

Aus der
Klinik für Herz- und Thorax-Chirurgie
der
Universitätsklinik des Saarlandes
der
Universität des Saarlandes

**Langzeitergebnisse der chirurgischen
Revaskularisation der KHK bei Patienten
mit Diabetes Mellitus**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des medizinischen Doktorgrades
vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes
zu
Homburg

von
Kerstin Johanna Heinrich
Geboren am 06.08.1986 in Neuenbürg (Enz)
2011

Dekan: Prof. Dr. med. M. D. Menger

Referent: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schäfers

Meiner Familie
in Liebe und Dankbarkeit
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. <u>Zusammenfassung</u>	6
2. <u>Einleitung</u>	10
2.1. Eigene Fragestellung	19
3. <u>Patienten und Methoden</u>	20
3.1. Patienten	20
3.1.1. Patientenselektion	20
3.1.1.1. Einschlusskriterien	20
3.1.1.2. Ausschlusskriterien	20
3.1.2. Patientenprofil	21
3.2. Erhobene Parameter	22
3.2.1. Präoperative Parameter, Patientencharakteristika	22
Präoperative Variablen	
KHK Status und Operationsindikation	
3.2.2. Perioperative Parameter	23
3.2.3. Postoperative Parameter (MACCE)	25
3.3. Propensity Score-Matching Analyse	25
3.4. Überlebenszeitanalyse	26
3.5. Cox-Regressionsmodell	27
3.6. Fragebogen	28
3.7. Follow-up	29
3.8. Anästhesie und Kardiopulmonaler Bypass (CPB)	29
3.9. Operationstechnik	30
3.10. statistische Auswertung	32
4. <u>Ergebnisse</u>	33

4.1. Effekt des Grafttypen auf das Überleben nach CABG	36
4.1.1. Vergleich aller durch PSM gematchten Patienten	36
4.1.2. Vergleich der Insulinabhängigen und –unabhängigen Patienten	38
4.2. Freiheit von MAC(C)E	40
4.2.1. Freiheit von MACCE	40
4.2.2. Freiheit von Re-Revaskularisation	42
4.2.3. Freiheit von MACE	44
4.3. Cox’s proportional hazard model	45
5. <u>Diskussion</u>	52
5.1. Einschränkungen	62
5.2. Fazit	63
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	64
7. <u>Anhang</u>	75
8. <u>Lebenslauf</u>	77

1. Zusammenfassung

Die Wahl des Konduitentypes und der Konduitenkonfiguration bei der Behandlung der KHK bei Patienten mit DM wird nach wie vor kontrovers diskutiert. In der aktuellen Studie versuche ich darzustellen, ob Diabetiker, die eine komplett arterielle Revaskularisation unter Zuhilfenahme der LIMA und der RA als Behandlungsmethode erhielten, davon profitierten. Anhand der Propensity Matching Analyse sollte dies für die Überlebenszeit, MACE, MACCE und Re-Revaskularisation gezeigt werden.

Von 1994 bis 2001 wurden 104 Diabetiker identifiziert, die an einer Drei-Gefäßkrankheit litten und sich an der Uniklinik des Saarlandes einer CABG mit LIMA und RA als T-Graft unterzogen (Gruppe A). Durch die Propensity Matching Analyse wurden diesen Patienten 104 vergleichbare, ebenfalls an DM erkrankte Patienten zugeordnet, die allerdings mit LIMA und SV revaskularisiert wurden (Gruppe V). Das durchschnittliche Alter der Probanden betrug 65 ± 7 Jahre und es gab einen größeren Männeranteil von 71%. Follow-up war 2011 in 100% der Fälle gegeben. Überlebenszeit, MACE, MACCE und Re-Revaskularisation der beiden Gruppen wurden zu diesem Zeitpunkt miteinander verglichen.

Frei von Tod jeglicher Ursache nach 13 Jahren waren $54 \pm 5\%$ der Gruppe A und $46 \pm 5\%$ der Gruppe V ($p=0,3924$). Frei von MACE nach 13 Jahren waren $40 \pm 6\%$ in der Gruppe A und $31 \pm 6\%$ in der Gruppe V ($p=0,6488$). Frei von MACCE waren zu diesem Zeitpunkt noch $21 \pm 6\%$ der Gruppe A und $19 \pm 5\%$ der Gruppe V ($p=0,7546$). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf alle definierten Endpunkte. Das Cox-Regressionsmodell konnte die Benutzung der RA nicht als protektiven Prädiktor für den Todesfall jeglicher Ursache, MACE und MACCE identifizieren. Für das Eintreten des Todes konnten eine schlechte LVEF ($p=0,006$, $HR=0,982$), Nierenversagen ($p=0,004$, $HR=0,373$), Hyperlipidämie ($p=0,049$, $HR=1,554$) und das Alter ($p=0,001$, $HR=1,049$) als Prädiktoren festgestellt werden. Als Prädiktor für das Eintreten eines MACE-Ereignis wurde das Nicht-Vorhandensein eines Sinusrhythmus ($p=0,002$, $HR=10,553$) und eine lange Zeit an der Herz-Lungen-Maschine ($p=0,019$, $HR=1,011$) bestimmt. Für das Eintreten eines MACCE-

Ereignisses wurde ein Nicht-Vorhandensein eines Sinusrhythmus ($p=0,005$, $HR=7.666$) als echter Prädiktor identifiziert.

Komplette arterielle Revaskularisation unter alleiniger Zuhilfenahme der LIMA und der RA als T-Graft Konfiguration kann bei Diabetikern mit Drei-Gefäßkrankheit genauso sicher und mit vergleichbaren Langzeitergebnissen angewandt werden wie die konventionelle CABG. Diese Information könnte in Zukunft die Entscheidungsfindung in Bezug auf die Konduitenwahl und Konduitenkonfiguration für CABG bei Diabetikern erleichtern.

Summary

Longterm results of patients with diabetes and three-vessel disease after surgical revascularization

The choice of conduit type and configuration in treating coronary heart disease in patients with diabetes mellitus is still being discussed controversially. In this study, I tried to show if diabetics that were treated by complete arterial revascularization with using the left mammary artery and the radial artery as conduits would be able to profit from it. By using the propensity matching analysis I wanted to show this for survival time, major adverse cardiac events, major adverse cardiac and cerebrovascular events and re-revascularization.

In the years 1994 to 2001 104 diabetics were identified that suffered from three-vessel disease and were treated by coronary artery bypass grafting with the left mammary artery and the radial artery as a T-graft at the University Hospital of the Saarland University (group A). By using the propensity matching analysis these patients were matched with 104 comparable diabetics that underwent coronary artery bypass grafting with left mammary artery and the saphenous vein (group V). The average age of the included patients was 65 ± 7 years. There were more men than women (71%). The Follow-Up in 2011 was 100%. Survival time, major adverse cardiac events, major adverse cardiac and cerebrovascular events and re-revascularization of both groups were compared at this point.

This study showed freedom of death of any cause for $54\pm 5\%$ of the patients in group A and $46\pm 5\%$ of the patients in group V ($p=0,3924$) after 13 years. After 13 years freedom from major adverse cardiac events was shown for $40\pm 6\%$ of the patients in group A and $31\pm 6\%$ of the patients in group V ($p=0,6488$). Freedom of major adverse cardiac and cerebrovascular events could be shown for $21\pm 6\%$ of the patients in group A and $19\pm 5\%$ of the patients in group V ($p=0,7546$). There was no significant difference between the two groups in any of the defined outcomes. The Cox regression model could not identify the usage of the radial artery in coronary artery bypass grafting as a protective predictor for death of any cause, major adverse cardiac events and major adverse cardiac and cerebrovascular events.

For death a bad left ventricular ejection fraction ($p=0,006$, $HR=0.982$), renal failure ($p=0,004$, $HR=0,373$), hyperlipidemia ($p=0,049$, $HR=1,554$) and age ($p=0,001$, $HR=1.049$) were identified as predictors. As a predictor for a major adverse cardiac event the absence of a sinus rhythm ($p=0,002$, $HR=10,553$) and a long time connected to the heart-lung-machine ($p=0,019$, $HR=1,011$) was identified. For a major adverse cardiac and cerebrovascular event to happen only the absence of a sinus rhythm ($p=0,005$, $HR=7.666$) was identified as a true predictor.

Complete arterial revascularization only by using the left mammary artery and the radial artery in T-graft configuration can be used in diabetics with three-vessel disease as safely and with comparable long-term results as the conventional coronary artery bypass grafting. This information could influence and aid the decision making process concerning conduit choice and configuration for coronary artery bypass grafting in diabetics in the future.

2. Einleitung

Die als Koronare Herzkrankheit (KHK) bezeichnete Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzarterien zählt weltweit zu den häufigsten Todesursachen in den Industrienationen. Bei dieser Erkrankung kommt es als Folge von flusslimitierenden Koronarstenosen zu einer Koronarinsuffizienz und konsekutiv zu einer Myokardischämie. Als akute Komplikation der KHK spielt der akute Myokardinfarkt (MI) eine entscheidende Rolle.

Mit zunehmendem Alter steigt die Häufigkeit der KHK. Aktuell kann eine Veränderung in der Morbiditätslast der Bevölkerung beobachtet werden. Es kommt im Rahmen des demografischen Wandels zu einer Zunahme des Prozentsatzes älterer Mitbürger und zu einem weiteren zahlenmäßigen Anstieg der KHK in der Bevölkerung (79). Die KHK ist eine der Erkrankungen, die die Mortalität am meisten steigert. Sie ist heute die häufigste Todesursache in den Industrieländern (60). In Deutschland sind rund 1,5 Millionen Menschen an KHK erkrankt. 20 Prozent der Todesfälle werden durch KHK verursacht. Das Saarland ist eines der am meisten betroffenen Bundesländer. Hier leiden elf Prozent der Bürger an KHK (79).

Auf Grund der Entwicklung der KHK zur häufigsten Todesursache weltweit, beschäftigen sich Wissenschaftler und Ärzte seit Jahrzehnten mit deren Behandlung. Hierbei gibt es neben dem pharmakologischen mehrere interventionelle Ansätze. Die interventionellen Behandlungsmöglichkeiten haben die Revaskularisation der Koronararterien zum Ziel. Zu diesen gehören die perkutane transluminare koronare Angioplastie (PTCA) und die operative Koronarrevaskularisation (CABG = coronary artery bypass grafting).

Bestimmte Risikofaktoren können die Ergebnisse der Behandlung der KHK, z.B. das direkte Ergebnis einer Operation sowie deren Langzeitergebnis beeinflussen (53, 85). Zu diesen Risikofaktoren zählt auch der Diabetes Mellitus. Diabetes mellitus (DM) Typ I und II ist bei Patienten mit KHK, die sich einer chirurgischer Revaskularisation unterziehen, sehr weit verbreitet (12, 21, 65). Laut WHO sind weltweit mehr als 220 Millionen Menschen an DM erkrankt, Tendenz steigend (53, 85, 111). Die Prävalenz dieser Krankheit beträgt 10% in

Deutschland, Tendenz ebenfalls steigend (44, 78). Bis 2020 könnten sich diese Zahlen sogar noch verdoppeln.

Es handelt sich bei DM um ein sich schleichend entwickelndes metabolisches Syndrom. DM ist mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, einem erhöhten Risiko für zerebrale Gefäßkomplikationen und periphere Verschlusskrankheit verbunden (6). Das Risiko an KHK zu erkranken ist insbesondere in der Bevölkerungsgruppe der Diabetiker höher. Die KHK dieser Patienten tendiert dazu, sich zu einer ausgeprägteren Form zu entwickeln d.h. stärkere Symptome zu entfalten als bei den Patienten, die nicht an DM erkrankt sind (42, 56). Einige Studien weisen darauf hin, dass DM einen Risikofaktor bei der Entwicklung der KHK und des Herzversagens darstellt (40, 53). Fast ein Viertel der jährlichen Revaskularisationsverfahren wird an Patienten durchgeführt, die auch zusätzlich an DM leiden (22).

Die Mortalität bei Diabetikern verglichen mit der von Nicht-Diabetikern ist nach einer CABG-Operation erhöht (22). Patienten mit DM weisen hämostatische Aberrationen wie erhöhte Thrombozytenaggregation, erhöhte Thrombozytenadhäsion und beschleunigte Thrombogenese auf. Dies könnte das frühzeitigere Versagen der Gefäßgrafts bei CABG und die erhöhte Anzahl ischämischer Ereignisse des Myokards bei Diabetikern in der postoperativen Phase erklären (97). Die Langzeitergebnisse scheinen bei DM Patienten weniger vielversprechend zu sein als die bei Nicht-Diabetikern (40, 42, 53, 56).

Historisch gesehen war die Vena Saphena Magna (SV) das erste Gefäß, welches zur Revaskularisation stenosierter Herzkranzgefäße verwendet wurde. Die Möglichkeit einer chirurgischen Revaskularisation unter Zuhilfenahme eines venösen Konduiten wurde 1968 von Rene G. Favaloro zum ersten Mal beschrieben (32). In diesem Bericht erwähnt Favaloro 15 Patienten, bei denen sich nach kurzer Zeit postoperativ eine gute Funktion der SV Grafts zeigte. Zu den Vorteilen der SV gehören u.a., dass die Blutversorgung der Unterschenkel durch tiefe und oberflächliche Venen gewährleistet wird, und dass nach Dissektion der SV das tiefe Venensystem die Versorgung alleine übernehmen kann. Außerdem ist die SV relativ leicht zu präparieren und besitzt eine Länge, die es ermöglicht multiple Grafts zu gewinnen. Diese Eigenschaften machen ihre Handhabung vorteilhaft, und ihre Nutzung in der CABG bleibt weit verbreitet (65). Seit ihrer Erstbeschreibung 1968 gilt die operative

Revaskularisation mit venösen Bypässen als die klassische Behandlung der schweren KHK zur Verbesserung der Lebenserwartung und zur Linderung der Symptome (3, 32).

Inzwischen beinhaltet die konventionelle CABG die Anastomosierung der linken Arteria mammaria interna auf den Ramus interventricularis anterior (LAD). Bei Notwendigkeit eines zweiten oder dritten Grafts wird die SV präpariert und mit den verbleibenden Herzkranzgefäßen anastomosiert (101). Die CABG bessert die Durchblutung und lindert die Symptome des ischämischen Myokards. Dies verbessert die Lebensqualität und reduziert die Mortalität (60). Die Bypass Operation ist eine effektive Behandlungsmöglichkeit für Angina pectoris als Symptom des ischämischen Myokards (58, 60).

In vielen der bekannten Studien sind die Spätergebnisse, die die Überlebenszeit nach Intervention betreffen nicht immer ideal. Die Ergebnisse der vier größten Studien zu diesem Thema werden im Folgenden dargestellt:

In der „Coronary Artery Surgery Study“ (CASS-Studie) wurde die chirurgische Therapie der KHK mit der medikamentösen Therapie verglichen (3). Nach einem Beobachtungszeitraum von vier Jahren kam man zu dem Ergebnis, dass die chirurgische Intervention unter medikamentöser Therapie herausgezögert werden kann. Die Patienten, die lediglich eine medikamentöse Therapie erhielten, hatten ein vergleichbar gutes Überleben wie die Patienten nach chirurgischer Therapie.

Stellt man die Spätergebnisse der ersten „Randomised Intervention Treatment of Angina Studie“ (RITA-1 Studie) den korrespondierenden Kurzzeitergebnissen gegenüber, hebt sich der initiale Vorteil der CABG Patienten gegenüber den Patienten nach perkutaner transluminärer koronarer Angioplastie (PTCA) mit der Zeit wieder auf (46, 105). Während der ersten zwei Jahre bringen die Verfahren eine Symptomlinderung auf etwa gleichem Level mit sich. Nach den ersten fünf Jahren wurden bei den Patienten der CABG Gruppe weniger wiederkehrende Symptome beobachtet. Im Gegensatz zur CABG Gruppe benötigen die Patienten der PTCA Gruppe erneute Interventionen. Nach erneuter Datenerhebung 2 Jahre später blieben 30% der Patienten der Vergleichsgruppe symptomatisch (105). Dieser Unterschied wurde mit den Jahren immer kleiner (46). Nach 6,5 Jahren hebt sich der Vorteil der CABG Operation ganz auf.

Eine weitere große Studie zu diesem Thema ist die „Bypass Angioplasty Revascularization Investigation“ (BARI Studie) von 1988 (1). Hier verglich man über einen Zeitraum von zehn Jahren Patienten, die entweder mit CABG Operation oder mit PTCA behandelt wurden. Initial konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden. Es wurde aber deutlich, dass ab dem fünften postoperativen Jahr Patienten mit Diabetes mellitus einen signifikanten Überlebensvorteil hatten, wenn sie mit einer CABG Operation behandelt wurden (2, 30). Der Überlebensvorteil dieser Gruppe blieb über die gesamte Beobachtungszeit von zehn Jahren bestehen. Bei Patienten ohne DM hebt sich der beobachtete leichte Vorteil durch CABG nach zehn Jahren wieder auf (1). DM Patienten hatten insgesamt nach CABG Operationen ein schlechteres Ergebnis als Patienten ohne DM, profitierten aber mehr von einer CABG (90).

Im „Emory Angioplasty Versus Surgery Trial“ (EAST Studie) war der Unterschied der beiden Gruppen (PTCA vs. CABG) im Langzeit Überleben nicht signifikant. Allerdings hatten Diabetiker acht Jahre nach vorgenommener CABG Operation ein besseres spätes Überleben als die entsprechenden Patienten der PTCA Gruppe (1). Ähnliche Vorteile hatten auch Patienten, bei denen die proximale LAD durch die KHK betroffen war. Patienten ohne bekannten DM hatten nach acht Jahren in beiden Gruppen fast identische Überlebenschancen (58).

Zusammenfassend ist laut der aktuellen Studienlage das Überleben nach CABG mit dem nach alternativen Vorgehensweisen über einen langen Zeitraum hinweg (zehn Jahre) vergleichbar. Initial bringt die CABG Vorteile mit sich. Sie geht mit einem längeren Event-freien Überleben und Schutz vor früher erneuter Revaskularisation einher. In allen Studien wurde gezeigt, dass die Subgruppe der Diabetiker mehr von einer CABG zu profitieren scheint. Warum sich der initiale Überlebensvorteil der CABG Operation mit längerem Beobachtungszeitraum wieder aufhebt, bleibt zu klären.

In den erwähnten Studien wurde das konventionelle CABG Operationsverfahren mit der PTCA Intervention verglichen. Es wurde also die LIMA auf die LAD anastomosiert und alle zusätzlich betroffenen Herzkranzgefäße wurden mit Bypass Grafts aus der SV versorgt. Das beschriebene Phänomen könnte am ehesten durch die Degeneration der venösen Bypass Grafts erklärt werden.

Seit den Anfängen der CABG gab es zahlreiche Studien zum Thema der SV Graft Durchgängigkeit. Das Operationsverfahren wurde immer weiter optimiert. Die Verwendung der SV in der CABG bleibt trotz ihrer mangelhaften Durchgängigkeit weit verbreitet (65).

