

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Lebensqualitätsentwicklung nach Implantation von drug eluting stents im Vergleich zu
bare metal stents;
eine Analyse des Deutschen Drug Eluting Stent-Registers (DES.DE)

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Andreas Frahnow
aus Cottbus

Datum der Promotion: 13.12.2019

Inhalt

Abstract Deutsch	7
Abstract Englisch.....	9
1. Einleitung	1
1.1. Koronare Herzkrankheit	1
1.1.1. Risikofaktoren und Pathogenese	1
1.1.2. Diagnostik.....	2
1.1.3. Konservative Therapieoptionen	2
1.2. Invasive Therapieverfahren der Koronaren Herzkrankheit.....	3
1.2.1. Stentimplantation – Unbeschichtete Stents.....	4
1.2.2. Stentimplantation – Beschichtete Stents.....	4
1.2.3. Koronare Bypassoperation	6
1.3. Gesundheitsbezogene und krankheitsspezifische Lebensqualität bei KHK	6
1.3.1. Lebensqualität, Abgrenzung und Definition.....	6
1.3.2. Messung der Lebensqualität, Datenerhebungsinstrumente	8
1.4. Lebensqualitätsanalysen bei kardiologischen Patienten.....	11
1.4.1. Die GERSHWIN Studie	11
1.4.2. Die SYNTAX Studie	12
1.4.3. Weitere Lebensqualitätsanalysen bei Koronarer Herzkrankheit	14
1.4.4. Lebensqualitätsanalysen bei Herzinsuffizienz.....	15
1.4.5. Die RIVER-PCI-Multicenterstudie	16
1.4.6. Lebensqualität bei Vorhofflimmern und Adipositas	16
2. Fragestellung und Hypothesen	18
3. Methoden	20
3.1. Studiendesign des Deutschen Drug Eluting Stent-Registers (DES.DE)	20
3.1.1. Ziele des Stent-Registers	20
3.1.2. Verortung der vorliegenden Arbeit im Studiendesign von DES.DE.....	22
3.1.3. Finanzierung des Stent-Registers und beteiligte Institute	22
3.1.4. Verwaltung, Disposition und Dokumentation des Stent-Registers.....	23
3.1.5. Studienablauf des Stent-Registers	23
3.2. Ein- und Ausschlusskriterien und Studienabbruch.....	25
3.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
3.2.3. Studienabbruch oder Ausscheiden aus der Studie.....	26
3.3. Datenmanagement	26
3.3.1. Datenerhebung.....	26
3.3.2. Qualitätssicherung.....	29
3.3.3. Ethische Aspekte und Datenschutz	29
3.4. Statistische Analyse	30
3.4.1. Fallzahlschätzung.....	30
3.4.2. Auswertung.....	30

4. Ergebnisse	33
4.1. Patientenpopulation / Baselinecharakteristika	33
4.1.1. Soziodemografische Variablen zu baseline.....	34
4.1.2. Klinische Variablen zu Baseline	36
4.1.3. Lebensqualität zu Baseline	37
4.2. Lebensqualität nach 6 und nach 12 Monaten.....	38
4.2.1. Lebensqualitätsunterschiede im SF-36 und MACNEW-Fragebogen.....	38
4.2.2. Lebensqualitätsunterschiede für soziodemographische und klinische Strata	41
4.3. Multivariates Modell	48
5. Diskussion.....	55
5.1. Kurzzusammenfassung der Ergebnisse.....	55
5.2. Beantwortung der Fragestellungen und Interpretation.....	57
5.3. Limitationen	59
5.4. Übertragbarkeit der Ergebnisse	61
5.4.1. Vergleich zu anderen Lebensqualitätsstudien.....	61
5.4.2. Vergleich zu Lebensqualitätsanalysen bei KHK-Patienten / PCI vs. CABG.....	62
5.4.3. Vergleich zu Lebensqualitätsanalysen bei KHK-Patienten / DES vs BMS.....	63
5.5. Ausblick	65
Literaturverzeichnis	66
Eidesstattliche Versicherung.....	74
Anteilsklärung - Eigenanteil an der Arbeit	75
Lebenslauf	76
Danksagung	77

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Anzahl kompletter Datensätze zu verschiedenen Studienzeitpunkten und für die Messinstrumente der Lebensqualität	34
Tabelle 2: Soziodemografische Merkmale bei Registereinschluss (Baseline) für die gesamte Studiengruppe sowie stratifiziert nach Patienten, die BMS (bare-metal-stents) und DES (drug-eluting-stents) erhalten. Angaben jeweils von n (%), die Prozentangaben beziehen sich auf die gültigen Antworten n, SA=Standardabweichung.....	35
Tabelle 3: Klinisch-anamnestische Merkmale bei Registereinschluss (Baseline) für die Gesamtgruppe sowie stratifiziert nach Patienten, die BMS (bare-metal-stents) und DES (drug-eluting-stents) erhalten. (Angabe jeweils in n (%) bezogen jeweils auf die Anzahl der gültigen Antworten (BMS/DES).	36
Tabelle 4: Darstellung der Mittelwerte der Lebensqualität nach SF-36 zum Baselinezeitpunkt stratifiziert nach Stent-Typ, sowie für die Vergleichsgruppe aus der deutschen Allgemeinbevölkerung. Darstellung jeweils der Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SA), n=gültige Datensätze	38
Tabelle 5: Darstellung der krankheitsspezifischen Lebensqualität in den Dimensionen des MACNEW-Fragebogens zum Baselinezeitpunkt, stratifiziert nach Stent-Typ. Darstellung jeweils der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SA), n=gültige Datensätze	38
Tabelle 6: Darstellung der SF-36 Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SA) mit Signifikanzniveau und 95%-Konfidenzintervallen (KI) zu Baseline, 6 und 12 Monaten für die beiden Stent-Typ-Gruppen.....	39
Tabelle 7: Darstellung der Mittelwerte (MW) in den Dimensionen der MACNEW-Fragebogens mit Standardabweichungen (SA), Signifikanzniveau und 95%-Konfidenzintervallen (KI) zu Baseline, 6 und 12 Monaten für die beiden Stent-Typ-Gruppen	39
Tabelle 8: Darstellung des Einflussfaktors Geschlecht auf die Lebensqualität, Gruppengröße n, Mittelwerte (MW), 95%-Konfidenzintervalle (KI) und Signifikanzniveau zu Follow-up nach 6 Monaten und Follow-up nach 12 Monaten.	42
Tabelle 9: Darstellung des Einflussfaktors kardiovaskuläre Events während des follow-u-Zeitraums auf die Lebensqualität, Gruppengröße n, Mittelwerte, 95%-Konfidenzintervalle und Signifikanzniveau zu Follow-up 6 Monate und Follow-up 12 Monate.....	43
Tabelle 10: Alter, Vor- und Begleiterkrankungen als Einflussfaktoren auf die Domänen der Lebensqualität des SF 36. Regressionskoeffizienten mit 95%-Konfidenzintervallen bei linearer Regression.....	44
Tabelle 11: Lebensqualität zu baseline als Einflussfaktor auf die Domänen der Lebensqualität des SF 36. Regressionskoeffizienten mit 95%-Konfidenzintervallen bei linearer Regression	45

Tabelle 12: Einflussfaktoren Alter, Anzahl Begleiterkrankungen und Anzahl Vorerkrankungen auf die Domänen der Lebensqualität zu Follow-up nach 6 und Follow-up nach 12 Monaten, Regressionskoeffizienten mit 95%-Konfidenzintervallen bei linearer Regression	47
Tabelle 13: Einflussfaktor Lebensqualität zu Baseline auf die Domänen der Lebensqualität nach zu Follow-up nach 6 und Follow-up nach 12 Monaten, Regressionskoeffizienten mit 95%-Konfidenzintervallen bei linearer Regression	47
Tabelle 14: Darstellung der Mittelwerte (MW) im SF-36 und im MACNEW-Fragebogen mit Signifikanzniveau, Standardabweichungen (SA) zu baseline und 95%-Konfidenzintervallen (KI) zu Follow-up-Zeitpunkten bei den Patientengruppen mit BMS und DES. Werte sind adjustiert für Geschlecht, Alter, kardiale Ereignisse im Beobachtungszeitraum, Anzahl der Vorerkrankungen, Anzahl der Begleiterkrankungen und Lebensqualität zu baseline.	49
Tabelle 15: Darstellung der Mittelwerte (MW) im SF-36 und im MACNEW-Fragebogen mit Signifikanzniveau, Standardabweichungen (SA) zu baseline und 95%-Konfidenzintervallen (KI) zu Follow-up-Zeitpunkten bei der Subgruppe von Patienten mit vollständigen Angaben zur Lebensqualität, deren Daten in das adjustierte Modell eingeschlossen wurden. Dargestellt sind jeweils die unadjustierten Werte der Subgruppen mit BMS und DES zu Baseline und Follow-up 6 und Follow-up 12 Monate.	50

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienzentren, Quelle: IKKF (Institut für klinisch-kardiovaskuläre Forschung)24	
Abbildung 2: Zeitplan der DES.DE-Studie	25
Abbildung 3: Studiendesign der DES.DE-Studie.....	28
Abbildung 4: Anzahl der Patienten in den Interventionsarmen der DES.DE-Studie.....	33
Abbildung 5: Darstellung des Verlaufs der Lebensqualität von baseline bis Follow-up nach 12 Monaten in den beiden Summenscores des SF-36-Fragebogens. Blaue Linien für Patientengruppe mit DES, schwarze Linien für Patienten mit BMS, Datenpunkte sind jeweils die unadjustierten Mittelwerte.	40
Abbildung 6: Darstellung des Verlaufs der Lebensqualität von baseline bis Follow-up nach 12 Monaten in den Einzeldimensionen und der globalen Dimension des MACNEW-Fragebogens. Blaue Linien für Patientengruppe mit DES, schwarze Linien für Patienten mit BMS, Datenpunkte sind jeweils die unadjustierten Mittelwerte.....	41
Abbildung 7: Verlauf der Lebensqualitätsqualitätswerte für die Summenskalen des SF-36 für die verschiedenen Auswertungsgruppen und –modelle.	51

Abbildung 8: Verlauf der Lebensqualitätsqualitätswerte für die globale Dimension des MACNEW-Fragebogens für die verschiedenen Auswertungsgruppen und –modelle. Zur besseren Sichtbarkeit der Unterschiede wurde die Y-Achse gestreckt.52

ABSTRACT DEUTSCH

Hintergrund: Die Koronare Herzkrankheit (KHK) stellt die häufigste Todesursache in den Industrienationen dar. Wichtigste interventionelle Therapieoption ist neben der Koronararterien-Bypass Operation (CABG) die Perkutane Koronarintervention (PCI), bei der das betroffene Gefäß mittels Ballonkatheter dilatiert wird. Für einen nachhaltigen Therapieerfolg kann in selber Prozedur die Implantation von Stents erfolgen. Diese können unbeschichtet (bare metal stents = BMS) oder antiproliferativ beschichtet sein (drug eluting stents = DES). In folgender Arbeit steht die Evaluation der Lebensqualität (LQ) je nach implantiertem Stent im Vordergrund.

Ziele:

1. Gibt es gesundheitsbezogene Lebensqualitätsunterschiede in Abhängigkeit des gewählten Stenttyps (DES vs. BMS) zu Studienbeginn (baseline), nach 6 und 12 Monaten?
2. Wie verändert sich im Zeitverlauf nach der Stentimplantation die gesundheitsbezogene Lebensqualität je nach implantiertem Stent-Typ?
3. Wird die Lebensqualität aufgrund der Reduktion kardialer Ereignisse/ major adverse cardiac events (MACE) verbessert?
4. Lassen sich weitere sozioökonomische oder klinische Einflussfaktoren auf die Lebensqualität identifizieren?

Methoden: Das Deutsche Drug Eluting Stent-Register (DES.DE) ist eine vergleichende, multizentrische, prospektive Registerstudie, bei der alle in Deutschland und von der FDA zugelassenen Stents unter Alltagsbedingungen auf ihre Wirksamkeit überprüft werden sollen. Die Rekrutierung, mit Erhebung der LQ, erfolgte in 87 teilnehmenden Zentren. Mittels zweier Fragebögen wurden die allgemein-gesundheitsspezifischen (SF-36) und die krankheitsspezifischen (MACNEW) Lebensqualitätsparameter zu Baseline, 6 und 12 Monaten nach Implantation der jeweiligen Stents erhoben. Die klinischen Zielparameter umfassen u.a. Revaskularisationen jeglicher Art und MACE.

Ergebnisse: 3.930 Registerpatienten konnten im Register aufgenommen werden, 458 Patienten mit BMS, 3.472 Patienten mit DES (BMS 11,7% vs. DES 88,3%).

Die LQ beider Gruppen unterscheiden sich nicht zu baseline, nach 6 und nach 12 Monaten (SF-36 und MACNEW). Die LQ wird durch Reduktion kardialer Ereignisse nur tendenziell verbessert. Nach Stratifizierung der Lebensqualitätsunterschiede für vermutete Einflussfaktoren, können die Variablen Alter, Geschlecht, Events, Anzahl der Begleiterkrankungen und Anzahl der Vorerkrankungen als relevant für den weiteren Verlauf

der Lebensqualität angesehen werden. Nach Adjustierung der Mittelwerte für o.g. Variablen, unterscheiden sich die Gruppenergebnisse in allen Skalen und Dimensionen, mit einer Überlegenheit für die DES-Gruppe zu beiden Nachbeobachtungszeitpunkten. Der Gruppenunterschied wird durch die Adjustierung deutlicher.

Schlussfolgerung: DES-Patienten haben bis 12 Monate nach PCI eine bessere Lebensqualität als BMS-Patienten. Lebensqualitätsanalysen sollten für Einflussfaktoren adjustiert werden. Der Nachbeobachtungszeitraum sollte für Lebensqualitätsstudien > 1 Jahr betragen.

ABSTRACT ENGLISCH

Background: Coronary heart disease (CHD) is the most common cause of death in the industrial nations. In addition to coronary artery bypass surgery (CABG), the most important interventional therapy option is percutaneous coronary intervention (PCI), in which the affected vessel is dilated using a balloon catheter. Stents can be implanted in the same procedure to ensure sustained therapeutic success. These can be uncoated (bare metal stents = BMS) or antiproliferative coated (drug eluting stents = DES). The following work focuses on the evaluation of quality of life (QoL) depending on the implanted stent.

Goals:

1. Are there health-related differences in quality of life depending on the selected stent type (DES vs. BMS) at baseline, after 6 and 12 months?
2. How does the health-related quality of life change over time after stent implantation according to the type of stent implanted?
3. Is the quality of life improved due to the reduction of cardiac events / major adverse cardiac events (MACE)?
4. Can further socio-economic or clinical factors of influence on quality of life be identified?

Methods: The German Drug Eluting Stent-Registry (DES.DE) is a comparative, multicenter, prospective registry study in which all stents approved in Germany and by the FDA are to be tested for their efficacy under everyday conditions. Recruitment, including QoL survey, took place in 87 participating centres. Using two questionnaires, the general health-specific (SF-36) and disease-specific (MACNEW) quality of life parameters for baseline, 6 and 12 months after implantation of the respective stents were collected. The clinical target parameters include revascularization of all types and MACE.

Results: 3,930 registry patients were enrolled, 458 patients with BMS, 3,472 patients with DES (BMS 11.7% vs. DES 88.3%).

The QoL of both groups does not differ to baseline, after 6 and after 12 months (SF-36 and MACNEW). The QoL is only tended to improve by reduction of cardiac events. After stratification of the differences in quality of life for assumed influencing factors, the variables age, gender, events, number of concomitant diseases and number of previous diseases can be regarded as relevant for the further course of quality of life. After adjusting the mean values for the above variables, the group results differ in all scales and dimensions, with a superiority for the DES group at both follow-up times. The group difference becomes clearer by the adjustment.

Conclusion: DES patients have a better quality of life up to 12 months after PCI than BMS patients. Quality of life analyses should be adjusted for influencing factors. The follow-up period for quality of life studies should be > 1 year.

1. EINLEITUNG

1.1. Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK), auch ischämische Herzkrankheit genannt, ist definiert durch eine inadäquate Blut- bzw. Sauerstoffversorgung einzelner Myokardabschnitte, als unmittelbare Folge eines Ungleichgewichts zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf auf dem Boden der Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzarterien (Suttorp, Möckel et al. 2017). Sie kann sich sowohl asymptomatisch (stumme Ischämie) als auch in Form einer symptomatischen KHK (Stabile Angina Pectoris, Akutes Koronarsyndrom, Instabile Angina Pectoris, Ischämische Herzmuskelschädigung, Herzrhythmusstörungen) sowie als plötzlicher Herztod manifestieren (Herold 2018).

Seit Mitte des 20. Jahrhunderts stellt die KHK die häufigste Todesursache in den Industrienationen dar und verursacht mehr Folgeerkrankungen und gesundheitsökonomische Kosten als jede andere Krankheit der ersten Welt. So führen die kardiovaskulären Erkrankungen mit 18,6% auch im Jahr 2015 die Todesursachenstatistik in Deutschland an. Innerhalb dieser Krankheitsentität dominieren die chronisch ischämische Herzkrankheit und der akute Myokardinfarkt (Dalen, Alpert et al. 2014, Statistisches Bundesamt 2017).

1.1.1. Risikofaktoren und Pathogenese

Schon 1979 konnte die Framinghamstudie bei Hypertonikern eine dreifach erhöhte KHK-Inzidenz gegenüber Normotonikern zeigen (Castelli 1984). Weitere für die KHK ursächlichen Risikofaktoren hat die European Society of Cardiology in den „European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice“ zusammengefasst. Neben der arteriellen Hypertonie zählen zu den Hauptrisikofaktoren ein erhöhtes LDL Cholesterin, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, eine positive Familienanamnese sowie Lebensalter und männliches Geschlecht. Weitere Risikofaktoren stellen Übergewicht, körperliche Inaktivität, Schlafapnoe, Glukosetoleranzstörung, Entzündungszustände, andere Lipidstoffwechselstörungen und eine atherogene Diät dar (Graham, Atar et al. 2007).

Die meisten Risikofaktoren münden, wie auch die Hypertonie, pathogenetisch in eine Arteriosklerose. Diese kann unterschiedlich ausgeprägt sein und variiert von einem Lipidstreifen (fatty streaks) an der Intima, über Plaques und Atheromen, bis hin zu Gefäßwandulzera (Stimpel 2013). Der Grad der Arteriosklerose geht aber nicht immer mit entsprechenden hämodynamischen Auswirkungen einher, so kann ein kleiner ungünstig gelegener Plaque zum sofortigen Herztod führen, wohingegen eine schwere generalisierte

Arteriosklerose jahrelang klinisch stumm verlaufen kann (Badimon and Vilahur 2014). Neben den Plaques verändert die Arteriosklerose auch die Gefäßwandelastizität selbst. Die Lumeneinengung und die Verhärtung sorgen dann für eine Blutflussstörung und eine Minderversorgung der betroffenen Organe. Die Balance zwischen prothrombotischen und thrombolytischen Stoffwechselfvorgängen entscheidet zwischen kurzweiligen pektanginösen ischämischen Beschwerden und permanenten Verschlüssen wie beim akuten Myokardinfarkt. So wird eine stabile Angina Pectoris eher auf einen nicht rupturierten Plaque und einer inkompletten Okklusion schließen lassen und ein Myokardinfarkt auf eine rupturierte Plaque mit kompletter Okklusion und Gewebenekrose (Bentzon, Otsuka et al. 2014).

1.1.2. Diagnostik

Neben einer fokussierten Anamnese, EKG-Veränderungen (ST-Strecke) und Verlauf der Troponinwerte, kann die initiale Risikostratifikation zur Ermittlung der Vortestwahrscheinlichkeit ergänzend mittels PROCAM- oder ESC-Score erfolgen. Hier fließen u.a. die unter Punkt 1.1.1 genannten Risikofaktoren hinein (European Society of Cardiology , Assmann, Cullen et al. 2002).

Schnell verfügbar, kosteneffektiv und nichtinvasiv wird eine transthorakale Echokardiographie in den meisten Rettungsstellen ergänzend zur Beurteilung von Wandbewegungsstörungen und zum Ausschluss anderer Angina-Ursachen herangezogen (Prastaro, Pirozzi et al. 2017).

Unter Berücksichtigung der Kontraindikationen kann ergänzend eine Ergometrie und/oder eine Belastungsechokardiographie erfolgen. In der weiterführenden bildgebenden Diagnostik bleiben mehrschicht-CT und MR-angiographische Darstellungen Patienten mit niedriger bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit vorbehalten (Tweet, Arruda-Olson et al. 2015). Die Koronarangiographie gilt weiterhin als Goldstandard, zumal hier auch in selber Sitzung eine Revaskularisation mittels perkutaner Coronarer Intervention (PCI) erfolgen kann.

1.1.3. Konservative Therapieoptionen

Lebensstilverändernde Maßnahmen, Primärprophylaxe

Zu den kausalen Therapieoptionen zählen alle Maßnahmen zur Beendigung bzw. zur Reduktion der bekannten arteriosklerotischen Risikofaktoren. Beispielhaft seien hier Instrumente zur Lebensstilveränderung wie Gewichtsnormalisierung, Ernährungsumstellung, Raucherentwöhnung und regelmäßige körperliche Aktivität erwähnt (Janssen, De Gucht et al. 2013). Paraklinisch wird eine Optimierung der Triglyzerid- und LDL-Cholesterinwerte, sowie die optimale Einstellung eines Diabetes Mellitus, des Blutdruckes und der Nierenfunktion empfohlen (Piepoli and Hoes 2016).

Medikamentöse Therapieoptionen, Sekundärprophylaxe

Im Falle einer stabilen Angina pectoris erfolgt neben der Gabe der Basismedikation zur Verhinderung eines Infarktes (Acetylsalicylsäure, Betablocker, Statine und ACE-Hemmer) die symptomatische antianginöse Therapie mittels Nitraten, Kalziumantagonisten, Ivabradin und/oder Ranolazin (Ohman 2016).

Die Erstbehandlung des akuten Koronarsyndroms wird darüber hinaus um eine analgetische und antiemetische Therapie, sowie um die Therapie konsekutiver Folgeschäden, wie kardiogener Schock oder Herzrhythmusstörungen, erweitert. Statt einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure erhalten alle Patienten mit ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) oder mit Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI) eine duale Plättchenhemmung und eine Vollheparinisierung (Steg, James et al. 2012).

1.2. Invasive Therapieverfahren der Koronaren Herzkrankheit

Die Indikation zum Herzkatheter hängt von Ausdehnung und Schweregrad der Läsion, vom Alter des Patienten und von den Komorbiditäten ab und ist immer eine Einzelfallentscheidung des behandelnden Kardiologen. Liegt ein akuter Myokardinfarkt vor, sollte innerhalb von 120 Minuten nach medizinischem Erstkontakt die Reperfusionstherapie mittels PCI erfolgen (Steg, James et al. 2012). Eine genauere zeitliche Abschätzung zum Zeitpunkt der Intervention kann beim NSTEMI der GRACE Score liefern (Corcoran, Grant et al. 2015). Weitere PCI-Indikationen sind die persistierend symptomatische, chronisch stabile Angina Pectoris; Patienten, die einen Herzstillstand überlebt haben; Patienten, die aus anderen Untersuchungen Hinweise für eine Ischämie/ventrikuläre Dysfunktion aufweisen oder auch Patienten mit deutlich erhöhtem Risikoprofil, die symptomunabhängig einen positiven Ischämienachweis erbracht haben (Silber, Borggrefe et al. 2007, Werdan 2016).

Fällt nach entsprechender Diagnostik die Entscheidung zugunsten der Revaskularisation, ist die Standardmethode die Ballonkatheterdilatation des verengten Gefäßes mit meist nachfolgender Stentimplantation. Diese Stents werden an die Stelle der Stenose implantiert und sollen hier das Lumen offenhalten. Seit der ersten Stentimplantation koronarer Wallstents in Toulouse und Lausanne 1986 wurde die Stenttherapie kontinuierlich weiterentwickelt (Lukenda and Biocina-Lukenda 2009).

1.2.1. Stentimplantation – Unbeschichtete Stents

Die erste Generation unbeschichteter Stents (bare metal stents = BMS) hatte neben akuten periprozeduralen Gefäßverschlüssen als Hauptlimitation eine erhöhte Restenoserate (In-Stent-Restenose=ISR), was wiederum bei fast einem Drittel der Patienten zu Reinterventionen mittels PCI nach sich zog (Serruys, Unger et al. 2001, Alraies, Darmoch et al. 2017). Nach Implantation der unbeschichteten Gefäßstütze kommt es innerhalb der ersten Wochen bis Monate zu einer Hyperplasie der Neointima, verbunden mit einer Makrophagenakkumulation, Neovaskularisation und extrazellulärer Matrixablagerung, dessen Höhepunkt nach ca. 6 Monaten erreicht zu sein scheint (Nakamura, Keating et al. 2016). Insgesamt 20-30% aller Patienten mit BMS, müssen sich durchschnittlich einer Revaskularisation wegen besagter ISR unterziehen (Siontis, Stefanini et al. 2015). Die Revaskularisation einer Restenose wird mehrheitlich durch Ballonkatheterdilatation behoben, alternativ auch via koronararterieller-Bypass-Operation (CABG).

1.2.2. Stentimplantation – Beschichtete Stents

Seit 2003 werden zunehmend medikamentenbeschichtete Stents (drug eluting stents=DES) eingesetzt. Diese konnten die Inzidenz erneuter Revaskularisationen im Vergleich zu unbeschichteten Stents entscheidend senken (Moses, Leon et al. 2003, Stone, Ellis et al. 2004). Bei der Implantation eines drug eluting stents (DES) wird durch die lokale Anwendung eines Medikaments mit antiproliferativer Wirkung die Zellteilung gehemmt. Hierbei wird der mit dem Stent verbundene Wirkstoff nach und nach in die Umgebung abgegeben und verhindert so lokal die Restenose.

Die auf dem Markt befindlichen Stents sind klinisch geprüft und mit CE-Kennzeichen zugelassen. Die ersten Stents nannte man noch Stents der ersten, die danach folgenden Stents der zweiten, bzw. dritten Generation. Mittlerweile ist die Entwicklung verschiedenster Devices soweit fortgeschritten, dass die klassische Einteilung nach Generationen nicht mehr gängig ist. Die Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AGIK) teilt die in Deutschland verfügbaren Stents in DES mit permanenter Polymerbeschichtung, DES mit biodegradierbarer Polymerbeschichtung, polymerfreie DES und DES mit anderen Technologien (Antikörper) ein.

Die ersten Vertreter der DES, die auf dem deutschen Markt verfügbar waren, sind zum einen der Sirolimus- (Rapamycin, (SES, Cypher und Cypher select, Cordis, USA) und zum anderen der Paclitaxel (PES, Taxus; Boston Scientific, USA) Stent (erste Generation). Der Taxus Stent ist weiterhin verfügbar, der klassische Cypherstent nicht. Jedoch hat sich der Wirkstoff behaupten können, aber auf einer anderen Trägerbasis, wie zum Beispiel beim DES mit biodegradierbarer Polymerbeschichtung Orsiro und Ultimaster oder bei den polymerfreien

Stents Coroflex ISAR, Yukon Choice und in Verbindung mit dem luminalen CD34-AK (Combo) (Nef, Abdel-Wahab et al. 2018).

DES Wirkmechanismus

Sirolimus (Rapamycin) ist ein Makrolidantibiotikum, das eine intrazelluläre Kinase aktiviert, die den Zellzyklus zwischen G0 und G1 arretiert und antiinflammatorische Wirkung hat. Eine T-Zell Aktivierung wird über IL2-abhängige Prozesse in der Zielzelle gehemmt. Durch Inhibition vom Schlüsselenzym mTOR (mammalian Target of Rapamycin) wird nicht nur die Produktion von Zytokinen, sondern auch ihre Wirkung über den Signaltransduktionsweg blockiert. Weiterhin konnte eine anti-angiogenetische Wirkung beobachtet werden (Pezzutto, Ulrichs et al. 2006).

Paclitaxel, die erste zugelassene Substanz der Taxane, stabilisiert die Mikrotubuli des Spindelapparates und hemmt durch die Störung des Abbaus dieser Tubuli die Mitose.

Head-to-Head trials konnten zwischen beiden DES keine signifikanten Unterschiede erkennen lassen, jedoch hat der Sirolimus Stent einen geringen, wenn auch konstanten Vorsprung beweisen können (Eisenberg and Konnyu 2006).

