

Aus der Klinik und Poliklinik der Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Dreijahres-Outcome von Diabetes Patienten mit implantierten
bioresorbierbaren Scaffolds**

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

vorgelegt von

Liv-Annebritt Erika Lorenz
aus Wiesbaden

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Ulrich Förstermann

Tag der Promotion: 12.06.2024

*Alles, was an Großem in der Welt geschah,
vollzog sich zuerst in der Phantasie des Menschen.*

Astrid Lindgren

Inhaltsverzeichnis

Inhalt	
Abkürzungsverzeichnis	I
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	V
1 Einleitung / Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	4
2.1 Diabetes mellitus	4
2.1.1 Ätiologie und Einteilung	4
2.2 Prävalenz und Epidemiologie	5
2.2.1 Diagnostik	6
2.2.2 Einfluss auf die Gefäßwand	6
2.2.3 Therapie	7
2.3 Atherosklerose	11
2.3.1 Atherosklerose Bedeutung und Inzidenz	11
2.3.2 Pathogenese der Atherosklerose	12
2.3.3 Bildmorphologische Darstellung der Atherosklerose	15
2.4 Koronare Herzkrankheit	17
2.4.1 Definition und Epidemiologie	17
2.4.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Diagnostik	18
2.4.3 Therapie und Einfluss auf die Prognose	21
2.4.4 Herzkatheteruntersuchung: ein kurzer Überblick	23
2.5 Stents in der Koronararteriellen Therapie	24
2.5.1 Entwicklungsgeschichte und Therapieverfahren	24
2.5.2 Stentmodelle- Charakterisierung, Vor- und Nachteile	30
2.6 Aktuelle Datenlage in Bezug auf die Therapie von Koronarereignissen der Patienten mit Diabetes mellitus	37
3 Material und Methoden	39
3.1 Studiendesign	39

3.2	Quantitative Koronaranalyse (QCA)	40
3.3	BVS-Implantationstechnik	42
3.4	Endpunkte	42
3.5	Statistische Methoden	43
4	Ergebnisse	44
4.1	Patienten und Merkmale der Ausgangssituation	44
4.2	Charakterisierung der Läsionsorte	45
4.3	Charakteristika der Behandlungsdurchführung	46
4.4	Angiographisches Outcome	47
4.5	Follow-up.....	48
4.6	Zusammenhang mit dem Gefäßdurchmesser	59
5	Diskussion.....	61
6	Zusammenfassung.....	75
7	Literaturverzeichnis	77
	Danksagung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Tabellarischer Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

ACC = American College of Cardiology

ACS = acute coronary syndrome (akutes Koronarsyndrom)

ACVB = Aorto-Koronarer-Venen-Bypass

AHA = American Heart Association

aHT = arterielle Hypertonie

AP = Angina pectoris

ARC = Academic Research Consortium

ASS = Acetylsalicylsäure

BMI = Body-Mass-Index

BMS = Bare-Metal Stent

BRS = Bioresorbable Scaffold (bioresorbierbare Gefäßstütze)

BVS = Bioresorbable Vascular Scaffold (bioresorbierbare Gefäßstütze)

CABG = Coronary Artery Bypass Graft (Koronararterien-Bypass)

COX = Cyclooxygenase

CSE = Cholesterinsyntheseenzym

CT = Computertomographie

CTA = computertomographische Angiographie

CTO = chronic total occlusion (chronischer Totalverschluss)

DAPT = dual antiplatelet therapy (duale plättchenhemmende Therapie)

DES = drug eluting stent (medikamentenbeschichteter Stent)

DGK = Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung

DM = Diabetes mellitus

DoCE = device-oriented composite endpoint (Device-orientierter, zusammengesetzter Endpunkt)

EACTS = European Association for Cardio-Thoracic Surgery

EES = Everolimus Eluting Stent (Everolimus-freisetzender Stent)

EKG = Elektrokardiogramm

ESC = European Society of Cardiology

EZM = extrazelluläre Matrix

FDA = Food and Drug Administration (US-Arzneimittelbehörde)

GFR = glomeruläre Filtrationsrate

HDL = High Density Lipoprotein

HMG-CoA-Reduktase = 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase

HR = hazard ratio (Gefährdungsrate)

IDDM = insulin-dependent diabetes mellitus (insulinabhängiger Diabetes mellitus)

IL-2 = Interleukin-2

ISR = in-segment Restenose (Restenose im gleichen Gefäßabschnitt)

IQR = interquartile range (Interquartilsbereich)

KHK = koronare Herzkrankheit

LA = linkes Atrium (linker Vorhof)

LAD = left anterior descending artery (= RIVA)

LCA = left coronary artery (linke Koronararterie)

LCX = left circumflex artery (linke Circumflexarterie)

LDL = Low-Density Lipoprotein

LM = left main coronary artery (linker Hauptstamm)

LV = linker Ventrikel

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MACE = major adverse cardiac events

MI = Myokardinfarkt

MLD = Minimum Lumen Diameter

MRA = Magnetresonanzangiographie

MRT = Magnetresonanztomographie

mTOR = mammalian target of rapamycin

NO = Stickstoffmonoxid

NSTEMI = non ST-segment-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-

Streckenhebungsinfarkt)

PCI = perkutane coronare Intervention

PDLLA = poly-D, L-lactide (Poly-D, L-Milchsäure)

PES = Paclitaxel-Eluting Stent

PLLA = poly-L-lactic acid (Poly-L-Milchsäure)

PROCAM-Score = Prospective Cardiovascular Münster Study-Score

PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie

QCA = quantitative coronary analysis (quantitative Koronaranalyse)

RA = rechtes Atrium (rechter Vorhof)

RCA = right coronary artery (rechte Koronararterie)

RIVA = Ramus interventricularis anterior

RV = rechter Ventrikel

RVD = Reference Vessel Diameter

RXC = Ramus circumflexus

SD = standard deviation (Standardabweichung)

SMC = smooth muscle cells

ScR = Scaffold restenosis (Scaffold Restenose)

ScT = Scaffold thrombosis (Scaffold Thrombose)

STEMI = ST-segment-elevation myocardial infarction (ST-Streckenhebungsinfarkt)

TIA = transitorisch ischämische Attacke

TLR = target lesion revascularisation

TVR = target vessel revascularisation

TVMI = target vessel myocardial infarction

UA = unstable angina (instabile Angina pectoris)

VRT = vascular restoration therapy

VSMCs = vascular smooth muscle cells (glatte Gefäßmuskelzellen)

WHO = World Health Organization

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Gliederung und Übersicht der Dissertationsarbeit.....	3
Abbildung 2 Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf eine Diabetes mellitus Erkrankung	6
Abbildung 3 Schematischer Überblick über Diabetes-assoziierte mikrovaskulären und makrovaskulären Komplikationen und ihre klinischen Langzeitmanifestationen	7
Abbildung 4 Medikamentöse Therapie des Diabetes Mellitus Typ 2	9
Abbildung 5 Pathogenese der Atherosklerose auf Zellebene	12
Abbildung 6 Schematische Darstellung der atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung (ASCVD)	13
Abbildung 7 Unterschiedliche bildmorphologische Darstellung der Atherosklerose in verschiedenen Organsystemen	16
Abbildung 8 Assoziierte Risikofaktoren einer atherosklerotisch kardiovaskulären Erkrankung (ACSVD)	18
Abbildung 9 Bildmorphologische Darstellung des Herzens im Ultraschall und der Computertomographie (CT) bei einem Patienten mit KHK	20
Abbildung 10 Elektro-Kardiogramm (EKG) Befund eines Patienten mit KHK ...	20
Abbildung 11 Behandlungsalgorithmus der Koronaren Herzkrankheit	22
Abbildung 12 Koronarangiographie und Angioplastie bei akutem Myokardinfarkt des RCA	23
Abbildung 13 Setting einer Herzkatheteruntersuchung	24
Abbildung 14 Entwicklung der Behandlungstechniken bei Koronarstenosen mittels vaskulären (resorbierbaren) Gefäßstützten.....	25
Abbildung 15 Ballondilatationstechnik eines Gefäßes im Rahmen der Koronarintervention	27
Abbildung 16 Stentimplantationstechnik eines Gefäßes im Rahmen der Koronarintervention	28
Abbildung 17 Übersicht der (Weiter-)Entwicklung verschiedener Stentmodelle/Scaffoldmodelle	29
Abbildung 18 Darstellung der ersten (a) und zweiten (b) Generation des ABSORB bioresorbierbare Gefäßstütze („bioresorbable vascular scaffold“=BVS)	35
Abbildung 19 Follow-up Ergebnisse des Auftretens von DoCE, aufgeteilt nach Diabetes/kein Diabetes auf Patientenlevel	51

Abbildung 20 Follow-up Ergebnisse des Auftretens der ScT, aufgeteilt nach Diabetes/ kein Diabetes nach Läsionslevel.....	51
Abbildung 21 Follow-up Ergebnisse des Auftretens der ISR, hybrid, aufgeteilt nach Diabetes/ kein Diabetes nach Läsionslevel	52
Abbildung 22 Follow-up Ergebnisse des Auftretens der ISR, bei BVS, aufgeteilt nach Diabetes/ kein Diabetes nach Läsionslevel	52
Abbildung 23 Inzidenz von Scaffold-Restenosen bei Patienten mit und ohne Diabetes und Auswirkungen der Implantationstechnik.....	57
Abbildung 24 Inzidenz von Scaffoldthrombosen bei Patienten mit Diabetes und Patienten ohne Diabetes und Auswirkungen der Implantationstechnik	58
Abbildung 25 Inzidenz der Scaffold-Restenose in Abhängigkeit vom Referenzgefäßdurchmesser (RVD)	60

Tabelle 1 Auszug aus der ESC-Leitlinie zur Darstellung der CVD-Risikogruppen in Bezug auf Diabetes Mellitus Typ 2 und ASCVD	10
Tabelle 2 Charakteristika, Vor- und Nachteile von Bare Metal Stents (BMS)	30
Tabelle 3 Charakteristika, Vor- und Nachteile von Drug Eluting Stents (DES) ..	31
Tabelle 4 Charakteristika, Vor- und Nachteile von Bioresorbierbaren Scaffolds (BRS)/ Biovascular Scaffold (BVS)	33
Tabelle 5 Charakteristika, Vor- und Nachteile von Resorbierbaren Magnesium-Scaffolds (RMS).....	36
Tabelle 6 Erhobene QCA-Parameter und deren Bedeutung	41
Tabelle 7 Patient and procedural characteristics	44
Tabelle 8 Läsionscharakteristika	45
Tabelle 9 Procedural characteristics	46
Tabelle 10 Angiographic Outcome	47
Tabelle 11 Patient outcomes within 30 days.....	48
Tabelle 12 Patient outcomes between 31 days and 1 year	49
Tabelle 13 Patient outcomes after 1 year	50
Tabelle 14 Propensity score analysis – Patient Level	53
Tabelle 15 Propensity score analysis – Lesion Level	53
Tabelle 16 Patient characteristics after ATE adjustment (lesion level)	54
Tabelle 17 Patient characteristics after ATE adjustment (patient level)	55
Tabelle 18 Einfluss der Implantationstechnik auf das hazard ratio bei Patienten mit Diabetes	56
Tabelle 19 Hazard ratios mit dem zugehörigen 95% Koinzidenz Intervall mit Nachweis des Effektes der angewendeten Implantationstechnik in den zwei Gruppen	59

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Kardiovaskuläre Erkrankungen nehmen seit Jahrhunderten der Menschheitsgeschichte einen wichtigen Stellenwert ein, da ihr Auftreten mit einer geringeren Lebenserwartung verbunden ist. Gerade in jüngster Zeit und mit steigender Lebenserwartung nimmt die Bedeutung dieser Erkrankung zu. Nicht nur in unserer westlichen Welt, sondern vermehrt auch in Zweit- und Drittweltländern beeinflussen kardiovaskuläre Erkrankungen die Gesellschaft, schwächen das Wirtschaftswachstum und schränken somit die Weiterentwicklung dieser Länder ein (1). Mittlerweile sind vor allem in Deutschland sowie den großen Industrienationen unterschiedlichste Therapiemöglichkeiten gut etabliert (2). Hierzu zählen verschiedene Lebensstiländerungen: vor allem mehr Bewegung, gesündere Ernährung, Optimierung des oralen Hygienezustandes, bewussterer Umgang mit dem eigenen Körper und Stressreduktion im Alltag (3, 4). Auch die medikamentöse Behandlung von Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Diabetes sowie multiplen anderen Risikofaktoren ist gängiger Therapieansatz. Interventionelle Verfahren der Liposuktion, Magenverkleinerung sowie der Revaskularisierung durch Bypässe oder Stentings der Koronarien sind immer weiter verbreitet und ubiquitär zugänglich (5). Damit einhergehend ereignete sich in den letzten Jahrzehnten eine Revolution der verschiedenen Stenttypen: von den altbekannten bare metal stents (BMS), zu drug eluting stents (DES) bis hin zur neueren Generation der bioresorbierbaren Stents (Bioresorbierbare Koronarscaffolds; Bioresorbable Coronary Scaffolds, BRS) (6). Diese Dissertationsschrift beschäftigt sich mit letzteren, im Speziellen den BRS Absorb von Abbott Vascular (Santa Clara, California, USA).

