

**Einfluss einer dualen  
Plättchen-Aggregationshemmung auf den  
Verlauf nach Bypass-Operation bei Betroffenen  
mit chronisch verschlossenen Koronargefäßen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Lisa Anna-Maria Petry**

aus Koblenz

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Wilhelm Röll
2. Gutachter: PD Dr. Stefan Kreyer

Tag der Mündlichen Prüfung: 08.04.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Farhad Bakhtiary

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	5
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	7
1.1	Fragestellung	9
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	10
2.1	Literaturrecherche	10
2.2	Patientenauswahl	10
2.3	Datenerhebung	12
2.3.1	Basisdaten	12
2.3.2	Entlassmedikation	14
2.3.3	Koronarangiographie	15
2.3.4	SYNTAX Score	16
2.3.5	STS-Score	16
2.4	Propensity Score Matching	17
2.5	Follow-Up	18
2.5.1	Rahmenbedingungen	18
2.5.2	Fragebogen	18
2.6	Statistische Auswertung	20
2.6.1	Datenmanagement	20
2.6.2	Patientenkollektiv vor und nach Propensity Score Matching	20
2.6.3	Statistische Tests	23
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	24
3.1	Follow-Up Antwortrate	24
3.2	Luftnot	25
3.3	Angina Pectoris	26
3.4	Entlassmedikation	27
3.5	Blutungsrisiko	28
3.6	Stationäre Aufnahme kardialer Genese	29
3.7	Myokardischämie	30
3.8	Koronarangiographie	31

3.9	Stent-Implantation	32
3.10	Lebensqualität	33
3.11	Gesamtüberleben	34
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>35</b>
4.1	Vergleichbarkeit der Gruppen	35
4.2	Ergebnisinterpretation	38
4.2.1	Entlassmedikation	38
4.2.2	Aktuelle Symptomatik und Lebensqualität	39
4.2.3	Krankenhaus-assoziierte Parameter	40
4.2.4	Gesamtüberleben	42
4.3	Stärken und Limitationen	44
4.4	Ausblick	46
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>48</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>49</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>50</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>51</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>58</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
ACS	akutes Koronarsyndrom
AP	Angina Pectoris
AT <sub>1</sub> -Rezeptorantagonist	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist
CABG	coronary artery bypass grafting
cAVK	cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CCS	Canadian Cardiovascular Society
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CTO	chronic total occlusion
DACAB	Different Antiplatelet Therapy Strategy After Coronary Artery Bypass Graft Surgery
DAPT	duale antithrombozytäre Therapie
DM	Diabetes Mellitus
ESC	European Society of Cardiology
KHK	koronare Herzkrankheit
LAD	left anterior descending artery (Synonym: RIVA)
LCA	left coronary artery
LIMA	left internal mammary artery
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	major adverse cardiovascular event

NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OPCAB	off-pump coronary artery bypass
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane koronare Intervention
RCA	right coronary artery
RCX	Ramus circumflexus
RD	Ramus diagonalis
RIVA	Ramus interventricularis anterior (Synonym: LAD)
RIVP	Ramus interventricularis posterior
RMD	Ramus marginalis dexter
RMS	Ramus marginalis sinister
RR	relatives Risiko
STS	Society of Thoracic Surgeons
SYNTAX	synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and coronary artery bypass surgery
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
Z.n.	Zustand nach

## 1. Einleitung

Die Antikoagulation mit einer DAPT bestehend aus einer dauerhaften Aspirin-Gabe und Clopidogrel über sechs Monate ist bei Patientinnen und Patienten mit stabiler KHK, notwendiger PCI sowie Stent-Implantation ein fest etabliertes Therapieregime. Laut der 2017 publizierten ESC Leitlinie zur DAPT bei Patientinnen und Patienten mit KHK hat dieses Verfahren sogar den klaren Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad A (Valgimigli et al., 2018). Anders hingegen ist nach ACS mit damit einhergehender PCI die Standardtherapie eine dauerhafte Aspirin-Gabe plus die Gabe eines potenten Plättchenhemmers (Ticagrelor oder Prasugrel) über zwölf Monate (Neumann et al., 2018).

Grundsätzlich muss in diesem Zusammenhang immer zwischen zwei potenziell auftretenden Komplikationsrisiken differenziert werden: Direkt nach der PCI besteht tendenziell ein erhöhtes Ischämierisiko, im Verlauf steht das erhöhte Risiko für Blutungskomplikationen im Vordergrund (Neumann et al., 2018). Durch das Vorhandensein aktuell fünf verschiedener P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren, zunehmender wissenschaftlicher Erkenntnisse sowie der Weiterentwicklung der Stenttechnologie sind Änderungen aktueller Therapieregime auch in Zukunft zu erwarten, vor allem in Bezug auf die Kombination verschiedener Medikamentenklassen sowie die benötigte Dauer einer DAPT (Angiolillo et al., 2017).

Trotz seines festen Stellenwerts in der Therapie der KHK gibt es auch in der Herzmedizin Bereiche, wo die Gabe einer DAPT kontrovers diskutiert wird. Abzuwägen ist dabei auf der einen Seite der mögliche Vorteil von geringeren Rethrombosen sowie auf der anderen Seite der Nachteil potenziell häufiger auftretender Blutungen. So ist die Behandlungsstrategie in Bezug auf eine Antikoagulation für Patientinnen und Patienten nach Bypass-Operation nicht ganz so klar definiert, insbesondere in Bezug auf einen potenziellen Beginn nach einer Bypass-Operation und die Dauer der DAPT. Folgendes Zitat aus den ESC Leitlinien 2017 veranschaulicht diese Tatsache: "There are several gaps in the evidence that pertain to the use of DAPT in cardiac surgery. Clear gaps in evidence related to DAPT in cardiac surgery patients include the question of whether DAPT should be started after CABG in patients with stable CAD. Also, the exact timing of

post-operative DAPT restart remains unclear, and it remains uncertain for how long the post-operative DAPT should last” (Valgimigli et al., 2018). Die DACAB Studie konnte zeigen, dass die 1-Jahres-Bypass-Offenheitsrate bei einer DAPT mit Aspirin und Ticagrelor größer war als bei alleiniger Aspirin Therapie (Zhao et al., 2018), wobei der Effekt bei dem fehlenden intraoperativen Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine noch ausgeprägter war (Zhu et al., 2020). Gleichzeitig empfiehlt die NVL bei Patientinnen und Patienten mit stabiler KHK nach elektiver aortokoronarer Bypass-Operation eine alleinige Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin in der Dosierung 100 mg am Tag (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2023). Diese Empfehlung basierte auf der Abwägung eines erhöhten Blutungsrisikos und dem unsicheren Nutzen einer DAPT (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2023). Lawton et al. (2022) beschreiben, dass eine DAPT nach Bypass-Operation die Bypass-Offenheitsrate bei venösen Grafts erhöht, vor allem bei Patientinnen und Patienten mit höherem SYNTAX Score und bei der OPCAB Methode – gleichzeitig gibt es bislang wenig Evidenz für einen prolongierten Einsatz einer DAPT in der sekundären Prävention bei Erkrankten mit voriger Bypass-Operation.

Generell muss auch bedacht werden, dass nach erfolgter PCI beziehungsweise Bypass-Operation zwei verschiedene Pathomechanismen zugrunde liegen: bei ersterem die Verhinderung einer Stentthrombose und bei zweiterem die Verhinderung eines Verschlusses des Bypass-Gefäßes (Lawton et al., 2022).

Noch komplizierter wird diese Fragestellung, wenn man bestimmte Patientensubpopulationen betrachtet wie beispielsweise jene mit CTO. Eine CTO ist definiert als ein Verschluss eines Koronargefäßes ohne antegraden Fluss mit einer Dauer von mehr als drei Monaten (Mashayekhi et al., 2021). Abzugrenzen hiervon sind „funktionelle Verschlüsse“, die noch einen residuellen Fluss aufweisen (Mashayekhi et al., 2021). Gleichzeitig wird eine CTO bei ca. 30 % aller Patientinnen und Patienten mit KHK in Koronarangiographien detektiert (Aziz und Ramsdale, 2005), sodass diese Patientengruppe einen nicht zu verachtenden Anteil - sprich fast ein Drittel - ausmacht.

Die Rate an kompletten Myokardrevaskularisationen bei vorhandener CTO ist deutlich höher bei Bypass-Operation im Gegensatz zur PCI und wird in der Literatur mit 66,9 % mit Bypass vs. 52,8 % mit PCI beschrieben (Mashayekhi et al., 2021). Gleichzeitig ist eine komplette Myokardrevaskularisation mit einem verbesserten Langzeitüberleben assoziiert, manche Studien beziffern die komplette Myokardrevaskularisation mit einer 29-prozentigen Reduktion der Gesamtmortalität (Mashayekhi et al., 2021).

Nichtsdestotrotz gibt es selbst bei der vorteilhafteren Methode der Bypass-Operation immer eine Unsicherheit bezüglich der Operationsplanung und dem tatsächlichen intraoperativen Befund (Gestrich et al., 2020).

Patientinnen und Patienten mit CTO könnten aufgrund komplexer Koronarstenosen und häufig gebildeter Kollateralen von einer postoperativen DAPT profitieren. Ein denkbarer Grund hierfür ist, dass nach einer Myokardrevaskularisation durch mögliche Flussumkehrungen es insbesondere in der Nähe von CTOs zu Thrombusbildung und erneuten Verschlüssen kommen könnte und eine DAPT deshalb sinnvoll scheint.

### 1.1 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es deshalb zu untersuchen, ob Patientinnen und Patienten, die eine Bypass-Operation brauchten und mindestens eine CTO hatten, von einer postoperativen DAPT im Gegensatz zu einer alleinigen Aspirin Therapie profitieren können. Bislang gibt es zu diesem Patientenkollektiv und der genannten Fragestellung noch keine klare Datenlage, was das postoperative Vorgehen betrifft. Dabei soll nicht, wie manchmal schon bei Betroffenen mit notwendiger Bypass-Operation - allerdings ohne CTO - in der Literatur beschrieben, als primärer Endpunkt die Bypass-Offenheitsrate, die 30-Tage Mortalität oder ein kurzer Zeitraum von 30 Tagen bis 12 Monaten betrachtet werden (Levine et al., 2016). Vielmehr sollen folgende Punkte untersucht werden: das Langzeitüberleben, die aktuelle Symptomatik, eine erneute Hospitalisierung aufgrund kardialer Probleme, ein stattgehabter Myokardinfarkt, eine benötigte Koronarangiographie mit möglicher Stent-Implantation, das Auftreten von Blutungen, die Gabe von Erythrozytenkonzentraten sowie die empfundene postoperative Lebensqualität.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Literaturrecherche

Bereits im Vorfeld der Arbeit und währenddessen wurden elektronische Datenbanken, insbesondere PubMed® und Google Scholar mit verschiedenen Stichwörtern wie „CTO“, „DAPT vs. Aspirin“, „CABG“, „Bypass-Operation“ und Kombinationen derer durchsucht, um den aktuellen Stand der Forschung zu erfassen. Auch wurden aktuelle Leitlinien zu chronischer KHK, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und DAPT durchgearbeitet.

### 2.2 Patientenauswahl

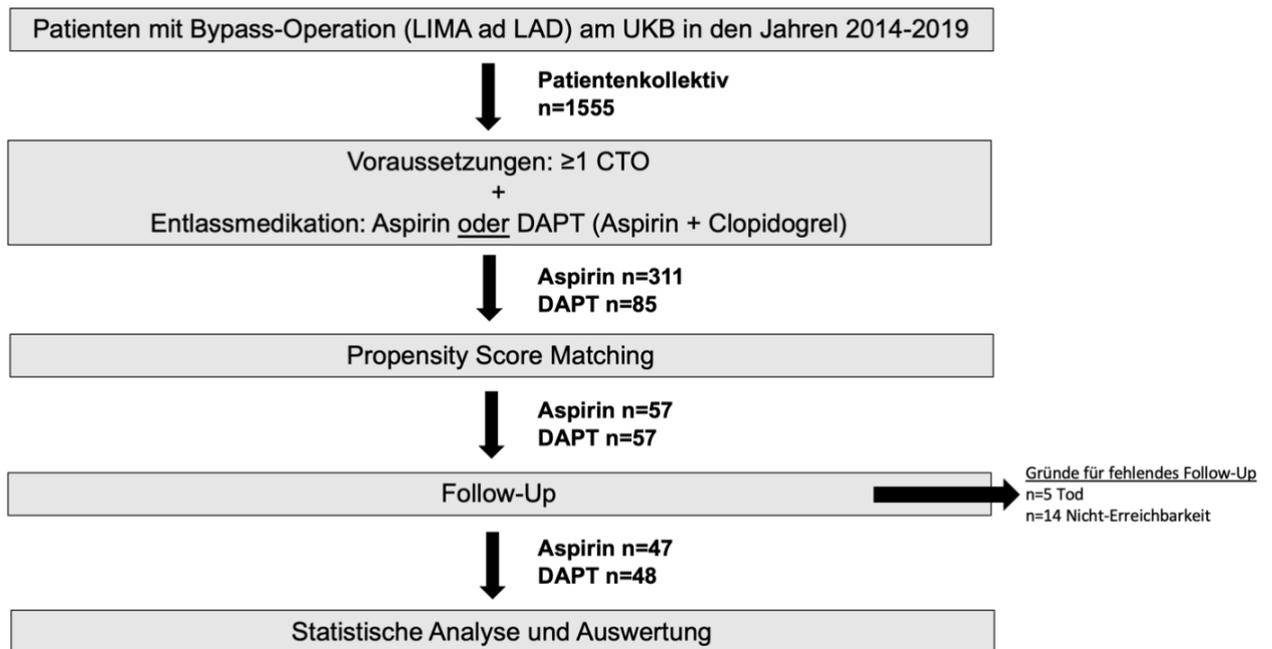
Aus allen Patientinnen und Patienten, die zwischen 2014 und 2019 eine isolierte Bypass-Operation am Universitätsklinikum Bonn erhielten wurden durch Sichtung der Befunde diejenigen mit einbezogen, bei denen die A. thoracica interna als Bypass-Gefäß für die LAD (LIMA ad LAD) verwendet wurde. Daraus ergab sich ein Patientenkollektiv mit 1555 Betroffenen. Als weiteres Einschlusskriterium galt die Verschreibung von entweder Aspirin (100 mg/Tag) oder eine DAPT mit Aspirin (100 mg/Tag) und Clopidogrel (75 mg/Tag) in der Entlassmedikation.

Anschließend wurde für oben genanntes Patientenkollektiv die präoperative Koronarangiographie ausgewertet in Hinblick auf eine CTO des Hauptstamms, der LCA, des RCX (inklusive RMS), des LAD (inklusive RD) oder der RCA (inklusive RIVP und RMD).

Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer Notfall-Bypass-Operation, ein zeitgleich durchgeführter zweiter Eingriff wie Klappenersatz, Katheterablation, Vorhofohrverschluss sowie der fehlende intraoperative Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine.

Unter Anwendung oben genannter Kriterien ergaben sich 85 Erkrankte mit DAPT und 311 Erkrankte mit Aspirin Therapie. Aus diesen zwei Gruppen wurden mittels Propensity Score Matching in Bezug auf verschiedene Parameter Paare gebildet. Es ergaben sich dadurch zwei Gruppen mit je 57 Betroffenen. Diese wurden alle mittels eines für diese Arbeit angefertigten Fragebogens nachverfolgt. Insgesamt ergaben sich so zwei Gruppen mit 47 (Aspirin-Gruppe) beziehungsweise 48 (DAPT-Gruppe) Personen mit komplett ausgefülltem Follow-Up.

Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig und ein Rücktritt aus der Studie war zu jedem Zeitpunkt ohne persönliche Nachteile und ohne Angabe von Gründen möglich. Das Vorhaben wurde im Vorfeld vom Promotionsausschuss sowie der Ethik-Kommission (Lfd. Nr. 099/20) der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn freigegeben. Abbildung 1 zeigt einen Überblick über das vereinfachte Vorgehen der Arbeit.



**Abb. 1: Vereinfachtes Vorgehen der Arbeit**

Obiges Flussdiagramm zeigt das vereinfachte schrittweise Vorgehen dieser Studie.

## 2.3 Datenerhebung

Für die Erhebung der Stichprobe wurde auf die Datenbank des Universitätsklinikums Bonn zurückgegriffen und diese erweitert: das Softwaresystem ORBIS (Dedalus Health Care Systems Group) für die Patientendaten und Medikation sowie das herzchirurgische Krankenhausinformationssystem QIMS THG Modul (terraconnect GmbH&Co. KG) für den prä-, intra- und postoperativen Verlauf. Neben bestimmten Basisdaten (Kapitel 2.3.1) wurde die Entlassmedikation dokumentiert (Kapitel 2.3.2), die präoperativen Koronarangiographien in Hinblick auf eine CTO ausgewertet (Kapitel 2.3.3), der SYNTAX Score I und II (Kapitel 2.3.4) sowie der STS-Score (Kapitel 2.3.5) berechnet.

### 2.3.1 Basisdaten

Zu den dokumentierten Basisdaten (siehe Tabelle 1) gehörten Alter bei Operation, Operationsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI und Kreatinin-Clearance.

Darüber hinaus wurden binär bestimmte gesundheitsbezogene Kriterien herangezogen. Dokumentiert wurde das Vorhandensein der kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Nikotinabusus und Diabetes Mellitus Typ II (Arastéh et al., 2018). Weitere aufgenommene Parameter waren pAVK, cAVK, Z.n. Apoplex und COPD. Kardial relevante dokumentierte Parameter waren die Fragen nach einer Hauptstammstenose, einem vorangegangenen ST-Hebungsinfarkt, ob ein Stent in einem Koronargefäß eingebracht wurde und die präoperative Evaluation der linksventrikulären Ejektionsfraktion in Prozent. Als Cut-Off-Wert wurden hier 30 % genutzt, entsprechend dem Schweregrad für eine schwere Herzinsuffizienz (Lang et al., 2015).

Auch wurde die Anzahl an intra- und perioperativ benötigten Erythrozytenkonzentraten quantifiziert.

**Tab. 1: Dokumentierte Basisdaten**

Die untenstehende Liste zeigt eine Übersicht der herausgearbeiteten Basisdaten, unterteilt in Patientencharakteristika, Vorerkrankungen, kardiale Vorbelastung sowie den intra- und perioperativen Zustand.

<b>Patientencharakteristika</b>	
Alter bei Operation	(in Jahren)
Operationsdatum	(dd.mm.yyyy)
Geschlecht	(männlich/weiblich)
Größe	(in cm)
Gewicht	(in kg)
BMI	(in kg/m <sup>2</sup> )
Kreatinin-Clearance	(ml/min)
<b>Vorerkrankungen</b>	
Arterielle Hypertonie	(Ja/Nein)
Dyslipidämie	(Ja/Nein)
Nikotinabusus	(Ja/Nein)
DM Typ II	(Ja/Nein)
pAVK	(Ja/Nein)
cAVK	(Ja/Nein)
Z.n. Apoplex	(Ja/Nein)
COPD	(Ja/Nein)
<b>Kardiale Vorbelastung</b>	
Hauptstammstenose	(Ja/Nein)
ST-Hebungsinfarkt	(Ja/Nein)
Stent	(Ja/Nein)
LVEF	(in %)
<b>Intra- und perioperativer Zustand</b>	
Erythrozytenkonzentrate	(n=Anzahl)

### 2.3.2 Entlassmedikation

Dokumentiert wurden Thrombozytenaggregationshemmer, d.h. ob eine Patientin beziehungsweise ein Patient in der Entlassmedikation entweder Aspirin (100 mg/Tag) oder Aspirin in Kombination mit Clopidogrel (100 mg/Tag + 75 mg/Tag) verschrieben bekam.

Darüber hinaus wurden weitere Medikamente zur Hemmung der plasmatischen Blutgerinnung dokumentiert: die Gruppe der nicht-oralen Antikoagulantien, die Gruppe der Vitamin-K-Antagonisten sowie die Gruppe der direkten oralen Antikoagulantien unterteilt in orale direkte Thrombin-Inhibitoren und orale direkte Faktor-Xa-Inhibitoren (Knuuti et al., 2020).

Aufgelistet wurden auch Medikamente zur Behandlung der oben genannten kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere die fünf großen Substanzklassen zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie (Williams et al., 2018): ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist, Betablocker, Calciumantagonist und Diuretikum. Zur Behandlung einer Dyslipidämie wurden Statine herangezogen.

Auch wurde die Verschreibung eines Protonenpumpeninhibitors dokumentiert.

Eine Übersicht der aufgelisteten Entlassmedikation zeigt Tabelle 2.

**Tab. 2: Aufgelistete Entlassmedikation**

Die untenstehende Liste zeigt die dokumentierte Entlassmedikation sortiert nach Medikamentengruppen. Aufgrund der in der Studie untersuchten Fragestellung wurden insbesondere Medikamente herausgefiltert, die in die Thrombozytenaggregationshemmung sowie die plasmatische Gerinnungshemmung eingreifen.

<b>Thrombozytenaggregationshemmer</b>
Aspirin
Clopidogrel
<b>Hemmung der plasmatischen Blutgerinnung</b>
Nicht-orales Antikoagulans
Vitamin-K-Antagonist
Oraler direkter Thrombin-Inhibitor
Oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor
<b>Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren</b>
ACE-Hemmer
AT <sub>1</sub> -Rezeptorantagonist
Betablocker
Calciumantagonist
Diuretikum
<b>Dyslipidämie</b>
Statin
<b>Begleitmedikation</b>
Protonenpumpeninhibitor

## 2.3.3 Koronarangiographie

Die von auswärtigen Krankenhäusern angefertigten und am Universitätsklinikum Bonn (Philips IntelliSpace Cardiovascular 6, 2021) angefertigten präoperativen Koronarangiographien wurden in Hinblick auf eine CTO ausgewertet.

Das Vorhandensein einer Koronarstenose wurde überprüft, für detektierte Stenosen wurde im Folgenden der Koronarfluss anhand der TIMI Klassifikation von 0 bis 3 (Chesebro et al., 1987) sowie mögliche Kollateralkreisläufe anhand der Rentrop Klassifikation von 0 bis 3 beschrieben (Rentrop et al., 1985). Um eine CTO als solche deklarieren zu dürfen, muss der TIMI Score 0 betragen und der Verschluss per Definition seit mehr als drei Monaten vorliegen (Stone et al., 2005).

#### 2.3.4 SYNTAX Score

Der SYNTAX Score I sowie SYNTAX Score II wurden berechnet (Farooq et al., 2013; van Gameren, 2022; Kappetein et al., 2006). Beide stratifizieren die anatomische Komplexität von Koronarstenosen (Neumann et al., 2019) und helfen bei der Entscheidungsfindung, ob bei einer Patientin beziehungsweise einem Patient eine PCI oder eine Bypass-Operation zu präferieren ist.

Der SYNTAX Score I geht dabei auf die Koronarmorphologie ein. Der Algorithmus beschreibt den Versorgungstyp, die genaue Lokalisation der Läsion inklusive der Frage einer CTO, wie viele Abschnitte betroffen sind und welche Charakteristika diese Läsionen haben (Länge > 20 mm, schwere Kalzifizierung, Thrombus).

Der SYNTAX Score II enthält darüber hinaus demographische und patientencharakteristische Parameter. Berechnet wird er aus dem SYNTAX I Score als auch den Parametern Alter, Geschlecht, Kreatinin-Clearance, LVEF, ob ein Linksversorgungstyp vorhanden ist sowie ob COPD und/oder periphere Verschlusskrankheit als Vorerkrankungen bekannt sind.

#### 2.3.5 STS-Score

Darüber hinaus wurden der STS Score Mortality Risk und der STS Score Mortality or Morbidity Risk berechnet (The Society of Thoracic Surgeons, 2020). Beide Scores stellen ein Maß zur präoperativen Einschätzung des innerklinischen Risikos für Mortalität und Morbidität nach einer Herzoperation dar. Die Bewertung erfolgt je nach Art des Eingriffs, für diese Arbeit wurde „isolierte Bypass-Operation“ ausgewählt (The Society of Thoracic Surgeons, 2020).

## 2.4 Propensity Score Matching

Aus der Stichprobe wurden nach Anwendung der oben genannten Kriterien 311 Betroffene mit CTO und Aspirin Therapie detektiert sowie 85 Betroffene mit CTO sowie Therapie mit Aspirin und Clopidogrel. Um zwei Patientengruppen mit vergleichbarem präoperativem Risiko zu generieren, wurde eine Propensity Score Matching durchgeführt (IBM SPSS Statistics, Version 28.0.0.0).

Folgende Variablen wurden dafür herangezogen: Alter bei Operation, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Nikotinabusus, Diabetes Mellitus Typ II, Hauptstammstenose, cAVK, pAVK, COPD, Z.n. Apoplex, Kreatinin-Clearance, LVEF mit  $EF < 30 \%$ , kardiale Vorerkrankungen wie Z.n. ST-Hebungsinfarkt, Z.n. Stent-Implantation, SYNTAX Score, SYNTAX II PCI Score, SYNTAX II PCI 4-Jahres-Mortalität, SYNTAX II CABG Score, SYNTAX II CABG 4-Jahres-Mortalität, STS Score Mortality Risk und STS Score Mortality or Morbidity Risk.

Auf Grundlage der oben genannten Variablenauswahl wurde der Propensity Score für jede einzelne Person bestimmt, unter anderem durch logistische Regression, wobei die Merkmale als Covariaten einbezogen wurden (Thoemmes, 2012). Betroffene mit möglichst ähnlichem Propensity Score wurden anschließend 1:1 gematcht, d.h. Paare gebildet mit je einer Person aus der DAPT-Gruppe und je einer Person aus der Aspirin-Gruppe. Dabei wurde ein sogenannter Caliper bestimmt, der festlegte, wie maximal unterschiedlich die gematchten Personen sein durften (Thoemmes, 2012). In dieser Arbeit lag dieser bei 0,05.

Dadurch ergaben sich in beiden Gruppen je 57 Personen. Das Signifikanzniveau wurde mit  $\alpha=0,05$  festgelegt.

## 2.5 Follow-Up

### 2.5.1 Rahmenbedingungen

Für das Follow-Up wurde ein Fragebogen mit dem Titel „Auswirkung der Antikoagulation nach Bypass-Operation“ entwickelt. Ferner wurde ein gleichnamiges Informationsblatt zur Studie erstellt. Den Patientinnen und Patienten wurde erklärt, dass es sich um eine wissenschaftliche Studie handelt und klargestellt, dass die geplante Befragung keinen direkten Vorteil für sie hat und es auch nichts an der aktuell eingenommenen Medikation ändert. Es wurde im Vorfeld nicht suggeriert, dass eine Einnahme einer DAPT Vorteile haben könnte, beziehungsweise gerade das die untersuchte Fragestellung ist.

Den Befragten wurde versichert, dass ihre Daten der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen, anonymisiert genutzt werden und dass sie zu jedem Zeitpunkt ohne irgendwelche Nachteile und ohne Angabe von Gründen von der Teilnahme zurücktreten können. Die Betroffenen wurden sowohl postalisch als auch telefonisch nach voriger Einverständniserklärung kontaktiert.

### 2.5.2 Fragebogen

Initial wurde der aktuelle Gesundheitszustand erfragt. Gefragt wurde nach dem typischen Symptom Luftnot als Indikator für eine Herzinsuffizienz, unterteilt nach der New York Heart Association von I bis IV (Hoppe et al., 2005). Angina Pectoris als Indikator für eine KHK wurde ebenfalls abgefragt, unterteilt nach der CCS von Grad I bis IV (Campeau, 1976). Die Schweregrade sind wie folgt aufgeteilt: I) Beschwerden bei schwerer körperlicher Belastung, II) Geringe Symptomatik bei normaler körperlicher Aktivität, III) Erhebliche Symptomatik bei normaler körperlicher Aktivität sowie IV) Beschwerden bei geringer Belastung und/oder in Ruhe (Campeau, 1976). Personen, die auch unter schwerer körperlicher Belastung komplett symptomfrei waren, wurden in dieser Arbeit als eine eigene Gruppe ohne Angina Pectoris eingeteilt.

Bei Bejahung des Symptoms Luftnot wurde der Schweregrad abgefragt: bei schwerer Belastung, bei leichter Belastung oder bereits in Ruhe. Angina Pectoris wurde anhand der typischen „Brustenge“ abgefragt.

Als nächstes wurde die aktuelle Medikation abgefragt mit Fokus darauf, ob die DAPT irgendwann im Verlauf abgesetzt und auf eine alleinige Aspirin Therapie umgestellt wurde.

Im Folgenden wurden stattgehabte Blutungsereignisse jedweder Genese mit notwendigem Krankenhausaufenthalt beziehungsweise ambulanter Vorstellung erfragt sowie eine damit verbundene mögliche Gabe von Erythrozytenkonzentraten. Die Möglichkeit einer Verabreichung der Erythrozytenkonzentrate bezog sich auf den Zeitpunkt ab Entlassung aus der stationären Behandlung des Universitätsklinikums Bonn im Rahmen der Bypass-Operation. Ausgeschlossen wurden Ereignisse, die keine stationäre medizinische Behandlung erforderten.