Historisch gesehen haben die SV Grafts eine Offenheitsrate von 88 bis 92,8 Prozent innerhalb der ersten postoperativen Wochen (4, 5). Laut Desai haben sie eine Verschlussrate von zehn bis 15 Prozent im ersten Jahr nach der Operation (28). Possati et al konnte zeigen, dass sich nach fünf Jahren in einer bedeutenden Anzahl der SV Grafts Atherosklerose entwickelt, so dass zehn Jahre nach Revaskularisation nur noch 60 bis 70 Prozent der Grafts durchgängig sind (74, 75, 113). Die Hälfte dieser Konduits weisen laut Lytle et al angiographisch nachgewiesene atherosklerotische Veränderungen zum Untersuchungszeitpunkt auf. Nach dem zwanzigsten Jahr nach CABG Operation sind nur noch 20 bis 25 Prozent der SV Grafts offen (65).

Aufgrund verschiedener Prozesse tendieren die SV Grafts mit der Zeit sehr stark zum Wiederverschluss. So kommt es z.B. zu einer Kombination aus Hyperplasie der Intima und Atherosklerose (69). Diese Progression der Atherosklerose hat viele Gründe und wird durch viele Risikofaktoren (u.a DM, Rauchen, Hypertension, Hyperlipidämie) beeinflusst (33, 39). Diesen Prozessen kann mit pharmakologischer Therapie entgegengewirkt werden. Es ist mittlerweile bekannt, dass eine Therapie mit Statinen und Thrombozyten-Aggregationshemmern das klinische Ergebnis verbessert (65). Nach 15 Jahren sind dennoch drei Viertel der venösen Konduits verschlossen.

Die Lösung dieses Problems könnte einerseits in der Wahl des Bypass Grafts andererseits in der Suche nach alternativen Behandlungsmöglichkeiten liegen.

Das Hauptproblem, ist wie oben gezeigt, die hohe Restenosierungsrate der venösen Gefäßgrafts. Als Alternative kommen arterielle Gefäße in Fragen. Die LIMA (LIMA = left internal mammary artery) ist von diesen Konduits der am besten erforschte arterielle Graft. Einige ihrer Vorteile sind die anatomische Nachbarschaft zum Herzen und das dem der Koronararterien fast entsprechende Kaliber. Attraktiv als Graft macht sie jedoch besonders, dass in vielen Studien eine überlegene Durchgängigkeit der LIMA gegenüber der SV gezeigt werden konnte (69, 94, 114). Sie entwickelte sich schnell zum Standard Graft in der koronaren

Bypass Chirurgie (64, 69, 94, 114). In der RITA Studie wurde gezeigt, dass Patienten mit DM, die sich einer CABG mit LIMA Graft unterzogen, den größten Vorteil hatten (46).

Die IMA hat zwar eine erstklassige Durchgängigkeit, ist beim Menschen aber anatomisch nur zweifach angelegt. Daher müssen evtl. aus anderen Gefäßen gewonnene zusätzliche Grafts verwendet werden, wenn mehr als 2 Grafts benötigt werden (68). Die Verwendung der IMA als Konduit wird dadurch eingeschränkt. Von den Alternativen finden bis auf die Arteria Radialis (RA) und die Arteria Gastroepiploica (GEA) keine der potenziellen arteriellen Konduiten regelmäßige Anwendung (37). Die GEA hat z.B. eine Durchgängigkeit von 63 Prozent nach zehn Jahren. Diese entspricht der Offenheitsrate der SV (37).

Die RA wurde zuerst 1971 von Carpenier als Alternative zur SV als Konduit für die CABG vorgeschlagen (21). Acar et al. berichteten über nach 15 bis 18 Jahren noch immer durchgängige RA Bypässe (4). Es zeigte sich zudem eine gute Kurzzeit Durchgängigkeit von 93,5% nach durchschnittlich neun Monaten.

Die Vorteile bzw. Nachteile der RA als arteriellem Graft gegenüber der SV werden kontrovers diskutiert (5, 28, 36). Einige Studien berichten über eine gute RA-Durchgängigkeit. Frühergebnisse reichen von 96,7% bis 91,8% im ersten Jahr (4). Nach vier bis zehn postoperativen Jahren konnten Durchgängigkeitsraten von 91,9% bis 89% dokumentiert werden (5, 28, 36, 74). Die Durchgängigkeitsrate der SV betrug zu diesem Zeitpunkt nur noch 53,4%. Ein Überlebensvorteil nach zwölf Jahren wurde von Zacharias und Kollegen beobachtet, wenn Patienten einen RA Graft an Stelle eines SV Grafts als zweites Konduit neben der LIMA erhielten (113). Um eine komplette arterielle Revaskularisation zu erreichen, kann also entweder bilateral die IMA oder die RA als Zweitgraft zusätzlich zur IMA verwendet werden (75, 108, 113).

In all diesen Studien schien die RA als Bypass Graft deutlich bessere Ergebnisse zu erreichen als die SV Grafts. Die RA wird heute auf Grund dieser vielen Vorzüge und kontrollierbaren Nachteile je nach Institution in variabler Frequenz als zweiter Bypass Graft neben der LIMA eingesetzt (108).

Jahrzehnte nach der Einführung der CABG wurde mit der PTCA eine weniger invasive Möglichkeit der Revaskularisation beschrieben (41, 71). Patienten die mit PTCA behandelt

werden, nicht an DM erkrankt sind und nur eine milde Form von KHK haben, haben eine ähnliche Lebenserwartung wie die Normalbevölkerung. Alle Patienten aber tragen ein erhöhtes Risiko erneute koronare Ereignisse zu erleiden (80% in den ersten 17 Jahren nach PTCA) (107). Viele Studien haben sich mit dem Thema auseinandergesetzt, welche der beiden Alternativen nun die größten Vorteile für den KHK-Patienten bietet (1, 46, 58).

Sowohl die PTCA als auch die CABG haben revaskularisierende Wirkung und gehen mit einer Linderung, wenn nicht sogar Aufhebung, der Symptome der Angina Pectoris einher.

Einige Langzeitstudien berichten, dass die lebensverlängernde Wirkung der CABG die der medikamentösen Therapie (MT) übertrifft. Dazu zählen unter anderem die MASS-II Studie (the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study) (50, 51) und die CASS Studie (Coronary artery surgery study) (3). Diese Studien untersuchten den Einfluss der MT, PTCA und CABG auf das Überleben der Patienten. Ein Jahr nach Intervention war sowohl in der MASS-II als auch in der CASS Studie die MT der PTCA überlegen (3, 49-51). Die Patienten brauchten weniger zusätzliche Revaskularisationen und hatten weniger kardiale Ereignisse. Die CABG wurde als vorteilhaft gegenüber der PTCA, aber nicht der MT eingestuft. Nach zehn Jahren allerdings hob sich dieser Vorteil der MT wieder auf. Nun war die CABG der MT gegenüber mit besseren Ergebnissen assoziiert. MT Patienten erlitten mehr MI, hatten eine höhere Rate an erneuten Revaskularisationen und verstarben häufiger an kardialen Ursachen. Die PTCA-Gruppe hatte ein erhöhtes Risiko, eine Kombination aus MI, erneuter Revaskularisation oder kardial verursachtem Tod zu erleiden. Die CABG war zu diesem Zeitpunkt als die beste der drei Behandlungsmöglichkeiten beobachtet worden (50, 51). In der RITA-1 (The first Randomised Intervention Treatment of Angina Trial) Studie zeigte sich allerdings, dass CABG gegenüber der PTCA mit einer längeren Zeit ohne weitere Interventionen und längerer Freiheit von Angina pectoris einhergeht (46, 105).

Für die Untergruppe der KHK Patienten mit DM ergeben alle genannten Studien einen klaren Überlebensvorteil und ein längeres Intervall von Symptombefreiheit wenn diese Patienten mit CABG behandelt wurden (3, 49-51).

Nach den vielversprechenden Ergebnissen mit der LIMA und der RA stellte sich die Frage, ob sich mit multiplen arteriellen Grafts evtl. noch bessere Ergebnisse erzielen lassen würden. Es wurde hart an der Entwicklung einer komplett arteriellen CABG Operationstechnik

(caCABG) gearbeitet. Lytle und Kollegen haben in ihren Studien einzelne mit multiplen IMA Grafts verglichen (66-68). Es konnte gezeigt werden, dass zwei oder drei arterielle Bypässe gegenüber nur einem arteriellen Bypass in Kombination mit einem venösen Graft einen Überlebensvorteil bringen. Auch nach 20 Jahre nach CABG Operation mit bilateralem IMA Grafts (BIMA) blieb der Überlebensvorteil bestehen (67, 77). Laut aktueller Datenlage ist also die Verwendung zweier Arterien als Grafts besser als die Verwendung von lediglich einer Arterie (66, 73, 77)

Wenn man die Hochrisikogruppe der Diabetes Patienten mit Mehrgefäßkrankheit betrachtet, ist nicht deutlich geklärt, welche Therapieoption die Beste ist. In einer Metaanalyse von 2012 setzten sich Zhang und Kollegen mit mehreren Studien auseinander, die PTCA und CABG speziell in Diabetikern miteinander verglichen (89, 106, 115). Als Fazit dieser Studie wurde ein wesentlicher Überlebensvorteil für DM Patienten bei Anastomosierung der LIMA auf die LAD berichtet. Auch die RITA Studie und die EAST Studie unterstreichen diesen Vorteil der CABG bei Patienten mit DM (58, 105, 115). Es ist also trotz des oben berichteten Risikos für Patienten mit DM von Vorteil sich einer CABG-Operation zu unterziehen, wenn eine Myokard Revaskularisation indiziert ist.

Die Datenlage zu Vergleichen der konventionellen mit der komplett arteriellen Revaskularisation (caCABG) in diesem Patientenkollektiv ist inhomogen. Die LIMA mit der LAD zu anastomosieren gehört mittlerweile zum Standardverfahren der CABG (58, 64). Die Benutzung der IMA als Bypassgraft bringt Patienten mit und ohne DM einen ähnlichen Vorteil, denn beide Gruppen zeigen ein verlängertes Langzeitüberleben (30, 58). Die koronare Revaskularisation mit beidseitiger IMA Nutzung hat diesen Vorteil bei Patienten mit KHK noch vergrößert (66, 67). Es wird angenommen, dass der prognostische Vorteil der caCABG in der Normalbevölkerung Diabetespatienten nicht den gleichen Vorteil gegenüber einer konventionellen CABG bringt (29, 89). Dies ist vermutlich auf das spezifische Risikoprofil der Diabetespatienten zurückzuführen. KHK ist bei diesen Patienten ausgeprägter, und sie tendieren dazu, über eine schlechtere Funktion des linken Ventrikels zu verfügen (36, 65, 66, 104, 110). Wendler et al., Haffner et al., sowie Kereikes et al. und Whang et al. stellten fest, dass die caCABG bei Patienten mit DM genauso sicher ist wie bei Patienten ohne DM (42, 56, 104, 109, 110). Über ähnliche Kurzzeit Ergebnisse berichteten Henderson und Kollegen in der RITA Studie (105). Sie beschrieben den prognostischen Langzeitvorteil der CABG bei Diabetikern sogar als besonders hoch, wenn mindestens eine IMA als Bypassgraft benutzt

wurde (46, 105). In zwei Studien berichteten Lev-Ran und Kollegen über die Langzeitergebnisse nach caCABG. Sie stellten fest, dass bei CABG mit BIMA ein verbessertes Langzeit Überleben und Event-freies Überleben besteht (61, 63). Die caCABG stellt einen protektiven Faktor gegen Wiederauftreten von Angina pectoris dar (46, 105). Schwann und Kollegen konnten hingegen keinen Langzeit Vorteil von caCABG unter Benutzung der RA als zweitem arteriellen Graft gegenüber konventioneller CABG feststellen (61, 89, 105).

Die RITA-1 Studie unterstrich besonders den Unterschied zwischen der Benutzung von Arterien oder Venen als Bypassgraft bei Diabetikern. Hier wurde der größte Vorteil für Diabetiker beschrieben, wenn sie sich einer CABG mit IMA Grafts unterzogen (46, 105). Ansonsten ist die Datenlage aber, wie oben dargestellt, sehr inhomogen.

2.1. eigene Fragestellung

Vergleich der komplett arteriellen Revaskularisation mit IMA und RA Grafts mit der konventionellen CABG (IMA und SV Grafts):

1. Hat die Wahl des Operationsverfahrens Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten?
2. Hat die Wahl des Operationsverfahrens Einfluss auf die Anzahl der postoperativ erlittenen Myokardinfarkte?
3. Hat die Wahl des Operationsverfahrens Einfluss darauf ob die Patienten postoperativ an Angina Pectoris leiden?
4. Hat die Wahl des Operationsverfahrens Einfluss auf die Anzahl der postoperativ notwendigen Koronarangiographien?
5. Hat die Wahl des Operationsverfahrens Einfluss auf die Anzahl der postoperativ notwendigen PTCA's mit und ohne Implantation von Stents?
6. Hat die Wahl des Operationsverfahrens Einfluss darauf, ob postoperativ erneut eine CABG-Operation nötig wird?
7. Hat die Wahl des Operationsverfahrens Einfluss auf die Anzahl der postoperativ erlittenen Insulte?

3. Patienten und Methoden

3.1. Patienten

3.1.1. Patientenselektion

3.1.1.1. Einschlusskriterien

Es wurden zunächst alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die im Zeitraum von 1994 bis 2001 zum ersten Mal eine CABG Operation erhielten und an Diabetes mellitus erkrankt waren. Alle Patienten unterzogen sich präoperativ einer invasiven Diagnostik wodurch die Indikation zur Operation mittels Herzkatheter-Untersuchung gestellt wurde. Alle Patienten litten an einer Zwei- bis Dreifäßerkrankung. Dabei reichte die Operationsindikation von elektiv bis dringlich. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die zwei oder mehr Grafts erhielten.

3.1.1.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die vor der CABG Operation nicht an DM litten, und Patienten mit kombinierten operativen Eingriffen, wie CABG mit zusätzlichen Herzklappenoperationen (Ersatz oder Rekonstruktion) oder CABG mit nicht klappenbezogener Operation (z.B. Thrombenarteriektomie der Arteria carotis interna, Aorta ascendens Ersatz bei Aortenaneurysma / Aortendissektion). Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die zuvor bereits mit einer CABG Operation behandelt worden waren. Auch wenn die Operation als Notfall durchgeführt werden musste, wurden diese Patienten ausgeschlossen, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erhalten.

3.1.2. Patientenprofil

Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 652 an Diabetes mellitus (DM) erkrankte Patienten erfasst. All diese Patienten wurden bei einer koronaren Herzerkrankung mit einer isolierten CABG Operation behandelt. Davon erhielten 452 Patienten eine konventionelle Bypass-Operation unter Verwendung der LIMA und mindestens eines venösen Grafts (SV). 201 Patienten wurden mit einer komplett arteriellen Revaskularisation unter Verwendung der LIMA und eines weiteren arteriellen Grafts (Arteria Radialis) behandelt.

Die Daten der Patienten mit bekanntem Diabetes-Leiden wurden den Patientenakten entnommen. Von allen Patienten wurde für die anonyme Verwendung ihrer Daten einschließlich Follow-up-Informationen, nach Aufklärung eine Einverständniserklärung eingeholt. Die Bypass-Operation wurde entweder mit gemischt arteriellen und venösen (n = 452) oder rein arteriellen Grafts (IMA und RA) (n = 201) durchgeführt. Von diesen Patienten waren 219 weiblich, 433 männlich und zum Zeitpunkt der Operation zwischen 40 und 83 Jahren alt. Das entsprach einem Durchschnitt von 64,49 Jahren.

Zunächst wurden alle Patienten, unter Berücksichtigung der verwendeten Grafttypen, in zwei Gruppen unterteilt. Dann wurden ihre präoperativen Parameter erhoben. Gruppe A erhielt zusätzlich zur LIMA arterielle (n = 201) und Gruppe V venöse Grafts (n = 452).

Nach Ausschluss der Patienten, die während der postoperativen Zeit im Krankenhaus verstorben waren (n=15; 2,3%), wurden 123 vergleichbare Patienten jeder Gruppe ausgewählt. Dies geschah unter Zuhilfenahme der Propensity-Score Matching Technik. Aus dem gesamten Datensatz der Gruppe V wurde unter Berücksichtigung der bekannten präoperativen Parameter für jeden Patienten aus der Gruppe A ein Patient gematcht und so die Gruppen RA und SV gebildet. Grundlegende Charakteristika der beiden Gruppen waren vergleichbar (siehe Liste Seite 20). So sollte vermieden werden, dass eventuelle Störgrößen das Ergebnis verfälschen können. Auf diesem Wege kann eine große Homogenität erreicht werden, weil das Propensity-score-matching die Unterschiede zwischen den Gruppen

minimiert. Weitere 19 Paare wurden danach ausgeschlossen, weil jeweils ein Patient des Paares während des Follow Up verloren ging. Am Ende wurden 104 Patienten jeder Gruppe in die Analyse eingeschlossen. Für die weitere Analyse wurden die Daten dieser beiden Patientengruppen (RA und SV) berücksichtigt.

3.2. Erhobene Parameter

Die prä-, peri- und postoperativen Daten der Patienten wurden unter den Definitionskriterien der BQS (Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH) gesammelt und ausgewertet.

Die prä- und perioperativen Parameter wurden den Patientenakten entnommen. Die postoperativen Daten wurden telefonisch im persönlichen Gespräch mit den Patienten selber, deren nächsten Angehörigen oder dem weiterbehandelnden Arzt erfasst.

3.2.1. Präoperative Parameter, Patientencharakteristika

Präoperative Variablen

- Geschlecht
- Alter
- Größe
- Gewicht
- Herzrhythmus (Sinusrhythmus)
- bekannte koronare Herzkrankheit und deren Schweregrad
- bekannte periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- Lokalisation der Koronararterienstenosen
- cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (AVK) (definiert als asymptomatische Stenose der Karotiden > 70% oder Insult in der Vorgeschichte)
- chronisch renale Niereninsuffizienz (definiert als präoperatives Serum Kreatinin > 1,5 mg/dl)

- Insulin abhängiger oder Insulin unabhängiger Diabetes
- Zustand nach perkutaner transluminaler coronarer Angioplastie (PTCA)
- präoperativer Myokardinfarkt
- Raucher
- Adipositas (BMI > 25 kg/m²)
- Hyperlipidämie
- Hypertonus
- Dringlichkeit der Bypass-Operation
- Alter zum Operationszeitpunkt
- besondere Diagnosen

KHK Status und Operationsindikation

Alle Patienten litten unter einer koronaren Herzerkrankung (KHK), die üblicherweise in KHK mit 2 oder 3 Gefäßerkrankung eingeteilt wurden.

Zum Zeitpunkt der Operation wurden, abhängig vom präoperativen Zustand, die Patienten in zwei Dringlichkeitsstufen eingeteilt: „elektiv“ und „dringlich“. Bei den elektiven Eingriffen wurden die Patienten, nach der Diagnosestellung einer operationspflichtigen KHK zunächst nach Hause entlassen. Zur Operation wurden sie zu einem anderen Zeitpunkt wieder einbestellt. Musste die Operation dringend vorgenommen werden, wurden die Patienten direkt nach einem akuten Ereignis und anschließender kardialer Rekompensation zur Operation verlegt. Sie verblieben die Zeit bis zur Operation im Krankenhaus.

