

Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
(Direktor Prof. Dr. med. J. Cremer)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**HOCHFLEXIBLES NITINOLNETZ ZUR UMMANTELUNG AORTOKORONARER
VENENBYPÄSSE – ERSTE KLINISCHE ERFAHRUNGEN UND
ANGIOGRAPHISCHE ERGEBNISSE 9 MONATE POSTOPERATIV**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
SIMON UI-YOUNG STOHN
aus **Inchon-City**

Kiel 2019

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Jochen Cremer, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Derk Frank, Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie und Angiologie
Tag der mündlichen Prüfung:	03.09.2020
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	15.07.2020

gez.: Prof. Dr. Johann Roeder
Vorsitzender des Ausschusses für
Promotionen

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
--------------------------------	----------

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	III
-----------------------------------	------------

1 EINLEITUNG	1
1.1 Definition der koronaren Herzkrankheit	1
1.2 Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit	1
1.3 Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung	2
1.4 Therapie der koronaren Herzerkrankung	3
1.5 Wahl des Revaskularisationsverfahrens	5
1.6 Die operative Myokardrevaskularisation	7
1.7 Ablauf einer aortokoronaren Bypassoperation (ACB) mit der Herz-Lungen- Maschine (HLM).....	8
1.8 Arterieller versus venöser aortokoronarer Bypass	9
1.9 Ansatz des eSVS® Mesh.....	12
2 FRAGESTELLUNG	14
3 METHODEN	15
3.1 Studiendesign	15
3.2 Patientenkollektiv	17
3.3. Randomisierung der eSVS® Mesh-Implantation.....	19
3.4. Durchmesserreduktion der Studienvene.....	20
3.5. Operationsablauf zur eSVS® Mesh-Implantation	22
3.6 Statistische Methoden	27
4 ERGEBNISSE	28
4.1 Primärer Sicherheitsendpunkt	31
4.2 Primärer Wirksamkeitsendpunkt.....	32
4.2.1 Primäre Ergebnisse.....	32
4.2.2 Weiterführende Ergebnisse	34
4.2.3 Ergebnisse der Gesamtstudie	36

5	DISKUSSION	39
5.1	Interpretation der Ergebnisse des primären Sicherheitsendpunktes	39
5.2	Interpretation der Ergebnisse des primären Wirksamkeitsendpunktes	40
5.2.1	Die Verwendung von Fibrinkleber zur Fixierung des Netzes mit der Vene	41
5.2.2	Durchmesserreduktion der Venen, Dicke der Venenwand	41
5.2.3	Einbezug des eSVS® Mesh in die Anastomosen	42
5.3	Schlussfolgerung	43
5.4	Ausblick	44
6	ZUSAMMENFASSUNG	46
7	LITERATURVERZEICHNIS	47
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	53
9	TABELLENVERZEICHNIS	54
10	DANKSAGUNG	55

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	lat.: Arteria, Arterie
AE	engl.: Adverse event unerwünschtes Ereignis
ACB	engl.: aortocoronary bypass aortokoronarer Bypass
ACE-Hemmer	engl.: Angiotensin Converting Enzyme Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACVB	engl.: aortocoronary vein bypass aortokoronarer Venenbypass
BÄK	Bundesärztekammer
CI	Konfidenzintervall
CO ₂	Kohlendioxid
COPD	engl.: chronic obstructive pulmonary disease chronisch obstruktive Lungenerkrankung
EF	Ejektionsfraktion
EKZ	extrakorporale Zirkulation
ESC	European Society of Cardiology
et al.	lat.: und andere
EuroSCROE	engl.: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
HDL-Cholesterin	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HMG-CoA-Reduktasehemmer	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A- Reduktasehemmer (Statine)
IDDM	engl.: insulin dependent diabetes mellitus – Insulin abhängiger Diabetes mellitus
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL-Cholesterin	Low Density Lipoprotein
LIMA	engl.: left internal mammary artery linke innere Brustwandarterie
MACCE	Major Cardiac And Cerebral Cvents
MIDCAB	Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass

NIDDM	engl.: non insulin dependent diabetes mellitus - nicht insulin abhängiger Diabetes mellitus
O ₂	Sauerstoff
OP	Operation
p	p-Wert, Signifikanzwert
PTA	perkutane Angioplastie
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
RCA	engl.: right coronary artery rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RIM	Ramus intermedius
RIMA	engl.: Right internal mammary artery rechte innere Brustwandarterie
RIVA	Ramus interventricularis anterior
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
VSM	Vena saphena magna
Z. n.	Zustand nach
95 % CI	95 %-Konfidenzintervall

1 EINLEITUNG

1.1 Definition der koronaren Herzkrankheit

Die 4. Auflage der Nationalen Versorgungsleitlinie Chronische koronare Herzerkrankung (KHK) aus dem Jahr 2016 definiert die KHK als klinisch relevante Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien.

Sie führt zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel. Die KHK ist mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden und manifestiert sich typischerweise als Angina Pectoris. In Abhängigkeit von Häufigkeit und Intensität der Angina Pectoris ist die Lebensqualität der betroffenen Patienten vermindert. (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2016)

Grundsätzlich wird zwischen der chronischen Form und dem akuten Koronarsyndrom unterschieden, welches den akuten Myokardinfarkt, die instabile Angina Pectoris und den plötzlichen Herztod umfasst.

1.2 Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit

In der Bundesrepublik Deutschland stellt die chronische KHK die häufigste Todesursache dar. 2016 starben 122.274 Menschen an einer ischämischen Herzkrankheit. 48.669 Menschen verstarben an einem akuten oder rezidivierenden Myokardinfarkt. (Statistisches Bundesamt, 2019)

In Anbetracht der Entwicklung der Alterspyramide in den kommenden Dekaden in der Bundesrepublik wird der sozioökonomische Stellenwert der Atherosklerose und der koronaren Herzkrankheit überragend sein.

1.3 Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung

Die Atherosklerose wird zu den chronisch inflammatorischen Erkrankungen gezählt. 1973 stellte R. Ross die Response-to-injury Hypothese auf. (Ross, 1993)

Als ursächlicher Faktor besteht dabei eine Verletzung der Tunica intima arterieller Gefäße durch die klassischen Risikofaktoren – arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hyperlipidämie und Alter. Die Atherosklerose lässt sich in Phasen untergliedern.

In der Frühphase besteht eine endotheliale Dysfunktion. Der endothelabhängige Vasodilatator Stickstoffmonoxid ist in seiner Bioaktivität gestört. Durch die vermehrte Freisetzung proinflammatorischer Moleküle wandern rekrutierte Monozyten in den subendothelialen Raum und es entsteht eine lokale inflammatorische Reaktion. Im subendothelialen Raum differenzieren sich die Monozyten zu Makrophagen und akkumulieren in ihrem Zytosol Lipide. In diesem Stadium werden diese Makrophagen als „Schaumzellen“ bezeichnet. Makroskopisch lassen sich diese dann als „fatty streaks“ erkennen. Durch eine progrediente Zellproliferation kommt es zur Bildung einer atherosklerotischen Plaque mit einer kollagenreichen Kappe, gebildet von glatten Muskelzellen, die aus der Tunica media in die Tunica intima wandern und zur Bildung eines lipidreichen Kerns, welcher sich vor allem aus untergegangenen Schaumzellen bildet. Diese beiden Komponenten bilden die klassische atherosklerotische Plaque. (Falk, 2006)

Aus dem frühen „vulnerablen“ Plaque mit einer dünnen fibrinösen Kappe und einem großen lipidreichen Kern kann ein „stabilisierter“ Plaque mit einer dicken fibrinösen Kappe und einem relativ kleinen Lipidkern entstehen.

Dem gegenüber steht die Plaqueruptur, welche mit der Aktivierung des Gerinnungssystems einhergeht und zu einer sofortigen lokal stationären arteriellen Thrombose oder zu einer arteriellen Embolie führen kann. (Libby, 2002)

In der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) werden die Risikofaktoren für die Entstehung und Progredienz der koronaren Herzkrankheit in Hauptrisikofaktoren und untergeordnete Risikofaktoren unterschieden. (Perk et al., 2012)

Zu den Hauptrisikofaktoren zählen:

- Erhöhtes LDL-Cholesterin (≥ 160 mg/dl),
- Erniedrigtes HDL-Cholesterin (männlich ≤ 40 mg/dl, weiblich ≤ 50 mg/dl)
- Arterieller Hypertonus ($\geq 140/90$ mmHg)
- Diabetes mellitus (Typ I oder II), HbA1c $\geq 6,5$ %
- Nikotinabusus
- Diagnose einer KHK bzw. Myokardinfarkte bei Verwandten ersten Grades vor dem 55. (männlich) bzw. 65. (weiblich) Lebensjahr
- Lebensalter (männlich ≥ 45 Jahre, weiblich ≥ 55 Jahre)

1.4 Therapie der koronaren Herzerkrankung

Die Therapie der KHK lässt sich zunächst unterscheiden in den konservativen Ansatz sowie der Myokardrevaskularisation. Die Myokardrevaskularisation wird entweder mittels einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA), der Anlage eines aortokoronaren Bypasses (ACB) oder der Anlage eines aortokoronaren Venenbypasses ACVB realisiert.

Die konservative Therapie besteht in einer Anpassung des Lebensstils, Reduktion der Risikofaktoren und einer pharmakologischen Therapie. Die pharmakologische Therapie setzt sich laut der Nationalen Versorgungsleitlinie aus nachfolgenden Medikamenten zusammen:

- Nitrate: Symptomatische Behandlung akuter Anfälle von Angina Pectoris
- Betarezeptorenblocker: Senkung der myokardialen Sauerstoffausschöpfung, für Patienten mit Zustand nach (Z. n.) Myokardinfarkt oder mit KHK und Herzinsuffizienz
- Kalziumkanalblocker: Langwirksame Kalziumkanalblocker senken bei Patienten mit KHK und Hypertonus die Morbidität. Sie können als Therapeutika der 2. Wahl eingesetzt werden.
- Thrombozytenaggregationshemmer (TAH): Zur Reduktion des Infarkttrisikos und der Mortalität

- ACE-Hemmer: Als Antihypertonika vor allem bei Linksherzinsuffizienz, Senkung der Morbidität und Mortalität.
- HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine): Mittel der Wahl bei Hyperlipoproteinämie. Ein LDL Wert von <100 mg/dl reduziert das Infarktrisiko.

Mehrere Metanalysen zeigten, dass ein Vorteil für die interventionelle Therapie mit medikamentöser Therapie bei Patienten mit stabiler KHK im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie in Bezug auf die Prognose der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität, des Myokardinfarktes und des Schlaganfalles besteht. (Pursnani et al., 2012)

Gleichzeitig besteht für die operative Myokardrevaskularisation bei Patienten mit stabiler KHK bezüglich der Prognose eine Überlegenheit gegenüber der rein konservativen Therapie. (Jeremias, Kaul, Rosengart, Gruberg, & Brown, 2009)

Die symptomatische Indikation, das heißt eine konservative nicht beherrschbare Einschränkung der Lebensqualität, ist von den genannten Daten bezüglich der prognostischen Indikation streng abzugrenzen.

Dementsprechend soll bei einer konservativ nicht ausreichend behandelbaren Symptomatik (Angina Pectoris oder Äquivalente) bei geeigneter Morphologie (nach invasiver Diagnostik) eine Revaskularisation angeboten werden. (Hueb et al., 2010)

Hierbei wurde die Wirksamkeit der Bypass-Operation in Bezug auf die Symptomatik der koronaren Herzkrankheit in der Metaanalyse von Yusuf et al. gezeigt. (Yusuf et al., 1994)

1.5 Wahl des Revaskularisationsverfahrens

Das Ausmaß der morphologisch-anatomischen Kriterien, die das Ausmaß der KHK beschreiben, lässt sich anhand des Syntax-Scores beschreiben. (Sianos et al., 2005)

Anhand des Syntax-Scores und der vorhandenen Komorbiditäten, welche das perioperative und periinterventionelle Risiko einer Revaskularisationstherapie bestimmen, müssen die zu erwartenden Langzeitergebnisse abgewogen werden. Die Nationale Versorgungsleitlinie empfiehlt hierzu die Bildung eines Herzteams. Das Herzteam besteht aus Kardiologen, Herzchirurgen und gegebenenfalls anderen Disziplinen.

Bei Patienten mit koronarer Eingefäßerkrankung mit proximaler Stenose des Ramus interventricularis anterior (RIVA) wird eine PTCA oder Bypassoperation empfohlen. Die PTCA ist weniger invasiv, bezüglich der Notwendigkeit einer Reintervention ist sie der Bypassoperation jedoch unterlegen. (Kapoor et al., 2008)

Die Syntax-Studie zeigt, dass mit steigendem Schweregrad der koronaren Herzkrankheit die operative Myokardrevaskularisation der PTCA überlegen ist. (Ong et al., 2006)

Abbildung 1 veranschaulicht dies in der Empfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie Chronische KHK.

Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung soll eine Revaskularisation gemäß Abbildung 1 angeboten werden:

Abbildung 1: Empfehlung zur Myokardrevaskularisation bei koronarer Mehrgefäßerkrankung

Ausmaß der KHK	Empfehlungsgrad	
	Bypass-OP	PCI
1- oder 2-GE ohne proximale RIVA-Stenose	↑	↑↑↑
2-GE mit proximaler RIVA-Stenose, SyS ≤ 22	↑↑↑	↑↑↑
2-GE mit proximaler RIVA-Stenose, SyS ≥ 23	↑↑↑	↑↑
3-GE, SyS ≤ 22	↑↑↑	↑↑
3-GE, SyS ≥ 23	↑↑↑	nicht empfohlen

GE = Gefäßerkrankung, RIVA = Ramus interventricularis anterior, SyS = Syntax Score

Die Abbildung veranschaulicht, dass mit steigendem Schweregrad des Syntax Score und mit multilokulären Befall der KHK die Therapieentscheidung in Richtung Bypass-OP tendiert.

(Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2016)

1.6 Die operative Myokardrevaskularisation

Das Prinzip der operativen Myokardrevaskularisation sieht die Anlage eines Bypasses zur Überbrückung eines pathologischen Gefäßabschnittes vor. Die deutsche Übersetzung von „to bypass“ lautet dementsprechend umgehen.

Für die Umsetzung dieses relativ einfachen Prinzipes bedarf es jedoch einiger grundsätzlicher Voraussetzungen. Namentlich ist hier die Entdeckung des gerinnungshemmenden Heparins 1916 durch Jay McClean zu nennen, welches die Grundvoraussetzung für die weitere Entwicklung einer Herz-Lungen-Maschine darstellt, die die extrakorporale Oxygenierung und die Kreislauffunktion während der Klemmphase der Bypassoperation gewährleistet.

Mit der weiteren Entwicklung der Hypothermie 1950 durch W.G. Bigelow und der Entwicklung von Membranen, welche eine gezielte extrakorporale Oxygenierung ermöglichen, konnte 1953 die erste erfolgreiche extrakorporale Zirkulation (EKZ) durch John H. Gibbon durchgeführt werden.