Anschließend wurde die weitere Krankengeschichte rekonstruiert in Bezug auf eine mögliche kardial bedingte Wiedervorstellung im Krankenhaus, d.h. ein stattgehabter Myokardinfarkt, eine benötigte Koronarangiographie und damit einhergehend eine mögliche Stent-Implantation. Dabei wurde sich an den MACE Kriterien orientiert, die folgende Merkmale als Endpunkte definieren: Mortalität, Hospitalisation aufgrund eines kardialen Grundes wie Herzinsuffizienz, nichttödlicher Myokardinfarkt, Angina Pectoris, benötigte Koronarangiographie sowie benötigte PCI (Tsai et al., 2017).

Als letztes wurde die Frage nach empfundener Lebensqualität gestellt, quantifiziert zwischen 0 bis 100 (0=schlechtest-denkbarer Zustand; „Es geht Ihnen ganz schlecht.“, 100=best-denkbarer Zustand; „Es könnte Ihnen nicht besser gehen.“), angelehnt an den Karnofsky-Index (Arastéh et al., 2018). In dieser Arbeit wurden die Abstufungen allerdings in 5er Schritten (0,5,10, ... 90,95,100) angegeben. Es wurde die Frage nach einem vorhandenen Pflegegrad gestellt und die Abstufungen von 1 bis 5 dokumentiert (Bundesministerium für Gesundheit, 2023).

Auch wurde die Möglichkeit zu weiteren Anmerkungen und Denkanstößen gelassen.

## 2.6 Statistische Auswertung

### 2.6.1 Datenmanagement

Die wie in Kapitel 2.2 bis 2.5 beschriebenen Daten wurden in Excel (Microsoft Office Excel 2016) tabellarisch gesammelt, als Excel Files exportiert und im Folgenden in SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 28.0.0.0) zwecks weiterer statistischer Analyse importiert. Die statistische Auswertung inklusive Propensity Score Matching erfolgte mit diesem Programm. Zur Generierung von Graphen, Diagrammen und Tabellen wurden die Programme Prism (Graph Pad Prism, Version 6.01) sowie Excel (Microsoft Office Excel 2016) genutzt.

### 2.6.2 Patientenkollektiv vor und nach Propensity Score Matching

Wie bereits in Kapitel 2.4 beschrieben wurden jeweils möglichst passende Paare aus den Patientinnen und Patienten der zwei Gruppen gebildet. Initial waren die Gruppen relativ inhomogen, vor allem der Anteil an Rauchern, der Anteil an Erkrankten mit einer pAVK, der Anteil an Erkrankten mit vorigem ST-Hebungsinfarkt und vorangegangener PCI mit Stent-Implantation. Auch unterschieden sich die Gruppen im berechneten SYNTAX Score I, im SYNTAX Score II PCI und der zugehörigen PCI 4-Jahres Mortalität. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Parameter, statistisch signifikante Unterschiede wurden fett hervorgehoben.

Nachdem das Propensity Score Matching durchgeführt wurde, ergaben sich zwei Gruppen mit je 57 Betroffenen, die in 22 Parametern (siehe Tabelle 4) statistisch vergleichbar waren.

**Tab. 3: Patientinnen und Patienten vor Propensity Score Matching**

Die Tabelle zeigt die zwei Gruppen mit CTO und Aspirin (n=311) sowie die Gruppe mit CTO und DAPT (n=85); die Patientinnen und Patienten unterschieden sich in 7 von 22 Ausprägungen statistisch signifikant, diese sind fett hervorgehoben.

	<b>Aspirin (n=311)</b>	<b>DAPT (n=85)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter bei Operation (Jahre)	64,4±8,8	64,6±8,8	0,135
Männlich (%)	89,1 (n=277)	81,2 (n=69)	0,111
Arterielle Hypertonie (%)	82,6 (n=257)	87,1 (n=74)	0,409
Dyslipidämie (%)	67,2 (n=209)	70,6 (n=60)	0,601
<b>Nikotinabusus (%)</b>	36,7 (n=114)	57,7 (n=49)	<b>&lt;0,001</b>
Diabetes Mellitus Typ II (%)	30,2 (n=94)	29,4 (n=25)	1,000
Hauptstammstenose (%)	28,6 (n=89)	28,2 (n=24)	1,000
cAVK (%)	20,0 (n=62)	23,5 (n=20)	0,454
<b>pAVK (%)</b>	15,1 (n=47)	24,7 (n=21)	<b>0,031</b>
COPD (%)	10,9 (n=34)	18,8 (n=16)	0,065
Z.n. Apoplex (%)	9,3 (n=29)	8,2 (n=7)	0,835
Kreatinin-Clearance (ml/min)	64,1±10,9	65,7±9,4	0,239
LVEF (%)	48,9±12,6	50,6±11,3	0,274
<b>Z.n. ST-Hebungsinfarkt (%)</b>	9,3 (n=29)	23,5 (n=20)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Z.n. Stent-Implantation (%)</b>	3,9 (n=12)	12,9 (n=11)	<b>0,004</b>
<b>SYNTAX Score I</b>	29,3±8,1	36,1±7,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>SYNTAX Score II PCI</b>	37,0±10,3	40,7±10,8	<b>0,004</b>
<b>SYNTAX II PCI 4-Jahres-Mortalität (%)</b>	15,9±14,5	20,7±18,1	<b>0,010</b>
SYNTAX Score II CABG	32,4±11,5	31,8±10,4	0,671
SYNTAX II CABG 4-Jahres-Mortalität (%)	12,1±13,2	10,9±10,6	0,457
STS Score Mortality Risk	1,7±2,1	2,1±3,8	0,176
STS Score Mortality or Morbidity Risk	13,2±9,5	12,0±11,2	0,316

**Tab. 4: Patientinnen und Patienten nach Propensity Score Matching**

Die Tabelle zeigt die gematchten Charakteristika der Patientinnen und Patienten aus der Aspirin-Gruppe und der DAPT-Gruppe. Es ergaben sich zwei gleich große Gruppen mit je 57 Betroffenen, statistisch signifikante Unterschiede wurden durch das Propensity Score Matching bereinigt.

	<b>Aspirin (n=57)</b>	<b>DAPT (n=57)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter bei Operation (Jahre)	64,4±8,8	64,6±8,8	0,924
Männlich (%)	84,2 (n=48)	87,7 (n=50)	0,788
Arterielle Hypertonie (%)	84,2 (n=48)	87,7 (n=50)	0,788
Dyslipidämie (%)	68,4 (n=39)	71,9 (n=41)	0,838
Nikotinabusus (%)	54,4 (n=31)	52,6 (n=30)	1,000
Diabetes Mellitus Typ II (%)	28,1 (n=16)	31,6 (n=18)	0,838
Hauptstammstenose (%)	24,6 (n=14)	29,8 (n=17)	0,674
cAVK (%)	26,3 (n=15)	19,3 (n=11)	0,504
pAVK (%)	19,3 (n=11)	17,5 (n=10)	1,000
COPD (%)	15,8 (n=9)	15,8 (n=9)	1,000
Z.n. Apoplex (%)	10,5 (n=6)	7,0 (n=4)	1,000
Kreatinin-Clearance (ml/min)	65,5±11,1	65,9±9,6	0,802
LVEF (%)	51,7±13,3	50,5±9,6	0,574
Z.n. ST-Hebungsinfarkt (%)	19,3 (n=11)	14,0 (n=8)	0,616
Z.n. Stent-Implantation (%)	8,8 (n=5)	8,8 (n=5)	1,000
SYNTAX Score I	33,7±9,4	34,3±7,2	0,728
SYNTAX Score II PCI	37,8±11,0	37,9±9,90	0,969
SYNTAX II PCI 4-Jahres-Mortalität (%)	16,9±15,3	16,6±14,4	0,908
SYNTAX Score II CABG	30,4±11,3	30,7±10,6	0,899
SYNTAX II CABG 4-Jahres-Mortalität (%)	10,2±9,8	10,2±10,0	0,999
STS Score Mortality Risk	1,4±2,3	1,3±1,0	0,647
STS Score Mortality or Morbidity Risk	10,8±8,9	10,0±6,0	0,574

### 2.6.3 Statistische Tests

Stetige Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung ausgedrückt.

Es wurden gängige statistische Tests verwendet, für normalverteilte Variablen der t-Test und für nicht normalverteilte Variablen der Mann-Whitney-U-Test.

Kategoriale Variablen wurden in Prozent angegeben und mittels Chi-Quadrat-Test und dem Exakten Test nach Fisher ausgewertet.

Zur Ermittlung einer Normalverteilung wurde der Kolmogorow-Smirnow-Test verwendet.

Alle Tests wurden mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  durchgeführt. Unterschiede mit einem p-Wert von 0,05 und kleiner wurden als statistisch signifikant gewertet.

### 3. Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden insgesamt 1555 Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum von 2014 bis 2019 am Universitätsklinikum Bonn eine isolierte Bypass-Operation erhielten, systematisch untersucht in Hinblick auf mindestens eine CTO und ihre Entlassmedikation. Hieraus ergaben sich 311 Erkrankte in der Aspirin-Gruppe und 85 Erkrankte in der DAPT-Gruppe. Aus diesen Gruppen wurden mittels Propensity Score Matching zwei Gruppen generiert mit je 57 Erkrankten pro Gruppe. Diese Gruppen wurden gezielt durch eine standardisierte Nachsorge zu aktueller Symptomatik, aktueller Medikation, postoperativem Verlauf und empfundener Lebensqualität befragt. Die Ergebnisse des Follow-Ups wurden sektionsweise analysiert und auf statistisch signifikante Unterschiede hin untersucht.

#### 3.1 Follow-Up Antwortrate

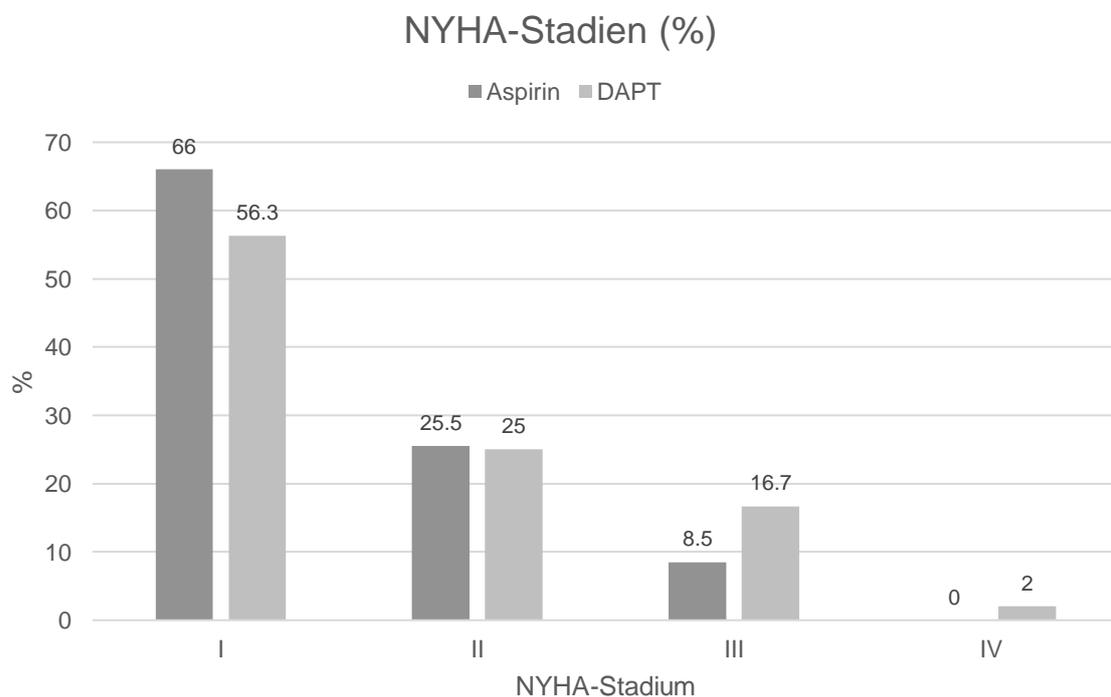
Im Rahmen der Nachverfolgung konnten in der Aspirin- und DAPT-Gruppe 47 beziehungsweise 48 vollständige Datensätze erhoben werden. Ursächlich für die 19 fehlenden Datensätze war in 5 Fällen der Tod einer Person und in 14 Fällen die fehlende telefonische und postalische Erreichbarkeit. Die Follow-Up Antwortrate in Bezug auf das Ergebnis „zum Nachverfolgungszeitpunkt noch lebend“ betrug in der Aspirin-Gruppe 89%, in der DAPT-Gruppe 98%. Von allen noch Lebenden beantworteten den kompletten Fragebogen in der Aspirin-Gruppe 85%, in der DAPT-Gruppe 89%.

Die durchschnittliche Follow-Up Zeit betrug in der Aspirin-Gruppe 2128 Tage (Standardabweichung  $\pm$  778 Tage), in der DAPT-Gruppe 1137 Tage (Standardabweichung  $\pm$  510 Tage).

### 3.2 Luftnot

In der Aspirin-Gruppe zeigten 66 % der Patientinnen und Patienten NYHA-Stadium I, 25,5 % NYHA-Stadium II, 8,5 % NYHA-Stadium III und es gab keine Person mit NYHA-Stadium IV.

Im Vergleich waren es in der DAPT-Gruppe 56,3 % mit NYHA-Stadium I, 25 % mit NYHA-Stadium II, 16,7 % mit NYHA-Stadium III und 2 % mit NYHA-Stadium IV. Abbildung 2 veranschaulicht die Ausprägung des Symptoms Luftnot.



