

<http://hdl.handle.net/1765/131575>



Thesis summary - English

Thesis samenvatting - Nederlands

Chapter 1 is a general introduction to the subject of matter of this thesis. It described the history of surgical and percutaneous myocardial revascularisation strategies and elaborated on the advancements made in medical, surgical and stenting treatment strategies. Chapter 1 furthermore defined the aims and outline of current thesis.

Chapter 2 focused on the short-term outcomes (30-day follow-up) after CABG or PCI with second-generation everolimus-eluting stents in patients with left main coronary artery disease (LMCAD) from the randomized EXCEL trial. The study described the predictive performance of Society of Thoracic Surgeons (STS) risk models for perioperative mortality, stroke and renal failure for their discriminative ability (according to the C statistic) and calibration (Hosmer-Lemeshow goodness of fit test) among patients with LMCAD that underwent PCI with drug-eluting stents or CABG. Among the selected patients with LMCAD, the STS risk models showed to possess good discrimination for 30-day predicted risk of mortality (PROM) and renal failure for CABG, however lacked accurate predictive ability for PCI. The predictive ability for stroke was reasonably well for both PCI and CABG.

The mid-term outcomes (1 – 3 year) after myocardial revascularisation by PCI or CABG, in patients LMCAD were evaluated in **chapter 3** and **4**. **Chapter 3** investigated the impact of left ventricular ejection fraction (LVEF) on clinical outcomes in patients with LMCAD that underwent CABG or PCI in the EXCEL trial. LVEF was classified according to the definitions of the European Society of Cardiology (LVEF<40%; Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF), LVEF 40-49%; Heart Failure with mid-range Ejection Fraction (HFmrEF) and LVEF>50%; preserved ejection fraction). Overall, patients with HFrEF compared to those with HFmrEF or preserved LVEF experienced an increased risk of all-cause death, stroke or MI, driven by an increased rate of all-cause death at 3-year follow-up. No significant differences in outcomes were identified after PCI and CABG among patients with HFrEF, HFmrEF and preserved LVEF. In **chapter 4** the influence of CABG using single versus bilateral internal thoracic arteries (SITA versus BITA) in patients from the EXCEL trial with LMCAD was determined. No significant differences in short-term (30 day) adverse event rates were identified, including an absence of difference in sternal wound complications between the SITA cohort (2.2%) and BITA cohort (1.8%). At 3 year follow-up, no clinical differences related to death, stroke or myocardial infarction were identified between CABG using SITA versus BITA in patients with LMCAD from the EXCEL trial.

The study in **Chapter 5** set out to review the plethora of published meta-analyses reporting on clinical outcomes after left main revascularisation with PCI versus

CABG. Over the recent decade, fifty-one meta-analyses reporting on the optimal revascularisation strategy in left main disease have been published. Of those, 33 were published in the recent period after the EXCEL and NOBLE publications. Outcomes varied among meta-analyses, related to a (i) randomized versus observational design, or a combination of both, (ii) the methodology and effect-measures used to report treatment-differences, (iii) a variation of sample sizes used, and (iv) the year in which the meta-analysis was published. The study concluded that the number of meta-analyses on PCI versus CABG in patients with LMCAD is disproportionate and urges the need for “quality over quantity”. In order to ensure future high-quality publications, multi-disciplinary collaborations are warranted and individual patient data pooled analyses may determine true treatment-differences with more statistical certainty.

