

Aus dem Zentrum für Kardiologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Charakteristika und Outcome nach Implantation  
bioresorbierbarer Scaffolds bei Patienten mit NSTEMI nach  
3 Jahren**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Svenja Lara Gönner  
aus Neunkirchen Saar

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 06. Juli 2021

Für meine Familie

# Inhaltsverzeichnis

---

|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| Abkürzungsverzeichnis.....            | IV  |
| Abbildungsverzeichnis.....            | VI  |
| Tabellenverzeichnis.....              | VII |
| 1. Einleitung.....                    | 1   |
| 2. Literaturdiskussion.....           | 3   |
| 2.1 KHK.....                          | 3   |
| 2.1.1 Myokardinfarkt.....             | 6   |
| 2.1.2 Stabile Angina pectoris .....   | 8   |
| 2.1.3 Instabile Angina pectoris ..... | 9   |
| 2.1.4 NSTEMI .....                    | 9   |
| 2.1.5 STEMI .....                     | 10  |
| 2.2 Koronarangiographie.....          | 11  |
| 2.2.1 Stenosemorphologie .....        | 12  |
| 2.2.2 Koronare Versorgungstypen ..... | 13  |
| 2.2.3 Prozedur .....                  | 13  |
| 2.3 Stents.....                       | 14  |
| 2.3.1 BMS .....                       | 16  |
| 2.3.2 DES.....                        | 17  |
| 2.3.3 Scaffolds .....                 | 20  |
| 2.3.3.1 ABSORB BVS .....              | 21  |
| 2.4 Implantationstechnik .....        | 23  |
| 2.5 Aktuelle Datenlage .....          | 24  |
| 3. Material & Methoden.....           | 30  |
| 3.1 Studienziel .....                 | 30  |
| 3.2 Studiendesign .....               | 30  |

|  |    |
|--|----|
| 3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....   | 32 |
| 3.2.2 Endpunkte und Definitionen .....   | 33 |
| 3.3 Stenteigenschaften .....   | 34 |
| 3.4 Quantitative Koronaranalyse (QCA).....   | 35 |
| 3.5 Follow Up .....  | 36 |
| 3.6 Statistik .....  | 38 |
| 4. Ergebnisse.....   | 40 |
| 4.1 Patientencharakteristika .....   | 40 |
| 4.2 Klinische Präsentation.....  | 41 |
| 4.3 Charakteristika der Zielläsionen.....  | 42 |
| 4.4 Prozedurale Charakteristika .....  | 43 |
| 4.5 Vergleich der Implantationstechnik .....   | 44 |
| 4.6 DoCE - geräteorientierter Endpunkt; QCA Analyse.....   | 45 |
| 4.7 ScT - Scaffold-Thrombose; QCA Analyse .....  | 46 |
| 4.8 Follow up.....   | 47 |
| 4.8.1 3 Jahres Follow up.....  | 47 |
| 4.8.2 Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan Meier Kurve .....   | 48 |
| 4.8.3 30 Tage und 1 Jahres Follow up .....   | 51 |
| 5. Diskussion .....  | 52 |
| 5.1 Ergebnisdiskussion .....   | 52 |
| 5.2 Unterschiede zwischen Drug eluting Stent- und Scaffold-Implantation bei Patienten mit stabiler Angina pectoris vs. Patienten mit einem NSTEMI-ACS..... | 54 |
| 5.3 Anatomische und funktionelle Stabilisation von instabilen Plaques .....  | 56 |
| 5.4 Ist eine DES-Implantation besser als ein bioresorbierbarer Stent bei NSTEMI-ACS Patienten?.....  | 57 |
| 5.5 In welchen Fällen ist eine Absorb-Implantation geeignet? .....   | 59 |
| 5.6 Die Anwendung der optimalen Implantationstechnik.....  | 59 |
| 5.7 Klinische Nachweise eines BRS bei NSTEMI-ACS.....  | 61 |

|  |       |
|--|-------|
| 5.8 Generelles Outcome, Sicherheit und Durchführbarkeit der Scaffold-Implantation bei NSTEMI-ACS Patienten ..... | 63    |
| 5.9 Limitationen.....  | 64    |
| 6. Zusammenfassung .....   | 66    |
| 7. Literaturverzeichnis.....   | VIII  |
| 8. Anhang .....  | XVII  |
| Danksagung .....   | XXII  |
| Lebenslauf.....  | XXIII |

# Abkürzungsverzeichnis

---

|           |  |
|-----------|--|
| ACS       | acute coronary syndrome / akutes Koronarsyndrom                              |
| ACC / AHA | American College of Cardiology / American Heart Association                  |
| AP        | Angina pectoris  |
| BMS       | bare-metal stent / Bare metal Stent  |
| BRS       | bioresorbable scaffold / bioresorbierbarer Scaffold                          |
| CCS       | Canadian Cardiovascular Society  |
| CI        | confidence interval / Konfidenzintervall                                     |
| CT        | Computertomographie  |
| CTO       | chronic total occlusion / chronischer Koronararterienverschluss              |
| CVRF      | cardiovascular risk factor / kardiovaskuläre Risikofaktoren                  |
| DES       | drug-eluting stent / Drug eluting Stent /<br>Medikamentenfreisetzender Stent |
| DoCE      | device-oriented composite endpoint / geräteorientierter Endpunkt             |
| FDA       | Food and Drug Administration   |
| FU        | Follow up  |
| GFR       | glomerular filtration rate / glomeruläre Filtrationsrate                     |
| HR        | hazard ratio / Hazard Ratio  |
| IVUS      | intravascular ultrasound / intravaskulärer Ultraschall                       |
| ISR       | in-stent restenosis / In-Stent-Restenose                                     |
| KHK       | koronare Herzkrankheit   |
| LAD       | left anterior descending coronary artery                                     |
| LCA       | left coronary artery   |
| LCX       | left circumflex coronary artery  |
| LDL       | low density lipoprotein / Lipoprotein niedriger Dichte                       |
| LVEF      | left ventricular ejection fraction / linksventrikuläre Auswurfleistung       |

|          |   |
|----------|---|
| MACE     | major adverse cardiac event / schwere kardiale Komplikation                                     |
| MLD      | minimal lumen diameter / minimaler Lumendurchmesser   |
| MRT      | Magnetresonanztomographie   |
| NSTE-ACS | non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome / akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung |
| NSTEMI   | non-ST-segment-elevation myocardial infarction / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt                |
| OCT      | optical coherence tomography / optische Kohärenztomographie                                     |
| PCI      | percutaneous coronary intervention / perkutane koronare Intervention                            |
| PES      | paclitaxel-eluting stent / Paclitaxel freisetzender Stent                                       |
| PLLA     | poly-L-lactic acid / Poly-L-Milchsäure  |
| POBA     | plain old ballon angioplasty / alleinige Ballonangioplastie                                     |
| QCA      | quantitative coronary analysis / quantitative Koronaranalyse                                    |
| RCA      | right coronary artery   |
| RCX      | ramus circumflexus  |
| RIVA     | ramus interventricularis anterior   |
| RVD      | reference vessel diameter / Referenzgefäßdurchmesser  |
| ScR      | scaffold restenosis / Scaffold-Restenose  |
| ScT      | scaffold thrombosis / Scaffold-Thrombose  |
| SES      | sirolimus-eluting stent / Sirolimus freisetzender Stent   |
| STEMI    | ST-segment-elevation myocardial infarction / ST-Streckenhebungsinfarkt                          |
| TIA      | transitory ischemic attack / transitorisch ischämische Attacke                                  |
| TLF      | target lesion failure / Versagen der Zielläsion   |
| TLR      | target lesion revascularization / Revaskularisation der Zielläsion                              |
| TVR      | target vessel revascularization / Revaskularisation des Zielgefäßes                             |



# Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 1: Diagramm über Lebenszeitprävalenz (%) ischämischer Herzkrankheiten nach Geschlecht und Sozialstatus 2013

Abbildung 2: Einschätzung des Stenosegrades bei konzentrischer Stenose

Abbildung 3: Kaplan Meier Kurve DoCE

Abbildung 4: Kaplan Meier Kurve ScT

Abbildung 5: Kaplan Meier Kurve TLR

Abbildung 6: Unterschiede in der Gefäßheilung zwischen DES und bioresorbierbaren Gerüsten

Abbildung 7: Aufnahmedaten zu Studienbeginn Teil 1

Abbildung 8: Aufnahmedaten zu Studienbeginn Teil 2

Abbildung 9: Follow up Daten Teil 1

Abbildung 10: Follow up Daten Teil 2

# Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 1: Braunwald-Klassifikation der instabilen Angina pectoris

Tabelle 2: Stenosemorphologie modifiziert nach der AHA/ACC

Tabelle 3: Bioresorbierbare Scaffolds in der Entwicklung

Tabelle 4: Die wichtigsten Aufnahmedaten zu Studienbeginn

Tabelle 5: Die wichtigsten Follow up Daten

Tabelle 6: Patientencharakteristika

Tabelle 7: Klinische Präsentation

Tabelle 8: Charakteristika der Läsionen

Tabelle 9: Prozedurale Charakteristika

Tabelle 10: Hazard Ratio: Vergleich Implantationstechnik

Tabelle 11: Geräteorientierter Endpunkt (DoCE): eine QCA - Analyse

Tabelle 12: Scaffold-Thrombosen (ScT): eine QCA - Analyse

Tabelle 13: 3 Jahres Follow up: Inzidenz mittels Kaplan Meier Schätzung

Tabelle 14: Logrank Test

Tabelle 15: 30 Tage Follow up: Inzidenz mittels Kaplan Meier Schätzung

Tabelle 16: 1 Jahres Follow up: Inzidenz mittels Kaplan Meier Schätzung

Tabelle 17: Follow up Verteilung auf die einzelnen Studiengruppen

# 1. Einleitung

---

Robert Bosch sagte 1940 in seiner Rede bei der Eröffnung des Robert-Bosch-Krankenhauses: „Immer soll nach Verbesserung des bestehenden Zustands gestrebt werden. Keiner soll mit dem Erreichten sich zufriedengeben, sondern stets danach trachten, seine Sache noch besser zu machen.“ (1) Dieser Leitspruch ist auch in der Medizin von großer Bedeutung. Würde die Forschung nicht kontinuierlich weiter vorangetrieben werden, käme es zum Stillstand und vieles was schon erreicht wurde, wäre niemals möglich gewesen.

Auch in der Entwicklung der „Stentgeschichte“ kann man diesen Prozess verfolgen. Mediziner und Wissenschaftler haben sich nicht mit dem Bestehenden zufriedengegeben und so wurden seit der ersten Ballonangioplastie im Jahr 1977, von Dr. Grüntzig wurden große Fortschritte in der interventionellen Kardiologie erzielt. Mittlerweile sind die Drug eluting Stents (DES) die am häufigsten eingesetzten Stents. Sie sind sehr solide, erzielen gute Ergebnisse und bringen wenige Komplikationen mit sich. Trotzdem reicht es nicht aus, sich auf diesem Stand der Entwicklung auszuruhen, sondern stets danach zu streben, Bestehendes weiter zu verbessern. So kam es zur Entwicklung der bioresorbierbaren Stents. Ziel dieser Weiterentwicklung war es, bestehende Nachteile des DES zu überwinden und weitere Fortschritte in der interventionellen Kardiologie zu erzielen. Durch die DES und dem damit verbundenen Vorhandensein von Metall in den Gefäßen, kann es zu chronischen Entzündungen, Neoatherosklerosen und Stentfrakturen kommen. Außerdem führt ein permanentes Metallimplantat zur Hemmung der regulären Vasomotion, einer Verhinderung der Autoregulation und des koronaren Remodelings. (2) Diese Faktoren tragen zu unerwünschten Ereignissen bei und können somit Ansatzpunkte für weitere Optimierungen in der Stententwicklung liefern.

Durch eine Resorption des Stentgerüsts, könnten die Nachteile des DES überwunden werden. Daher kam es zur Entwicklung bioresorbierbarer Scaffolds, unter anderem des Absorbs. Diese Weiterentwicklung sollte dazu beitragen, dass eine normale Gefäßreaktivität wiederhergestellt, ein positives Remodeling ermöglicht und der Stimulus für chronische Entzündungen verringert werden kann. Außerdem könnte sich ein Vorteil in späteren perkutanen oder chirurgischen

Interventionen durch das Auflösen des Stentgerüsts ergeben, da durch das Fehlen von Metall eine weitere Behandlung erleichtert werden würde.

Auch eine spätere Bildgebung könnte durch eine Verringerung von Artefakten erleichtert werden. (3, 4)

Da die Sicherheit und Anwendbarkeit dieser Stents bei Patienten mit einer stabilen Koronaren Herzkrankheit (KHK) oder einem Infarkt in vielen vorangegangenen Studien schon nachgewiesen wurde (5-10), haben wir uns mit einem kleinen, aber wichtigen Bereich innerhalb dieser Infarktpopulation beschäftigt. Nachdem Studien zum Thema „Sicherheit bei STEMI Patienten“ designt wurden (11), mussten ebenfalls Studien zum Thema „Sicherheit bei NSTEMI-ACS Patienten“ durchgeführt werden. Hierzu gab es bisher keinerlei Daten, obwohl bekannt war, dass sich die pathophysiologischen Vorgänge, die zu einer Plaquestabilisierung führen, sowie die morphologischen Muster der Erkrankungen, voneinander unterscheiden. (12) Man erhoffte sich, dass der Absorb vor allem bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung große Vorteile bringen kann.

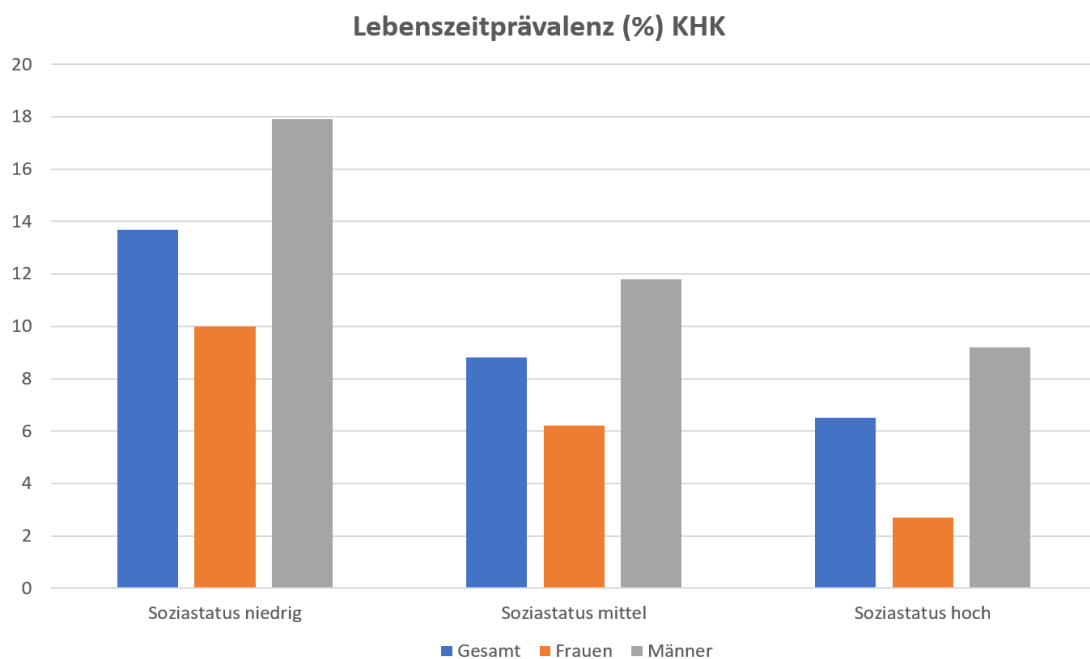
Daher war das Ziel dieser Studie, das Outcome nach Implantation bioresorbierbarer Scaffolds bei Patienten mit einem NSTEMI-ACS nach 3 Jahren zu beleuchten und somit eine Nichtunterlegenheit gegenüber Patienten mit einer stabilen Angina pectoris zu belegen. Des Weiteren sollte bewiesen werden, dass es sicher ist, einen Absorb bei dieser Population zu implantieren.

## 2. Literaturdiskussion

---

### 2.1 KHK

Ein wichtiges Thema im deutschen Gesundheitswesen ist die koronare Herzerkrankung. Sie ist die häufigste Todesursache in Industrieländern. In Deutschland sind 14 % der Todesfälle kardiovaskulär bedingt (13), die Lebenszeitprävalenz beträgt 9,3 % bei den 40- bis 79-Jährigen. (14) 2017 starben rund 1,8 Millionen Menschen innerhalb Europas aufgrund einer ischämischen Herzerkrankung, somit ist jeder 5. Todesfall auf eine KHK zurückzuführen. (15) Weltweit wurden 2014 knapp 17 Millionen Todesfälle durch kardiovaskuläre Erkrankungen verzeichnet. (16)



**Abbildung 1: Diagramm über Lebenszeitprävalenz (%) ischämischer Herzkrankheiten nach Geschlecht und Sozialstatus 2013, modifiziert nach (17)**

Die Entstehung der koronaren Herzerkrankung, auch ischämische Herzerkrankung genannt, basiert auf einer Verengung der Koronargefäße und führt somit zu einer Unterversorgung des Herzens. Diese Minderversorgung ist bedingt durch ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel. (14) Die Ursache dieser Verengung entsteht meist durch atherosklerotische Veränderungen. (18) Durch oxidativen Stress

kommt es zu einer Endothelschädigung, zur Permeabilitätsstörung des Endothels und zu LDL-Ablagerungen in der Intima. Durch die Oxidation des LDL-Cholesterins kommt es zu einer subendothelialen Einwanderung von Leukozyten und Makrophagen. Diese nehmen das LDL auf und bilden Schaumzellen, wodurch das sogenannte Atherom entsteht.

Es kommt zur Migration von glatten Muskelzellen in das Atherom und zur Proliferation dieser, sodass Plaques entstehen. Danach kalzifizieren diese und es entsteht eine atherosklerotische Gefäßveränderung. (19) Je nachdem, wie stark die Ausprägung der Atherosklerose und die damit verbundene Verengung des Gefäßdurchmessers ist, kann die Stenose in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden.

Zu Grad 1 der Koronarstenose werden Gefäßverschlüsse von 25 – 49 % gezählt. Grad 2 beschreibt eine Verengung um 50 – 74 % und wird als signifikante Stenose bezeichnet. Grad 3 geht mit einem Verschluss von 75 – 99 % einher und beschreibt somit eine kritische Stenose. Durch diese Gefäßverengung kommt es zu einer verminderten Durchblutung des Herzmuskels. In Ruhe kann das Herz seine Koronardurchblutung kompensatorisch durch geringe Vasodilatation und Zunahme der Sauerstoffauslastung steigern. Diese Anpassung ist bei geringen Stenosegraden noch ausreichend möglich. Ab einer Lumeneinengung von 75 % reichen die Reserven jedoch nicht mehr aus und es kommt zu belastungsabhängigen Ischämiereaktionen. Ab einer Stenose von > 90 % ist die kardiale Durchblutung auch in Ruhe eingeschränkt. (20)

Die Abbildung 2 wurde aus Gründen des Urheberrechts gelöscht.

**Abbildung 2: Einschätzung des Stenosegrades bei konzentrischer Stenose. Vergleich der Verminderung des Durchmessers mit der Verminderung des Querschnitts. Verwendet mit Erlaubnis von Thieme, modifiziert nach (20)**

Dauert der Prozess der Stenosierung längere Zeit an, so kann sich der Körper an die Minderversorgung anpassen. Durch Flussveränderungen des Blutes und durch die Bildung von Kollateralgefäßen kann das Herz weiterhin versorgt werden. Tritt ein Verschluss jedoch plötzlich auf, so kann keine Gegenregulation stattfinden und der Patient verspürt die typischen Infarktsymptome (siehe Kapitel 2.1.1). Daraus abgeleitet lässt sich die KHK in eine chronische und eine akute Form unterteilen.

Des Weiteren kann zwischen einer asymptomatischen und einer symptomatischen Verlaufsform unterschieden werden. (14) Bei dem asymptomatischen Verlauf verschließt die Stenose nur einen kleinen Teil des Gefäßes, sodass der bestehende Blutfluss das Herz noch ausreichend versorgen kann und somit keine Symptome auftreten. Dieses Stadium wird auch als „nicht stenosierende KHK“ bezeichnet. (21) Es kann jedoch auch bei größeren Verschlüssen zu einem symptomlosen Verlauf kommen. Diese Form wird auch „stumme Ischämie“ genannt. Häufig sind Patienten, die auch an einem Diabetes mellitus erkrankt sind, davon betroffen. (18) Der genaue Mechanismus ist noch ungeklärt, man vermutet aber, dass durch Störungen der kardialen Nozizeptoren der Schmerz nicht mehr wahrgenommen werden kann. Durch den Verlust der Schmerzwahrnehmung können Warnsymptome nicht mehr erkannt werden. Dadurch wird die KHK oft nicht oder zu spät diagnostiziert. Dies ist der Grund, weshalb ca. 75 % der Diabetiker an kardiovaskulären Komplikationen versterben. (14)

Zu der „symptomatischen KHK“ zählen die stabile Angina pectoris, die instabile Angina pectoris, der Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt und der ST-Streckenhebungsinfarkt. Die drei zuletzt genannten können auch unter dem Begriff „akutes Koronarsyndrom“ zusammengefasst werden. (14)

In 55 % der Fälle präsentieren sich die Patienten bei Manifestation der KHK mit einer Angina pectoris. 25 % werden aufgrund eines akuten Koronarsyndroms vorstellig und 20 % versterben direkt am plötzlichen Herztod. (14) Die jeweiligen Formen werden in den folgenden Kapiteln erläutert.

Zu den wichtigsten Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung zählen: (14)

- LDL-Cholesterin-Werte über 160 mg/dl
- arterielle Hypertonie über 140/90 mmHg
- Diabetes mellitus mit HbA1c  $\geq 7$  %
- Nikotinabusus

- familiär früh aufgetretene Myokardinfarkte (vor dem 55. bzw. vor dem 65.

Lebensjahr (männlich/weiblich))

- Lebensalter

- männliches Geschlecht

- niedriger Sozialstatus

Weitere Faktoren, die sich ungünstig auf die Erkrankung auswirken, sind Adipositas, geringe körperliche Bewegung, niedriger Sozialstatus und genetische Prädispositionen.

Wie im Diagramm in Abbildung 1 zu erkennen ist, sind Männer deutlich häufiger betroffen als Frauen, sodass schon ab dem Alter von > 55 Jahren das Risiko, eine KHK zu entwickeln, steigt. Im Vergleich dazu steigt das Risiko bei Frauen erst ab > 65 Jahren. (14) Insgesamt sind über 80 % der Patienten, die an einer KHK versterben, älter als 65 Jahre. (14)

### 2.1.1 MYOKARDINFARKT

Ein „akuter Myokardinfarkt ist definiert als Zelltod von Herzmuskelzellen in Zusammenhang mit klinischen Anzeichen einer akuten Myokardischämie“. (12) Er kann sich gleichermaßen als STEMI wie auch als NSTEMI präsentieren und tritt meist infolge einer KHK mit hochgradiger Stenose, Verschluss einer Koronararterie oder einer Plaqueruptur auf. Man kann hierbei 5 Typen unterscheiden:

- Typ 1 ist gekennzeichnet durch eine Ruptur, einen Einriss, eine Dissektion, eine Erosion oder durch eine Ulzeration eines atherosklerotischen Plaques. Somit entsteht ein intraluminaler Thrombus, der einen Verschluss der Koronararterien verursacht und eine verminderte Myokardperfusion zur Folge hat. Es entsteht eine Nekrose des Herzmuskels. Diesem Prozess liegt meist eine KHK zugrunde.
- Bei Typ 2 trägt eine koronare Plaqueinstabilität zu einem Missverhältnis zwischen myokardialem Sauerstoffangebot und -bedarf bei. Zu den Mechanismen, die diesen Zustand auslösen können, gehören Koronararterienspasmen, Arrhythmien, Blutdruckveränderungen,



respiratorische Insuffizienz, Anämie sowie koronarendotheliale Dysfunktionen. (12)

- Typ 3 fasst alle „Herztode mit vorangegangenen Symptomen, die auf eine Myokardischämie hindeuten“ zusammen. Eine diagnostische Abklärung vor Todeseintritt war nicht mehr möglich. (22)
- Typ 4 beschreibt einen Myokardinfarkt im Zusammenhang mit einer perkutanen Intervention (Typ 4a) oder einer gesicherten Stentthrombose, die angiographisch oder durch eine Autopsie nachgewiesen wurde (Typ 4b). (22)
- Typ 5 beschreibt einen Myokardinfarkt im Zusammenhang mit einer koronaren Bypassoperation. (22)

Das führende Symptom für eine solche Ischämie ist ein thorakaler Schmerz, oft mit Ausstrahlung in die linke Schulter, den Unterkiefer oder den Oberbauch. (14)

Für eine Diagnosestellung ist der Anstieg der kardialen Biomarker (Troponin, Myoglobin, Kreatinkinase) über die Norm obligat. Dann kann anhand einer EKG Analyse unterschieden werden, ob ein ST-Streckenhebungsinfarkt oder ein Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt vorliegt. Die Unterscheidung der Manifestationsart ist wichtig, da die Therapie und vor allem der zeitliche Ablauf davon abhängig sind.

Im Folgenden wird aufgrund des Themenschwerpunktes der vorliegenden Arbeit vor allem auf die Therapie des NSTEMI-ACS eingegangen.