3.2.2. Perioperative Parameter

- Operationsdatum
- Art und Anzahl der verwendeten Grafts bei ACB-OP
 - Linke Arteria thoracica/mammaria interna (LIMA)
 - Rechte Arteria thoracica/mammaria interna RIMA
 - Vena saphena magna

- Arteria radialis
- Anzahl der Gesamtanschlüsse (Konduitenanzahl)

- Anastomoseorte
 - Ramus interventricularis anterior (RIVA; LAD)
 - Diagonaler Ast 1 (D1)
 - Diagonaler Ast 2 (D2)
 - Ramus intermedius (RIM)
 - Postolaterale Arterie 1 (PLA1)
 - Postolaterale Arterie 2 (PLA2)
 - Ramus circumflexus (RCX)
 - Rechte postolaterale Arterie (RPLA)
 - Ramus interventricularis posterior (RIVP)

- Zeiten
 - Operationszeit (Dauer der Operation von Hautschnitt bis Hautnaht)
 - Bypasszeit (Dauer der extrakorporalen Zirkulation)
 - Aortenklemmzeit/Ischämiezeit (Abklemmzeit der Aorta und Dauer des kardioplegischen Herzstillstandes)
 - Beatmungszeit
 - verbrachte Zeit auf der Intensivstation
 - Verweildauer der Drainagen

- Kardioplegie
 - Blutkardioplegie
 - mit St.-Thomas-Lösung erreichte Kardioplegie

- postoperative Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe
- eventuelle Besonderheiten während der OP
- Anzahl der benötigten Erythrozytenkonzentrate
- perioperativ erlittener Myokardinfarkt
- Höhe der Creatinkinase vom Myokardtyp (sechs und zwölf Stunden nach der Operation)
- EKG-Ergebnis sechs und zwölf Stunden nach der Operation

- Aufenthaltsdauer in der Klinik, Entlassung nach Hause oder in andere Umstände
- direkt postoperative Besonderheiten
- perioperative oder direkt postoperative Todesfälle
- Operateur

3.2.3. Postoperative Parameter (MACCE)

Die Daten der MACCE (= Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events) wurden an Hand eines selbst zusammengestellten telefonischen Fragebogens (Anhang 1) zu zwei postoperativen Zeitpunkten (1999-2003 und 2011) erhoben. Dies geschah im persönlichen Gespräch mit dem Patienten selbst, deren nächsten Angehörigen oder dem weiterbehandelnden Arzt.

Postoperativ wurden die MACCE erhoben. Im Einzelnen wurden von den erhobenen Daten Tod kardialer und nicht-kardialer Genese, bekannte Angina Pectoris, durchgeführte Koronarangiographien, Notwendigkeit einer Stentimplantation oder einer PTCA, postoperative MI, postoperativ erlittene Schlaganfälle und durchgeführte Rerevascularisierung mittels erneuter Bypasschirurgie (ACB-OP) analysiert.

3.3. Propensity Score-Matching Analyse

Um signifikante, individuelle Unterschiede in den beiden Patientengruppen zu überbrücken, schien ein Matching nötig. Ich entschied mich hierbei für die Methode des Propensity Score-Matching (PSM).

Das PSM soll in dieser Studie zur besseren Evaluation des reinen Effekts auf die komplett arterielle Revaskularisation beitragen. Sie hilft bei der Kompensation der Differenzen zwischen heterogenen Gruppen. Außerdem soll es dazu dienen den Patienten-Auswahl „BIAS“ in dieser retrospektiven nicht-randomisierten Studie zu minimieren (81).

Durch die Anwendung der multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurde die Wahrscheinlichkeit, der einen oder anderen Gruppe zugeordnet zu werden, ausgehend von Baseline-Charakteristika berechnet (35, 81). Ein p-Value von kleiner als 0.10 wurde zur Auswahl für die Aufnahme von Variablen in das finale Modell definiert. Die zur Auswahl stehenden Variablen waren alle prä- und perioperativ erhobenen Parameter (siehe 3.2.1. und 3.2.2.). Unter Berücksichtigung dieser Kovariablen wurde der Propensity-Score für jeden einzelnen Patienten berechnet.

Zuletzt wurde dann jeder Patient der Gruppe V einem Patienten mit einem, dem jeweiligen Propensity-Score am nächsten kommenden Propensity-Score, aus der Gruppe A zugeordnet (matching). Die maximale Differenz der propensity-Scores für das Matching betrug weniger als 0.095. Mit Hilfe dieser Technik wurden vergleichbare Patientenkohorten (n=123 Patienten je Gruppe) für die finale Analyse identifiziert (81, 83). Im Weiteren werden diese RA und SV Gruppe genannt.

Grundlegende Charakteristika der propensity-matched-Paare waren fast identisch: Geschlecht, Sinusrhythmus, Anzahl der betroffenen Koronargefäße (1, 2, oder 3 Gefäßkrankheit), linke Hauptstamm Stenose, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), Cerebrovaskuläre Krankheit, Zustand nach perkutaner Koronarintervention (PCI) u.A. nach perkutaner transluminaler coronarer Angioplastie (PTCA), erlittener präoperative Myokardinfarkte, ob Raucher oder Nichtraucher, Dringlichkeit der Bypass-Operation (elektiv oder dringlich) und Alter der Patienten.

3.4. Überlebenszeitanalyse

Die Überlebenszeitanalyse der beiden Patientengruppen wurde mit Zuhilfenahme der Kaplan Meier Methode durchgeführt. Es wurde die Überlebenszeit als Freiheit vom Ereignis Tod dargestellt.

Außerdem wurde mit dieser Methode die Wirksamkeit der CABG Operation anhand des Auftretens von kardialen Ereignissen, der MACCE, beurteilt: Überleben mit Freiheit jeweils von Tod, Tod mit kardialer Genese, Angina Pectoris, stattgehabte Koronarangiographien, Notwendigkeit einer Stentimplantation, Ballondilatation, postoperative MI, postoperativ

erlittene Schlaganfälle und durchgeführte Rerevascularisierung mittels erneuter CABG Operation.

Ein p-Wert von kleiner als 0,05 wurde hier als statistisch signifikant festgelegt.

3.5. Cox-Regressionsmodell

Unter Zuhilfenahme des mathematischen Regressionsmodells nach Cox wurden die Überlebenszeiten modelliert. Es wurde das Verhalten der Hazardfunktion in Abhängigkeit von verschiedenen patiententypischen Variablen untersucht, um dann den Einfluss dieser Variablen auf die Überlebenszeit schätzen zu können. Es wurden folgende Variablen untersucht:

- Geschlecht
- Sinusrhythmus
- KHK
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- pAVK
- cAVK
- Nierenversagen
- Insulinpflichtigkeit
- PCI
- MI
- Rauchen
- Übergewicht
- Hyperlipoproteinämie
- Hypertonus
- Dringlichkeit der Operation
- Zuteilung zur arteriellen oder venösen Gruppe
- Alter

- Operationszeit
- Bypasszeit
- Aortenklemmzeit
- Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe
- Anzahl der Erythrozytenkonzentrate

Es werden in diesem Modell bedingte Wahrscheinlichkeiten betrachtet. Es wurde versucht zu berechnen wie wahrscheinlich es ist, dass von allen lebenden Patienten ein bestimmter Patient stirbt. Dies geschah unter Berücksichtigung all der oben erwähnten Variablen.

3.6. Fragebogen

Alle Patienten der nach propensity score matching entstandenen zwei Gruppen (je $n = 123$) wurden telefonisch befragt. Dies geschah immer nach dem gleichen Prinzip. Es wurde telefonisch im persönlichen Gespräch mit den Patienten selber, deren nächsten Angehörigen und oder dem weiterbehandelnden Hausarzt zu zwei verschiedenen Zeitpunkten nach der Operation ein eigens hierfür erstellter Fragebogen durchgegangen (Anhang 1). Zuerst wurden, um sicher zu gehen, ob der richtige Patient am Telefon war, Geburtsdatum und die Diagnose des DM erfragt sowie zur Bestätigung des Studieneinschlusses das Operationsdatum und die Diagnose des DM. Danach wurden die MACCE erfragt: Ob der Patient an Angina pectoris leidet, sich seit der Operation einer Koronarangiographie oder sogar einer PTCA oder Stent-Implantation unterzogen hat, seit der Operation einen Myokardinfarkt und oder einen Schlaganfall erlitten hat. Außerdem wurde nach eventuellen zusätzlichen CABG Operationen zur erneuten Revaskularisation gefragt. Bei verstorbenen Patienten wurden Hinterbliebene und oder der Hausarzt nach Todeszeitpunkt, Todesursache und falls bekannt, nach eventuellen Beschwerden vor dem Versterben gefragt.

3.7. Follow-up

Niedrig dosiertes orales Aspirin (100 mg/Tag) wurde allen Patienten postoperativ verschrieben. In Gruppe A wurde zusätzlich Clopidogrel (75 mg/Tag) für die ersten 6-8 postoperativen Wochen verabreicht. Patienten ohne Kontraindikationen erhielten außerdem Metoprololsuccinat (95-190 mg/Tag) und Enalaprilmaleat (5-20 mg/Tag).

Späte Todesfälle kardialer oder anderer Genese, MACE, MACCE und Re-Revaskularisation (durch erneute Operation oder Katheterisierung) wurden erfragt und zwischen den zwei Gruppen verglichen. Die Definition von MACE wurde als Tod mit kardialer Ursache, erneut auftretende Angina Pectoris, Myokardinfarkt und re-Revaskularisation durch PCI oder CABG definiert. MACCE wurde als MACE und cerebrovaskuläre Ereignisse definiert. Diagnostische Angiographie ohne Konsequenzen wurde weder in MACE noch MACCE berücksichtigt.

Die durch Propensity Score gematchten Patienten wurden zu zwei postoperativen Zeitpunkten telefonisch kontaktiert. Die o.g. Daten wurden an Hand des beschriebenen Fragebogens jeweils in der Zeit von 1999 bis 2003 und März bis November 2011 erhoben. Dies geschah im persönlichen Gespräch mit den Patienten selbst, deren nächsten Angehörigen oder dem weiterbehandelnden Arzt. Der Hausarzt oder behandelnde Kardiologe wurde jeweils dann kontaktiert, wenn die Patienten oder deren Angehörige nicht zu erreichen waren oder deren Angaben Lücken aufzeigten. Manche Patienten verwiesen einen aber auch an die Ärzte zwecks detaillierterer Angaben zu stattgehabten Ereignissen. Ich komme nach Ausschluss der nicht erreichten Patienten und deren Matching Partner auf ein Follow-up von 100 Prozent (208 Patienten). Die durchschnittliche follow-up Zeit betrug 110.6+/-48.9 Monate.

3.8. Anästhesie und Kardiopulmonaler Bypass (CPB)

Alle Patienten wurden mit dem Standard-Regiment der intravenösen Anästhesie mit Propofol und Sufentanyl behandelt. Perioperativ wurden weder orale noch intravenöse Kalziumkanalblocker gegeben.

Bei allen Operationen wurde ein konventionelles CPB System verwendet. Es wurde eine nicht mit Heparin beschichtete Umleitung (Raumedic; Rehau AG & Co, Rehai Deutschland), eine Rollenpumpe (Stöckert Instrumente GmbH, München, Deutschland), ein Membran Oxygenator (Quadrox; Jostra Medizintechnik GmbH & Co KG, Hirrlingen, Deutschland), und ein arterieller Filter (Quart, Jostra Medizintechnik GmbH & Co KG) für den kardiopulmonaren Bypass benutzt. Das CPB-System wurde als geschlossenes System mit Kardiotomie Reservoir geführt und hauptsächlich mit Ringer Laktat Lösung gefüllt. Die Alpha-stat Strategie wurde während des kardiopulmonalen Bypasses berücksichtigt. Während allen Operationen wurde mit Hilfe eines Cell-Saver Gerätes das vergossene Blut aufgefangen und zu infundierbarem Blut verarbeitet. Leichte hypothermische CPB (um 34°C) wurde zwischen der aufsteigenden Aorta Kanüle und der Venenkanüle etabliert. Es wurde ein antegrad intermittierend gekühltes Blut-Kardioplegie Gemisch während der Zeit gegeben, in der die Aorta abgeklemmt (AXC) war.

3.9. Wahl der Konduits und Operationstechnik

Bei den Patienten in beiden Gruppen wurde die LIMA zu Revaskularisation der LAD verwendet. Für andere Versorgungsgebiete wurde bei unauffälligem Allen Test, extremem Krampfaderleiden oder tiefer Venenthrombose (TVT) in der Vorgeschichte die RA verwendet. In Fällen ohne hochgradige Stenose des rechten koronaren Systems, bei pathologischem Allen Test oder bei schwerer Kalzifikation der RA, fiel die Wahl an Stelle der Ra auf die SV.

Der gewählte Zugang aller Operationen war die mediale Sternotomie. Bei der Präparation wurden sowohl LIMA als auch die RA skelettiert und dann mobilisiert. Die linke sternale Wand wurde mit einem modifizierten Favaloro Haken angehoben. Unter Zuhilfenahme eines elektrischen Kauters wurde loses Alveolargewebe, endothorakale Faszie und parietale Pleura hinter dem Sternum präpariert. Nach Visualisierung und Palpation der LIMA wurde mit der Präparation im dritten Interkostalraum begonnen. Der Musculus transversus thoracis und die Faszie wurden parallel und fünf bis acht Millimeter medial zur Vena thoracica interna (IMV) mit einem niedrig eingestellten Elektrokauter eröffnet. Die endothorakale Faszie wurde mit

einer Pinzette ergriffen und die IMV wurde nach vorne geschoben, um die IMA freizulegen. Die Präparation wurde mit Darstellung der Seitenäste fortgesetzt. Diese wurden auf niedriger Stufe mit dem Elektrokauter oder Hemoklips getrennt. Es wurde in beiden Gruppen im Bereich von zwei bis drei Zentimeter kranial der Vena subclavia bis zur distalen IMA Bifurkation präpariert.

Die RA wurde aus dem nicht dominanten Arm entnommen. Im Vorfeld wurde mit Allen-Test und Doppler Technik die Perfusion der Hand durch die Arteria Ulnaris gesichert. Die RA wurde mitsamt ihrer zwei Satellitvenen und dem umgebenden Fettgewebe als Pedikel geerntet. Die direkte Manipulation der RA wurde gemieden. Die SV wurde ebenfalls erst nach Doppler Sonographie unilateral unter dem Knie per Schnitt durch Tunnelungstechnik entnommen. Während der Studienzeit wurden keine Video-Assistenz-Geräte verwendet.

Nach der erfolgreichen Präparation beider Konduits (LIMA und RA oder LIMA und SV) wurde verdünntes Papaverin (40 mg in 20 ml heparinisiertem Blut) in das Lumen der arteriellen Grafts injiziert. Dies geschah zur Prävention von relevanten Gefäßspasmen. Diese Mischung aus Papaverin und heparinisiertem Blut führte zu einem physiologischen pH. So kann endothelialen Schäden vorgebeugt werden. Die distalen Enden der Konduits wurden mit Hemoklips verschlossen, um die Lösung im Lumen zu halten. Die RA wurde zusätzlich noch in verdünntem Diltiazem (15 mg in 20 ml Ringer Lösung) getränkt. Keine Routinetherapie mit Vasodilatoren oder Kalzium Kanal Blockern wurde während oder nach der Operation verabreicht.

Die meisten Patienten wurden unter Zuhilfenahme einer Herz-Lungen Maschine und in leichter systemischer Hypothermie (32-34° C) operiert. In kardioplegischem Herzstillstand wurden entweder die RA oder die SV mit dem Ramus circumflexus (RCX) in sequenzieller Anastomose miteinander verbunden. Die LIMA wurde danach für die Revaskularisation des LAD-Systems in End zu Seit Anastomose mit der LAD verbunden. Wenn eine Revaskularisation des diagonalen Astes notwendig war, wurde meist die LIMA verwendet. Die RA wurde nach Fertigstellung aller distalen Anastomosen und vor dem Entfernen der Aortenklammer mit der LIMA als T-Graft verbunden. Proximale Anastomosen der SV zur aufsteigenden Aorta wurden entweder vor oder nach dem Entfernen der Aortenklammer verbunden. Es wurden in dieser Studie keine zusätzlichen Anastomosen-Geräte verwendet. Alle Anastomosen wurden unter Zuhilfenahme von 7-0 Polyprolen Nahtmaterial (Prolene™;

Ethicon Inc. Hamburg, Deutschland) geschaffen. Nur für proximale Anastomosen der SV wurde 6-0 Nahtmaterial benutzt.

Nach vorsichtiger Entlüftung wurde die Klemme an der Aorta entfernt, und nach ausreichendem Aufwärmen wurde der Patient von der CPB entwöhnt. Eine mediastinale Drainage wurde platziert und der Thorax wurde im Standardverfahren verschlossen.

3.10. Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde unter Benutzung des StatView 5.0 Programms (SAS Institute, Cary, North Carolina) oder "Statistical Program for Social Sciences" für Windows Version 17.0 (SPSS, Chicago, IL) durchgeführt. Alle Ergebnisse sind als $\text{mean} \pm \text{Standardabweichung (SD)}$ angegeben. Daten der Kaplan-Meier Kurven sind hingegen als $\text{mean} \pm \text{Standardfehler}$ angegeben. Der Student *t*-Test wurde zum Vergleich der kontinuierlichen Variablen und der χ^2 -Test zum Vergleich der Häufigkeiten zwischen den Gruppen angewendet. Kaplan-Meier Kurven wurden mit dem log-rank Test miteinander verglichen. Ein p-Value kleiner als 0.05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Für das Cox-Regressionsmodell (Cox's proportional hazard's model) wurde ein p-Value kleiner als 0,1 in der univariaten Analyse für die Auswahl der Variablen zur Aufnahme in die multivariate Analyse definiert.

4. Ergebnisse

Die Studienpopulation besteht aus 208 Patienten mit einem präoperativ diagnostizierten bzw. bekannten Diabetes mellitus (DM). All diese Patienten wurden bei einer KHK mit einer isolierten aortokoronaren Bypassoperation (CABG) behandelt.

Die RA Gruppe 1 erhielt zusätzlich zur LIMA arterielle Grafts aus der RA (n = 104) und die SV Gruppe venöse Grafts aus der SV (n = 104). Bei diesen Patienten betrug die Follow up-Quote 100 Prozent.

Mittels Propensity-Score-Analyse (PSA) wurden Patienten mit den gleichen Voraussetzungen gegenübergestellt, und die RA (n=104) und SV Gruppe (n=104) gebildet. So sollte vermieden werden, dass eventuelle Störgrößen das Ergebnis verfälschen können. Auf diesem Wege konnte eine gute Homogenität erreicht werden, weil das Propensity-score-matching die Unterschiede zwischen den Gruppen minimierte. Für die weitere Analyse wurden die Daten der gematchten Patientengruppen berücksichtigt.

Die RA wurde weniger häufig in Patienten benutzt als die an Insulinabhängigem DM (IDDM) (n=64) erkrankt waren als bei Patienten mit Insulinunabhängigem DM (NIDDM) (n=58). Die Charakteristika, KHK Daten und präoperativen Parameter der beiden DM Untergruppen werden in *Tabelle 1* dargestellt.

Die Patienten der SV Gruppe waren im Allgemeinen älter als die Patienten der RA Gruppe, waren eher weiblich und hatten mehr Komorbiditäten. Die Charakteristika, KHK Daten und präoperativen Parameter aller Patienten werden in *Tabelle 2* dargestellt.