Durch die Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation war es nun erstmals möglich am stillstehenden Herzen stichkontrolliert zu operieren. Die erste aortokoronare Bypassoperation wird R. Favoloro in dem Jahr 1967 zugeschrieben.

Seitdem ist die aortokoronare Bypassoperation fester Bestandteil der Myokardrevaskularisation. So gab es laut des deutschen Herzberichtes 2015 53.805 aortokoronare Bypassoperationen bei insgesamt 187.392 kardiochirurgischen Eingriffen in Deutschland - dies entspricht einem Anteil von rund 30 Prozent. (Deutscher Herzbericht (Hrsg.), 2015)

Aufgrund der Verbesserung der Operationstechniken, der Technik des kardiopulmonalen Bypasses, der perioperativen Anästhesie, der postoperativen Versorgung sowie der Entwicklung von Qualitätsindikatoren und der Etablierung von spezialisierten Zentren sank die Mortalität der operativen Myokardrevaskularisation in den letzten Jahrzehnten. (Kimmaliardjuk et al., 2015)

1.7 Ablauf einer aortokoronaren Bypassoperation (ACB) mit der Herz-Lungen-Maschine (HLM)

Nach den üblichen operativen Vorbereitungen – Narkose, Lagerung, steriles Abwaschen und steriles Abdecken des Operationsgebietes – wird die Thorakotomie durchgeführt. Dies ist in der Regel eine mediane Thorakotomie mit medianer Durchtrennung des Sternums. In Einzelfällen (Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass - MDCAB) wird eine links laterale Thorakotomie durchgeführt.

Anhand des vorher festgelegten Konzeptes der Revaskularisation werden nun die Bypassgrafts zur Bypassanlage gewonnen. Hierfür kommen vor allem die linke innere Brustwandarterie (left internal mammary artery - LIMA), die rechte innere Brustwandarterie – (right internal mammary artery – RIMA), die Radialarterien und die Vena saphena magna in Betracht.

Nach Eröffnung des Perikards und Inspektion des Herzens und der Aorta ascendens wird die Herz-Lungen-Maschine in Betrieb genommen.

Präoperativ erfolgt mit dem sogenannten „Priming“ das Füllen des Reservoirs der Herz-Lungen-Maschine mit kristalloider oder kolloider Flüssigkeit.

Zu Beginn der extrakorporalen Zirkulation wird das Patientenblut über eine Kanüle aus dem rechten Vorhof und der Vena cava inferior über ein Schlauchsystem in das Reservoir geleitet. Der weitere Transport zum Oxygenator erfolgt über Rollerpumpen. Hier werden dem Blut Kohlendioxid (CO₂) entzogen und Sauerstoff (O₂) hinzugefügt. Anschließend wird das nun oxygenierte Blut über eine weitere Kanüle in die Aorta ascendens in den Patientenkreislauf zurückgepumpt.

Die Voraussetzungen zur Schaffung einer „Blutleere“ des Herzens und Klemmung der Aorta ascendens sind nach Einleitung der Kardioplegie somit geschaffen, und der Beginn der Bypassanlage kann initiiert werden. Hierfür werden die vorher festgelegten Koronararterien eröffnet und die distale Anastomose wird mit dem hierfür vorher bestimmten Bypassgraft durchgeführt.

Bei der Anastomose mit den inneren Brustwandarterien ist nur eine Anastomose notwendig, da die Brustwandarterien in der Präparation nur distal abgesetzt werden müssen.

Bei Bypassgrafts bestehend aus der Vena saphena magna oder Radialarterien wird nun eine aortale Anastomose notwendig. Nach Ausstanzung einer Öffnung für die proximale Anastomose wird bei tangential geklemmter Aorta in der Reperfusionphase die aortale Anastomose durchgeführt. Nach Wiedererlangen der patienteneigenen Herzaktion und Explantation der Herz-Lungen-Maschine wird ein schichtgerechter Verschluss des operativen Zuganges durchgeführt, welcher die Operation beendet.

1.8 Arterieller versus venöser aortokoronarer Bypass

In der historischen Entwicklung der koronaren Bypasschirurgie wurden unterschiedliche Bypassgrafts zu Hilfe genommen. Grundsätzlich ist die Unterscheidung zwischen Arterien und Venen naheliegend.

Bezüglich der Eignung eines Graftes zur Verwendung als aortokoronarer Bypass besteht ein Spannungsfeld zwischen der möglichst langen Offenheitsrate des Bypasses und der Verfügbarkeit.

Bereits in den 1960er Jahren wurde die Vena saphena magna (VSM) und die linke innere Brustwandarterie (LIMA) für aortokoronare Bypässe verwendet. (Endo, 2000)

In den 1970er Jahren wurden vor allem durch die Arbeit von Carpentier et al. die Radialarterien als potenzielle Bypassgefäße beschrieben. (Carpentier, Guermontez, Deloche, Frechette, & DuBost, 1973)

Im weiteren Verlauf etablierten sich in der klinischen Praxis die Vena saphena magna, die Vena saphena parva, die Arteria thoracica interna sinistra und dextra, die Radialarterien und die Arteria gastroepiploica als Spendergefäße. (Achouh et al., 2012)

Die Metaanalyse von Athanasiou et al. bezüglich der Offenheitsraten von Radialarterienbypässen gegenüber venösen Bypässen zeigte im mittleren- und Langzeitverlauf eine signifikant höhere Offenheitsrate der arteriellen Bypässe. (Athanasiou et al., 2011)

Die Studie von Sabik et al. zeigte eine signifikant höhere Offenheitsrate von arteriellen Bypässen gegenüber venösen Bypässen.

Die 1-, 5-, und 10-Jahres Offenheitsrate lag bei 93 %, 88 % und 90 % für innere Brustwandarterien und 78 %, 65 % und 57 % für die Vena saphena magna.

Zu jeder Zeit nach erfolgter Bypasschirurgie war die Offenheitsrate der inneren Brustwandarterie der Offenheitsrate eines venösen Bypasses auf den RIVA, auf die Diagonaläste und auf die Äste des Ramus circumflexus (RCX) des linken Systems überlegen.

Die Offenheitsrate der inneren rechten Brustwandarterie auf die rechte Koronararterie war an eine mindestens 70 %ige Stenose der nativen Koronararterie gekoppelt. (Sabik, Lytle, Blackstone, Houghtaling, & Cosgrove, 2005)

Die Studienergebnisse hinsichtlich der Offenheitsraten von arteriellen gegenüber venösen Bypässen führten zu dem Anspruch möglichst komplett arterielle Revaskularisationen durchzuführen. (Chloroyiannis & Synetos, 2016)

Die komplett arterielle Revaskularisation wird dabei unter Verwendung beider Brustwandarterien und einer oder beider Radialarterien verwirklicht. (Chloroyiannis & Synetos, 2016)

Parallel zu den Ergebnissen der Studie von Sabik et al. zeigten mehrere Autoren, dass die Offenheitsrate der Bypässe aus den Radialarterien bei nur mittelgradigen Stenosen der Nativgefäße, bei einem schlechten Abstrom oder starken Konkurrenzflüssen mit erhöhten Verschlussraten und ungünstiger Prognose verbunden sind. (Desai, Cohen, Naylor, & Femes, 2004)

Die Koronarmorphologie ist also von entscheidender Bedeutung für das weitere Schicksal des Bypasses.

Das Prinzip der komplett arteriellen Revaskularisation kann aus praktischen Gründen nicht immer umgesetzt werden. Brustwandarterien können beispielsweise nach thorakaler Strahlentherapie unbrauchbar sein, die Entnahme der Arteria radialis zum Gebrauch als Bypassgefäß ist an eine suffiziente Blutversorgung der Hand über die Arteria ulnaris und über den Arcus palmaris superficialis und profundus gebunden. (Reyes, Frame, & Brodman, 1995) (Agrifoglio et al., 2005)

Zusätzlich steigt das Alter der operierten Patienten stetig an, was mit einem erhöhten Prozentsatz an atherosklerotischen Pathologien der Radialarterien und der inneren Brustwandarterien einhergeht. (Ozkan et al., 2007)(Osika et al., 2007)

Dank ihrer relativ einfachen Präparierbarkeit und ihrer großen Länge besitzt die Vena saphena magna deswegen immer noch einen bedeutenden Stellenwert in der koronaren Bypasschirurgie. Die Präparation kann zeitgleich von einem Assistenten durchgeführt werden. Längenprobleme hinsichtlich des zu überbrückenden Areals sind bei Transplantaten der VSM selten.

Wie bereits oben durch die Arbeit von Sabik et al. beschrieben sind die Offenheitsraten venöser Bypässe denen arterieller Bypässe unterlegen. So sei nochmals auf die Offenheitsrate venöser Bypässe nach einem Jahr von 78 % hingewiesen, welches einer Verschlussrate von 22 % entspricht.

Deasi et al. zeigten 2004, dass nach einem Jahr 13,6 % der VSM-Transplantate verschlossen waren. (Desai et al., 2004)

Die schlechteren Langzeitergebnisse venöser Grafts haben mehrerer Gründe:

1. Der Wandaufbau der Vena saphena magna entspricht dem üblicher Gefäße aus dem Niederdrucksystem. Eine Implantation solcher Gefäße in den Hochdruckkreislauf führt zu einer hohen Wandspannung und mündet in degenerative Prozesse. (Hassantash, Bikdeli, Kalantarian, Sadeghian, & Afhar, 2008) (Dilley, McGeachie, & Prendergast, 1988)
2. Die Vena saphena magna hat üblicherweise einen Durchmesser um 4,0 mm und ist somit deutlich kaliberstärker als die Brustwandarterien und auch als die Radialarterien. Dies führt zu einem ungünstigen Größenverhältnis zwischen Bypass- und Koronargefäß. In großkalibrigen Bypassgefäßen ist die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes geringer, das thrombotische Verschlussrisiko damit höher. (Loscalzo, 2000)(Motwani & Topol, 1998)
3. Bei der chirurgischen Präparation und Bergung der Transplantatvene ist vor allem in der sogenannten Brückentechnik eine völlig atraumatische Bergung nicht immer gewährleistet. Dies kann zu Irritationen des Endothels führen, welche in eine Inflammation und Thrombosierung münden.

1.9 Ansatz des eSVS® Mesh

In der Vergangenheit wurde bereits nach Möglichkeiten gesucht, durch externe Stützung der Vena saphena magna die Wandspannung der venösen Bypässe zu reduzieren und einen Wandaufbau arterieller Gefäße zu imitieren, um so einer Fibrosierung der Venenwand entgegenzuwirken. (Krejca et al., 2002) (Batellier, Wassef, Merval, Duriez, & Tedgui, 1993) (Mehta et al., 1998) (Murphy, Newby, Jeremy, Baumbach, & Angelini, 2007) (Rescigno et al., 2015)

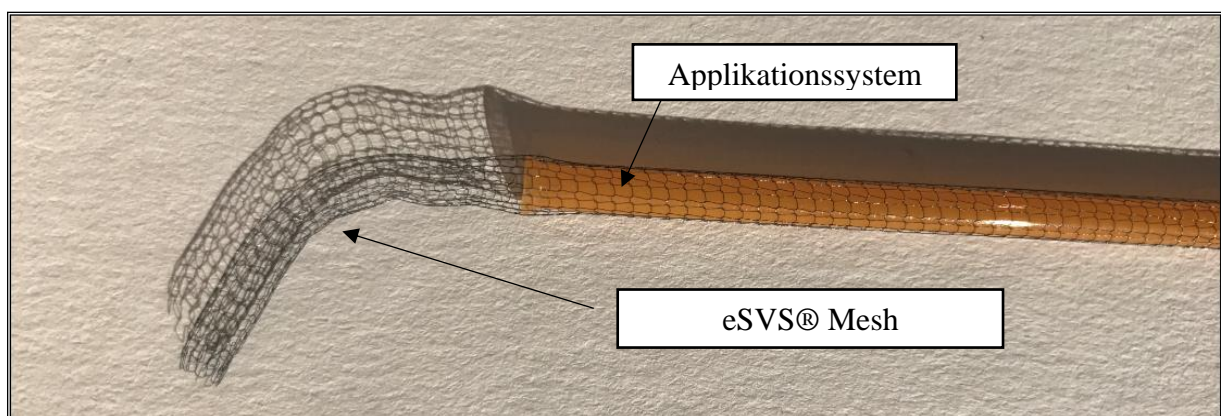
Bislang konnte noch kein geeignetes Stützmaterial identifiziert werden, welches die Offenheitsrate nachhaltig positiv beeinflusst.

Nitinol ist eine Legierung mit guter Biokompatibilität und findet bereits in anderen Bereichen der Medizin große Anwendung. (Bona et al., 2010)

Erst die technischen Entwicklungen der letzten Jahre haben es möglich gemacht, Nitinol so zu verarbeiten, dass ein sehr feiner und flexibler Netzschlauch aus diesem Material gebildet werden kann, der zur Konturierung venöser Bypassgefäße geeignet ist. (Pelton, Stöckel, & Duerig, 2009)

Die Firma Kips Bay Medical, Minneapolis, USA produziert derartige Nitinolschläuche (eSVS™), welche in verschiedenen Größen, von 3,0 bis 4,5 mm im Durchmesser, zur Verfügung stehen. Abbildung 2 zeigt das eSVS® Mesh partiell vom Applikationssystem gelöst.

Abbildung 2: eSVS® Mesh



Der eSVS® Mesh ist zur besseren Sichtbarkeit partiell vom Applikationssystem gelöst worden.

Die Strümpfe stützen die Vene von außen und werden mit dieser durch Fibrinkleber fixiert. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass durch die externe Stützung venöser Grafts mit Nitinolschläuchen hinsichtlich der Intimahyperplasie gute mittelfristige Ergebnisse erzielt werden können und so positive Eigenschaften eines arteriellen Grafts auf einen venösen Graft übertragen werden könnten. (Moodley et al., 2013)(Zilla et al., 2008)

Die Größenauswahl der Nitinolschläuche folgt der Maßgabe, den Durchmesser der Vene zu verringern. Es werden Durchmesserreduktionen von 15 % bis 44 % angestrebt.

Der eSVS® Mesh wurde dementsprechend mit folgenden Zielsetzungen entwickelt:

1. Äußere Stützung der Bypassvene und somit Vorbeugung der Dilatation und des Versagens der Bypassvene.
2. Reduktion des Durchmessers der Bypassvene und somit Anpassung der Durchmesser an das koronare Zielgefäß.
3. Herstellung eines gleichförmigen Lumens der Bypassvene
4. Verbesserung des Blutstroms in der Bypassvene.
5. Verringerung des Auftretens von neointimaler Hyperplasie und dem damit einhergehenden Versagen der Bypassvene.

Im Rahmen einer kontrollierten und randomisierten Multicenter-Studie wurden daraufhin derartige Nitinolstrümpfe der Firma Kips Bay Medical bei Bypassoperationen am Menschen eingesetzt.