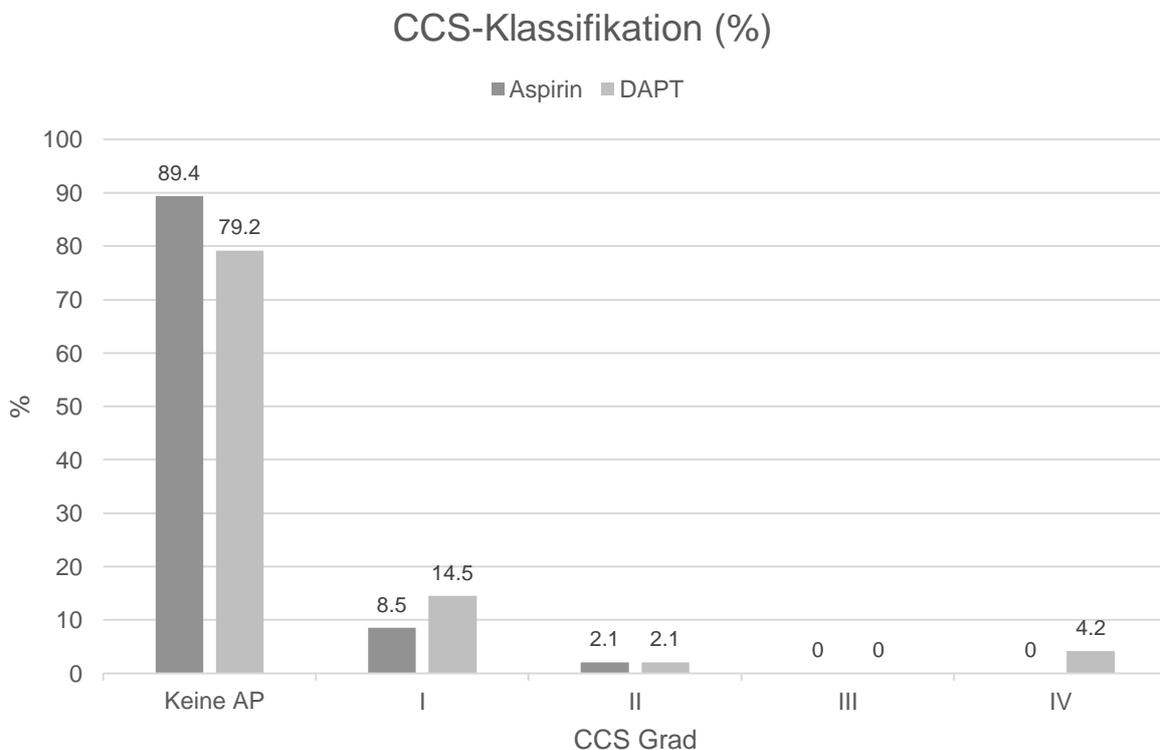
#### Abb. 2: Ausprägungsgrad der Luftnot anhand der NYHA-Klassifikation

Die dargestellten Balkendiagramme visualisieren den Ausprägungsgrad der Luftnot von NYHA-Stadium I bis IV in Prozent. In der DAPT-Gruppe waren die Patientinnen und Patienten grundsätzlich etwas stärker von diesem Symptom betroffen, vor allem NYHA-Stadium III und NYHA-Stadium IV.

In der Aspirin-Gruppe ergab sich für das NYHA-Stadium I-IV ein Mittelwert von  $\bar{x}=1,43$ , eine Varianz von  $\sigma^2=0,42$  sowie eine Standardabweichung von  $\sigma=0,65$ . In der DAPT-Gruppe ergab sich für das NYHA-Stadium I-IV ein Mittelwert von  $\bar{x}=1,65$ , eine Varianz von  $\sigma^2=0,70$  sowie eine Standardabweichung von  $\sigma=0,84$ .

### 3.3 Angina Pectoris

Bezüglich des Symptoms Angina Pectoris waren in beiden Gruppen die Beschwerden sehr viel geringer ausgeprägt als bei dem Symptom Luftnot. In der Aspirin-Gruppe zeigten insgesamt nur 10,6 %, in der DAPT-Gruppe 20,8 % das Beschwerdebild mit unterschiedlichem Ausprägungsgrad, d.h. CCS Grad I bis IV. Ein Großteil der Personen (89,4 % in der Aspirin-Gruppe und 79,2 % in der DAPT-Gruppe) gab auch unter schwerer körperlicher Belastung keine Angina Pectoris an. Dieser Anteil wurde zur Berechnung von Mittelwert, Varianz und Standardabweichung nicht eingeschlossen, da die ursprüngliche CCS-Klassifikation nur Grad I bis IV definiert (Campeau, 1976). Trotzdem wird diese Gruppe in Abbildung 3 zur Vollständigkeit dargestellt.



**Abb. 3: Ausprägungsgrad der AP anhand der CCS-Klassifikation**

Die dargestellten Balkendiagramme visualisieren die Ausprägungsgrade der Angina Pectoris von CCS Grad I bis IV sowie Personen ohne AP in Prozent. In der Aspirin-Gruppe ergab sich für CCS Grad I-IV ein Mittelwert von  $\bar{x}=1,2$ , eine Varianz von  $\sigma^2=0,20$  sowie eine Standardabweichung von  $\sigma=0,45$ . In der DAPT-Gruppe ergab sich für CCS Grad I-IV ein Mittelwert von  $\bar{x}=1,7$ , eine Varianz von  $\sigma^2=1,57$  sowie eine Standardabweichung von  $\sigma=1,25$ .

### 3.4 Entlassmedikation

Die Entlassmedikation der je 57 Betroffenen aus dem Propensity Score Matching wurde mittels eines Chi-Quadrat-Tests verglichen (siehe Tabelle 5).

Dabei fiel auf, dass in beiden Gruppen ein Großteil der Patientinnen und Patienten Statine erhielt. Ähnlich war diese Beobachtung für Protonenpumpeninhibitoren und Betablocker. Bei Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmern, AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten und Diuretika gab es größere Unterschiede, ein signifikanter Unterschied ergab sich allerdings nur für AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten (12,3 % in der Aspirin-Gruppe, 33,3 % in der DAPT-Gruppe;  $p=0,013$ ).

Die Anzahl an Personen, die ein weiteres Mittel zur Hemmung der plasmatischen Blutgerinnung einnahm (nicht-orale Antikoagulantien, Vitamin-K-Antagonisten, direkte orale Antikoagulantien), war sehr gering - in der Aspirin-Gruppe sechs Personen und in der DAPT-Gruppe eine Person. Aufgrund dieser geringen Stichprobenanzahl wurde kein Zusammenhang zu stattgehabten Blutungsereignissen in Verbindung mit weiteren blutverdünnenden Medikamenten untersucht.

**Tab. 5: Entlassmedikation nach Propensity Score Matching**

Die untenstehende Tabelle zeigt die Einnahme bestimmter Medikamente aus der Entlassmedikation angegeben in Prozent und in Klammern die Anzahl an Patientinnen und Patienten. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich bei der Verschreibung von AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten.

	<b>Aspirin (n=57)</b>	<b>DAPT (n=57)</b>	<b>p-Wert</b>
Statin (%)	93,0 (n=53)	93,0 (n=53)	1,000
Protonenpumpeninhibitor (%)	87,7 (n=50)	86,0 (n=49)	1,000
Calcium-Antagonist (%)	28,1 (n=16)	19,3 (n=11)	0,378
Betablocker (%)	91,2 (n=52)	98,3 (n=56)	0,206
Diuretikum (%)	47,4 (n=27)	28,1 (n=16)	0,053
<b>AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist (%)</b>	12,3 (n=7)	33,3 (n=19)	<b>0,013</b>
ACE-Hemmer (%)	66,7 (n=38)	52,6 (n=30)	0,181
Orales Antidiabetikum (%)	12,3 (n=7)	15,8 (n=9)	0,788

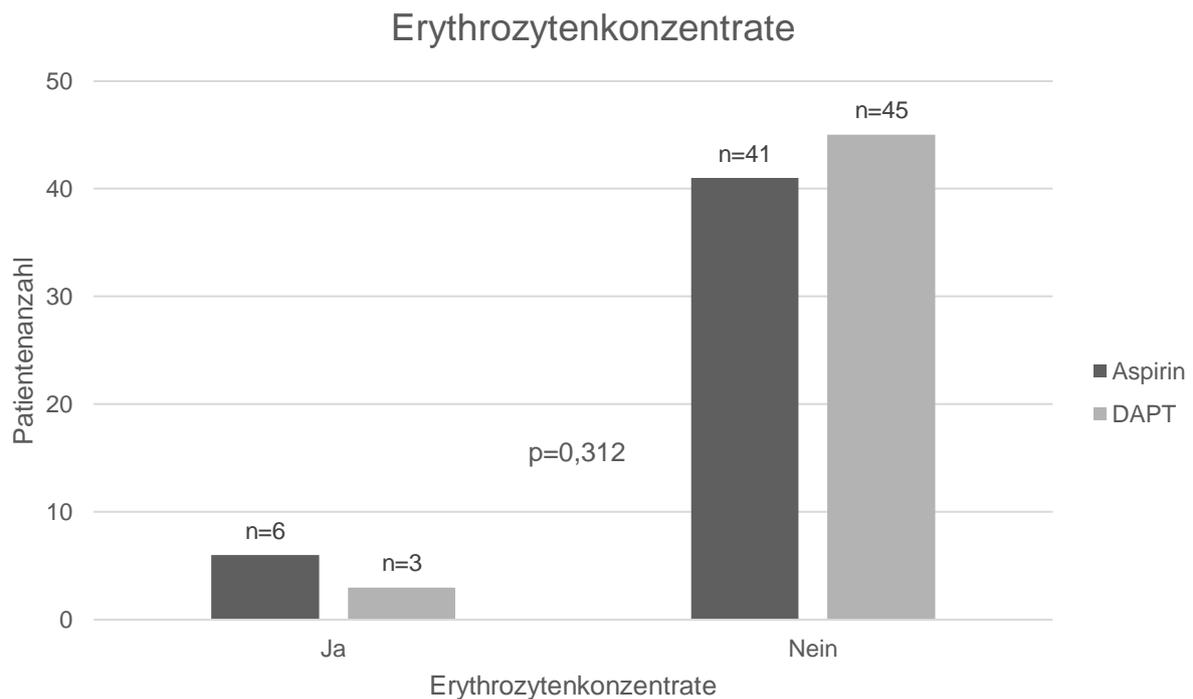
### 3.5 Blutungsrisiko

In der Aspirin-Gruppe gaben zwei Personen eine postoperative Blutung an, in der DAPT-Gruppe keine Person.

In der Aspirin-Gruppe benötigten insgesamt sechs Personen Erythrozytenkonzentrate, in der DAPT-Gruppe drei Personen (siehe Abbildung 4).

Die Gründe dafür konnten vollständig rekonstruiert werden. Für die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten angegebene Gründe in der Aspirin-Gruppe waren 1x im Rahmen einer Chemotherapie, 2x intraoperativ bei Aortenaneurysma-Operation, 1x intraoperativ bei Unterschenkelfraktur-Operation und 2x bei Z.n. Ulkusperforation.

Dafür aufgeführte Gründe in der DAPT-Gruppe waren 1x intraoperativ bei Knie-TEP-Operation und 2x im Rahmen von Operationen, die von der betroffenen Person nicht mehr näher rekonstruiert werden konnten.



#### **Abb. 4: Gabe von Erythrozytenkonzentraten**

Abbildung 4 zeigt den Vergleich einer postoperativen Gabe von Erythrozytenkonzentraten zwischen der Aspirin-Gruppe und der DAPT-Gruppe (p=0,312; Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$ ).

### 3.6 Stationäre Aufnahme kardialer Genese

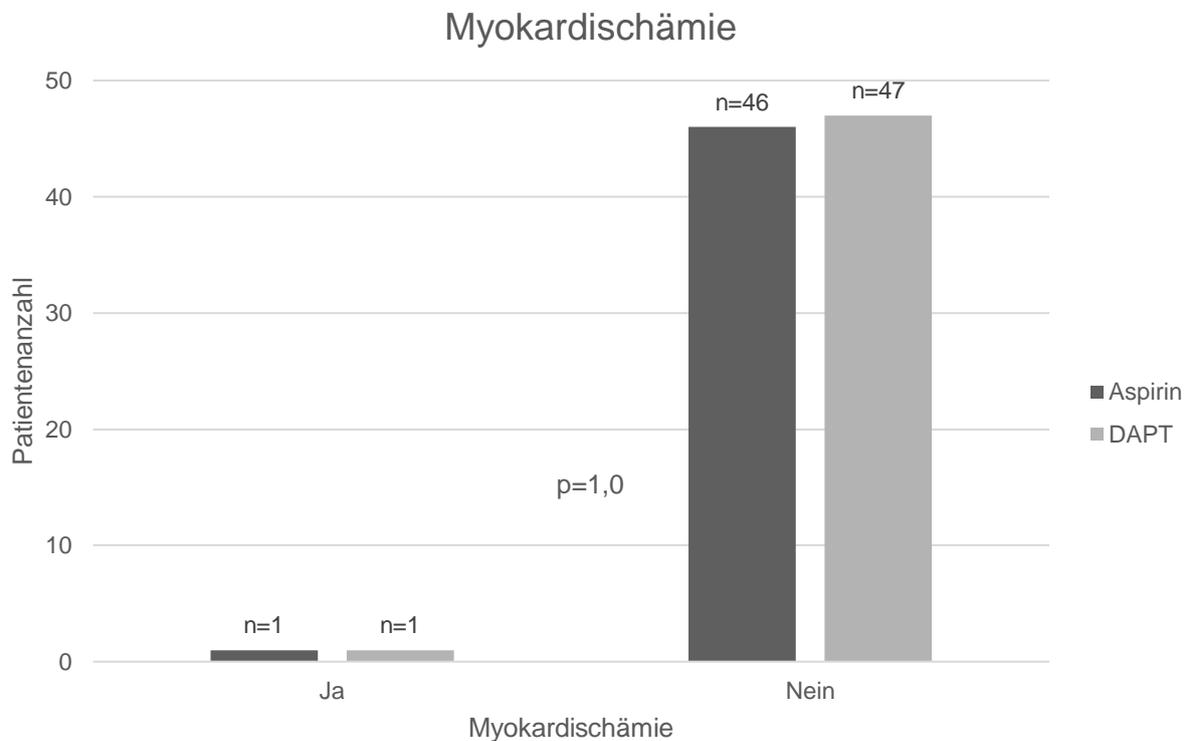
In der Aspirin-Gruppe wurden acht Personen aufgrund einer kardialen Genese stationär aufgenommen, in der DAPT-Gruppe waren es vier Personen.

Die Wiederherstellung der Gründe war schwierig, oft handelte es sich um eine nicht mehr genau rekonstruierbare Überweisung vom zuständigen Hausarzt beziehungsweise Hausärztin.

Zu den Gründen in der Aspirin-Gruppe zählten 1x Ablation bei Vorhofflimmern, 4x Ausschluss Myokardischämie, 2x Aortenaneurysma-Operation und 1x kein Grund nachvollziehbar. In der DAPT-Gruppe waren die Gründe 2x Ausschluss Myokardischämie und 2x kein Grund nachvollziehbar.

### 3.7 Myokardischämie

Sowohl in der Aspirin- als auch in der DAPT-Gruppe erlitt je eine Person eine Myokardischämie (siehe Abbildung 5).