Das NSTEMI-ACS wird definiert als: (12)

- Typischer Brustschmerz ohne anhaltende ST-Streckenhebung
- Persistierende oder dynamische ST-Streckensenkung, T-Wellen-Abnormalität oder als unauffälliger bzw. unspezifischer EKG-Befund

Nach Vorliegen des Troponinwertes kann eine weitere Unterteilung zwischen einem NSTEMI und einer instabilen Angina pectoris vorgenommen werden.

Eine sofortige Revaskularisation innerhalb von 2 h wird bei hämodynamisch instabilen Patienten, Patienten im kardiogenen Schock, bei Symptomen, die nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprechen oder bei Herzstillstand empfohlen. Eine frühe PCI innerhalb von 24 h sollte bei einem Anstieg oder Abfall des Troponinwertes oder bei dynamischen ST-Strecken- oder T-Wellen-Veränderungen durchgeführt werden. Innerhalb von 72 h sollte ein invasives Vorgehen angestrebt werden, wenn die Patienten eines der folgenden Kriterien

erfüllen: Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz mit GFR < 60 ml/min, LVEF < 40 % oder Herzinsuffizienz, frühere Postinfarktangina, stattgefundenen Bypassoperation, wiederkehrende Symptome oder Ischämienachweis in einem nicht-invasiven Test. Wenn keiner dieser Risikofaktoren zutrifft, sollte erst mittels nicht-invasivem Nachweis eine Ischämie festgestellt werden, bevor eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wird. (12)

### 2.1.2 STABILE ANGINA PECTORIS

Die stabile Angina pectoris ist definiert als Thoraxschmerz, der durch körperliche oder psychische Belastung ausgelöst wird. In Ruhe oder infolge einer Nitroglyzeringabe sind die Beschwerden rückläufig. Üblicherweise treten die Symptome erst ab einer 70%igen Verengung der Herzkranzgefäße auf. (19) Sie kann mit Hilfe der Canadian Cardiovascular Society (CCS) in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden. (21) In der niedrigsten Stufe CCS 1 treten die Beschwerden nicht im Alltag, sondern nur bei längerer körperlicher Belastung auf. CCS 4, die höchste Stufe, beschreibt Ruhebeschwerden oder Beschwerden bereits bei geringer körperlicher Aktivität. (23)

Es kann zwischen der typischen und der atypischen Angina unterschieden werden.

Die Definition der typischen Angina beinhaltet alle der oben genannten Kriterien. Bei der atypischen Angina treffen nur 2 der 3 Kriterien zu. (14)

Die stabile Angina pectoris lässt sich primär durch Medikamentengabe und durch eine Lifestyleveränderung therapieren. Ist die KHK noch im Anfangsstadium, so kann durch gesunde Ernährung, Bewegung, Gewichtsreduktion und Einstellung der Risikofaktoren ein Voranschreiten verlangsamt oder gar aufgehalten werden. Mittels medikamentöser Therapie können Blutdruck, Blutzucker, Fettwerte und die Blutviskosität optimiert werden. Ist die Erkrankung jedoch schon fortgeschritten, so kann mittels nicht-invasiver Bildgebung der Verdacht der KHK untermauert oder widerlegt werden. Besteht eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit, dass den Symptomen der Angina pectoris eine Gefäßverkalkung zugrunde liegt, kann eine elektive Koronarangiographie durchgeführt werden. Mittels dieser Untersuchung kann zweifelsfrei festgestellt werden, ob eine koronare Herzerkrankung vorliegt und wie weit diese fortgeschritten ist. Je nachdem, wie groß das Ausmaß der

Gefäßverengung ist, kann noch in derselben Sitzung eine perkutane Intervention in Form einer Ballondilatation oder einer Stentimplantation durchgeführt werden. (21)

### 2.1.3 INSTABILE ANGINA PECTORIS

Man unterscheidet bei der instabilen Angina pectoris zwischen einer primären und einer sekundären Form. Jede Manifestation der Angina pectoris wird als primär instabil eingestuft. Bei der sekundär instabilen AP kommt es zu einer Zunahme der Schmerzdauer und der -intensität, zudem nimmt die Häufigkeit der Beschwerden zu. Des Weiteren können die Beschwerden auch in Ruhe auftreten und die therapeutische Gabe von Nitroglyzerin verhilft nicht zu einer sofortigen Besserung. Die instabile Angina kann mittels EKG und einer Troponin-Bestimmung von einem akuten Myokardinfarkt abgegrenzt werden. (14) Man teilt sie anhand der Braunwald-Klassifikation ein. Es wird unterschieden zwischen dem Schweregrad, den klinischen Umständen und der medikamentösen Therapie.

| Schweregrad  | Klinische Umstände   | Medikamentöse Therapie  |
|--|--|---|
| <b>I:</b> - neu aufgetretene Angina < 2 Monate, stärkere Intensität oder mind. 3 x pro Tag auftretend<br>- bekannte stabile Angina, jetzt häufiger oder bei deutlich geringerer Belastung auftretend | <b>A:</b> - sekundäre instabile Angina als Folge nicht kardialer Erkrankungen (Infektionen, Fieber, Tachyarrhythmien, Anämie, Hypotonie, Hyperthyreose, Hypoxie bei resp. Insuffizienz etc.) | <b>1:</b> ohne oder unter nur geringer Medikation                                   |
| <b>II:</b> - Ruhe-Angina vor > 48 h  | <b>B:</b> - primär instabile Angina  | <b>2:</b> unter oraler Standardmedikation (β-Blocker, Nitrate, Kalziumantagonisten) |
| <b>III:</b> - Ruhe-Angina innerhalb der letzten 48 Stunden   | <b>C:</b> instabile Angina innerhalb von 2 Wochen nach Myokardinfarkt  | <b>3:</b> Angina unter maximaler Therapie (einschließlich i.v. Nitro)               |

**Tabelle 1: Braunwald-Klassifikation der instabilen Angina pectoris, modifiziert nach (20)**

Die Therapie der instabilen Angina pectoris hängt vom Ausmaß der Symptome ab. Der genaue Algorithmus wurde in Kapitel 2.1.1 erörtert.

### 2.1.4 NSTEMI

Der Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt ist definiert als ein Anstieg des Troponinwertes über die Norm, jedoch ohne ein ST-Streckenhebungskorrelat im

EKG. Es ist jedoch möglich, dass ST-Streckensenkungen oder T-Wellen-Veränderungen im EKG zu erkennen sind. (14)

Das mit dem NSTEMI assoziierte Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf kann durch verschiedene Mechanismen ausgelöst werden. Beispiele hierfür sind: (24)

- arterielle Spasmen und eine damit verbundene Obstruktion
- eine schwere, progressive und flusseinschränkende Atherosklerose
- eine Intimahyperplasie
- Lipid-, Kalzium- und Thrombusablagerungen
- fibrointimale Hyperplasie nach einer PCI
- Koronararteriendissektion
- Ruptur oder Ulzeration eines atherosklerotischen Plaques mit Endothelverletzung, Entstehung eines Thrombus und Vasokonstriktion (häufigste Ursache)

Das klinische Spektrum des NSTEMI reicht von symptomfreien Patienten bis zur hämodynamischen Instabilität oder dem Herzstillstand. (12) Der pathophysiologische Unterschied zum STEMI besteht darin, dass beim NSTEMI typischerweise noch ein geringer Blutfluss vorhanden ist. Meist hat sich lokal ein Abscheidungsthrombus gebildet und es besteht die Gefahr, dass er nach distal embolisiert und somit kleine Zellnekrosen auslösen kann. (25) Liegt der Pathogenese keine subtotale Okklusion zugrunde, so kann auch ein dynamisch variierender Befund das Krankheitsbild auslösen. (20) Die therapeutische Vorgehensweise entspricht dem des NSTEMI-ACS, welches in Kapitel 2.1.1 thematisiert wurde.

### 2.1.5 STEMI

Der ST-Streckenhebungsinfarkt ist definiert als ein Anstieg des Troponinwertes über die Norm (Wert über der 99. Perzentile der oberen Referenzgrenze) und einer ST-Streckenhebung in mindestens 2 zusammenhängenden EKG-Ableitungen über mehr als 20 Minuten. Die Ursache liegt in einem totalen Verschluss einer oder mehrerer Herzkranzgefäße. Aus diesem Verschluss resultiert dann eine Nekrose des Herzmuskels. Leitsymptom der Ischämie ist der akute Thoraxschmerz, der sich in den verschiedensten Varianten äußern kann: (25)

- Retrosternales Druckgefühl
- Beklemmungsgefühl
- Ausstrahlung des Schmerzes in den linken Arm, den Nacken oder den Hals
- Bei Frauen häufig Ausstrahlung ins Epigastrium
- Dyspnoe
- Todesangst

Therapeutisch sollte innerhalb 120 Minuten eine Revaskularisation durchgeführt werden. (15)

## 2.2 KORONARANGIOGRAPHIE

Wie schon in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben, kann eine Herzkatheteruntersuchung elektiv oder auch notfallmäßig durchgeführt werden. Grund für eine solche Untersuchung ist meist eine Minderversorgung des Myokards. Hauptursache hierfür ist eine Koronarinsuffizienz, die durch viele Faktoren ausgelöst werden kann. Zu nennen wären morphologische Veränderungen der Koronarien, funktionelle Faktoren, wie z. B. Perfusionsdruck oder der diastolische Druck, sowie ein erhöhter Sauerstoffbedarf des Herzens durch Hypertrophie, Tachykardie oder zunehmende Kontraktilität. (20)

Ein sehr häufiger Auslöser einer koronaren Insuffizienz ist eine höhergradige Stenose (Definition siehe Kapitel 2.1.) Das Ausmaß der Stenose kann während der Koronarangiographie ermittelt und falls nötig, direkt behoben werden. Bei der Analyse muss zwischen dem Grad der Stenose und der dazugehörigen Lumeneinengung unterschieden werden. Wenn angiographisch eine 75%ige Stenose festgestellt wird, ist dies gleichzusetzen mit einer 95%igen Lumeneinengung.

Die Einschätzung der Stenose kann visuell durchgeführt werden, mit einer quantitativen Messung, einem intravaskulären Ultraschall oder einer optischen Kohärenztomographie. Die quantitative Methode beruht auf einer automatischen Konturerkennung eines mit Kontrastmittel gefüllten Gefäßabschnittes. (20) Das OCT kann mit Infrarotlicht die Gefäße durchleuchten und Informationen über Struktur, Zusammensetzung und Qualität des Plaques liefern. (26) Mittels IVUS kann eine genaue Vermessung des Gefäßlumens und eine genauere Charakterisierung der Läsion durchgeführt werden. (27)

## 2.2.1 STENOSEMORPHOLOGIE

Die Beurteilung der Stenosemorphologie ist in vielerlei Hinsicht von Bedeutung. Sie ist unter anderem wichtig bei der Entscheidung, welches therapeutische Mittel angewendet werden soll. Man unterscheidet zwischen einer konservativen Therapie bei geringem Stenosegrad, einer perkutanen Intervention mit und ohne Stentimplantation oder einer Bypassoperation bei signifikanter Hauptstammstenose, koronarer DreifäÙerkrankung oder Kontraindikationen für eine PCI. (19)

In unserer Studie ist die Einteilung und Charakterisierung der Morphologie wichtig, da sie die Informationen für die Entscheidung liefert, ob ein BRS eingesetzt werden kann. (28)

Bei der Beurteilung unterteilt man die Morphologie in Länge (kurzstreckig, tubulär, langstreckig), Kontur (glattwandig, unregelmäßig), Lage (exzentrisch, konzentrisch, Seitenast, ostial) und Verkalkung (keine/wenig, deutlich). (20) Diese Kriterien sind wichtig, da durch sie die Einteilung in die Stenoseklassifikation nach AHA/ACC möglich ist. Es können 3 verschiedene Typen unterschieden werden:

| Typ A   | Typ B   | Typ C   |
|---|---|---|
|   | B1 = 1 Kriterium erfüllt<br>B2 = 2 oder mehr Kriterien erfüllt  | C1 = 1 Kriterium erfüllt<br>C2 = 2 oder mehr Kriterien erfüllt  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- umschriebene Stenose, Länge ≤ 1 cm</li> <li>- konzentrisch</li> <li>- gut erreichbar</li> <li>- glatte Konturen</li> <li>- wenig anguliert (&lt; 45°)</li> <li>- kein/nur wenig Kalk</li> <li>- entfernt vom Ostium</li> <li>- nicht am Abgang von Seitästen</li> <li>- kein Thrombus</li> <li>- kein kompletter Verschluss</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- tubuläre Stenose, Länge 1 – 2 cm</li> <li>- exzentrisch</li> <li>- irreguläre Konturen</li> <li>- geschlängeltes Gefäß</li> <li>- stark anguliert (&gt; 45° aber &lt; 90°)</li> <li>- gering bis ausgedehnte Verkalkung</li> <li>- Ostiumstenose</li> <li>- Bifurkationsstenose</li> <li>- sichtbarer Thrombus</li> <li>- kompletter Verschluss, nicht älter als 3 Monate</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- diffuse Stenosierung &gt; 2 cm</li> <li>- stark geschlängeltes Gefäß</li> <li>- starke Angulierung &gt; 90°</li> <li>- Einbeziehung eines großen Seitastes</li> <li>- degenerativ veränderter koronarer Bypass</li> <li>- kompletter Verschluss, älter als 3 Monate</li> </ul> |

**Tabelle 2: Stenosemorphologie modifiziert nach der AHA/ACC, modifiziert nach (20, 29)**

## 2.2.2 KORONARE VERSORGUNGSTYPEN

Das Herz wird von drei großen arteriellen Blutgefäßen (RCA, RIVA, RCX) versorgt. Je nachdem, welches Gefäß das Dominante ist, wird zwischen verschiedenen Versorgungstypen unterschieden. Der ausgeglichene bzw. balancierte Versorgungstyp tritt am häufigsten auf. Hier versorgt die linke Koronararterie (LCA) die Vorderwand des linken Ventrikels und den größten Teil des Kammerseptums. Die rechte Koronararterie (RCA) ist für die Versorgung des rechten Ventrikels und der Hinterwand zuständig. Übernimmt die RCA einen größeren Teil der Versorgung, so entsteht ein Rechtsversorgungstyp. Beim Linksversorgungstyp übernimmt die LCA auch einen Teil der rechtsseitigen Versorgung. (14)

Die LCA teilt sich in einen Ramus circumflexus (RCX) und einen Ramus interventricularis anterior (RIVA) auf.

Des Weiteren kann die KHK in eine Ein-, Zwei- und Dreigefäßerkrankung unterteilt werden. Hierfür ist ein angiographischer Nachweis einer mindestens 50%igen Stenose innerhalb des RIVA, RCX oder RCA nötig. (20)

## 2.2.3 PROZEDUR

Eine Herzkatheteruntersuchung kann als reine Angiographie oder als PCI durchgeführt werden. Bei der PCI unterscheidet man zwischen einer Ballonangioplastie und einer Stentimplantation. Bei ersterem wird mittels Ballondilatation das verschlossene Gefäß aufgedehnt. Dies kann in einigen Fällen schon ausreichend sein. Ist dies nicht der Fall, so wird zusätzlich noch ein Stent implantiert. Die Zugangswege, die für eine Linksherzkatheteruntersuchung infrage kommen, sind die rechte oder linke Arteria femoralis, die rechte oder linke Arteria radialis oder die Arteria brachialis. Welche davon genutzt wird, liegt im Ermessen des intervenierenden Kardiologen. Die dominierende Technik bei diesem Verfahren ist die sogenannte modifizierte Seldingertechnik. Dabei wird die Arterie direkt punktiert, ohne die Gefäßhinterwand zu durchstechen. Durch das Einlegen einer Schleuse kann der restliche Vorgang weitgehend atraumatisch durchgeführt werden.

Mittels Kontrastmittel können die Koronararterien dargestellt werden. Für die Darstellung eines Herzkranzgefäßes braucht man in der Regel 5 – 10 ml

Kontrastmittel. (30) Falls eine Stenose vorhanden ist, präsentiert sich diese als Aussparung des Kontrastmittels. Mit Hilfe eines Führungsdrahtes wird der Ballonkatheter eingebracht und bis zur Gefäßverengung vorgeschoben. Die Größe des Ballons richtet sich nach dem Gefäßdurchmesser, der visuell oder mit den oben angegebenen Hilfsmitteln ermittelt wurde. Durch eine primäre Dilatation kann der koronare Blutfluss verbessert und die Läsion für das Einbringen eines Stents vorbereitet werden. Dieser kann über den Führungsdraht eingeführt werden und schlussendlich durch Einsetzen in die Stenose zur Behebung der Verengung beitragen. Durch eine hohe Flexibilität und eine gute Haftung des Stents ist aber auch eine Implantation ohne Vordilatation möglich. Das Ausmaß der Verkalkung und die Pathogenese für die Verengung sind ausschlaggebend für die Entscheidung, ob es zu einer direkten Stentimplantation oder zu einer Vorpräparation kommt.

Je nachdem wie gut sich der Stent an die Gefäßwand anlegt, kann ggf. noch eine Nachdilatation durchgeführt werden. Am Ende der Prozedur wird mit Hilfe einer weiteren Kontrastmittelgabe die Durchgängigkeit des Koronarsystem überprüft.  
(20)

## 2.3 STENTS

In den letzten 40 Jahren gab es bedeutsame Veränderungen im Bereich der interventionellen Kardiologie. Der große Durchbruch gelang 1977, als die erste Ballonangioplastie von Dr. Grüntzig durchgeführt wurde. (31) Diese Angioplastie, die später als „alte Angioplastie“ (POBA) bezeichnet wurde, bewirkte eine Vergrößerung des intrakoronaren Lumens und eine Wiederherstellung des regulären Blutflusses, führte jedoch auch zu einigen Folgekomplikationen. (16) Unmittelbar nach dem Eingriff kam es in 5 – 10 % der Fälle zu einem akuten Verschluss, bedingt durch einen vaskulär elastischen Gefäßrückschlag. Außerdem wurde die Wirksamkeit durch das Auftreten von Restenosen eingeschränkt. Diese traten in der Regel innerhalb der ersten 6 Monate auf und betrafen ca. 30 % aller Patienten. Pathophysiologisch lag der Entstehung dieser Restenosen eine neointimale Proliferation durch eine Gefäßverletzung zugrunde. Ebenso kam es durch konstriktives Remodeling zu negativen Auswirkungen auf das Gefäßlumen.



Um diese Einschränkungen zu überwinden, wurden metallische Stents entwickelt. Ziel dieser Weiterentwicklung war es, den abrupten Gefäßverschluss nach der POBA zu vermeiden und eine Verbesserung des Prozedurerfolges zu erzielen. (32, 33)

Zu den wichtigsten Eigenschaften, die ein solcher Stent besitzen musste, zählten eine hohe Flexibilität, um das Einbringen zu erleichtern und eine hohe Abstützkraft, um Stenosen offenzuhalten. Einerseits sollte durch den Stent der Blutfluss gesichert werden, andererseits sollte trotzdem eine gute Anpassungsfähigkeit des Implantates gewährleistet sein. (20)

Die Basis eines Stents ist sein Gerüst, welches aus Stentstreben besteht und die radiale Festigkeit sowie das Restenosepotential beeinflusst. Die meisten Stents bestehen aus Metall und haben mehrere Legierungen. Wichtig hierbei ist die Biokompatibilität, da eine Immunantwort vermieden werden soll. Kommt es zu einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Metall, so entsteht eine Entzündung in der Gefäßwand, die eine Restenose zur Folge hat.

Eine weitere wichtige Eigenschaft, die der Stent besitzen muss, ist die Strahlenundurchlässigkeit. Somit kann während der Implantation die genaue Position des Stents radiologisch verfolgt werden. (34, 35)

Diese Stenteigenschaften können jedoch stark variieren und bringen gewisse Vor- und Nachteile mit sich. Das Metallgerüst kann aus dicken oder dünnen Streben bestehen und somit eine unterschiedlich hohe radiäre Kraft aufweisen. Diese Kräfte sind vor allem bei der Bestimmung des Implantationsdruckes wichtig. Nur durch eine vollständige Stentexpansion können Komplikationen wie In-Stent-Thrombosen oder Restenosen reduziert werden. Überschreitet man jedoch den zulässigen Implantationsdruck, so kann es zu einer Stentdissektion kommen. Diese Dissektion kann wiederum genau jene Komplikationen auslösen, die durch die Einführung der Stents vermieden werden sollen. (20)

Dieser Implantationsdruck spielt nur bei ballonexpandierbaren Stents eine Rolle. Davon abzugrenzen ist der sich selbstexpandierende Stent. (33) Der Unterschied besteht darin, dass bei ballonexpandierbaren Stents dieser in kontrahiertem Zustand auf einen Ballon montiert, positioniert und durch Aufblasen entfaltet wird. Bei den selbstexpandierenden Stents kommt es zum Kollaps oder zur Einklemmung des Stents und zum Platzieren an die gewünschte Stelle. Durch

Selbstentfaltung nimmt der Stent die ursprüngliche Größe an und legt sich an die Gefäßwand. (36) Aktuell führend sind die ballonexpandierbaren Stents. (34)

Vor der bahnbrechenden Arbeit von Dr. Grüntzig war der koronare Bypass die einzige Möglichkeit für eine Koronarrevaskularisation. Diese Operation hat sich in den 60er - Jahren etabliert. (16) Seitdem konnte ein beträchtlicher Fortschritt im Bereich der perkutanen Intervention erzielt werden.

Aktueller Goldstandard in der interventionellen Kardiologie ist der Drug eluting Stent der neuesten Generation. (31)

Welcher Stent jedoch schlussendlich implantiert wird, liegt im Ermessen des Kardiologen. Dies ist eine individuelle Entscheidung, die abhängig von der Stenosemorphologie und der Erfahrung des intervenierenden Kardiologen ist. (20)

### 2.3.1 BMS

Der erste Stent, der zur Überwindung der oben genannten Problematiken der Ballonangioplastie entwickelt wurde, war der Bare metal Stent.

