

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

Charakteristika, Prädiktoren und Mechanismen von Thrombosen in
bioresorbierbaren koronaren Scaffolds:
Unterschiede zwischen frühen und späten Ereignissen

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

Vorgelegt von

Franziska Wendling
aus Lahnstein

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

06. Juli 2021

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
1. Einleitung	1
2. Literaturdiskussion	3
2.1. Die koronare Herzkrankheit.....	3
2.1.1. Risikofaktoren der KHK	4
2.1.2. Pathogenese der KHK	4
2.1.3. Koronarstenosen	7
2.1.4. Therapie der KHK	8
2.1.4.1. Revaskularisationstherapie	9
2.2. Die Perkutane koronare Intervention.....	10
2.2.1. Bare-Metal-Stents.....	12
2.2.2. Drug-Eluting-Stents	13
2.2.3. Bioresorbierbare Scaffolds	15
2.2.3.1. Studienlage Absorb BVS	18
2.3. Stent-Thrombosen.....	19
2.3.1. Pathophysiologie und Risikofaktoren der Stent-Thrombosen.....	19
2.3.2. Therapie der Stent-Thrombosen.....	21
2.3.3. Scaffold-Thrombosen im Absorb BVS	22
3. Material und Methoden.....	24
3.1. Studienziel.....	24
3.2. Studiendesign und Patientenkollektiv	24
3.2.1. Follow-up	25
3.3. Definitionen	25
3.3.1. Scaffold-Thrombosen	25
3.3.2. Optimale Implantationstechnik.....	26
3.4. Quantitative Koronarangiographie.....	27
3.4.1. QCA-Parameter	28
3.4.2. Auswirkungen einer optimalen Implantationsstrategie.....	29
3.5. Studienendpunkte	29
3.6. Statistische Auswertung	29

4.	Ergebnisse	31
4.1.	Klinische Präsentation und Patientencharakteristika	31
4.2.	Läsionscharakteristika	32
4.3.	Prozedurcharakteristika	33
4.4.	Follow-up-Ergebnisse	34
4.5.	Inzidenz und klinische Präsentation von ScT	35
4.6.	Einfluss der optimalen Implantationstechnik	37
4.7.	QCA-Ergebnisse	39
4.7.1.	Einfluss des RVDs	40
4.7.2.	Einfluss des Sizings	42
5.	Diskussion	44
5.1.	Beurteilung des Patientenkollektivs	45
5.2.	Studien-Outcome und Vergleich mit der aktuellen Studienlage	47
5.3.	Zusammenhang zwischen Baseline-Charakteristika und ScT	49
5.4.	Rolle der Gefäß- und BVS-Auswahl	50
5.5.	Rolle der Implantationstechnik	52
5.6.	Rolle der dualen antithrombozytären Therapie	53
5.7.	Limitationen der Studie	53
5.8.	Klinischer Nutzen der Studie	55
6.	Zusammenfassung	56
	Literaturverzeichnis	VII
	Anhang	XVI
	Danksagung	XXIV
	Tabellarischer Lebenslauf	XXV

Abkürzungsverzeichnis

ACB = aortocoronarer Bypass

ACS = acute coronary syndrome (akutes Koronarsyndrom)

ACVB = aortocoronarer Venenbypass

AP = Angina Pectoris

ARC = Academic Research Consortium (Akademisches Forschungskonsortium)

ASS = Acetylsalicylsäure

BMI = Body-Mass-Index

BMS = Bare-Metal-Stent

BVS = Bioresorbable Vascular Scaffold (bioresorbierbare Gefäßstütze)

CABG = coronary artery bypass graft (Koronararterien-Bypass)

CCS = chronic coronary syndrome (chronisches Koronarsyndrom)

CT = Computertomographie

CTO = chronic total occlusion (chronischer Totalverschluss)

DAPT = dual antiplatelet therapy (duale antithrombozytäre Therapie)

DES = Drug-Eluting-Stent

DGK = Deutsche Gesellschaft für Kardiologie

EES = everolimus eluting stent

FDA = Food and Drug Administration (US- Behörde für Lebensmittel und Arzneimittel)

GFR = glomeruläre Filtrationsrate

HDL = High-Density-Lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)

HR = Hazard-Ratio

IMA = internal mammary artery ((Arteria mammaria interna)

IQR = interquartile range (Interquartilsabstand)

IVUS = intravascular ultrasound (intravaskulärer Ultraschall)

KI = Konfidenzintervall

KHK = koronare Herzkrankheit

LDL = Low-Density Lipoprotein (Lipoprotein niederer Dichte)

LAD = left anterior descending (Ramus interventricularis anterior)

LCA = left coronary artery (linke Koronararterie)

LCX = left circumflex artery (Ramus circumflexus)

Lj = Lebensjahr

LM = left main (linker Hauptstamm)

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI = Myokardinfarkt
MLD = minimal lumen diameter (minimaler Lumendurchmesser)
n = Anzahl
NSTEMI = non-ST-segment elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Hebungsinfarkt)
OCT = optical coherence tomography (optische Kohärenztomographie)
PCI = percutaneous coronary intervention (perkutane koronare Intervention)
PDGF = platelet-derived growth factor (Wachstumsfaktor aus Thrombozyten)
PDLLA = Poly-D-L-lactic-acid (Poly-D-L-Laktat)
PLLA = Poly-L-lactic-acid (Poly-L-Laktat)
PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty (perkutane transluminale Koronarangioplastie)
QCA = quantitative coronary angiography (quantitative Koronarangiographie)
RCA = right coronary artery (rechte Koronararterie)
RCX = Ramus circumflexus
RIVA = Ramus interventricularis anterior
RVD = reference vessel diameter (Referenzgefäßdurchmesser)
ScT = Scaffold-Thrombose
SD = Standardabweichung
SMC = smooth muscle cell (glatte Muskelzelle)
ST = Stent-Thrombose
STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction (ST-Hebungsinfarkt)
TIA = transitorisch ischämische Attacke
TLF = target lesion failure (Zielläsion-Versagen)
TLR = target lesion revascularisation (Zielläsion-Revaskularisation)
TVR = target vessel revascularisation (Zielgefäß-Revaskularisation)
WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung einer atherosklerotischen Läsion

Abbildung 2: Ballonangioplastie und Stentimplantation

Abbildung 3: Aufbau eines Drug-Eluting-Stents

Abbildung 4: Der Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) 1.1

Abbildung 5: Multifaktorielle Ursachen der Stent-Thrombose

Abbildung 6: Zeitpunkt und Mechanismus der Stent-Thrombose

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve ScT und Klinik

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve ScT nach Implantationstechnik

Abbildung 9: ScT als Funktion von RVD

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve ScT nach RVD

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve ScT nach Sizing

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve ScT bei RVD 2,5 - 3,5 mm nach Sizing

Abbildung 13: Klinische Präsentation bei Auftreten der ScT

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve frühe ScT nach Implantationstechnik

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve späte / sehr späte ScT nach Implantationstechnik

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve ScT nach RVD für den Bereich RVD 2,5- 3,75mm

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve ScT nach Sizing für den Bereich 0,9 - 1,1 als

"korrektes Sizing"

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stenosegraduierung

Tabelle 2: ScT Zeitpunkt

Tabelle 3: Wahrscheinlichkeit einer ScT

Tabelle 4: Patientencharakteristika und Klinik

Tabelle 5: Läsionscharakteristika

Tabelle 6: Prozedurcharakteristika

Tabelle 7: Follow-up 2-Jahres-Ergebnisse

Tabelle 8: Follow-up 3-Jahres-Ergebnisse

Tabelle 9: QCA-Ergebnisse

Tabelle 10: Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika der Patienten mit ScT
sowie der Vergleichsgruppe (Patienten ohne ScT)

Tabelle 11: COX-Regressionsanalyse für frühe ScT

Tabelle 12: COX-Regressionsanalyse für späte / sehr späte ScT

Tabelle 13: multiple Regressionsanalyse für späte / sehr späte ScT

Tabelle 14: Cox-Regressionsanalyse QCA-Parameter

Tabelle 15: multiple Regressionsanalyse QCA-Parameter

1. Einleitung

"Es gibt eine Erkrankung der Brust, die mit starken und eigentümlichen Symptomen gekennzeichnet ist, beträchtlich für die Art von Gefahr, die zu ihr gehört, und nicht extrem selten, die es verdient, ausführlicher erwähnt zu werden. Aufgrund ihres Sitzes, des Würgegefühls und der Angst, mit der sie behandelt wird, kann sie nicht zu Unrecht als Angina Pectoris bezeichnet werden. Diejenigen, die daran erkrankt sind, werden beim Gehen (besonders wenn es bergauf geht, und bald nach dem Essen) von einem schmerzhaften und höchst unangenehmen Gefühl in der Brust ergriffen, das, wenn es sich verstärkt oder fortsetzt, das Leben auszulöschen scheint; aber in dem Augenblick, in dem sie stillstehen, verschwindet all dieses Unbehagen."

Mit diesen Worten erwähnt William Heberden erstmals die pectanginöse Beschwerdesymptomatik. 1772 hatte er in einem Bericht in "Transactions of the Royal Colleges" die wesentlichen Merkmale der Angina Pectoris beschrieben, wie wir sie auch heute noch kennen. (1)

Seitdem hat die koronare Herzerkrankung (KHK) mit dem Leitsymptom der Angina Pectoris enorm an Bedeutung zugenommen und gehört laut Leitlinien zur chronischen KHK 2019 mit einer Lebenszeitprävalenz von 9,3% bei den 40-79 Jährigen in Deutschland zu den wichtigsten Volkskrankheiten. (2) Im Jahre 2018 waren Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems mit einem Anteil von 36,2% die häufigste Todesursache deutschlandweit, wobei die chronische ischämische Herzkrankheit mit ca. 8% und der akute Myokardinfarkt mit ca. 5% den größten Anteil davon ausmachten. (3, 4) Die KHK entsteht durch die Ablagerung von lipidhaltigen Plaques in den Herzkranzgefäßen, wofür eine Reihe von Risikofaktoren, wie beispielsweise Nikotinabusus, arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus bekannt sind. (5, 6) Auch Lifestyle-Faktoren wie körperliche Inaktivität, Adipositas und Stress gehören zu den Risikofaktoren (6, 7), weshalb die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) bis 2030 einen weiteren deutlichen Anstieg der durch KHK bedingten Mortalität weltweit prognostiziert. (8)

Aufgrund dieser enormen Bedeutung für die Weltgesundheit, hat die Behandlung der KHK einen großen Stellenwert in der Medizin und ist Gegenstand zahlreicher Studien. Neben der medikamentösen Therapie gehört auch die Revaskularisation als wichtiger Baustein der Behandlung dazu. Hier können im Bereich der

interventionellen Kardiologie vier revolutionäre Entwicklungen in den letzten 50 Jahren beschrieben werden: die erste perkutane transluminale Koronarangioplastie im Jahre 1977, die erste koronare Stentimplantation 1986, die erste Implantation eines medikamentenbeschichteten Stents 1999 sowie die Zulassung des Absorb BVS als ersten bioresorbierbaren Scaffold in Europa im Jahre 2011. (9, 10) Die Entwicklungsgeschichte der perkutanen koronaren Intervention (PCI) wird im Verlauf dieser Arbeit noch genauer beschrieben. Die Besonderheit der Scaffolds als letzten Schritt der Entwicklung ist, dass sie nach ihrer vollständigen Resorption kein Metallgerüst im Gefäß hinterlassen und dadurch erstmalig eine vaskuläre reparative Therapie möglich wurde. (11) Diese ist mit vielen denkbaren Vorteilen verbunden, wie die Wiederherstellung der natürlichen Vasomotion, die Verhinderung eines chronischen Entzündungsreizes bedingt durch den Fremdkörper sowie die Reduzierung von Stent-Thrombosen, welche durch prothrombogene Materialien der Stents lebenslang getriggert werden können. (9, 12, 13) Die Euphorie wurde jedoch getrübt, als die ersten Studien zum Absorb BVS mit erhöhten Komplikationsraten veröffentlicht wurden und somit Sicherheitsbedenken in Zusammenhang mit den Scaffolds laut wurden. (14, 15) Vor allem Scaffold-Thrombosen (ScT) stellten sich als ein zentrales Problem des Absorb BVS dar. Diese sollen deshalb in der vorliegenden Arbeit genauer untersucht werden. Es werden Mechanismen und Prädiktoren gesucht, um die Komplexität der ScT besser zu verstehen und neue Lösungsansätze zu ermöglichen. Besonders soll dabei auf die unterschiedlichen Charakteristika zwischen frühen und späten bzw. sehr späten ScT eingegangen werden. Für frühe ScT (innerhalb der ersten 30 Tage) wurden bereits prozedurale Faktoren als Ursache aufgedeckt und somit durch Verbesserung der Implantationstechnik eine Möglichkeit zur Reduktion der Ereignisraten entwickelt. (16, 17) Ob auch späte (innerhalb des ersten Jahres) und sehr späte ScT (mehr als ein Jahr nach Implantation) durch eine Verbesserung der Implantationstechnik beeinflusst werden können und welche anderen Prädiktoren ursächlich sind, wird im Folgenden genauer untersucht.

2. Literaturdiskussion

2.1. Die koronare Herzkrankheit

Als koronare Herzkrankheit bezeichnet man die Manifestation der Atherosklerose in den Koronararterien. Sie ist die häufigste Todesursache in den Industrieländern und macht in Deutschland etwa 13% der Todesfälle aus, wobei ca. 8% auf die chronische ischämische Herzkrankheit und ca. 5% auf einen akuten Myokardinfarkt (MI) zurückzuführen sind. (3, 4, 6) In den überwiegenden Fällen liegt der KHK eine flusslimitierende Koronarstenose der großen epikardialen Gefäße zugrunde. Es besteht dadurch ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des Myokards, was zu einer Myokardischämie führt. (18)

Klinisch kann sich die KHK unterschiedlich manifestieren (6, 18):

- **Asymptomatische KHK** (stumme Ischämie)
- **Symptomatische KHK:**
 - **Stabile Angina Pectoris:** vorwiegend retrosternal lokalisierte Schmerzen, die durch körperliche oder psychische Belastung reproduzierbar sind und in Ruhe oder durch Nitrat-Gabe verschwinden
 - **Akutes Koronarsyndrom (ACS)**
 - **Instabile Angina Pectoris:** jede Erstangina, Ruhe-Angina, Postinfarkt-Angina oder bei zunehmender Schwere / Dauer / Häufigkeit der Angina Pectoris-Anfälle bzw. bei zunehmendem antianginösen Medikamenten-Bedarf; kein Troponin-Anstieg
 - **NSTEMI=** Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt: Troponin-Anstieg, aber keine persistierende ST-Hebung
 - **STEMI=** ST-Streckenhebungsinfarkt: Troponin-Anstieg und persistierende ST-Hebung (>20 min)
 - **Herzinsuffizienz**
 - **Herzrhythmusstörungen:** ventrikuläre Extrasystolen bis Kammerflimmern
 - **Plötzlicher Herztod**

2.1.1. Risikofaktoren der KHK

Es gibt eine Vielzahl an Faktoren, die das Auftreten einer KHK wahrscheinlicher machen. Man unterteilt diese in beeinflussbare und nicht beeinflussbare Faktoren. Zu den Hauptrisikofaktoren der koronaren Herzkrankheit gehören (5, 6):

Beeinflussbar:

- Dyslipidämien
 - LDL-Cholesterin-Erhöhung (≥ 160 mg/dl)
 - HDL-Cholesterin-Erniedrigung (≤ 40 mg/dl für Männer bzw. ≤ 50 mg/dl für Frauen)
- Arterielle Hypertonie ($\geq 140/90$ mmHg)
- Diabetes mellitus (HbA1c $\geq 7\%$)
- Nikotinabusus

Nicht beeinflussbar:

- positive Familienanamnese (KHK / Myokardinfarkt bei erstgradigen Familienangehörigen vor dem 55. Lj (m) bzw. 65. Lj (w))
- Lebensalter (m ≥ 55 J., w ≥ 65 J.)
- männliches Geschlecht

Neben diesen Hauptrisikofaktoren spielen noch weitere Faktoren bei der KHK eine entscheidende Rolle. Dazu zählen Adipositas, körperliche Inaktivität, Stress, niedriger sozio-ökonomischer Status und viele weitere. (6, 7)

2.1.2. Pathogenese der KHK

Die Entstehung der Atherosklerose, die Atherogenese, beruht auf einem systemischen Entzündungsprozess des Endothels. (19) Ausgelöst durch eine chronische Endothelbelastung durch oben genannte Risikofaktoren, verändern die Endothelzellen ihre Adhäsions- und Permeabilitätseigenschaften und exprimieren unter anderem Adhäsionsmoleküle, die an ihrer Oberfläche Leukozyten anlocken. Den Großteil der angelockten Leukozyten machen Monozyten aus. Chemokine steuern die Migration der gebundenen Monozyten in die innerste Schicht der Arterie, die Tunica intima, wo sie zu Gewebemakrophagen heranreifen (siehe Abbildung 1 Teil b). Auch andere Leukozytenklassen, wie bspw. Lymphozyten, und Mastzellen

sammeln sich im Endothel an, sind zahlenmäßig jedoch deutlich seltener vertreten. (20) Die veränderten Barriereigenschaften des Endothels bewirken außerdem die vermehrte Einwanderung und Anreicherung von cholesterinhaltigem Low-Density-Lipoprotein (LDL) in die Arterienwand. Neben der veränderten Permeabilität des Endothels ist aber auch ein anhaltend erhöhter Plasmaspiegel von LDL-Partikeln als Hauptursache dieser Anreicherung zu nennen (siehe Risikofaktoren Kapitel 2.1.1). Subendothelial setzt sich der Entzündungsprozess fort und es kommt zur Oxidation des LDLs durch freie Radikale. (19, 21) Das oxidierte und modifizierte LDL wird dann von Makrophagen endozytiert, was zur Bildung von Schaumzellen und zur Cholesterinakkumulation führt. (20, 21) Die Phagozytose der Lipoproteine wird durch sogenannte "Scavenger-Rezeptoren" an der Oberfläche der Makrophagen erleichtert, welche für die Erkennung und Aufnahme des LDLs verantwortlich sind. (19, 22) Die Ansammlung der sich replizierenden Schaumzellen in der Intima imponiert makroskopisch als "fatty streaks", also als gelbliche Fettstreifen, welche die Frühform der atherosklerotischen Läsionen darstellen. Diese Läsionen lösen Signale aus, die zur Rekrutierung glatter Muskelzellen (smooth muscle cells, SMCs) aus der Tunica media in die Tunica intima an die Stelle des Fettstreifens führen. (20, 21) Ausgelöst durch Wachstumsfaktoren wie PDGF (platelet-derived growth factor) kommt es zur Proliferation der glatten Muskelzellen und zur Produktion extrazellulärer Matrixmoleküle, vor allem Kollagen und Proteoglykanen. Die atherosklerotische Plaque beginnt sich zu entwickeln und es bildet sich eine fibröse Kappe aus Extrazellulärmatrix und SMCs, welche die Plaque bedeckt. Unter der Kappe kommt es durch Ansammlung von Schaumzellen, Zelldetritus und extrazellulären Lipiden zur Ausbildung des lipidreichen Kerns, auch nekrotischer Kern genannt (siehe Abbildung 1 Teil c). (19, 20)

Die so entstandenen Plaques bezeichnet man als stabile Plaques. Sie sind gekennzeichnet durch eine stabile fibröse Kappe, wachsen nach luminal und verursachen durch die Obstruktion des Blutflusses eine Gewebeischämie des nachgeschalteten Myokards. Dadurch kommt es zu den typischen Symptomen der KHK: retrosternales Druckgefühl sowie Engegefühl in der Brust, teilweise mit Ausstrahlung in Arm, Rücken oder Kiefer. Typische Auslöser der Symptomatik sind nicht nur psychische und körperliche Belastung, sondern auch eine schwere Mahlzeit oder Kälte. (21)

Fortgeschrittene atheromatöse Plaques zeigen hingegen einen größeren Anteil an Lipidablagerungen und nur etwa 50% an SMCs (in stabilen Plaques sind es etwa 90-95%). Sie haben also eine dünnere fibröse Kappe und sind unter anderem deswegen mit einem hohen Risiko der Rupturanfälligkeit assoziiert. Von Schaumzellen freigesetzte Metalloproteinasen und durch Entzündungszellen produzierte kollagenolytische Enzyme tragen ebenfalls zur Destabilisierung der Plaques bei. Zusätzlich gehen durch die Apoptose der SMCs kollagenproduzierende Zellen in der atherosklerotischen Läsion zugrunde, was das Gleichgewicht zwischen plaquestabilisierenden und -destabilisierenden Faktoren weiter verschiebt. Die Plaqueruptur legt den lipidreichen Kern frei, sodass dieser Kontakt zum Blutfluss erhält (siehe Abbildung 1 Teil d). Die enthaltenen oxidierten Lipoproteine sowie der von den Makrophagen produzierte Gewebefaktor (Tissue factor) sind stark prothrombogen und lösen eine Thrombose aus, die den Blutfluss entweder lokal unterbricht oder weiter distal zu einer Gefäßembolie führt und mit einer plötzlichen klinischen Symptomatik einhergeht. (19, 20)

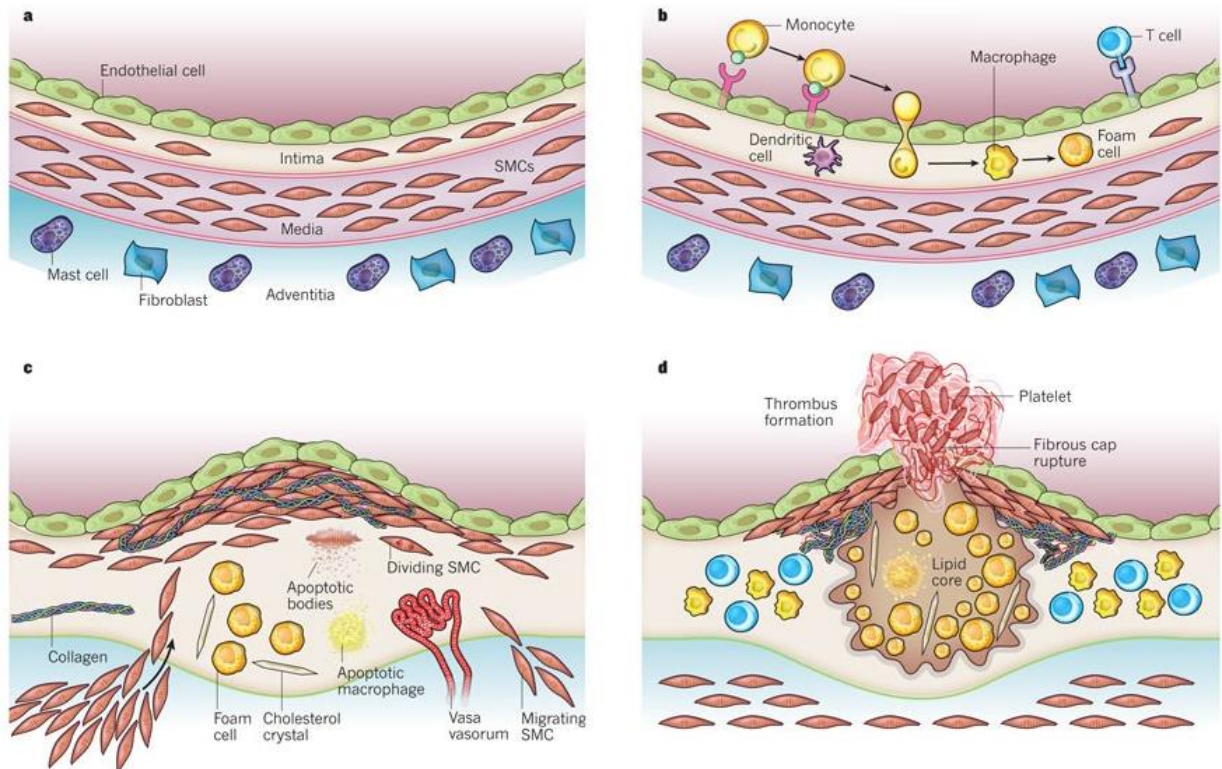


Abbildung 1: Entwicklung einer atherosklerotischen Läsion;
mit freundlicher Genehmigung entnommen aus Libby et al. (2011) (20)

2.1.3. Koronarstenosen

Die durch die Plaque bedingte Einengung des Blutflusses wird in prozentualer Durchmesserreduktion angegeben. Bis zu einer Lumeneinengung von 50% kann durch die kompensatorische Dilatation nachgeschalteter Arteriolen die Koronardurchblutung im Normbereich gehalten werden. Ab einer etwa 75%igen Stenose wird die Ischämieaktion bei Belastung nachweisbar, bei >90% ist die Durchblutung auch in Ruhe eingeschränkt. (18)

Außerdem ist relevant, wie viele Koronargefäße von einer Stenose betroffen sind. Man unterscheidet die rechte Koronararterie (RCA) von der linken Koronararterie (LCA). Der Hauptstamm der meist etwas größeren linken Koronararterie teilt sich wiederum in den Ramus interventricularis anterior (RIVA bzw. LAD) und den Ramus circumflexus (RCX bzw. LCX) auf. (23) Je nach Ausmaß der atherosklerotischen Veränderungen in den Koronargefäßen (RCA, LAD, LCX) differenziert man in 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankung. (6)

Ein weiterer wichtiger Punkt für die Therapieentscheidung ist die Stenosemorphologie, die in Tabelle 1 dargestellt ist.