Chapter 6 to chapter 10 described the long-term outcomes, up to 10 years and beyond, after PCI with first-generation paclitaxel-eluting stents versus CABG in patients with *de novo* three-vessel (3VD) and/or LMCAD that were originally randomized in the SYNTAX trial. In **chapter 6** 10-year survival data of the randomized cohort (N=1800; PCI n=903 and CABG n=897) was reported. The rate of completeness of follow-up was over 94%, which was equally distributed among the PCI and CABG cohorts. In the overall cohort (N=1800), no statically significant difference in all-cause death was found between PCI versus CABG at 10-year follow-up. Nonetheless, CABG provided a significant survival benefit over PCI in patients with 3VD and those with more complex CAD, defined by SYNTAX scores ≥ 33 . While in patients with LMCAD, no difference in all-cause death at 10-year follow-up existed between PCI and CABG. **Chapter 7** aimed to determine the overall survival in patients that deemed unsuitable to be randomized for PCI or CABG in the SYNTAX trail and were followed-up in a PCI nested-registry (CABG-ineligible patients) and a CABG nested-registry (PCI-ineligible patients). Patients included in the CABG-registry were considered non-treatable by PCI due to extensive coronary complexity, the patients included in the PCI registry were considered as non-operable due to increased operative risk. Patients in the SYNTAX CABG-registry showed excellent 10-year survival (all-cause death 25.9%); comparable to all-cause death rates in the randomized CABG cohort. However, patients in the PCI-registry showed poor 10-year survival with an all-cause death rate of approximately 51.6%; almost twice as high as the all-cause death rates in the randomized PCI cohort. **Chapter 8**, estimated the impact of performing CABG using multiple arterials grafts (MAG) versus a single arterial graft (SAG) in patients that underwent CABG SYNTAX trial. MAG resulted in significantly lower all-cause death rates at 12.6-year follow-up (both unadjusted and adjusted rates), compared to a SAG CABG strategy. This striking long-term survival benefit of MAG over SAG

in the SYNTAX trial encourages a more extensive use of multiple arterial grafting in current daily practice. In **chapter 9**, the influence of complete versus incomplete revascularisation and the association with any residual coronary lesions (residual SYNTAX score; rSS), on all-cause death at 10-year follow-up was assessed. The study showed that incomplete revascularisation is common after PCI and the extent of incompleteness, defined by rSS, has a significant impact on 10-year all-cause death. Patients with a $rSS \leq 8$ after PCI had a comparable risk of 10-year all-cause death compared with those after CABG, whereas patients with a $rSS > 8$ after PCI experienced a substantially increased risk of 10-year all-cause death. Additionally, the predictive performance of the SYNTAX score II in accurately predicting the risk of all-cause death at 10-years was ascertained in **chapter 10**. The SYNTAX score II incorporates the presence or absence of LMCAD with the anatomical SYNTAX score and important baseline characteristics, such as: age, sex, creatinine clearance, LVEF, chronic obstructive pulmonary disease and peripheral vascular disease, in order to predict the risk of 4-year all-cause death. The study showed that the SYNTAX score II could discriminate for outcome risk beyond 4 years, although all-cause death was similar between PCI and CABG beyond 4-year follow-up.

Finally, in **chapter 11** and **chapter 12** the impact of performing intraoperative quality assessment by using transit-time flow measurement (TTFM) and/or high frequency ultrasound during coronary bypass surgery was appraised. The systematic review and meta-analysis in **chapter 11** evaluated the value of TTFM during CABG by determining (i) the rate of abnormal grafts and graft revisions required when using TTFM and (ii) the impact of TTFM parameters on angiographic and clinical outcomes. In 4.3% of patients undergoing CABG, there was a need to revise grafts after TTFM assessment; however, only 25% of grafts, classified as abnormal based on TTFM values, were revised, suggesting that the use and interpretation of TTFM can be further optimized. The outcomes of the international, multicentre prospective REQUEST study that aimed to determine the number and type of coronary surgical procedure changes that are made based on intraoperative guidance information using the combination of TTFM and HFUS were reported in **chapter 12**. In seven participating REQUEST centers that routinely perform bypass surgery, 25.2% of patients (256/1016) required a surgical change, which was accompanied by low in-hospital mortality and morbidity. Based on the results from the REQUEST study, TTFM and HFUS may improve the quality, safety and efficacy of coronary artery bypass grafting, and could therefore be considered as a routine intraoperative quality control measures during CABG.