Er wurde 1987 von der FDA genehmigt und in den USA zugelassen. Er gehörte zur Gruppe der selbstexpandierenden Stents. 1994 folgte dann die Zulassung der ballonexpandierbaren Stents von Palmaz-Schatz. (16, 32)

Die erste Generation der BMS bestand aus einer Edelstahllegierung. Somit besaß er eine hohe Elastizität, eine hohe Zugfestigkeit und eine gute radiale Festigkeit, um den Gefäßrückschlag zu vermeiden. (34) Auch wenn somit eines der grundlegenden Probleme gelöst werden konnte, entstanden neue Problematiken. Es entwickelten sich Stentthrombosen und In-Stent-Restenosen. (32) Trotz der potenziell schwerwiegenden Komplikationen wurde die BMS-Implantation zum Standardverfahren, da 1993 Studien (STRESS- und BENESTENT-Studie) die Überlegenheit der BMS-Stents gegenüber der Ballonangioplastie beweisen konnten. (37) Leider wurde in den folgenden Studien auch eine Persistenz der 20 – 30 % Rate an Restenosen gezeigt. (38) Zusätzliche Beeinträchtigungen lagen in der Inkompatibilität bezüglich der Magnetresonanztomographie und an der zu hohen Strahlendurchlässigkeit des Gerätes, da die Legierung hauptsächlich aus Eisen bestand. (34) In den 90er - Jahren wurden einige Studien eingeleitet, um den molekularen Pathomechanismus der vaskulären Reaktion zu untersuchen. Es wurde vermutet, dass durch die Stentimplantation eine Störung der

Endothelzellschicht entsteht und somit eine auf molekularbiologischer Basis entstandene Kaskade ausgelöst wird. Diese führt schlussendlich zur Entstehung von Thrombosen und Restenosen. Die Kaskade beginnt mit der Endothelzellschichtverletzung und führt damit zu einer Thrombozytenaktivierung und -aggregation. Es folgt eine Migration von Leukozyten und Makrophagen in die Läsionsstelle und es entsteht eine Entzündungsreaktion. Wachstumsfaktoren induzieren eine neointimale Proliferation und führen zu einer Intimahyperplasie. Diese Hyperplasie begünstigt die Entstehung einer Restenose und ist somit ein wichtiger Ansatz in der Verbesserung der interventionellen Kardiologie. (32)

Bevor jedoch die medikamentenbeschichteten Stents auf den Markt kamen, wurde der Bare metal Stent weiter modifiziert. Die ursprüngliche Eisenlegierung wurde durch eine Kobalt-Chrom Schicht ersetzt. Somit konnten frühere Einschränkungen überwunden werden. Eigenschaften der neuen Legierung waren eine höhere Elastizität, eine höhere Zugfestigkeit, eine bessere radiale Festigkeit und eine bessere Röntgensichtbarkeit. (39) Durch diese Veränderung war es möglich, die Strebendicke zu reduzieren. Dies führte zu einer Verbesserung der Flexibilität, zu einer Vergrößerung des Innendurchmessers und zu einer Verringerung der Gefäßverletzung bei Stentimplantationen. Studien konnten belegen, dass es durch die Reduktion von Gefäßverletzungen zu einer geringeren Proliferation der Neointima kommt und somit ein Rückgang der Restenosen bewirkt werden kann. (40) Alternativ zu den Kobalt-Chrom-Legierungen konnten auch Platin-Chrom-Legierungen verwendet werden. Einziger Vorteil von Platin war die bessere Strahlenundurchlässigkeit. Die anderen physikalischen Eigenschaften waren vergleichbar. (34)

### 2.3.2 DES

Ein weiterer Fortschritt gelang mit der Einführung der medikamentenbeschichteten Stents Ende der 90er - Jahre. (41) Diese Weiterentwicklung sollte zu einer Reduktion der In-Stent-Restenosen führen. Mittels Studien konnte nachgewiesen werden, dass durch die Gefäßverletzung und die Proliferation glatter Muskelzellen die Entstehung der Intimahyperplasie getriggert wird (genaue Details siehe Kapitel 2.3.1). Zur Hemmung dieser Proliferation wurde ein antiproliferatives Medikament

auf die Stentoberfläche aufgetragen. (34) In Tiermodellen konnte daraufhin eine erhebliche Verringerung der neointimalen Hyperplasie nachgewiesen werden. (32) Somit besteht der Drug eluting Stent aus 3 verschiedenen Komponenten: einem Metallgerüst, einem Polymer und dem antiproliferativen Arzneimittel. Die grundlegenden Eigenschaften des Stents, die in dem vorherigen Kapitel schon genauer analysiert wurden (Biokompatibilität, Elastizität, radiale Festigkeit etc.), mussten auch in dieser Generation berücksichtigt werden. (16) Um eine Restenose im Stent zu verhindern, muss das antiproliferative Medikament kontinuierlich freigesetzt werden, da die Halbwertszeit dieser Medikamentengruppe sehr kurz ist. Das Polymer, welches sich auf der Stentoberfläche befindet, übernimmt diese Aufgabe. Zu Beginn wurden nicht abbaubare Polymere verwendet. Trotz Verbesserungen der Biokompatibilität und Weiterentwicklung des Produktes konnten durch das Polymer bedingte Entzündungen und frühe Gefäßsklerosen festgestellt werden. Daher wurden im Laufe der Zeit biologisch abbaubare Polymere entwickelt. In Studien wurden jedoch keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen abbaubaren und nicht abbaubaren Polymeren nachgewiesen. Somit blieb der Nachteil durch vermehrte Entzündungsreaktionen bestehen und wurde Angriffspunkt bei neuen Forschungen. (42)

Zu Beginn wurden viele Medikamente mit antiproliferativen Eigenschaften getestet. Als erster DES wurde der Sirolimus freisetzende Stent (SES) von Eduardo Sousa implantiert. In den darauffolgenden Studien konnte eine Überlegenheit gegenüber dem BMS aufgezeigt werden. Durch die Einführung der DES kam es zu einer Reduktion von In-Stent-Restenosen und zu einer Verringerung der Revaskularisationen. (43) 2003 erteilte die FDA dann die Zulassung für den SES. Ein zweites Medikament, Paclitaxel, erhielt kurze Zeit später ebenfalls die Zulassung der FDA. (32) 2007 und 2008 kamen 2 weitere Stents auf den Markt, der Zotarolimus freisetzende Stent und der Everolimus freisetzende Xience-Stent. (16)

Leider zeigte sich in den Follow up Studien, dass es nach Implantation eines SES oder PES zu einem Anstieg der Mortalität aufgrund später Stentthrombosen kam und auch, dass die Rate der Myokardinfarkte anstieg. (44) Somit war es notwendig, die Zeit der dualen Thrombozytenaggregationshemmung zu verlängern. (45) Diese erhöhte Inzidenz der DES assoziierten In-Stent-

Thrombosen war auf die fehlende Reendothelialisierung der Gefäßwand durch die Medikamentensezernierung zurückzuführen. Ein intaktes Endothel ist die Grundlage für die Regulation des Gefäßtonus, der Lipid- und Gewebsflüssigkeitshomöostase und kann somit zur Unterdrückung von Intimahyperplasien, Entzündungen und Thrombenbildung beitragen. Eine DES-Implantation führt jedoch zur Störung der Endothelstruktur und somit zu den damit verbundenen Komplikationen. (32) Um die Sicherheit der Drug eluting Stents zu verbessern, wurde eine 2. Generation entwickelt. Durch die Nutzung von Kobalt-Chrom oder Platin-Chrom-Legierungen konnte die Dicke der Streben verringert und trotzdem eine ausreichende radiale Festigkeit gewährleistet werden. Zusätzlich konnte ein Vorteil bei der Verwendung von Everolimus und Zotarolimus gegenüber Sirolimus und Paclitaxel festgestellt werden. Durch einen verbesserten lipophilen Charakter der neueren Derivate, konnte eine Steigerung der zellulären Aufnahme bewirkt werden. Dadurch erhoffte man sich eine bessere Gefäßreendothelialisierung. (32) Die Überlegenheit der 2. Generation konnte in mehreren Studien belegt werden, es kam zu einem Rückgang der Stentthrombosen sowie zu niedrigeren Revaskularisierungsraten. (46, 47)

Eine 3. Generation der DES wurde 2015 von der FDA zugelassen. Bei diesem Stent wurde ein biologisch abbaubares Polymer verwendet. Dem Kardiologen standen somit 2 Generationen der Drug eluting Stents zur Verfügung, die sich in ihrer Sicherheit nicht wesentlich unterschieden. (32)

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Entstehung der Restenosen und Stentthrombosen nach wie vor die Hauptfaktoren sind, die zu der Stent-assoziierten Morbiditäts- und Mortalitätsrate beitragen. Zwar konnte mittels der 1. DES-Generation das neointimale Wachstum vermindert werden, im Gegenzug kam es jedoch durch die verschlechterte Reendothelialisierung zu höheren Thromboseraten. (48) In der 2. Generation konnten durch Austausch des antiproliferativen Medikamentes eine Reduktion der Thrombosen erzielt werden, jedoch nur auf Kosten eines stärkeren neointimalen Wachstums und einer Zunahme der Restenosen. Um einen weiteren Fortschritt in der interventionellen Kardiologie zu erzielen und das Stentversagen zu minimieren, wurden bioresorbierbare Stents entwickelt, von denen man sich einen Rückgang der späten Stentthrombosen unter Beibehaltung geringer Restenoseraten erhoffte. (32)

### 2.3.3 SCAFFOLDS

Der nächste Schritt in der Stentgeschichte war die Entwicklung von bioresorbierbaren Gerüsten. Es wurde festgestellt, dass die mechanische Unterstützung der Stents im Gefäß nur temporär notwendig ist. (4) Der Grundgedanke dieser Stententwicklung basierte auf der Annahme, dass durch die permanente Präsenz von metallischem Material in den Koronarien und den daraus resultierenden Reaktionen des Körpers, die unerwünschten klinischen Ereignisse verursacht werden. (34) Zusätzlich kommt es durch die permanente Fixierung der Gefäße zu einer Beeinträchtigung der physiologischen Vasomotorik. (3)

Eine Resorption des Stents könnte dazu beitragen, dass eine normale Gefäßaktivität wiederhergestellt werden kann, ein positives Remodeling mit Reendothelialisierung ermöglicht wird und der Reiz zur chronischen Entzündung minimiert wird. Auch für weiterführende Behandlungen, wie z. B. einer chirurgischen Revaskularisation mittels Bypassoperation, könnte ein solcher Stent Vorteile bieten. Grundsätzlich haben die bioresorbierbaren Scaffolds den gleichen Aufbau wie Drug eluting Stents. Sie bestehen aus einem Gerüst, welches jedoch bioresorbierbare Eigenschaften besitzt, ein Polymer und einen antiproliferativen Wirkstoff. (16) Der genaue Resorptionsvorgang wird in Kapitel 3.3 geschildert.

Schon Anfang der 80er - Jahre begann die Forschungs- und Entwicklungsarbeit zu bioresorbierbaren Stents. Damals wurde der erste Prototyp von Forschern an der Duke Universität in den Vereinigte Staaten entwickelt.

Der erste wirkliche Durchbruch gelang jedoch erst in den letzten Jahren. Der Igaki-Tamai Stent war der erste implantierte resorbierbare Stent beim Menschen. Er hatte jedoch noch nicht die Eigenschaft, ein antiproliferatives Medikament freizusetzen. Ein weiterer Nachteil bestand darin, dass der Stent auf 55° C erhitzt werden musste, um eine Selbstexpansion zu bewirken. Die Stentausdehnung erfolgte über einen Zeitraum von 30 Minuten. Durch die hohe Temperatur kam es zu Gefäßwandnekrosen. Die damit verbundene Proliferation führte zu einer vermehrten Thrombosebildung. (4, 49)

2007 startete das Unternehmen REVA Medical seine klinischen Studien. Es entwickelte einen Stent, der mit Hilfe eines Ballons implantiert werden sollte. Somit konnte das Problem der Entstehung von Nekrosen aufgrund hoher Temperaturen umgangen werden. (16)

Der nächste Schritt in der BRS-Entwicklung war die Implantation des ersten bioresorbierbaren metallischen Stents bei einem Menschen. Entwickelt wurde er von der Firma Biotronik. Dieser bioresorbierbare Stent bestand zu 93 % aus Magnesium und zu 7 % aus Metall. (50)

In der nachfolgenden Tabelle sind einige Stents, die im Laufe der Geschichte entwickelt wurden, aufgelistet. Sie unterscheiden sich in ihrem Gerüst und in der Verwendung der antiproliferativen Wirkstoffe.

| Unternehmen                     | Name des Stents      | Gerüstmateriale                | Medikament           |
|---------------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|
| Abbott                          | Absorb™              | PLLA                           | Everolimus           |
| REVA Medical                    | ReZolve®             | Tyrosine-derived polycarbonate | Sirolimus            |
| Elixir                          | DESolve™             | PLLA                           | Myolimus             |
| Kyoto Medical                   | Igaki-Tamai          | PLLA                           | Nil                  |
| Amaranth Medical                | Amaranth PLLA        | PLLA                           | Nil                  |
| Huaan Biotech                   | Xinsorb              | PLLA                           | Sirolimus            |
| OrbusNeich                      | Acute                | PLLA-based polymer             | Sirolimus/CD34       |
| Arterial Remolding Technologies | ARTDIVA              | PLLA                           | Nil                  |
| Xenogenics Corporation          | Ideal                | PAE salicylic acid             | Sirolimus salicylate |
| Biotronik                       | AMS I                | WE43 Mg alloy                  | Nil                  |
|                                 | DREAMS I             | Refined Mg alloy               | Paclitaxel           |
|                                 | DREAMS II            | Refined Mg alloy               | Sirolimus            |
| Lifetech Scientific             | Nitriding iron stent | Nitride iron                   | Nil                  |

**Tabelle 3: Bioresorbierbare Scaffolds in der Entwicklung, modifiziert nach (16)**

### 2.3.3.1 ABSORB BVS

2012 wurde der erste arzneimittelhaltige bioresorbierbare Stent, der Absorb BVS, in Europa zugelassen. (16) Er wurde von der Firma Abbott entwickelt und bereits im März 2006 im Rahmen der Absorb-Studie in Neuseeland bei einem Menschen implantiert. Dies war weltweit die erste klinische Studie mit arzneimittelbeschichteten polymeren bioresorbierbaren Stents. (51) Nachdem der BRS schon auf dem europäischen Markt erhältlich war, wurden 2013 in den USA großangelegte Studien mit diesem Absorb BVS begonnen. Der Aufbau des Gerüsts ähnelt dem des Igaki-Tamai-Gerüsts, der Abbott Absorb kann jedoch den antiproliferativen Wirkstoff Everolimus freisetzen. (16)

Das Design des BRS 1.0 wurde in der Kohorte A verwendet. Die Stützen waren entweder direkt oder durch Brücken miteinander verbunden. In Kohorte B wurde der BRS 1.1 eingesetzt. Er unterschied sich von der 1.0 Version durch eine andere Polymerverarbeitungsmethode. Durch die veränderte Polymerverarbeitung konnte die Dauer der radialen Abstützung um einen Monat verlängert werden. Die Gesamtresorptionsdauer blieb jedoch identisch. (52) Ein Vorteil des BRS 1.1 war eine einheitlichere Gefäßwandunterstützung und eine kontinuierlichere Medikamentensezernierung, sowie eine vereinfachte Lagerung. Insgesamt lieferte diese klinische Studie, insbesondere in Kohorte B, vielversprechende Ergebnisse, woraufhin weitere Studien eingeleitet wurden, um langfristige Ergebnisse zu erzielen. (3, 4)

Die Eigenschaften des Absorb BVS entsprechen denen des regulären DES. Er besitzt gute mechanische Eigenschaften und eine gute Biokompatibilität. Außerdem besitzt er eine ähnlich gute radiale Festigkeit wie herkömmliche Metallstents. Die Sicherheit und Wirksamkeit des Abbott Absorbs konnte in vielen Studien nachgewiesen werden. (5, 52) Zu den theoretischen Vorteilen der bioresorbierbaren Gerüste gehörten die Wiederherstellung der physiologischen Vasomotorik, das vaskuläre Remodeling, eine spätere Lumenvergrößerung, die mit einer Reduktion der Plaquebelastung einhergeht und eine Verringerung der fremdkörperinduzierten Entzündungsreaktion. (53)

In Studien konnte nach 2 Jahren eine vollständige Resorption des Gerüsts festgestellt werden. Eine Lumenvergrößerung und die Wiederherstellung der physiologischen Vasomotion gehörten zu den bemerkenswerten Ergebnissen und bestätigten somit die theoretischen Vorteile der bioresorbierbaren Stents. (54) Dadurch erhoffte man sich, das späte Thromboserisiko zu verringern oder gar zu beseitigen. (16)

2016 folgte dann die FDA Zulassung des Absorbs BVS in den USA. (32)



Die Abbildung 6 wurde aus Gründen des Urheberrechts gelöscht.

**Abbildung 6: Unterschiede in der Gefäßheilung zwischen DES und bioresorbierbaren Gerüsten. Modifiziert mit Erlaubnis von Karanasos (2) Copyright © 2014, Elsevier**

Die optische Kohärenztomographie zeigt mittelfristig (6 - 12 Monate) und langfristig (2 - 5 Jahre) nach der Absorb-Implantation den Ersatz der dicken Polymerstreben durch Kollagen und glatte Muskelzellen mit anschließender Retraktion und damit verbundener Lumenerhaltung/-vergrößerung während der Nachsorge. Umgekehrt verengt der metallische Stent das Gefäß und erlaubt nur eine progressive Lumenverengung, wobei die Wahrscheinlichkeit zunimmt, dass sich das neointimale Gewebe im Stent mit der Zeit in einen instabilen lipidreichen Phänotyp umwandelt (Neoatherosklerose). (2)

## 2.4 IMPLANTATIONSTECHNIK

Die Implantation von bioresorbierbaren Scaffolds startete Anfang Mai 2012. Zu Beginn gab es wenig Vorschriften in Bezug auf die Vorgehensweise. Eine Prädilatation gehörte zum Standard, nicht aber die Postdilatation. Auch die Auswahl der BRS-Größe und der Ballongröße, war abhängig vom intervenierenden Kardiologen. Seit dem 01. Januar 2015 wurde dann gemäß dem Implantationsprotokoll mit der „optimalen Implantationstechnik“ verfahren. (55, 56)

Wichtige Vorgaben waren:

- 1) Eine Vordilatation, bei der die Ballongröße dem zu implantierenden BRS und dem RVD entspricht.
- 2) Die Größe des BRS soll dem des Referenzgefäßdurchmessers entsprechen.
- 3) Eine Nachdilatation soll bei allen Patienten durchgeführt werden. Die Ballongröße soll gleich der BRS-Größe oder 0,5 mm größer sein, mit einem Druck von 14 bis 16 atm.
- 4) Die Reststenose nach Implantation/Nachdilatation soll < 20 % der nominalen BRS-Größe betragen.

5) Bioresorbierbare Scaffolds dürfen nicht in ostiale oder echte Bifurkationsläsionen implantiert werden.

6) Überlappungen sollten vermieden werden, stattdessen sollten die BRS mit einer Gerüst-zu-Gerüst-Technik implantiert werden.

Als allgemeine Regel gilt, dass ein Absorb nicht implantiert werden soll, wenn die Läsion nicht adäquat präpariert werden kann, insbesondere wenn während der Vordilatation keine vollständige Expansion möglich ist.

Diese standardisierte Technik wurden eingeführt, da es zu heterogenen und widersprüchlichen Ergebnissen in Studien kam, die die komplexeren Populationen betrachteten und man einen fehlenden standardisierten Ansatz als mögliche Erklärung dafür ansah. Der Standard basiert auf dem speziellen Fachwissen und der Erfahrung einer Gruppe interventioneller Kardiologen aus ganz Europa. Sie versuchten, einen Konsens zu den besten Praktiken für die BRS-Implantation und das BRS-Management für ein breites Spektrum von Patienten- und Läsionsszenarien zu finden. (55)

Zwar wurde der Standard erst nach Studienende veröffentlicht, nichtsdestotrotz wurde er schon in den Jahren zuvor teilweise angewendet, sodass auch in dieser Studienpopulation die optimale Implantationstechnik möglich war.

## 2.5 AKTUELLE DATENLAGE

Die Sicherheit und die Wirksamkeit der Absorb-Implantation wurden in vielen Studien bewiesen. (5, 8, 52) Diese klinischen Studien beschränkten sich zunächst jedoch auf eine sehr begrenzte Patientenpopulation. Es wurden ausschließlich Typ A Läsionen und stabile KHK Patienten eingeschlossen. Nach der Zulassung konnte der BRS jedoch uneingeschränkt verwendet werden. (57)

Leider gab es zu dieser Zeit noch keinerlei Daten zur Anwendbarkeit im alltäglichen Praxisalltag, vor allem nicht für Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom.

Daher wurden mehrere Studien designt, um die Durchführbarkeit und die Leistungsfähigkeit der bioresorbierbaren Scaffolds für Patienten mit einem ACS zu evaluieren. 2014 wurden die ersten Ergebnisse klinischer Studien veröffentlicht. Die Daten bezogen sich auf Patienten, die sich mit einem STEMI präsentierten

und den Absorb BVS implantiert bekamen. Es konnte gezeigt werden, dass gute Ergebnisse nach der BRS-Implantation erzielt wurden und somit weitere und größere Studien von Nöten waren, um diese Ergebnisse zu bestätigen. (58)

Die Daten des ersten multizentrischen Registers, welches die Absorb-Implantation bei ACS-Patienten untersuchte, wurden Ende 2014 in der POLAR-Studie veröffentlicht. (10)

In vorherigen Absorb-Studien konnte eine Plaquestabilisierung durch die Veränderung der intraluminalen Gewebsschichten und somit eine Abnahme der nekrotischen Kerne durch die Implantation eines bioresorbierbaren Gerüsts festgestellt werden. Diese Erkenntnisse spielten vor allem bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom eine große Rolle, da durch die Plaquerseigerung das Risiko einer Plaqueruptur und somit einer vorübergehenden Obstruktion reduziert werden konnte. (53) Diese Studien bewiesen jedoch auch, wie wichtig eine gute Stentimplantation und eine korrekte Gefäßdimensionierung sind. Bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ist jedoch genau dies besonders schwierig, da die Gefäße durch eine adrenerge Stimulation und durch einen verminderten Blutfluss kollabieren und eine genaue Durchmesserbestimmung erschwert wird. Des Weiteren unterscheidet sich der Standard der Stentimplantation bei ACS-Patienten von der der Absorb-Implantation. Um die Thrombuslast zu verringern, wird normalerweise eine Aspirationsthorombektomie vorgenommen und eine direkte Stenteinbringung angeschlossen. Bei der Implantation eines Absorb BVS ist eine Vordilatation jedoch obligat. Diese Dilatation kann das Risiko einer distalen Embolisation potenziell erhöhen. In der POLAR Kohorte wurde nichtsdestotrotz teilweise auf die Vordilatation verzichtet und der Stent direkt eingesetzt. Zusammengefasst lieferte die Studie gute Ergebnisse und konnte die Sicherheit des Absorbs bei ACS-Patienten beweisen. (10) Ein Nachteil dieser Studie waren die geringe Patientenanzahl in der STEMI-Gruppe sowie das Fehlen einer Kontrollgruppe mit DES-Implantation.

Diese Einschränkung wurde durch die Studie von Prof. Gori mit einem Patientenkollektiv aus Mainz überwunden. 150 Patienten mit einem ACS und einer BRS-Implantation wurden mit 103 Patienten aus der DES-Kontrollgruppe verglichen. Das Augenmerk lag auf den Frühkomplikationen. Auch in dieser Studie konnte die Sicherheit des Absorbs bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom bewiesen werden. Die Daten weisen darauf hin, dass die

klinischen Ergebnisse beider Stents in dieser Patientengruppe miteinander vergleichbar sind. Trotzdem waren die Anzahl der Stentthrombosen und die Mortalitätsrate relativ hoch. (53) Dieses Ergebnis war jedoch zu erwarten, da auch in früheren Berichten über andere Stentarten ein schlechteres Outcome bei der Versorgung in Notfallsituationen zu erkennen war. (59)

Einige großangelegte Studien zeigten ähnliche Ergebnisse und bestätigten die kurzfristige Sicherheit der Absorb-Implantation bei ACS-Patienten. (60-64)

Eine Studiengruppe wurde 1 Jahr nach der Absorb-Implantation mittels intrakoronarer Bildgebung und Vasomotionstests genauer betrachtet, um die klinischen Vorteile der bioresorbierbaren Stents auch bei den ACS-Patienten zu belegen. In der Bildgebung konnte eine vergleichbare Neointimadicke und Restenoserate beobachtet werden, wie auch bei metallischen Stents. Auch die Fehlpositionierung unterschied sich kaum zwischen den beiden Gruppen. In ca. 50 % der Fälle konnte eine gute Vasomotorik gezeigt werden. Somit deutete auch diese Studie auf eine positive Entwicklung bei Verwendung des Absorbs hin. (62)

Aber nicht alle Studien zeigten diese erfreulichen Daten. Schon die BVS-EXAMINATION-Studie, die 2015 veröffentlicht wurde, berichtete über gehäufte Scaffold-Thrombosen in der Frühphase, die nicht zu vernachlässigen waren und weitere Studien forderten. (65)

Da die Annahme bestand, dass Gefäßspasmen und eine hohe Thrombuslast nach einer PCI mit einem Metallstent zu einer späteren Fehlpositionierung führen und durch eine Bioresorption dieses Problem behoben werden könnte, waren auch Studien mit langfristigen Nachbeobachtungen von großer Bedeutung. (53)

Bei Daten aus einer 12-monatigen Nachbeobachtung durch angiographische und optische Kohärenztomographie bei ACS-Patienten, konnte man die Bildung einer neointimalen Schicht und einer damit verbundenen Zunahme des stabilen, faserigen und fibrösen Fettgehalts in den Gefäßen feststellen. Auch eine Reduktion des Kalkgewebes und der instabilen nekrotischen Kerne konnte vermerkt werden. (64) In einem Mainzer Fallbericht konnte nach einem Jahr eine gute Positionierung des Stents, eine anatomische und physiologische Verbesserung der instabilen Plaques und eine verbesserte Endothelfunktion mit besserer Vasomotion nachgewiesen werden. (66)

Diese Ergebnisse bestätigten, dass trotz unterschiedlicher Pathogenese zwischen einer stabilen Angina pectoris und einem akuten Koronarsyndrom die Wirkweise der Gerüstresorption vergleichbar ist. Somit bestand die Hoffnung, dass auch bei ACS-Patienten das Risiko einer Ruptur geringer ist und damit verbunden, ein Absinken der intrakoronaren Thrombosen verzeichnet werden kann. (67)

Die AIDA-Studie konnte die Daten der frühen Nachbeobachtung bestätigen. Im Vergleich zwischen dem Absorb und dem Xience nach 2 Jahren bei ACS-Patienten und einer nicht ACS-Kontrollgruppe, zeigte sich eine ähnliche TVF Rate und eine konstant höhere Rate an Stentthrombosen unter Verwendung des Absorbs. (68)

Auch die BVS-EXAMINATION-Studie bestätigte ihre 1-Jahres-Ergebnisse und konnte nach 2 Jahren eine fast doppelt so hohe Inzidenz von ScT in der BRS-Gruppe nachweisen, auch wenn kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte. (69) Diese hohe Inzidenz der Scaffold-Thrombosen konnte auch durch Daten aus dem europäischen Multicenter-Register GHOST EU bestätigt werden. (67)

Im Verlauf wurde dann gezeigt, dass die Implantationstechnik eine große Bedeutung in Hinblick auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse hat. Ein Großteil der vorhandenen Daten spiegelt somit die Ergebnisse früherer BRS-Implantationen ohne Einhaltung dieser Technik wider. Es wurde jedoch bewiesen, dass durch eine optimale Implantationstechnik eine deutliche Reduktion der TLF erzielt werden kann. (55, 70, 71)

Im 3 Jahres Follow up konnten die bisherigen Langzeitergebnisse bestätigt werden und es konnte durch die Anwendung der optimalen Technik ein deutlicher Rückgang der Thrombosen verzeichnet werden.