Tabelle 1: Stenosegraduierung; modifiziert nach der AHA/ ACC (18, 24)

Typ-A-Stenose	<ul style="list-style-type: none"> - umschriebene Stenose, weniger als 1cm - konzentrisch - leicht erreichbar - glatte Konturen - wenig anguliert (<45°) - kein / wenig Kalk - kein kompletter Verschluss - keine Ostiumstenose - kein Seitast mitbetroffen - kein Thrombus
Typ-B-Stenose - Typ-B1-Stenose: Vorliegen von einem Kriterium (Risiko nicht erhöht)	<ul style="list-style-type: none"> - tubuläre Stenose, 1-2 cm - exzentrisch - geschlängeltes Gefäß - unregelmäßige Konturen - stark anguliert (>45°, <90°)

<p>- Typ-B2-Stenose: Vorliegen von mehr als einem Kriterium (Risiko erhöht)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - deutlich verkalkt - kompletter Verschluss, < 3 Monate - Ostiumstenose - Bi- oder Trifurkationsstenose - sichtbarer Thrombus
<p>Typ-C-Stenose</p>	<ul style="list-style-type: none"> - diffuse Stenose, >2 cm - stark geschlängelt Gefäß - stark anguliert (>90°) - kompletter Verschluss, > 3 Monate - Einbeziehung eines großen Seitastes - degenerativ veränderter koronarer Bypass

2.1.4. Therapie der KHK

Die Therapie der KHK setzt sich aus einem multimodalen Konzept zusammen. Der wichtigste kausale Ansatz besteht im Sinne einer Sekundärprävention im Ausschalten und Behandeln der Risikofaktoren. Nach Aussage der WHO könnte mehr als drei Viertel der durch kardiovaskuläre Erkrankungen bedingten Mortalität durch Änderung des Lebensstils verhindert werden. (7) Zu den Lebensstiländerungen zählen unter anderem: Beendigung des Nikotinabusus (die effektivste Lebensstiländerung mit einer Reduzierung der Mortalität nach einem Myokardinfarkt um 36% (25)), Gewichtsnormalisierung (Ziel Body-Mass-Index (BMI) <25 kg/m²), Ernährungsumstellung, moderates körperliches Ausdauertraining und das Erlernen von Stressbewältigungsmethoden. (6, 7, 25) Da die Lebensstilmodifikation alleine häufig nicht ausreichend ist, um die Zielwerte der Hauptrisikofaktoren Bluthochdruck, Dyslipidämie und Diabetes mellitus zu erreichen, kommt der medikamentösen Einstellung hier eine immense Bedeutung zu. Als Zielwerte sollten ein Blutdruck von <140/90 mmHg, ein LDL-Cholesterin <70 mg/dl (bzw. bei Nichterreichen dieses Wertes Senkung des Ausgangswertes um 50%) und ein HbA_{1c} ≤7,0% angestrebt werden. (6, 25) Zusätzlich zu diesem kausalen Ansatz der medikamentösen und nicht-medikamentösen Risikofaktoren-Optimierung gehört zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit die symptomatische Therapie zur

Linderung der pectanginösen Symptome und Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen. Dazu zählen die antianginöse Therapie (bspw. mit β -Blockern, Nitraten, Kalziumantagonisten oder Ivabradin) sowie eine Thrombozytenaggregations-Hemmung, welche die Wahrscheinlichkeit der Bildung von Koronarthromben reduziert. (25, 26) Dazu wird eine tägliche Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) mit einer Dosierung von 75-150 mg / Tag empfohlen. Da unter ASS-Therapie ein geringeres Risikos für gastrointestinale Blutungen besteht, sollte lediglich bei einer ASS-Unverträglichkeit auf die tägliche Gabe von 75mg Clopidogrel ausgewichen werden. (6, 26)

2.1.4.1. Revaskularisationstherapie

Ein weiterer Baustein der KHK-Therapie ist die Revaskularisation. Dabei unterscheidet man die perkutane koronare Intervention von der aortokoronaren Bypass-Operation. Ziele der Revaskularisation sind die Verbesserung der Myokardperfusion, Besserung der Angina Pectoris (AP) - Symptomatik bzw. von Belastbarkeit und Prognose der KHK sowie die Senkung des (Re-)Infarktrisikos. (6) Bei Patienten¹ mit chronischem Koronarsyndrom (CCS) führt eine Revaskularisation jedoch nicht zur Senkung der Mortalität, sondern lediglich zur Linderung der Symptome. (26) Welches Revaskularisationsverfahren empfohlen wird, ist abhängig von der Stenosemorphologie und Anzahl der betroffenen Koronargefäße sowie vom Allgemeinzustand und den Komorbiditäten der Patienten. Die zu erwarteten Langzeitergebnisse müssen gegen das perioperative bzw. das periinterventionelle Risiko abgewogen werden. (2) Es ist sinnvoll dazu den sogenannten SYNTAX-Score zu berechnen, welcher als angiografischer Score die Anzahl der Läsionen sowie ihre funktionellen Auswirkungen und ihre Komplexität erfasst. (27) Bei chronischem Koronarsyndrom und komplexen Koronarbefunden sollte die Entscheidung über die Verfahrenswahl in einem Herzteam (bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen und ggf. weiteren Disziplinen) diskutiert werden. (2)

Bei einer koronaren Ein-oder Zwei-Gefäßerkrankung ohne proximale LAD-Stenose gilt die PCI generell als Therapie der Wahl. Als gleichwertige Optionen sind PCI und

¹ Gemeint sind stets beide Geschlechter. Aus Gründen der Lesbarkeit wird auf die Nennung beider Formen verzichtet

Bypass-Operation anzusehen bei einer Zwei-Gefäßerkrankung mit proximaler LAD-Stenose / Hauptstammstenose mit Syntax-Score ≤ 22 . Der aortokoronare Bypass ist typischerweise indiziert bei folgenden Szenarien: Zwei-Gefäßerkrankung mit proximaler LAD-Stenose / Hauptstammstenose und Syntax-Score ≥ 23 sowie jede Drei-Gefäßerkrankung. (2, 6, 28)

Eine operative Koronarrevaskularisation wurde 1967 zum ersten Mal von Dr. René Favaloro durchgeführt und spielt seitdem eine große Rolle in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit. (29) Die Revaskularisation beruht hier auf der Umgehung der Koronarstenose durch Bildung eines Umgehungskreislaufes. Dazu wird ein Bypass bestehend aus der rechten oder linken A. mammaria (thoracica) interna (=internal mammary artery: IMA-Bypass) oder einer autologen Arterie (ACB= aotocoronarer Bypass) bzw. Vene (ACVB= aortocoronarer Venenbypass) gebildet. Klassischerweise werden dabei die A. radialis bzw. die V. saphena magna verwendet. Die Operation wird in Vollnarkose unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine oder minimal-invasiv ohne Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. (30) Die weniger invasive perkutane koronare Intervention wurde 10 Jahre später entwickelt und löste die Bypass-Operation als Methode der Wahl zumindest bei weniger komplexen Koronarstenosen ab. (27)

2.2. Die Perkutane koronare Intervention

Die erste perkutane koronare Intervention wurde 1977 in Zürich von Andreas Grüntzig durchgeführt. (31) Sie gilt bis heute als Meilenstein der modernen Medizin. Bei der PCI handelt es sich im Vergleich zur Bypass-Operation um ein weniger invasives Verfahren, dass im Herzkatheterlabor am wachen Patienten lediglich in örtlicher Betäubung durchgeführt wird. Bei Bedarf kann der Patient vor der Untersuchung ein Sedativum erhalten, eine tiefe Sedierung sollte aber vermieden werden, da der Patient kooperationsfähig bleiben soll. (5, 18) Ziel der PCI ist eine Aufdehnung des stenosierten Koronargefäßes. Dazu wird die A. radialis oder A. femoralis in "Seldingertechnik" punktiert und eine Schleuse eingelegt. Darüber kann im Anschluss ein Führungskatheter platziert werden und auch im Verlauf das Einführen und Wechseln von Kathetern weitgehend atraumatisch ablaufen. (5) Der Führungskatheter wird über die Aorta bis in die Koronarostien vorgeschoben. Mittels

Kontrastmittel werden die Koronararterien mit der jeweiligen Zielstenose unter Röntgendurchleuchtung in verschiedenen Projektionsebenen dargestellt und der Führungsdraht durch die Stenose des Zielgefäßes geschoben. (18) Bei einer alleinigen Ballonangioplastie wird anschließend der Ballonkatheter über den Führungsdraht vorgeschoben bis er die komplette Stenose abdeckt. Der Ballon wird unter Sicht so weit aufgedehnt, dass der Ballondurchmesser optisch dem Koronardurchmesser angepasst ist (siehe Abbildung 2). Die Aufdehnung führt unter anderem zur Plaque-Kompression und Überdehnung der Gefäßwand mit Zunahme des äußeren Koronardurchmessers. Der Blutfluss ist dann wieder ungehindert möglich. (18) Allerdings stellte Grüntzig schon früh fest, dass die PTCA (= perkutane transluminale Koronarangioplastie) Limitationen hat. Durch eine Kombination aus Intimadissektion / ausgelöster Plaqueruptur und elastischen Rückstellkräften ("Recoil") des Gefäßes, kam es nach der Intervention häufig zum akuten Gefäßverschluss. (10, 18, 32) Des Weiteren besteht die Problematik der Restenose, wofür aktuell vor allem eine überschießende Intimabildung im Rahmen der Bildung einer Neointima nach der Intervention sowie ein verändertes Remodeling-Verhalten verantwortlich gemacht werden. Dieses negative Remodeling sorgt dafür, dass die kompensatorische Steigerung des äußeren Gefäßdurchmessers bei kontinuierlicher Abnahme des Gefäßlumens ausbleibt. (18, 33)

1986 folgte eine zweite Revolution in der interventionellen Kardiologie: Ulrich Sigwart führte die erste Stentimplantation durch. (34) Durch Verhinderung des akuten Recoils und Beseitigung des Dissektionslumens konnte die Zahl an akuten Gefäßverschlüssen reduziert werden. (12, 18, 35, 36)

Abbildung 2 stellt den Unterschied zwischen einer Ballonangioplastie und einer Stentimplantation schematisch dar. Wie erfolgreich die Entwicklung der Stents verlief, verdeutlichen die Implantationszahlen, denn heutzutage werden über 90% aller Koronarangioplastien mit einer Stentimplantation abgeschlossen. (18) Die Stentgeschichte mit der Weiterentwicklung verschiedener Stentarten und ihren Vor- und Nachteilen wird in den folgenden Kapiteln erläutert.

(Die Abbildung wurde aus urheberrechtlichen Gründen gelöscht.)

**Abbildung 2: Ballonangioplastie und Stentimplantation;
mit freundlicher Genehmigung entnommen aus Lapp (2019) (18)**

2.2.1. Bare-Metal-Stents

Bei den Bare-Metal-Stents (BMS) handelt es sich um die ersten unbeschichteten Gefäßstützen, welche 1986 erstmals implantiert wurden. (34) Ihr Metallgerüst besteht aus einer Edelstahl- oder Kobalt-Chrom-Legierung und sie werden in der Regel durch eine Ballondilatation an der Läsion platziert. Es sind auch wenige selbstexpandierbare Systeme auf dem Markt verfügbar, welche allerdings eine komplexere Stent-Platzierbarkeit und eingeschränkte radiale Kraft aufweisen und aufgrund dessen nur von Kardiologen mit spezieller Erfahrung genutzt werden sollten. Man unterscheidet bei dem Implantationsverfahren das "direkte Stenting" ohne vorherige Dilatation von dem ursprünglichen Vorgehen mit vorangeschalteter Ballondilatation der Läsion. (18)

Durch die mechanische Stabilisierung des Gefäßes konnten akute Verschlüsse durch Intimadissectionen oder elastische Rückstellkräfte reduziert werden. (12, 18, 35, 36) Die Verhinderung des negativen Remodelings konnte außerdem die

Restenoserate im Vergleich zur Ballonangioplastie von ca. 30-40% auf ca. 20-25% reduzieren. (36, 37) Nichtsdestotrotz blieb die Ausbildung von Restenosen bedingt durch die Proliferation glatter Gefäßmuskulatur und damit die überschießende Bildung einer Neointima ein limitierender Faktor der BMS. (9, 12) Außerdem konnte eine erhöhte Anzahl an subakuten Thrombosen festgestellt werden. Aus diesem Grund wurde die Ära der elektiven Stentimplantationen erst 1993 eingeleitet, als die Überlegenheit der BMS gegenüber der Ballonangioplastie durch die zwei großen randomisierten Studien BENESTENT und STRESS bestätigt wurde. (9, 38)

Die hohe Anzahl an subakuten Thrombosen konnte durch die Einführung einer Thrombozytenaggregationstherapie anstelle der zuvor durchgeführten aggressiven Antikoagulation gesenkt werden. (38)

Laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) von 2017 wird die duale antithrombozytäre Therapie (DAPT) bestehend aus ASS und einem ADP-Rezeptorhemmer nach PCI aktuell bei Patienten mit CCS für 6 Monate (ggf. Reduzierung auf 3 Monate bei hohem Blutungsrisiko) und bei Patienten mit ACS für 12 Monate (ggf. Reduzierung auf 6 Monate bei hohem Blutungsrisiko) empfohlen. (39) Anschließend folgt die lebenslange Einnahme von 100mg ASS einmal täglich, wie bereits im Kapitel "Therapie der KHK" beschrieben. Vor Erscheinung der neuen Leitlinie wurde bei BMS die DAPT lediglich bis zum Abschluss der vollständigen Endothelialisierung des Stents nach etwa 4 Wochen empfohlen. Die Notwendigkeit einer verkürzten DAPT, zum Beispiel vor notwendigen chirurgischen Eingriffen, stellt damit keine Indikation zur BMS-Implantation mehr dar, wodurch die BMS weiter an Bedeutung verlieren. (40)

2.2.2. Drug-Eluting-Stents

Die Weiterentwicklung der Metall-Stents hatte vor allem das Ziel, die hohe Restenoserate der BMS zu senken. Der nächste revolutionäre Schritt der interventionellen Kardiologie bestand deshalb in der ersten Implantation eines medikamentenbeschichteten Stents 1999 durch Eduardo Sousa. (9) Diese Drug-Eluting-Stents (DES) sind aus drei Komponenten aufgebaut: die Stentplattform, eine Trägersubstanz für das Medikament (in der Regel ein Polymer) und das Medikament selbst. (38)

(Die Abbildung wurde aus urheberrechtlichen Gründen gelöscht.)

**Abbildung 3: Aufbau eines Drug-Eluting-Stents;
mit freundlicher Genehmigung entnommen aus Lapp (2019) (18)**

Wie in Abbildung 3 zu sehen ist, liegt in der Mitte die Stentplattform aus den Stent-Streben des DES. Diese bestehen wie bei einem Standard-BMS aus Edelstahl oder Kobalt-Chrom-Legierungen. (18) Sie dienen der Stabilisierung der Gefäßwand und verhindern die elastischen Rückstellkräfte. Das implantierte Grundgerüst bietet die ideale Möglichkeit, einen Wirkstoff lokal an den Läsionsort des Gefäßes zu bringen, wodurch hohe systemische Dosen vermieden werden können. Dafür benötigt man eine Trägersubstanz, die die Stent-Streben umschließt und eine kontrollierte Medikamentenfreisetzung ermöglicht. (41) Bei den meisten DES handelt es sich bei der Trägersubstanz um ein Polymer. Die dritte Komponente des DES ist das antiproliferativ wirkende Medikament (z.B. Sirolimus, Zotarolimus, Everolimus etc.), welches die Neointimabildung hemmt und somit das Risiko einer Restenose senkt. (38, 41)

Die erste Generation der Drug-Eluting-Stents wurde 2002 in Europa für die klinische Anwendung zugelassen und zeigte mit einer Reduzierung der Restenoserate um 60-80% bahnbrechende Ergebnisse. (9, 37) Eine verzögerte Reendothelialisierung, bedingt durch die antiproliferativen Medikamente, sowie eine durch das Polymer ausgelöste inflammatorische Reaktion beeinflussten die Endothelfunktion jedoch so stark, dass vor allem eine erhöhte Rate an späten und sehr späten Thrombosen beobachtet werden konnte. (37, 41) Die Überarbeitung der Stent-Komponenten führte somit zu einer zweiten Generation der DES. Sie sind gekennzeichnet durch dünnere Stent-Streben, biokompatiblere oder teilweise vollständig resorbierbare Polymere und neue Medikamentenkombinationen. (9, 37) Unabhängig von der Generation des Stents ist jedoch die pausenlose und konsequente Einnahme der dualen antithrombozytären Therapie von entscheidender Bedeutung, da unter

anderem auch ein Zusammenhang zwischen Auftreten der Stent-Thrombosen und Unterbrechungen der DAPT beschrieben wurde. (38, 41) Die DGK Leitlinie von 2017 empfiehlt für Patienten mit DES eine DAPT für 6 Monate bei CCS (bei hohem Blutungsrisiko ggf. nur 3 Monate) und für 12 Monate bei ACS (bei hohem Blutungsrisiko ggf. nur 6 Monate). (39)

2.2.3. Bioresorbierbare Scaffolds

Allen bis zu diesem Zeitpunkt entwickelten Stents war gemein, dass sie einen dauerhaften Verbleib des Metallgerüsts in den Koronarien bedeuteten, was einige Nachteile mit sich bringt. Daraus entstand die Idee der bioresorbierbaren Scaffolds (Gefäßstütze) als mögliche vierte Revolution der interventionellen Kardiologie. Diese bieten dem Gefäß die mechanische Stütze nur für eine gewisse Zeit, in der sie gebraucht wird, um die mechanischen Rückstellkräfte zu verhindern, und lösen sich danach vollständig auf, sodass eine natürliche Heilung möglich wird. (12, 13)

Das bietet viele denkbare Vorteile (9, 12, 13):

- potenzielle Trigger einer Stent-Thrombose fehlen: keine nichtendothelialisierten Struts und Polymere
- keine chronische Entzündung durch einen permanent vorliegenden Fremdkörper, welche unter anderem an der Pathogenese der Stent-Thrombose beteiligt ist (dementsprechend geringeres Risiko für eine Stent-Thrombose)
- kein Risiko einer späten Malappositionierung der Stent-Streben (auch dadurch sinkt das Thromboserisiko)
- die vollständige Resorption des Scaffolds macht eine lange DAPT überflüssig, wodurch das Blutungsrisiko gesenkt wird
- durch die Wiederherstellung der Endothelfunktion ist ein Ansprechen auf vasoaktive Substanzen wieder möglich
- eine natürliche Beweglichkeit des Gefäßes (Vasomotion) kann wieder hergestellt werden und ein positives Remodeling wird möglich
- ein metallfreies Gefäßes macht zukünftige Revaskularisationen durch eine Bypass-Operation wieder möglich

- es besteht wieder Zugang zu Seitästen, die zuvor durch den Stent verschlossen waren
- eine nichtinvasive Bildgebung (z.B. CT) ist wieder möglich und zeigt keine Artefakte, die durch die Metall-Streben entstehen
- viele Patienten bevorzugen eine nur für kurze Zeit bestehende Gefäßstütze, da sie skeptisch sind bezüglich eines dauerhaften Implantats in den Koronarien

Um diese Vorteile bieten zu können, muss der Scaffold einige Anforderungen erfüllen (12, 42):

Zunächst ist es wichtig, dass die notwendige Gefäßunterstützung während des gesamten erforderlichen Zeitraums (etwa 3-6 Monate) gewährleistet wird, um die elastischen Rückstellkräfte zu verhindern. Zusätzlich muss das Material in der Lage sein, ein antiproliferatives Medikament aufzunehmen, sodass Restenosen reduziert werden. Selbstverständlich müssen die Materialien auch eine Biokompatibilität aufweisen und zwar vor, während und nach der Degradation. Die Abbauprodukte müssen angemessen sein und sollte nicht zu schnell ablaufen, sodass das Gewebe entsprechend auf die Abbauprodukte reagieren kann. Außerdem muss die Resorption ohne ausgeprägte Entzündungszeichen erfolgen. Die Rate der Scaffold-Thrombosen sollte auf dem niedrigen Niveau der DES der 2. Generation liegen. Auch die Lagerung der Scaffolds muss unkompliziert sein und sollte möglichst ohne Kühlung erfolgen.

Als erster bioresorbierbarer Scaffold erhielt der Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) 1.0 von Abbott Vascular 2011 in Europa seine Zulassung. (9) Seitdem wurden verschiedene Scaffolds auf der Basis unterschiedlicher resorbierbarer Materialien entwickelt: Metalllegierungen (Magnesium), Poly-L-lactic-acid-Struktur, tyrosinbasiertes Polycarbonat oder Polyanhydridester mit Salicylat. (12, 42)

In der vorliegenden Studie wurde die zweite Generation des Absorb BVS, der Absorb BVS 1.1, untersucht, sodass dieser Scaffold auch im Folgenden genauer beschrieben werden soll: Der BVS besteht aus einem bioresorbierbaren Polymergerüst aus Poly-L-Laktat (Poly-L-lactic-acid, PLLA) mit einer Polymerbeschichtung aus PDLLA (Poly-D-L-lactid-acid), welche beide vollständig bioresorbierbar sind. Das Polymer enthält den antiproliferativen Wirkstoff Everolimus,

welcher die durch Wachstumsfaktoren stimulierte Proliferation der glatten Muskelzellen hemmt. Die Freisetzung von Everolimus wird durch PDLLA kontrolliert und 80% des Wirkstoffes werden innerhalb der ersten 30 Tage frei gesetzt. Der Scaffold ist ballonexpandierbar und röntgenstrahlendurchlässig. An den distalen Enden befinden sich lediglich zwei Platin-Markierungen als röntgendichte Marker, um die Positionierung während der PCI zu erleichtern. (12, 13, 43, 44)

Die Strut-Dicke beträgt 156 μm und die Unterstützung der Radialkraft ist für 3 Monate gegeben. Der anschließende Abbauprozess verläuft in mehreren Schritten, wobei das Polymer durch Hydrolyse zu Wasser, Kohlendioxid und Milchsäure abgebaut wird. Bis zur vollständigen Resorption dauert es 2 Jahre. (12, 13) Im Vergleich zu der ersten Generation (Absorb BVS 1.0) zeigt der Absorb BVS 1.1 Erneuerungen im Gerüst mit einem Zickzack-Design (siehe Abbildung 4), sowie Veränderungen in der Polymerverarbeitung, sodass sich die mechanische Integrität und die radiale Festigkeit verbessert. Außerdem ist der Abbauprozess verlangsamt, um dem Gefäß eine längere mechanische Unterstützung zu bieten. (9, 12)

Die duale Thrombozytenaggregationshemmung soll nach BVS-Implantation laut Leitlinien für mindestens 12 Monate eingenommen werden, unabhängig von der klinischen Präsentation. (39)

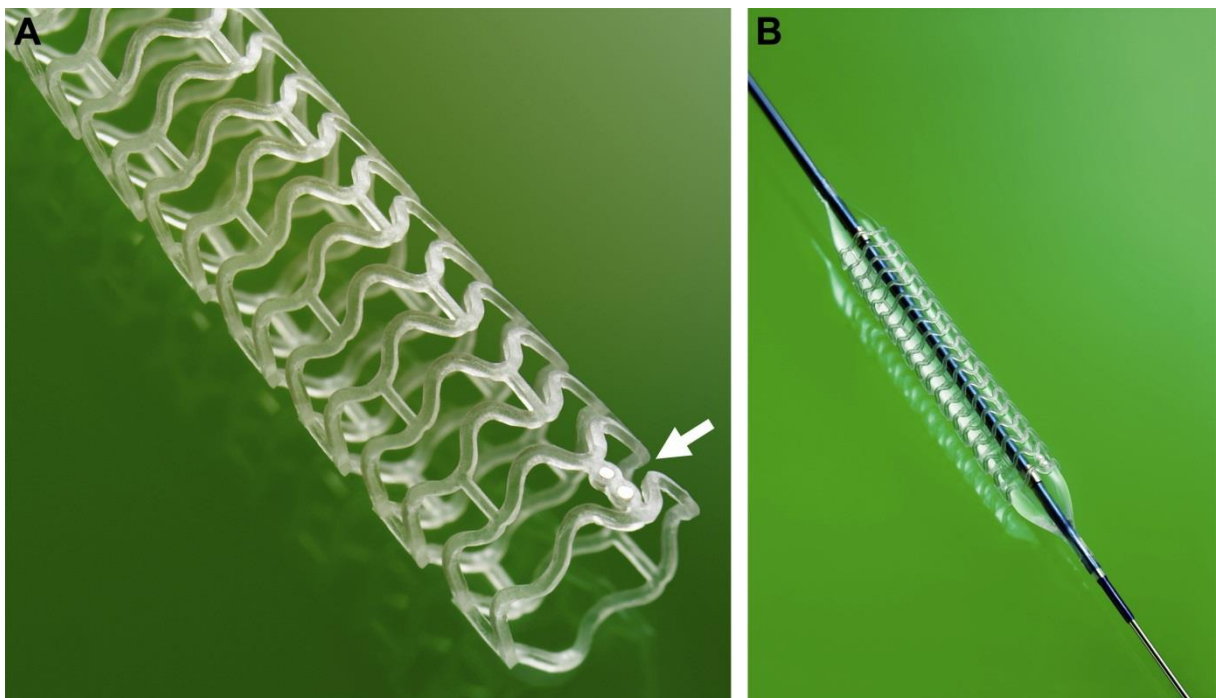


Abbildung 4: Der Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) 1.1; mit freundlicher Genehmigung entnommen aus Varcoe et al. (2016) (45)