2 FRAGESTELLUNG

Ziel dieser Dissertationsarbeit war es, im Rahmen der Studie „eSVS[®]Mesh external saphenous vein support trial“ der Firma Kips Bay Medical Inc, Minneapolis, MN, USA die Sicherheit des Devices zu belegen.

Hierfür wurde in der Studie als primärer Sicherheitsendpunkt das Auftreten der Major cardiac and cerebral events (MACCE) nach 30 Tagen präspezifiziert.

Weiteres Ziel der Dissertationsarbeit war es, als primären Wirksamkeitspunkt die Offenheitsraten von VSM-Bypässen, die mit dem eSVS[®]Mesh versorgt wurden, zu bestimmen und im Sinne einer „Nicht-Unterlegenheits-Studie“ mit denen von VSM-Bypässen ohne eSVS[®]Mesh zu vergleichen.

Die Verschlussrate des eSVS[®] Mesh-Venenbypasses sollte dabei nicht signifikant höher sein, als die Verschlussrate der Kontrollvenen.

Die Erhebung des Verschlussstatus erfolgte mit einer invasiven Angiographie nach 9-12 Monaten.

3 METHODEN

Diese Arbeit entstand in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am UKSH, Campus Kiel, ärztlicher Direktor Prof. Dr. Cremer.

Es liegt ein Ethikvotum vom 12.08.2008 mit dem Aktenzeichen AZ B 257/08 der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vor.

3.1 Studiendesign

Der „eSVS®Mesh external saphenous vein support trial“ wurde von der Firma Kips Bay Medical Inc, Minneapolis, MN, USA initiiert und gesponsert.

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, first in man, multizentrische Studie.

Ziel der Studie war die Evaluation der Sicherheit der Anwendung des eSVS®Mesh, welche durch das Auftreten der Major cardiac and cerebral events (MACCE) innerhalb der ersten 30 Tage nach erfolgter eSVS®Mesh-Implantation bestimmt wurde. Dies zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: primärer Sicherheitsendpunkt: Major cardiac and cerebral events (MACCE)

Absolute Sterblichkeit
Schlaganfall
Myokardinfarkt
wiederholte Koronarrevaskularisation, mittels PTCA oder ACB

PTCA = Perkutane transluminale Koronarangioplastie, ACB = aortokoronarer Bypass

Die prozentuale Häufigkeit der Major cardiac and cerebral events sollte nicht die MACCE-Rate publizierter Literatur für aortokoronare Bypässe übersteigen.

Als Referenz wurden vom Studienprotokoll die Arbeiten von Rodriguez 2005 und von YANG 2007 angegeben. Rodriguez et al. hatten bei einer Studiengröße von n=225 eine MACCE-Rate von 3,6 % beschrieben. (Rodriguez et al., 2005)

Yang et al. dokumentierten bei einer Studiengröße von n=231 eine MACCE-Rate von 6,1 %. In der Kombination der Ergebnisse wurde im Studienprotokoll ein Referenzwert für die MACCE-Rate nach 30 Tagen von 4,6 % angegeben.

Gemäß Studienprotokoll wurde erwartet, dass die Nichtunterlegenheit mittels 120 Patienten in der Gesamtstudie streng statistisch gezeigt werden könnte, d.h., dass das einseitige 95 %-Konfidenzintervall (95 % CI) der MACCE-Rate vollständig unterhalb von 10 % liegen sollte (4,6 % Referenzwert \approx 5 % zuzüglich 5 % Sicherheitsabstand).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die Nichtunterlegenheit der Offenheitsraten eines VSM-Bypasses mit Behandlung durch einen eSVS[®]Mesh gegenüber einem konventionellen VSM-Bypass. Auch hier wurde erwartet, dass die Nichtunterlegenheit mittels 120 Patienten in der Gesamtstudie streng statistisch gezeigt werden könnte. Die Details der Definition des primären Wirksamkeitsendpunkt zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: primärer Wirksamkeitsendpunkt

Offenheit des Studienbypasses in Prozent
Eine Offenheit des Bypasses wurde definiert bei weniger als 50 % Stenosierung über die gesamte Länge des Bypasses
Angiografie nach 9-12 Monaten

Die Offenheit des eSVS[®]Mesh Bypasses sollte laut Studienprotokoll hierbei statistisch die gleiche Offenheitsrate, wie der im selben Patienten angelegte konventionelle VSM Bypass (Kontrollbypass) aufweisen.

3.2 Patientenkollektiv

In der Klinik der Herzchirurgie des UKSH Campus Kiel wurden zwischen dem 03.09.2008 und dem 20.05.2009 insgesamt 25 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Insgesamt wurden durch 9 Zentren vom 25. August 2008 bis zum 21. Juli 2009 90 Patienten eingeschlossen.

Die Klinik der Herzchirurgie des UKSH Campus Kiel war mit 25 Patienten die Gruppe mit der größten Patientenzahl. Geeignet waren Patienten, welche die in Tabelle 3 aufgeführten Einschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 3: Einschlusskriterien

Notwendigkeit eines Vena saphena magna Bypasses auf die rechte Koronararterie und auf den Ramus circumflexus aufgrund einer koronaren Herzkrankheit mit einem Stenierungsgrad ≥ 75 % in jedem der Koronararterien
Vorhandensein einer ausreichenden Größe der Zielgefäße mit einem minimalen Gefäßdurchmesser von 1,5 mm und Freiheit der Anastomosenregion von Kalzifizierungen
Der Patient ist in der Lage eine schriftliche Einwilligungserklärung abzugeben
Der Patient ist ≥ 21 Jahre alt

Des Weiteren durfte keines der in der Tabelle 4 genannten Ausschlusskriterien vorliegen.

Tabelle 4: Ausschlusskriterien

Kein Vorhandensein einer anschlussfähigen Koronararterie
Der einzelne Anschluss jedes Venenbypasses an die Aorta ist nicht möglich (“jump” grafts oder sequentielle Venenbypässe sind ausgeschlossen)
Gleichzeitiges Durchführen einer nicht-myokardialen Revaskularisation
Frühere periphere Gefäß- oder Herzoperation
Schlaganfall in der Anamnese
Früheres Vorhofflimmern in der Anamnese
Diffuse periphere Gefäßkrankheiten und/oder variköse Venen
Alter > 80 Jahre
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) < 30 %
Insulin-abhängiger Diabetes mellitus
Gegenwärtige Teilnahme an einer anderen Studie
Begleitende lebensbedrohliche Erkrankungen, welche die Lebenserwartung wahrscheinlich bis zu 2 Jahren begrenzen
Kontraindikation zur “on-pump” Myokardrevaskularisation (kalzifizierte Aorta)
Notfallmäßige Myokardrevaskularisation
Unmöglichkeit, das normale postoperative medikamentöse Regime durchzuführen (Thrombozytenaggregationshemmung plus Statin)
Einnahme von Warfarin oder Clopidogrel zum Operationszeitpunkt
Unmöglichkeit des Patienten, die erforderlichen Nachuntersuchungen und die Koronarangiographie durchzuführen
Patientin ist schwanger oder plant in den nächsten 12 Monaten schwanger zu werden

Die Patienten wurden vor Einschluss in die Studie ausführlich über die Risiken der Studie aufgeklärt und unterschrieben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie.

3.3. Randomisierung der eSVS® Mesh-Implantation

Die Studienvene wurde unmittelbar vor Implantation des aortokoronaren Bypasses randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels Öffnung eines mitgelieferten Briefumschlages, in welcher per Zufall festgelegt war, ob die Zielvene die Arteria coronaria dextra (Right coronary artery - RCA) oder den Ramus circumflexus (RCX) des linken Systems versorgen soll.

Da im klinischen Alltag für die Arteria coronaria dextra die englische Abkürzung RCA üblich ist, wird in der weiteren Benennung der Arteria coronaria dextra die Abkürzung RCA verwendet.

Die Koronararterie, welche nicht mittels Studienvene versorgt werden sollte, wurde mittels eines konventionellen Venenbypasses revaskularisiert.

3.4. Durchmesserreduktion der Studienvene

Die Durchmesserreduktion der randomisierten Bypassvene wurde mit Hilfe einer mitgelieferten Schablone durchgeführt. Die extrahierte Vene wurde unter Spülung entfaltet. So vorbereitet wurde die Vene der jeweiligen Durchmesserreduktion zugeordnet. Tabelle 5 zeigt hierbei die Größenreduktionen im Detail.

Tabelle 5: Durchmesserreduktion der Studienvene mit dem korrespondierenden eSVS® Mesh

eSVS® Mesh innerer Durchmesser	Äußerer Durchmesser der VSM			
	Minimum	% Durchmesser Reduktion	Maximum	% Durchmesser Reduktion
3,0 mm	3,0 mm	0	4,0 mm	25
3,5 mm	4,1 mm	15	5,0 mm	30
4,0 mm	5,1 mm	22	6,0 mm	33
4,5 mm	6,1 mm	26	8,0 mm	44

VSM = Vena saphena magna

Die Tabelle zeigt, dass Größenreduktionen zwischen 15 %-44 % erreicht werden. Das Minimum des äußeren Durchmessers, welches für eine Studienvene in Frage kommt, liegt bei 3,0 mm. Das Maximum des äußeren Durchmessers liegt bei 8,0 mm. Die geringste Größenreduktion findet sich bei der Vene mit einem Außendurchmesser von 4,1 mm. Hier liegt die Größenreduktion bei 15 %. Die größte Größenreduktion liegt bei der Vene mit dem größten Außendurchmesser. Bei einem Durchmesser von 8,0 mm findet sich eine 44 % Größenreduktion. Abbildung 3 zeigt die mitgelieferte Schablone zur Bestimmung der Größenreduktion. Die Schablone hat bei der Größe 3,0 mm eine Aussparung von 3,0 mm bis 4,0 mm. Passt die entfaltete Vene in diese Aussparung, wurde dementsprechend eine eSVS® Mesh-Größe von 3,0 mm ausgewählt.

Abbildung 3: eSVS® Mesh-Messschablone



Die Messschablone zeigt die Aussparungen mit denen die entfaltete Vene vermessen wird. Bei der Größe 3,0 mm ist die Aussparung 4 mm breit. Alle entfalteten Venen, welche in diese Aussparung passen erhalten demnach ein eSVS® Mesh der Größe 3.0mm. Das gleiche Prinzip gilt für die größeren Aussparungen.

3.5. Operationsablauf zur eSVS® Mesh-Implantation

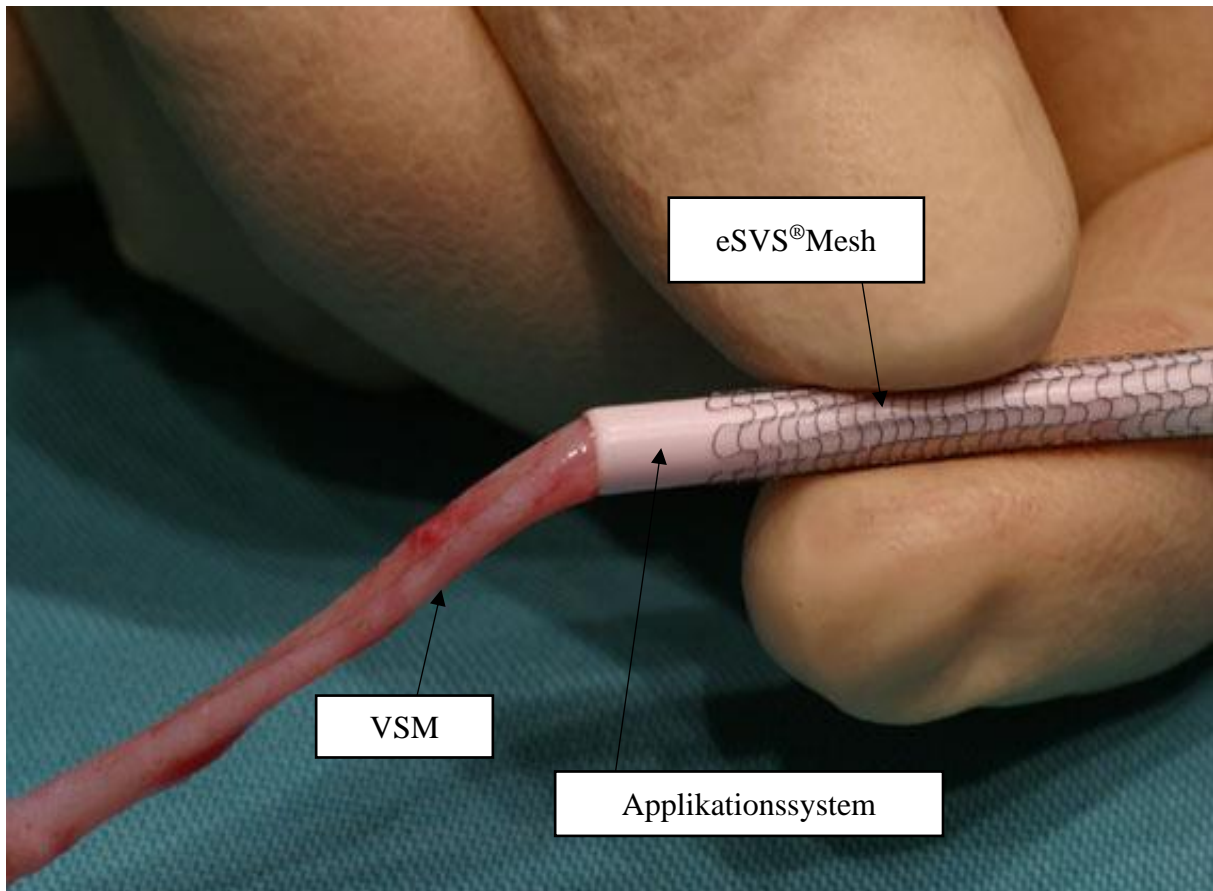
Die Operationen wurden in den Sälen der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des UKSH, Campus Kiel unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine in Kardioplegie durchgeführt. Das Zielgefäß für den eSVS® Mesh wurde intraoperativ, unmittelbar vor Querklemmung der Aorta ascendens, randomisiert. Zur Auswahl standen die rechte Koronararterie und der Ramus circumflexus des linken Systems.

Die Venenentnahme erfolgte in unserer Klinik in der sogenannten „Brückentechnik“. Hierfür wird für die Saphenektomie keine durchgehende Hautinzision durchgeführt. Die Vena saphena magna wird stattdessen in ihrem Verlauf nur an vereinzelt Stellen direkt dargestellt und unter Verbleib von mehreren Hautbrücken in diesen Bereichen unter der Haut präpariert und geborgen.

Die jeweilige Vena saphena magna wurde herzforn mit einer Knopfkanüle kanüliert und mit einer Natrium-Heparinlösung gespült. Die Seitenäste des für den eSVS® Mesh vorgesehenen Venensegmentes wurden mit nicht resorbierbaren Fäden ligiert. Die Versorgung der Seitenäste in den übrigen Venenabschnitten erfolgte mit Hämoclips. Die Auswahl des Netzdurchmessers erfolgte anhand der mitgelieferten Schablone.