Im Mainzer Patientenkollektiv konnte zusätzlich gezeigt werden, dass ein zu großer RVD (> 3,5 mm) in der STEMI-Gruppe als Prädiktor für Stentthrombosen und ein zu kleiner RVD (< 2,5 mm) als Prädiktor in der stabilen Angina pectoris Gruppe detektiert werden konnte. (11) Ähnliche Resultate konnten in der Studie zur Inzidenz und den Prädiktoren der koronaren Stentthrombosen von Prof. Gori beobachtet werden. Ein zu großer RVD und eine Unterdimensionierung des BRS können zu einem Anstieg der ScT führen. Insgesamt zeigte sich auch hier eine deutlich geringere Rate an unerwünschten Ereignissen, bei Nutzung der optimalen Implantationstechnik. (56)

Die Daten, die mittlerweile zur Absorb-Implantation bei ACS-Patienten verfügbar sind, beziehen sich jedoch entweder allgemein auf eine ACS-Gruppe oder speziell auf eine STEMI-Gruppe. Es liegen aktuell jedoch kaum Daten zur Sicherheit der Absorb-Implantation bei NSTEMI Patienten oder Patienten mit einer instabilen Angina pectoris vor. Der Grund für diesen Mangel an Daten liegt darin, dass sich nur wenige Forscher mit der Untergruppe der NSTEMI-Patienten beschäftigen. Eine angiographisch basierte Studie zeigte, dass bei korrekter Läsionsauswahl eine BRS-Implantation direkt oder nach Vordilatation durchführbar ist. Hier wurde speziell eine NSTEMI-Gruppe beleuchtet. (72) Diese Daten wurden 2019, also nach Erscheinen unserer Daten, veröffentlicht. Im folgenden Jahr wurden die klinischen 2-Jahres-Ergebnisse der AIDA-Studie bekanntgegeben. Diese Ergebnisse enthalten auch eine Subgruppenanalyse, in der eine STEMI-Gruppe und eine NSTEMI-Gruppe miteinander verglichen wurden. Des Weiteren wurde ein Vergleich zwischen der Absorb-Implantation und der Xience-Implantation innerhalb dieser NSTEMI-Gruppe durchgeführt.

Beim Analysieren dieser Daten muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Definition der NSTEMI-Gruppe nicht mit der Definition der hier durchgeführten Studie übereinstimmt. In der AIDA-Studie wurden ST-Streckensenkungen oder vorübergehende ST-Streckenhebungen sowie ein positiver Biomarker, der auf eine Myokardgewebsnekrose hinweist, als NSTEMI definiert. Alle anderen Indikationen für eine PCI, wie z. B. eine instabile Angina pectoris, wurden als „kein ACS“ kategorisiert. In der Definition dieser Studie (siehe Kapitel 2.1.1) wird jedoch die instabile Angina pectoris zur Gruppe der NSTEMI-Patienten dazugezählt. (68)

In einem Fallbericht von 2016 konnte bei einem inferioren Nicht-ST-Hebungsinfarkt verdeutlicht werden, wie wichtig die richtige Dimensionierung der bioresorbierbaren Stents ist. Es konnte gezeigt werden, dass bei Myokardinfarkten die Einschätzung der Gefäßgröße oft ungenau ist und es zur Über- oder Unterschätzung des RVDs kommt. In diesem Fall konnte mittels OCT eine Gerüstfehlange beobachtet werden. Nach 6 Monaten kam es bei dem Patienten zur erneuten Koronarangiographie aufgrund voranschreitender Angina pectoris Beschwerden. Es konnte eine schwere Scaffold-Thrombose festgestellt werden. Im OCT zeigte sich, dass die Restenose einer Gerüstfraktur entsprach, die durch eine zunehmende Intimahyperplasie bedingt war, obwohl nach der Implantation

eine gute Expansion und Durchgängigkeit des Stents nachgewiesen wurde. (73)  
Dies sind nach unserem Wissen die einzigen Daten, die zu einer Absorb-  
Implantation bei NSTEMI-ACS Patienten vorhanden sind.

## 3. Material & Methoden

---

### 3.1 STUDIENZIEL

In den vergangenen Jahren wurden viele Studien in Bezug auf die Sicherheit und Leistungsfähigkeit des Absorb BVS (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) durchgeführt. Man erhoffte sich eine Verbesserung des klinischen Outcomes, da ein bioresorbierbares Grundgerüst einige Vorteile mit sich bringt. (74)

Die wichtigste Aufgabe des BRS direkt nach Implantation ist das Beheben des Gefäßverschlusses und das Offenhalten des Lumens. Langfristig sollte es durch die Bioresorption zu einer Gefäßlumenvergrößerung, einer Stabilisierung der Plaques und zu einer Wiederherstellung der Vasomotion kommen. (75)

Des Weiteren ergeben sich Vorteile bei späteren kardiochirurgischen Bypass-Operationen, sowie in der nicht-invasiven koronaren Bildgebung (CT, MRT), da beim Absorb aufgrund der Polymerstruktur keine Artefakte entstehen. Somit kann eine postprozedurale Bildgebung bessere und konkretere Angaben liefern als bei der Implantation eines DES. (76)

Nachdem man die allgemeine Sicherheit des Absorbs und die Nichtunterlegenheit gegenüber den DES in einigen Studien nachweisen konnte (8, 75, 77), wurden Studien designt, die auch die Sicherheit im klinischen Alltag sowie bei Patienten mit ACS bestätigten. (10, 78)

Innerhalb dieses Settings wurde vor allem das Augenmerk auf die STEMI Population gelegt. (11)

Ziel unserer Studie war es, die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit der biosresorbierbaren Gefäßstütze Absorb bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI-ACS) zu untersuchen.

Als zeitliche Nachbehandlungsfrist wurden 3 Jahre festgelegt.

### 3.2 STUDIENDESIGN

Die Daten stammen aus einem All-Comer-Register. Insgesamt wurden 657 Patienten in das Register aufgenommen, die sich zwischen dem 10. Mai 2012 und



dem 12. Dezember 2014 in der Mainzer Universitätsklinik einer perkutanen Koronarintervention unterzogen und mindestens einen Absorb erhalten haben. Die Entscheidung, ob ein BRS, ein DES oder eine Kombination aus beiden Stentarten implantiert wird, lag im Ermessen des intervenierenden Kardiologen. Wichtige Faktoren, die in diese Entscheidungsfindung mit einbezogen wurden, waren Art und Länge der Läsion, Gefäßgröße und optimale Implantationsvorbereitung. Genauere Angaben zu den Ein- und Ausschlusskriterien sowie zur Entscheidungsfindung werden im dazugehörigen Kapitel erläutert.

Aus diesem Pool wurden 488 Patienten in unsere Studien eingeschlossen. 219 Patienten stellten sich mit einer stabilen oder stillen Angina pectoris vor. Diese bildeten die Kontrollgruppe. In die NSTEMI-ACS Gruppe wurden 269 Patienten eingeschlossen, 78 Patienten mit einer instabilen Angina pectoris und 191 mit einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt.

Die Studie ist ein Teil des MICAT-Projekts, das von der lokalen Ethikkommission genehmigt wurde.

Alle Patientendaten wurden vollständig anonymisiert. In der Datenbank wurden ausschließlich Geburtsdatum sowie Implantationsdatum und die vorher zugeteilte Patienten-ID notiert.

Wichtige patientenbezogene Informationen waren Geschlecht, Alter, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, LVEF und Art des Primärereignisses.

Zusätzliche Details, die in die Datenbank mit aufgenommen wurden, waren unter anderem: Anzahl der Gefäße, die mit BRS versorgt wurden, genaue Gefäßbezeichnung und Lokalisation der Läsion, Implantation einer Kombination aus BRS und DES (Hybrid-Implantation), Anzahl der eingesetzten Stents und Ablauf der Implantation. Auch der Läsionstyp nach ACC/AHA wurde bestimmt. Siehe Tabelle 2.

Die Datenbank wurde mit Hilfe einer Excel-Tabelle erstellt. Um Fehler beim Eintragen auszuschließen wurde zu Beginn klar definiert, wie die Tabelle zu führen ist.

Traf eine der Angaben zu, so wurde in die dazugehörige Spalte eine 1 für „ja“ eingetragen. Traf sie nicht zu, eine 0 für „nein“.

Bei Angaben, wie z. B. der LVEF oder dem Dilatationsdruck wurden die genauen Werte notiert.

Die Datenbank wurde kontinuierlich aktualisiert, neue Patienten aufgenommen und Follow ups durchgeführt.

Komplette Datenbank siehe Anhang Abbildung 7 und 8.

| Patienten-daten | CVRF                  | klinische Präsentation | BRS                 | klinische Daten    | Implantation                           | Besonderheiten | Aggregationshemmer |
|-----------------|-----------------------|------------------------|---------------------|--------------------|--|----------------|--------------------|
| Patienten-ID    | arterielle Hypertonie | stabile AP             | Anzahl der Gefäße   | LCA                | Vordilatation (ja/nein; Größe)         | CTO            | Clopidogrel        |
| Prozedur-datum  | Diabetes mellitus     | stille AP              | Anzahl der Läsionen | RIVA               | Durchmesser BRS                        | ostiale Läsion | Prasugrel          |
| Geburts-datum   | (Ex-) Nikotinabusus   | instabile AP           | Anzahl der Stents   | RCX                | Länge BRS                              | Bifurkation    | Ticagrelor         |
| Geschlecht      | familiäre Disposition | NSTEMI                 | Hybrid              | RCA                | minimaler Durchmesser BRS              | Überlappung    |                    |
| Alter           | Hyperlipidämie        | STEMI                  |                     | Läsionstyp         | totale Länge BRS                       |                |                    |
|                 | frühere Bypass-OP     |                        |                     | De novo Stenose    | Implantationsdruck                     |                |                    |
|                 | frühere PCI           |                        |                     | In-Stent-Restenose | Postdilatation (ja/nein; Größe; Druck) |                |                    |
|                 |                       |                        |                     | In-Stent-Thrombose |  |                |                    |

**Tabelle 4: Die wichtigsten Aufnahmedaten zu Studienbeginn**

### 3.2.1 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Alle Patienten, die zwischen Mai 2012 und Dezember 2014 im Herzkatheterlabor der Universitätsmedizin Mainz mit mindestens einem BRS behandelt wurden, konnten eingeschlossen werden. Ein Ausschlusskriterium war die Präsentation eines STEMI, da eine NSTEMI und instabile Angina Gruppe mit einer stabilen/stillen Angina Gruppe verglichen wurde.

Das NSTEMI-ACS wurde definiert als instabile Angina pectoris (akuter Beginn, typische Beschwerden, die zur Vorstellung in einer Klinik führen und EKG-Veränderungen, die auf eine Ischämie hindeuten) sowie einen Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung. (53)

Die Implantation eines bioresorbierbaren Scaffolds war nur in einer „de novo“ Läsion zulässig, dies bedeutet, dass zuvor noch keine Behandlung in dem Gefäß stattgefunden haben durfte.

Ein weiteres wichtiges Kriterium zum Ein- bzw. Ausschluss in die Studie war der Referenzgefäßdurchmesser (RVD) der zu behandelnden Läsion. Die Verwendung der BRS war nur zulässig bei einem RVD von 2,5, 3,0 oder 3,5 mm, da nur diese Größen zur Implantation bereitstanden.

Weitere Ausschlusskriterien waren die Läsionen im linken Hauptstamm, Läsionen mit einem Seitenast > 2 mm Durchmesser, stark kalzifizierte Läsionen die sich mit einer Reststenose von > 60 % nach Läsionspräparation präsentierten sowie In-Stent-Restenosen und In-Stent-Thrombosen.

Diese Kriterien wurden während der Prozedur anhand angiographischer Nachweise festgestellt und führten dann zum Studienausschluss.

Die spätere Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer wurde nach aktuellen Leitlinien festgelegt und verordnet.

### 3.2.2 ENDPUNKTE UND DEFINITIONEN

Der primäre geräteorientierte Endpunkt (DoCE) wurde als Zielläsionsversagen (TLF) definiert.

Dies beinhaltet jegliche Notwendigkeit einer Revaskularisation im behandelten BRS-Segment, einen Myokardinfarkt durch Verschluss des Zielgefäßes oder den plötzlichen Herztod.

Ein Todesfall wurde als kardial eingestuft, wenn keine eindeutige nicht-kardiale Ursache zu identifizieren war. (11) Zu einer Revaskularisation zählt eine perkutane koronare Intervention oder eine chirurgische Bypassoperation.

Der Myokardinfarkt wurde definiert als „Vorliegen einer akuten Myokardschädigung, gekennzeichnet durch abnorme kardiale Biomarker in Zusammenhang mit Hinweisen auf akute Myokardischämie“ (79) gemäß der ERC Guidelines.

Weitere Endpunkte waren die Scaffold-Restenose (ScR) und Scaffold-Thrombose (ScT).

Die Scaffold-Thrombose wurde entsprechend dem Academic Research Consortium (ARC) definiert: (80)

Für eine definitive Stentthrombose muss eine angiographische Bestätigung des Thrombus vorliegen. Dieser Thrombus muss entweder im Stent oder im Segment 5 mm proximal oder distal des Stents vorliegen.

Zusätzlich muss eines der folgenden Kriterien zutreffen:

- akutes Einsetzen ischämischer Symptome in Ruhe
- neue ischämische Veränderungen im EKG
- typische Veränderung der Herzenzyme

Eine wahrscheinliche Stentthrombose ist definiert als:

- unerklärlicher Tod innerhalb von 30 Tagen nach Intervention
- unabhängig von der Zeit nach der Intervention kann jeder Myokardinfarkt, der mit einer dokumentierten akuten Ischämie im Segment des implantierten Stents zusammenhängt, auch ohne angiographischen Nachweis als wahrscheinliche Stentthrombose gewertet werden

Die klinische Definition der möglichen Stentthrombose gilt bei jedem unerklärlichen Tod ab 30 Tage nach der Stentimplantation bis zum Ende der Studiennachbeobachtung als gegeben.

Die Scaffold-Restenose wurde definiert als Vorhandensein typischer Symptome oder funktioneller Anzeichen einer Ischämie mit Nachweis einer Stenose > 50 % im Herzkatheterlabor oder einer 70%igen BRS-Stenose im Stent selbst oder 5 mm proximal oder distal des Randes. (11)

### 3.3 STENTEIGENSCHAFTEN

Implantiert wurde der Absorb BVS (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA).

Die Streben des Absorb BVS bestehen aus Poly-L-Milchsäure (PLLA) und haben eine Dicke von 150 µm. Die Strebenbreite liegt zwischen 188 µm und 213 µm, je nach Stentgröße. (75) Das Polymer ist mit einem 1:1 Gemisch aus Poly-D,L-Milchsäure und dem antiproliferativen Wirkstoff Everolimus beschichtet. (76) Somit entsteht eine amorphe, wirkstofffreisetzende Beschichtungsmatrix mit 100 µg Everolimus/cm<sup>2</sup> Gerüst. (81)

Zum Zweck der Visualisierung sind zwischen 0,3 mm und 1,1 mm von den Stentenden entfernt röntgendichte Marker zu erkennen. Diese Markierung ist für die Implantation, die Kontrolluntersuchungen und auch bei einer Überlappung zweier Stents wichtig.

Die vollständige Resorption des Absorb BVS dauert ca. 2 bis 4 Jahre. Der Lebenszyklus des Gerüsts kann in 3 Phasen unterteilt werden: Die Revaskularisation, die Wiederherstellung und die eigentliche Resorption. (82) Die erste Phase dauert ca. 3 Monate. Hierbei kommt es durch die Revaskularisation zur Wiederherstellung der Gefäßlumendurchlässigkeit. Wichtig in dieser Phase sind vor allem die Freisetzungsfähigkeit des Everolimus und die radiale Festigkeit. Diese und die Neointimaverdickung sind in der Anfangsphase noch mit denen der metallischen Stents vergleichbar.

In der 2. Phase kommt es zu einem Verlust der strukturellen Kontinuität und zur Abnahme der radialen Festigkeit und somit zu Erosionen. Ursache für diese Veränderung sind hydrolytische Abbauprozesse. (82) Hierbei kommt es zu einer Flüssigkeitsaufnahme der Polymere aus dem Blutkreislauf. Langkettige Polymere werden zu Kurzkettigen umgebaut. Diese Fragmentierung ist die Ursache für die Abnahme der radialen Festigkeit. Durch diese Veränderung entsteht die Möglichkeit für das Gefäß, auf physiologische Stimuli zu reagieren. (16)

In der letzten Phase kommt es dann zu der endgültigen Resorption. Aus dem Poly-L-Milchsäure Gerüst werden Polymer-Mikropartikel. Die noch vorhandene L-Milchsäure wird schlussendlich zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O abgebaut. Die Dauer dieses Abbauprozesses hängt von den hydrophilen Eigenschaften sowie dem Molekulargewicht der Polymerketten ab. (76)

### 3.4 QUANTITATIVE KORONARANALYSE (QCA)

Die quantitative Koronaranalyse ist eine Methode, bei der mit einer hohen Genauigkeit die Anatomie der Koronararterien dargestellt werden kann.

In unserem Setting konnte sie in 72 % der Fälle angewandt werden.

Zu den wichtigsten Messungen gehören: (56)

- der minimale Lumendurchmesser (MLD) im BRS prä- und postprozedural
- der Referenzgefäßdurchmesser (RVD) prä- und postprozedural

- die BRS-Größenbestimmung: Nominal/RVD
- die postprozedurale Reststenose (RVD-MLD/RVD)
- das Verhältnis von MLD zu RVD (= Ausdruck der Gefäßdehnung)
- das Verhältnis von MLD zu Nominal
- die skalierte Reststenose
- die Grundfläche

Das Ziel der QCA-Anwendung war, ein „oversizing“ oder „undersizing“ des BRS im Verhältnis zum Gefäßdurchmesser zu vermeiden, da sich in Studien gezeigt hat, dass bei nicht optimaler Größenauswahl die Anzahl der Ereignisse steigt. (83)

### 3.5 FOLLOW UP

In den Studien sollten Langzeitergebnisse nach der BRS-Implantation bei NSTEMI-ACS-Patienten erlangt werden. Für diese Studie waren alle Ereignisse innerhalb von 3 Jahren relevant. Diese Daten wurden entweder bei einem Klinikbesuch erfasst oder per Telefon erfragt. Ein vorab entworfener standardisierter Fragebogen wurde zum Abfragen der einzelnen Geschehnisse verwendet. Zu den wichtigsten Ereignissen zählten kardiovaskulärer Tod, jeglicher Myokardinfarkt und Revaskularisation der Zielläsion (TLR). Diese 3 Faktoren zusammen wurden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse definiert.

In dem All-Comer Register waren Implantationsdatum sowie Geburtsdatum der einzelnen Probanden notiert, sodass anhand dieser Daten der dazugehörige Patient auffindig gemacht werden konnte. Im ersten Schritt der Kontaktaufnahme wurde das SAP, das klinikinterne System der Mainzer Universitätsmedizin, nach Vorkommnissen, die innerhalb der Klinik behandelt wurden, durchforstet. Wurde hierbei ein Ereignis festgestellt, so konnte es in die Follow up Datenbank eingetragen werden. Die Patienten wurden zusätzlich noch einmal telefonisch kontaktiert, um keine weiteren Komplikationen zu übersehen.

Wenn es in der vorgegebenen Zeitspanne zu keiner Vorstellung in unserer Klinik kam oder kein Ereignis bis dato notiert werden konnte, so wurde der Patient ebenfalls telefonisch kontaktiert.

Konnte ein Patient nicht erreicht werden, so wurde im zweiten Schritt Kontakt zum Hausarzt aufgenommen.

Erlitt der Patient in den letzten 3 Jahren ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches nicht in der Uniklinik Mainz behandelt wurde, so wurden die Behandlungsunterlagen von der jeweiligen Klinik angefordert und begutachtet. Im letzten Schritt, wenn auch der Hausarzt keinerlei Informationen hatte, wurde der Patient per Post angeschrieben, mit der Bitte, sich in der Klinik zu melden.

Kam es in der Nachbeobachtungszeit zu mehr als einem identischen Ereignis, z. B. zwei Mal zu einer Revaskularisation, so wurde nur das Datum des ersten Events <sup>1</sup> notiert. Bei unterschiedlichen Ereignissen, beispielsweise einem Myokardinfarkt und einer Revaskularisation in unterschiedlichen Gefäßen, mussten beide Ereignisdaten in die Excel-Tabelle eingetragen werden.

Zusätzlich zu den 3 Hauptkriterien wurden unter anderem In-Stent-Thrombosen, In-Stent-Restenosen und eine erneute Herzkatheteruntersuchung in der Datenbank notiert. Wichtig war es, zu unterscheiden, ob sich der Myokardinfarkt als STEMI, NSTEMI oder als stabile/instabile Angina pectoris präsentiert hatte und ob eine Revaskularisation im Stent selbst, in dem dazugehörigen Gefäß oder in einem neuen Segment durchgeführt werden musste.

In den Abbildungen 9 und 10 im Anhang ist die gesamte FU-Tabelle abgebildet.

Abgesehen von dem zielführenden 3 Jahres Follow up wurden auch ein 30 Tage FU, ein 180 Tage FU, ein 365 Tage FU und ein 2 Jahres FU durchgeführt.

Wie schon im Kapitel Studiendesign beschrieben, gab es genaue Vorgaben, wie die Datenbank zu führen ist.

Im Falle, dass Patienten nicht weiter an der Studie teilnehmen wollten und keine weiteren Nachbeobachtungen wünschten, wurde dies in der Datenbank vermerkt.

---

<sup>1</sup> Ein Event im klinischen Sinne ist gleichzusetzen mit einem unerwünschten Ereignis

| FU Zeitraum               | Endpunkte (insgesamt)                             | Primäre Endpunkte                                    | Stent Komplikationen   |
|---------------------------|---|--|--|
| FU Datum                  | Tod (ja/nein; Ursache; Datum)                     | Kardiovaskulärer Tod (ja/nein; Datum)                | Jegliche In-Stent-Restenose (ja/nein; Datum)   |
| Insgesamte Anzahl FU-Tage | Jeglicher Myokardinfarkt (ja/nein; Datum)         | Myokardinfarkt im behandelten Gefäß (ja/nein; Datum) | ScR (ja/nein; Datum)   |
| FU 30 Tage                | STEMI (ja/nein; Datum)<br>NSTEMI (ja/nein; Datum) | STEMI im behandelten Gefäß (ja/nein; Datum)          | Präsentation der ISR (stabile AP, instabile AP, NSTEMI, STEMI, bei Kontrolluntersuchung) |
| FU 180 Tage               | Jegliche Revaskularisation (ja/nein; Datum)       | NSTEMI im behandelten Gefäß (ja/nein; Datum)         | Scaffold-Thrombose (ja/nein; Datum)  |
| FU 360 Tage               | Herzkatheteruntersuchung (ja/nein; Datum)         | TLR (ja/nein; Datum)                                 | ScT früh, spät, sehr spät; sichere   |
| FU 2 Jahre                |   | TVR (ja/nein; Datum)                                 |  |

**Tabelle 5: Die wichtigsten Follow up Daten**

### 3.6 STATISTIK

Als Statistikprogramm zum Analysieren der Daten wurde MedCalc verwendet. Die Basisdaten wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst.

Alle Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung oder als Median und Interquartilbereich angegeben. Die Daten wurden mit parametrischen und nicht parametrischen Tests analysiert, wobei der exakte Test nach Fisher für binäre Variablen und der unabhängige t-Test für kontinuierliche Variablen verwendet wurde. Das festgelegte Signifikanzniveau wurde als p-Wert  $< 0,05$  definiert.

Mithilfe der Hazard Ratio, konnte eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Ereignis innerhalb eines definierten Zeitraums auftritt, getroffen werden.  $HR = 1$  wurde definiert, als „kein Unterschied zwischen beiden Gruppen“.  $HR < 1$  bedeutet, dass das Risiko für ein Ereignis in der beobachteten Gruppe kleiner ist,  $HR > 1$ , dass das Risiko größer ist. (84)

Die kategorischen Daten wurden als Gesamtzahl und Proportionen beschrieben.

Um eine Assoziation zwischen klinischen/prozeduralen Parametern und aufgetretenen Ereignissen zu testen wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt. Die 3-Jahres-Inzidenz unerwünschter Ereignisse basiert auf einer



Kaplan-Meier-Schätzung, die Überlebenszeiten der Gruppen wurden mittels Logrank-Tests miteinander verglichen.

Kam es während der Nachbeobachtungszeit zu einem der definierten primären Endpunkte, so konnte dies in der Kaplan-Meier-Kurve dargestellt werden.

## 4. Ergebnisse

---

### 4.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Die Studie umfasst insgesamt 488 Patienten. 269 Patienten in der NSTEMI-ACS Gruppe und 219 Patienten in der Kontrollgruppe mit stabiler oder stiller Angina pectoris. Der Behandlungszeitraum liegt zwischen Mai 2012 und Dezember 2014. Die überwiegende Anzahl der Probanden war männlich, 78 % in der NSTEMI-ACS Gruppe und 83 % in der Angina Gruppe. Das mediane Alter bei Implantation des BRS lag bei 64 bzw. 65 Jahren. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz von Diabetes (20 % vs. 26 %) und arterieller Hypertonie (74 % vs. 81 %). Auch die familiäre Vorgeschichte unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (20 % vs. 24 %).

Frühere Bypass-Operationen und zerebrale Ereignisse traten ähnlich häufig in beiden Gruppen auf (CABP: 3 % vs. 2 %, Stroke/TIA: 6 % vs. 3 %).

Jedoch konnte in der Gruppe der NSTEMI-ACS Patienten eine signifikant höhere Anzahl an Rauchern detektiert werden (40 % vs. 31 %, p-Wert 0,028).