2.2.3.1. Studienlage Absorb BVS

Seit der Entwicklung des Absorb BVS wurden zahlreiche Studien durchgeführt, um die Sicherheit und Effizienz der Scaffolds zu untersuchen. Der Absorb BVS ist bis heute der am meisten untersuchte Scaffold. (46, 47) Die ersten großen Studien waren die ABSORB (Cohort A and B) - Studien, welche die Absorb BVS 1.0 (Cohort A seit 2006) bzw. 1.1 (Cohort B seit 2009) untersuchten und deren Sicherheit in der klinischen Anwendung bestätigten. (44, 46, 48, 49)

Danach folgten viele weitere Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit: 2011 wurde die ABSORB II-Studie als erste randomisierte, kontrollierte, einfach-verblindete, multizentrische Studie gestartet. Sie sollte den Absorb BVS 1.1 mit dem Xience DES vergleichen und teilte dafür 501 Patienten zufällig in zwei Gruppen auf. (14, 44) Es folgten unter anderem ABSORB Japan, ABSORB China, EVERBIO II, ABSORB III, TROFI II und weitere. (46, 47) Bei der ABSORB III-Studie handelt es sich um die größte randomisierte, kontrollierte Studie mit insgesamt 2008 eingeschlossenen Patienten, welche das Target Lesion Failure (TLF) des BVS im 1-Jahres-Follow-up evaluierte. Zum TLF werden per Definition gezählt: kardiale Todesursache, Myokardinfarkt im Zielgefäß oder ischämiebedingte Revaskularisation im Ziel-Gefäß. (46, 50) Auch die AIDA-Studie diente der Überprüfung der Wirksamkeit des BVS. Sie war die erste randomisierte, kontrollierte Studie, die die Anwendung in der realen Population überprüfte. Hier wurden nicht nur Patienten mit CCS, sondern auch mit ACS eingeschlossen, was von besonderer Bedeutung für die Anwendung im klinischen Alltag ist. (49)

Die 1-Jahres-Daten der großen Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die BVS im Vergleich zu den DES keine signifikanten Unterschiede zeigten. (51, 52) Bei der ABSORB III-Studie zeigte sich zum Beispiel im 1-Jahres-Vergleich keine Unterlegenheit der BVS im Hinblick auf das TLF. (50)

Die im Verlauf veröffentlichten 2- bzw. 3-Jahres-Ergebnisse zeigten jedoch mittel- und langfristige Sicherheitsbedenken der BVS. (51) Im 2-Jahres-Follow-up der AIDA-Studie fiel zum Beispiel eine erhöhte Inzidenz an Scaffold-Thrombosen im Vergleich zu den Stent-Thrombosen der DES auf. (53) Die 3-Jahres-Ergebnisse der ABSORB II-Studie wies in der BVS-Gruppe eine erhöhte Rate an TLF auf, bedingt durch eine signifikant höhere Anzahl an Myokardinfarkten im Zielgefäß. Auch hier zeigten sich vermehrt Scaffold-Thrombosen. (14, 46)

2.3. Stent-Thrombosen

Bei einer Stent-Thrombose (ST) handelt es sich um einen akuten thrombotischen Koronararterien-Verschluss innerhalb des Stents. (54)

Seit der ersten Stent-Implantation 1986 gehört die Stent-Thrombose zu einer der gefürchtetsten Komplikation im Rahmen der PCI. Die Inzidenz ist zwar relativ gering, aber die ST sind aufgrund der plötzlichen Durchblutungsstörung der Koronarien eine der Hauptursachen von erhöhter Morbidität und Mortalität nach einer PCI. (54, 55) Eine ST stellt sich klinisch als Myokardinfarkt (ca. 50 - 75%) bzw. kardiogener Schock mit Todesfolge (ca. 20 - 45%) dar und führt zu wiederholt notwendigen Revaskularisationen. (55-57) Die Einteilung nach den ARC-Kriterien (Academic Research Consortium) unterscheidet nach dem zeitlichen Auftreten zwischen frühen, späten und sehr späten ST und außerdem je nach Wahrscheinlichkeit des Auftretens zwischen definitiven, wahrscheinlichen und möglichen Stent-Thrombosen (genaues zur Definition in Kapitel 3.3.1). (58)

2.3.1. Pathophysiologie und Risikofaktoren der Stent-Thrombosen

Die Entstehung von Stent-Thrombosen ist multifaktoriell bedingt. Die möglichen multifaktoriellen Ursachen können in prozedurabhängige, patienten-, läsions- und stentabhängige Faktoren unterteilt werden. Sie werden in Abbildung 5 dargestellt. Generell stellen Stents Fremdkörper in der Gefäßwand dar, weshalb sie die Thrombozytenadhäsion induzieren und die Gerinnungskaskade aktivieren. Während der Hochdruckimplantation kommt es außerdem zu einer Gefäßverletzung, die zur Freilegung von prothrombogenem Material der Subintima (inkl. Plaquematerial) führt und Kontakt zum Blutstrom herstellt. (59) Wie bereits im Kapitel "Bare-Metal-Stents" erwähnt, konnte die Stent-Implantation nur durch die Einführung einer Thrombozytenaggregationshemmung realisiert werden. Dementsprechend spielt die vorzeitige Unterbrechung der antithrombozytären Therapie sowie die Hyporesponsivität auf die entsprechenden Medikamente eine sehr wichtige Rolle bei der Entstehung der ST. (55, 57, 59) Vor allem subakute ST nach DAPT-Unterbrechung innerhalb der ersten 30 Tage, aber auch die späten Stent-Thrombosen zeigen eine starke Assoziation zur Unterbrechung der DAPT. (54, 60, 61)

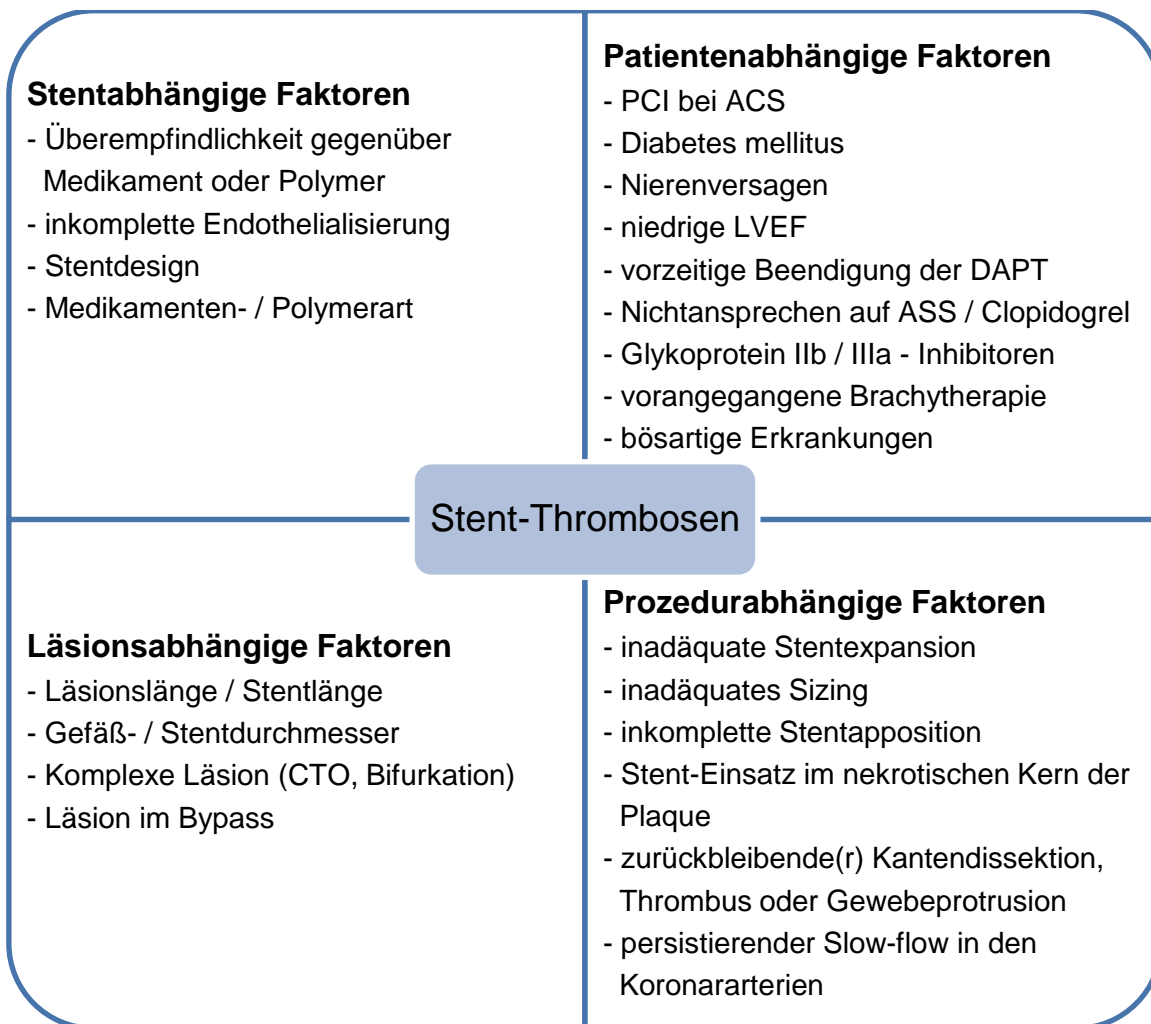


Abbildung 5: Multifaktorielle Ursachen der Stent-Thrombose; modifiziert nach Otsuki et al. (2014), Holmes et al. (2010) (56, 62)

Je nach zeitlichem Auftreten der Stent-Thrombose spielen unterschiedliche mögliche Auslöser eine Rolle. Bei den frühen Stent-Thrombosen sind vor allem die Prozedurcharakteristika von enormer Bedeutung, z.B. Stent-Unterexpansion, inkomplette Stentapposition, Dissektion, Rest-Thrombus oder Reststenose, Gewebeprotrusion und ein persistierender Slow-flow. (56, 62, 63)

Die späte Stent-Thrombose dagegen ist eher mit einer verzögerten neointimalen Heilung bzw. einer inkompletten neointimalen Bedeckung assoziiert, da dies zu freiliegenden Stent-Streben und einer inkompletten Stentapposition führen kann, was mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) bestätigt werden konnte. (56, 62, 64) Auch die Implantation des Stents in den nekrotischen Kern einer Plaque spielt eine wichtige Rolle bei den späten Stent-Thrombosen. Das Durchbrechen eines

nekrotischen Plaque-Kerns kann den lipidreichen, stark prothrombogenen Inhalt der Plaque freilegen, welcher dann Kontakt zum Blutfluss erhält und eine Thrombose auslösen kann. (60) Vor allem bei den sehr späten Stent-Thrombosen kann zudem eine abnormale Gefäßreaktion wie eine lokale arterielle Überempfindlichkeitsreaktion auf Medikament bzw. Polymer, eine übermäßige Fibrinablagerung mit Malapposition oder das Auftreten einer Neoatherosklerose, welche bei Plaqueruptur zur Thrombose führen kann, beobachtet werden. (64, 65) Die folgende Abbildung fasst die Mechanismen der Stent-Thrombosen zu den verschiedenen Zeitpunkten zusammen.

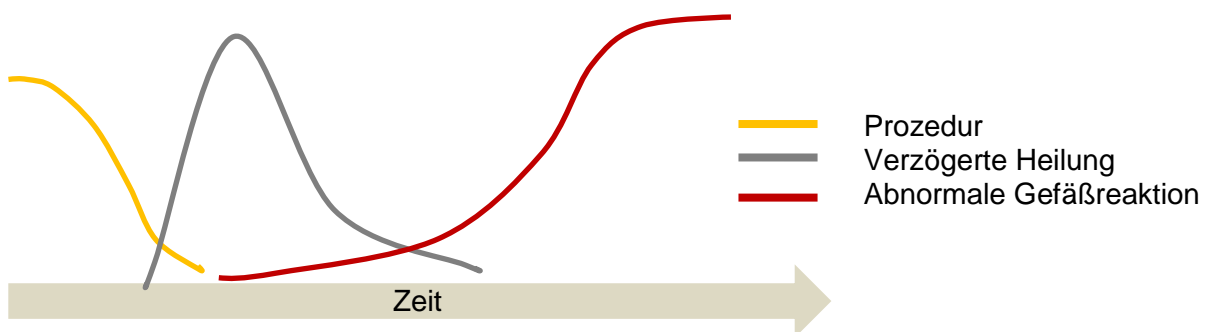


Abbildung 6: Zeitpunkt und Mechanismus der Stent-Thrombose; modifiziert nach Nakazawa (2011) (65)

2.3.2. Therapie der Stent-Thrombosen

Wie bereits oben erwähnt, führt die Stent-Thrombose in den meisten Fällen durch den Verschluss des Koronargefäßes zu einem Myokardinfarkt, weshalb primär eine effektive Reperfusion erzielt werden sollte. (66) Aus diesem Grund wird in den meisten Fällen eine Notfall-PCI mit Einsatz eines Aspirationskatheters durchgeführt. Es erfolgt die Thrombusaspiration und im Anschluss eine erneute Ballonangioplastie zur Wiedereröffnung des Gefäßes. (18, 66, 67) Laut aktuellen Leitlinien zur Myokardrevaskularisation sollte dabei eine aggressive Hochdruck-Balldilatation durchgeführt werden, um die zugrundeliegenden mechanischen Probleme des Stents zu überwinden. Auch die Nutzung einer intrakoronaren Bildgebung mittels OCT oder intravaskulärem Ultraschall (IVUS) wird empfohlen, um wichtige Informationen über die bestehenden mechanischen Faktoren zu gewinnen. (68) Wenn die alleinige Ballonangioplastie zu einem zufriedenstellenden Ergebnis führt, sollte laut Leitlinien eine erneute Stent-Implantation vermieden werden. Häufig wird jedoch eine Stent-Implantation durchgeführt, um Kantendissektionen zu überwinden.

(68) Die Fibrinolyse spielt klinisch keine Bedeutung mehr, da sie nur eine geringe Wirksamkeit zeigte. Erklärbar ist das damit, dass Stent-Thrombosen fast ausschließlich aus Thrombozyten und nur einem geringen Fibrinanteil bestehen, was durch Autopsien gezeigt werden konnte. (66)

Mögliche Ursachen der ST, wie die Unterbrechung oder das Nicht-Ansprechen des Patienten auf die Thrombozytenaggregationshemmung, sollten im Anschluss überprüft werden. (18)

2.3.3. Scaffold-Thrombosen im Absorb BVS

Die Problematik der Stent-Thrombosen gibt es schon seit Beginn der Stent-Geschichte. Zu Zeiten der BMS-Implantationen zeigten sich unter DAPT Raten von 1% bei einfachen Läsionen bis hin zu 2-3% bei komplexeren Läsionen. Diese ST traten fast ausschließlich innerhalb der ersten 30 Tage auf. (69, 70) Mit der Entwicklung der DES wurden zusätzlich auch späte und sehr späte Thrombosen zum Problem. (37, 41) Durch die Einführung der verbesserten zweiten Generation der DES konnte die Inzidenz der ST allerdings auf <1% gesenkt werden. (53, 71) Nicht zuletzt aus dem Grund, dass nun auch die späten und sehr späten ST bei den modernen DES kaum mehr eine Rolle spielten, war eine der Anforderungen an die neuen bioresorbierbaren Scaffolds, dass sie mit der niedrigen ST-Rate der DES mithalten können. Die in vitro beobachtete geringere Thrombogenität des PLLA-Polymers des Absorb BVS schien dahingehend vielversprechend. (72) Seit der Einführung der BVS hat die Problematik jedoch wieder an Aktualität gewonnen. Studien zum Absorb BVS zeigten unerwartet hohe Raten an Scaffold-Thrombosen (ScT). Erste Hinweise darauf hatte die GHOST-EU-Studie in ihrem 6-Monats-Follow-up gezeigt, bei der sich eine ScT-Inzidenz von 2,1% ergab. Die Rate entsprach damit etwa der Inzidenz von ST in DES der ersten Generation. (15) Danach bestätigten auch andere Studien höhere Inzidenzen an ScT im Vergleich zu den DES der zweiten Generation. (14, 53) Eine Meta-Analyse ergab nach Implantation des Absorb BVS eine ScT-Rate von 2,3% im Vergleich zu den Everolimus freisetzenden Metallstents (EES) mit 0,7%. (73) Zunächst wurden sowohl von uni- als auch multizentrischen Studien vor allem frühe ScT beschrieben (15, 74, 75), wobei als Hauptursache eine unvollständige Expansion des BVS angenommen wurde, da vor

allem kleine Gefäße und Läsionen mit schlecht expandierten Scaffolds von frühen ScT betroffen waren. (16, 76, 77) Nach Einführung einer BVS-spezifischen Implantationstechnik zur Verhinderung der unvollständigen Expansion des Scaffolds sowie einer adäquaten Patienten- und Läsionsauswahl, zeigte sich ein deutlicher Rückgang der ScT. (16, 17)

Mit der Zeit wurde zunehmend auch über das Risiko von späten und vor allem sehr späten ScT berichtet. (14, 53, 78) Über die Mechanismen und Unterschiede dieser Ereignisse im Vergleich zu den frühen ScT sowie über eine mögliche Einflussnahme darauf durch die Anwendung einer optimalen Implantationstechnik war zu diesem Zeitpunkt wenig bekannt.

3. Material und Methoden

3.1. Studienziel

Ziel dieser Studie war es, Unterschiede zwischen frühen und späten Scaffold-Thrombosen nach Implantation eines Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold (Absorb BVS 1.1, Abbott Vascular, Santa Clara, Kalifornien) aufzudecken. Die genauen Mechanismen der späten Scaffold-Thrombose waren zu dem Zeitpunkt noch ungeklärt. Diese Studie sollte die klinischen Präsentationen der Ereignisse darlegen und Prädiktoren und Mechanismen zwischen frühen und späten Scaffold-Thrombosen vergleichen.

3.2. Studiendesign und Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie wurde im Rahmen einer unizentrischen Untersuchung des Zentrums für Kardiologie, Kardiologie I der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Sie gehört zum MICAT-Programm (Mainzer IntraCoronAry daTabase, The Coronary Slow-flow and Microvascular Diseases Registry, NCT 02180178) und wurde vom Ethik-Ausschuss der Landesärztekammer Mainz unter der Bedingung der anonymisierten Datenerhebung genehmigt. Alle Patienten, die zwischen Mai 2012 und Januar 2015 in der Universitätsmedizin Mainz mindestens eine BVS-Implantation (Absorb BVS 1.1) erhielten, wurden in das retrospektive unizentrische Register aufgenommen. Die Indikationsstellung und Entscheidung über die Interventionsart der Koronararterien oblag dabei dem behandelnden Kardiologen und wurde nach den gültigen Behandlungsstandards durchgeführt. Eine Implantation der BVS in Bypässe oder In-Stent-Restenosen wurde nicht durchgeführt. Abgeraten wurde außerdem von der Implantation in Bifurkationen mit Seitästen >2 mm, stark verkalkte oder geschlängelte Gefäße sowie (seit 1. Januar 2014) in ostiale Läsionen. Allen Patienten wurde im Anschluss eine duale Thrombozytenaggregationshemmung für 12 Monate empfohlen.

Im oben genannten Zeitraum wurden 657 Patienten in die Datenbank aufgenommen, denen insgesamt 925 BVS implantiert wurden. Sowohl klinische Charakteristika, Prozedurdaten als auch Daten der quantitativen Koronarangiographie (QCA) aller Patienten wurden in anonymisierter Form gesammelt.

3.2.1. Follow-up

Die klinischen Nachuntersuchungsdaten der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden durch telefonische Kontaktaufnahme unter Verwendung standardisierter Fragebögen oder durch Auswertung interner klinischer Dokumente der ambulanten Nachkontrollen erhoben. Die Follow-ups erfolgten ein, zwei und drei Jahre nach der Intervention. Die Datenerhebung wurde im Januar 2017 beendet, sodass nicht bei allen Patienten eine 3-Jahres-Nachverfolgung möglich war. Alle Patienten, bei denen die telefonische Kontaktaufnahme nach dem fünften Versuch nicht erfolgreich war, wurden schriftlich kontaktiert.

Für das Follow-up wurden Angaben zu erneuten Krankenhausaufenthalten, Herzkatheteruntersuchungen und Behandlungen aufgrund kardiologischer Beschwerden erhoben. Bei allen Patienten, bei denen sich neue Ereignisse ergaben, wurden zusätzliche Informationen vom behandelnden Hausarzt bzw. Kardiologen sowie die relevanten Arztbriefe und Herzkatheterbefunde angefragt und ausgewertet. Alle wichtigen Ereignisse wurden von mindestens zwei erfahrenen Kardiologen überprüft. Insbesondere Fälle von Scaffold-Thrombosen wurden genau hinterfragt. Für alle Patienten mit einer definitiven Scaffold-Thrombose lagen die original Herzkatheterbefunde und Arztbriefe zur Auswertung vor.

3.3. Definitionen

3.3.1. Scaffold-Thrombosen

Die Scaffold-Thrombosen wurden in der vorliegenden Studie gemäß den ARC-Kriterien definiert. (58) Demnach werden sie je nach Zeitpunkt des Auftretens nach BVS-Implantation eingeteilt in akute, subakute, späte und sehr späte Thrombosen (siehe Tabelle 2). Akute und subakute Scaffold-Thrombosen können wiederum als frühe Thrombosen zusammengefasst werden.

Tabelle 2: ScT Zeitpunkt; modifiziert nach Cutlip et al. (2007) (58)

Akute ScT	0 bis 24 Stunden nach BVS-Implantation
Subakute ScT	> 24 Stunden bis 30 Tage nach BVS-Implantation
Späte ScT	> 30 Tage bis 1 Jahr nach BVS-Implantation
Sehr späte ScT	> 1 Jahr nach BVS-Implantation

Des Weiteren wird eine Einteilung in definitive, wahrscheinliche und mögliche Scaffold-Thrombose vorgenommen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Wahrscheinlichkeit einer ScT; modifiziert nach Cutlip et al. (2007)(58)

Definitive ScT	Angiographisch oder pathologisch (nach Autopsie oder Thrombektomie) bestätigte ScT, die im Scaffold oder bis zu 5 mm proximal bzw. distal davon liegt und in Kombination mit mindestens einem Kriterium von klinischen, elektrokardiographischen oder laborchemischen Zeichen einer akuten Ischämie auftritt
Wahrscheinliche ScT	Jeder unerklärliche Tod innerhalb der ersten 30 Tage nach BVS-Implantation oder unabhängig vom Zeitpunkt jedes Auftreten eines Myokardinfarkts mit einer dokumentierten Ischämie im Gebiet des implantierten BVS (ohne angiographische Bestätigung und bei Fehlen anderer offensichtlicher Ursachen)
Mögliche ScT	Jeder unerklärliche Tod mehr als 30 Tage nach der BVS-Implantation

3.3.2. Optimale Implantationstechnik

Zu den gesammelten Prozedurdaten der Patienten zählen unter anderem die Angaben zur Implantationstechnik. Es wurde unterschieden zwischen Patienten, bei denen eine Standard-Implantationstechnik zur Anwendung kam oder solchen mit einer "optimalen Implantationstechnik" (79), welche basierend auf den lokalen Implantationsempfehlungen am 1. Januar 2014 eingeführt wurde. Diese Technik war darauf ausgelegt, die unvollständige BVS-Expansion zu verbessern. Eine Analyse zum Vergleich der beiden Implantationstechniken und ihren Einfluss auf die Entwicklung einer ScT wurde durchgeführt.