	IDDM (n=87)		NIDDM (n=121)	
	LIMA/SV (n=41)	LIMA/RA (n=46)	LIMA/SV (n=63)	LIMA/RA (n=58)
Geschlecht				
M	48,78%	63,04%	82,54%	79,31%
F	51,22%	36,96%	17,46%	20,69%
Alter b. OP (J.)				
M	65,247	61,854	60,217	65,926
F	65,35	60,414	62,154	60,935
F	65,143	63,294	58,273	70,917
Herzrhythmus				
SR	100%	97,83%	98,41%	100%
kein SR	-	2,17%	1,59%	-
KHK Status				
2	2,44%	2,17%	3,17%	1,72%
3	97,56%	97,83%	96,83%	98,28%
pAVK	26,83%	19,57%	23,8%	20,69%
Hauptstamm-stenose	-	-	-	-
LVEF (%)	56,78%	55,8%	61,98%	58,67%
cerebrale AVK	12,19%	17,39%	12,69%	6,89%
Chron. NI/NV	12,19%	13,04%	9,52%	3,45%
präop. PTCA	14,63%	28,26%	23,8%	17,24%
präop. MI	26,83%	41,3%	41,27%	27,59%
Raucher	39,02%	58,69%	65,08%	56,89%
Adipositas	73,17%	63,04%	73,02%	67,24%
Hyperlipidämie	65,85%	63,04%	84,13%	82,76%
Hypertonus	85,37%	86,96%	84,13%	89,66%
Dringlichkeit CABG				
Elektiv	97,56%	91,3%	90,18%	91,38%
Dringlich	2,44%	8,7%	9,82%	8,62%

Tabelle 1: Patientencharakteristika unterteilt in Untergruppen: IDDM und NIDDM
Patienten jeweils unterteilt in RA und SV Gruppe. In Prozent, wenn möglich.

	Alle	LIMA/SV (n=104)	LIMA/RA (n=104)
Geschlecht			
M	71,15%	69,23%	72,12%
F	28,85%	30,77%	27,88%
Alter b. OP (J.)	63,712	64,212	64,154
M	62,215	62,847	61,587
F	65,208	65	68,62
Herzrhythmus			
SR	99,04%	99,52%	99,52%
kein SR	0,96%	0,48%	0,48%
KHK Status			
2	2,41%	2,88%	2,88%
3	97,59%	97,12%	97,12%
pAVK	22,59%	25%	20,19%
Hauptstamm-stenose	-	-	-
LVEF (%)	58,6%	60%	57,55%
cerebrale AVK	12,02%	12,5%	11,54%
Chron. NI/NV	9,13%	9,62%	7,69%
präop. PTCA	21,15%	20,19%	23,08%
präop. MI	37,98%	34,62%	34,62%
Raucher	56,25%	53,85%	57,69%
Adipositas	69,23%	72,12%	66,35%
Hyperlipidämie	75,48%	75,96%	75%
Hypertonus	86,54%	84,62%	89,42%
Dringlichkeit CABG			
Elektiv			
Dringlich	92,3%	92,3%	92,3%
	7,69%	7,69%	7,69%
	Alle (n=208)		

Tabelle 2: Patientencharakteristika unterteilt in Untergruppen: alle Patienten unterteilt in RA und SV Gruppe. In Prozent, wenn möglich.

4.1. Effekt des Grafttypen auf das Überleben nach CABG

4.1.1. Vergleich aller durch PSM gematchten Patienten

Die mittlere follow-up Zeit für alle Diabetes Patienten betrug $113,2 \pm 45,4$ Monate (1,9-189,5). Die mittlere Follow-up Zeit betrug $112,2 \pm 35,3$ Monate für die RA Gruppe und $114,2 \pm 53,6$ Monate für die SV Gruppe. Während der gesamten Beobachtungszeit von rund 13 Jahren (158,5 Monate) wurden 100 Todesfälle dokumentiert (48,08%). Hiervon waren 6 perioperative Todesfälle, definiert als in den ersten 30 Tagen nach Krankenhausaufenthalt verstorbene Patienten (4%). Die restlichen 94 Patienten verstarben später (94%).

Es wurden insgesamt 104 Diabetes Patienten mit der Graftkombination LIMA/RA zu 104 Diabetes Patienten mit der Kombination LIMA/SV durch PSM zugeordnet.

Figur 1 zeigt die postoperative Überlebenszeit aller durch PSM in die zwei Beobachtungsgruppen der Studie aufgenommenen Patienten in Jahren an. In dieser Kaplan Meier Kurve wurde die Überlebenszeit als Freiheit von Tod ungeachtet der Todesursache dargestellt. Nach fünf Jahren waren noch $88 \pm 3\%$ der Patienten der RA Gruppe und $78 \pm 4\%$ der SV Gruppe am Leben. Nach zehn Jahren waren noch $61 \pm 5\%$ der Patienten der RA Gruppe und $58 \pm 5\%$ der SV Gruppe am Leben. 13 Jahre nach Intervention waren in der RA Gruppe noch $54 \pm 5\%$ und in der SV Gruppe noch $46 \pm 5\%$ am Leben.

Einem p-Wert von kleiner als 0,05 wurde statistische Signifikanz zugeordnet. Es waren also sowohl nach fünf und zehn Jahren als auch nach 13 Jahren mehr Patienten der RA Gruppe am Leben als Patienten der SV Gruppe. Mit einem p-Wert von 0,3924 erreichte dieses Ergebnis jedoch keine statistische Signifikanz.

Überleben

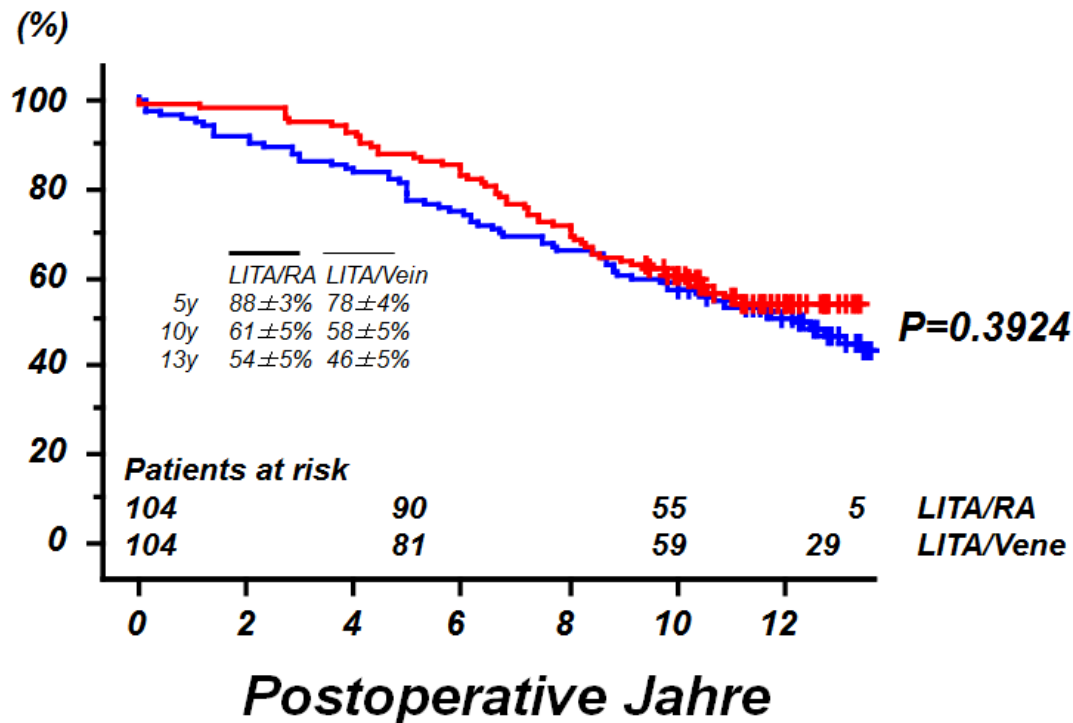


Fig. 1: RA (rot) vs. SV Überleben (blau). Kaplan-Meier. $p=0,3924$.

Aus den gesamten Todesfällen wurden alle Todesfälle mit einer kardialen Ursache herausgefiltert. Hierunter wurden alle Todesfälle gezählt, die durch Myokardinfarkte, kardiogenen Schock, plötzlichen Herztod und alle weiteren thrombembolischen Ereignisse zum Tod führten.

Frei von Tod durch kardiale Ursachen blieben nach fünf Jahren $89\pm 3\%$ der Patienten der RA Gruppe und $87\pm 3\%$ der SV Gruppe. Nach zehn Jahren waren noch $69\pm 3\%$ der RA Gruppe und $70\pm 5\%$ der SV Gruppe frei von Tod kardialer Ursache. Nach 13 Jahren erlitten immerhin noch $61\pm 5\%$ der Patienten der RA Gruppe und $61\pm 5\%$ der SV Gruppe keinen durch kardiale Ursachen bedingten Tod. Allerdings erreichten diese Ergebnisse mit einem p-Wert von 0,8198 keine statistische Signifikanz. (Figur2)

Es gab zu keinem der Beobachtungszeitpunkte einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für eine der beobachteten Gruppen.

Freiheit von Tod kardialer Ursache

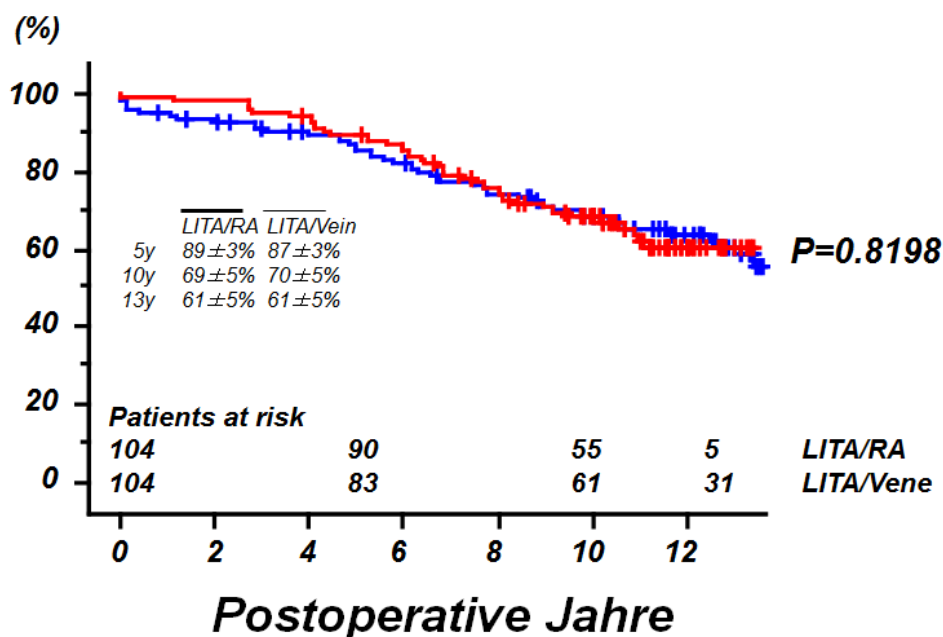


Fig. 2: RA (rot) vs. SV Überlebenszeit (blau) bzgl. Todesfälle mit kardialer Ursache. Kaplan-Meier. $p=0,8198$.

4.1.2. Vergleich der Insulinabhängigen und –unabhängigen Patienten

Nur zur Gruppe der durch caCABG behandelten Diabetiker zu gehören, bedeutet keinen signifikanten Überlebensvorteil. Ich unterteilte nun die Patienten der zwei Gruppen weiter in Patienten mit Insulinabhängigem DM (IDDM) und Insulinunabhängigem DM (NIDDM). In der Studie waren 88 von 208 (41,3%) Patienten zum Zeitpunkt der Operation an einem IDDM erkrankt und 120 von 208 (58,7%) Patienten hatten einen NIDDM.

Fünf Jahre nach Intervention waren von den IDDM Patienten noch $83 \pm 3\%$ Patienten der RA Gruppe und $78 \pm 7\%$ Patienten der SV Gruppe am Leben. Nach zehn Jahren waren es noch $52 \pm 7\%$ mit RA Graft und $49 \pm 8\%$ mit SV Graft. Nach 13 Jahren waren immer noch $41 \pm 8\%$ der RA Patienten mit IDDM, aber lediglich noch $36 \pm 7\%$ der SV Patienten am Leben. Mit einem p-Wert von 0,8744 ist dieser Unterschied nicht statistisch signifikant.

Fünf Jahre nach der Operation waren von den NIDDM Patienten noch $93\pm 3\%$ Patienten der RA Gruppe und $78\pm 5\%$ Patienten der SV Gruppe am Leben. Nach zehn Jahren waren es dann noch $68\pm 6\%$ mit RA Graft und $64\pm 6\%$ mit SV Graft. Nach 13 Jahren waren immer noch $65\pm 7\%$ der RA Patienten mit NIDDM und $52\pm 6\%$ der SV Patienten am Leben. Mit einem p-Wert von 0,2196 ist dieses Ergebnis nicht als statistisch signifikant zu werten. (Figur 3)

Ungeachtet der Insulinabhängigkeit des Diabetes leben die Patienten, die eine caCABG erhielten, länger als die, die nach konventioneller CABG Technik operiert wurden. Es leben jedoch die NIDDM Patienten länger als die die an einem IDDM leiden. Am längsten scheinen die Patienten zu überleben, die einen NIDDM hatten und eine caCABG erhielten. Diesen Ergebnissen kann jedoch keine statistische Signifikanz zugeordnet werden (s.o.).

Überleben

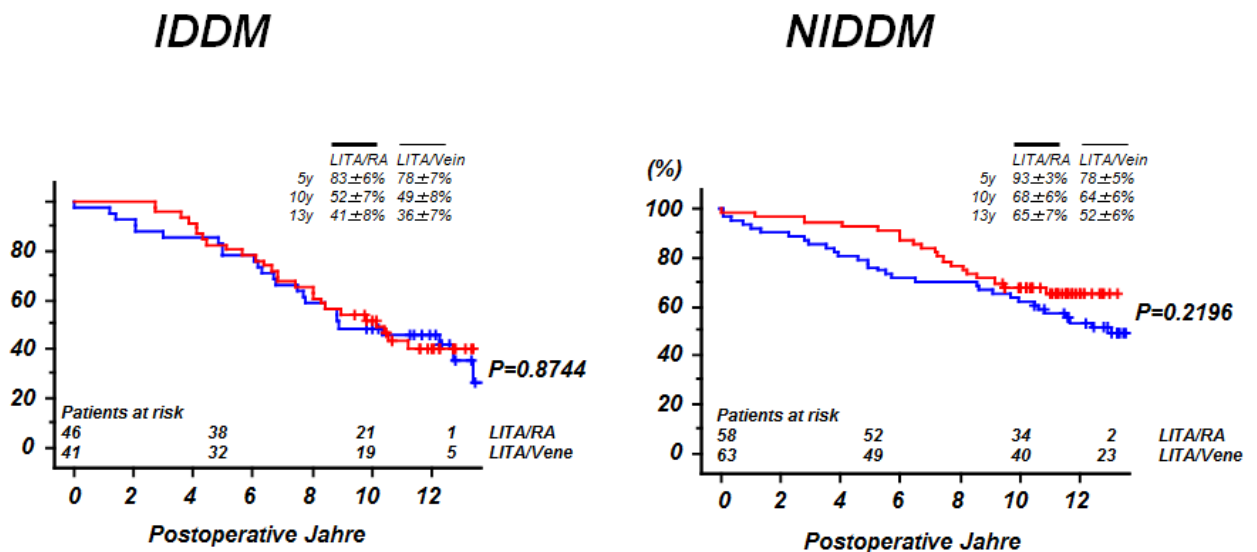


Fig. 3: RA (rot) vs. SV Überlebenszeit (blau) in den Subgruppen IDDM und NIDDM bzgl. aller Todesfälle. Kaplan-Meier. $p(\text{IDDM})=0,8744$ und $p(\text{NIDDM})=0,2196$.

4.2. Freiheit von MAC(C)E

Während der follow-up Zeit wurden in dieser Studie neben der Überlebenszeit auch die postoperativen MACCE (Major Adverse Cardiac an Cerebrovascular Events) dokumentiert. Es wurde also beobachtet, wie lange ein Patient überlebte ohne ein MAC(C)E zu erleiden.

4.2.1. Freiheit von MACE

Zunächst werden nun allein die MACE (Major Adverse Cardiac Events) betrachtet. Hierzu zählte ich, neben Todesfällen mit kardialer Genese, erneute kardiale Interventionen wie Kardioangiographien, Ballondilatationen der Koronararterien, Stentimplantationen, Angina Pectoris Symptome und postoperativ erlittene Myokardinfarkte.

Fünf Jahre nach Intervention hatten $77\pm 4\%$ der RA Gruppe und $70\pm 5\%$ der SV Gruppe noch kein MACE erlitten. Nach zehn Jahren waren immer noch $49\pm 5\%$ Patienten mit RA Graft und $50\pm 5\%$ mit SV Graft am Leben, ohne ein MACE erlitten zu haben. Nach 13 Jahren waren es dann noch $40\pm 6\%$ der RA Patienten und noch $31\pm 6\%$ der SV Patienten. Mit einem p-Wert von 0,6488 ist dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant. (*Figur 4*)

Freiheit von MACE

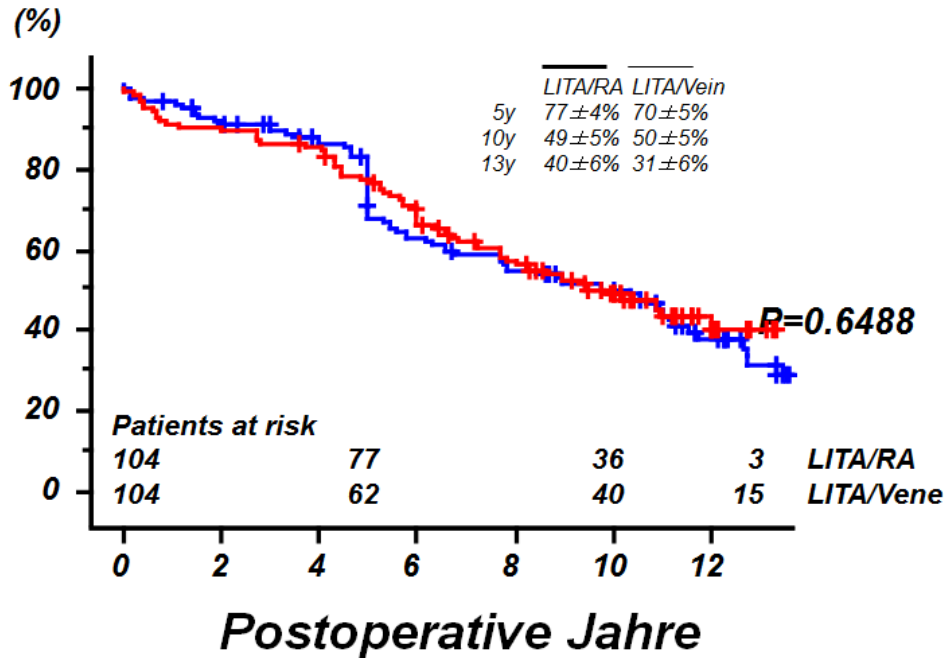


Fig. 4: RA (rot) vs. SV Überlebenszeit (blau) bzgl. Freiheit von MACE. Kaplan-Meier. $p=0,6488$.

Nun werden die 88 Insulinabhängigen Diabetiker (IDDM) getrennt von den nicht-Insulinabhängigen Diabetikern (NIDDM) betrachtet. Fünf Jahre nach Intervention waren von den IDDM Patienten noch $76 \pm 6\%$ Patienten der RA Gruppe und $70 \pm 8\%$ Patienten der SV Gruppe frei von MACE. Nach zehn Jahren waren noch $40 \pm 8\%$ mit RA Graft und $46 \pm 9\%$ mit SV Graft frei von MACE. Nach 13 Jahren waren nur noch $36 \pm 8\%$ der RA Patienten mit IDDM und $26 \pm 11\%$ der SV Patienten am Leben und frei von MACE. Mit einem p-Wert von $0,7852$ konnte dieses Ergebnis nicht als statistisch signifikant gewertet werden.