Im Gegensatz dazu, wurde in der Kontrollgruppe (stabile und stille AP) signifikant häufiger eine Dyslipidämie festgestellt (37 % vs. 52 %, p-Wert 0,003). Auch die Anzahl der perkutanen Interventionen in der Vergangenheit waren signifikant höher (22 % vs. 52 %, p-Wert < 0,0001).

|   | Stille und stabile AP<br>(n = 219) | NSTE-ACS<br>(n = 269) | P-Wert             |
|---|------------------------------------|-----------------------|--------------------|
| Männlich  | 182 (83,1 %)                       | 210 (78,1 %)          | 0,336              |
| Alter (Median)  | 65 (57;74)                         | 64 (55;74)            | 0,312              |
| Diabetes mellitus   | 57 (26,0 %)                        | 53 (19,7 %)           | 0,141              |
| Arterielle Hypertonie                                       | 177 (80,8 %)                       | 198 (73,6 %)          | 0,138              |
| Nikotinabusus   | 67 (30,6 %)                        | <b>108 (40,1 %)</b>   | <b>0,028</b>       |
| Familiäre Disposition                                       | 52 (23,7 %)                        | 54 (20,1 %)           | 0,431              |
| Dyslipidämie  | <b>113 (51,6 %)</b>                | 100 (37,2 %)          | <b>0,003</b>       |
| Frühere PCI   | <b>113 (51,6 %)</b>                | 58 (21,6 %)           | <b>&lt; 0,0001</b> |
| Frühere Bypass-OP   | 5 (2,3 %)                          | 8 (3,0 %)             | 0,831              |
| Frühere zerebrale<br>ischämische Ereignisse<br>(TIA/Stroke) | 7 (3,2 %)                          | 17 (6,3 %)            | 0,159              |
| GFR   | 80 (66;93)                         | 83 (69;98)            | 0,116              |

**Tabelle 6: Patientencharakteristika**

## 4.2 KLINISCHE PRÄSENTATION

Die klinischen Daten stammen aus dem All-Comer-Register. Insgesamt wurden 657 Patienten mit einem Absorb BVS behandelt. Relevant für diese Studie waren alle Patienten mit einer stillen oder stabilen AP, einer instabilen Angina und einem NSTEMI. Die Gruppe der Patienten mit einem STEMI nimmt keinen Einfluss auf unsere Beobachtungen, war jedoch für andere Studien relevant.

Die folgende Tabelle liefert einen Überblick über die klinische Präsentation und die Verteilung der einzelnen Patienten.

| Stille oder<br>stabile AP | Instabile<br>AP | NSTEMI | NSTEACS | STEMI | ACS | gesamt |
|---------------------------|-----------------|--------|---------|-------|-----|--------|
| 219                       | 78              | 191    | 269     | 169   | 438 | 657    |

**Tabelle 7: Klinische Präsentation**

### 4.3 CHARAKTERISTIKA DER ZIELLÄSIONEN

Die Zielläsionen unterschieden sich nur in 2 Eigenschaften signifikant voneinander. 7 % der Kontrollgruppe präsentierten sich mit einem chronischen Koronararterienverschluss (CTO). Im Gegensatz dazu wiesen nur 0,7 % der NSTEMI-ACS Gruppe solch einen Verschluss auf (p-Wert 0,0003). Eine Bifurkation wurde in 19 % der Fälle in der stabilen und stillen Angina Gruppe nachgewiesen, in der NSTEMI-ACS Gruppe waren es nur 9 % (p-Wert 0,0038).

Fast die Hälfte der Verschlüsse befanden sich im Ramus interventricularis anterior (RIVA) (47 % NSTEMI-ACS, 45 % AP). Der Ramus circumflexus war insgesamt zu 29 % betroffen, die rechte Koronararterie zu 25 %.

Der mittlere Referenzgefäßdurchmesser nach Implantation betrug 2,923 mm in der NSTEMI-ACS Gruppe und 2,898 mm in der stabilen und stillen Angina Gruppe.

Das Auftreten von komplexen Läsionen (Typ B2/C) wurden in 38 % der Fälle beobachtet, prozentual minimal häufiger in der Kontrollgruppe mit 39 % vs. 38 %. Es zeigte sich jedoch keine Signifikanz (p-Wert 0,9576)

|                            | Alle Patienten<br>(n = 488) | Stille und stabile AP<br>(n = 219) | NSTEMI-ACS<br>(n = 269) | p-Wert        |
|----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------|---------------|
| RIVA/LAD                   | 224 (45,9 %)                | 99 (45,2 %)                        | 125 (46,5 %)            | 0,8546        |
| RCX/LCX                    | 139 (28,5 %)                | 66 (30,1 %)                        | 73 (27,1 %)             | 0,5291        |
| RCA                        | 124 (25,4 %)                | 54 (24,7 %)                        | 70 (26,0 %)             | 0,8104        |
| Ostiale Läsion             | 44 (9,0 %)                  | 22 (10 %)                          | 22 (8,2 %)              | 0,5882        |
| Graft treated with BRS     | 1 (0,2 %)                   | ---                                | 1 (0,4 %)               | 1,0000        |
| RVD nach Implantation (mm) | ---                         | 2,898                              | 2,923                   | 0,5512        |
| B2/C Läsionen              | 186 (38,1 %)                | 85 (38,8 %)                        | 101 (37,5 %)            | 0,9576        |
| CTO                        | 17 (3,5 %)                  | <b>15 (6,8 %)</b>                  | 2 (0,7 %)               | <b>0,0003</b> |
| Bifurkation                | 66 (13,5 %)                 | <b>41 (18,7 %)</b>                 | 25 (9,3 %)              | <b>0,0038</b> |

**Tabelle 8: Charakteristika der Läsionen**

#### 4.4 PROZEDURALE CHARAKTERISTIKA

Im Schnitt wurden 1,4 BRS pro Patienten implantiert. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in der Verteilung von Hybrid-Implantationen. 65 % der Patienten mit einem NSTEMI-ACS wurden mit einem Hybriden behandelt (p-Wert < 0,0001).

In beiden Gruppen wurde bei nahezu 100 % der Patienten eine Prädilatation vor der Implantation durchgeführt. Der Ballon, der für die Dilatation verwendet wurde, war in der stabilen Angina pectoris Gruppe signifikant kleiner (p-Wert 0,0239). Auch der minimale Stentdurchmesser in dieser Gruppe war signifikant kleiner (p-Wert 0,0018).

Nur bei 48 % der Patienten wurde eine Postdilatation durchgeführt. Insgesamt gab es keinen Unterschied in den beiden Gruppen bezüglich der Anwendung der „optimalen Implantationstechnik“ (NSTEMI-ACS 62 %, AP 66 %, p-Wert 0,4566).

Ein weiterer signifikanter Unterschied, der sich zwischen den beiden Gruppen zeigte, war die Anzahl der Überlappungen während einer Implantation. Es kam bei 15 % der stabilen Angina Gruppe zu einer BRS-Überlappung und nur zu 8 % in der NSTEMI-ACS Gruppe (p-Wert 0,0244).

In der Angina Gruppe wurde signifikant häufiger Clopidogrel als Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt (p-Wert < 0,0001). In der NSTEMI-ACS wurde signifikant häufiger Prasugrel und Ticagrelor verwendet.

|                                       | Alle Patienten<br>(n = 488) | Stille und stabile AP<br>(n = 219) | NSTE-ACS<br>(n = 269) | p-Wert             |
|---------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------|--------------------|
| Zahl der mit BRS behandelten Gefäße   | 1,2 ± 0,4                   | 1,2 ± 0,4                          | 1,2 ± 0,5             | 0,6447             |
| Anzahl der BRS pro Patient            | 1,4 ± 0,9                   | 1,4 ± 0,8                          | 1,4 ± 0,9             | 0,4171             |
| Hybrid (BRS+DES)                      | 212 (43,4 %)                | 37 (16,9 %)                        | <b>175 (65,1 %)</b>   | <b>&lt; 0,0001</b> |
| Prädilatation                         | 487 (99,8 %)                | 219 (100 %)                        | 268 (99,6 %)          | 0,9179             |
| Durchmesser Prädilatationsballon (mm) | 2,8 ± 0,3                   | 2,7 ± 0,3                          | 2,8 ± 0,4             | <b>0,0239</b>      |
| Minimale Stentdurchmesser (mm)        | 2,9 ± 0,4                   | 2,9 ± 0,4                          | 3,0 ± 0,4             | <b>0,0018</b>      |
| Gesamte Stentlänge (mm)               | 27,7 ± 19,8                 | 29,2 ± 20,4                        | 26,5 ± 19,1           | 0,1305             |
| Postdilatation                        | 233 (47,7)                  | 101 (46,1 %)                       | 132 (49,1 %)          | 0,5767             |
| Optimale Implantationstechnik         | 311 (63,7 %)                | 144 (65,8 %)                       | 167 (62,1 %)          | 0,4566             |
| Überlappung                           | 55 (11,3 %)                 | <b>33 (15,1 %)</b>                 | 22 (8,2 %)            | <b>0,0244</b>      |
| Clopidogrel                           | 189 (38,7 %)                | <b>129 (58,9 %)</b>                | 60 (22,3 %)           | <b>&lt; 0,0001</b> |
| Prasugrel                             | 200 (41,0 %)                | 73 (33,3 %)                        | <b>127 (47,2 %)</b>   | <b>0,0026</b>      |
| Ticagrelor                            | 101 (20,7 %)                | 20 (9,1 %)                         | <b>81 (30,1 %)</b>    | <b>&lt; 0,0001</b> |
| FU Tage (Median)                      | 1070                        | 1072                               | 1070                  |                    |

**Tabelle 9: Prozedurale Charakteristika**

## 4.5 VERGLEICH DER IMPLANTATIONSTECHNIK

Die Implantationstechnik hat sich im Laufe der Zeit stark verändert. In der folgenden Tabelle wird veranschaulicht, wie sehr sich diese Veränderung auf unerwünschte Ereignisse auswirkte.

Unabhängig vom Zeitpunkt der Intervention wurde in beiden Studiengruppen (NSTEMI-ACS und stabile Angina pectoris) eine Unterteilung in eine Gruppe mit „optimaler Implantationstechnik“ und eine Gruppe „ohne optimale Implantationstechnik“ vorgenommen.

Überprüft wurde, ob sich die Anzahl der aufgetretenen Ereignisse je nach Technik verändert. Einen signifikanten Rückgang der unerwünschten Ereignisse konnte in beiden Gruppen mit der „optimalen Implantationstechnik“, im Gegensatz zu den Gruppen „ohne optimaler Implantationstechnik“, festgestellt werden. Im Vergleich innerhalb der Angina pectoris Gruppe konnte in allen drei Endpunkten eine Reduktion festgestellt werden. Durch eine optimale Stentimplantation konnte das Risiko, eine Scaffold-Thrombose zu entwickeln, um 87 % und eine

In-Stent-Restenose zu entwickeln, um 65 % reduziert werden. Auch das Auftreten eines geräteorientierten Endpunktes konnte um 82 % gesenkt werden.

In der NSTEMI-ACS Gruppe konnte man ähnliche Beobachtungen vermerken. Die Wahrscheinlichkeit, eine In-Stent-Thrombose zu entwickeln konnte bei perfekter Durchführung um 80 % gesenkt werden. Bei der Scaffold-Restenose und den DoCE kam es zu einer Risikoreduktion von 55 % bzw. 58 %.

Wenn man die NSTEMI-ACS Gruppe und die stabile Angina pectoris Gruppe ohne die „optimale Implantationstechnik“ miteinander vergleicht, ergibt sich eine Hazard Ratio von ungefähr 1. Es besteht also kein Unterschied im Risiko zwischen den beiden Gruppen.

|      | NSTEMI-ACS* vs. NSTEMI-ACS | NSTEMI-ACS* vs. Stabile AP* | NSTEMI-ACS vs. Stabile AP | Stabile AP* vs. Stabile AP |
|------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| ScT  | 0,2069<br>(0,0664-0,6449)  | 1,5955<br>(0,4725-5,3868)   | 0,9986<br>(0,3136-3,1797) | 0,1295<br>(0,0388-0,4340)  |
| ScR  | 0,4514<br>(0,1861-1,0952)  | 0,9505<br>(0,3594-2,5137)   | 0,7269<br>(0,2985-1,7701) | 0,3452<br>(0,1301-0,9160)  |
| DoCE | 0,4163<br>(0,2206-0,7856)  | 1,4138<br>(0,7133-2,8025)   | 0,9359<br>(0,4892-1,7904) | 0,2756<br>(0,1373-0,5532)  |

**Tabelle 10: Hazard Ratio: Vergleich Implantationstechnik; \* = „optimale Implantationstechnik“**

## 4.6 DOCE - GERÄTEORIENTIERTER ENDPUNKT; QCA ANALYSE

Tabelle 11 zeigt die Auswirkungen der vor und nach Implantation erhobenen QCA-Daten auf das geräteorientierte Versagen in der Zielläsion.

Parameter, die eine unvollständige Gefäß- oder Gerüstexpansion ausdrücken, waren stark mit einer erhöhten Inzidenz von Ereignissen assoziiert.

Das Auftreten solcher Ereignisse kann entscheidend verringert werden, indem man eine optimale Implantation mit der idealen Ballon- und Stentgröße anhand der QCA-Daten durchführt. Eine optimale Vorbereitung des RVD konnte das Auftreten eines DoCE um 45 % senken. (p-Wert 0,0001). Nach der Stentimplantation spielt der minimale Lumendurchmesser eine wichtige Rolle, hier kann das Risiko eines

Zielläsionsversagens sogar um 86 % verringert werden. Die Reduktion des geräteorientierten Endpunktes kann am stärksten durch ein perfektes Verhältnis zwischen MLD und RVD beeinflusst werden. Diese optimale Gefäßausdehnung reduziert um nahezu 100 % die Wahrscheinlichkeit für ein folgendes Ereignis und spricht für eine perfekte Gefäß- und Gerüstexpansion. Auch Faktoren wie die Reststenose und die skalierte Reststenose spielen eine wichtige Rolle und können einen bedeutenden Unterschied bewirken.

|                   | p-Wert             | Hazard Ratio  | 95%<br>Konfidenzintervall |
|-------------------|--------------------|---------------|---------------------------|
| Pre-MLD           | 0,1118             | 0,6469        | 0,3791-1,1036             |
| Pre-RVD           | <b>0,0001</b>      | <b>0,5450</b> | <b>0,4048-0,7336</b>      |
| undersize         | 0,4417             | 1,2517        | 0,7085-2,2113             |
| oversize          | 0,1798             | 1,3985        | 0,8588-2,2774             |
| Maximum footprint | <b>&lt; 0,0001</b> | <b>1,0714</b> | <b>1,0552-1,0880</b>      |
| Post-MLD          | <b>&lt; 0,0001</b> | <b>0,1368</b> | <b>0,0832-0,2247</b>      |
| Post-RVD          | 0,0511             | 0,5992        | 0,3591-0,99998            |
| Post % stenosis   | <b>&lt; 0,0001</b> | <b>1,0764</b> | <b>1,0593-1,0937</b>      |
| Post MLD/RVD      | <b>&lt; 0,0001</b> | <b>0,0008</b> | <b>0,0002-0,0038</b>      |
| MLD/Nominal       | <b>&lt; 0,0001</b> | <b>0,0016</b> | <b>0,0003-0,0078</b>      |
| Nominal/RVD       | 0,2318             | 2,6746        | 0,5377-13,3051            |
| Scaled stenosis   | <b>&lt; 0,0001</b> | <b>1,0674</b> | <b>1,0504-1,0847</b>      |

**Tabelle 11: Geräteorientierter Endpunkt (DoCE): eine QCA - Analyse**

#### 4.7 SCT - SCAFFOLD-THROMBOSE; QCA ANALYSE

Tabelle 12 zeigt die Auswirkungen der vor und nach Implantation erhobenen QCA-Daten auf das Entstehen von Scaffold-Thrombosen.

Die Daten zeigen eine ähnliche Reduktion an unerwünschten Ereignissen, wie schon zuvor die Daten zu „target lesion failure“. Der einzige Unterschied, der zwischen den beiden Endpunkten aufgezeigt werden konnte, war eine geringere Auswirkung des Pre-RVDs auf das Auftreten von In-Stent-Thrombosen als auf das Auftreten von TLF.



|                   | p-Wert   | Hazard Ratio | 95%<br>Konfidenzintervall |
|-------------------|----------|--------------|---------------------------|
| Pre-MLD           | 0,1272   | 0,4746       | 0,1830-1,2307             |
| Pre-RVD           | 0,5897   | 0,8575       | 0,4918-1,4951             |
| % stenosis        | 0,0932   | 1,0242       | 0,9961-1,0531             |
| undersize         | 0,5744   | 1,3308       | 0,4933-3,5899             |
| oversize          | 0,0996   | 2,0242       | 0,8782-4,6655             |
| Maximum footprint | < 0,0001 | 1,0631       | 1,0353-1,0917             |
| Post-MLD          | < 0,0001 | 0,1635       | 0,0695-0,3846             |
| Post-RVD          | 0,2552   | 0,5850       | 0,2333-1,4664             |
| Post % stenosis   | < 0,0001 | 1,0642       | 1,0352-1,0940             |
| Post MLD/RVD      | < 0,0001 | 0,0021       | 0,0001-0,0315             |
| MLD/Nominal       | < 0,0001 | 0,0022       | 0,0001-0,0340             |
| Nominal/RVD       | 0,1283   | 7,4719       | 0,5669-98,4815            |
| Scaled stenosis   | < 0,0001 | 1,0614       | 1,0326-1,0910             |

**Tabelle 12: Scaffold-Thrombosen (ScT): eine QCA – Analyse**

## 4.8 FOLLOW UP

Nach 30 Tagen konnte insgesamt bei 93 % der Patienten (n = 452) ein Follow up durchgeführt werden, nach einem Jahr bei 90 % (n = 438).

Da die Datenbank Anfang 2017 geschlossen wurde, konnte bei allen Patienten, die bis Ende Januar 2014 einen BRS implantiert bekamen, ein 3 Jahres Follow up durchgeführt werden (n = 298). Dies gelang bei 93 % der Patienten (n = 276). Insgesamt betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit 1070 Tage (siehe Tabelle 9). Die genaue Übersicht der Verteilung ist in Tabelle 17 im Anhang aufgelistet.

### 4.8.1 3 JAHRES FOLLOW UP

In dieser Zeit traten 69 Fälle eines geräteorientierten Zielläsionsversagens auf, 21 Scaffold-Thrombosen und 36 Scaffold-Restenosen. 12 Thrombosen traten innerhalb der ersten 30 Tage auf, 4 innerhalb des ersten Jahres und 5 nach einem Jahr. Davon gehörten 12 Patienten der NSTEMI-ACS Gruppe an (5 %) und 9 der stabilen Angina Gruppe (4 %). Die Restenosen präsentierten sich bei 17 Patienten

der NSTEMI-ACS Gruppe (6 %) und bei 19 Patienten aus der stabilen AP Gruppe (9 %). In keinem dieser Punkte konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Innerhalb der 3 Jahre verstarben 14 Patienten durch eine kardiale Ursache, 10 Patienten in der NSTEMI-ACS Gruppe (5 %) und 4 in der Kontrollgruppe (2 %). 29 Patienten erlitten einen Myokardinfarkt durch einen Verschluss des mit dem BRS behandelten Gefäßes (6 % aus der NSTEMI-ACS Gruppe, 7 % aus der stabilen AP Gruppe) und bei 56 Patienten musste eine erneute Revaskularisation innerhalb der Zielläsion durchgeführt werden (11 % vs. 14 %).

Auch hier konnte kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

Eine invasive Bildgebung mittels erneuter Herzkatheteruntersuchung wurde bei 251 Patienten durchgeführt, unabhängig davon, ob Beschwerden auftraten oder sie im Rahmen einer Kontrolluntersuchung erfolgte. (n = 142 NSTEMI-ACS Gruppe, n = 109 stabile Angina Gruppe)

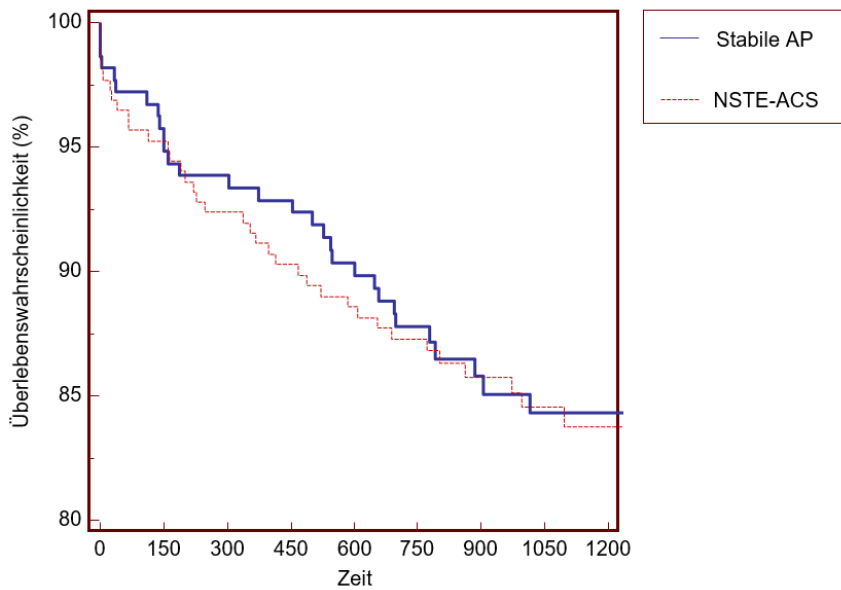
|   | NSTEMIACS   | stabile AP  | p-Wert | HR     | 95% CI          |
|---|-------------|-------------|--------|--------|-----------------|
| Tod                                     | 20 (8,8 %)  | 10 (5,5 %)  | 0,1682 | 0,5901 | 0,2943 - 1,2377 |
| Kardiovaskulärer Tod                    | 10 (4,9 %)  | 4 (2,4 %)   | 0,1880 | 0,4675 | 0,1726 - 1,4119 |
| Myokardinfarkt                          | 26 (10,9 %) | 21 (10,3 %) | 0,9673 | 0,9880 | 0,5531 - 1,7648 |
| Myokardinfarkt im BRS behandelten Gefäß | 15 (6,4 %)  | 14 (6,9 %)  | 0,8003 | 1,0985 | 0,5292 - 2,2819 |
| ScR                                     | 17 (7,9 %)  | 19 (9,5 %)  | 0,4469 | 1,2821 | 0,6717 - 2,4659 |
| ScT                                     | 12 (5,1 %)  | 9 (4,3 %)   | 0,7858 | 0,8873 | 0,3758 - 2,0966 |
| TLR                                     | 27 (11,3 %) | 29 (14,3 %) | 0,3232 | 1,3005 | 0,7697 - 2,2115 |
| DoCE                                    | 38 (16,3 %) | 31 (15,7 %) | 0,9357 | 0,9807 | 0,6098 - 1,5770 |

**Tabelle 13: 3 Jahres Follow up: Inzidenz mittels Kaplan Meier Schätzung**

#### 4.8.2 ÜBERLEBENSZEITANALYSE MITTELS KAPLAN MEIER KURVE

Die folgenden Kaplan Meier Kurven liefern eine anschauliche Darstellung der Inzidenzen für den geräteorientierten Endpunkt, die Scaffold-Thrombosen und für das Zielläsionsversagen innerhalb von 3 Jahren. Verglichen werden die Patientengruppen mit einer stabilen Angina pectoris und einem NSTEMI-ACS.

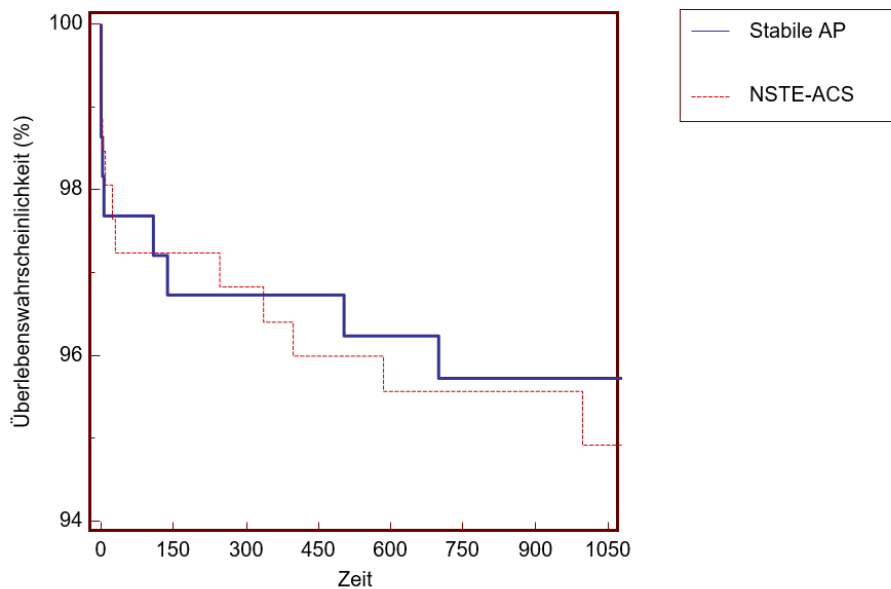
geräteorientierter Endpunkt (DoCE)



**Abbildung 3: Kaplan Meier Kurve DoCE**

Die Kaplan-Meier Schätzung des geräteorientierten Endpunktes betrug in der NSTEMI-ACS Gruppe 3,1 % nach 30 Tagen, 8,9 % nach einem Jahr und 16,3 % nach 3 Jahren bzw. 2,3 %, 7,1 % und 15,7 % in der stabilen Angina pectoris Gruppe.