Die Kriterien der optimalen Implantationstechnik waren teilweise aber auch schon bei Patienten mit Implantationsdatum vor dem 01.01.2014 erfüllt. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie die Einteilung in die beiden Gruppen nicht auf Grundlage des Zeitpunkts der Implantation durchgeführt, sondern unabhängig davon

auf der Basis der tatsächlich durchgeführten Technik. Alle Patienten, bei denen nach folgendem Implantationsprotokoll vorgegangen wurde, gehören zur Gruppe der "optimalen Implantationstechnik":

1. Prädilatation mit einem Non-Compliant-Ballon der gleichen Größe wie der Referenzgefäßdurchmesser (RVD) und der BVS Nenndurchmesser
2. Implantation eines BVS mit derselben Größe wie der RVD (Verhältnis von Nenndurchmesser zu RVD zwischen 0,9 und 1,1) in ein Gefäß mit einer RVD zwischen 2,5 mm und 3,5 mm
3. Nachdilatation bei 14-16 atm mit Non-Compliant-Ballons der gleichen Größe oder 0,5 mm größer als der BVS
4. unabhängig von der Nachdilatation, Erreichen einer endgültigen Reststenose <20% und einer skalierten Reststenose <20%
5. keine BVS-Implantation bei ostialen Läsionen oder echten Bifurkationsläsionen
6. bei Implantation mehrerer BVS in Serie, Verwendung einer "Scaffold-an-Scaffold"-Technik (das heißt keine oder nur eine minimale Überlappung)

3.4. Quantitative Koronarangiographie

Bei der quantitativen Koronarangiographie handelt es sich um eine Methode zur Vermessung eines Gefäßabschnittes. Es erfolgt eine automatische Konturerkennung des kontrastmittelgefüllten Gefäßabschnittes anhand der Graustufenveränderungen am Gefäßrand. (18)

In der vorliegenden Studie wurden bei allen in die Datenbank aufgenommenen Patienten während der PCI Koronarangiographie-Sequenzen digital aufgezeichnet und später von speziell geschultem Personal offline analysiert. Bei diesen Mitarbeitern handelte es sich um unabhängige Untersucher, welche nicht an den Follow-ups und Dateneingaben beteiligt waren. Sie waren gegenüber den klinischen Merkmalen und Ergebnissen der Patienten verblindet. Alle Messergebnisse wurden von interventionellen Kardiologen überprüft.

Zur Auswertung der digitalen Koronarangiographie-Sequenzen wurde ein automatisiertes Konturdetektionssystem genutzt (Xcelera, Philips, Niederlande). Bei der QCA-Analyse wurden die 2014 veröffentlichten BVS-Definitionen verwendet. (80)

3.4.1. QCA-Parameter

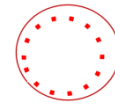
Folgende QCA-Parameter wurden bei der Auswertung bestimmt:

- Minimaler Lumendurchmesser (MLD): im BVS prä- und postprozedural
- Referenzgefäßdurchmesser (RVD): Gefäßdurchmesser außerhalb der Läsion prä- und postprozedural
- Läsionslänge vor BVS-Implantation
- MLD / RVD: beschreibt die Gefäßausdehnung
- MLD / BVS Nenndurchmesser
- BVS Nenndurchmesser / RVD: BVS-Größenbestimmung ("Sizing")

- definiert als unangemessene Größen wurden in der Auswertung:

- BVS Nenndurchmesser / RVD < 0,85:

Unterdimensionierung ("Undersizing")



- BVS Nenndurchmesser / RVD > 1,15:

Überdimensionierung ("Oversizing")



- definiert als korrekte Größenbestimmung:

- BVS Nenndurchmesser / RVD = 0,85 - 1,15



- Stenose: präprozedural und postprozedurale Reststenose; berechnet als

$$Stenose [\%] = \frac{100 \times (RVD - MLD)}{RVD}$$

- Skalierte Reststenose: Ausdehnung des BVS im Vergleich zum angegebenen Nenndurchmesser, berechnet als

$$Skalierte Reststenose [\%] = \frac{100 \times (BVS \text{ Nenndurchmesser} - MLD)}{BVS \text{ Nenndurchmesser}}$$

- Bemerkung: die skalierte Reststenose kann negativ werden, wenn der endgültige MLD größer als der BVS Nenndurchmesser wird (z.B. durch eine Postdilatation mit hohem Druck oder bei Verwendung eines Postdilatations-Ballons mit einem Durchmesser größer als der BVS Nenndurchmesser)

- maximaler Footprint: maximaler Anteil des Gefäßumfangs, der von Streben eingenommen wird, berechnet als:

$$Maximaler Footprint [\%] = \frac{100 \times \text{äußere Oberfläche des BVS}}{BVS \text{ Länge} \times MLD \times \pi}$$

3.4.2. Auswirkungen einer optimalen Implantationsstrategie

Ein Teil der geforderten Parameter der optimalen Implantationsstrategie beruht auf Angaben von QCA-Messungen. Um die Auswirkungen der QCA-Parameter im Rahmen der Implantationsstrategie zu bewerten, wurde eine separate Analyse zur optimalen Implantationsstrategie unter Ausschluss dieser auf QCA-Messung basierenden Kriterien (Punkt 2 und 4 der optimalen Implantationsstrategie) durchgeführt ("Implantationstechnik ohne QCA-Parameter").

3.5. Studienendpunkte

Den primären Endpunkt der vorliegenden Studie stellt die Reduktion der Rate von späten und sehr späten Scaffold-Thrombosen durch die Anwendung der optimalen Implantationsstrategie dar.

Es wurde außerdem die Hypothese überprüft, dass späte und sehr späte ScT mit einer Unterdimensionierung des BVS zusammenhängen. Hinweise dafür waren detektierte malappositionierte BVS-Struts bei Patienten mit später oder sehr später ScT. (81) Für die Analyse der QCA-Daten wurde weiterhin als Hypothese definiert, dass eine unangemessene BVS-Größenbestimmung sowohl mit frühen als auch späten bzw. sehr späten ScT assoziiert ist.

3.6. Statistische Auswertung

Alle Daten wurden in einer gemeinsamen Tabelle gesammelt. Kategorische Variablen wurden in der Tabelle als 0 (Merkmal nicht vorhanden) bzw. 1 (Merkmal vorhanden) angegeben. Diese Variablen werden in der statistischen Analyse als absolute Häufigkeit und ihre relativen Häufigkeiten in Prozentsätzen dargestellt. Sie wurden mit dem Fishers-Exakter-Test verglichen. Kontinuierliche Variablen wurden als absolute Zahlen entsprechend der angegebenen Maßeinheit in die Tabelle eingetragen. Sie werden in der statistischen Auswertung basierend auf der Betrachtung der Normalverteilung als Mittelwert inklusive Standardabweichung (SD) oder als Median mit dem entsprechenden Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Verglichen wurden diese Variablen durch Verwendung des ungepaarten t-Tests oder des Mann-Whitney-U-Tests.

Zur Darstellung von ereignisfreien Überlebenszeiten und zur Berechnung von Ereignisraten wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt und die Kaplan-Meier-Inzidenzen zwischen verschiedenen Gruppen mittels Log-Rank-Test verglichen.

Um Parameter zu identifizieren, die für frühe oder späte bzw. sehr späte ScT relevant sind, wurde getrennt voneinander für die frühen und die späten bzw. sehr späten ScT eine univariate Cox-Regressions-Analyse durchgeführt. Zu den untersuchten Parametern gehören auch die verschiedenen Komponenten der optimalen Implantationsstrategie. Parameter, die in dieser univariaten Analyse einen p-Wert $<0,1$ zeigten, wurden in eine multivariable Cox-Regressions-Analyse eingegeben, um die unabhängigen Prädiktoren der ScT zu identifizieren. Für die Cox-Regressions-Analyse werden die entsprechenden Hazard-Ratios (HR) und 95% Konfidenzintervalle (KI) angegeben. Bei Variablen, die mathematisch miteinander korreliert sind (z.B. RVD und % Residualstenose), wurde nur diejenige mit dem niedrigsten p in die multivariable Analyse aufgenommen.

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant festgelegt. Zur Durchführung der statistischen Tests und Analysen wurde die Statistiksoftware MedCalc Version 9 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgien) verwendet. Die Tabellen der Datenbank wurden mit Microsoft Excel erstellt.

4. Ergebnisse

4.1. Klinische Präsentation und Patientencharakteristika

Die Datenbank umfasst insgesamt 657 Patienten. Die Patientencharakteristika und klinische Präsentation bei Aufnahme in die Studie sind in Tabelle 4 dargestellt. Es zeigte sich ein Durchschnittsalter von 63 ± 12 Jahren, 519 der Patienten waren männlich (79,0%), 478 Patienten (72,8%) hatten einen bereits diagnostizierten Bluthochdruck und 138 (21,0%) Diabetes Mellitus. 28 Patienten entwickelten im Verlauf eine Scaffold-Thrombose.

Etwa ein Drittel der Patienten (33,8%) stellte sich initial mit einer stabilen Angina Pectoris vor, die anderen zeigten eine ACS-Symptomatik. Davon hatten 78 Patienten (11,9%) eine instabile Angina Pectoris, 191 (29,1%) einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt und 166 (25,3%) einen ST-Hebungsinfarkt.

Kein Parameter der Patientencharakteristika oder der klinischen Präsentation zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne ScT.

Tabelle 4: Patientencharakteristika und Klinik

	Alle Patienten (n=657)	Patienten ohne ScT (n=629)	Patienten mit ScT (n=28)	p-Wert
Patientencharakteristika				
Alter [Jahre]	63 ± 12	63 ± 12	62 ± 10	0,888
Männliches Geschlecht	519 (79,0)	497 (79,0)	22 (78,6)	1,00
Bluthochdruck	478 (72,8)	456 (72,5)	22 (78,6)	0,664
Diabetes Mellitus	138 (21,0)	134 (21,3)	4 (14,3)	0,481
Nikotinabusus	273 (41,6)	261 (41,5)	12 (42,9)	1,00
Positive Familienanamnese bzgl. KHK	138 (21,0)	134 (21,3)	4 (14,3)	0,481
Hyperlipidämie	268 (40,8)	256 (40,7)	12 (42,9)	0,846
Vorangegangener CABG	14 (2,1)	13 (2,1)	1 (3,6)	0,460
Vorangegangene PCI	181 (27,6)	172 (27,3)	9 (32,1)	0,665
Vorangegangener Schlaganfall / TIA	27 (4,1)	27 (4,3)	0	0,623
eGFR [ml/min/1,73m²]	83 ± 22	82 ± 22	86 ± 20	0,471
LVEF [%]	52 ± 8	52 ± 8	51 ± 8	0,421

Klinische Präsentation				
Stabile Angina Pectoris	222 (33,8)	212 (33,7)	10 (35,7)	0,840
Instabile Angina Pectoris	78 (11,9)	75 (11,9)	3 (10,7)	1,00
NSTEMI	191 (29,1)	182 (28,9)	9 (32,1)	0,676
STEMI	166 (25,3)	160 (25,4)	6 (21,4)	0,824
Angaben in Mittelwert ± SD oder n (%)				

4.2. Läsionscharakteristika

Die folgende Tabelle zeigt die Läsionscharakteristika. In der Gruppe der Patienten ohne ScT erfolgte die BVS-Implantation am häufigsten in die LAD (46,3%). Bei Patienten, die im Verlauf eine ScT entwickelten, war die RCA der häufigste Implantationsort (50,0%). Die BVS-Implantation in die RCA erwies sich als statistisch signifikant ($p=0,02$). Außerdem hatten Patienten mit einer ScT signifikant häufiger eine ostiale Läsion ($p=0,02$)

Tabelle 5: Läsionscharakteristika

	Alle Patienten (n=657)	Patienten ohne ScT (n=629)	Patienten mit ScT (n=28)	p-Wert
LM behandelt mit BVS	0	0	0	-
LAD behandelt mit BVS	301 (45,8)	291 (46,3)	10 (35,7)	0,334
LCX behandelt mit BVS	161 (24,5)	157 (25,0)	4 (14,3)	0,263
RCA behandelt mit BVS	195 (29,7)	181 (28,8)	14 (50,0)	0,020
Ostiale Läsion	53 (8,1)	47 (7,5)	6 (21,4)	0,020
Typ-B2- oder -C-Läsion	288 (43,8)	272 (43,2)	16 (57,1)	0,74
CTO	17 (2,6)	15 (2,4)	2 (7,1)	0,161
Bifurkation	82 (12,5)	77 (12,2)	5 (17,9)	0,391
Angaben in n (%)				

4.3. Prozedurcharakteristika

In Tabelle 6 sind die Prozedurcharakteristika dargestellt. Den 657 Patienten wurden insgesamt 925 BVS implantiert, sodass sich ein Mittelwert von $1,4 \pm 0,8$ BVS pro Patient ergibt. Bei etwa der Hälfte der Patienten (50,2%) wurde eine Hybrid Variante gewählt. Eine Prädilatation wurde bei fast allen Patienten durchgeführt (99,4%), eine Postdilatation nur bei knapp der Hälfte (46,6%). Die Kriterien der optimalen Implantationstechnik wurden bei insgesamt 311 Patienten (47,3%) erfüllt. Dabei erhielten Patienten mit ScT seltener eine optimale Implantationstechnik (10,7%), was sich als statistisch signifikanter Unterschied erwies ($p < 0,001$). Außerdem hatte die Patientengruppe mit ScT eine höhere Anzahl an BVS pro Patient ($p=0,048$) sowie eine höhere implantierte Gesamtlänge an BVS pro Patient ($p=0,009$). Auch eine Überlappung bei der Scaffold-Implantation war signifikant häufiger ($p=0,029$). Alle anderen Prozedurparameter zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 6: Prozedurcharakteristika

	Alle Patienten (n=657)	Patienten ohne ScT (n=629)	Patienten mit ScT (n=28)	p-Wert
Anzahl der mit BVS behandelten Gefäße pro Patient	$1,2 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,5$	0,28
Anzahl BVS pro Patient	$1,4 \pm 0,8$	$1,4 \pm 0,8$	$1,7 \pm 1,1$	0,048
Hybrid (BVS+DES)	330 (50,2)	314 (49,9)	16 (57,1)	0,563
Prädilatation	653 (99,4)	626 (99,5)	27 (96,4)	0,160
Durchmesser Prädilatationsballon [mm]	$2,80 \pm 0,37$	$2,80 \pm 0,37$	$2,77 \pm 0,29$	0,670
Min. Stentdurchmesser pro Patient [mm]	$2,97 \pm 0,38$	$2,97 \pm 0,37$	$2,96 \pm 0,41$	0,905
Implantierte Gesamtlänge BVS pro Patient [mm]	$27,54 \pm 18,92$	$27,14 \pm 18,50$	$36,64 \pm 25,6$	0,009
Max. Implantationsdruck pro Läsion [atm]	$13,7 \pm 2,0$	$13,7 \pm 2,0$	$14,0 \pm 1,4$	0,573
Optimale Implantationstechnik	311 (47,3)	308 (49,0)	3 (10,7)	<0,001
Postdilatation	306 (46,6)	297 (47,2)	9 (32,1)	0,126
Durchmesser Postdilatationsballon [mm]	$3,21 \pm 0,40$	$3,21 \pm 0,40$	$3,22 \pm 0,44$	0,838
Druck Postdilatationsballon [atm]	$15,1 \pm 3,6$	$15,1 \pm 3,6$	$14,5 \pm 2,6$	0,631

Überlappung	74 (11,3)	67 (10,7)	7 (25,0)	0,029
Clopidogrel	201 (30,6)	194 (30,8)	7 (25,0)	0,676
Prasugrel	324 (49,3)	309 (49,1)	15 (53,6)	0,702
Ticagrelor	132 (20,1)	126 (20,0)	6 (21,4)	0,812
Angaben in Mittelwert ± SD oder n (%)				

4.4. Follow-up-Ergebnisse

Ein 2-Jahres-Follow-up wurde bei 589 der möglichen 657 Patienten erreicht (89,7%). Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt. Da die Datenbank im Januar 2017 geschlossen wurde, wurde nicht bei allen eingeschlossenen Patienten die Zeitspanne bis zu einem 3-Jahres-Follow-up erfüllt. Bei 416 Patienten lag das Implantationsdatum allerdings schon vor Januar 2014, sodass hier eine weitere Nachverfolgung nach 3 Jahren möglich war. Bei 92,8% liegen die Ergebnisse des 3-Jahres-Follow-ups vor (siehe Tabelle 8).

Die mittlere Nachverfolgungszeit aller Patienten betrug 1076 (IQR: 762 - 1206) Tage. Insgesamt zeigten sich im Follow-up 28 Patienten mit einer Scaffold-Thrombose, was einer 3-Jahres-Inzidenz von 4,7% entspricht.

Tabelle 7: Follow-up 2-Jahres-Ergebnisse

Tod	30 (4,9)
Myokardinfarkt	51 (8,5)
TVR	90 (15,3)
TLR	59 (9,9)
In-Scaffold-Restenose	32 (5,8)
Scaffold-Thrombose	27 (4,4)

Angaben in n (%)

Tabelle 8: Follow-up 3-Jahres-Ergebnisse

Tod	41 (7,2)
Myokardinfarkt	56 (9,6)
TVR	100 (17,4)
TLR	65 (11,3)
In-Scaffold-Restenose	39 (8,7)
Scaffold-Thrombose	28 (4,7)

Angaben in n (%)

4.5. Inzidenz und klinische Präsentation von ScT

Wie bereits oben genannt, trat bei 28 Patienten im Verlauf eine Scaffold-Thrombose auf, 14 davon früh (8 akut und 6 subakut), 5 spät und 9 sehr spät. Eine Übersicht über Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika der ScT-Patienten ist in Tabelle 10 im Anhang dargestellt. Weder die Patienten mit früher noch mit später / sehr später ScT wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne ScT signifikante Unterschiede bei Patienten- und klinischen Charakteristika auf. Die Gruppe der späten / sehr späten ScT war mit statistischer Signifikanz häufiger betroffen von einer BVS-Implantation in die RCA ($p=0,07$) sowie von komplexen Läsionen. Sie zeigten häufiger chronische Totalverschlüsse (CTO) ($p=0,0497$), ostiale Läsionen ($p=0,019$) und eine höhere Anzahl an mit BVS behandelten Gefäßen pro Patient ($p=0,024$). Entsprechend war auch die Anzahl an BVS pro Patient ($p=0,001$) sowie die implantierte Gesamtlänge BVS pro Patient erhöht ($p<0,001$).

Die optimale Implantationstechnik wurde in beiden Gruppen signifikant seltener angewandt als in der Kontrollgruppe ohne ScT.

25 der ScT können zur Gruppe der definitiven ScT gezählt werden, 2 waren eine wahrscheinliche ScT (ungeklärte Todesursache bei plötzlichem Tod nach 7 bzw. 24 Tagen) und eine zählt zur Gruppe der möglichen ScT (unklare Todesursache nach 247 Tagen). Die Kaplan-Meier-Kurve für die Inzidenz der ScT ist in Abbildung 7 dargestellt und zeigt auch die klinische Präsentation der Patienten zum Zeitpunkt der ScT.

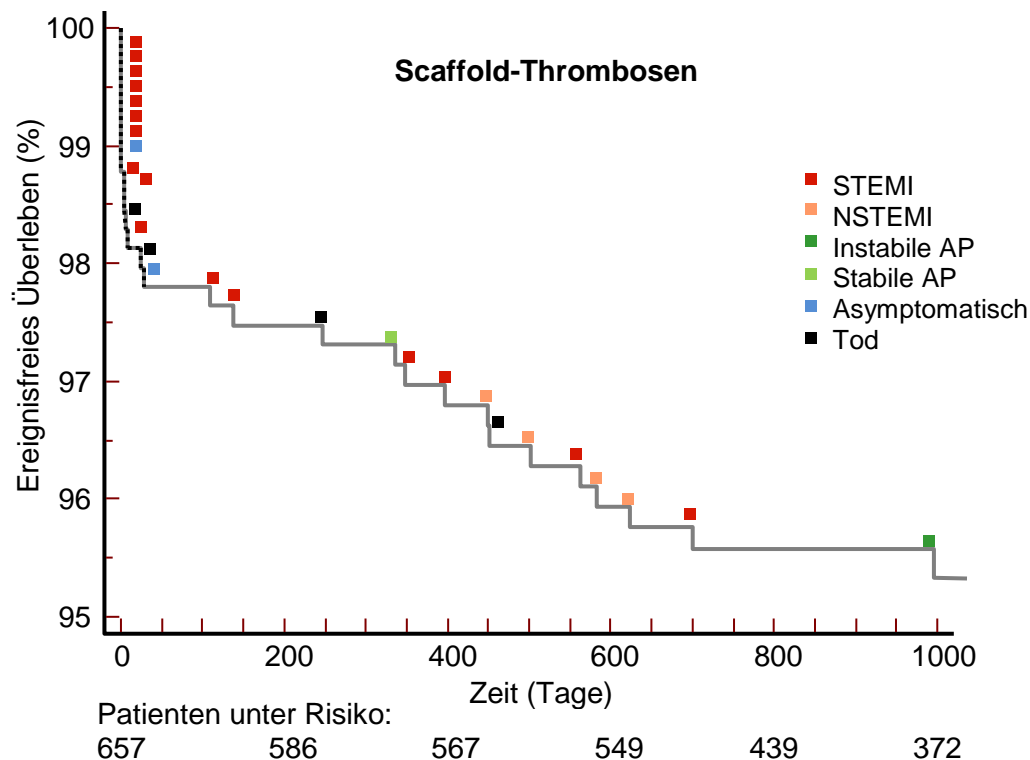


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve ScT und Klinik

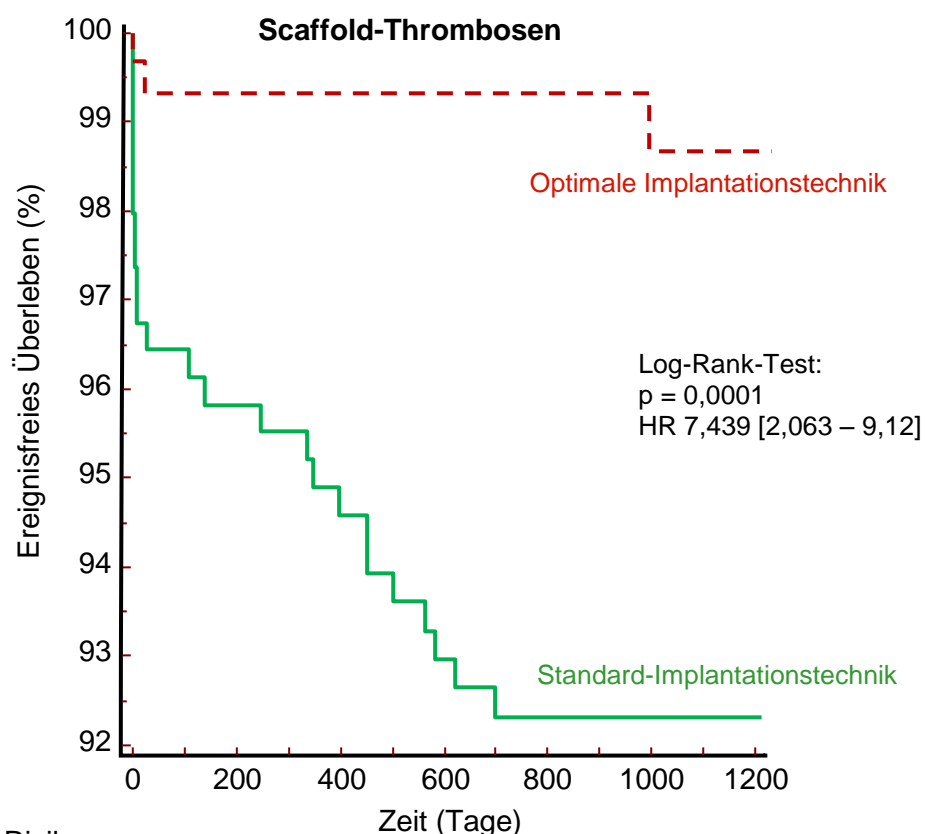
Die Inzidenz der ScT betrug insgesamt 2,2% bei 30 Tagen, 3,0% bei 12 Monaten und 4,7% bei 3 Jahren. Die 14 frühen ScT präsentierten sich klinisch überwiegend als STEMI (71,4%), 2 Patienten waren asymptomatisch (14,3%) und 2 verstarben an Tag 7 bzw. 24 (beides wahrscheinliche ScT). Alle Patienten mit einer frühen ScT standen unter einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung, bei einem Patienten ist die Medikamenten-Anamnese zu dem Zeitpunkt allerdings nicht ganz sicher nachvollziehbar. 6 Patienten (42,9%) wurden mit einer PTCA therapiert, bei weiteren 4 Patienten (28,6%) wurde ein DES implantiert.

Die Patienten mit einer späten bzw. sehr späten ScT zeigten zum Zeitpunkt des Ereignisses überwiegend eine Myokardinfarkt-Symptomatik, 4 davon als NSTEMI (28,6%) und 6 als STEMI (42,9%). Jeweils ein Patient präsentierte eine stabile bzw. eine instabile Angina Pectoris-Symptomatik. 2 Patienten verstarben im Rahmen der ScT (eine mögliche ScT bei ungeklärter Todesursache an Tag 247, eine definitive ScT mit erfolgloser Reanimation im Herzkatheterlabor an Tag 452). Nur 2 Patienten mit einer späten und 2 weitere mit einer sehr späten ScT standen unter einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung. 3 Patienten mit später ScT hatten diese Therapie aus unterschiedlichen Gründen bereits vorzeitig abgebrochen, obwohl sie für 12 Monate nach BVS-Implantation empfohlen wurde.

Abbildung 13 im Anhang stellt die klinische Präsentation beim Auftreten der ScT graphisch dar.

