Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich nicht im Herabsetzen der Plättchenhemmung, sondern im Anlegen eines Bypasses an ein offenes gestentetes Gefäß. Somit haben perioperative Koronarstentverschlüsse keine klinische Relevanz. Es scheint häufiger zu einem asymptomatischen Bypass-Versagen zu kommen, wodurch eine erneute chirurgische Revaskularisation notwendig wird. Interventionelle und chirurgische Methoden ergänzen sich optimal und führen nicht zu einem erhöhten Operationsrisiko.

8. Summary

The perioperative mortality risk in patients with implanted coronary stents is higher than in patients without stents. The underlying causes are still unknown. Possibly perioperative coronary stent thrombosis lead to this increased risk. Especially patients with stents in the endothelialisation phase and discontinued dual platelet therapy may be at greater risk of mortality. The aim of this study is to assess the incidence of perioperative coronary stent thrombosis for the first time.

Patients undergoing surgical cardiovascular revascularisation between February 2014 and July 2017 with preimplanted coronary stents were included in this multicenter prospective observational study. Five to seven days after surgery, a coronary angiography was undertaken. The evaluation of the pre and postoperative coronary angiograms was carried out by a central core lab, which was blinded regarding the patients' characteristics and perioperative course.

One hundred thirty-six patients were included in this study and divided into four groups depending on stent type and endothelialization phase. A perioperative stent-occlusion occurred in 2.8%. The survival was 98.5% after 30 days, 96.3% after one year and 93.1% after two years. 8.8% of patients suffered from a bypass-failure.

The perioperative risk for a stentthrombosis is 2.8%. There might be a causal relationship between the risk and an additional grafting of a patent stented vessel. The discontinuation of the antiplatelet therapy therefore increases not the risk of perioperative stent thrombosis. The clinical relevance for perioperative stent thrombosis is negligibile. Instead, a symptom free graft failure seems to be more probable and leads to a surgical reintervention. Surgical and interventionell methods seem to compleate each other without increasing the operative risk.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Angina pectoris der CCS	8
Tabelle 2: Marburger Herz-Score	12
Tabelle 3: Vortestwahrscheinlichkeit für eine stabile stenosierende KHK bei Patienten mit Brustschmerzen.....	13
Tabelle 4: Revaskularisationsempfehlungen nach erfolgter Indikationsstellung.....	16
Tabelle 5: medikamentöse Therapie der KHK.....	17
Tabelle 6: Empfehlung zur Revaskularisationsstrategie nach Ausmaß der KHK.....	36
Tabelle 7: Normwerte der Thrombozytenfunktion	53
Tabelle 8: TIMI-Klassifikation zur Beurteilung der koronaren Durchblutung.....	54
Tabelle 9: Nummerierung der Herzkranzgefäße entsprechend der SYNTAX Studie	56
Tabelle 10: Fitzgibbons-Kriterien zur Beurteilung der Offenheit von Gefäßen	57
Tabelle 11: Einteilung der Population in Gruppen je nach Stentart und Implantationsalter	60
Tabelle 12: präoperative Patientencharakteristika	62
Tabelle 13: Vergleich der präoperativen Patienten-Charakteristika	63
Tabelle 14: präoperative Stentcharakteristika	66
Tabelle 15: Intraoperative Patienten-Charakteristika.....	67
Tabelle 16: Vergleich der intraoperativen Patienten-Charakteristika	68
Tabelle 17: postoperative Patientencharakteristika.....	70
Tabelle 18: Vergleich der postoperativen Patienten-Charakteristika.....	71
Tabelle 19: primäre und sekundäre Endpunkte bis zu 30 Tage postoperativ.....	73
Tabelle 20: Vergleich der primären und sekundären Endpunkte nach 30 Tagen	74
Tabelle 21: Follow Up 1 Jahr	75
Tabelle 22: Vergleich des 1 Jahres FUs	75
Tabelle 23: Vergleich der Thrombozytenfunktion.....	78

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lage des Herzens im Mediastinum (Vorderansicht).....	3
Abbildung 2: Darstellung des Herzens in der Frontalebene	5
Abbildung 3: Herzkranzgefäße	6
Abbildung 4: Statistisches Bundesamt, Anzahl der Todesfälle (2003-2013)	9
Abbildung 5: Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf eine chronische KHK.....	11
Abbildung 6: Nicht-invasive Verfahren zum Nachweis einer KHK.....	14
Abbildung 7: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.....	21
Abbildung 8: Entwicklung der Anwendungshäufigkeit verschiedener Revaskularisationstrategien bei Patienten mit KHK.....	25
Abbildung 9: PTCA mit Ballondilatation	27
Abbildung 10: Koronarrevaskularisation mit LITA auf RIVA, RITA (T-Graft) auf RCX und Arteria Radialis auf RCA	31
Abbildung 11: schematische Darstellung einer Herz-Lungen-Maschine	32
Abbildung 12: Seit-zu-Seit Anastomosierung bei bereits erfolgter End-zu-Seit Anastomose	33
Abbildung 13: Stabilisator im Anastomosenbereich beim OPCABG	35
Abbildung 14: Häufigkeit der in Deutschland durchgeführten PCI und Bypassoperationen von 1989 bis 2015.....	38
Abbildung 15: perioperatives Gerinnungsmanagement bei DAT.....	41
Abbildung 16: Gruppenzuteilung der Prüfpopulation.....	46
Abbildung 17: Zeitliche Einordnung studienbedingter Maßnahmen im klinischen Verlauf.....	47
Abbildung 18: Multiplate®Analyzer der Firma Roche	49
Abbildung 19: Aktivierungswege der MEA	50
Abbildung 20: Testprinzip des Multiplate®Analyzer.....	51
Abbildung 21: Thrombozytenfunktionskurve einer Aggregationsmessung	52
Abbildung 22: Nummerierung der Herzkranzgefäße	55
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve der Untersuchungsgruppen.....	76
Abbildung 24: Thrombozytenfunktion der nach Stentart und Einheilungsphase unterteilten Gruppen.....	77

Abkürzungsverzeichnis

ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACE	Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin konvertierendes Enzym)
ACS	Acute Coronary Syndrome (akutes Koronarsyndrom)
ACT	Activated Clotting Time (aktivierte Gerinnungszeit)
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
ADP HS	ADP high sensitivity (ADP hoch sensitiv)
ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
AP	Angina pectoris
ArA	AT ₁ Rezeptor Antagonist
ASPI	Arachidonsäure
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
AU	Aggregation Units (willkürliche Aggregationseinheiten)
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
BARI	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (Untersuchung zur Bypass-Angioplastie-Revaskularisierung)
BMS	Bare-Metal-Stent (blanker Metallstent)
CABG	Coronary artery bypass grafting (aortokoronarer Bypass)
cAVK	Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CCS	Canadian Cardiovascular Society (Kanadische Kardiovaskuläre Gesellschaft)
COL	Collagen
COX	Cyclooxygenase
CRF	Case Report Form (Fallberichtsformular)

CT	Computer Tomographie
CTCA	CT coronary angiography (CT Koronarangiographie)
DAT	Dual antiplatelet therapy (Duale Thrombozytenaggregationshemmung)
DEB	Drug-eluting-Balloon (medikamentenfreisetzender Ballon)
DES	Drug-eluting-Stent (medikamentenfreisetzender Stent)
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
DM	Diabetes Mellitus
DSHF	Deutsche Stiftung für Herzforschung
ECLS	Extracorporeal life support (extrakorporale, venoarterielle Zirkulation)
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation (Extrakorporale Membranoxygenierung)
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EK-MAT	EK - maschinelle Autotransfusion
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft der Kardiologie)
FFP	Fresh frozen plasma (frisch gefrorenes Plasma)
FFR	Fraktionelle Flussreserve
FU	Follow Up (Nachbeobachtung)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GP	Glykoprotein
HB	Hämoglobin
HDL	High-density lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)
HKU	Herzkatheteruntersuchung
HLM	Herz-Lungen-Maschine

HSS	Hauptstammstenose
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
INR	International Normalized Ratio (Internationales normalisiertes Verhältnis)
K ⁺	Kalium
KH	Krankenhaus
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Left anterior descending (linke vordere absteigende Koronararterie)
LCA	Left coronary artery (linke Koronararterie)
LDL	Low-density lipoprotein (Lipoprotein geringer Dichte)
LITA	Left internal thoracic artery (linke innere Brustwandarterie)
LTA	Licht-Transmissions-Aggregometrie
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACCE	Major adverse cardiac and cerebrovascular events (schwerwiegende kardiale oder zerebrovaskuläre Ereignisse)
MACE	Major adverse cardiac events (schwerwiegende kardiale Ereignisse)
max	Maximum
MEA	Multiple-Elektroden-Aggregometrie
MIDCABG	Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass Grafting (Minimalinvasiver aortokoronarer Bypass)
min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n	Number (Anzahl)
Na ⁺	Natrium
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence (Nationales Institut für exzellente Gesundheit und Pflege)
NSTEMI	Non- ST segment elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Hebungsinfarkt)

NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association (New Yorker Herzverband)
OP	Operation
OPCABG	Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting (Aortokoronarer Bypass ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine)
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous coronary intervention (Perkutane koronare Intervention)
PGE ₁	Prostaglandin E1
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PPSB	Prothrombinkonzentrat
PTCA	Percutaneous transluminal coronary angioplasty (Perkutane transluminale Koronarangioplastie)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCA	Right coronary artery (Rechte Koronararterie)
RCX	Ramus circumflexus
RD	Ramus diagonalis
RIM	Ramus intermedius
RISTO	Ristocetin
RITA	Right internal thoracic artery (rechte innere Brustwandarterie)
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
RIVP	Ramus interventrikularis posterior
RPLD	Ramus posterolateralis dexter
RPLS	Ramus posterolateralis sinister
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome (Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom)

SPECT	Single photon emission computed tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)
STEMI	ST Segment Elevation Myocardial Infarction (ST-Hebungsinfarkt)
SyS	SYNTAX Score
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TIMI	Thrombolysis in myocardial Infarction (Thrombolyse beim Myokardinfarkt)
TRAP	Thrombin Rezeptor Activating Protein (Thrombinrezeptor aktivierendes Protein)
TXA2	Thromboxan A2
U	Units (Einheiten)
VHF	Vorhofflimmern
VSM	Vena saphena magna
WHST	Wundheilungsstörung

Literaturverzeichnis

- Achenbach, S., & Hamm, C. W. (2011). *ESC Pocket Guidelines. Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS). Update 2011.*
- Akca, B., & Siller-Matula, J. (2013). Plättchenfunktionstestung: Erwartung und Realität. *Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology*, 20(5), 160–167.
- Al-Azzam, S. I., Alzoubi, K. H., Khabour, O., Alowidi, A., & Tawalbeh, D. (2012). The prevalence and factors associated with aspirin resistance in patients premedicated with aspirin. *Acta cardiologica*, 67(4), 445–448.
- Ali, Z. A., Gao, R., Kimura, T., Onuma, Y., Kereiakes, D. J., Ellis, S. G., Chevalier, B., Vu, M., Zhang, Z., Simonton, C. A., Serruys, P. W., & Stone, G. W. (2018). Three-Year Outcomes With the Absorb Bioresorbable Scaffold: Individual-Patient-Data Meta-Analysis From the ABSORB Randomized Trials. *Circulation*, 137(5), 464–479.
- Amsterdam, E. A., Wenger, N. K., Brindis, R. G., Casey, D. E., Ganiats, T. G., Holmes, D. R., Jaffe, A. S., Jneid, H., Kelly, R. F., Kontos, M. C., Levine, G. N., Liebson, P. R., Mukherjee, D., Peterson, E. D., Sabatine, M. S., Smalling, R. W., Zieman, S. J., & ACC/AHA Task Force Members. (2014). 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 130(25), e344-426.
- Arastéh, K., & Baenkler, H.-W. (2009). *Duale Reihe Innere Medizin* (2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage). Thieme.
- Argenziano, M., Chen, J. M., Choudhri, A. F., Cullinane, S., Garfein, E., Weinberg, A. D., Smith Jr, C. R., Rose, E. A., Landry, D. W., & Oz, M. C. (1998). Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: Identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 116(6), 973–980.
- Albus, C., Barkhausen, J., Fleck, E., Haasenritter, J., Lindner, O., & Silber, S. (2017). The Diagnosis of Chronic Coronary Heart Disease. *Deutsches Ärzteblatt International*, 114, 712–719.

- Assmann, G., Cullen, P., & Schulte, H. (2002). Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation*, 105(3), 310–315.
- Barash, P., & Akhtar, S. (2010). Coronary stents: Factors contributing to perioperative major adverse cardiovascular events. *British journal of anaesthesia*, 105(suppl_1), i3–i15.
- Bauer, S. F., Ennker, J., Konertz, W., Alexander, T., & Bories, J. (2002). *Checklisten der aktuellen Medizin, Checkliste Herzchirurgie* (1. Aufl.). Thieme.
- Beckmann, A., Funkat, A.-K., Lewandowski, J., Frie, M., Ernst, M., Hekmat, K., Schiller, W., Gummert, J. F., & Cremer, J. T. (2015). Cardiac surgery in Germany during 2014: A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 63(04), 258–269.
- Beckmann, A., Funkat, A.-K., Lewandowski, J., Frie, M., Ernst, M., Hekmat, K., Schiller, W., Gummert, J., & Harringer, W. (2017). German Heart Surgery Report 2016: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 65(07), 505–518.
- Bigdeli, A. K., Kaczmarek, I., Eifert, S., Beiras-Fernandez, A., Kober, S., Nikolaou, K., Oberhoffer, M., & Vicol, C. (2011). Interrupted nitinol U-Clips versus standard running suture for the central arterial T-graft anastomosis: A prospective randomized study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 40(2), e93–e97.
- Boening, A., Niemann, B., Wiedemann, A., Roth, P., Bödeker, R.-H., Scheibelhut, C., & Schönburg, M. (2011). Coronary stenting before coronary artery bypass graft surgery in diabetic patients does not increase the perioperative risk of surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 142(2), e53–e57.
- Bønaa, K. H., Mannsverk, J., Wiseth, R., Aaberge, L., Myreng, Y., Nygård, O., Nilsen, D. W., Kløw, N.-E., Uchto, M., Trovik, T., Bendz, B., Stavnes, S., Bjørnerheim, R., Larsen, A.-I., Slette, M., Steigen, T., Jakobsen, O. J., Bleie, Ø., Fossum, E., ... NORSTENT Investigators. (2016). Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *The New England Journal of Medicine*, 375(13), 1242–1252.
- Bösner, S., Becker, A., Haasenritter, J., Abu Hani, M., Keller, H., Sönnichsen, A. C., Karatolios, K., Schaefer, J. R., Seitz, G., Baum, E., & Donner-Banzhoff, N.