Die Korrelation von einigen Vorerkrankungen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einen Koronarscaffold zu benötigen wirft das wissenschaftliche Interesse auf, wie sich diese Vorerkrankungen im Gegenzug auf das Outcome eines Koronarstentings auswirken. Im Rahmen dieser Arbeit wird dies für an Diabetes erkrankten Patienten untersucht. Es ist bekannt, dass das Ergebnis eines Koronarstentings maßgeblich davon bestimmt wird, ob ein Patient an Diabetes erkrankt ist (7). Diabetes erhöht, wie schon aus multiplen Studien bekannt, das Risiko für komplexe klinische sowie angiographische Risikofaktoren, die das Outcome nach einem Stenting beeinflussen können (8). Dabei sind moderne DES mit einer signifikanten Verbesserung des klinischen Outcomes im Vergleich zu BMS assoziiert (9). Trotzdem liegt die Rate des Zielläsionsversagens nach Einsatz von DES bei Diabetikern immer noch bei 2-4 % pro

Jahr. Somit bleibt Diabetes ein wichtiger Prädiktor für das Outcome und Einflussfaktor beim Einsatz von Stents zur Revaskularisierung der Koronarien, insbesondere bei Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung (10, 11).

Die in dieser Arbeit untersuchten BRS von Abbott wurden entwickelt, um eine verbesserte Form der verfügbaren DES auf den Markt zu bringen. Hier sollten vor allem die spät auftretenden Komplikationen der DES reduziert werden (12). Im Jahre 2012 wurden BRS ohne Einschränkungen hinsichtlich der Art der de-novo Läsion auf den EU-Markt gebracht (11). Hier sollte insbesondere bei Diabetes Patienten das Outcome verbessert werden, da bei diesen das langfristige Versagen der DES mit dem chronisch entzündlichen Prozess der Gefäßwand in Verbindung gebracht wird (8). Die Resorbierbarkeit des Grundgerüsts des Stents, wie bei den BRS vorgesehen, soll einen Vorteil gegenüber permanent im Gefäß verbleibenden metallischen Stents erzeugen, da die Zeitspanne, in der der Stent der Gefäßwand anliegt, verringert wird und somit weniger entzündungsfördernde Reize hervorgerufen werden sollten (8). Dieser theoretische Vorteil wird nicht durch die aktuelle Datenlage gestützt: für Patienten, die mit BRS behandelt sind, im Vergleich zu Patienten, die mit DES der neueren Generation behandelt sind, wird keine Verbesserung des Outcomes erzielt (13). Im Gegensatz zeigt sich sogar ein erhöhtes Zielläsionsversagen bei BRS-Behandlung im Vergleich zu den schon länger zugelassenen DES. Diese Feststellung führte dazu, dass BRS zuerst eine Einschränkung in der Zielläsionsversorgung für eine Implantation erhielten, die letztendlich zur kompletten Entfernung der BRS vom medizinischen Markt führte.

Während die Evidenz bezüglich des Einflusses von Verfahrensparametern bei der Implantation von BRS gut untersucht ist, gibt es nur wenige Untersuchungen bezüglich klinischer Parameter als Prädiktoren für das Risiko des Revaskularisationsversagens nach BRS-Implantation in den Zielläsionen. Insbesondere die Assoziation mit einer Diabeteserkrankung des Patienten stellt sich als sehr interessant heraus.

Daraus erschließt sich die in dieser Dissertationsschrift behandelte Forschungsfrage:

Wie wirkt sich die Vorerkrankung Diabetes mellitus auf Patienten mit interventionsbedürftiger koronarer Herzkrankheit, die mit dem bioresorbierbaren Scaffolds Absorb von Abbott behandelt wurden, aus?

Abgesehen von dieser Studie gibt es zum Zeitpunkt des Studienbeginns an unserer Fakultät nur wenige Daten zu Langzeitergebnissen bei Diabeteserkrankten. Solche

Daten erweisen sich für die klinische Validierbarkeit als sehr wichtig. In der vorliegenden Arbeit wird über die Dreijahres-Ergebnisse von Diabeteserkrankten berichtet, die mit Absorb BRS behandelt wurden. Die untersuchte Kohorte besteht aus Diabetikern und Nichtdiabetikern. Nichtdiabetiker stellen bei der Untersuchung die Kontrollgruppe dar. Abbildung 1 visualisiert den Aufbau dieser Promotionsarbeit im Hinblick auf die jeweiligen Abschnitte der Dissertationsschrift.

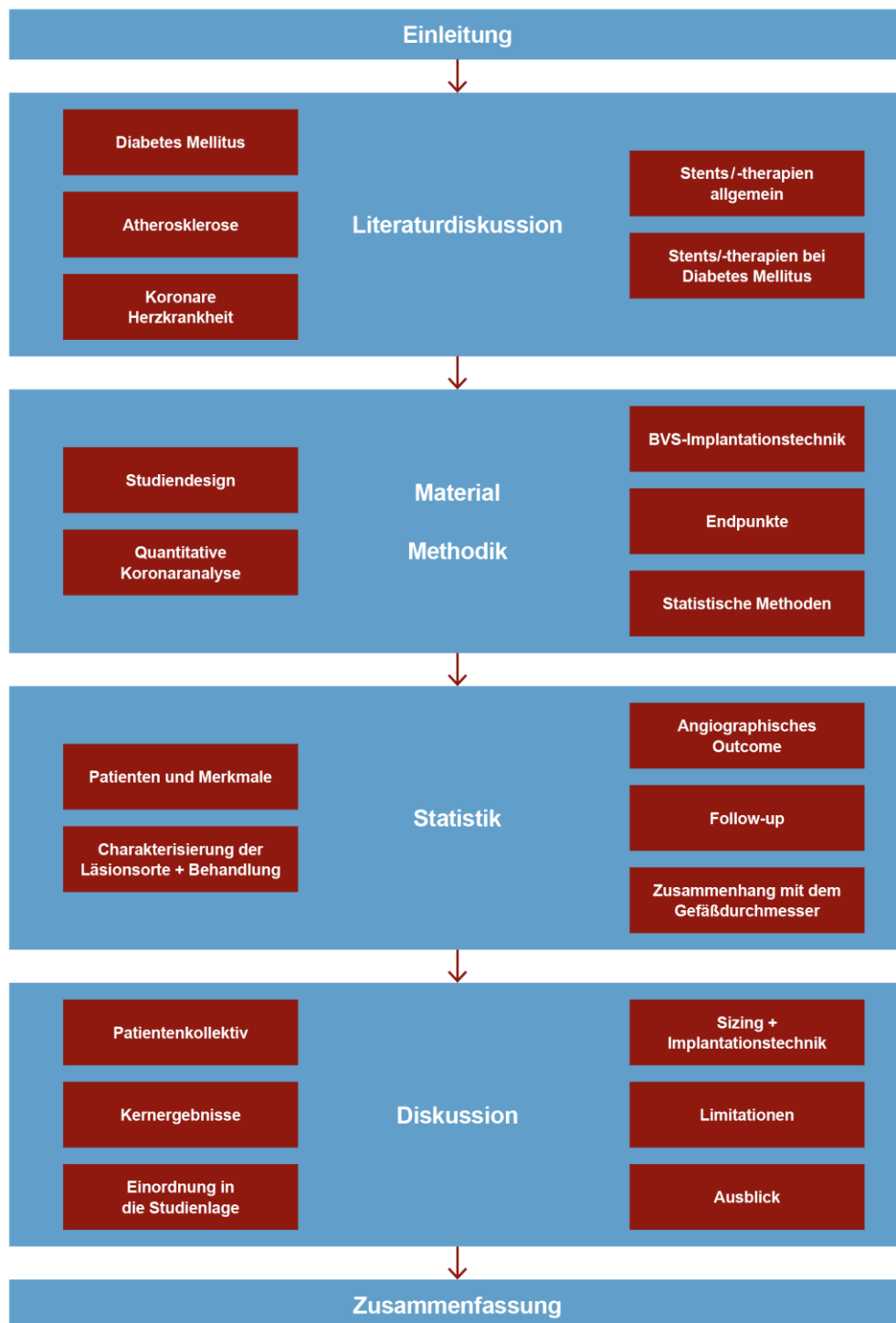


Abbildung 1 Gliederung und Übersicht der Dissertationsarbeit

2 Literaturdiskussion

Die wissenschaftlichen Hintergründe dieser Arbeit leiten sich aus der durchgeführten Studie ab. Die im Fokus stehende Vorerkrankung Diabetes Mellitus und ihr Einfluss auf die Koronargefäße werden beschrieben. Anschließend werden Atherosklerose sowie die häufig damit in Zusammenhang stehende koronare Herzkrankheit (KHK) beschrieben. Abschließend werden Therapiemöglichkeiten in Form von Stents im Allgemeinen und die Besonderheiten bei Diabetespatienten aufgezeigt.

2.1 Diabetes mellitus

2.1.1 Ätiologie und Einteilung

Diabetes mellitus bezeichnet eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die als gemeinsames Merkmal eine Erhöhung des Glukosegehalts im Blut (chronische Hyperglykämie) aufweisen. Dies führt über Jahre hinweg zu Mikro- und Makroangiopathien und so zu schweren Endorganschäden, wovon besonders Herz, Kreislauf, Nieren, Augen sowie das Nervensystem betroffen sind (14). Ursächlich ist entweder eine Störung der Insulinwirkung oder eine unzureichende bis nicht mehr vorhandene Insulinsekretion sowie auch eine Kombination beider Zustände.