4.6. Einfluss der optimalen Implantationstechnik

Wie Tabelle 6 zeigt, wurde bei insgesamt 311 der 657 Patienten die optimale Implantationstechnik angewandt. In der Gruppe der Patienten, die im Verlauf eine ScT präsentierten, waren die Bedingungen der optimalen Implantationstechnik bei 14,3% der Patienten mit früher ScT ($p=0,013$) und bei 7,1% der Patienten mit später / sehr später ScT erfüllt ($p=0,002$). Die folgende Abbildung stellt den Einfluss der Implantationstechnik auf das Auftreten von ScT im Vergleich zu einer Standard-Implantationstechnik dar. Die 3-Jahres-Inzidenz der ScT konnte durch die optimale Implantationstechnik von 7,7% auf 1,3% reduziert werden ($p=0,0001$).



Patienten unter Risiko:				
optimale Implantation:	311	277	263	148
Standard- Implantation:	346	309	286	224

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve ScT nach Implantationstechnik

Im Anhang sind außerdem Kaplan-Meier-Kurven zum Einfluss der optimalen Implantationstechnik auf frühe und späte / sehr späte ScT separat dargestellt (siehe Abbildungen 14 und 15). Die Inzidenz der frühen ScT konnte unter optimaler Implantationstechnik von 3,6% auf 0,7% ($p=0,013$) gesenkt werden, die Inzidenz der späten / sehr späten ScT von 4,3% auf 0,7% ($P=0,003$).

In den Tabellen 11 und 12 im Anhang sind die Ergebnisse der COX-Regressionsanalyse zu finden. Für die frühe ScT erwies sich die optimale Implantationsstrategie als einziger Prädiktor (HR: 0,19, 95% KI: 0,04 - 0,82, $p=0,03$). Auch in der Analyse für die späten und sehr späten ScT stellte sich die Implantationsstrategie als ein Prädiktor heraus (HR: 0,09, 95% KI: 0,01 - 0,66, $p=0,02$). Zusätzlich zeigten hier auch eine vorangegangene PCI, die Anzahl der behandelten Gefäße sowie die Anzahl an BVS pro Patient, die Behandlung der rechten Koronararterie sowie des LAD, Behandlung chronischer Totalverschlüsse und die gesamte BVS-Länge pro Patient eine statistische Signifikanz zu einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,1$. Betrachtet man die zur optimalen Implantationstechnik gehörenden Parameter einzeln, zeigen sich für frühe ScT signifikant häufiger Überlappungen, erhöhte Reststenosen und kleine Referenzgefäßdurchmesser. Bei den späten / sehr späten ScT waren ostiale Läsionen, erhöhte Reststenosen und große Referenzgefäßdurchmesser signifikant häufiger.

Mit allen in der univariaten Analyse signifikanten Parametern wurde eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt. Die Parameter CTO, Anzahl an behandelten Gefäßen und Anzahl an BVS zeigten eine starke Korrelation mit der implantierten Gesamtlänge BVS pro Patient (alle $p<0,0001$), sodass aufgrund der stärksten Signifikanz nur die Gesamtlänge in die multiple Regression eingeschlossen wurde.

In der multiplen Regressionsanalyse (siehe Tabelle 13 im Anhang) waren die optimale Implantationstechnik ($p=0,02$) und die implantierte Gesamtlänge ($p=0,01$) statistisch auffällig auf einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$.

Die extra Analyse der optimalen Implantationstechnik unter Ausschluss der QCA-Parameter zeigte, dass die Implantationstechnik dann weder in der Gruppe der frühen ScT ($p=0,28$) noch bei den späten / sehr späten ScT ($p=0,14$) einen Prädiktor darstellte.

4.7. QCA-Ergebnisse

Bei 635 Patienten (insgesamt 664 Läsionen) konnten QCA-Daten erhoben werden. Bei den übrigen Patienten trat beim Archivieren der QCA-Filme ein Fehler auf oder die Filmqualität war unzureichend, sodass eine Auswertung dort nicht möglich war. Bei allen Patienten, die im Verlauf eine ScT entwickelten, liegen die QCA-Daten vor. Die unten stehende Tabelle führt die Ergebnisse der quantitativen Koronarangiographie auf.

Tabelle 9: QCA-Ergebnisse

	Alle Patienten (n=635)	Patienten ohne ScT (n=607)	Patienten mit früher ScT (n=14)	p-Wert	Patienten mit später / sehr später ScT (n=14)	p-Wert
MLD präprozedural [mm]	0,62 (0,00 - 0,92)	0,62 (0,00 - 0,92)	0,51 (0,24 - 0,69)	0,561	0,89 (0,00-1,30)	0,311
RVD präprozedural [mm]	2,91 (2,51 - 3,34)	2,92 (2,52 - 3,33)	2,56 (2,37 - 2,75)	0,040	3,37 (3,0 - 3,71)	0,004
MLD postprozedural [mm]	2,52 (2,20 - 2,89)	2,53 (2,21 - 2,89)	1,95 (1,58 - 2,14)	<0,001	2,60 (2,18- 3,04)	0,506
RVD postprozedural [mm]	2,97 (2,60 - 3,30)	2,97 (2,60 - 3,30)	2,49 (2,39 - 2,57)	0,001	3,60 (3,39- 3,90)	<0,001
Läsionslänge [mm]	11,0 (8,0 - 15,0)	11,0 (8,0 - 15,0)	16,61 (10,79-21,95)	0,022	11,68 (7,92-15,75)	0,484
MLD / RVD	0,86 ± 0,11	0,86 ± 0,10	0,76 ± 0,13	<0,001	0,77 ± 0,15	0,002
MLD / BVS Nenn-durchmesser	0,84 ± 0,13	0,85 ± 0,13	0,69 ± 0,18	<0,001	0,85 ± 0,17	0,915
BVS Nenn-durchmesser / RVD ("Sizing")	1,00 ± 0,22	1,00 ± 0,22	1,14 ± 0,16	0,001	0,84 ± 0,29	0,001
Reststenose [%]	14,41 ± 10,68	13,94 ± 10,38	23,55 ± 12,50	0,001	23,46 ± 14,50	0,001
Skalierte Stenose [%]	15,84 ± 13,27	15,41 ± 12,80	31,15 ± 17,52	<0,001	14,65 ± 16,69	0,828
Maximaler Footprint [%]	38,83 ± 7,84	38,48 ± 7,56	49,07 ± 9,86	<0,001	38,13 ± 8,47	0,900

Angaben in Mittelwert ± SD oder Median (IQR)

In der Gruppe der frühen ScT zeigten sich signifikant kleinere RVD (prä- und postprozedural), kleinere postprozedurale MLD, längere Läsionen, ein hoher Sizing-Parameter, erhöhte prozentuale Reststenosen sowie skalierte Stenosen und ein erhöhter maximaler Footprint. Bei den späten ScT ergab die Analyse dagegen signifikant höhere RVD (prä- und postprozedural), einen niedrigen Sizing-Parameter und ebenfalls erhöhte prozentuale Reststenosen.

Die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse sind im Anhang zu finden (siehe Tabelle 14 und 15). Die Analyse wurde für frühe und späte / sehr späte ScT separat durchgeführt, um Prädiktoren für das Auftreten von ScT zu finden. Folgende Merkmale waren mit hoher statistischer Signifikanz mit dem Auftreten von frühen ScT assoziiert: niedriger postprozeduraler MLD ($p < 0,001$) und RVD ($p = 0,002$), Überdimensionierung des BVS (hoher Quotient aus BVS Nenngröße zu RVD) ($p < 0,001$), hohe Reststenose ($p = 0,002$) und hohe skalierte Stenose ($p < 0,0001$). Für die späten und sehr späten ScT zeigten sich ein hoher postprozeduraler RVD ($p < 0,0001$), eine BVS-Unterdimensionierung ($p = 0,0006$) und eine hohe Reststenose ($p = 0,002$) als statistisch signifikante Prädiktoren.

4.7.1. Einfluss des RVDs

Trägt man das Auftreten von ScT als Funktion von RVD auf, entsteht eine U-förmige Kurve (siehe Abbildung 9), welche verdeutlicht, dass ScT bei einer Gefäßgröße von 2,5 - 3,5 mm seltener vorkommen als bei größeren bzw. kleineren Gefäßen. In der Abbildung sind die Zeitpunkte der Scaffold-Thrombosen als farbliche Anteile markiert. Mit nur einer Ausnahme gehören alle ScT bei einer Gefäßgröße $> 3,5$ mm zu den späten / sehr späten ScT. Genauso handelt es sich bei Gefäßgrößen $< 2,5$ mm mit nur einer Ausnahme um frühe ScT.

Diesen zeitlichen Zusammenhang kann man auch bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve für das Auftreten von ScT in Abhängigkeit des RVD erkennen (siehe Abbildung 10). Die 3-Jahres-Inzidenz von ScT im Bereich des RVD von 2,5 - 3,5 mm lag bei 2,5%, die von Gefäßen mit einem RVD $< 2,5$ mm bei 8,2% und Gefäße mit einem RVD $> 3,5$ mm zeigten eine Inzidenz von 14,7%.

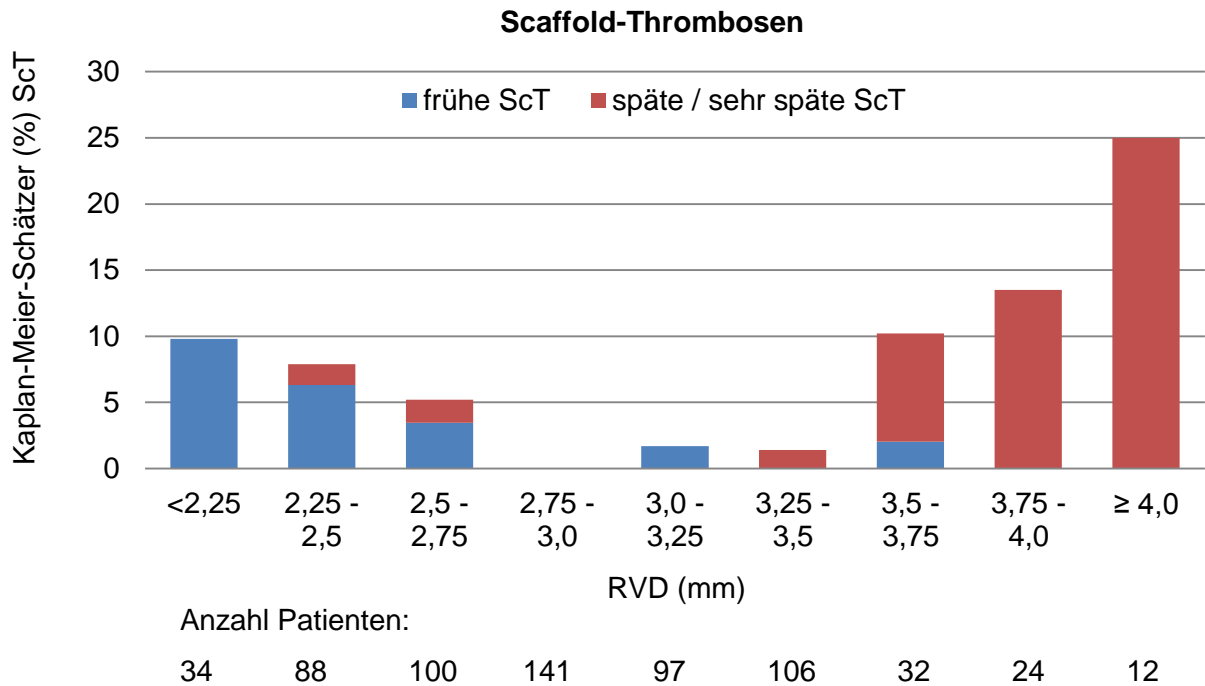


Abbildung 9: ScT als Funktion von RVD

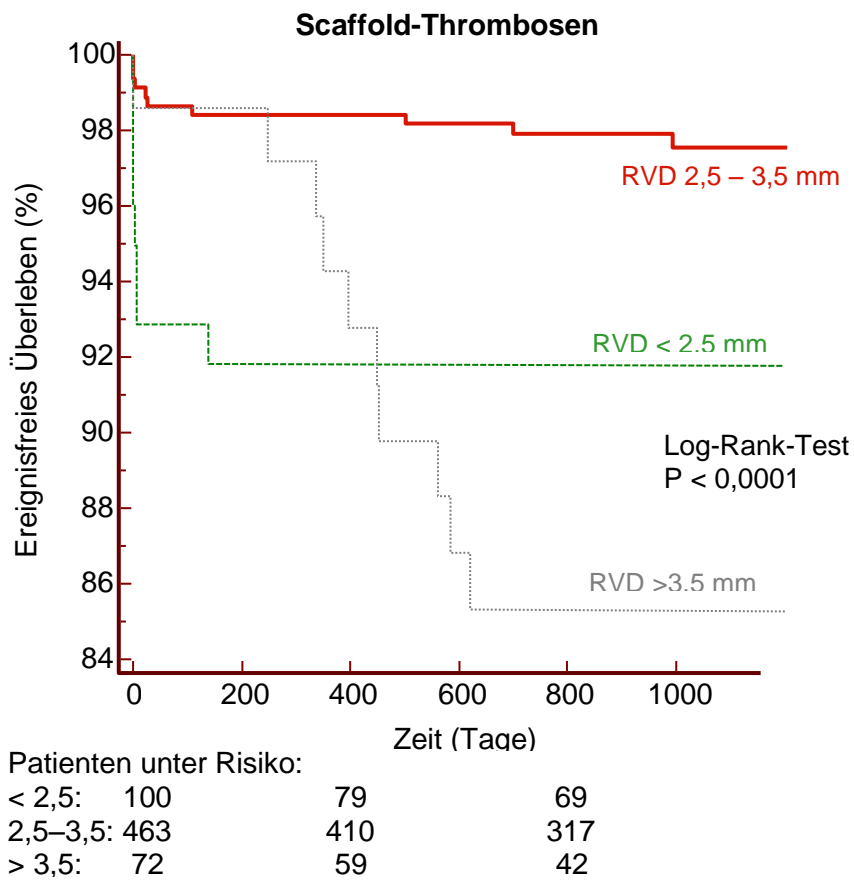
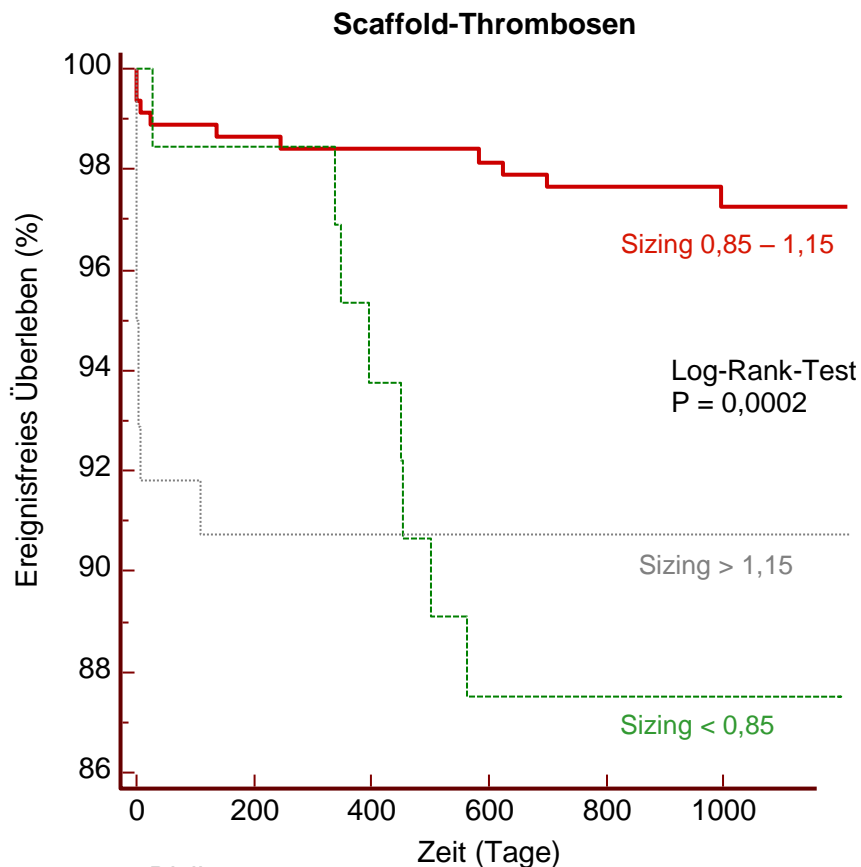


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve ScT nach RVD

Die gleiche Analyse wurde auch für den RVD-Bereich von 2,5 - 3,75 mm durchgeführt, was den in der Gebrauchsanweisung empfohlenen Größen für den Absorb BVS entspricht (siehe Abbildung 16 im Anhang). Es zeigen sich hier die gleichen Assoziationen.

4.7.2. Einfluss des Sizing

Als korrektes Sizing wird in dieser Arbeit ein Verhältnis von RVD / BVS Nenndurchmesser im Bereich von 0,85 - 1,15 bezeichnet. Abbildung 11 zeigt den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von ScT und dem Sizing. Ein überdimensionierter und damit "komprimierter" Scaffold (Sizing >1,15) ist eher assoziiert mit frühen ScT, ein unterdimensionierter Scaffold (Sizing <0,85) dagegen eher mit späten / sehr späten ScT.



Patienten unter Risiko:

< 0,85:	51	44	33
0,85–1,15:	477	414	324
> 1,15:	107	90	71

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve ScT nach Sizing

Die 3-Jahres-Inzidenz betrug bei korrektem Sizing 2,7%, beim Sizing >1,15 9,3% und beim Sizing <0,85 12,5%.

Der Zusammenhang zwischen Sizing und Zeitpunkt der ScT bleibt auch bestehen, wenn man lediglich Gefäße mit einem Durchmesser zwischen 2,5 - 3,5 mm betrachtet, wie die folgende Abbildung zeigt. Eine unangemessene BVS-Größenbestimmung (RVD / BVS Nenndurchmesser) ist also ein Prädiktor der ScT.

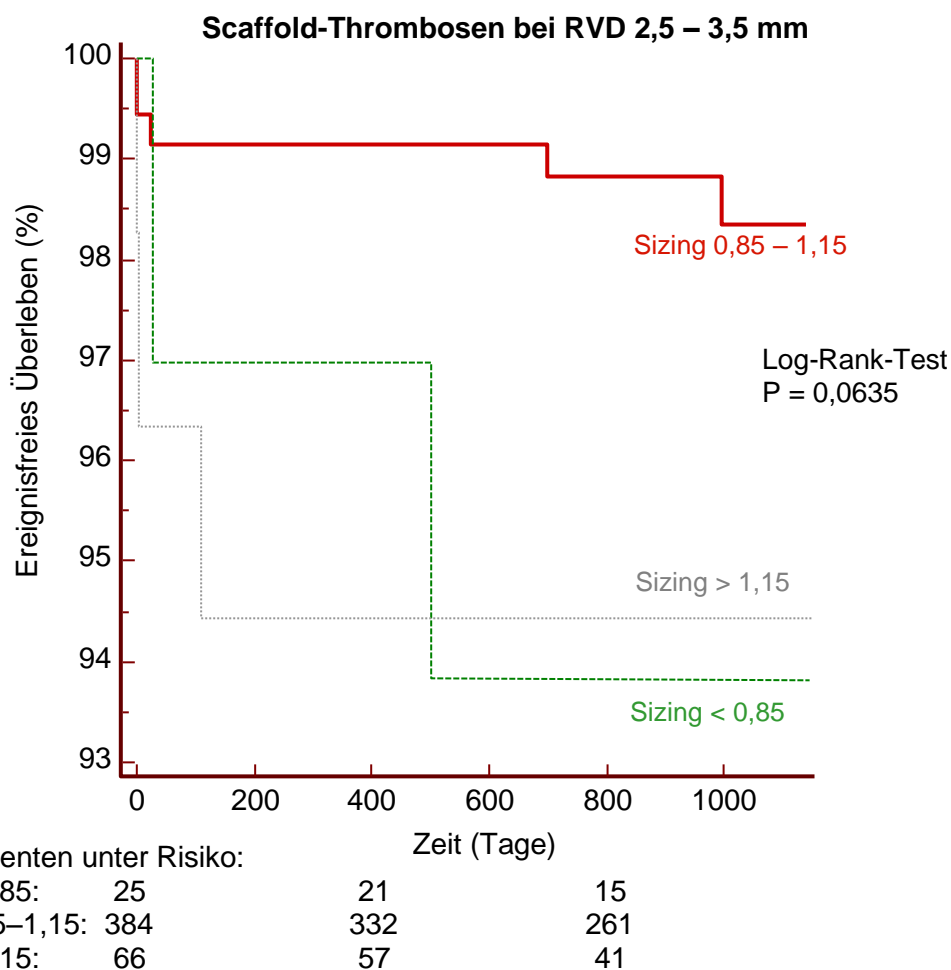


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve ScT bei RVD 2,5 - 3,5 mm nach Sizing

Die gleiche Analyse wurde auch für einen verkleinerten Bereich des korrekten Sizings (0,9 - 1,1) entsprechend den Angaben der optimalen Implantationstechnik durchgeführt (siehe Abbildung 17 im Anhang). Es zeigten sich die gleichen Assoziationen.

5. Diskussion

Die Einführung der bioresorbierbaren Scaffolds im Jahre 2011 wird von vielen Autoren als die vierte große Revolution in der Geschichte der interventionellen Kardiologie bezeichnet. (9) In randomisierten Studien wurde jedoch nach BVS-Implantation ein vermehrtes Auftreten von Komplikationen, besonders von Scaffold-Thrombosen beobachtet (14, 53), was Sicherheitsbedenken hinsichtlich der Scaffold-Implantation auslöste.

Das Ziel der hier vorliegenden Studie war die Untersuchung der Inzidenz von Scaffold-Thrombosen und der Vergleich von frühen und späten sowie sehr späten ScT hinsichtlich klinischer Präsentation, Prädiktoren und Mechanismen der Ereignisse. Insgesamt wurden die Daten von 657 Patienten im Rahmen einer retrospektiven unizentrischen Studie analysiert und ausgewertet.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie zu den genannten Fragestellungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- 1) Es wurden insgesamt 28 Scaffold-Thrombosen beobachtet, was einer Inzidenz von 4,7% nach 3 Jahren entspricht. Dabei traten frühe und späte bzw. sehr späte ScT gleich häufig auf.
- 2) Sowohl frühe als auch späte und sehr späte ScT waren mit einer negativen klinischen Präsentation assoziiert (71% bzw. 43% als STEMI, weitere 29% der späten und sehr späten ScT als NSTEMI).
- 3) Die wichtigsten Prädiktoren früher ScT sind eine kleine Gefäßgröße (RVD <2,5 mm) und BVS-Unterexpansion.
- 4) Als Hauptmerkmal später und sehr später ScT sind dagegen große Gefäßgrößen (RVD >3,5 mm) und unterdimensionierte Scaffolds zu nennen.
- 5) Die bei BVS-Implantation verwendete Technik ist ein Prädiktor sowohl von frühen als auch von späten bzw. sehr späten ScT.

5.1. Beurteilung des Patientenkollektivs

In die hier vorliegende Studie konnten 657 Patienten eingeschlossen werden, die im Zeitraum von Mai 2012 bis Januar 2015 mindestens einen BVS implantiert bekamen. Es handelt sich dabei um ein unselektiertes Patientenkollektiv der "realen Welt". Als Einschlusskriterium musste lediglich die BVS-Implantation vorliegen. Die Entscheidung, welche Patienten einen BVS erhielten, oblag dem behandelten Kardiologen. Implantationen in Bypässe oder In-Stent-Restenosen wurden allerdings nicht durchgeführt. Gemieden wurden außerdem Implantationen in Bifurkationen, stark verkalkte oder geschlängelte Gefäße und (seit 01.01.2014) ostiale Läsionen. Aufgrund der erheblichen klinischen Relevanz der ScT, wurde die große Anzahl von über 650 Patienten gewählt, um signifikante Unterschiede auch bei der geringen Inzidenz der ScT darstellen zu können.

Die Patienten hatten bei der Auswertung ein Durchschnittsalter von 63 ± 12 Jahren und 79% waren männlich. Als kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigten 73% einen Bluthochdruck, 21% Diabetes Mellitus, 42% Nikotinabusus, 21% eine positive Familienanamnese und 41% eine Hyperlipidämie. Diese Patientencharakteristika sind etwa vergleichbar mit denen anderer großer Studien, wie eine Meta-Analyse zeigt. (82) Auch die Ausgangskriterien anderer "Real World"-Studien, wie GHOST-EU und AIDA, stellen sich ähnlich dar. (15, 53) Es fällt jedoch auf, dass in unserer Studie die Anzahl der Raucher prozentual höher war, als in allen gewählten Vergleichsstudien (42% vs. 30% bei GHOST-EU, 29% bei AIDA und 28% in der Meta-Analyse). Der Unterschied erscheint jedoch nicht aussagekräftig genug, um alleine deshalb auf ein höheres Risiko für ein schlechtes Outcome der Patienten zu schließen. Des Weiteren wäre der Vergleich des nach dem Primärereignis fortgesetzten Nikotinabusus relevanter. Denn Chow et al. zeigen in ihrer Studie, dass ein Rauchstopp nach einem akuten Koronarsyndrom mit einem geringeren Risiko einhergeht, in den folgenden 6 Monaten einen Myokardinfarkt zu erleiden. (83) Auch Critchley et al. beschreiben in ihrer Meta-Analyse, dass sich durch die Beendigung des Nikotinabusus bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen eine Reduktion der Mortalität zeigt. (2, 84) Das vor der BVS-Implantation bestehende Risiko durch Nikotinabusus kann also durch einen Rauchstopp auch danach noch relevant beeinflusst werden.