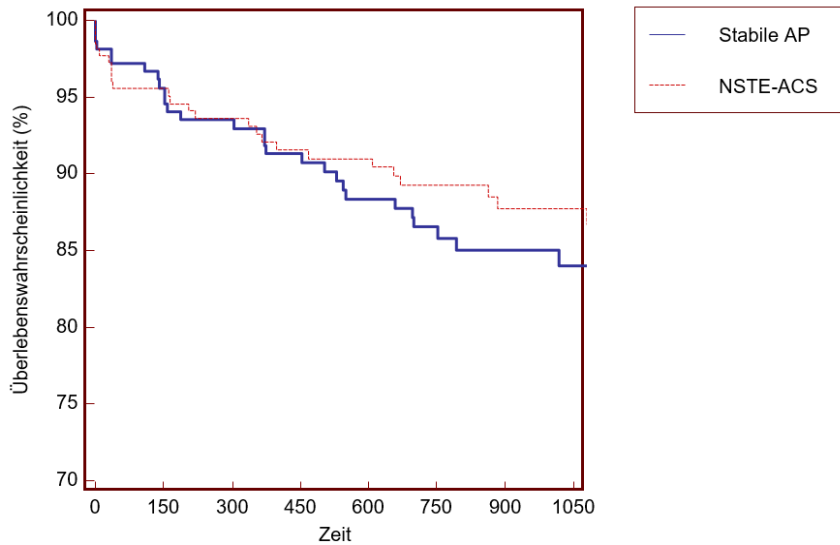
Scaffold-Thrombose (ScT)



**Abbildung 4: Kaplan Meier Kurve ScT**

Die Kaplan-Meier Schätzung der Scaffold-Thrombosen betrug in der NSTEMI-ACS Gruppe 2,8 % nach 30 Tagen, 5,1 % nach einem Jahr und 5,1 % nach 3 Jahren bzw. 2,7 %, 4,3 % und 4,3 % in der stabilen Angina pectoris Gruppe.

Revaskularisation der Zielläsion (TLR)



**Abbildung 5: Kaplan Meier Kurve TLR**

Die Kaplan-Meier Schätzung der Revaskularisationen in den Zielläsionen betrug in der NSTE-ACS Gruppe 2,3 % nach 30 Tagen, 6,5 % nach einem Jahr und 11,3 % nach 3 Jahren bzw. 2,3 %, 7,1 % und 14,3 % in der stabilen Angina pectoris Gruppe.

Mittels des Logrank Tests konnte die Überlebenszeit der NSTE-ACS Gruppe und der der stabilen Angina Gruppe miteinander verglichen werden. Es konnte nachgewiesen werden, dass sich die Implantation des Absorbs nicht negativ auf die Überlebenszeit der NSTE-ACS Population auswirkt.

|      | NSTE-ACS vs. stabile AP | p-Wert |
|------|-------------------------|--------|
| ScT  | 0,8873 (0,3758-2,0966)  | 0,7858 |
| ScR  | 1,2821 (0,6717-2,4659)  | 0,4469 |
| DoCE | 0,9807 0,6098-1,5770    | 0,9357 |

**Tabelle 14: Logrank Test**

### 4.8.3 30 TAGE UND 1 JAHRES FOLLOW UP

In den ersten 30 Tagen verstarben 2 Patienten aufgrund kardiovaskulärer Ursachen (1 %). Beide verstarben noch am selben Tag des Eingriffes. Beide Patienten stammten aus der NSTEMI-ACS Gruppe. Insgesamt 9 Probanden erlitten einen Myokardinfarkt durch einen Verschluss im Zielgefäß (2 % vs. 2 %). 13 Thrombosen konnten innerhalb der ersten 30 Tage festgestellt werden (3 % vs. 3 %). Weitere 11 Revaskularisationen in den Zielläsionen mussten innerhalb dieses Zeitraums durchgeführt werden (2 % vs. 2 %). Bei Betrachtung dieser Endpunkte konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die Wahrscheinlichkeit nach der Prozedur zu sterben, war in der NSTEMI-ACS Gruppe prozentual höher.

|   | NSTEMIACS | stabile AP | p-Wert | HR     | 95% CI         |
|---|-----------|------------|--------|--------|----------------|
| Tod                                     | 4 (1,6 %) | 1 (0,5 %)  | 0,2417 | 3,4205 | 0,5804-19,8505 |
| Kardiovaskulärer Tod                    | 2 (0,8 %) | ---        | 0,1920 | ---    | ---            |
| Myokardinfarkt                          | 6 (1,9 %) | 5 (2,7 %)  | 0,5509 | 0,6987 | 0,2133-2,2888  |
| Myokardinfarkt im BRS behandelten Gefäß | 4 (1,6 %) | 5 (2,3 %)  | 0,5446 | 0,6684 | 0,1800-2,4820  |
| ScR                                     | ---       | ---        | ---    | ---    | ---            |
| ScT                                     | 7 (2,8 %) | 6 (2,7 %)  | 0,9811 | 0,9870 | 0,3315-2,9385  |
| TLR                                     | 6 (2,3 %) | 5 (2,3 %)  | 0,9881 | 1,0091 | 0,3081-3,3049  |
| DoCE                                    | 8 (3,1 %) | 5 (2,3 %)  | 0,5984 | 1,3476 | 0,4525-4,0129  |

**Tabelle 15: 30 Tage Follow up: Inzidenz mittels Kaplan Meier Schätzung**

Auch im 1 Jahres Follow up wurde kein relevanter Unterschied zwischen der NSTEMI-ACS Gruppe und der stabilen Angina Gruppe in Bezug auf das Auftreten eines primären Endpunktes festgestellt.

Die genaue Verteilung ist in Tabelle 16 im Anhang aufgeführt.

## 5. Diskussion

---

### 5.1 ERGEBNISDISKUSSION

Insgesamt konnten über einen Zeitraum von 2 Jahren 488 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Dies ist eine akzeptable Stichprobengröße mit einer guten Verteilung auf beide Gruppen.

Die Analyse der Patientencharakteristika zeigte eine etwas niedrigere Prävalenz des Hypertonus in der NSTEMI-ACS Gruppe. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass dieser Unterschied auf ein „nicht Erkennen“ der Erkrankung in der NSTEMI-ACS zurückzuführen ist, da sich die Hypertonie oft ohne Symptome manifestiert. Somit bleibt die Blutdruckerhöhung lange unerkannt und wird häufig erst im Rahmen des Infarktes diagnostiziert. Im Gegensatz zum akuten Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung, welches sich meist plötzlich als Akutereignis präsentiert und bei dem häufig wenige Vorerkrankungen vorausgehen, äußern sich die Symptome der stabilen Angina pectoris schleichend und progredient über einen längeren Zeitraum. Erst aufgrund anhaltender Symptome kommt es dann zur Vorstellung beim Hausarzt oder im Krankenhaus, weshalb es durch klinische Untersuchungen häufiger zur Diagnosestellung der arteriellen Hypertonie kommt.

Ähnliche Unterschiede in der Prävalenz des Hypertonus zeigen sich auch im „GHOST-EU Extended Registry“, wo nur 67 % in der ACS und 76 % in der stabilen Angina Gruppe eine arterielle Hypertonie schon vor Eintritt in das Studienkollektiv aufwiesen. (67)

Außerdem konnte festgestellt werden, dass in der Angina pectoris Gruppe signifikant mehr Patienten an einer Dyslipidämie erkrankt waren und auch die Anzahl der perkutanen Interventionen in der Vergangenheit signifikant höher waren. Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied ist die Pathogenese. Die Symptome der stabilen Angina entstehen meist aufgrund einer koronaren Herzerkrankung. Das kontinuierliche Voranschreiten der Verkalkung mit Zunahme der Symptome führt oft zu einer oder gar mehreren Koronarangiographien. Dies erklärt die hohe Anzahl an PCIs vor Beginn des Studienzeitraums. Eine vermehrte Dyslipidämie in dieser Gruppe belegt diese Vermutung, da sie die Entstehung der Atherosklerose triggert. (14) Diese Signifikanz konnte auch in vielen weiteren

Studien nachgewiesen werden und ist Ausdruck unterschiedlicher Pathogenesen beider Gruppen. (67, 68)

Betrachtet man die Stenosemorphologie genauer, so stellt man fest, dass es in der Angina pectoris Gruppe eine deutlich höhere Anzahl an chronischen Totalverschlüssen gab und auch signifikant häufiger ein Absorb in eine Bifurkationsläsion implantiert wurde (7 % vs. 0,7 %; 19 % vs. 9 %). Auch hier ist die Pathogenese der stabilen Angina pectoris die Ursache für diese Verteilung. Die Prävalenz von einer CTO bei Patienten mit einer bekannten koronaren Herzkrankheit (KHK) liegt zwischen 30 % und 50 % und somit deutlich höher als bei NSTEMI-Patienten. (85) Daher ist die Wahrscheinlichkeit, in der Angina pectoris Gruppe einen chronischen Totalverschluss therapieren zu müssen, deutlich höher als in der NSTEMI-Gruppe. Zusätzlich ist bekannt, dass die Komplikationsrate bei Akutereignissen grundsätzlich höher ist als bei elektiven Eingriffen. (59) Es liegt im Ermessen des Kardiologen und seinen Erfahrungen, welche interventionelle Strategie angewendet werden soll. Da die Entscheidung mit einer deutlich höheren Vorsicht getroffen wird, kann es zu niedrigeren CTO-Zahlen im akuten Status und somit in der NSTEMI-Gruppe kommen.

Auch wenn Bifurkationsläsionen, die mit einer Zwei-Stent-Technik behandelt werden sollten, aus Vernunftgründen ausgeschlossen wurden, so konnten Läsionen mit einem Seitastdurchmesser von 2 mm noch eingeschlossen werden. (57) Insgesamt wurden nur sehr wenige Bifurkationsläsionen mit einem Absorb therapiert, wobei in der zuvor noch nicht erforschten NSTEMI-Gruppe die Entscheidung, einen Absorb zu implantieren deutlich seltener getroffen wurde.

Die Anzahl der Überlappungen während einer Implantation war ein weiterer signifikanter Unterschied, der sich zwischen den beiden Gruppen zeigte (15 % in der stabilen Angina Gruppe, 8 % in der NSTEMI-Gruppe). Vermutlich liegt die Ursache darin, dass die Läsionen bei der stabilen Angina pectoris Gruppe länger und komplexer waren. Zwar konnte in diesem Bereich keine Signifikanz nachgewiesen werden, es stellte sich jedoch heraus, dass die gesamte Stentlänge in dieser Gruppe mit 29,2 mm etwas länger war als in der NSTEMI-Gruppe (26,5 mm).

## 5.2 UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DRUG ELUTING STENT- UND SCAFFOLD-IMPLANTATION BEI PATIENTEN MIT STABILER ANGINA PECTORIS VS. PATIENTEN MIT EINEM NSTEMI-ACS

Der aktuelle Standard in der interventionellen Kardiologie ist die Implantation des DES der neuesten Generation, unabhängig von der klinischen Präsentation. (31) Im Rahmen unserer Studie war es wichtig, einen Vergleich der klinischen Daten zwischen der Absorb- und der DES-Implantation in den verschiedenen Populationsgruppen anzustellen.

In den Studien bezüglich der Sicherheit der Drug eluting Stents, wurden jedoch nur die stabile Angina mit dem akuten Koronarsyndrom verglichen, nicht jedoch mit dem Nicht-ST-Hebungs-ACS.

In der SPIRIT V-Studie wurde das Outcome nach einer DES-Implantation nach einem Jahr untersucht, diese lieferte sehr gute Ergebnisse. Die Rate der Stentthrombosen, der TLR, der Myokardinfarkte und des Herztodes lagen bei 0,6 %, 1,8 %, 3,5 % und 1,1 %. Insgesamt kam es bei 7 % zu schweren kardialen Komplikationen (MACE) innerhalb eines Jahres. Diese SPIRIT-Studie präsentierte Daten zu Hochrisikopatienten mit komplexen Läsionen. Diese Daten waren vergleichbar mit den Ergebnissen der SPIRIT II- und III-Studie, in der sehr eingeschränkte Einschlusskriterien verwendet wurden. (86, 87)

Betrachtet man die SORT OUT IV-Studie, bei der die Implantation eines Everolimus eluierenden Stents bei Patienten mit einem ACS und einer stabilen Angina pectoris verglichen wurde, so konnte man nach 1,5 Jahren eine höhere Rate an unerwünschten Ereignissen in der ACS-Gruppe feststellen. Bei 8,1 % der ACS-Patienten trat einer der definierten primären Endpunkte auf, in der AP Gruppe nur in 6,7 % der Fälle. (88)

Mittels Daten aus dem „European Multicenter GHOST-EU Extended Registry“ kann ebenfalls ein Vergleich der beiden Gruppen (ACS vs. stabile AP) durchgeführt werden, diesmal jedoch nach Implantation bioresorbierbarer Stents. Leider betrug die Studiendauer nur 1 Jahr, sodass der Unterschied nur zwischen den beiden Patientengruppen und nicht zwischen den verschiedenen Stents zu untersuchen ist. Die 12 Monatsinzidenz der primären Endpunkte betrug 6,4 % in der ACS-Gruppe und nur 4,2 % in der stabilen Angina Gruppe. (67)



Die SPIRIT V-Studie liefert Daten über die Implantation eines Drug eluting Stents in der alltäglichen Praxis. Eine solche Studie wurde auch bezüglich der Absorb-Implantation durchgeführt. Daten aus dem „AMC Single Centre Real World PCI Registry“ zeigten nach 6 Monaten schon eine Gesamtinzidenz schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse von 8,5 %. (78)

In der „ABSORB EXTEND-Studie“ wurde eine Ein-Jahres-MACE-Rate von 4,3 % im Zwischenbericht und eine Ein-Jahres-MACE-Rate von 6,9 % im Abschlussbericht veröffentlicht. Diese Studie wies ähnliche Ein- und Ausschlusskriterien wie die „SPIRIT II/II-Studie“ auf und obwohl die Zahlen nicht aus einem direkten Vergleich zwischen den beiden Stents stammen, kann man sie aufgrund ähnlicher Gegebenheiten miteinander vergleichen. (3)

Um dieses Ergebnis zu bestätigen und die klinischen Daten in Bezug auf den Unterschied zwischen DES- und Absorb-Implantation zu festigen, waren jedoch Studien nötig, die beide Stents in einen direkten Vergleich zueinander setzten.

Zu den wichtigsten Studien für diesen Vergleich zählt die Subgruppenanalyse der Amsterdam Investigator-Initiated Absorb Strategy All-Comers (AIDA)-Studie. Sie vergleicht die klinischen Ergebnisse von Patienten mit einem bioresorbierbaren Stent und Patienten, die mit einem Xience Everolimus-eluierenden Stent (EES) behandelt wurden und sich mit oder ohne ACS vorgestellt haben.

Nach 2 Jahren konnte ein TVF von 10,2 % in der Absorb-Gruppe und 9,0 % in der Xience-Gruppe bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom nachgewiesen werden. Bei Patienten ohne ACS zeigte sich ein ähnliches Ergebnis (11,7 % Absorb und 10,7 % Xience). Es wurde jedoch auch festgestellt, dass in der Absorb-Gruppe eine höhere In-Stent-Thrombose-Rate auftrat, unabhängig von der klinischen Manifestation (4,3 % Absorb-Thrombose bei ACS und 2,4 % bei AP; 1,7 % Xience-Thrombose bei ACS und 0,2 % bei AP). Es gab keine statistisch signifikante Wechselwirkung zwischen der klinischen Präsentation und der Auswahl des Stents, jedoch höhere Raten an Stentthrombosen in der Absorb-Gruppe. (68)

Des Weiteren wurde innerhalb dieser Studie eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Diese zeigte, dass in der NSTEMI-ACS Gruppe ein Myokardinfarkt im behandelten Gefäß prozentual häufiger in der Absorb-Gruppe (6,5 %) festgestellt werden konnte als in der Xience-Gruppe (2,6 %). Auch eine Revaskularisation des behandelten Segmentes musste häufiger in der Absorb-Gruppe durchgeführt

werden (Absorb: 5,4 % und Xience: 2,7 %). Die Rate des Zielläsionsversagens war nach Behandlung mit einem Absorb BVS numerisch höher als nach Behandlung mit einem Xience (9,2 % vs. 6,3 %). Keines dieser Ergebnisse konnte jedoch eine statistische Signifikanz aufweisen.

Der größte Unterschied zeigte sich im Auftreten von In-Stent-Thrombosen. In der Xience-Gruppe kam es zu keiner eindeutigen In-Stent-Thrombose (0 %), in der Absorb-Gruppe wurden 5 Scaffold-Thrombosen (2,7 %) festgestellt. (68)

Unabhängig von der klinischen Präsentation wurden noch in vielen weiteren Studien Vergleiche zwischen EES und BRS angestellt. In der „EVERBIO II-Studie“ wurde der EES mit dem BRS verglichen. Die geräteorientierte MACE-Rate betrug 12 % in der Absorb- und 9 % in der EES-Gruppe. Somit konnte keine Überlegenheit der DES- gegenüber der BRS-Implantation nachgewiesen werden.

In dieser Studie wurde jedoch eine Wechselwirkung zwischen dem ACS und einem späten Lumenverlust festgestellt, da sich ein Trend zur vermehrten Neointimabildung in der BRS-Gruppe zeigte. (89)

Auch in der „ABSORB-III-Studie“ konnte kein bedeutsamer Unterschied zwischen dem Outcome der Absorb-Gruppe und der Xience-Gruppe im 1 Jahres Follow up nachgewiesen werden. (77)

### 5.3 ANATOMISCHE UND FUNKTIONELLE STABILISATION VON INSTABILEN PLAQUES

Das Konzept der Plaquestabilisierung bildet den Hintergrund für den Einsatz von bioresorbierbaren Stents bei der Behandlung von NSTEMI-ACS Patienten und den instabilen Plaques. Es hat sich bereits früh gezeigt, dass ca. 6 Monate nach der BRS-Implantation der Beweis für die Bildung einer fibrotischen Schicht geliefert werden konnte. (90) Diese Schicht stabilisiert die Reste der Plaques und schützt vor weiteren Plaquerupturen. Somit können gefährdete Läsionen in stabile Plaques umgewandelt werden. (66) Diese Stabilisation spielt vor allem beim NSTEMI-ACS eine große Rolle, da bei einem STEMI die Plaquestabilisierung und somit die Ruptur bereits stattgefunden hat. Es ist unwahrscheinlich, dass sich dieser Vorgang an derselben Stelle noch einmal wiederholt. Beim NSTEMI-ACS kam es jedoch noch nicht zur kompletten Ablösung und dem daraus resultierenden Verschluss. Durch eine Absorb-Implantation und der damit verbundenen

Entstehung einer fibrotischen Schicht, könnte der Plaque stabilisiert werden und dadurch Komplikationen, vor allem durch eine Plaqueruptur, vermieden werden.

Einen Beitrag zu dieser Plaquestabilität liefert die Bildung einer Neointimaschicht, die einer dicken fasrigen Kappe ähnelt. Der Heilungsprozess der Gefäßwand hinter dem implantierten Stent führt zur Entstehung einer intrakoronaren Gerüstneointima. Dieser Prozess ist vor allem dann wichtig, wenn ein BRS auf einen nekrotischen Kern implantiert wird. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Plaques meistens aus einem Lipidkern bestehen, welcher mit einer dünnen Faserkappe bedeckt ist. In der PROSPECT-Studie zeigte sich, dass dieses Dünnkappenfibroatherom ein Prädiktor für koronare Ereignisse nach einem ACS darstellt. Die Mehrzahl dieser Ereignisse präsentierten sich als eine progressive Angina pectoris, vermutlich bedingt durch einen Plaquewachstum und nicht aufgrund einer erneuten Plaqueruptur. (90) Diese Ergebnisse lieferten die Grundlage für unsere Studie, da die BRS-Implantation vor allem bei NSTEMI-Patienten einen großen Vorteil bieten kann. In weiteren Studien sollte die Angina pectoris als primärer Endpunkt eingesetzt werden und die Pathogenese weiter beleuchtet werden.

#### 5.4 IST EINE DES-IMPLANTATION BESSER ALS EIN BIORESORBIERBARER STENT BEI NSTEMI-PATIENTEN?

Wie in Kapitel 5.3 dargestellt wurde, gibt es einen pathophysiologischen Vorteil für bioresorbierbare Stents bei NSTEMI-Patienten. Leider gibt es aktuell nur sehr wenige Studien, in denen ein direkter Vergleich zwischen dem Absorb und einem Drug eluting Stent bei NSTEMI-Patienten durchgeführt wurde. Auch gibt es sehr wenige Daten zur Sicherheit des DES in diesem Patientenkollektiv. Bis jetzt wurde nur das Outcome zwischen einer ACS- und einer NSTEMI-Gruppe bei Implantation eines DES beleuchtet (91), der Vorteil des DES gegenüber dem BMS bei der Präsentation von einem NSTEMI bewiesen (92) und ein Vergleich zwischen BRS- und DES-Implantation in einer ACS-Gruppe angestellt. (93)

2020, also nach Veröffentlichung unserer Daten, wurde eine Subgruppenanalyse im Rahmen der AIDA-Studie durchgeführt, in der eine direkte Gegenüberstellung einer Absorb-Implantation und einer Xience-Implantation bei NSTEMI-Patienten

möglich war. Wie schon in Kapitel 2.5 erläutert wurde, unterscheiden sich jedoch die Definitionen des NSTEMI-ACS voneinander. (68)

In früheren Forschungen konnte festgestellt werden, dass das akute Koronarsyndrom und das NSTEMI-ACS unterschiedliche klinische Merkmale aufweisen. Während bei einem akuten Koronarsyndrom der entzündliche Prozess der Gefäßwand im Vordergrund steht, ist bei dem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung eine ausgeprägte Stoffwechselanomalie das wichtigste Merkmal. (91) Somit ist der Pathomechanismus der verschiedenen Manifestationsformen nicht identisch. Trotzdem sind die Formen zu einem gewissen Teil miteinander vergleichbar.

Im Paper „Comparison of the Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold to the Xience Durable Polymer Everolimus-Eluting Metallic Stent in Routine Clinical Practice: A Propensity Score-Matched Analysis From a Multicenter Registry“ konnte nachgewiesen werden, dass sich die MACE-Rate zwischen der BRS- und der DES-Gruppe nicht voneinander unterscheidet. Somit konnte weder eine Überlegenheit, noch eine Unterlegenheit des Absorbs gegenüber dem aktuell als Standardstent eingesetzten DES bei einem ACS nachgewiesen werden. (94)

Die AIDA-Studie zeigte ähnliche Ergebnisse. Die TVF-Rate der NSTEMI-ACS Patienten sowie der STEMI-ACS Patienten waren zwischen den Behandlungsgruppen Absorb BVS und Xience ähnlich. Die TLF-Rate in der NSTEMI-ACS Gruppe war im Vergleich zur Xience-Gruppe numerisch etwas höher in der Absorb-Gruppe, die TLF-Rate der STEMI-ACS Patienten unterschied sich nicht zwischen den Stent-Gruppen. Auch konnte festgestellt werden, dass unabhängig der klinischen Präsentation, die In-Stent-Thrombosen bei Patienten mit einem Absorb BVS häufiger auftraten als bei Patienten mit einem Xience.

Durch die Ergebnisse der TROFI II-Studie, in der gezeigt wurde, dass ein günstiges Heilungsmuster nach Implantation eines bioresorbierbaren Stents bei Patienten mit einem ACS nachweisbar war, wurde die Hypothese unterstützt, dass vor allem Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom von einem bioresorbierbaren Gerüst profitieren könnten. (95) Es zeigte sich, dass nach 6 Monaten eine nahezu vollständige Heilung der Koronarien beobachtet werden konnte. (93) Leider konnte dieses Ergebnis nicht durch die AIDA-Studie belegt werden. Zusammenfassend zeigte die AIDA-Studie, dass unabhängig von der klinischen Präsentation mit ACS, STEMI-ACS oder NSTEMI-ACS, die Rate der

In-Stent-Thrombosen in der gesamten Absorb-Gruppe höher waren. Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass die Absorb-Implantation keine Vorteile bei der Behandlung von NSTEMI-Patienten bietet. (68)

Jedoch sollte nicht anhand einer Studie eine allgemeine Aussage darüber getroffen werden, welcher der beiden Stent-Typen im Endeffekt der Bessere ist. Weitere Studien sind nötig, um die Ergebnisse zu belegen oder zu widerlegen.

## 5.5 IN WELCHEN FÄLLEN IST EINE ABSORB-IMPLANTATION GEEIGNET?

Laut offiziellen Angaben des Herstellers, ist die Implantation des bioresorbierbaren Absorb GT1-Gefäßgerüsts bei ischämischen Herzerkrankungen aufgrund einer de novo Koronarläsion  $\leq 24$  mm Länge und einem Referenzgefäßdurchmesser von  $\geq 2,5$  mm und  $\leq 3,75$  mm indiziert. Eine sorgfältige Beurteilung des RVDs und die Auswahl eines geeigneten Stentdurchmessers im Verhältnis zum RVD sind essenziell. Die Verwendung des Absorbs ist untersagt bei schon zuvor gestenteten Läsionen, in einem koronaren Bypass, in ostialen Läsionen, in Bifurkationen, in mäßig bis schwer verkalkte Läsionen, bei Läsionen im linken Hauptstamm, bei einer chronisch totalen Okklusion und bei einer 3-Gefäß-KHK. (96)

Im Paper „Contemporary Practice and Technical Aspects in Coronary Intervention With Bioresorbable Scaffolds: A European Perspective“ äußert sich eine Gruppe von erfahrenen Kardiologen aus ganz Europa zum Anwendungsbereich des Absorbs. Sie sind der Meinung, dass vor allem junge Patienten und Patienten mit langen Läsionen von der BRS-Implantation profitieren. (55)

## 5.6 DIE ANWENDUNG DER OPTIMALEN IMPLANTATIONSTECHNIK

In dieser Studie wurde in knapp 64 % der Fälle eine optimale Implantationstechnik angewandt. Das heißt, es erfolgte eine Vordilatation mit angemessener Ballongröße, die BRS-Größe entsprach dem RVD, eine Nachdilatation wurde, mit einem den Angaben nicht überschreitenden Druck, durchgeführt, die Ausschlusskriterien wurden eingehalten und die Reststenose nach Implantation/Nachdilatation betrug weniger als 20 % der nominalen BRS-Größe.

