

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

Fünfstufiges-Follow-up, Inzidenzen und Prädiktoren für das Auftreten von
unerwünschten Ereignissen bei Patienten, die mit einem bioresorbierbaren Stent
behandelt wurden

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

Vorgelegt von

Ann-Kristin Krammer
geb. Trieb
aus Kaiserslautern

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

06.12.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 Einführung in die Thematik	1
1.2 Ziel der Dissertation	2
1.3 Vorveröffentlichung	3
2. Literaturdiskussion	4
2.1. Therapie der Koronaren Herzkrankheit	4
2.1.1. Lebensstilveränderungen	5
2.1.2. Medikamentöse Therapie	5
2.1.3. Revaskularisation	7
2.2. Stents	9
2.2.1. Bare-Metal-Stents	9
2.2.2. Drug-Eluting-Stents	10
2.2.3. Bioresorbierbare Scaffolds	11
2.3. Aktueller Stand der Studien	16
2.3.1. Komplikationen, Mechanismen und Prädiktoren für Ereignisse innerhalb eines Jahres	17
2.3.2. Komplikationen, Mechanismen und Prädiktoren für sehr späte Ereignisse.....	20
2.3.3. Komplikationen und unerwünschte Ereignisse nach der Resorption	23
3. Methoden und Materialien	24
3.1. Studiendesign.....	24
3.2. Implantation des Absorb BVS™	24
3.3. Quantitative Koronaranalyse.....	25
3.4. Endpunkte	26
3.5. Statistische Methoden	28
4. Ergebnisse	30
4.1. Klinische Daten der Patienten.....	30
4.2. Charakteristika der Läsionen	31
4.3. Behandlung der Läsion und unmittelbare Resultate der Angiographie	32
4.4. Follow-Up	33
4.5. Prädiktoren für Zielläsionsversagen	36
4.6. Die optimale Implantationstechnik als Prädiktor für Ereignisse	39
5. Diskussion	41
5.1. Aktuelle Daten zum Outcome nach der Resorption des Absorb BVS™	42
5.2. Target lesion failure in Stent-Studien.....	45
5.3. Prädiktoren für Ereignisse nach Resorption eines BRS.....	47
5.4. Marktrücknahme.....	48
5.5. Entwicklung von weiteren bioresorbierbaren Stents	49
5.6. Limitationen	51

6. Zusammenfassung	53
7. Literaturverzeichnis	55
8. Danksagung.....	68
9. Curriculum Vitae.....	69

Abkürzungsverzeichnis

°	Grad
<	Kleiner
=	Ist gleich
>	Größer
ACC	American College of Cardiology
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
ATM	Physikalische Atmosphäre
BMI	Body Mass Index
BMS	Bare-Metal-Stent
BRS	Bioresorbierbarer Scaffold
BVS	Bioresorbable vascular scaffold (Absorb BVS™)
CABG	Coronary artery bypass grafting
CTO	Chronic total occlusion
DES	Drug-Eluting-Stent
DREAMS	Drug-eluting absorbable metal scaffold
EES	Everolimus-Eluting-Stent
EGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
FD	Führungsdraht
GHOST-EU	Gauging coronary Healing with bioresorbable Scaffolding platforms in Europe
HDL	High Density Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
IQR	Interquartile range
ISR	In-Stent-Restenose
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LDL	Low Density Lipoprotein
LEADERS	Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Major adverse clinical events
MGBRS	Auf Magnesium basierender bioresorbierbarer Scaffold
MI	Myokardinfarkt
MLD	minimaler Lumendurchmesser
N	Anzahl
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
OASIS	Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes

OCT	Optische Kohärenztomographie
OR	Odds-Ratio
P	p-Wert
PCI	Perkutane Koronarintervention
PLLA	Poly-(L)-Lactidsäure
POBA	Plain old balloon angioplasty
QCA	Quantitative Koronaranalyse
RCA	Arteria coronaria dextra
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RVD	Reference vessel diameter
SCR	In-Scaffold-Restenose
SCT	In-Scaffold-Thrombose
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TLF	Target lesion failure
TLR	Target lesion revascularization
TV-MI	Target vessel myocardial infarction
TVR	Target vessel revascularization
VS.	Versus
Y	Jahre

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: KHK-Sterblichkeit nach Geschlecht, 2000 und 2011-2019, modifiziert mit Genehmigung nach Deutscher Herzbericht 2020 (4).....	1
Abbildung 2: Die Revolutionen der Koronarangioplastie und Stents, modifiziert mit Genehmigung nach (5)	12
Abbildung 3: Phasen der Funktionalität eines Bioresorbierbaren Scaffolds; modifiziert mit Genehmigung nach (45)	13
Abbildung 4: OCT-Aufnahmen der proximalen RIVA, in die ein Bioresorbable vascular scaffold implantiert wurde; 1 (A) und 4 (B) Jahre nach Implantation. Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. Gori, Universitätsmedizin Mainz.....	15
Abbildung 5: Zeitliche Definitionen für das Auftreten von Stent-Thrombosen in Zeit nach Implantation; modifiziert mit Genehmigung nach (81)	17
Abbildung 6: Bestätigte Ereignisraten für Patienten mit Scaffoldimplantation in 2 Gruppen, Vergleich Implantationsdatum 2013/2014 und 2015/2016; modifiziert mit Genehmigung nach (60)	18
Abbildung 7: Schemazeichnung bioresorbierbarer Scaffold in Gefäß, modifiziert mit Genehmigung nach (66)	20
Abbildung 8: Inzidenzraten für das Auftreten verschiedener Ereignisse 1-3 Jahre nach Implantation unterteilt in Xience und Absorb; modifiziert mit Genehmigung nach (55).....	22
Abbildung 9: Kaplan Meier-Kurven für (A) Scaffold Thrombose, (B) Scaffold Restenose, (C) Target Lesion Failure, unterteilt in 1 Jahr, 2-3 Jahre, 4-5 Jahre nach Absorb BVS™ -Implantation	35
Abbildung 10: Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Inzidenz von Target Lesion Failure bei RVD \leq 2,5mm (A) und $>$ 3,5mm (B)	37
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Inzidenz von Target Lesion Failure in Abhängigkeit von der optimalen Implantationstechnik	40
Abbildung 12: Auftreten von unerwünschten Ereignissen 0-3 und 3-5 Jahre nach Implantation; Absorb BVS™ vs EES, modifiziert mit Genehmigung nach (76).....	43
Abbildung 13: Zahl der behandelten Fälle mit einem BRS in Deutschland von 2013-2017; modifiziert mit Genehmigung nach GKV-Spitzenverband (94).....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Stenosen nach AHA/ACC (78-80)	26
Tabelle 2: Charakteristika der Patienten, n=512.....	31
Tabelle 3: Charakteristika der Läsionen; n= 598.....	31
Tabelle 4: Prozedurale und postprozedurale Daten der Angiographie	33
Tabelle 5: Anzahl der Ereignisse und jährliches Kaplan-Meier(KM)-Risiko unerwünschter Ereignisse unterteilt in Patienten mit und ohne optimale Implantation und die jeweiligen Hazard Ratios (HR) in einer univariaten Cox-Regressionsanalyse über den gesamten Beobachtungszeitraum von 5 Jahren	34
Tabelle 6: Prädiktoren für Target Lesion Failure in einer univariaten Cox-Regressionsanalyse während verschiedenen Zeitintervallen des Follow-ups	36
Tabelle 7: Prädiktoren für Target Lesion Failure in einer univariatenr Cox-Regressionsanalyse; 4-5 Jahre nach Implantation	39
Tabelle 8: Prädiktoren für Target Lesion Failure in einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse; 4-5 Jahre nach Implantation	39
Tabelle 9: Einfluss der optimalen Implantation auf Target Lesion Failure in einer univariablen Cox-Regressionsanalyse während der verschiedenen Zeitintervalle des Follow-ups	39

Aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit und Verständlichkeit habe ich mich dazu entschlossen im gesamten Text das generische Maskulinum zu verwenden. Falls nicht anders angegeben, gelten selbstverständlich alle Aussagen für das weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten gleichermaßen.

1. Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

Bei der koronaren Herzkrankheit (KHK), auch ischämische Herzkrankheit genannt, handelt es sich um die klinische Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Die Atherosklerose beschreibt einen chronischen Prozess, dem die Einlagerung von Fett und Cholesterin, die Proliferation von glatten Muskelzellen und die extrazelluläre Matrixbildung zu Grunde liegt und schließlich zu einer Gefäßwanddegeneration führt (1).

Die so genannten Plaques führen zu einer Verengung der Gefäße und damit zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot. Äußerstenfalls kann es zum Verschluss eines Herzkranzgefäßes und damit zum Herzinfarkt kommen. Mit einer Lebenszeitprävalenz von 9,3% bei 40-79-Jährigen (n=5.901) zählt die KHK zu einer der wichtigsten Volkserkrankungen (2). Nach wie vor ist die KHK die häufigste Todesursache der Welt (3). Die Mortalitätsrate der ischämischen Herzkrankheiten pro 100.000 Einwohner veranschaulicht die Bedeutsamkeit und die Aktualität des Themas: alleinig im Jahr 2019 verstarben laut Statistischem Bundesamt 132 Patienten pro 100.000 Einwohner in Deutschland. Betrachtet man die Entwicklung der KHK-Sterbeziffern von 2000 und 2011 bis 2019 ist jedoch ein deutlicher Rückgang zu verzeichnen (siehe Abbildung 1). Die meisten Patienten (338,5 Männer und 199,1 Frauen pro 100.000 Einwohner) verstarben 2000. Vergleichsweise konnte die Zahl im Jahr 2019 auf 176,3 Männer und 87,6 Frauen gesenkt werden.

Zwar kann kein eindeutiger kausaler Beweis für diese Entwicklung geliefert werden, jedoch ist eine verbesserte Prävention, Diagnostik und Therapie als Erklärung denkbar (4).

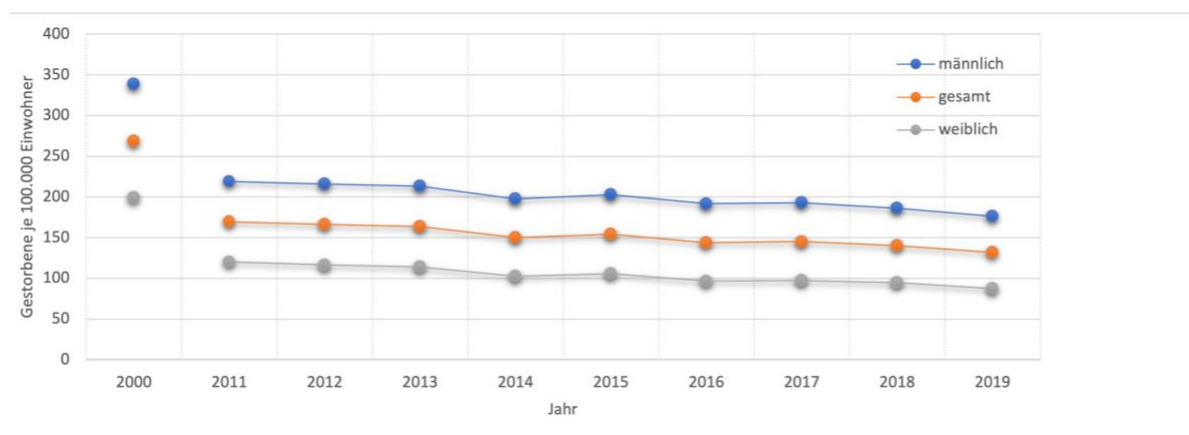


Abbildung 1: KHK-Sterblichkeit nach Geschlecht, 2000 und 2011-2019, modifiziert mit Genehmigung nach Deutscher Herzerbericht 2020 (4)

Zur Therapie gehört unter anderem die Perkutane Koronarintervention (PCI), bei der die myokardiale Perfusion gebessert und die Symptomatik des Patienten gelindert werden sollen. Alleine im Jahr 2017 wurden in deutschen Herzkatheterlaboren circa 392.610 PCI ambulant und stationär durchgeführt (4).

Um ein Gefäß zu rekanalisieren stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Eines der wichtigsten Vorgehensweisen ist die Implantation einer koronaren Gefäßstütze (so genannter Stent). Bereits 1986 wurde der erste Stent aus Metall in eine menschliche Koronararterie eingesetzt. Seitdem sind Weiterentwicklungen und Forschung an Stents unaufhaltsam. Nachdem zu Beginn der 2000er Jahre die mit Medikamenten beschichtete Gefäßstütze (DES= Drug-Eluting-Stent) Einzug in den klinischen Alltag erhielt, wurde 2012 der erste bioresorbierbare Scaffold aus einem Polylactid-Gerüst Absorb BVS™ (=Bioresorbable vascular scaffold; Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) zugelassen (5).

Entwickelt wurde diese neue Generation von Scaffolds, um die wesentlichen Nachteile von den bisher verwendeten Metallstents beziehungsweise DES zu vermeiden. Der Scaffold wurde so konzipiert, dass er circa 3 Jahre nach der Implantation vollständig resorbiert worden ist, wodurch die mit einem permanenten Fremdkörper verbundenen Komplikationen, einschließlich Gefäßentzündung und dem Verlust der physiologischen Bewegung des Gefäßes, begrenzt werden.

1.2 Ziel der Dissertation

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation von unerwünschten Ereignissen, die 5 Jahre nach Implantation, das heißt 1-2 Jahre nach Resorption des bioresorbierbaren Koronarstents auftreten. Zudem sollen die Inzidenz, die klinische Präsentation und die Prädiktoren von läsionsbezogenen Ereignissen dargestellt und mit den Mechanismen von Ereignissen, die bis zu 3 Jahren nach Implantation von Relevanz sind, verglichen werden. Untersucht und schließlich getestet wird, ob geräte-, prozedur-, läsions- oder patientenbezogene Merkmale die Ergebnisse nach der Resorption des Stents beeinflussen. Insbesondere werden die Inzidenzen und Prädiktoren für Target lesion failure (TLF) untersucht. Zusätzlich zu einem Follow-up werden die Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten retrospektiv analysiert. Viele vorangegangene Studien präsentierten bereits Ergebnisse, Mechanismen und Prädiktoren von unerwünschten Ereignissen, die 2-3 Jahre nach der Implantation auftraten. Eine längerfristige klinische Nachbeobachtung ist jedoch erforderlich, um

festzustellen, ob die Bioresorption des Polymergerüsts die Patientenprognose beeinflusst und um die Unterschiede der Prädiktoren in den verschiedenen Zeiträumen zu vergleichen. Diese Studie stellt zum aktuellen Zeitpunkt das längste und größte Follow-up bezüglich der Implantation von Scaffolds dar, das nicht nur die Inzidenz, die klinische Präsentation und die Prädiktoren für Ereignisse nach der Resorption aufzeigt, sondern diese für die einzelnen Zeiträume eruiert und mit den Mechanismen früherer Ereignisse (bis 1 Jahr, 2-3 Jahre) vergleicht.

1.3 Vorveröffentlichung

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits im Rahmen der nachfolgenden Publikation veröffentlicht:

Anadol, R.; Mühlenhaus, A.; Trieb, A.-K.; Polimeni, A.; Münzel, T.; Gori, T. Five Years Outcomes and Predictors of Events in a Single-Center Cohort of Patients Treated with Bioresorbable Coronary Vascular Scaffolds. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 847.

2. Literaturdiskussion

Bedingt durch eine flusslimitierende Koronarstenose bei der KHK kann es zur Koronarinsuffizienz kommen, die ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf beschreibt. Klinisch manifestiert sich dies in verschiedenen Formen: die asymptomatische KHK ist eine stumme Ischämie ohne Beeinträchtigungen des Patienten. Die symptomatische KHK dahingegen kann sich unter anderem als stabile Angina pectoris oder akutes Koronarsyndrom (ACS) äußern. Ersteres beschreibt überwiegend retrosternal lokalisierte und durch körperliche oder psychische Belastungen auslösbare Thoraxschmerzen, die angesichts einer reversiblen Myokardischämie auftreten und meist nach kurzer Zeit abklingen. Unter dem Begriff ACS werden drei Entitäten zusammengefasst: die instabile Angina pectoris (ohne Anstieg von Troponin), der ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) und der Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI), die beide mit einem erhöhten Troponin-Wert einhergehen (6).

2.1. Therapie der Koronaren Herzkrankheit

Die Therapie der KHK strebt, ungeachtet der gewählten Therapieform, stets das gleiche Ziel an: die Symptomatik soll reduziert und die Prognose durch geeignete Medikamente und Interventionen verbessert werden. Nicht zu unterschätzen ist dabei die Kontrolle der Risikofaktoren, bei denen das Lebensstilverhalten eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt.

Etlliche Studien untersuchten die Ergebnisse von einzelnen Interventionen. Allerdings konnte beispielsweise die COURAGE-Studie (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) zeigen, dass sich das beste Ergebnis durch einen multidisziplinären Teamansatz ergibt. Dazu zählt nicht nur die optimale pharmakologische Einstellung, sondern auch die individualisierte und flexible Unterstützung des Patienten. Eine zentrale Rolle nehmen die Förderung der Medikamenteneinnahme, die Beratung bezüglich des Verhaltens sowie der Handhabung von Risikofaktoren in ihrem bisherigen Lebensstil, im Sinne von Raucherentwöhnung, Ernährung, körperlicher Aktivität, ein (7).

2.1.1. Lebensstilveränderungen

In der OASIS- Studie (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes) mit insgesamt 18.809 Teilnehmern konnte die Relevanz der Lebensstilveränderungen und der Sekundärprävention eindrucksvoll gezeigt werden. Beispielsweise betrug bei Teilnehmern, die die Empfehlungen zu Diät und Bewegung befolgten, das Risiko für unerwünschte Ereignisse 50% weniger als bei der Vergleichsgruppe. Studienteilnehmer, die weiterhin rauchten, weder Diät- noch Bewegungsvorschläge befolgten, hatten ein 4-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Patienten, die noch nie rauchten und die Ratschläge beachtetten (8).

Zudem gibt es starke epidemiologische Beweise für die positiven Auswirkungen von physischer Betätigung, die wahrscheinlich weit über die Reduzierung des kardiovaskulären Risikofaktors hinausgehen. Daher wird körperliche Aktivität indes als die „wahre Polypille“ beschrieben (9). Die aktuelle Leitlinie zur chronischen KHK empfiehlt normal- und übergewichtigen Patienten mit einem BMI $\leq 30\text{kg/m}^2$ eine Gewichtsabnahme zu vermeiden. Abzugrenzen ist jedoch eine regelmäßige sportliche Bewegung, die ein integraler Bestandteil der Sekundärprävention darstellt (10).

Psychosoziale Faktoren werden dahingegen diskutiert. Obwohl psychologische Interventionen für die Behandlung der KHK empfohlen werden, besteht weiterhin eine erhebliche Unsicherheit hinsichtlich ihrer Wirksamkeit. Ebenfalls unklar sind die Ausmaße dieser Effekte und die spezifischen Techniken, die Patienten mit unterschiedlichen Ausprägungen von KHK am ehesten zugutekommen könnten (11).

2.1.2. Medikamentöse Therapie

Die stabile Angina pectoris wird in der Regel ambulant behandelt. Davon abzugrenzen ist das akute Koronarsyndrom, welches eine absolute Notfallindikation darstellt und einer sofortigen Klinikeinweisung bedarf. Im Folgenden wird die medizinische Versorgung der KHK beziehungsweise der stabilen Angina pectoris beleuchtet.

Die medikamentöse Behandlung zielt auf eine Verringerung der durch körperliche Betätigung hervorgerufenen Ischämie, sowie die Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen ab. Darüber hinaus soll eine Reduktion der Symptome erreicht werden, die sich in erster Linie als Angina pectoris-Beschwerden bemerkbar machen. Zu diesen zählt nicht nur der retrosternale Schmerz, sondern auch eine mögliche Ausstrahlung in den linken Arm, Unterkiefer, Oberbauch und Rücken. Die Symptome

verbessern sich in der Regel durch körperliche Ruhe oder Einnahme eines kurzwirksamen Nitrats. Zu beachten gilt, dass keine allgemeingültige Definition einer optimalen Behandlung existiert. Die medikamentösen Therapien müssen dementsprechend an die Besonderheiten und Präferenzen jedes einzelnen Patienten angepasst werden (6, 12).

Dieses Kapitel soll einen kurzen Überblick über Medikamentengruppen und deren Wirkung geben, die laut „ERC Guidelines für Diagnose und Behandlung chronischer Koronarsyndrome“ eingesetzt werden können. Es wird kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben (10, 13).

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure oder P2Y₁₂-Inhibitoren werden sowohl im Rahmen der Prophylaxe als auch bei akuten Gefäßverschlüssen eingesetzt. Zugleich konnten durch diese Medikamentengruppe die Verfahren der interventionellen Kardiologie revolutioniert werden, indem sich eine deutliche Reduktion des Risikos von Restenosen und Thrombosen bei angioplastischen Verfahren zeigte (14).