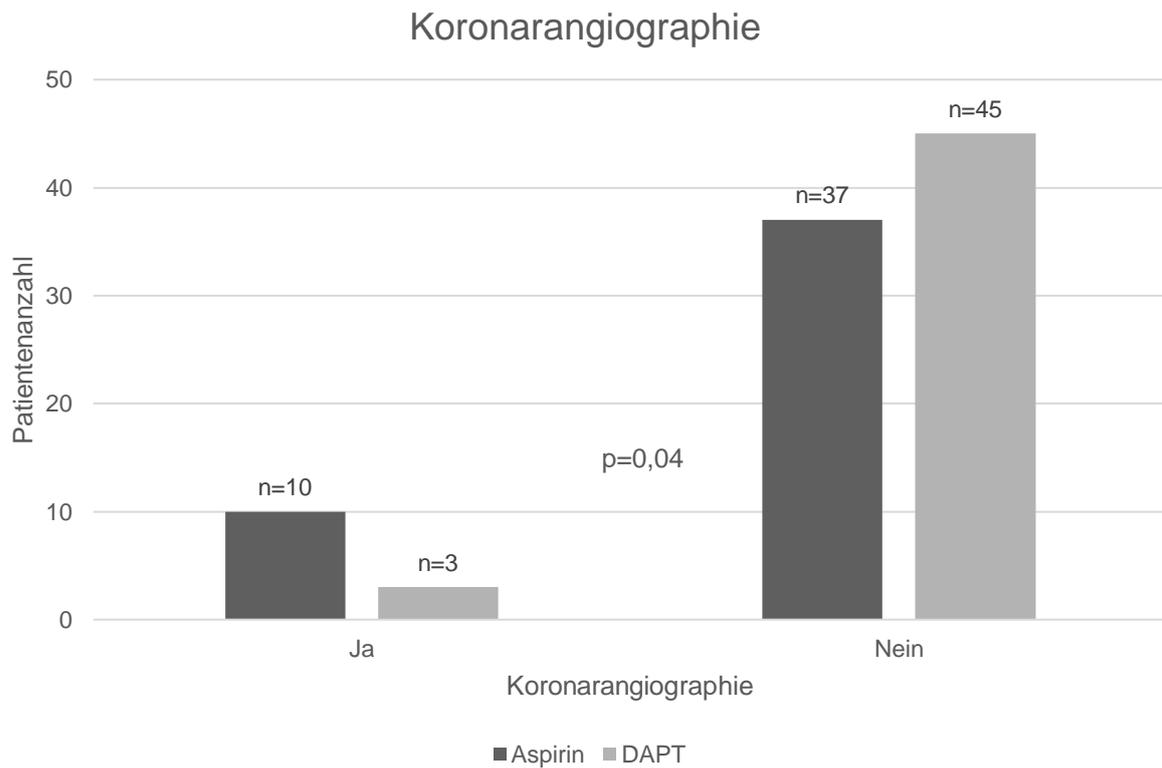


**Abb. 5: Myokardischämie**

Abbildung 5 zeigt den Vergleich einer postoperativen Myokardischämie zwischen der Aspirin-Gruppe und der DAPT-Gruppe ( $p=1,0$ ; Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$ ).

### 3.8 Koronarangiographie

In der Aspirin-Gruppe benötigten zehn Personen eine Koronarangiographie, in der DAPT-Gruppe waren es drei Personen (siehe Abbildung 6). Daraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p=0,04$ ).

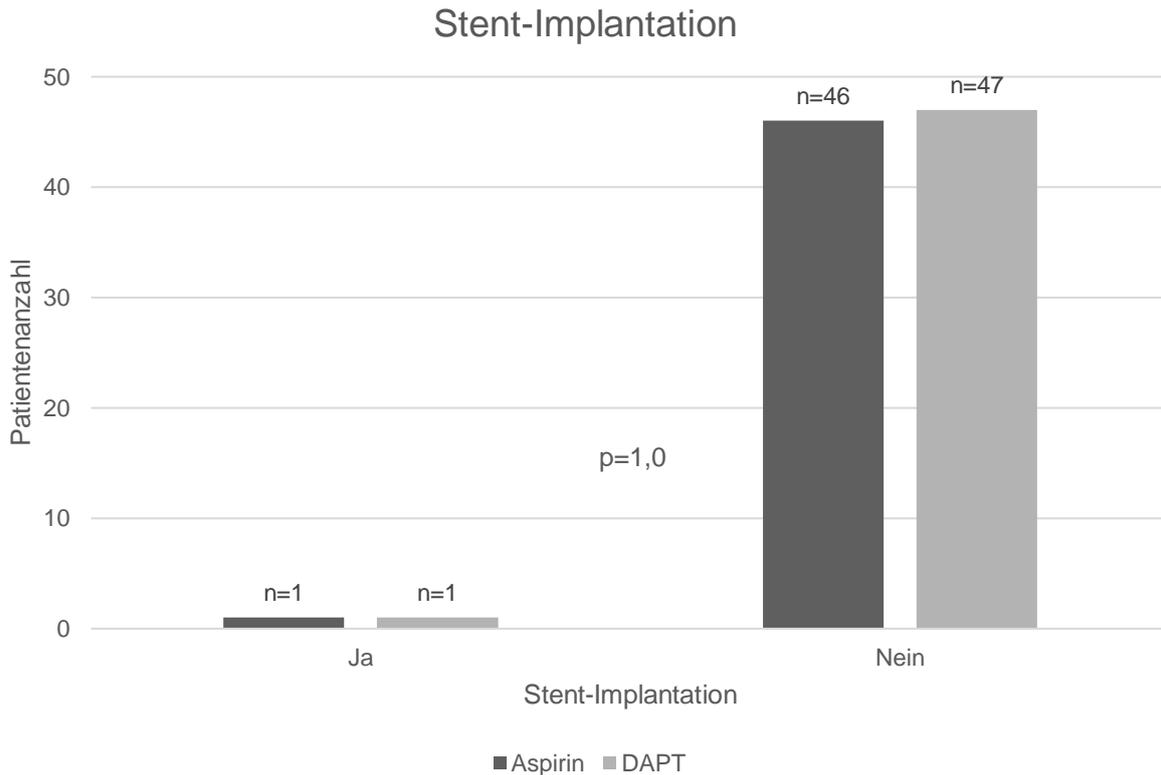


#### Abb. 6: Koronarangiographie

Abbildung 6 zeigt den Vergleich einer postoperativen Koronarangiographie zwischen der Aspirin-Gruppe und der DAPT-Gruppe ( $p=0,04$ ; Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$ ).

### 3.9 Stent-Implantation

Obwohl die Patientinnen und Patienten in der Aspirin-Gruppe häufiger eine erneute Koronarangiographie brauchten, gab es bezüglich einer erneuten Stent-Implantation keine Unterschiede. In beiden Gruppen wurde je einmal eine Stent-Implantation notwendig (siehe Abbildung 7).

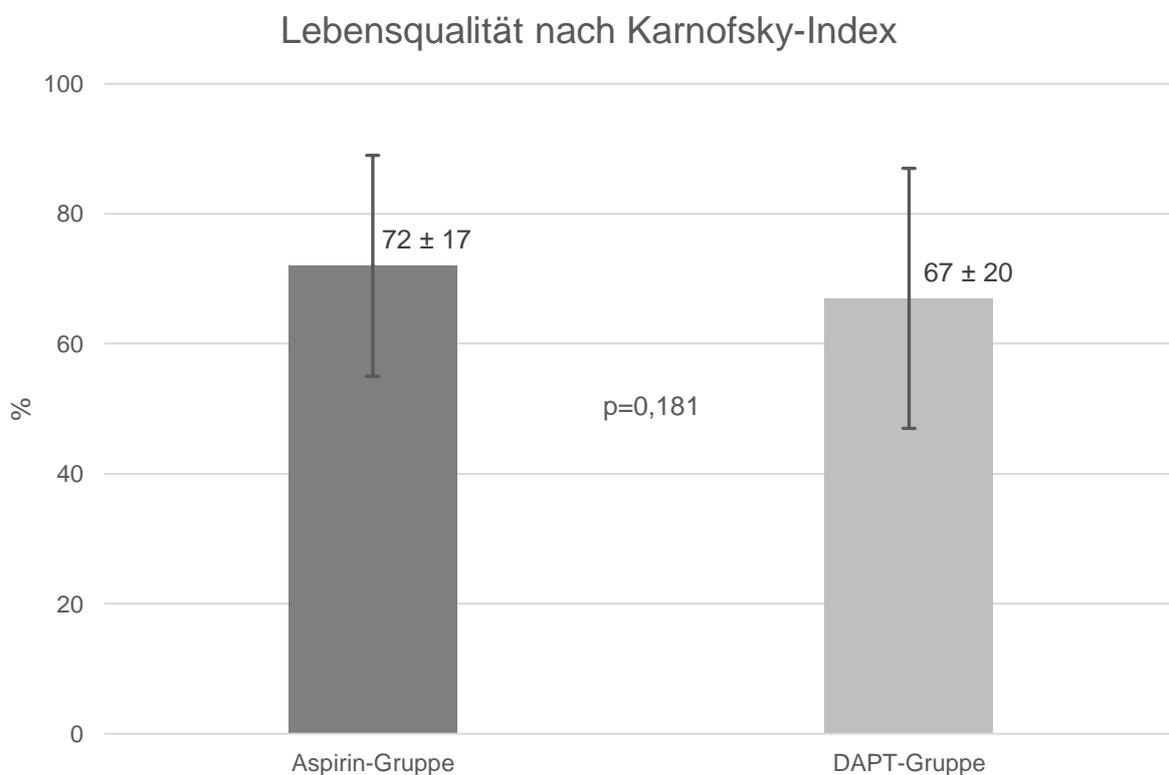


#### **Abb. 7: Stent-Implantation**

Abbildung 7 zeigt den Vergleich einer postoperativen Stent-Implantation zwischen der Aspirin-Gruppe und der DAPT-Gruppe ( $p=1,0$ ; Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$ ).

### 3.10 Lebensqualität

Die von den Patientinnen und Patienten subjektiv empfundene Lebensqualität bezogen auf die an den Karnofsky-Index (Arastéh et al., 2018) angelehnte Skala von 0 bis 100 betrug in der Aspirin-Gruppe  $72 \pm 17$  und in der DAPT-Gruppe  $67 \pm 20$  (siehe Abbildung 8). Der maximal angegebene Wert 100 wurde in der Aspirin-Gruppe drei Mal, in der DAPT-Gruppe zwei Mal angegeben. Der minimal angegebene Wert 40 wurde in der Aspirin-Gruppe drei Mal, in der DAPT-Gruppe vier Mal angegeben.



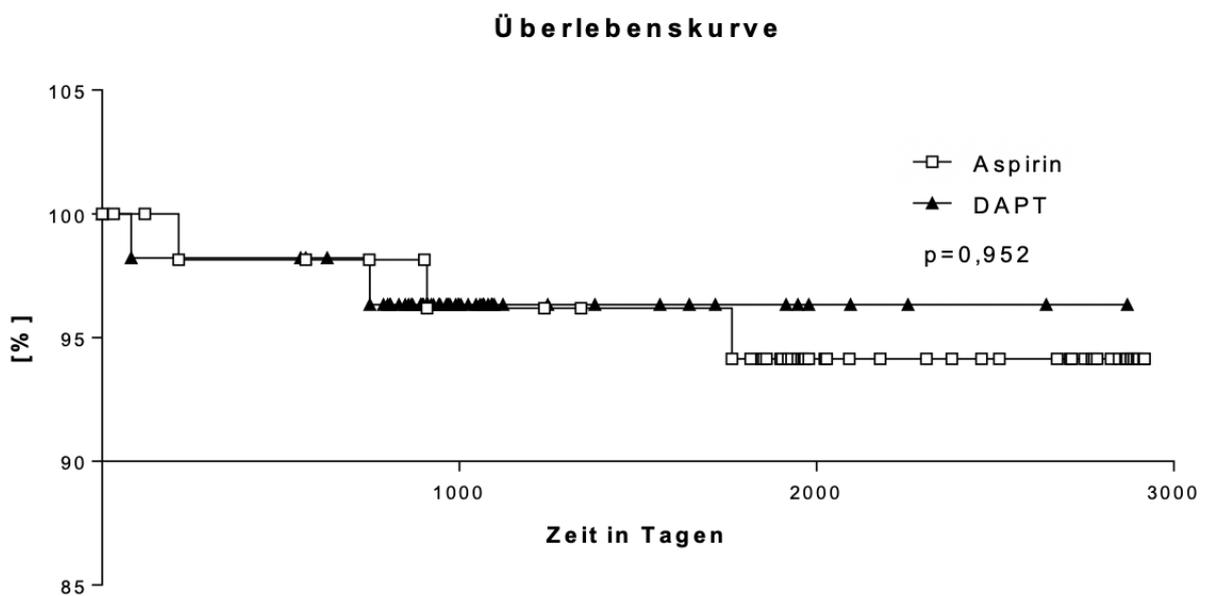
**Abb. 8: Lebensqualität**

Abbildung 8 zeigt den Vergleich der postoperativ empfundenen Lebensqualität zwischen der Aspirin-Gruppe und der DAPT-Gruppe, angelehnt an den Karnofsky-Index ( $p=0,181$ ; Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$ ). In der Aspirin-Gruppe ergab sich ein Mittelwert von  $\bar{x}=72$  (Varianz  $\sigma^2=289$ , Standardabweichung  $\sigma=17$ ), in der DAPT-Gruppe ergab sich ein Mittelwert von  $\bar{x}=67$  (Varianz  $\sigma^2=400$ , Standardabweichung  $\sigma=20$ ).

### 3.11 Gesamtüberleben

In der Aspirin-Gruppe verstarben im Follow-Up Zeitraum drei Personen, in der DAPT-Gruppe zwei Personen. Die genaue Todesursache wurde nicht untersucht.

Die Zeitspanne zwischen Operationsdatum und Sterbedatum war sehr variabel, in der Aspirin-Gruppe betrug sie 215 Tage, 910 Tage und 1763 Tage. In der DAPT-Gruppe betrug sie 82 Tage und 750 Tage (siehe Abbildung 9).



**Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve**

Abbildung 9 zeigt den Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der Aspirin-Gruppe und der DAPT-Gruppe, dargestellt mithilfe einer Kaplan-Meier-Kurve. Die x-Achse zeigt die überlebte Zeit in Tagen, die y-Achse den Prozentanteil verstorbenen Personen (gekürzte Achse). In der Aspirin-Gruppe sind  $n=3$ , in der DAPT-Gruppe  $n=2$  Personen im Follow-Up Zeitraum verstorben.

## 4. Diskussion

In diesem Abschnitt werden die zuvor in Material und Methoden dargestellten Vorgehensweisen diskutiert sowie die beschriebenen Ergebnisse interpretiert. Auch werden Stärken und Limitationen der Arbeit erörtert sowie ein Ausblick gegeben.

### 4.1 Vergleichbarkeit der Gruppen

Zur Generierung zwei vergleichbarer Gruppen wurden bereits bei der Planung der Arbeit bestimmte Kriterien wie Patientenauswahl, dokumentierte Patientenmerkmale sowie Entlassmedikation genau durchdacht. Der Operationszeitpunkt war variabel, mögliche Konsequenzen werden im Folgenden diskutiert.