Historie des klinischen Einsatzes von DES

Zunächst wurden diese Stents laut Positionspapier der DGK bevorzugt bei Patienten mit erhöhtem Restenoserisiko eingesetzt. Folgende Kriterien mussten erfüllt sein (Silber, Borggrefe et al. 2007):

- Stabile KHK mit zu einer Symptomatik/Myokardischämie führenden De-novo-Koronarstenose mit einem Gefäßdurchmesser $\leq 3,0$ mm und/oder einer Stenosenlänge ≥ 15 mm
- nach erfolgreicher Wiedereröffnung eines chronisch verschlossenen Koronargefäßes
- In-Stent-Restenose eines unbeschichteten Koronarstents

Wie schon der Siegeszug der BMS durch Restenosen unterbrochen wurde, so gab es auch beim DES kurzfristig Ernüchterung. Die Restenoserate ist hier zwar, je nach verwendetem DES Typ und Komplexität der Läsionen, signifikant verringert (Kirtane, Gupta et al. 2009), jedoch auch der Heilungsprozess, was wiederum einen Anstieg früher und später Stentthrombosen vermuten ließ (Kuchulakanti, Chu et al. 2006, Daemen, Wenaweser et al. 2007). Wie Kastrati et al zeigen konnte, war der Bedarf an Reinterventionen bei DES der ersten Generation im Vergleich zu BMS, wie zu erwarten war, nachhaltig reduziert. Das Risiko einer Stentthrombose war aber mindestens so groß wie bei Metall-Stents und die Sirolimus freisetzenden Stents hatten ebenso keinen signifikanten Effekt auf das Langzeitüberleben und

Überleben ohne Myokardinfarkt im Vergleich zu Bare-Metal-Stents (Kastrati, Mehilli et al. 2007).

Erst die Weiterentwicklung der DES (bspw. Zotarolimus-beschichtete (ZES) Endeavor-Stent sowie der Everolimus-beschichtete (EES) Xience-V-Stent) zeigten neben verminderter Reinterventionsrate (TVR) auch in Bezug auf späte Stentthrombosen (LST) eine Überlegenheit der DES gegenüber den BMS (Palmerini, Benedetto et al. 2015, Philip, Stewart et al. 2016). Jedoch ohne signifikanten Unterschied bei Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt, Gewinn an qualitätsadjustierten Lebensjahren (QUALY) oder medizinischen Gesamtkosten (Eisenstein, Wijns et al. 2009).

Der Vollständigkeit halber sollen als alternative Therapieoptionen noch die bioresorbierbaren Gefäßstützen (Scaffolds=BRS) und die drug eluting ballons (DCB) Erwähnung finden.

1.2.3. Koronare Bypassoperation

Die koronararterielle Bypassoperation (CABG) stellt bei ausgedehnten Befunden (Dreifäßerkrankung, Hauptstammeteiligung) die Therapie der Wahl dar. Voraussetzung hierfür sind ein noch vitales Myokard und anastomosierbare periphere Koronararterien. In großen Meta-Analysen (Sardar, Giri et al. 2017, Zhang, Zhu et al. 2017) war die PCI, abhängig vom SYNTAX Score, eine sichere Alternative mit ähnlicher Mortalität wie die CABG, allerdings mit einer höheren Anzahl an Revaskularisierungen assoziiert (Palmerini, Serruys et al. 2017).

Jenseits der Vielzahl von Untersuchungen zur Akut- und Langzeitwirksamkeit der Stentimplantation ist seit langem auch die damit verbundene Lebensqualitätsveränderung bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit in den Fokus gerückt. Im Folgenden soll zunächst ein Überblick über die diesbezügliche Lebensqualitätsforschung geschaffen werden.

1.3. Gesundheitsbezogene und krankheitsspezifische Lebensqualität bei KHK

1.3.1. Lebensqualität, Abgrenzung und Definition

Laut WHO wird Gesundheit als Zustand vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens, nicht nur die Abwesenheit von Krankheiten, definiert. Daraus wird geschlussfolgert, dass die Messung der Gesundheit und die Auswirkungen der Gesundheitsversorgung nicht nur ein Hinweis auf Änderungen in der Häufigkeit und Schwere der Krankheiten darstellen, sondern auch eine Schätzung des Wohlbefindens beinhalten muss (World Health Organisation 1997).

Eine wichtige Erkenntnis der letzten Jahrzehnte war dahingehend, die Perspektive des Patienten im Krankheitsprozess als ebenso bedeutsam einzuordnen, wie das bloße klinische Ergebnis einer Intervention (Lepelge and Hunt 1997).

Dies kann nur durch Messung der Lebensqualität (= LQ = Quality of Life = QOL) vor dem Hintergrund der Gesundheitsversorgung beurteilt werden. Bei der Messung der LQ kann unterschieden werden in eine allgemeine LQ, in eine allgemeine gesundheitsbezogene LQ und in eine krankheitsspezifische LQ. Die Abgrenzungen sind teilweise fließend und schwierig (Brazier, Connell et al. 2014), und Definitionen zur LQ existieren viele (Ferrans 1990).

Die allgemeine Lebensqualität = Quality of life = QOL stellt den hierarchischen Oberbegriff dar und umfasst alle Dimensionen des subjektiven Wohlbefindens einschließlich Bildungsstand, materieller Lebensbedingungen, wirtschaftliche und politische Sicherheit, immateriellem Wohlstand, Berufschancen, Religion, Freiheit, Kultur, sozialer Status und allgemeines Lebensgefühl (Garcia Diez 2015).

In der allgemeinen gesundheitsbezogenen LQ = health related quality of life = HRQOL rückt der Fokus nun näher auf die körperlichen Funktionen und das seelische Befinden. Aber auch die Fähigkeit, sich an normativen sozialen Interaktionen zu beteiligen, wird berücksichtigt (Spitzer 1987). Wirtschaftliche und politische Umstände fließen in den meisten Definitionen nicht mit ein (Torrance 1987). Karimi und Brazier gehen in ihrer Analyse der Definitionen sogar so weit zu behaupten, dass die HRQOL nur noch wenig mit der eigentlichen klassischen LQ zu tun hat und ausschließlich Funktionen und Wohlbefinden berücksichtigt, dennoch wird ein breites Spektrum von krankheitsübergreifenden Gesundheitszuständen erfasst (Karimi and Brazier 2016).

Die krankheitsspezifische LQ wiederum setzt das Hauptaugenmerk auf die Dimensionen der Lebensqualität, die für eine spezifische Krankheit und ihre Behandlung von besonderer Relevanz sind und erreicht dadurch einen höheren klinischen Nutzen. So werden spezifische Symptome wie Dyspnoe bei Atemwegserkrankungen oder Dysphagie bei Refluxerkrankung erfasst (Contopoulos-Ioannidis, Karvouni et al. 2009). Das ermöglicht einen direkten Vergleich innerhalb einer Patientengruppe und ist im Ergebnis im Gegensatz zu HRQOL Fragebögen sensitiver, kostengünstiger und einfacher in der Interpretation. Vorteile der HRQOL Fragebögen stellen eine bessere Vergleichbarkeit über unspezifische Krankheiten hinweg und zwischen verschiedenen Patientengruppen dar. Diese komplexeren FB verursachen aber auch höhere Kosten, sind weniger sensitiv, und die Ergebnisse sind nicht immer eindeutig (Contopoulos-Ioannidis, Karvouni et al. 2009).

1.3.2. Messung der Lebensqualität, Datenerhebungsinstrumente

Zur Erfassung der LQ stehen verschiedene Instrumente zur Verfügung. Grundsätzlich wird bei der Art der Erfassung in Fremdeinschätzung (proxy rating, z.B. bei Demenzkranken), Selbstberichterstattung und Erhebung der Daten mittels Interview oder per Fragebogen unterschieden. Aufgrund der teilweise enormen Fallzahlen aber auch zur besseren Objektivierbarkeit werden bei der Datenerhebung von Lebensqualitätsanalysen, insbesondere bei KHK Patienten, standardisierte Fragebögen favorisiert (Stevanovic, Pechlivanoglou et al. 2016). Hierdurch eröffnet sich ein effizienter Weg, durch standardisierte Antworten auf standardisierte Fragen, den Gesundheitszustand zu messen.

Beispiele für allgemein gesundheitsbezogene (generische) Fragebögen sind:

- Sickness Impact Profile (SIP)
- Nottingham Health Profile
- Spitzer Index
- Short-Form 36 (SF-36)
- World Health Organisation (WHOQOL)

Die allgemein gesundheitsbezogenen (generischen) Fragebögen können weiter untergliedert werden: Der Profilfragebogen, bei dem die einzelnen Dimensionen mittels Scores erhoben werden, bildet als multidimensionales Konstrukt die Realität zwar gut ab, ist aber mit anderen Dimensionen schlecht vergleichbar. Der Indexfragebogen kumuliert verschiedene Dimensionen zu einem Summenscore, was wiederum zu einem Informationsverlust führt. Beispiele für Indexfragebögen sind:

- EQ-5D (ehemals EUROQOL)
- SF-6D
- Health Utility Index (HUI 2, HUI 3)
- Quality of Wellbeing (QWB)

Allgemein gesundheitsbezogene Instrumente - HRQOL-Fragebögen am Beispiel des SF-36 Fragebogens

Der Medical Outcome Study Short Form SF-36 ist ein weitverbreitetes standardisiertes Instrument zur Erfassung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Als weitere Testformen werden eine Fremdbeurteilungsversion und eine Interviewversion z.B. für Telefoninterviews bereitgestellt. Der SF-36 Fragebogen stellt aufgrund seiner Kürze einen guten Mittelweg zwischen langwierigen Gesundheitsumfragen und der eher groben eindimensionalen single-item Analyse dar (Ware and Sherbourne 1992). Er ist die Kurzform einer Fragensammlung aus 149 Items, bei der krankheitsübergreifend 36 Items mit acht

Subskalen/ Dimensionen erfasst werden, die zum einen die körperliche und zum anderen die psychische Gesundheit erfassen. Dazu gehören:

1. Körperliche Funktionsfähigkeit (PF): Mit 10 Items wird das Ausmaß der Einschränkung körperlicher Aktivität (Selbstversorgung, Treppensteigen, Gehen) gemessen.
2. Körperliche Rollenfunktion (RP): Mit 4 Items wird das Ausmaß der Einschränkung der Arbeit oder Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten (z.B. weniger schaffen als gewöhnlich, Schwierigkeiten, bestimmte Aktivitäten auszuführen) gemessen.
3. Körperliche Schmerzen (BP): Mit 2 Items wird das Ausmaß der Schmerzen selbst und deren Einfluss auf die tägliche Arbeit gemessen.
4. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (GH): Mit 5 Items erfolgt eine persönliche Beurteilung der Gesundheit und des aktuellen Gesundheitszustandes inklusive den Erwartungen des Krankheitsverlaufs und deren Folgen.
5. Vitalität (VT): Mit 4 Items wird das Ausmaß von Erschöpfung, Energieniveau und Ermüdung gemessen.
6. Soziale Funktionsfähigkeit (SF): Mit 2 Items erfolgt die Messung, inwieweit die körperliche Gesundheit und emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen.
7. Emotionale Rollenfunktion (RE): Mit 3 Items erfolgt die Abschätzung, wie emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen.
8. Psychisches Wohlbefinden (MH): Mit 5 Items wird die allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle ermittelt (Morfeld, I. Kirchberger et al. , Bullinger and Kirchberger 1998).

Die zwei- bis sechsfach abgestuften Antwortmöglichkeiten der Subskalen können direkt ausgewertet werden (Addition der Punktescores separat für jede Skala) oder als aggregierte Summenwerte, die oben genannten Dimensionen, körperliche (1-4 = physical health component summary score, PCS) bzw. psychische Gesundheit (5-8 = mental health component summary score, MCS), abbilden. Dabei erfolgt eine Gewichtung (Faktorladung), mit denen die Skalen in den Summenscore eingehen, wobei zur besseren internationalen Vergleichbarkeit bei der Konstruktion der Summenwerte die Anwendung der amerikanischen Gewichte Anwendung findet. (Zur besseren Vergleichbarkeit können die Ergebnisse in Summenskalen von 0-100 transformiert werden.) Hohe Werte entsprechen grundsätzlich einem besseren Gesundheitszustand.

Die Verwendung von Summenscores ist insofern von Vorteil, als dass der prüfende Profilvergleich für die Einschätzung der Wirksamkeit eines Therapieverfahrens genügt, wenn dieses Profil in einer Patienten- oder Untersuchungspopulation vor und nach dem Einsatz von therapeutischen, rehabilitativen oder anderen kontrolliert intervenierenden Maßnahmen

ermittelt wird. Eine weiter differenzierende Analyse der jeweiligen Verteilungen in den Einzelskalen oder Profilen erübrigt sich zumeist.

Die Bearbeitungszeit beträgt im Mittel 10 Minuten und kann von Patienten ab 14 Jahre aufwärts ausgefüllt werden. Je nach FB Version werden die letzte Woche (akute Erkrankungen) oder die letzten 4 Wochen (chronische Erkrankungen) retrospektiv vom Patienten betrachtet. Detaillierte Auswertungshinweise und Erklärungen finden sich im Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion von Bullinger und Kirchberger (Bullinger and Kirchberger 1998).

Krankheitsspezifische Lebensqualität am Beispiel des MACNEW-Fragebogens

Traditionelle Ergebnisse der Behandlung von kardiologischen Patienten, wie Sterblichkeits- oder Belastungsuntersuchungen, geben nur wenig Auskunft über den Einfluss der Erkrankung oder der Behandlung auf das Befinden aus der Perspektive des Patienten wieder. Aus diesem Grund wurden allein für dieses Patientenkollektiv diverse krankheitsspezifische HRQOL Instrumente entwickelt:

- Minnesota Living with Heart Failure Fragebogen, MLHFQ (Riegel, Moser et al. 2002)
- Seattle Angina Fragebogen (Spertus, Winder et al. 1995)
- Kansas City Cardiomyopathy Fragebogen (Faller, Steinbuchel et al. 2005)
- Heart Quality of Life Fragebogen HeartQoL (Lee, Chinna et al. 2016)
- Myocardial Infarction Dimensional Assessment Scale MIDAS (Thompson, Jenkinson et al. 2002)
- MACNEW Heart Disease health-related quality of life, MACNEW (Hofer, Benzer et al. 2004, Höfer, Lim et al. 2004)

Aufgrund der Bedeutung für die eigene Arbeit, wird exemplarisch auf den MACNEW-Fragebogen näher eingegangen. Der MACNEW-Fragebogen ist ein spezifisches Instrument bei ischämischer Herzkrankheit (IHD) und eine modifizierte Weiterentwicklung des QLMI Instruments (Quality of Life after Myocardial Infarction) (Lim, Valenti et al. 1993). Er ist als Ergänzung zum SF-36 bei Patienten mit Herzerkrankungen anerkannt und dient dazu, die subjektive Wahrnehmung des Patienten zu beurteilen, wie die ischämische Herzkrankheit sein tägliches Leben und soziale, physische und emotionale Funktionen beeinflusst (Dimensionen/Analyseeinheiten: körperliche, emotionale, soziale und globale Lebensqualität) (Dempster and Donnelly 2000). Neben 27 Items mit einem globalen HRQL-Score und einer physischen Begrenzung aus 13 Items wird der Fragebogen durch weitere 14 emotionale Items ergänzt (Hofer, Benzer et al. 2004).

Alle Dimensionen geben Informationen hinsichtlich der koronaren Herzkrankheit aus Patientenperspektive wieder. Die höchste Punktzahl die je Item erreicht werden kann, ist 7 und entspricht einer hohen HRQOL, die niedrigste Einheit ist 1 und spiegelt eine schlechte HRQOL wider. Wie bei dem SF-36 Fragebogen ist jede Dimension für sich auszuwerten oder kann auch in einen globalen HRQOL-Score einfließen, der als Durchschnitt über alle ausgewerteten Items berechnet werden kann, sofern keine der Dimension vollständig fehlt. Die deutsche Version ist auf Reliabilität und Validität geprüft (Höfer, Benzer et al. 2003, Hofer, Benzer et al. 2004).

1.4. Lebensqualitätsanalysen bei kardiologischen Patienten

Sowohl die allgemeine als auch die krankheitsspezifische Lebensqualität wurden als Ergebnisparameter in einer Reihe von großen Therapiestudien in der Kardiologie verwendet.

1.4.1. Die GERSHWIN Studie

Die German Stent Health Outcome and Economics Within Normal Practice Studie (GERSHWIN) untersuchte die Folgeereignisse nach Implantation von Sirolimus freisetzenden Stents (SES) im Vergleich zu BMS bei der Behandlung der KHK. In insgesamt 35 Kliniken (multizentrisch) wurden zwischen 2003 und 2005 685 Patienten mit SES und 294 Patienten mit BMS behandelt. Die Nachbeobachtung erfolgte zu Studienbeginn und 3, 6, 8, 12 und 18 Monate postinterventionell durch die behandelnden Ärzte und mittels Befragung der Patienten. Dokumentiert wurden neben der Restenose, MACE (Re-PCI im behandelten Gefäß, Myokardinfarkt (MI), Bypassoperation (CABG) und Tod), direkte und indirekte Kosten auch die gesundheitsbezogene (SF-36) und krankheitsspezifische LQ (MACNEW-FRAGEBOGEN).

In den ersten 18 Monaten traten bei SES 8% und bei BMS 17% Restenosen im behandelten Gefäß auf. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei MI, CABG oder Tod (Brüggenjürgen, McBride et al. 2007).

Sowohl die körperlichen als auch die psychischen Summenskalen des SF-36 waren in allen Follow Up Auswertungen für SES höher als für BMS und jeweils signifikant unterschiedlich. Zwischen dem 12. und 18. Monat verschlechterten sich die körperlichen Summenskalen für beide Gruppen.

Die krankheitsspezifische Lebensqualität, ermittelt über die übergeordnete Globalskala, lag insgesamt in allen Follow Up Analysen bei SES höher verglichen mit BMS, blieb aber unter der Schwelle klinischer Relevanz (Willich, Brüggenjürgen et al. 2005). Möglicherweise steht

die höhere Lebensqualität im Zusammenhang mit der niedrigeren Anzahl an Zielgefäßrevaskularisierungen.

Zu den Ergebnissen der Lebensqualitätsanalysen liegen keine offiziellen Publikationen vor, sondern nur zur Analyse der angiographischen Ergebnisse. Das mag an den methodischen Einschränkungen durch das sequenzielle Studiendesign gelegen haben: dabei erfolgte bei der Patientenauswahl keine verblindete Randomisierung durch die Prüfärzte, die teilnehmenden Krankenhäuser waren instruiert, konsekutiv alle Patienten zunächst mit BMS und später mit SES zu behandeln, dadurch ist ein Selektionsbias nicht auszuschließen. Eine sonst übliche Randomisierung wäre zum damaligen Kenntnisstand zu den Vorteilen des SES nicht vertretbar gewesen und hätte sowohl bei Ärzten als auch Patienten keine Akzeptanz gefunden. Zumal dieses Design auch eine akzeptable Lösung nach Auffassung des Bundesversicherungsamtes und der Krankenkasse darstellt, größtmöglichen Zugang zur neuen Behandlungsalternative für alle Versicherten zu gewährleisten, ohne eine finanzielle Benachteiligung der Krankenhäuser nach sich zu ziehen. Deutliche Unterschiede in den Gruppen bezüglich soziodemographischer und kardiovaskulärer Parameter wurden in der Hauptanalyse adjustiert (Brüggenjürgen, McBride et al. 2007).

1.4.2. Die SYNTAX Studie

Bei einer KHK mit Mehrgefäß- und/oder Hauptstammeteiligung stehen sich eine PCI und Bypassoperation alternativ gegenüber. Die groß angelegte randomisierte SYNTAX Studie (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery) verglich die Ergebnisse einer PCI mittels Paclitaxel-freisetzenden Stents mit denen einer CABG. Zwischen 2005 und 2007 wurden insgesamt 1800 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 903 PCI Kandidaten und 897 CABG Patienten. Die generelle gesundheitsspezifische Lebensqualität wurde mittels SF-36 und dem European Quality of Life–5 Dimensions (EQ-5D) Instrument erfasst, die krankheitsspezifische LQ durch den Seattle Angina Questionnaire (SAQ) (Abdallah, Wang et al. 2017).

Die primären Endpunkte (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder wiederholte Revaskularisation) waren in der CABG Gruppe geringer als bei der PCI Vergleichsgruppe, jedoch hauptsächlich durch die geringere Anzahl an Reinterventionen begründet. Bei den irreversiblen Endpunkten (Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) gab es keine signifikanten Unterschiede. Daher können aus der Perspektive eines Patienten andere Überlegungen, einschließlich der Linderung von Angina pectoris und der Lebensqualität, eine entscheidende Rolle bei der Auswahl einer Revaskularisierungsstrategie spielen.

Beide Interventionsmöglichkeiten führten nach 12 Monaten zu einer signifikanten Verbesserung der gesundheits- und der krankheitsspezifischen LQ. Einen geringen aber signifikanten Rückgang von AP-Anfällen konnte der CABG Gruppe bescheinigt werden, mit einer mittleren Differenz zwischen den Gruppen von 1,7 Punkten zu beiden Zeitpunkten 6 und 12 Monaten. Dieser Vorteil konnte bei der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgeglichen werden: Im Vergleich zur CABG gab es bei der PCI nach einem Monat deutliche Vorteile aufgrund einer schnelleren Genesung und des verbesserten kurzfristigen Gesundheitsstatus. Diese Unterschiede waren jedoch nach 6 Monaten weitgehend wieder verschwunden/allmähliche Konvergenz des Gesundheitszustands im Laufe der Zeit.

Subgruppenanalysen zeigten, dass die Vorteile von CABG in Bezug auf die Linderung von Angina pectoris über einen breiten Bereich von Patientencharakteristika konsistent waren. Unterschiede gab es jedoch in Abhängigkeit von der Anginafrequenz zu Studienbeginn:

Bei Patienten mit täglicher oder wöchentlicher Angina pectoris war die CABG mit einer stärkeren Linderung der Symptome assoziiert als in der PCI Gruppe, während die Studienpopulation mit weniger häufigen Anginaanfällen zu Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen nach 6 oder nach 12 Monaten aufwies (Cohen, Van Hout et al. 2011).

In Fortführung der Studie gab es eine erneute Auswertung nach fünf Jahren. Die wichtigsten Erkenntnisse bezüglich der Auswirkungen auf die Lebensqualität waren:

- 1) Sowohl CABG als auch DES-PCI wurden bereits 1 Monat nach der Revaskularisation mit Angina-Linderung assoziiert. Dieser Nutzen wurde über einen Zeitraum von 5 Jahren weitgehend aufrechterhalten;
- 2) Die Wiederherstellung des Gesundheitszustandes war nach DES-PCI im Vergleich zu CABG schneller;
- 3) sowohl im 1- als auch im 5-Jahres-Follow-up führte die CABG zu statistisch signifikanten Unterschieden in der krankheitsspezifischen und generellen Lebensqualität, wobei die absolute Größe dieser Unterschiede zwischen den Gruppen relativ gering und von ungewisser klinischer Relevanz war (Abdallah, Wang et al. 2017).

Eine wesentliche Limitation der SYNTAX-Studie ist, dass nach 3 Jahren nur von 20% der Teilnehmer Lebensqualitätsdaten vorlagen und nach 5 Jahren von 25% der Teilnehmer. Ein Selektionsbias ist hier nicht auszuschließen.

1.4.3. Weitere Lebensqualitätsanalysen bei Koronarer Herzkrankheit

In einem systematischen Review der Literatur über DES-Kosten und die Effekte auf die LQ durch Restenosen und Zielgefäßrevaskularisationen konnte gezeigt werden, dass die Restenose mit einer niedrigeren LQ assoziiert war, aber nur zwei Studien quantifizierten dies in Bezug auf qualitätsbereinigte Lebensjahre (QALYs), wobei Schätzungen im Bereich von 0,06 bis 0,08 lagen (Groeneveld, Suh et al. 2007).

Freedom

Die FREEDOM-Studie zeigte 2013, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus und Mehrgefäß-Koronararterienkrankung eine CABG zu einer niedrigeren Todes- und Myokardinfarktrate, aber ein höheres Risiko für Schlaganfall im Vergleich zu PCI mit DES führt. Inwieweit Behandlungsunterschiede in der LQ bestehen, war bis dahin nicht bekannt. Im Ergebnis bot die CABG bei Patienten mit Diabetes und Mehrgefäßkrankung einen geringfügig besseren mittelfristigen Gesundheitszustand und eine bessere Lebensqualität, als PCI unter Verwendung von medikamentenbeschichteten Stents.

Das Ausmaß des Nutzens war allerdings gering und ohne konsistente Unterschiede nach 2 Jahren, teilweise begründet mit einer höheren Rate an Revaskularisierungen in der PCI Gruppe. In der Subgruppenanalyse zeigte sich die CABG effektiver für Patienten mit einem höheren Baseline Angina-Score (Abdallah, Wang et al. 2013).

EXCEL

Baron et al. verglichen innerhalb der EXCEL-Studie die Lebensqualität von Patienten mit linker Hauptstammstenose (LMCAD, Left Main Coronary Artery Disease) nach Revaskularisation mittels CABG oder PCI unter Verwendung der 2. Generation Everolimus-freisetzende Stents (XIENCE) (n=892 oder CABG (n=896).

Nach drei Jahren waren die Raten an Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt in beiden Gruppen ähnlich. Unterschiede gab es bei den Raten an Revaskularisation und klinischen Ereignissen.

An krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstrumenten wurden der SAQ (Seattle Angina Questionnaire) und der RDS (Rose Dyspnoea Scale), für die allgemeine gesundheitspezifische Lebensqualität der SF-12 und der PHQ-8 (Patient Health Questionnaire-8) eingesetzt.

In beiden Gruppen, PCI und CABG, wurden statistisch signifikante Verbesserungen der krankheitsspezifischen und der generischen LQ ermittelt, die auch im Langzeitverlauf von 36 Monaten konsistent waren.

Nach einem Monat führte die PCI zu einem signifikant besseren Gesundheitszustand verglichen mit CABG. Im Gegensatz zu früheren Studien (z. B. FREEDOM, SYNTAX), gab es allerdings keine signifikanten Unterschiede im langfristigen Vergleich der Lebensqualität zwischen PCI und CABG - ein Ergebnis, das auch über Subgruppen hinweg konsistent war (Baron, Chinnakondepalli et al. 2017).

1.4.4. Lebensqualitätsanalysen bei Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist ein gutes Beispiel für eine chronische Erkrankung, die den Patienten in seiner Lebensqualität stark beeinträchtigt: durch Dyspnoe, Fatigue, Einschränkung der körperlichen Aktivität und Angina. Weiterhin ist sie oft eine Folgeerkrankung der KHK (ischämische Kardiomyopathie), weswegen an dieser Stelle auf diese Krankheit und deren Einfluss auf die LQ näher eingegangen werden soll.

In einer Metaanalyse konnte dargestellt werden, dass die kardiale Resynchronisierungstherapie (CRT) sich durch hämodynamische Effizienz und Steigerung der Belastbarkeit bereits klinisch und im Langzeitüberleben in diversen Studien beweisen konnte. Ebenso ist die implantierbare Kardioverter/Defibrilatortherapie eine wichtige Therapieoption bei herzinsuffizienten Patienten, die die Gesamtmortalität reduziert. In der Metaanalyse von Chen und Kollegen wurde die Kombination aus beiden Geräten und deren Einfluss auf die krankheitsspezifische LQ anhand des MLHFQ untersucht. Interessanterweise hatten Patienten mit einem guten LQ-Ausgangswert (NYHA I-II) postinterventionell keine signifikante Verbesserung ihrer Lebensqualität. Für NYHA III-IV Patienten zeigte sich hingegen eine signifikante Besserung der Lebensqualität mit CRT-device (Chen, Yin et al. 2012, Kosmala and Marwick 2014).

Eine weitere Metanalyse zeigte, dass bei 30-40% der Herzinsuffizienzpatienten der Nutzen eines implantierten CRT Systems hinter den Erwartungen zurückbleibt (Kosmala and Marwick 2014). In dieser gepoolten Analyse von 13 Einzelstudien brachte eine Optimierung des Systems zwar eine geringgradige Verbesserung der Ejektionsfraktion aber keine signifikante Verbesserung der Lebensqualität.