Die Hypercholesterinämie ist als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit gesichert und sollte daher nach den Leitlinien für die Behandlung von Dyslipidämien mit pharmakologischen und Lebensstil-Interventionen behandelt werden (15). Im Vordergrund stehen neben der medikamentösen Therapie körperliche Aktivität, Nikotin- und Alkoholkarenz und eine adäquate Kalorienaufnahme. Die Behandlung mit Statinen sollte unabhängig von den LDL-C-Werten allen Patienten mit KHK empfohlen werden. Als Zielwert ist der LDL-Cholesterinspiegel <70mg/dl einzustellen oder um mindestens 50% zu senken, wenn Ausgangswerte zwischen 70-135mg/dl vorliegen (10, 13).

Betarezeptorblocker senken unter anderem die Herzfrequenz und den myokardialen Sauerstoff-Bedarf und unterstützen zudem die Einstellung einer Hypertonie. Jedoch wird der Einsatz noch intensiv diskutiert. Beispielsweise wurde bei Patienten, die erst einen Myokardinfarkt erlitten oder unter einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurffraktion leiden, eine signifikante Verringerung der Mortalität und/oder kardiovaskulären Ereignissen festgestellt (16). Ein protektiver Nutzen konnte allerdings bei KHK-Patienten, die unter keiner der eben genannten Komplikationen leiden, nicht gezeigt werden (17).

Nitrate können zur Kupierung von Anfällen für Patienten mit stabiler Angina pectoris eingesetzt werden. Sie führen zu einer Relaxation der großen Arterien und der

koronaren Kollateralen. Ebenso wirkt die relaxierende Wirkung auf große venöse Kapazitätsgefäße zur Vorlastsenkung (10, 14).

Calcium-Kanal-Blocker eignen sich durch eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur zur antihypertensiven Therapie. Außerdem können sie zur Reduzierung von Angina-pectoris-Anfällen führen und die Belastungstoleranz verbessern. Weder bei Nitraten noch bei Calcium-Kanal-Blockern konnte eine Reduktion der Mortalität und Morbidität bei KHK-Patienten belegt werden (18).

ACE-Hemmer beeinflussen das Renin-Angiotensin-System und wirken somit unter anderem auf das kardiovaskuläre System. Ein ausreichender Beleg für den Nutzen der ACE-Hemmer bei KHK-Patienten, die keine weiteren Indikationen wie Hypertonie oder Herzinsuffizienz aufweisen, besteht bisher nicht (10).

2.1.3. Revaskularisation

Die Revaskularisierung spielt zusätzlich zur pharmakologischen Therapie eine große Rolle, ist aber immer als Ergänzung der Therapie und nicht als deren Ersatz anzusehen. Bei einer signifikanten Koronarstenose soll die myokardiale Perfusion verbessert und eine Milderung der Angina pectoris-Symptomatik erreicht werden. Auch zielt diese Therapieoption auf die Verringerung des Risikos für akute kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt oder kardiovaskulären Tod und eine Verbesserung der Belastbarkeit und Prognose der KHK ab (6, 13).

Grundlegend kann man zwei Verfahren zur Revaskularisierung unterscheiden: Die Perkutane Koronarintervention (PCI) und die aortokoronare-Bypass-Operation (CABG= coronary artery bypass grafting).

Bei der PCI soll ein verschlossenes oder verengtes Gefäß im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung wiedereröffnet und geweitet werden, um somit eine rasche Reperfusion des Herzmuskels sicherzustellen. Zunächst erfolgt eine Dilatation der betroffenen Engstelle durch einen Ballonkatheter, auf die dann in den meisten Fällen eine Stent-Implantation folgt. Diese Art von Eingriff überzeugt mit der Schnelligkeit, in der eine bestehende Stenose wieder geöffnet und das Myokard somit wieder ausreichend perfundiert werden kann (19).

Die CABG dient dazu, mithilfe eines Graft-Gefäßes den stenosierten Gefäßabschnitt zu umgehen und damit die Perfusion des nachgeschalteten Myokards sicherzustellen. Dazu wird ein Graft-Gefäß mit der Aorta und dem betroffenen Gefäß distal der Stenose verbunden. Das Graft-Gefäß ist körpereigen und kann sowohl aus Arterien als auch

Venen gefertigt werden. Jedoch werden arterielle Bypässe bevorzugt, da diese bessere Langzeitergebnisse, einen höheren Blutfluss und insbesondere weniger Wundheilungsprobleme aufzeigen (6, 20).

Welches Verfahren gewählt wird, sollte unter der Betrachtung einiger Punkte abgewogen werden. Dazu zählen unter anderem die Präferenzen des Patienten, morphologisch-anatomische Kriterien, die das Ausmaß der koronaren Herzerkrankung beschreiben, und die Komorbiditäten sowie das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis. Grundsätzlich und simplifiziert ergeben sich, gemessen an dem Ausmaß der KHK, folgende Revaskularisationsempfehlungen: PCI eignet sich bei Ein-und-Zwei-Gefäßerkrankungen ohne Stenose des proximalen Ramus interventricularis anterior (RIVA). Eine Bypass-Operation sollte bei komplexen Drei-Gefäßerkrankungen und/oder Hauptstammerkrankungen sowie bei nicht möglicher PCI durchgeführt werden (10, 21, 22). Bessere Langzeitergebnisse konnten bei Diabetikern mit Mehrgefäßerkrankungen durch eine CABG erzielt werden als mit einer PCI (23).

In der Metaanalyse von Pursnani et al. wurde bei Patienten mit stabiler KHK untersucht, ob die Therapie einen Einfluss auf das Risiko von Mortalität, kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und der Notwendigkeit einer Revaskularisierung hat. Gezeigt werden konnte, dass eine alleinige optimale medikamentöse Therapie der PCI nicht unterlegen ist. Allerdings führte die PCI zu einem positiven Nutzen der Gesamtmortalität und einer größeren Linderung der Angina pectoris-Beschwerden (24). Demgegenüber fanden Zimmermann et al. heraus, dass eine PCI mit Implantation eines DES der alleinigen medikamentösen Therapie in Bezug auf kardiovaskulärem Tod und Myokardinfarkt überlegen ist (25).

Vergleicht man das Outcome von Patienten, bei denen ein Eingriff an der linken Koronararterie vorgenommen wurde, kommt man zu folgenden Ergebnissen: Die Mortalität nach 5 Jahren unterscheidet sich zwischen PCI und CABG nicht. Bei der PCI konnte allerdings ein Anstieg von Myokardinfarkten und erneuten Revaskularisierungen nach 5 Jahren verzeichnet werden. Demgegenüber war die CABG mit einer erhöhte Schlaganfallrate nach 30 Tagen und 1 Jahr assoziiert (26).

2.2. Stents

Eines der wichtigsten therapeutischen Verfahren der interventionellen Kardiologie stellt die Perkutane Koronarintervention dar, welche durch Andreas Grüntzig im Jahr 1977 die Therapie der Koronararterien-Erkrankung revolutionierte. Seitdem wurde das Verfahren stetig weiterentwickelt (5, 27).

Zu Beginn wurde das Gefäß nur mittels POBA (plain old balloon angioplasty) aufgedehnt. Jedoch war diese Methode durch viele Komplikationen behaftet. Akute Verschlüsse des behandelten Gefäßes waren beispielsweise keine Seltenheit. Zudem trugen ein früher arterieller Recoil, Kontraktionen der Gefäßwand und Proliferationen der Neointima zu Restenosen bei (28). Bei ungefähr einem Drittel der Patienten wurde eine In-Stent-Restenose festgestellt (29).

Die Einführung des Stents bedeutete einen großen Fortschritt in der Koronarangioplastie, da die Sicherheit und die Effektivität deutlich gesteigert werden konnten. Schon im Jahre 1986 wurde der weltweit erste Stent von Ulrich Sigwart und Jacques Puel in eine menschliche Koronararterie implantiert (5). Ein Stent ist eine Gefäßstütze, welche von Seiten des Gefäßlumens implantiert wird. Im Vergleich zur klassischen Ballonangioplastie soll diese den elastischen Rückstellkräften der Gefäßwand entgegenwirken (so genannter Recoil), um diese nicht nur zu stützen, sondern auch langfristig offen zu halten. Sie ähnelt einem kleinen röhrenförmigen Gitternetz, das aus dünnen Metallstreben aufgebaut ist. Dies ermöglicht eine gute Platzierbarkeit und Flexibilität bei erhaltener Stützfähigkeit (19, 30).

2.2.1. Bare-Metal-Stents

Die Einführung des Bare-Metal-Stents (BMS) war ein wichtiger Fortschritt gegenüber der Ballonangioplastie. Beispielsweise konnte die Restenoserate um circa 30% reduziert und die Rate an Zielgefäßrevaskularisierungen (TVR) im Vergleich zu POBA sogar halbiert werden. Auch erwiesen sie sich als sehr wirksam bei der Behandlung von akuten oder drohenden Gefäßverschlüssen und konnten dadurch die Anzahl der Notfall-Bypass-Operationen verringern (28, 31).

Doch auch die BMS waren nicht unfehlbar: durch eine Hyperplasie der Neointima kam es zu In-Stent-Restenosen (ISR) und folglich wurde die Rate an Zielläsionsrevaskularisierungen (TLR) oder TVR erhöht (32). Auch konnte eine Intensivierung der Antikoagulation die Schwierigkeiten von Stentthrombosen aufgrund verstärkter Plättchenaggregation nicht überwinden (33). Trotzdem überwogen die

Vorteile stark und die koronare Stentimplantation etablierte sich als Behandlungsstandard bei der PCI und wurde zur 2.Revolution der interventionellen Kardiologie ernannt (27, 31).

2.2.2. Drug-Eluting-Stents

Medikamenten-freisetzende Stents, auch Drug-Eluting-Stents (DES), wurden aus den BMS weiterentwickelt, um vor allem dem Problem der Neointimahyperplasie entgegenzuwirken (27).

Es handelt sich bei DES um ein aus drei Anteilen bestehendes System: erstens die Stentplattform, die aktuell hauptsächlich aus einer Legierung aus Kobalt-Chrom oder Platin-Chrom besteht. Als zweites ist Beschichtung des Gerüsts zu nennen. Sie besteht aus einem Polymer, das Medikamente trägt und diese über einen bestimmten Zeitraum eluiert. Die dafür eingesetzten Medikamente stellen die dritte Komponente dar. Eingesetzt wurden in der ersten Generation Limus-Analoga (wie Sirolimus), die in der Gefäßwand eine immunsuppressive Wirkung zeigen oder Paclitaxel, das antiproliferativ auf die Gefäßmuskelzellen einwirkt. Durch diese Wirkungen konnte die Zahl der In-Stent-Restenosen (ISR) im Vergleich zu BMS deutlich reduziert werden. Nach einem Jahr betrug die Rate für das Auftreten von schweren kardialen Ereignissen bei Patienten mit einem Sirolimus-beschichteten Stent 5,8% und in der Vergleichsgruppe mit einem Standard-Stent 28,8% ($p < 0,001$) (34).

Die erste Generation wies allerdings eine hohe Rate an TLR im Spätstadium und Stentthrombosen auf (35). Die zweite Generation der DES wurde dahingehend weiterentwickelt, dass Flexibilität und Biokompatibilität der Polymere verbessert wurden. Potenzielle Langzeitschäden, die durch eine permanente Polymerbeschichtung entstehen, sollten nach dem vollständigen Abbau des Polymers und dem Zurückbleiben eines BMS ausgeschaltet sein (36).

Ein weiterer Vorteil ergibt sich durch die Dicke der Struts (Streben), die bereits bei der zweiten Generation der DES von 132-140 μm auf 80-90 μm gesenkt werden konnte (36). Infolgedessen reduzierten sich Verletzungen an der Gefäßinnenwand und eine bessere Gefäßheilungsreaktion konnte erwirkt werden. Neben Everolimus und Zotarolimus wird beispielsweise immer noch Paclitaxel genutzt, welches nun aber innerhalb der ersten 12 Wochen größtenteils eluiert wird (35).

Diese Verbesserungen konnten in einer großen Studie ($n=94.384$) zusammenfassend aufgezeigt werden: Der Einsatz eines DES der zweiten Generation zeigte ein um 38%

geringeres Risiko für klinisch relevante Restenosen, ein 43% geringeres Risiko für definitive Stentthrombosen und zudem traten 23% weniger Todesfälle im Vergleich zu der älteren DES-Generation auf (37).

Die DES-Stents der zweiten Generation sind die bisher am besten entwickelten Stents, weshalb sie weltweit am häufigsten implantiert und zur 3.Revolution gekürt wurden (27, 38).

Die metallischen Stents mit dauerhaften Polymeren waren imstande Revaskularisierungen wirksam zu reduzieren. Allerdings könnte der natürliche Heilungsprozess der Koronargefäßwand durch das Einsetzen eines dauerhaften Implantats beeinträchtigt werden. Anhaltende Entzündungen, Überempfindlichkeitsreaktionen und Strebenbrüche, die zu einem anhaltenden Risiko von Stentthrombosen und TLF führten, wurden mit der permanenten Anwesenheit des Metalls in Verbindung gebracht. Ebenso beeinträchtigt wird dadurch die Vasomotion und die Möglichkeiten der koronaren Bypasschirurgie (27, 39). Aufgrund der hier genannten Gründe ist der Metallstent keine ideale Lösung für langfristige Zeiträume. Um diese Nachteile auszubessern wurde der bioresorbierbare Stent entwickelt, auf den im folgenden Kapitel genauer eingegangen werden soll.

2.2.3. Bioresorbierbare Scaffolds

Der bioresorbierbare Stent (BRS), allgemein als Scaffold bezeichnet, war der erste einer neuen Klasse von Implantaten für die Behandlung der koronaren Herzkrankheit. Das Grundgerüst sollte nur temporär als Gefäßstütze dienen und mit der Zeit resorbiert werden, um die Arterie frei von jeglichem permanenten prothetischen Material zu halten (40). Dadurch wurde versucht dem Problem der verlängerten Entzündungsreaktion und den daraus folgenden unerwünschten klinischen Ereignissen, die bei DES auftraten, entgegenzuwirken (39). Diese Entwicklung wurde als 4.Revolution der interventionellen Kardiologie gefeiert (27).

Abbildung 2 zeigt nochmals einen Überblick über die 4 Revolutionen, welche seit 1977 die Fortentwicklung der Koronarangioplastie und der Stents anführten.

Die Revolutionen der Koronarangioplastie und Stents

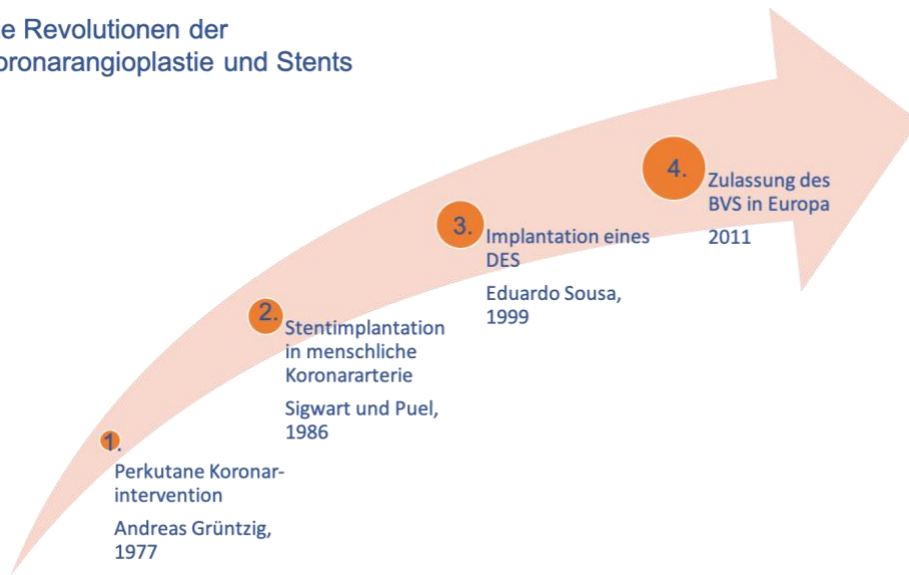


Abbildung 2: Die Revolutionen der Koronarangioplastie und Stents, modifiziert mit Genehmigung nach (5)

Etwa 4 Jahre nach der ersten Version des Absorb BVS™, wurde 2010 der Absorb BVS™ 1.1 getestet. Durch ein verbessertes Gerüstdesign und einen modifizierten Herstellungsprozess des Polymers verfügt er über eine längere Stabilität infolge einer späteren Resorption. Mittels höherer Radialkraft soll einem Recoil vorgebeugt werden. Ebenso führt das neue Design zu einer Reduktion des Late-Lumen-Loss (später Lumenverlust), welcher eine Quantifizierung des Grades der neointimalen Hyperplasie erlaubt (41, 42).

Im Rahmen dieser Studie wurde das bioresorbierbare Gefäßgerüst Absorb BVS™ 1.1 (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) implantiert, welches im Folgenden genauer beschrieben wird. Das Gerüst basiert auf Poly-(L)-Lactidsäure (PLLA) mit einer Strebendicke von ungefähr 157µm und einer Beschichtung, die zu gleichen Anteilen aus Everolimus und dem Polymer Poly(D,L-Lactid; PDLLA) besteht. An den Enden des Gerüsts befinden sich röntgendichte Markierungen, die es ermöglichen, den Stent im Gefäß zu lokalisieren. Neben diesem PLLA-Gerüst kann der BRS prinzipiell aus verschiedenen Materialien bestehen, die jeweils charakteristische Vor- und Nachteile aufzeigen, auf die später noch genauer eingegangen werden soll (43).

Die BRS-Funktionalität umfasst 3 Phasen, welche schematisch in Abbildung 3 dargestellt sind: Während der Revaskularisierung stehen die mechanische Unterstützung und die Elution von Everolimus im Vordergrund. In den ersten 6 Monaten nach Implantation bleiben die mechanischen Eigenschaften unverändert,

während das molekulare Gewicht abnimmt. Die Elution von Everolimus verhindert die Proliferation glatter Muskelzellen und eine übermäßige Neointimahyperplasie und ist nach etwa drei Monaten vollständig abgeschlossen.

In der Rekonstruktionsphase nimmt die radiale Rigidität ab und die Pulsatilität und Vasomotion kehren langsam zurück. Nach etwa 12 Monaten kommt der vasomotorische Tonus wieder zum Vorschein, da die mechanische Unterstützung des Scaffolds erlischt. Die beiden Polymere können nach circa 2-3 Jahren nach der Implantation durch Hydrolyse rückstandslos zu Milchsäure abgebaut werden. Das übrig gebliebene molekulare Gewicht ist auf zwei winzige Metallmarker zurückzuführen, die bei der Platzierung helfen und letztlich im Gefäß verbleiben. Nach insgesamt etwa 5 Jahren ist der Integrationsprozess abgeschlossen, erkennbar an einer bindegewebigen Infiltration in den Hohlraum (36, 40, 44-46).