Für die Messung wurde die Vena saphena magna durch Spülung entfaltet. Nach Feststellung der richtigen eSVS® Meshgröße nach oben genanntem Protokoll wurde das vorbereitete Venensegment mithilfe des mitgelieferten Applikationssystems durch einen entsprechenden eSVS® Mesh hindurchgezogen. Abbildung 4 zeigt die Vorbereitung des Applikationssystems bevor der eSVS® Mesh über die Vene gezogen wird.

Abbildung 4: Applikation des eSVS® Mesh auf die Transplantatvene



Auf der rechten Seite des Bildes erkennt man den eSVS® Mesh, welcher mithilfe des Applikationssystems über die explantierte Vena saphana magna (VSM) gezogen wird.

Es erfolgte dann durch Spülung eine Entfaltung der Vene innerhalb des Nitinolgeflechtes. Zur Fixierung des eSVS® Meshes mit der Vene wurde Fibrinkleber (TISSUCOL, Firma Baxter, Unterschleißheim, Deutschland) über einen Sprühapplikator dünn aufgebracht. Über einen Zeitraum von 2 Minuten wurde das Abtrocknen des Fibrinklebers abgewartet. Abbildung 5 zeigt die fertiggestellte eSVS® Mesh-Transplantatvene.

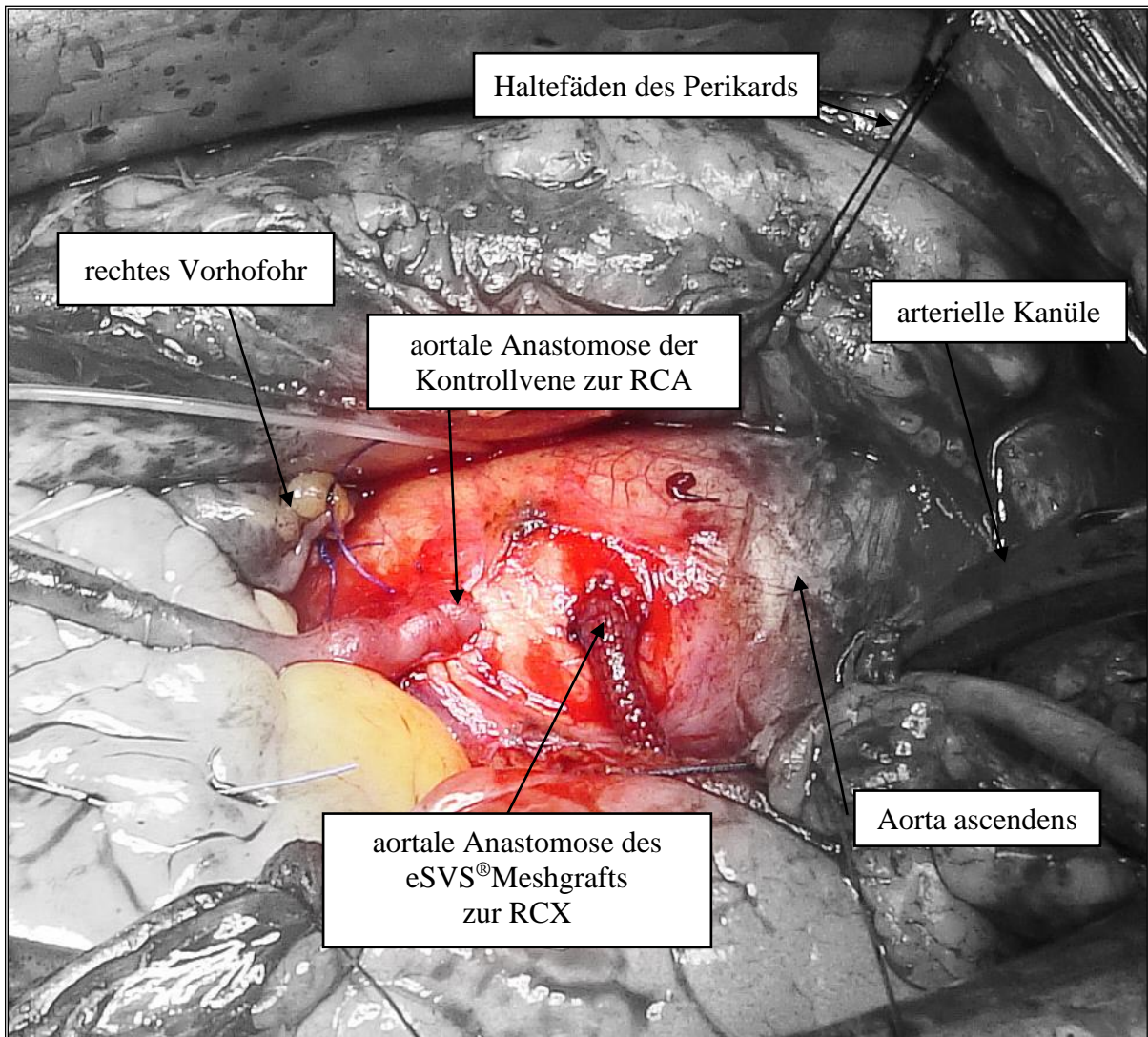
Abbildung 5: fertiggestellte eSVS® Mesh-Transplantatvene



Auf dieser Abbildung ist die Transplantatvene in kompletter Länge in den eSVS® Mesh gezogen und für die Implantation vorbereitet.

Der weitere Umgang mit dem eSVS® Mesh versorgten Graft unterschied sich nicht von der bei uns im Hause üblichen Prozedur mit normalen Venenbypassen. Die distalen Anastomosen wurden in Kardioplegie, die proximalen Anastomosen während der Reperfusionphase an der tangential ausgeklemmten Aorta ascendens angefertigt. Für die distalen Anastomosen wurde das Venenende etwa in einem 45°-Winkel eingeschnitten. Zusätzlich erfolgte noch eine längliche Schnitterweiterung im Fersenbereich. Für die proximalen Venenanastomosen mit der Aorta ascendens wurde das Venenende nahezu im 90°-Winkel abgeschnitten. Zur Ausbildung einer Ferse wurde das Gefäß über eine Länge von etwa 5 mm länglich eingeschnitten. Alle koronaren Anastomosen wurden mit Prolene 8/0, alle aortalen Anastomosen mit Prolene 6/0 genäht. Abbildung 6 zeigt exemplarisch eine eSVS® Mesh-Transplantatvene nach Fertigstellung der Anastomosen an der Aorta ascendens.

Abbildung 6: In-situ Abbildung der proximalen Anastomose eines eSVS® Meshgrafts

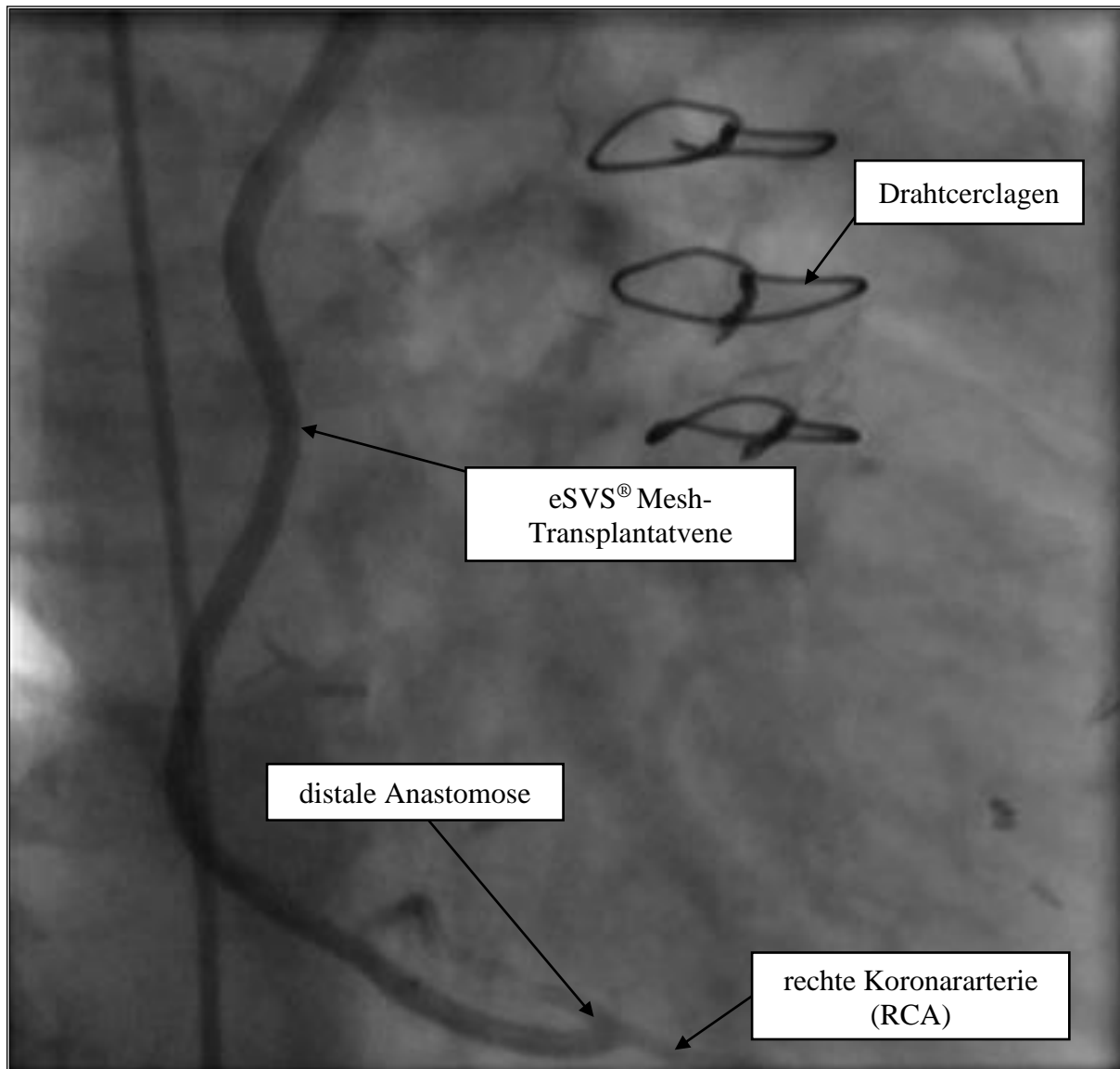


Auf dieser Abbildung ist der operative Situs nach Anlage der aortalen Anastomosen zu sehen. Das Perikard ist eröffnet und mit Haltefäden fixiert. Auf der rechten Seite liegt die arterielle Kanüle der Herz-Lungen-Maschine (HLM) in der Aorta ascendens.

Links ist das rechte Vorhofohr mit einer Naht nach Explantation der HLM sichtbar. In der Mitte des Bildes sind die aortale Anastomose des eSVS® Mesh-Venentransplantates zum Ramus circumflexus (RCX) und die Kontrollvene zur rechten Koronararterie (RCA) hervorgehoben.

Abbildung 7 zeigt exemplarisch das angiographische Bild eines eSVS® Meshgraftes auf die RCA.

Abbildung 7: Angiographisches Bild eines offenen eSVS® Meshgrafts auf die RCA



Diese Abbildung zeigt das angiographische Bild einer eSVS® Mesh-Transplantatvene zur rechten Koronararterie (RCA) Am unteren Bildrand erkennt man die distale Anastomose. Auf der oberen Hälfte des Bildes erscheinen die Drahtcerclagen der Sternum-Osteosynthese.

3.6 Statistische Methoden

Die Nominaldaten wurden in relativer (%) und absoluter Häufigkeit (n) dargestellt. Für normalverteilte Daten wurde der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben.

Die Auswertung von 2 x 2 Kontingenztafeln wurde einheitlich mittels Fishers Exaktem Test durchgeführt. Fishers Exakter Test prüft die Unabhängigkeit der zwei dichotomen Variablen und stellt keine Voraussetzungen an den Stichprobenumfang und die damit verbundenen Häufigkeitswerte in den Kontingenztafeln.

Über Fishers Exakten Test hinaus erfolgte die statistische Beurteilung des Unterschieds zwischen den Verschlusswahrscheinlichkeiten der Studienarme außerdem mittels logistischer Regression. Hierbei wurde die Abhängigkeit der dichotomen Variable Verschlussstatus (offen, verschlossen) vom dichotomen Prädiktor Behandlung (Mesh, Kontrolle) modelliert. Die durch das Studiendesign der Innerpatienten-Vergleiche gegebene paarweise Datenstruktur zwischen eSVS® Mesh und Kontrolle eines jeden Patienten wurde hierbei noch nicht berücksichtigt. Zusätzlich zur einfachen logistischen Regression wurden konditionelle logistische Regressionen für die Auswertung verwendet, die auch die Berücksichtigung der paarweisen Datenstruktur erlauben. Da sich die erhaltenen Ergebnisse der konditionellen logistischen Regression aber nicht von denen der einfachen logistischen Regression unterscheiden, werden im Folgenden nur die Ergebnisse der einfachen logistischen Regression berichtet.

Bei der weiteren statistischen Untersuchung des Einflusses einer weiteren Variablen auf den Endpunkt „Bypass-Verschluss nach 9 Monaten“ wurde die einfach logistische Regression um jeweils einen der zusätzlichen Faktoren als Prädiktor erweitert.

Die Verschlusswahrscheinlichkeiten wurden mit den korrespondierenden 95 %-Konfidenzintervallen angegeben. Die Berechnung der 95 %-Konfidenzintervalle erfolgte gemäß Clopper und Pearson. Die Visualisierung der Verschlusswahrscheinlichkeiten mit den korrespondierenden 95 %-Konfidenzintervallen wurden als Forest Plot durchgeführt. Alle statistischen Tests wurden mit einem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt.

Die statistische Analyse wurde mittels des Statistikprogrammes „R“, Version 3.4.2 (2017-09-28) -- "Short Summer" Copyright (C) 2017 The R Foundation for Statistical Computing Plattform durchgeführt.

4 ERGEBNISSE

Laut Studienprotokoll wurden nach 1, 6 und 9 Monaten Nachuntersuchungen durchgeführt. Im Rahmen der 9-Monats-Nachuntersuchung sollten alle Patienten erneut koronarangiographiert werden. Alle im Rahmen der Studie zu erfassenden Daten wurden parallel zu den Untersuchungen in einer Excel-Datei dokumentiert.

In Tabelle 6 sind die Basischarakteristika der eingeschlossenen 25 Patienten aufgeführt.

Tabelle 6: Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten

Männlich	76 % (19/25)
Alter	65,6 ± 6,0 Jahre
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 50 %	4 % (1/25)
Hauptstammstenose > 50 %	16 % (4/25)
Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus	28 % (7/25)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	12 % (3/25)
Logistischer EuroSCORE	2,1 ± 0,01 %

European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE)

76 % (19/25) der in die Studie eingeschlossenen Patienten waren Männer. Der jüngste Patient war 54 Jahre, der älteste 75 Jahre alt. Ein Patient (1/25) hatte eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 50 %. Bei 16 % (4/25) der Patienten lag eine Hauptstammstenose vor. Einen nicht insulinabhängigen Diabetes (NIDDM) hatten 28% (7/25) der Patienten. Keiner der Patienten hatte einen insulinabhängigen Diabetes (IDDM). 12 % (3/25) der Patienten hatte eine Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD). Der logistische EuroSCORE lag durchschnittlich bei 2,1 ± 0,01 %.