Für die Beurteilung des Patientenkollektivs ist außerdem die klinische Präsentation beim Indexereignis relevant. In der hier präsentierten Studie zeigten etwa 1/3 der Patienten eine stabile Angina Pectoris Symptomatik und 2/3 ein akutes Koronarsyndrom (12% instabile AP, 29% NSTEMI, 25% STEMI). Die BVS-Implantation im Setting des ACS ist gängige Praxis, denn Studien belegen, dass sowohl die frühen als auch die späten Ergebnisse im 2-Jahres-Follow-up keine relevanten Unterschiede zwischen ACS und CCS zeigen. (75, 85) In vielen Studien jedoch zählt das akute Koronarsyndrom oder ein akuter Myokardinfarkt zu den Ausschlusskriterien, zum Beispiel in der ABSORB II- bzw. III-Studie oder bei ABSORB Japan. (50, 52, 86) Dies muss beim Vergleich der Studienergebnisse bedacht werden, denn Patienten, die an einem ACS leiden, zeigen erwiesenermaßen sowohl bei Verwendung des Absorb BVS als auch beim DES ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer Stent- bzw. Scaffold-Thrombose im Vergleich zu Patienten mit stabilen Symptomen. (56, 85)

Hinsichtlich der Läsionscharakteristika zeigten sich in der vorliegenden Studie komplexe Läsionen (Typ-B2 oder -C) bei 44% der Patienten, CTOs bei 3%, ostiale Läsionen bei 8% und Bifurkationsläsionen bei 13% der Patienten. Im Vergleich zu anderen großen Studien treten diese komplexen Läsionen hier etwas seltener auf. Als Beispiel ein Vergleich zu GHOST-EU: B2- oder C-Läsionen bei 44% in der vorliegenden Studie vs. 54% bei GHOST-EU, CTOs 3% vs. 8%, ostiale Läsionen 8% vs. 6% und Bifurkationen 13% vs. 27%. (15) Erklären lässt sich dies damit, dass in unserer Studie Bifurkationen und stark verkalkte oder geschlängelte Läsionen bei einer BVS-Implantation möglichst gemieden werden sollten. Dieser Unterschied muss beim Vergleichen von Studienergebnissen bedacht werden, da komplexe Läsionen erwartungsgemäß zu etwas höheren Ereignisraten führen, wie Anadol et al. in ihrer Studie zeigen. (87)

Insgesamt erscheint das in dieser Studie vorliegende Patientenkollektiv sehr heterogen. Es ähnelt im Wesentlichen dem in anderen großen "Real World"-Studien, weshalb man davon ausgehen kann, dass es die Verhältnisse der Patientenversorgung in der klinischen Praxis widerspiegelt und die hier erzielten Studienergebnisse auf die Gesamtheit der Patienten in der Klinik übertragen werden können.

5.2. Studien-Outcome und Vergleich mit der aktuellen Studienlage

In der vorliegenden Studie wurde durch telefonischen Kontakt oder klinische Nachuntersuchungen ein Follow-up nach zwei und drei Jahren durchgeführt. Das Follow-up nach zwei Jahren konnte bei 89,7% der Patienten erreicht werden, das 3-Jahres-Follow-up bei 92,8%. Nach zwei Jahren wurde bei 4,4% der Patienten eine ScT festgestellt und nach drei Jahren bei 4,7%. Damit kann die bereits in der Literatur beschriebene Beobachtung von erhöhten ScT-Inzidenzen beim Absorb BVS im Vergleich zu DES auch in unserer Studie bestätigt werden. (14, 46)

Polimeni et al. beschreiben in ihrer Meta-Analyse von 5 großen Absorb BVS-Studien eine 2-Jahres-ScT-Rate von 2,3%. (73) Die Inzidenz in unserer Studie liegt damit deutlich über der in der Meta-Analyse. Eine denkbare Erklärung dafür ist das unterschiedliche Patientenkollektiv. In die genannte Meta-Analyse wurden unter anderem die ABSORB II- und III-Studie sowie ABSORB Japan mit eingeschlossen. Wie bereits oben erwähnt, werden in diesen Studien Patienten mit akutem Koronarsyndrom bzw. Myokardinfarkt ausgeschlossen. (50, 52, 86) Tijssen et al. beweisen aber in ihrer Studie, dass es gerade in Bezug auf die klinischen Präsentation des Index-Ereignisses einen Unterschied der ScT-Inzidenz im 2-Jahres-Follow-up zwischen ACS- und nicht-ACS-Patienten gibt (4,3% ScT vs. 2,4% ScT). (85) Aufgrund der großen Anzahl an ACS-Patienten in unserer Studie (ca. 66%) war eine höhere Anzahl an ScT somit zu erwarten.

Neben den Patientencharakteristika sind noch weitere Ein- bzw. Ausschlusskriterien in den genannten Studien mögliche Auslöser für unterschiedliche Raten an ScT und anderen Ereignissen. Zum Beispiel haben die Gefäßgröße und die angewandte Implantationstechnik einen großen Einfluss, der im Verlauf noch genauer diskutiert wird. In der ABSORB II-Studie wurden Gefäße mit einem RVD von 2,25 - 3,8 mm eingeschlossen, bei ABSORB III und ABSORB Japan sogar nur solche mit 2,5 - 3,75 mm. (44, 50, 86) Selbst die AIDA-Studie mit einer Größenbeschränkung von RVD 2,5 - 4 mm beschreibt hier strengere Kriterien als unsere Studie. (53)

Des Weiteren ist die Definition der ScT von großer Bedeutung. In der hier dargestellten Studie wurde die ARC-Definition übernommen und sowohl definitive, als auch wahrscheinliche und mögliche ScT betrachtet. (58) Die in der Meta-Analyse von Polimeni et al. aufgezählten Studien beziehen sich zwar auch auf die ARC-Definition, beschreiben aber lediglich definitive und wahrscheinliche ScT. (73)

Wykrzykowska et al. präsentieren in ihrer Veröffentlichung die 2-Jahres-Ergebnisse der AIDA-Studie, welche aufgrund des "Real World"-Charakters und einem Anteil von 54% ACS-Patienten unserem Register relativ ähnlich sieht. Hier zeigt sich eine ScT-Inzidenz von 3,5% bei Betrachtung der definitiven und wahrscheinlichen ScT sowie 4,1%, wenn zusätzlich die möglichen ScT mit eingeschlossen werden. (53) Diese Daten sind mit denen aus unserem Register sehr gut vereinbar und machen deutlich, wie wichtig einheitliche Definitionen beim Vergleich verschiedener Studien sind.

Unter den 28 beobachteten ScT in unserer Studie waren 14 frühe, 5 späte und 9 sehr späte zu vermerken. Für die Analyse haben wir die späten und sehr späten ScT zusammengefasst, um generell zwischen frühen und späten Ereignissen unterscheiden zu können. Die Bündelung in einer gemeinsamen "späten" Gruppe erscheint vor allem deshalb sinnvoll, da in unserer Studie alle späten Thrombosen frühestens nach 100 Tagen auftraten und der Resorptionsprozess des Scaffolds, welcher nach etwa 3 Monaten einsetzt, dann schon begonnen hatte. Sowohl späte als auch sehr späte Ereignisse traten also zu einem Zeitpunkt auf, an dem der Scaffold nicht mehr seine volle Unterstützung der Radialkraft bot und die etwa zweijährige Absorptionszeit bereits begonnen hatte. (12, 13)

Unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens waren die ScT fast alle mit einer negativen klinischen Symptomatik behaftet und stellten sich überwiegend als Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod dar. 16 ScT (57,1%) präsentierten sich als STEMI, 4 (14,3%) als NSTEMI und weitere 4 (14,3%) Patienten verstarben im Rahmen der ScT. Damit bekräftigen unsere Ergebnisse die bereits 2016 von Puricel et al. veröffentlichten Daten von 42 ScT innerhalb eines Jahres bei 1305 Patienten, welche in 52% einen STEMI und in 17% einen plötzlichen Herztod als klinische Symptomatik zeigten. (16) Diese Daten sind außerdem auch vereinbar mit den in der Literatur beschriebenen Häufigkeitsangaben zur klinischen Symptomatik im Rahmen der Stent-Thrombosen beim DES. (55-57)

Da die ScT mit einer negativen klinischen Symptomatik behaftet sind und zu vermehrten Revaskularisationen führen, hat die ScT-Rate einer Studie auch Einfluss auf die allgemeine Komplikationsrate im Follow-up. Zum Vergleich unserer Ereignisraten wurde eine Auswahl an großen, randomisierten, klinischen Absorb-Studien getroffen. Ein 2-Jahres Follow-up präsentieren unter anderem Chevalier et.

al von der ABSORB II-Studie, Onuma et al. von ABSORB Japan und Wykrzykowska et al. von der AIDA-Studie. (53, 88, 89) Die Ereignisraten in unserer Studie fallen dabei in allen Kategorien etwas höher aus (Tod 4,9% vs. 1,2 - 3,5%, MI 8,5% vs. 5,4-7,1%, TLR 9,9% vs. 1,5 - 7,0% und ScT 4,4% vs. 1,5 - 3,5%). Die Ursache dafür liegt vermutlich in den bereits oben beschriebenen Unterschieden der Patientencharakteristika, Ein- und Ausschlusskriterien sowie Definitionen der ScT. Die AIDA-Studie mit ihrem realitätsnahen Patientenkollektiv zeigt in allen Kategorien die höchsten Komplikationsraten im Vergleich zu den anderen ausgewählten Studien. Das bestätigt unsere Annahme, dass der Grund für höhere Ereignisraten vor allem in der Auswahl der Patienten zu sehen ist. Diese Unterschiede fallen auch bei Betrachtung der 3-Jahres-Ergebnisse auf. Solche werden zum Beispiel von Serruys et al. im Rahmen der ABSORB II-Studie, von Kereiakes et al. im Rahmen der ABSORB III-Studie und Xu et al. in Bezug auf ABSORB China dargestellt. (14, 90, 91) Auch hier fallen die Ergebnisse unserer Studie im Schnitt höher aus (Tod 7,2% vs. 0,8 - 3,1%, MI 9,6% vs. 3,4- 10,2%, TLR 11,3% vs. 4,7- 7,2% und ScT 4,7% vs. 0,9 - 3,0%). Die Gründe für die höhere ScT-Rate in unserer Studie wurden bereits oben diskutiert. Eine hohe ScT-Rate führt wiederum entsprechend ihrer klinischen Präsentation erwartungsgemäß auch zu höheren Raten an Myokardinfarkten, Revaskularisationen und plötzlichem Herztod. Die präsentierten Ergebnisse der anderen Studien sollten also nicht zu einem direkten Vergleich herangezogen werden, sondern lediglich einer groben Einordnung der eigenen Daten dienen.

5.3. Zusammenhang zwischen Baseline-Charakteristika und ScT

Die Baseline-Charakteristika der in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten wurden in einem vorherigen Kapitel bereits mit denen anderer Studien verglichen. Auf der Suche nach möglichen Prädiktoren für die ScT haben wir Patientencharakteristika und klinische Präsentationen beim Index-Ereignis zwischen Patienten mit und ohne ScT verglichen. Es zeigten sich keinerlei statistisch signifikante Unterschiede. Dieses Ergebnis passt zu den Daten, wie sie von Wöhrle et al. in ihrer Studie vorgestellt werden. Hier zeigen sich bei 3264 untersuchten Patienten mit einer Absorb-Implantation ebenfalls keine Unterschiede bezüglich der Baseline-Charakteristika zwischen Patienten mit und ohne ScT. (92) Auch Puricel et al. beschreiben in ihrer Studie keine klinischen Charakteristika als unabhängige

Prädiktoren der ScT. (16) Dies lässt sich allerdings nicht mit den genannten patientenabhängigen Faktoren als Ursachen der Stent-Thrombose beim DES vereinbaren. Otsuki et al. und Holmes et al. zählen dazu unter anderem einen bestehenden Diabetes mellitus, ein Nierenversagen oder eine niedrige LVEF. (56, 62) Auch einen Unterschied hinsichtlich der klinischen Präsentation beim Index-Ereignis, wie er von Tijssen et al. beim Absorb BVS beschrieben wird, konnten wir nicht bestätigen. (85) In der hier vorliegenden Studie ließen sich als mögliche Prädiktoren hingegen Läsions- und Prozedurcharakteristika ausmachen. In der Regressionsanalyse erwiesen sich ostiale Läsionen, Behandlungen der RCA, Anzahl der BVS und mit BVS behandelten Gefäße pro Patient sowie dementsprechend die implantierte Gesamtlänge an BVS als Prädiktoren der späten ScT. Die Anwendung einer optimalen Implantationstechnik war ein Prädiktor sowohl der frühen als auch der späten und sehr späten ScT. Die multivariate Analyse zur späten und sehr späten ScT ergab letztlich, dass es sich nur bei der Implantationstechnik und der implantierten Gesamtlänge der BVS um unabhängige Prädiktoren handelt. Dieses Ergebnis ist mit der Publikation von Cayla et al. im Jahr 2019 gut vereinbar, in der ebenfalls eine Gesamtlänge der implantierten BVS von >30 mm unabhängig assoziiert war mit der Entstehung einer ScT. (93)

Eine ausführliche Diskussion zur Rolle der Implantationstechnik folgt in Kapitel 5.5.

5.4. Rolle der Gefäß- und BVS-Auswahl

Durch die Auswertung der QCA-Daten konnten wir weitere Informationen zur Entstehung der ScT gewinnen und mit den aktuellen Daten unserer Studie die in der Literatur bereits beschriebene Bedeutung der Gefäßgröße als Determinante von erhöhten Ereignisraten nach BVS-Implantation bestätigen. (76)

Frühe ScT zeigten in unserer Analyse mit hoher statistischer Signifikanz niedrigere postprozedurale MLD und RVD sowie eine Überdimensionierung des Scaffolds. Die 3-Jahres-Inzidenz von ScT bei Gefäßen mit einem RVD <2,5 mm betrug 8,2%, wobei fast ausschließlich frühe ScT festgestellt wurden. Wir konnten also ein erhöhtes Risiko für frühe ScT in kleinen Gefäßen, vor allem bei RVD <2,5 mm, und bei zu groß gewählten BVS mit einer Überdimensionierung von >15% und Unterexpansion des Scaffolds nachweisen. Diese Befunde stimmen mit der Beschreibung von Puricel et

al. und Ellis et al. überein, welche ebenfalls eine erhöhte ScT-Rate bei BVS-Implantation in kleine Gefäße beschreiben. (16, 94) Die Unterexpansion des Scaffolds präsentieren auch Kraak et al. in ihrer OCT-Analyse als Hauptfaktor der frühen ScT. (95)

Bei späten und sehr späten ScT stellte sich die Situation jedoch anders dar, sodass wir hier klare Unterschiede herausarbeiten konnten. Es zeigten sich stattdessen ein hoher postprozeduraler RVD sowie eine BVS-Unterdimensionierung als statistisch signifikante Prädiktoren. Für Gefäße mit RVD >3,5 mm betrug die 3-Jahres-ScT-Inzidenz in unserer Auswertung 14,7%. Bei fast allen ScT handelte es sich hierbei um späte oder sehr späte Ereignisse. Hinweise auf Malappositionen als Ursache hatten sich bereits in Studien mit intravaskulärer Bildgebung gezeigt, welche malappositionierte Scaffold-Streben mit umgebenem Thrombusmaterial im OCT nachweisen konnten. (81, 96) Assoziationen zwischen Malappositionen und späten Stent-Thrombosen waren bereits beim DES aufgefallen (64, 97) und konnten in mehreren OCT-Analysen auch für späte ScT bestätigt werden. (95, 98) Unklar war bis dahin jedoch, ob die Fehlstellungen auf eine Unterdimensionierung des Scaffolds, eine suboptimale Implantationstechnik oder auf das Resorptionsgeschehen zurückzuführen ist. (95) In Übereinstimmung mit diesen Hinweisen auf malappositionierte Struts, ergab sich in unserer Studie ein höheres Risiko für späte und sehr späte ScT bei einer >15%igen Unterdimensionierung sowie bei Implantation in große Gefäße mit einem RVD >3,5 mm. Dieses Ergebnis bestätigt die veröffentlichten Daten von Ellis et al., die in ihrer Studie zu klein gewählte Scaffolds als die stärkste Determinante der sehr späten ScT präsentieren. (99)

Die zu Studienbeginn aufgestellten Hypothesen, dass späte und sehr späte ScT mit einer Unterdimensionierung des Scaffolds zusammenhängen und dass eine inadäquate BVS-Größenbestimmung generell mit frühen als auch späten Ereignissen assoziiert ist, konnten wir also bestätigen.

In unserer Studie blieb ein unangemessenes Sizing selbst im Bereich der "günstigen" Gefäßgröße von 2,5 - 3,5 mm weiterhin ein Prädiktor für frühe bzw. späte Ereignisse. Daraus lässt sich schließen, dass die Kombination aus den beiden Parametern Sizing und Gefäßgröße scheinbar letztlich die Unterschiede in den Mechanismen der frühen und späten ScT ausmachen.

5.5. Rolle der Implantationstechnik

Der Absorb BVS weist mit einer Strut-Dicke von 156 μm im Vergleich zum DES wesentlich dickere Scaffold-Streben auf (13), hat außerdem eine geringere radiale Festigkeit und nur eine eingeschränkte Fähigkeit zur Überdehnung. Aus diesen Gründen ist er bezüglich Implantationsfehlern weniger tolerant als der DES und deutlich schwieriger optimal zu implantieren. (100) Ein europäischer Expertenkonsens hat daher eine BVS-spezifische Implantationstechnik entwickelt, wobei eine besondere Läsionsvorbereitung, die Bedeutung der Gefäßgröße und eine obligatorische Nachdilatation hervorgehoben werden. (79, 101) Einige Studien belegen bereits, dass die Ereignisraten, vor allem die frühen ScT-Raten, bei Anwendung dieser Technik signifikant reduziert werden können. (16, 17)

In Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur, konnten auch wir in dieser Studie zeigen, dass die optimale Implantationstechnik mit geringeren Ereignisraten assoziiert ist. Die 3-Jahres-ScT-Inzidenz konnte von 7,7% (ohne spezifische Implantationstechnik) auf 1,3% reduziert werden. Dabei konnten wir diesen Einfluss nicht nur für frühe ScT bestätigen, da sich die Inzidenz signifikant von 3,6% auf 0,7% reduzierte ($p=0,013$), sondern es zeigte sich auch für späte und sehr späte ScT ein signifikanter Rückgang von 4,3% auf 0,7% ($p=0,003$).

Unser primärer Endpunkt, die Reduktion der Rate an späten und sehr späten ScT durch Anwendung dieser BVS-spezifischen Implantationstechnik, konnte somit erreicht werden.

Von besonderer Bedeutung ist, dass die optimale Implantationstechnik unter Ausschluss der QCA-Parameter in der Definition (Sizing zwischen 0,9 und 1,1, RVD 2,5 - 3,5 mm und Reststenose sowie skalierte Reststenose $<20\%$), dann weder für frühe noch für späte Ereignisse einen Prädiktor darstellte. Die Kriterien Prä- und Postdilatation sowie die genaue Auswahl der Läsion (keine Implantation in ostiale Läsionen, Bifurkationen und keine Überlappung von BVS) alleine, führten nicht zu einer Verringerung der ScT-Rate. Dieses Ergebnis betont die oben genannte Bedeutung der Gefäß- und BVS-Größenauswahl und bestätigt, dass von allen Verfahrensparametern, die Größenbestimmung den wichtigsten Einfluss auf die Prävention von frühen und späten Komplikationen darstellt.

5.6. Rolle der dualen antithrombozytären Therapie

Als weiteren möglichen Prädiktor für späte und sehr späte Scaffold-Thrombosen diskutieren einige Autoren die vorzeitige Unterbrechung bzw. zu kurze Empfehlung der dualen antithrombozytären Therapie. (102, 103) Hinweise darauf sind Fallberichte von aufgetretenen Scaffold-Thrombosen wenige Tage nach Unterbrechung der DAPT (104) sowie generell das vermehrte Auftreten von sehr späten ScT, bei denen die Patienten nicht mehr unter einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung stehen. (16) Auch in der hier präsentierten Studie zeigten sich unter den 5 aufgetretenen späten ScT 3 Fälle von vorzeitig abgebrochener DAPT aus unterschiedlichen Gründen. Von den 9 sehr späten ScT hatten bereits 7 die Therapie wie geplant beendet.

Bereits beim DES war die Assoziation zwischen einer vorzeitig unterbrochenen Thrombozytenaggregationshemmung und späten ST beschrieben worden. (54, 60) Für die Scaffold-Thrombosen zeigen Ellis et al. in ihrer multizentrischen Analyse mit 55 untersuchten ScT jedoch, dass die DAPT nur einen niedrigen bis gar keinen Einfluss auf die Entstehung sehr später ScT hat. (99)

Aktuell empfehlen die Leitlinien nach BVS-Implantation eine duale Thrombozytenaggregationshemmung für einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten. (39) Da eine verlängerte DAPT auch mit einem erhöhten Blutungsrisiko der Patienten einhergeht, sind größere randomisierte Studien zum Einfluss auf die Entstehung von sehr späten ScT nötig, um hier eine kritische Nutzen-Risiko-Abwägung zu diesem Thema zu ermöglichen.

5.7. Limitationen der Studie

Bei der hier vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive unizentrische Studie, in der lediglich Patienten mit einem Absorb BVS 1.1 eingeschlossen wurden. Ein Vergleich mit einer anderen Scaffold- / Stentart wurde nicht durchgeführt. Die Kriterien einer randomisierten, kontrollierten Studie, wie sie in der klinischen Forschung als Goldstandard angesehen werden, wurden hier also nicht erfüllt. Das reale Design unserer Studie und das heterogene Patientenkollektiv ermöglichen jedoch Erkenntnisse, die die Informationen aus randomisierten Studien ergänzen können. Ein großer Teil der eingeschlossenen Patienten zeigte entsprechend des

Vorkommens im klinischen Alltag beim Indexereignis ein ACS. Die BVS-Implantation in diesem Setting entspricht der gängigen klinischen Praxis, birgt jedoch das Risiko einer falschen Größenbestimmung. Eine Übertragung der Daten auf andere Patientenkohorten muss in weiteren Studien überprüft werden.

Die Entscheidung über das alleinige Einschlusskriterium, die BVS-Implantation, wurde vom behandelnden Kardiologen getroffen. Hier können Verzerrungen der Indikationsstellung und verschiedenen Implantationsstrategien durch unterschiedliche Kardiologen nicht ausgeschlossen werden. Diese wurden jedoch durch das BVS-spezifische Implantationsprotokoll zumindest ab 01.01.2014 minimiert. Eine Variation der Gruppengröße wäre nur durch die Ausweitung des Beobachtungszeitraums möglich gewesen.

Auch innerhalb der Analyse ergeben sich Limitationen, wie beispielsweise die Abbrecherquote von 7%, welche wir in unserem Follow-up verzeichnen mussten. Außerdem wurden die späten und sehr späten ScT gepoolt, um eine gemeinsame Auswertung für späte Ereignisse zu ermöglichen. Eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Mechanismen der späten und sehr späten ScT war somit nicht möglich. Es wurde zudem keine intrakoronare Bildgebung zur Bestätigung des optimalen Implantationsergebnisses durchgeführt, die möglicherweise die Inzidenz der Ereignisse verändert hätte und weitere Erkenntnisse ermöglicht hätte.

Die ScT ist generell ein sehr komplexes Phänomen, bei dem sowohl die Patientencharakteristika als auch Gefäß- und Scaffoldarchitektur und der Resorptionszeitpunkt eine Rolle spielen. Ein größeres Patientenkollektiv, bei dem dann auch einzelne Kohorten wie unterschiedliche Gefäßgrößen in höherer Zahl vertreten sind, kann wahrscheinlich die Identifizierung anderer klinischer oder prozedurabhängiger Parameter und Mechanismen ermöglichen. Die vorliegenden Daten sollen also generell hypothesengenerierend betrachtet werden und bedürfen weiterer Untersuchungen in großen randomisierten Studien.

5.8. Klinischer Nutzen der Studie

Kurz nach Abschluss der Datenerhebung für die vorliegende Studie, hatte die U.S. Food and Drug Administration (FDA; Behörde für Lebensmittel und Arzneimittel) im März 2017 eine Warnung bezüglich des Absorb BVS herausgegeben und bezog sich dabei auf die 2-Jahres-Ergebnisse der ABSORB III-Studie. (105) Die negativen Ergebnisse führten dazu, dass der Scaffold fortan in der Praxis nicht mehr eingesetzt und 2017 vom Markt genommen wurde. (51)

Nichtdestotrotz sind weitere Studien zum Absorb BVS und Nachverfolgungen der Patienten von großem Interesse, da die Erkenntnisse für die Entwicklung weiterer Scaffold-Generationen von Nutzen sein können. Unsere Ergebnisse verdeutlichen, wie wichtig die genaue Auswahl des Gefäßes, eine strenge Scaffold-Dimensionierung und die optimale Implantationstechnik für die Verwendung des BVS ist. Diese Informationen lassen sich vermutlich auch auf zukünftige Scaffold-Generationen übertragen.