Bei den 120 Patienten mit NIDDM waren nach fünf postoperativen Jahren noch $79 \pm 6\%$ mit RA Graft und $71 \pm 6\%$ mit SV Graft frei von MACE. Zehn Jahre nach Intervention waren noch $56 \pm 7\%$ Patienten der RA Gruppe und $52 \pm 7\%$ Patienten der SV Gruppe frei von MACE. Nach 13 Jahren waren nur noch $42 \pm 10\%$ der RA Patienten mit IDDM und $31 \pm 7\%$ der SV Patienten am Leben und frei von MACE. Mit einem p-Wert von $0,3740$ konnten die errechneten Unterschiede nicht als statistisch signifikant gewertet werden. (Figur 5)

Freiheit von MACE

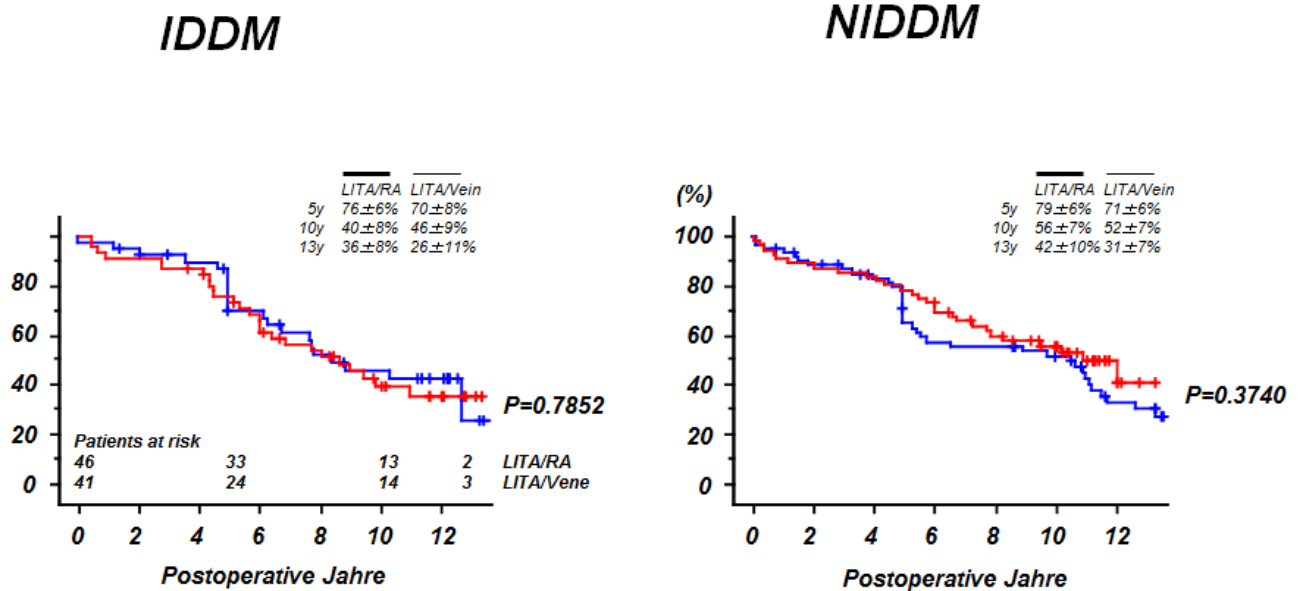


Fig. 5: RA (rot) vs. SV Überlebenszeit (blau) für die Subgruppen IDDM und NIDDM bzgl. Freiheit von MACE. Kaplan-Meier. $p(\text{IDDM})=0,7852$ und $p(\text{NIDDM})=0,3740$.

4.2.2. Freiheit von MACCE

Bei den oben genannten MACE kommen, wenn man nun die MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events) betrachtet, noch die zerebrovaskulären Ereignisse hinzu. Hier hatte ich während der follow-up Zeit alle stattgehabten Insulte dokumentiert und beobachtet, wie lange die Patienten überlebten, ohne ein MACCE zu erleiden.

Betrachtet man alle 208 Patienten dieser Studie, so sind fünf Jahre nach der Operation noch $73 \pm 4\%$ der Patienten mit RA Graft und $62 \pm 5\%$ mit SV Graft am Leben ohne ein MACCE erlitten zu haben. Zehn Jahre nach Intervention waren es noch $38 \pm 5\%$ Patienten der RA Gruppe und $39 \pm 5\%$ Patienten der SV Gruppe. Nach 13 Jahren waren dann noch $21 \pm 6\%$ der RA Patienten und noch $19 \pm 5\%$ der SV Patienten frei von MACCE. Mit einem p-Wert von $0,7546$ ist dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant. (Figur 6)

Freiheit von MACCE

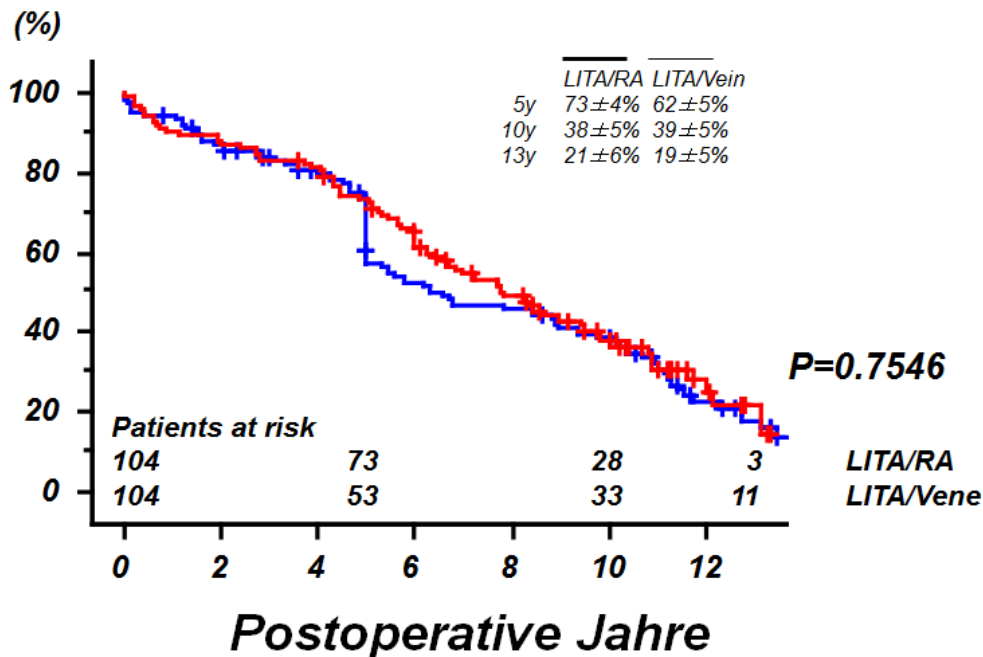


Fig. 6: RA (rot) vs. SV Überlebenszeit (blau) bzgl. Freiheit von MACCE. Kaplan-Meier. $P=0,7546$.

Nun werden die 88 Insulinabhängigen Diabetiker (IDDM) getrennt von den nicht-Insulinabhängigen Diabetikern (NIDDM) betrachtet. Fünf Jahre nach Intervention waren von den IDDM Patienten noch $73\pm 7\%$ Patienten der RA Gruppe und $57\pm 8\%$ Patienten der SV Gruppe frei von MACCE. Nach zehn Jahren waren nur noch $29\pm 8\%$ mit RA Graft und $33\pm 8\%$ mit SV Graft am Leben und frei von MACCE. Nach 13 Jahren waren es dann nur noch $21\pm 7\%$ der RA Patienten mit IDDM und $16\pm 7\%$ der SV Patienten. Mit einem p-Wert von 0,8894 war dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant. (Figur 7)

Fünf Jahre nach Intervention waren von den NIDDM Patienten noch $73\pm 6\%$ Patienten der RA Gruppe und $65\pm 6\%$ Patienten der SV Gruppe frei von MACCE. Nach zehn postoperativen Jahren waren noch $45\pm 7\%$ mit RA Graft und $44\pm 7\%$ mit SV Graft frei von MACCE und am Leben. Nach 13 Jahren waren es noch $17\pm 10\%$ der RA Patienten mit IDDM und $19\pm 6\%$ der SV Patienten. Mit einem p-Wert von 0,6341 konnten die errechneten Unterschiede nicht als statistisch signifikant gewertet werden. (Figur 7)

SV Graft Patienten mit NIDDM lebten länger ohne ein MACCE zu erleiden als IDDM Patienten mit SV Graft ($19\pm 6\%$ vs. $16\pm 7\%$). Mehr RA Graft Patienten überlebten mit IDDM 13 Jahre ohne ein MACCE zu erleiden ($21\pm 7\%$ vs. $17\pm 10\%$). All diese Ergebnisse erreichten allerdings keine statistische Signifikanz.

Freiheit von MACCE

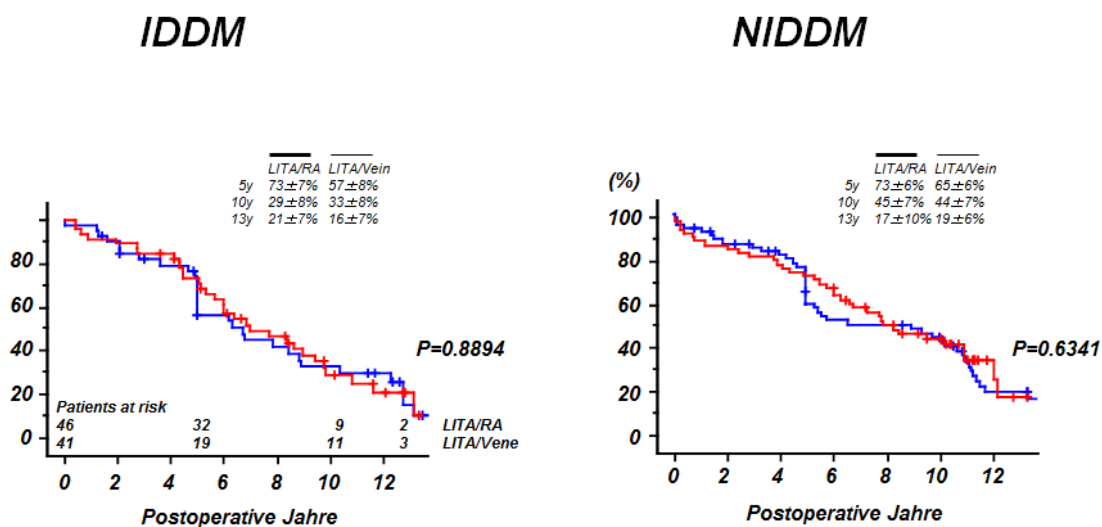


Fig. 7: RA (rot) vs. SV Überlebenszeit (blau) für die Subgruppen IDDM und NIDDM bzgl. Freiheit von MACCE. Kaplan-Meier. $p(\text{IDDM})=0,8894$ und $p(\text{NIDDM})=0,6341$.

4.2.3. Freiheit von Re-Revaskularisation

Zusätzlich zu den MACCE dokumentierte ich während der follow-up Zeit auch die erneuten Revaskularisationen durch CABG-Operation (Re-Revaskularisation). Ich wollte auch hier die Zeit darstellen, die die Patienten ohne einer Re-Revaskularisation bedürftig zu werden, überlebten.

Von den 208 Patienten der Studie überlebten $92\pm 3\%$ der Patienten der RA Gruppe und $95\pm 2\%$ der SV Gruppe fünf Jahre ohne Re-Revaskularisation. Nach zehn postoperativen Jahren waren noch $81\pm 4\%$ mit RA Graft und $94\pm 3\%$ mit SV Graft frei von Re-Revaskularisation. 13 Jahre ohne Re-Revaskularisation überlebten $77\pm 6\%$ der RA Patienten und $83\pm 5\%$ der SV Patienten.

Diese Ergebnisse waren mit einem p-Wert von 0,0805 allerdings nicht statistisch signifikant. Lediglich 5 der beobachteten 208 Patienten (2,4%) benötigten eine erneute CABG Operation. Diese kleine Subgruppe erklärt vielleicht die mangelnde Signifikanz.

Freiheit von Re-Revaskularisation

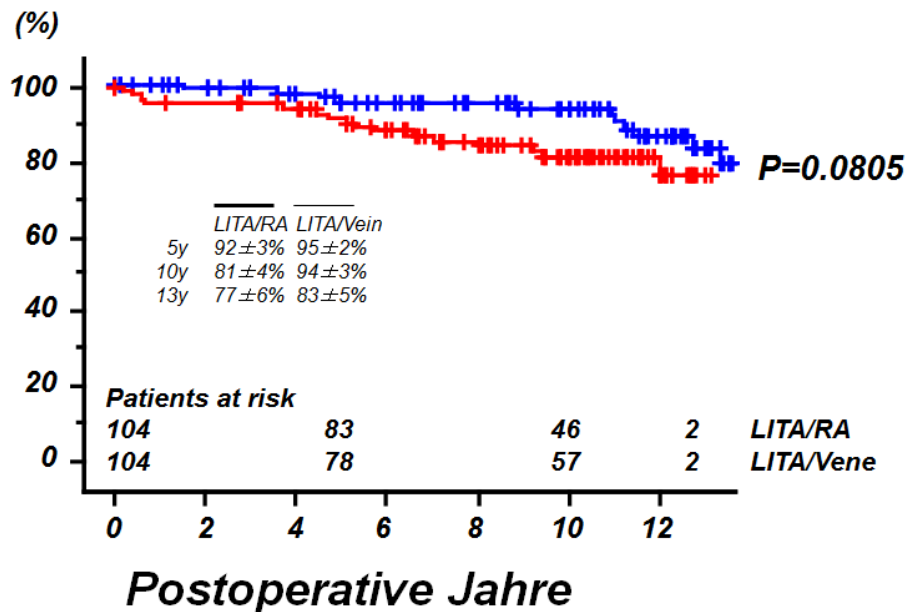


Fig. 8: RA (rot) vs. SV Überlebenszeit (blau) bzgl. Freiheit von Re-Revaskularisation. Kaplan-Meier. $p=0,0805$.

4.3. Cox's proportional hazard model

Unter Zuhilfenahme des mathematischen Regressionsmodells nach Cox wurden die Überlebenszeiten modelliert. Es wurde das Verhalten der Hazardfunktion in Abhängigkeit von verschiedenen patiententypischen Variablen neben der Therapie (CABG) untersucht, um dann den Einfluss dieser Variablen auf die Überlebenszeit einschätzen zu können.

Es wurde versucht zu berechnen, wie wahrscheinlich es ist, dass von allen lebenden Patienten ausgerechnet ein bestimmter Patient überlebt. Es wurde auch dargestellt, ob andere patiententypische Variablen neben der Therapieart (konventionelle CABG vs. caCABG) Einfluss auf die Überlebenszeit hatten. Hierbei wurden alle in 2.5 beschriebenen Variablen in die Analyse eingeschlossen. Es wurde für jede einzelne Variable zunächst die univariate Ratio

bestimmt, um am Ende eine Hazard Ratio (HR) in Bezug auf ein bestimmtes Ereignis berechnen zu können.

Diese Ereignisse waren das Eintreten von Tod durch kardiale oder nicht-kardiale Genese, das Eintreten von MACE, MACCE oder eine erneute CABG-Operation (Re-Revaskularisation).

Ein p-Wert von kleiner als 0,1 wurde bei der univariaten Analyse als statistisch signifikant für das Einbeziehen in die multivariate Analyse des Cox's Hazard Modells für Freiheit von den o.g. Ereignissen definiert. Danach wurde ein p-Wert von kleiner als 0,05 als statistisch signifikant gewertet.

Bei Betrachtung der Todesfälle mit kardialer Ursache ergaben sich bei Anwendung des univariaten Cox Modells mehrere als statistisch signifikant zu bewertende Variablen als Prädiktoren. Es bestätigten sich jedoch nur 2 dieser Variablen im multivariaten Cox Modell als echter Prädiktor für das Eintreten eines Todes mit kardialer Ursache: Eine schlechte Linksventrikuläre Ejektions Fraktion (LVEF) (HR=0.976) und das Alter (HR=1.045) (*siehe Tabelle 4*).

	Tod durch kardiale Ursachen		<i>HR</i>	<i>95% KI</i>
	<i>Uni</i>	<i>multi</i>		
RA-Nutzung	0,1526			
Alter	0,0088	0,0078	1,045	1,012-1,080
LVEF	0,0017	0,0045	0,976	0,960-0,993
Nierenversagen	0,2807			
Insulin	0,0427	0,2646		
SR	0,3742			
PCI	0,6107			
Geschlecht	0,1526			
PAD	0,2836			
CVD	0,3195			
MI	0,0627	0,5465		
Rauchen	0,9801			
Adipositas	0,5046			
Hyperlipidämie	0,0745	0,1850		
Hypertension	0,3473			
OP als Notfall	0,1186			

Tabelle 4: *kardial bedingte Todesfälle.* p-Wert für HR und multivariate Analyse signifikant wenn <0.1.

Bei allen Todesfällen ungeachtet der Ursache bestätigten sich bei Anwendung des multivariaten Cox Modells vier Variablen als echte Prädiktoren für das Eintreten des Todes. Eine schlechte LVEF (HR=0.982), Nierenversagen (HR=0,373), Hyperlipidämie (HR=1,554) und das Alter (HR=1.049) (*siehe Tabelle 5*).

	alle Todesfälle			
	<i>Uni</i>	<i>Multi</i>	<i>HR</i>	<i>95% KI</i>
RA-Nutzung	0,3931			
Alter	0,0020	0,0010	1,049	1,019-1,079
LVEF	0,0075	0,0061	0,982	0,969-0,995
Nierenversagen	0,0052	0,0037	0,373	0,192-0,725
Insulin	0,0187	0,2471		
SR	0,5908			
PCI	0,4086			
Geschlecht	0,3071			
PAD	0,0132	0,2432		
CVD	0,1402			
MI	0,1361			
Rauchen	0,9248			
Adipositas	0,2946			
Hyperlipidämie	0,0131	0,0493	1,554	1,001-2,411
Hypertension	0,5541			
OP als Notfall	0,1361			

Tabelle 5: *alle Todesfälle*. p-Wert für HR und multivariate Analyse signifikant wenn <0.1.

Auch in Bezug auf das Eintreten eines MACE bestätigten sich bei Anwendung des multivariaten Cox Modells zwei Variablen als echte Prädiktoren für deren Eintreten. Nicht-Vorhandensein eines Sinusrhythmus (HR=10,553) und eine lange Zeit an der Herz-Lungen-Maschine (HR=1,011) (*siehe Tabelle 6*).

	MACE (-CAG)		HR	95% KI
	Uni	multi		
RA-Nutzung	0,6503			
Alter	0,0481	0,0726		
LVEF	0,2632			
Nierenversagen	0,9172			
Insulin	0,6836			
SR	0,0017	0,0019	10,553	2,387-46,651
PCI	0,4071			
Geschlecht	0,9468			
PAD	0,2296			
CVD	0,9362			
MI	0,0438	0,1910		
Rauchen	0,9511			
Adipositas	0,9081			
Hyperlipidämie	0,9757			
Hypertension	0,7273			
OP als Notfall	0,8699			
Operationszeit	0,0158	0,2825		
CPB-Zeit	0,0026	0,0187	1,011	1,002-1,020
AXC Zeit	0,0924	0,8181		
IABP Nutzung	0,2798			
EKs	0,4323			

Tabelle 6: MACE. p-Wert für HR und multivariate Analyse signifikant wenn <0.1.