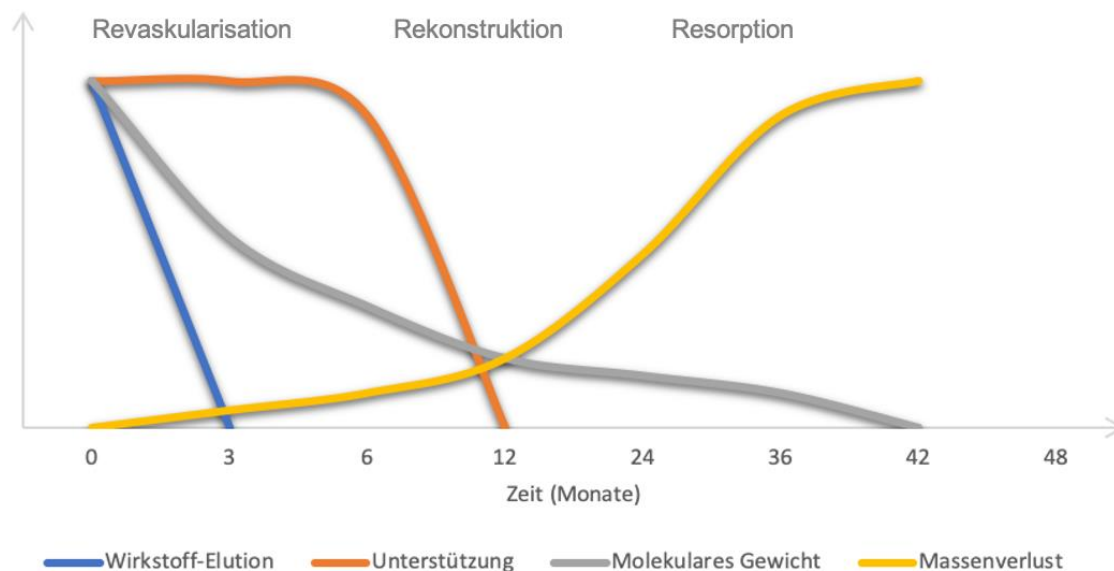


Abbildung 3: Phasen der Funktionalität eines Bioresorbierbaren Scaffolds; modifiziert mit Genehmigung nach (45)

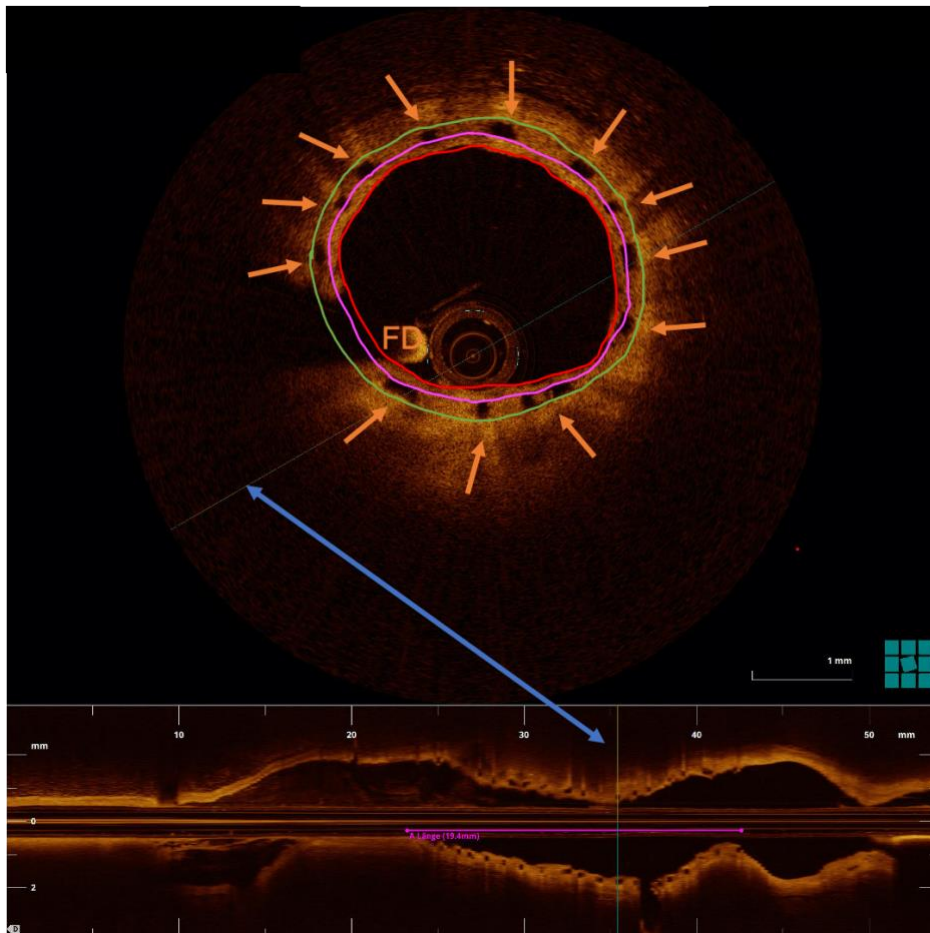
Das Ziel dieser neuen Entwicklung bestand darin, Komplikationen, die mit einem permanenten Fremdkörper verbunden waren, zu begrenzen. Dazu zählen unter anderem Gefäßentzündungen, der Verlust der physiologischen Bewegung des Gefäßes und die nicht mehr mögliche Versorgung mit einem Bypass, da ein Metallgerüst im Gefäß zurückbleibt. Der natürliche Heilungsprozess sollte somit unterstützt und unerwünschte klinische Ereignisse verringert werden (39).

Durch die komplette Resorption ist eine Wiederherstellung der natürlichen Gefäßfunktion möglich, die sowohl Vasomotion als auch Endothelfunktion einschließt.

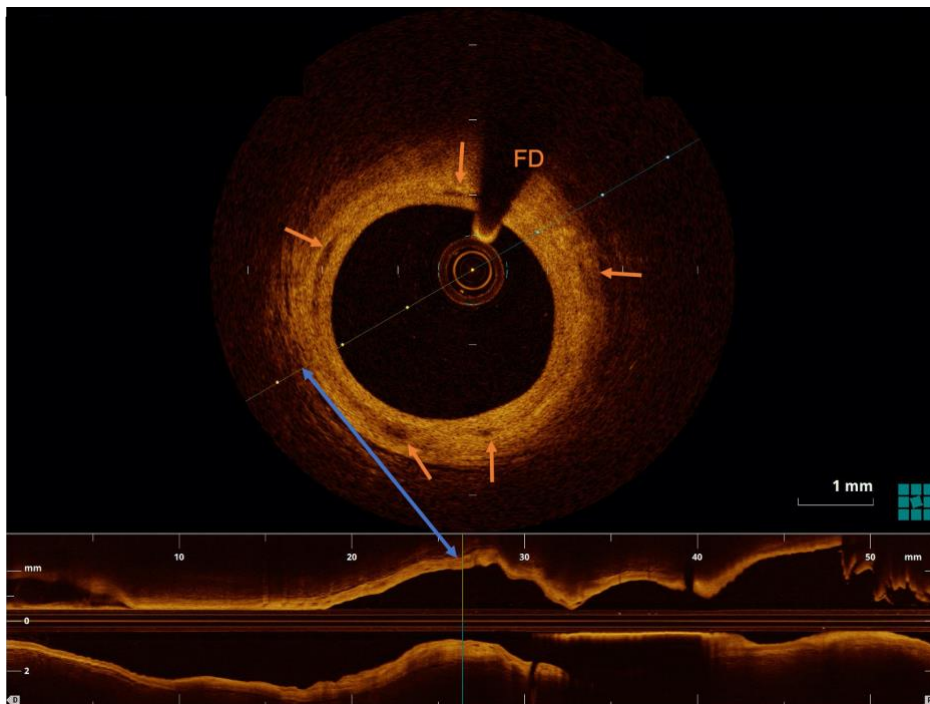
Nach etwa 24 Monaten ist das Interventionsareal anastomosetauglich, falls eine aortokoronare Bypass-Operation aufgrund einer fortschreitenden KHK von Nöten sein sollte (47).

Abbildung 4 zeigt die OCT-Bilder eines Patienten mit Absorb BVS™, die 12 Monate und 4 Jahre nach der Implantation aufgenommen wurden. Die gewählten Aufnahmen sind an unterschiedlichen Abschnitten der mit einem Absorb BVS™ versorgten Läsion entstanden. Während in Aufnahme A die Struts noch deutlich zu erkennen sind, zeigt Abbildung B nur noch geringe Überreste. Die Neointima, die sich auf den Struts gebildet hat, ist deutlich zwischen der Markierung für Gefäßlumen und endoluminalen Scaffoldlumen erkennbar. Dieser Abschnitt der Läsion zeigt ferner keine unerwünschten neuen Läsionen.

A



B



FD: Führungsdraht; orangener Pfeil: Strut; blauer Doppelpfeil: entsprechende Ebenen in Quer- und Längsschnitt; rote Linie: Gefäßlumen; rosa Linie: Scaffoldlumen endoluminal; grüne Linie: Scaffoldlumen abluminal

Abbildung 4: OCT-Aufnahmen der proximalen RIVA, in die ein Bioresorbable vascular scaffold implantiert wurde; 1 (A) und 4 (B) Jahre nach Implantation. Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. Gori, Universitätsmedizin Mainz

2.3. Aktueller Stand der Studien

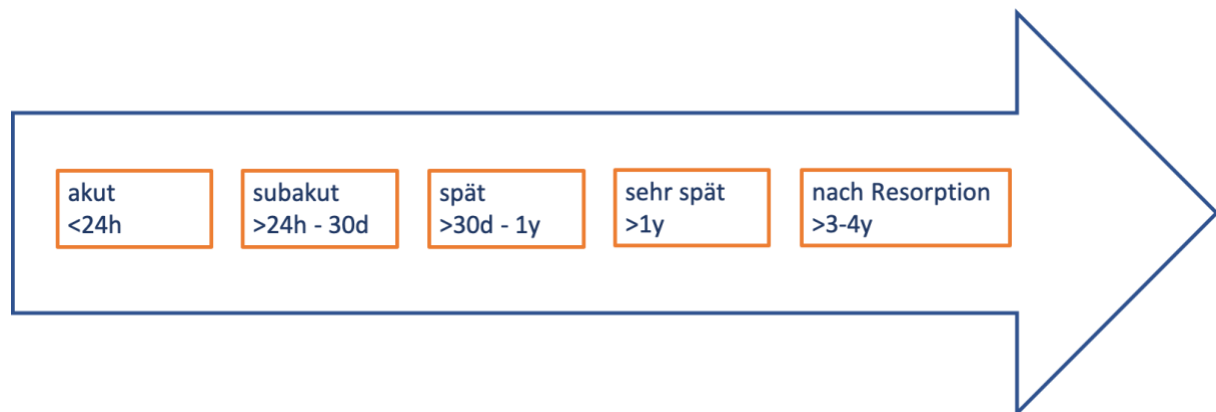
Eine seltene, aber schwere Komplikation bei koronaren Eingriffen ist die In-Scaffold-Thrombose (ScT), die mit hoher Mortalität und Rezidivrate verbunden ist. Das Auftreten beziehungsweise die Anfälligkeit eines Individuums ist nicht nur für ScT, sondern auch für übrige Komplikationen multifaktoriell und wird in vielen Studien untersucht. Zu Beginn konnte für Absorb BVS™ kaum bis keine Unterlegenheit zu den DES der zweiten Generation gezeigt werden (48, 49). Die 1-Jahres Studie von Tamburino et al. präsentierte beispielsweise, dass nur eine geringe Rate an kombinierten ischämischen Ereignissen bei Absorb BVS™-implantierten Patienten auftrat, die sich nicht signifikant von Patienten mit einem Everolimus-Eluting-Stent (EES), der dem DES zugeordnet werden kann, unterschied (50). Ebenso konnte in der GHOST-EU-Studie (Gauging coronary Healing with bioresorbable Scaffolding platforms in Europe) eine Vergleichbarkeit der Absorb BVS™ mit den neuesten DES gezeigt werden. Festgestellt wurde lediglich eine erhöhte Thromboserate in den Scaffolds, die der in DES der 1. Generation gleicht und auf die hohe Strebendicke hindeutet (51).

Allerdings wurde in Registerstudien und randomisierten kontrollierten Studien (RCT) über ein signifikant erhöhtes Risiko von In-Scaffold-Thrombosen (ScT) und In-Scaffold-Restenosen (ScR) bei Absorb BVS™ berichtet. Laut Cassese et al. sei dieses Risiko für Patienten mit Absorb BVS™ insgesamt um das Zweifache erhöht und besonders charakteristisch für die ersten 30 Tagen nach Implantation (52). Ähnliche Ergebnisse wurden in einer 2-Jahresstudie mit insgesamt 1845 Patienten erzielt (53). Polimeni et al. lieferten in einer Meta-Analyse mit 5219 Patienten nach 2 Jahren folgende Ergebnisse: Sowohl die Rate an Zielläsionsversagen (TLF) (9,4% vs. 7,2%, $p=0,008$), als auch die Anzahl der ScT (2,3% vs. 0,7%, $p<0,0001$) war bei Absorb BVS™ signifikant höher als bei EES. Scaffoldthrombosen traten zudem häufiger innerhalb der ersten 30 Tage nach Implantation (frühe ScT) (1,1% vs. 0,5%, $p=0,05$) als im Zeitraum über einem Jahr danach (späte ScT) (1,1% vs. 0,5%, $p=0,05$) auf. Kein Unterschied wurde in den Zahlen der kardialen Todesfälle festgestellt (1,2% vs. 1,4%, $p=0,80$) (54).

Die ABSORB III-Studie zeigte, dass die Raten von unerwünschten Ereignissen 3 Jahre nach Implantation weiterhin bei Absorb BVS™ höher waren als bei EES. Insbesondere war der Absorb BVS™ bezüglich der Inzidenz von Myokardinfarkt im Zielgefäß (TV-MI) und ScT dem EES unterlegen (55).

Ähnliche Ergebnisse konnten in einer weiteren Metaanalyse von RCTs und einer Beobachtungsstudie erzielt werden: Absorb BVS™ waren mit erhöhten Risiken für ScT und einem ähnlichen Risiko für einen kardialen Tod verbunden (56, 57). In einer weiteren Studie konnte eine Rate von 5,4% für ISR erhoben werden (58).

Das Auftreten von Stent-Thrombosen wird nach ihrem zeitlichen Auftreten gemäß der folgenden Abbildung 5 bezeichnet. Akute und subakute Ereignisse werden auch gemeinsam als „früh“ bezeichnet, wohingegen der Begriff „spät“ Ereignisse zwischen 30 Tagen und einem Jahr nach Implantation beschreibt.



d: Tag; h: Stunde, y: Jahr

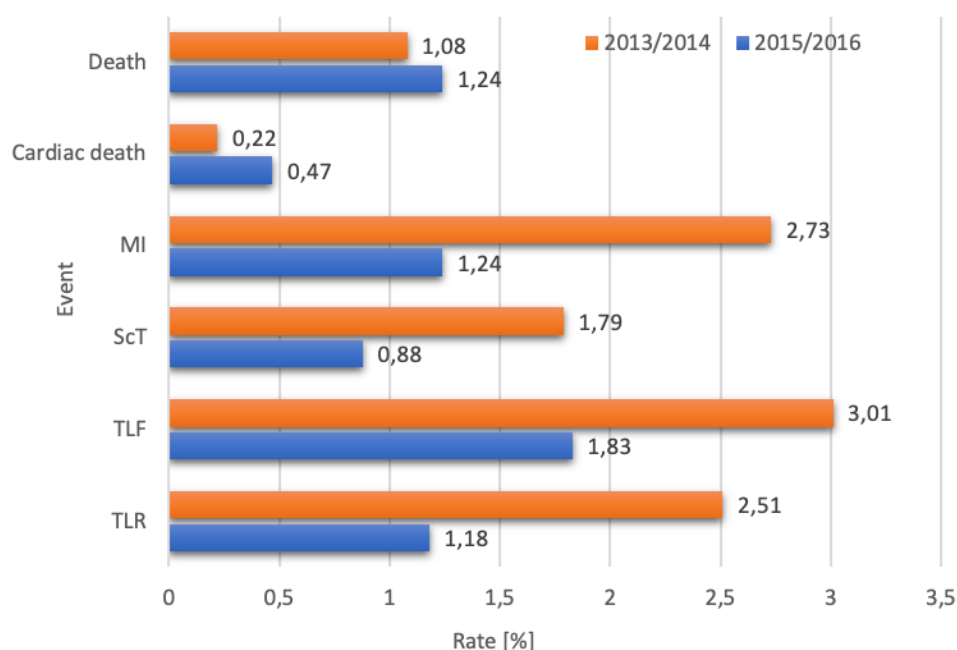
Abbildung 5: Zeitliche Definitionen für das Auftreten von Stent-Thrombosen in Zeit nach Implantation; modifiziert mit Genehmigung nach (81)

2.3.1. Komplikationen, Mechanismen und Prädiktoren für Ereignisse innerhalb eines Jahres

Gemäß der allgemeingültigen Definition werden in diesem Kapitel die so genannten frühen und späten Zeiträume beleuchtet. Zu den signifikanten Prädiktoren für eine ScT gehört nicht nur die Implantation eines Absorb BVS™ in Bifurkationen und Ostien, sondern auch ein postprozeduraler Reference vessel diameter (RVD) <2,4mm (59).

In der groß angelegten deutsch-österreichischen ABSORB Registerstudie wurden die unerwünschten Ereignisse nach Scaffoldimplantation abhängig von ihrem Implantationsdatum (2013/2014 bzw. 2015/2016) verglichen. Im Implantationszeitraum 2013/2014 konnte eine erhöhte Inzidenz sowohl für ScT, als auch für das Auftreten eines Myokardinfarktes, TLF und TLR festgestellt werden (siehe Abbildung 6). Die Reduktion der thrombotischen Ereignisse in den darauffolgenden Jahren 2015/2016 lässt sich am besten als eine Kombination von verschiedenen Faktoren begründen: Zum einen wurde in 2015/2016 nicht mehr in Bifurkationen implantiert, zum anderen änderte sich aber auch die Indikationsstellung. Ausgewählt

wurden nun jüngere Patienten, die weniger Vorerkrankungen wie Hyperlipoproteinämie oder Chronische Niereninsuffizienz aufzeigten. Darüber hinaus wurde häufiger in de novo und weniger komplexe Läsionen implantiert und der Ablauf änderte sich hinsichtlich des vermehrten Einsatzes von Postdilatation und Debulking Devices (60). Letzteres beschreibt eine Modifikation der Läsion im Sinne einer Abfräzung und Zerstäubung des Plaques, um eine glatte Oberfläche zu schaffen (61). Schlussendlich führten eine verbesserte Verfahrenstechnik und die strengere Patientenauswahl zu einem Rückgang der ScT-Inzidenz. Darüber hinaus konnte die Implantation in Bifurkationen als unabhängiger Prädiktor für ScT ausgemacht werden (60).



MI: Myokardinfarkt; ScT: In-Scaffold-Thrombose; TLF: Target lesion failure; TLR: Target lesion revascularization

Abbildung 6: Bestätigte Ereignisraten für Patienten mit Scaffoldimplantation in 2 Gruppen, Vergleich Implantationsdatum 2013/2014 und 2015/2016; modifiziert mit Genehmigung nach (60)

Eine inkomplette Expansion des Scaffoldgerüsts konnte ebenfalls als Prädiktor bestimmt werden, welche zu Flussstörungen, Blutzirkulation, Thrombozytenaktivierung und Fehlpositionierung führt (62). Die Gesamtlänge der implantierten Absorb BVS™ und Diabetes mellitus kristallisierten sich als Prädiktoren für klinisch indizierte TLR heraus (63).

Die ABSORB IV-Studie demonstrierte für die ersten 30 Tage nach Implantation eine höhere Stent-Thrombose-Rate bei Absorb BVS™, in Bezug auf TLF konnte jedoch keine Unterlegenheit des Absorb BVS™ zu EES gezeigt werden (64). Auch eine Metanalyse von 5 Studien konnte in diesem Beobachtungszeitraum keine Unterschiede zwischen Absorb BVS™ und DES bezüglich TLF und ScT aufzeigen, wohingegen der Absorb BVS™ mit einem größeren Late Lumen Loss verbunden war (65).

Ein weiterer wichtiger Faktor der Verfahrensparameter ist die optimale Implantationstechnik, mit der eine ScT-Reduktion um circa 80% erzielt werden konnte. Die maßgebenden Bedingungen sind folgendermaßen festgesetzt (66, 67).

- 1) Die Prädilatation erfolgt mit einem Ballon, der die gleiche nominale Größe wie der RVD und der vorgesehene Scaffold aufweist
- 2) Die Gefäßgröße (interpolierter RVD) umfasst zwischen 2,5-3,5mm
- 3) Das Verhältnis von nominalem Durchmesser zu RVD beträgt zwischen 0,9-1,1
- 4) Die Postdilatation erfolgt mit einem Druck 14-16atm, mit einem „non-compliant“ Ballon derselben Größe oder 0,5mm größer als der BRS
- 5) An Bifurkationen oder Ostien werden keine BRS implantiert
- 6) unabhängig von der Nachdilatation: Erreichen einer endgültigen Reststenose <20% und eine Reststenose <20% der nominalen BRS-Größe
- 7) Implantation des benachbarten BRS unter Verwendung einer Scaffold-an-Scaffold-Technik anstelle einer Überlappung

Zusammenfassend besteht diese spezielle Implantationstechnik also aus Prä- und Postdilatation sowie korrekter Läsions- und Stentauswahl (Sizing) (PSP-Technik).

In Übereinstimmung damit wurde in einer Reihe von Studien berichtet, dass eine optimale Implantationstechnik das Risiko für Nebenwirkungen deutlich reduziert. Zu diesen zählen beispielsweise frühe und späte ScT, ScR, TV-MI oder TLR und TVR (63, 68-70).

Ein möglicher Mechanismus für unerwünschte klinische Ereignisse wird von Mehilli et al. beschrieben. Die Notwendigkeit einer klinisch indizierten TLR nach etwa 30 Tagen spricht weniger für eine neointimale Hyperplasie, sondern weist auf eine geringere Radialfestigkeit des Absorb BVS™ hin. Aufgrund eines elastischen Rückstoßes könnte es zu frühen Restenosen kommen (63).

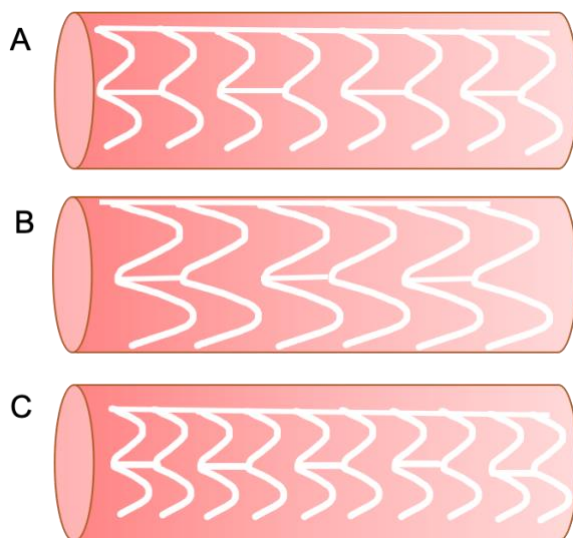
In der ABSORB III-Studie konnte gezeigt werden, dass der Absorb BVS™ bezüglich einer TLF dem EES nach einem Jahr nicht unterlegen war. Allerdings fiel auch hier das gehäufte Auftreten einer ScT auf (1,5% vs 0,7%) (55).