Klassifiziert wird der Diabetes anhand seiner Ätiologie in die folgenden Typen:

- **Typ 1-Diabetes mellitus (Typ 1-DM):** Hier kommt es zu einer Destruktion der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas, woraufhin ein absoluter Insulinmangel resultiert. Ursächlich hierfür sind sowohl immunologische als auch idiopathische Erkrankungen (15).
- **Typ 2-Diabetes mellitus (Typ 2-DM):** Zugrunde liegen hier vier Faktoren in unterschiedlicher Gewichtung: Insulinresistenz, sekretorische Defekte (hier kann sowohl ein Defekt der β -Zellen mit einer verminderten Insulinsekretion als auch ein Defekt der α -Zellen mit einer erhöhten Sekretion von Glukagon und somit eines nachfolgenden Anstiegs des Blutzuckers vorhanden sein), eine fortschreitende Apoptose der β -Zellen und eine verminderte Inkretinsekretion (und somit eine reduzierte Insulinsekretion) (16-19).
- **Typ 3-Diabetes-mellitus (Typ 3-DM):** Unter dieser Erkrankung werden verschiedene Diabetesformen zusammengefasst, wozu a) der Maturity-onset

Diabetes of the young (MODY) mit genetischen Defekten der β -Zellfunktion (autosomal-dominanter Erbgang), b) genetische Defekte der Insulinwirkung, c) Endokrinopathien, d) medikamentös induzierte Formen, e) Pankreaserkrankungen, f) Infektionen, g) genetische Syndrome und h) seltene immunologisch bedingte Formen zählen.

- **Typ 4-Diabetes mellitus (Typ 4-DM = Gestationsdiabetes = GDM):** Er ist gekennzeichnet durch eine während der Schwangerschaft erstdiagnostizierte Glucosetoleranzstörung (20).

2.2 Prävalenz und Epidemiologie

Insbesondere in den letzten Jahrzehnten nimmt vor allem die Prävalenz des Diabetes Typ 2 durch die weit verbreitete Gewichtszunahme durch Überernährung und Bewegungsarmut der heutigen Gesellschaft zu. Die Lebenszeitprävalenz in Deutschland an Diabetes zu erkranken ist mit 10 % sehr hoch und nimmt mit steigendem Alter zu, tritt jedoch immer früher in Erscheinung. Diabetes stellt damit einen der wichtigsten Risikofaktoren für Herz-Kreislauferkrankungen dar (14, 21) und ist auch in unserer Patientengruppe ein ausschlaggebender Faktor für spätere Komplikationen. Über 90 % der an Diabetes erkrankten Menschen in Deutschland leiden an einem Typ 2 Diabetes. Es besteht eine hohe Assoziation zwischen der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes und dem metabolischen Syndrom. Mitunter stellt der Typ 2 Diabetes einen Additivfaktor des metabolischen Syndroms dar. Das metabolische Syndrom ist gekennzeichnet durch eine zentrale Adipositas, bei Frauen einen Bauchumfang von > 80 cm und bei Männern > 94 cm oder einem Body-Mass-Index (BMI) von > 30. Zusätzlich sollten zwei der folgenden Faktoren vorliegen: (1) ein erhöhter Blutdruck (systolisch über 130 mmHg, diastolisch über 85 mmHg) und ein Nüchternblutzucker über 100 mg/dl oder (2) ein vorliegender Diabetes Typ 2 und gegebenenfalls Dyslipidämien mit einer Erhöhung der Triglyceride > 150 ml/dl und ein erniedrigtes HDL-Cholesterin < 50 mg/dl bei Frauen und < 40 mg/dl bei Männern. Aktuell erfüllen in Deutschland etwa 20 % der Bevölkerung die Kriterien für das Vorliegen eines metabolischen Syndroms und somit steigt stetig die Inzidenz der damit einhergehenden Komplikationen und die Disposition zur Entwicklung eines Typ 2 Diabetes (16, 17, 19).

2.2.1 Diagnostik

Die Richtwerte für die Diagnose eines Diabetes mellitus sind ein Nüchternblutglukosewert von ≥ 126 mg/dL, ein HbA1c-Wert (Langzeitblutzuckerwert) von $\geq 6,5$ % oder ein pathologischer 2-h-Wert des oralen Glukosetoleranztests von ≥ 200 mmol/l (1, 14). Abbildung 2 zeigt den Diagnostikalgorithmus zur Erkennung einer (prä-)diabetischen Stoffwechsellage.

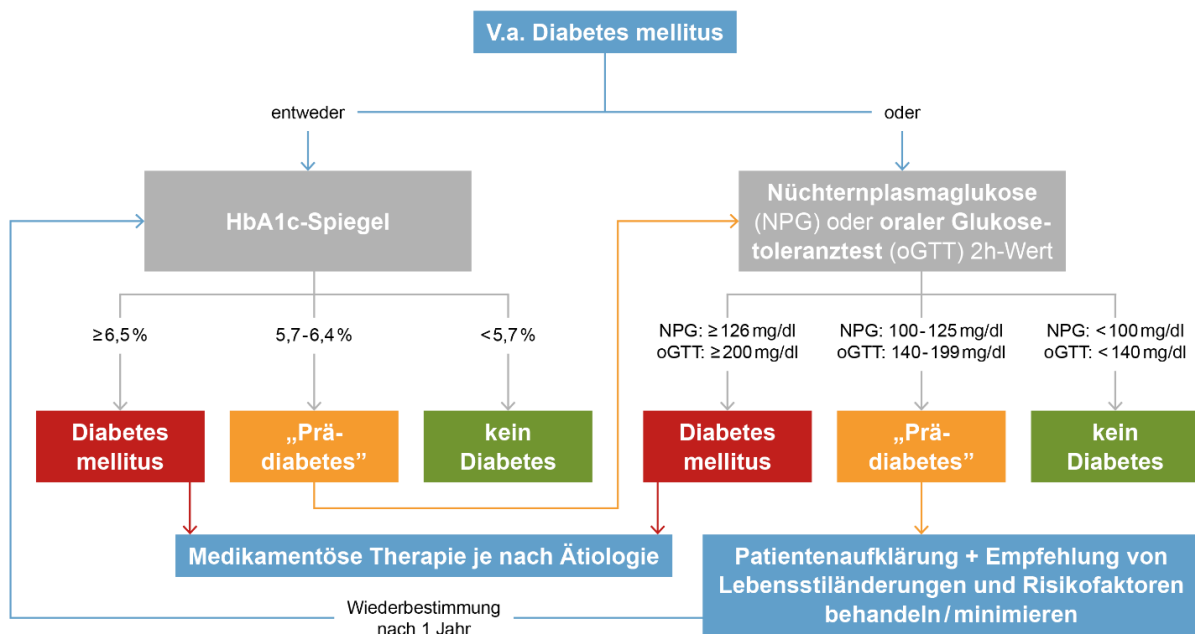


Abbildung 2 Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf eine Diabetes mellitus Erkrankung (eigene Darstellung nach (14-17, 19))

2.2.2 Einfluss auf die Gefäßwand

Mikroangiopathische Pathologien mit Folgeschäden wie Retinopathien, Neuropathien und Nephropathien (unabhängig vom Diabetestyp) treten meist erst nach längerer Dauer (etwa 5-10 Jahren) der diabetischen/hyperglykämischen Stoffwechsellage auf. Makroangiopathien hingegen manifestieren sich schon während der prädiabetischen Stoffwechsellage, sodass eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder auch eine koronare Herzkrankheit (KHK) schon wesentlich früher eine bedeutende Rolle spielen kann (22). Abbildung 3 gibt einen Überblick über mögliche makro- und mikrovaskuläre Folgeschäden.

Wichtig ist hier, dass auch das metabolische Syndrom einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung von Makroangiopathien hat. Mikroangiopathische Komplikationen mit Folgeschäden wie Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie treten meist erst nach

ca. 5-10 Jahren hyperglykämischer Stoffwechsellage auf während Makroangiopathien wie KHK oder pAVK bereits in der prädiabetischen Phase auftreten können (4, 23, 24).

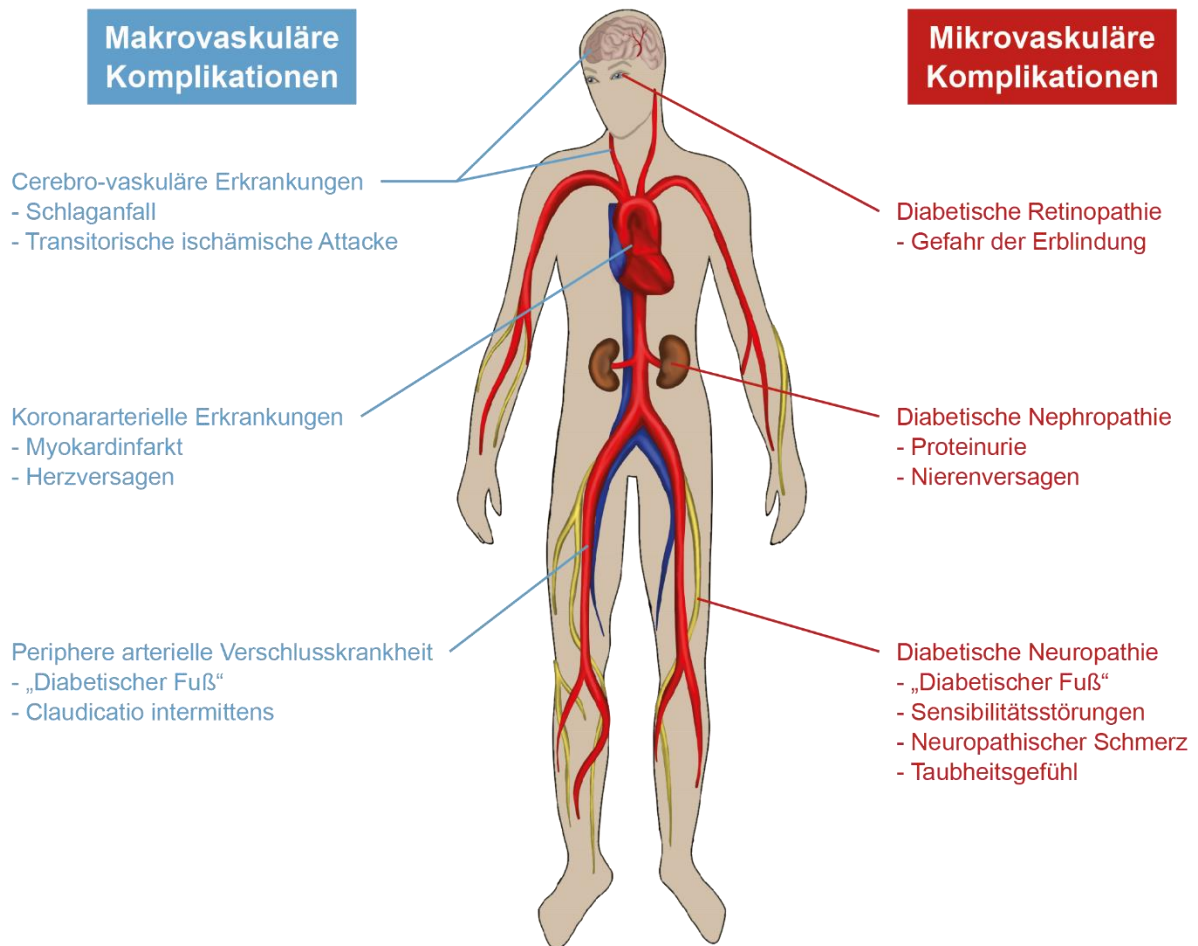


Abbildung 3 Schematischer Überblick über Diabetes-assoziierte mikrovaskulären und makrovaskulären Komplikationen und ihre klinischen Langzeitmanifestationen

Zu den mikrovaskulären Komplikationen (rot aufgeführt) zählen Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie; zu den makrovaskulären (blau aufgeführt) gehören zerebrovaskuläre, koronare und periphere arterielle Erkrankungen (mit freundlicher Genehmigung modifiziert nach (22))

2.2.3 Therapie

Behandelt werden kann Diabetes mellitus Typ 1, der durch absoluten Insulinmangel gekennzeichnet ist, nur durch die Gabe von Insulin (15, 17, 25). Nur so kann eine mögliche massive Hyperglykämie behandelt werden und den Körperzellen wieder die benötigte Glukose zur Verfügung gestellt werden. Daher ist diese Form des Diabetes bei asthenischen Menschen zu diagnostizieren. Hier ist eine engmaschige Kontrolle

des Blutzuckers essenziell, um die Gradwanderung zwischen einer Senkung des Blutzuckers und dem Vermeiden von Hypoglykämien, die schnell lebensgefährlich sein können, zu erreichen. Der Typ 1 Diabetes ist durch die vorhergehende Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas gekennzeichnet. Es wird somit nur noch sehr wenig bis kein Insulin vom Körper selbst produziert. Die Bestimmung des Restinsulins kann durch Messung des C-Peptids erfolgen, welches bei Diabetikern vom Typ 1 niedrig bis nicht nachweisbar ist (26). Diese Form des Diabetes tritt meist im Kindes- bis jungen Erwachsenenalter auf und führt zu einer akuten Dekompensation der Stoffwechsellage.