Für das Eintreten eines MACCE bestätigte sich bei Anwendung des multivariaten Cox Modells lediglich ein Nicht-Vorhandensein eines Sinusrhythmus (HR=7.666) als echter Prädiktor (*siehe Tabelle 7*).

	MACCE (-CAG)		HR	95% KI
	<i>Uni</i>	<i>Multi</i>		
RA-Nutzung	0,7555			
Alter	0,1318			
LVEF	0,4136			
Nierenversagen	0,9901			
Insulin	0,5023			
SR	0,0062	0,0051	7,666	1.842-31,896
PCI	0,7845			
Geschlecht	0,6293			
PAD	0,4794			
CVD	0,5484			
MI	0,1945			
Rauchen	0,4896			
Adipositas	0,6204			
Hyperlipidämie	0,7823			
Hypertension	0,5173			
OP als Notfall	0,9687			

Tabelle 7: MACCE. p-Wert für HR und multivariate Analyse signifikant wenn <0.1.

Im multivariaten Cox Modell konnte sich lediglich die perkutane Koronarintervention (PCI) (HR=0,400) als echter Prädiktor für das Nötigwerden einer Re-Revaskularisation bestätigen (*siehe Tabelle 8*).

	Re-Revaskularisation			
	<i>Uni</i>	<i>Multi</i>	<i>HR</i>	<i>95% KI</i>
RA-Nutzung	0,0863	0,1352		
Alter	0,1541			
LVEF	0,5981			
Nierenversagen	0,7012			
Insulin	0,6579			
SR	N.A.			
PCI	0,0107	0,0202	0,400	0,185-0,867
Geschlecht	0,2331			
PAD	0,6096			
CVD	0,3245			
MI	0,3290			
Rauchen	0,4681			
Adipositas	0,7017			
Hyperlipidämie	0,8315			
Hypertension	0,3125			
OP als Notfall	0,4468			

Tabelle 8: Re-Revaskularisation. p-Wert für HR und multivariate Analyse signifikant wenn <0.1.

5. Diskussion

Loop et al (64) und Grondin et al (38) demonstrierten in den 80ern die überlegene Durchgängigkeit und die überlegene Überlebenszeit nach CABG mit der Anastomose LIMA auf LAD. Andere Studien unterstützen diese These weiter (69, 94, 114). Diese Strategie gilt seitdem und bis heute als der Goldstandard bei CABG.

Klinische Erfahrungen im darauffolgenden Jahrzehnt brachten weitere Verbesserungen. So wurde z.B. die Langzeit Überlebenszeit durch Nutzung der RIMA als Zweitkonduit verbessert. Zunächst wurden die Ergebnisse nach CABG mit Nutzung von BIMA (bilateraler Arteria Mammaria Interna) noch kontrovers diskutiert (16, 68, 73, 88, 92, 101). In der Mitte der 2000er wurde dann in Studien mit einem follow-up von bis zu 20 Jahren ein klarer Überlebensvorteil bei Benutzung von BITA im Vergleich zu SITA (single Arteria Mammaria Interna) demonstriert (67). Diese Ergebnisse wurden von vielen Forschern in den darauffolgenden zehn Jahren bestätigt (55, 59, 77).

Trotzdem sind viele Herzchirurgen weiterhin skeptisch, was die Routineanwendung des BIMA-grafting angeht. Dieses Verfahren wurde nur in 4% der Routine-CABG-Operationen 2006 in den USA und in höchstens 10% der Fälle 2008 in Europa genutzt (99, 100).

Eine der größten Sorgen ist eine mögliche tiefe sternale Wundinfektion nach Gewinnung der BIMA sein. Mittlerweile konnte die gefürchtete Hypoperfusion des Sternums durch die skelettierende Gewinnung des Grafts minimiert werden und so auch das Auftreten dieser Komplikation verringert werden (13, 18, 27). In der letzten randomisierten Studie zu diesem Thema wurde allerdings eine sternaler Wundinfektion, die einer Rekonstruktion bedurfte, nach wie vor bei bis zu 1,9% der BIMA-Patienten und bei 0,6 der SIMA-Patienten beobachtet (ca. die Hälfte dieser Patienten litt an Diabetes) (27).

Ein zweiter Punkt, der den Chirurgen Sorge bereitet, ist die begrenzte nutzbare Länge der IMA. Oft reicht bei caCABG mit BIMA die Länge nicht aus, um eine Mehrgefäßkrankheit zu versorgen. Wenn die IMA als freier Graft von der Aorta oder zur RCA benutzt wird, kann dies die zuvor erreichten Vorteile in Bezug auf Überlebenszeit und Langzeitdurchgängigkeit

beeinträchtigen (16, 88, 102). Wenn die RIMA als freier Graft mit der LIMA verbunden wird, können alle Koronargebiete erreicht werden, allerdings wird im Fall eines dilatierten Herzens ein dritter Graft notwendig (19, 103). Auf Grund dessen ist ein Routineeinsatz des BIMA-Verfahrens sehr zeitaufwendig und technisch anspruchsvoll, und wird deshalb nach wie vor nicht als Goldstandard akzeptiert.

Aus diesem Grund kam die RA als wichtige Alternative zur LIMA als Zweitkonduit ins Spiel (4, 5, 21, 29, 75, 108, 113). Die Ergebnisse bezüglich der Graft-Durchgängigkeit in neuen systematischen Reviews und Meta-Analysen unterstützen die Nutzung der RA als besseres Zweitkonduit, auch noch vor Nutzung der SV (10). Dies bestätigten auch Goldman et al (36). Eine laufende randomisierte Studie zeigte ähnliche Durchgängigkeit sowohl bei der RA als auch bei der RIMA bei jüngeren Patienten (unter 70 Jahre alt) bei einem mittleren follow-up von 5,5 Jahren (45).

Von einem rein chirurgischen Standpunkt aus ist die RA ein exzellentes Konduit für CABG. Die RA ist ein arterieller Graft, der an den systemischen Druck gewöhnt ist. Ihr Durchmesser ist leicht größer als der der LIMA und entspricht denen von fast allen Koronararterien (4). Die Qualität der RA Wand, dick und resistent, bietet sehr gute technische Konditionen für koronare und aortale Anastomosen (4). Die Länge der RA, normalerweise über 20 cm, macht es möglich, alle Zielgefäße auf der Herzoberfläche zu erreichen (20, 21).

Das wichtigste Kriterium scheint jedoch die höhere Zufriedenheit der Patienten mit der postoperativen Lebensqualität, auch nach einem langen Zeitraum, nach Gewinnung einer RA im Vergleich zu der Situation nach Gewinnung einer SV zu sein (116).

Mit der T-Graft-Konfiguration können alle Koronargebiete lediglich unter Nutzung von LIMA und RA erreicht werden. Mit Hilfe dieser Strategie kommt Off-pump CABG gänzlich ohne Manipulation der Aorta aus. Dies bringt einen großen Vorteil vor allem für Diabetespatienten mit sich, weil gerade diese Patientengruppe einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle ausgesetzt ist (62, 70). Relevante Spasmen der RA können durch intraluminale Applikation von Papaverin vermischt mit heparinisiertem Blut verhindert werden.

Diabetes Mellitus ist ein in zunehmendem Maße in CABG Patienten gegenwärtiger Risikofaktor. Zwischen 20 und 49% der CABG Patienten leiden an DM (2, 11, 49, 93, 112).

In unserer Institution, dem Universitätskrankenhaus der Universität des Saarlandes, werden 30 % der CABG Operation an Diabetikern vorgenommen.

Patienten mit Diabetes leiden öfter unter einer okklusiven KHK und bei ca. 80% der Diabetes Patienten hängt die Todesursache mit ihrer Atherosklerose zusammen. Diabetes gehört nachweislich zu den Risikofaktoren des Graftversagens und führt damit zu einem reduzierten Langzeitüberleben nach CABG (2, 11, 49). Die Gründe hierfür sind vielfältig. Zu ihnen zählen u.a. hämostatische Aberrationen wie erhöhte Plättchen Aggregation, Plättchen Adhäsion und Thrombogenese, die wahrscheinlich für das verfrühte Graftversagen und die erhöhte myokardialen ischämischen Ereignisse in der postoperativen Phase verantwortlich sind (26).

KHK bei Diabetes Mellitus Patienten geht allgemein mit stärker ausgeprägter, diffuser und distaler KHK einher als bei Patienten, die nicht an DM leiden (42, 56). Historisch gesehen ist allgemein gesagt die CABG bezüglich auf MACCE der PTCA vorzuziehen (6, 34, 54, 104). Allerdings sind sämtliche Revaskularisationsstrategien, auch die CABG, bei Diabetikern weniger effektiv als in der Vergleichsgruppe der Patienten ohne DM (49). Randomisierte Studien haben aber gezeigt, dass bei Patienten mit DM und Mehr-Gefäß-Krankheit CABG eine bessere Alternative ist als PCI (25, 96). Diese Patienten weisen einen höheren Anteil von kompletter Revaskularisation und ein niedrigeres Risiko für erneute Revaskularisation auf. Nach CABG treten weniger Todesfälle mit kardialer Ursache, MI oder interventionsbedürftige Angina Pectoris auf. Bei Diabetes Patienten sind allerdings gegensätzliche Ergebnisse in Bezug auf komplett arterielle Revaskularisation festgehalten worden.

Trotz der vielen Nachteile, die eine Diabeteserkrankung mit sich bringt, konnte für arterielle Konduits bei Diabetikern ein positiver Einfluss nachgewiesen werden. Hirotsu et al. berichtete von einem schlechteren sieben Jahre Überlebensvorteil bei Diabetikern bei ausschließlicher SV-Nutzung, ohne die Verwendung der LIMA (47). In der BARI Studie wurde für DM Patienten ein 83,2% Überleben bei zusätzlicher LIMA Verwendung und ein 54% Überleben bei alleiniger SV Verwendung dokumentiert (2).

Nach Veröffentlichung der Ergebnissen von Lytle et al. (67) und Rankin et al. (77), begann eine Zeitspanne in der viele Studien zum Thema der komplett arteriellen Revaskularisation bei Patienten mit DM veröffentlicht wurden.

Sowohl Sabik et al. als auch Desai et al. identifizierten DM als einen unabhängigen Prädiktor für spät auftretende Okklusion arterieller und venöser Konduiten (29, 86). Die Mehrheit der frühen Studien konnte nicht nachweisen, dass ein Überlebensvorteil bei Nutzung der BIMA für Diabetiker entsteht (48, 70, 73). Allerdings konnten Buxton et al. DM auch nicht als negativen Prädiktor für die IMA Durchgängigkeit identifizieren (15). Eine Subanalyse der BARI Studie zeigte in der Diabetes Subgruppe ähnliche Durchgängigkeitswerte von bis zu vier Jahren von der IMA und SV (91). Einige Studien wiesen bereits vor einigen Jahren darauf hin, dass für Diabetiker ein Überlebensvorteil besteht, wenn sie mit caCABG behandelt werden (30, 56, 61, 109). Auch neue chirurgische Studien berichten von einem Überlebensvorteil für Diabetiker bei Bevorzugung der BIMA gegenüber der SIMA (59, 76, 98). Auf diese Weise hat sich gezeigt, dass Diabetes nicht als Kontraindikation für eine komplett arterielle Revaskularisation gelten sollte, sondern dass ein Diabetiker sogar einen optimalen Kandidaten für dieses Verfahren darstellt.

Die große Sorge der tiefen sternalen Wundinfektion nach Gewinnung der BIMA bei Patienten mit Diabetes könnte mit Nutzung der skelettierenden Graftgewinnung reduziert werden (72, 76). Randomisierte Studien haben bestätigt, dass die Gewinnung der IMA in skelettierter Form mit weniger Hypoperfusion des Sternums verbunden ist, als die als Pedikel gewonnenen Grafts (13, 52). Trotz alledem kann eine sternale Wundinfektion nicht verhindert werden. Besonders Patienten mit besonderen Risikofaktoren wie extremes Übergewicht, weibliches Geschlecht oder schlechte Blutglukosekontrolle, haben diesbezüglich ein erhöhtes Risiko (43, 70, 87). Deshalb stellt die RA eine attraktive Alternative als zweites arterielles Konduit, besonders in dieser Patientengruppe mit erhöhtem Risiko, dar. Trotzdem bleibt der Wert der RA in der CABG bei Diabetikern nach wie vor unsicher.

Ein großer Vorteil der RA ist nicht nur die Reduktion der tiefen sternalen Wundinfektion, sondern auch die Reduktion der Infektion der peripheren Wunden an der Gewinnungsstelle. Wundinfektionen waren ein Problem bei 12-13% der Patienten nach Gewinnung der SV aber lediglich bei 2,5% der Patienten nach Gewinnung der RA (9, 31). Auch erwies sich DM als ein signifikanter Risikofaktor für Komplikationen der Beinwunde nach Saphenektomie (7).

Die RA von Patienten mit DM weist eine beeinträchtigte endotheliale Funktion und intensivere Kontraktionen unter Einfluss von Vasokonstriktoren auf (23, 117). Allerdings zeigen die klinischen Ergebnisse nach CABG mit RA gegensätzliche Ergebnisse. Eine multizentrische randomisierte Studie ergab, dass bei Diabetikern Okklusionen des Bypasses öfter in der SV und seltener in der RA vorkamen. Allerdings ist die follow-up Zeit noch nicht lang genug, um eindeutige Aussagen zu treffen (95). Buxton et al. und Schwann et al. hingegen berichteten, dass eine Kombination von IMA und RA mit einer längeren Überlebenszeit einhergeht, als die Kombination von IMA und SV. Allerdings wird dieser Unterschied insignifikant bei Anwendung der Propensity Score-Matching (PSM) Analyse (17, 89).

Der größte Nachteil der Buxton und Schwann Studien ist die große Variabilität im Studiendesign. In der Buxton Studie wurden zwei zusätzliche arterielle Konduiten bei fast zwei Drittel der Venen-Patienten benutzt und ein dritter arterieller Konduit (IMA oder RA) wurde bei fast allen Patienten der komplett arteriell versorgten Patienten benutzt (17). Auch in der Schwann Studie kamen zusätzliche Venen Grafts in der Gruppe der komplett arteriell versorgten Patienten zum Einsatz (89). In unserer Studie hingegen war die Nutzung des Graftmaterials zwischen den Gruppen klar getrennt. Wurden zusätzlich zur RA venöse Grafts verwendet führte das zum Ausschluss aus der Studie. Beide Studien weisen ein follow-up von ca. 12 Jahren auf. In meiner Studie kommen ich auf ein etwas längeres follow-up von bis zu 13 Jahren. Die von der Buxton Gruppe durchgeführte Propensity Score-Matching Analyse und die gematchten Patienten der Schwann Gruppe zeigten lediglich tendenziell bessere Langzeitergebnisse für die IMA/RA-Strategie. Der Unterschied war bei Anwendung der Propensity Score-Matching (PSM) Analyse nicht signifikant.

Das Ziel von vielen Analysen großer Datenmengen ist es, kausale Zusammenhänge zwischen den Wirkungen von unterschiedlichen Behandlungsmethoden oder Interventionen darzustellen, z.B. um evtl. unterschiedliche Wirkungen zweier zur Verfügung stehender Behandlungsoptionen nachzuweisen. Ein Problem bei der Nutzung großer Datenmengen ist, dass sie fast immer beobachtete Daten und nicht experimentellen Daten sind. Das bedeutet, dass die Daten nicht auf Informationen einer vorsichtigen geplanten randomisierten Studie basieren, sondern auf in der täglichen medizinischen Praxis beobachteten Informationen. Dies kann aber auch durchaus als Vorteil eingestuft werden, weil diese Daten realistischer den

medizinischen Alltag darstellen. Um nun diese beobachteten Datengruppen zu zuteilen und diese vergleichbar zu machen, kann das PSM verwendet werden. (83)

Auch in meiner Studie habe ich auf das PSM zurückgegriffen um die beiden Patientengruppen so vergleichbar wie möglich zu gestalten.

In der statistischen Analyse von beobachteten Daten dient das PSM dazu, den Effekt einer Therapie oder anderen Intervention zu messen. Dies geschieht unter Berücksichtigung der Kovariablen, die Einfluss auf den Erhalt einer bestimmten Therapie oder Intervention haben. PSM versucht den „BIAS“ zu reduzieren, wenn man lediglich nach ‚Therapie erhalten‘ - oder ‚nicht erhalten‘ sortierte Gruppen miteinander vergleicht (89). Dieser mögliche BIAS kann entstehen, wenn die Unterschiede der Gruppen nicht unbedingt nur durch das Ergebnis der Therapie entstehen. In Beobachtungsstudien können die Gruppen was relevante Charakteristika anbelangt so erheblich voneinander abweichen, dass diese nicht mehr direkt miteinander vergleichbar sind (80). Hier können auch Kriterien, durch welche Testobjekte überhaupt einer entsprechenden Therapiegruppe zugeführt wurden, einen entscheidenden Einfluss haben.

In randomisierten Studien erlaubt es die Randomisierung, Ergebnisse einer Therapie ohne BIAS darzustellen. Hier sind oft zwei Gruppen direkt miteinander vergleichbar. Kovariaten werden in den entsprechenden Gruppen durch Randomisierung ausbalanciert. Leider trifft dies bei Beobachtungsstudien wie dieser nicht zu, und es ist nicht möglich, die Zuführung zu einer bestimmten Therapie zu randomisieren. Ein direkter Vergleich zweier Behandlungsgruppen ist meist irreführend, da sich die Patienten der verschiedenen Gruppen meist stark voneinander unterscheiden (80). Das Matching versucht die Randomisation zu imitieren, indem es Gruppen bildet, die in allen beobachteten Kovariablen miteinander vergleichbar sind.

PSM versucht alle möglichen Unterschiede, die zwei zu vergleichende Gruppen haben können, zu kontrollieren und sie dadurch vergleichbarer zu machen. Durch Pair-Matching kann eine unverfälschte Einschätzung des Behandlungserfolges getroffen werden (81, 82). Matching ist eine Methode, mit der eine Vergleichsgruppe geschaffen werden kann, in der die Verteilung der Kovariaten möglichst ähnlich zu der Verteilung der Kovariaten in der zu untersuchenden Gruppe ist. Das Matching wird anhand des Propensity Scores (PS)

vorgenommen. Hierbei wurden in unserer Studie immer je ein Patient der Gruppe V einem Patienten der Gruppe A mit möglichst ähnlichem PS zugeordnet. Der Propensity Score ist ein natürlicher Balancing Score und repräsentiert die Wahrscheinlichkeit eines Patienten anhand von einem definierten Kontingent an Kovariaten einer bestimmten Therapiegruppe zugeordnet zu werden (81).

Zu den Nachteilen eines Matching gehört allerdings immer, dass man an der Stelle nur aussagen kann, dass die Unterschiede nicht auf eine Selektion von beobachtbaren Faktoren zurückgehen. Unterschiede zwischen den beiden Patienten, die nicht beobachtbar sind, können immer noch bewirken, dass sich ihre Ergebnisse nach Intervention unterscheiden. Wenn jedoch genügend Variablen enthalten sind, die in einem systematischen Zusammenhang mit den nicht beobachtbaren Variablen der Ergebnisse stehen, kann es doch gelingen, dass die beiden gematchten Patienten in Bezug auf ihre nicht beobachtbaren Variablen vergleichbar werden. Deshalb habe ich mich auf Grund der vielen Vorteile und der mit PSM geschaffenen guten Vergleichbarkeit für das Propensity Score Matching-Verfahren entschieden.