- (2009). Chest pain in primary care: Epidemiology and pre-work-up probabilities. *The European Journal of General Practice*, 15(3), 141–146.
- Bösner, S., Haasenritter, J., Becker, A., Karatolios, K., Vaucher, P., Gencer, B., Herzig, L., Heinzl-Gutenbrunner, M., Schaefer, J. R., Hani, M. A., Keller, H., Sönnichsen, A. C., Baum, E., & Donner-Banzhoff, N. (2010). Ruling out coronary artery disease in primary care: Development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 182(12), 1295–1300.
- Braxton, J. H., Hammond, G. L., Letsou, G. V., Franco, K. L., Kopf, G. S., Elefteriades, J. A., & Baldwin, J. C. (1995). Optimal timing of coronary artery bypass graft surgery after acute myocardial infarction. *Circulation*, 92(9), 66–68.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2016). *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK - Langfassung. 4. Auflage Version 1*.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2019). *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK - Langfassung. 5. Auflage Version 1*.
- Burger, W., Chemnitz, J.-M., Kneissl, G. D., & Rücker, G. (2005). Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis. *Journal of Internal Medicine*, 257(5), 399–414.
- Busch, M. A., & Kuhnert, R. (2017). 12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*, 2(1), 64–69.
- Chassot, P.-G., Delabays, A., & Spahn, D. R. (2007). Perioperative antiplatelet therapy: The case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *British Journal of Anaesthesia*, 99(3), 316–328.
- Chiu, F.-C., Chang, S.-N., Lin, J.-W., Hwang, J.-J., & Chen, Y.-S. (2009). Coronary artery bypass graft surgery provides better survival in patients with acute coronary syndrome or ST-segment elevation myocardial infarction experiencing cardiogenic shock after percutaneous coronary intervention: A propensity score analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 138(6), 1326–1330.

- Dangas, G. D., Farkouh, M. E., Sleeper, L. A., Yang, M., Schoos, M. M., Macaya, C., Abizaid, A., Buller, C. E., Devlin, G., Rodriguez, A. E., Lansky, A. J., Siami, F. S., Domanski, M., & Fuster, V. (2014). Long-Term Outcome of PCI Versus CABG in Insulin and Non-Insulin-Treated Diabetic Patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(12), 1189–1197.
- De Carlo, M., Maselli, D., Cortese, B., Ciabatti, N., Gistri, R., Levantino, M., Balbarini, A., De Caterina, R., & Petronio, A. S. (2008). Emergency coronary artery bypass grafting in patients with acute myocardial infarction treated with glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors. *International journal of cardiology*, 123(3), 229–233.
- Deppe, A.-C., Arbash, W., Kuhn, E. W., Slottosch, I., Scherner, M., Liakopoulos, O. J., Choi, Y.-H., & Wahlers, T. (2016). Current evidence of coronary artery bypass grafting off-pump versus on-pump: A systematic review with meta-analysis of over 16 900 patients investigated in randomized controlled trials. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 49(4), 1031–1041.
- Deutsche Herzstiftung. (2017). *Deutscher Herzbericht 2016. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland*.
- Deutsches Ärzteblatt. (2014). *Erneut mehr Krankenhausfälle und eine niedrigere Verweildauer.* Abgerufen 02. März 2018, von <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/59469/Erneut-mehr-Krankenhausfaelle-und-eine-niedrigere-Verweildauer>
- DGTHG. (2019). *DGTHG-Leistungsstatistik 2019*.
- Diletti, R., Serruys, P. W., Farooq, V., Sudhir, K., Dorange, C., Miquel-Hebert, K., Veldhof, S., Rapoza, R., Onuma, Y., Garcia-Garcia, H. M., & Chevalier, B. (2012). ABSORB II randomized controlled trial. *American Heart Journal*, 164(5), 654–663.
- Fearon William F., Nishi Takeshi, De Bruyne Bernard, Boothroyd Derek B., Barbato Emanuele, Tonino Pim, Jüni Peter, Pijls Nico H.J., & Hlatky Mark A. (2018). Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation*, 137(5), 480–487.
- Ferraris, V. A., Ferraris, S. P., Joseph, O., Wehner, P., & Mentzer, R. M. (2002). Aspirin and Postoperative Bleeding After Coronary Artery Bypass Grafting. *Annals of Surgery*, 235(6), 820–827.

- Fihn, S. D., Blankenship, J. C., Alexander, K. P., Bittl, J. A., Byrne, J. G., Fletcher, B. J., Fonarow, G. C., Lange, R. A., Levine, G. N., Maddox, T. M., Naidu, S. S., Ohman, E. M., & Smith, P. K. (2014). 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 130(19), 1749–1767.
- FitzGibbon, G. M., Burton, J. R., & Leach, A. J. (1978). Coronary bypass graft fate: Angiographic grading of 1400 consecutive grafts early after operation and of 1132 after one year. *Circulation*, 57(6), 1070–1074.
- Frye, R. (1991). Protocol for the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation*, 84, V–1.
- Fukui, T., Tanaka, S., & Takanashi, S. (2014). Previous coronary stents do not increase early and long-term adverse outcomes in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: A propensity-matched comparison. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 148(5), 1843–1849.
- Gielen, S., Haude, M., Tebbe, U., & Frantz, S. (2016). Moderne Koronarstents und „vascular scaffolds“. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*, 30(2), 97–112.
- Glineur, D., Grau, J. B., Etienne, P.-Y., Benedetto, U., Fortier, J. H., Papadatos, S., Laruelle, C., Pieters, D., El Khoury, E., & Blouard, P. (2019). Impact of preoperative fractional flow reserve on arterial bypass graft anastomotic function: The IMPAG trial. *European Heart Journal*, 40(29), 2421–2428.
- Glineur, D., Rahouma, M., Grau, J. B., Etienne, P.-Y., Fortier, J. H., Papadatos, S., Laruelle, C., Pieters, D., El Khoury, E., & Gaudino, M. (2020). FFR Cutoff by Arterial Graft Configuration and Location: IMPAG Trial Insights. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 13(1), 143–144.
- Goesswald, A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E., & Busch, M. A. (2013). Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40–79 years in Germany. Results of the German health interview and examination survey for adults (DEGS1) Antje Goesswald. *European Journal of Public Health*, 23(suppl_1).

- Gomes, W. J., & Buffolo, E. (2006). Coronary Stenting and Inflammation: Implications for Further Surgical and Medical Treatment. *The Annals of Thoracic Surgery*, 81(5), 1918–1925.
- Gomes, W. J., Giannotti-Filho, O., Paez, R. P., Hossne, N. A., Catani, R., & Buffolo, E. (2003). Coronary artery and myocardial inflammatory reaction induced by intracoronary stent. *The Annals of Thoracic Surgery*, 76(5), 1528–1532.
- Grüntzig, A., Hirzel, H., Goebel, N., Gattiker, R., Turina, M., Myler, R., Stertz, S., & Kaltenbach, M. (1978). Percutaneous transluminal dilatation of chronic coronary stenoses. First experiences. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 108(44), 1721–1723.
- Gummert, J. F., Funkat, A., & Krian, A. (2005). Cardiac Surgery in Germany during 2004: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 53(6), 391–399.
- Gummert, J., Funkat, A., Beckmann, A., Hekmat, K., Ernst, M., & Krian, A. (2006). Cardiac Surgery in Germany during 2005: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 54(5), 362–371.
- Haasenritter, J., Bösner, S., Vaucher, P., Herzig, L., Heinzl-Gutenbrunner, M., Baum, E., & Donner-Banzhoff, N. (2012). Ruling out coronary heart disease in primary care: External validation of a clinical prediction rule. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 62(599), e415-421.
- Habicher, D. M., Zajonz, D. T., Erb, D. J., Heller, D. A., Heringlake, D. M., Kröner, D. A., Loer, D. S. A., Markewitz, A., Schirmer, D. U., Spies, D. C., Treskatsch, D. S., Trummer, D. G., Wiesenack, D. C., & Sander, M. (2018). *S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Häodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf*.
- Hajar, R. (2016). Framingham Contribution to Cardiovascular Disease. *Heart Views : The Official Journal of the Gulf Heart Association*, 17(2), 78–81.
- Halle, M., Schmidt-Trucksäß, A., Hambrecht, R., & Berg, A. (2008). *Sporttherapie in der Medizin. Evidenzbasierte Prävention und Therapie* (1. Aufl.). Schattauer.
- Hamm, C. W., Bassand, J.-P., Agewall, S., Bax, J., Boersma, E., Bueno, H., Caso, P., Dudek, D., Gielen, S., Huber, K., Ohman, M., Petrie, M. C., Sonntag, F., Uva, M. S., Storey, R. F., Wijns, W., Zahger, D., & ESC Committee for Practice

- Guidelines. (2011). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 32(23), 2999–3054.
- Hansson, E. C., Jidéus, L., Åberg, B., Bjursten, H., Dreifalder, M., Holmgren, A., Ivert, T., Nozohoor, S., Barbu, M., Svedjeholm, R., & Jeppsson, A. (2016). Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: A nationwide study. *European Heart Journal*, 37(2), 189–197.
- Head, S. J., Davierwala, P. M., Serruys, P. W., Redwood, S. R., Colombo, A., Mack, M. J., Morice, M.-C., Holmes, D. R., Feldman, T. E., Ståhle, E., Underwood, P., Dawkins, K. D., Kappetein, A. P., & Mohr, F. W. (2014). Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: Final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *European Heart Journal*, 35(40), 2821–2830.
- Herold, G. (2009). *Innere Medizin 2009*. Herold.
- Herold, G. (2017). *Innere Medizin 2018*. Herold, Gerd.
- Houliand, K. (2013). On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery: What is the status after ROOBY, DOORS, CORONARY and GOPCABE? *Future cardiology*, 9(4), 569–579.
- Iakovou, I., Schmidt, T., Bonizzoni, E., Ge, L., Sangiorgi, G. M., Stankovic, G., Airolidi, F., Chieffo, A., Montorfano, M., Carlino, M., Michev, I., Corvaja, N., Briguori, C., Gerckens, U., Grube, E., & Colombo, A. (2005). Incidence, Predictors, and Outcome of Thrombosis After Successful Implantation of Drug-Eluting Stents. *JAMA*, 293(17), 2126–2130.
- Jokinen, J. J., Werkkala, K., Vainikka, T., Peräkylä, T., Simpanen, J., & Ihlberg, L. (2011). Clinical value of intra-operative transit-time flow measurement for coronary artery bypass grafting: A prospective angiography-controlled study. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 39(6), 918–923.
- Kalmar, P., & Irrgang, E. (1990). Cardiac Surgery in the Federal Republic of Germany during 1989. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 38(03), 198–200.
- Kalmar, P., & Irrgang, E. (1991). Cardiac Surgery in the Federal Republic of Germany during 1990. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 39(03), 167–169.