2.3.2. Komplikationen, Mechanismen und Prädiktoren für sehr späte Ereignisse

Eine große Rolle bei sehr späten Ereignissen, die laut obiger Definition nach dem ersten Jahr nach der Implantation auftreten, scheint eine Unterdimensionierung des Scaffolds beziehungsweise die Implantation in große Gefäße (>3,5mm) zu sein (68). Der endotheliale Heilungsprozess greift vermutlich bei einem fehlangelegten Stent unzureichend und erhöht damit das Risiko eines Stent-Kollaps in das Lumen. Hierdurch kann das damit verbundene Gewebe mitgerissen werden und eine Gefäßthrombose auslösen (62). Dies weist darauf hin, dass Fehlpositionierungen und Gerüststrebendiskontinuitäten während der Resorption für ScT prädisponieren können (59, 66).

Gleichermaßen konnte eine starke Überdimensionierung des Scaffolds als Prädiktor für ScT identifiziert werden, während eine leichte (finaler BRS Durchmesser zu Gefäßdurchmesser 1,14-1,28) mit einer geringeren Thromboserate korreliert (68).

Abbildung 7 zeigt schematisch das Verhältnis zwischen RVD und Scaffoldgröße.



A: gutes Verhältnis zwischen Scaffoldgröße und RVD; B: Überdimensionierung des BRS; C: Unterdimensionierung des BRS

BRS: bioresorbierbarer Scaffold; RVD: reference vessel diameter

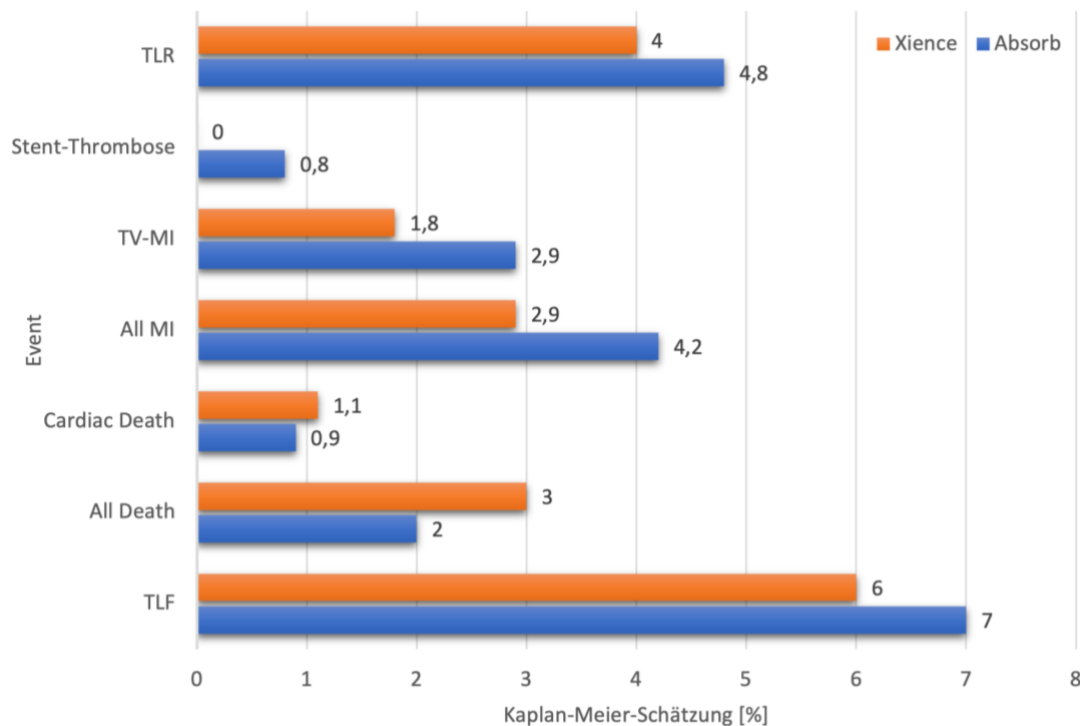
Abbildung 7: Schemazeichnung bioresorbierbarer Scaffold in Gefäß, modifiziert mit Genehmigung nach (66)

Auch wurde publiziert, dass eine Malapposition, ein Nichtanliegen der Scaffoldstreben an der Gefäßwand, zu den Prädiktoren der ScT zählt. Durch eine Thrombozytenaktivierung und eine verstärkte Neointimabildung könne die Thrombogenität von Scaffolds verstärkt werden (71). Ebenso scheint der finale minimale Lumen Durchmesser (MLD) in Absorb BVS™ deutlich kleiner zu sein und damit eine weitere Erklärung für ScT darzustellen (72). Frühere kardiale Interventionen zeigten ein erhöhtes Risiko für TLF, während das Vorhandensein von Diabetes mellitus eher für ScT prädisponierte (55, 73).

Polimeni et al. fokussierten ihre Studie auf die Inzidenz, klinische Präsentation und Prädiktoren für ScR. Faktoren, die diese begünstigen können, sind neben einer optimalen Implantationstechnik und Diabetes mellitus, vorangegangene perkutane Revaskularisierungen, das Vorliegen komplexer Stenosen und eine implantierte Stentlänge von über 34 ± 14 mm. Darüber hinaus stellten sie fest, dass die Inzidenz für ScR ähnlich derer war, die bei DES im vergleichbaren Setting auftrat (73).

Ebenso sind diese Zusammenhänge durch die mechanischen und physikalischen Eigenschaften der Scaffolds der 1.Generation erklärbar. Dickere Streben erwiesen sich als Prädiktoren für Strömungsturbulenzen, die insbesondere bei unvollständig expandierten Stents (frühe ScT) oder bei Fehlpositionierungen (späte Thrombosen) zur Thrombozytenaggregation und Neointimaprolieration führen können (62, 74). Dies bestätigt wiederum die Relevanz einer genauen Implantation, die sowohl zum frühen als auch späten Zeitpunkt zu einer Reduktion von ScT führt (66, 74).

Die ABSORB III Studie untersucht unter anderem die in Abbildung 8 aufgeführten, sehr spät aufgetretenen Ereignisse für Absorb BVS™ und DES (Xience). Von den insgesamt 2.008 Teilnehmer wurden 1.322 mit einem Absorb BVS™ versorgt. Die Rate an TV-MI war im Zeitraum von 1-3 Jahren bei Absorb BVS™ im Vergleich zu DES erhöht (2,8% vs. 1,7%). Zurückzuführen ist dies wahrscheinlich auf einen Anstieg von Myokardinfarkten im Rahmen von In-Scaffold-Thrombosen. Auch die In-Stent-Thrombosen traten zwischen 1-3 Jahren bei Absorb BVS™ häufiger auf als bei DES (0,8% vs. 0%) (55).



MI= Myokardinfarkt; ScT= In-Scaffold-Thrombose; TLF= Target lesion failure; TLR= Target lesion revascularization; TV-MI= Target vessel myocardial infarction

Abbildung 8: Inzidenzraten für das Auftreten verschiedener Ereignisse 1-3 Jahre nach Implantation unterteilt in Xience und Absorb; modifiziert mit Genehmigung nach (55)

Damit stützt sich die ABSORB III-Studie auf die schon zuvor gewonnenen Ergebnisse der ABSORB II-Studie. In dieser fiel das Auftreten von TLF bei Absorb BVS™ im Vergleich zu DES noch drastischer aus (10,4% vs. 4,9%) (75).

Schlussendlich konnten viele Prädiktoren und Mechanismen in verschiedenen Studien gezeigt werden. Allerdings wurde dargelegt, dass Geräte- und Verfahrensparameter zu den Wichtigsten für Ereignisse bis zu 3 Jahre nach der Absorb BVS™-Implantation zählen (62, 66).

2.3.3. Komplikationen und unerwünschte Ereignisse nach der Resorption

Nach etwa 2-3 Jahren ist der Scaffold vollständig resorbiert. Einige Studien untersuchten bereits Ereignisse, die in diesem Zeitraum auftraten.

Eine Metaanalyse von vier randomisierten Studien ergab, dass nach 3 Jahren (d.h. nach Resorption) das mit der Implantation verbundene übermäßige Risiko, gemessen an ScT und TLF, im Vergleich zu medikamentenbeschichteten Metallstents verschwindet. Zeigten sich in den Zeiträumen bis 3 Jahre nach Implantation gerüstbedingte Nebenwirkungen, sind diese im Abschnitt nach der Resorption (3-5 Jahre nach Implantation) nahezu vergleichbar mit Komplikationen bei EES (TLF bei Absorb BVS™ vs. EES: 4,3% vs. 4,5%; ScT bei Absorb BVS™ bzw. EES: 0,1% bzw. 0,3%) (76).

Eine langfristige Sicherheit für die Behandlung relativ einfacher Koronarstenosen mit Absorb BVS™ konnte durch Serruys in einer einarmigen Studie mit 100 Patienten gezeigt werden, die sich auf stabile Lumendimensionen, geringe Raten für Restenosen und schwere unerwünschte kardiale Ereignisse bezog (46).

Die Untersuchung der Inzidenz und der Mechanismen von Zielläsionen nach der Resorption ist jedoch eine Schlüsselfrage, die für alle Geräte dieser Klasse wichtig ist und im Rahmen dieser Studie noch weiter geklärt werden soll.

3. Methoden und Materialien

3.1. Studiendesign

Diese Studie ist Teil des MICAT-Projektes (Mainzer Intracoronary Database) (NCT02180178), welches von der rheinland-pfälzischen Ethikkommission genehmigt wurde.

Zunächst wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen Mai 2012 und Dezember 2014 im Herzkatheterlabor der Universitätsmedizin Mainz mit mindestens einem Absorb BVS™ (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) im Rahmen einer Perkutanen Koronarintervention behandelt wurden. Patienten, die für eine 5-jährige Nachbeobachtung in Frage kamen, wurden anonymisiert im Register gespeichert und retrospektiv analysiert.

3.2. Implantation des Absorb BVS™

Zu den Einschlusskriterien zählten:

- Koronare Herzerkrankung mit Indikation zur Koronarangiographie
- Schriftliche Einverständniserklärung
- Alter über 18 Jahre
- Verfügbarkeit einer Koronarangiographie direkt nach Implantation des Scaffolds
- Verfügbarkeit eines Follow-ups nach 5 Jahren

Zu den Ausschlusskriterien zählen das Fehlen einer schriftlichen Einverständniserklärung, Patientenalter unter 18 Jahren und das Vorliegen einer Schwangerschaft. Implantiert wurde weder in Läsionen des linken Hauptstammes, in degenerierte Venenbypässe (Saphenous Vein Grafts), noch bei In-Stent-Restenosen oder in Gefäße, die optisch kleiner als 2,25mm oder größer als 4mm geschätzt wurden. Ebenso wurde auf eine Implantation verzichtet, wenn eine Bifurkationsläsion vorlag, die eine 2-Stent-Technik erfordert hätte. Patienten, die dauerhaft mit Antikoagulantien behandelt wurden, Allergien oder Intoleranzen gegenüber Aspirin oder jeglicher P2Y12-Rezeptor-Antagonisten oder eine geringe Lebenserwartung auswiesen, wurden aus der Studie exkludiert.

Peri-prozedural wurde Heparin verabreicht. Die Verwendung von GPIIb/IIIa-Hemmern und die Verwendung von Debulking-Devices bestimmte der behandelnde Operateur. Das zu behandelnde Gefäß wurde stets prädilatiert, ab Januar 2014 erfolgte dann der systemische Einsatz der PSP-Technik, wie bereits in Kapitel 2.3.1 definiert.

Nach der Implantation wurde für alle Patienten eine duale Thrombozytenaggregationshemmung über 12 Monate verschrieben. Diese umfasste Aspirin, Clopidogrel, oder bei einem Patienten in kritischem Zustand (wie beispielsweise ACS) Ticagrelor/Prasugrel,

3.3. Quantitative Koronaranalyse

Die Quantitative Koronaranalyse (QCA) wurde mit Xcelera, R4.1 (Philips, Niederlande) durchgeführt. Durch eine automatische Konturfindung ermöglicht dieses Programm, den Grad der Stenose anhand Angiographiebildern morphologisch objektiv zu vermessen (77).

Die maßgeblichen Messungen (vor und nach der Implantation) inkludierten den interpolierten RVD und den MLD (in-BRS). Verbleibende Stenosen wurden errechnet, indem der Quotient aus MLD und RVD von 1 subtrahiert wurde.

$$\text{Verbleibende Stenose} = 1 - \frac{MLD}{RVD}$$

Skalierte Stenosen konnten durch die Subtraktion des MLD-Quotienten und der normierten Scaffold-Größe von 1 berechnet werden. Dies beschreibt den Grad der Entfaltung des Absorb BVS™ im Vergleich zu ihrem Nominalwert.

$$\text{Skalierte Stenose} = 1 - \frac{MLD}{\text{normierte Scaffold - Größe}}$$

Das maximale Footprint, welches den maximalen Prozentsatz des Gefäßumfanges angibt, der durch Struts belegt ist, ergibt sich aus folgender Formel:

$$\text{footprint} = \frac{100 \times BRS \text{ outer surfcae}}{BRS \text{ length} \times 3,14 \times MLD}$$

Die Läsionen wurden gemäß der American Heart Association (AHA) und American College of Cardiology (ACC) klassifiziert (78-80).

	Typ A	Typ B1 und B2 B1: 1 Kriterium B2: >1 Kriterium	Typ C
Stenosenlänge	<10mm (umschrieben)	10-20mm (tubulär)	>20mm (diffus)
Stenosenkontur	glatt	irregulär	
Stenosen- Morphologie	konzentrisch	exzentrisch	
Stenosenlage	Kein großer Seitenast oder Ostium betroffen	Ostium, Bifurkation (mit Notwendigkeit eines doppelten Führungsdrahtes)	Einbeziehung eines großen Seitenastes
Abwinkelung des Segments	Wenig, <45°	moderat, >45°, <90°	Stark, >90°
Verkalkungsgrad	Kein oder gering	Gering bis ausgedehnte	
Okklusion	Nicht vollständig okklusiv, kein Thrombus	Totale Okklusion <3 Monate alt; einige Thromben	Totale Okklusion älter >3Monate und/oder Bridging collaterals
Gefäß- Schlängelung		Mäßige im proximalen Segment	Übermäßig im proximalen Segment
Sonstiges	Leicht zugänglich		Große Nebenäste können nicht geschützt werden; Degenerierte Bypässe mit instabilen Läsionen
Erfolgsrate	>85%	60-85%	<60%

Tabelle 1: Einteilung der Stenosen nach AHA/ACC (78-80)

3.4. Endpunkte

Die Datenauswertung erfolgte mithilfe eines computergestützten Telefoninterviews. Geschultes Personal kontaktierte die Patienten per Telefon und erfragte das Auftreten von unerwünschten kardiologischen Ereignissen nach Einsetzen des Stents beziehungsweise nach des letzten Follow-ups. Der Fokus lag dabei auf „major adverse

cardiac events“ (MACE; schwere kardiologische Komplikationen), TLF und dem Eintreten des Todes. Kliniken, zuweisende Kardiologen, Allgemeinmediziner und Patienten wurden bei Bedarf für weitere Informationen kontaktiert.

Diese wurden dann auf folgende Kriterien untersucht und entsprechend den Anforderungen der Ethikkommission des Universitätsklinikums Mainz in die Datenbank eingepflegt.

Grund der erneuten Intervention: Angiographie im Follow-Up, Myokardinfarkt (STEMI, NSTEMI) und Revaskularisation untergliedert in TLR, TVR, Non-TVR. Erheblich war zudem, ob jenes Ereignis im Target-Vessel, also dem Zielgefäß, auftrat, und ob es sich um eine In-Stent-Restenose oder Scaffold-Thrombose handelte.

War der Patient zum Zeitpunkt des Follow-ups bereits verstorben, wurde diese ebenfalls in die Datenbank aufgenommen. Die Einteilung erfolgte in kardiovaskuläre oder nicht-kardiovaskuläre Ursachen und wenn möglich wurde die genaue Ursache protokolliert. Um eine Schätzung der Überlebensrate nach Kaplan-Meier zu ermitteln, war das genaue Datum des Auftretens der Komplikation unverzichtbar.

Die Beurteilung der Ereignisse erfolgte nach Durchsicht der ursprünglichen klinischen Daten durch zwei interventionelle Kardiologen entsprechend den Definitionen des akademischen Forschungskonsortiums (81).

Als TLF wurde jeder kardiovaskuläre Tod, jeder Zielgefäßmyokardinfarkt (TV-MI) oder jede klinisch gesteuerte Revaskularisierung der Zielläsion definiert. Dabei war es irrelevant, ob diese einzeln oder in Kombination auftraten.

Die TLR wurde bestimmt als jede Notwendigkeit einer Revaskularisierung in dem ursprünglich mit einem BRS behandelten Segment. Die Zielläsion ist definiert als das behandelnde Segment von 5mm proximal zum Stent und bis 5mm distal zum Stent (81).

Die ScT wurde in früh, spät und sehr spät klassifiziert, basierend auf dem Zeitpunkt des Auftretens im Falle einer definitiven oder wahrscheinlichen ScT. Um eine ScT auszuschließen, wurden sowohl die klinische Präsentation des Patienten als auch der angiographische oder bildgebende Nachweis eines Thrombus im BRS verwendet (59). Unter einer ScR versteht man das Wiederauftreten einer Verengung innerhalb des Stents. Der Mechanismus der Restenose ist multifaktoriell und besteht unter anderem aus Neointimahyperplasie, Recoil und einer gestörten Endothelfunktion (82). Konkretisiert beschreibt die Restenose eine Abnahme des Luminaldurchmessers um mehr als 50% im gestenteten Bereich. Die ScR kann sich klinisch als rezidivierende

Angina oder Myokardischämie äußern, obwohl die angiographische Restenose nicht immer zu klinischen Symptomen führen muss (83).

3.5. Statistische Methoden

Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert und Standardabweichung oder als Median und Interquartilsabstand beschrieben. Verglichen wurden sie mit einem parametrischen oder nichtparametrischen Test auf Grundlage der Untersuchung der Q-Q-Plots. Durch die Inspektion dieser Quantilen-Quantilen-Diagramme lässt sich die Normalverteilung überprüfen. Kategorische Daten wurden als Gesamtzahlen und Anteile beschrieben und mit dem Exakten Fischer-Test (= Exakter Chi-Quadrat-Test) analysiert. Zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen klinischen/prozeduralen Parametern und Ergebnisereignissen wurde die uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse verwendet.

Die Überlebenswahrscheinlichkeitskurven sind als Kaplan-Meier-Kurven mit korrespondierenden Cox P-Werten dargestellt. Sie ergeben sich aus den Hazard Ratios (HR) und werden mit den 95%-Konfidenzintervallen (CI) angegeben. Das zuvor festgelegte Signifikanzniveau beträgt $p < 0,05$.

Für ScT, ScR und TLF, welche innerhalb eines Jahres, zwischen zwei und drei Jahren beziehungsweise zwischen 4 und 5 Jahren nach der Implantation auftraten, wurden separate Outcome-Analysen ausgeführt. Der Einfluss der folgenden Variablen auf das Outcome während dieser Zeiträume wurde in univariablen Cox-Regressionsanalysen beurteilt: kardiovaskuläre Risikofaktoren einschließlich Alter, Geschlecht, Hypertension, Diabetes, Rauchen, Dyslipidämie, Nierenfunktion, vorangegangene Revaskularisationen mittels PCI oder CABG. Ebenfalls eingeschlossen wurden frühere Schlaganfälle/transiente ischämische Attacken (TIA), wie auch LVEF, klinische Präsentation während des Indexverfahrens, behandelte Gefäße und Lokalisation der Läsionen, optimale Implantationstechnik und deren Komponenten. Läsionsmerkmale wie beispielsweise RVD, MLD, Größenbestimmung, skalierte und verbleibende Stenosen, MLD, Länge des Scaffolds, verwendete Thrombozytenaggregationshemmer und Anzahl der Follow-up Tage wurden ebenfalls begutachtet.

Die optimale Implantationstechnik wurde, wie in Kapitel 2.3.1., definiert. In Kürze lässt sich dies folgendermaßen zusammenfassen: erstens eine adäquate Prädilatation,

zweitens ein korrektes Sizing und drittens eine konsequente Postdilatation (sog. PSP-Technik).

Variablen, die in der univariaten Analyse mit einem $p < 0,05$ assoziiert sind, wurden in der multivariaten Analyse berücksichtigt.

Alle Analysen sollten explorativ betrachtet werden. Die Daten wurden mit MedCalc (Version 15.8., Ostend, Belgium) analysiert.