Bei der Patientenauswahl wurde unter anderem darauf geachtet, dass intraoperativ ausschließlich LIMA ad LAD Bypass-Gefäße verwendet wurden. Die Nutzung dieser arteriellen Gefäße hat sich als vorteilhafter gegenüber venösen Bypässen gezeigt, welche zwar im ersten Jahr noch Verschlussraten unter 10% aufweisen, aber nach zehn Jahren zu ca. 50 % verschlossen sind – bei arteriellen Bypässen ist diese Rate deutlich niedriger (Arastéh et al., 2018). Dadurch konnte eine bessere Vergleichbarkeit im Follow-Up gewährleistet werden, da alle Erkrankten mit möglichst gleich „hochwertigen“ Bypässen versorgt wurden.

Des Weiteren dienten die in Kapitel 2.2 genannten Ausschlusskriterien Notfalloperation und zeitgleich durchgeführter zweiter Eingriff auch einer besseren Vergleichbarkeit. Aus klinischer Erfahrung ist jeder Notfall individuell und nicht planbar, zwei zeitgleich durchgeführte Eingriffe verändern die intraoperativen Gegebenheiten und können zu einem schlechteren postoperativen Outcome mit erhöhter innerklinischer Sterblichkeit führen (Wu et al., 2021).

Bei dem Ausschlusskriterium fehlender intraoperativer Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, d.h. Anwendung der OPCAB Methode, handelt es sich um ein in den 1990er Jahren etabliertes und damit relativ neues Verfahren, welches in großen randomisierten Studien eher Nachteile zeigte in Bezug auf Bypass-Offenheit und andere kombinierte Endpunkte nach einem Jahr (Shroyer et al., 2009). Aufgrund dessen wurde auf das

konventionelle Verfahren, d.h. die Anwendung der Herz-Lungen-Maschine, zurückgegriffen.

Zu den dokumentierten Basisdaten gehörten die Hauptrisikofaktoren der Atherosklerose (Visseren et al., 2021). Weitere Parameter wie pAVK, cAVK und Z.n. Apoplex stellen mögliche typische Folgeerkrankungen der Atherosklerose dar (Arastéh et al., 2018). Das ebenso dokumentierte Krankheitsbild einer COPD ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Afonso et al., 2011) und fließt in den SYNTAX Score II ein.

Da sich die Arbeit thematisch unter anderem mit einem möglichen erhöhten Blutungsrisiko auseinandersetzt, wurden in der Entlassmedikation verschiedene das Blutungsrisiko beeinflussende Medikamentengruppen dokumentiert wie Thrombozytenaggregationshemmer, nicht-orale Antikoagulantien, Vitamin-K-Antagonisten und direkte orale Antikoagulantien (Knuuti et al., 2020). Wie in der Literatur beschrieben, steigt das Blutungsrisiko beispielsweise für obere gastrointestinale Blutungen schon individuell bei Einnahme eines der oben genannten Medikamente und durch die Kombination der oben genannten Wirkstoffklassen umso mehr (Rodríguez et al., 2011). Rodríguez et al. (2011) belegen, dass im Vergleich zur Nichteinnahme die alleinige Einnahme von Aspirin das relative Risiko für eine obere gastrointestinale Blutung erhöht ebenso wie bei alleiniger Clopidogrel Einnahme. Bei Kombination beider Wirkstoffe steigt das relative Risiko noch weiter.

Zur optimalen Behandlung einer KHK gehören auch Statine, die als Mittel der 1. Wahl gelten (Lebherz et al., 2017). Neuere Medikamente wie PCSK9-Hemmer wurden außer Acht gelassen aufgrund fehlender Langzeitdaten zu deren Sicherheit und da sie aktuell nur bei Erkrankten mit einem sehr hohen Risiko für Atherosklerose eine kosteneffiziente Alternative darstellen (Mach et al., 2020).

Die Anwendung eines Propensity Score Matchings ermöglichte die Schaffung zweier Gruppen mit möglichst gleichem präoperativem Risikoprofil. Es wurden 22 Parameter herangezogen, in denen sich die Patientinnen und Patienten statistisch nicht signifikant unterschieden. Neben Basisdaten und Vorerkrankungen wurden auch SYNTAX Score und STS-Score mit einbezogen.

Bei näherer Betrachtung des Operationszeitpunkts zeigt sich, dass in beiden Gruppen Patientinnen und Patienten mit Operationsdatum von 2014 bis 2019 vorhanden waren, in der DAPT-Gruppe zeigte sich die Tendenz zu einem späteren Operationsdatum innerhalb dieser 5-Jahresspanne. Dies ist damit zu begründen, dass eine DAPT als Entlassmedikation eher in den Jahren 2017 bis 2019 am Universitätsklinikum Bonn verschrieben wurde. Aufgrund einer fehlenden klaren Evidenz zur Gabe einer DAPT (Valgimigli et al., 2018) wurden unterschiedliche Behandlungsmethoden angewendet. Als Standard am Universitätsklinikum Bonn galt die Verschreibung einer DAPT für mindestens drei Monate, tendenziell aber länger.

Um gleichzeitig zu gewährleisten, dass bestimmte äußere Effekte die Lebensqualität nicht negativ oder positiv beeinflussten, insbesondere in Hinblick auf die in Europa ab 2020 vorherrschende COVID-19-Pandemie, wurden alle Personen in einem Zeitraum von zwei Monaten (März und April 2021) nachverfolgt ungeachtet der Tatsache, wann in der Vergangenheit operiert wurde. Dadurch ergaben sich im Durchschnitt unterschiedlich lange Follow-Up Zeiträume für beide Gruppen und es ist zu diskutieren, inwiefern dies einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte. Festzuhalten ist, dass eine Person mit einem kürzeren Nachverfolgungszeitraum statistisch gesehen ein geringeres Risiko in Bezug auf Komplikationen wie Blutungen oder eine erneute Koronarangiographie hat. Diese Überlegung muss bei der weiteren Ergebnisinterpretation immer bedacht werden. Die längste Follow-Up Periode waren in der Aspirin-Gruppe 2918 Tage, in der DAPT-Gruppe 2870 Tage, die kürzeste Follow-Up Periode waren in der Aspirin-Gruppe 570 Tage und in der DAPT-Gruppe 556 Tage. Damit sind Maxima und Minima beider Gruppen sehr ähnlich.

Darüber hinaus ist anzuführen, dass selbst die kürzesten Follow-Up Zeiträume fast zwei Jahre betragen, also weit über sechs bis zwölf Monate hinaus. Diese Zeitspanne zeigt sich aus klinischer Erfahrung als die vom Erkrankten benötigte Zeitspanne, um zum „Normalzustand“ nach einer großen herzchirurgischen Bypass-Operation zurückzukehren.

Gleichzeitig konnten durch den nahezu gleichen Endpunkt des Follow-Ups pandemische Geschehnisse und deren Auswirkungen auf die empfundene Lebensqualität (Kasar und Karaman, 2021) als ohnehin schon sehr subjektiven Parameter stabilisiert werden. Näheres dazu wird nochmal in Kapitel 4.3 diskutiert.

Insgesamt konnten durch die beschriebenen Maßnahmen zwei sehr gut vergleichbare Gruppen generiert werden. Insbesondere durch das Propensity Score Matching konnten die 22 als Covariaten angewendeten Patientenmerkmale balanciert werden und so unter anderem ein Selektionsbias minimiert werden (Morgan, 2018).

## 4.2 Ergebnisinterpretation

Die Ergebnisinterpretation erfolgt in anderer Reihenfolge wie im Follow-Up. Initial wird die Entlassmedikation der Patientinnen und Patienten aus dem Propensity Score Matching verglichen, im Anschluss die im Follow-Up erhobene aktuelle Symptomatik und Lebensqualität diskutiert. Der nächste Abschnitt widmet sich den krankenhaus-assoziierten Parametern Koronarangiographie, Stent-Implantation, Myokardischämie, stationärer Aufnahme kardialer Genese und Gabe von Erythrozytenkonzentraten. Abschließend wird auf das Gesamtüberleben eingegangen.

### 4.2.1 Entlassmedikation

Bei der Auswertung zeigte sich, dass die Patientinnen und Patienten beider Gruppen aus dem Propensity Score Matching eine ähnliche Entlassmedikation aufwiesen. Dies galt insbesondere für Statine, die plaquestabilisierend wirken (Libby und Aikawa, 2003) und zur Standardmedikation bei KHK (Knuuti et al., 2020) gehören. Betablocker wurden häufig verschrieben, es handelt sich um ein regelmäßig verwendetes Medikament in der Sekundärprophylaxe der KHK (Smith et al., 2011). Laut Leitlinien soll eine Therapie mit Betablockern bei Patientinnen und Patienten mit  $LVEF \leq 40\%$  und Herzinsuffizienz oder vorangegangenen Myokardinfarkt durchgeführt werden, sofern nicht kontraindiziert (Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad A) (Smith et al., 2011). Die prozentuale Verteilung von ACE-Hemmern,  $AT_1$ -Rezeptorantagonisten, Calcium-Antagonisten und Diuretika variierte etwas mehr, statistisch signifikant unterschiedlich war allerdings nur die Verschreibung von  $AT_1$ -Rezeptorantagonisten. Diese Beobachtung kann dadurch erklärt werden, dass es sich um vier der fünf großen Medikamentenklassen zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie (Williams et al., 2018) handelt und individuell angepasste Medikamentenkombinationen verschrieben wurden. Die Verschreibung oraler Antidiabetika war in der DAPT-Gruppe etwas höher, die Personen in dieser Gruppe waren allerdings auch anteilmäßig etwas häufiger an einem Diabetes Mellitus Typ II erkrankt.

#### 4.2.2 Aktuelle Symptomatik und Lebensqualität

Beim Vergleich der Symptomausprägungen für Luftnot und Angina Pectoris fiel auf, dass für beide Symptome die DAPT-Gruppe einen schwerwiegenderen Ausprägungsgrad angab als die Aspirin-Gruppe.

Diese Beobachtung kann mit der Tatsache in Zusammenhang gebracht werden, dass die empfundene Lebensqualität in der DAPT-Gruppe etwas niedriger war. Insgesamt waren die Patientinnen und Patienten aus der DAPT-Gruppe auch in Bezug auf bestimmte Vorerkrankungen, wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes Mellitus Typ II und Hauptstammstenose etwas häufiger betroffen. Erfreulicherweise war in beiden Gruppen das Minimum an empfundener Lebensqualität nicht niedriger als 40.

Insgesamt kann die stärker ausgeprägte Symptomatik ein Anhaltspunkt dafür sein, dass die subjektiv empfundene Lebensqualität eher mit diesen aktuellen Symptomen zusammenhängt als einem bestimmten durchgeführten medikamentösen Schema, d.h. DAPT oder alleinige Aspirin Therapie. Potenzielle Blutungsereignisse, die die Lebensqualität negativ beeinflussen hätten können, traten nicht unterschiedlich signifikant zwischen beiden Gruppen auf. Dadurch konnte ein möglicher Einfluss auf die Lebensqualität nicht abgebildet werden.

Der Effekt symptomlindernder Medikamente wie beispielsweise Diuretika für eine im Rahmen einer Herzinsuffizienz auftretende Luftnot durch Flüssigkeitsretention (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2023) oder Nitrolingual<sup>®</sup>-Spray für mögliche Angina Pectoris Anfälle (Knuuti et al., 2020) standen nicht im Fokus dieser Arbeit. Nichtsdestotrotz konnte beobachtet werden, dass in der DAPT-Gruppe nur 16 Personen und in der Aspirin-Gruppe 27 Personen ein Diuretikum in ihrer Medikation verschrieben bekommen hatten. Hierdurch könnte das Symptom Luftnot in der DAPT-Gruppe häufiger vorhanden sowie im Schweregrad stärker ausgeprägt gewesen sein. In diesem Zusammenhang stellt sich auch die Frage einer optimalen Nachsorge. Auf Nachfrage gaben die meisten Patientinnen und Patienten an, regelmäßige Kontrolluntersuchungen bei einem niedergelassenen Kardiologen beziehungsweise Kardiologin wahrzunehmen. Im Rahmen dieser Studie wurde allerdings nicht darauf eingegangen, in welchen zeitlichen Abständen diese Nachsorge erfolgte und inwiefern eine Medikation seitens der behandelnden Ärztinnen und Ärzte verändert beziehungsweise optimiert wurde.

#### 4.2.3 Krankenhaus-assoziierte Parameter

In Kontrast zum zuvor beschriebenen Ergebnis steht die Durchführung einer erneuten Koronarangiographie, die in der DAPT-Gruppe trotz häufiger angegebener Luftnot und Angina Pectoris statistisch signifikant seltener notwendig war als in der Aspirin-Gruppe. Die Betrachtung der Symptome Angina Pectoris und Luftnot sowie die im Follow-Up untersuchten Parameter sind nicht ausschlaggebend genug für eine weitere Entscheidung für oder gegen eine Koronarangiographie. Im klinischen Alltag und laut Leitlinien (Knuuti et al., 2020; Nef et al., 2021) spielen die sogenannte Vortestwahrscheinlichkeit sowie die „klinische Wahrscheinlichkeit“, die den Einfluss weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren subsummiert, eine große Rolle. In diese Arbeit nicht mit einbezogen wurde die Relevanz dieser beiden Faktoren, insbesondere auch die sich wandelnde Bedeutung funktioneller Tests mit steigender Relevanz der CT-Angiographie (Dürschmied et al., 2019). Allerdings wurde in den Leitlinien Dyspnoe, wie auch in dieser Arbeit untersucht, als weiteres Hauptsymptom einer KHK deklariert (Knuuti et al., 2020).

Der längere Nachverfolgungszeitraum in der Aspirin-Gruppe kann als ein möglicher Grund für die statistisch signifikant häufiger durchgeführten Koronarangiographien angeführt werden.

Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz ist der in der Aspirin-Gruppe häufiger im Vorfeld stattgehabte ST-Hebungsinfarkt, sodass hier möglicherweise schneller auf eine Koronarangiographie verwiesen wurde. Gegebenenfalls wurden die behandelnden Ärztinnen und Ärzte in ihrer Entscheidung durch die frühere Patientengeschichte beeinflusst. In diesem Zusammenhang kann allerdings auch wie bereits oben erwähnt die Frage nach einer optimalen Nachsorge gestellt werden. Da in der Aspirin-Gruppe häufiger ein Diuretikum verschrieben wurde, bestand gegebenenfalls eine bessere kardiologische Anbindung und damit auch eher der Zugang zu einer Koronarangiographie.