- Kalmar, P., & Irrgang, E. (1992). Cardiac Surgery in Germany during 1991. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 40(03), 163–165.
- Kalmar, P., & Irrgang, E. (1993). Cardiac Surgery in Germany during 1992. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 41(03), 202–204.
- Kalmar, P., & Irrgang, E. (1994). Cardiac Surgery in Germany during 1993. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 42(03), 194–196.
- Kalmar, P., & Irrgang, E. (1995). Cardiac Surgery in Germany during 1994. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 43(03), 181–183.
- Kalmár, P., & Irrgang, E. (1996). Cardiac Surgery in Germany during 1995. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 44(03), 161–164.
- Kalmár, P., & Irrgang, E. (1997). Cardiac Surgery in Germany during 1996. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 45(03), 134–137.
- Kalmár, P., & Irrgang, E. (1998). Cardiac Surgery in Germany during 1997. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 46(05), 307–310.
- Kalmár, P., & Irrgang, E. (1999). Cardiac Surgery in Germany during 1998. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 47(04), 260–263.
- Kalmár, P., & Irrgang, E. (2001). Cardiac Surgery in Germany during 2000. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 49(05), 33–38.
- Kalmár, P., & Irrgang, E. (2002). Cardiac Surgery in Germany during 2001: A Report by the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 50(06), 30–35.
- Kalmár, P., & Irrgang, E. (2004). Cardiac Surgery in Germany during 2003: A Report by the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 52(05), 312–317.
- Kereiakes, D. J., Ellis, S. G., Metzger, C., Caputo, R. P., Rizik, D. G., Teirstein, P. S., Litt, M. R., Kini, A., Kabour, A., Marx, S. O., Popma, J. J., McGreevy, R., Zhang, Z., Simonton, C., & Stone, G. W. (2017). 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(23), 2852–2862.
- Kirtane, A. J., Gupta, A., Iyengar, S., Moses, J. W., Leon, M. B., Applegate, R., Brodie, B., Hannan, E., Harjai, K., Jensen, L. O., Park, S.-J., Perry, R., Racz, M., Saia, F., Tu, J. V., Waksman, R., Lansky, A. J., Mehran, R., & Stone, G. W. (2009). Safety and Efficacy of Drug-Eluting and Bare Metal Stents: Comprehensive Meta-

- Analysis of Randomized Trials and Observational Studies. *Circulation*, 119(25), 3198–3206.
- Latib, A., Morici, N., Cosgrave, J., Airolidi, F., Godino, C., Brambilla, N., Chieffo, A., Bonizzoni, E., Carlino, M., Bedogni, F., Montorfano, M., Sangiorgi, G. M., Briguori, C., & Colombo, A. (2008). Incidence of Bleeding and Compliance on Prolonged Dual Antiplatelet Therapy (Aspirin + Thienopyridine) Following Drug-Eluting Stent Implantation. *The American Journal of Cardiology*, 102(11), 1477–1481.
- Lee, D. C., Oz, M. C., Weinberg, A. D., Lin, S. X., & Ting, W. (2001). Optimal timing of revascularization: Transmural versus nontransmural acute myocardial infarction. *The Annals of thoracic surgery*, 71(4), 1198–1204.
- Lee, D. C., Oz, M. C., Weinberg, A. D., & Ting, W. (2003). Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 125(1), 115–120.
- Leschke, M. (2015). Perioperatives und periinterventionelles Management der antithrombotischen Therapie – Aktuelles Vorgehen in verschiedenen, komplexen Situationen. *Der Klinikarzt*, 44(S 01), 50–54.
- Leunissen, T. C., Janssen, P. W., Jurriën, M., Moll, F. L., Korpmaal, S. J., de Borst, G. J., Pasterkamp, G., & Urbanus, R. T. (2016). The use of platelet reactivity testing in patients on antiplatelet therapy for prediction of bleeding events after cardiac surgery. *Vascular pharmacology*, 77, 19–27.
- Lisboa, L. A. F., Mejia, O. A., Dallan, L. A., Moreira, L. F., Puig, L. B., Jatene, B., & Stolf, N. A. (2012). Previous Percutaneous Coronary Intervention as Risk Factor for Coronary Artery Bypass Grafting. *Arq Bras Cardiol.*, 99(1), 586-595.
- Mäkikallio, T., Holm, N. R., Lindsay, M., Spence, M. S., Erglis, A., Menown, I. B. A., Trovik, T., Eskola, M., Romppanen, H., Kellerth, T., Ravkilde, J., Jensen, L. O., Kalinauskas, G., Linder, R. B. A., Pentikainen, M., Hervold, A., Banning, A., Zaman, A., Cotton, J., ... NOBLE study investigators. (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. *Lancet (London, England)*, 388(10061), 2743–2752.
- Masoud, A. M., Topping, W. T., & Lynch, M. L. (2020). P1436 Diagnostic yield and accuracy of CT coronary angiography compared to invasive coronary angiography: Real world data from a district general hospital in the United

- Kingdom. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 21(Supplement_1).
- Massoudy, P., Thielmann, M., Lehmann, N., Marr, A., Kleikamp, G., Maleszka, A., Zittermann, A., Körfer, R., Radu, M., Krian, A., Litmathe, J., Gams, E., Sezer, Ö., Scheld, H., Schiller, W., Welz, A., Dohmen, G., Autschbach, R., Slottosch, I., ... Jakob, H. (2009). Impact of prior percutaneous coronary intervention on the outcome of coronary artery bypass surgery: A multicenter analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 137(4), 840–845.
- Mauermann, W. J., Rehfeldt, K. H., Bell, M. R., & Lowson, S. M. (2007). Percutaneous coronary interventions and antiplatelet therapy in the perioperative period. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 21(3), 436–442.
- Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., Budaj, A., Bugiardini, R., Crea, F., Cuisset, T., Di Mario, C., Ferreira, J. R., Gersh, B. J., Gitt, A. K., Hulot, J.-S., Marx, N., Opie, L. H., Pfisterer, M., Prescott, E., Ruschitzka, F., ... Zamorano, J. L. (2013). 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 34(38), 2949–3003.
- Moscarella, E., Ielasi, A., Varricchio, A., De Angelis, M. C., Loi, B., Tarantini, G., Calabrò, P., Cortese, B., Mazzarotto, P., & Gabrielli, G. (2018). Clinical findings after bioresorbable vascular scaffold implantation in an unrestricted cohort of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the RAI registry). *International journal of cardiology*, 258, 50-54.
- Moscarella, E., Tanaka, A., Ielasi, A., Cortese, B., Coscarelli, S., De Angelis, M. C., Piraino, D., Latib, A., Grigis, G., Bianchi, R., Buccheri, D., Calabrò, P., Tespili, M., Silva Orrego, P., Colombo, A., & Varricchio, A. (2018). Bioresorbable vascular scaffold versus everolimus-eluting stents or drug eluting balloon for the treatment of coronary in-stent restenosis: 1-Year follow-up of a propensity score matching comparison (the BIORESOLVE-ISR Study). *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 92(4), 668-677.
- Nashef, S. a. M., Roques, F., Michel, P., Gauducheau, E., Lemeshow, S., & Salamon, R. (1999). European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 16(1), 9–13.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2011). *Stable angina: management. Clinical guideline*.
- Neumann, F.-J., Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., Alfonso, F., Banning, A. P., Benedetto, U., Byrne, R. A., Collet, J.-P., Falk, V., Head, S. J., Jüni, P., Kastrati, A., Koller, A., Kristensen, S. D., Niebauer, J., Richter, D. J., Seferović, P. M., Sibbing, D., Stefanini, G. G., ... Henderson, R. (2019). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, 40(2), 87-165.
- O’Gara, P. T., Kushner, F. G., Ascheim, D. D., Casey, D. E., Chung, M. K., de Lemos, J. A., Ettinger, S. M., Fang, J. C., Fesmire, F. M., Franklin, B. A., Granger, C. B., Krumholz, H. M., Linderbaum, J. A., Morrow, D. A., Newby, L. K., Ornato, J. P., Ou, N., Radford, M. J., Tamis-Holland, J. E., ... American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 127(4), e362-425.
- Overbeck, P. (2014). Leitlinien bestärken Aldosteron-Antagonisten. *CME*, 11(7–8), 10–11.
- Pape, A., Weber, C. F., Stein, P., & Zacharowski, K. (2010). ROTEM and multiplate – a suitable tool for POC? *ISBT Science Series*, 5(n1), 161–168.
- Pape, K.-W. von, Dzijan-Horn, M., Böhner, J., Spannagl, M., Weisser, H., & Calatzis, A. (2007). Control of Aspirin Effect in Chronic Cardiovascular Patients Using two Whole Blood Platelet Function Assays: PFA-100 and Multiple Electrode Aggregometry. In *36th Hemophilia Symposium Hamburg 2005* (S. 243–251). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Parikh, S. V., de Lemos, J. A., Jessen, M. E., Brilakis, E. S., Ohman, E. M., Chen, A. Y., Wang, T. Y., Peterson, E. D., Roe, M. T., & Holper, E. M. (2010). Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients: Results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry–GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry–Get With the Guidelines). *JACC: Cardiovascular Interventions*, 3(4), 419–427.
- Park, S.-J., Ahn, J.-M., Kim, Y.-H., Park, D.-W., Yun, S.-C., Lee, J.-Y., Kang, S.-J., Lee, S.-W., Lee, C. W., Park, S.-W., Choo, S. J., Chung, C. H., Lee, J. W., Cohen, D.

- J., Yeung, A. C., Hur, S. H., Seung, K. B., Ahn, T. H., Kwon, H. M., ... Ong, T. K. (2015). Trial of Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*, 372(13), 1204–1212.
- Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M.-T., Corrà, U., Cosyns, B., & Deaton, C. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*, 37(29), 2315–2381.
- Ranucci, M., Baryshnikova, E., Soro, G., Ballotta, A., Benedetti, D. D., & Conti, D. (2011). Multiple Electrode Whole-Blood Aggregometry and Bleeding in Cardiac Surgery Patients Receiving Thienopyridines. *The Annals of Thoracic Surgery*, 91(1), 123–129.
- Rao, C., Stanbridge, R. D. L., Chikwe, J., Pepper, J., Skapinakis, P., Aziz, O., Darzi, A., & Athanasiou, T. (2008). Does Previous Percutaneous Coronary Stenting Compromise the Long-Term Efficacy of Subsequent Coronary Artery Bypass Surgery? A Microsimulation Study. *The Annals of Thoracic Surgery*, 85(2), 501–507.
- Roche Diagnostics Deutschland Gmb. (o. J.). *Multiplate® analyzer*. Abgerufen 03. März 2018, von <http://www.cobas.com/content/internet/product/cobas/en/home/product/hemostasis-testing/multiplate-analyzer.html>
- Roche Diagnostics Deutschland Gmb. (2019). *Multiplate® Analyzer—Gerinnungsdiagnostik*. Roche Diagnostics. Abgerufen 14. Juni 2020, von <https://www.roche.de/diagnostics/systeme/gerinnungsdiagnostik/multiplate-analyzer.html#Merkmale>
- Roche Diagnostics International Ltd. (2013). *Reference Ranges for Multiplate®analysis. Version 1.0*.
- Rossini, R., Musumeci, G., Visconti, L. O., Bramucci, E., Castiglioni, B., De Servi, S., Lettieri, C., Lettino, M., Piccaluga, E., & Savonitto, S. (2014). Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: A consensus document from Italian

- cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 10(1), 38–46.
- Rottbauer, W., & Katus, H. A. (2009). Der Patient mit Koronarstent: Wann und wie sollte operiert werden? *Der Chirurg*, 80(6), 515–518.
- Sagmeister, V. (2016). *BASICS Kardiologie* (4. Aufl.). Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Schmid, C. (2013). Koronarchirurgie. Operationsverfahren. In *Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie* (3. Aufl., S. 19–22). Springer.
- Schott, P. (2016). Perioperativer Umgang mit Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern. In *Allgemeinchirurgische Patienten in der Hausarztpraxis* (S. 19–27). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Serruys, P. W., Morice, M.-C., Kappetein, A. P., Colombo, A., Holmes, D. R., Mack, M. J., Ståhle, E., Feldman, T. E., van den Brand, M., Bass, E. J., Van Dyck, N., Leadley, K., Dawkins, K. D., & Mohr, F. W. (2009). Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 360(10), 961–972.
- Shanmugam, G. (2005). Tirofiban and emergency coronary surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 28(4), 546–550.
- Shojaee, V., Dastani, M., Abdolahi, A., & Rahimi, H. R. (2015). *Carotid artery stenosis and coronary artery disease coincidence*. 2(2), 96-99.
- Shroyer, A. L., Grover, F. L., Hattler, B., Collins, J. F., McDonald, G. O., Kozora, E., Lucke, J. C., Baltz, J. H., Novitzky, D., & Group, V. A. R. O. B. (ROOBY) S. (2009). On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *New England Journal of Medicine*, 361(19), 1827–37.
- Sianos, G., Morel, M.-A., Kappetein, A. P., Morice, M.-C., Colombo, A., Dawkins, K., van den Brand, M., Van Dyck, N., Russell, M. E., & Mohr, F. W. (2005). The SYNTAX Score: An angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*, 1(2), 219–227.
- Sibbing, D., Schulz, S., Braun, S., Morath, T., Stegherr, J., Mehilli, J., Schömig, A., Von Beckerath, N., & Kastrati, A. (2010). Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(2), 250–256.

- Sibbing, Dirk, Braun, S., Morath, T., Mehilli, J., Vogt, W., Schömig, A., Kastrati, A., & von Beckerath, N. (2009). Platelet Reactivity After Clopidogrel Treatment Assessed With Point-of-Care Analysis and Early Drug-Eluting Stent Thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(10), 849–856.
- Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffre, F., & Kappenberger, L. (1987). Intravascular Stents to Prevent Occlusion and Re-Stenosis after Transluminal Angioplasty. *New England Journal of Medicine*, 316(12), 701–706.
- Spadaccio, C., Glineur, D., Barbato, E., Di Franco, A., Oldroyd, K. G., Biondi-Zoccai, G., Crea, F., Fremes, S. E., Angiolillo, D. J., & Gaudino, M. (2020). Fractional Flow Reserve–Based Coronary Artery Bypass Surgery: Current Evidence and Future Directions. *JACC: Cardiovascular Interventions*.
- Steg, P. G., James, S. K., Atar, D., Badano, L. P., Blömsstrom-Lundqvist, C., Borger, M. A., Di Mario, C., Dickstein, K., Ducrocq, G., Fernandez-Aviles, F., Gershlick, A. H., Giannuzzi, P., Halvorsen, S., Huber, K., Juni, P., Kastrati, A., Knuuti, J., Lenzen, M. J., Mahaffey, K. W., ... Zahger, D. (2012). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 33(20), 2569–2619.
- Strödter, D. (2009). *Evidenz-basierte Therapie in der Kardiologie* (2. Aufl.). UNI-MED.
- The TIMI Study Group*. (1985). The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial: Phase I Findings. *New England Journal of Medicine*, 312(14), 932–936.
- Thielmann, M., Leyh, R., Massoudy, P., Neuhäuser, M., Aleksic, I., Kamler, M., Herold, U., Piotrowski, J., & Jakob, H. (2006). Prognostic Significance of Multiple Previous Percutaneous Coronary Interventions in Patients Undergoing Elective Coronary Artery Bypass Surgery. *Circulation*, 114(1 suppl), I-441–I-447.
- Thielmann, M., Neuhäuser, M., Knipp, S., Kottenberg-Assenmacher, E., Marr, A., Pizanis, N., Hartmann, M., Kamler, M., Massoudy, P., & Jakob, H. (2007). Prognostic impact of previous percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus and triple-vessel disease undergoing coronary artery bypass surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 134(2), 470–476.
- Tonino, P. A. L., Fearon, W. F., De Bruyne, B., Oldroyd, K. G., Leesar, M. A., Ver Lee, P. N., MacCarthy, P. A., van't Veer, M., & Pijls, N. H. J. (2010). Angiographic Versus Functional Severity of Coronary Artery Stenoses in the FAME Study: Fractional Flow Reserve Versus Angiography in Multivessel Evaluation. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(25), 2816–2821.