4. Ergebnisse

4.1. Klinische Daten der Patienten

In das 5-Jahres Follow-up am 1. Mai 2019 konnten 512 Patienten mit insgesamt 598 Läsionen eingeschlossen werden. Das Durchschnittsalter betrug 62 Jahre (54-73 Jahre) und 78,7% der Teilnehmer waren männlich. 70,7% litten unter Hypertonie beziehungsweise nahmen Antihypertensiva ein, und 37,1% unter Dyslipidämie und/oder wurden mit Statinen behandelt. 42,6% der Studienteilnehmer rauchten und 19,9% waren an Diabetes mellitus erkrankt. Weitere Charakteristiken sind in Tabelle 2 einzusehen.

Die Prävalenz der Patienten mit vorangegangener PCI lag bei 26,4%, mit vorherigem Apoplex oder TIA bei 3,3%. Die mediane eGFR betrug 83ml/min/1,73m² (69-99,5) und die mediane LVEF lag bei 55% (50-55%). Hinsichtlich der klinischen Präsentation stellten sich 12,1% der Patienten mit einer instabilen Angina pectoris vor, 29,5% mit einem Myokardinfarkt ohne ST-Hebung (NSTEMI) und 25,4% als STEMI; 32,4% zeigten eine stabile oder stille Angina pectoris.

Alle Patienten (n=512)	
Alter (Median, IQR) [Jahre]	62 (54-73)
Männlich	403 (78,7%)
Hypertonie	362 (70,7%)
Diabetes mellitus	102 (19,9%)
Raucher	218 (42,6%)
Familiäre Disposition	100 (19,5%)
Dyslipidämie	190 (37,1%)
Vorherige CABG	11 (2,1%)
Vorherige PCI	135 (26,4%)
Vorheriger Apoplex/TIA	17 (3,3%)
eGFR [ml/min]	83 (69-99,5)
LVEF [%]	55 (50-55)
Stille/stabile Angina	166 (32,4%)
Instabile Angina	62 (12,1%)
NSTEMI	151 (29,5%)
STEMI	130 (25,4%)
ACS	346 (67,6%)
Clopidogrel	159 (31,1%)

Prasugrel	246 (48,0%)
Ticagrelor	107 (20,9%)
Follow up [Tage]	1868
Median [IQR]	(1640,5-2024)
Abgeschlossenes Follow-up	391 (76,4%)

ACS= Akutes Koronarsyndrom; CABG= coronary artery bypass grafting; eGFR= Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; IQR= Interquartile range; LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NSTEMI= Nicht-ST-Hebungsinfarkt; PCI= Perkutane Koronarintervention; STEMI= ST-Hebungsinfarkt; TIA= Transitorische ischämische Attacke

Tabelle 2: Charakteristika der Patienten, n=512

4.2. Charakteristika der Läsionen

Das Zielgefäß war der RIVA in 44,8%, der Ramus circumflexus (RCX) in 26,1% und in 28,9% der Fälle die rechte Koronararterie (RCA). Nur eine Läsion befand sich in einem Bypass (0,2%).

Eine Revaskularisierung in Ostien und Bifurkationen fand in 8,7% und 13,2% statt. Die Prävalenz von chronisch verschlossenen Koronararterien (CTO= Chronical total occlusion) lag bei 2,8%, von diesen waren 41,3% komplexe Läsionen des Typs B2 oder C.

Charakteristiken der Läsionen

n=598

RIVA versorgt mit BVS	268 (44,8%)
RCX versorgt mit BVS	156 (26,1%)
RCA versorgt mit BVS	173 (28,9%)
Graft versorgt mit BVS	1 (0,2%)
Ostiale Läsion	52 (8,7%)
Bifurkationen	79 (13,2%)
CTO	17 (2,8%)
AHA Läsionstyp B2 oder C	247 (41,3%)

AHA= American Heart Association; BVS= Absorb Bioresorbable vascular scaffold™; CTO= chronic total occlusion; RCA= Arteria coronaria dextra; RCX= Ramus circumflexus; RIVA= Ramus interventricularis anterior

Tabelle 3: Charakteristika der Läsionen; n= 598

4.3. Behandlung der Läsion und unmittelbare Resultate der Angiographie

Die mediane Länge des Stents pro Patienten lag bei 18mm (18-30mm). Die mittlere Anzahl der Gefäße, die mit Scaffolds behandelt wurden, war $1,2 \pm 0,5$; die mittlere Anzahl der implantierten Scaffolds lag bei $1,4 \pm 0,9$ pro Patient. Die Berechnung des Mittelwerts der gestenteten Gesamtlänge pro Läsion ergab $24,1 \pm 13,4$ mm.

Tabelle 4 zeigt die Resultate der Läsionen und Angiographien. Bei 98,7% erfolgte eine Prädilatation. Der minimale Inflationsdruck zum Einsetzen des Scaffolds pro Läsion betrug $13,6 \pm 1,9$ atm. Bei 35,1% der Läsionen erfolgte eine Postdilatation mit einem Druck von $15,1 \pm 3,7$ atm.

Das Verhältnis des minimalen Lumendurchmessers nach der Implantation zum nominalen BRS-Durchmesser, der die BRS-Entwicklung ausdrückt, betrug $0,8 \pm 0,1$. Der maximale Footprint maß 37% (34-43).

Unter den behandelten Läsionen wurde bei 11,5% der Patienten ein BRS implantiert, der mit einem nahen Stent oder Gerüst überlappte.

Eine „optimale Implantationstechnik“ wurde bei 205 Patienten mit insgesamt 214 Läsionen angewendet (40,0% aller Patienten, 35,8% aller Läsionen).

Prozedurale Charakteristiken	
Anzahl der Gefäße pro Patient, die mit einem BVS behandelt wurden	$1,2 \pm 0,5$
BVS pro Patient	$1,4 \pm 0,9$
Hybrid BVS und DES (pro Patient)	305 (51,0%)
Prädilatation	588 (98,7%)
Minimaler Stent-Durchmesser pro Patient [mm]	3,0 (2,5-3,0)
Totale implantierte BVS Länge pro Patient [mm]	18 (18-30)
Postdilatation	210 (35,1%)
Sizing	1,0 (0,9-1,1)
Ergebnisse Angiographie	
Reststenose pro Läsion [%]	78 (67,5-100)
Durchmesser Referenzgefäß (RVD) vor der Implantation [mm]	2,905 (2,5-3,3)
RVD postprozedural [mm]	2,9 (2,6-3,3)

Skalierte Stenose [%]	15,4 (6,7-24)
MLD präprozedural [mm]	0,6 (0-0,9)
MLD postprozedural [mm]	2,52 (0,49)
MLD postprozedural/nominaler BVS	0,8 (0,7-0,9)
Durchmesser pro Läsion	
Footprint [%]	37 (34-43)
“Optimale Implantation” in Läsion	214 (35,8%)
“Optimale Implantation” pro Patient	205 (40,0%)
Überlappung	69 (11,5%)

BVS= Absorb Bioresorbable vascular scaffold™; DES= Drug-Eluting-Stent; MLD= minimaler Lumendurchmesser; RVD= reference vessel diameter

Tabelle 4: Prozedurale und postprozedurale Daten der Angiographie

4.4. Follow-Up

Der mediane Follow-up betrug 1868 (1640,5-2024) Tage, bei 410 von 512 (80%) der in Frage kommenden Patienten war ein läsionsorientiertes Follow-up nach 5 Jahren möglich. Tabelle 5 zeigt die Anzahl der Ereignisse und die Kaplan-Meier-Schätzungen der beobachteten Endpunkte für Scaffold-Thrombosen (ScT), klinische Scaffold Restenosen (ScR) und Zielläsionsversagen (TLF).

	Alle Patienten	Optimale Implantation	Keine optimale Implantation	<i>p</i>	HR 95% KI
Innerhalb 1 Jahres					
SCT	18 (3,6%)	2 (1%)	16 (5,3%)	0,02	5,35 (1,31-8,65)
SCR	12 (2,5%)	2 (1%)	10 (3,4%)	0,10	3,29 (0,82-8,31)
TLF	44 (8,8%)	10 (5,1%)	34 (11,3%)	0,02	2,29 (1,14-3,80)
2-3 Jahre					
SCT	10 (2,2%)	2 (1,1%)	8 (2,9%)	0,18	2,78 (0,67-8,39)
SCR	26 (5,7%)	5 (3,7%)	21 (7,7%)	0,03	2,90 (1,12-5,34)
TLF	35 (8,0%)	7 (3,9%)	28 (10,8%)	0,01	2,95 (1,28-4,91)

4-5 Jahre					
SCT	2 (0,6%)	2 (1,4%)	0	0,08	-
SCR	4 (1,1%)	2 (1,3%)	2 (0,9%)	0,67	0,65 (0,09-4,79)
TLF	13 (3,8%)	5 (3,5%)	8 (4,0%)	0,86	1,10 (0,36-3,33)
Kumuliert 5 Jahre					
SCT	30 (5,9%)	6 (3,5%)	24 (8,1%)	0,020	2,76 (1,33-5,72)
SCR	42 (8,2%)	9 (5,0%)	33 (11,6%)	0,010	2,54 (1,37-4,70)
TLF	92 (19,3%)	22 (12%)	70 (24,0%)	0,0005	2,30 (1,52-3,48)

HR= Hazard Ratio; KI= Konfidenzintervall; p= p-Wert; ScR= In-Scaffold-Restenose; ScT= In-Scaffold-Thrombose; TLF= Target lesion failure

In fett gekennzeichnet: Parameter mit p-Werten < 0,05

Tabelle 5: Anzahl der Ereignisse und jährliches Kaplan-Meier(KM)-Risiko unerwünschter Ereignisse unterteilt in Patienten mit und ohne optimale Implantation und die jeweiligen Hazard Ratios (HR) in einer univariaten Cox-Regressionsanalyse über den gesamten Beobachtungszeitraum von 5 Jahren

Insgesamt traten 30 definitive oder wahrscheinliche ScT während der Nachbeobachtung auf, von denen 13 als akut (innerhalb der ersten 24 Stunden) oder subakut (innerhalb von 30 Tagen) und 17 als spät (zwischen 1 Monat und 1 Jahr) oder sehr spät (später als 1 Jahr postprozedural) einzuordnen waren. Die entsprechende Kaplan-Meier-Schätzung für ScT war 3,6% im ersten Jahr, 2,2% im zweiten bis dritten Jahr und 0,6% im vierten bis fünften Jahr.

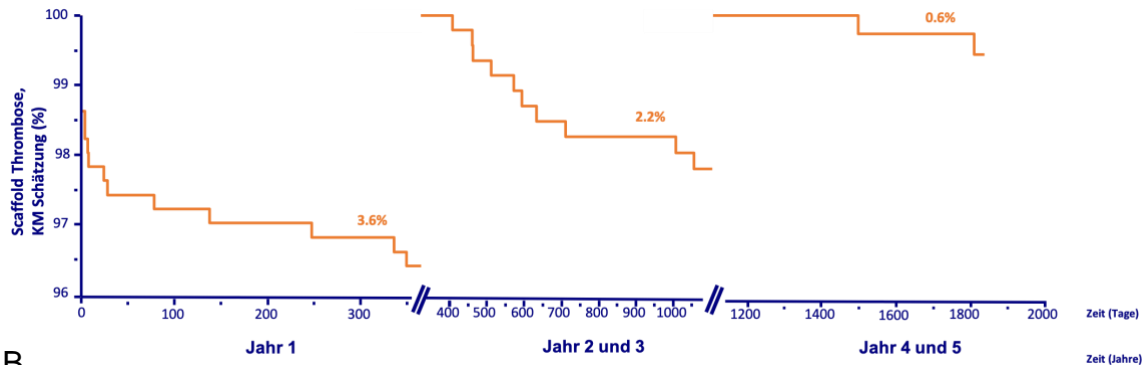
Insgesamt gab es 42 Patienten, die an einer Scaffold-Restenose litten, von denen 12 im ersten Jahr, 26 zwischen 2-3 Jahren und 4 zwischen 4 und 5 Jahren der Nachbeobachtung auftraten (jährliche KM-Raten 2,5%, 4,3%, 1,4%, 1,1% bzw. 0%).

Im Ganzen erreichten 92 Patienten den Endpunkt TLF, davon 44 im ersten Jahr und 35 im zweiten bis dritten (jährliche KM Quote: 8,8% im ersten Jahr, 6,1% im zweiten und 2% im dritten). Im Zeitintervall zwischen 4 und 5 Jahren wurde der Endpunkt TLF von 13 Patienten (jährliche KM Quote: 1,7% im vierten und 2,1% im fünften Jahr) erzielt, der hauptsächlich durch das Auftreten eines Zielgefäß-Myokardinfarkts (target vessel myocardial infarction- TV-MI) verursacht wurde.

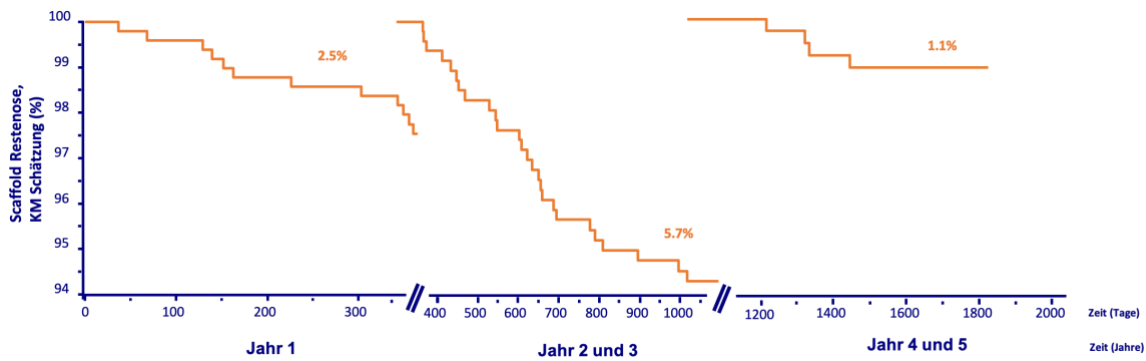
Insgesamt verstarben 13 Patienten, 2 davon an einem kardiovaskulären Tod, 3 bei einer ischämisch-verursachten TLR und 8 durch TV-MI.

Die Abbildungen 9 A-C stellen entsprechenden die Kaplan-Meier Überlebenskurven von ScR, ScT und TLF über die drei Zeitintervalle dar.

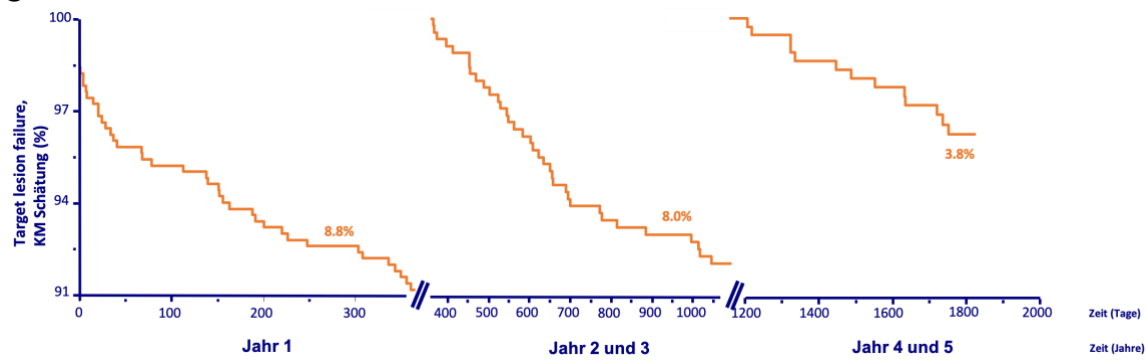
A



B



C



KM= Kaplan Meier

Abbildung 9: Kaplan Meier-Kurven für (A) Scaffold Thrombose, (B) Scaffold Restenose, (C) Target Lesion Failure, unterteilt in 1 Jahr, 2-3 Jahre, 4-5 Jahre nach Absorb BVS™ -Implantation

4.5. Prädiktoren für Zielläsionsversagen

Tabelle 6 zeigt die Assoziationen der vorab spezifizierten Prädiktoren der univariaten Cox-Regressionsanalyse für die Zeitintervalle von einem Jahr, 2-3 Jahren beziehungsweise 4-5 Jahren.

	HR	P
Maximaler Footprint		
1 Jahr	1,06 (1,04-1,08)	<0,0001
2-3 Jahre	1,09 (1,06-1,11)	<0,0001
4-5 Jahre	1,03 (0,96-1,11)	0,40
Optimale Implantation		
1 Jahr	0,44 (0,22-0,88)	0,02
2-3 Jahre	0,34 (0,17-0,66)	<0,01 (0,007)
4-5 Jahre	0,91 (0,30-2,74)	0,86
RVD <2,5mm		
1 Jahr	1,99 (1,03–3,86)	0,04
2-3 Jahre	2,17 (1,05–4,50)	0,04
4-5 Jahre	1,03 (0,23–4,60)	0,97
RVD >3,5mm		
1 Jahr	1,13 (0,48-2,67)	0,78
2-3 Jahre	2,33 (1,06-5,12)	0,04
4-5 Jahre	0,64 (0,08-4,89)	0,67

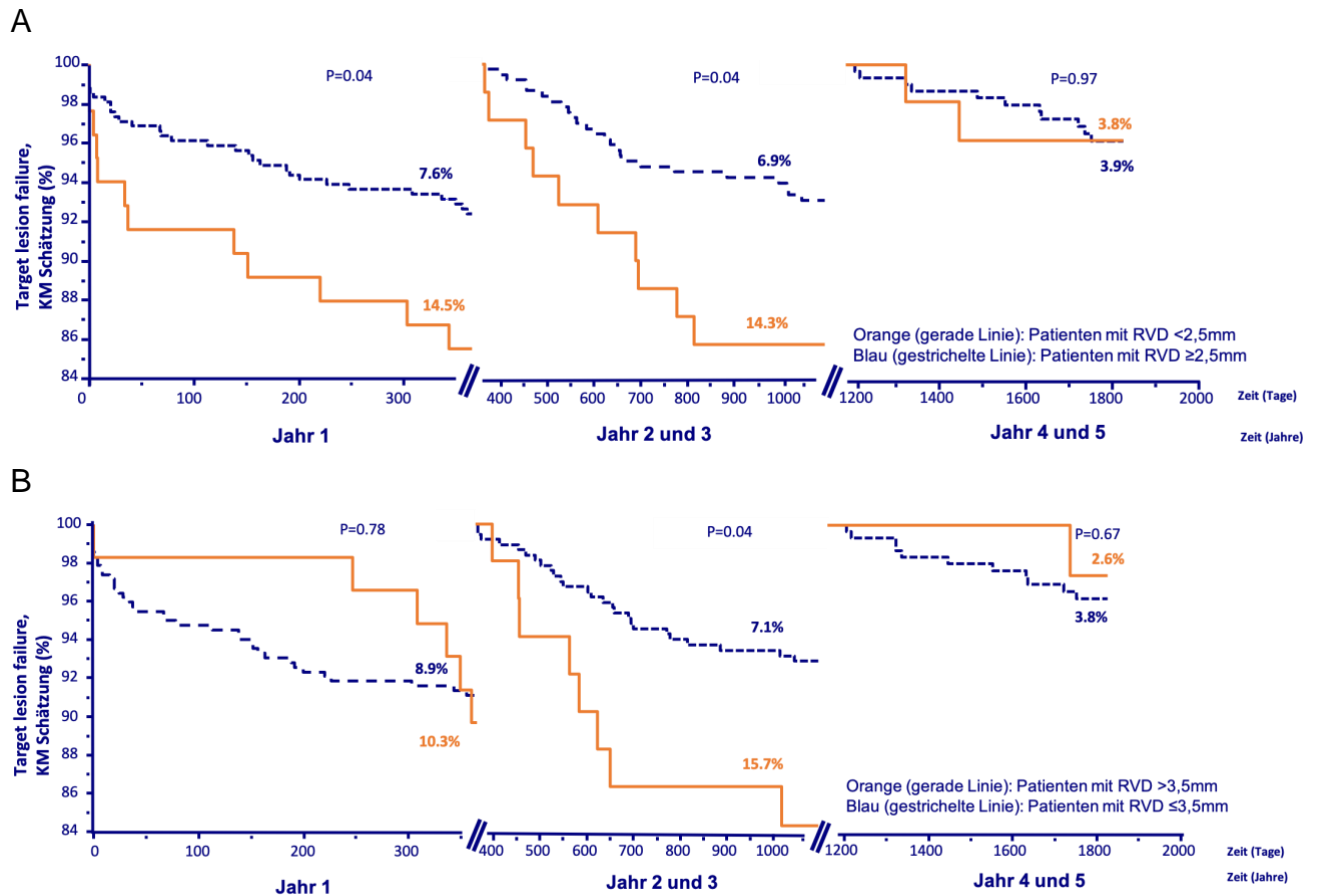
HR= Hazard Ratio; p= p-Wert; RVD= reference vessel diameter
In fett gekennzeichnet: Parameter mit p-Werten < 0,05

Tabelle 6: Prädiktoren für Target Lesion Failure in einer univariaten Cox-Regressionsanalyse während verschiedenen Zeitintervallen des Follow-ups

Im ersten Jahr nach der Implantation waren der maximale Footprint und ein RVD <2,5mm Prädiktoren für die Häufigkeit von TLF (HR 1,06 (1,04-1,08), P<0,0001, HR 1,99 (1,03-3,86), p=0,04). Ein RVD kleiner als 2,5mm und ein RVD größer als 3,5 mm waren Prädiktoren für TLF im Zeitraum von 2-3 Jahren (HR 2,17 (1,05-4,50) und HR 2,33 (1,06-5,12), beide p=0,04), wie auch der maximale Footprint (HR 1,09 (1,06-1,11), p<0,0001). Jedoch waren weder ein RVD kleiner 2,5mm oder größer 3,5mm, noch die optimale Implantationstechnik oder der maximale Footprint ein Prädiktor für TLF in der Zeit von 4-5 Jahren.