Intraoperativ traten keine Komplikationen ein. Die Vorbereitung der eSVS[®] Meshgrafts bereitete keine Probleme.

Am häufigsten kamen Nitinolgeflechte mit einem Durchmesser von 4,0 mm (n=13), gefolgt von Nitinolgeflechten mit einem Durchmesser von 3,5 mm (n=8) und solche mit einem Durchmesser von 3,0 mm (n=3) zum Einsatz.

In einem Fall wurde ein 4,5 mm messendes eSVS® Mesh verwendet. Eine Übersicht der verwendeten eSVS® Meshgrafts zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Verteilung der eSVS® Mesh-Implantate nach Größe

eSVS® Meshgröße	Anzahl der Implantationen	Prozentuale Häufigkeit der Implantationen
3,0mm	3	12 %
3,5mm	8	32 %
4,0mm	13	52 %
4,5mm	1	4 %

Nach intraoperativer Randomisierung wurden in 10 Fällen der RCX und 15 mal die RCA mit Hilfe des eSVS® Meshgrafts revaskularisiert.

Laut Studienprotokoll sollte ein herkömmlicher Einzelvenenbypass zum jeweils anderen Zielgebiet als Kontrollbypass gelten. In einem Fall musste intraoperativ, bereits nach stattgefundener Randomisierung, das Bypasskonzept entgegen dem Studienprotokoll geändert werden. Es wurde bei dieser Operation ein eSVS® Meshgraft auf einen Ast des RCX angelegt, an der RCA konnte jedoch kein venöser Kontrollbypass anastomosiert werden. Es wurde daraufhin ein weiterer venöser Einzelvenenbypass auf einen anderen Ast des RCX angelegt.

Die durchschnittliche Bypasszeit betrug wie in Tabelle 8 gezeigt $125,6 \pm 28,2$ Minuten pro Patient, die durchschnittliche Klemmzeit lag bei $73,5 \pm 18,5$ Minuten pro Patient. Die gesamte Operation dauerte im Durchschnitt $263,1 \pm 44,8$ Minuten pro Patient.

Tabelle 8: Durchschnittliche Operationszeiten

Operationszeiten	Durchschnitt und Standardabweichung (pro Patient)
Bypasszeit	125,6 ± 28,2 min
Klemmzeit	73,5 ± 18,5 min
Gesamte Operationsdauer	263,1 ± 44,8 min

Alle Patienten litten an einer koronaren Dreigefäßerkrankung und erhielten einen in situ LIMA-Bypass zur Herzvorderwand, einen eSVS[®] Meshgraft zur Seiten- oder Hinterwand und einen weiteren Einzelvenenbypass im anderen Zielgebiet zur Kontrolle. Zur vollständigen Myokardrevaskularisation war bei vielen Patienten zusätzlich der Einsatz der rechten Brustwandarterie oder weiterer Venenbypässe erforderlich.

Insgesamt wurden, wie in Tabelle 9 gezeigt, 95 Bypässe (Durchschnitt 3,8 ± 0,6 pro Patient) mit 62 proximalen Anastomosen (Durchschnitt 2,6 ± 0,7 pro Patient) und 102 distalen Anastomosen (Durchschnitt 4,1 ± 0,8 pro Patient) angefertigt.

Tabelle 9: Anzahl der Bypässe und Anastomosen

	Anzahl gesamt	Durschnitt und Standardabweichung
Bypässe	95	3,8 ± 0,6
Proximale Anastomosen	62	2,6 ± 0,7
Distale Anastomosen	102	4,1 ± 0,8

Bei 7 Patienten wurde die linke Brustwandarterie zur sequentiellen Versorgung der Herzvorderwand verwendet. Die RIMA wurde bei 7 Patienten als in situ Graft verwendet, in 3 Fällen zur Revaskularisation eines RCX-Astes, 2 Mal mit Anastomose an einem RCA-Ast und 2 Mal mit Anastomose an einem Ramus intermedius (RIM).

4.1 Primärer Sicherheitsendpunkt

Das Auftreten von Major Adverse Cardiac Cerebral Events (MACCE) konnte für alle 25 Patienten bis 9 Monate postoperativ vollständig dokumentiert werden. Tabelle 10 gibt Anzahl, Art und Zeitpunkt des MACCE wieder.

Tabelle 10: Anzahl, Art und Zeitpunkt aufgetretener Major Adverse Cardiac Cerebral Events (MACCE)

	bis Entlassung	Entlassung bis einen Monat p.o.	ein Monat bis 6 Monate p.o.	6 Monate bis 9 Monate p.o.	Gesamt- zeitraum
Tod	-	-	-	-	n = 0
Schlaganfall	n = 1	-	n = 1	-	n = 2
Myokard - infarkt	-	-	-	-	n = 0
ACB	-	-	-	-	n = 0
PTCA	-	-	-	n = 9	n = 9

ACB = aortokoronarer Bypass, PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie, p.o.= postoperativ
Die Tabelle zeigt die MACCE-Ereignisse für die jeweiligen Zeiträume.

Bei Auftreten eines Schlaganfalles innerhalb der ersten 30 Tage lag die MACCE-Rate bei 4 % (n=1 über 25 Patienten, 95 %CI: 0,1 % - 20,4 %).

Die MACCE-Rate der Gesamtstudie lag bei 4,4 % (n=4 über 90 Patienten, 95 %CI: 1,2 %-11,0 4%).

Häufigstes darüber hinaus beobachtetes Adverse Event (AE) war mit Abstand das Vorhofflimmern im frühen postoperativen Verlauf.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten überlebten den Beobachtungszeitraum. Seit der Operation bis zur 9-Monats-Nachuntersuchung litt kein Patient unter pektanginösen Beschwerden, bei keinem Patienten war in diesem Zeitraum ein klinisch fassbarer Myokardinfarkt eingetreten und bei keinem Patienten war eine erneute interventionelle oder chirurgische Myokardrevaskularisation bis zur 9-Monats-Nachuntersuchung erfolgt.

Zur Wiederherstellung der kompletten Myokardrevaskularisation wurde bei 9 Patienten im Rahmen der Kontrollangiographie eine interventionelle Rekanalisation durchgeführt. In 7 Fällen wurde das native Gefäß, welches innerhalb der Studie mittels des eSVS® Meshgrafts revaskularisiert wurde, rekanalisiert und mittels Stent-PTA behandelt. In zwei Fällen wurde der native RIVA rekanalisiert und mittels Stent-PTA behandelt.

4.2 Primärer Wirksamkeitsendpunkt

4.2.1 Primäre Ergebnisse

Der geforderten Kontrollkoronarangiographie nach 9 Monaten folgten 18 der 25 Patienten. Drei Patienten, die nicht nachuntersucht werden konnten, hatten ihre Einwilligung hierzu zurückgezogen. Bei den anderen Patienten wurde aus medizinisch/ethischen Gründen, wie beispielsweise Erkrankung an einem malignen Tumor mit stark eingeschränkter Lebenserwartung, keine Kontrollkoronarangiographie durchgeführt.

Alle arteriellen Bypässe waren 9 Monate postoperativ frei durchgängig mit unauffälligen Anastomosen.

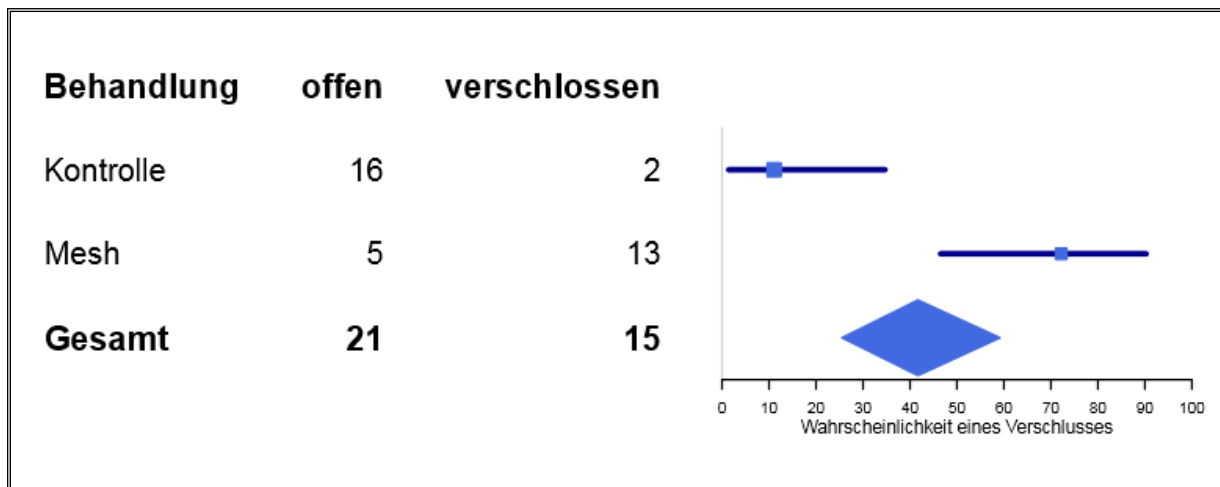
5 der angelegten eSVS® Meshgrafts waren 9 Monate postoperativ noch durchgängig, 14 eSVS® Meshgrafts stellten sich verschlossen dar. Von den Kontrollvenen waren 16 frei durchgängig, ohne Stenosierungen und mit harmonischen Anastomosen. Zwei der Kontrollvenen waren verschlossen.

Die Wahrscheinlichkeit eines Verschlusses für die Kontrollvenen lag bei 11,1% (95 % CI: 1,4% - 34,7%). Dies entspricht im Vergleich mit der Literatur einer guten Offenheitsrate. Die Verschlussrate der eSVS® Meshgrafts lag bei 72,2% (95 % CI: 46,5% - 90,3%). Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst und in Abbildung 8 zusätzlich als Forrest-Plot visualisiert.

Tabelle 11: Ergebnisse der Angiographie nach 9 Monaten

Behandlung	offen	verschlossen	unbekannt	gesamt	Wahrscheinlichkeit eines Verschlusses (95 % CI)
Kontrolle	16	2	7	25	11,1% (1,4% - 34,7%)
eSVS® Mesh	5	13	7	25	72,2% (46,5% - 90,3%)

Abbildung 8: Visualisierung der Verschlusswahrscheinlichkeiten



Gezeigt werden die Verschlusswahrscheinlichkeiten für Kontrolle, eSVS® und insgesamt.

Die 95 % CI der Verschlusswahrscheinlichkeiten sind in der Abbildung gezeigt. Kontrolle und Mesh überlappen nicht

Abbildung 8 zeigt, dass die 95 % CI der Verschlusswahrscheinlichkeiten Kontrolle und eSVS® Mesh nicht überlappten. Dies ließ bereits vermuten, dass die Verschlusswahrscheinlichkeit in den eSVS® Meshgrafts statistisch signifikant höher war als in den Kontrollvenen.

Die Anwendung von Fishers Exakten Test auf die 2 x 2 Kontingenztabelle Behandlung (Mesh, Kontrolle) vs. Bypass-Verschlussstatus gemäß Angiographie nach 9 Monaten (offen, verschlossen; Tabelle 11) ergab einen signifikanten p-Wert von $p = 0.0005 < 5\%$.

Die Modellierung des Bypass-Verschlussstatus gemäß Angiographie nach 9 Monaten (offen, verschlossen) in Abhängigkeit von der Behandlung (eSVS® Mesh, Kontrolle) durch die logistische Regression ergab einen signifikanten p-Wert von $p = 0.0009 < 5\%$.

(Beurteilung des Schätzwerts 3,04 von eSVS® Mesh vs. Kontrolle auf log-odds-Skala und seines Standardfehlers 0,92 mittels z-Statistik, $z = 3,31$).

Die Wahrscheinlichkeit eines Verschlusses des eSVS® Meshgrafts war in beiden statistischen Methoden signifikant erhöht.

4.2.2 Weiterführende Ergebnisse

Die primäre Auswertung wurde durch weiterführende exploratorische Auswertungen ergänzt hinsichtlich eSVS® Mesh-Durchmesser (3,0-4,5mm), Implantationsort (RCX, RCA), Alter und Geschlecht.

Tabelle 12 zeigt die angiographische Verschlussraten der implantierten eSVS® Mesh-Bypässe und die Verschlussraten der Kontrollvenen zum korrespondierendem Zielbereich aufgeschlüsselt nach dem eSVS® Mesh-Durchmesser und dem Implantationsort.

Tabelle 12: Angiographische Verschlussraten nach eSVS® Mesh-Durchmesser- und Implantationsort mit dazugehörigen Innerpatient-Kontrollen

	eSVS® Mesh 3,0 mm	Kontrolle	eSVS® Mesh 3,5 mm	Kontrolle	eSVS® Mesh 4,0 mm	Kontrolle	eSVS® Mesh 4,0 mm	Kontrolle
RCA	-	-	100 % (3/3)	23 % (1/3)	50 % (3/6)	17 % (1/6)	-	-
RCX	100 % (2/2)	0 % (0/2)	100 % (3/3)	0 % (0/3)	23 % (1/3)	0 % (0/3)	100 % (1/1)	0 % (1/1)
Gesamt	100 % (2/2)	0 % (0/2)	100 % (6/6)	17 % (1/6)	44 % (4/9)	11 % (1/9)	100 % (1/1)	0 % (0/1)

RCA = right coronary artery, RCX = Ramus circumflexus

Das eSVS® Mesh-Venentransplantat der Größe 3,0 mm wurde zweimalig auf den RCX implantiert und war zu 100 % verschlossen. Die zwei korrespondierenden Kontrollvenen waren offen.