In einer Metaanalyse japanischer Autoren um Fukuta aus acht randomisierten klinischen Studien konnte an Hand des MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) eine deutliche Verbesserung der krankheitsspezifischen LQ durch strukturiertes „Herztraining“ (exercise training) bei herzinsuffizienten Patienten gezeigt werden, wohingegen eine Arzneimittelintervention keine Verbesserung der LQ zufolge hatte (Fukuta, Goto et al. 2016).

1.4.5. Die RIVER-PCI-Multicenterstudie

Angina pectoris ist auch nach PCI, insbesondere bei inkompletter Revaskularisation (ICR), ein ernstzunehmendes Problem bei der Behandlung von KHK Patienten. In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten RIVER-PCI Multicenterstudie (Alexander, Weisz et al. 2016) wurden selektiv diese Patienten rekrutiert, um den Effekt von Ranolazin, einem Antianginosum welches den späten Natriumeinstrom hemmt, auf die AP Symptomatik und krankheitsbezogene LQ zu untersuchen. Als Fragebögen zur Erhebung der LQ wurden der Seattle Angina Questionnaire (SAQ), der Duke Activity Status Index (DASI), MHI-5 und der EuroQol-5D-3 L verwendet.

Die Studie ergab bei den primären klinischen Endpunkten, dass Ranolazin keinen signifikanten Effekt der Ischämie-gesteuerten Hospitalisierung oder Revaskularisation hatte.

Von den 2.389 Patienten, die zu Beginn der Studie und den Monaten 1, 6 und 12 die Angina und die Fragebögen zur Lebensqualität abgeschlossen hatten, verbesserte sich die Angina pectoris in beiden Gruppen deutlich und wurde im folgenden Jahr aufrechterhalten. Die Analyse zeigt auch, dass die Lebensqualität und die Angina-Häufigkeit im Laufe der Zeit bei Ranolazin und in der Placebogruppe ähnlich waren. Nur bei Diabetikern und Patienten mit häufigerer Baseline-Angina wurde mit Ranolazin eine geringfügige Verbesserung der Anginasymptomatik beobachtet.

Die vom Patienten gemeldeten Ergebnisse helfen zu klären, dass die Belastung der Angina nach PCI minimal war. In Übereinstimmung mit diesen neutralen Gesamtergebnissen wurden durch die Behandlung im Laufe der Zeit keine Unterschiede in der Angina pectoris oder der Lebensqualität festgestellt.

1.4.6. Lebensqualität bei Vorhofflimmern und Adipositas

In der Metaanalyse von Zhung et al., bei der 3.286 Patienten aus insgesamt 12 Studien die Einschlusskriterien erfüllen konnten, wurde gezeigt, dass die Häufigkeit von Vorhofflimmerrezidiven nach Ablation bei Patienten mit erhöhtem BMI (body mass index) ≥ 25 höher ist, als bei Patienten mit normalem BMI. Im Gegensatz dazu profitieren Patienten mit hohem BMI aber im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten stärker von einer Ablation im Rahmen einer Verbesserung der Lebensqualität. Als Lebensqualitätsinstrumente kamen hier unter anderem der Hospital Anxiety and Depression Scale; der Mayo AF-Specific Symptom Inventory; der State-Trait Anxiety Inventory und der SF-36 Fragebogen zur Verwendung.

Das sogenannte Adipositas-Paradoxon (nach Ablation zwar schlechtere Erfolgsraten aber dafür Lebensqualitätsverbesserung) wird in der Diskussion unter anderem damit begründet, dass Lebensqualitätsanalysen bei VHF generell sehr subjektiv zu bewerten sind, da der Grad

der LQ-Beeinträchtigung durch das VHF interindividuell sehr unterschiedlich ist. Zum anderen sind die Patienten mit höherem BMI aufgrund ihrer Komorbiditäten von vornherein eher symptomatisch als normgewichtige Patienten, was wiederum auch die konsistent niedrigere LQ in Patienten mit hohem BMI erklären würde. Abschließend wird erwähnt, dass aufgrund des hohen BMI's und im Rahmen des begleitenden metabolischen Syndroms häufiger kardioprotektive Medikamente eingenommen werden, welche die Lebensqualität verbessern können, aber für das VHF irrelevant sind (Zhuang, Lu et al. 2013).

2. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN

Aus den in der Einleitung dargestellten Studien geht hervor, dass zum einen eine Vielzahl unterschiedlicher Instrumente zur Erfassung der LQ und auch unterschiedliche Definitionen der LQ eine Auswertung und einen Vergleich der Studienergebnisse massiv erschweren. Subgruppenanalysen scheinen spezifischere und für die praxisrelevante Anwendung verwertbarere Ergebnisse zu liefern. Es gibt keinen einheitlichen Standard zur LQ-Messung. Je nach Patientengut und zu erforschender Thematik muss studienindividuell das passende Instrument gefunden und u.U. auch kombiniert werden.

Bezüglich der Subgruppenanalyse konnte sowohl die CRT/Defi Studie als auch die SYNTAX-Studie, zumindest im 1-Jahres-Follow-Up, die Frage aufwerfen, inwieweit eine schlechte Ausgangs-LQ den Verlauf der LQ nach Intervention positiv beeinflussen kann (hohe Anginafrequenz bzw. hohe NYHA-Klasse bei Studienbeginn sprachen für einen positiven Verlauf der LQ-Daten). Dies ist insofern klinisch plausibel, als dass bei fehlenden oder dezenten Beschwerden vor Intervention die Beschwerden durch die Therapie auch nur geringgradig weiter verbessert werden können. Einen vergleichbaren Ansatz liefert das Ergebnis der Metaanalyse von Zhuang et al., bei dem vor allem übergewichtige Patienten zumindest nach LQ Standards von einer Ablation profitieren, auch wenn genau diese Patientengruppe für ein VHF-Rezidiv prädisponiert ist (Zhuang, Lu et al. 2013).

Die Studien zur CRT-Optimierung und Arzneimittelinterventionen bei Herzinsuffizienz und Antianginosaeinsatz bei APS (Quelle) zeigen beispielhaft, wie im theoretischen Konstrukt medizinische Maßnahmen dem Patienten einen direkten messbaren Nutzen erbringen sollten, aber in den LQ-Analysen weit hinter den Erwartungen zurückgeblieben sind, bzw. keine Veränderungen der LQ beweisen konnten.

Lebensqualitätsanalysen kardiologischer Patienten präsentieren in den zitierten Studien insgesamt ein inhomogenes und oft auch unerwartetes Ergebnis. Es liegt nahe, dass auch bei KHK-Patienten eine komplexe, multifaktoriell-beeinflusste Lebensqualitätsentwicklung nach Intervention zu beobachten ist.

In der GERSHWIN-Registerstudie wurde zwar dieser Fragestellung vor der Versorgungsrealität in Deutschland nachgegangen, aber aufgrund der unter 1.4.1. aufgeführten methodischen Limitationen (sequenzielles Studiendesign, Fallzahl) sind diese Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig.

Vor dem Hintergrund der in dieser Arbeit anstehenden Auswertung der lebensqualitätsbasierenden Daten des DES.DE Registers sei erwähnt, dass bereits Groeneveld et al. 2007 (Groeneveld, Suh et al. 2007) im systemischen Review von 8 LQ-Studien ein konsistentes Ergebnis belegen konnte: Alle PCI-Patienten, die eine Restenose

entwickelten und eine TVR benötigten, wiesen messbar signifikante LQ-Einbußen auf. Inwieweit diese Ergebnisse jedoch auf die deutsche Versorgungsrealität übertragbar sind und welche weiteren Einflussfaktoren, unabhängig vom Stenttyp, den Verlauf beeinflussten, konnte bisher nicht gezeigt werden.

Ziel der vorliegenden Doktorarbeit ist es daher zu untersuchen, ob sich Patienten mit beschichteten Stents und unbeschichteten Stents hinsichtlich ihrer Lebensqualität unterscheiden und welche weiteren Einflüsse klinische, soziodemografische und Verlaufs-Variablen auf die Lebensqualität haben.

Folgende Fragestellungen werden bearbeitet:

1. Gibt es gesundheitsbezogene Lebensqualitätsunterschiede in Abhängigkeit des gewählten Stenttyps (DES vs. BMS) zu Studienbeginn (baseline), nach 6 und 12 Monaten?
2. Wie verändert sich im Zeitverlauf nach der Stentimplantation die gesundheitsbezogene Lebensqualität je nach implantierten Stent-Typ?
3. Wird die Lebensqualität aufgrund der Reduktion kardialer Ereignisse/ major adverse cardiac events (MACE) verbessert?
4. Lassen sich weitere sozioökonomische oder klinische Einflussfaktoren auf die Lebensqualität identifizieren?

3. METHODEN

3.1. Studiendesign des Deutschen Drug Eluting Stent-Registers (DES.DE)

Das Deutsche Drug Eluting Stent-Register (DES.DE) ist eine vergleichende multizentrische prospektive Registerstudie der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz – und Kreislaufforschung (DGK), unterstützt vom DGK, der Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK) und des Bundesverbandes Niedergelassener Kardiologen (BNK), welche im Oktober 2005 initiiert worden ist.

Im Register sollten möglichst alle in Deutschland verwendeten, klinisch geprüften und mit CE Kennzeichen zugelassenen DES in ambulanten sowie stationären Einrichtungen erfasst werden. Als Vergleichsgruppe dienten Patienten mit unbeschichteten Stents (BMS).

Die verwendeten DES mussten bestimmte Qualitätskriterien erfüllen, die vom DES.DE-Steering Komitee aufgestellt und auf Grundlage der PCI-Leitlinien für DES sowohl von der European Society of Cardiology als auch vom American College of Cardiology / American Heart Association bestätigt wurden (Silber, Albertsson et al. 2005, King, Smith et al. 2008). In der Phase I des Registers (Oktober 2005 bis Oktober 2006) erfüllten nur zwei der von der Food and Drug Administration genehmigten DES (Taxus und Cypher) alle Qualitätskriterien des Registers. In einer weiteren Phase (Mai 2007 bis Mai 2009) wurden DES der zweiten Generation in das Register ergänzt und aufgenommen (Endeavour, Promus, Xience V und Yukon).

3.1.1. Ziele des Stent-Registers

Die Analyse und Bewertung des Therapieprinzips der Drug Eluting Stents im klinischen Alltag unter den Rahmenbedingungen des deutschen Gesundheitssystems stellen die übergeordnete Zielsetzung des Registers dar. Statt wie in klinischen Studien üblich, erfolgte hier die Überprüfung der Wirksamkeit nicht unter klinischen Idealbedingungen (efficacy), sondern unter Alltagsbedingungen (effectiveness). Dabei soll geklärt werden, inwieweit die Ergebnisse klinischer Studien erreicht werden können.

Ziel war es jeweils > 2.000 Taxus und > 2.000 Cypher, sowie > 500 BMS Patienten zu rekrutieren.

Um einen Selektionsbias bei der Zuteilung der verschiedenen Stenttypen zu vermeiden, mussten BMS Patienten mindestens eines der folgenden Kriterien bei Studieneinschluss erfüllen (Nienaber, Akin et al. 2009):

- Akutes Koronarsyndrom
- vorherige Revaskularisation (PCI oder CABG)
- Diabetes Mellitus und/oder
- bekannte 3-Gefäß KHK.

Eine randomisierte Zuteilung auf beide Gruppen war in der damaligen Versorgungssituation nicht realisierbar und hätte bei den Patienten auch keine Akzeptanz gefunden, daher wurde die Vergleichsgruppengröße (BMS) lediglich mit 500 Patienten beziffert. In allen Fällen lag die Strategie der Stentversorgung und periprozeduraler Therapiemaßnahmen, inklusive intravaskulärem Ultraschall, im Ermessen des behandelnden Arztes.

Patienten, bei denen eine BMS-Implantation geplant war und die einen BMS und keinen anderen Stent erhalten hatten, wurden der BMS-Gruppe zugeteilt. Patienten, bei denen eine BMS-Implantation geplant war, die aber einen DES und keinen anderen Stent erhalten hatten, wurden der DES-Gruppe zugeteilt. Alle Patienten, die eine Koronarangiographie ohne anschließende Stentimplantation durchlaufen hatten, wurden wie geplant gruppiert.

Klinische Zielparameter

Die primären klinischen Zielparameter sind das Auftreten von Revaskularisation jeder Art am Zielgefäß (Target vessel revascularisation=TVR) und schwerwiegenden unerwünschten kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen (MACE = major adverse cardiac events). Hierunter fallen kardialer und nichtkardialer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall. Wohingegen, wie in anderen Definitionen teilweise üblich, die TVR von den MACE ausgeschlossen worden ist, um eine bessere Vergleichbarkeit der Studiendaten zu gewährleisten.

Myokardinfarkt wurde als STEMI (ST-Erhöhung von 1mm in 2 Standardleitungen oder 2mm in 2 zusammenhängenden präkordialen Ableitungen oder die Entwicklung eines neuen Linksschenkelblockbildes auf dem Elektrokardiogramm) oder NSTEMI (keine EKG Veränderungen, aber mind. 1,5-fache Standardabweichung von der Herzenzymnorm Troponin T oder I) definiert (Bertrand, Simoons et al. 2002, Van de Werf, Ardissino et al. 2003) .

Eine TVR wurde als wiederholter Eingriff am bereits behandelten Gefäß/Zielgefäß definiert, entweder mittels PCI oder CABG.

Die Stentthrombose wurde definiert als a) definitive Stentthrombose (Vorhandensein von angiographischem Thrombus mit vollständiger Okklusion), b) wahrscheinliche Stentthrombose

(unerklärlicher plötzlicher Tod innerhalb von 30 Tagen nach Stentimplantation oder Myokardinfarkt) und mögliche Stentthrombose (unerklärter Tod 30 Tage nach perkutaner Koronarintervention) (Iakovou, Schmidt et al. 2005)

Routine-Kontrollangiographien waren kein Bestandteil des Protokolls, auch nicht in Subgruppen. Die Ergebnisse der Auswertungen über klinische Zielparameter wurden von einer anderen Arbeitsgruppe publiziert (Nienaber, Akin et al. 2009, Akin, Bufe et al. 2010, Akin, Bufe et al. 2010, Akin, Bufe et al. 2010, Abdel-Wahab, Nienaber et al. 2011, Akin, Tolg et al. 2012, Akin, Wiemer et al. 2012, Akin, Hochadel et al. 2013, Akin, Hochadel et al. 2013, Akin, Naber et al. 2013, Akin, Nienaber et al. 2014).

Gesundheitsökonomische Zielparameter

Die gesundheitsökonomische Evaluation umfasste die kardiovaskuläre Routineversorgung (unter real-world Bedingungen) im stationären und ambulanten Sektor und deren Folgekosten, wie damit vergesellschaftete kardiovaskuläre Erkrankungen.

Sekundäre Zielparameter waren Lebensqualität der Patienten, indirekte Kosten in den beiden Therapiearmen und die Klärung der Versorgungssituation in Deutschland. (Gesundheitsökonomische Erweiterung) (Brüggenjürgen, McBride et al. 2005)

3.1.2. Verortung der vorliegenden Arbeit im Studiendesign von DES.DE

Die vorliegenden Daten und Auswertungen beziehen sich ausschließlich auf die Phase I, deren Gesamtpopulation im Zeitraum von Oktober 2005 bis Oktober 2006 in 87 deutschlandweiten Studienzentren rekrutiert worden ist. Von diesem Gesamtdatensatz wurden ausschließlich die Daten des gesundheitsökonomischen Teilprojektes betrachtet, welche auch die Grundlage für die bereits 2012 publizierten ersten gesundheitsökonomischen Ergebnisse durch Willich und Mitarbeiter darstellte (Willich, Müller-Riemenschneider et al. 2012).

3.1.3. Finanzierung des Stent-Registers und beteiligte Institute

Finanziell getragen wurde das Register von den zum Zeitpunkt der Erstellung der Registerprozeduren in Deutschland kommerziell vertriebenen DES-Herstellern als „unrestricted Grant“.

Mit der Durchführung von DES.DE wurden folgende Institute beauftragt:

- Institut für klinisch-kardiovaskuläre Forschung, IKKF, München
- Institut für Herzinfarktforschung, IHF, Ludwigshafen

- Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, ISEG

3.1.4. Verwaltung, Disposition und Dokumentation des Stent-Registers

Die Studiendaten von DES.DE wurden administrativ in einen klinischen und in einen gesundheitsökonomischen Bereich aufgeteilt. Zum einen um die Antwortqualität zu optimieren, zum anderen aus bundesdatenschutzrechtlichen Gründen (Speicherung personenbezogener Daten für Zwecke der wissenschaftlichen Forschung, §40 BDSG).

Es wurde eine schriftliche Einverständniserklärung zur Verarbeitung anonymer Daten am Institut für Herzinfarktforschung (IHF, Herzzentrum Ludwigshafen) und IKKF benötigt.

Der klinische Teil der Fragebögen wurde vom IHF erhoben, der LQ- und gesundheitsökonomische Teil vom Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie (ISEG). Verwaltung und Logistik, also auch das Versenden der Fragebögen an den Patienten und die Delegation der klinischen bzw. gesundheitsökonomischen Daten, übernahm das IKKF.

Die Dokumentation der Daten bis zur Entlassung / Verlegung nach der Stentimplantation erfolgte durch den Studienarzt im Allgemeinen papierlos durch direkte Eingabe in eine Internet-Datenbank mit Eingabemasken.

Die Daten zu Gesundheitsökonomie und Lebensqualität wurden durch das ISEG in einer lokalen, dezentralen Datenbank in pseudonymisierter Form dokumentiert.

Die Daten zur Gesundheitsökonomie und zur Lebensqualität standen den Registerteilnehmern nicht zur Verfügung, da sie in einer lokalen, dezentralen Datenbank beim ISEG dokumentiert wurden. Die klinischen Daten wurden nur zum Zweck der gemeinsamen Auswertung mit den gesundheitsökonomischen und den LQ-Daten zusammengeführt.

3.1.5. Studienablauf des Stent-Registers

Studienzentren

Ziel war es, Patientendaten möglichst in allen klinischen Einrichtungen in Deutschland, die DES implantieren, zu dokumentieren. Von den geplanten 120 Zentren verpflichteten sich insgesamt 87 Studienzentren, konsekutiv alle Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten und keine Ausschlusskriterien verletzten, in die Registerstudie einzuschließen (siehe Abb. 1).

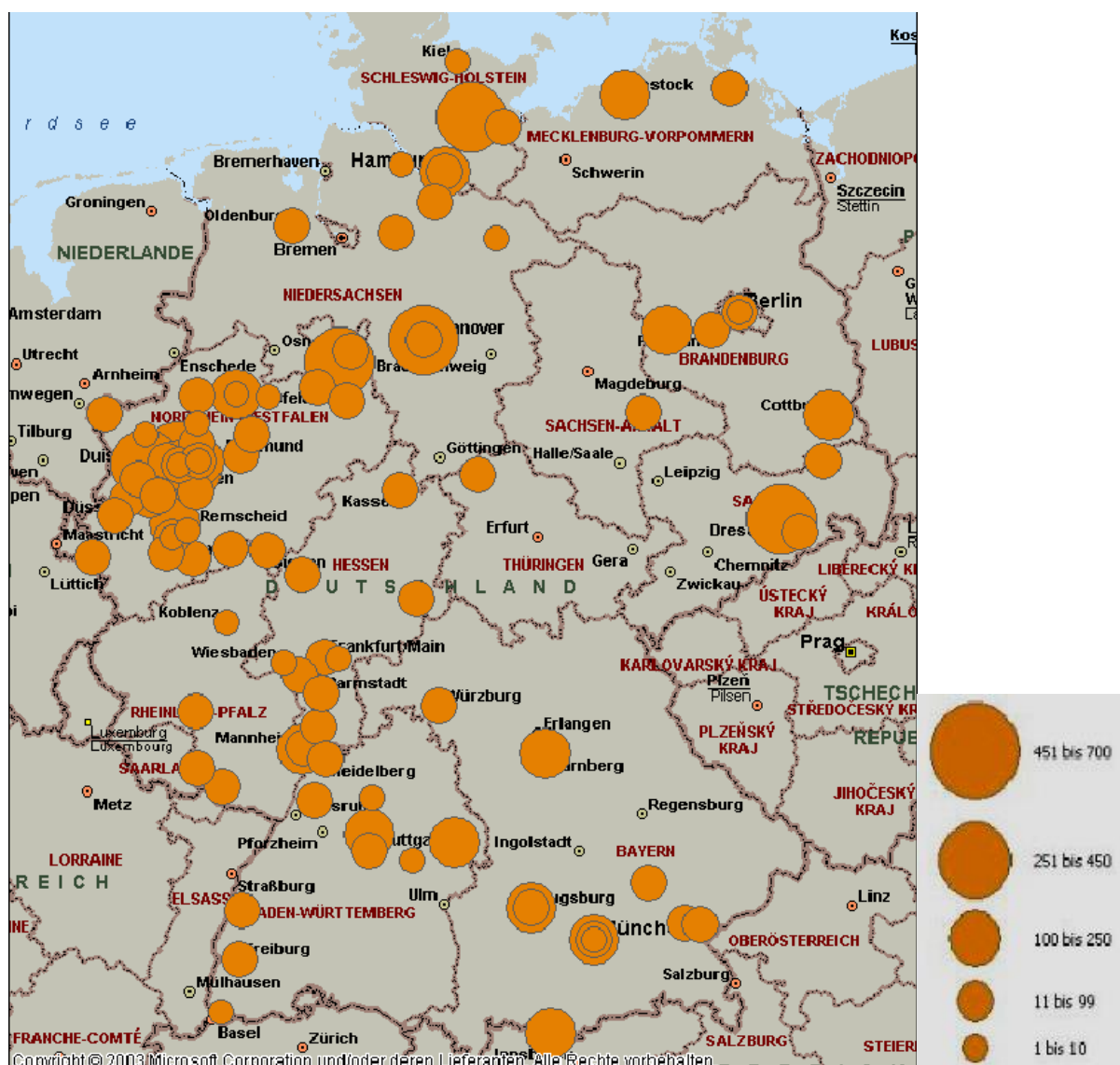


Abbildung 1: Studienzentren, Quelle: IKKF (Institut für klinisch-kardiovaskuläre Forschung)

Rekrutierungszeitraum

Patienten mit einer stabilen oder instabilen Angina Pectoris wurden unter Berücksichtigung der Einschluss- und Ausschlusskriterien für den Zeitraum von einem Jahr in die Evaluation eingeschlossen. Der Rekrutierungszeitraum der Phase I startete im September 2005 und endete im Oktober 2006 (siehe Abb. 2).

Dauer Nachbeobachtung

Die Patienten wurden 12 Monate lang prospektiv in Form von schriftlichen Fragebögen nachbeobachtet.



Abbildung 2: Zeitplan der DES.DE-Studie

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien und Studienabbruch

3.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten und keine Ausschlusskriterien verletzten, mussten konsekutiv dokumentiert werden. Eine individuelle Vorauswahl der im Register dokumentierten Patienten durfte nicht erfolgen. Patienten wurden auf „Intention-to-Treat“-Basis im Register erfasst, was bedeutet, dass auch solche Patienten dokumentiert werden mussten, bei denen nach primärer Indikationsstellung zur Implantation eines Stents (im Rahmen der vergleichenden Validierungsphase) im Verlauf ein alternatives Behandlungsverfahren gewählt worden ist, die keinen DES bzw. BMS implantiert erhielten oder bei denen die Implantation erfolglos war.

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein:

- Intention zur Implantation
- Schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten liegt vor
- Patienten, bei denen eine Indikation zur Stentimplantation gemäß derzeit national gültigen Leitlinien vorliegt.
- Die Patienten sind sprachlich, körperlich und geistig in der Lage, das Wesen der Studie zu verstehen

Folgende Ereignisse führten zum Ausschluss aus dem DES.DE Register:

- fehlende Einwilligungserklärung
- Schwangerschaft

- Patienten, bei denen Indikationen vorliegen, für die am Tag der Implantation das Medizinprodukt nicht zugelassen ist.
- nach Ermessen des Arztes
- Patienten, die die deutsche Sprache nicht beherrschen
- Patienten, die andere kommunikative Probleme haben.
- Patienten, die an anderen Studien zur Evaluation von drug eluting stents teilnehmen.

3.2.3. Studienabbruch oder Ausscheiden aus der Studie

Ohne Angabe von Gründen durfte jeder Patient jederzeit ohne Folgen für die zukünftige Behandlung aus der Evaluation ausscheiden. Ein prospektives Ausscheiden lag vor, wenn der Teilnehmer eine weitere Teilnahme ablehnte. Ein retrospektives Ausscheiden lag vor bei Zurückziehen der Einwilligung.

Es konnten aber auch Patienten vom Zentrum ausgeschlossen werden, z.B. wenn Fragebögen nach zweimaligem Anmahnen nicht zurückgesandt wurden oder der Patient nicht in der Lage war die Fragebögen auszufüllen. Diese Teilnehmer wurden als Abbrecher gewertet und mit den vorhandenen Daten in die Auswertung übernommen.

3.3. Datenmanagement

3.3.1. Datenerhebung

Das erste Datenerhebungsinstrument war die Erstanamnese durch den behandelnden Arzt und der Baseline-Fragebogen (FB) in Form des SF-36 und MACNEW Heart Disease Lebensqualitätsinstruments. Mit dem Aufklärungsgespräch begann die Patientendokumentation, welche u.a. folgende Punkte umfasst:

- Patientencharakteristika
- Klinische Einschlusskriterien
- Datum der Einwilligungserklärung
- Behandelnde Ärzte
- Risikofaktoren und Komorbiditäten
- Durchschnittliche Liegedauer und Kosten
- Datum, Ort, Ergebnis und Komplikationen der Operation
- Haupt- und Nebendiagnosen
- Durchgeführte Prozeduren

- Art, Umfang und Dauer der Medikation

Die Dokumentationspflicht der Interventionsphase begann mit dem Auspacken des DES bzw. BMS im Rahmen der vergleichenden Validierungsphase. Diese war mit dem Entfernen des letzten Katheters aus dem Patienten abgeschlossen.

Die Nachbeobachtung begann mit dem Ende der Interventionsphase. Alle Daten, die ab diesem Zeitpunkt erhoben wurden, gelten als Daten der Nachbeobachtungsphase, unabhängig von ihrem individuellen zeitlichen Abstand zur Interventionsprozedur.

Der gesundheitsbezogene SF-36 und das krankheitsspezifische MACNEW Heart Disease Lebensqualitätsinstrument (Baseline) wurden inhaltlich bereits im Kap. 1 erläutert. Bei der durchgeführten Evaluation wurde die auf Reliabilität und Validität geprüfte deutsche Version 3.1 des SF-36 verwendet (Morfeld, Bullinger et al. 2005).

Sowohl klinische als auch angiographische Daten wurden über eine Internetplattform vom IKKF der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie erhoben und gesammelt. Die quantitative Koronarangiographie wurde an digital gespeicherten Pre- und Postinterventions-Angiogrammen mit einem Programm durchgeführt, welches auf allen Katheterlaboren installiert wurde. Relevante Ereignisse und zufällig ausgewählte Angiogramme wurden an 2 unabhängige Gutachter zur Entscheidung über Stentthrombose und Validität weitergeleitet.

Die Erhebung der klinischen Parameter inkl. aktueller Medikation im klinischen Verlauf nach 3, 6, 9 und 12 Monaten erfolgte durch schriftliches und ggf. telefonische Nachfragen. Wenn dabei von einem Major Cardiac and Cerebrovascular Event (MACCE) berichtet wurde, erfolgte die Validierung und Spezifizierung der Patientenangaben durch Befragung des zuständigen Hausarztes, ggf. mit Einholen von Befundberichten.

Die Erhebung spezifischer Angaben zur oralen Antikoagulation inkl. INR/Quick-Werten erfolgte nur bei solchen Patienten, die beginnend mit der IndexPCI eine Cumarintherapie erhielten. Diese Daten wurden im klinischen Verlauf nach 3, 6, 9 und 12 Monaten durch schriftliches und ggf. telefonische Nachfragen erhoben.