Hoofdstuk 1 bevat de algemene introductie van het onderwerp van deze thesis. Het beschrijft de historie en ontstaansgeschiedenis van de coronaire bypass chirurgie (CABG) en de percutane coronaire interventies (PCI) ten behoeve van het revasculariseren van het myocard, waarbij aandacht voor besteed aan de medische, chirurgische en percutane mijlpalen en technologische vooruitgang die geboekt is over de recente decennia. Het doel en de onderzoeksvragen van de huidige thesis worden tevens benoemd in hoofdstuk 1.

Hoofdstuk 2 richt zich op de korte-termijn uitkomsten (30 dagen follow-up) na CABG of PCI met 2^e generatie “drug-eluting stents” in patiënten met een linker coronaire hoofdstam stenose (HSS) welke gerandomiseerd zijn in de EXCEL studie. Het manuscript in hoofdstuk 2 beschrijft het voorspellende vermogen van de “Society of Thoracic Surgeons (STS)” risico modellen met betrekking tot perioperatieve 30-dagen mortaliteit, cerebrovasculair accident (CVA) en nierfalen, middels het toepassen van de “C statistic” (discriminerend vermogen) en de “Hosmer-Lemeshow goodness of fit” test (kalibrerend vermogen). De STS risico modellen werden toegepast bij geselecteerde patiënten met HSS welke gerandomiseerd waren voor PCI versus CABG in de EXCEL studie. Binnen de patiënten die CABG onderging bleken de STS risico modellen een goed discriminerend vermogen te bezitten om 30-dagen mortaliteit en nierfalen accuraat in te schatten, desalniettemin was dit discriminerend vermogen voor de patiënten die PCI onderging niet accuraat te zijn met betrekking tot 30-dagen mortaliteit en nierfalen. De accuraatheid om een CVA te voorspellen bleek redelijk te zijn binnen zowel de PCI als de CABG populatie.

De midden-termijn (1 – 3 jaar) na myocard revascularisatie middels PCI or CABG in geselecteerde patiënten met HSS worden gerapporteerd in **hoofdstuk 3** en **4**. **Hoofdstuk 3** onderzocht de impact van linker ventrikel ejectie fractie (LVEF) op de klinische uitkomsten in patiënten met HSS die PCI of CABG ondergingen in de EXCEL studie. LVEF werd geclassificeerd volgens de definities van de Europese Vereniging voor Cardiologie (LVEF<40% Hart Falen met gereduceerde Ejectie Fractie (HFrEF), LVEF 40-49%; Hart Falen met mid-range Ejectie Fractie (HFmrEF) en LVEF>50%; behouden ejectie fractie). Patiënten met HFrEF vergeleken met die met HFmrEF of behouden LVEF ervaarde een verhoogd risico op het samengesteld eindpunt van overlijden, CVA en/of myocard infarct (MI), gedreven door een verhoogd risico op het individueel eindpunt van 3-jaars mortaliteit. Er werden geen verschillen in klinische uitkomsten gevonden tussen patiënten die PCI of CABG onderging in relatie tot HFrEF, HFmrEF en behouden LVEF. In **hoofdstuk 4** is de invloed van CABG, gebruik makend van één (“SITA/SIMA”) versus bilateraal interna mammaria arteriën (“BITA/BIMA”), in de chirurgische studie populatie met HSS in de EXCEL studie geanalyseerd.

Er werden geen significante verschillen geïdentificeerd in korte-termijn (30-dagen) complicaties waarbij er geen verschil was in sternumwond problematiek tussen het SITA (prevalentie 2.2%) en BITA cohort (prevalentie 1.8%). Na 3 jaar follow-up was er geen verschil in het samengestelde eindpunt van mortaliteit, CVA en/of MI tussen patiënten met HSS die SITA versus BITA coronaire bypass chirurgie ondergingen.