In Abbildung 10 sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Überlebenskurven des TLF über die gesamte Follow-up-Dauer von 5 Jahren zu sehen, unterteilt in Patienten, die einen Scaffold in einem Gefäß mit einem RVD kleiner 2,5mm oder größer als 3,5mm

erhielten. Interessanterweise war die Inzidenz von TLF in kleinen Gefäßen (RVD <2,5mm) im Zeitintervall bis zu 3 Jahren höher, danach jedoch nicht mehr (Abbildung A). Außerdem war ein Referenzgefäßdurchmesser >3,5 mm ein Risikofaktor für Ziel-Läsionsversagen nur im zweiten und dritten Jahr (untere Abbildung).



KM= Kaplan-Meier; p= p-Wert; RVD= reference vessel diameter; TLF= Target lesion failure

Abbildung 10: Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Inzidenz von Target Lesion Failure bei RVD </≥ 2,5mm (A) und >/≤ 3,5mm (B)

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse, einschließlich aller in den Tabellen 7 aufgeführten Variablen, waren nur die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus (HR 7,50 (2,47 – 22,82), p=0,0004) und beeinträchtigte Nierenfunktion (HR 0,97 (0,95- 0,99), p=0,016) Prädiktoren für das Auftreten von TLF (Tabelle 7).

<i>Kovariate</i>	HR	95% KI des HR	<i>p</i>
Männlich	356016.1 937	7,31e-161 – 1,73e+171	0,9479
Alter	0,9614	0,9204 – 1,0042	0,0783
Hyperlipidämie	0,7794	0,2415 – 2,5153	0,6783
Hypertonie	2,2034	0,4923 – 9,8626	0,3040
Diabetes Mellitus	7,5041	2,4679 – 22,8174	0,0004
Raucher	1,6798	0,5677 – 4,9709	0,3512
Positive Disposition	1,1501	0,3185 – 4,1526	0,8318
Vorherige CABG	3,4311	0,4500 – 26,1635	0,2366
Vorherige PCI	1,7961	0,5908 – 5,4600	0,3044
Vorheriger Apoplex/TIA	0,0000	4,29e-171 – 165e+159	0,9571
eGFR	0,9702	0,9468 – 0,9941	0,0155
LVEF	0,9812	0,9253 – 1,0404	0,5274
Stille/Stabile Angina	0,8828	0,2735 – 2,8494	0,8357
Instabile Angina	0,6185	0,0813 – 4,7067	0,6443
NSTEMI	1,1268	0,3490 – 3,6375	0,8426
STEMI	1,2805	0,3966 – 4,1343	0,6808
ACS	1,1327	0,3510 – 3,6559	0,8357
RIVA Versorgt	0,9539	0,3223 – 2,8227	0,9323
RCX Versorgt	1,2591	0,3900 – 4,0649	0,7015
RCA Versorgt	0,8288	0,2296 – 2,9912	0,7754
Ostiale Läsion	0,0000	7,5e-260 – 149e+246	0,9664
Bifurkation	0,4617	0,0607 – 3,5130	0,4577
CTO	0,0000	1,66e-221 – 49,93e+210	0,9671
Komplexe Läsion	2,4970	0,8214 – 7,5901	0,1085
Anzahl der versorgten Gefäße	1,0425	0,2995 – 3,6293	0,9481
Anzahl der BVS	1,1574	0,6264 – 2,1385	0,6425
Hybrid Stenting	0,6399	0,2162 – 1,8935	0,4223
Prädilatation	13456	4,27e-211 – 423,51e+216	0,9701
Minimaler Stentdurchmesser pro Patient	1,3206	0,3121 – 5,5871	0,7070
Totale Länge der BVS	1,0038	0,9755 – 1,0329	0,7970
Postdilatation	0,1645	0,0216 – 1,2519	0,0829
Sizing	10,6552	0,2045 – 555,2400	0,2432
Reststenose Pro Läsion [%]	1,0184	0,9640 – 1,0758	0,5171
RVD	0,9479	0,3220 – 2,7909	0,9231
RVD <2,5mm	1,0256	0,2286 – 4,6020	0,9738
RVD >3,5mm	0,6376	0,0832 – 4,8866	0,6665
RVD Postprozedural	0,7159	0,2244 – 2,2838	0,5743
Skalierte Stenose	1,0327	0,9872 – 1,0803	0,1637
MLD	3,2057	0,9610 – 10,6939	0,0594
MLD Postprozedural	0,6310	0,1926 – 2,0678	0,4494
MLD/Nominal	0,2382	0,0135 – 4,1910	0,3293
Maximaler Footprint	1,0314	0,9595 – 1,1086	0,4041
Überlappung	0,7876	0,1036 – 5,9893	0,8185
Clopidogrel	0,6936	0,1921 – 2,5036	0,5783
Prasugrel	1,7280	0,5685 – 5,2522	0,3373
Ticagrelor	0,6549	0,1463 – 2,9320	0,5819
Optimale Implantation	0,9070	0,2984 – 2,7569	0,8641

ACS= akutes Koronarsyndrom; BVS= Absorb Bioresorbable vascular scaffold™; CABG= coronary artery bypass grafting; CTO= chronic total occlusion; eGFR= Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR= Hazard Ratio; KI= Konfidenzintervall; LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MLD= minimaler Lumendurchmesser; NSTEMI= Nicht-ST-Hebungsinfarkt; p= p-Wert; PCI= Perkutane Koronarintervention; RCA= Arteria coronaria dextra; RCX= Ramus circumflexus; RIVA= Ramus interventricularis anterior; RVD= reference vessel diameter; STEMI= ST-Hebungsinfarkt; TIA= Transitorische ischämische Attacke; TLF= Target lesion failure
 In fett gekennzeichnet: Parameter mit p-Werten < 0,05

Tabelle 7: Prädiktoren für Target Lesion Failure in einer univariaten Cox-Regressionsanalyse; 4-5 Jahre nach Implantation

Im multivariablen Cox-Regressionsmodell, in das die signifikanten Kovariaten aus der univariablen Analyse eingeschlossen wurden, ist der einzige unabhängige Prädiktor, der signifikant bleibt, Diabetes mellitus (HR 6,21 (1,99 – 19,40], p=0,002) (Tabelle 8).

	HR	p
Diabetes Mellitus	6,21 (1,99 – 19,40)	0,002
eGFR	0,98 (0,95 – 1,00)	0,08

eGFR= Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR= Hazard Ratio; p= p-Wer.
 In fett gekennzeichnet: Parameter mit p-Werten < 0,05

Tabelle 8: Prädiktoren für Target Lesion Failure in einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse; 4-5 Jahre nach Implantation

4.6. Die optimale Implantationstechnik als Prädiktor für Ereignisse

Sowohl im ersten Jahr als auch 2-3 Jahre nach der Implantation war die zu diesem Zeitpunkt verwendete Technik ein Prädiktor für TLF (HR 0,44 (0,22-0,88), p=0,02, und HR 0,34 (0,17-0,66), p=0,01). Im Gegensatz dazu konnte die optimale Implantationstechnik nicht als Prädiktor für Ereignisse 4-5 Jahre nach der Implantation identifiziert werden [für TLF (HR 0,91 (0,30-2,74), p=0,86), für ScR (HR 1,53 (0,22-10,75), p=0,67) und für ScT (p=0,97)] (siehe Tabelle 9).

Optimale Implantation

	HR	p
1 Jahr	0,44 (0,22-0,88)	0,02
2-3 Jahre	0,34 (0,17-0,66)	<0,01 (0,007)
4-5 Jahre	0,91 (0,30-2,74)	0,86

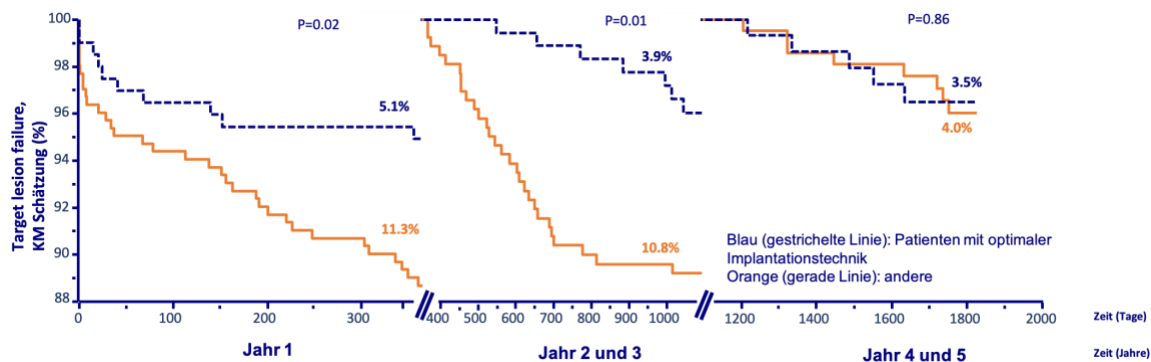
HR= Hazard Ratio; p= p-Wert.
 In fett gekennzeichnet: Parameter mit p-Werten < 0,05

Tabelle 9: Einfluss der optimalen Implantation auf Target Lesion Failure in einer univariablen Cox-Regressionsanalyse während der verschiedenen Zeitintervalle des Follow-ups

Über den kumulierten Zeitraum von 1-3 Jahren ist die optimale Implantationstechnik jedoch ein signifikanter Prädiktor für TLF.

Auch für ScT und ScR zeigte sich in beiden Zeitintervallen ein Trend in diese Richtung, obwohl dieser lediglich für ScT im ersten Jahr und ScR zwischen 2-3 Jahren statistische Signifikanz erreichte [KM Schätzung 1% vs. 5,3% für Patienten mit und ohne optimale Implantation im ersten Jahr (HR 0,19 (0,04-0,81), $p=0,03$)] und ScR zwischen 2-3 Jahren (3,7% vs. 7,7% (HR 0,35 (0,13-0,91), $p=0,03$)).

Abbildung 11 veranschaulicht diese Ergebnisse als Kaplan-Meier-Überlebenskurven unterteilt in die verschiedenen Beobachtungszeiträume.



KM= Kaplan-Meier; $p= p$ -Wert

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Inzidenz von Target Lesion Failure in Abhängigkeit von der optimalen Implantationstechnik

5. Diskussion

Mit jeder Weiterentwicklung der Verfahren und der Stents konnten die Erfolgsrate und die Langzeitergebnisse für Revaskularisierungen in Koronararterien verbessert werden. Dies ist vielen Studien zu verdanken, die nach den Ursachen und Problemen bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen forschen und somit eine stetige Verbesserung der bisherigen Möglichkeiten erlauben.

Ein großer Meilenstein konnte mit der Einführung von DES erreicht werden, die jedoch noch zahlreiche Komplikationen aufweisen. Die permanente Implantation eines Fremdkörpers in das Gefäß beeinträchtigt die arterielle Physiologie und führt insbesondere zu vermehrten In-Stent-Restenosen. Diese gehören noch immer zu den limitierenden Aspekten und stellen neue Technologien weiterhin vor Herausforderungen (73).

Eine neue Revolution wurde mit den bioresorbierbaren Stents eingeleitet. Der Absorb BVS™ der Firma Abbott ist der gegenwärtig am meisten untersuchte Stent und ist nach etwa 3 Jahren vollständig resorbiert. Das Ziel dieser neuen Klasse ist, die bekannten unerwünschten Ereignisse der metallischen medikamenten-eluierenden Stents zu umgehen und auf lange Sicht ein Verbleiben eines dauerhaften Implantats im Gefäß zu umgehen.

In dieser Studie wird gezeigt, dass die unerwünschten Ereignisse wie ScT, ScR und TLF über den Zeitraum von 5 Jahren kontinuierlich abnehmen.

Die Prädiktoren für TLF, die für den Zeitraum nach der Resorption ermittelt werden konnten, beschränken sich einzig auf Diabetes mellitus. Die optimale Implantationstechnik, die für Ereignisse in den ersten 3 Jahren von entscheidender Bedeutung war, ist im Intervall zwischen 4 und 5 Jahren von keiner Relevanz mehr.

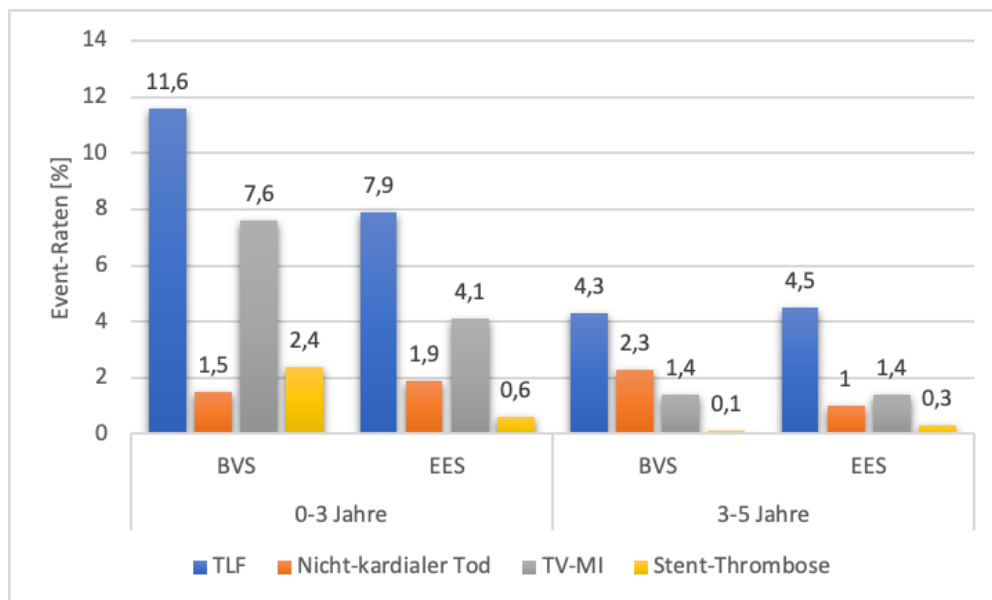
In den nachfolgenden Abschnitten soll auf die Ergebnisse weiterer Studien für Absorb BVS™ und dessen Entwicklung in Bezug auf den Einsatz im klinischen Alltag eingegangen werden. Um die bioresorbierbaren Stents zu verbessern, wird stetig an neuen Technologien gearbeitet.

5.1. Aktuelle Daten zum Outcome nach der Resorption des Absorb BVS™

Der Absorb BVS™ wurde in vielen Studien mit dem DES verglichen, um die Sicherheit und die Wirksamkeit zu prüfen. Wie bereits beschrieben, zeigten diverse Langzeitbeobachtungen eine Unterlegenheit für Absorb BVS™, die insbesondere auf eine erhöhte Rate an Stent-Thrombosen und einer klinisch indizierten Revaskularisierung des Zielgefäßes zurückzuführen ist. Insbesondere in den ersten 3 Jahren war eine eindeutige Unterlegenheit des Absorb BVS™ zum DES zu erkennen (45, 48-50, 52-54, 64, 65, 72, 75).

Wir können zeigen, dass die Inzidenzen für ScT, ScR und TLF über den gesamten Zeitraum abnehmen (siehe Tabelle 5). Aber nicht nur unsere, sondern auch weitere Beobachtungen für die Ereignisrate nach der Resorption des Absorb BVS™ sind vielversprechend.

In einer großen Metaanalyse von Stone et al. wurde ebenfalls das Outcome des Absorb BVS™ über einen Zeitraum von 5 Jahren mit EES verglichen. In Abbildung 12 sind verschiedene unerwünschte Ereignisse im Vergleich zwischen Absorb BVS™ und EES in den Zeiträumen 0-3 Jahre und 3-5 Jahre zu sehen. In den ersten 3 Jahren ist der Absorb BVS™ dem EES in allen Kategorien, bis auf den nicht-kardialen Tod, unterlegen. Im Gegensatz zu den ersten 3 Jahren waren die absoluten und relativen Raten unerwünschter Ereignisse bei Absorb BVS™ zwischen 3 und 5 Jahren nach der Implantation deutlich geringer. Vor allem das Auftreten von TLF sank im Zeitraum nach der Resorption. Bis auf die Rate des nicht-kardialen Todes ist das Outcome zwischen den beiden Stents im letzteren Zeitraum (3-5 Jahre) vergleichbar. In diesem Intervall konnten keine signifikanten Unterschiede bei unerwünschten Ergebnissen zwischen Absorb BVS™ und EES gefunden werden konnten (76).



BVS= Absorb bioresorbable vascular scaffold™; EES= Everolimus-Eluting-Stent; TLF= Target lesion failure; TV-MI= Target vessel myocardial infarction

Abbildung 12: Auftreten von unerwünschten Ereignissen 0-3 und 3-5 Jahre nach Implantation; Absorb BVS™ vs EES, modifiziert mit Genehmigung nach (76)

In der ABSORB III-Studie konnte eine signifikante Reduktion für das Auftreten von ScT nach >1 Jahr bei Absorb BVS™ im Vergleich zu DES gezeigt werden. Zudem schien der Sicherheitsvorteil des Absorb BVS™ vor allem bei Patienten mit STEMI, komplexeren koronaren Herzkrankheiten und ohne das Vorliegen eines Diabetes mellitus in Erscheinung zu treten. Zusammengefasst vertritt diese Studie die Meinung, dass die Periode des erhöhten Risikos für Absorb BVS™ -implantierte Patienten bei 3 Jahren, also mit der Resorption des Scaffolds, endet. Damit scheint das Risiko-Nutzen-Profil des Absorb BVS™ sehr positiv auszufallen (84).

Auch in Anbetracht der MACE-Rate konnte der Absorb BVS™ im Vergleich zu EES überzeugen. Ein post-hoc Vergleich, der Absorb BVS™ mit DES auf Grundlage eines einzigen implantierten Stents mit identischer Länge und Durchmesser auf die MACE-Rate untersuchte, erbrachte folgende Ergebnisse: Nach 3 Jahren zeigte sich für Absorb BVS™ eine Inzidenz von 9,9% und für DES von 11,4%, für das 5-Jahres Follow-up ergaben sich dementsprechend 14,3% und 11% (46).

Nach einer Beobachtungszeit von 4 Jahren publizierten Stefanini et al., dass die Verwendung von bioresorbierbaren Stents im Vergleich zu dauerhaften Polymeren bessere klinische Ereignisse liefern können. Insbesondere wird auf die Verringerung

der sehr späten Device-Thrombose hingewiesen, die wiederum eine Auswirkung auf die Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung hat. Verglichen wurden in dieser Studie ein bioresorbierbarer Biolimus-eluierender Stent mit einem dauerhaften Sirolimus-eluierenden Stent (85).

Ein ungünstigeres Ergebnis erzielten Brugaletta et al. in ihrer Beobachtung mit 235 Patienten. Die kumulative Rate für TLF betrug nach 5 Jahren bei BRS 13,2% und bei EES 7,6%. Auch die Thrombose-Rate war bei BRS nicht nur zu Beginn höher, sondern nahm auch über den gesamten Beobachtungszeitraum zu (4,2% vs. 1,2%).

Neoatherosklerosen scheinen zudem einen Faktor für Thrombosen und Restenosen darzustellen. Diese bestehen aus Lipiden, Dünnkappenfibroatheromen, Verkalkung und Neovaskularisation und treten häufiger bei Patienten mit einem BRS auf (86).

Diese Neoatherosklerose führt ferner zu Lumenverengung und einer beeinträchtigten vasomotorischen Reaktion. Der Fakt, dass diese atherosklerotischen Veränderungen nur im gestenteten Bereich auftreten, weist darauf hin, dass die Neointima dort einen ungünstigen Heilungsverlauf aufweist. Ob die Lumenfläche letztlich nach der Resorption des Scaffolds zu- oder abnimmt, ist laut Moriyama aufgrund der verschiedenen Studienergebnisse derzeit noch umstritten (87).

5.2. Target lesion failure in Stent-Studien

Die Grundlage der Therapie mit bioresorbierbaren Stents stützt sich auf die Auffassung, dass die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu permanenten metallischen Stents nach der Resorption abnimmt. Durch ein dauerhaftes Implantat bei DES wird eine kontinuierliche Stimulation für Entzündungen, Thrombozytenaktivierung und Neointimaprolieration im Gefäß geliefert (27). Im Folgenden soll das Auftreten von TLF näher beleuchtet werden.