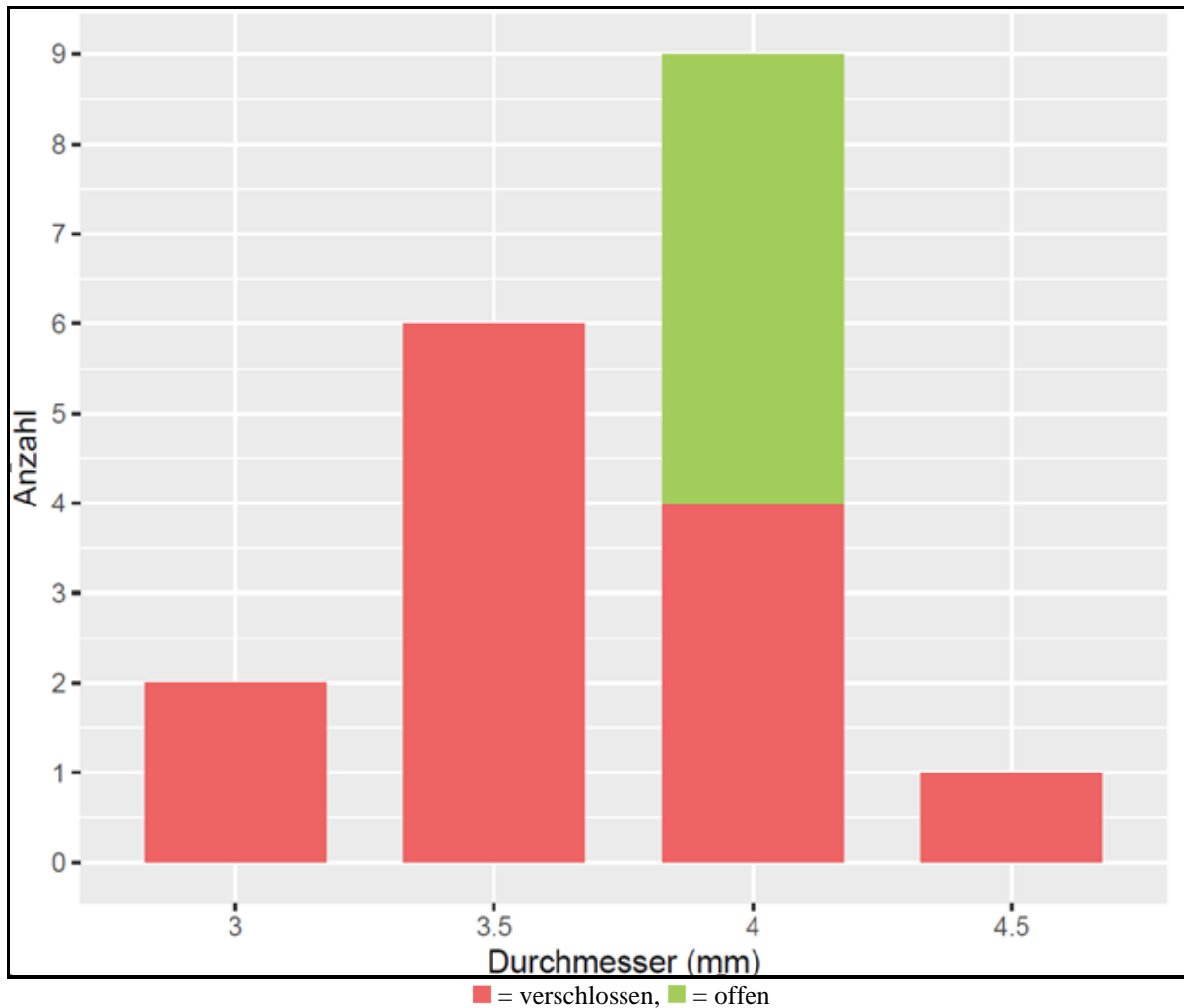
Bei der Größe 3,5 mm waren jeweils die drei eSVS® Mesh-Venentransplantate auf die RCA und den RCX verschlossen. Die korrespondierenden Kontrollvenen auf die RCA waren zu 23 % verschlossen. Die korrespondierenden Kontrollvenen auf den RCX waren offen.

Das eSVS® Mesh-Venentransplantat der Größe 4,0 mm auf die RCA war zu 50 % verschlossen, auf den RCX zu 23 %. Die Kontrollvenen der Größe 4,0 mm auf die RCA waren zu 17 % verschlossen. Die Kontrollvenen der Größe 4,0 mm auf den RCX waren offen.

In der Größe 4,5 mm wurde ein eSVS® Mesh-Venentransplantat auf den RCX implantiert, welches verschlossen war. Die Kontrollvene war offen.

Abbildung 9 gibt einen zusammenfassenden Überblick hinsichtlich Verschlussstatus der eSVS® Mesh-Bypässe gemäß Angiographie nach 9 Monaten und eSVS® Mesh-Durchmesser (3.0-4.5 mm).

Abbildung 9: Überblick über die eSVS® Mesh-Bypässe hinsichtlich Verschlussstatus und eSVS® Mesh-Durchmesser



Alle eSVS® Mesh-Bypässe mit Durchmesser 3,0mm (2 Fälle), 3,5mm (6 Fälle) und 4,5mm (ein Fall) waren verschlossen. Von den insgesamt 9 eSVS® Mesh-Bypässen mit Durchmesser 4,0mm waren 4 verschlossen und 5 offen. Die Ergebnisse legen die plausible Vermutung nahe, dass eSVS® Mesh-Bypässe mit kleinerem Durchmesser (3,0mm, 3,5mm) eine höhere Verschlusswahrscheinlichkeit haben als eSVS® Mesh-Bypässe mit größerem Durchmesser (z.B. 4,0mm).

Die statistische Modellierung dieser Daten mittels logistischer Regression spiegelte im Schätzwert diesen Effekt wider. Allerdings war, wahrscheinlich aufgrund der niedrigen Fallzahl, das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Es zeigte sich ein Odds-Ratio von 0,04 pro

1mm Änderung im Durchmesser bei einem p-Wert von $p = 0,13$. Die Odds-Ratio von $0,04 = 1/25$ hieße, dass das Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten „verschlossen : offen“ bei einer Änderung des Durchmessers von z.B. 3mm auf 4mm um den Faktor 25 abnehmen würde; dies wäre eine starke Abnahme der Verschlusswahrscheinlichkeit mit steigendem eSVS® Mesh-Durchmesser.

Des Weiteren wurde mittels logistischer Regression der Einfluss der Variablen Alter (numerisch), Geschlecht und Implantationsort (RCA, RCX) auf den Endpunkt „Bypass-Verschluss nach 9 Monaten“ zusätzlich zum Faktor Behandlung (eSVS® Mesh, Kontrolle) untersucht.

Für keinen der drei Faktoren Alter, Geschlecht und Implantationsort konnte ein signifikanter Einfluss auf die Verschlusswahrscheinlichkeit nachgewiesen werden. Der p-Wert für das Alter betrug $p = 0,74$, für das Geschlecht $p = 1$ und für den Implantationsort $p = 0,39$.

Allerdings ist auch in dieser erweiterten Analyse die statistische Aussagekraft aufgrund der geringen Fallzahlen gering.

4.2.3 Ergebnisse der Gesamtstudie

In Zusammenschau aller Zentren wurden 90 Patienten eingeschlossen. Tabelle 13 zeigt die absolute und prozentuelle Verteilung der eSVS® Meshgrößen über alle Zentren hinweg.

Tabelle 13: Verteilung der eSVS® Mesh-Implantate nach Größe in der Gesamtstudie

eSVS® Mesh-Größe	Anzahl der Implantationen	Prozentuale Häufigkeit der Implantationen
3,0 mm	26	29 %
3,5 mm	37	41 %
4,0 mm	25	28 %
4,5 mm	2	2 %

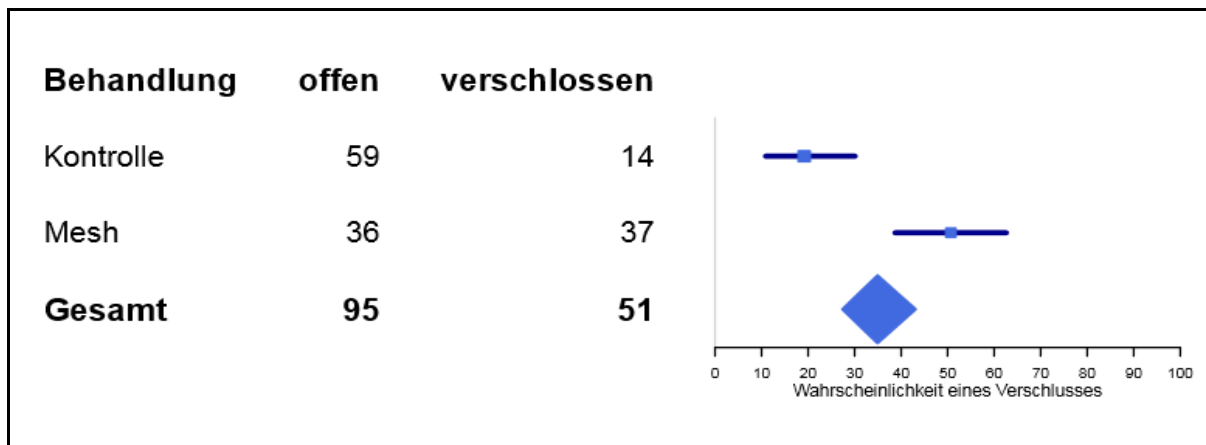
Über alle Zentren hinweg wurden 73 Patienten in die angiographische Kontrolle eingeschlossen.

Die Ergebnisse sind analog zu den Ergebnissen unserer Studienzentrens in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 14: Ergebnisse der Angiographie nach 9 Monaten in der Gesamtstudie

Behandlung	offen	verschlossen	unbekannt	gesamt	Wahrscheinlichkeit eines Verschlusses (95 % CI)
Kontrolle	59	14	17	90	19% (11% - 30%)
eSVS® Mesh	36	37	17	90	51% (39% - 63%)

Abbildung 10: Visualisierung der Verschlusswahrscheinlichkeiten in der Gesamtstudie



Gezeigt werden die Verschlusswahrscheinlichkeiten für Kontrolle, eSVS® und insgesamt der gesamten Studie. Die 95 % CI der Verschlusswahrscheinlichkeiten sind in der Abbildung gezeigt. Kontrolle und Mesh überlappen nicht

Abbildung 10 zeigt, dass auch in der Gesamtstudie die 95 % CI der Verschlusswahrscheinlichkeiten Kontrolle und eSVS® Mesh nicht überlappen.

Die Anwendung von Fishers Exakten Test auf diese Daten ergab einen p-Wert von $0,00011 < 5\%$.

Die Modellierung des Bypass-Verschlussstatus gemäß Angiographie nach 9 Monaten in der Gesamtstudie (offen, verschlossen) in Abhängigkeit von der Behandlung (Mesh, Kontrolle) durch die logistische Regression ergab einen signifikanten p-Wert von $p = 0,00011 < 5\%$.

(Beurteilung des Schätzwerts 1,47 von Mesh vs. Kontrolle auf log-odds-Skala und seines Standardfehlers 0,38 mittels z-Statistik, $z = 3,87$).

Korrespondierend zu den Ergebnissen unseres Studienzentrums war die Verschlussrate der eSVS® Mesh-Bypässe auch in der Gesamtstudie nach beiden statistischen Methoden signifikant höher als die Verschlussrate der Kontrollvenen.

In der weitergehenden Analyse wurde auch in der Gesamtstudie der Einfluss der eSVS® Mesh-Größe auf die Verschlusswahrscheinlichkeit untersucht.

Wie in Tabelle 15 gezeigt hatten eSVS® Mesh-Venentransplantate der Größe 3,0 mm eine Verschlussrate von 67 %. Die korrespondierenden Kontrollvenen waren zu 17 % verschlossen. Bei der Größe 3,5 mm waren die eSVS® Mesh-Venentransplantate zu 48 % verschlossen, die korrespondierenden Kontrollvenen zu 21 %. Die eSVS® Mesh-Venentransplantate der Größe 4,0 mm waren zu 32 % verschlossen. Die Kontrollvenen der Größe 4,0 mm waren zu 21 % verschlossen. In der Größe 4,5 mm wurde ein eSVS® Mesh-Venentransplantat implantiert, welches verschlossen war. Die Kontrollvene war offen.

Tabelle 15: Angiographische Verschlussraten nach eSVS® Mesh-Durchmesser in der Gesamtstudie

	3,0mm	3,5mm	4,0mm	4,5mm	Summe
Kontrolle	17% (4/24)	21% (6/29)	21% (4/19)	0% (0/1)	19% (14/73)
eSVS® Mesh	67% (16/24)	48% (14/29)	32% (6/19)	100% (1/1)	51% (37/73)

Die in unserem Datensatz erhobene Vermutung, dass Mesh-Transplantate mit kleinem Durchmesser eine höhere Verschlusswahrscheinlichkeit aufweisen als solche mit größerem Durchmesser, ließ sich erhärten. Allerdings erreichte der p-Wert $p = 0,063$ für die logistische Regression auch mit dem größeren Datensatz nicht das Signifikanzniveau von 5%.

5 DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit gibt die ersten klinischen Erfahrungen und angiographischen Ergebnisse 9 Monate nach Verwendung des eSVS-Mesh zur externen, komprimierenden Stützung von Venenbypässen im Rahmen koronarer Bypassoperationen wieder.

Je nach Größe des zum eSVS[®] Mesh vorgesehenen Venensegmentes kamen eSVS[®] Meshgrößen mit einem Durchmesser zwischen 3,0 mm und 4,5 mm zum Einsatz. Der klinische postoperative Verlauf der in die Studie eingeschlossenen Patienten unterschied sich nicht von dem üblicher Koronarpatienten unserer Klinik. In keinem Fall trat eine Komplikation ein, die in unmittelbarem Zusammenhang auf die Verwendung eines eSVS[®] Meshgrafts zurückzuführen wäre.

5.1 Interpretation der Ergebnisse des primären Sicherheitsendpunktes

Bei einem Major Adverse Cardiac Cerebral Event (MACCE) innerhalb der ersten 30 Tage lag die MACCE-Rate bei 4 % (n=1 über 25 Patienten, 95 % CI: 0,1 % - 20,4 %). Der Schätzwert von 4 % lag nahe und leicht unterhalb des erwarteten vom Studienprotokoll angegebenen Referenzwertes für die MACCE-Rate nach 30 Tagen von 4,6 %. Die Weite des 95 % CI war durch die relativ geringe Anzahl unserer eingeschlossenen Patienten bedingt (25 Patienten), die unzureichend war für die Anwendung des Nichtunterlegenheitskriteriums des Studienprotokolls.

Gemäß Studienprotokoll wurde erwartet, dass die Nichtunterlegenheit mittels 120 Patienten streng statistisch gezeigt werden könnte, d.h., dass das einseitige 95 % CI der MACCE-Rate vollständig unterhalb von 10 % liegen sollte (4,6 % Referenzwert \approx 5 % zuzüglich 5 % Sicherheitsabstand). Für ca. ein Fünftel der Stichprobengröße (25 statt 120 Patienten) konnte dies nicht erwartet werden.

Somit lagen die Ergebnisse des primären Sicherheitsendpunkts unseres Studienzentrums im erwarteten Rahmen ohne die statistische Aussagekraft für die geforderte Signifikanz zu bieten.

Die MACCE-Rate der Gesamtstudie lag bei 4,4 % n=4 über 90 Patienten, (95 % CI: 1,2 % - 11,0 %). Somit lag auch der Wert der Gesamtstudie unter dem Referenzwert von 4,6%. Es allerdings bleibt festzuhalten, dass auch die Anzahl von 90 Patienten nicht gänzlich ausreichte die statistische Aussagekraft, der im Studienprotokoll geforderten Signifikanz zu erbringen.