In vielen Studien, so auch in der aktuellen Studie, liegt das Hauptaugenmerk auf der Überlebenszeit. Das ist die Zeit zwischen Behandlung und Eintreten eines zu untersuchenden Ereignisses. Es ist üblich, dass am Ende der Beobachtungszeit bzw. des Follow-Up einige der Patienten noch am Leben sind, bzw. das zu untersuchende Ereignis noch nicht eingetreten ist. Die Überlebenszeit dieser Patienten ist also am Ende der Studie weiterhin unbekannt. Außerdem sind Daten, was Überlebenszeit angeht, selten normal verteilt. (24)

In vielen medizinischen Studien ist der Todeszeitpunkt als Endpunkt einer Studie festgelegt. In der aktuellen Studie wurden zusätzlich zum Tod noch MACCE als Endpunkte untersucht. Ich habe also die Überlebenszeit bis Eintritt des Todes dargestellt, aber auch die Überlebenszeit frei von MACCE. Ich wollten herausfinden, wie groß die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten ist, von Beobachtungsbeginn zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Zukunft zu überleben.

Mit der Kaplan-Meier Methode kann für jedes Zeitintervall die Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten berechnet werden (24). Ein Vorteil dieser Methode ist, dass die Beobachtungsintervalle nicht fest vorgegeben sind, sondern die Ereignisse, sprich das

Eintreten eines festgelegten Ereignisses, das Beobachtungsintervall bestimmen. Diese Überlebenszeiten lassen sich mit der Kaplan-Meier Grafik bildlich darstellen.

In der aktuellen Studie wollte ich hauptsächlich herausfinden, ob die rein arterielle Revaskularisation (caCABG) Patienten mit DM einen Überlebensvorteil bringt, sprich die Zugehörigkeit zur RA Gruppe ein positiver Prädiktor für ein längeres Überleben ist. Neben der Wahl des Grafttyps unterlagen die beiden Behandlungsgruppen aber auch noch anderen Faktoren, die potentiellen Einfluss auf das Überleben oder das Eintreten von MACCE-Eeignisse haben könnten. Um diese potentiellen Einflüsse multivariater Faktoren darzustellen, habe ich mich für das Proportional Hazards Model nach Cox (CPHM) entschieden.

CPHM ist ein Regressionsmodell, welches die Relation zwischen Eintreten eines bestimmten Ereignisses und festgelegten Kovariaten darstellt (14). Sie dient der Untersuchung des Verhaltens der Hazard Ratio (HR) in Abhängigkeit von den Kovariaten. Aus der HR lässt sich die Wahrscheinlichkeit dafür ermitteln, dass zu einem festen Zeitpunkt ein bestimmtes Ereignis (beispielsweise Tod eines Patienten) eintritt (14). Ich wollte also mit der Nutzung des CPHM herausfinden, ob die Nutzung der RA als Graft bei CABG oder andere Faktoren einen Einfluss auf das Eintreten bestimmter Ereignisse wie Tod oder MACCE hatten. Mit der Bestimmung der entsprechenden P-Werte wurde die statistische Signifikanz der Ergebnisse überprüft.

Es stehen zwar parametrische Verfahren zu Verfügung, die informativer sind als das CPHM, aber diese sind nur anwendbar bei spezifizierbarer Überlebenszeitverteilung (14). Die Überlebenszeiten in der aktuellen Studie folgen keiner Normalverteilung. Folglich erschien das CPHM auf Grund seiner Flexibilität (14) als das hier beste multivariate Analyseverfahren. Außerdem gehört dieses Verfahren zu den am meisten verwendeten multivariaten Analyseverfahren (14) und kann somit eine gute Vergleichbarkeit auch zu existierenden Studien herstellen.

Die Ergebnisse unserer Studie konnten die Ergebnisse der immer größer werdenden Menge der Studien, die den Überlebensvorteil nach komplett arterieller Revaskularisation auch für die Subgruppe der Patienten mit DM darstellen, nicht untermauern.

Die Ergebnisse unserer aktuellen Studie zeigen primär, dass komplett arterielle Revaskularisation unter alleiniger Nutzung von IMA und RA nicht mit signifikant besserer Überlebenszeit und längerer Freiheit von MACE/MACCE, im Vergleich zum klassischen Verfahren, verbunden ist. Beide Verfahren hatten vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf Überlebenszeit und Zeit frei von MACE und MACCE Ereignissen. Unsere Ergebnisse bestätigen allerdings die Sicherheit der caCABG mit Nutzung der RA als Graft.

Da sich unsere Studie über einen langen Zeitraum spannte, konnte ein Selektions-BIAS nicht ausgeschlossen werden. Deshalb wandte ich zur Kompensation dessen das PSM an. Das Ergebnis bleibt auch bei Analyse durch Propensity Score-Matching unverändert bestehen.

Im Einzelnen hat die Wahl des Operationsverfahrens in unserer Studie keinen Einfluss sowohl auf die Überlebenszeit der Patienten, als auch auf die postoperativ erlittenen MI, postoperative Angina Pectoris, die Anzahl der postoperativen PCI, PTCA, die operative Re-Revaskularisationen und die postoperativ erlittenen Insulte.

Wie schon Schwann et al. (89) bemerkte, ist der fehlende Vorteil in Bezug auf die Überlebenszeit bei DM Patienten nach caCABG mit RA, überraschend. Besonders wenn man bedenkt, dass eine große Anzahl von Studien die überlegene Durchgängigkeit der RA-Grafts gegenüber der SV-Grafts und ein besseres klinisches Ergebnis in der allgemeinen CABG-Population hervorheben (29, 75, 102, 112). Als Ausnahme fiel schon Schwann et Al (89) besonders die Studie von Khot et Al auf (57). Hier wird eine signifikant schlechtere Lebensdauer der RA Konduits beschrieben.

Wenn man also die Ergebnisse von Schwann et al. (89) und die unserer aktuellen Studie betrachtet, scheint es, als ob trotz der ermutigenden Langzeitergebnisse bei caCABG in der normalen CABG Population, eine caCABG mit RA als Konduit bei Diabetikern lediglich mit einem dem klassischen Verfahren ebenbürtigen Ergebnis verbunden ist. Es wäre dann also zu erwarten, dass das Langzeitüberleben der beiden Verfahren vergleichbar ist.

Man geht davon aus, dass die Lebensdauer der arteriellen Grafts denen der Lebensdauer der SV-Grafts überlegen ist (10). Wenn dies auch auf DM Patienten zutrifft, müssten also andere Faktoren dafür verantwortlich sein, dass in unsere Studie die Ergebnisse der RA Gruppe für Diabetiker lediglich denen der Vene Gruppe entsprechen. Hierzu könnte man u.a.

systemische, metabolische, inflammatorische und hämostatische Störungen gepaart mit endothelialen Abnormalitäten zählen (89).

Alserius et al. berichtet, dass im Gegensatz zur frühen Mortalität die späte Mortalität nach CABG vor allem durch die kardiovaskulären Risikofaktoren des Patienten beeinflusst werden (8). Ich wollte aber vor allem untersuchen, ob die caCABG mit Nutzung der RA einen positiven Einfluss auf die Patienten mit DM hatte. Ich nahm dazu eine multivariate Analyse mit dem Proportional Hazards Model nach Cox (CPHM) vor. Die Nutzung von IMA und RA erwies sich nach Anwendung des CPHM nicht als ein schützender Faktor gegenüber MACE/MACCE und Tod.

In meiner Studie konnte ich mit Hilfe des CPHM aber verschiedene andere Faktoren als Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse nach stattgehabter CABG identifizieren. Für das Eintreten des Todes konnten eine schlechte LVEF ($p=0,006$, $HR=0,982$), Nierenversagen ($p=0,004$, $HR=0,373$), Hyperlipidämie ($p=0,049$, $HR=1,554$) und das Alter ($p=0,001$, $HR=1,049$) als Prädiktoren identifiziert werden. Als Prädiktor für das Eintreten eines MACE-Ereignis wurde das Nicht-Vorhandensein eines Sinusrhythmus ($p=0,002$, $HR=10,553$) und eine lange Zeit an der Herz-Lungen-Maschine ($p=0,019$, $HR=1,011$) bestimmt. Für das Eintreten eines MACCE-Ereignisses wurde ein Nicht-Vorhandensein eines Sinusrhythmus ($p=0,005$, $HR=7,666$) als echter Prädiktor identifiziert.

All diese Faktoren gehören zu den bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren und zeigen, dass auch unsere Studienpopulation dabei keine Ausnahme bildet.

Unsere Ergebnisse dokumentieren zwar keine statistisch signifikanten Vorteile der caCABG mit RA gegenüber dem konventionellen Verfahren, sie zeigen aber tendenziell längere Überlebenszeiten und längere Zeiten frei von MACE und MACCE für die Patienten der RA Gruppe. Ich hatte zwar bereits eine follow-up Zeit von 13 Jahren, es ist aber nicht auszuschließen, dass dieser Unterschied mit längerer Beobachtungszeit statistisch noch signifikant werden kann.

5.1. Einschränkungen

Eine Stärke unserer Studie war definitiv das gute Follow-Up, trotzdem müssen einige Limitationen der aktuellen Studie benannt werden.

Erstens handelt es sich bei dieser Studie nicht um eine randomisierte, sondern um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Die genutzten anspruchsvollen statistischen Techniken können zwar die Heterogenität der Gruppen kompensieren, dennoch könnte es durch das Nichteinbeziehen von Variablen in die Datenbank zu versteckten Verzerrungen kommen. Tatsächlich war die Venen-Gruppe mit mehr Blutverlust, Transfusionen und längerem Aufenthalt auf der Intensivstation gekennzeichnet. Die Wahl des Konduittypen war nicht strikt geregelt, so dass eventuell eine Auswahl-Verzerrung existiert. Eine absolute Differenz zwischen den beiden Studiengruppen, die nicht durch statistische Methoden kompensiert werden konnte, war die proximale Anastomosestelle. Manipulationen an der Aorta könnten ein negativer Risikofaktor für MACCE in der Venen-Gruppe sein.

Auch war die Freiheit von Rerevascularisation in beiden Gruppen ähnlich. Alle fünf Patienten, die sich eine Reoperation unterziehen mussten, gehörten zur Arterien-Gruppe. In der Venen-Gruppe wurde eine deutlich schlechtere Freiheit vom Todesfall jeglicher Ursache beobachtet. Dies könnte bedeuten, dass sich potenzielle Kandidaten für Reoperationen unter diesen während des follow-up bereits verstorbenen Patienten befanden.

In unserer Datenbank war der Schweregrad des DM (i.e. glykolysiertes Hämoglobin) nicht vermerkt, und die postoperative Blutglukosekontrolle kann evtl. von Patient zu Patient stark variieren. Außerdem hatte diese Subgruppe keine ausreichende Gruppenstärke (n=41 gegenüber n=46). Weitere Analysen mit größeren Studiengruppen, detaillierteren Informationen und strikter Blutglukosekontrolle sind evtl. nötig, um unsere Ergebnisse besser bewerten zu können.

Ein Problem war vielleicht auch, dass der DM vieler Patienten erst nach Revaskularisationsoperation diagnostiziert worden ist. Diese Patienten waren von unserer Studie ausgeschlossen.

5.2. Fazit

Komplett arterielle Revaskularisation allein mit der LIMA und der RA als T-Graft kann in Bezug auf Überlebenszeit und Freiheit von MACE/MACCE bei Patienten mit DM und Drei-Gefäß-Krankheit unabhängig von der Insulinabhängigkeit als ebenso sicher wie die konventionelle Revaskularisation bewertet werden. Auch sind die Langzeitergebnisse, bezüglich Überlebenszeit, MACE und MACCE vergleichbar. Dies gilt auch für IDDM und NIDDM. Die komplett arterielle Revaskularisation allein mit der LIMA und der RA als T-Graft ist also eine gute Alternative zur klassischen CABG. Diese Information könnte eventuell die Entscheidungsfindung in Bezug auf die Konduitenwahl und die Anastomosenkonfiguration bei CABG für Patienten mit DM vereinfachen.

6. Literaturverzeichnis

1. Anonymous (2007) The Final 10-Year Follow-Up Results From the BARI Randomized Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 49:1600-1606
2. Anonymous (2000) Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *Journal of the American College of Cardiology* 35:1122-1129
3. Anonymous (1983) Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 68:939-950
4. Acar C, Jebara VA, Portoghese M, Beyssen B, Pagny JY, Grare P, Chachques JC, Fabiani J, Deloche A, Guermontprez JL, Carpentier AF (1992) Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting. *The Annals of Thoracic Surgery* 54:652-660
5. Affonso da Costa FD, Affonso da Costa I, Poffo R, Abuchaim D, Gaspar R, Garcia L, Faraco DL (1996) Myocardial revascularization with the radial artery: a clinical and angiographic study. *The Annals of Thoracic Surgery* 62:475-480
6. Alberti KGMM and Zimmet PZ (1998) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine* 15:539-553
7. Allen KB, Heimansohn DA, Robison RJ, Schier JJ, Griffith GL, Fitzgerald EB, Isch JH, Abraham S, Shaar CJ (2000) Risk factors for leg wound complications following endoscopic versus traditional saphenous vein harvesting. *Heart Surgery Forum* 3:325-330
8. Alserius T, Hammar N, Nordqvist T, Ivert T (2009) Improved survival after coronary artery bypass grafting has not influenced the mortality disadvantage in patients with diabetes mellitus. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 138:1115-1122
9. Athanasiou T, Aziz O, Skapinakis P, Perunovic B, Hart J, Crossman M, Gorgoulis V, Glenville B, Casula R (2003) Leg wound infection after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis comparing minimally invasive versus conventional vein harvesting. *The Annals of Thoracic Surgery* 76:2141-2146
10. Athanasiou T, Saso S, Rao C, Vecht J, Grapsa J, Dunning J, Lemma M, Casula R (2011) Radial artery versus saphenous vein conduits for coronary artery bypass surgery: forty years of competition — which conduit offers better patency? A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 40:208-220
11. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM, Nelson CL, DeLong ER, Reves JG, Smith PK, Anderson RD, Jones RH, Mark DB, Califf RM (1997) Relationship Between Diabetes Mellitus and Long-term Survival After Coronary Bypass and Angioplasty. *Circulation* 96:2551-2556

12. Berry C, Tardif J, Bourassa MG (2007) Coronary Heart Disease in Patients With Diabetes: Part II: Recent Advances in Coronary Revascularization. *Journal of the American College of Cardiology* 49:643-656
13. Boodhwani M, Lam BK, Nathan HJ, Mesana TG, Ruel M, Zeng W, Sellke FW, Rubens FD (2006) Skeletonized Internal Thoracic Artery Harvest Reduces Pain and Dysesthesia and Improves Sternal Perfusion After Coronary Artery Bypass Surgery: A Randomized, Double-Blind, Within-Patient Comparison. *Circulation* 114:766-773
14. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG (2003) Survival Analysis Part II: Multivariate data analysis - an introduction to concepts and methods. *British Journal of Cancer* 89:431-436
15. Buxton BF, Durairaj M, Hare DL, Gordon I, Moten S, Orford V, Seevanayagam S (2005) Do Angiographic Results From Symptom-Directed Studies Reflect True Graft Patency? *The Annals of Thoracic Surgery* 80:896-901
16. Buxton BF, Ruengsakulrach P, Fuller J, Rosalion A, Reid CM, Tatoulis J (2000) The right internal thoracic artery graft — benefits of grafting the left coronary system and native vessels with a high grade stenosis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 18:255-261
17. Buxton BF, Shi WF, Galvin SD, Fuller J, Hayward P.A. (2012) Total arterial coronary artery bypass grafting in patients with diabetes: an 8-year experience. *Internal Medicine Journal* 42:9-35
18. Calafiore AM, Vitolla G, Iaco AL, Fino C, Di Giammarco G, Marchesani F, Teodori G, D'Addario G, Mazzei V (1999) Bilateral internal mammary artery grafting: midterm results of pedicled versus skeletonized conduits. *The Annals of Thoracic Surgery* 67:1637-1642
19. Calafiore AM, Contini M, Vitolla G, Di Mauro M, Mazzei V, Teodori G, Di Giammarco G (2000) Bilateral internal thoracic artery grafting: Long-term clinical and angiographic results of in situ versus Y grafts. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 120:990-998
20. Carpentier A (1975) Discussion of Geha AS, Krone RJ, McCormick JR, Baue AE. Selection of coronary bypass: anatomic, physiological, and angiographic considerations of vein and mammary artery grafts. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 70:414-431
21. Carpentier A, Guermontprez JL, Deloche A, Frechette C, DuBost C (1973) The Aorta-to-Coronary Radial Artery Bypass Graft: A Technique Avoiding Pathological Changes in Grafts. *The Annals of Thoracic Surgery* 16:111-121
22. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH (2002) Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 40:418-423

23. Choudhary BP, Antoniades C, Brading AF, Galione A, Channon K, Taggart DP (2007) Diabetes Mellitus as a Predictor for Radial Artery Vasoreactivity in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Journal of the American College of Cardiology* 50:1047-1053
24. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG (2003) Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses. *British Journal of Cancer* 89:232-238
25. Daemen J and Serruys PW (2005) Optimal revascularization strategies for multivessel coronary artery disease. *Current Opinions in Cardiology* 79:1570-1576
26. Davi G, Catalan I, Averna M (1990) Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 322:1769-1774
27. De Paulis R, de Notaris S, Scaffa R, Nardella S, Zeitani J, Del Giudice C, Penta De Peppo A, Tomai F, Chiariello L (2005) The effect of bilateral internal thoracic artery harvesting on superficial and deep sternal infection: The role of skeletonization. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 129:536-543
28. Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, Fremes SE (2005) A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. *ACC Current Journal Review* 14:49
29. Desai ND, Naylor CD, Kiss A, Cohen EA, Feder-Elituv R, Miwa S, Radhakrishnan S, Dubbin J, Schwartz L, Fremes SE, for the Radial Artery Patency Study Investigators (2007) Impact of Patient and Target-Vessel Characteristics on Arterial and Venous Bypass Graft Patency: Insight From a Randomized Trial. *Circulation* 115:684-691
30. Detre KM, Guo P, Holubkov R, Califf RM, Sopko G, Bach R, Brooks MM, Bourassa MG, Shemin RJ, Rosen AD, Krone RJ, Frye RL, Feit F (1999) Coronary Revascularization in Diabetic Patients : A Comparison of the Randomized and Observational Components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 99:633-640
31. Dick F, Hristic A, Roost-Krähenbühl E, Aymard T, Weber A, Tevæarai HT, Carrel TP (2011) Persistent sensitivity disorders at the radial artery and saphenous vein graft harvest sites: a neglected side effect of coronary artery bypass grafting procedures. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 40:221-226
32. Favaloro RG (1968) Saphenous Vein Autograft Replacement of Severe Segmental Coronary Artery Occlusion: Operative Technique. *The Annals of Thoracic Surgery* 5:334-339
33. FitzGibbon GM, Leach AJ, Kafka HP, Keon WJ (1991) Coronary bypass graft fate: Long-term angiographic study. *Journal of the American College of Cardiology* 17:1075-1080
34. Flaherty JD and Davidson CJ (2005) Diabetes and Coronary Revascularization. *ACC Current Journal Review* 14:34