- Tortora, G. J., & Derrickson, B. H. (2006). *Anatomie und Physiologie* (1. Auflage). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- van Buuren, F. (2010). 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland: Eine Datenerhebung mit Unterstützung der Kommission für Klinische Kardiologie und der Arbeitsgruppen Interventionelle Kardiologie und Angiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung über das Jahr 2008. *Der Kardiologe*, 4(6), 502–508.
- Verdon, F., Herzig, L., Burnand, B., Bischoff, T., Pécoud, A., Junod, M., Mühlemann, N., Favrat, B., & GMIRG. (2008). Chest pain in daily practice: Occurrence, causes and management. *Swiss Medical Weekly*, 138(23–24), 340–347.
- Warshauer, J., Patel, V. G., Christopoulos, G., Kotsia, A. P., Banerjee, S., & Brilakis, E. S. (2015). Outcomes of preoperative bridging therapy for patients undergoing surgery after coronary stent implantation: A weighted meta-analysis of 280 patients from eight studies. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 85(1), 25–31.
- Weiss, E. S., Chang, D. D., Joyce, D. L., Nwakanma, L. U., & Yuh, D. D. (2008). Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: A review of California discharge data. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 135(3), 503–511.
- WHO, W. (2017). The top 10 causes of death. *Fact Sheet No. 310 (Updated May 2014)*.
- Windecker, S., Kolh, P., Alfonso, F., Collet, J.-P., Cremer, J., Falk, V., Filippatos, G., Hamm, C., Head, S. J., Jüni, P., Kappetein, A. P., Kastrati, A., Knuuti, J., Landmesser, U., Laufer, G., Neumann, F.-J., Richter, D. J., Schauerte, P., Sousa Uva, M., ... Davies, J. (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). *European Heart Journal*, 35(37), 2541–2619.
- Wykrzykowska, J. J., Kraak, R. P., Hofma, S. H., van der Schaaf, R. J., Arkenbout, E. K., IJsselmuiden, A. J., Elias, J., van Dongen, I. M., Tijssen, R. Y. G., Koch, K. T., Baan, J., Vis, M. M., de Winter, R. J., Piek, J. J., Tijssen, J. G. P., & Henriques, J. P. S. (2017). Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. *New England Journal of Medicine*, 376(24), 2319–2328.

- Yende, S., & Wunderink, R. G. (2001). Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Critical Care Medicine*, 29(12), 2271.
- Zeymer, U., Kastrati, A., Rassaf, T., Scholz, K., & Thiele, H. (2012). *ESC Pocket Guidelines. Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit persistierender ST-Streckenhebung. Update 2012.*
- Ziemer, G., & Haverich, A. (2009). *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen* (3. Aufl.). Springer.
- Zientara, A., Rings, L., Bruijnen, H., Dzemali, O., Odavic, D., Häussler, A., Gruszczynski, M., & Genoni, M. (2019). Early silent graft failure in off-pump coronary artery bypass grafting: A computed tomography analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 56(5), 919–925.
- Zimmermann, N., Kurt, M., Winter, J., Gams, E., Wenzel, F., & Hohlfeld, T. (2008). Detection and duration of aspirin resistance after coronary artery bypass grafting. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 135(4), 947–948.

Anhang

A1 Patienteninformation und Einverständniserklärung

Patienten-Information und -Einwilligung zur Durchführung einer klinischen Studie

Prüfstelle:

Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie
UKGM, Standort Gießen
Direktor: Prof. Dr. med. A. Böning
Rudolf-Buchheim-Str. 7
35392 Gießen
Tel: 0641-985 44301
Fax: 0641-985 44309

Leiter der klinischen Prüfung:

Dr. med. Philippe Grieshaber
Tel: 0641-985 56249
e-Mail: philippe.grieshaber@chiru.med.uni-giessen.de

Studie zu perioperativen Koronarstentverschlüssen bei Patienten nach chirurgischer Myokardrevaskularisation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von medizinischen Behandlungsmethoden zu gewinnen oder zu erweitern. Die klinische Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Diese klinische Prüfung wird in an mehreren Orten durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 800 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst und organisiert durch das Universitätsklinikum Gießen und Marburg, dem Verantwortlichen für diese Studie. Das Bundesamt für Strahlenschutz genehmigte die Durchführung der Studie. Die Finanzierung erfolgt durch die Deutsche Stiftung für Herzforschung.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Bei Ihnen wurden in der Vergangenheit eine oder mehrere Gefäßstützen aus Metall (Stents) in die Herzkranzgefäße implantiert, um Verengungen, die durch eine koronare Herzkrankheit verursacht sind, zu beseitigen. Auf Grund des weiteren Fortschreitens der

Erkrankung ist bei Ihnen nun eine Behandlung mit Stents nicht mehr ausreichend, sondern eine operative Therapie mittels aortokoronarer Bypass-Operation erforderlich.

Um einen Verschluss der implantierten Stents zu verhindern, ist eine Funktionshemmung der Blutplättchen (Thrombozyten) erforderlich. Deshalb nehmen Sie derzeit ASS und ein weiteres Medikament zur Plättchenhemmung (z.B. Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) oder nur ASS ein. Diese Medikamente gewährleisten in der Regel eine ausreichende Hemmung der Thrombozytenfunktion. Man weiß aber, dass bestimmte genetische Faktoren zu einem verminderten Ansprechen auf diese Medikamente führen können. Für Ihre bevorstehende Herzoperation besteht durch diese Medikamente aber ein erhöhtes Blutungsrisiko, deshalb müssen Sie diese vor der OP absetzen. Hierdurch ergibt sich auf der anderen Seite wiederum ein Verschlussrisiko für Ihre Stents, dieses ist umso geringer, je länger die Stents schon implantiert sind. Ein akuter Verschluss eines Stents kann zu einem Herzinfarkt führen.

Wir untersuchen im Rahmen dieser Studie, wie hoch das Risiko für einen Stentverschluss bei Patienten, die sich einer Bypassoperation unterziehen müssen, abhängig von der Einheilungszeit des Stents ist. Außerdem untersuchen wir, ob bestimmte genetische Konstellationen, die das Ansprechen auf Clopidogrel und ASS vermindern können, zu einem erhöhten Risiko für einen Stentverschluss führen.

2. Welche zusätzlichen Maßnahmen erfolgen im Rahmen der Studie?

Ihre grundsätzliche Behandlung vor, während und nach der Operation wird für die Studie nicht verändert.

Um feststellen zu können, ob die Stents nach der Bypass-Operation verschlossen sind, werden wir im Rahmen der Studie zusätzlich 4-6 Tage nach der Operation eine erneute Herzkatheteruntersuchung durchführen. Diese ist mit den üblichen Maßnahmen nach der Intervention verbunden (Bettruhe für mehrere Stunden, Anlage eines Druckverbands bzw. einer mechanischen Kompressionshilfe)

Um die Thrombozytenfunktion zu testen und die o.g. genetischen Merkmale für ein vermindertes Ansprechen auf Thrombozytenfunktionshemmer zu untersuchen, werden zu 3 Zeitpunkten zusätzliche Blutentnahmen erforderlich sein: Einen Tag vor der Operation, unmittelbar nach der Operation und sieben Tage nach der Operation. Wenn möglich, werden die Blutentnahmen zusammen mit ohnehin notwendigen Routineblutentnahmen erfolgen, so dass keine zusätzlichen Punktionen notwendig sind.

3. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Bei Aufnahme in diese klinische Studie wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen. Die Möglichkeit Ihrer weiteren Teilnahme an dieser klinischen Studie wird von den Ergebnissen dieser Voruntersuchung abhängen.

Über die o.g. Maßnahmen hinaus ergibt sich aus der Studienteilnahme keine weitere Belastung. Ihre Studienteilnahme endet in jedem Fall mit der postoperativen Herzkatheteruntersuchung 4-6 Tage nach der Operation.

4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Das primäre Ziel der Studie sind Erkenntnisse über die Risiken eines Stentverschlusses im Rahmen aortokoronarer Bypass-Operationen. Aus diesen Erkenntnissen können möglicherweise in der Zukunft optimierte Therapiestrategien in der Bypassversorgung und der Thrombozytenfunktionshemmung um die Operation herum abgeleitet werden.

Sie persönlich werden durch die Teilnahme an dieser Studie erfahren, ob Sie ausreichend auf Ihre aktuellen Thrombozytenaggregationshemmer ansprechen, oder ob hier künftig eine Umstellung erforderlich ist, um Ihr kardiovaskuläres Risiko zu senken. Außerdem wird mit der postoperativen Herzkatheteruntersuchung definitiv geklärt, ob die Blutversorgung Ihres Herzmuskels nach der Bypass-Operation ausreichend ist. Gegebenenfalls kann im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung hier noch eine Optimierung erzielt werden.

5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden

Durch die Studienteilnahme wird Ihnen zusätzlich zum Routineablauf Blut abgenommen. Auch eine Blutentnahme kann zu unerwünschten Wirkungen oder Beschwerden führen. Die bislang beobachteten unerwünschten Wirkungen und Beschwerden umfassen das Auftreten von Blutergüssen (Hämatomen) an der Einstichstelle, lokale Entzündungen (Infektionen) am Ort der Blutentnahme und – sehr selten – Verletzungen von Nervenbahnen, in deren Folge die Beweglichkeit oder Empfindbarkeit des betroffenen Armes, in sehr seltenen Fällen auch dauerhaft, beeinträchtigt oder aufgehoben sein kann.

Zum Anderen wird eine zusätzliche Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Diese kann mit verschiedenen Komplikationen einhergehen. Zunächst ist die Punktion einer Arterie in der Leiste oder des Unterarms erforderlich. Dies kann zu einer Verletzung des Gefäßes (z.B. durch Aufspaltung der Gefäßwandschichten) führen. Hierdurch kann die Blutversorgung des von dem Gefäß versorgten Gebiets (Bein, Hand) beeinträchtigt werden. Außerdem kann es zu einem Bluterguss an der Punktionsstelle kommen. Alle Strukturen, die der Katheter passiert, können prinzipiell durch diesen verletzt werden. Es kann also zu Verletzungen der Aorta, des Herzens oder der Herzkranzgefäße kommen. Dies kann zu lebensbedrohlichen Blutungen oder einem akuten Herzinfarkt führen. Alle genannten Komplikationen können eine chirurgische Therapie erforderlich machen. Weitere typische Komplikationen der Herzkatheteruntersuchung sind Herzrhythmusstörungen (schwere Herzrhythmusstörungen mit Bedarf einer elektrischen Defibrillation in 0,3% der Fälle), allergische Reaktion auf Röntgenkontrastmittel, Nierenversagen, Infektionen, Tod (0,1% der Untersuchungen).

Außerdem ist zu beachten, dass die Herzkatheteruntersuchung eine rein studienbedingte zusätzliche Belastung mit Röntgen-Strahlung darstellt.

Nach der Herzkatheteruntersuchung werden Sie für einige Stunden an einem Monitorplatz überwacht und sollten in dieser Zeit ca. 1,5l Wasser zu sich nehmen, um eine kontrastmittelbedingte Schädigung der Nieren zu verhindern.

Bitte teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle *alle* Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Prüfung auftreten.

6. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?

Falls keiner Ihrer Stents vor der Operation offen ist, dürfen Sie nicht an der Studie teilnehmen. Außerdem schließt die Teilnahme an anderen Studien die Teilnahme an unserer Studie aus.

**7. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Studie?
Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?**

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Eine Aufwandsentschädigung für Ihre Teilnahme ist nicht vorgesehen.

8. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Bei der klinischen Studie sind Sie über eine speziell für diese Studie abgeschlossene Probandenversicherung versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch ausgehändigt bekommen.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich einem der oben genannten Prüfarzte melden, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden.

9. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Studie ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

10. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummerncode.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist. Die Ihnen entnommenen Blutproben zur Genotypisierung werden nach Abschluss der Studie in der Klinik für Kardiologie in Marburg für maximal 10 Jahre tiefgefroren und aufbewahrt. Sie können jederzeit die Vernichtung der Probenmaterialien verfügen.

11. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit den auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

Prüfstelle:

Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie
UKGM, Standort Gießen
Direktor: Prof. Dr. med. A. Böning
Rudolf-Buchheim-Str. 7
35392 Gießen
Tel: 0641-985 44301
Fax: 0641-985 44309

Leiter der klinischen Prüfung:

Dr. med. Philippe Grieshaber
Tel: 0641-985 56249
e-Mail: philippe.grieshaber@chiru.med.uni-giessen.de

**Studie zu perioperativen Koronarstentverschlüssen
bei Patienten nach chirurgischer Myokardrevaskularisation**

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern am Universitätsklinikum Gießen und Marburg aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden an den Verantwortlichen oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Ich erkläre mich bereit,

an der oben genannten klinischen Studie

freiwillig teilzunehmen.