5.2 Interpretation der Ergebnisse des primären Wirksamkeitsendpunktes

Die p-Werte von Fishers Exaktem Test und von der logistischen Regression stimmen nicht exakt überein, weil die zwei Methoden auf unterschiedlichen statistischen Annahmen und Berechnungen basieren. Die hohe Ähnlichkeit der zwei p-Werte im Kontext der Signifikanzbeurteilung (beide deutlich kleiner als 0,05) zeigt, dass die Aussage zur statistischen Signifikanz unabhängig ist von der Wahl der statistischen Methode zur Auswertung der Ergebnisse.

Diese Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der statistischen Methode erbringt eine weitere Konsistenz der erhobenen Ergebnisse

Die Wahrscheinlichkeit eines Verschlusses für die Kontrollvenen lag bei 11,1 %. Dies entspricht im Vergleich mit der Literatur einer guten Offenheitsrate.

Die Verschlussrate der eSVS[®] Mesh-Venen lag bei 72,2 % und war nach beiden statistischen Methoden signifikant erhöht. Innerhalb der multizentrischen Studie hat unser Studienzentrum das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erreicht. Die statistische Signifikanz der Ergebnisse unseres Studienzentrums war insofern erstaunlich, weil sie auf der Basis von nur 25 Patienten erzielt wurde, was nur ca. einem Viertel der Gesamtstudienstichprobe entsprach. Dies war nur möglich, weil der negative Effekt der eSVS[®] Mesh-Behandlung (Erhöhung der Verschlusswahrscheinlichkeit bei eSVS[®] Mesh-Behandlung) in unserem Studienzentrum sehr viel größer ausfiel als bei der Planung der Studie angenommen.

In konsistenter Weise bestätigten die Ergebnisse der Gesamtstudie ebenfalls nach beiden statistischen Methoden die Ergebnisse unseres Studienzentrums.

Es konnte kein Einfluss der Faktoren Implantationsort, Alter und Geschlecht erhoben werden. Diese Negativbefunde müssen allerdings mit großer Vorsicht betrachtet werden, denn die Fallzahl unseres Studienzentrums war nicht hoch genug, um die Faktoren Implantationsort, Alter und Geschlecht mit hinreichender statistischer Aussagekraft mit der Verschlusswahrscheinlichkeit der eSVS[®] Mesh-Transplantatvene korrelieren zu können.

Als Gründe für die schlechteren Offenheitsraten der eSVS[®] Meshgrafts kommen folgende Faktoren in Frage:

5.2.1 Die Verwendung von Fibrinkleber zur Fixierung des Netzes mit der Vene

Die Anastomosentechnik im Bereich der proximalen und distalen Anastomose unterschied sich laut Studienprotokoll nicht von der Anlagetechnik gewöhnlicher venöser Koronarbypässe. Im Vergleich zu herkömmlichen Venenbypässen ist beim Durchstechen der eSVS[®] Meshgrafts ein etwas größerer Kraftaufwand nötig. Die Venenwand der eSVS[®] Meshgrafts erscheint nach dem Überzug mit Fibrinkleber etwas verdickt und verfestigt.

Die Verwendung von Fibrinkleber im Rahmen von koronaren Bypassoperationen ist nicht unumstritten. Es wurde gezeigt, dass mit Fibrinkleber fixierte Venenbypässe eine höhere Verschlussrate aufweisen. (Cremer, 2007)(Goerler, Oppelt, Abel, & Haverich, 2007)(Lamm et al., 2007)

Möglich wäre auch das Eindringen von Fibrinkleber beim Stechen der Anastomose in das Lumen. Bei Verwendung externer Graftüberzüge, welche mit dem Gefäß fixiert werden müssen, sollte daher zukünftig sicherheitshalber die Fixierung durch eine andere Art erfolgen. Denkbar wäre bei Verwendung der eSVS[®] Mesh, z. B. die Fixierung mittels mehrerer dünner Prolenenähte entlang des Venenverlaufes.

Es bleibt festzuhalten, dass auch in den vorausgegangenen Tierversuchen Fibrinkleber zur Fixierung verwendet wurde, ohne dass dieser einen negativen Effekt zu haben schien. (Zilla et al., 2008)

5.2.2 Durchmesserreduktion der Venen, Dicke der Venenwand

Auch im Tiermodell im Vorfeld der Studie erfolgte die Durchmesserreduktion nach den gleichen Parametern. In den vorausgegangenen Versuchen waren Tiere jungen Alters untersucht worden. Es ist davon auszugehen, dass es sich bei den mit dem eSVS[®] Mesh überzogenen Tiervenvenen um überwiegend zarte Gefäße handelte.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten ein mittleres Alter von 65,6 Jahren und litten an einer koronaren Dreigefäßerkrankung als Folge einer Atherosklerose.

Erfahrungsgemäß bestehen daher mindestens bei einem Teil der Patienten sklerotische oder fibrotische Venenwandveränderungen, die mit einer Verdickung der Venenwand einhergehen (Human, Franz, Scherman, Moodley, & Zilla, 2009) (Kanellaki-Kyparissi, Kouzi-Koliakou, Marinov, & Knyazev, 2005)

Bei der Durchmesserreduktion der Transplantatvene blieb die Stärke der Venenwand unberücksichtigt. Bei vielen älteren Patienten ist die Venenwand vergleichsweise dick (Marin et al., 1994).

Dennoch können diese Venensegmente in herkömmlicher Technik verwendet werden. Am Schafmodell konnte gezeigt werden, dass es durch die Durchmesserreduktion zu einer Faltung der Venenwand in das Lumen kommt. Bei verhältnismäßig dicker Venenwand und geringem Venenkaliber kann diese Faltung unter Umständen kritische Engstellen verursachen. Die Subgruppenanalyse der Offenheitsrate der eSVS[®]-Venen von 3,0 mm Größe stützen diese Vermutung.

Auch ist im Bereich von Venenklappen, welche ebenfalls unterschiedlich dick sein können, gegebenenfalls mit subtotalen Stenosierungen zu rechnen. Es ist zu postulieren, dass durch diese Mechanismen bereits stenosierte eSVS[®] Meshgrafts zur Myokardrevaskularisation verwendet wurden. In stenosierten Bypassgefäßen ist in besonderem Maße mit Frühverschlüssen zu rechnen. (Donaldson, Mannick, & Whittemore, 1992)

5.2.3 Einbezug des eSVS[®] Mesh in die Anastomosen

Es ist zu postulieren, dass die von uns angewandte Technik, bei der das proximale Ende für die proximalen Venenanastomosen mit der Aorta ascendens im 90°-Winkel abgeschnitten wurde und zur Ausbildung der Anastomosenferse eine Incision von ca. 5 mm durchgeführt wurde, in Kombination mit dem Einbezug des eSVS[®] Mesh in die Anastomose, welches ein Expandieren der Bypasshaube behindern haben könnte, ein Abflachen der proximalen Bypasshaube verursacht haben könnte, welches zu dem Verschluss der jeweiligen eSVS[®] Mesh-Vene führte. Die von uns angewandte Technik könnte ein Abflachen der proximalen Bypasshaube verursacht haben, welches zu dem Verschluss der jeweiligen eSVS[®] Mesh-Vene führte.

Da sich die Technik der proximalen Anastomose bei den eSVS[®] Mesh-Venen nicht von der bei den Kontrollvenen unterschied, welche Offenheitsraten aufwies, die der Literatur entsprechen, scheint dieser Effekt nur in Kombination mit Einbezug des eSVS[®] Mesh in die Anastomose zum Tragen zu kommen.

5.3 Schlussfolgerung

Die Wahrscheinlichkeit für einen Verschluss der eSVS[®] Mesh-Transplantatvenen waren im Vergleich zu den Kontrollvenen in unserer Studie signifikant erhöht. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aller anderen Zentren. Die höchste Wahrscheinlichkeit für einen Verschluss hatte dabei die kleinste eSVS[®] Meshgröße von 3,0 mm. Allerdings ist eine statistische Signifikanz aufgrund der geringen Anzahl der Patienten, welche einen eSVS[®] Mesh der Größe 3,0 mm erhielten nicht zu erheben.

Als Schlussfolgerung des eSVS[®] Mesh external saphenous vein support trial wurde die Anwendung des eSVS[®] Mesh angepasst. Unter Berücksichtigung der Subgruppenanalyse für das 3,0 mm eSVS[®] Mesh wurde dieses aus dem Portfolio entfernt. Des Weiteren wurde eine Anpassung der Größenreduktion vorgenommen. Die Durchmesserreduktion wurde auf eine Größe von 3 % bis maximal 36 % beschränkt. Unter Berücksichtigung der Subgruppenanalyse für das 3,0 mm eSVS[®] Mesh wurde dieses aus dem Portfolio entfernt. Zusätzlich wurde die Messung der Venenwanddicke in die Applikationsroutine integriert. Sobald die doppelte Venenwandstärke eine Dicke von 1,4 mm überschreitet wurde die Anwendung des eSVS[®] Mesh ausgeschlossen.

Darüber hinaus wurde eine spezifische Anleitung zur Herstellung der proximalen Anastomose hinzugefügt, in welcher der Focus auf die Größe der proximalen Öffnung der eSVS[®] Mesh-Vene gelegt wurde, um ein Abflachen der Bypasshaube zu verhindern. Unverändert wird der eSVS[®] Mesh mit Fibrinkleber an der Vene fixiert

Der eSVS[®] Mesh erhielt im Mai 2010 unter oben genannten Modifikationen die CE-Kennung und die Zulassung für den europäischen Markt.

Im Jahr 2011 initiierte Kips Bay Medical eine multizentrische randomisierte Post-Market-Studie in sechs Zentren, um die Offenheitsraten der modifizierten eSVS[®] Mesh-Venen zu ermitteln. Die Offenheitsrate der eSVS[®] Mesh-Venen wurde mittels CT-A nach 6 Monaten ermittelt.

Attman et al. zeigten die Offenheitsrate der eSVS[®] Mesh-Venen bei einer Studiengröße von n=5 bei 60 %. Aufgrund der geringen Zahl eingeschlossener Patienten konnte allerdings kein statistisch aussagekräftiges Ergebnis erhoben werden. (Attmann et al., 2014). Ende 2012 wurde die Folgestudie aufgrund fehlender Einschlüsse eingestellt.

Rescigno et al. 2015 zeigte bei einer Patientenzahl n=25 Offenheitsraten von 86,9 %, 42,7 % und 34,1 % nach 1, 6 und 12 Monaten für die modifizierte eSVS® Mesh-Venen. (Rescigno et al., 2015)

Es bleibt festzuhalten, dass auch unter den genannten Modifikationen der eSVS® Mesh-Transplantate die Offenheitsraten der eSVS® Mesh-Venen schlechter als die Kontrollvenen waren.

5.4 Ausblick

Trotz der eingeschränkten Nutzbarkeit des hier vorgestellten Produktes ist das Konzept der äußeren Stützung von aortokoronaren Venenbypässen deswegen jedoch nicht komplett zu verwerfen.

In der VEST Studie wurden aortokoronare Venenbypässe von 30 Patienten mit einem externen geflochtenem Kobalt-Chrome Stent FLUENT (RAD BioMed, Tel-Aviv, Israel) ummantelt.

Die 2018 veröffentlichte VEST IV-Studie präsentierte die Langzeitergebnisse von 21 Venenbypässen, welche mit dem Fluent-Stent versorgt worden waren, im Vergleich mit 29 konventionellen Venenbypässen. Der Fluent-Stent wurde nicht in die Anastomosen integriert. Die Applikation erfolgt nach Anfertigung der distalen Anastomose. Eine Befestigung mit Fibrinkleber wurde nicht durchgeführt.

Die Verschlussraten waren mit 30 % für die gestenteten Venenbypässe und 23 % für die konventionellen Bypässe nach 4,5 Jahren vergleichbar.

Alle Bypassverschlüsse waren bereits nach einem Jahr vorhanden. Auch wenn sich die Ein-Jahres Offenheitsrate somit an der unteren Grenze der Literaturreferenz bewegt waren die Ergebnisse hinsichtlich der Ausdehnung der intimalen Hyperplasie, und der Dicke der intimalen Hyperplasie im Vergleich zu den Kontrollvenen signifikant reduziert (Taggart et al., 2018).

Die Offenheit der gestenteten Bypässe, die initial offen verblieben waren, war im Verlauf dementsprechend hoch.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Emery et al. (Emery, Klima, & Villafana, 2012). Hier wurden 20 Patienten des initialen „eSVS® Mesh external saphenous vein support trial“ mit offenen eSVS® Mesh-Venen nach 24-36 Monaten nachuntersucht. Es zeigte sich, dass die

eSVS® Mesh-Venen nach diesem Zeitraum zu 100 % offen waren. Ein protektiver Effekt scheint demnach nach einer initialen Phase mit hoher Verschlusswahrscheinlichkeit im weiteren Verlauf zum Tragen zu kommen. Eine statistisch valide Aussage ist allerdings bei den geringen Fallzahlen nicht möglich.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, ob die externe Stützung aortokoronarer Venenbypässe mit Hilfe des eSVS[®] Mesh, einem Nitinolnetz, hinsichtlich der Offenheitsrate gegenüber konventionellen aortokoronaren Venenbypässen nicht unterlegen ist. Der flexible und elastische Netzschlauch soll den Wandstress reduzieren und einer Graftsklerose entgegenwirken. Berichtet wird über die ersten klinischen Erfahrungen und angiographischen Ergebnisse nach 9 Monaten postoperativ.

Insgesamt wurden 95 Bypässe (durchschnittlich $3,8 \pm 0,6$ pro Patient) mit 62 proximalen (durchschnittlich $2,6 \pm 0,7$ pro Patient) und 102 distalen Anastomosen (durchschnittlich $4,1 \pm 0,8$ pro Patient) angefertigt. In 10 Fällen wurde ein eSVS[®] Meshgraft zum RCX-System und in 15 Fällen zur RCA anastomosiert. 72 % der Patienten kamen der Aufforderung zur Kontrollkoronarangiographie nach. Die MACCE-Rate nach 30 Tagen lag bei 4 %. Der primäre Sicherheitsendpunkt der Studie wurde damit erreicht. Allerdings reichte die statistische Aussagekraft unserer Patientenzahl nicht für eine gänzlich valide Aussage.

Die Wahrscheinlichkeit eines Verschlusses für die Kontrollvenen lag bei 11,1 % (95 % CI: 1,4 % - 34,7 %). Dies entspricht im Vergleich mit der Literatur einer guten Offenheitsrate.

Die Verschlussrate der eSVS[®] Mesh-Venen lag bei 72,2 % (95 % CI: 46,5 % - 90,3 %). Die Verschlussrate der eSVS[®] Mesh-Venen war damit signifikant schlechter als die der Kontrollvenen.

Alle Patienten überlebten den Zeitraum bis 9 Monate postoperativ und es traten während des gesamten Studienverlaufes keine Komplikationen auf, die in unmittelbarem Zusammenhang auf den Einsatz der eSVS[®] Meshgrafts zurückzuführen wären.