Der Diabetes Typ 2 ist durch multiple Faktoren beeinflussbar und wird, wie schon oben erwähnt, sehr stark vom Lebensstil beeinflusst. Initial kommt es durch eine vermehrte Kalorienaufnahme zuerst zu einer erhöhten Ausschüttung von Insulin aus den β -Zellen des Pankreas. Dies führt im Verlauf zu einer Insulinresistenz der Körperzellen. Im fortgeschrittenen Stadium ermüden die β -Zellen des Pankreas und es findet sich kaum noch körpereigen produziertes Insulin, ebenso wie beim Typ 1 Diabetes. Letztendlich kommt es zu einer Insulinresistenz durch Überernährung. Somit ist das im Blut nachweisbare C-Peptid vor allem zu Beginn der Erkrankung erhöht. Im Verlauf können die β -Zellen des Pankreas der permanenten Produktion von Insulin nicht mehr nachkommen und ermüden. Nun kommt es auch beim Typ 2 Diabetes zu einem erniedrigten C-Peptid Wert im Blut (26). Die Patienten sind hier vermehrt durch einen adipösen Körperbau gekennzeichnet und meist schon älter als 40 Jahre.

Als Behandlungstherapie werden Life-Style-Schulungen (Ernährung und körperliche Aktivität) bis hin zur medikamentösen Therapie und die Insulingabe empfohlen und umgesetzt (17, 18, 23). Um Spätfolgen und Endorganschäden zu verhindern und das mögliche Erkrankungsrisiko niedrig zu halten, sollten HbA1c-Werte zwischen 6,5 % und 8,5 % (48 und 69 mmol/mol Hb) angestrebt werden (3, 4, 15-17, 23).

Abbildung 4 gibt einen Überblick über empfohlene medikamentöse Behandlungsschritte des Diabetes Typ 2. Dabei ist zu beachten, dass der stufenweise Ansatz (Stufen 1-5) als Ganzes umgesetzt werden sollte. Dies bedeutet, dass z. B. nach Ausschöpfen der Stufe 1 ein zwingender Übergang zu den intensivierten Therapieansätzen der Stufe 2 erforderlich ist (3). Hierbei sollten zudem im Zuge der Risikoabschätzung die Risikogruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen (cardiovascular diseases, CVD) eine besondere Beachtung finden (3). Eine

detailliertere Darstellung dieser Risikogruppe mit besonderem Blick auf den Diabetes-Typ II sowie Atheroskleroseerkrankungen findet sich in Tabelle 1.

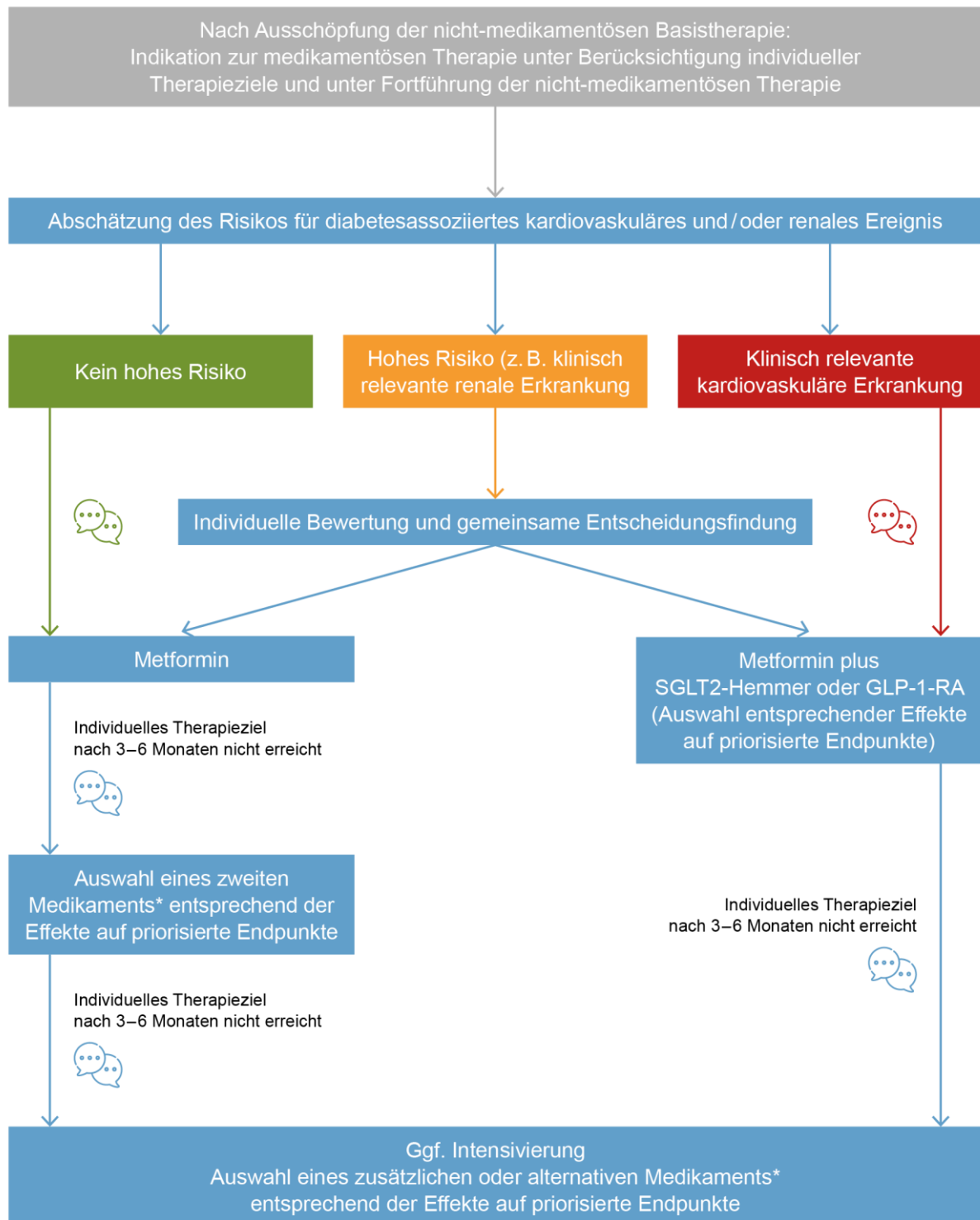


Abbildung 4 Medikamentöse Therapie des Diabetes Mellitus Typ 2

*= SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-RA, Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren, Insulin; die Sprechblasen symbolisieren die möglichen Arzt-Patienten-Gespräche (Eigene Darstellung nach (19))

Tabelle 1 Auszug aus der ESC-Leitlinie zur Darstellung der CVD-Risikogruppen in Bezug auf Diabetes Mellitus Typ 2 und ASCVD

ACR = albumin-to-creatinine ratio; ACS = acute coronary syndromes; AMI = acute myocardial infarction; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CTA = computed tomography angiography; CVD = cardiovascular disease; DIAL = Diabetes lifetime-perspective prediction; eGFR= estimated glomerular filtration; PAD = peripheral artery disease; REACH = Reduction of Atherothrombosis for Continued Health; SMART = Secondary Manifestations of Arterial Disease; TIA = transient ischaemic attack; TOD= target organ disease (modifiziert nach (3))

Patientenkategorie	Subgruppe	Risiko-kategorie	CVD-Risiko und Therapieerfolgs-Abschätzung
Patienten mit Diabetes Mellitus (DM) Typ 2			
Patienten über 40 Jahre mit Typ 1 Diabetes können auch anhand dieser Kriterien eingeteilt werden	Patienten mit gut eingestellter kurzzeitig bestehendem DM (z.B. < 10 Jahre), ohne Anzeichen von TOD und keinen zusätzlichen ASCVD-Risikofaktoren	Moderat	Nicht zutreffend
	Patienten mit DM ohne ASCVD und/oder schwerwiegenden TOD, die nicht die moderaten Risikokriterien erfüllen.	Hoch	Verbleibendes 10-Jahres-CVD-Risiko nach allgemeinen Präventionsmaßnahmen (Berechnung z.B. mit dem ADVANCE-Risikoscore oder DIAL-Modell). Unter Berücksichtigung des lebenslangen CVD-Risikos und der Nutzenabschätzung der Behandlung von Risikofaktoren (z.B. DIAL-Modell).
	Patienten mit DM mit nachgewiesener ASCVD und/oder schwerer TOD - eGFR < 45 mL/min/1,73 m ² unabhängig von Albuminurie - eGFR 45-59 mL/min/1,73 m ² und Mikroalbuminurie (ACR 30 - 300 mg/g) - Proteinurie (ACR > 300 mg/g) - Vorhandensein einer mikrovaskulären Erkrankung, an drei verschiedenen Organsystemen (z.B. Mikroalbuminurie plus Retinopathie plus Neuropathie).	Extrem hoch	Abschätzung des verbleibenden 10-Jahres-CVD-Risikos nach allgemeinen Präventionsmaßnahmen (z.B. mit dem SMART-Risikoscore für etablierte CVD oder mit dem ADVANCE-Risikoscore oder mit dem DIAL-Modell). Berücksichtigung des lebenslangen CVD-Risikos und der Nutzenabschätzung der Behandlung von Risikofaktoren (z. B. DIAL-Modell).
Patienten mit vorhandener ASCVD			
Dokumentierte ASCVD, klinisch oder eindeutig in der Bildgebung dokumentiert. Die klinische ASCVD umfasst frühere AMI, ACS, koronare Revaskularisation und andere arterielle Revaskularisationsverfahren, Schlaganfall und TIA, Aortenaneurysma und PAD. Unzweifelhaft dokumentierte ASCVD in der Bildgebung umfasst Plaque in der Koronarangiographie Angiographie oder im Carotis-Ultraschall oder bei der CTA. Sie umfasst NICHT einen leichten Anstieg in wiederholten Bildgebungen wie der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis.	Nicht zutreffend	Extrem hoch	Abschätzung des verbleibenden CVD-Risikos nach allgemeinen Präventionszielen (z. B. 10-Jahres-Risiko Berechnung mit dem SMART-Risiko-Score für Patienten mit etablierter CVD oder 1- oder 2-Jahres-Risiko Berechnung mit dem EUROASPIRE-Risikoscore für Patienten mit KHK). Berücksichtigung des lebenslangen CVD-Risikos und Nutzenabschätzung der Behandlung von Risikofaktoren (z.B. SMART-REACH-Modell; oder DIAL-Modell bei Diabetes).