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben



.....
Datum

.....
Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Name des Prüfarztes/der Prüferin in Druckbuchstaben

.....
Datum

A2 Votum der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der JLU Gießen



Ethik-Kommission, Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik), D-35385 Gießen

Dr. P. Grieshaber
Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie
Klinikstr. 32
35385 Gießen

ETHIK-KOMMISSION
am Fachbereich Medizin
Vorsitz: Prof. H. Tillmanns

Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik)
D-35385 Gießen
Tel.: (0641)99-42470 / 47660
ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, 3. Juni 2014
Dr. Kr./

AZ.: 03/13

Titel: *Perioperative Koronarstentverschlüsse bei Patienten nach chirurgischer Myokardrevaskularisation.*

Sitzung am 31.01.2013

Sehr geehrte(r) Antragsteller/Antragstellerin,

wir bedanken uns für die Vorstellung Ihres Forschungsprojektes. Im Folgenden erhalten Sie das Votum der Gießener Ethik-Kommission zur oben genannten Studie:

Es handelt sich um eine Erstbegutachtung für den Leiter der Klinischen Prüfung (LKP) ☒
Es handelt sich um eine Anschlussbegutachtung ☐
Eingesandte Unterlagen:

- ☒ Formalisierter Antrag
- ☒ Detaillierte Beschreibung des Vorhabens
- ☒ Studienprotokoll
- ☒ Datenerhebungstabelle
- ☒ Patienteninformation und -Einwilligungserklärung
- ☒ Genehmigung des BfS Zeichen Z 22462/2 - 2013-012

Der Antrag wurde unter ethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und rechtlichen Gesichtspunkten geprüft. Soweit betreffend, wurde **das auf Seite 2 wiedergegebene Protokoll** unter Berücksichtigung des Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community (ICH-GCP) erstellt. Es bezieht sich auf die vorgelegte Fassung des Antrags.

Forderungen der Ethik-Kommission, soweit darin aufgeführt, wurden inzwischen erfüllt. ☐
Sie stimmt dem Vorhaben zu. ☒
Sie stimmt dem Vorhaben unter Auflagen zu (siehe S. 2). ☐
Sie stimmt dem Vorhaben nicht zu (siehe S. 2). ☐

Die Ethik-Kommission erwartet, dass ihr bis 31.12.17 ohne Aufforderung ein kurzer Bericht auf beigefügtem (roten) Formblatt übermittelt wird. Er soll mitteilen, ob das Ziel der Studie erreicht wurde, ob ethische, medizinisch-wissenschaftliche oder rechtliche Probleme aufgetreten sind, und ob das Ergebnis publiziert ist/wird. Unabhängig davon ist die Ethik-Kommission über alle Änderungen des Prüfplans zu unterrichten. Ihr sind alle schweren unerwünschten Wirkungen mitzuteilen, soweit sie im Bereich der Zuständigkeit dieser Ethik-Kommission aufgetreten sind. Bei überregionalen Studien sind sie auch dem LKP mitzuteilen. Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethik-Kommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Auszug aus dem Protokoll der Kommissionsitzung vom 31.01.2013:

Herr Dr. med. Philippe Grieshaber trägt vor. Hintergrund und Ziele der Studie: Interventionelle und chirurgische Myokardrevaskularisationen sind sichere und effektive Maßnahmen zur Therapie der chronischen ischämischen Herzkrankheit, die Langzeitprognose bei koronarer 3-Gefäßerkrankung und Stenosen des linkskoronaren Hauptstamms ist nach chirurgischer Myokardrevaskularisation besser. Patienten nach Stentimplantation wegen höhergradiger Koronararterienstenosen benötigen Aspirin und Clopidogrel für 4-6 Wochen bei Verwendung von Bare-Metal-Stents (BMS) und für mindestens 12 Monate bei Drug-Eluting Stents (DES). Sobald ein Koronarstent endothelialisiert ist, sinkt das Verschlussrisiko für diesen Stent erheblich. Falls ein bereits mit einem Koronarstent versorgter Patient innerhalb der Einheilungsphase des Stents eine aortokoronare Bypass-Operation benötigt, besteht aufgrund des notwendigen Absetzens von Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel, aufgrund der Hyperkoagulabilität unter der Operation sowie der hohen Rate an "Resistenzen" gegen Clopidogrel und ASS nach der Operation ein erhebliches Risiko für einen Stentverschluss. Kommt es zum Stentverschluss bei nicht chirurgisch versorgter Koronararterie, droht ein perioperativer Myokardinfarkt. In den Jahren 2005 - 2006 waren 16,9% der in zwei hessischen Herzzentren koronarrevaskularisierten Patienten zuvor mit Koronarstents versorgt worden (Daten der Antragsteller). Bei diesen Patienten ergibt sich für den Chirurgen ein doppeltes Dilemma: 1) Auf der einen Seite ist eine duale Thrombozytenaggregationshemmung notwendig, auf der anderen Seite führt diese Therapie zu perioperativen Blutungsproblemen. 2) Werden gestentete Koronararterien nicht mit Bypass-Grafts versorgt und entsteht ein Stentverschluss, ergibt sich ein perioperativer Myokardinfarkt. Werden gestentete Koronararterien mit einem Bypass versorgt und bleibt der Stent offen, kann daraus ein Bypass-Verschluss resultieren. Patienten nach Stenttherapie benötigen während der Einheilungsphase des Stents eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) und Thienopyridinen, z.B. Clopidogrel für 4-6 Wochen bei Verwendung von Bare-Metal-Stents (BMS) und für mindestens 12 Monate bei Drug-Eluting-Stents (DES). Die Endothelialisierung von DES dauert - entsprechend der aus diesen Stents freigesetzten proliferationshemmenden Medikamente - wesentlich länger. Akute Stentthrombosen sind grundsätzlich seltene Ereignisse: Die Inzidenz wird mit 1,3% innerhalb von 9 Monaten (Iakovou et al., JAMA 2005; 293: 2126-2130) bzw. mit 0,8% innerhalb von 4 Jahren (Sibbing, D., , Kastrati, A., von Beckerath, N., J.Am. Coll. Cardiol 2009; 53: 849-856) angegeben, die Todesrate bei Stentthrombosen liegt allerdings bei 45% (Bereich 40-48%) (Iakovou I. et al., JAMA 2005; 293:2126-2130). Bei Absetzen der dualen Thrombozytenaggregationshemmung werden Fälle von akuter Stentthrombose beschrieben (McFadden, E.P., , Serruys, P.W., Lancet 2003; 364: 1519-1521; Eisenberg, M.J. et al., Circulation 2009; 119: 1634-1642), die vorhandenen Daten gelten für gestentete Patienten im Kurz- und Langzeitverlauf nach der Intervention. Daten für den perioperativen Verlauf nach Herzoperation existieren nicht. Aus unterschiedlichen Gründen ist nicht davon auszugehen, dass die Rate an Stentverschlüssen im perioperativen Verlauf so niedrig wie oben angegeben sein wird. - Patienten, die unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung am Herzen operiert werden, haben ein bis zu 5-fach erhöhtes Risiko einer postoperativen Nachblutung (Yende, S., Wunderink, R.G., Crit. Care Med. 2001; 29: 2271-2274), unter ASS allein ist die Nachblutungsgefahr nur gering erhöht (Ferraris, V.A. et al., Ann. Thorac. Surg. 2002; 235: 820-827). Aus diesem Grunde wird üblicherweise 7 Tage präoperativ Clopidogrel abgesetzt. Wird Clopidogrel bei Patienten mit vor kurzem implantierten Koronarstents abgesetzt, auch wenn ASS beibehalten wird, steigt die Letalität auf 7,5% im Vergleich zu 0,7% unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung (Spertus, J.A. et al., PREMIER registry, Circulation 2006; 113: 2803-2809). Nahezu alle Patienten nach Herzoperation werden als "Non-Responder" für ASS beschrieben (Zimmermann, N. et al., J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2008; 135: 947-948), sodass bei ASS-Monotherapie funktionell keine Thrombozytenaggregationshemmung mehr besteht. Die Thrombozytenfunktion lässt sich mittlerweile mit "point of care"-Messmethoden überprüfen (Sibbing, D. et al., J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 53: 849-856). - Für gestentete Patienten, die sich einer Koronaroperation unterziehen müssen, ist ein deutlich erhöhtes perioperatives Letalitätsrisiko beschrieben (Thielmann, M. et al., Circulation 2006; 114 [Suppl. I]: I-441-I-447; Massoudy, P. et al., J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2009; 137: 840-845). Möglicherweise führt ein akuter Stentverschluss mit perioperativem Myokardinfarkt nach Absetzen der Thrombozytenaggregationshemmung, bei erhöhter Koagulabilität nach Herzoperation und ASS-Resistenz zu dieser Letalitätserhöhung. - Ziele der Studie sind: 1) die Ermittlung der Inzidenz von peroperativen Koronarstentverschlüssen bei Patienten, die sich nach Implantation von Koronarstents einer chirurgischen Myokardrevaskularisierung (Bypass-Operation) unterziehen müssen, in Abhängigkeit von der Einheilungsphase der Stents; 2) die Evaluierung der Rolle von Clopidogrel- und ASS-Resistenz bei der Entstehung perioperativer Koronarstentverschlüsse. Bei dem Vorhaben handelt es sich um eine multizentrische (UKGM-Standorte Gießen und Marburg), offene, deskriptive, explorative, diagnostische Prüfung, um eine Studie der Grundlagenforschung. Dieses Projekt stellt ein Kooperationsprojekt 1) der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des UKGM, Standort Gießen, 2) der Med. Klinik I, Abteilung Kardiologie/Angiologie, UKGM, Standort

Gießen, 3) der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie sowie 4) der Klinik für Innere Medizin-Kardiologie, UKGM, Standort Marburg dar. Leiter der klinischen Prüfung ist Dr. med. Philippe Grieshaber, Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie, UKGM, Standort Gießen. Hiesige Prüfarzte (in Gießen) sind: Dr. med. Philippe Grieshaber und Prof. Dr. med. Andreas Böning, Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie, UKGM, Standort Gießen. Beteiligte Giessener Institutionen sind: 1) die Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie (Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. Andreas Böning) und 2) die Med. Klinik I, Abteilung Innere Medizin-Kardiologie/Angiologie (Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. Christian W. Hamm), UKGM, Standort Gießen. Die biometrische Bearbeitung erfolgt durch die Antragsteller. Eine öffentliche Förderung ist bei der Deutschen Stiftung für Herzforschung (DSHF) beantragt. Erstbegutachtend ist die Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der JLU Gießen. Die Studie soll im Juni 2013 beginnen; sie wird voraussichtlich 24 Monate dauern. Insgesamt sollen 212 Patienten beiderlei Geschlechts (Alter ab 18 Jahre), davon in Gießen ca. 140 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Einschlusskriterien sind: 1) ein erstmaliger oder wiederholter kardiochirurgischer Eingriff unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) bei Erwachsenen > 18 Jahre, 2) eine Stentimplantation vor der Koronarrevaskularisierung, 3) der Nachweis offener Stents bei der präoperativen Herzkatheter-Untersuchung, 4) die Durchführung einer Koronarrevaskularisation (auch mit begleitenden Eingriffen, z.B. Klappen-Operation oder Carotis-Operation), 5) Einwilligung in die Studienteilnahme. Ausschlusskriterien sind: 1) das Fehlen eines implantierten Koronarstents, 2) der präoperativ nachgewiesene Verschluss eines oder mehrerer Koronarstents, 3) ein Notfalleingriff, 4) eine fehlende Einwilligung in die Studienteilnahme, 5) Teilnahme an anderen Studien. Hauptzielkriterium ist der Nachweis von Koronarstentverschlüssen 7-10 Tage nach chirurgischer Myokardrevaskularisierung.