Die Erhebung der gesundheitsökonomischen Daten erfolgte nach 3, 6, 9 und 12 Monaten und der Lebensqualitätsfragen nach 6 und 12 Monaten durch schriftliche Nachfragen des ISEG, ggfs. auch alternativ durch externe Telefoninterviews. Der Versand der SF-36 und MACNEW-Fragebögen erfolgte zu o.g. Zeitpunkten durch das IKKF per Post an die Patienten. Die Fragebögen waren für beide Gruppen identisch. Die kompletten Fragebögen wurden dann vom Patienten ausgefüllt und per vorbereitetem Freiumschlag zum IKKF zurückgeschickt. Der Eingang der Fragebögen wurde vom IKKF in einem internetbasierten Trackingsystem vermerkt. Jeweils in pseudonymisierter Form werden der LQ- und gesundheitsökonomische Fragebogenteil an das ISEG, der klinische Teil an das IHF weitergeleitet. Für alle Follow-Up

Fragebögen 3, 6, 9 und 12 Monate galt dasselbe Prozedere. Die Intervallangaben des Follow-Up beziehen sich jeweils auf die Nachbeobachtungsphase nach der PCI. Einen Überblick über den Ablauf der Datenerhebung gibt Abbildung 3.

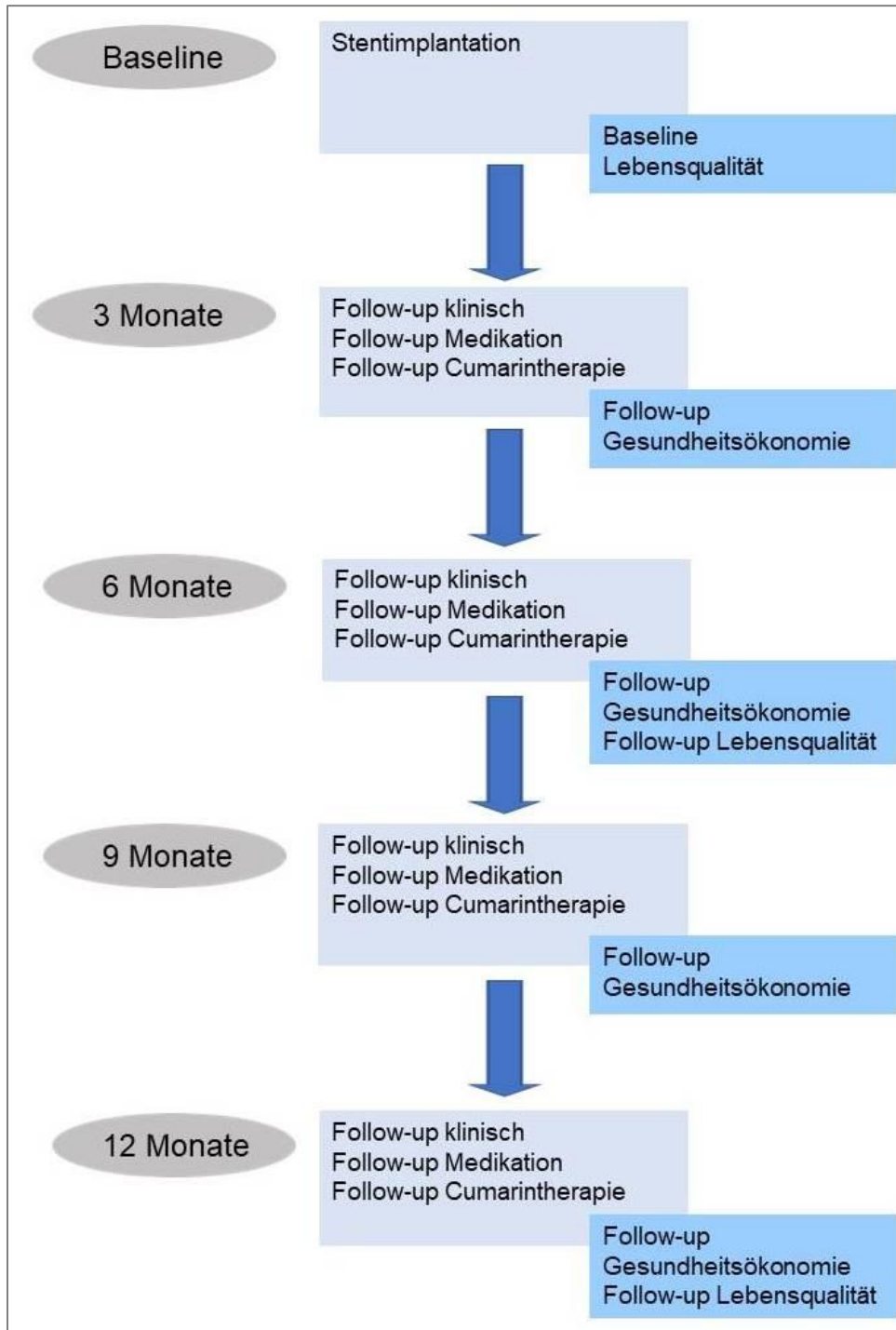


Abbildung 3: Studiendesign der DES.DE-Studie

Im Weiteren wurden dem ISEG folgende Aufgaben zuteil:

- Eingangsprüfung, Vollständigkeitsprüfung (missing value)
- Datenkontrolle gem. SOP
- Query-Erstellung und Versand, nur wenn der Patient seine Einwilligung dazu gegeben hat
- Bearbeitung der Query-Rückläufer
- Telefonreminder/Telefonqueries
- Dateneingabe
- Plausibilitätsprüfung
- Ablage der Fragebögen
- Digitale Speicherung der Daten in einer MS-Access DB

Alle erhobenen Daten wurden in eCRF's (elektronische Case Report Form / Prüfbogen) eingetragen und anhand von SOP (standard operating procedures), wie im Data Handling Manual beschrieben, auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft.

Eintragungen durften nur von autorisierten Evaluationsmitarbeitern durchgeführt werden. Im Trial Master File wurden die entsprechenden Personen, die Eintragungen und Korrekturen vornehmen durften, mit Kürzel und Unterschrift abgelegt.

Durch Korrekturen durften vorherige Eintragungen nicht unlesbar gemacht werden. Zu jeder Zeit mussten alle Eintragungen und Falscheintragungen mit Kürzel, Unterschrift und Datierung nachvollziehbar bleiben.

3.3.2. Qualitätssicherung

Die Evaluation wurde unter Berücksichtigung der Verordnung über die Anwendung der GCP (Good Clinical Praxis) bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen vom 9. August 2004 und in Anlehnung an die ICH-GCP Richtlinien durchgeführt.

3.3.3. Ethische Aspekte und Datenschutz

Das Forschungsvorhaben wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin begutachtet und genehmigt (Aktenzeichen EA1/164/05).

Alle patienten- und gesundheitsbezogenen Daten wurden pseudonymisiert gespeichert und in die kennwortgeschützte Registerdatenbank eingetragen. Ein Versenden der patienten- und gesundheitsbezogenen Daten vom IHF erfolgte verschlüsselt und separat an das Institut für

Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, wo die Daten ebenfalls pseudonymisiert und kennwortgeschützt gespeichert wurden.

3.4. Statistische Analyse

3.4.1. Fallzahlschätzung

Die Fallzahlschätzung wurde für den primären Endpunkt der Evaluation des Gesamtregisters, nämlich den Kostenunterschied zwischen DES- und BMS-behandelten Patienten durchgeführt. Da die Rekrutierung gemäß Studienprotokoll im Verhältnis 4 (DES) zu 1 (BMS) erfolgen sollte, ergab die Fallzahlschätzung 2000 DES-Patienten für die DES-Gruppe und 500 BMS-Patienten für die BMS-Gruppe. Da die Lebensqualität sekundärer Endpunkt der Evaluation des Gesamtregisters war, wurde hierfür keine Fallzahlschätzung durchgeführt.

3.4.2. Auswertung

In dem für die vorliegende Arbeit angefertigten Auswertungsprotokoll wurden die einzelnen Auswertungs- und Berechnungsschritte dokumentiert. Zur Erstellung des Clean Files wurden die erhobenen Rohdaten aus der Datei des Gesamtregisters in ein neues Datenfile kopiert, welches um die bereits ausgewerteten und publizierten kardiologischen Daten bereinigt wurde. Das neue File stellt die Basis aller in dieser Arbeit getätigten Berechnungen dar.

Die Berechnungen erfolgten mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS Version 22 und durch die Unix-basierte Freeware PSPP Version 1.0.1-g818227. Die einzelnen Rechenschritte wurden in einer Syntax-Datei hinterlegt.

Für alle weiteren Berechnungen wurden alle Patienten, bei denen eine BMS-Implantation geplant war und die dann auch ein BMS und keinen anderen Stent erhalten hatten, als BMS klassifiziert. Patienten mit einer geplanten DES-Implantation, wurden unabhängig von anderen implantierten Stent-Typen in die DES Gruppe gruppiert. Alle Patienten, die eine Koronarangiographie ohne anschließende Stentimplantation durchlaufen hatten, wurden wie geplant gruppiert.

In den bereits veröffentlichten Studien des DES.DE Registers konnte im direkten Vergleich zwischen den zwei DES-Vertretern Taxus und Cypher keine Unterschiede ermittelt werden, daher erfolgte keine weitere Differenzierung innerhalb der DES-Gruppe.

Zur Darstellung der Anzahl der komorbiden Erkrankungen und der Anzahl der Vorerkrankungen wurden die neuen Variablen „Anzahl Begleiterkrankungen“ und „Anzahl Vorerkrankungen“ generiert. Die Variable „Anzahl Begleiterkrankungen“ wurde aus der

Summe des Vorhandenseins von Diabetes, Hypertonus, Herzinsuffizienz, Hyperlipidämie und Niereninsuffizienz gebildet. Die Variable „Anzahl Vorerkrankungen“ wurde aus der Summe des Vorhandenseins der Variablen „Frühere Bypass-OP“, „Früherer Myokardinfarkt“, „Frühere PCI“, „Früherer Apoplex“ errechnet.

Es erfolgte die Darstellung der soziodemographischen und klinisch-therapeutischen Variablen sowie der Lebensqualitätsscores der Gesamtpopulation und der beiden Stent-Gruppen getrennt zu baseline mittels deskriptiver Statistik. Als Streumaße wurden Standardabweichungen angegeben. Es wurde untersucht, für welche Parameter sich die beiden Gruppen unterscheiden und ob diese Unterschiede von klinischer Bedeutung sind.

In einem weiteren Schritt erfolgte der Vergleich der Lebensqualität der DES- und BMS-Gruppe. Es wurde der t-Test für unabhängige Stichproben auf Mittelwertunterschiede der Summenscores der Skalen SF-36 und MACNEW zu den Follow-Up-Terminen nach 6 und 12 Monaten durchgeführt. Als Streumaße wurden Konfidenzintervalle angegeben. Die Voraussetzung der Varianzhomogenität wurde mit dem Levene-Test geprüft.

Für die Beurteilung der Einflussfaktoren auf die 2 Summenskalen des SF-36 und auf die 4 Domänen des MACNEW-FRAGEBOGEN wurde über die Daten zu den Zeitpunkten Follow-up nach 6 und Follow-up nach 12 Monaten für die stetigen Variablen eine multiple lineare Regression und für die kategorialen Einflussfaktoren eine Varianzanalyse durchgeführt.

Für folgende Einflussfaktoren wurden die gesundheitsbezogenen und die krankheitsspezifischen Lebensqualitätsparameter stratifiziert dargestellt:

Stetige Variablen:

- Alter
- Body Mass Index
- Anzahl der Begleiterkrankungen (Variable Anzahl Begleiterkrankungen)
- Anzahl der Vorerkrankungen (Variable ANZVOR)
- Baseline-Wert der psychischen Summenskala des SF-36
- Baseline-Wert der körperlichen Summenskala des SF-36

Kategoriale Variablen

- Geschlecht
- Kardiovaskuläre Ereignisse/Events (Bypass, Coro, MI, PCI, Apoplex) nach Stentimplantation (MACE ja/nein)
- Pflegestufe ja/nein
- Frühberentung ja/nein

Bei der Linearen Regression wurde der Regressionskoeffizient angegeben.

In einem dritten Analyseschritt wurden die zuvor als relevant dargestellten Einflussfaktoren in ein korrigiertes Berechnungsmodell eingegeben (SPSS Prozedur UNIANOVA).

Um die klinische Relevanz der Lebensqualitätsparameter besser objektivieren zu können, wurde der MCID (minimal clinically important difference) der Ergebnisbeurteilung zugrunde gelegt. Hierbei gilt für den SF-36 ein Summenskalendelta von ≥ 5 , und für den MACNEW-FRAGEBOGEN ein Delta innerhalb der Dimensionen von $\geq 0,5$ (Hofer, Benzer et al. 2004, Wyrwich, Tierney et al. 2005).

Die Einflussfaktoren Pflegestufe und Frühberentung wurden nicht inkludiert, da nur sehr wenige Patienten hierzu Daten angegeben hatten. Ebenfalls wurde auf den Einflussfaktor BMI verzichtet, da die lineare Regression ergab, dass mit steigendem BMI die Lebensqualität nur sehr gering abnimmt. In der Kovarianzanalyse wurden die mit den ausgewählten Einflussfaktoren adjustierten Mittelwerte und Konfidenzintervalle berechnet. Als feste Faktoren wurde die Variable Stentgruppe (DES oder BMS), als Kovariaten die Einflussfaktoren eingegeben. Es wurden nur Haupteffekte berechnet und keine Interaktionen. Die Baseline-Werte der Lebensqualität wurden ebenfalls adjustiert, um eine Verlaufsdarstellung der Daten vornehmen zu können (Quelle: Prof. Karl Wegscheider, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, UKE Hamburg; persönliche Kommunikation).

Zur Überprüfung des Modells – es wurden adjustierte Mittelwerte der Lebensqualität nur für Patienten ohne fehlende Werte berechnet - wurde für die Subgruppe der in das Modell eingeschlossenen Patienten die unadjustierten Werte berechnet und gesondert dargestellt.

4. ERGEBNISSE

4.1. Patientenpopulation / Baselinecharakteristika

Von der in Phase I rekrutierten Gesamtpopulation $n=6.384$ (entspricht allen gültigen Datensätzen des DES.DE Registers der Phase I inklusive klinischer und gesundheitsökonomischer Daten), umfasst die finale Auswertungsdatei des gesundheitsökonomischen Teilprojektes $n=3.930$ Registerpatienten, was die Diskrepanz zu bereits veröffentlichten klinischen outcome Studien zur Phase I des DES.de Projekts erklärt. (Nienaber, Akin et al. 2009)

Von den 3.930 Registerpatienten des gesundheitsökonomischen Teildatensatzes wurden bei 458 Patienten im Einschlusszeitraum BMS und bei 3.472 Patienten DES implantiert (BMS 11,7% vs. DES 88,3%).

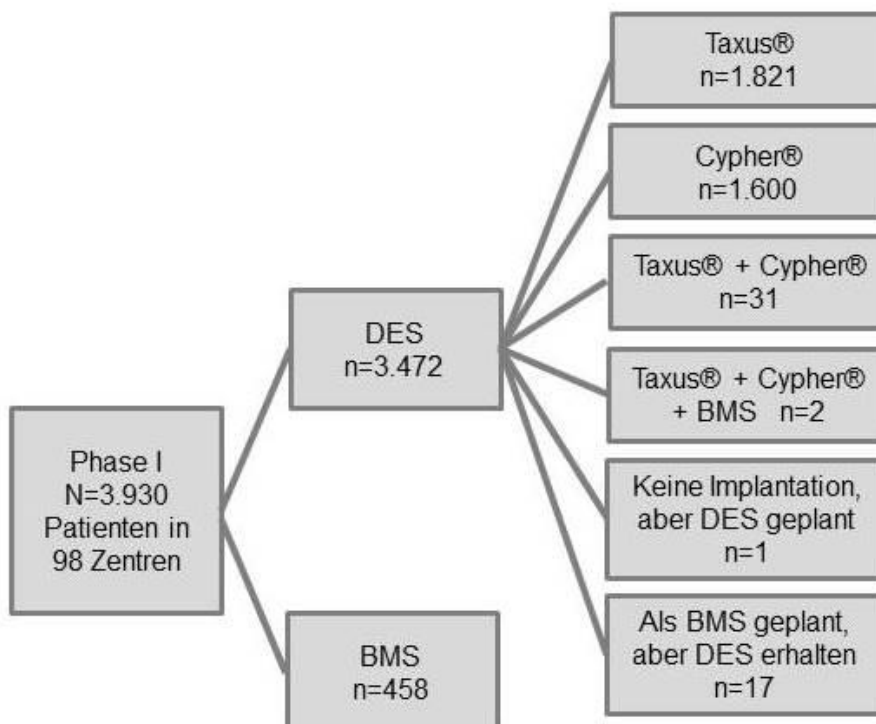


Abbildung 4: Anzahl der Patienten in den Interventionsarmen der DES.DE-Studie

In den bereits veröffentlichten Studien des DES.DE Registers zum klinischen Outcome konnten im direkten Vergleich zwischen den zwei DES-Vertretern (Taxus vs. Cypher) keine Unterschiede ermittelt werden, sodass in allen Berechnungen immer die DES-Gesamtgruppe Betrachtung findet ($n=3.472$) (Nienaber, Akin et al. 2009).

Die klinischen Ergebnisse des Follow-up nach 12 Monaten wurden für 90% (n=3.553) aller Studienteilnehmer ermittelt (DES: 3.165, 91%; BMS: 388, 85%), was einer relativ geringen Zahl von 377 Studienabbrechern nach einem Jahr Nachbeobachtung entspricht (9,59%).

Allerdings ergab sich aufgrund fehlender Fragebogenrückläufer oder fehlerhaft ausgefüllter Fragebögen für den gesundheitsökonomischen Teildatensatz und für die zu bearbeitenden vollständigen Fälle nach 6 Monaten eine Quote von 69,6% und nach 12 Monaten eine Quote von 90,4% für die Gesamtgruppe (siehe Tab. 1). Aufgrund einzelner fehlender oder unvollständiger Angaben in den Fragebögen (missings) kann die Fallzahl bei den Analysen je nach ausgewerteten Variablen noch weiter nach unten abweichen.

Tabelle 1: Anzahl kompletter Datensätze zu verschiedenen Studienzeitpunkten und für die Messinstrumente der Lebensqualität

n gesamt	n Stent- gruppe	LQ- Instrument	Baseline	Follow-up 6 Monate	Follow-up 12 Monate
3.930	DES: 3.472	SF-36	1.292	1.763	1.763
		MACNEW	1.409	1.884	1.884
	BMS: 458	SF-36	180	172	172
		MACNEW	207	185	185

4.1.1. Soziodemografische Variablen zu baseline

Die Tabelle 2 stellt die wesentlichen soziodemographischen Variablen der Studienpopulation dar. Das Alter der Patienten lag zum Baselinezeitpunkt bei $65 \pm 10,6$ Jahren. Die BMS Gruppe war mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren zwar statistisch signifikant älter als die DES Gruppe mit 65 Jahren, dies stellt aber keinen klinisch relevanten Unterschied dar. Es nahmen insgesamt deutlich mehr Männer als Frauen teil.

Tabelle 2: Soziodemografische Merkmale bei Registereinschluss (Baseline) für die gesamte Studiengruppe sowie stratifiziert nach Patienten, die BMS (bare-metal-stents) und DES (drug-eluting-stents) erhalten. Angaben jeweils von n (%), die Prozentangaben beziehen sich auf die gültigen Antworten n, SA=Standardabweichung

	gültige Antworten n (BMS/DES)	Gesamt	BMS	DES	p-Wert
Alter in Jahren (Mittelwert \pm SA)	3.924	65 \pm 10,5	67 \pm 11	65 \pm 10	< 0,001
Männliches Geschlecht, n (%)	3.930 (485/3.472)	2.947 (75,0 %)	340 (74,2%)	2.607 (75,1 %)	0,693
BMI (Mittelwert \pm SA)	3.930	27,9 \pm 4,2	27,9 \pm 4,3	28,0 \pm 4,2	0,658
Raucher, n (%)	3.531 (432/3.099)	803 (22,7 %)	111 (25,7 %)	692 (22,3 %)	0,133
Ex-Raucher, n (%)	3.531 (432/3.099)	1.841 (52,1%)	202 (46,8 %)	1.639 (52,9 %)	0,017
Frühberentung wegen KHK, n (%)	2.066 (194/1.872)	274 (13,3%)	26 (13,4 %)	248 (13,3 %)	0,952
Pflegestufe, n (%)	2.034 (193/1.841)	40 (2,0%)	4 (2,1 %)	36 (2,0 %)	0,911

Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied findet sich im Rauchverhalten. Die DES-Gruppe hat mehr Ex-Raucher (47,2% vs 44,1%).

Der Mittelwert vom BMI lag zum Baselinezeitpunkt bei 27,9 \pm 4,2 ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden zu betrachtenden Gruppen.

Nur für 1% der Patienten wurde das Vorliegen einer Pflegestufe angegeben, für 7% der Teilnehmer wurde eine Frühberentung aufgrund der bekannten KHK angegeben. Bei über 47% lagen keine Angaben hierzu vor. Der initiale Plan, den Einfluss diese Faktoren auf die Lebensqualität näher zu untersuchen, wurde aufgrund der niedrigen Fallzahl verworfen und findet im Folgenden keine weitere Betrachtung.

4.1.2. Klinische Variablen zu Baseline

Mit Tabelle 3 folgt eine Zusammenfassung der kardiorelevanten Komorbiditäten zum Baselinezeitpunkt.

Tabelle 3: Klinisch-anamnestische Merkmale bei Registereinschluss (Baseline) für die Gesamtgruppe sowie stratifiziert nach Patienten, die BMS (bare-metal-stents) und DES (drug-eluting-stents) erhalten. (Angabe jeweils in n (%) bezogen jeweils auf die Anzahl der gültigen Antworten (BMS/DES)).

	gültige Antworten n (BMS/DES)	Gesamt	BMS	DES	p-Wert
Arterielle Hypertonie, n (%)	3.888 (454/3.434)	3.291 (84,7 %)	380 (83,7 %)	2.911 (84,8 %)	0,553
Diabetes Mellitus, n (%)	3.896 (458/3.438)	1.250 (32,1 %)	151 (33,0 %)	1.099 (32,0 %)	0,666
Hyperlipidämie, n (%)	3.794 (432/3.362)	3.050 (80,4 %)	329 (76,2 %)	2.721 (81,0 %)	0,028
Herzinsuffizienz, n (%)	3.596 (434/3.162)	584 (16,2 %)	73 (16,8 %)	511 (16,2 %)	0,727
Frühere PCI, n (%)	3.865 (450/3.415)	1.675 (43,3 %)	154 (34,2 %)	1.521 (44,5 %)	< 0,001
Früherer Myokardinfarkt, n (%)	3.731 (429/3.302)	1.117 (29,9 %)	111 (25,9 %)	1.006 (30,5 %)	0,043
Bekannte 3 KHK, n (%)	3.930 (458/3.472)	1.575 (40,1 %)	209 (45,6 %)	1.366 (39,3 %)	0,011
Frühere Bypass-OP, n (%)	3.899 (455/3.444)	577 (14,8 %)	74 (16,3 %)	503 (14,6 %)	0,349
Anzahl Begleiterkrankungen	3.437 (410/3.027)				
keine		125 (3,2 %)	20 (4,4 %)	105 (3,0 %)	
1		504 (12,8 %)	71 (15,5 %)	433 (12,5 %)	
2		1.512 (38,5 %)	165 (36,0 %)	1.347 (38,8 %)	
3		964 (24,5 %)	102 (22,3 %)	862 (24,8 %)	
4		285 (7,3 %)	43 (9,4 %)	242 (7,0 %)	
5		47 (1,2 %)	9 (2,0 %)	38 (1,1 %)	
Keine Angabe		493 (12,8 %)	48 (10,5 %)	445 (12,8 %)	
Mittelwert ± SA		2,3 ± 1,0	2,3 ± 1,1	2,3 ± 1,0	0,773
Anzahl kardiovaskulärer Vorereignisse	3.856 (414/3.172)				
keine		1.616 (41,1 %)	217 (47,4 %)	1.399 (40,3 %)	
1		927 (23,6 %)	93 (20,3 %)	834 (24,0 %)	
2		829 (21,1 %)	86 (18,8 %)	743 (21,4 %)	
3		202 (5,1 %)	18 (3,9 %)	184 (5,3 %)	
4		12 (0,3 %)	0	12 (0,3 %)	
Keine Angabe		344 (8,8 %)	44 (9,6 %)	300 (8,6 %)	
Mittelwert ± SA		0,9 ± 1,0	0,8 ± 0,9	0,9 ± 1,0	0,003

Hervorzuheben sind hier zum einen die Tatsache, dass ein Großteil der Patienten einen oder mehrere kardiale Risikofaktoren aufweisen (führend Hyperlipidämie Gesamtgruppe 77,6% und arterielle Hypertonie Gesamtgruppe 83,7%), zum anderen die hoch erscheinende Anzahl der

bereits interventionell vorbehandelten Patienten (frühere PCI Gesamtgruppe 42,6%) und der Anteil der Patienten mit bereits zu Baseline vorbekannter 3-Gefäß-KHK (Gesamtgruppe 40,1%).

Signifikante Baselineunterschiede innerhalb der klinisch therapeutischen Variablen zeigten sich zwischen der BMS und DES-Gruppe bezüglich Myokardinfarkt, frühere PCI, bekannter 3-KHK und Hyperlipidämie.

43,8% der DES-Patienten waren vor Studieneinschluss bereits mittels einer PCI vorbehandelt, im Gegensatz zur BMS Gruppe mit nur 33,6%. Ebenso hatten in der DES Gruppe 29% einen früheren Myokardinfarkt angegeben, im Gegensatz zur BMS Gruppe mit nur 24,2%. Auch beim Anteil der hyperlipidämischen Patienten ist die Quote in der DES Gruppe höher als im Vergleich zur BMS Gruppe (78,4% vs 71,8%). Es wurde von einem signifikant größeren Anteil in der BMS Gruppe (45,6%) eine vorbekannte 3 Gefäß-KHK angegeben (DES 39,3%).

Diese im direkten Vergleich zwischen beiden Gruppen beobachteten, signifikanten Baselineunterschiede waren bei dem vorliegenden Registrierungsdesign zu erwarten. Während Patienten in der BMS-Gruppe älter waren als DES-Patienten, hatten DES Patienten in Bezug auf modifizierbare kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Vergangenheit häufiger geraucht und eine höhere Prävalenz von Hyperlipidämie. Weiterhin zeigt sich, dass früherer MI und PCI häufiger unter DES-Patienten gesehen wurden.

4.1.3. Lebensqualität zu Baseline

Die Erhebung der allgemeinen und der krankheitsspezifischen Lebensqualität erfolgte zu Baseline, Follow-up nach 6 und Follow-up nach 12 Monaten. Die zwei Summenskalen des SF-36 (körperlich und psychisch) wurden durch einen Auswertungsalgorithmus berechnet.

Tabelle 4 und 5 listen eine Übersicht der Mittelwerte über die Ausgangs-Lebensqualität (SF36, körperliche und psychische Summenskala, und MACNEW-Fragebogen emotionale, körperliche, soziale und globale Dimension) zu baseline auf. Die deutlich reduzierten Gruppengrößen im Vergleich zu den Gruppengrößen der klinischen und soziodemographischen Parameter ist auf fehlende und fehlerhaft ausgefüllte Fragebogenrückläufer zurückzuführen.

Aufgrund der im Bundesgesundheitsurvey fehlenden altersunabhängigen Durchschnittswerte, wurde als Vergleichsgruppe zu den Registerpatienten die Altersgruppe der 60-69jährigen gewählt.