2.3 Atherosklerose

2.3.1 Atherosklerose Bedeutung und Inzidenz

Die Atherosklerose zählt zu der Gruppe degenerativer arterieller Gefäßerkrankungen, die als "Arteriosklerose" definiert sind. Mit dem Begriff Atherosklerose wird besonders die Einlagerung von Plaques in die Intima der Gefäßwände beschrieben (6). Das Wort Atherosklerose stammt aus dem Griechischen und bedeutet athero = Gefäß und skleros = Verhärtung. Hiermit wurde schon vor tausenden Jahren anhand des makroskopischen Befundes der Gefäße, eine Bezeichnung für den Umbau der Gefäßwand gefunden. Dieser zeigt sich meist exzentrisch und erhaben und führt so zu einer Einengung des Gefäßlumens. Andernfalls weist der Plaque ein abluminales Wachstum auf und ist in diesem Fall eher damit assoziiert zu einem akuten Infarkt aufgrund eines thrombembolischen Ereignisses zu führen.

Atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD = atherosclerotic cardiovascular diseases) sind die häufigste Todesursache weltweit (1, 27). Hierzu gehören (der Häufigkeit nach aufgeführt) die koronare Herzkrankheit (KHK), die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), der ischämische Schlaganfall, das Aortenaneurysma, die Vaskuläre Demenz, die Angina abdominalis, der Mesenterialinfarkt und die Nierenarteriosklerose, sowie weitere seltenere Erkrankungen (1).

Die Atherosklerose und ihre Risikofaktoren sind seit Jahrzehnten Gegenstand intensiver Forschung. Die MONICA-Studie der WHO, die über einen Zeitraum von mehr als 25 Jahren durchgeführt wurde, hat maßgeblich zum aktuellen Wissen in diesem Bereich beigetragen.

Innerhalb der Studie wurden Hauptrisikofaktoren der Atherosklerose, insbesondere arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, Nikotinabusus und Dyslipidämien, identifiziert (28, 29). Bezüglich der Dyslipidämien sind besonders die Hypercholesterinämie und erhöhte Apolipoprotein-B-haltige Lipoproteine sowie eine Erhöhung von LDL-Cholesterin und Lp(a) relevant .

Ebenso bedeutsam ist die Erkenntnis aus der MONICA-Studie und weiteren Studien, die einen Zusammenhang zwischen prädiabetischen Zuständen und der Entstehung von Atherosklerose aufzeigen bzw. nachweisen konnten (28-30). Der Nachweis dieses Zusammenhangs unterstreicht nicht nur die Komplexität der Atherosklerose-

Pathogenese, sondern auch die Notwendigkeit, den Diabetes und seine Vorstufen frühzeitig zu erkennen und adäquat zu behandeln (31).

2.3.2 Pathogenese der Atherosklerose

Der genaue Entstehungsmechanismus der Atherosklerose ist noch nicht vollends erschlossen. Viele Hypothesen und Modelle der Erkrankung sehen den Ausgang von der Intima der Gefäßwand (32). Dem Modell zufolge bilden sich hier lipidhaltige Plaques, welche zu einer Gefäßeinengung führen. An der Entstehung sind viele Modulatoren beteiligt, die im Zusammenspiel betrachtet werden sollten.

Abbildungen 5 und 6 verdeutlichen schematisch die Genese der Atherosklerose und zeigen eine Teilmenge der Mediatoren, die für die Förderung oder Hemmung von Aspekten der Atherogenese verantwortlich gemacht werden (33). Aktuelle Forschungsergebnisse deuten auf ein kontinuierliches Zusammenspiel zwischen Proliferation und Abbau hin, an dem proinflammatorische, antiinflammatorische und proresolvierende Mediatoren beteiligt sind. Dies geschieht meist über einen Zeitraum von vielen Jahren, bis hin zur Entwicklung einer atherosklerotischen Plaque (33).

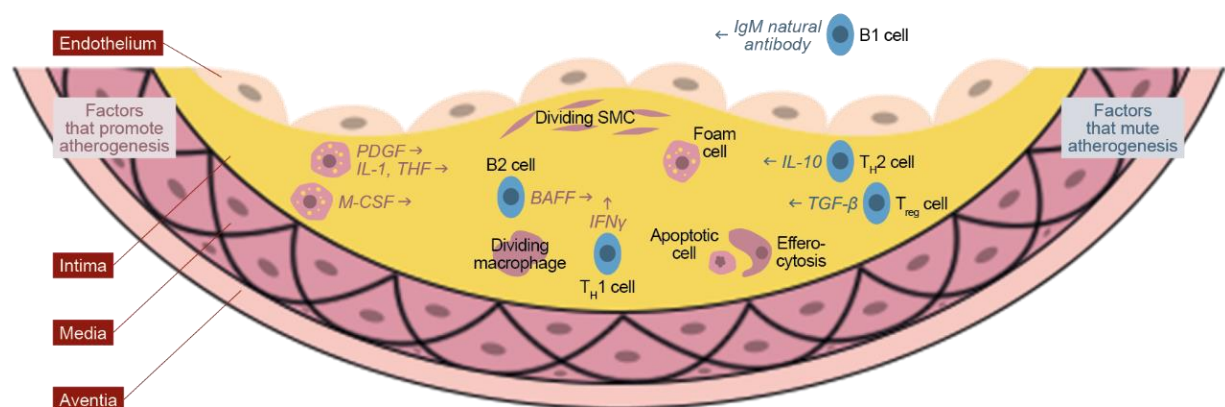


Abbildung 5 Pathogenese der Atherosklerose auf Zellebene

Die in rot dargestellten Faktoren zeigen Wege, von denen man annimmt, dass sie die Läsionsbildung begünstigen und die in blau präsentierten Mechanismen, die die Atherogenese dämpfen können. Glatte Muskelzellen und Makrophagen vermehren sich, wenn die intimale Läsion wächst. PDGF fördert die Migration und Vermehrung von glatten Muskelzellen und damit die Produktion von extrazellulärer Matrix. Alle Zellen in der atheromatösen Plaque können Zytokine absondern, z. B. IL-1, TNF und M-CSF (auch bekannt als CSF1). Aktivierte T-Helfer-1-Lymphozyten (TH1) produzieren IFN γ , das mononukleäre Phagozyten stimulieren und die Atherosklerose verschlimmern kann. Andere Zelltypen produzieren gegenläufige Mediatoren. B1-Lymphozyten können natürliche IgM-Antikörper sezernieren; T-Helfer-2-Lymphozyten (TH2) produzieren das entzündungshemmende Zytokin IL-10; und regulatorische T-Zellen (Treg) können TGF β sezernieren. Diese Mediatoren können die Zellproliferation hemmen, die extrazelluläre Matrixsynthese fördern und die Entzündung unterdrücken. Phagozyten können sterbende oder tote Zellen, die durch Apoptose entstehen, durch Efferozytose aufnehmen. Eine ineffiziente Efferozytose begünstigt die Ansammlung von Trümmern toter oder sterbender Zellen und fördert die Bildung des zentralen Lipidkerns der

Literaturdiskussion

atherosklerotischen Plaque. B2-Lymphozyten sezernieren Mediatoren (wie BAFF, ein Mitglied der TNF-Familie), die die Atherogenese verschlimmern können Eigene Darstellung modifiziert nach Libby et al. (32))

Die Entwicklung einer artherosklerotischen Plaque wird vor allem gefördert durch die Wirkung oxidierter Lipide, hier vor allem des oxidierten LDLs. Dies führt durch Zytotoxizität zu einer entzündlichen Immunreaktion und Hemmung der NO-Bildung wie auch einer Veränderung der Zelladhäsion durch Förderung der Bildung von Adhäsionsmolekülen und Chemokinen was eine Veränderung der Gefäßpermeabilität und die Entstehung von Mikroläsionen bewirkt, auch bezeichnet als „systemic inflammation“.

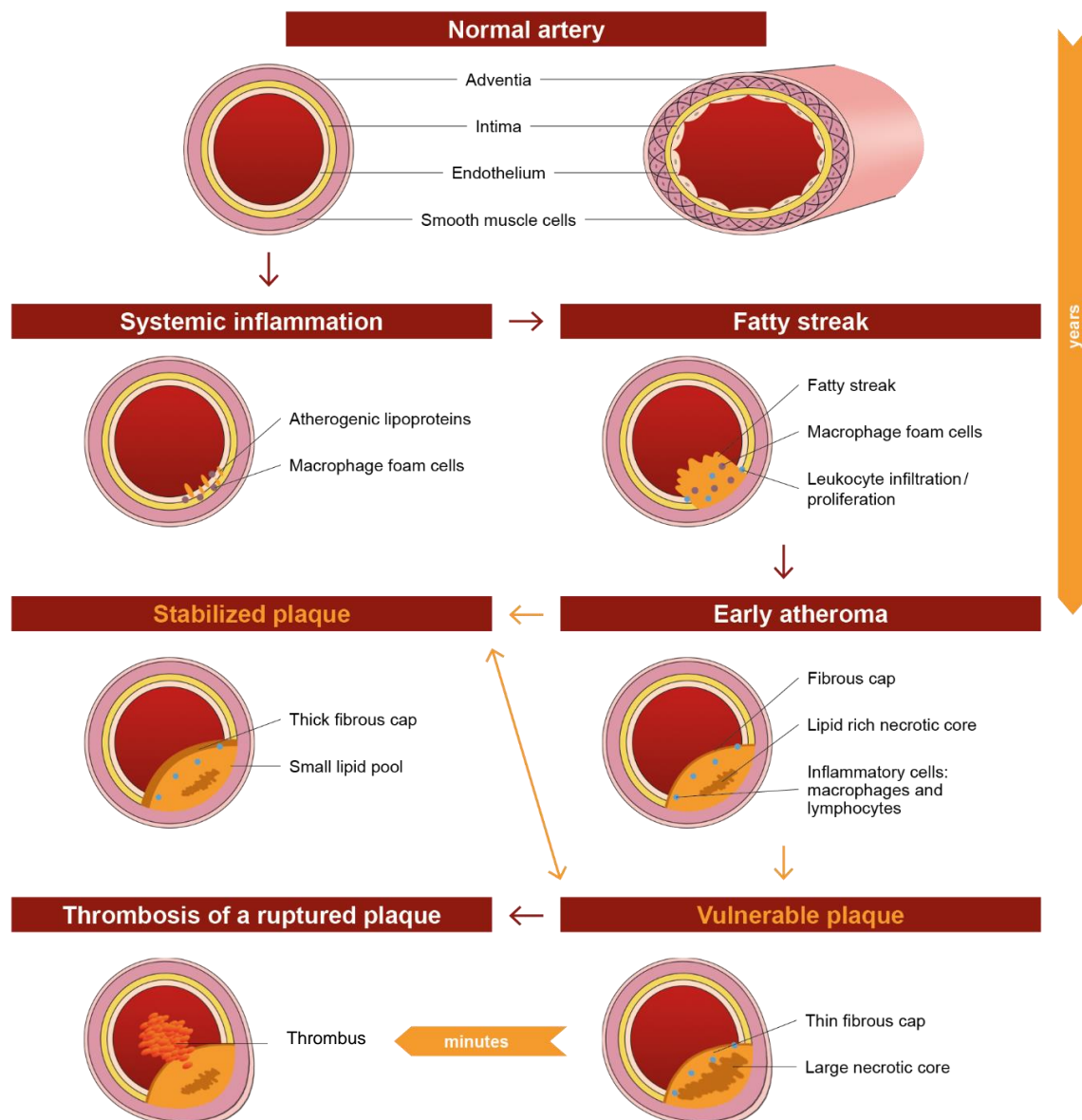


Abbildung 6 Schematische Darstellung der atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung (ASCVD)

(eigene Darstellung modifiziert nach Naylor et al. (34) und Malakar et al.(35))

Infolgedessen wandern Makrophagen in die Intima der Gefäßwand ein, nehmen hier Cholesterin auf und sterben ab. Mikroskopisch kommt es zur Darstellung der sogenannten Schaumzellen (Makrophage foam cells).