Trotz häufiger durchgeführter Koronarangiographie in der Aspirin-Gruppe gab es keinen Unterschied bei der untersuchten Variable Stent-Implantation. In beiden Gruppen wurde je einer Person ein Stent eingesetzt. Die laut 32. Deutschem Herzbericht 2020 (Deutsche Herzstiftung, 2023) publizierten Zahlen zeigen eine ähnliche Tendenz, in 2019 gab es in Deutschland insgesamt 726.300 Linksherzkatheter-Untersuchungen sowie 295.799 PCIs

(Deutsche Herzstiftung, 2023). Zudem konnten neue Studien zeigen, dass die Prävalenz einer stenosierenden KHK bei Verdachtsfällen geringer ist als früher angenommen (Nef et al., 2021).

Myokardischämien traten selten auf, in beiden Gruppen war es jeweils eine Person. Folgende mögliche Gründe können dafür aufgeführt werden: Erstens, dass das verwendete Bypass-Gefäß das Myokard ausreichend versorgt einhergehend mit der bereits erwähnten Verwendung arterieller Gefäße als Bypass (Arastéh et al., 2018). Zweitens scheint eine postoperative Thrombozytenaggregationshemmung - unabhängig davon mit welcher Medikamentenkombination - zur Prävention ischämischer Ereignisse immer sinnvoll. Laut NVL (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2023) ist bei Betroffenen mit stabiler KHK nach elektiver aortokoronarer Bypass-Operation eine alleinige Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin 100 mg/Tag empfohlen. Drittens gaben nahezu alle im Follow-Up befragten Erkrankten an, in regelmäßiger kardiologischer Nachsorge zu sein, im Sinne einer Sekundärprävention.

Bei dem untersuchten Parameter stationäre Aufnahme kardialer Genese zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Aspirin-Gruppe waren es acht Personen, in der DAPT-Gruppe vier Personen. Jeweils die Hälfte davon gab als Grund für den stationären Aufenthalt eine Koronarangiographie an.

In Kontrast hierzu zeigten sich bei der Frage nach einer Koronarangiographie andere Zahlen, zehn Personen in der Aspirin-Gruppe und drei Personen in der DAPT-Gruppe. Ein denkbarer Grund für diese Diskrepanz ist, dass eine rein diagnostische Koronarangiographie, bei der die betroffene Person nur über Nacht bleiben muss und am nächsten Tag entlassen werden kann, gegebenenfalls nicht als stationärer Aufenthalt wahrgenommen wurde. Auch gibt es die Möglichkeit einer ambulanten Durchführung einer Koronarangiographie (Nef et al., 2021). Deshalb wurde bei diesen Personen möglicherweise zwar die Frage nach einer Koronarangiographie bejaht, aber die Frage nach einem stationären Aufenthalt kardialer Genese verneint.

Überraschend ist das Ergebnis, dass Patientinnen und Patienten aus der DAPT-Gruppe postoperativ seltener Erythrozytenkonzentrate brauchten, d.h. drei Personen in der

DAPT-Gruppe und sechs Personen in der Aspirin-Gruppe. Die verabreichten Erythrozytenkonzentrate standen in der Aspirin-Gruppe in drei Fällen im Zusammenhang mit großen Operationen und in zwei Fällen im Zusammenhang mit Ulkuserforation. In der DAPT-Gruppe war in allen drei Fällen der Grund für eine Gabe von Erythrozytenkonzentraten eine Operation. Dies legt die Vermutung nahe, dass in dieser Studie viel mehr erneute größere Operationen Grund für eine Gabe von Erythrozytenkonzentraten waren als ein spontan auftretendes erhöhtes Blutungsrisiko. Ein weiterer Erklärungsansatz für die häufiger benötigten Erythrozytenkonzentrate in der Aspirin-Gruppe ist wie auch bei den häufiger durchgeführten Koronarangiographien der längere Nachverfolgungszeitraum, wodurch statistisch die Wahrscheinlichkeit für ein solches Ereignis steigt.

Man hätte eigentlich erwartet, dass die Einnahme mehrerer blutverdünnender Medikamente das Blutungsrisiko steigert (Rodríguez et al., 2011). Diese Beobachtung steht im Gegenteil zur initialen Hypothese mit potenziell höherem Blutungsrisiko bei DAPT. Durch die relativ kleine Stichprobe ist das hier erhaltene Ergebnis kritisch zu hinterfragen und ob sich bei größeren Fallzahlen nicht doch ein erhöhtes Blutungsrisiko bei DAPT Therapie abzeichnen würde.

#### 4.2.4 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist in beiden Gruppen sehr hoch, die Mortalität zeigt sich gering. In der Aspirin-Gruppe verstarben drei Personen, in der DAPT-Gruppe zwei Personen im Nachverfolgungszeitraum. Auffällig ist dabei, dass in der Aspirin-Gruppe zwei Drittel weiblich waren, obwohl insgesamt in dieser Gruppe der Männeranteil 84 % betrug. Obwohl es sich hier um eine sehr kleine Stichprobe handelt, geht diese Beobachtung mit der Tatsache einher, dass Frauen im Vergleich zu Männern bei aortokoronaren Bypass-Operationen, allerdings auch nach PCI, eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit aufweisen (Kim et al., 2007). Auffällig ist auch, dass das Alter der verstorbenen Patientinnen zum Operationszeitpunkt 60 beziehungsweise 62 Jahren betrug - das Durchschnittsalter für herzchirurgische Patientinnen und Patienten lag 2007 bei 68,8 Jahren (Friedrich et al., 2009), also deutlich älter. In der DAPT-Gruppe ließ sich bei den verstorbenen Personen keine ähnliche Beobachtung feststellen.

Generell lässt sich sagen, dass die Gesamtmortalität nach aortokoronarer Bypass-Operation durch stetige Verbesserung recht gering ist, die Krankenhausletalität beträgt 1,5 % für < 65-jährige Personen und 5,6 % für > 74-jährige Personen (Friedrich et al., 2009). Dies ist allerdings auf alle Patientinnen und Patienten bezogen und nicht auf die in dieser Arbeit untersuchte Patientensubpopulation mit CTO.

Zusammenfassend zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Bereichen Stent-Implantation, Myokardischämie, stationäre Aufnahme kardialer Genese sowie benötigte Erythrozytenkonzentrate. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich bei der Notwendigkeit einer Koronarangiographie, die in der Aspirin-Gruppe häufiger benötigt wurde. Mögliche Gründe dafür wurden diskutiert.

Die Entlassmedikation der Patientinnen und Patienten aus dem Propensity Score Matching war ebenso relativ ähnlich, ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich nur bei der Verschreibung von AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten.

Bezüglich der empfundenen Lebensqualität konnten Unterschiede festgestellt werden, die allerdings nicht statistisch signifikant waren. Mögliche Erklärungsansätze wurden auch hierzu geliefert. Im Gesamtüberleben zeigte sich ebenso kein signifikanter Unterschied.

Insgesamt lässt sich aus dieser Arbeit keine Evidenz dafür ableiten, dass Betroffene mit CTO, benötigter isolierter Bypass-Operation und DAPT in der Entlassmedikation einen klaren Überlebensvorteil und eine höher empfundene Lebensqualität haben im Vergleich zu Betroffenen mit alleiniger Aspirin Therapie in der Entlassmedikation. Gleichzeitig konnten aber auch keine Nachteile im Sinne eines erhöhten Blutungsrisikos beobachtet werden.

### 4.3 Stärken und Limitationen

Wie bereits in der Einleitung beschrieben gibt es trotz intensiver Forschung keine einheitliche Empfehlung zur postoperativen Thrombozytenaggregationshemmung bei Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Bypass-Operation (Valgimigli et al., 2018). Eine Entscheidung bezüglich des Operationszeitpunktes und der antithrombotischen Therapie obliegt dem Herz-Team ebenso wie das individuelle Ischämie- und Blutungsrisiko abzuschätzen (Valgimigli et al., 2018). Noch weniger Evidenz gibt es zum Beispiel für Personen mit CTO, die ohnehin schon aufgrund der alleinigen Tatsache einer CTO eine schlechtere Prognose aufweisen (Mashayekhi et al., 2021). Es ist sicherlich sinnvoll diesen Zusammenhang möglichst frühzeitig zu analysieren. Dadurch können neue Erkenntnisse generiert werden, um in Zukunft klarere Behandlungskonzepte aussprechen zu können.

Sicherlich zu beachten ist die relativ kleine Stichprobe von 114 Betroffenen, die aus der initialen Stichprobe von 1555 Erkrankten generiert wurde. Der limitierende Faktor bei dieser Verkleinerung war die interessierende Gruppe mit DAPT und CTO, die 85 Personen beinhaltete. Durch das Propensity Score Matching wurden Paare gebildet, sodass sich je 57 Personen pro Gruppe ergaben. Es bleibt zu hinterfragen, ob ein möglicherweise tatsächlich vorhandener Unterschied zwischen den beiden Gruppen aufgrund der Stichprobengröße unentdeckt bleibt. Eine mögliche Schlussfolgerung und Lösungsansatz dazu werden in Kapitel 4.4 diskutiert.

Sehr positiv hervorzuheben ist, dass die Datenbank sich einzig und allein auf Bypass-Operationen am Universitätsklinikum Bonn in einem bestimmten Zeitintervall bezogen hat und somit die Ausstattung im Operationssaal, das Personal sowie der Aufenthalt auf der Intensivstation immer standardisiert waren.

Zudem ist das Follow-Up mit den hohen Rückmelderaten ein guter Beitrag für die Datenbank und kann Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen zu möglichen Behandlungstherapien für Patientinnen und Patienten am Universitätsklinikum Bonn sein. Im Zusammenhang mit den hohen Rückmelderaten ist erwähnenswert, dass bei der Dokumentation der empfundenen Lebensqualität auf die Verwendung eines standardisierten Fragebogens zur Lebensqualität - wie zum Beispiel dem SF-36 (Morfeld

und Bullinger, 2008) - bewusst verzichtet wurde. Dadurch sollte eine mögliche Nicht-Teilnahme an der Studie verhindert werden, weil eine Befragung sehr lang gedauert hätte. Auch lässt sich diskutieren, ob der Fragebogen noch um nicht-invasive Ischämiediagnostik wie Myokardszintigraphie, Stress-Echokardiographie und Stress-MRT erweitert werden könnte. Sicherlich wäre ein Follow-Up dadurch ausführlicher gewesen, allerdings hätte es ohne Vorliegen der patientenbezogenen Befunde zu Missverständnissen kommen können. Den Patientinnen und Patienten wäre es nicht unbedingt möglich gewesen, zwischen all den genannten Untersuchungen zu differenzieren. Es hätte so zu Falschaussagen kommen können, ähnlich der Beobachtung mit erfolgter Koronarangiographie und stationärem Aufenthalt.

Durch die telefonische Befragung konnte bei Bejahung der Symptome Luftnot und/oder Angina Pectoris noch genauer darauf eingegangen werden, ähnlich wie bei einem Anamnesegespräch. Gerade bei der Abfrage der Angina Pectoris wurde klar abgegrenzt zu anderen Ursachen von Brustschmerz. Statistisch gesehen ist beispielsweise ein Brustwand Syndrom (43-47 %) sehr viel häufiger als eine chronische KHK (8-11 %) oder ein ACS (2-4 %) (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2023). Weitere Differentialdiagnosen des Brustschmerzes anderer Genese wie Gastritis, Gastroduodenale Ulkuskrankheit und psychogene Ursachen wurden ausgeschlossen (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2023).

Die Dauer des Follow-Ups muss sicherlich kritisch diskutiert werden. Ein Verfolgungsintervall über viele Jahre (DAPT-Gruppe etwas mehr als drei Jahre, Aspirin-Gruppe fast sechs Jahre) ist sinnvoll, dadurch können lange Zeiträume abgebildet werden. Viele Studien nehmen als primären Endpunkt die 30-Tage Mortalität oder maximal 18 Monate (Levine et al., 2016). Gleichzeitig kann ein unterschiedlich langes Betrachtungsintervall Unterschiede suggerieren, die in Wirklichkeit nicht vorhanden sind. Als Grund für das unterschiedlich lange Follow-Up ist die wie bereits in Kapitel 4.1 erwähnte COVID-19-Pandemie zu nennen. Eine möglichst zeitgleiche Nachverfolgung konnte gewährleisten, dass die sich in diesem Zusammenhang sehr häufig ändernden äußeren Bedingungen und die mit COVID-19 verbundenen Restriktionen für alle Patientinnen und Patienten weitestgehend identisch waren. Kasar und Karaman (2021) belegen, dass insbesondere bei älteren Menschen sowohl die Lebensqualität gesunken

als auch das Einsamkeitslevel während der Pandemie gestiegen ist. Auch hierzu ist eine mögliche Schlussfolgerung in Kapitel 4.4 beschrieben.

#### 4.4 Ausblick

Die Wiedereröffnung von und der generelle Umgang mit CTOs bleibt trotz ständiger Weiterentwicklung in der Medizin auch aktuell noch eine schwierige Aufgabe. Diese Gefäße besitzen langstreckige, zeitlich schon länger vorhandene Kalzifikationen mit komplexer Anatomie (Aziz und Ramsdale, 2005). Trotz intensiver Forschung haben solche Patientinnen und Patienten noch immer eine schlechtere Prognose aufgrund einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität im Vergleich zu Betroffenen ohne CTO (Mashayekhi et al., 2021).

Es gibt viele Bemühungen, diese Situation zu verbessern, unter anderem entwickelt sich momentan die Behandlung mittels PCI rasant weiter (Mashayekhi et al., 2021). Der Trend zur deutschlandweiten Etablierung spezialisierter CTO-Zentren zeichnet sich ab (Mashayekhi et al., 2021). Diese Entwicklung gibt Hoffnung, dass in Zukunft in gebündelter Art und Weise Daten zu Betroffenen mit CTOs erhoben werden können und mittels randomisierter Studien verschiedene Zusammenhänge untersucht werden können.

Diese Arbeit kann erweitert werden, indem in einer nächsten Studie nicht nur Patientinnen und Patienten mit geplanter isolierter Bypass-Operation, mindestens einer CTO und DAPT am Universitätsklinikum Bonn eingeschlossen werden, sondern beispielsweise auch Betroffene anderer deutschlandweiter Universitätskliniken. Das Studiendesign kann übernommen und dadurch größere Datensätze generiert werden.

Der in Kapitel 4.3 beschriebene mögliche Nachteil eines unterschiedlich langen Nachverfolgungszeitraums kann durch ein erneutes Follow-Up der Personen der DAPT-Gruppe zu einem späteren Zeitpunkt behoben werden. Da sie durch das Propensity Score Matching einer Person aus der Aspirin-Gruppe zugeordnet wurden, kann nachvollzogen werden, nach wieviel Tagen diese am Follow-Up teilnahmen und ein gleich langes Zeitfenster für die jeweilige DAPT-Person gewählt werden. Fraglich ist, ob die DAPT-

Person anders antworten würden und in welchen Bereichen sich Unterschiede zeigen würden.