Tabelle 4: Darstellung der Mittelwerte der Lebensqualität nach SF-36 zum Baselinezeitpunkt stratifiziert nach Stent-Typ, sowie für die Vergleichsgruppe aus der deutschen Allgemeinbevölkerung. Darstellung jeweils der Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SA), n=gültige Datensätze

Variable	Deutsche Normpopulation n = 6.964 Altersgruppe 60-69	Gesamt n = 1.472	BMS n = 180	DES n = 1.292	p-Wert (BMS vs. DES)
körperliche Summenskala MW ± SA	46,44 ± 11,05	38,79 ± 10,54	38,17 ± 10,29	38,88 ± 10,57	0,403
psychische Summenskala MW ± SA	52,20 ± 9,73	45,83 ± 12,49	45,72 ± 12,62	45,85 ± 12,48	0,899

Tabelle 5: Darstellung der krankheitsspezifischen Lebensqualität in den Dimensionen des MACNEW-Fragebogens zum Baselinezeitpunkt, stratifiziert nach Stent-Typ. Darstellung jeweils der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SA), n=gültige Datensätze

Variable	Gesamt n = 1616	BMS n = 207	DES n = 1409	p-Wert
Emotionale Dimension MW ± SA	4,75 ± 1,27	4,68 ± 1,31	4,76 ± 1,26	0,421
körperliche Dimension MW ± SA	4,65 ± 1,30	4,56 ± 1,38	4,66 ± 1,29	0,293
Soziale Dimension MW ± SA	4,99 ± 1,31	4,91 ± 1,41	5,00 ± 1,29	0,396
Globale Dimension MW ± SA	4,74 ± 1,23	4,66 ± 1,30	4,75 ± 1,22	0,336

Die allgemeine und die krankheitsspezifische Lebensqualität unterscheidet sich zwischen der BMS- und DES-Gruppe zu baseline nicht signifikant voneinander.

4.2. Lebensqualität nach 6 und nach 12 Monaten

4.2.1. Lebensqualitätsunterschiede im SF-36 und MACNEW-Fragebogen

Beim Vergleich der DES mit der BMS Gruppe (unadjustiert Werte) wurden nach 6 und nach 12 Monaten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den SF-36 gefunden (siehe Tab. 6). Ähnlich verhält es sich mit der krankheitsspezifischen Lebensqualität, erhoben mit dem MACNEW-Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei ischämischen Herzerkrankungen. In allen Dimensionen (emotional, körperlich, sozial und global) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu Baseline, im Verlauf von 6 (Follow-up 6) und 12 Monaten (Follow-up 12) (siehe Tab. 7).

Ergebnisse

Tabelle 6: Darstellung der SF-36 Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SA) mit Signifikanzniveau und 95%-Konfidenzintervallen (KI) zu Baseline, 6 und 12 Monaten für die beiden Stent-Typ-Gruppen

Mittelwerte	Baseline			Follow-up nach 6 Monaten			Follow-up nach 12 Monaten		
	BMS MW (SA)	DES MW (SA)	p-Wert	BMS (KI)	DES (KI)	p-Wert	BMS (KI)	DES (KI)	p-Wert
Körperliche Summenskala ± SA	38,2 (± 10,3)	38,9 (± 10,6)	0,403	42,7 (41,2, 44,2)	43,4 (42,9, 43,9)	0,370	42,5 (41,1, 44,0)	43,6 (43,2, 44,1)	0,140
Psychische Summenskala ± SA	45,7 (± 12,6)	45,8 (± 12,5)	0,899	47,9 (46,3, 49,4)	49,3 (48,9, 49,8)	0,071	49,2 (47,9, 50,6)	49,5 (49,1, 50,0)	0,722

Tabelle 7: Darstellung der Mittelwerte (MW) in den Dimensionen der MACNEW-Fragebogens mit Standardabweichungen (SA), Signifikanzniveau und 95%-Konfidenzintervallen (KI) zu Baseline, 6 und 12 Monaten für die beiden Stent-Typ-Gruppen

Domänen	Baseline			Follow-up nach 6 Monaten			Follow-up nach 12 Monaten		
	BMS MW (SA)	DES MW (SA)	p-Wert	BMS MW (SA)	DES MW (SA)	p-Wert	BMS MW (SA)	DES MW (SA)	p-Wert
Emotionale Dimension ± SA	4,7 (± 1,3)	4,8 (± 1,3)	0,421	5,2 (5,0, 5,4)	5,4 (5,3, 5,4)	0,094	5,4 (5,2, 5,5)	5,3 (5,3, 5,4)	0,423
körperliche Dimension ± SA	4,6 (± 1,4)	4,7 (± 1,3)	0,293	5,2 (5,0, 5,4)	5,3 (5,3, 5,4)	0,159	5,3 (5,2, 5,5)	5,3 (5,3, 5,4)	0,930
Soziale Dimension ± SA	4,9 (± 1,4)	5,0 (± 1,3)	0,396	5,5 (5,3, 5,7)	5,6 (5,6, 5,7)	0,082	5,6 (5,5, 5,8)	5,6 (5,6, 5,7)	0,854
Globale Dimension ± SA	4,7 (± 1,3)	4,7 (± 1,2)	0,336	5,2 (5,1, 5,4)	5,4 (5,3, 5,4)	0,089	5,4 (5,3, 5,5)	5,3 (5,3, 5,4)	0,717

Innerhalb der jeweiligen Gruppen der Patienten mit DES und BMS stieg die Lebensqualität in allen Domänen zwischen baseline und Follow-up nach 6 Monaten klinisch relevant an, zwischen 6 Monaten und Follow-up nach 12 Monaten jedoch nur noch tendenziell (siehe Abbildungen 5 und 6).

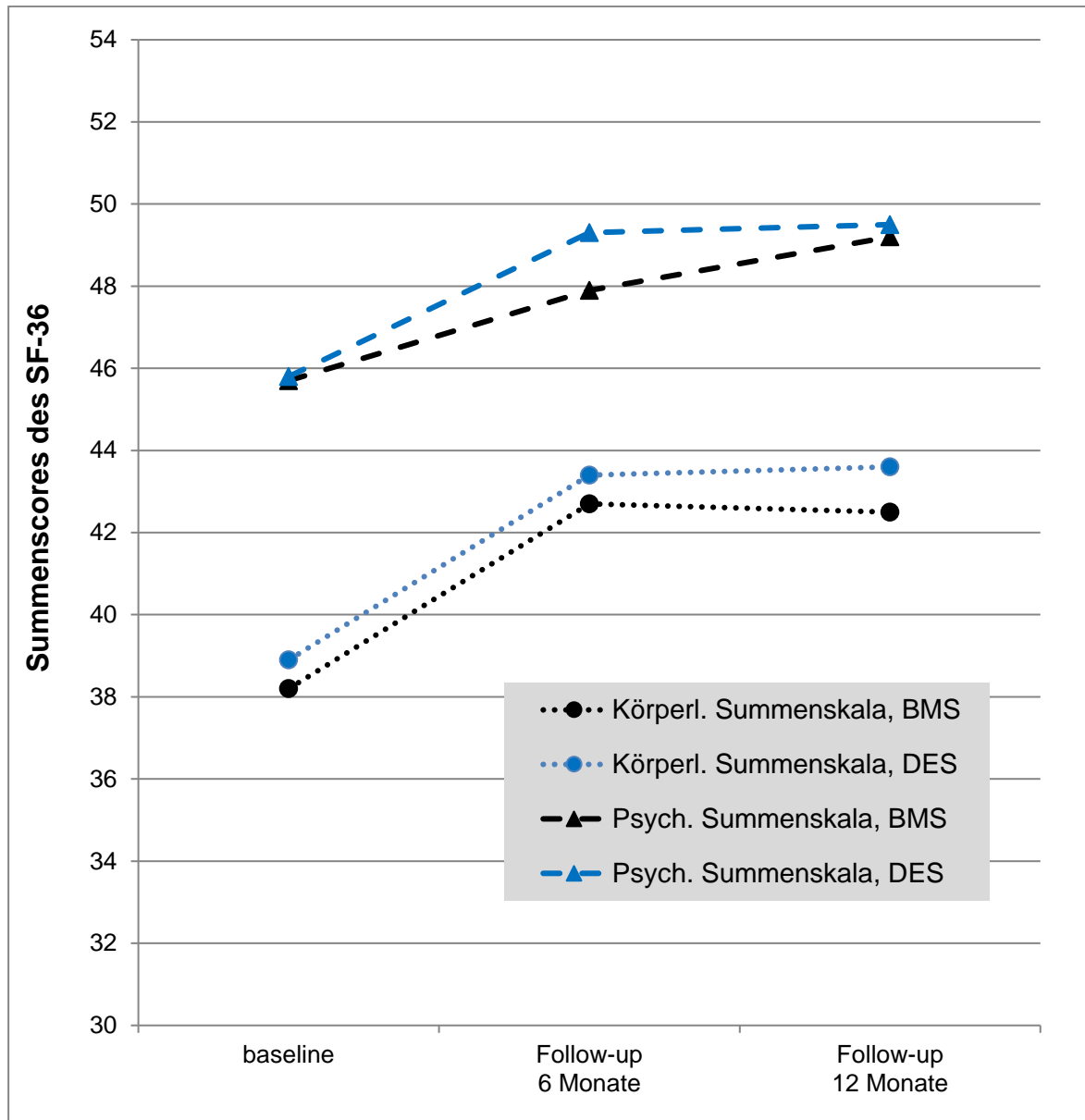


Abbildung 5: Darstellung des Verlaufs der Lebensqualität von baseline bis Follow-up nach 12 Monaten in den beiden Summenscores des SF-36-Fragebogens. Blaue Linien für Patientengruppe mit DES, schwarze Linien für Patienten mit BMS, Datenpunkte sind jeweils die unadjustierten Mittelwerte.

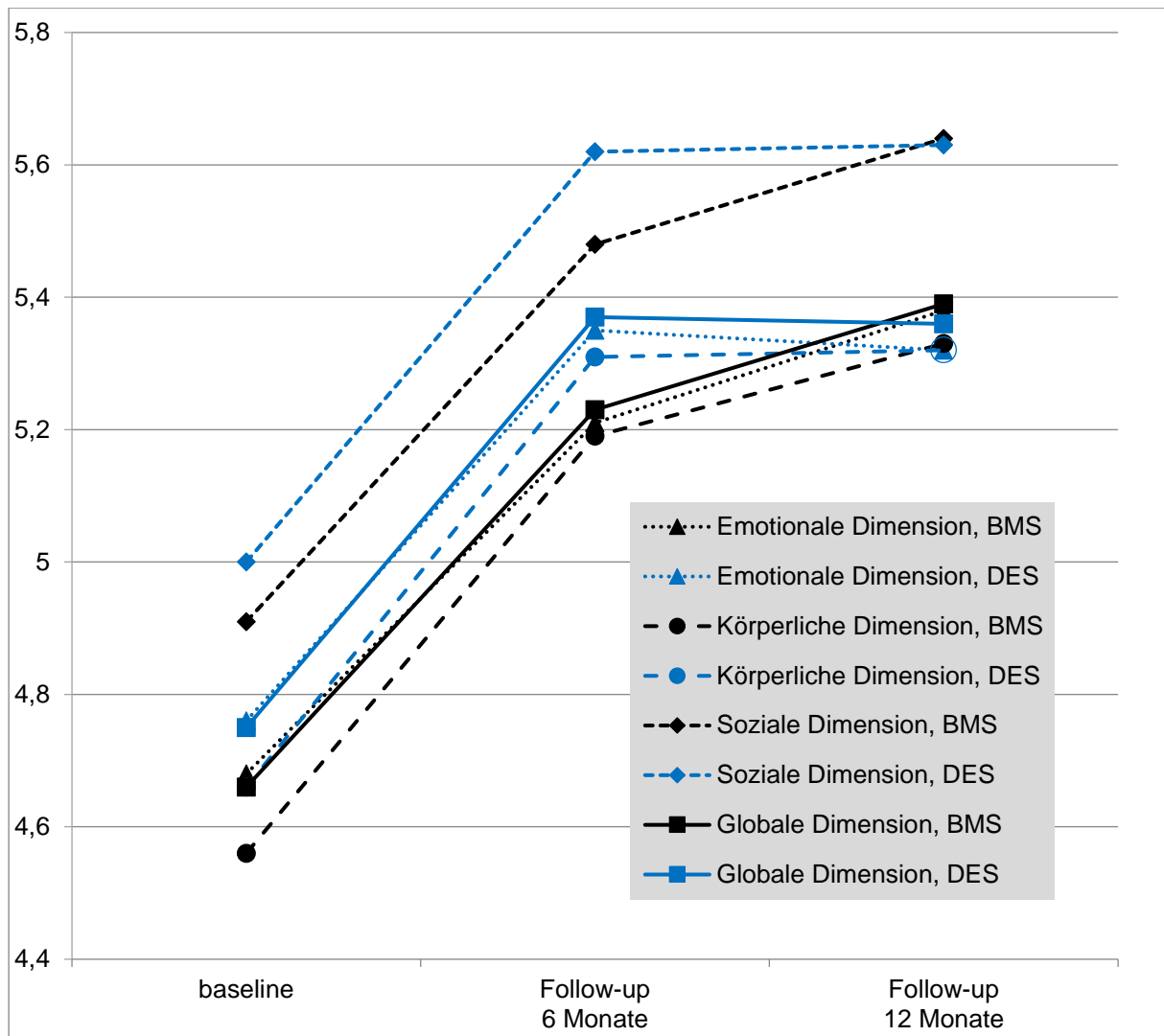


Abbildung 6: Darstellung des Verlaufs der Lebensqualität von baseline bis Follow-up nach 12 Monaten in den Einzeldimensionen und der globalen Dimension des MACNEW-Fragebogens. Blaue Linien für Patientengruppe mit DES, schwarze Linien für Patienten mit BMS, Datenpunkte sind jeweils die unadjustierten Mittelwerte.

4.2.2. Lebensqualitätsunterschiede für soziodemographische und klinische Strata

Neben dem Einfluss der Intervention (BMS oder DES) wurden weitere soziodemografische und klinische Einflussfaktoren auf die Lebensqualität untersucht. Zwischen den vermuteten Einflussfaktoren und den Lebensqualitätsparametern fanden sich signifikante bivariate Zusammenhänge.

Einfluss von Geschlecht und kardiovaskulären Ereignissen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der untersuchten Population weisen Männer in allen LQ-Domänen (sowohl SF-36 als auch MACNEW-Fragebogen) eine signifikant und relevant (im Sinne von „minimal clinically important difference“) bessere Lebensqualität als Frauen auf. Die Signifikanz der Lebensqualitätsunterschiede zwischen den geschlechtsspezifischen Gruppen bleibt auch im Verlauf nach 12 Monaten konsistent (Tab. 8).

Tabelle 8: Darstellung des Einflussfaktors Geschlecht auf die Lebensqualität, Gruppengröße n, Mittelwerte (MW), 95%-Konfidenzintervalle (KI) und Signifikanzniveau zu Follow-up nach 6 Monaten und Follow-up nach 12 Monaten.

Geschlecht	männlich		weiblich		p-Wert
	n	MW (KI)	n	MW (KI)	
Follow-up 6 Monate					
SF-36 körperliche Summenskala	1.706	44,1 (43,6, 44,6)	526	40,9 (39,9, 41,9)	< 0,001
SF-36 psychische Summenskala	1.706	49,7 (49,2, 50,2)	526	47,5 (46,5, 48,5)	< 0,001
MACNEW emotionaler Dimension	1.779	5,4 (5,4, 5,5)	560	5,1 (5,0, 5,2)	< 0,001
MACNEW körperlicher Dimension	1.780	5,3 (5,3, 5,4)	561	5,1 (5,0, 5,2)	< 0,001
MACNEW sozialer Dimension	1.779	5,7 (5,6, 5,7)	560	5,4 (5,3, 5,5)	< 0,001
MACNEW globaler Dimension	1.781	5,4 (5,4, 5,5)	625	5,2 (5,1, 5,3)	< 0,001
Follow-up 12 Monate					
SF-36 körperliche Summenskala	1.945	44,3 (43,8, 44,7)	585	41,1 (40,2, 42,1)	< 0,001
SF-36 psychische Summenskala	1.945	49,9 (49,4, 50,4)	585	48,1 (47,2, 49,0)	< 0,001
MACNEW emotionaler Dimension	2.034	5,4 (5,3, 5,4)	625	5,1 (5,0, 5,2)	< 0,001
MACNEW körperlicher Dimension	2.033	5,4 (5,3, 5,4)	625	5,2 (5,1, 5,2)	< 0,001
MACNEW sozialer Dimension	2.032	5,7 (5,6, 5,7)	624	5,4 (5,3, 5,5)	< 0,001
MACNEW globaler Dimension	3.034	5,4 (5,4, 5,5)	625	5,2 (5,1, 5,3)	< 0,001

Zum Zeitpunkt Follow-up 6 Monate findet sich kein signifikanter Unterschied in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliche und psychische Summenskala) zwischen Patienten mit oder ohne Events (Bypass, Coro, MI, PCI, Apoplex) (Tab. 9), jedoch nach 12 Monaten: Patienten ohne Events hatten eine signifikant bessere, aber klinisch kaum relevant bessere Lebensqualität im SF-36. In der krankheitsspezifischen Skala MACNEW zeigte sich durchweg eine signifikant aber nur gering relevant bessere Lebensqualität der Patienten ohne Events.

Tabelle 9: Darstellung des Einflussfaktors kardiovaskuläre Events während des follow-u-Zeitraums auf die Lebensqualität, Gruppengröße n, Mittelwerte, 95%-Konfidenzintervalle und Signifikanzniveau zu Follow-up 6 Monate und Follow-up 12 Monate.

Events	ja		nein		p-Wert
	n	MW (KI)	n	MW (KI)	
Follow-up 6					
SF-36 körperliche Summenskala	1.047	42,9 (42,2, 43,5)	1.146	43,8 (43,1, 44,4)	0,057
SF-36 psychische Summenskala	1.047	48,9 (48,2, 49,5)	1.146	49,6 (49,0, 50,3)	0,099
MACNEW emotionaler Dimension	1.095	5,3 (5,2, 5,3)	1.201	5,4 (5,3, 5,5)	0,011
MACNEW körperlicher Dimension	1.096	5,2 (5,1, 5,3)	1.202	5,4 (5,3, 5,5)	0,001
MACNEW sozialer Dimension	1.096	5,5 (5,5, 5,6)	1.200	5,7 (5,6, 5,8)	0,004
MACNEW globaler Dimension	1.097	5,3 (5,2, 5,4)	1.202	5,4 (5,4, 5,5)	0,001
Follow-up 12					
SF-36 körperliche Summenskala	1.211	42,8 (42,2, 43,5)	1.281	44,2 (43,6, 44,9)	0,002
SF-36 psychische Summenskala	1.211	49,0 (48,3, 49,6)	1.281	50,1 (49,4, 50,7)	0,015
MACNEW emotionaler Dimension	1.271	5,3 (5,2, 5,3)	1.350	5,4 (5,3, 5,5)	0,002
MACNEW körperlicher Dimension	1.270	5,2 (5,2, 5,6)	1.350	5,4 (5,3, 5,5)	0,015
MACNEW sozialer Dimension	1.270	5,5 (5,5, 5,6)	1.348	5,7 (5,7, 5,8)	0,002
MACNEW globaler Dimension	1.271	5,3 (5,2, 5,3)	1.350	5,4 (5,4, 5,5)	< 0,001

Einflussfaktor Frühberentung

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede der Mittelwerte innerhalb aller Lebensqualitätsparameter hinsichtlich des Einflussfaktors Frühberentung. Frühberentete Patienten haben nach 6 Monaten in beiden Summenskalen des SF-36 und in allen Lebensqualitätsdomänen des MACNEW-Fragebogens eine statistisch signifikant schlechtere Lebensqualität als nicht frühberentete Patienten (z.B. SF-36 körperliche Summenskala 40,8 vs. 44,2, $p < 0,001$; MACNEW globaler Score 5,1 vs. 5,5, $p < 0,001$). Die Signifikanz der Lebensqualitätsunterschiede zwischen den Gruppen mit versus ohne Frühberentung bleibt

auch im Verlauf nach 12 Monaten erhalten (z.B. SF-36 körperliche Summenskala 41,4 vs. 44,2, $p < 0,001$; MACNEW globaler Score 5,1 vs. 5,5, $p < 0,001$).

Einflussfaktor Pflegestufe

Es zeigen sich statistisch signifikante und klinisch erhebliche Unterschiede der Mittelwerte innerhalb aller Lebensqualitätsparameter hinsichtlich des Einflussfaktors Pflegestufe. Patienten mit Pflegestufe haben nach 6 Monaten in allen Lebensqualitätsskalen des SF-36 und in allen Dimensionen des MACNEW-Fragebogens eine statistisch signifikant schlechtere Lebensqualität als Patienten ohne Pflegestufe (z.B. SF-36 körperliche Summenskala 30,8 vs. 44,0, $p < 0,001$; MACNEW globale Dimension 4,0 vs. 5,4, $p < 0,001$). Die Signifikanz der Lebensqualitätsunterschiede zwischen den Gruppen mit vs. ohne Pflegestufe bleibt auch im Verlauf nach 12 Monaten bestehen (z.B. SF-36 körperliche Summenskala 30,7 vs. 44,1, $p < 0,001$; MACNEW globaler Score 4,0 vs. 5,4, $p < 0,001$).

Einflussfaktor Alter und Vor- und Begleiterkrankungen

Ein zusätzliches Lebensjahr hat jeweils einen Verlust an gesundheitsbezogener körperlicher Lebensqualität, entsprechend der Höhe des jeweiligen Regressionskoeffizienten zu Follow-up nach 6 und Follow-up nach 12 Monaten zufolge. Abweichend hiervon ist der Einfluss des Alters auf die psychische Summenskala zu interpretieren: mit zunehmendem Alter steigt die psychische Lebensqualität (Tab. 10).

Tabelle 10: Alter, Vor- und Begleiterkrankungen als Einflussfaktoren auf die Domänen der Lebensqualität des SF 36. Regressionskoeffizienten mit 95%-Konfidenzintervallen bei linearer Regression

	Körperliche Summenskala		Psychische Summenskala	
	RegKoeff (KI)	p-Wert	RegKoeff (KI)	p-Wert
Follow-up 6 Monate				
Alter (n= 2.228)	-0,16 (-0,20, 0,11)	< 0,001	0,10 (0,06, 0,15)	< 0,001
Anzahl Begleiterkrankungen (n= 616)	-2,01 (-2,59, -1,43)	< 0,001	-0,80 (-1,40, -0,21)	0,008
Anzahl Vorerkrankungen (n=1.514)	-2,82 (-3,70, -1,95)	< 0,001	-0,29 (-1,17, 0,60)	0,526
Follow-up 12 Monate				
Alter (n= 2.525)	-0,17 (-0,21, -0,13)	< 0,001	0,10 (0,06, 0,14)	< 0,001
Anzahl Begleiterkrankungen (n= 703)	-2,31 (-2,86, -1,76)	< 0,001	-0,65 (-1,20, -0,09)	0,023
Anzahl Vorerkrankungen (n= 1.709)	-2,36 (-3,20, -1,52)	< 0,001	-0,27 (-1,12, 0,57)	0,527

Einfluss zeigen ebenfalls die Faktoren Anzahl Vorerkrankungen und Anzahl Begleiterkrankungen auf die LQ-Parameter. Eine zunehmende Anzahl der Komorbiditäten und Vorerkrankungen haben jeweils einen Verlust an gesundheitsbezogener körperlicher Lebensqualität, entsprechend der Höhe des jeweiligen Regressionskoeffizienten zu Follow-up nach 6 und Follow-up nach 12 Monaten zuzufolge. Mit zunehmender Anzahl der Komorbiditäten und Vorerkrankungen reduziert sich die Lebensqualität zu beiden Zeitpunkten über alle Dimensionen um die jeweiligen Regressionskoeffizienten bei jeweils hoher Signifikanz.

Einflussfaktor Lebensqualität zu Baseline

Eine höhere körperliche Summenskala (SF-36) zu Beginn der Studie hat im weiteren Verlauf sowohl einen signifikanten positiven Einfluss auf die körperliche Summenskala selbst, als auch auf die psychische Summenskala (jeweils nach 6 und nach 12 Monaten) (Tab. 11).

Tabelle 11: Lebensqualität zu baseline als Einflussfaktor auf die Domänen der Lebensqualität des SF 36. Regressionskoeffizienten mit 95%-Konfidenzintervallen bei linearer Regression

	Körperliche Summenskala		Psychische Summenskala	
	RegKoeff (KI)	p-Wert	RegKoeff (KI)	p-Wert
Follow-up 6 Monate				
Baselinewert körperliche Summenskala (n= 930)	0,64 (0,58, 0,69)	< 0,001	0,18 (0,11, 0,25)	< 0,001
Baselinewert psychische Summenskala (n= 930)	0,20 (0,15, 0,26)	< 0,001	0,50 (0,45, 0,55)	< 0,001
Follow-up 12 Monate				
Baselinewert körperliche Summenskala (n=1.084)	0,60 (0,54, 0,65)	< 0,001	0,19 (0,13, 0,26)	< 0,001
Baselinewert psychische Summenskala (n= 1.084)	0,20 (0,14, 0,25)	< 0,001	0,49 (0,44, 0,54)	< 0,001

Bivariat zeigt sich ein ähnlicher Zusammenhang für eine bereits zu Beginn höhere psychische Summenskala, die dann im Verlauf sowohl die psychische Summenskala selbst, als auch die körperliche Summenskala um den jeweiligen Regressionskoeffizienten erhöht.

Das unterschiedliche/diametrale Verhalten der Einflussvariable Alter auf den körperlichen und auf den psychischen Summenskalen des SF-36 spiegelt sich auch in der Regressionsanalyse der Lebensqualitätsparameter der MACNEW-Dimensionen wider. So wird die emotionale Dimension vom Alter, wenn auch nur minimal, aber positiv beeinflusst, wohingegen die physische Dimension mit einem negativen Regressionskoeffizienten interferiert. Diese Wechselwirkung findet sich dann als logische Konsequenz in einem positiven p-Wert der globalen Dimension wieder (Tab. 12).

Die Ausgangslebensqualität verhält sich in ihrem Einfluss analog zu den bereits beschriebenen SF-36 Skalen. Umso höher die gesundheitsbezogene Ausgangslebensqualität, desto höher auch die krankheitsspezifische Lebensqualität, auch wieder zu beiden Nachbeobachtungszeitpunkten, über alle Dimensionen (Tab. 13).

Ergebnisse

Tabelle 12: Einflussfaktoren Alter, Anzahl Begleiterkrankungen und Anzahl Vorerkrankungen auf die Domänen der Lebensqualität zu Follow-up nach 6 und Follow-up nach 12 Monaten, Regressionskoeffizienten mit 95%-Konfidenzintervallen bei linearer Regression

	Emotionale Dimension		Körperliche Dimension		Soziale Dimension		Globale Dimension	
	RegKoeff (KI)	p-Wert	RegKoeff (KI)	p-Wert	RegKoeff (KI)	p-Wert	RegKoeff (KI)	p-Wert
Follow-up 6 Monate								
Alter(n= 2.335)	0,01(0,00, 0,01)	0,002	-0,01(-0,01, 0,00)	0,034	0,00(-0,01, 0,002)	0,324	0,00(0,00, 0,01)	0,904
Anzahl Begleiterkrankungen (n= 647)	-0,13(-0,19, -0,07)	< 0,001	-0,20(-0,26, -0,14)	< 0,001	-0,20(-0,26, -0,14)	< 0,001	-0,17(-0,23, -0,12)	< 0,001
Anzahl Vorerkrankungen (n= 1.583)	-0,12(-0,21, -0,04)	0,007	-0,22(-0,30, -0,13)	< 0,001	-0,19(-0,27, -0,10)	< 0,001	-0,17(-0,26, -0,09)	< 0,001
Follow-up 12 Monate								
Alter (n= 2.651)	0,02(0,00, 0,01)	0,019	-0,01(-0,01, 0,00)	0,042	0,00(-0,01, 0,01)	0,156	0,00(-0,01, 0,00)	0,837
Anzahl Begleiterkrankungen (n= 742)	-0,15(-0,21, -0,09)	< 0,001	-0,22(-0,27, -0,16)	< 0,001	-0,19(-0,25, -0,14)	< 0,001	-0,18 (-0,24, -0,13)	< 0,001
Anzahl Vorerkrankungen (n= 1.797)	-0,15(-0,24, -0,07)	< 0,001	-0,23(-0,31, -0,14)	< 0,001	-0,21(-0,30, -0,12)	< 0,001	-0,19(-0,27, -0,10)	< 0,001

Tabelle 13: Einflussfaktor Lebensqualität zu Baseline auf die Domänen der Lebensqualität nach zu Follow-up nach 6 und Follow-up nach 12 Monaten, Regressionskoeffizienten mit 95%-Konfidenzintervallen bei linearer Regression

	Emotionale Dimension		Körperliche Dimension		Soziale Dimension		Globale Dimension	
	RegKoeff (KI)	p-Wert	RegKoeff (KI)	p-Wert	RegKoeff (KI)	p-Wert	RegKoeff (KI)	p-Wert
Follow-up 6 Monate								
Baselinewert körperliche Summenskala (n= 959)	0,04(0,04, 0,05)	< 0,001	0,06(0,05, 0,06)	< 0,001	-0,05(0,05-0,06)	< 0,001	0,05(0,04, 0,06)	< 0,001
Baselinewert psychische Summenskala (n= 959)	0,05 (0,05, 0,06)	< 0,001	0,05(0,04, 0,05)	< 0,001	0,05(0,04, 0,05)	< 0,001	0,05(0,04, 0,05)	< 0,001
Follow-up 12 Monate								
Baselinewert körperliche Summenskala (n= 1.122)	0,04(0,04, 0,05)	< 0,001	0,06(0,05, 0,06)	< 0,001	0,05(0,05, 0,06)	< 0,001	0,05(0,04, 0,05)	< 0,001
Baselinewert psychische Summenskala (n= 1.122)	0,05(0,05, 0,06)	< 0,001	0,04(0,04, 0,05)	< 0,001	0,04(0,04, 0,05)	< 0,001	0,05(0,04, 0,05)	< 0,001

4.3. Multivariates Modell

In einem letzten Analyseschritt wurden die Lebensqualitätswerte der Patienten mit BMS und DES aus den Erhebungen 6 und 12 Monate nach Stentimplantation erneut verglichen, jedoch adjustiert um die in den vorherigen Analyseschritten identifizierten Einflussvariablen:

- Geschlecht
- Alter
- kardiale Ereignisse im Beobachtungszeitraum (Events)
- Anzahl der Begleiterkrankungen und
- Anzahl der Vorerkrankungen
- Baseline Lebensqualität.