In der Diskussion berichtet Herr Dr. med. Grieshaber, dass in den Jahren 2005 und 2006 in den beiden hessischen Herzzentren Gießen und Marburg 16,9% der Patienten, bei denen eine aortokoronare Bypass-Operation durchgeführt wurde, zuvor einen oder mehrere Koronarstents erhalten hatten. Er weist darauf hin, dass andere Arbeitsgruppen gezeigt hätten, dass die Patienten, bei denen kurz vor der Operation eine Stentimplantation vorgenommen worden war, eine doppelt hohe Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe der Patienten mit aortokoronarer Bypass-Operation, aber ohne vorausgehendes Koronarstenting aufwiesen. Herr Dr. Grieshaber betont, dass der erhöhten perioperativen Mortalität der Patienten mit Koronarstents als relevanter kausaler Mechanismus perioperativ auftretende thrombotische Stentverschlüsse zugrundeliegen könnten. Dafür spreche, dass bei Patienten, bei denen innerhalb eines Zeitintervalls von < 4 Wochen nach Implantation eines Koronarstents Clopidogrel bei Weiterführung der ASS-Medikation abgesetzt worden sei, die Letalität auf 7,5% angestiegen sei, im Vergleich zu einer Letalität von nur 0,7% unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung. Herr Dr. Grieshaber erläutert, dass in der geplanten, vorliegenden Pilotstudie die Aufmerksamkeit zunächst der Beobachtung der Inzidenz perioperativer Koronarstentverschlüsse gelte. Bereits mit Koronarstents versorgte Patienten, die eine operative Myokardrevaskularisierung benötigten, würden einen beträchtlichen Anteil der kardiochirurgischen Routineversorgung beanspruchen. Daher ergebe sich die Notwendigkeit der Beantwortung der folgenden Fragestellungen für den klinischen Alltag: 1) Wie hoch ist das Risiko eines perioperativen Stentverschlusses nach aortokoronarer Bypasschirurgie, abhängig von der Einheilungsphase des Stents? 2) Gibt es eine genetische Disposition zur ASS- bzw. Clopidogrel-"Resistenz"? 3) Sind bei "Resistenz" gegen ASS oder Clopidogrel Stentverschlüsse nach aorto-koronarer Bypass-Operation häufiger? Herr Dr. Grieshaber schildert, dass alle Patienten, die in den Prüfzentren in Gießen und Marburg, u.U. auch in Wetzlar und in Kiel eine operative Myokardrevaskularisierung nach vorausgegangener Koronarstent-Implantation erhalten sollen, gescreent und bei Erfüllung der Teilnahmevoraussetzungen gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme befragt würden. Nach ausführlicher Aufklärung durch einen der beteiligten Prüfarzte erfolge der Studieneinschluss. Herr Dr. Grieshaber betont, dass Patienten mit Bare-Metal-Stents bzw. mit Drug-Eluting-Stents aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit getrennt voneinander betrachtet würden; es würde jeweils eine Gruppe mit kürzlich durchgeführter Stentimplantation und eine Gruppe mit länger zurückliegender Stentimplantation gebildet werden. Maßgeblich für die Gruppenzuteilung seien der Zeitpunkt und die Art des zuletzt implantierten Koronarstents: Gruppe A: Patienten mit Bare-Metal-Stents < 4 Wochen vor der Koronaroperation; Gruppe B: Patienten mit Bare-Metal-Stents > 4 Wochen vor der Koronaroperation; Gruppe C: Patienten mit Drug-Eluting-Stents < 12 Monate vor der Koronaroperation; Gruppe D: Patienten mit Drug-Eluting-Stents > 12 Monate vor der Koronaroperation. Herr Dr. Grieshaber erläutert, dass die Patienten nach Einschluss in die Studie den regelhaften, der klinischen Routine an den jeweiligen Prüfzentren entsprechenden Behandlungspfad für eine operative Myokardrevaskularisierung durchlaufen würden. Die einzige Abweichung sei die postoperative Koronar-Angiographie am siebten bis zehnten postoperativen Tag. Die perioperative Thrombozytenaggregationshemmung sei standardisiert: Bei Patienten mit Bare-Metal-Stentimplantation > 4 Wochen vor der Bypass-Operation und bei Patienten mit Drug-Eluting-Stentimplantation > 12 Monate vor der Bypass-Operation würden ASS und Clopidogrel jeweils 1 Woche vor der aorto-koronaren Bypass-Operation abgesetzt; bei Patienten mit Bare-Metal-Stentimplantation < 4 Wochen vor der Bypass-Operation und bei Patienten

mit DE-Stentimplantation < 12 Monate vor der Bypass-Operation sei unter Beibehaltung der ASS-Medikation (100 mg täglich) ein "Bridging" des Absetzens von Clopidogrel (mind. 4 Tage präoperativ) durch intravenöse Applikation des Glykoprotein IIb/IIIa-Hemmers Tirofiban (Aggrastat®) unter stationären Bedingungen bis 4 Stunden präoperativ vorgesehen. Postoperativ werde die ASS-Medikation (100 mg/Tag) ab dem ersten postoperativen Tag wiederaufgenommen. Bei Patienten mit DE-Stentimplantation < 12 Monate präoperativ und bei Patienten mit Bare-Metal-Stentimplantation < 4 Wochen präoperativ werde die Clopidogrel-Medikation ab dem ersten postoperativen Tag wiederaufgenommen. Herr Dr. Grieshaber ergänzt, dass bei allen Studienteilnehmern pharmakogenetische Aspekte, die mit einem verminderten Ansprechen auf Thrombozytenaggregationshemmer in Verbindung stehen könnten, untersucht werden sollen. Es solle geprüft werden, ob diese pharmakogenetischen Aspekte mit dem klinischen Auftreten von akuten Stentthrombosen bzw. Koronararterienstenosen korrelierten. Ebenso solle zur Einschätzung der Wirksamkeit der verabreichten Thrombozytenaggregationshemmer und zur Korrelation mit den Genom-Analysen die Thrombozytenreaktivität gegenüber ASS und Clopidogrel präoperativ, direkt nach der Operation und 1 Woche postoperativ gemessen werden. Im weiteren Verlauf der Diskussion werden 1) die sehr hohe Mortalität der akuten Stentthrombose (40-48%); 2) die Indikationen der Anwendung der verschiedenen Thrombozytenaggregationshemmer nach Bare-Metal- oder DE-Stentimplantation (bei stabiler Angina pectoris ASS und Clopidogrel, bei akutem Koronarsyndrom ASS und Prasugrel (Effient®) oder ASS und Ticagrelor (Brilique®)); 3) das mögliche Auftreten einer Rebound-Reaktion (verstärkte Thrombozytenaggregabilität) in den ersten Tagen nach plötzlichem Absetzen von Clopidogrel sowie die Prävention dieses Problems durch ausschleichende Dosierung der Substanz; 4) die Frage, ob es wirklich sinnvoll ist, im Rahmen einer aorto-koronaren Bypass-Operation nicht nur das zuvor angiographisch dargestellte stenosierte Koronargefäß, sondern auch bei offenem Koronarstent das gestentete, nicht stenosierte Koronargefäß zur Sicherheit mit einem Bypass zu versorgen (Gefahr des Bypassgraft-Verschlusses infolge des Konkurrenzflusses über das dilatierte, gestentete Koronargefäß); 5) die geringgradige Komplikationsrate der Koronar-Angiographie über die Arteria femoralis bzw. über die Arteria radialis; 6) die Studienbedingtheit der Kontroll-Koronar-Angiographie (am 7. bis 10. postoperativen Tag); 7) die pharmakogenetischen Studienparameter [die bereits validierten single nucleotide polymorphisms (SNPs) in den Genen des Cytochrom P450-Isoenzym CP2C19, des ABC-Transmembrantransporters MDR1 (ABCB1), sowie im Faktor V-Gen (Faktor V-Leiden-Mutation)]; 8) die Patienteninformation und -Einwilligung, sowie 9) der Datenschutz (Pseudonymisierung der Daten) erörtert.

Die Kommission hat keine fachlichen Einwände gegen das geplante Vorhaben. Sie weist allerdings auf einen Kritikpunkt hin: **Die Indikation der zweiten (postoperativen) Koronar-Angiographie ist rein studienbedingt. Die damit verbundene Strahlenbelastung muss dem Patienten (der Patientin) erklärt werden. Gleichzeitig ist es erforderlich, die Genehmigung des Bundesamtes für Strahlenschutz einzuholen. Die postoperative Beurteilung der Stent-Offenheitsrate ist ohne diese invasive zweite Koronar-Angiographie nicht durchführbar.**

Nach Übersendung der ergänzten Patienteninformation und des Bescheids des Bundesamtes für Strahlenschutz wird die Kommission der geplanten multizentrischen Studie zustimmen.

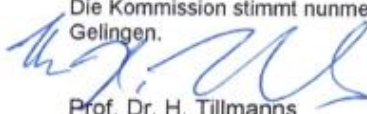
Anmerkung und Ergänzung:

1. Die Genehmigung des BfS liegt vor.
2. Die ergänzte Patienteninformation liegt vor.
3. Die folgenden Zentren sollen an der Studie teilnehmen
(Gesamte geplante jährliche Patientenaufnahme: 1048 - 1178)

- 1) Universitäres Herzzentrum Freiburg/Bad Krozingen
Prof. Dr. med. Dr.h.c. F. Beyersdorf
Prof. Dr. med. M. Siepe
- 2) Universitätsklinikum Kiel
Prof. Dr. med. J. Cremer
Dr. med. Ch. Rothusen
- 3) Herz- und Gefäßklinik GmbH Bad Neustadt
Prof. Dr. med. A. Diegeler
Dr. med. W. Reents
- 4) Sana-Herzzentrum Cottbus GmbH
Prof. Dr. med. D. Fritzsche
Dr. med. A. Bauer

- 5) Herzzentrum Lahr/Baden
Prof. Dr. med. J. Ennker
- 6) Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart
PD Dr. med. U. Franke
Dr. med. A. Ursulescu
- 7) Klinikum Links der Weser Bremen
Prof. Dr. med. D. Hammel
Dr. med. M. Schneider
- 8) Deutsches Herzzentrum Berlin
Prof. Dr. med. Dr. h.c.mult. R. Hetzer
- 9) Deutsches Herzzentrum München
Prof. Dr. med. R. Lange
Frau A. Münsterer
- 10) Universitätsklinikum Ulm
Prof. Dr. med. A. Liebold
Prof. Dr. med. R. Bauerschmitt
- 11) Klinikum Kassel
PD Dr. med. AA. Peivandi
- 12) Herz- und Kreislaufzentrum Rotenburg a.d.Fulda
PD Dr. med. A.Rastan
- 13) Albertinen-Krankenhaus Hamburg
Prof. Dr. med. F.-C. Rieß
- 14) Universitätsklinikum Tübingen
Prof. Dr. med. Ch. Schlensak
Dr. med. T. Krüger
- 15) Asklepios Klinik St. Georg Hamburg
Prof. Dr. med. M. Schmoeckel
Herr Martin Oberhoffer
- 16) Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Standort Lübeck
Prof. Dr. med. H.H. Sievers
- 17) Universitätsklinikum Halle a.d. Saale
Prof. Dr. med. R.-E. Silber
Frau Y. Yacobus
- 18) Klinikum Karlsburg
Prof. Dr. med. H.-G. Wollert

Die Kommission stimmt nunmehr dem wichtigen Vorhaben ohne Einwände zu und wünscht gutes Gelingen.


Prof. Dr. H. Tillmanns
Vorsitzender

Die Namen der bei dieser Sitzung anwesenden Mitglieder sind durch Unterstreichung hervorgehoben.
Mitglieder: Frau Dr. Blüters-Sawatzki (Pädiatrie); Dr. Bödeker (Informatik); Herr Brumhard (Pharmazie); Prof. Dr. Dr. Dettmeyer (Rechtsmedizin); Prof. Dr. Padberg (Chirurgie); Dr. Repp (Pharmakologie); Prof. Schmidt, (Rheumatologie); Prof. Tillmanns, Vorsitzender (Innere Med.); Frau Prof. Dr. Wolfslast (Rechtswissenschaften).
Vertreter: Prof. Dreyer (Pharmakologie); Frau Prof. Kemkes-Matthes (Innere Medizin); Prof. Dr. N. Krämer (Zahnheilkunde); Frau Kreckel (Pharmazie); Prof. Künzel (Gynäkologie); Dr. Pons-Kühnemann (Informatik); Prof. Riße (Rechtsmedizin); Dr. Röhrig (Chirurgie); Frau Schneider (Rechtswissenschaften).

A3 Strahlenschutz-Genehmigung

Verantwortung für Mensch und Umwelt Bundesamt für Strahlenschutz, Postfach 10 01 49, 38201 Salzgitter <u>Gegen Empfangsbekanntnis</u> Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH Standort Gießen Rudolf-Buchheim-Str. 8 35385 Gießen	 Bundesamt für Strahlenschutz Bundesamt für Strahlenschutz Willy-Brandt-Straße 5 38226 Salzgitter Postfach 10 01 49, 38201 Salzgitter Telefon: 030 18333 - 0 Telefax: 030 18333 -18 85 E-Mail: ePost@bfs.de Internet: www.bfs.de								
<table border="0" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 25%;">Datum und Zeichen Ihres Schreibens:</td><td style="width: 25%;">Mein Zeichen:</td><td style="width: 25%;">Durchwahl:</td><td style="width: 25%;">Datum:</td></tr><tr><td></td><td>Z 5-22462/2- 2013-012</td><td>☎ - 1418 ☎ - 1415</td><td>20.12.2013</td></tr></table>		Datum und Zeichen Ihres Schreibens:	Mein Zeichen:	Durchwahl:	Datum:		Z 5-22462/2- 2013-012	☎ - 1418 ☎ - 1415	20.12.2013
Datum und Zeichen Ihres Schreibens:	Mein Zeichen:	Durchwahl:	Datum:						
	Z 5-22462/2- 2013-012	☎ - 1418 ☎ - 1415	20.12.2013						
Genehmigung <u>Z 5 – 22462/2 – 2013-012</u> zur Anwendung von Röntgenstrahlung am Menschen in der medizinischen Forschung									
<u>Studie:</u> Perioperative Koronarstentverschlüsse bei Patienten nach chirurgischer Myokardrevaskularisation Anlagen: - Anlage 1 (Studienzentrum) - Anlage 2 (Hinweise RöV)									
Sehr geehrte Damen und Herren, aufgrund des Antrages, eingereicht mit Schreiben der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH - Standort Gießen, Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie vom 08.02.2013 (Zeichen: gri), genehmige ich Ihnen für die Medizinische Klinik I, Abteilung für Kardiologie und Angiologie in Zusammenarbeit mit der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie die Anwendung von Röntgenstrahlung am Menschen in der medizinischen Forschung unter Einhaltung der einschlägigen gesetzlichen Regelungen und der nachfolgenden Bestimmungen dieser Genehmigung.									

A) Regelung

1. Art und Weise der Anwendung / zugelassene Anwendung:

Genehmigt werden die folgenden Strahlenanwendungen je Proband:

Nr.	Art der Strahlenanwendung	Anzahl
1	konventionelle Koronarangiographie	postoperativ 1 x

Im Rahmen der genehmigten Strahlenanwendungen sind die in § 16 Abs. 1 RöV enthaltenen Regelungen über die Zugrundelegung von diagnostischen Referenzwerten anzuwenden.