Auch wenn die ersten Erfahrungen die anfängliche Begeisterung über die bioresorbierbaren Scaffolds etwas trüben, so bleibt die Idee, durch das Fehlen eines permanenten Metallgerüsts in den Koronarien das anhaltende Risiko für sehr späte Ereignisse zu vermeiden, weiterhin vielversprechend. Das Langzeit-Follow-up der ABSORB III-Studie über einen Zeitraum von fünf Jahren zeigt, dass sich das erhöhte Risiko für kardiale Ereignisse nach drei Jahren (passend zum Ende der Resorptionszeit) zu stabilisieren scheint. (106) Die Ereignisraten in den ersten drei Jahren müssen jedoch noch reduziert werden und mindestens mit denen der metallischen Stents mithalten können, bis man über einen routinierten Einsatz der Scaffolds im klinischen Alltag sprechen kann. Bereits beim DES zeigte sich jedoch, dass durch die Entwicklung neuer Generationen anfängliche Probleme erfolgreich gelöst werden konnten, was viele Kardiologen sich nun auch von neuen Scaffold-Generationen erhoffen. (11, 51) Die aktuellen Geräteentwicklungen zielen besonders auf andere Materialien und dünnere Stents ab und verschiedene Hersteller haben bereits neue Scaffolds, wie beispielsweise den Magmaris, DESolve oder Fantom entwickelt. (107, 108) Die Daten aus den klinischen Studien werden zeigen, ob die vaskuläre reparative Therapie, welche mit dem BVS Realität geworden ist (11), in Zukunft zur Routine in der interventionellen Kardiologie wird.

6. Zusammenfassung

Die koronare Herzkrankheit ist laut WHO die häufigste Todesursache weltweit (Stand 2016) und gehört somit zu den größten Volkskrankheiten. (109) Die Behandlung ist deshalb Gegenstand zahlreicher Studien und die interventionelle Koronartherapie gehört ohne Zweifel zu den großen Erfolgen der Kardiologie. (110) Seit der ersten perkutanen transluminalen Koronarangioplastie im Jahre 1977 bis heute hat sich viel getan und die bioresorbierbaren Scaffolds stellen die neuste revolutionäre Entwicklung der interventionellen Kardiologie dar. Diese Scaffolds wurden entwickelt, um Probleme der DES zu überwinden, welche durch das permanent vorhandene Metallgerüst entstehen. (9) Der bekannteste und am besten untersuchte Scaffold ist der Absorb BVS, welcher auch in der vorliegenden Studie verwendet wurde. (100) Erste Veröffentlichungen bis etwa ein Jahr nach BVS-Implantation zeigten vielversprechende Ergebnisse. (52) Mit der Zeit wurden jedoch Sicherheitsbedenken aufgrund hoher Ereignisraten laut und vermehrt auftretende Scaffold-Thrombosen wurden zum zentralen Problem des Absorb BVS. (14, 15) Vor allem die Rate an späten und sehr späten ScT stellte sich als auffällig hoch heraus. (53, 78)

Das Ziel dieser Arbeit war die Beschreibung der Unterschiede zwischen frühen und späten bzw. sehr späten ScT. In unserer retrospektiven unizentrischen Studie mit 657 Patienten konnten wir eine ScT-Inzidenz von 4,7% nach 3 Jahren präsentieren. Von den 28 ScT waren 14 frühe und weitere 14 späte bzw. sehr späte Ereignisse. Fast alle ScT waren mit einer negativen Klinik behaftet und stellten sich überwiegend als STEMI oder NSTEMI dar. Die QCA-Analyse ermöglichte es uns, die in der Literatur beschriebene Relevanz der Gefäß- und BVS-Größe zu verdeutlichen. Hier konnten wir zeigen, dass frühe ScT mit einer kleinen Gefäßgröße (RVD <2,5 mm) und einer BVS-Unterexpansion assoziiert sind, späte und sehr späte ScT jedoch mit einer großen Gefäßgröße (RVD >3,5 mm) und unterdimensionierten Scaffolds. Als weiteres wichtiges Studienergebnis konnten wir darlegen, dass nicht nur frühe ScT, wie es bereits von anderen Autoren beschrieben wurde (16, 17), sondern auch späte und sehr späte ScT durch die Verwendung einer optimalen Implantationstechnik signifikant beeinflussbar sind.

Auch wenn der hier verwendete Scaffold (Absorb BVS 1.1) mittlerweile nicht mehr implantiert wird, so können die präsentierten Ergebnisse doch zur Weiterentwicklung zukünftiger Scaffolds beitragen. Sie verdeutlichen, dass die zum Zeitpunkt der Implantation angewandte Technik und besonders eine sorgfältige Auswahl von Gefäßgröße und BVS-Größe einen Einfluss auf die Komplikationsraten haben. Ob dieser Einfluss auch für neue Scaffold-Typen gilt und ob diese die Ereignisraten verringern können, muss durch weitere Studien überprüft werden. Erst dann wird sich zeigen, ob Scaffolds in Zukunft den DES als Goldstandard in der interventionellen Koronartherapie ablösen können.

Literaturverzeichnis

1. Silverman ME. William Heberden and Some Account of a Disorder of the Breast. *Clinical cardiology*. 1987;10(3):211-3.
2. Bundesärztekammer, Bundesvereinigung K, Fachgesellschaften AdWM. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung. 2019.
3. Destatis. Todesursache nach Krankheitsarten 2018: Statistisches Bundesamt 2020 [Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/_Grafik/_Statisch/todesursache-krankheitsarten.html?view=main][Print].
4. Destatis. Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Statistisches Bundesamt; 2020 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-insgesamt.html>].
5. Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, et al. [Diagnostic heart catheterization]. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2008;97(8):475-512.
6. Herold G. *Innere Medizin*. Köln, Germany 2020.
7. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal*. 2012;33(13):1635-701.
8. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control [press release]. France 2011.
9. Iqbal J, Gunn J, Serruys PW. Coronary stents: historical development, current status and future directions. *British medical bulletin*. 2013;106:193-211.
10. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. From metallic cages to transient bioresorbable scaffolds: change in paradigm of coronary revascularization in the upcoming decade? *European heart journal*. 2012;33(1):16-25b.
11. Sotomi Y, Onuma Y, Collet C, Tenekcioglu E, Virmani R, Kleiman NS, et al. Bioresorbable Scaffold: The Emerging Reality and Future Directions. *Circulation research*. 2017;120(8):1341-52.
12. Gonzalo N, Macaya C. Absorbable stent: focus on clinical applications and benefits. *Vascular health and risk management*. 2012;8:125-32.
13. Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation*. 2011;123(7):779-97.
14. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrie D, Piek JJ, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10059):2479-91.
15. 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.
16. Puricel S, Cuculi F, Weissner M, Schmermund A, Jamshidi P, Nyffenegger T, et al. Bioresorbable Coronary Scaffold Thrombosis: Multicenter Comprehensive Analysis of Clinical Presentation, Mechanisms, and Predictors. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(8):921-31.
 17. Tanaka A, Latib A, Kawamoto H, Jabbour RJ, Sato K, Miyazaki T, et al. Clinical outcomes of a real-world cohort following bioresorbable vascular scaffold implantation utilising an optimised implantation strategy. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2017;12(14):1730-7.
 18. Lapp H. *Das Herzkatheterbuch*. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag KG; 2019.
 19. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2012;1(1):60-74.
 20. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317-25.
 21. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(10):16812-23.
 22. Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R. *Duale Reihe Biochemie*. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag KG; 2006.
 23. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. *Innere Organe - Prometheus LernAtlas der Anatomie*. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag KG; 2012.
 24. Erbel R, Engel HJ, Kübler W, Meinertz T, Neuhaus KL, Sauer G, et al. *Richtlinien der interventionellen Koronartherapie*. 1997.
 25. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2013;34(38):2949-3003.
 26. Braun MM, Stevens WA, Barstow CH. Stable Coronary Artery Disease: Treatment. *American family physician*. 2018;97(6):376-84.
 27. May SA, Wilson JM. The comparative efficacy of percutaneous and surgical coronary revascularization in 2009: a review. *Texas Heart Institute journal*. 2009;36(5):375-86.
 28. Sipahi I, Akay MH, Dagdelen S, Blitz A, Alhan C. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention and long-term mortality and morbidity in multivessel disease: meta-analysis of randomized clinical trials of the arterial grafting and stenting era. *JAMA internal medicine*. 2014;174(2):223-30.
 29. Bakaeen FG, Blackstone EH, Pettersson GB, Gillinov AM, Svensson LG. The father of coronary artery bypass grafting: René Favaloro and the 50th anniversary of coronary artery bypass grafting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;155(6):2324-8.
 30. Müller M. *Chirurgie für Studium und Praxis*. Breisach, Germany: Medizinische Verlags- und Informationsdienste; 2012/2013.
 31. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet (London, England)*. 1978;1(8058):263.

32. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *The New England journal of medicine*. 1979;301(2):61-8.
33. Ormiston JA, Stewart FM, Roche AH, Webber BJ, Whitlock RM, Webster MW. Late regression of the dilated site after coronary angioplasty: a 5-year quantitative angiographic study. *Circulation*. 1997;96(2):468-74.
34. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *The New England journal of medicine*. 1987;316(12):701-6.
35. Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, Macander PJ, Dean LS, Baxley WA, et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1992;85(3):916-27.
36. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *The New England journal of medicine*. 1994;331(8):489-95.
37. Kukreja N, Onuma Y, Daemen J, Serruys PW. The future of drug-eluting stents. *Pharmacological research*. 2008;57(3):171-80.
38. Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary-artery stents. *The New England journal of medicine*. 2006;354(5):483-95.
39. DGK. ESC Pocket Guidelines. Duale antithrombozytäre Therapie (DAPT) bei Koronarer Herzkrankheit, Version 2017. Grünwald, Germany; 2018.
40. Neumann FJ, Byrne RA, Gawaz M, Hoffmeister HM, Schäfer A, Trenk D, et al. Kommentar zu der Leitlinienaktualisierung (2017) der ESC zur dualen antithrombozytären Therapie (DAPT) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.; 2018.
41. Ong AT, Serruys PW. Technology Insight: an overview of research in drug-eluting stents. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine*. 2005;2(12):647-58.
42. Voigtländer T, Eggebrecht H, Schmermund A. Wenn sich Stents – gewollt – langsam auflösen. Cardioangiologisches Centrum Bethanien – CCB, Frankfurt am Main; 2014.
43. 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.
44. Diletti R, Serruys PW, Farooq V, Sudhir K, Dorange C, Miquel-Hebert K, et al. ABSORB II randomized controlled trial: a clinical evaluation to compare the safety, efficacy, and performance of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system against the XIENCE everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of subjects with ischemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions: rationale and study design. *American heart journal*. 2012;164(5):654-63.
45. Varcoe RL, Schouten O, Thomas SD, Lennox AF. Experience With the Absorb Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold in Arteries Below the Knee: 12-Month Clinical and Imaging Outcomes. *JACC Cardiovascular interventions*. 2016;9(16):1721-8.
46. Kang J, Han JK, Yang HM, Park KW, Kang HJ, Koo BK, et al. Bioresorbable Vascular Scaffolds- Are We Facing a Time of Crisis or One of Breakthrough? *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2017;81(8):1065-74.

47. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10018):537-44.
48. Rzeszutko L, Depukat R, Dudek D. Biodegradable vascular scaffold ABSORB BVS™ - scientific evidence and methods of implantation. *Postepy w kardiologii interwencyjnej = Advances in interventional cardiology*. 2013;9(1):22-30.
49. Woudstra P, Grundeken MJ, Kraak RP, Hassell ME, Arkenbout EK, Baan J, Jr., et al. Amsterdam Investigator-initiated Absorb strategy all-comers trial (AIDA trial): a clinical evaluation comparing the efficacy and performance of ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold strategy vs the XIENCE family (XIENCE PRIME or XIENCE Xpedition) everolimus-eluting coronary stent strategy in the treatment of coronary lesions in consecutive all-comers: rationale and study design. *American heart journal*. 2014;167(2):133-40.
50. 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.
51. Montone RA, Brown AJ, Niccoli G. Bioresorbable vascular scaffolds: between promises and reality. *Oncotarget*. 2017;8(41):69202-3.
52. 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.
53. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, AJ IJ, et al. Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. *The New England journal of medicine*. 2017;376(24):2319-28.
54. Park KW, Hwang SJ, Kwon DA, Oh BH, Park YB, Chae IH, et al. Characteristics and predictors of drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter 'Korea Stent Thrombosis (KoST)' registry. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2011;75(7):1626-32.
55. 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.
56. Holmes DR, Jr., Kereiakes DJ, Garg S, Serruys PW, Dehmer GJ, Ellis SG, et al. Stent thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(17):1357-65.
57. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama*. 2005;293(17):2126-30.
58. 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.
59. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2007;115(8):1051-8.

60. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(1):193-202.
61. Généreux P, Rutledge DR, Palmerini T, Caixeta A, Kedhi E, Hermiller JB, et al. Stent Thrombosis and Dual Antiplatelet Therapy Interruption With Everolimus-Eluting Stents: Insights From the Xience V Coronary Stent System Trials. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2015;8(5).
62. Otsuki S, Sabaté M. Drug-eluting stents and acute myocardial infarction: A lethal combination or friends? *World journal of cardiology*. 2014;6(9):929-38.
63. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Yang YM, Moussa I, Weisz G, et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(7):995-8.
64. Guagliumi G, Sirbu V, Musumeci G, Gerber R, Biondi-Zoccai G, Ikejima H, et al. Examination of the in vivo mechanisms of late drug-eluting stent thrombosis: findings from optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging. *JACC Cardiovascular interventions*. 2012;5(1):12-20.
65. Nakazawa G. Stent thrombosis of drug eluting stent: pathological perspective. *Journal of cardiology*. 2011;58(2):84-91.
66. Lemesle G, Delhayé C, Bonello L, de Labriolle A, Waksman R, Pichard A. Stent thrombosis in 2008: definition, predictors, prognosis and treatment. *Archives of cardiovascular diseases*. 2008;101(11-12):769-77.
67. Armstrong EJ, Feldman DN, Wang TY, Kaltenbach LA, Yeo KK, Wong SC, et al. Clinical presentation, management, and outcomes of angiographically documented early, late, and very late stent thrombosis. *JACC Cardiovascular interventions*. 2012;5(2):131-40.
68. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal*. 2019;40(2):87-165.
69. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*. 2001;103(15):1967-71.
70. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schönberger JP, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *The New England journal of medicine*. 2001;344(15):1117-24.
71. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, van Mieghem C, Goedhart D, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9710):201-9.
72. Ishibashi Y, Onuma Y, Muramatsu T, Nakatani S, Iqbal J, Garcia-Garcia HM, et al. Lessons learned from acute and late scaffold failures in the ABSORB EXTEND trial. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2014;10(4):449-57.
73. Polimeni A, Anadol R, Münzel T, Indolfi C, De Rosa S, Gori T. Long-term outcome of bioresorbable vascular scaffolds for the treatment of coronary artery disease: a meta-analysis of RCTs. *BMC cardiovascular disorders*. 2017;17(1):147.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Gori T, Schulz E, Munzel T. Immediate, acute, and subacute thrombosis due to incomplete expansion of bioresorbable scaffolds. *JACC Cardiovascular interventions*. 2014;7(10):1194-5.
78. Toyota T, Morimoto T, Shiomi H, Yoshikawa Y, Yaku H, Yamashita Y, et al. Very Late Scaffold Thrombosis of Bioresorbable Vascular Scaffold: Systematic Review and a Meta-Analysis. *JACC Cardiovascular interventions*. 2017;10(1):27-37.
79. 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.
80. Garcia-Garcia HM, Serruys PW, Campos CM, Muramatsu T, Nakatani S, Zhang YJ, et al. Assessing bioresorbable coronary devices: methods and parameters. *JACC Cardiovascular imaging*. 2014;7(11):1130-48.
81. Raber L, Brugaletta S, Yamaji K, O'Sullivan CJ, Otsuki S, Koppa T, et al. Very Late Scaffold Thrombosis: Intracoronary Imaging and Histopathological and Spectroscopic Findings. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(17):1901-14.
82. Collet C, Asano T, Miyazaki Y, Tenekecioglu E, Katagiri Y, Sotomi Y, et al. Late thrombotic events after bioresorbable scaffold implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *European heart journal*. 2017;38(33):2559-66.
83. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;121(6):750-8.
84. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *Jama*. 2003;290(1):86-97.
85. 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.
86. Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, Nakamura S, Yamane M, Muramatsu T, et al. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *European heart journal*. 2015;36(47):3332-42.

87. Anadol R, Lorenz L, Weissner M, Ullrich H, Polimeni A, Münzel 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.
88. Chevalier B, Onuma Y, van Boven AJ, Piek JJ, Sabaté M, Helqvist S, et al. Randomised comparison of a bioresorbable everolimus-eluting scaffold with a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions: the 2-year clinical outcomes of the ABSORB II trial. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2016;12(9):1102-7.
89. Onuma Y, Sotomi Y, Shiomi H, Ozaki Y, Namiki A, Yasuda S, et al. Two-year clinical, angiographic, and serial optical coherence tomographic follow-up after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold and an everolimus-eluting metallic stent: insights from the randomised ABSORB Japan trial. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2016;12(9):1090-101.
90. 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.
91. Xu B, Yang Y, Han Y, Huo Y, Wang L, Qi X, et al. Comparison of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds and metallic stents: three-year clinical outcomes from the ABSORB China randomised trial. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2018;14(5):e554-e61.
92. Wöhrle 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.
93. Cayla G, Koning R, Fajadet J, Sainsous J, Carrié D, Elhadad S, et al. Percutaneous coronary interventions with the Absorb Bioresorbable vascular scaffold in real life: 1-year results from the FRANCE ABSORB registry. *Archives of cardiovascular diseases*. 2019;112(2):113-23.
94. Ellis SG, Steffenino G, Kereiakes DJ, Stone GW, van Geuns RJ, Abizaid A, et al. Clinical, Angiographic, and Procedural Correlates of Acute, Subacute, and Late Absorb Scaffold Thrombosis. *JACC Cardiovascular interventions*. 2017;10(18):1809-15.
95. Kraak RP, Kajita AH, Garcia-Garcia HM, Henriques JPS, Piek JJ, Arkenbout EK, et al. Scaffold thrombosis following implantation of the ABSORB BVS in routine clinical practice: Insight into possible mechanisms from optical coherence tomography. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2018;92(2):E106-e14.
96. Sotomi Y, Suwannasom P, Serruys PW, Onuma Y. Possible mechanical causes of scaffold thrombosis: insights from case reports with intracoronary imaging. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2017;12(14):1747-56.

97. Cook S, Eshtehardi P, Kalesan B, Räber L, Wenaweser P, Togni M, et al. Impact of incomplete stent apposition on long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation. *European heart journal*. 2012;33(11):1334-43.
98. Yamaji K, Ueki Y, Souteyrand G, Daemen J, Wiebe J, Nef H, et al. Mechanisms of Very Late Bioresorbable Scaffold Thrombosis: The INVEST Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(19):2330-44.
99. Ellis SG, Gori T, Serruys PW, Nef H, Steffenino G, Brugaletta S, et al. Clinical, Angiographic, and Procedural Correlates of Very Late Absorb Scaffold Thrombosis: Multistudy Registry Results. *JACC Cardiovascular interventions*. 2018;11(7):638-44.
100. Tijssen RYG, Kerkmeijer LSM, Takahashi K, Kogame N, Katagiri Y, Kraak RP, et al. The influence of implantation techniques on lesion oriented-outcomes in Absorb BVS and Xience EES lesions treated in routine clinical practice at complete three year follow-up: AIDA trial QCA substudy. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2020;36(4):565-75.
101. Ortega-Paz L, Capodanno D, Gori T, Nef H, Latib A, Caramanno G, et al. Predilation, sizing and post-dilation scoring in patients undergoing everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation for prediction of cardiac adverse events: development and internal validation of the PSP score. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2017;12(17):2110-7.
102. Felix CM, Vlachojannis GJ, AJJ IJ, Fam JM, Smits PC, Lansink WJ, et al. Potentially increased incidence of scaffold thrombosis in patients treated with Absorb BVS who terminated DAPT before 18 months. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2017;13(2):e177-e84.
103. Stone GW. Very late scaffold thrombosis: is prolonged DAPT the answer? *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2017;13(2):e139-e41.
104. Karanasos A, van Geuns RJ, Zijlstra F, Regar E. Very late bioresorbable scaffold thrombosis after discontinuation of dual antiplatelet therapy. *European heart journal*. 2014;35(27):1781.
105. Maisel W. FDA Investigating Increased Rate of Major Adverse Cardiac Events Observed in Patients Receiving Abbott Vascular's Absorb GT1 Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) - Letter to Health Care Providers 2017 [Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/fda-investigating-increased-rate-major-adverse-cardiac-events-observed-patients-receiving-abbott>.
106. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al. Clinical Outcomes Before and After Complete Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold Resorption: Five-Year Follow-Up From the ABSORB III Trial. *Circulation*. 2019;140(23):1895-903.
107. Forrestal B, Case BC, Yerasi C, Musallam A, Chezar-Azerrad C, Waksman R. Bioresorbable Scaffolds: Current Technology and Future Perspectives. *Rambam Maimonides medical journal*. 2020;11(2).
108. Omar WA, Kumbhani DJ. The Current Literature on Bioabsorbable Stents: a Review. *Current atherosclerosis reports*. 2019;21(12):54.
109. WHO. The top 10 causes of death: World Health Organization; 2018 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

110. Niethammer M, Nef H. Bioresorbierbare Scaffolds: Rationale, aktueller Entwicklungsstand und Herausforderungen bei der Behandlung der koronaren Herzerkrankung. Aktuelle Kardiologie. 2015.