Da in das adjustierte Modell nur Daten von Patienten mit jeweils vollständigen Angaben zur Lebensqualität und vollständigen Angaben zu den o.g. Einflussvariablen eingingen, reduzierten sich die Anzahlen der Datensätze in der multivariaten Analyse weiter auf 91-128 bei den BMS-Patienten und 839-995 bei den DES-Patienten, je nach betrachteter Skala bzw. Dimension. Da die Anzahl der Patienten, deren Daten für die Adjustierung verwendet wurden, nur etwa ein Viertel der gesamten Anzahl von Studienpatienten beträgt, ist die Korrektur der Mittelwerte durch die Adjustierung nicht auf die Gesamtgruppe der Studienpatienten übertragbar. Zur besseren Interpretierbarkeit der adjustierten Werte wurden daher für die Subgruppe der in das Modell eingeschlossenen Patienten die unadjustierten Mittelwerte berechnet und zusätzlich in den folgenden Tabellen und Grafiken dargestellt (siehe auch Kap. Methoden 3.4.2).

Die adjustierten Mittelwerte der Lebensqualität in den beiden Summenskalen des SF-36 sowie in den Dimensionen des MACNEW-Fragebogens sind in Tabelle 14 dargestellt. Die jeweiligen unadjustierten Mittelwerte für die in das Modell eingeschlossenen Patienten in Tabelle 15. In den Abbildungen 7 und 8 sind zusätzlich die jeweiligen unadjustierten Werte der Gesamtgruppe der Studienpatienten (Daten aus Tabellen 6 und 7) dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 14: Darstellung der Mittelwerte (MW) im SF-36 und im MACNEW-Fragebogen mit Signifikanzniveau, Standardabweichungen (SA) zu baseline und 95%-Konfidenzintervallen (KI) zu Follow-up-Zeitpunkten bei den Patientengruppen mit BMS und DES. Werte sind adjustiert für Geschlecht, Alter, kardiale Ereignisse im Beobachtungszeitraum, Anzahl der Vorerkrankungen, Anzahl der Begleiterkrankungen und Lebensqualität zu baseline.

Mittelwerte	Baseline			Follow-up nach 6 Monaten			Follow-up nach 12 Monaten		
	BMS (± SA)	DES (± SA)	p-Wert	BMS (KI)	DES (KI)	p-Wert	BMS (KI)	DES (KI)	p-Wert
SF-36 Körperliche Summenskala	31,78 (± 2,22)	32,78 (± 2,08)	0,271	40,46 (36,31, 44,61)	42,23 (38,53, 45,92)	0,086	42,46 (38,31, 46,61)	42,99 (39,20, 46,79)	0,568
SF-36 Psychische Summenskala	40,65 (± 2,77)	40,19 (± 2,59)	0,678	48,86 (44,31, 53,41)	52,07 (48,00, 56,14)	0,005	50,85 (46,48, 55,23)	53,21 (49,19, 57,22)	0,018
MACNEW Emotionale Dimension	3,91 (± 0,28)	3,94 (± 0,26)	0,730	5,00 (4,59, 5,41)	5,32 (4,93, 5,68)	0,001	5,33 (4,90, 5,75)	5,49 (5,10, 5,88)	0,072
MACNEW körperliche Dimension	3,74 (± 0,28)	3,77 (± 0,27)	0,803	5,06 (4,63, 5,48)	5,31 (4,92, 5,70)	0,012	5,32 (4,91, 5,74)	5,49 (5,11, 5,87)	0,064
MACNEW Soziale Dimension	4,11 (± 0,28)	4,11 (± 0,26)	0,988	5,04 (4,61, 5,46)	5,36 (4,98, 5,75)	0,001	5,35 (4,93, 5,77)	5,55 (5,16, 5,94)	0,027
MACNEW Globale Dimension	3,88 (± 0,27)	3,89 (± 0,25)	0,860	5,04 (4,65, 5,44)	5,34 (4,98, 5,70)	0,001	5,36 (4,96, 5,75)	5,53 (5,16, 5,90)	0,038

Ergebnisse

Tabelle 15: Darstellung der Mittelwerte (MW) im SF-36 und im MACNEW-Fragebogen mit Signifikanzniveau, Standardabweichungen (SA) zu baseline und 95%-Konfidenzintervallen (KI) zu Follow-up-Zeitpunkten bei der Subgruppe von Patienten mit vollständigen Angaben zur Lebensqualität, deren Daten in das adjustierte Modell eingeschlossen wurden. Dargestellt sind jeweils die unadjustierten Werte der Subgruppen mit BMS und DES zu Baseline und Follow-up 6 und Follow-up 12 Monate.

Mittelwerte	Baseline			Follow-up nach 6 Monaten			Follow-up nach 12 Monaten		
	BMS (SA)	DES (SA)	p-Wert	BMS (KI)	DES (KI)	p-Wert	BMS (KI)	DES (KI)	p-Wert
SF-36 Körperliche Summenskala	38,17 (± 10,29)	38,88 (± 10,57)	0,403	41,43 (39,12, 43,75)	43,66 (42,90, 44,42)	0,072	42,85 (40,86, 44,83)	43,95 (43,25, 44,65)	0,298
SF-36 Psychische Summenskala	45,72 (± 12,62)	45,85 (± 12,48)	0,899	46,64 (44,26, 49,03)	49,29 (48,51, 50,06)	0,037	48,31 (46,24, 50,39)	49,67 (48,93, 50, 41)	0,223
MACNEW Emotionale Dimension	4,68 (± 1,31)	4,76 (± 1,26)	0,421	5,09 (4,82, 5,34)	5,36 (5,28, 5,44)	0,041	5,32 (5,11, 5,54)	5,37 (5,30, 5,45)	0,678
MACNEW körperliche Dimension	4,56 (± 1,38)	4,66 (± 1,29)	0,293	5,08 (4,82, 5,34)	5,32 (5,24, 5,40)	0,068	5,32 (5,11, 5,53)	5,35 (5,28, 5,43)	0,787
MACNEW Soziale Dimension	4,91 (± 1,41)	5,00 (± 1,29)	0,396	5,35 (5,08, 5,62)	5,64 (5,60, 5,72)	0,025	5,61 (5,40, 5,83)	5,67 (5,60, 5,74)	0,614
MACNEW Globale Dimension	4,66 (± 1,30)	4,75 (± 1,22)	0,336	5,12 (4,86, 5,38)	5,38 (5,30, 5,46)	0,038	5,36 (5,15, 5,56)	5,40 (5,33, 5,48)	0,665

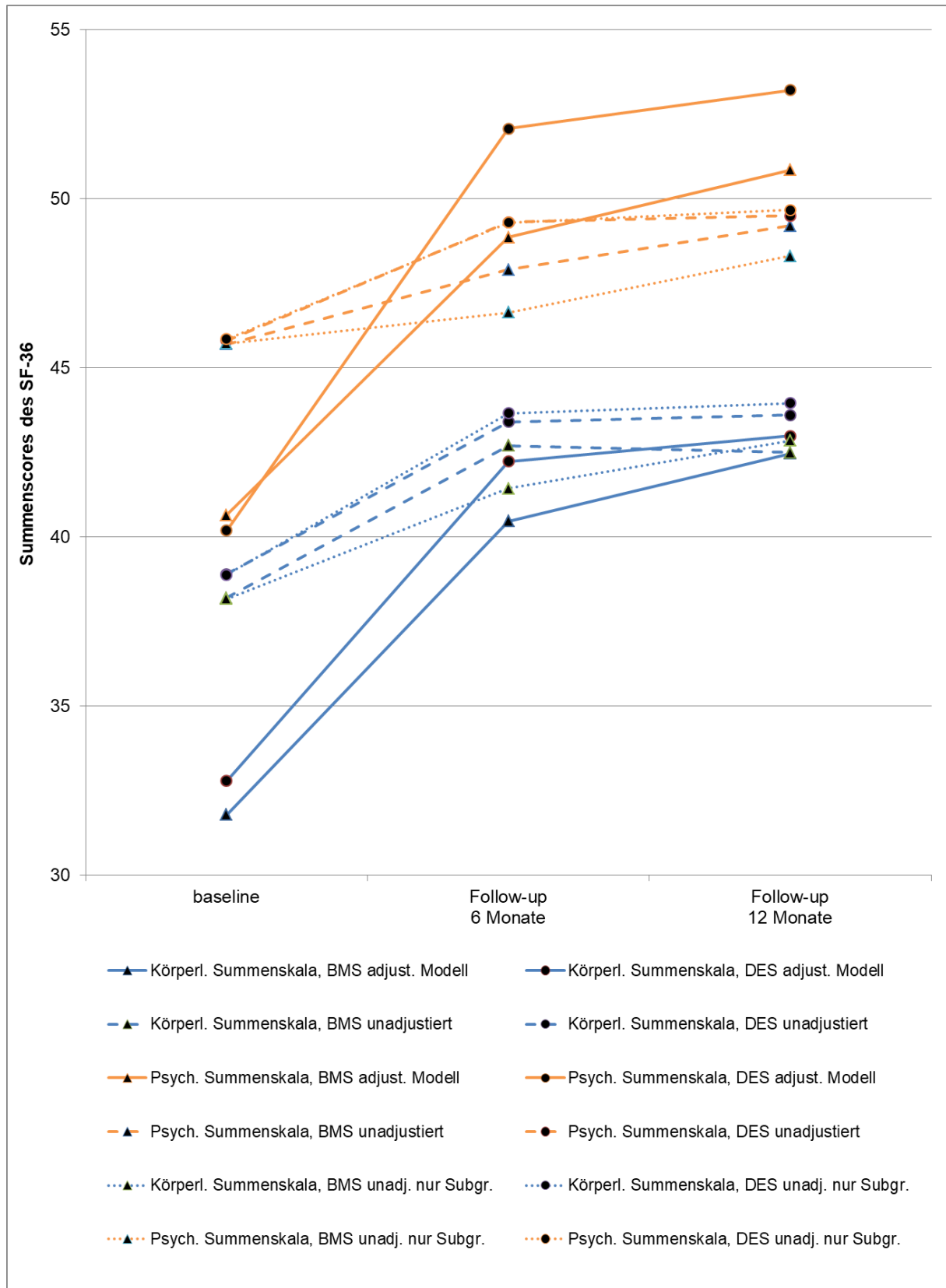


Abbildung 7: Verlauf der Lebensqualitätsqualitätswerte für die Summenskalen des SF-36 für die verschiedenen Auswertungsgruppen und -modelle.

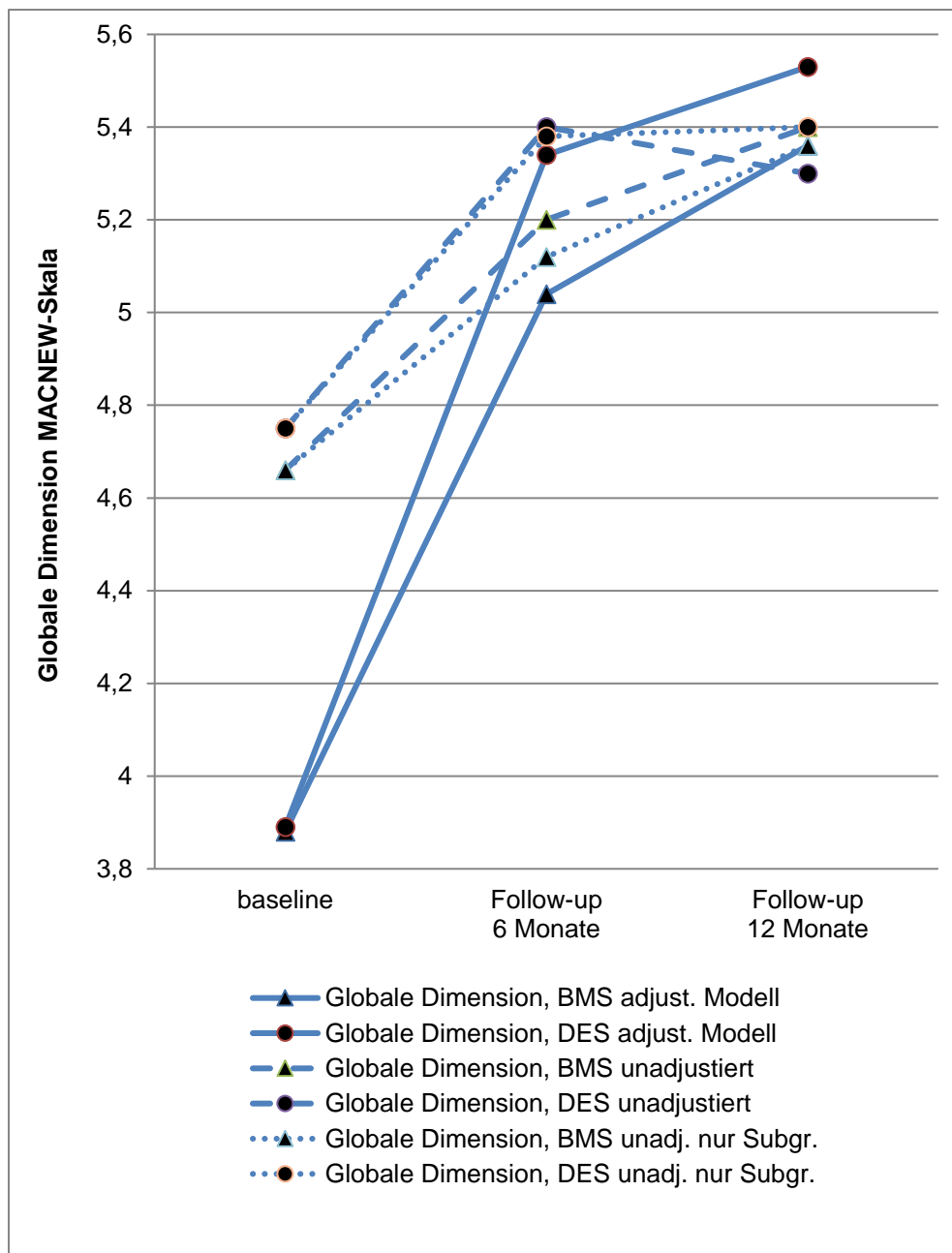


Abbildung 8: Verlauf der Lebensqualitätsqualitätswerte für die globale Dimension des MACNEW-Fragebogens für die verschiedenen Auswertungsgruppen und -modelle. Zur besseren Sichtbarkeit der Unterschiede wurde die Y-Achse gestreckt.

Zu Baseline zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der adjustierten Mittelwerte der betrachteten Lebensqualitätsparameter zwischen beiden Stent-Gruppen, vereinbar mit den unadjustierten Ergebnissen, die im Kapitel 4.3.1 dargestellt sind (in allen Dimensionen und Skalen $p > 0,05$).

Im Follow-up nach 6 Monaten waren die Lebensqualitätsmittelwerte nach Adjustierung auf die o.g. Einflussvariablen in allen Summenskalen bei der DES-Gruppe signifikant höher, was einer insgesamt besseren Lebensqualität der DES-Gruppe nach einem Intervall von 6 Monaten

entspricht. Die körperliche Summenskala des SF-36 zeigt nur eine tendenziell bessere Lebensqualität für die DES-Gruppe.

Nach 12 Monaten unterscheiden sich die Gruppen in selber Weise zu Gunsten der DES in der psychischen Summenskala des SF-36 und den sozialen und globalen Dimensionen des MACNEW-Fragebogens, in den anderen Bereichen (körperliche Summenskala, emotionale und körperliche Dimension) nur tendenziell, im Sinne einer besseren Lebensqualität für die DES-Gruppe.

Die unadjustierten Mittelwerte unterscheiden sich in allen Skalen von den adjustierten Mittelwerten. Ein signifikanter Unterschied zwischen DES-Gruppe (bessere LQ) und BMS-Gruppe ist hier nach 6 Monaten in den Bereichen psychische Summenskala im SF-36, emotionale, soziale und globale Domäne im MACNEW-Fragebogen sichtbar, wenn auch weniger ausgeprägt. Nach 12 Monaten sind die Unterschiede zugunsten der DES-Gruppe in allen Skalen und Dimensionen nur noch tendenziell.

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf sowohl der adjustierten als auch der unadjustierten Lebensqualitätparameter (SF-36 Summenskala und MACNEW global dimension) beider Stentgruppen, so fällt deutlich eine generelle Steigerung der Lebensqualität nach Stentimplantation nach 6 Monaten auf, mit einer Abflachung des Zugewinns an Lebensqualität in den darauffolgenden 6 Monaten, also zum Follow-up nach 12 Monaten.

Der größte Zugewinn an Lebensqualität zeichnet sich jeweils in beiden Stentgruppen in den adjustierten Werten von baseline nach 6 Monaten ab. Die jeweils tendenziell bzw. auch klinisch relevant führende Gruppe hinsichtlich der Lebensqualitätsentwicklung im Verlauf ist konsistent die DES Gruppe.

Die Abbildungen 7 und 8 verdeutlichen in den verschiedenen Domänen bzw. Dimensionen der LQ-Skalen folgende Ergebnisse im Detail:

In der psychischen Domäne des SF-36 stellen sich nach Adjustierung höhere Lebensqualitätswerte in beiden Stentgruppen dar, als ohne Adjustierung. Zudem ist der Unterschied zwischen der DES- und BMS-Gruppe nach Adjustierung größer. Der Verlauf der unadjustierten Mittelwerte in der psychischen Domäne ist bei der Gesamtgruppe der Studienpatienten (gestrichelte Linien) und der Subgruppe der Patienten, deren Datensätze in das multivariate Modell inkludiert wurden (gepunktete Linien) fast identisch. Der deutlichste Zuwachs an Lebensqualität ist für beide Stentgruppen zwischen baseline und Follow-up nach 6 Monaten sichtbar, zum Follow-up nach 12 Monaten nimmt die psychische Lebensqualität nur noch wenig zu. Dieser Verlauf wird durch die Adjustierung stärker sichtbar.

In der körperlichen Domäne des SF-36 sind die adjustierten Mittelwerte bei beiden Stentgruppen niedriger als die unadjustierten Mittelwerte. Es bleibt aber die Entwicklung

analog zur psychischen Domäne durch die Adjustierung erhalten, nämlich ein starker Anstieg der körperlichen Lebensqualität zwischen baseline und Follow-up nach 6 Monaten und ein nur noch geringer Zuwachs zum Follow-up nach 12 Monaten. Die unadjustierten Werte der Subgruppe und die adjustierten Werte liegen zu Follow-up nach 6 Monaten vergleichbar weit auseinander, bei den unadjustierten Werten der Gesamtgruppe unterscheiden sich DES- und BMS-Gruppe geringer voneinander. Zum Follow-up nach 12 Monaten sind in der körperlichen Domäne nur sehr geringe Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen ersichtlich.

Die Adjustierung zeigt im Bereich der psychischen Lebensqualität eine stärkere Überlegenheit der DES-Gruppe gegenüber der BMS-Gruppe sowie höhere Mittelwerte für beide Gruppen zu beiden Follow-up-Zeitpunkten. Im Bereich der körperlichen Lebensqualität zeigen sich nach Adjustierung niedrigere Lebensqualitätswerte, sowie eine Annäherung von DES- und BMS-Gruppe zu Follow-up nach 12 Monaten.

Bei den Lebensqualitätswerten im MACNEW-Fragebogen ergibt sich nach Adjustierung der Mittelwerte (durchgezogene Linien in Abb. 8) für die Patientengruppe mit DES eine größere Überlegenheit hinsichtlich der Lebensqualität gegenüber der BMS-Gruppe als dies bei den unadjustierten Werten der Fall war. Ohne Adjustierung (gestrichelte Linie in Abb. 8) liegen die Lebensqualitätswerte bei der BMS-Gruppe zu 6 und 12 Monaten nach Stentimplantation höher und damit näher an den Werten der DES-Gruppe. Die unadjustierten Mittelwerte bei der Subgruppe von Patienten, deren Datensätze in das adjustierte Modell eingeschlossen wurden, liegen bei DES- und BMS-Patienten ebenfalls näher zusammen als im adjustierten Modell (gepunktete Linie in Abb. 8). Nach 12 Monaten zeigen sich bei den beiden Gruppen sogar fast gleiche Werte. Durch die Adjustierung wird die Überlegenheit der DES-Implantation über BMS hinsichtlich der Lebensqualität deutlicher.

5. DISKUSSION

5.1. Kurzzusammenfassung der Ergebnisse

Die folgenden Ergebnisse basieren auf Daten des Deutschen Drug Eluting Stent-Registers (DES.DE), welches eine vergleichende, multizentrische, prospektive Registerstudie ist, bei der alle zum Untersuchungszeitraum in Deutschland und von der FDA zugelassenen Stents unter Alltagsbedingungen auf ihre Wirksamkeit überprüft wurden. Die Rekrutierung erfolgte in 87 teilnehmenden Zentren ab dem Zeitpunkt der Intention zur Intervention (intention to treat). Neben hauptsächlich klinischen Verlaufsparemtern, wie u.a. Revaskularisationen jeglicher Art und MACE, wurde die Registerstudie um Erhebung lebensqualitätsspezifischer Instrumente erweitert. Mittels zweier Fragebögen wurden die allgemeingesundheitsspezifischen (SF-36) und die krankheitsspezifischen (MACNEW) Lebensqualitätsparameter jeweils zu Baseline, nach 6 und 12 Monaten nach Implantation der jeweiligen Stents erhoben.

Die generische Lebensqualität (in Tabelle 3 als Mittelwert dargestellt) ist bereits zu Beginn der Studie im direkten Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung (ermittelt anhand des SF-36 aus dem Bundesgesundheitsurvey 1998 n=6.964) erheblich eingeschränkt (Morfeld, Bullinger et al. 2005). Dabei zeigen sich relevante Unterschiede im SF 36 (>5 Punkte), sowohl in der körperlichen Summenskala, als auch in der psychischen Summenskala (Ellert and Bellach 1999, Ellert and Kurth 2004). Dadurch wird die schwere der Grunderkrankungen und der bereits bestehenden Komorbiditäten der Gesamtpopulation zu Studienbeginn unterstrichen.

Im Gruppenvergleich allerdings unterscheiden sich die DES und die BMS Gruppen in der nicht-adjustierten Analyse der Ausgangslebensqualität zu baseline und auch im Lebensqualitätsverlauf nach den followup-Zeitpunkten 6 und 12 Monaten nicht voneinander. Auch vor dem Hintergrund der erheblich unterschiedlichen Erkrankungsschwere beider Stentgruppen, ist dieses Ergebnis bemerkenswert, da mit der initial propagierten klinischen Überlegenheit der DES eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität zu erwarten gewesen wäre (Nienaber, Akin et al. 2009).

Nach Stratifizierung der Lebensqualität für vermutete Einflussfaktoren konnten 6 Variablen als relevant für den weiteren Verlauf der allgemeinen und der krankheitsspezifischen Lebensqualitätsparameter ermittelt werden (Alter, Geschlecht, kardiale Ereignisse im Beobachtungszeitraum (Events), Anzahl der Begleiterkrankungen, Anzahl der Vorerkrankungen, Lebensqualität zu baseline).

Mit jedem zusätzlichen Lebensjahr, mit jeder Komorbidität und mit jeder zusätzlichen kardiovaskulären Vorerkrankung geht ein Verlust an gesundheitsbezogener und krankheitsspezifischer Lebensqualität, um den Faktor des Regressionskoeffizienten, einher. Lediglich tendenziell ist der Einfluss der Anzahl der kardiovaskulären Vorerkrankungen auf die psychische Summenskala zu werten. Abweichend hiervon ist der Einfluss des Alters auf die psychische Summenskala des SF-36 zu interpretieren: mit zunehmendem Alter steigt diese an. Tendenziell gilt dies auch für die krankheitsspezifische Lebensqualität im MACNEW-Fragebogen, emotionale Dimension. Wohingegen die physische Dimension mit einem negativen Regressionskoeffizienten belegt ist.

Die geschlechtsspezifische Analyse konnte eine statistisch signifikante und auch, mit einem Delta von 4 Punkten in der Summenskala, eine klinisch relevant bessere Lebensqualität für Männer aufzeigen.

Patienten ohne Events gaben eine signifikant und klinisch relevant bessere Lebensqualität an, jedoch nicht nach Follow-up 6 Monaten. Das könnte mit den erst im weiteren Verlauf nach 6 Monaten entstehenden Restenosen/Events begründet sein.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Baseline verhält sich in den FollowUp Analysen erwartungsgemäß als positiver Prädiktor für eine auch im Verlauf zu beobachtende, gesteigerte Lebensqualität in allen untersuchten Domänen, sowohl innerhalb der eigenen Skalierung des SF-36, als auch übergreifend auf die Domänen der krankheitsspezifischen LQ nach MACNEW.

Adjustiert man den ursprünglichen Gruppenvergleich für diese Einflussfaktoren, kristallisieren sich nun doch die erwarteten Lebensqualitätsunterschiede zugunsten der DES Gruppe heraus: die Lebensqualitätsparameter waren nach 6 Monaten in nahezu allen Summenskalen und Domänen bei der DES-Gruppe signifikant höher. Die körperliche Summenskala des SF-36 zeigte nur einen tendenziellen Unterschied, eine klinische Relevanz hingegen in der psychischen Summenskala des SF-36.

Im 12 Monats Follow-Up unterschieden sich die Gruppen statistisch signifikant in der psychischen Summenskala des SF-36 und in der sozialen und globalen Domäne des MACNEW-Fragebogens zugunsten der DES, in den anderen Skalen und Domänen nur tendenziell. Klinisch relevante Unterschiede sind nach 12 Monaten nicht mehr vorhanden.

Aufgrund der in diesem Analyseschritt deutlich reduzierten Fallzahlen, wurden für o.g. Subgruppe die unadjustierten Mittelwerte berechnet. Die Mittelwerte unterscheiden sich in allen Skalen, die Gruppenunterschiede bleiben konsistent. Somit kann das adjustierte Modell als wirksam angesehen werden. Die Übertragbarkeit der adjustierten Mittelwerte auf die Gesamtgruppe ist jedoch zurückhaltend vorzunehmen.

5.2. Beantwortung der Fragestellungen und Interpretation

Für die ersten beiden Fragestellungen wurde die gesundheitsbezogene und die krankheitsspezifische Lebensqualität der Registerpatienten zu Beginn (baseline) und im zeitlichen Verlauf nach der Stentimplantation (Follow-up 6 und 12) analysiert.

Im Vergleich der unadjustierten Lebensqualitätsparameter, lassen sich weder zu Studienbeginn (baseline) noch nach 6 und 12 Monaten signifikante Unterschiede zwischen beiden Stentgruppen im Bereich der allgemeinen (SF-36) und der krankheitsspezifischen (MACNEW) Lebensqualität finden. Die erste Fragestellung kann somit zunächst widerlegt werden.