De studie in **hoofdstuk 5** had als doel om de enorme hoeveelheid aan gepubliceerde meta-analyses welke allen over het zelfde onderwerp rapporteren: klinische uitkomsten na PCI versus CABG in patiënten met HSS. Over de afgelopen decennia zijn er 51 meta-analyses gepubliceerd over dit onderwerp. Van deze studies zijn er 33 gepubliceerd in de recente periode na de publicatie van de EXCEL en NOBLE wetenschappelijke studies. Opvallend was dat de uitkomsten die gerapporteerd werden door de 51 meta-analyses verschillen van elkaar, gedreven door (i) een gerandomiseerd versus observationeel studie design, (ii) de methodologie en de effect-maten welke gebruikt werden om behandeling verschillen te objectiveren, (iii) verschillen in steekproefomvang, en (iv) het jaar waarin een meta-analyse werd gepubliceerd. Deze studie concludeerde dat het aantal meta-analyses met een en het zelfde onderwerp, klinische uitkomsten na PCI versus CABG bij patiënten met HSS, disproportioneel is en dat dit vraagt om “kwaliteit over kwantiteit”. Om toekomstige hoge kwaliteit publicaties te kunnen waarborgen kunnen gestructureerde multidisciplinaire samenwerkingen soelaas bieden. Daarnaast kunnen individueel gepoolde patiënt data analyses mogelijk een statistisch nauwkeuriger verschil tussen PCI versus CABG aantonen.

Hoofdstuk 6 tot en met **hoofdstuk 10** beschrijven de lange-termijn uitkomsten (≥ 10 jaar), na PCI met eerste generatie paclitaxel “drug-eluting stents” versus CABG in patiënt met 3-vast coronair lijden (3VD) en/of HSS welke zijn geïnccludeerd en gerandomiseerd in de SYNTAX studie. **Hoofdstuk 6** rapporteert 10-jaar mortaliteit in het gerandomiseerde SYNTAX cohort (N=1800, PCI n=903 en CABG n=897). De volledigheid van follow-up was ruim 94%, welke gelijk verdeeld was over het PCI en CABG cohort. Er bleek geen verschil in overleving op 10 jaar te bestaan tussen PCI en CABG in het cohort van alle 1800 patiënten. Echter, CABG verzorgde een significant overlevingsvoordeel na 10 jaar follow-up in patiënten met 3VD en diegene met een meer complex coronair lijden, gedefinieerd door SYNTAX scores ≥ 33 . Daarentegen werd er geen verschil in overleving op 10 jaar geïdentificeerd in patiënten met HSS die gerandomiseerd waren voor PCI of CABG. **Hoofdstuk 7** streeft naar het bepalen van de overlevingscijfers van patiënten die ongeschikt bleken te zijn om gerandomiseerd te worden voor PCI of CABG in de SYNTAX studie. Deze patiënten werden geïnccludeerd in een “PCI nested-registry”; waarin patiënten werden opgenomen