Genehmigt wird die Durchführung der oben genannten Anwendungen bei folgendem Probandenkollektiv im Geltungsbereich der RöV:

Mindestalter der Probanden	vollendetes 18. Lebensjahr
Eigenschaften der Probanden	weiblich / männlich
	einwilligungsfähig
Wichtige Einschlusskriterien	– Stentimplantation vor operativer Myokardrevaskularisation – Nachweis offener Stents in der präoperativen Herzkatheteruntersuchung – Durchführung einer erstmaligen chirurgischen Koronarrevaskularisation

Die Anwendungen erfolgen an dem in der Anlage 1 zu diesem Bescheid genannten Studienzentrum; diese Anlage ist Bestandteil der Genehmigung.

Die vorgenannten Strahlenanwendungen sind von Ärzten nach § 28b Abs. 1 Nr. 9a RöV zu leiten, die die erforderliche Fachkunde im Strahlenschutz für das jeweilige Anwendungsgebiet und eine mindestens zweijährige Erfahrung besitzen. Diese Personen müssen während der vorgenannten Anwendungen in der Einrichtung ständig erreichbar sein.

Bei Planung und Anwendung der Röntgenuntersuchungen ist die Hinzuziehung eines Medizinphysik-Experten nach § 28b Abs. 1 Nr. 9b RöV nicht erforderlich.

Die Anwendungen dürfen nur an Röntgeneinrichtungen durchgeführt werden, deren Betrieb gemäß § 3 oder § 4 RöV zugelassen ist.

Die Studie ist entsprechend der vorgelegten Antragsunterlagen durchzuführen, soweit in dieser Genehmigung nichts anderes bestimmt wird.

2. Atomrechtliche Deckungsvorsorge:

Die Höhe der Deckungsvorsorge (Deckungssumme) setze ich auf insgesamt 5.000.000,00 € bei max. 1.000 Probanden festgesetzt.

Art und Umfang der Deckungsvorsorge ergeben sich aus dem vorgelegten Angebot vom 28.03.2013 des Versicherungsmaklers Herrn Barth, Dr. Schmitt GmbH Würzburg über eine Strahlenhaftpflichtversicherung in Verbindung mit der Bestätigung der Verlängerung der Angebotsbindungsfrist mit E-Mail vom 19.12.2013 und sind Bestandteil dieser Festsetzung.

Die gesetzliche atomrechtliche Haftung bleibt hiervon unberührt.

3. Nebenbestimmungen:

Die Genehmigung verbinde ich mit den nachstehenden Nebenbestimmungen:

- 3.1. Der Strahlenschutzverantwortliche des Studienzentrums hat den leitenden Ärzten diesen Bescheid zur Kenntnis zu geben.
- 3.2. Abweichungen von den Regelungen dieser Genehmigung und der Anlage 1 sind mir umgehend mitzuteilen.
- 3.3. Mit der Festsetzung der Deckungsvorsorge erlege ich Ihnen auf:
 - a. Änderungen der Deckungsvorsorge nur mit meiner vorherigen Zustimmung vorzunehmen,
 - b. jede ohne Ihr Zutun eingetretene Änderung der Deckungsvorsorge und, soweit Schadensersatzverpflichtungen in Frage kommen, zu deren Erfüllung die Deckungsvorsorge oder die Freistellungsverpflichtung nach § 34 des Atomgesetzes bestimmt ist, jedes Schadensereignis, jede Geltendmachung von Schadensersatzansprüchen und jede Leistung zur Erfüllung von Schadensersatzverpflichtungen mir unverzüglich anzuzeigen, sobald Ihnen diese Umstände bekannt werden,
 - c. mir auf meine Aufforderung hin nachzuweisen, dass die Deckungsvorsorge in der festgesetzten Höhe und in dem festgesetzten Umfang vorhanden ist und dass die Voraussetzungen fortbestehen, unter denen die Deckungsvorsorge auf andere Weise als durch eine Haftpflichtversicherung erbracht werden konnte, und
 - d. die Deckungssumme, soweit sie nicht für jedes Schadensereignis in voller Höhe zur Verfügung steht, wieder aufzufüllen, wenn eine Minderung in mehr als 1 vom Hundert eingetreten oder aufgrund eines oder mehrerer eingetretener Schadensereignisse zu erwarten ist.

- e. Der Nachweis über den Abschluss einer Strahlenhaftpflichtversicherung (Versicherungsschein oder Versicherungsbestätigung mit den dazugehörigen Versicherungsbedingungen AVB StrlHV-KP/RS ist mir innerhalb einer Frist von sechs Wochen nach Zustellung dieses Bescheides vorzulegen. Mit der genehmigten Strahlenanwendung darf erst begonnen werden, wenn die Versicherung abgeschlossen wurde und der Versicherungsbeginn erreicht ist. Wird der Deckungsvorsorgenachweis nicht fristgerecht vorgelegt, behalte ich mir den Widerruf der Genehmigung vor.

3.4. Der erforderliche Abschlussbericht soll mir und der zuständigen Aufsichtsbehörde innerhalb von drei Monaten nach Abschluss der genehmigten Anwendung vorgelegt werden. Das voraussichtliche Studienende ist für den 01.01.2016 vorgesehen.

4. Kostenentscheidung:

Die Kosten des Verfahrens haben Sie zu tragen.

Die Kosten setze ich mit gesondertem Bescheid fest.

B) Gründe

Der Genehmigung liegen zugrunde:

- das Anschreiben der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH - Standort Gießen, Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie vom 08.02.2013 (Az.: gri),
- das Formblatt A-Antrag vom 26.02.2013,
- das Formblatt D-BD,
- die Schreiben Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH - Standort Gießen, Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie vom 10.04. und 14.05.2013 sowie
- die E-Mail der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH - Standort Gießen, Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie, Herrn Dr. Philippe Grieshaber, vom 19.06. und 19.12.2013.

Dieser Bescheid ergeht gemäß §§ 28a und 28b der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlung (**Röntgenverordnung** – RöV), in Verbindung mit § 17 des Gesetzes über die friedliche Verwendung der Kernenergie und den Schutz gegen ihre Gefahren (**Atomgesetz**).

1. Der Antragsteller hat nach § 28b Abs. 2 Nr. 1 RöV nachvollziehbar dargelegt, dass
 - das Forschungsvorhaben die Prüfung der Sicherheit eines Verfahrens zur Behandlung kranker Menschen zum Gegenstand hat,
 - die medizinische Strahlenanwendung selbst nicht Gegenstand des Forschungsvorhabens ist,
 - die Art der medizinischen Strahlenanwendung anerkannten Standardverfahren in der Heilkunde am Menschen entspricht,
 - Art und Häufigkeit der medizinischen Strahlenanwendungen dem Zweck der Forschung entsprechen und
 - ausschließlich einwilligungsfähige Personen, die das 18. Lebensjahr vollendet haben, in das Forschungsvorhaben eingeschlossen werden, bei denen eine Krankheit vorliegt, deren Behandlung im Rahmen des Forschungsvorhabens geprüft wird.
2. Das zustimmende Votum der nach § 28g RöV registrierten Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vom 14.02.2103 (Zeichen: 03/13) und das finale zustimmende Votum vom 17.06.2013, in dem ein zwingendes Bedürfnis für die Durchführung dieses Forschungsvorhabens bescheinigt wird, liegen vor (§ 28b Abs. 2 Nr. 2 RöV).
3. Zum Nachweis der atomrechtlichen Deckungsvorsorge gem. § 28b Abs. 5 Satz 3 RöV wurde das Versicherungsangebot gemäß Abschnitt A, Unterabschnitt 2 vorgelegt.
4. Den leitenden Ärzten des Studienzentrums ist der Bescheid zur Kenntnis zu geben, um die Einhaltung der Genehmigungsbestimmungen zu gewährleisten.
5. Die vorherige Mitteilung in Bezug auf Abweichungen von den Regelungen dieser Genehmigung und der Anlage 1 ist notwendig, um die Einhaltung der Genehmigungsvoraussetzungen unter geänderten Rahmenbedingungen zu berücksichtigen und ein möglicherweise notwendiges Änderungsverfahren rechtzeitig einzuleiten.
6. Die Nebenbestimmungen zur atomrechtlichen Deckungsvorsorge basieren auf § 6 der Verordnung über die Deckungsvorsorge nach dem Atomgesetz (Atomrechtliche Deckungsvorsorgeverordnung – AtDeckV).
7. Die Frist zur Vorlage des Abschlussberichts stellt einen zeitnahen Verfahrensabschluss sicher.
8. Die Kostenentscheidung erfolgt gemäß § 21 Abs. 1 Nr. 4 Atomgesetz i.V.m. § 28a Abs. 2 RöV und den §§ 1 und 2 Satz 1 Nr. 6 der Kostenverordnung zum Atomgesetz (AtKostV). Ihre Kostenpflicht ergibt sich aus § 1 Satz 2 AtKostV i.V.m. § 13 Abs. 1 Nr. 1 des Verwaltungskostengesetzes (VwKostG) in der bis zum 14. August 2013 geltenden Fassung.

C) Hinweise

1. Die Genehmigung ist nicht übertragbar.
2. Auf die Möglichkeit nachträglicher Auflagen und inhaltlicher Beschränkungen (§ 17 Abs. 1 Satz 3 Atomgesetz) sowie der Rücknahme und des Widerrufs (§ 17 Abs. 2-5 Atomgesetz) weise ich hin.
3. Die Genehmigung hat keine Konzentrationswirkung; nach anderen öffentlich-rechtlichen Vorschriften notwendige behördliche Entscheidungen bleiben unberührt. Die Vorschriften des AMG, MPG oder der aufgrund dieser Gesetze erlassenen Verordnungen sowie andere einschlägige Rechtsvorschriften sind neben dieser Genehmigung uneingeschränkt zu beachten.
4. Die Studienteilnehmer müssen neben stochastischen Strahlenrisiken auch über evtl. Risiken deterministischer Strahlenwirkungen im Bereich der Haut aufgeklärt werden. Die lokale Strahlendosis ist gemäß der Grundsätze des medizinischen Strahlenschutzes so gering wie möglich zu halten. Wenn deterministische Strahlenwirkungen – angesichts der Höhe von applizierter Strahlendosis und bekannter Schwellenwerte – nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden können, muss im Rahmen einer Nachsorge sichergestellt werden, dass solche Wirkungen rechtzeitig erkannt werden und ggf. therapiert werden.
5. Die Anwendung weiterer Untersuchungs- und Therapieverfahren ist nicht Gegenstand dieser Genehmigung.
6. Die atomrechtliche Aufsicht über die genehmigten studienbedingten Strahlenanwendungen obliegt der zuständigen Landesbehörde, die eine Kopie dieses Bescheides erhält.
7. Die Verantwortung für die Durchführung der genehmigungskonformen Anwendung von Röntgenstrahlung tragen insbesondere die Ärzte, die die studienbedingten Anwendungen in dem Studienzentrum leiten.
8. Auf die einzuhaltenden Regelungen der RöV weise ich hin; insbesondere sind die in der Anlage 2 aufgeführten Bestimmungen zu beachten.

D) Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesamt für Strahlenschutz, Willy-Brandt-Straße 5, 38226 Salzgitter, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Hirche



Anlage 1 zur Genehmigung Z 5 – 22462/2 – 2013-012 vom 20. Dezember 2013

Nr.	Studienzentrum
1	Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH Standort Gießen Medizinische Klinik I Abteilung für Kardiologie und Angiologie Klinikstr. 33 35392 Gießen



Allgemeine Hinweise zur medizinischen Forschung nach RöV

I. Ausgeschlossene Personen

An schwangeren Frauen sowie an Personen, die auf gerichtliche oder behördliche Anordnung verwahrt werden, ist die Anwendung von Röntgenstrahlung zum Zweck der medizinischen Forschung unzulässig (§ 28d Abs. 1 RöV).

II. Durchführende Personen

Die genehmigte Anwendung darf nur von Personen gem. § 24 Abs. 1 RöV vorgenommen werden, die a) als Ärzte approbiert sind oder denen die Ausübung des ärztlichen Berufes erlaubt ist und sie die für das Gesamtgebiet der Röntgenuntersuchung oder Röntgenbehandlung erforderliche Fachkunde im Strahlenschutz besitzen,

b) als Ärzte approbiert sind oder denen die Ausübung des ärztlichen Berufes erlaubt ist und sie die für das Teilgebiet der Anwendung von Röntgenstrahlung, in dem sie tätig sind, erforderliche Fachkunde im Strahlenschutz besitzen oder

c) als Ärzte approbiert sind oder zur Ausübung des ärztlichen Berufs berechtigt sind und nicht die erforderliche Fachkunde im Strahlenschutz besitzen, wenn sie unter ständiger Aufsicht und Verantwortung einer Person nach Buchstabe a) oder b) tätig sind und über die erforderlichen Kenntnisse im Strahlenschutz verfügen.

Hinsichtlich der technischen Durchführung ist § 24 Abs. 2 RöV zu beachten.