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit für 1555 Patientinnen und Patienten die Entlassmedikation dokumentiert, was eine sehr große Datenmenge liefert bezüglich weiterer Analysen innerhalb des Patientenkollektivs am Universitätsklinikum Bonn. Denkbar ist etwa, dass einerseits für Personen mit CTO andere Medikamentengruppen analysiert werden oder andererseits bestimmte Patientensubpopulationen (z.B. nur funktionelle Verschlüsse, Kombinationen verschiedener Krankheitsbilder) untersucht werden, ob sie von einer DAPT profitieren können im Vergleich zur alleinigen Aspirin-Therapie.

Um in Zukunft am Universitätsklinikum Bonn anzahlmäßig größere und vollständige Datensätze zu generieren, ist die Etablierung eines standardisierten Aufnahmeprinzips mit oben genannten Basisdaten, Berechnung des SYNTAX Scores I und II, des STS-Scores und das Untersuchen einer Koronarangiographie in Hinblick auf eine CTO vorstellbar.

Insgesamt ist das Problemfeld rund um CTOs noch immer nicht ausreichend erforscht und eine wie in dieser Arbeit erfolgte Analyse kann immer nur ausschnittsweise Effekte beleuchten. Nichtsdestotrotz ist bislang keine Studie zum postoperativen Verlauf bei Patientinnen und Patienten mit CTO und isolierter Bypass-Operation erfolgt und diese Arbeit bietet einen sinnvollen Ansatz.

## 5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden Betroffene mit CTO und isolierter Bypass-Operation daraufhin untersucht, ob sie postoperativ von einer DAPT mit Aspirin und Clopidogrel im Vergleich zu Personen mit alleiniger Aspirin Therapie in der Entlassmedikation profitieren.

Hierzu wurden zwischen 2014 bis 2019 am Universitätsklinikum Bonn operierte Personen mit einbezogen, die entweder Aspirin oder eine DAPT in ihrer Entlassmedikation erhielten. Neben der Dokumentation bestimmter Basisdaten, der Entlassmedikation sowie der Berechnung des SYNTAX Scores und des STS-Scores wurde die präoperative Koronarangiographie in Hinblick auf eine CTO ausgewertet. Um eine Vergleichbarkeit der Gruppen in Bezug auf die Fragestellung dieser Arbeit herzustellen, wurde ein Propensity Score Matching durchgeführt. Die sich daraus ergebenden Patientenkollektive wurden mittels eines für diese Studie entwickelten Fragebogens nachverfolgt. So ergaben sich 47 (Aspirin-Gruppe) beziehungsweise 48 (DAPT-Gruppe) vollständige Datensätze zur weiteren Analyse in Bezug auf statistisch signifikante Unterschiede. Auch wurde die Entlassmedikation der aus dem Propensity Score Matching erhaltenen Personen mittels Chi-Quadrat-Test verglichen.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Durchführung einer Koronarangiographie, die in der Aspirin-Gruppe häufiger notwendig war. Weitere untersuchte Parameter ohne statistisch signifikanten Unterschied waren Symptomausprägung von Luftnot und Angina Pectoris, das Blutungsrisiko und die Gabe von Erythrozytenkonzentraten, stationäre Aufnahme kardialer Genese, Myokardischämie, Stent-Implantation, die empfundene Lebensqualität sowie das Gesamtüberleben. Bei der Auswertung der Entlassmedikation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Verschreibung von AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten.

Zusammenfassend zeigt sich kein Vorteil einer DAPT bei Personen mit CTO nach Bypass-Operation. Diese Arbeit bietet einen Ansatz für weitere Untersuchungen und die in der Herzmedizin wachsende Aufmerksamkeit bezüglich CTOs gibt Hoffnung, dass die Prognose dieser Patientinnen und Patienten in Zukunft verbessert werden kann.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachtes Vorgehen der Arbeit	11
Abbildung 2: Ausprägungsgrad der Luftnot anhand der NYHA-Klassifikation	25
Abbildung 3: Ausprägungsgrad der AP anhand der CCS-Klassifikation	26
Abbildung 4: Gabe von Erythrozytenkonzentraten	28
Abbildung 5: Myokardischämie	30
Abbildung 6: Koronarangiographie	31
Abbildung 7: Stent-Implantation	32
Abbildung 8: Lebensqualität	33
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve	34

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dokumentierte Basisdaten	13
Tabelle 2: Aufgelistete Entlassmedikation	15
Tabelle 3: Patientinnen und Patienten vor Propensity Score Matching	21
Tabelle 4: Patientinnen und Patienten nach Propensity Score Matching	22
Tabelle 5: Entlassmedikation nach Propensity Score Matching	27

## 8. Literaturverzeichnis

Afonso ASM, Verhamme KMC, Sturkenboom MCJM, Brusselle GGO. COPD in the general population: Prevalence, incidence and survival. *Respir Med* 2011; 105: 1872–1884

Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, Sibbing D, So DYF, Trenk D, Alexopoulos D, Gurbel PA, Hochholzer W, De Luca L, Bonello L, Aradi D, Cuisset T, Tantry US, Wang TY, Valgimigli M, Waksman R, Mehran R, Montalescot G, Franchi F, Price MJ. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y<sub>12</sub> Receptor–Inhibiting Therapies. *Circulation* 2017; 136: 1955–1975

Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, Ditting T, Duckert M, Eich W, Ernst S, Fischer-Rasokat U, Fischli S, Fleck R, Fritze D, Füleßl H, Hahn J-M, Hamm C, Harenberg J, Hengstmann JH, Herzog W, Hinkelbein J, Hofmann J, Holstege A, Huck K, Kähler J, Keller M, Kim W-K, Klingmüller D, Knaevelsrud I, Köster R, Kuck K-H, Liebetrau C, Löwe C, Loßnitzer N, Mann WAA, Matzdorff A, Müller-Tasch T, Nienaber C A, Nikendei C, Nürnberg M, Pausch J, Petzsch M, Pfeifer M, Rösch W, Sauer N, Schäfer J, Scherbaum H, Scheurich C, Schlehofer B, Schmidt M, Schneider H, Schöffauer M, Schork J, Schuchert A, Schwab M, Schweikert H-U, Spannagl M, Stern H, Stocker H, Usadel K-H, Veelken R, Voll RE, Wahl P, Wißner E, Zastrow A, Zeuzem S, Ziegler R, Zipfel S. *Duale Reihe Innere Medizin* 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2018

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2023: Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, 5. Auflage. <https://www.leitlinien.de/themen/khk/archiv> (Zugriffsdatum: 06.03.2023)

Aziz S, Ramsdale DR. Chronic total occlusions - a stiff challenge requiring a major breakthrough: is there light at the end of the tunnel? *Heart* 2005; 91: 42–48

Bundesministerium für Gesundheit, 2023: Pflegegrade.  
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/pflegegrade.html> (Zugriffsdatum:  
06.03.2023)

Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522–523

Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, Markis JE, Mueller H, Passamani ER, Powers ER, Rao AK, Robertson T, Ross A, Ryan TJ, Sobel BE, Willerson J, Williams DO, Zaret BL, Braunwald E. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76: 142–154

Deutsche Herzstiftung, 2023: 32. Deutscher Herzbericht 2020.  
<https://herzstiftung.de/system/files/2021-06/Deutscher-Herzbericht-2020.pdf>  
(Zugriffsdatum: 08.05.2023)

Dürschmied D, Bode C, Von Zur Mühlen C. Chronisches Koronarsyndrom: Neudefinition der „stabilen“ koronaren Herzerkrankung. *Dtsch Arztebl* 2019; 116: 12-16

Farooq V, Van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack M, Feldman T, Morice M-C, Stähle E, Onuma Y, Morel M, Garcia-Garcia HM, Van Es GA, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013; 381: 639–650

Friedrich I, Simm A, Kötting J, Thölen F, Fischer B, Silber RE. Cardiac Surgery in the Elderly Patient. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 416-422

van Gameren M, 2022: SYNTAX Score. <https://www.syntaxscore.org> (Zugriffsdatum:  
02.03.2023)

Gestrich C, Lagemann D, Duerr GD, Konrad N, Sinning J-M, Mellert F. Surgical Revascularization of Chronically Occluded Coronary Arteries—What You See Is What You Get? *Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 68: 660–668

Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2005; 94: 488–509

Kappetein AP, Dawkins KD, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, Russell ME, Pomar J, Serruys PWJC. Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease. Insights from the SYNTAX run-in phase. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 486–491

Kasar SK, Karaman E. Life in lockdown: Social isolation, loneliness and quality of life in the elderly during the COVID-19 pandemic: A scoping review. *Geriatr Nurs* 2021; 42: 1222–1229

Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2023: NVL Chronische Herzinsuffizienz. <https://www.kbv.de/media/sp/nvl-herzinsuffizienz-lang.pdf> (Zugriffsdatum: 01.07.2023)

Kim C, Redberg RF, Pavlic T, Eagle KA. A Systematic Review of Gender Differences in Mortality after Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Percutaneous Coronary Interventions. *Clin Cardiol* 2007; 30: 491–495

Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407–477

Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39

Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, Bittl JA, Cohen MG, DiMaio JM, Don CW, Fremes SE, Gaudino MF, Goldberger ZD, Grant MC, Jaswal JB, Kurlansky PA, Mehran R, Metkus TS, Nnacheta LC, Rao SV, Sellke FW, Sharma G, Yong CM, Zwischenberger BA. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 21–129

Lebherz C, Marx N, Lehrke M. Stellenwert der Statine: Nach wie vor die erste Wahl. *Dtsch Arztebl* 2017; 114: 18-23

Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, Granger CB, Lange RA, Mack MJ, Mauri L, Mehran R, Mukherjee D, Newby LK, O’Gara PT, Sabatine MS, Smith PK, Smith SC, Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, Birtcher KK, Bozkurt B, Brindis RG, Cigarroa JE, Curtis LH, Fleisher LA. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152: 1243–1275

Libby P, Aikawa M. Mechanisms of plaque stabilization with statins. *Am J Cardiol* 2003; 91: 4–8

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188

Mashayekhi K, Bufe A, Werner GS, Werner N, Meyer-Gessner M, Liebetrau C, Zahn R, Levenson B, Möllmann H, Nef H, Behnes M. Behandlung von chronischen Koronarverschlüssen (CTO) – Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologie* 2021; 15: 320–340

Morfeld M, Bullinger M. Der SF-36 Health Survey zur Erhebung und Dokumentation gesundheitsbezogener Lebensqualität. *Phys Med Rehab Kuror* 2008; 18: 250–255

Morgan CJ. Reducing bias using propensity score matching. *J Nucl Cardiol* 2018; 25: 404–406

Nef HM, Achenbach S, Birkemeyer R, Bufe A, Dörr O, Elsässer A, Gaede L, Gori T, Hoffmeister HM, Hofmann FJ, Katus HA, Liebetrau C, Massberg S, Pauschinger M, Schmitz T, Süselbeck T, Voelker W, Wiebe J, Zahn R, Hamm C, Zeiher AM, Möllmann H. Manual der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK): Teil 1: „Durchführung der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung“. *Kardiologie* 2021; 15: 370–403

Neumann F-J, Byrne RA, Gawaz M, Hoffmeister HM, Schäfer A, Trenk D, Massberg S. Kommentar zu der Leitlinienaktualisierung (2017) der ESC zur dualen antithrombozytären Therapie (DAPT) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Kardiologie* 2018; 12: 250–261

Neumann F-J, Byrne RA, Sibbing D, Kastrati A, Frey N, Doenst T, Gummert J, Zeiher AM, Falk V. Kommentar zu den Leitlinien (2018) der ESC und EACTS zur Myokardrevaskularisation. *Kardiologie* 2019; 13: 181–192

Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 587–592

Rodríguez LAG, Lin KJ, Hernández-Díaz S, Johansson S. Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding With Low-Dose Acetylsalicylic Acid Alone and in Combination With Clopidogrel and Other Medications. *Circulation* 2011; 123: 1108–1115

Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D. On-Pump versus Off-Pump Coronary-Artery Bypass Surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 1827–1837

Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, Gibbons RJ, Grundy SM, Hiratzka LF, Jones DW, Lloyd-Jones DM, Minissian M, Mosca L, Peterson ED, Sacco RL, Spertus J, Stein JH, Taubert KA. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124: 2458–2473

Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, Colombo A, Schwartz RS, Bailey S, Moussa I, Teirstein PS, Dangas G, Baim DS, Selmon M, Strauss BH, Tamai H, Suzuki T, Mitsudo K, Kato O, Cox DA, Hoyer A, Mintz GS, Grube E, et al. Percutaneous Recanalization of Chronically Occluded Coronary Arteries: A Consensus Document: Part I. *Circulation* 2005; 112: 2364–2372

The Society of Thoracic Surgeons, 2020: Online STS Risk Calculator. <https://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate> (Zugriffsdatum: 20.01.2023)

Thoemmes F, 2012: Propensity score matching in SPSS. <https://arxiv.org/abs/1201.6385> (Zugriffsdatum: 20.02.2023)

Tsai I-T, Wang C-P, Lu Y-C, Hung W-C, Wu C-C, Lu L-F, Chung F-M, Hsu C-C, Lee Y-J, Yu T-H. The burden of major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17: 1-13

Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann F-J, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN. ESC Scientific Document Group, Badimon L, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 53: 34–78

Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida J-M, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227–3337

Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–3104

Wu J, Cong X, Lou Z, Zhang M. Trend and Impact of Concomitant CABG and Multiple-Valve Procedure on In-hospital Outcomes of SAVR Patients. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 1-10

Zhao Q, Zhu Y, Xu Z, Cheng Z, Mei J, Chen X, Wang X. Effect of Ticagrelor Plus Aspirin, Ticagrelor Alone, or Aspirin Alone on Saphenous Vein Graft Patency 1 Year After Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319: 1677-1686

Zhu Y, Xue Q, Zhang M, Hu J, Liu H, Wang R, Wang X, Han L, Zhao Q. Effect of ticagrelor with or without aspirin on vein graft outcome 1 year after on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Dis* 2020; 12: 4915–4923

## 9. Danksagung

Für die wissenschaftliche Betreuung möchte ich zunächst meinem Betreuer Herr Dr. med. Christopher Gestrich von Herzen danken, der mir in jedem Schritt dieser Arbeit zur Seite stand. Auch gilt mein Dank meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. Wilhelm Röll sowie Herr Priv.-Doz. Dr. med. Georg Daniel Dürr.

Darüber hinaus möchte ich meinem Onkel Herr Dr. rer. nat. Heribert Petry für die kontinuierliche Unterstützung beim Anfertigen dieser Arbeit danken.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern danken, ohne deren stetige Unterstützung sowohl das Medizinstudium als auch die Anfertigung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.