Es bilden sich gelblich flache, streifige Frühläsionen, die man als fatty streaks bezeichnet. Diese entstehen bereits im Kindesalter und sind ubiquitär verteilt und potenziell reversibel.

Bei Fortschreiten der Artherogenese können aus ihnen arteriosklerotische Plaques entstehen. Die bereits erwähnten Mikroläsionen im Endothel führen zur Adhäsion von Thrombozyten und Leukozyten. Thrombozyten und Makrophagen führen zur Freisetzung von Cytokinen darunter PDGF (platelet derived growth factor) dies bewirkt die Einwanderung von glatten Muskelzellen der Tunica media in die Intima und regt diese zur Proliferation an. So entsteht der Aufbau einer extrazellulären Matrix (EZM) aus Kollagenen, Proteoglykanen, elastischen Fasern und Calcium. Hieraus besteht die fibröse Plaque. Diese besitzt eine fibröse Kappe und einen nekrotischen Kern mit inliegenden Schaumzellen.

Die Läsion lässt sich nun unterscheiden in eine stabilized Plaque mit einer dicken fibrösen Kappe und eine vulnerable Plaque, die durch das Wachstum des Lipidkerns nach abluminal mit dünner fibröser Kappe gekennzeichnet ist. Dies geschieht durch Fortschreiten der entzündlichen Veränderung und es kommt so zu einem Abbau der stabilisierenden fibrösen Matrix, was schließlich zu einer Plaqueruptur führen kann. Hiermit kommt es zu einer Freisetzung des nekrotischen Materials im Plaqueinneren und zur Bildung eines Thrombus, der einen akuten lokalen Gefäßverschluss verursacht oder potenziell durch den Blutstrom weiter getragen wird und somit zu einem Verschluss distal gelegener Gefäße führt. Die Morphologie der fibrotischen Plaque, erhöht somit die Gefahr eines thromboembolischen Ereignisses. Eine Plaqueruptur kann somit akut zu einem Gefäßverschluss und Infarkt führen.

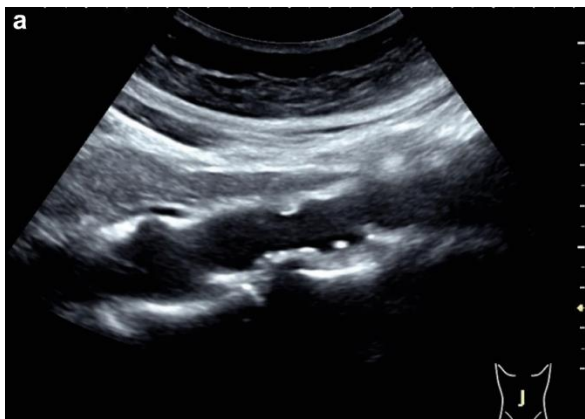
Die stabilized Plaque ist gekennzeichnet durch ein eher intraluminales Wachstum und eine dickere fibröse Kappe. Dies erzeugt ein schmaleres Gefäßlumen und kann so zu Durchblutungsstörung im Sinne einer Angina pectoris und letztendlich zu Ischämien führen (33-37).

Durch Blutuntersuchungen können Marker für erhöhte Blutfettwerte, Entzündungsmarker, epigenetische, proteomische und metabolomische Fingerabdrücke der sich entwickelnden Plaque-Merkmale und Anzeichen eines

Gefäßverschluss vor der Entwicklung von Symptomen nachgewiesen werden (34, 38). Zur weiteren Diagnostik einer möglichen ASCVD werden nicht invasive bildgebende Verfahren, wie die Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie sowie invasiv die Koronarangiographie mit Kontrastmittelapplikation eingesetzt. Im Zuge der Koronarangiographie lässt sich auch eine Optical coherence tomography (OCT) durchführen, um eine arteriosklerotische Verengung/Plaque detaillierter zu beurteilen.

2.3.3 Bildmorphologische Darstellung der Atherosklerose

Zur bildmorphologischen Darstellung der Atherosklerose haben sich verschiedene Diagnostikverfahren etabliert (39). In Abbildung 7 sind Befunde von Atherosklerose in der Ultraschallbildgebung, der Computertomographie (CT), der Magnetresonanztomographie (MRT), der makroskopischen Pathologie, der Histologie und im OCT präsentiert (40-42).



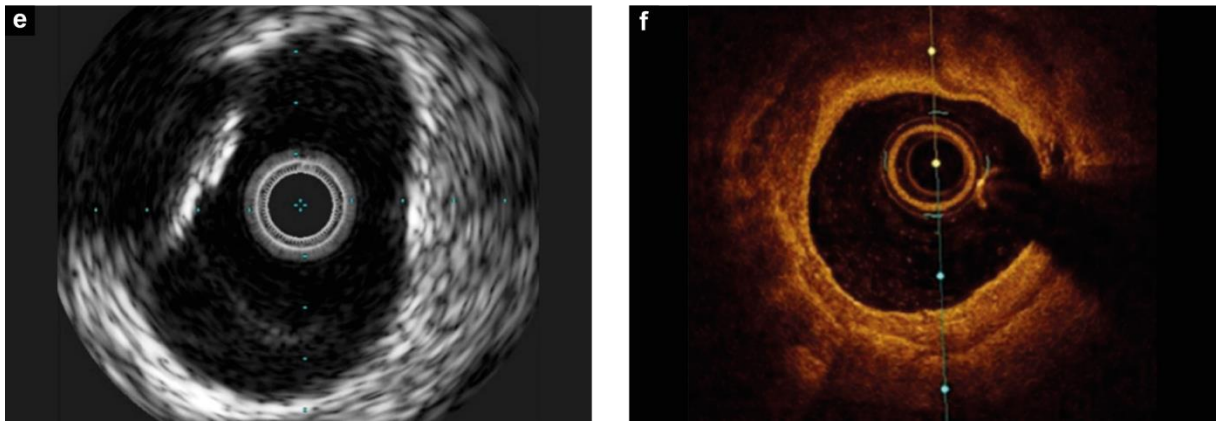


Abbildung 7 Unterschiedliche bildmorphologische Darstellung der Atherosklerose in verschiedenen Organsystemen

- a) Der Befund zeigt ein Ultraschall B-Bild sagittal der infrarenalen Aorta abdominalis mit echoreichen Gefäßwandlagerungen und teils distaler Schallauslöschung (mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. J. Weimer, Rudolf-Frey Lernklinik der Universitätsmedizin Mainz).
- b) In diesem Frontalschnitt einer nativen Computertomographieaufnahme lassen sich hyperdense Gefäßwandanteile der infrarenalen Aorta abdominalis identifizieren (mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Y. Yang, Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz).
- c) In diesem Autopsiepräparat einer im Längsschnitt eröffneten Aorta abdominalis lassen sich die makroskopisch sichtbaren Atheroskleroseläsionen erkennen (mit freundlicher Genehmigung von (43)).
- d) Die histologische Darstellung in einer Elastica-van-Gieson-Färbung zeigt einen ausgeprägten Atherosklerosebefund eines arteriellen Gefäßes (mit freundlicher Genehmigung von Pathe-Uni-Mainz, Institut für Pathologie, Univ.-Prof. Dr. med. B. Straub).
- e) Intravaskulärer Ultraschall einer kalzifizierten Läsion in einem Herzkranzgefäß, hier lässt sich durch die dorsale Schallauslöschung der Kalzifizierung die Plaque nicht exakt beurteilen (mit freundlicher Genehmigung von Univ.-Prof. Dr. med. T. Gori, Zentrum für Kardiologie, Universitätsmedizin Mainz).
- f) Optical coherence tomography einer kalzifizierten Läsion in einem Herzkranzgefäß (mit freundlicher Genehmigung von Univ.-Prof. Dr. med. T. Gori, Zentrum für Kardiologie, Universitätsmedizin Mainz).

2.4 Koronare Herzkrankheit

2.4.1 Definition und Epidemiologie

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist in den Industrienationen aktuell die häufigste Todesursache. In Deutschland sind 14 % der Todesfälle auf eine KHK zurückzuführen (44). Die Lebenszeitprävalenz der KHK liegt für Männer bei 9,2 % und Frauen bei 6,5 %. Signifikante Faktoren für den Anstieg sind das männliche Geschlecht, hohes Alter und ein niedriger sozioökonomischer Status (1). Maßgeblich wird das Auftreten auch durch das Vorhandensein des metabolischen Syndroms (24) beeinflusst (siehe Abb. 8).

Die KHK ist die Manifestation der Arteriosklerose (= Artherosklerose) in den Herzkranzarterien. Bedingt durch die hierdurch entstehenden Stenosen der Herzkranzgefäße kommt es zu einem Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und -angebot in den Herzmuskelzellen, auch bezeichnet als Myokardischämie (44). Diese Ischämie äußert sich klinisch als:

1. **Chronisches Koronarsyndrom (ehemals: stabile Angina pectoris):** diese ist durch körperliche oder psychische Belastung auslösbar und verschwindet in Ruhe oder nach Gabe von Nitraten.
2. **Akutes Koronarsyndrom (ACS):** dieses kann eingeteilt werden in drei Entitäten
 1. die instabile Angina pectoris (AP) ohne Anstieg von Troponin, als primär wird hier jede Erstangina bezeichnet, als sekundär jede instabile Angina pectoris mit zunehmender Schwere, Dauer, Häufigkeit der Schmerzanfälle (Crescendo-angina), Ruhe-Angina, Postinfarkt-Angina und der zunehmende Bedarf an antianginösen Medikamenten bezeichnet (44)
 2. NSTEMI = nicht ST-segment elevation myocardial infarction = ST-Strecken Hebungsinfarkt, bei erhöhten Troponinwerten
 3. STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction = ST-Streckenhebungsinfarkt mit erhöhten Troponinwerten und persistierender ST-Streckenhebung (> 20min)
3. **Herzrhythmusstörungen**
4. **Herzinsuffizienz**
5. **Plötzlicher Herztod**

Hierbei spielen insbesondere genetische-, biochemische- und Lebensstilfaktoren eine wichtige Rolle (45).