Der Vergleich zwischen den Gruppen mit optimaler und nicht optimaler Implantationstechnik zeigte einen deutlichen Rückgang an unerwünschten Ereignissen. Im Paper „Characteristics, Predictors, and Mechanisms of Thrombosis in Coronary Bioresorbable Scaffolds: Differences Between Early and Late Events“ wurde von einer Abnahme um 81 % der frühen und einer Abnahme um 86 % der späten ScT bei Anwendung der optimalen Implantationstechnik berichtet. (56) Diese Daten sind mit denen unserer Studie vergleichbar. Das Risiko, eine Scaffold-Thrombose zu entwickeln, konnte um 87 % in der stabilen AP Gruppe und um 80 % in der NSTEMI-ACS Gruppe reduziert werden.

Die Ergebnisse der Studie zu den „Prädiktoren für das Versagen des bioresorbierbaren Gerüsts bei STEMI-Patienten nach 3 Jahren“ konnten belegen, wie wichtig eine korrekte Wahl der BRS-Größe sowie die „Nicht-Überschreitung“ der RVD-Norm ist. Es zeigte sich, dass ein zu großer RVD mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für In-Stent-Thrombosen in der STEMI-Gruppe assoziiert war. Ein zu kleiner RVD erhöhte die Wahrscheinlichkeit in der stabilen Angina Gruppe, eine Scaffold-Thrombose zu entwickeln. (11) Auch diese Daten wurden in unserer Studie bestätigt. Mittels QCA-Daten konnte gezeigt werden, dass ein optimaler RVD das Auftreten eines TLF um 45 % senken kann.

Auch konnte in der Studie zu den Prädiktoren für das Versagen des bioresorbierbaren Gerüsts bei STEMI-Patienten gezeigt werden, dass eine Unterdimensionierung sowie eine Überdimensionierung des BRS ebenfalls zu signifikant höheren Raten an unerwünschten Ereignissen führten. (11) In den Ergebnissen in den Kapiteln 4.6 und 4.7 ist zu sehen, dass auch hier eine höhere Rate an unerwünschten Ereignissen bei „Oversizing“ und „Undersizing“ auftraten. Zwar konnte in diesem Bereich in unserer Studie keine Signifikanz nachgewiesen werden, trotzdem zeigen diese Werte, wie wichtig eine Implantation unter Berücksichtigung der Dimensionierung des BRS ist.

Am stärksten beeinflusst wird die Reduktion des Zielläsionsversagens durch ein optimales Verhältnis zwischen MLD und RVD. Dieses optimale Verhältnis spricht für eine perfekte Gefäß- und Gerüstexpansion und belegt die Annahme, dass durch eine makellose Anwendung die unerwünschten Ereignisse stark reduziert werden können.

Eine nicht optimale Absorb-Expansion ist aufgrund der relativ dicken Streben des Stentgerüsts ein potenzielles Risiko für Scaffold-Thrombosen. (55) Nicht nur

Parameter, die eine unvollständige Gefäß- oder Gerüstexpansion ausdrücken (mittels QCA nachgewiesen), waren stark mit einer erhöhten Inzidenz von Ereignissen assoziiert, sondern auch eine fehlerhafte Gefäßposition, Gefäßgröße und Plaquemorphologie. In der japanischen Absorb-Studie konnte der starke Einfluss der Plaquemorphologie ebenfalls nachgewiesen werden. Eine schlechte BRS-Strebeneinbettung war mit einer deutlich höheren Komplikationsrate assoziiert, sodass auch hier auf eine ausreichende Läsionspräparation und eine gute Expansion des Stents hingewiesen wurde, um eine Flusstörung zu verhindern. (97)

Ein wichtiger Nachweis zur Effektivität der optimalen Technik mit Prädilatation, Sizing und Postdilatation liefern Daten aus dem GABI-R Register. Hier konnte gezeigt werden, dass im Vergleich bei Patienten, die nach 2015 einen Absorb implantiert bekamen, signifikant niedrigere sechsmonatige Ereignisraten auftraten, als bei Patienten, bei denen vor 2015 dieser Eingriff vorgenommen wurde.

Auch konnte nachgewiesen werden, dass eine Verfeinerung der Implantationstechnik ebenfalls zu einer Reduktion der Ereignisrate führte. Somit konnte die Hypothese, dass durch eine Lernkurve das klinische Ergebnis nach BRS-Implantation verbessert werden kann, aufgestellt werden. (98) Diese Hypothese wurde in einer Analyse aus den großen Absorb-Studien untermauert. (99)

Da die Mainzer Uniklinik seit Beginn an den Absorb-Studien beteiligt war und somit auf große Erfahrungswerte und wichtige Erkenntnisse bei der Anwendung bioresorbierbarer Stents zurückgreifen konnte, kann davon ausgegangen werden, dass die Implantationstechnik optimiert wurde und keine Beeinflussung der Ergebnisse durch den Kardiologen stattgefunden hat.

## 5.7 KLINISCHE NACHWEISE EINES BRS BEI NSTEMI-ACS

Dies ist die erste Studie, die das Outcome nach 3 Jahren bei einer Kohorte von Patienten mit NSTEMI-ACS untersucht. Insgesamt liegen nur sehr wenige Daten, insbesondere zur Absorb-Implantation bei einer NSTEMI-ACS Population, vor. Ursache hierfür ist, dass das Vorhandensein von thrombushaltigen Läsionen in den ersten Absorb-Studien ein Ausschlusskriterium war.

Die Daten, die existieren und eine Implantation bei einem NSTEMI und einer instabilen Angina pectoris beleuchten, sind nur in einem Pool mit einer STEMI Population untersucht worden. Beispiele sind die POLAR-ACS-Studie, die GHOST-EU-Studie und das AMC PCI-Register (10, 67, 78). Hier konnte gezeigt werden, dass die Sicherheit der BRS-Implantation bei einem akuten Koronarsyndrom gewährleistet ist. Da aber ein Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung tendenziell weichere, lipidreichere und thrombenreichere Läsionen aufweist, war es wichtig, die Daten unabhängig von dieser Population zu betrachten. (72)

In der aktuellen Studie konnte eine höhere kardiovaskuläre Mortalität in der NSTEMI-ACS Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (5 % vs. 2 %) nach 3 Jahren nachgewiesen werden. Die allgemeine Mortalitätsverteilung nach einer PCI könnte diesen prozentualen, aber nicht signifikanten Unterschied erklären, da Patienten mit einem NSTEMI-ACS grundsätzlich eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, nach der Prozedur zu versterben. (100)

Zu Beginn der NSTEMI-ACS-Studie unterschied sich die Mortalität nach 30 Tagen kaum voneinander (0,8 % vs. 0 %). Auch nach einem Jahr konnte eine geringe Sterblichkeit in beiden Gruppen verzeichnet werden (2 % vs. 0,5 %).

Erst im 3 Jahres Follow up kamen die Unterschiede in der Mortalitätsrate zwischen der NSTEMI-ACS Population und der stabilen Angina pectoris Gruppe zum Vorschein.

Die These der allgemein höheren Sterblichkeit bei Behandlung von Akutsituationen kann jedoch nicht in jeder Studie belegt werden. In der AIDA-Studie, die eine gute Vergleichsbasis zu unserer Studie bietet, da ebenfalls eine Notfallsituation mit einer stabilen Situation verglichen wird, konnte kein Unterschied in der kardiovaskulären Mortalitätsrate zwischen einer ACS-Gruppe und einer nicht ACS-Gruppe erkannt werden (ACS 2,4 %, Nicht-ACS 2,3 %) (68) Schlussendlich weisen jedoch viele Studien auf eine etwas höhere Mortalität in der Akutversorgung hin (67), sodass das Ergebnis dieser Studie als annehmbar angesehen werden kann. Dennoch sollte in weiteren Studien ein genaueres Augenmerk auf diesen Unterschied gelegt werden, um diese Hypothese weiter zu stützen.

Überraschenderweise konnte in der stabilen Angina pectoris Gruppe mit 14 % ein etwas höheres Zielläsionsversagen im Vergleich zu der NSTEMI-ACS Gruppe nach



3 Jahren nachgewiesen werden (11 %). Ebenso kam es zu einer höheren Rate an In-Stent-Restenosen in der stabilen Angina pectoris Gruppe (NSTE-ACS 8 % vs. AP 10 %).

Zwar konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden, trotzdem zeigen die teilweise höheren Raten in der Kontrollgruppe oder auch identischen Raten bei der Inzidenz von Ereignissen (erneut aufgetretene Myokardinfarkte im behandelten Gefäß und Revaskularisationen der Zielläsionen), dass keine Unterlegenheit bei der Absorb-Implantation bei NSTE-ACS Patienten in dieser Studie aufgezeigt werden konnte.

2019 wurden Daten einer Studie zur angiographisch basierten Direktimplantation des Absorbs bei akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung publiziert. Dabei wurde gezeigt, dass bei einer Nachbeobachtung von 12 Monaten ähnliche Werte an DoCE und ScT in beiden Gruppen, einer Gruppe mit Direktimplantation und einer Gruppe mit Prädilatation, nachgewiesen werden konnte. Mit 15 % bzw. 10 % sind die Werte numerisch etwas höher als in dem 1 Jahres Follow up dieser Studie (9 %).

## 5.8 GENERELLES OUTCOME, SICHERHEIT UND DURCHFÜHRBARKEIT DER SCAFFOLD-IMPLANTATION BEI NSTE-ACS PATIENTEN

Betrachtet man alle Ergebnisse gebündelt, so zeigt sich kein Unterschied zwischen der NSTE-ACS Gruppe und der stabilen Angina pectoris Gruppe nach einer Absorb-Implantation. Durchweg gab es keinen signifikanten Unterschied im Auftreten der primären Endpunkte, auch anhand der Kaplan Meier Kurve konnte anschaulich gezeigt werden, dass keine Unterlegenheit des Absorbs nachweisbar ist. Somit kann die Sicherheit auch bei Patienten mit einem NSTE-ACS gewährleistet werden.

Trotzdem ist die hohe Rate an Scaffold-Thrombosen nach 3 Jahren nicht zu vernachlässigen. Mit 5 % in der NSTE-ACS Gruppe und 4 % in der stabilen Angina Gruppe ist die Inzidenz in beiden Gruppen höher als erwartet. In einer Meta-Analyse aus den randomisierten ABSORB-Studien, in der ABSORB EXTEND-Studie und in einem Langzeit Follow up der Absorb-Implantation in der klinischen

Praxis, wurden Inzidenzen zwischen 2,2 % und 2,6 % an Scaffold-Thrombosen nach 3 Jahren festgestellt (101-103).

Auch in den GHOST-Studien wurde zuvor schon über das gehäufte Auftreten von Gerüstthrombosen berichtet, welche nicht zu vernachlässigen seien. (75) Daher sollte die Ursache für dieses vermehrte Auftreten der Scaffold-Thrombosen weiter untersucht werden.

Diese Studie bestätigt jedoch auch die Bedeutung einer optimalen Implantation mit Läsionspräparation, adäquater Größenbestimmung und Dilatation.

Leider wurde nach dem Kongress des American College of Cardiology (ACC) im März 2017 in Washington DC ein Warnhinweis der US-Gesundheitsbehörde FDA veröffentlicht, da die 2-Jahres-Ergebnisse der ABSORB-III-Studie zeigten, dass der Absorb im Vergleich zu einem Metallstent mit einem höheren Risiko für ein Zielläsionsversagen verbunden ist. Dieser Unterschied konnte im 1 Jahres Follow up noch nicht beobachtet werden. (104-106) Dieser Warnhinweis führte dazu, dass der Absorb vom Markt genommen wurde und aktuell nicht mehr implantiert wird.

## 5.9 LIMITATIONEN

In 93 % der Fälle war eine Nachbeobachtung möglich. Dies ist ein annehmbares Ergebnis. Den Verlust von 7 % sollte man jedoch nicht unberücksichtigt lassen.

Im Studiendesign gibt es die Einschränkung, dass keine Verblindung und keine Randomisierung möglich waren. Trotzdem ist die gegenwärtige Population repräsentativ und unsere Ergebnisse übertragbar.

Eine weitere Limitation unserer Studie besteht darin, dass nicht alle Patienten mit einer intrakoronaren Bildgebung beurteilt wurden. Eine visuelle Einschätzung ist gegenüber dem Einsatz von bildgebenden Verfahren tendenziell ungenauer. (26) Um Abweichungen in den Ergebnissen zu vermeiden und um die Erkennung suboptimaler Ergebnisse und Prognosen zu verbessern, könnte dieses bildgebende Verfahren möglicherweise von Vorteil sein.

Die größte Einschränkung der Studie spiegelt sich in der Anwendung der optimalen Implantationstechnik wider. Bei nur 64 % aller Patienten wurde diese protokollgetreu angewendet. Der hohe Anteil einer nicht optimalen

Implantationstechnik ist der Tatsache geschuldet, dass 2012, zu Beginn der BRS-Implantation, noch kein einheitlicher Standard festgelegt wurde. Erst ab 2015 wurde die optimale Implantationstechnik standardisiert und flächendeckend eingesetzt. Die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse könnte also deutlich niedriger sein, wenn durchgängig eine optimale Technik bei der Implantation verwendet worden wäre.

## 6. Zusammenfassung

---

Ziel dieser Studie war es, das Outcome nach Implantation bioresorbierbarer Scaffolds bei Patienten mit einem NSTEMI-ACS nach 3 Jahren zu beleuchten. Zum einen wurde die Fragestellung der allgemeinen Sicherheit bei dieser Population behandelt, da diese bis dato nur für ACS-Patienten oder STEMI-Patienten nachgewiesen wurde, zum anderen wollten wir belegen, dass die Absorb-Implantation in der Akutsituation (NSTEMI-ACS) nicht der in der Elektivversorgung (stabile Angina pectoris) unterlegen ist.

Insgesamt wurden 488 Patienten in die Studie aufgenommen. Eine Gruppe NSTEMI-ACS Patienten wurde mit einer Gruppe stabiler Angina pectoris Patienten verglichen. Nachdem eine akzeptable Anzahl an Follow ups nach 3 Jahren durchgeführt werden konnte, zeigte sich, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Populationen gab. Die Inzidenz von keinem der drei primären Endpunkte wurde durch die klinische Präsentation der Patienten beeinflusst. 4,9 % der NSTEMI-ACS Gruppe und 2,4 % der stabilen Angina pectoris Gruppe verstarben aufgrund kardiovaskulärer Ursachen, 6,4 % und 6,9 % in den jeweiligen Gruppen erlitten einen Myokardinfarkt durch einen Verschluss im BRS behandelten Zielgefäß und 11,3 % bzw. 14,3 % benötigten eine Revaskularisation der behandelten Läsion. In einer QCA-Analyse konnte gezeigt werden, wie wichtig eine optimale Implantationstechnik ist. Nur mit einer Vordilatation, bei der die Ballongröße dem BRS und dem RVD entsprach, einer korrekten Dimensionierung des Stents und einer adäquaten Nachdilatation konnte das Auftreten unerwünschter Ereignisse signifikant verringert werden. Auch die Entstehung von Scaffold-Thrombosen konnte durch eine fehlerfreie Implantation minimiert werden.

Insgesamt stimmen die Daten mit denen in der aktuellen Literatur überein. Es scheint, als habe die klinische Präsentation der Patienten keinen Einfluss auf das Outcome nach einer Absorb-Implantation. Solange eine optimale Stentexpansion und -implantation gewährleistet ist, kann die Verwendung des Absorbs bei NSTEMI-ACS Patienten als sicher angesehen werden.

Leider wurde einige Jahre nach Studienbeginn zu bioresorbierbaren Scaffolds ein Warnhinweis der FDA zur Verwendung des Absorb BVS (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) veröffentlicht, nachdem auf dem ACC-Kongress in Washington

DC die 2-Jahres-Ergebnisse der Absorb-III-Studie bekannt gegeben wurden. Somit wurde der Absorb vom Markt genommen und wird aktuell nicht mehr implantiert. (105) Trotz dieses Rückschlages wird weiterhin in diesem Bereich geforscht, da gezeigt wurde, dass die Grundidee der bioresorbierbaren Gefäßstützen vielversprechend ist. Weitere Ansatzpunkte sind z. B. metallresorbierbare Scaffolds, wie der DREAMS 2G, dessen Gerüst aus Magnesium besteht. (107)

## 7. Literaturverzeichnis

---

1. Bosch R. Immer nach Verbesserungen streben 1940 [Available from: <https://www.bosch-presse.de/pressportal/de/de/immer-nach-verbesserungen-streben-42795.html>].
2. Kereiakes DJ, Onuma Y, Serruys PW, Stone GW. Bioresorbable Vascular Scaffolds for Coronary Revascularization. *Circulation*. 2016;134(2):168-82.
3. Abizaid A, Ribamar Costa J, Jr., Bartorelli AL, Whitbourn R, van Geuns RJ, Chevalier B, et al. The ABSORB EXTEND study: preliminary report of the twelve-month clinical outcomes in the first 512 patients enrolled. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2015;10(12):1396-401.
4. Ormiston JA, Serruys PW. Bioabsorbable coronary stents. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2009;2(3):255-60.
5. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9616):899-907.
6. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrié D, Iniguez A, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9962):43-54.
7. Stone GW, Ellis SG, Gori T, Metzger DC, Stein B, Erickson M, et al. Blinded outcomes and angina assessment of coronary bioresorbable scaffolds: 30-day and 1-year results from the ABSORB IV randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2018.
8. Kereiakes DJ, Ellis SG, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Samady H, Jones-McMeans J, et al. Evaluation of a fully bioresorbable vascular scaffold in patients with coronary artery disease: design of and rationale for the ABSORB III randomized trial. *American heart journal*. 2015;170(4):641-51.e3.
9. Serruys PW, Onuma Y, Ormiston JA, de Bruyne B, Regar E, Dudek D, et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus drug-eluting vascular scaffold for treatment of de novo coronary artery stenosis: six-month clinical and imaging outcomes. *Circulation*. 2010;122(22):2301-12.
10. Dudek D, Rzeszutko Ł, Zasada W, Depukat R, Siudak Z, Ochała A, et al. Bioresorbable vascular scaffolds in patients with acute coronary syndromes: the POLAR ACS study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*. 2014;124(12):669-77.
11. Polimeni A, Anadol R, Münzel T, De Rosa S, Indolfi C, Gori T. Predictors of bioresorbable scaffold failure in STEMI patients at 3 years follow-up. *International journal of cardiology*. 2018;268:68-74.
12. DGK DGfK-HuKeV. Pocket-Leitlinie: Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS): Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald; 2015.
13. Robert Koch-Institut (Hrsg) (2015) Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Gemeinsam getragen von RKI und Destatis RKI, Berlin. 2015.
14. Innere Medizin 2020 : eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-

Schlüssel im Text und im Stichwortverzeichnis. Herold G, editor. Köln2020. 237-40, 48-53, 725 p.

15. DGK DGfK. ESC Pocket Guidelines: Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit ST-Streckenhebung (STEMI). Börm Bruckmeier Verlag GmbH. 2017

16. Wang Y, Zhang X. Vascular restoration therapy and bioresorbable vascular scaffold. *Regenerative biomaterials*. 2014;1(1):49-55.

17. Gosswald A SA, Nowossadeck E, et al. . Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;2013; 56(5-6):650–5.

18. Hartmann F, Probst-Wiemuth B, Stierle N, Westphal R. Klinikleitfaden Kardiologie. In: Stierle U, editor. 6. Auflage ed. München2017. p. 92, 100.

19. Christian Mewis RR, Ioakim Spyridopoulos. *Kardiologie compact*: Georg Thieme Verlag 2006.

20. Harald Lapp IK. *Das Herzkatheterbuch; Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken*: Georg Thieme Verlag; 2010.

21. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung2019 Version 1. 2019 [cited: 2020-07-10].

22. Kristian Thygesen JSA, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarct. ESC POCKET GUIDELINES, 3. Allgemeine Definition des Myokardinfarktes. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung eV German Cardiac Society. 2012.

23. Canadian Cardiovascular Society (CCS). Grading of angina. 1976 [cited: 2020-07-10]. Available from:

[http://ccs.ca/images/Guidelines/PositionStatements/Grading\\_of\\_Angina.pdf](http://ccs.ca/images/Guidelines/PositionStatements/Grading_of_Angina.pdf).

24. Sami S, Willerson JT. Contemporary treatment of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction (part 1). *Texas Heart Institute journal*. 2010;37(2):141-8.

25. Hamm CW. Pocket-Leitlinien: Diagnose und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS). Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung eV. 2009.

26. Leistner PDDM. Scharfe Bilder aus dem Inneren der Herzkranzgefäße. DGK- Pressekonferenz. 2016.

27. S. Achenbach CN, B. Levenson, A. Böning, V. Schächinger. Indikationen zur invasiven Koronardiagnostik und Revaskularisation. Springer Medizin Verlag GmbH. 2017.

28. Cuculo A, Ruggiero A, Centola A, Campanale G, Passero T, Gaglione A, et al. Bioresorbable coronary stent for the treatment of complex coronary lesions: Data from an all-comer registry. *International journal of cardiology*. 2017;230:136-41.

29. R. Erbel HJE, W. Kübler, T. Meinertz, K. L. Neuhaus, G. Sauer, B. E. Strauer, T. Bonzel, K. Ewen. Richtlinien der interventionellen Koronartherapie. Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung. 1997.

30. C.W. Hamm AA, T. Bonzel, M. Kelm, H. Lange, V. Schächinger, W. Terres, W. Voelker. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung eV. 2008.

31. Margit Niethammer HMN. Bioresorbierbare Scaffolds: Rationale, aktueller Entwicklungsstand und Herausforderungen bei der Behandlung der koronaren

- Herzerkrankung. 26.10.2015 ed. Aktuelle Kardiologie 2015: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart , New York; 2015.
32. Canfield J, Totary-Jain H. 40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions. *Journal of personalized medicine*. 2018;8(4).
  33. Iqbal J, Gunn J, Serruys PW. Coronary stents: historical development, current status and future directions. *British medical bulletin*. 2013;106:193-211.
  34. Schmidt T, Abbott JD. Coronary Stents: History, Design, and Construction. *Journal of clinical medicine*. 2018;7(6).
  35. Watson T, Webster MWI, Ormiston JA, Ruygrok PN, Stewart JT. Long and short of optimal stent design. *Open heart*. 2017;4(2):e000680.
  36. A comparison of balloon- and self-expanding stents. *Minimally invasive therapy & allied technologies : MITAT : official journal of the Society for Minimally Invasive Therapy*. 2002;11(4):173-8.
  37. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *The New England journal of medicine*. 1994;331(8):496-501.
  38. Butany J, Carmichael K, Leong SW, Collins MJ. Coronary artery stents: identification and evaluation. *Journal of clinical pathology*. 2005;58(8):795-804.
  39. Kereiakes DJ, Cox DA, Hermiller JB, Midei MG, Bachinsky WB, Nukta ED, et al. Usefulness of a cobalt chromium coronary stent alloy. *The American journal of cardiology*. 2003;92(4):463-6.
  40. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schühlen H, Neumann FJ, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation*. 2001;103(23):2816-21.
  41. Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary-artery stents. *The New England journal of medicine*. 2006;354(5):483-95.
  42. Rizas KD, Mehilli J. Stent Polymers: Do They Make a Difference? *Circulation Cardiovascular interventions*. 2016;9(6).
  43. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *The New England journal of medicine*. 2003;349(14):1315-23.
  44. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *The New England journal of medicine*. 2007;356(10):998-1008.
  45. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(10):1082-115.
  46. Jensen LO, Thayssen P, Christiansen EH, Maeng M, Ravkilde J, Hansen KN, et al. Safety and Efficacy of Everolimus- Versus Sirolimus-Eluting Stents: 5-Year Results From SORT OUT IV. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(7):751-62.
  47. Toyota T, Shiomi H, Morimoto T, Kimura T. Meta-analysis of long-term clinical outcomes of everolimus-eluting stents. *The American journal of cardiology*. 2015;116(2):187-94.
  48. Vorpahl M, Yazdani SK, Nakano M, Ladich E, Kolodgie FD, Finn AV, et al. Pathobiology of stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Current pharmaceutical design*. 2010;16(36):4064-71.



49. Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation*. 2000;102(4):399-404.
50. Kitabata H, Waksman R, Warnack B. Bioresorbable metal scaffold for cardiovascular application: current knowledge and future perspectives. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*. 2014;15(2):109-16.
51. Ormiston JA, Webster MW, Armstrong G. First-in-human implantation of a fully bioabsorbable drug-eluting stent: the BVS poly-L-lactic acid everolimus-eluting coronary stent. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2007;69(1):128-31.
52. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9667):897-910.
53. Gori T, Schulz E, Hink U, Wenzel P, Post F, Jabs A, et al. Early outcome after implantation of Absorb bioresorbable drug-eluting scaffolds in patients with acute coronary syndromes. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2014;9(9):1036-41.
54. Strandberg E, Zeltinger J, Schulz DG, Kaluza GL. Late positive remodeling and late lumen gain contribute to vascular restoration by a non-drug eluting bioresorbable scaffold: a four-year intravascular ultrasound study in normal porcine coronary arteries. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2012;5(1):39-46.
55. Tamburino C, Latib A, van Geuns RJ, Sabate M, Mehilli J, Gori T, et al. Contemporary practice and technical aspects in coronary intervention with bioresorbable scaffolds: a European perspective. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2015;11(1):45-52.
56. Gori T, Weissner M, Gönner S, Wendling F, Ullrich H, Ellis S, et al. Characteristics, Predictors, and Mechanisms of Thrombosis in Coronary Bioresorbable Scaffolds: Differences Between Early and Late Events. *JACC Cardiovascular interventions*. 2017;10(23):2363-71.
57. Anadol R, Lorenz L, Weissner M, Ullrich H, Polimeni A, Muenzel T, et al. Characteristics and outcome of patients with complex coronary lesions treated with bioresorbable scaffolds: three-year follow-up in a cohort of consecutive patients. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2018;14(9):e1011-e9.
58. Diletti R, Karanasos A, Muramatsu T, Nakatani S, Van Mieghem NM, Onuma Y, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds for treatment of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: BVS STEMI first study. *European heart journal*. 2014;35(12):777-86.
59. D'Ascenzo F, Bollati M, Clementi F, Castagno D, Lagerqvist B, de la Torre Hernandez JM, et al. Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221,066 patients, and 4276 thromboses. *International journal of cardiology*. 2013;167(2):575-84.
60. Kočka V, Malý M, Toušek P, Buděšínský T, Lisa L, Prodanov P, et al. Bioresorbable vascular scaffolds in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective multicentre study 'Prague 19'. *European heart journal*. 2014;35(12):787-94.

61. Rzeszutko L, Siudak Z, Włodarczyk A, Lekston A, Depukat R, Ochala A, et al. Use of bioresorbable vascular scaffolds in patients with stable angina and acute coronary syndromes. Polish National Registry. *Kardiologia Polska*. 2014;72(12):1394-9.
62. Gori T, Schulz E, Hink U, Kress M, Weiers N, Weissner M, et al. Clinical, Angiographic, Functional, and Imaging Outcomes 12 Months After Implantation of Drug-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffolds in Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovascular interventions*. 2015;8(6):770-7.
63. Ielasi A, Cortese B, Varricchio A, Tespili M, Sesana M, Pisano F, et al. Immediate and midterm outcomes following primary PCI with bioresorbable vascular scaffold implantation in patients with ST-segment myocardial infarction: insights from the multicentre "Registro ABSORB Italiano" (RAI registry). *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2015;11(2):157-62.
64. Kochman J, Tomaniak M, Kołowski Ł, Jąkała J, Proniewska K, Legutko J, et al. A 12-month angiographic and optical coherence tomography follow-up after bioresorbable vascular scaffold implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2015;86(4):E180-9.
65. Brugaletta S, Gori T, Low AF, Tousek P, Pinar E, Gomez-Lara J, et al. Absorb bioresorbable vascular scaffold versus everolimus-eluting metallic stent in ST-segment elevation myocardial infarction: 1-year results of a propensity score matching comparison: the BVS-EXAMINATION Study (bioresorbable vascular scaffold-a clinical evaluation of everolimus eluting coronary stents in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction). *JACC Cardiovascular interventions*. 2015;8(1 Pt B):189-97.
66. Gori T, Schulz E, Munzel T. Anatomic stabilization and functional normalization of a ruptured coronary plaque 12 months after implantation of a bioresorbable scaffold. *JACC Cardiovascular interventions*. 2014;7(5):e47-8.
67. Schnorbus B, Wiebe J, Capodanno D, Brugaletta S, Geraci S, Mehilli J, et al. Twelve-month outcomes after bioresorbable vascular scaffold implantation in patients with acute coronary syndromes. Data from the European Multicenter GHOST-EU Extended Registry. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2017;13(9):e1104-e111.
68. Tijssen RYG, van der Schaaf RJ, Kraak RP, Vink MA, Hofma SH, Arkenbout EK, et al. Clinical outcomes at 2 years of the Absorb bioresorbable vascular scaffold versus the Xience drug-eluting metallic stent in patients presenting with acute coronary syndrome versus stable coronary disease-AIDA trial substudy. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2020;95(1):89-96.
69. Brugaletta S, Gori T, Low AF, Tousek P, Pinar E, Gomez-Lara J, et al. ABSORB bioresorbable vascular scaffold vs. everolimus-eluting metallic stent in ST-segment elevation myocardial infarction (BVS EXAMINATION study): 2-Year results from a propensity score matched comparison. *International journal of cardiology*. 2016;214:483-4.
70. Wohrle J, Nef HM, Naber C, Achenbach S, Riemer T, Mehilli J, et al. Predictors of early scaffold thrombosis: results from the multicenter prospective German-Austrian ABSORB RegIstRy. *Coronary artery disease*. 2018;29(5):389-96.
71. Hiczkiewicz J, Iwańczyk S, Araszkiwicz A, Łanocha M, Hiczkiewicz D, Grajek S, et al. Long-term clinical results of biodegradable vascular scaffold ABSORB BVS™ using the PSP-technique in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology journal*. 2019.

72. Nour MK, Fathelbab HT, Mwafy AH, Shawky MA, Freire SJC, Jiménez JL, et al. Angiographically Based Direct Implantation of the Bioresorbable Vascular Scaffold in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Feasibility and Outcome. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2019;7(15):2419-23.
73. Gómez Menchero AE, Camacho Freire SJ, Díaz Fernández JF, Roa Garrido J, León Jiménez J, Cardenal Piris R. The Absorb Limits. *The Journal of invasive cardiology*. 2016;28(10):E122-e3.
74. Iqbal J, Onuma Y, Ormiston J, Abizaid A, Waksman R, Serruys P. Bioresorbable scaffolds: rationale, current status, challenges, and future. *European heart journal*. 2014;35(12):765-76.
75. Capodanno D, Gori T, Nef H, Latib A, Mehilli J, Lesiak M, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2015;10(10):1144-53.
76. Nef H, Wiebe J, Achenbach S, Munzel T, Naber C, Richardt G, et al. Evaluation of the short- and long-term safety and therapy outcomes of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system in patients with coronary artery stenosis: Rationale and design of the German-Austrian ABSORB ReglStRy (GABI-R). *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*. 2016;17(1):34-7.
77. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *The New England journal of medicine*. 2015;373(20):1905-15.
78. Kraak RP, Hassell ME, Grundeken MJ, Koch KT, Henriques JP, Piek JJ, et al. Initial experience and clinical evaluation of the Absorb bioresorbable vascular scaffold (BVS) in real-world practice: the AMC Single Centre Real World PCI Registry. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2015;10(10):1160-8.
79. Kristian Thygesen JSA, Allan S. Jaffe, Bernard R. Chaitman, Jeroen J. Bax, David A. Morrow, Harvey D. White 2018 ESC Guidelines Fourth Universal Definition of Myocardial Infarcti ESC Pocket Guidelines2018 [Available from: [https://leitlinien.dgk.org/files/2019\\_PLL\\_4\\_Def\\_MI\\_Version2018.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/2019_PLL_4_Def_MI_Version2018.pdf).
80. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51.
81. Serruys PW, Onuma Y, Dudek D, Smits PC, Koolen J, Chevalier B, et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(15):1578-88.
82. Oberhauser JP, Hossainy S, Rapoza RJ. Design principles and performance of bioresorbable polymeric vascular scaffolds. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2009;5 Suppl F:F15-22.
83. Ishibashi Y, Nakatani S, Sotomi Y, Suwannasom P, Grundeken MJ, Garcia-Garcia HM, et al. Relation Between Bioresorbable Scaffold Sizing Using QCA-Dmax and Clinical Outcomes at 1 Year in 1,232 Patients From 3 Study Cohorts (ABSORB Cohort B, ABSORB EXTEND, and ABSORB II). *JACC Cardiovascular interventions*. 2015;8(13):1715-26.

84. Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. Springer Verlag: Springer Verlag; 2013.
85. Koelbl CO, Nedeljkovic ZS, Jacobs AK. Coronary Chronic Total Occlusion (CTO): A Review. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2018;19(1):33-9.
86. Grube E, Chevalier B, Smits P, Džavík V, Patel TM, Mullasari AS, et al. The SPIRIT V study: a clinical evaluation of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions. *JACC Cardiovascular interventions*. 2011;4(2):168-75.
87. Liang M, Liew TV, Puri A, Hyde L, Devlin G. Medium to long-term clinical outcomes with everolimus-eluting stents in real-life percutaneous coronary intervention. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2012;41(6):252-7.
88. Antonsen L, Thayssen P, Hansen HS, Maeng M, Tilsted HH, Bøtker HE, et al. Outcomes after revascularisation with everolimus- and sirolimus-eluting stents in patients with acute coronary syndromes and stable angina pectoris: a substudy of the SORT OUT IV trial. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2014;10(2):212-23.
89. Puricel S, Arroyo D, Corpataux N, Baeriswyl G, Lehmann S, Kallinikou Z, et al. Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(8):791-801.
90. Brugaletta S, Radu MD, Garcia-Garcia HM, Heo JH, Farooq V, Girasis C, et al. Circumferential evaluation of the neointima by optical coherence tomography after ABSORB bioresorbable vascular scaffold implantation: can the scaffold cap the plaque? *Atherosclerosis*. 2012;221(1):106-12.
91. Mazurkiewicz L, Bilinska ZT, Kruk M, Ciszewski A, Grzybowski J, Witkowski A, et al. Baseline clinical characteristics and midterm prognosis of STE-ACS and NSTEMI-ACS patients with normal coronary arteries. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*. 2009;14(1):4-12.
92. van Leeuwen MA, Daemen J, van Mieghem NM, de Boer SP, Boersma E, van Geuns RJ, et al. Comparison of long-term outcomes in STEMI and NSTEMI-ACS after coronary stent placement: an analysis in a real world BMS and DES population. *International journal of cardiology*. 2013;167(5):2082-7.
93. Sabaté M, Windecker S, Iñiguez A, Okkels-Jensen L, Cequier A, Brugaletta S, et al. Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial. *European heart journal*. 2016;37(3):229-40.
94. Orlik B, Milewski K, Derbisz K, Jelonek M, Chrzęszcz P, Beil S, et al. Comparison of the Absorb bioresorbable vascular scaffold to the Xience durable polymer everolimus-eluting metallic stent in routine clinical practice: a propensity score-matched analysis from a multicenter registry. *Postępy w kardiologii interwencyjnej = Advances in interventional cardiology*. 2018;14(2):149-56.
95. Sotomi Y, Onuma Y, Liu S, Asano T, Eggermont J, Katagiri Y, et al. Quality difference of neointima following the implantation of everolimus-eluting bioresorbable scaffolds and metallic stents in patients with ST-elevation myocardial infarction: quantitative assessments by light intensity, light attenuation, and backscatter on optical coherence tomography in the TROFI II trial. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2018;14(6):678-85.

96. ABSORB GT1 BIORESORBABLE VASCULAR SCAFFOLD [Available from: <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/percutaneous-coronary-intervention/bioresorbable-vascular-scaffold-dissolving-stent.html>].
97. Sotomi Y, Onuma Y, Dijkstra J, Eggermont J, Liu S, Tenekecioglu E, et al. Impact of Implantation Technique and Plaque Morphology on Strut Embedment and Scaffold Expansion of Polylactide Bioresorbable Scaffold - Insights From ABSORB Japan Trial. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2016;80(11):2317-26.
98. Nef HM, Wiebe J, Kastner J, Mehilli J, Muenzel T, Naber C, et al. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds in patients with coronary artery disease: results from the German-Austrian ABSORB RegIstRy (GABI-R). *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2017;13(11):1311-8.
99. Stone GW, Abizaid A, Onuma Y, Seth A, Gao R, Ormiston J, et al. Effect of Technique on Outcomes Following Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation: Analysis From the ABSORB Trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(23):2863-74.
100. Hirsch A, Verouden NJ, Koch KT, Baan J, Jr., Henriques JP, Piek JJ, et al. Comparison of long-term mortality after percutaneous coronary intervention in patients treated for acute ST-elevation myocardial infarction versus those with unstable and stable angina pectoris. *The American journal of cardiology*. 2009;104(3):333-7.
101. Ali ZA, Gao R, Kimura T, Onuma Y, Kereiakes DJ, Ellis SG, et al. Three-Year Outcomes With the Absorb Bioresorbable Scaffold: Individual-Patient-Data Meta-Analysis From the ABSORB Randomized Trials. *Circulation*. 2018;137(5):464-79.
102. Costa JR, Jr., Abizaid A, Whitbourn R, Serruys PW, Jepson N, Steinwender C, et al. Three-year clinical outcomes of patients treated with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds: Final results of the ABSORB EXTEND trial. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2019;93(1):E1-e7.
103. Wiebe J, Baquet M, Dörr O, Hoppmann P, Jochheim D, Rheude T, et al. Long-term follow-up and predictors of target lesion failure after implantation of everolimus-eluting bioresorbable scaffolds in real-world practice. *International journal of cardiology*. 2020;312:42-7.
104. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al. 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(23):2852-62.
105. Overbeck P. ABSORB-III-Studie: Bioresorbierbarer Stent auf holprigem Weg [kardiologie.org2017](https://www.kardiologie.org/2017) [Available from: <https://www.kardiologie.org/ischaemische-herzerkrankungen-koronare-herzkrankheit--khk/absorb-iii-studie-bioresorbierbarer-stent-auf-holprigem-weg/12158300>].
106. Stephen G. Ellis M, FACC; Dean J. Kereiakes, MD, FACC A Bioresorbable Everolimus-Eluting Scaffold Versus a Metallic Everolimus-Eluting Stent III - ABSORB III American College of Cardiology2017 [updated 10/31/2017. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2015/10/10/21/09/absorb-iii>].
107. Haude M, Ince H, Toelg R, Lemos PA, von Birgelen C, Christiansen EH, et al. Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS 2G) in patients with de novo coronary lesions: three-year clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on*

Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. 2020;15(15):e1375-e82.

## 8. Anhang

|                                    |   |   |                               |  |                                   |
|------------------------------------|---|---|-------------------------------|--|-----------------------------------|
| Global_id_les                      | Global_id_patient                             | Patient   | Geburtsdatum                  | Procedural date                                    | Male (0 or 1)                     |
| Age (years)                        | Hypertension (0 or 1)                         | Diabetes (0 or 1)   | IDDM (0 or 1)                 | Smoking (0 or 1)                                   | Prior smoking (0 or 1)            |
| Family History (0 or 1)            | Hyperlipidemia (0 or 1)                       | Prior CABG (0 or 1)   | Prior PCI (0 or 1)            | Prior Revascularization (0 or 1)                   | Prior stroke/TIA (0 or 1)         |
| eGFR                               | Creatinine (mg/dl)                            | Renal dysfunction stage <30=1. >30<60=2. >60=3/CKD  | Weight (kg)                   | Height (cm)  | LVEF %                            |
| LVEF stage: <30. 30-45. 45-55. >55 | Silent or Stable angina (0 or 1)              | UA (0 or 1)   | NSTEMI (0 or 1)               | NSTEACS pat  | NSTEACS les                       |
| STEMI (0 or 1)                     | ACS   | n of vessels treated with BVS per patient   | BVS per lesion                | number of BVS per patient                          | hybrid BVS+DES                    |
| OCT performed (0 or 1)             | IVUS performed (0 or 1)                       | LM treated with BVS (0 or 1)  | LAD treated with BVS (0 or 1) | LCX treated with BVS (0 or 1)                      | RCA treated with BVS (0 or 1)     |
| graft treated with BVS             | Vessel treated (LAD 1. LCX 2. RCA 3. Graft 4) | SEGMENT (0:ostial; 1: proximal; 2: mid; 3: distal; 4: diagonal; 5: obtuse marginal; 6: ramus) | ostial lesion                 | ACC/AHA (A type:0; B1 type:1; B2 type:2; C type:3) | B2 or C_lesion                    |
| B2_or_C_patient                    | de novo (0 or 1)                              | In-stent Restenosis (0 or 1)  | Thrombus (0 or 1)             | CTO (0 or 1)                                       | tortuosity (1 curve>90° or 2>45°) |
| implantation technique             | implantation without QCA                      | Predilatation (0 or 1)  | size predil balloon           | Cutting balloon (0 or 1)                           | Angiosculpt (0 or 1)              |

Abbildung 7: Aufnahmedaten zu Studienbeginn Teil 1

|   |  |   |  |  |  |
|---|--|---|--|--|--|
| Rotablator (0 or 1)                         | Diameter BVS 1 (mm)                                    | Length BVS 1 (mm)                           | Diameter BVS 2 (mm)                                    | Length BVS 2 (mm)                                | Diameter BVS 3 (mm)                                    |
| Length BVS 3 (mm)                           | Diameter BVS 4 (mm)                                    | Length BVS 4 (mm)                           | Diameter BVS 5 (mm)                                    | Length BVS 5 (mm)                                | Diameter BVS 6 (mm)                                    |
| Length BVS 6 (mm)                           | minimum stent diameter per lesion                      | minimum stent diameter per patient          | Tot. Length BVS (mm) per lesion (sum each BVS length)  | tot length per patient                           | Inflation Pressure BVS1 (atm)                          |
| Inflation pressure BVS 2 (atm)              | Inflation pressure BVS 3 (atm)                         | Inflation pressure BVS 4 (atm)              | Inflation pressure BVS 5 (atm)                         | Inflation pressure BVS 6 (atm)                   | min implant pressure per lesion                        |
| max implant pressure per lesion             | Post-dilatation in all BVS (0 or 1)                    | Post dil BVS 1                              | Post-dilatation BVS 2 (0 or 1)                         | Post-dilatation BVS 3 (0 or 1)                   | Post-dilatation BVS 4 (0 or 1)                         |
| Post-dilatation BVS 5 (0 or 1)              | Post-dilatation BVS 6 (0 or 1)                         | Diameter post-dilatation balloon BVS 1 (mm) | Inflation pressure post-dilatation balloon BVS 1 (atm) | Diameter post-dilatation balloon BVS 2 (mm)      | Inflation pressure post-dilatation balloon BVS 2 (atm) |
| Diameter post-dilatation balloon BVS 3 (mm) | Inflation pressure post-dilatation balloon BVS 3 (atm) | Diameter post-dilatation balloon BVS 4 (mm) | Inflation pressure post-dilatation balloon BVS 4 (atm) | Diameter post-dilatation balloon BVS 5 (mm)      | Inflation pressure post-dilatation balloon BVS 5 (atm) |
| Diameter post-dilatation balloon BVS 6 (mm) | Inflation pressure post-dilatation balloon BVS 6 (atm) | max impl or postdil pressure                | postdil>nominal  | postdil high pressure                            | postdil>nominal per patient                            |
| postdil>nominal and high pressure           | Overlap (0 or 1)                                       | Post-Dilatation OVL site (0 or 1)           | bifurcation (0 or 1)                                   | P2Y12 (0:Clopidogrel; 1:Prasugrel; 2:Ticagrelor) | clpoidogrel  |
| prasugrel                                   | ticagrelor   | notes                                       | GPIIb/IIIa   | Ca++ (grade 2 or 3)                              |  |

Abbildung 8: Aufnahmedaten zu Studienbeginn Teil 2



|                          |                          |                         |                          |                             |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Clinical_FU              | Date_Last_Contact        | Date_Analysis           | eligibility_days         | FU_days                     |
| eligible_30dayFU         | FU_30days                | eligible_180day<br>FU   | FU_180days               | eligible_365dayFU           |
| FU_365days               | eligible_2Years          | FU_2Years incl<br>death | eligible_1095days        | FU_1095days incl<br>death   |
| KM_Device_orient<br>ed   | KM_patient_orient<br>ed  | KM_MACE                 | KM_TVF                   | Device_oriented             |
| DoCE<=30                 | DoCE>30-365              | DoCE>365                | Patient_oriented         | MACE                        |
| TVF                      | All_Death                | all_death_<=30          | all_death_>30-365        | all_death>365               |
| Date_Death               | CV_Death                 | CV_Death_<=30           | CV_Death_>30-365         | CV_Death_>365               |
| non_CV_Death             | Reason_Death             | KM_death                | any_MI                   | any_MI_<=30                 |
| any_MI_>30-365           | any_MI_>365              | Target_Vessel_<br>MI    | Target_Vessel_MI<<br>=30 | Target_Vessel_MI><br>30-365 |
| Target_Vessel_MI><br>365 | Date_MI                  | KM_MI_any               | FU_STEMI                 | Target_Vessel_STE<br>MI     |
| FU_NSTEMI                | Target_Vessel_NST<br>EMI | TLR_any                 | TLR_any_<=30             | TLR_any_>30-365             |

**Abbildung 9: Follow up Daten Teil 1**

|  |                            |                     |                        |                      |
|--|----------------------------|---------------------|------------------------|----------------------|
| TLR_any_>365   | Date_TLR                   | CD_TLR              | KM_TLR_any             | TVR                  |
| TVR<=30  | TVR>30-365                 | TVR>365             | Date_TVR               | CD_TVR               |
| KM_TVR   | Non_TVR                    | Date_non_TVR        | CD_non_TVR             | KM_non_TVR           |
| Any_Revasc   | Date_Revasc                | KM_any_revasc       | Angiography_FU         | Date_Angiographic_FU |
| KM_angio_FU  | Angiographic_FU_Indication | Diameter_Stenosis   | KM_ISR                 | Date_IRS             |
| Clinic presentation_ISR stable angina=0. UA=1. NSTEMI=2. STEMI =3. 4=kontrolle | Any_ISR                    | BVS_ISR             | BVS_ISR <=30           | BVS_ISR >30-365      |
| BVS_ISR >365   | ISR_type_MB_for_TLR        | ISR_type_SB_for_TLR | In_scaffold_Thrombosis | ScT<=30              |
| ScT>30-365   | ScT>365                    | Date_ST             | KM_ST                  | Acute_ST             |
| Sub_Acute_ST   | acute or subacute          | Late_ST             | Very_Late_ST           | late or very late    |
| Definite_ST  |                            |                     |                        |                      |

**Abbildung 10: Follow up Daten Teil 2**

|   | NSTEACS    | stabile AP | p-Wert | HR     | 95% CI          |
|---|------------|------------|--------|--------|-----------------|
| Tod                                     | 13 (3,2 %) | 7 (1,9 %)  | 0,3326 | 0,6374 | 0,2685 - 1,5603 |
| Kardiovaskulärer Tod                    | 6 (2,0 %)  | 3 (0,5 %)  | 0,4483 | 0,5886 | 0,1623 - 2,2342 |
| Myokardinfarkt                          | 11 (4,8 %) | 10 (4,7 %) | 0,7862 | 1,1257 | 0,4764 - 2,6639 |
| Myokardinfarkt im BRS behandelten Gefäß | 5 (4,5 %)  | 6 (3,8 %)  | 0,5775 | 1,3989 | 0,4280 - 4,5840 |
| ScR                                     | 11 (2,9 %) | 14 (2,9 %) | 0,2601 | 1,5640 | 0,7137 - 3,4853 |
| ScT                                     | 12 (5,1 %) | 9 (4,3 %)  | 0,7858 | 0,8873 | 0,3758 - 2,0966 |
| TLR                                     | 12 (6,5 %) | 15 (7,1 %) | 0,2518 | 1,5499 | 0,7286 - 3,3483 |
| DoCE                                    | 17 (8,9 %) | 17 (7,1 %) | 0,5464 | 1,2284 | 0,6251 - 2,4290 |

**Tabelle 16: 1 Jahres Follow up: Inzidenz mittels Kaplan Meier Schätzung**

| Follow up | Maximal mögliche Anzahl | Tatsächlich erfolgte Anzahl | NSTE-ACS | Stabile Angina |
|-----------|-------------------------|-----------------------------|----------|----------------|
| 30 Tage   | 488                     | 452 (92,6 %)                | 242      | 210            |
| 1 Jahr    | 487                     | 438 (89,9 %)                | 235      | 203            |
| 3 Jahre   | 298                     | 276 (92,6 %)                | 155      | 121            |

**Tabelle 17: Follow up Verteilung auf die einzelnen Studiengruppen**

# Danksagung

---

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben.

An erster Stelle ist mein Doktorvater zu nennen, der es mir ermöglichte, diese Arbeit zu verfassen, der mich betreut und mir immer wieder neue Anregungen geliefert hat. Auch möchte ich mich für die Zeit in der Kardiologie bedanken, durch die ich viele spannende Themen, Diskussionen und Kongresse miterleben durfte und die Faszination für dieses Fach entwickeln konnte.

Außerdem danke ich meinen Kolleginnen und Freundinnen, die mit mir zusammen die Daten ausgearbeitet haben und mich auch während meiner weiteren Arbeit jederzeit unterstützt haben.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern und an meine Schwestern, die immer an meiner Seite stehen, mich stets motiviert und unterstützt haben und mich auf meinem gesamten Weg durch das Studium und die Doktorarbeit begleitet haben.

# Lebenslauf

---

**Svenja Lara Gönner**

Geboren am 26.08.1993 in Neunkirchen (Saar)

## BILDUNGSWEG

Seit 10/2020

**Assistenzärztin in der Kinder- und Jugendmedizin**  
Rems-Murr Kliniken, Winnenden

04/2014 – 05/2020

**Studium der Medizin**  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

2000 - 2012

**Abitur**  
Saarpfalz-Gymnasium Homburg

## PRAKTISCHE ERFAHRUNGEN

08/2013 - 12/2013

**Ausbildung zur Rettungsassistentin** (Mecklenburg-Vorpommern)

08/2012 - 08/2013

**Ausbildung zur Rettungssanitäterin im Rahmen des  
Freiwilligen Sozialen Jahres**