waarbij het operatief risico van het ondergaan van een CABG disproportioneel hoog werden geacht, en een “CABG-nested registry”; voor patiënten waarbij de complexiteit en uitgebreidheid van het coronair lijden te groot was om adequaat middels PCI te behandelen. Patiënten in het CABG-registry toonde een uitstekende 10-jaars overleving (mortaliteit van 25.9%), te vergelijken met het gerandomiseerde CABG cohort. De 10-jaars mortaliteit van de patiënten in het PCI-registry daarentegen was hoog, waarbij de helft van dit cohort was overleden na 10 jaar follow-up (mortaliteit van 51.6%); bijna twee keer zo hoog in het gerandomiseerde PCI cohort. In **hoofdstuk 8** werd onderzocht wat de impact was van CABG gebruikmakend van meerdere arteriele bypass grafts (MAG) versus het gebruik van een enkele arterie (SAG), in patiënten die CABG ondergingen in de SYNTAX studie. MAG resulteerde in een significant lager mortaliteit cijfer na ruim 12 jaar follow-up (zowel de statisch ongecorrigeerde als gecorrigeerde cijfers), vergeleken met de SAG CABG strategie (gecorrigeerd hazard ratio (HR) 0.58, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) [0.46-0.72], $P=0.001$). Deze opvallende overlevingswinst van MAG versus SAG op lange termijn stimuleert operateurs om vaker en meer gebruik te maken van meerdere arteriele bypass grafts. **Hoofdstuk 9** rapporteert de invloed van complete versus incomplete revascularisatie en beschrijft de associatie van post procedurele aanwezigheid van onbehandelde stenoses (“residual SYNTAX score - rSS”) op 10-mortaliteit. Deze studie toont aan dat incomplete revascularisatie vaker voorkomt na PCI en dat de uitgebreidheid van incomplete revascularisatie een significant negatief invloed heeft op 10-jaars mortaliteit. Patiënten met een $rSS \leq 8$ na PCI vertoonden een vergelijkbaar risico op 10-jaars mortaliteit vergeleken met patiënten die CABG ondergingen. Daarentegen, patiënten met een $rSS > 8$ na PCI hadden een substantieel verhoogd risico om te overlijden na 10-jaar follow-up vergeleken met het CABG cohort. Vervolgens is in **hoofdstuk 10** de voorspellende nauwkeurigheid van de SYNTAX score II bepaald met betrekking tot het accuraat berekenen van het risico op overlijden na 10-jaar follow-up. De SYNTAX score II is een samenstelling van de aan- of afwezigheid van HSS samen met de anatomische SYNTAX score en belangrijke patiënt kenmerken zoals: leeftijd, sex, creatinine klaring, linker ventrikel ejection fractie (LVEF), chronisch obstructief pulmonaal lijden (COPD) en perifeer vaatlijden, ten behoeve van het bepalen van het risico op 4-jaars mortaliteit. Dit onderzoek toont aan dat de SYNTAX score II kan discrimineren in mortaliteit na 4-jaar follow-up, ondanks dat er geen verschil in overleving was tussen PCI en CABG in de SYNTAX studie na deze 4-jaar follow-up.

Ten slotte, in **hoofdstuk 11** en **hoofdstuk 12** is gekeken naar de impact die intra-operatieve diagnostiek, naar de kwaliteit van de gemaakte bypass grafts, middels “transit-time flow measurement (TTFM)” en/of “high frequency ultrasound (HFUS)”

heeft op de klinische uitkomsten na chirurgische bypass chirurgie. Het systematische review onderzoek in **hoofdstuk 11** evalueerde de waarde van TTFM tijdens CABG door verschillende eindpunten te definiëren; (i) het percentage insufficiënte grafts en de mate van revisie van deze grafts wanneer TTFM werd gebruikt tijdens CABG, en (ii) de impact die TTFM heeft op angiografische en klinische uitkomsten na CABG. Bij 4.3% van de patiënten die CABG ondergingen was er een noodzaak tot revisie van de gemaakte grafts op basis van afwijkende TTFM waarden, echter slechts bij een kwart van al deze insufficiënte grafts werd er een chirurgische revisie verricht. Dit suggereert dan het gebruik en de interpretatie, met daarbij de klinische consequenties, van TTFM nog verder geoptimaliseerd zou kunnen worden. De uitkomsten van de internationale, multicenter prospectieve REQUEST studie, welke als doel had om de frequentie en type van operatieve veranderingen gebaseerd op afwijkende TTFM en/of HFUS uitkomsten vast te stellen, worden beschreven in **hoofdstuk 12**. Bij 256 van de 1016 patiënten (25.2%) die CABG ondergingen in zeven participerende REQUEST ziekenhuizen, welke allen dagelijks chirurgische bypass chirurgie verrichtten, was het noodzakelijk om een chirurgische verandering door te voeren op basis van afwijkende TTFM/HFUS uitkomsten. Dit ging gepaard met een lage incidentie van 30-dagen morbiditeit en mortaliteit. Op basis van de uitkomsten van de REQUEST studie kan worden gesuggereerd dat TTFM en HFUS de kwaliteit, veiligheid en effectiviteit van chirurgische bypass chirurgie verbeterd, en daarom zouden deze technieken overwogen moeten worden om gestructureerd te gebruiken tijdens CABG.