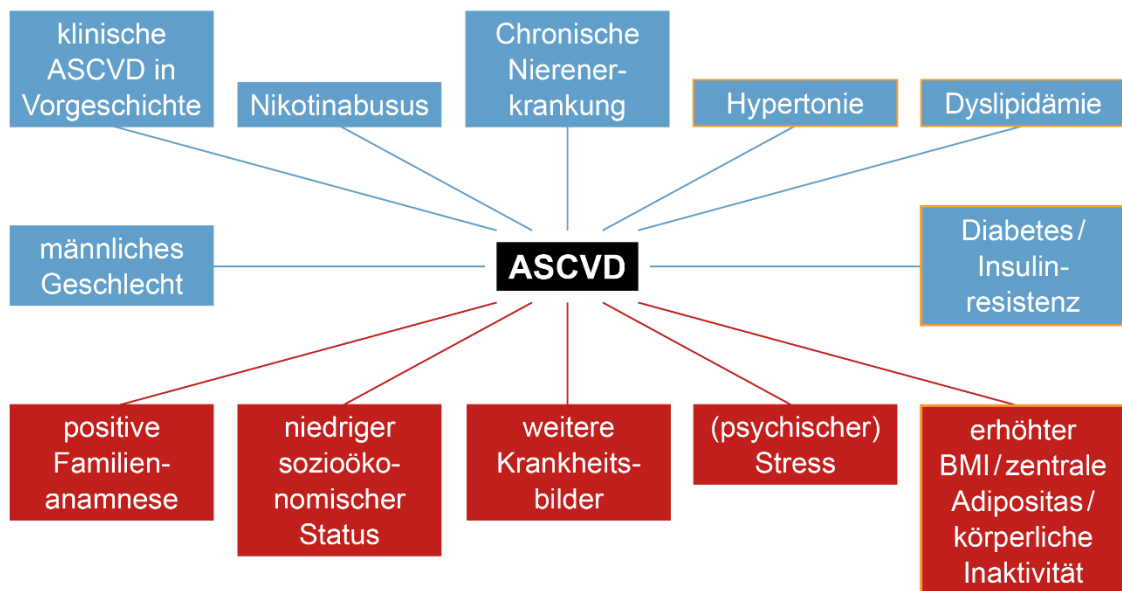


Abbildung 8 Assoziierte Risikofaktoren einer atherosklerotisch kardiovaskulären Erkrankung (ASCVD)

(eigene Darstellung nach (35, 47))

2.4.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Diagnostik

Im Zuge der Entstehung der KHK haben verschiedene Faktoren einen wesentlichen Einfluss auf das erhöhte Auftreten einer artherosklerotischen Veränderung der Herzkranzgefäße. Hierzu zählen insbesondere eine LDL-Cholesterin-Erhöhung > 160 mg/dl, genauso wie eine Erniedrigung des HDL-Cholesterins < 40mg/dl für Männer und < 50 mg/dl für Frauen (35, 44). Maßgeblich wird die KHK durch eine arterielle Hypertonie (> 140/90 mmHg), durch Diabetes mellitus (HbA1c-Wert > 7 %) und Nikotinabusus negativ beeinflusst. Mit steigendem Lebensalter erhöht sich die Prävalenz bei Männern etwa zehn Jahre früher als bei Frauen (m > 55 J, w > 65 J). Bei frühzeitiger Menopause verschiebt sich das steigende Risiko auch bei Frauen nach vorne (46). KHK/Herzinfarkte bei erstgradigen Familienangehörigen vor dem 55. Lebensjahr bei Männern und unter dem 65. Lebensjahr bei Frauen haben einen genetischen Einfluss auf die Entstehung einer KHK (35, 44). Weitere Parameter für die Entwicklung einer KHK sind eine Adipositas mit Betonung der abdominellen Fettspeicherung (Hinweis: Taillenumfang bei Männern > 94 cm, bei Frauen > 80 cm) auch assoziiert mit einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI), körperlicher Inaktivität, niedrigem sozioökonomischen Status und ungesunder Ernährung (47). Hier zeigt sich vor allem eine Ernährung mit gesättigten Fettsäuren als negativer Einflussfaktor (48, 49). Die mediterrane Diät hat nachweislich einen positiven Effekt zur Verminderung des Risikos des Auftretens einer KHK (50).

In diesem Zusammenhang werden vor allem im niedergelassenen/ambulanten Bereich der Hausärzte und Kardiologen Risikoabschätzungen (z. B. die SCORE-Risikotabelle) für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses eingesetzt (51). Es erleichtert die Erfassung von Patientencharakteristika zur Einschätzung des Vorhandenseins einer atherosklerotisch kardiovaskulären Erkrankung (ASCVD) und dient als Tool zur Prognose von anscheinend gesunden Personen das Risiko für kardiovaskuläre Events in der Zukunft einzuschätzen. Dies gibt dem behandelnden Arzt die Möglichkeit, eine risikoadaptierte medikamentöse Therapie einzuleiten. Zusätzlich kann medizinisch geschultes Personal die Patienten zur Führung eines gesünderen Lebensstils anleiten (21). Im besten Falle führt dies zusätzlich zu einer erhöhten Compliance der Patienten und durch signifikante Lebensstiländerungen zu einem niedrigeren ASCVD-Risiko in der Zukunft. Bei Verdacht auf eine behandlungswürdige KHK wird anhand von körperlicher Untersuchung, Anamnese und Laborparametern eine Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK ermittelt und Patienten so verschiedenen Risikogruppen zugeordnet (3, 52). Zusätzlich kommen apparative Untersuchungen zum Einsatz (siehe Abb. 9 und 10). Hierzu zählen als Basisdiagnostik das Elektrokardiogramm (EKG) sowie die Echokardiographie. Zur weiteren Diagnostik werden zusätzlich auch die Computertomographie des Herzens (Kardio-CT) und funktionelle Verfahren wie die Stress-Echokardiographie, das Myokard-Perfusions-SPECT, das Myokard-Perfusions-PET, die Magnetresonanztomographie des Herzens (Kardio-MRT) als Dobutamin-Stress-MRT, oder Stress-Perfusions-MRT und das Belastungs-EKG verwendet (3, 14, 52-54).

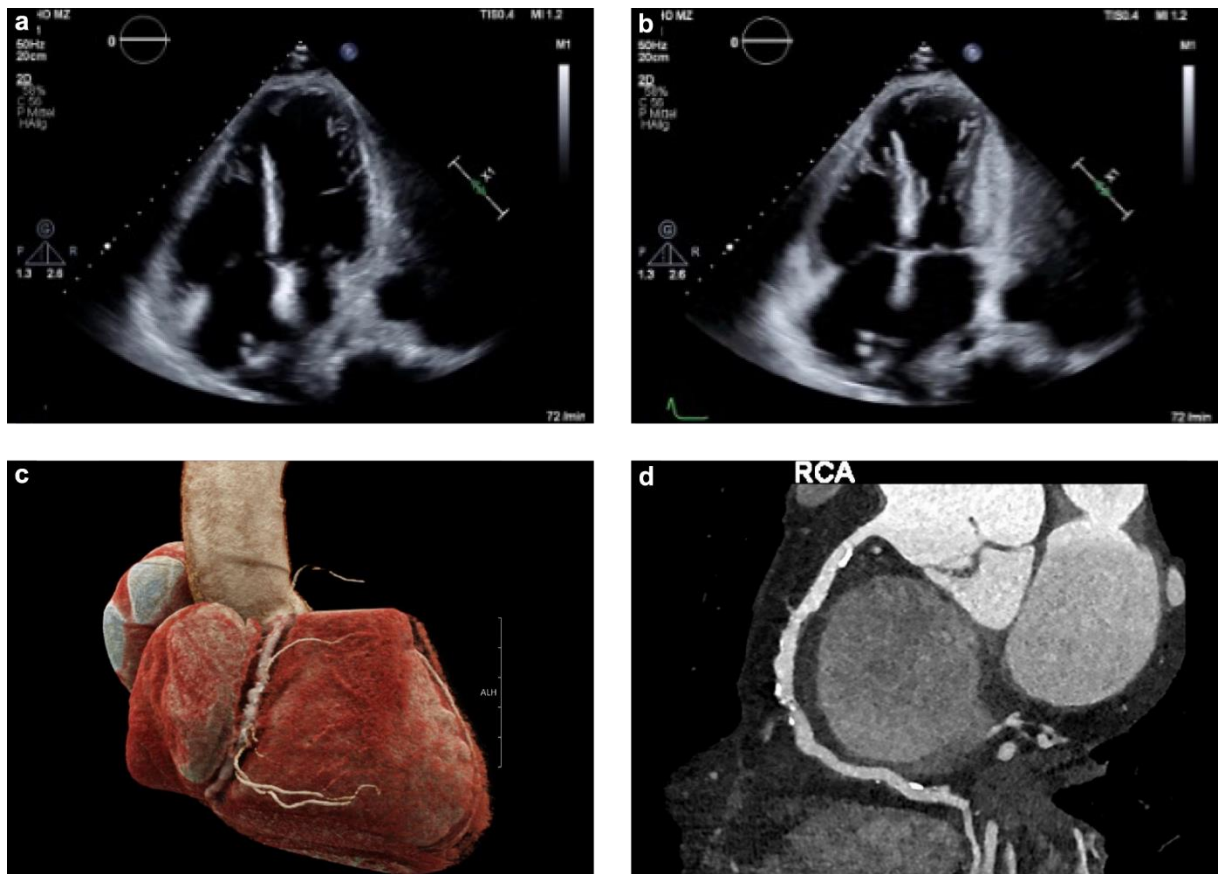


Abbildung 9 Bildmorphologische Darstellung des Herzens im Ultraschall und der Computertomographie (CT) bei einem Patienten mit KHK

In (a) und (b) ist eine Wandbewegungsstörung des linken Ventrikels im apikalen 4-Kammerblick präsentiert. Die CT Bilder in 3D Rekonstruktion (c) und modifiziertem Sagittalschnitt unter Kontrastmitteleinsatz (d) zeigen einen Verschluss der rechten Koronararterie (RCA). (mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. S. Göbel und Dr. med. Y. Yang, Zentrum für Kardiologie sowie Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz)

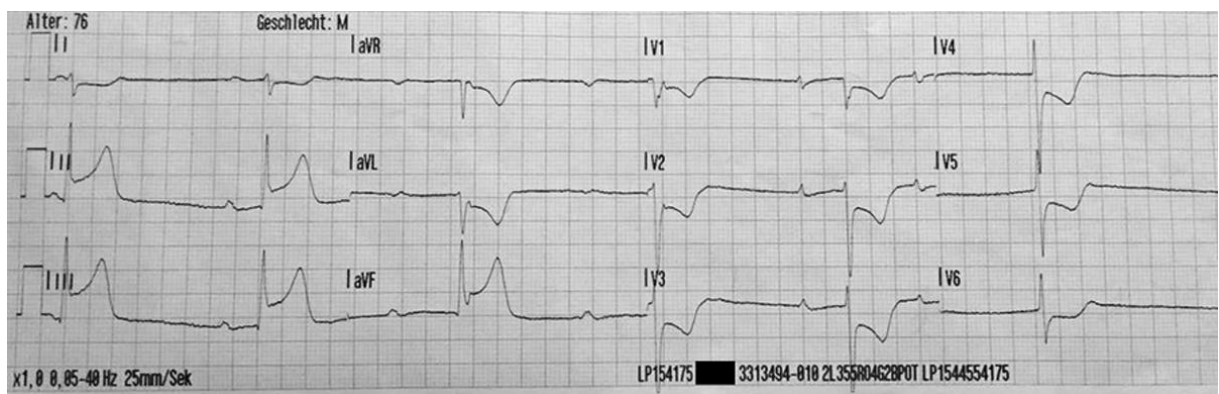


Abbildung 10 Elektro-Kardiogramm (EKG) Befund eines Patienten mit KHK

Das hier präsentierte 12-Kanal-EKG zeigt einen AV-Block $^{\circ}$ III mit junctionalem Ersatzrhythmus, Rechtstyp, ST-Hebungen und hyperakute T-Wellen in II + III + aVF, sowie ST-Senkungen und T-Negativierungen in I + aVL + aVR + V1-V6. (mit freundlicher Genehmigung von C. Jonck)

2.4.3 Therapie und Einfluss auf die Prognose

Zur Therapie der KHK stehen verschiedene noninvasive und invasive Therapiemöglichkeiten zur Verfügung (2, 3, 35), die in primäre (Vorbeugung einer KHK) und sekundäre (Verhinderung des Fortschreitens) Maßnahmen/ Präventionen eingeteilt werden können (2, 3, 44). Hierbei ist zu unterscheiden, ob es sich um eine „stabile“ oder „chronische“ Form der KHK handelt (siehe Abb. 11).