Anhang

Tabelle 10: Patienten-, Läsions- und Prozedurcharakteristika der Patienten mit ScT sowie der Vergleichsgruppe (Patienten ohne ScT)

	Patienten ohne ScT (n=629)	Patienten mit früher ScT (n=14)	p-Wert	Patienten mit später / sehr später ScT (n=14)	p-Wert
Patientencharakteristika und Klinik					
Alter [Jahre]	63 ± 12	64 ± 11	0,836	62 ± 9	0,683
Männliches Geschlecht	497 (79,0)	9 (64,3)	0,191	13 (92,9)	0,321
Bluthochdruck	456 (72,5)	10 (71,4)	1,00	12 (85,7)	0,371
Diabetes Mellitus	134 (21,3)	3 (21,4)	1,00	1 (7,1)	0,321
Nikotinabusus	261 (41,5)	5 (35,7)	0,787	7 (50,0)	0,589
Positive Familien- anamnese bzgl. KHK	134 (21,3)	2 (14,3)	0,745	2 (14,3)	0,748
Hyperlipidämie	256 (40,7)	6 (42,9)	1,00	6 (42,9)	1,00
Vorangegangener CABG	13 (2,1)	0	1,00	1 (7,1)	0,268
Vorangegangene PCI	172 (27,3)	2 (14,3)	0,372	7 (50,0)	0,073
Vorangegangener Schlaganfall / TIA	27 (4,3)	0	1,00	0	1,00
eGFR [ml / min / 1,73m²]	82 ± 22	85 ± 19	0,657	86 ± 22	0,557
LVEF [%]	52 ± 8	52 ± 8	0,773	50 ± 9	0,396
Stabile Angina Pectoris	212 (33,7)	6 (42,9)	0,569	4 (28,6)	0,783
Instabile Angina Pectoris	75 (11,9)	3 (21,4)	0,235	0	0,390
NSTEMI	182 (28,9)	4 (28,6)	1,00	5 (35,7)	0,494
STEMI	160 (25,4)	1 (7,1)	0,208	5 (35,7)	0,366
Läsionscharakteristika					
LM behandelt mit BVS	0	0	-	0	-
LAD behandelt mit BVS	291 (46,3)	7 (50,0)	0,794	3 (21,4)	0,101
LCX behandelt mit BVS	157 (25,0)	2 (14,3)	0,535	2 (14,3)	0,535
RCA behandelt mit BVS	181 (28,8)	5 (35,7)	0,560	9 (64,3)	0,007
Ostiale Läsion	47 (7,5)	2 (14,3)	0,290	4 (28,6)	0,019
Typ-B2- oder -C-Läsion	272 (43,2)	10 (71,4)	0,054	6 (42,9)	1,00
CTO	15 (2,4)	0	1,00	2 (14,3)	0,0497
Bifurkation	77 (12,2)	2 (14,3)	0,686	3 (21,4)	0,400

Prozedurcharakteristika					
Anzahl der mit BVS behandelten Gefäße pro Patient	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,3	0,467	1,4 ± 0,6	0,024
Anzahl BVS pro Patient	1,4 ± 0,8	1,3 ± 0,6	0,624	2,1 ± 1,3	0,001
Hybrid (BVS + DES)	314 (49,9)	6 (42,9)	0,788	10 (71,4)	0,175
Prädilatation	626 (99,5)	13 (92,9)	0,084	14 (100,0)	1,00
Durchmesser Prädilatationsballon [mm]	2,80 ± 0,37	2,71 ± 0,32	0,400	2,82 ± 0,25	0,813
Min. Stentdurchmesser pro Patient [mm]	2,97 ± 0,37	2,89 ± 0,35	0,428	3,04 ± 0,5	0,537
Implantierte Gesamtlänge BVS pro Patient [mm]	27,14 ± 18,5	27,71 ± 14,2	0,908	45,6 ± 31,3	<0,001
Max. Implantationsdruck pro Läsion [atm]	13,7 ± 2,0	13,8 ± 1,7	0,942	14,1 ± 0,9	0,466
Optimale Implantationstechnik	308 (49,0)	2 (14,3)	0,013	1 (7,1)	0,002
Postdilatation	297 (47,2)	5 (35,7)	0,431	4 (28,6)	0,187
Durchmesser Postdilatationsballon [mm]	3,21 ± 0,40	3,20 ± 0,57	0,863	3,25 ± 0,29	0,91
Druck Postdilatationsballon [atm]	15,1 ± 3,6	14,4 ± 3,3	0,659	14,7 ± 1,15	0,828
Überlappung	67 (10,7)	4 (28,6)	0,058	3 (21,4)	0,188
Clopidogrel	194 (30,8)	5 (35,7)	0,771	2 (14,3)	0,247
Prasugrel	309 (49,1)	7 (50,0)	1,00	8 (57,1)	0,414
Ticagrelor	126 (20,0)	2 (14,3)	1,00	4 (28,6)	0,498

Angaben in Mittelwert ± SD oder n (%)

Klinische Präsentation bei ScT

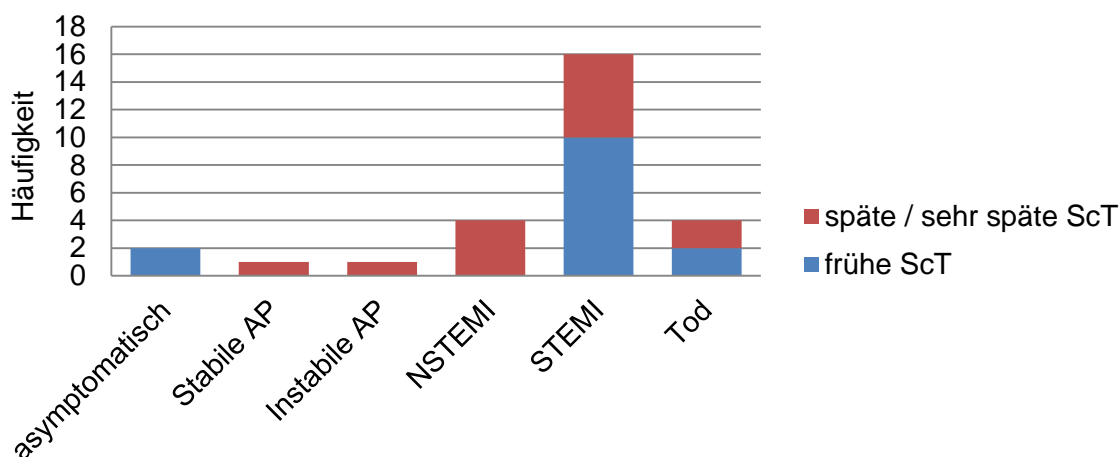


Abbildung 13: Klinische Präsentation bei Auftreten der ScT

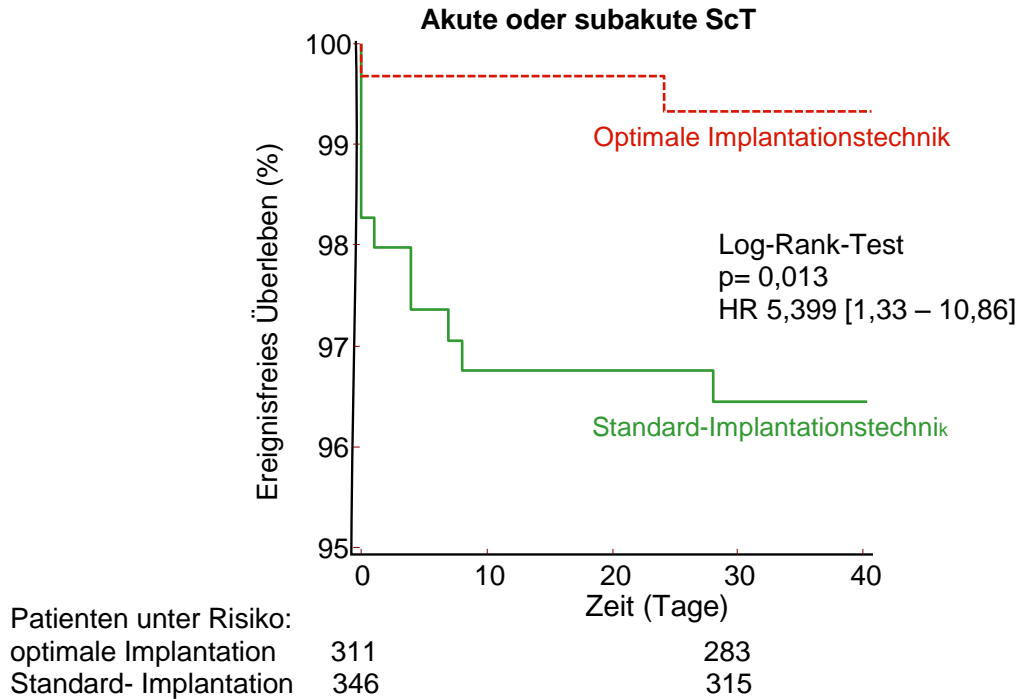


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve frühe ScT nach Implantationstechnik

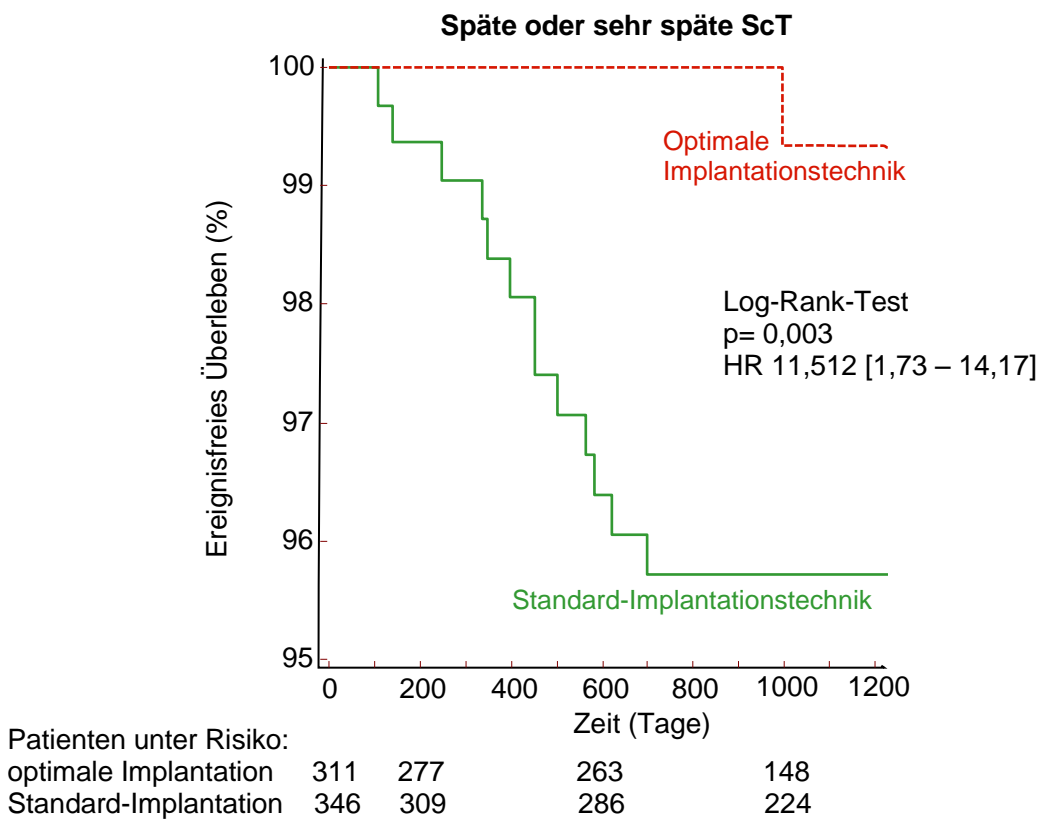


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve späte / sehr späte ScT nach Implantationstechnik

Tabelle 11: COX-Regressionsanalyse für frühe ScT

	p-Wert	HR [95% KI]
Alter [Jahre]	0,8498	1,0043 [0,9612 - 1,0493]
Männliches Geschlecht	0,1839	0,4766 [0,1606 - 1,4141]
Bluthochdruck	0,9174	0,9405 [0,2967 - 2,9811]
Diabetes	0,9629	1,0308 [0,2894 - 3,6708]
Nikotinabusus	0,6766	0,7924 [0,2670 - 2,3514]
Pos. Familienanamnese bzgl. KHK	0,5280	0,6176 [0,1393 - 2,7385]
Hyperlipidämie	0,8629	1,0978 [0,3829 - 3,1468]
Vorangegangene Revaskularisierung	0,2392	0,4070 [0,0918 - 1,8047]
- Vorangegangener CABG	0,9672	0,0000 [0,000 - 2,59E+222]
- Vorangegangene PCI	0,2644	0,4263 [0,0961 - 1,8906]
Vorangegangener Schlaganfall / TIA	0,9554	0,000 [0,0000 - 6,04E+162]
eGFR [ml / min / 1,73m ²]	0,6687	1,0053 [0,9815 - 1,0296]
LVEF [%]	0,7920	0,9913 [0,9294 - 1,0573]
Stabile Angina Pectoris	0,4965	1,4438 [0,5036 - 4,1391]
ACS	0,4965	0,6926 [0,2416 - 1,9855]
- Instabile Angina Pectoris	0,2801	2,0209 [0,5675 - 7,1969]
- NSTEMI	0,9985	0,9989 [0,3151 - 3,1664]
- STEMI	0,1528	0,2268 [0,0300 - 1,7158]
Behandeltes Gefäß	0,9252	1,0296 [0,5615 - 1,8880]
- LAD behandelt mit BVS	0,7675	1,1712 [0,4130 - 3,3214]
- LCX behandelt mit BVS	0,3839	0,5142 [0,1160 - 2,2802]
- RCA behandelt mit BVS	0,5997	1,3401 [0,4516 - 3,9765]
Typ-B2- oder -C-Läsion	0,1446	1,4487 [0,8827 - 2,3777]
CTO	0,9650	0,0000 [0,000 - 15,4E+207]
Anzahl der mit BVS behandelten Gefäße pro Patient	0,4495	0,4886 [0,0771 - 3,0977]
Anzahl BVS pro Patient	0,6000	0,8112 [0,3726 - 1,7662]
Hybrid (BVS + DES)	0,5837	0,7438 [0,2595 - 2,1323]
Durchmesser Prädilationsballon [mm]	0,3829	0,5623 [0,1553 - 2,0357]
Min. Stentdurchmesser pro Patient [mm]	0,4314	0,5632 [0,1357 - 2,3372]
Implantierte Gesamtlänge BVS pro Patient [mm]	0,9574	1,0007 [0,9740 - 1,0282]
Max. Implantationsdruck pro Läsion [atm]	0,5709	0,9346 [0,7407 - 1,1794]
Durchmesser Postdilationsballon [mm]	0,9515	0,9344 [0,1060 - 8,2401]
Druck Postdilationsballon [atm]	0,6337	0,9397 [0,7285 - 1,2121]
DAPT	0,5727	0,8045 [0,3792 - 1,7067]
- Clopidogrel	0,6935	1,2458 [0,4198 - 3,6969]
- Prasugrel	0,9459	1,0370 [0,3657 - 2,9406]
- Ticagrelor	0,5917	0,6639 [0,1497 - 2,9438]
Optimale Implantationstechnik	0,0273	0,1852 [0,0418 - 0,8212]
- Prädilataion		
- Postdilatation	0,4441	0,6526 [0,2199 - 1,9365]
- Bifurkation	0,8478	1,1578 [0,2611 - 5,1341]
- Ostiale Läsion	0,3985	1,9057 [0,4298 - 8,4502]
- Überlappung	0,0449	3,2772 [1,0337 - 10,3897]
- Reststenose	0,0019	1,0589 [1,0216 - 1,0976]
- Referenzgefäßdurchmesser	0,0020	0,1395 [0,0402 - 0,4849]
Implantationstechnik ohne QCA-Parameter	0,2809	0,4358 [0,0990 - 1,9460]

Tabelle 12: COX-Regressionsanalyse für späte / sehr späte ScT

	p-Wert	HR [95% KI]
Alter [Jahre]	0,6787	0,9908 [0,9489 - 1,0347]
Männliches Geschlecht	0,2298	3,4776 [0,4596 - 26,3113]
Bluthochdruck	0,3069	2,1822 [0,4921 - 9,6766]
Diabetes	0,2302	0,2879 [0,0380 - 2,1782]
Nikotinabusus	0,4577	1,4873 [0,5244 - 4,2178]
Pos. Familienanamnese bzgl. KHK	0,4773	0,5811 [0,1310 - 2,5769]
Hyperlipidämie	0,8262	1,1259 [0,3927 - 3,2281]
Vorangegangene Revaskularisierung	0,1119	2,3390 [0,8248 - 6,6329]
- Vorangegangener CABG	0,2667	3,1670 [0,4186 - 23,9628]
- Vorangegangene PCI	0,0913	2,4661 [0,8696 - 6,9934]
Vorangegangener Schlaganfall / TIA	0,9549	0,0000[0,0000-106E+159]
eGFR [ml / min / 1,73m ²]	0,5571	1,0076 [0,9826 - 10333]
LVEF [%]	0,3973	0,9760 [0,9230 - 1,0321]
Stabile Angina Pectoris	0,6259	0,7495 [0,2364 - 2,3756]
ACS	0,6259	1,3343 [0,4209 - 4,2295]
- Instabile Angina Pectoris	0,9495	0,0000[0,0000-115E+156]
- NSTEMI	0,5088	1,4456 [0,4871 - 4,2898]
- STEMI	0,3593	1,6676 [0,5619 - 4,9488]
Behandeltes Gefäß	0,3261	0,7426 [0,4113 - 1,3409]
- LAD behandelt mit BVS	0,0716	0,3092 [0,0868 - 1,1013]
- LCX behandelt mit BVS	0,3694	0,5038 [0,1136 - 2,2339]
- RCA behandelt mit BVS	0,0238	3,3902 [1,1826 - 9,7192]
Typ-B2- oder -C-Läsion	0,9800	0,9766 [0,3441 - 2,8282]
CTO	0,0127	6,7103 [1,5127 - 29,7670]
Anzahl der mit BVS behandelten Gefäße pro Patient	0,0311	2,2347 [1,0798 - 4,6250]
Anzahl BVS pro Patient	0,0016	1,7761 [1,2453 - 2,5331]
Hybrid (BVS+DES)	0,1294	2,4533 [0,7737 - 7,7789]
Durchmesser Prädilatationsballon [mm]	0,7021	1,3285 [0,3121 - 5,6545]
Min. Stentdurchmesser pro Patient [mm]	0,5040	1,6107 [0,4008 - 6,4726]
Implantierte Gesamtlänge BVS pro Patient [mm]	0,0008	1,0274 [1,0114 - 1,0436]
Max. Implantationsdruck pro Läsion [atm]	0,4798	1,0996 [0,8462 - 1,4289]
Durchmesser Postdilatationsballon [mm]	0,8306	1,2997 [0,1191 - 14,1863]
Druck Postdilatationsballon [atm]	0,8204	0,9640 [0,7039 - 1,3203]
DAPT	0,1891	1,6453 [0,7855 - 3,4460]
- Clopidogrel	0,1924	0,3695 [0,0833 - 1,6386]
- Prasugrel	0,5281	1,4060 [0,4904 - 4,0308]
- Ticagrelor	0,4419	1,5762 [0,4972 - 4,9968]
Optimale Implantationstechnik	0,0185	0,0867 [0,0115 - 0,6561]
- Prädilatation	0,9651	8168,971 [0,000- 17.6E+177]
- Postdilatation	0,2232	0,4857 [0,1529 - 1,5434]
- Bifurkation	0,3507	1,8372 [0,5155 - 6,5473]
- Ostiale Läsion	0,0092	4,6746 [1,4745 - 14,8199]
- Überlappung	0,1798	2,3963 [0,6726 - 8,572]
- Reststenose	0,0016	1,0601 [1,0226 - 1,0990]
- Referenzgefäßdurchmesser	0,0000	9,5522 [3,8969 - 23,4147]
Implantationstechnik ohne QCA-Parameter	0,1434	0,2188 [0,0289 - 1,6581]

Tabelle 13: multiple Regressionsanalyse für späte / sehr späte ScT

	p-Wert	HR [95% KI]
Optimale Implantationstechnik	0,0201	0,0875 [0,0113 - 0,6757]
RCA behandelt mit BVS	0,3267	1,9828 [0,5085 - 7,7323]
LAD behandelt mit BVS	0,3002	0,4227 [0,0836 - 2,1377]
Vorangegangene PCI	0,0549	2,8097 [0,9837 - 8,0255]
Implantierte Gesamtlänge BVS pro Patient [mm]	0,0093	1,0219 [1,0054 - 1,0387]

Tabelle 14: Cox-Regressionsanalyse QCA-Parameter

	p-Wert	HR [95% KI]
Frühe ScT		
MLD präprozedural	0,506	0,679 [0,219 – 2,108]
RVD präprozedural	0,098	0,550 [0,272 – 1,111]
MLD postprozedural	0,000	0,088 [0,030–0,255]
RVD postprozedural	0,002	0,140 [0,040–0,485]
Läsionslänge	0,061	1,048 [0,998 – 1,101]
MLD / RVD postprozedural	0,001	0,003 [0,000 – 0,085]
MLD postprozedural / BVS Nenndurchmesser	<0,0001	0,0004 [0,000–0,015]
BVS Nenndurchmesser / RVD postprozedural	<0,001	107,44 [9,151–1261,325]
Reststenose	0,002	1,059 [1,022 – 1,098]
Skalierte Stenose	<0,0001	1,083 [1,046–1,120]
Max. Footprint	-	-
Späte / sehr späte ScT		
MLD präprozedural	0,152	1,877 [0,796 – 4,426]
RVD präprozedural	0,001	3,292 [1,649 – 6,573]
MLD postprozedural	0,133	2,368 [0,774–7,248]
RVD postprozedural	0,0000	9,552 [3,897–23,415]
Läsionslänge	0,565	1,019 [0,957 – 1,085]
MLD / RVD postprozedural	0,003	0,004 [0,000 – 0,153]
MLD postprozedural / BVS Nenndurchmesser	0,9129	0,7995 [0,015–43,103]
BVS Nenndurchmesser / RVD postprozedural	0,0006	0,0004 [0,000–0,035]
Reststenose	0,002	1,060 [1,023 – 1,099]
Skalierte Stenose	0,8274	0,995 [0,956–1,037]
Max. Footprint	0,874	0,994 [0,927 – 1,066]

Tabelle 15: multiple Regressionsanalyse QCA-Parameter

	p-Wert	HR [95% KI]
Frühe ScT		
RVD postprozedural	0,135	0,370 [0,101–1,355]
Skalierte Stenose	0,001	1,067 [1,027–1,11]
Späte / sehr späte ScT		
RVD postprozedural	0,000	11,245 [4,543–27,834]
Skalierte Stenose	0,198	1,027 [0,986–1,070]

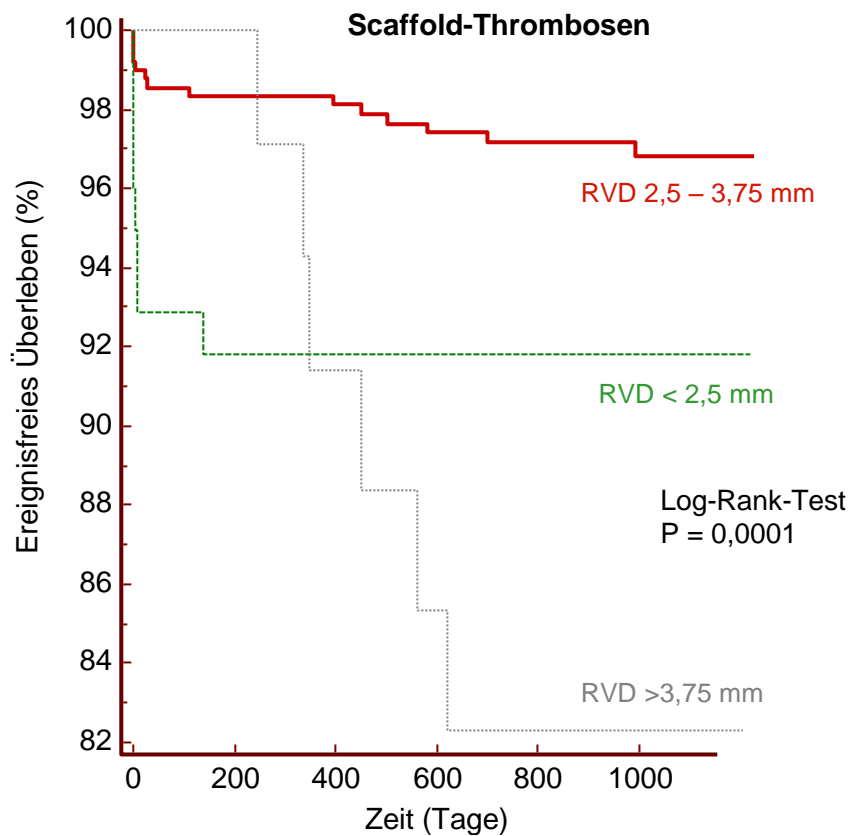


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve ScT nach RVD für den Bereich RVD 2,5 - 3,75 mm

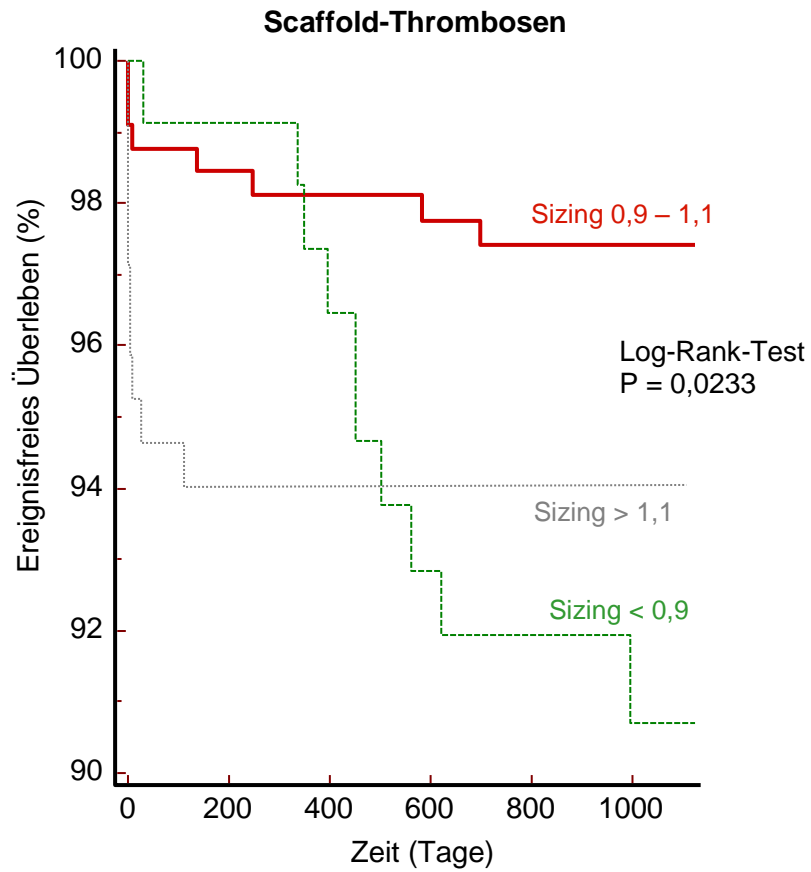


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve ScT nach Sizing für den Bereich 0,9 - 1,1 als "korrektes Sizing"

Danksagung

Ich bedanke mich von ganzem Herzen bei allen, die durch ihre Unterstützung zur Fertigstellung dieser Dissertation beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt dabei meinem Doktorvater für die Bereitstellung meines Promotionsthemas und die Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Ich danke ihm für sein großes wissenschaftliches Engagement sowie für die freundliche Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ein großes Dankeschön möchte ich außerdem dem gesamten Team aussprechen, das an der Datenerfassung und Aufbereitung der Arbeit beteiligt war.

Mein tiefster Dank gilt besonders meiner Familie und meinen Freunden für die bedingungslose Unterstützung und ihren Zuspruch während des Medizinstudiums und der Promotion.

Tabellarischer Lebenslauf