Besonders die eSVS[®] Meshgrafts mit kleinen Durchmessern wiesen beim Menschen eine hohe Verschlussrate auf. Es erscheint für die menschliche Vena saphena magna daher eine Modifizierung der Technik notwendig. Besonderes Augenmerk ist auf die Größenauswahl des eSVS[®] Mesh-Durchmessers, die Fixierung des Mesh mit der Vene und auf den Einbezug des eSVS[®] Meshüberzuges in die Anastomose zu legen.

Der eSVS[®] Mesh erhielt im Mai 2010 unter Modifikationen die CE-Kennung und die Zulassung für den europäischen Markt. Die folgenden Studien konnten aufgrund der geringen Zahl eingeschlossener Patienten keine validen Aussagen über eine Verbesserung der Offenheitsraten liefern, zeigten jedoch einen deutlichen Trend dahingehend, dass die eSVS[®] Mesh-Venen der Kontrollgruppe bereits in einem kurzem Beobachtungszeitraum unterlegen waren.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Achouh, P.**, Isselmou, K. O., Boutekadjirt, R., D'Alessandro, C., Pagny, J. Y., Fouquet, R., Acar, C. (2012). Reappraisal of a 20-Year experience with the radial artery as a conduit for coronary bypass grafting. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 41(1) 87-92
- Agrifoglio, M.**, Dainese, L., Pasotti, S., Galanti, A., Cannata, A., Roberto, M., Biglioli, P. (2005). Preoperative assessment of the radial artery for coronary artery bypass grafting: Is the clinical allen test adequate? *Annals of Thoracic Surgery*. 79(2) 570-572
- Athanasiou, T.**, Saso, S., Rao, C., Vecht, J., Grapsa, J., Dunning, J., 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(1):208-20
- Attmann, T.**, Grothusen, C., Reinsdorf, A., Schöttler, J., Haneya, A., Lutter, G., & Cremer, J. (2014). Use of the eSVS mesh during CABG: Computed tomographic evaluation after 6 months. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 62(S 01)
- Batellier, J.**, Wassef, M., Merval, R., Duriez, M., & Tedgui, A. (1993). Protection from atherosclerosis in vein grafts by a rigid external support. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 13(3) 379-384
- Bona, D.**, Laface, L., Bonavina, L., Abate, E., Schaffer, M., Ugenti, I., ... Carrinola, R. (2010). Covered nitinol stents for the treatment of esophageal strictures and leaks. *World Journal of Gastroenterology*. 16(18):2260-4.
- Bundesärztekammer (BÄK)**, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung 2016; 4. Auflage. 78
- Carpentier, A.**, Guermonprez, J. L., Deloche, A., Frechette, C., & DuBost, C. (1973). The Aorta-to-Coronary Radial Artery Bypass Graft: A Technique Avoiding Pathological Changes in Grafts. *Annals of Thoracic Surgery*. 16(2) 111-121

- Chloroyiannis, Y. A., & Synetos, A. G.** (2016). Total arterial myocardial revascularization. In *Coronary Graft Failure: State of the Art*. Springer International Publishing, (2016), 27-40
- Cremer, J.** (2007). Fibrin glue in coronary surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 10, 559
- Desai, N. D.,** Cohen, E. A., Naylor, C. D., & Fremes, S. E. (2004). A Randomized Comparison of Radial-Artery and Saphenous-Vein Coronary Bypass Grafts. *New England Journal of Medicine*. 351(22) 2302-2309
- Deutsche Herzstiftung** (Hrsg.). (2015). *Deutscher Herzbericht 2015*
- Dilley, R. J.,** McGeachie, J. K., & Prendergast, F. J. (1988). A Review of the Histologic Changes in Vein-to-Artery Grafts, With Particular Reference to Intimal Hyperplasia. *Archives of Surgery* 123(6) 691-696
- Donaldson, M. C.,** Mannick, J. A., & Whittemore, A. D. (1992). Causes of primary graft failure after in situ saphenous vein bypass grafting. *Journal of Vascular Surgery*. 15(1) 113-120
- Emery, R.,** Klima, U., & Villafana, M. (2012). Long-term angiographic follow-up of the nitinol eSVS mesh. *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*. 7(2) 128-160
- Endo, M.** (2000). [The history and evolution of coronary artery bypass grafting]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 101(12) 827-832
- Falk, E.** (2006). (2m) Pathogenesis of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 47 C7-C12
- Goerler, H.,** Oppelt, P., Abel, U., & Haverich, A. (2007). Safety of the use of Tissucol® Duo S in cardiovascular surgery: retrospective analysis of 2149 patients after coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 32(4) 560-566

- Hassantash, S. A.,** Bikdeli, B., Kalantarian, S., Sadeghian, M., & Afhar, H. (2008). Pathophysiology of aortocoronary saphenous vein bypass graft disease. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 16(4):331-6
- Hueb, W.,** Lopes, N., Gersh, B. J., Soares, P. R., Ribeiro, E. E., Pereira, A. C., ... Ramires, J. A. F. (2010). Ten-year follow-up survival of the medicine, angioplasty, or Surgery Study (MASS II): A randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 122(10):949-57
- Human, P.,** Franz, T., Scherman, J., Moodley, L., & Zilla, P. (2009). Dimensional analysis of human saphenous vein grafts: Implications for external mesh support. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 137(5):1101-8
- Jeremias, A.,** Kaul, S., Rosengart, T. K., Gruberg, L., & Brown, D. L. (2009). The Impact of Revascularization on Mortality in Patients with Nonacute Coronary Artery Disease. *American Journal of Medicine*. 122(2):152-61
- Kanellaki-Kyparissi, M.,** Kouzi-Koliakou, K., Marinov, G., & Knyazev, V. (2005). Histological study of arterial and venous grafts before their use in aortocoronary bypass surgery. *Hellenic Journal of Cardiology : HJC = Hellēnikē Kardiologikē Epitheōrēsē*. 46(1):21-30
- Kapoor, J. R.,** Gienger, A. L., Ardehali, R., Varghese, R., Perez, M. V., Sundaram, V., ... Bravata, D. M. (2008). Isolated Disease of the Proximal Left Anterior Descending Artery. Comparing the Effectiveness of Percutaneous Coronary Interventions and Coronary Artery Bypass Surgery. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 1(5):483-91
- Kimmaliardjuk, D. M.,** Toeg, H., Glineur, D., Sohmer, B., & Ruel, M. (2015). Operative mortality with coronary artery bypass graft: Where do we stand in 2015? *Current Opinion in Cardiology*. 30(6):611-8
- Krejca, M., Skarysz, J.,** Szmagała, P., Plewka, D., Nowaczyk, G., Plewka, A., & Bochenek, A. (2002). A new outside stent - Does it prevent vein graft intimal proliferation? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*.

- Lamm, P.**, Adelhard, K., Juchem, G., Weitkunat, R., Milz, S., Kilger, E., ... Reichart, B. (2007). Fibrin glue in coronary artery bypass grafting operations: casting out the Devil with Beelzebub? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 22(6):898-903
- Libby, P.** (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 19-26;420(6917):868-74
- Loscalzo, J.** (2000). Vascular matrix and vein graft failure: Is the message in the medium? *Circulation*. 101(3):221-3
- Marin, M. L.**, Veith, F. J., Panetta, T. F., Sales, C. M., Wengerter, K. R., & Gordon, R. E. (1994). Human greater saphenous vein: Histologic and ultrastructural variation. *Vascular*. 2(1):56-62
- Mehta, D.**, George, S. J., Jeremy, J. Y., Bashar Izzat, M., Southgate, K. M., Bryan, A. J., ... Angelini, G. D. (1998). External stenting reduces long-term medial and neointimal thickening and platelet derived growth factor expression in a pig model of arteriovenous bypass grafting. *Nature Medicine*. 4(2):235-239
- Moodley, L.**, Franz, T., Human, P., Wolf, M. F., Bezuidenhout, D., Scherman, J., & Zilla, P. (2013). Protective constriction of coronary vein grafts with knitted nitinol. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 44(1):64-71
- Motwani, J. G.**, & Topol, E. J. (1998). Aortocoronary saphenous vein graft disease: Pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation*. 10;97(9):916-31
- Murphy, G. J.**, Newby, A. C., Jeremy, J. Y., Baumbach, A., & Angelini, G. D. (2007). A randomized trial of an external Dacron sheath for the prevention of vein graft disease: The Extent study. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 134(2):504-5
- Ong, A. T. L.**, Serruys, P. W., Mohr, F. W., Morice, M. C., Kappetein, A. P., Holmes, D. R., ... Russell, M. E. (2006). The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: Design, rationale, and run-in phase. *American Heart Journal*. 151(6):1194-204

- Osika, W.,** Dangardt, F., Grönros, J., Lundstam, U., Myredal, A., Johansson, M., ... Friberg, P. (2007). Increasing peripheral artery intima thickness from childhood to seniority. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 27(3):671-6
- Ozkan, S.,** Akay, T. H., Gultekin, B., Aslim, E., Arslan, A., Ozdemir, B. H., ... Tasdelen, A. (2007). Atherosclerosis of radial and internal thoracic arteries used in coronary bypass: Atherosclerosis in arterial grafts. *Journal of Cardiac Surgery*. 22(5):385-9
- Pelton, A. R.,** Stöckel, D., & Duerig, T. W. (2009). Medical Uses of Nitinol. *Materials Science Forum*. 327-328, pp. 63-70, 2000
- Perk, J.,** De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Ž., Verschuren, M., ... Wolpert, C. (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Journal*. ;33(13):1635-701
- Pursnani, S.,** Korley, F., Gopaul, R., Kanade, P., Chandra, N., Shaw, R. E., & Bangalore, S. (2012). Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 1;5(4):476-90
- Rescigno, G.,** Aratari, C., Matteucci, S. M., Parisi, R., Gironi, G., Schicchi, N., ... Torracca, L. (2015). Saphenous vein graft wrapping by nitinol mesh: A word of caution. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. ;63(4):292-7
- Reyes, A. T.,** Frame, R., & Brodman, R. F. (1995). Technique for harvesting the radial artery as a coronary artery bypass graft. *The Annals of Thoracic Surgery*. 59(1):118-26
- Rodriguez, A. E.,** Baldi, J., Pereira, C. F., Navia, J., Alemparte, M. R., Delacasa, A., ... Palacios, I. F. (2005). Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *Journal of the American College of Cardiology*. 16;46(4):582-8
- Ross, R.** (1993). The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature*. 29;362(6423):801-9

- Sabik, J. F.**, Lytle, B. W., Blackstone, E. H., Houghtaling, P. L., & Cosgrove, D. M. (2005). Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Annals of Thoracic Surgery*. 79(2):544-51
- Sianos, G.**, Morel, M.-A., Kappetein, A. P., Morice, M.-C., Colombo, A., Dawkins, K., ... Serruys, P. W. (2005). The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention : Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. ;1(2):219-27
- Statistisches Bundesamt.** (2017). Statistisches Bundesamt Gesundheit Todesursachen in Deutschland Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen. *Wirtschaft Und Statistik*.
- Taggart, D. P.**, Webb, C. M., Desouza, A., Yadav, R., Channon, K. M., De Robertis, F., & Di Mario, C. (2018). Long-term performance of an external stent for saphenous vein grafts: The VEST IV trial. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 19;13(1):117
- Yusuf, S.**, Zucker, D., Passamani, E., Peduzzi, P., Takaro, T., Fisher, L. D., ... Chalmers, T. C. (1994). Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *The Lancet*. 344(8922):563-70
- Zilla, P.**, Human, P., Wolf, M., Lichtenberg, W., Rafiee, N., Bezuidenhout, D., ... Franz, T. (2008). Constrictive external nitinol meshes inhibit vein graft intimal hyperplasia in nonhuman primates. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 136(3):717-25

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Empfehlung zur Myokardrevaskularisation bei koronarer Mehrgefäßerkrankung	6
Abbildung 2: eSVS® Mesh.....	12
Abbildung 3: eSVS® Mesh-Messschablone	21
Abbildung 4: Applikation des eSVS® Mesh auf die Transplantatvene	23
Abbildung 5: fertiggestellte eSVS® Mesh-Transplantatvene	24
Abbildung 6: In-situ Abbildung der proximalen Anastomose eines eSVS® Meshgrafts	25
Abbildung 7: Angiographisches Bild eines offenen eSVS® Meshgrafts auf die RCA	26
Abbildung 8: Visualisierung der Verschlusswahrscheinlichkeiten	33
Abbildung 9: Überblick über die eSVS® Mesh-Bypässe hinsichtlich Verschlussstatus und eSVS® Mesh-Durchmesser	35
Abbildung 10: Visualisierung der Verschlusswahrscheinlichkeiten in der Gesamtstudie.....	37

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	primärer Sicherheitsendpunkt: Major cardiac and cerebral events (MACCE) ..	15
Tabelle 2:	primärer Wirksamkeitsendpunkt	16
Tabelle 3:	Einschlusskriterien	17
Tabelle 4:	Ausschlusskriterien	18
Tabelle 5:	Durchmesserreduktion der Studienvene mit dem korrespondierenden eSVS® Mesh	20
Tabelle 6:	Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten	28
Tabelle 7:	Verteilung der eSVS® Mesh-Implantate nach Größe.....	29
Tabelle 8:	Durchschnittliche Operationszeiten	30
Tabelle 9:	Anzahl der Bypässe und Anastomosen	30
Tabelle 10:	Anzahl, Art und Zeitpunkt aufgetretener Major Adverse Cardiac Cerebral Events (MACCE)	31
Tabelle 11:	Ergebnisse der Angiographie nach 9 Monaten	32
Tabelle 12:	Angiographische Verschlussraten nach eSVS® Mesh-Durchmesser- und Implantationsort mit dazugehörigen Innerpatient-Kontrollen.....	34
Tabelle 13:	Verteilung der eSVS® Mesh-Implantate nach Größe in der Gesamtstudie	36
Tabelle 14:	Ergebnisse der Angiographie nach 9 Monaten in der Gesamtstudie	37
Tabelle 15:	Angiographische Verschlussraten nach eSVS® Mesh-Durchmesser in der Gesamtstudie	38

10 DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. J. Cremer, dem Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, für die Bereitstellung des Themas dieser Dissertation.

Ebenso möchte ich Herrn PD. Dr. med. J. Schöttler, leitenden Oberarzt der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, für seine hilfreiche und geduldige Mitbetreuung danken.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD. Dr. med. C. Grothusen, Oberärztin der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, für die intensive und sehr wertvolle Betreuung. Sie stand mir im besonderen Maße stets als geduldige und zuverlässige Ratgeberin für alle Anliegen zur Seite.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Dr. rer. nat. Jan Wiemer, Biostatistiker, welcher mich in das Statistikprogramm eingeführt hat und mir in theoretischen Fragen der Statistik ein wertvoller Lehrer war.

Mein besonderer Dank gilt auch meiner Familie und meinen Freunden und vor allem meiner Frau Dr. med. H. Oppel, die mich in der Erstellung der Dissertation stets besonders unterstützt hat.