Wie bereits in den Kapiteln 2.3.1 und 2.3.2 beschrieben, gibt es einige Prädiktoren für TLF in den ersten 3 Jahren nach Implantation. Zu diesen zählen insbesondere ein RVD <2,5mm und ein maximaler Footprint. Auch die optimale Implantationstechnik ist bedeutsam. Durch eine Vor- und Nachdilatation wird die Expansion des Stents verbessert wodurch unter anderem ein möglichst großer postprozeduraler Lumendurchmesser erreicht werden kann (72). Für den Zeitraum 4-5 Jahre nach Implantation konnten wir jedoch keine verfahrenstechnische Prädiktoren identifizieren. Der einzige Faktor, der nach einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse signifikant bleibt, ist das Vorhandensein eines Diabetes mellitus.

Bezüglich der Inzidenz von TLF können durch unsere Studien folgende Aussagen getroffen werden: im Zeitraum nach der Implantation sind 3,8% und kumuliert über 5 Jahre 19,3% aller Studienteilnehmer von einem TLF betroffen. Obwohl der einarmige Charakter der hier vorliegenden Studie keine Vergleiche zu anderen Studien zulässt, berichteten frühere Stent-Untersuchungen über ähnliche Inzidenzraten: Pilgrim et al. ermittelten eine kumulative TLF-Rate von 20,2% innerhalb eines 5-Jahres Follow-ups bei einem bioresorbierbaren, ultradünnstrebigen Sirolimus-eluierenden Stent im Vergleich zu einem DES (18,8%) mit dünnen Streben. Im vierten Jahr betrug die TLF-Inzidenz circa 2,7% und im Fünften etwa 3,5%. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der BRS einem DES über die gesamte Zeit von 5 Jahren nicht unterlegen ist (88).

Im 5-Jahres Follow-up der LEADERS- (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) Studie konnte die Nicht-Unterlegenheit des BRS gezeigt werden. Der primäre Endpunkt TLF, zu dem kardialer Tod, Myokardinfarkt und klinisch indizierte TLR zählen, trat bei 22,3% der BRS-Patienten und bei 26,1% der DES-Implantierten auf. Durch den Einschluss von 1707 Patienten aus insgesamt 10 Zentren können diese Daten als relevante Vergleiche angesehen werden (84).

Darüber hinaus wird in den 10 Jahres-Ergebnissen der ISAR-Test 4-Studie ein biologisch abbaubarer, polymerbasierter Sirolimus-eluierender Stent mit einem permanenten Polymer-Everolimus-eluierenden Stent und einem permanenten Polymer-Sirolimus-eluierenden Stent der ersten Generation verglichen. Zusammenfassend zeigen die verschiedenen Stents vergleichbare Langzeitergebnisse. Der permanente Sirolimus-eluierende-Stent wies jedoch höhere Raten an MACE auf (88).

In der Metaanalyse von Goel et. al wurden verschiedene Endpunkte über 3-4 Jahre bei insgesamt 3245 Patienten (2075 mit Absorb BVS™, 1170 mit DES) verglichen. Für TLF konnte in keiner der 4 randomisierten Studien ein signifikanter Unterschied zwischen Absorb BVS™ und DES gefunden werden. Gleichmaßen ist keine Unterlegenheit des Absorb BVS™ zum DES in Bezug auf TV-MI, TLR, Device-Thrombose und das Versterben an einer kardialen Ursache zu verzeichnen (89).

Eine weitere Studie zeigt ebenfalls eine ähnliche Inzidenz für TLF nach 4 Jahren zwischen DES und Absorb BVS™ (12,2%), in der ursprünglich der Erfolg der PSP-Technik untersucht und eine hohe Anzahl an komplexen Läsionen eingeschlossen wurde (69).

Im 5-Jahres Follow-up von Wiebe et al. konnte eine TLF-Inzidenz von 11,2% im Intervall 2-5 Jahre bei bioresorbierbaren Everolimus-Eluting-Stents eruiert werden. In den ersten beiden Jahren nach Implantation betrug diese 11,9%. Darüber hinaus untersuchten sie den Einfluss der Implantationstechnik. Das Anwenden der PSP-Technik ergab keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von TLF im Vergleich zur Non-PSP-Technik (90).

Nicht geeignet für eine adäquate Vergleichbarkeit mit unserer Studie, jedoch ein guter Anhaltspunkt, ist die Metaanalyse mit 10.072 Patienten von Königstein et al., die die Inzidenz und Prädiktoren für TLF bei den metallischen DES nach 5 Jahren untersuchte. Bei insgesamt 11,9% traten nach 5 Jahren ein TLF auf, welcher vor allem auf einen kleinen RVD ($2,66 \pm 0,53\text{mm}$) als läsionsbezogenen Parameter zurückzuführen ist. In Bezug auf klinische Prädiktoren konnten Diabetes mellitus, vorherige CABG und PCI identifiziert werden (91).

5.3. Prädiktoren für Ereignisse nach Resorption eines BRS

Wie bereits beschrieben, sind Gefäß- und Verfahrensparameter wichtige Prädiktoren für Ereignisse bis 3 Jahre nach der Implantation. Zu diesen gehören nicht nur die Gefäßgröße, sondern auch die Prä- und Postdilatation und das Verhältnis zwischen Stent- zu Referenzgefäßdurchmesser. Diese Parameter und der Einsatz einer optimalen Implantationstechnik konnten die Ereignisrate in den ersten 3 Jahren erheblich reduzieren (59, 60, 62, 63, 66, 67, 71, 73, 74).

Die Ergebnisse dieser Studie ergeben allerdings, dass keines der oben genannten Faktoren prognostizierend für ScT, TLF, ScR oder weitere unerwünschte Ereignisse im Zeitraum von 4-5 Jahren ist. Da Unter- und Überdimensionierungen sowie Gefäßcharakteristika (z.B. <2,5mm) unter anderem zu Neointimahyperplasie und demgemäß zu In-Stent-Restenosen führen und nach der Resorption keine Rolle mehr spielen, kann angenommen werden, dass Endothelialisierungen und verstärkte Neointima-Proliferation den Blutfluss langfristig nicht beeinträchtigen (59, 60, 62, 63, 66, 67, 71, 73, 74).

Der einzige Prädiktor für das Auftreten von TLF nach 5 Jahren, den wir in einer multivariablen Analyse feststellen konnten, war das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Auf eine vergleichbare Schlussfolgerung kamen Kereiakes et al., die ebenso Diabetes mellitus als einzigen signifikanten Prädiktor für den Zeitraum nach der Resorption eruieren konnten (92). Capodanno et al. beobachteten ebenso, dass Diabetes mellitus den einzigen unabhängigen Prädiktor für TLF innerhalb der ersten 6 Monate darstellt (51).

Ähnliche Ergebnisse erzielte Ritsinger et al., die ein besonders hohes Risiko für Patienten mit Diabetes mellitus nach der ersten PCI innerhalb der ersten 5 Jahre zeigten. Das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen, Sterblichkeitsraten und Stentthrombosen war insbesondere bei insulinpflichtigen Patienten erhöht (93). Darüber hinaus ist Diabetes mellitus ein bekannter Risikofaktor für Patienten mit metallischen Stents (67).

Die Ergebnisse unserer Studie deuten darauf hin, dass nach vollständigem Abbau des PLLA-basierten Stents nur das Basisrisiko des Patienten für weitere Ereignisse relevant bleibt. Diese Daten unterstreichen demnach die Notwendigkeit von Stents, die ein günstiges und frühes Sicherheitsprofil aufweisen.

5.4. Marktrücknahme

Trotz der akzeptablen Langzeitergebnisse, die wir hier darlegen konnten, sind die gravierenden Komplikationen in den ersten 3 Jahren nicht zu unterschätzen (52-58, 84). Bioresorbierbare Stents zeigten in einigen Studien über den gesamten Zeitraum von 5 Jahren eine Unterlegenheit in Bezug auf wichtige klinische Endpunkte im Vergleich zur DES, zu denen beispielsweise TLF und In-Stent-Thrombosen zählen (86, 87).

Wie in Abbildung 13 zu sehen, war die Zahl der behandelten Fälle mit Absorb BVS™ ab 2014 rückläufig und 2017 auffallend gering. Vermutet wird ein Zusammenhang mit der Veröffentlichung der ABSORB II- und ABSORB III-Studie, die durch das Aufzeigen der Nachteile des Absorb BVS™ zu einer zurückhaltenden Anwendung bei den Kliniken beziehungsweise Kardiologen führte (75, 84, 94).

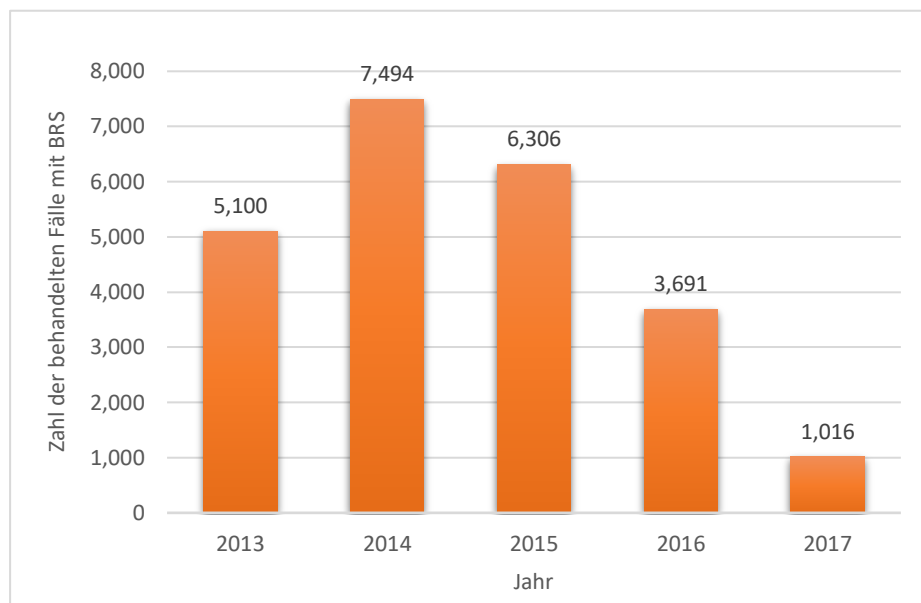


Abbildung 13: Zahl der behandelten Fälle mit einem BRS in Deutschland von 2013-2017; modifiziert mit Genehmigung nach GKV-Spitzenverband (94)

Aufgrund der eindeutigen Nachteile und den daraus resultierenden geringeren Verkaufszahlen, wurde der Absorb BVS™ im Jahr 2017 von der Firma Abbott vom Markt zurückgezogen. Um Erkenntnisse über langfristige Prozesse und klinische Verläufe zu erlangen, wurden die laufenden Studien nicht abgebrochen.

Damit ist der metallische medikamentenbeschichtete Stent weiterhin das Device der Wahl für Perkutane Interventionen, bei denen ein Stent implantiert wird (95).

5.5. Entwicklung von weiteren bioresorbierbaren Stents

Wie in dieser Arbeit bereits beschrieben, wurde der Absorb BVS™ 1.1 vom Markt genommen, da das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wie ScT, ScR und TLF ein zu hohes Risiko für Patienten aufwies. Das Konzept der bioresorbierbaren Stents ist aber weiterhin aktuell, weshalb neue Stents zur Überwindung der derzeitigen bekannten Einschränkungen entwickelt werden.

Die Hauptherausforderung bei der Entwicklung von bioresorbierbaren Stents besteht darin, ein gutes Gleichgewicht zwischen ausreichender Gefäßunterstützung und dem Resorptionsprozess zu finden. Zum einen soll dadurch das Recoil verhindert, und zum anderen sollen mögliche Spätereignisse durch eine zu späte Resorption reduziert werden. Hierbei ist die Dicke der Struts von großer Bedeutung. Durch dünnere Struts sinkt das Risiko für Verletzungen des Gefäßes, die Reendothelialisierung kann schneller stattfinden und zudem sind weniger Restenosen und Thrombosen zu erwarten. Jedoch muss ein guter Ausgleich zwischen der Strutsdicke und der Beibehaltung der radialen Stabilität gefunden werden (35).

Um die radiale Festigkeit zu verbessern, gibt es grundlegend zwei Ansätze: Das PLLA könnte durch andere Verarbeitungstechniken verstärkt werden. Auch könnte die Verwendung eines Materials mit höherer Zugfestigkeit zum gewünschten Ziel führen. Eine erhöhte Zugfestigkeit erlaubt demzufolge die Konstruktion dünnerer Struts, die wiederum beispielsweise den Endothelialisierungsprozess begünstigen oder späte Fehlpositionierungen und Thrombosen reduzieren. Allerdings muss eine ausreichende Dehnbarkeit gewährleistet sein, um Stentfrakturen zu vermeiden (43, 96). Im Vergleich zu Stents aus Kobalt oder Edelstahl ist die Zugfestigkeit bei BRS auf PLLA-Basis um etwas das 100-fache verringert (43). Die geringe radiale Festigkeit bei Absorb BVS™ scheint im Vergleich zu DES zu frühen Restenosen durch Recoil zu führen (63).

Ein weiterer Nachteil der Absorb BVS™ ist die mangelnde Röntgensichtbarkeit, weshalb häufig weitere Bildgebungen wie intravaskulärer Ultraschall (IVUS) und optische Kohärenztomographie (OCT) notwendig sind (43).

Gegenwärtig wird unter anderem an Stents aus korrodierbaren Metallen geforscht, zum Beispiel auf Basis von Magnesium (MgBRS). Das Material erlaubt eine gute radiale Festigkeit im Vergleich zu den herkömmlichen BRS auf Polymerbasis. Dadurch kann die Dicke der Struts verringert werden. Der Resorptionsprozess ist schon nach etwa einem Jahr abgeschlossen. Die verfügbaren Erkenntnisse beschränken sich momentan noch auf kleine Beobachtungsstudien. Die ersten Ergebnisse sind aber

zuversichtlich. Aktuelle Magnesium-Stents (wie MAGMARIS) konnten sich allerdings noch nicht vollständig in den klinischen Alltag integrieren und werden vorwiegend für Studienzwecke verwendet (43). Im Rahmen einer Studie zeigte sich, dass MgBRS eine höhere Rate an endothelunabhängigen und endothelabhängigen vasomotorischen Reaktionen aufweisen als Sirolimus-eluierende Stents. Allerdings waren MgBRS mit einer höheren Inzidenz an TLR und einem höheren späten Lumenverlust verbunden (97). Jedoch scheinen die ionischen Eigenschaften der MgBRS einen antithrombotischen Effekt zu besitzen, der auf die verminderte Ablagerung von Thrombozyten und Entzündungszellen zurück zu führen ist (98).

Eine weitere Alternative der bioresorbierbaren Stents ist der auf PLLA-basierende DeSolve BRS mit einer Beschichtung aus Novolimus. Nach insgesamt 12 Monaten wird der Stent abgebaut und ist innerhalb von 24 Monaten vollständig resorbiert. Zu seinen großen Vorteilen zählt die Fähigkeit zur Selbstkorrektur an der Gefäßwand. Unmittelbar nach der Implantation kommt es bei Absorb BVS™, Xience Xpedition und DeSolve zu einem Zusammenziehen um ca 0,1mm. Einzig bei DeSolve vergrößert sich anschließend im Zeitraum zwischen 10 bis 60 Minuten der Durchmesser auf die Ausgangsgröße. Dies könnte mögliche Fehlstellungen/Malappositionen korrigieren, die beispielsweise mit der Implantation in komplexe Läsionen in Verbindung gebracht werden konnten (99). Zu den weiteren Vorteilen des DeSolve zählt die Tolerierung der Überdehnung ohne Strutbrüche. Im direkten Vergleich konnte der Absorb BVS™ nur einem geringeren Druck als DeSolve und Xience Xpedition (DES) standhalten und frakturierte. Allerdings wies der DeSolve eine geringere radiale Festigkeit auf (100, 101).

Im Vergleich zu Xience Xpedition (89µm) sind die Streben von DeSolve (120µm) und Absorb BVS™ (157µm) breiter. Dickere Streben verzögern die Endothelialisierung und können den Blutfluss verändern, was ferner zu Thrombosen führen kann. Darüber hinaus ist das Crossing Profile, welches den Durchmesser eines nicht entfalteten Stents, das auf seinem Trägersystem montiert ist, beschreibt, bei Absorb BVS™ höher und damit ungünstiger für den Eingriff und die Heilung (100, 101).

Neben diesen Faktoren sollte bei der Entwicklung auch die Verwendungstechnik/-möglichkeit, die vaskuläre Biokompatibilität und die Wirkstofffreisetzungskinetik nicht vernachlässigt werden (40). Die ersten Ergebnisse dieser bioresorbierbaren Stents scheinend ermutigend zu sein, jedoch sind weitere Studien zur besseren Abschätzung von Risiken unerlässlich.

5.6. Limitationen

Diese Studie ist durch diverse Limitationen begrenzt, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Diese Single-Center-Studie muss als explorativ angesehen werden, obwohl für Erfassung und Analyse ähnliche Methoden wie in randomisierten kontrollierten Studien angewendet wurden. Zwar wurde kein weiteres Zentrum in die Analyse miteinbezogen, jedoch fand das Follow-up unter standardisierten Bedingungen und durch geschulte Mitarbeiter statt.

Des Weiteren handelt es sich bei dieser Studie um eine so genannte Registerstudie. Im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien, die den Goldstandard für klinische Forschungen darstellen, müssen die Ergebnisse von Registerstudien mit größerer Vorsicht beurteilt werden, da sie keine ausreichende und verlässliche Informationsgrundlage bieten (102).

Durch einige Ausschlusskriterien, wie beispielsweise eine Implantation bei In-Stent-Restenosen, Läsionen in Bifurkationen oder eine Allergie gegenüber Aspirin und P2Y12-Antagonisten, spiegelt diese Studie die tägliche Routine wider. Die Patienten wurden konsekutiv in die Studie aufgenommen und reflektieren demzufolge die Daten des klinischen Alltags.

Hinsichtlich der Nachsorge spiegelt sich ebenfalls die tägliche Routine in der relativ hohen Verlustrate von 20% wider. Eventuell hätte durch eine bessere Nachsorgerate eine höhere Generalisierbarkeit und eine bessere prognostische Aussage der möglichen Ursachen für ein schlechteres Outcome nach 3-5 Jahren getroffen werden können. Darüber hinaus ergibt sich eine weitere Einschränkung durch die Nicht-Berücksichtigung der medikamentösen Therapie während des Follow-ups. Dementsprechend hätte zum einen eine weitere Unterteilung in Subgruppen zur Analyse getroffen werden können, zum anderen könnte die Therapie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen beeinflussen.

Ebenso werden nur Ereignisse erfasst, die klinisch relevant wurden und zu einer Intervention führten. Eine im Rahmen des Follow-ups durchgeführte angiographische Nachbeobachtung hätte eventuell zu weiteren, in dieser Studie unentdeckten, Komplikationen geführt.

Eine weitere Limitation stellt die eigentliche Darstellung der Läsion und deren Auswertung dar. Bei der QCA wird der zu messende Gefäßabschnitt dargestellt und der entsprechende Lumendurchmesser durch die Software errechnet. Das angewendete Verfahren ist nicht imstande, das Gefäß dreidimensional darzustellen.

Daraus resultieren eventuell fälschliche Ergebnisse, da eine Ebene ungesehen bleibt und in dieser die eigentliche Stenose liegen könnte. Bei der Berechnung des Lumens wird dies nicht berücksichtigt und kann somit zu falschen Ergebnissen führen.

Zudem erlaubt beispielsweise die Optische Kohärenztomographie eine deutlich bessere Darstellung der Koronargefäße im Vergleich zu QCA. Durch eine OCT können präzise Angaben zu Veränderungen der Intima und teilweise der Media getroffen und deren Ausdehnung begutachtet werden. Dies ermöglicht eine sorgfältige Planung des Vorgehens und hilft die Therapiestrategie zu optimieren (103). Überdies findet sich ein weiterer Vorteil der OCT in der Genauigkeit der Messung. Mazhar et al. konnten zeigen, dass eine gute Korrelation und Übereinstimmung zwischen der QCA- und OCT-Messung in Bezug auf proximalen und distalen Referenzdurchmesser einer Läsion besteht. Allerdings wurde der MLD durch QCA unterschätzt (104). Wir können uns daher nicht von einer Unterschätzung unserer MLD-Daten im Vergleich zu den tatsächlichen Werten freisprechen.

Aus diesen Gründen wäre eine Kombination aus beiden Verfahren womöglich sinnvoll, um die genannte Problematik zu umgehen. Jedoch muss beachtet werden, dass insbesondere die OCT nicht nur mit einem erhöhten Aufwand für die Studienteilnehmer verbunden ist, sondern auch ein erhöhtes Risiko aufgrund der invasiven Technik darstellt.