Betrachtet man im zeitlichen Verlauf die Mittelwerte aller Dimensionen beider Lebensqualitätsinstrumente unabhängig vom Stent-Typ, ist der relevanteste Anstieg der Lebensqualität von Baseline zu 6 Monaten festzustellen, insbesondere auch mit Annäherung bzw. Erreichen der MCID (minimal clinically important difference). Hierbei gilt für den SF-36 ein Summenskalendelta von ≥ 5 , für den MACNEW-Fragebogen ein Delta von $\geq 0,5$ (Hofer, Benzer et al. 2004, Wyrwich, Tierney et al. 2005).

Die Veränderungen der Lebensqualität im Verlauf von 6 zu 12 Monaten ist nicht mehr klinisch relevant, bei einem SF-36 Summenskalendelta von <5 , bzw. einem MACNEW-Fragebogen Summenskalendelta von $<0,5$. Deutlich wird dies im Verlauf der Lebensqualitätswerte für die Summenskalen des SF-36 mit einer Abflachung der Kurven. Eine weitere Angleichung der SF-36 Summenskalakurve auf das Ausgangsniveau nach zusätzlichen Jahren der Nachbeobachtung, kann nicht gänzlich ausgeschlossen, aber anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden.

Betrachtet man den Verlauf der Lebensqualitätsentwicklung zwischen den BMS- und DES-Gruppen, kommt es in der globalen Dimension des MACNEW-Fragebogens nach initialer Lebensqualitätssteigerung nach 6 Monaten im weiteren Verlauf zu einer Annäherung der Kurven nach 12 Monaten.

Unabhängig vom klinischen Langzeitverlauf und MACE Outcome, wäre es auch hier von Interesse, wie sich der weitere Verlauf nach mehr als 12 Monaten gestalten würde. Käme es zu einer weiteren Kurvenannäherung mit ggfs. Überlappung der beiden DES und BMS Gruppen? Diese Vermutung wird insbesondere bei der Betrachtung der unadjustierten Subgruppenanalyse der globalen Dimension geweckt. Anscheinend bleibt die Lebensqualität aber nach Angleichung der Gruppen im weiteren Langzeitverlauf auf demselben Niveau.

Vor diesem Hintergrund scheint bei Lebensqualitätsanalysen v.a. der Nachbeobachtungszeitraum interessant zu sein. In Anlehnung an die Ergebnisse der EXCEL

Studie, kann also postuliert werden: Ist die potentielle Gefahr der Restenosen nach einem Jahr überwunden (treatment gap), käme es ggfs. auch in unserer Studienpopulation zu einer weiteren Konvergenz der LQ beider Gruppen, womit die angebotenen Therapieoptionen als gleichwertig angesehen werden könnten. Hierzu fehlen allerdings im vorliegenden Datensatz die entsprechenden Werte aus dem DES.DE-Register.

In einer weiteren Fragestellung wurde untersucht, inwieweit sich die Lebensqualität aufgrund der Reduktion kardialer Ereignisse verbessert hat. Als naheliegendes Ergebnis wurde von einem direkten Zusammenhang einer Reduktion der koronaren Restenose mit konsekutiver Reduktion kardialer Ereignisse (Re-Interventionen und Stentthrombosen) bei gleichzeitiger Steigerung der Lebensqualität ausgegangen. Das heißt, mit einer höheren Ergebnisqualität reduziert sich die Rehospitalisierungsrate, was wiederum einem höheren Patientennutzen entspricht und somit eine deutlich bessere Lebensqualität zufolge haben müsste.

Die Lebensqualitätsanalysen für verschiedene Strata können meine Hypothese dahingehend untermauern, dass mit Einsetzen kardiovaskulärer, postinterventioneller Ereignisse/Events wie Bypass, Coro, MI, PCI, Apoplex nach Stentimplantation (MACE), es zu einer statistisch signifikanten, reduzierten Lebensqualität in beiden Lebensqualitätsinstrumenten kommt, mit Ausnahme beider SF-36 Summenskalen nach 6 Monaten. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Eine klinisch relevante Veränderung im Sinne der MCID, also einer Skalendifferenz >5 Punkte im SF36 bzw. >0,5 Punkte im MACNEW-Fragebogen, war allerdings auch nicht nach 12 Monaten bzw. in den anderen Dimensionen nachweisbar, sodass im Falle postinterventioneller kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) lediglich eine Tendenz zur Lebensqualitätsverschlechterung im beobachteten Zeitraum gegeben werden kann, obwohl kardiovaskuläre Ereignisse als primärer klinischer Zielparameter einen deutlich stärkeren Einfluss auf die Lebensqualität erwarten lassen würden.

Abschließend sollte der Frage nachgegangen werden, ob sich weitere Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und sozioökonomische bzw. klinische Faktoren auf die Lebensqualität identifizieren lassen.

Neben Alter und Geschlecht fanden sich als weitere Einflussfaktoren auf die Lebensqualität die Anzahl der Begleiterkrankungen, die Anzahl der Vorerkrankungen, Events, sowie die Ausgangslebensqualität (zu baseline) selbst.

Mit steigendem Alter ist eine Abnahme der Lebensqualität zu erwarten. Die vorliegenden Daten können dem auch mit einem negativen Regressionskoeffizienten entsprechen. Zeigen aber als Ausnahme die bereits erwähnte Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne der psychischen Summenskala.

Eine geschlechtsspezifische Interaktion war anzunehmen, jedoch überrascht bei bekanntem Risikofaktor „männliches Geschlecht“ die konsistent höhere Lebensqualität.

Sozioökonomische Betrachtungen konnten in der vorliegenden Analyse wegen fehlender Daten bzw. zu geringer Fallzahlen (Frühberentung n=274 / Pflegestufe n=40) nicht durchgeführt werden.

Der Einfluss der Lebensqualität zu Baseline auf die Follow-Up Lebensqualität verhielt sich in Anlehnung an die bereits von Mark und Patel postulierten Zusammenhänge eines Effektrauschens. Eine bereits zu Studienbeginn höhere Lebensqualität hat auch unabhängig von der Prozedur eine höhere Lebensqualität im Follow Up zufolge.

Nach Adjustierung der Mittelwerte für o.g. Variablen, unterscheiden sich die Gruppenergebnisse in allen Skalen und Dimensionen, mit einer Überlegenheit für die DES-Gruppe zu beiden Nachbeobachtungszeitpunkten. Der Gruppenunterschied wird durch die Adjustierung deutlicher. Die erste Fragestellung wird dadurch abweichend interpretiert und mit einem neuen Ergebnis beantwortet.

5.3. Limitationen

Als problematisch stellten sich folgende methodischen Konstellationen dar, die erwähnt werden sollten:

Aufgrund des Registrierungsdesigns ergaben sich deutliche Baselineunterschiede, u.a. bezüglich der Gruppengröße von BMS- und DES-Patienten, sowie auch die zu Ungunsten der Frauen verschobene Geschlechterverteilung (70% Männer).

Die unterschiedliche Gruppengröße wird sicherlich auch nach Adjustierung für Einflussfaktoren eine Auswirkung auf die Ergebnisse gehabt haben (hidden bias), zumal die BMS Gruppe in den adjustierten Analysen aufgrund von unvollständigen Datensätzen teilweise auf n<100 reduziert worden ist. Die Übertragbarkeit der Daten auf die Gesamtpopulation ist daher zurückhaltend vorzunehmen. Dennoch sind die Ergebnisse mindestens in ihren Tendenzen aussagefähig und stellen insoweit keine schwerwiegende Limitation dar.

Ähnlich verhält es sich mit dem Einfluss der unterschiedlichen Geschlechterverteilung. Der Einfluss auf die Ergebnisse ist mutmaßlich vorhanden, bereits veröffentlichte geschlechtsadjustierte Lebensqualitätsanalysen können dahingehend bestätigt werden (siehe externe Validität).

In den Kategorien Raucher, Ex-Raucher, Frühberentung und Pflegestufe lagen nur unzureichende Datensätze mit der Deklaration „keine Angabe“ vor. Eine Auswertung oder Interpretation dieser Variablen war aufgrund der eingeschränkten Datenqualität nicht möglich, was wiederum eine nicht seltene Limitation vieler Registerstudien darstellt: Den methodischen Anforderungen randomisierter klinischer Studien (RCT) wird ein Register meist nicht gerecht. Trotz engmaschiger Plausibilitätsprüfungen und einem zeitintensiven Data Monitoring, ergeben sich in der weiteren Planung, Durchführung und Auswertung für Registerstudien komplexere Probleme und Fragestellungen als in RCT's üblich (Wegscheider 2004).

Eine weitere Limitation von Registerstudien ist die nicht-randomisierte Zuordnung der Teilnehmer auf die Gruppen. Durch die fehlende Verblindung ist eine Indikationsverzerrung durch Beeinflussung der Rekrutierung nicht sicher auszuschließen. So wäre es theoretisch möglich gewesen, vor allem älteren Patienten vorzugsweise einen BMS, jüngeren Patienten mit kardialen Vorerkrankungen und Komorbiditäten, eher einen DES zu implantieren. Allerdings sei auch zu erwähnen, dass eine Randomisierung zum damaligen Zeitpunkt nicht ohne Rekrutierungsverluste realisierbar gewesen wäre und bei den Patienten sicherlich keine Akzeptanz gefunden hätte. Letzenendes können durch den Einfluss auf die Sequenzierung, Bias- und Rest-Confounding nicht sicher ausgeschlossen werden.

Das sicherlich primär als nachteilig zu wertende Studiendesign, sollte aber auch bezüglich seiner Vorteile gewürdigt werden. So kann bei fehlender Verblindung eine bessere und repräsentativere Abbildung der tatsächlichen Versorgungsrealität in Deutschland ermöglicht werden, was wiederum eine wichtige Ergänzung zu Ergebnissen klinischer Studien darstellt (Wegscheider 2004).

Wie in der Baseline Darstellung bereits erwähnt, zeigen sich deutliche Unterschiede in der Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung. Wäre das DES-Register eine reine Lebensqualitätsanalyse, wäre auch der direkte Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe wünschenswert gewesen. In Anbetracht der interventionellen Studienbasis wäre dieses Vorgehen aber nicht realisierbar gewesen, da sich die Kontrollgruppe einer Placebo-Koronarintervention hätte unterziehen müssen, was mit einer unverhältnismäßigen periinterventionellen Risikosteigerung verbunden wäre. Diese Limitation beeinflusst meine Ergebnisse nicht, da die Registerziele und auch die Hypothesen meiner Arbeit primär den direkten Vergleich innerhalb der beiden Stent-Typen vorsahen.

Da sich die Nachbeobachtungszeit auf 12 Monate beschränkt, kann die Lebensqualitätsentwicklung im weiteren Verlauf nur geschätzt werden. Es stellt sich die Frage, inwieweit sich die Kurvenverläufe der Lebensqualitätsunterschiede der beiden Gruppen, zum

einen weiter annähern würden, zum anderen, einzeln betrachtet, gegebenenfalls ihr Baseline-Niveau wieder erreichen würden.

Mit der angewendeten Methodik konnten die Hypothesen für den betrachteten Zeitraum zufriedenstellend beantwortet werden, wenn auch zur Analyse lebensqualitätsassoziierter Fragen generell längere Nachbeobachtungszeiten wünschenswert gewesen wären. Das stellt für den abgebildeten Zeitraum keine eigentliche Limitation dar. Die dargestellten Lebensqualitätsunterschiede nach Adjustierung sind für den angegebenen Zeitraum berechnet und auch aussagefähig.

5.4. Übertragbarkeit der Ergebnisse

5.4.1. Vergleich zu anderen Lebensqualitätsstudien

Im Vergleich zu anderen Lebensqualitätsstudien ergaben sich folgende Ähnlichkeiten bzw. Unterschiede:

Die geschlechtsspezifische Analyse konnte eine statistisch signifikante und auch, mit einem Delta von 4 Punkten in der Summenskala, eine klinisch relevant bessere Lebensqualität für Männer aufzeigen, obwohl das männliche Geschlecht als alleinstehender kardiovaskulärer Risikofaktor bekannt ist (Ladwig and Waller 2014). Diese geschlechtsspezifischen Effekte auf die physische und auf die psychischen Dimensionen konnte schon Bullinger et al. 1998 in der Normbevölkerung nachweisen (Bullinger and Kirchberger 1998, Morfeld, Bullinger et al. 2005).

Bestätigt werden diese Ergebnisse durch Tchicaya et al.: Frauen haben auch 5 Jahre nach PCI eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität als Männer. Weiterhin konnte in selber Studie der Einfluss sozioökonomischer Dysbalancen dargestellt werden. Unabhängig vom Geschlecht waren ein niedriges Bildungsniveau und suboptimale Lebensbedingungen mit niedrigerem HRQOL-Werten assoziiert (Tchicaya and Lorentz 2016).

Van Jaarsfeld et al. führen in einer prospektiven Studie diese geschlechtsspezifischen Lebensqualitätsunterschiede in der Lebensqualitätsanalyse nach Herz-Kreislaufkrankung hauptsächlich auf prämorbid Unterschiede in Lebensqualität, Alter, Komorbidität und Schwere der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose zurück. So konnte auch in der multivariaten Analyse festgestellt werden, dass die Unterschiede nicht die Folge einer geschlechtsspezifischen Genesung sind (van Jaarsveld, Sanderman et al. 2002). Nicht zuletzt sind auch reziproke Beziehungen zwischen der körperlichen und psychischen Gesundheit und deren Abhängigkeiten zueinander bekannt (Taft, Karlsson et al. 2001).

5.4.2. Vergleich zu Lebensqualitätsanalysen bei KHK-Patienten / PCI vs. CABG

In den betrachteten Metaanalysen (EXCEL, SYNTAX und tendenziell auch FREEDOM) können PCI und CABG vor dem Hintergrund irreversibler Endpunkte wie Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall, abgesehen von der Revaskularisierungsrate, als prognostisch gleichwertig angesehen werden, so dass für Patienten mit niedriger bis mittlerer anatomischer Komplexität des atherosklerotischen Koronarbefalls bei der Wahl der therapeutischen Prozedur auch ein Münzwurf hätte entscheiden können (Mark and Patel 2017).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die SYNTAX Studie, bei der die LQ anhand des SF-36 bei PCI und CABG Patienten verglichen worden ist. Unabhängig vom Studienarm, waren sowohl CABG als auch DES-PCI über einen Zeitraum von 5 Jahren mit erheblichen und anhaltenden Verbesserungen der Lebensqualität verbunden, mit tendenziell besseren Langzeitergebnissen bei der Anginareduktion in der CABG Gruppe (Abdallah, Wang et al. 2017).

Die EXCEL Studie konnte diese tendenzielle Überlegenheit wiederum nicht bestätigen. Die in der CABG-Gruppe mehrheitlich gesehenen Lebensqualitätseinbußen nach einem Monat, bedingt durch die langsamere Rekonvaleszenz bei großen herzchirurgischen Eingriffen, konnten sich nach einem Jahr durch Schließen der Behandlungslücke (treatment gap) wieder ausgleichen. Ebenso zeigten sich bei EXCEL keine Unterschiede in der LQ in der Subgruppenanalyse (Baron, Chinnakondepalli et al. 2017).

Berücksichtigt man nun die bei einer PCI reduzierte periprozedurale Belastung und den schnelleren Wiedereinstieg in das gewohnte Leben, bei reiner Betrachtung der klinischen Ergebnisse und irreversiblen Endpunkte, würde die Wahl vereinfacht zugunsten einer PCI fallen. Jüngere, risikoärmere Patienten würden aber vielleicht auch bei nachgewiesener Langzeitbeständigkeit gegebenenfalls eher von einer CABG profitieren.

Wie durch Mark und Patel postuliert, ist die in einem Vergleich von 2 Revaskularisierungsstrategien beobachtete Wirkung auf die Lebensqualität eine komplexe Funktion des Anteils der durch die Revaskularisierung selbst (Signal) und der durch andere Quellen bzw. Störgrößen (Rauschen) veränderten Lebensqualität. So kann es durch eine medikamentensensible Angina zu einem falschpositiven und durch nichtkardialen Brustschmerz zu einem falschnegativen Effektrauschen kommen (Mark and Patel 2017).

Beispielhaft sei die in unseren Daten beobachtete Ausgangslebensqualität zu baseline und deren Einfluss auf die FollowUp-LQ erwähnt. Eine bereits zu Beginn höhere allgemeine LQ interferiert mit einer höheren Lebensqualität nach 6 und nach 12 Monaten und stellt bei der Beurteilung der LQ unabhängig von der Prozedur (BMS oder DES) gegebenenfalls ein Effektrauschen dar. Ebenso zeichnet sich auch in unserer Analyse eine Angleichung der

Lebensqualitätskurven nach 12 Monaten ab, nach Überwinden des treatment gap's durch „Aussitzen“ des Intervalls für Stentthrombosen und Revaskularisierungen (Mark and Patel 2017). Im Vergleich mit anderen Lebensqualitätsstudien, kann die unter 5.2 erwähnte „mittelfristige“ Steigerung der Lebensqualität, insbesondere von Baseline zu Follow-up-6 und 12-Monate, anhand aktueller Studiendaten bestätigt werden (Cohen, Van Hout et al. 2011, Baron, Chinnakondepalli et al. 2017).

In die Überlegungen der Wahl der Interventionsart müssen also klinische Ergebnisse wie Gesamtmortalität und MACE einerseits, aber auch die Lebensqualität andererseits einfließen.

5.4.3. Vergleich zu Lebensqualitätsanalysen bei KHK-Patienten / DES vs BMS

Nach dem initialen Siegeszug der DES, insbesondere bedingt durch den kurz- bis mittelfristigen Betrachtungshorizont des klinischen Outcomes, rückten zunehmend Langzeitbeobachtungen und Lebensqualitätsanalysen in den Fokus weiterer Untersuchungen.

Im direkten Vergleich der DES zu BMS konnte dahingehend Ernüchterung geschaffen werden, als das bereits in der Auswertung der randomisierten, kontrollierten ENDEAVOR II Studie im Jahre 2009 nach 4 Jahren Nachbeobachtung keine Unterschiede bei Todesrate, nichttödlichem Myokardinfarkt, Gesamtkosten und im qualitätsbereinigten Überleben zu sehen waren (Endeavor drug-eluting versus Driver bare-metal stents). Die Zielgefäßrevaskularisierungen waren in der DES-Gruppe signifikant geringer ausgefallen. Als Limitation sind die nicht prospektiv erhobenen Daten zur Lebensqualität zu werten, welche erst retrospektiv mittels Sekundärquellen in die Auswertung einfließen konnten (Eisenstein, Wijns et al. 2009).

Auch im Vergleich zweier DES (Endeavor versus Driver) konnten Eisenstein et al. in ihrer klinisch randomisierenden Studie zwar signifikante Unterschiede bezüglich der Zielgefäßrevaskularisationen ermitteln (10.4 vs. 21.5; Differenz: -11.1; 95% Konfidenzintervall: -16.0 to -6.1; $p < 0.001$), unbeeinflusst und ohne Unterschied blieben dabei die qualitätsbereinigten Lebensjahre (QUALYS) in beiden Gruppen (Eisenstein, Wijns et al. 2009).

Die ZEUS Studie verglich ebenfalls DES mit BMS, allerdings vor dem Hintergrund erhöhter Blutungsrisiken. Verglichen mit BMS führte die Implantation eines DES in Kombination mit einer verkürzten DAPT zu einer MACE Risikoreduktion, was wiederum für eine Steigerung der Lebensqualität sprechen könnte, in dieser Studie aber nicht explizit untersucht worden ist. (Valgimigli, Patialiakas et al. 2015).

Die LEADERS-FREE-Studie zeigte eine Überlegenheit von drug coated stents (DCS) gegenüber BMS bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko. Limitierend war der fehlende Vergleich mit einem DES (Urban, Meredith et al. 2015).

Das Autorenkollektiv um Bønaa konnte in der NORSTENT Studie in einer prolongierten Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren keinen Unterschied in der Gesamtsterblichkeit und an nichttödlichem MI zwischen DES und BMS Patienten nachweisen. Die Revaskularisierungsquote war in der DES Gruppe niedriger, die Lebensqualitätsunterschiede waren nach 6 Jahren nicht signifikant (Bønaa, Mannsverk et al. 2016).

In einem 2017 publiziertem Cochrane Review, welches sich ebenfalls dem DES/BMS – Vergleich widmete, konnten 25 randomisierte Studien mit insgesamt 12.503 Patienten/Teilnehmern ausgewertet werden. Auch in den Metaanalysen mit maximaler Nachbeobachtungszeit ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Gesamtsterblichkeit und MACE. Die Rate an SEA (serious adverse event) war zwar in der BMS Gruppe höher, aber zum Großteil durch Zielgefäßrevaskularisierungen hervorgerufen. Keine der Studien beleuchtete die Lebensqualität (Feinberg, Nielsen et al. 2017).

Die Lebensqualitätsunterschiede und die Lebensqualitätsverläufe der erwähnten Studien, bestätigen ausschließlich meine Ergebnisse der nicht-adjustierten Lebensqualitätsanalysen und unterscheiden sich maßgeblich von den Ergebnissen nach Adjustierung für die identifizierten Einflussfaktoren.

Chhatriwalla et al. können in ihrer Verlaufsbeobachtung der Lebensqualität meine Ergebnisse dahingehend untermauern, dass der Einsatz von DES zwar im Vergleich mit BMS behandelten Patienten zu einer kurzfristigen Verbesserung des Gesundheitsstatus nach 6 Monaten führt (gemessen am SF12 und Seattle Angina Questionnaire), sich aber zum 12 Monats Follow-Up hin der BMS Gruppe annähert. (Chhatriwalla, Venkitachalam et al. 2015).

5.5. Ausblick

Mit Weiterentwicklung der Medizintechnik und durch Optimierung der interventionellen Verfahren, kommt es zunehmend zu einer Ergebnisangleichung bezüglich der klinischen Endpunkte, wodurch die in der Vergangenheit eher beiläufig betrachteten Lebensqualitätsanalysen und deren Einflussfaktoren in den Vordergrund rücken.

In zukünftigen, nicht nur kardiovaskulären Forschungsfragen, sollten daher bereits zu Studienbeginn, lebensqualitätsdeterminierende, insbesondere auch sozioökonomische Einflussfaktoren bei der Randomisierung berücksichtigt werden.

Daraus ließen sich dann v.a. zur langfristigen Ergebnisoptimierung patientenindividuelle Interventionsverfahren herleiten, die u.a. auch den individuellen Leidensdruck berücksichtigen. Es muss also der Frage nachgegangen werden, welche weiteren Einflussfaktoren bereits zu Studienbeginn ermittelt werden sollten und wie diese in zukünftigen Lebensqualitätsanalysen die bereinigte Patientennutzenbewertung beeinflussen.

LITERATURVERZEICHNIS

- Abdallah, M. S., K. Wang, E. A. Magnuson, R. L. Osnabrugge, A. P. Kappetein, M. C. Morice, F. A. Mohr, P. W. Serruys, D. J. Cohen and Syntax Trial Investigators (2017). "Quality of Life After Surgery or DES in Patients With 3-Vessel or Left Main Disease." *J Am Coll Cardiol* 69(16): 2039-2050.
- Abdallah, M. S., K. Wang, E. A. Magnuson, J. A. Spertus, M. E. Farkouh, V. Fuster, D. J. Cohen and Freedom Trial Investigators (2013). "Quality of life after PCI vs CABG among patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: a randomized clinical trial." *JAMA* 310(15): 1581-1590.
- Abdel-Wahab, M., C. A. Nienaber, A. E. Mostafa, G. Sabin, U. Tebbe, M. Hochadel, J. Senges, I. Akin, K. H. Kuck, C. Hamm, G. Richardt and r. German Drug-Eluting Stent (2011). "Clinical outcome of percutaneous treatment of in-stent restenosis with drug-eluting stents: results from the first phase of the prospective multicentre German DES.DE registry." *EuroIntervention* 7(2): 201-208.
- Akin, I., A. Bufe, L. Eckardt, H. Reinecke, G. Richardt, K. H. Kuck, J. Senges, S. Schneider, C. A. Nienaber and D. D. S. Group (2010). "Outcomes after differential use of drug-eluting stents in diabetic patients: 1-year results from the DES.DE (Drug-Eluting Stent.DEutschland) registry." *Catheter Cardiovasc Interv* 76(1): 50-57.
- Akin, I., A. Bufe, L. Eckardt, H. Reinecke, J. Senges, G. Richardt, K. H. Kuck, S. Schneider, C. A. Nienaber and D. D. S. Group (2010). "Comparison of outcomes in patients with insulin-dependent versus non-insulin dependent diabetes mellitus receiving drug-eluting stents (from the first phase of the prospective multicenter German DES.DE registry)." *Am J Cardiol* 106(9): 1201-1207.
- Akin, I., A. Bufe, S. Schneider, H. Reinecke, L. Eckardt, G. Richardt, D. Burska, J. Senges, K. H. Kuck and C. A. Nienaber (2010). "Clinical outcomes in diabetic and non-diabetic patients with drug-eluting stents: results from the first phase of the prospective multicenter German DES.DE registry." *Clin Res Cardiol* 99(6): 393-400.
- Akin, I., M. Hochadel, M. Abdel-Wahab, J. Senges, G. Richardt, S. Schneider, U. Tebbe, K. H. Kuck and C. A. Nienaber (2013). "Clinical outcomes of different first- and second-generation drug-eluting stents in routine clinical practice: results from the prospective multicenter German DES.DE registry." *Clin Res Cardiol* 102(5): 371-381.
- Akin, I., M. Hochadel, S. Schneider, M. Abdel-Wahab, R. Zahn, J. Senges, G. Richardt, K. H. Kuck, C. A. Nienaber and D. D. S. group (2013). "Volume-outcomes relationship in the era of modern coronary intervention-results from the prospective multicenter German DES.DE Registry." *Catheter Cardiovasc Interv* 82(6): E788-797.
- Akin, I., C. Naber, G. Sabin, M. Hochadel, J. Senges, K. H. Kuck, C. Nienaber, G. Richardt and R. Tolg (2013). "Outcome of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in unprotected left main versus non-left main native coronary artery disease: results from the prospective multicenter German DES.DE registry." *Clin Res Cardiol* 102(9): 679-686.
- Akin, I., C. A. Nienaber, G. Richardt, R. Tolg, M. Hochadel, S. Schneider, J. Senges, U. Tebbe, U. Zeymer, G. Sabin, K. H. Kuck and M. W. Bergmann (2014). "Risk factors for clinical events at 1-year follow-up after drug-eluting stent implantation: results from the prospective multicenter German DES.DE registry." *Clin Res Cardiol* 103(5): 363-372.
- Akin, I., R. Tolg, M. Hochadel, M. W. Bergmann, A. A. Khattab, S. Schneider, J. Senges, K. H. Kuck, G. Richardt, C. A. Nienaber and D. D. S. Group (2012). "No evidence of "obesity paradox" after treatment with drug-eluting stents in a routine clinical practice: results from the prospective multicenter German DES.DE (German Drug-Eluting Stent) Registry." *JACC Cardiovasc Interv* 5(2): 162-169.