III. Schutz- und Aufklärungspflichten

Das Forschungsprojekt mit dem Probanden darf erst beginnen, wenn:

a) der Inhaber dieser Genehmigung eine schriftliche Erklärung des Probanden darüber eingeholt hat, dass der Proband mit der Anwendung von Röntgenstrahlung an seiner Person und den Untersuchungen, die vor, während und nach der Anwendung zur Kontrolle und zur Erhaltung seiner Gesundheit erforderlich sind, einverstanden ist (§ 28c Abs. 1 S. 2 RöV),

b) vor Abgabe der Einwilligung der Proband durch den das Forschungsvorhaben leitenden oder einen von diesem beauftragten Arzt über Art, Bedeutung, Tragweite und Risiken der Anwendung der Röntgenstrahlung und über die Möglichkeit des jederzeitigen Widerrufs aufgeklärt worden ist (§ 28c Abs. 3 S. 1 RöV),

c) der Proband eine Erklärung über frühere Anwendungen ionisierender Strahlung abgegeben hat (§ 28c Abs. 3 S. 2 RöV),

d) der Proband eine weitere schriftliche Erklärung darüber abgegeben hat, dass er mit der Mitteilung seiner Teilnahme an dem Forschungsvorhaben und der unwiderruflichen Mitteilung der durch die Anwendung erhaltenen Strahlenexposition an die zuständige Behörde einverstanden ist (§ 28c Abs. 2 RöV),

e) vor Beginn der Anwendung von Röntgenstrahlung der Proband ärztlich untersucht wurde (§ 28c Abs. 4 S. 1 RöV),

f) die Körperdosis während der Anwendung durch geeignete Maßnahmen überwacht wird und der Zeitpunkt der Anwendung, die Ergebnisse der Überwachungsmaßnahmen und die Befunde aufgezeichnet werden (§ 28c Abs. 4 S. 2 und 3 RöV).

IV. Aufzeichnungs- und Aufbewahrungspflichten

Über die Erklärungen und Untersuchung nach § 28c RöV sind nach Maßgabe des § 28 Abs. 2, 3 S. 4 und 5 und Abs. 4 bis 7 RöV schriftliche Aufzeichnungen anzufertigen. Diese sind 30 Jahre lang nach der Anwendung aufzubewahren und der Aufsichtsbehörde auf Verlangen vorzulegen (§ 28c Abs. 5 RöV).

V. Mitteilungs- und Berichtspflichten

a) Der zuständigen Aufsichtsbehörde und dem Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) ist unverzüglich mitzuteilen, wenn die durch das Forschungsvorhaben bedingte effektive Dosis bei der Anwendung von Röntgenstrahlung 20 mSv (§ 28b Abs. 3 RöV) bzw. 10 mSv (§ 28d Abs. 2 S. 1 RöV) bei gesunden Probanden überschreitet. Die Mitteilungen müssen Angaben über die näheren Umstände der Überschreitung enthalten (§ 28e Abs. 1 Nr. 1 RöV).

b) Der zuständigen Aufsichtsbehörde und dem BfS ist die Beendigung der Anwendung der Röntgenstrahlung für die Durchführung des Forschungsvorhabens unverzüglich mitzuteilen (§ 28e Abs. 1 Nr. 2 RöV).

c) Der zuständigen Aufsichtsbehörde und dem BfS ist nach Beendigung der Anwendung je ein Abschlussbericht vorzulegen, aus dem die im Einzelfall ermittelte Körperdosis oder die zur Berechnung der Körperdosen relevanten Daten hervorgehen (§ 28e Abs. 2 RöV).

A4 Versicherungsbestätigung über die Probandenversicherung

24. FEB. 2014 9:24

HDI-GERLING NL D

NR. 466 S. 5

HDI
GERLING

Versicherungsbestätigung über die Probandenversicherung
im Rahmen eines Jahresvertrages

für nachfolgende klinische Prüfung, für die
ohne gleichzeitige Erforderlichkeit einer Probandenversicherung nach AMG oder MPG
wegen der in ihr enthaltenen genehmigungspflichtigen Anwendung
radioaktiver Stoffe und ionisierender Strahlung am Menschen
gemäß der Strahlenschutz- oder der Röntgenverordnung
die Pflicht zur **atomrechtlichen Deckungsvorsorge** besteht

Versicherungsschein-Nr.: 4292432203019

Versicherungsnehmer:
(mit Anschrift) Universitätsklinikum Gießen
Gießen und Marburg
Rudolf-Buchheim-Str. 9
35392 Gießen

Risikoträger: 99,9% HDI-Gerling Industrie Versicherung AG und
0,1% HDI-Haftpflichtverband der Deutschen Industrie V.a.G.

Anmelde-Nr.
zu o. g. Vertrag: 11052014505

Studientitel Perioperative Koronarstentverschlüsse bei Patienten nach
chirurgischer Myokardrevaskularisation

Z 5 - 22462/2 - 2013 -012

Abrechnungs-Nr.: 42924322 03044

Geplante Laufzeit
dieser klinischen Prüfung: 01.04.2014, 00.00 Uhr bis 31.03.2016, 00.00 Uhr

Wir bestätigen, dass bei unserer Gesellschaft

für das Versicherungsjahr 01.01.2014, 00.00 Uhr bis 01.01.2015, 00.00 Uhr

eine Versicherungspolice als Jahresvertrag besteht, bei dem unter 5 Bausteinen
unterschiedlicher Versicherungsschutz für die verschiedenen Arten von klinischen Prüfungen
vereinbart ist.

Der Versicherungsschutz aus diesem Jahresvertrag erstreckt sich nur auf solche vom
Versicherungsnehmer zu diesem Vertrag angemeldeten/vereinbarten klinischen Prüfungen, die
während der vereinbarten Laufzeit dieses Versicherungsvertrags beginnen (Eine klinische
Prüfung beginnt i. S. d. Versicherungsvertrags, mit der Einbeziehung der ersten Person
(Proband/Patient) in die Screening-/Rekrutierungsphase der klinischen Prüfung, soweit der
Prüfplan keine anderweitige Regelung vor-sieht).

HDI-Gerling Industrie Versicherung AG - Vorsitzender des Aufsichtsrats: Herbert K. Haas
Vorstand: Dr. Christian Minosh (Vorsitzender), Dr. Joachim ten Helden, Frank Harting, Gerhard Heidebrink, Dr. Stefan Sigulla, Jens Wohlthar, Ulrich Wollichlänger
Sitz: Hannover, HR: Hannoverscher § 60320

7030200017 2.13



- 2 -

42924322 03044 390 2668001

Unabhängig davon, ob der Jahresvertrag als solcher vor Abschluss der jeweiligen klinischen Prüfung beendet wird, bleibt die jeweilige klinische Prüfung zu den Vertragskonditionen, die bei ihrem Beginn Gültigkeit hatten, weiter unter dem Jahresvertrag versichert.

Versicherungsschutz für die o. a. klinische Prüfung:

Die o. a. klinische Prüfung wurde vom Versicherungsnehmer als eine klinische Prüfung zum Vertrag vereinbart, für die, ohne dass auch gleichzeitig eine Probandenversicherung nach AMG oder MPG erforderlich ist, gemäß der Strahlenschutz- bzw. der Röntgenverordnung eine atomrechtliche Deckungsvorsorge getroffen werden muss. Die klinische Prüfung fällt daher unter die besonderen Konditionen des Bausteins 5 des Jahresvertrags: „Haftpflichtversicherung für klinische Prüfungen im Rahmen der Anwendung radioaktiver Stoffe und ionisierender Strahlung am Menschen in der medizinischen Forschung ohne klinische Prüfung eines Arzneimittels/Medizinprodukts“.

Gegenstand des Versicherungsschutzes:

Versicherungsschutz wird im Rahmen und Umfang der Vereinbarungen des Vertrags (insbes. der des Bausteins 5) für den Fall gewährt, dass der Versicherungsnehmer oder eine gemäß § 1 Nr. 3 der u.a. AVB-StrlHV-KP/RS mitversicherte Person von einer Person, an der die klinische Prüfung durchgeführt wurde (Proband/Patient) wegen eines Personenschadens aufgrund gesetzlicher Haftpflichtbestimmungen privatrechtlichen Inhalts in Anspruch genommen wird. Versichert sind nur solche Haftpflichtansprüche, die sich in Folge der angewandten radioaktiven Stoffe und ionisierenden Strahlung bzw. Röntgenstrahlung oder der damit im Zusammenhang stehenden Maßnahmen am Körper der Probanden/Patienten ergeben.

Grundlage des Versicherungsschutzes:

Der Versicherungsschutz richtet sich nach den geschriebenen Vertragskonditionen sowie den beigefügten „Allgemeinen Versicherungsbedingungen für die Haftpflichtversicherung im Rahmen der genehmigten Anwendung radioaktiver Stoffe und ionisierender Strahlung am Menschen in der medizinischen Forschung ohne klinische Prüfung eines Arzneimittels/Medizinprodukts ohne klinische Prüfung eines Arzneimittels/Medizinprodukts (AVB-StrlHV-KP/RS), Form 404-U202 9.07“.

Die Höchstleistung des Versicherers beträgt:

EUR 500.000,00 in Bezug auf die Gesamtheit aller Ansprüche des einzelnen
Probanden/ Patienten dieser klinischen Prüfung
EUR 5.000.000,00 für alle Versicherungsfälle dieser klinischen Prüfung

Die Höchstleistung des Versicherers für alle Versicherungsfälle aller im o. a. Versicherungsjahr begonnenen versicherten klinischen Prüfungen (unabhängig von den Bausteinen, denen sie zugeordnet sind) ist darüber hinaus begrenzt auf: EUR 100.000.000,00.

**HDI
GERLING**

- 3 -

42924322 03044 390 2668001

Der so beschriebene Versicherungsschutz für die o. a. klinische Prüfung setzt das Hineinfallen des tatsächlichen Beginns der klinischen Prüfung in das o. a. Versicherungsjahr, die zustimmende Bewertung der zuständigen Ethik-Kommission sowie das Vorliegen der Genehmigung des Bundesamtes für Strahlenschutz vor Beginn Strahlenanwendung voraus. Sollte eine dieser Bedingungen nicht eingehalten werden können, sind weitere Vereinbarungen mit dem Versicherer erforderlich.

Diese Bestätigung wurde nur zum Zwecke der Information ausgestellt und überträgt keine Rechte auf den Inhaber. Durch diese Bestätigung wird die Deckung, die durch die o. g. Police geboten wird, weder erweitert noch geändert.

Düsseldorf, den 19.02.2014

Mit freundlichen Grüßen

HDI-Gerling Industrie Versicherung AG
Niederlassung Düsseldorf
Vertragsservice Haftpflicht



per E-Mail an: Philippe.Grieshaber@chiru.med.uni-giessen.de

Ecclesia Mildenerberger Hospital GmbH · Klingenbergstr. 4 · 32758 Detmold
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
Standort Gießen
Klinik für Herz-, Kinderherz- und
Gefäßchirurgie
Herrn Dr. Philippe Grieshaber
Rudolf-Buchheim-Straße 8
35392 Gießen

Janina Strehlow
EMH
Telefon: 05231 603-6349
Telefax: 05231 603-606349
E-Mail: janina.strehlow@em-hospital.de

Es schreibt Ihnen:
Daniela Schier

Detmold, 18.01.2016

Jahresvertrag zur Probanden-Versicherung Nr. 42 924322 03019
Versicherer: HDI-Gerling Versicherung AG
Unsere Akte: 2330 33 1105 / 1502
Anmeldenummer 1105 2014 505

**Studie: "Perioperative Koronarstentverschlüsse bei Patienten nach chirurgischer
Myokardrevaskularisation", Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie,
Dr. med. P. Grieshaber**

Sehr geehrter Herr Dr. Grieshaber,

namens und im Auftrag des Versicherers bestätigen wir Ihnen die Verlängerung des Versicherungsschutzes bis zum 31.12.2017.

Der Versicherungsschutz gilt unter der Voraussetzung, dass sich keine Änderungen im Studiendesign ergeben haben und die Verlängerung aufgrund administrativer Verzögerung begründet ist.

Sollte eine erneute Verlängerung über den 31.12.2017 hinaus erforderlich sein, informieren Sie uns bitte rechtzeitig. Vielen Dank.

Bei Fragen sprechen Sie uns gerne an.

Mit freundlichen Grüßen

ECCLESIA mildenerberger HOSPITAL GmbH

[Handwritten signatures]

Publikationsverzeichnis

Grieshaber, P., Oswald, I., Albert, M., Reents, W., Zacher, M., Roth, P., Niemann, B., Dörr, O., Krüger T., Nef, H., Sodah, A., Hamm, C., Schlensak, C., Diegeler, A., Sedding, D., Franke, U., & Böning, A. (2020). Risk of perioperative coronary stent stenosis or occlusion in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 57(6), 1122-1129.

Grieshaber, P., Oswald, I., Albert, M., Reents, W., Zacher, M., Roth, P., Niemann, B., Dörr, O., Krüger T., Nef, H., Sodah, A., Hamm, C., Schlensak, C., Diegeler, A., Sedding, D., Franke, U., & Böning, A.: Risk of perioperative coronary stent stenosis or occlusion in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing coronary artery bypass grafting surgery. Presentation. EACTS Jahrestagung, Lissabon 2019.

Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, 04.09.2020

Ort, Datum



Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich gerne allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. med. Philippe Grieshaber für die einzigartige Betreuung, die exzellente Einarbeitung in das Thema und die praktischen Aufgaben, die Geduld und fortwährende Unterstützung während der klinischen Phase und der anschließenden Anfertigung der Doktorarbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Andreas Böning bedanken für die großartige fachliche Unterstützung, die Motivation und vor allem für das entgegengebrachte Vertrauen.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie für die Unterstützung im Rekrutierungsprozess und bei Labortätigkeiten, den Herz- und Gefäßchirurgischen Abteilungen des Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart, des Campus Bad Neustadt und des Universitätsklinikums Tübingen für die Teilnahme an der Studie, Frau Heinzel-Gutenbrunner für die statistischen Auswertungen, Prof. Sedding und Team aus Hannover für die Auswertung der Koronarangiographien und der Deutschen Stiftung für Herzforschung und dem Rhön Klinikum AG Förderpool für die finanzielle Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mir mein Studium ermöglicht und mich in all meinen Entscheidungen unterstützt hat.