35. Francis Cook E and Goldman L (1989) Performance of tests of significance based on stratification by a multivariate confounder score or by a propensity score. *Journal of clinical epidemiology* 42:317-324
36. Goldman S, Sethi GK, Holman W, Thai H, McFalls E, Ward HB, Kelly RF, Rhenman B, Tobler GH, Bakaeen FG, Huh J, Soltero E, Moursi M, Haime M, Crittenden M, Kasirajan V, Ratliff M, Pett S, Irimpen A, Gunnar W, Thomas D, Femes S, Moritz T, Reda D, Harrison L, Wagner TH, Wang Y, Planting L, Miller M, Rodriguez Y, Juneman E, Morrison D, Pierce MK, Kreamer S, Shih M, Lee K (2011) Radial Artery Grafts vs Saphenous Vein Grafts in Coronary Artery Bypass Surgery. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 305:167-174
37. González Santos JM, López Rodríguez J, Dalmau Sorlí MJ (2005) Arterial Grafts in Coronary Surgery. Treatment for Everyone? *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 58:1207-1223
38. Grondin CM, Campeau L, Lespérance J, Enjalbert M, Bourassa MG (1984) Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. *Circulation* 70:208-212
39. Grondin C (1986) Graft disease in patients with coronary bypass grafting. Why does it start? Where do we stop? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 92:323-329
40. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Sowers JR (1999) Diabetes and Cardiovascular Disease : A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 100:1134-1146
41. Grüntzig A (1978) TRANSLUMINAL DILATATION OF CORONARY-ARTERY STENOSIS. *The Lancet* 311:263
42. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M (1998) Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 339:229-234
43. Halkos ME, Thourani VH, Lattouf OM, Kilgo P, Guyton RA, Puskas JD (2008) Preoperative hemoglobin a1c predicts sternal wound infection after coronary artery bypass surgery with bilateral versus single internal thoracic artery grafts. *Innovations (Phila)* 3:131-138
44. Hauner H, Prof, Landgraf R, Prof, Hoffmann R, Prof, Schwarz, Peter, E.H., Prof, Siegel, Erhard, G., Dr., Siegel E, Prof, Schnellbacher E, Maier B, Dipl.-Psych., Tschöpe D, Prof, Diehm C, Prof, Lawall H, Dr., Wolf G, Prof, Hammes H, Prof, Ziegler D, Prof, Danne T, Prof, Neu A, Prof, Holl R, Prof, Matthias Grabert (2012) *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2012*.
45. Hayward PAR, Gordon IR, Hare DL, Matalanis G, Horrigan ML, Rosalio A, Buxton BF (2010) Comparable patencies of the radial artery and right internal thoracic artery or saphenous vein beyond 5 years: Results from the Radial Artery Patency and Clinical Outcomes trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 139:60-67

46. Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ, Nanchahal K, Sculpher MJ, Buxton MJ, Hampton JR (1998) Long-term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary-artery bypass grafting. *The Lancet* 352:1419-1425
47. Hirotsu T, Kameda T, Kumamoto T, Shirota S, Yamano M (1999) Effects of coronary artery bypass grafting using internal mammary arteries for diabetic patients. *Journal of the American College of Cardiology* 34:532-538
48. Hirotsu T, Nakamichi T, Munakata M, Takeuchi S (2003) Risks and benefits of bilateral internal thoracic artery grafting in diabetic patients. *The Annals of Thoracic Surgery* 76:2017-2022
49. Hueb W, Gersh BJ, Costa F, Lopes N, Soares PR, Dutra P, Jatene F, Pereira AC, Góis AFT, Oliveira SA, Ramires JAF (2007) Impact of Diabetes on Five-Year Outcomes of Patients With Multivessel Coronary Artery Disease. *The Annals of Thoracic Surgery* 83:93-99
50. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, Favarrato D, Rocha ASC, Hueb AC, Ramires JAF (2010) Ten-Year Follow-Up Survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation* 122:949-957
51. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar LAM, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JAF (2004) The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: One-year results. *Journal of the American College of Cardiology* 43:1743-1751
52. Kamiya H, Akhyari P, Martens A, Karck M, Haverich A, Lichtenberg A (2008) Sternal microcirculation after skeletonized versus pedicled harvesting of the internal thoracic artery: A randomized study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 135:32-37
53. Kannel W and McGee D (1979) Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 59:8-13
54. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, Baumbach A, Angelini G, de Belder A, Oldroyd KG, Flather M, Roughton M, Nihoyannopoulos P, Bagger JP, Morgan K, Beatt KJ (2010) Randomized Comparison of Percutaneous Coronary Intervention With Coronary Artery Bypass Grafting in Diabetic Patients: 1-Year Results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 55:432-440
55. Kelly R, Buth KJ, Légaré J (2012) Bilateral internal thoracic artery grafting is superior to other forms of multiple arterial grafting in providing survival benefit after coronary bypass surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 144:1408-1415
56. Kereiakes DJ, Cutlip DE, Applegate RJ, Wang J, Yaqub M, Sood P, Su X, Su G, Farhat N, Rizvi A, Simonton CA, Sudhir K, Stone GW (2010) Outcomes in Diabetic and Nondiabetic Patients Treated With Everolimus- or Paclitaxel-Eluting Stents: Results From the SPIRIT IV Clinical Trial (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus

- Eluting Coronary Stent System). *Journal of the American College of Cardiology* 56:2084-2089
57. Khot UN, Friedman DT, Pettersson G, Smedira NG, Li J, Ellis SG (2004) Radial Artery Bypass Grafts Have an Increased Occurrence of Angiographically Severe Stenosis and Occlusion Compared With Left Internal Mammary Arteries and Saphenous Vein Grafts. *Circulation* 109:2086-2091
 58. King III SB, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS (2000) Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *Journal of the American College of Cardiology* 35:1116-1121
 59. Kurlansky PA, Traad EA, Dorman MJ, Galbut DL, Zucker M, Ebra G (2010) Thirty-Year Follow-Up Defines Survival Benefit for Second Internal Mammary Artery in Propensity-Matched Groups. *The Annals of Thoracic Surgery* 90:101-108
 60. Kutty RS and Nair SK (2012) Surgery for coronary artery disease. *Surgery (Oxford)* 30:32-38
 61. Lev-Ran O, Braunstein R, Neshet N, Ben-Gal Y, Bolotin G, Uretzky G (2004) Bilateral versus single internal thoracic artery grafting in oral-treated diabetic subsets: comparative seven-year outcome analysis. *The Annals of Thoracic Surgery* 77:2039-2045
 62. Lev-Ran O, Braunstein R, Sharony R, Kramer A, Paz Y, Mohr R, Uretzky G (2005) No-touch aorta off-pump coronary surgery: The effect on stroke. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 129:307-313
 63. Lev-Ran O, Mohr R, Amir K, Matsa M, Neshet N, Locker C, Uretzky G (2003) Bilateral internal thoracic artery grafting in Insulin-Treated diabetics: should it be avoided? *The Annals of Thoracic Surgery* 75:1872-1877
 64. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LAR, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC, Proudfit WL (1986) Influence of the Internal-Mammary-Artery Graft on 10-Year Survival and Other Cardiac Events. *N Engl J Med* 314:1-6
 65. Lytle BW (2004) Prolonging Patency — Choosing Coronary Bypass Grafts. *N Engl J Med* 351:2262-2264
 66. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, Houghtaling PL, Arnold JH, Akhrass R, McCarthy PM, Cosgrove DM (1999) Two internal thoracic artery grafts are better than one. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 117:855-872
 67. Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF, Houghtaling P, Loop FD, Cosgrove DM (2004) The Effect of Bilateral Internal Thoracic Artery Grafting on Survival During 20 Postoperative Years. *The Annals of Thoracic Surgery* 78:2005-2014
 68. Lytle BW, Cosgrove DM, Saltus GL, Taylor PC, Loop FD (1983) Multivessel Coronary Revascularization Without Saphenous Vein: Long-term Results of Bilateral Internal Mammary Artery Grafting. *The Annals of Thoracic Surgery* 36:540-547

69. Lytle B, Loop F, Cosgrove D, Ratliff N, Easley K, Taylor P (1985) Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 89:248-258
70. Matsa M, Paz Y, Gurevitch J, Shapira I, Kramer A, Pevny D, Mohr R (2001) Bilateral skeletonized internal thoracic artery grafts in patients with diabetes mellitus. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 121:668-674
71. Murphy E, Rahimtoola S, Grüntzig A (1978) TRANSLUMINAL DILATATION FOR CORONARY-ARTERY STENOSIS. *The Lancet* 311:1093
72. Peterson MD, Borger MA, Rao V, Peniston CM, Feindel CM (2003) Skeletonization of bilateral internal thoracic artery grafts lowers the risk of sternal infection in patients with diabetes. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 126:1314-1319
73. Pick MD AW, Orszulak MD TA, Anderson RN BJ, Schaff MD HV (1997) Single Versus Bilateral Internal Mammary Artery Grafts: 10-Year Outcome Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery* 64:599-605
74. Possati G, Gaudino M, Alessandrini F, Luciani N, Glieca F, Trani C, Cellini C, Canosa C, Sciascio GD (1998) MIDTERM CLINICAL AND ANGIOGRAPHIC RESULTS OF RADIAL ARTERY GRAFTS USED FOR MYOCARDIAL REVASCULARIZATION. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 116:1015-1021
75. Possati G, Gaudino M, Prati F, Alessandrini F, Trani C, Glieca F, Mazzari MA, Luciani N, Schiavoni G (2003) Long-Term Results of the Radial Artery Used for Myocardial Revascularization. *Circulation* 108:1350-1354
76. Puskas JD, Sadiq A, Vassiliades TA, Kilgo PD, Lattouf OM (2012) Bilateral Internal Thoracic Artery Grafting Is Associated With Significantly Improved Long-Term Survival, Even Among Diabetic Patients. *The Annals of Thoracic Surgery* 94:710-716
77. Rankin JS, Tuttle RH, Wechsler AS, Teichmann TL, Glower DD, Califf RM (2007) Techniques and Benefits of Multiple Internal Mammary Artery Bypass at 20 Years of Follow-Up. *The Annals of Thoracic Surgery* 83:1008-1015
78. Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, Meisinger C (2009) Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study. *Diabetic Medicine* 26:1212-1219
79. Robert Koch Institut d (2009) Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«.
80. ROSENBAUM PR and RUBIN DB (1984) Reducing Bias in Observational Studies Using Subclassification on the Propensity Score. *Journal of the American Statistical Association* 79:516-524
81. ROSENBAUM PR and RUBIN DB (1983) The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 70:41-55

82. ROSENBAUM PR and RUBIN DB (1983) The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 70:41-55
83. Rubin DB (1997) Estimating Causal Effects from Large Data Sets Using Propensity Scores. *Annals of Internal Medicine* 127:757-763
84. RUBIN DB (1997) Estimating Causal Effects from Large Data Sets Using Propensity Scores. *Annals of Internal Medicine* 127:757-763
85. Sabik III JF, Blackstone EH, Gillinov AM, Banbury MK, Smedira NG, Lytle BW (2006) Influence of patient characteristics and arterial grafts on freedom from coronary reoperation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 131:90-98
86. Sabik III JF, Lytle BW, Blackstone EH, Houghtaling PL, Cosgrove DM (2005) Comparison of Saphenous Vein and Internal Thoracic Artery Graft Patency by Coronary System. *The Annals of Thoracic Surgery* 79:544-551
87. Savage EB, Grab JD, O'Brien SM, Ali A, Okum EJ, Perez-Tamayo RA, Eiferman DS, Peterson ED, Edwards FH, Higgins RSD (2007) Use of Both Internal Thoracic Arteries in Diabetic Patients Increases Deep Sternal Wound Infection. *The Annals of Thoracic Surgery* 83:1002-1006
88. Schmidt MD SE, Jones MD P, James W., Thornby PhD JI, Miller III P, Charles C., Beall Jr M, Arthur C. (1997) Improved Survival With Multiple Left-Sided Bilateral Internal Thoracic Artery Grafts. *The Annals of Thoracic Surgery* 64:9-15
89. Schwann TA, Zacharias A, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH (2008) Does radial use as a second arterial conduit for coronary artery bypass grafting improve long-term outcomes in diabetics? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 33:914-923
90. Schwartz L, Kip KE, Frye RL, Alderman EL, Schaff HV, Detre KM (2003) Coronary bypass graft patency in patients with diabetes in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *ACC Current Journal Review* 12:96
91. Schwartz L, Kip KE, Frye RL, Alderman EL, Schaff HV, Detre KM (2002) Coronary Bypass Graft Patency in Patients With Diabetes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 106:2652-2658
92. Sergeant P, Blackstone E, Meyns B, K.U. Leuven Coronary Surgery Program (1997) Validation and interdependence with patient-variables of the influence of procedural variables on early and late survival after CABG. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 12:1-19
93. Shapira OM, Xu A, Aldea GS, Vita JA, Shemin RJ, Keaney JF (1999) Enhanced Nitric Oxide-Mediated Vascular Relaxation in Radial Artery Compared With Internal Mammary Artery or Saphenous Vein. *Circulation* 100:II-322-II-327
94. Singh R, Sosa J, Green G (1983) Long-term fate of the internal mammary artery and saphenous vein grafts. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 86:359-363

95. Singh SK, Desai ND, Petroff SD, Deb S, Cohen EA, Radhakrishnan S, Schwartz L, Dubbin J, Fremes SE, for the Radial Artery Patency Study Investigators (2008) The Impact of Diabetic Status on Coronary Artery Bypass Graft Patency: Insights From the Radial Artery Patency Study. *Circulation* 118:S222-S225
96. Smith SC,jr., Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes DJ, Kern MJ (2001) ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 103:3019-3041
97. Smith SC, Faxon D, Cascio W, Schaff H, Gardner T, Jacobs A, Nissen S, Stouffer R (2002) Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease. *Circulation* 105:e165-e169
98. Stevens LM, Carrier M, Perrault LP, Hébert Y, Cartier R, Bouchard D, Fortier A, Pellerin M (2005) Influence of diabetes and bilateral internal thoracic artery grafts on long-term outcome for multivessel coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 27:281-288
99. Tabata M, Grab JD, Khalpey Z, Edwards FH, O'Brien SM, Cohn LH, Bolman RM (2009) Prevalence and Variability of Internal Mammary Artery Graft Use in Contemporary Multivessel Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Analysis of the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Circulation* 120:935-940
100. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Nugara F, Yu L, Campbell H, Flather M, on behalf of the ART Investigators (2010) Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *European heart journal* 31:2470-2481
101. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG (2001) Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *The Lancet* 358:870-875
102. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA (2004) Patencies of 2,127 arterial to coronary conduits over 15 years. *The Annals of Thoracic Surgery* 77:93-101
103. Tector AJ, McDonald ML, Kress DC, Downey FX, Schmahl TM (2001) Purely internal thoracic artery grafts: outcomes. *The Annals of Thoracic Surgery* 72:450-455
104. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators (1996) Comparison of Coronary Bypass Surgery with Angioplasty in Patients with Multivessel Disease. *N Engl J Med* 335:217-225
105. The RITA investigators (1993) Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *The Lancet* 341:573-580

106. Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SSP, Craver JM, Jones EL, Guyton RA (1999) Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *The Annals of Thoracic Surgery* 67:1045-1052
107. van Domburg RT, Foley DP, de Feyter PJ, van der Giessen W, van den Brand MJB, Serruys PW (2001) Long-term clinical outcome after coronary balloon angioplasty. Identification of a population at low risk of recurrent events during 17 years of follow-up. *European heart journal* 22:934-941
108. Verma S, Szmitko PE, Weisel RD, Bonneau D, Latter D, Errett L, LeClerc Y, Fremes SE (2004) Should Radial Arteries Be Used Routinely for Coronary Artery Bypass Grafting? *Circulation* 110:e40-e46
109. Wendler O, Hennen B, Markwirth T, Nikoloudakis N, Graeter T, Schäfers H- (2001) Complete Arterial Revascularization in the Diabetic Patient - Early Postoperative Results. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 49:5-9
110. Whang W and Bigger Jr. JT (2000) Diabetes and outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with severe left ventricular dysfunction: results from The CABG Patch Trial database. *Journal of the American College of Cardiology* 36:1166-1172
111. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H (2004) Global Prevalence of Diabetes. *Diabetes care* 27:1047-1053
112. Zacharias A, Habib RH, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A (2004) Improved Survival With Radial Artery Versus Vein Conduits in Coronary Bypass Surgery With Left Internal Thoracic Artery to Left Anterior Descending Artery Grafting. *Circulation* 109:1489-1496
113. Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH (2009) Late Results of Conventional Versus All-Arterial Revascularization Based on Internal Thoracic and Radial Artery Grafting. *The Annals of Thoracic Surgery* 87:19-26.e2
114. Zeff RH, Kongtahworn C, Iannone LA, Gordon DF, Brown TM, Phillips SJ, Skinner JR, Spector M (1988) Internal Mammary Artery versus Saphenous Vein Graft to the Left Anterior Descending Coronary Artery: Prospective Randomized Study with 10-Year Follow-up. *The Annals of Thoracic Surgery* 45:533-536
115. Zhang F, Yang Y, Hu D, Lei H, Wang Y Option for diabetic patients with multi-vessel coronary disease: Percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG): A meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*
116. Zhu YY, Hayward PAR, Hadinata IE, Matalanis G, Buxton BF, Stewart AG, Hare DL (2013) Long-term impact of radial artery harvest on forearm function and symptoms: A comparison with leg vein. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 145:412-419
117. Zou L, Chen X, Chen W, Li L, Huang F, Xiang F, Chen X (2013) Comparative study on the histomorphology and molecular biology of radial artery conduits in patients with

diabetes mellitus who underwent coronary bypass surgery. *Diabetes and Vascular Disease Research* 10:208-215

7. Anhang

a) Untersuchte Variablen

Geburtsdatum	Venen
Sex	Gesamtanschlüsse
Gender	LAD
Rhythmus	D1
SR	D2
X-KHK	RIM
Hauptstammstenose	PLA1
LVEF	PLA2
NE-pAVK	RCX
pAVK	RPLA
NE-cerebrale AVK	RIVP
cAVK	
NE-Niere	
RF	
NE-Diabetes	
Insulin	
Z.n. PTCA	
PCI	
Myokardinfarkt	
präOP	
MI	
Raucher	
Smoking	
Adipositas	
Obese	
Hyperlipid_mie	
HLP	
Hypertonus	
HAT	
Dringlichkeit	
Urgent	
Gruppe	
Gruppe2	
Alter	
Besondere Diagnosen	
OP-Datum	
Operation	
OP-Zeit	
Bypasszeit	
Aortenabklemmzeit	
Kardioplegie	
Blood CP	
LIMA	
RIMA	
Radialis	

b) Fragebogen:**TELEFON-FRAGEBOGEN – DOKTORARBEIT****Pair-Nummer:****Patienten-Nummer:****Telefonnummer:****Hausarzt:****NAME:****ALTER:****GESCHLECHT:****DIABETESTYP:****WIE EINGESTELLT:****Kardiale Ereignisse (wann, wo, warum, wie oft?)****TOD: Datum:****Ursache:****ANGINA PECTORIS:****KORONARANGIO:****PTCA/STENT:****MYOKARDINFARKT:****ACB-OP (REVASC.):****SCHLAGANFALL:**