- Akin, I., M. Wiemer, S. Schneider, J. Senges, M. Hochadel, G. Richardt, M. Abdel-Wahab, K. H. Kuck, C. A. Nienaber and D. D. S. Group (2012). "Real-world experience of drug-eluting stents in saphenous vein grafts compared to native coronary arteries: results from the prospective multicenter German DES.DE registry." *Clin Res Cardiol* 101(3): 201-208.
- Alexander, K. P., G. Weisz, K. Prather, S. James, D. B. Mark, K. J. Anstrom, L. Davidson-Ray, A. Witkowski, A. J. Mulkay, A. Osmukhina, R. Farzaneh-Far, O. Ben-Yehuda, G. W. Stone and E. M. Ohman (2016). "Effects of Ranolazine on Angina and Quality of Life After Percutaneous Coronary Intervention With Incomplete Revascularization: Results From the Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization (RIVER-PCI) Trial." *Circulation* 133(1): 39-47.
- Alraies, M. C., F. Darmoch, R. Tummala and R. Waksman (2017). "Diagnosis and management challenges of in-stent restenosis in coronary arteries." *World Journal of Cardiology* 9(8): 640-651.
- Assmann, G., P. Cullen and H. Schulte (2002). "Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study." *Circulation* 105(3): 310-315.
- Badimon, L. and G. Vilahur (2014). "Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture." *J Intern Med* 276(6): 618-632.
- Baron, S. J., K. Chinnakondapalli, E. A. Magnuson, D. E. Kandzari, J. D. Puskas, O. Ben-Yehuda, G. A. van Es, D. P. Taggart, M. C. Morice, N. J. Lembo, W. M. Brown, 3rd, A. Banning, C. A. Simonton, A. P. Kappetein, J. F. Sabik, P. W. Serruys, G. W. Stone, D. J. Cohen and E. Investigators (2017). "Quality-of-Life After Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left-Main Disease: Results From the EXCEL Trial." *J Am Coll Cardiol* 70(25): 3113-3122.
- Bentzon, J. F., F. Otsuka, R. Virmani and E. Falk (2014). "Mechanisms of plaque formation and rupture." *Circ Res* 114(12): 1852-1866.
- Bertrand, M. E., M. L. Simoons, K. A. Fox, L. C. Wallentin, C. W. Hamm, E. McFadden, P. J. De Feyter, G. Specchia, W. Ruzyllo and C. Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of (2002). "Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation." *Eur Heart J* 23(23): 1809-1840.
- Bonaa, K. H., J. Mannsverk, R. Wiseth, L. Aaberge, Y. Myreng, O. Nygard, D. W. Nilsen, N. E. Klow, M. Uchto, T. Trovik, B. Bendz, S. Stavnes, R. Bjornerheim, A. I. Larsen, M. Slette, T. Steigen, O. J. Jakobsen, O. Bleie, E. Fossum, T. A. Hanssen, O. Dahl-Eriksen, I. Njolstad, K. Rasmussen, T. Wilsgaard, J. E. Nordrehaug and N. Investigators (2016). "Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease." *N Engl J Med* 375(13): 1242-1252.
- Brazier, J., J. Connell, D. Papaioannou, C. Mukuria, B. Mulhern, T. Peasgood, M. L. Jones, S. Paisley, A. O'Cathain, M. Barkham, M. Knapp, S. Byford, S. Gilbody and G. Parry (2014). "A systematic review, psychometric analysis and qualitative assessment of generic preference-based measures of health in mental health populations and the estimation of mapping functions from widely used specific measures." *Health Technology Assessment* 18(34): 1.
- Brüggenjürgen, B., D. McBride, C. Bode, C. W. Hamm, K. H. Kuck and S. N. Willich (2007). "Sirolimus-eluting versus bare-metal stents for the reduction of coronary restenosis: 18-month angiographic results from the GERSHWIN Study." *Herz* 32(8): 650-655.
- Brüggenjürgen, B., D. McBride, T. Reinhold and S. N. Willich (2005). *Gesundheitsökonomische Erweiterung des STENT-REGISTERS (Drug-Eluting Stents) – Projektplan (4. Revidierte Version, 13.06.2005)*. Berlin, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité - Universitätsmedizin Berlin.

- Bullinger, M. and I. Kirchberger (1998). Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion. Göttingen Bern Toronto Seattle, Hogrefe Verlag für Psychologie.
- Castelli, W. P. (1984). "Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study." *Am J Med* 76(2A): 4-12.
- Chen, S., Y. Yin and M. W. Krucoff (2012). "Effect of cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator on quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis." *Europace* 14(11): 1602-1607.
- Chhatrwalla, A. K., L. Venkitachalam, K. F. Kennedy, J. M. Stolker, P. G. Jones, D. J. Cohen and J. A. Spertus (2015). "Relationship between stent type and quality of life after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction." *Am Heart J* 170(4): 796-804 e793.
- Cohen, D. J., B. Van Hout, P. W. Serruys, F. W. Mohr, C. Macaya, P. den Heijer, M. M. Vrakking, K. Wang, E. M. Mahoney, S. Audi, K. Leadley, K. D. Dawkins, A. P. Kappetein and Synergy between PCI with Taxus Cardiac Surgery Investigators (2011). "Quality of life after PCI with drug-eluting stents or coronary-artery bypass surgery." *N Engl J Med* 364(11): 1016-1026.
- Cohen, D. J., B. Van Hout, P. W. Serruys, F. W. Mohr, C. Macaya, P. den Heijer, M. M. Vrakking, K. Wang, E. M. Mahoney, S. Audi, K. Leadley, K. D. Dawkins, A. P. Kappetein, P. C. I. w. T. Synergy between and I. Cardiac Surgery (2011). "Quality of life after PCI with drug-eluting stents or coronary-artery bypass surgery." *N Engl J Med* 364(11): 1016-1026.
- Contopoulos-Ioannidis, D. G., A. Karvouni, I. Kouri and J. P. A. Ioannidis (2009). "Reporting and interpretation of SF-36 outcomes in randomised trials: systematic review." *British Medical Journal* 338.
- Corcoran, D., P. Grant and C. Berry (2015). "Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: Risk scores, biomarkers and clinical judgment." *IJC Heart & Vasculature* 8: 131-137.
- Daemen, J., P. Wenaweser, K. Tsuchida, L. Abrecht, S. Vaina, C. Morger, N. Kukreja, P. Juni, G. Sianos, G. Hellige, R. T. van Domburg, O. M. Hess, E. Boersma, B. Meier, S. Windecker and P. W. Serruys (2007). "Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study." *The Lancet* 369(9562): 667-678.
- Dalen, J. E., J. S. Alpert, R. J. Goldberg and R. S. Weinstein (2014). "The epidemic of the 20(th) century: coronary heart disease." *Am J Med* 127(9): 807-812.
- Dempster, M. and M. Donnelly (2000). "Measuring the health related quality of life of people with ischaemic heart disease." *Heart* 83(6): 641-644.
- Eisenberg, M. J. and K. J. Konnyu (2006). "Review of randomized clinical trials of drug-eluting stents for the prevention of in-stent restenosis." *Am J Cardiol* 98(3): 375-382.
- Eisenstein, E. L., W. Wijns, J. Fajadet, L. Mauri, R. Edwards, P. A. Cowper, D. F. Kong and K. J. Anstrom (2009). "Long-term clinical and economic analysis of the Endeavor drug-eluting stent versus the Driver bare-metal stent: 4-year results from the ENDEAVOR II trial (Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Medtronic AVE ABT-578 Eluting Driver Coronary Stent in De Novo Native Coronary Artery Lesions)." *JACC Cardiovasc Interv* 2(12): 1178-1187.
- European Society of Cardiology. "SCORE Risk Charts: The European cardiovascular disease risk assessment model " Retrieved 18.04., 2018, from <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts#>.
- Faller, H., T. Steinbuchel, M. Schowalter, J. A. Spertus, S. Stork and C. E. Angermann (2005). "The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) - A new disease-specific quality of life measure for patients with chronic heart failure psychometric

- evaluation of the German version." *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie* 55(3-4): 200-208.
- Feinberg, J., E. E. Nielsen, J. Greenhalgh, J. Hounsborne, N. J. Sethi, S. Safi, C. Gluud and J. C. Jakobsen (2017). "Drug-eluting stents versus bare-metal stents for acute coronary syndrome." *Cochrane Database Syst Rev* 8: CD012481.
- Ferrans, C. E. (1990). "Quality of life: conceptual issues." *Semin Oncol Nurs* 6(4): 248-254.
- Fukuta, H., T. Goto, K. Wakami and N. Ohte (2016). "Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials." *Eur J Prev Cardiol* 23(1): 78-85.
- Garcia Diez, S. (2015). "Indikatoren zur Lebensqualität. Vorschläge der europäischen Expertengruppe und ausgewählte nationale Initiativen." *WISTA* 6: 11-21.
- Graham, I., D. Atar, K. Borch-Johnsen, G. Boysen, G. Burell, R. Cifkova, J. Dallongeville, G. De Backer, S. Ebrahim, B. Gjelsvik, C. Herrmann-Lingen, A. Hoes, S. Humphries, M. Knäpft, J. Perk, S. G. Priori, K. Pyörälä, Z. Reiner, L. Ruilope, S. Sans-Menéndez, W. Scholte op Reimer, P. Weissberg, D. Wood, J. Yarnell, J. L. Zamorano, E. Walma, T. Fitzgerald, M. T. Cooney, A. Dudina and G. European Society of Cardiology Committee for Practice (2007). "European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts)." *Eur Heart J* 28(19): 2375-2414.
- Groeneveld, P. W., J. J. Suh and M. A. Matta (2007). "The costs and quality-of-life outcomes of drug-eluting coronary stents: a systematic review." *J Interv. Cardiol* 20(1): 1-9.
- Herold, G. (2018). *Herold Innere Medizin 2018*. Köln, Deutschland, Gerd Herold.
- Hofer, S., W. Benzer, D. Brandt, H. Laimer, P. Schmid, A. Bernardo and N. B. Oldridge (2004). "MacNew heart disease questionnaire after myocardial infarction: the German version." *Z Klin Psychol Psychother* 33(4): 270-280.
- Höfer, S., W. Benzer, G. Schussler, N. von Steinbuchel and N. B. Oldridge (2003). "Health-related quality of life in patients with coronary artery disease treated for angina: validity and reliability of German translations of two specific questionnaires." *Qual Life Res* 12(2): 199-212.
- Höfer, S., L. Lim, G. Guyatt and N. Oldridge (2004). "The MacNew Heart Disease health-related quality of life instrument: a summary." *Health Qual Life Outcomes* 2: 3.
- Iakovou, I., T. Schmidt, E. Bonizzoni, L. Ge, G. M. Sangiorgi, G. Stankovic, F. Airoldi, A. Chieffo, M. Montorfano, M. Carlino, I. Micev, N. Corvaja, C. Briguori, U. Gerckens, E. Grube and A. Colombo (2005). "Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents." *JAMA* 293(17): 2126-2130.
- Janssen, V., V. De Gucht, E. Dusseldorp and S. Maes (2013). "Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Eur J Prev Cardiol* 20(4): 620-640.
- Karimi, M. and J. Brazier (2016). "Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference?" *Pharmacoeconomics* 34(7): 645-649.
- Kastrati, A., J. Mehilli, J. Pache, C. Kaiser, M. Valgimigli, H. Kelbak, M. Menichelli, M. Sabate, M. J. Suttrop, D. Baumgart, M. Seyfarth, M. E. Pfisterer and A. Schomig (2007). "Analysis of 14 Trials Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents." *N Engl J Med* 356(10): 1030-1039.
- King, S. B., 3rd, S. C. Smith, Jr., J. W. Hirshfeld, Jr., A. K. Jacobs, D. A. Morrison, D. O. Williams, T. E. Feldman, M. J. Kern, W. W. O'Neill, H. V. Schaff, P. L. Whitlow, Acc/Aha/Scail, C. D. Adams, J. L. Anderson, C. E. Buller, M. A. Creager, S. M. Ettinger, J. L. Halperin, S. A. Hunt, H. M. Krumholz, F. G. Kushner, B. W. Lytle, R. Nishimura, R. L. Page, B. Riegel, L. G. Tarkington and C. W. Yancy (2008). "2007

- focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines." *J Am Coll Cardiol* 51(2): 172-209.
- Kirtane, A. J., A. Gupta, S. Iyengar, J. W. Moses, M. B. Leon, R. Applegate, B. Brodie, E. Hannan, K. Harjai, L. O. Jensen, S. J. Park, R. Perry, M. Racz, F. Saia, J. V. Tu, R. Waksman, A. J. Lansky, R. Mehran and G. W. Stone (2009). "Safety and Efficacy of Drug-Eluting and Bare Metal Stents Comprehensive Meta-Analysis of Randomized Trials and Observational Studies." *Circulation* 119(25): 3198-U3178.
- Kosmala, W. and T. H. Marwick (2014). "Meta-analysis of effects of optimization of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure." *Am J Cardiol* 113(6): 988-994.
- Kuchulakanti, P. K., W. W. Chu, R. Torguson, P. Ohlmann, S. W. Rha, L. C. Clavijo, S. W. Kim, A. Bui, N. Gevorkian, Z. Y. Xue, K. Smith, J. Fournadjieva, W. O. Suddath, L. F. Satler, A. D. Pichard, K. M. Kent and R. Waksman (2006). "Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents." *Circulation* 113(8): 1108-1113.
- Ladwig, K. H. and C. Waller (2014). "[Gender-specific aspects of coronary heart disease]." *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57(9): 1083-1091.
- Lee, W. L., K. Chinna, A. Bulgiba, K. L. Abdullah, I. Z. Abidin and S. Hofer (2016). "Test-retest reliability of HeartQoL and its comparability to the MacNew heart disease health-related quality of life questionnaire." *Quality of Life Research* 25(2): 351-357.
- Leplege, A. and S. Hunt (1997). "The problem of quality of life in medicine." *JAMA* 278(1): 47-50.
- Lim, L. L. Y., L. A. Valenti, J. C. Knapp, A. J. Dobson, R. Plotnikoff, N. Higginbotham and R. F. Heller (1993). "A Self-Administered Quality-of-Life Questionnaire after Acute Myocardial-Infarction." *Journal of Clinical Epidemiology* 46(11): 1249-1256.
- Lukenda, J. and D. Biocina-Lukenda (2009). "[Stent, endovascular prosthesis, net or strut? What would British dentist Charles Stent (1807-1885) have to say on all this?]." *Lijec Vjesn* 131(1-2): 30-33.
- Mark, D. B. and M. R. Patel (2017). "Patient-Reported Outcomes in Revascularization Decisions for Left-Main Disease: Sharing the EXCELlence." *J Am Coll Cardiol* 70(25): 3123-3126.
- Morfeld, M., M. Bullinger, J. Nantke and E. Brahler (2005). "[The version 2.0 of the SF-36 Health Survey: results of a population-representative study]." *Soz Präventivmed* 50(5): 292-300.
- Morfeld, M., I. I. Kirchberger and M. Bullinger. "SF-36 - Fragebogen zum Gesundheitszustand (PSYNDEX Tests Review)", from <https://www.zpid.de/retrieval/PSYNDEXTests.php?id=9003482>.
- Moses, J. W., M. B. Leon, J. J. Popma, P. J. Fitzgerald, D. R. Holmes, C. O'Shaughnessy, R. P. Caputo, D. J. Kereiakes, D. O. Williams, P. S. Teirstein, J. L. Jaeger and R. E. Kuntz (2003). "Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery." *N Engl J Med* 349(14): 1315-1323.
- Nakamura, K., J. H. Keating and E. R. Edelman (2016). "Pathology of Endovascular Stents." *Interv Cardiol Clin* 5(3): 391-403.
- Nef, M. H., M. Abdel-Wahab, S. Achenbach, M. Joner, B. Levenson, J. Mehilli, H. Möllmann, H. Thiele, R. Zahn, T. Zeus and A. Elsässer (2018). "Medikamentenfreisetzende Koronarstents/-scaffolds und medikamentenbeschichtete Ballonkatheter: Positionspapier der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V." *Der Kardiologe* 1: 26- 52.

- Nienaber, C. A., I. Akin, S. Schneider, J. Senges, T. Fetsch, U. Tebbe, S. N. Willich, J. Stumpf, G. V. Sabin, S. Silber, G. Richardt, K. H. Kuck and D. D. S. Group (2009). "Clinical outcomes after sirolimus-eluting, paclitaxel-eluting, and bare metal stents (from the first phase of the prospective multicenter German DES.DE Registry)." *Am J Cardiol* 104(10): 1362-1369.
- Ohman, E. M. (2016). "Chronic Stable Angina." *N Engl J Med* 375(3): 293.
- Palmerini, T., U. Benedetto, G. Biondi-Zoccai, D. Della Riva, L. Bacchi-Reggiani, P. C. Smits, G. J. Vlachojannis, L. O. Jensen, E. H. Christiansen, K. Berencsi, M. Valgimigli, C. Orlandi, M. Petrou, C. Rapezzi and G. W. Stone (2015). "Long-Term Safety of Drug-Eluting and Bare-Metal Stents: Evidence From a Comprehensive Network Meta-Analysis." *J Am Coll Cardiol* 65(23): 2496-2507.
- Palmerini, T., P. Serruys, A. P. Kappetein, P. Genereux, D. Della Riva, L. B. Reggiani, E. Christiansen, N. R. Holm, L. Thuesen, T. Makikallio, M. C. Morice, J. M. Ahn, S. J. Park, H. Thiele, E. Boudriot, M. Sabatino, M. Romanello, G. Biondi-Zoccai, R. Cavalcante, J. F. Sabik and G. W. Stone (2017). "Clinical outcomes with percutaneous coronary revascularization vs coronary artery bypass grafting surgery in patients with unprotected left main coronary artery disease: A meta-analysis of 6 randomized trials and 4,686 patients." *American Heart Journal* 190: 54-63.
- Pezzutto, A., T. Ulrichs and G. R. Burmester, Eds. (2006). *Taschenatlas der Immunologie*. Stuttgart, Thieme.
- Philip, F., S. Stewart and J. A. Southard (2016). "Very Late Stent Thrombosis with Second Generation Drug Eluting Stents Compared to Bare Metal Stents: Network Meta-Analysis of Randomized Primary Percutaneous Coronary Intervention Trials." *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 88(1): 38-48.
- Piepoli, M. F. and A. W. Hoes (2016). "The 2016 ESC European Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: The VI Joint Task Force." *European Heart Journal* 37(24): 1865-1866.
- Prastaro, M., E. Pirozzi, N. Gaibazzi, S. Paolillo, C. Santoro, G. Savarese, M. A. Losi, G. Esposito, P. Perrone Filardi, B. Trimarco and M. Galderisi (2017). "Expert Review on the Prognostic Role of Echocardiography after Acute Myocardial Infarction." *J Am Soc Echocardiogr* 30(5): 431-443 e432.
- Riegel, B., D. K. Moser, D. Glaser, B. Carlson, C. Deaton, R. Armola, K. Sethares, M. Shively, L. Evangelista and N. Albert (2002). "The Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire: sensitivity to differences and responsiveness to intervention intensity in a clinical population." *Nurs Res* 51(4): 209-218.
- Sardar, P., J. Giri, S. Elmariah, S. Chatterjee, D. Kolte, A. Kundu, R. Nairooz, W. S. Aronow, T. Owan, D. Mukherjee, D. N. Feldman and J. D. Abbott (2017). "Meta-Analysis of Drug-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Unprotected Left Main Coronary Narrowing." *Am J Cardiol* 119(11): 1746-1752.
- Serruys, P. W., F. Unger, J. E. Sousa, A. Jatene, H. J. Bonnier, J. P. Schonberger, N. Buller, R. Bonser, M. J. van den Brand, L. A. van Herwerden, M. A. Morel, B. A. van Hout and Arterial Revascularization Therapies Study Group (2001). "Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease." *N Engl J Med* 344(15): 1117-1124.
- Silber, S., P. Albertsson, F. F. Aviles, P. G. Camici, A. Colombo, C. Hamm, E. Jorgensen, J. Marco, J. E. Nordrehaug, W. Ruzyllo, P. Urban, G. W. Stone, W. Wijns and C. Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of (2005). "Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology." *Eur Heart J* 26(8): 804-847.
- Silber, S., M. Borggrefe, M. Böhm, H. Hoffmeister, R. Dietz and G. Heusch (2007). "Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten freisetzenden Koronarstents (DES) [Position paper of the German Society of

- Cardiology regarding Efficacy and Safety of drug-eluting stents (DES)]." *Der Kardiologe* 1: 84-111.
- Siontis, G. C. M., G. G. Stefanini, D. Mavridis, K. C. Siontis, F. Alfonso, M. J. Perez-Vizcayno, R. A. Byrne, A. Kastrati, B. Meier, G. Salanti, P. Juni and S. Windecker (2015). "Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis." *Lancet* 386(9994): 655-664.
- Spertus, J. A., J. A. Winder, T. A. Dewhurst, R. A. Deyo, J. Prodzinski, M. McDonnell and S. D. Fihn (1995). "Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease." *J Am Coll Cardiol* 25(2): 333-341.
- Spitzer, W. O. (1987). "State of Science 1986 - Quality-of-Life and Functional Status as Target Variables for Research." *Journal of Chronic Diseases* 40(6): 465-471.
- Statistisches Bundesamt. (2017). "Todesursachenstatik 2015." Retrieved 18.04., 2018, from <https://www.destatis.de/>.
- Steg, P. G., S. K. James, D. Atar, L. P. Badano, C. Blomstrom-Lundqvist, M. A. Borger, C. Di Mario, K. Dickstein, G. Ducrocq, F. Fernandez-Aviles, A. H. Gershlick, P. Giannuzzi, S. Halvorsen, K. Huber, P. Juni, A. Kastrati, J. Knuuti, M. J. Lenzen, K. W. Mahaffey, M. Valgimigli, A. van 't Hof, P. Widimsky and D. Zahger (2012). "ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of S T segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC)." *Eur Heart J* 33(20): 2569-2619.
- Stevanovic, J., P. Pechlivanoglou, M. A. Kampinga, P. F. M. Krabbe and M. J. Postma (2016). "Multivariate Meta-Analysis of Preference-Based Quality of Life Values in Coronary Heart Disease." *Plos One* 11(3).
- Stimpel, M. (2013). *Arterielle Hypertonie: Differentialdiagnose und -therapie, Steinkopff.*
- Stone, G. W., S. G. Ellis, D. A. Cox, J. Hermiller, C. O'Shaughnessy, J. T. Mann, M. Turco, R. Caputo, P. Bergin, J. Greenberg, J. J. Popma, M. E. Russell and Taxus-IV Investigators (2004). "A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease." *N Engl J Med* 350(3): 221-231.
- Suttorp, N., M. Möckel, B. Siegmund and M. Dietel, Eds. (2017). *Harrisons Innere Medizin* (19. Auflage). Berlin, Deutschland, ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft.
- Taft, C., J. Karlsson and M. Sullivan (2001). "Do SF-36 summary component scores accurately summarize subscale scores?" *Qual.Life Res.* 10(5): 395-404.
- Tchicaya, A. and N. Lorentz (2016). "Socioeconomic inequalities in health-related quality of life between men and women, 5 years after a coronary angiography." *Health Qual Life Outcomes* 14(1): 165.
- Thompson, D. R., C. Jenkinson, A. Roebuck, R. J. P. Lewin, R. M. Boyle and T. Chandola (2002). "Development and validation of a short measure of health status for individuals with acute myocardial infarction: The myocardial infarction dimensional assessment scale (MIDAS)." *Quality of Life Research* 11(6): 535-543.
- Torrance, G. W. (1987). "Utility approach to measuring health-related quality of life." *J Chronic Dis* 40(6): 593-603.
- Tweet, M. S., A. M. Arruda-Olson, N. S. Anavekar and P. A. Pellikka (2015). "Stress echocardiography: what is new and how does it compare with myocardial perfusion imaging and other modalities?" *Curr Cardiol Rep* 17(6): 43.
- Urban, P., I. T. Meredith, A. Abizaid, S. J. Pocock, D. Carrie, C. Naber, J. Lipiecki, G. Richardt, A. Iniguez, P. Brunel, M. Valdes-Chavarrí, P. Garot, S. Talwar, J. Berland, M. Abdellaoui, F. Eberli, K. Oldroyd, R. Zambahari, J. Gregson, S. Greene, H. P. Stoll, M. C. Morice and L. F. Investigators (2015). "Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk." *N Engl J Med* 373(21): 2038-2047.

- Valgimigli, M., A. Patialiakas, A. Thury, E. McFadden, S. Colangelo, G. Campo, M. Tebaldi, I. Ungi, S. Tondi, M. Roffi, A. Menozzi, N. de Cesare, R. Garbo, E. Meliga, L. Testa, H. M. Gabriel, F. Airoldi, M. Ferlini, F. Liistro, A. Dellavalle, P. Vranckx, C. Briguori and Z. Investigators (2015). "Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates." *J Am Coll Cardiol* 65(8): 805-815.
- Van de Werf, F., D. Ardissino, A. Betriu, D. V. Cokkinos, E. Falk, K. A. Fox, D. Julian, M. Lengyel, F. J. Neumann, W. Ruzyllo, C. Thygesen, S. R. Underwood, A. Vahanian, F. W. Verheugt, W. Wijns and C. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of (2003). "Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology." *Eur Heart J* 24(1): 28-66.
- van Jaarsveld, C. H., R. Sanderman, A. V. Ranchor, J. Ormel, D. J. van Veldhuisen and G. I. Kempen (2002). "Gender-specific changes in quality of life following cardiovascular disease: a prospective study." *J Clin Epidemiol* 55(11): 1105-1112.
- Ware, J. E. and C. D. Sherbourne (1992). "The Mos 36-Item Short-Form Health Survey (Sf-36) .1. Conceptual-Framework and Item Selection." *Medical Care* 30(6): 473-483.
- Wegscheider, K. (2004). "[Medical registries. Benefits and limitations]." *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 47(5): 416-421.
- Werdan, K. (2016). "National diseasemanagement guidelines (NVL) for chronic CAD. What is new, what is particularly important?" *Herz* 41(6): 537-560.
- Willich, S. N., B. Brüggjenjürgen, D. McBride, T. Hecke, C. Straub and K.-H. Kuck (2005). "Medikamente-freisetzende versus konventionelle Stent: GERSHWIN-Studie (German Stent Health Outcome and Economics Within Normal Practice) zur Vermeidung von Koronar-Restenosen." *Dtsch Arztebl* 46: 3180-3185.
- Willich, S. N., F. Müller-Riemenschneider, D. McBride, S. Silber, K. H. Kuck, C. A. Nienaber, S. Schneider, J. Senges and B. Brüggjenjürgen (2012). "Health economic evaluation of the use of drug-eluting stents : First results from the Drug-Eluting Stent Registry (DES.de)." *Herz*.
- World Health Organisation (1997). *Programme on mental health: WHOQOL- measuring Quality of Life*. Geneva, World Health Organisation. 2018.
- Wyrwich, K. W., W. M. Tierney, A. N. Babu, K. Kroenke and F. D. Wolinsky (2005). "A comparison of clinically important differences in health-related quality of life for patients with chronic lung disease, asthma, or heart disease." *Health Serv Res* 40(2): 577-591.
- Zhang, X. L., Q. Q. Zhu, J. J. Yang, Y. H. Chen, Y. Li, S. H. Zhu, J. Xie, L. Wang, L. N. Kang and B. Xu (2017). "Percutaneous intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery stenosis: a systematic review and meta-analysis." *Bmc Medicine* 15.
- Zhuang, J., Y. Lu, K. Tang, W. Peng and Y. Xu (2013). "Influence of body mass index on recurrence and quality of life in atrial fibrillation patients after catheter ablation: a meta-analysis and systematic review." *Clin Cardiol* 36(5): 269-275.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Andreas Frahnw, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Lebensqualitätsentwicklung nach Implantation von drug eluting stents im Vergleich zu bare metal stents; eine Analyse des Deutschen Drug Eluting Stent-Registers (DES.DE) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

ANTEILSERKLÄRUNG - EIGENANTEIL AN DER ARBEIT

Die vorliegende Arbeit basiert auf Daten des DES.de Registers. An der Datenerhebung, -bearbeitung und wissenschaftlichen Verwertung waren die drei Einrichtungen Institut für klinisch-kardiovaskuläre Forschung München, Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen und Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité - Universitätsmedizin Berlin mit jeweils vertraglich vereinbarten Aufgabenbereichen beteiligt.

Während die Auswertung und Publikation der klinischen Daten durch das Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen erfolgte, waren die gesundheitsökonomische Auswertung und Auswertung der Lebensqualität Aufgabe des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité.

Im Rahmen sämtlicher Phasen des Projekts war ich als Doktorand beteiligt. Mein Eigenanteil umfasste im Bereich der Datenerhebung und des Datenmanagement die Mitarbeit bei der Dateneingabe der rückläufigen Fragebögen und die Bearbeitung von Queries. Nach Erstellung des Cleanfiles für die Gesamtstudie durch medizinische Dokumentare war mein Eigenanteil die Auswahl der zu analysierenden Teildatensätze, die Entwicklung von Fragestellungen und einer Auswertestrategie zur Lebensqualität der Patienten. Unter Supervision führte ich die Auswertung mit SPSS durch und verfasste die Monografie.

Datum

Unterschrift

LEBENS LAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

DANKSAGUNG

Ich danke
Aylin, Selma und Mona, meinen Eltern,
Dr. rer. medic. Dipl. Stat. Stephanie Roll für die statistische Beratung, sowie
Priv.-Doz. Dr. med. Anne Berghöfer
für die
vorbildliche Betreuung.