6. Zusammenfassung

Der bioresorbierbare Scaffold (BRS) entwickelte sich vorerst zu einer vielversprechenden Behandlungsmöglichkeit für Koronararterienstenosen, der unter anderem die Nachteile des metallischen Drug-Eluting-Stents (DES) umgehen sollte. Eine Verbesserung der Langzeitergebnisse sollte durch die Resorbierbarkeit des BRS im Vergleich zu dem dauerhaft bestehenden Gefäßimplantat des DES erzielt werden. Zu Beginn der Markteinführung und den Studien konnte sowohl die Sicherheit als auch die Wirksamkeit des BRS bestätigt werden.

In dieser Arbeit wurden die langfristigen Ergebnisse von Patienten untersucht, die zwischen Mai 2012 und Dezember 2014 mit einem Absorb BVS™ (Bioresorbable vascular scaffold) in der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden. Neben der Evaluation unerwünschter Ereignisse nach 5 Jahren, also 1-2 Jahre nach Resorption, sollten auch die Inzidenz, die klinische Präsentation und die Prädiktoren von läsionsbezogenen Ereignissen, insbesondere Target Lesion Failure (TLF), dargestellt werden. Kontrastiert werden diese mit den Daten der Ereignisse, die bis 1 Jahr beziehungsweise 2-3 Jahre nach Implantation auftraten.

Diese Studie zeigt, dass die Implantation eines Absorb BVS™ mit Komplikationen wie In-Scaffold Thrombosis (ScT), In-Scaffold-Restenosis (ScR) und Target Lesion Failure im gesamten Beobachtungszeitraum von 5 Jahren nach Implantation verbunden waren. Hierbei fasst TLF jeden kardialen Tod, jeden Zielgefäßmyokardinfarkt oder jede klinisch gesteuerte Revaskularisierung der Zielläsion zusammen.

Innerhalb der ersten drei Jahre zeigte sich eine inakzeptabel hohe Inzidenz von Komplikationen, die allerdings über die Dauer des Follow-ups abnahm. Im Beobachtungszeitraum zwischen 4-5 Jahren, demzufolge nach Resorption, sank die Inzidenz von TLF und den damit korrelierten unerwünschten Ereignissen erheblich. Ebenso nahm die Inzidenz für ScT und ScR ab. Dieser Rückgang stützt das Verständnis, dass das Fehlen eines Fremdkörpers den Auslöser für die Neointimaproliferation verringert, was wiederum die Bedeutung eines resorbierbaren Stents unterstützt. Ferner kann man hieraus schließen, dass die Gefäßheilung zum Zeitpunkt der vollständigen Scaffold-Resorption stattgefunden hat.

Klinisch präsentierten sich die Patienten mit NSTEMI, STEMI, instabilen beziehungsweise stillen/stabilen Angina-Pectoris-Beschwerden.

Die wichtigsten Prädiktoren für die ersten 2-3 Jahre sind verfahrens- und gerätebezogene Parameter, zu denen ein maximaler Footprint und ein geeigneter RVD zählen. Von großer Bedeutung ist zudem die Ausführung einer optimalen Implantationstechnik. Im vierten bis fünften Jahr konnte Diabetes mellitus dahingegen als einziger Prädiktor für TLF identifiziert werden.

Diabetes mellitus ist ein bekannter Risikofaktor für ScR, der nicht nur eine Rolle bei Absorb BVS™-Komplikationen, sondern auch bei der Perkutanen Koronarintervention (PCI) und der Implantation von metallischen Stents spielt. Diese Beobachtung unterstützt die Auffassung, dass die Ereignisse im Zeitraum von 4-5 Jahren nach Implantation unabhängig von der Behandlung der Indexstenose und demgemäß auf das Risikoprofil des Patienten zurückzuführen sind.

Trotz der befriedigenden Langzeitergebnisse ist dennoch die kumulative 5-Jahres-Inzidenz von In-Scaffold-Thrombosen inakzeptabel hoch. Bereits 2017 wurde der Absorb BVS™ 1.1 aus Sicherheitsgründen vom Markt zurückgezogen. Daher stellt sich die Frage, welchen Stellenwert bioresorbierbaren Stents künftig beigemessen wird. Bioresorbierbare Stents zeigen ein großes Potenzial, späte unerwünschte Ereignisse zu reduzieren. Wichtig ist jedoch, dass nicht nur die Langzeitergebnisse positiv sind, sondern auch die kurzfristigen Resultate der BRS ein mindestens vergleichbares Resultat wie die der permanenten metallischen Stents liefern.

Zu dem Zeitpunkt der Evaluation sind die Absorb BVS™ voraussichtlich vollständig resorbiert, was wahrscheinlich die Übertragung der Ergebnisse auf aktuelle (und zukünftige) resorbierbare Stents erlaubt. Das Konzept der bioresorbierbaren Stents scheint aber durch diese Daten weiterhin vielversprechend zu sein und unterstreicht die notwendige Weiterentwicklung von BRS mit einem besseren Sicherheitsprofil. Daher sind Daten aus randomisierten Studien wichtig, um diese Ergebnisse mit denen von metallischen medikamenten-eluierenden Stents zu vergleichen.

Entscheidend sind momentan also die richtige Auswahl der Zielläsionen und eine geeignete Implantationstechnik, um mit den derzeit verfügbaren Stents ein gutes Kurz- und Langzeitergebnis zu erzielen. Bedenken bleiben allerdings bezüglich Gerüst-Thrombose und koronarer Restenose. Die aktuellen Leitlinien zur myokardialen Revaskularisation empfehlen derzeit die Implantation von bioresorbierbaren Stents nur im Rahmen von klinischen Studien.

7. Literaturverzeichnis

1. Claus J, Fechner C, Zimpfer A, Erbersdobler A. Blutgefäße und Herzinfarkt. Kurs Allgemeine Pathologie: Mit AMBOSS-Verknüpfung. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 40-5.
2. Gosswald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. [Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013;56(5-6):650-5.
3. McMahon S, Bertollo N, O’Cearbhaill ED, Salber J, Pierucci L, Duffy P, et al. Bio-resorbable polymer stents: a review of material progress and prospects. Progress in Polymer Science. 2018;83:79-96.
4. Herzstiftung D. Deutscher Herzbericht 2020. Deutsche Herzstiftung e. V. Frankfurt am Main. 2020.
5. Iqbal J, Gunn J, Serruys PW. Coronary stents: historical development, current status and future directions. British Medical Bulletin. 2013;106(1):193-211.
6. Herold G. Innere Medizin 2019. Berlin 2019.
7. Maron DJ, Boden WE, O’Rourke RA, Hartigan PM, Calfas KJ, Mancini GB, et al. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. J Am Coll Cardiol. 2010;55(13):1348-58.
8. 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.
9. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. Physiology (Bethesda). 2013;28(5):330-58.
10. Bundesärztekammer (BÄK) KrBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK. Langfassung. 2019;5:50.

11. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, et al. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(3):247-59.
12. Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet.* 2015;386(9994):691-701.
13. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2020;41(3):407-77.
14. Seifert R. *Basiswissen Pharmakologie.* Springer-Lehrbuch. 1st ed. 2018 ed. Berlin, Heidelberg 2018.
15. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal.* 2019;41(1):111-88.
16. Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI, Kazi D, Solomon MD, et al. beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(3):247-52.
17. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, et al. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019;5(1):12-20.
18. Cooper-DeHoff RM, Chang SW, Pepine CJ. Calcium antagonists in the treatment of coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(2):301-8.
19. Bonzel T, Hamm C. *Leitfaden Herzkatheter:* Springer Science & Business Media; 2009.
20. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on

Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014;35(37):2541-619.

21. Deb S, Wijesundera HC, Ko DT, Tsubota H, Hill S, Fremes SE. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *Jama*. 2013;310(19):2086-95.
22. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38.
23. Li X, Kong M, Jiang D, Dong A. Comparing coronary artery bypass grafting with drug-eluting stenting in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(3):347-54.
24. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(4):476-90.
25. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, Kelbæk H, Johnson NP, Rothenbühler M, et al. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *European Heart Journal*. 2018;40(2):180-6.
26. Gallo M, Blitzer D, Laforgia PL, Doulamis IP, Perrin N, Bortolussi G, et al. PCI vs. CABG for left main coronary artery disease: a meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020.
27. Iqbal J, Onuma Y, Ormiston J, Abizaid A, Waksman R, Serruys P. Bioresorbable scaffolds: rationale, current status, challenges, and future. *European Heart Journal*. 2013;35(12):765-76.

28. Meraj PM, Jauhar R, Singh A. Bare metal stents versus drug eluting stents: where do we stand in 2015? *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2015;17(8):39.
29. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJRM, Schönberger JPAM, et al. Comparison of Coronary-Artery Bypass Surgery and Stenting for the Treatment of Multivessel Disease. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(15):1117-24.
30. Thomas A. Stents: Aufbau und Einsatz. 2011;3:19-20.
31. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1994;331(8):496-501.
32. Ji'e Yang WM, Zhang F. Optimal interventional strategy for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Journal of thoracic disease*. 2015;7(10):1669.
33. Wieneke H, Böse D, Haude M, Eggebrecht H, Konorza T, Naber C, et al. Koronare Stents/Von der Idee zum High-Tech-Implantat. *Medizinische Klinik*. 2005;100(8):505-11.
34. Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(23):1773-80.
35. Foin N, Lee RD, Torii R, Guitierrez-Chico JL, Mattesini A, Nijjer S, et al. Impact of stent strut design in metallic stents and biodegradable scaffolds. *International journal of cardiology*. 2014;177(3):800-8.
36. Nef HM, Abdel-Wahab M, Achenbach S, Joner M, Levenson B, Mehilli J, et al. Correction: Medikamentenfreisetzende Koronarstents/-scaffolds und medikamentenbeschichtete Ballonkatheter. *Der Kardiologe*. 2018;12(1):53-5.
37. Sarno G, Lagerqvist B, Fröbert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-

generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J*. 2012;33(5):606-13.

38. Simard T, Hibbert B, Ramirez FD, Froeschl M, Chen Y-X, O'Brien ER. The evolution of coronary stents: a brief review. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30(1):35-45.

39. Bil J, Gil RJ. Bioresorbable vascular scaffolds—what does the future bring? *Journal of thoracic disease*. 2016;8(8):E741.

40. Tesfamariam B. Bioresorbable vascular scaffolds: Biodegradation, drug delivery and vascular remodeling. *Pharmacological research*. 2016;107:163-71.

41. Serruys PW, Onuma Y, Dudek D, Smits PC, Koolen J, Chevalier B, et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(15):1578-88.

42. Ueki Y, Räber L. Late lumen loss in the era of new generation drug-eluting stents: perspective on a quarter century companion. *European Heart Journal*. 2018;39(36):3390-2.

43. Ang HY, Bulluck H, Wong P, Venkatraman SS, Huang Y, Foin N. Bioresorbable stents: Current and upcoming bioresorbable technologies. *International journal of cardiology*. 2017;228:931-9.

44. Dauerman HL. The magic of disappearing stents. *Journal of the American College of Cardiology*; 2011.

45. Kereiakes DJ, Onuma Y, Serruys PW, Stone GW. Bioresorbable vascular scaffolds for coronary revascularization. *Circulation*. 2016;134(2):168-82.

46. Serruys PW, Ormiston J, van Geuns R-J, de Bruyne B, Dudek D, Christiansen E, et al. A polylactide bioresorbable scaffold eluting everolimus for treatment of coronary stenosis: 5-year follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(7):766-76.

47. Zeus T, Münzel T. Aktuelle Koronarstenttechnologie. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2014;139(14):701-3.

48. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *The Lancet*. 2008;371(9616):899-907.
49. 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*. 2014;9(9):1036-41.
50. Tamburino C, Capranzano P, Gori T, Latib A, Lesiak M, Nef H, et al. 1-Year Outcomes of Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds Versus Everolimus-Eluting Stents: A Propensity-Matched Comparison of the GHOST-EU and XIENCE V USA Registries. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(5):440-9.
51. 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*. 2015;10(10):1144-53.
52. 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*. 2016;387(10018):537-44.
53. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, IJsselmuiden AJ, et al. Bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(24):2319-28.
54. Polimeni A, Anadol R, Munzel 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 Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):147.
55. 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.

56. Ha FJ, Nerlekar N, Cameron JD, Bennett MR, Meredith IT, West NE, et al. Midterm Safety and Efficacy of ABSORB Bioresorbable Vascular Scaffold Versus Everolimus-Eluting Metallic Stent: An Updated Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(3):308-10.
57. 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 Cardiovasc Interv.* 2017;10(1):27-37.
58. Chavarría J, de Lezo JS, Ojeda S, Pan M, Segura J, Mazuelos F, et al. Restenosis after everolimus-eluting vascular scaffolding. Angiographic and optical coherence tomography characterization. *Revista Española de Cardiología (English Edition).* 2017;70(7):543-50.
59. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(8):921-31.
60. 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 ReglStRy. *Coronary artery disease.* 2018;29(5):389-96.
61. Dill T, Hamm C. Rotablation: Technik, Indikation, Ergebnisse. *Herz.* 1997;22(6):291-8.
62. 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.
63. Mehilli J, Achenbach S, Woehrle J, Baquet M, Riemer T, Muenzel T, et al. Clinical restenosis and its predictors after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds: results from GABI-R. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2017;13(11):1319-26.
64. Stone GW, Ellis SG, Gori T, Metzger DC, Stein B, Erickson M, et al. Blinded outcomes and angina assessment of coronary bioresorbable scaffolds: 30-day and 1-

year results from the ABSORB IV randomised trial. *The Lancet*. 2018;392(10157):1530-40.

65. Windecker S, Koskinas KC, Siontis GC. Bioresorbable scaffolds versus metallic drug-eluting stents: are we getting any closer to a paradigm shift? : *Journal of the American College of Cardiology*; 2015.
66. Gori T, Weissner M, Gönner S, Wendling F, Ullrich H, Ellis S, et al. Characteristics, predictors, and mechanisms of thrombosis in coronary Bioresorbable scaffolds: differences between early and late events. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(23):2363-71.
67. Anadol R, Schnitzler K, Lorenz L, Weissner M, Ullrich H, Polimeni A, et al. Three-years outcomes of diabetic patients treated with coronary bioresorbable scaffolds. *BMC cardiovascular disorders*. 2018;18(1):92.
68. Dimitriadis Z, Polimeni A, Anadol R, Geyer M, Weissner M, Ullrich H, et al. Procedural Predictors for Bioresorbable Vascular Scaffold Thrombosis: Analysis of the Individual Components of the “PSP” Technique. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(1):93.
69. Regazzoli D, Latib A, Ezhumalai B, Tanaka A, Leone PP, Khan S, et al. Long-term follow-up of BVS from a prospective multicenter registry: Impact of a dedicated implantation technique on clinical outcomes. *International journal of cardiology*. 2018;270:113-7.
70. 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*. 2017;12(17):2110-7.
71. Boeder NF, Weissner M, Blachutzik F, Ullrich H, Anadol R, Tröbs M, et al. Incidental Finding of Strut Malapposition Is a Predictor of Late and Very Late Thrombosis in Coronary Bioresorbable Scaffolds. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(5):580.

72. Caiazzo G, Kilic ID, Fabris E, Serdoz R, Mattesini A, Foin N, et al. Absorb bioresorbable vascular scaffold: What have we learned after 5 years of clinical experience? *International journal of cardiology*. 2015;201:129-36.
73. Polimeni A, Weissner M, Schochlow K, Ullrich H, Indolfi C, Dijkstra J, et al. Incidence, clinical presentation, and predictors of clinical restenosis in coronary Bioresorbable scaffolds. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(18):1819-27.
74. Anadol R, Gori T. The mechanisms of late scaffold thrombosis. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;67(3-4):343-6.
75. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrié 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. *The Lancet*. 2016;388(10059):2479-91.
76. Stone GW, Kimura T, Gao R, Kereiakes DJ, Ellis SG, Onuma Y, et al. Time-varying outcomes with the absorb bioresorbable vascular scaffold during 5-year follow-up: a systematic meta-analysis and individual patient data pooled study. *JAMA cardiology*. 2019;4(12):1261-9.
77. Hamm C AA, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, Terres W, Voelker W. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clinical Research in Cardiology*. 2008;97(8):475-512.
78. Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, Kereiakes DJ, King SB, 3rd, McCallister BD, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*. 1993;88(6):2987-3007.
79. Bonzel T, Erbel R, Hamm C, Levenson B, Neumann F, Rupprecht H, et al. Perkutane Koronarinterventionen (PCI). *Clin Res Cardiol*. 2008;97(8):513-47.
80. Krone R. Classification of coronary lesions. 2008.

81. 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.
82. Felix C, Everaert B, Jepson N, Tamburino C, Van Geuns R-JM. Treatment of bioresorbable scaffold failure. *Bioresorbable Scaffolds: From Basic Concept to Clinical Applications*. 2017:431.
83. Hamid H, Coltart J. 'Miracle stents'--a future without restenosis. *Mcgill J Med*. 2007;10(2):105-11.
84. Serruys PW, Farooq V, Kalesan B, de Vries T, Buszman P, Linke A, et al. Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) randomized, noninferiority trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2013;6(8):777-89.
85. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, Heg D, Buszman P, Linke A, et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2011;378(9807):1940-8.
86. Brugaletta S, Gori T, Tousek P, Gomez-Lara J, Pinar E, Ortega-Paz L, et al. Bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 5-year results of the BVS-EXAMINATION study. *Eurointervention: Journal of Europcr in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2020;15(16):1436-43.
87. Moriyama N, Shishido K, Tanaka Y, Yokota S, Hayashi T, Miyashita H, et al. Neoatherosclerosis 5 years after bioresorbable vascular scaffold implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(17):1882-93.
88. Kufner S, Joner M, Thannheimer A, Hoppmann P, Ibrahim T, Mayer K, et al. Ten-year clinical outcomes from a trial of three limus-eluting stents with different

polymer coatings in patients with coronary artery disease: results from the ISAR-TEST 4 randomized trial. *Circulation*. 2019;139(3):325-33.

89. Goel S, Pasam RT, Chava S, Sharma A, Malik BA, Ayzenberg S, et al. Three to four years outcomes of the absorb bioresorbable vascular scaffold versus second-generation drug-eluting stent: A meta-analysis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019.

90. Wiebe J, Hofmann FJ, Dörr O, Bauer T, Boeder N, Liebetrau C, et al. Five-year follow-up of patients who underwent everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2020.

91. Königstein M, Madhavan MV, Ben-Yehuda O, Rahim HM, Srdanovic I, Gkargkoulas F, et al. Incidence and predictors of target lesion failure in patients undergoing contemporary DES implantation—Individual patient data pooled analysis from 6 randomized controlled trials. *American heart journal*. 2019;213:105-11.

92. 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.

93. Ritsinger V, Saleh N, Lagerqvist B, Norhammar A. High event rate after a first percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus: results from the Swedish coronary angiography and angioplasty registry. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(6):e002328.

94. Spitzenverband G. Thema: Krankenhausmethoden mit Schadenspotenzial: - bioresorbierbare Stents in Koronargefäßen: Pressestelle GKV Spitzenverband; 2019 [05.05.2020]. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/pressekonferenzen_gespraechе/2019_2/20190620_pk_methodenbewertung/4_2_Faktenblatt_bioresorbierbare_Stents.pdf.

95. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2018;40(2):87-165.

96. Regazzoli D, Leone PP, Colombo A, Latib A. New generation bioresorbable scaffold technologies: an update on novel devices and clinical results. *Journal of thoracic disease*. 2017;9(Suppl 9):S979.
97. Sabaté M, Alfonso F, Cequier A, Romaní S, Bordes P, Serra A, et al. Magnesium-based resorbable scaffold versus permanent metallic sirolimus-eluting stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: the MAGSTEMI randomized clinical trial. *Circulation*. 2019;140(23):1904-16.
98. 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).
99. Anadol R, Lorenz L, Weissner M, Ullrich H, Polimeni A, Münzel T, et al. Characteristics and outcome of patients with complex coronary lesions. *EIJ-D-17-00410*; 2018.
100. Costa Jr JR, Abizaid A. Bioresorbable Coronary Scaffolds: Deployment Tips and Tricks and the Future of the Technology. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2018;14(1):42.
101. Ormiston JA, Webber B, Ubod B, Darremont O, Webster M. An independent bench comparison of two bioresorbable drug-eluting coronary scaffolds (Absorb and DESolve) with a durable metallic drug-eluting stent (ML8/Xpedition). *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2015;11(1):60-7.
102. Windeler J LJ, Wieseler B, Sauerland S, Lange S. Patientenregister für die Nutzenbewertung: Kein Ersatz für randomisierte Studien. *Dtsch Arztebl International*. 2017;Jg. 114, Heft 16.
103. Mrevlje B, Legutko J, Jałaka J, Noč M, Dudek D, Birkemeyer R, et al. Optical coherence tomography of coronary arteries--a novel intravascular imaging modality. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2014;139(39):1941-6.
104. Mazhar J, Shaw E, Allahwala U, Figtree G, Bhindi R. Comparison of two dimensional quantitative coronary angiography (2D-QCA) with optical coherence

tomography (OCT) in the assessment of coronary artery lesion dimensions. *IJC Heart & Vasculature*. 2015;7:14-7.

8. Danksagung

9. Curriculum Vitae