Bei „chronischer“ KHK und zur o.g. Prävention können gerade auch einfache nichtmedikamentöse Maßnahmen wie Gewichtsreduktion, Ernährungsumstellungen (bspw. mediterrane Kost), moderates körperliches Ausdauertraining und Verzicht auf Tabakkonsum zu einer signifikanten Verbesserung der Gesamtstoffwechsellage (z.B. Senkung der Lipidwerte, besserer Perfusion durch Kollateralenbildung) und somit auch Plaquestabilisierung führen (55).

Reicht dies nicht aus, erfordert es eine präventive medikamentöse Basistherapie. Hierzu sollte eine Thrombozytenaggregationshemmung mittels ASS 100 mg (Aspirin 100 mg) oder Clopidogrel 75 mg durchgeführt werden. Die Gabe von ASS 100 mg ist zu bevorzugen, um das Blutungsrisiko zu reduzieren sowie die Gabe eines Statins zur optimalen, risikoadaptierten LDL-Cholesterineinstellung. Dies führt zu einer signifikanten Reduktion der Morbidität und Sterblichkeit von KHK Patienten (3, 14). Gegebenenfalls sollte bei vorhandener arterieller Hypertonie bei mittlerem/niedrigen Risiko die Senkung des Blutdrucks < 140/90 mmHg und bei hohem Risiko auf < 130/80 mmHg erfolgen.

Mittel der ersten Wahl sind hier Betablocker. Diese senken die Frequenz und somit den Sauerstoffbedarf des Herzens und führen so zu einer Besserung der Symptomatik. ACE-Hemmer sollten vor allem bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion verabreicht werden. Zusätzlich ist bei vorhandenem Diabetes auf eine optimale Einstellung des HbA1c-Wertes von 6,5 - 7 % zu achten. Zur rein symptomatischen Entlastung der Patienten ist auch der Einsatz von Nitraten zu empfehlen. Diese führen zu einer Vasodilatation und somit einer Vorlastsenkung. Im Zuge dessen kommt es zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens, der Herzarbeit und O₂-Verbrauchs des Herzens. Dies hat aber keinen Einfluss auf Prognose und Letalität.

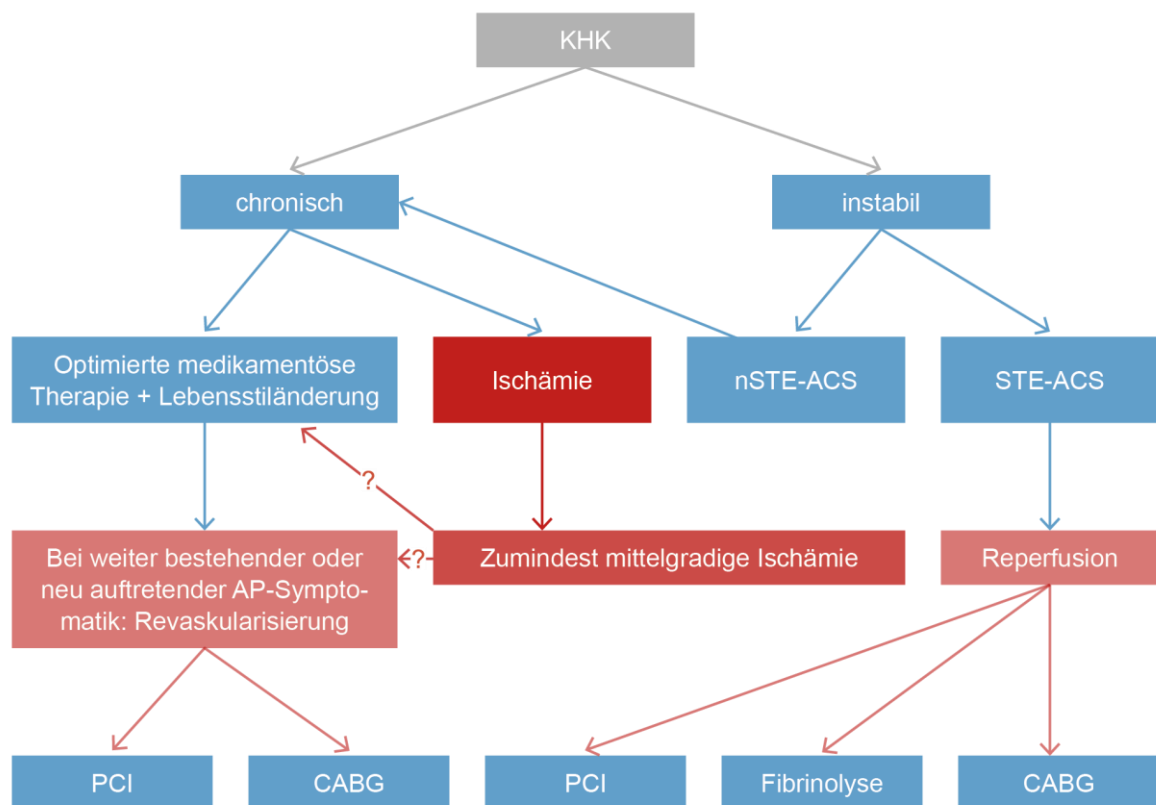


Abbildung 11 Behandlungsalgorithmus der Koronaren Herzkrankheit

Die Abbildung verdeutlicht den schematischen Behandlungsalgorithmus in Bezug auf chronische und instabile Verläufe der KHK (eigene Darstellung modifiziert nach Humenberger et al. (56))

Zur symptomatischen Therapie im Zuge eines chronischen Koronarsyndroms sollte für die Anfallskupierung bei stabiler KHK ein kurzwirksames Nitrat und im Zuge einer antianginösen Dauertherapie additiv ein Betablocker oder Calciumantagonist eingesetzt werden (Antiangionosa der 1. Wahl). Als Alternativtherapie (Antiangionosa der 2. Wahl) stehen weitere Medikamente wie z. B. Ivabradin, Ranolazin, Trimetazidin, Nicorandil sowie langwirksame Nitrate zur Verfügung (14).

Zeigt sich in den oben beschriebenen Diagnostikverfahren ein sehr hohes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis, ein Ischämienachweis oder der Verdacht auf hochgradige Stenosen, erfolgt die Koronarangiographie (siehe Abb. 12) als invasive Diagnostik (52).

Bei behandlungswürdigem Befund kann hier zugleich die Behandlung der Stenose mittels Ballondilatation und/oder Stenting erfolgen (Perkutane transluminale koronare Angioplastie, PTCA/ perkutane coronare Intervention, PCI). Sollte der Schweregrad des Befundes (z.B. durch SYNTAX-Score-Bestimmung) eine Stenttherapie nicht ermöglichen, kann eine Koronararterien-Bypass-Operation (CABG = coronary artery

bypass graft surgery) durchgeführt werden (5, 52). Hierbei sollte auf die dadurch möglichen Komplikationen geachtet werden (52, 57). Eine genauere Beschreibung des Koronaren Stentings sowie der verschiedenen Implantationstechniken findet sich im nächsten Kapitel.



Abbildung 12 Koronarangiographie und Angioplastie bei akutem Myokardinfarkt des RCA

(a) vor und (b) nach Intervention (Quelle: J. Heuser, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1765792>, aufgerufen am 18.12.2022)

2.4.4 Herzkatheteruntersuchung: ein kurzer Überblick

Abbildung 13 visualisiert das Setting einer Herzkatheteruntersuchung. Um die Herzkranzgefäße sicher zu erreichen, sollte zunächst der passende Gefäßzugang gewählt werden (52). Hier stehen zur Linksherzkatheteruntersuchung in absteigender Gewichtung verschiedene Zugänge zur Auswahl: die rechte oder linke A. radialis, die rechte oder linke A. femoralis, die rechte oder linke A. brachialis, die rechte oder linke A. subclavia und die rechte oder linke A. ulnaris. Routinemäßig wird die A. radialis als Standardzugang genutzt, da hier die niedrigsten Komplikationsraten auftreten (52, 58). Als Punktionstechnik wird in der Regel die modifizierte Seldinger-Technik (direkte Punktion der Arterie ohne Durchstechen der Gefäßhinterwand) angewendet. Hintergrund dieses Vorgehens ist die Absicht, möglichst atraumatisch und zeiteffizient das Einführen und den Wechsel der notwendigen Katheter über einen Führungsdraht durchzuführen (52, 58). Die heutzutage genutzten Schleusen besitzen fast alle ein Ventil, das den Blutverlust beim Katheterwechsel minimiert. Um ein koronares

Herzkranzgefäß und mögliche Stenosen darstellen zu können, erfolgt die Gabe von 5 - 10 ml Kontrastmittel. Bei einer diagnostischen Koronarangiographie sollten nicht mehr als 150 ml Kontrastmittel verabreicht werden. Eine PCI sollte mit weniger als 200 ml Kontrastmittel erfolgen (52, 59-61). Moderne Katheteranlagen ermöglichen sogenannte „Low-dose“-Programme zur radiologischen Darstellung. Hier ist darauf zu achten, dass die verschiedenen Projektionsebenen, um die Herzkranzgefäße darzustellen, mit möglichst niedriger Strahlenbelastung für den Patienten und den Behandler gewählt werden (52, 60, 61).

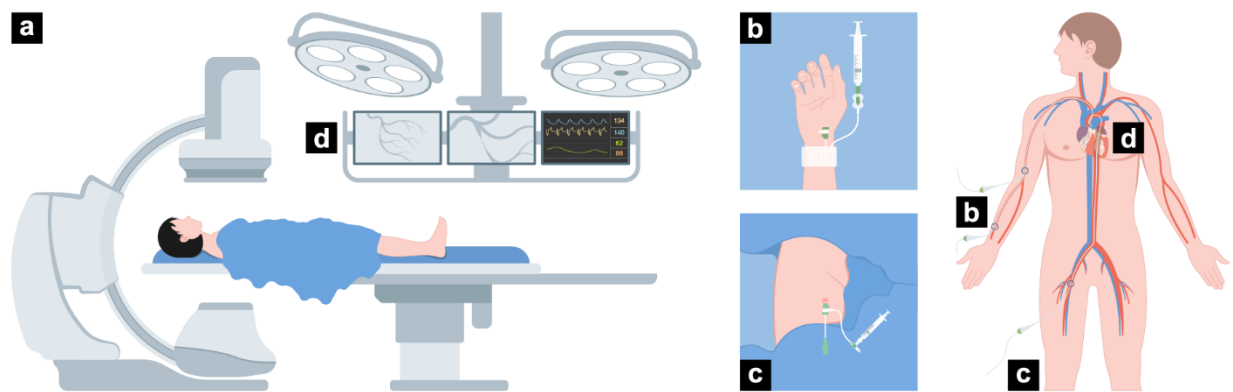


Abbildung 13 Setting einer Herzkatheteruntersuchung

Über einen Gefäßzugang (b+c) werden mit einem Führungsdraht die Herzgefäße (d) unter röntgenologischer Durchleuchtung (a) mit Einsatz von Kontrastmittel erreicht und beurteilt, um ggf. Interventionen durchzuführen. (Abbildung mit freundlicher Genehmigung von iStock.de).

2.5 Stents in der Koronararteriellen Therapie

2.5.1 Entwicklungsgeschichte und Therapieverfahren

Die Revaskularisation mittels perkutaner koronarer Intervention (percutaneous coronary intervention = PCI) ist eine seit mehreren Dekaden etablierte Therapie, um signifikante Stenosen der Herzkranzgefäße und somit Ischämien des Herzmuskels zu behandeln (5, 11, 60-62). Die letzten Jahrzehnte haben den interventionellen Bereich der Kardiologie/Angiologie immer wieder durch enorme Weiterentwicklungen der medizinischen Technik und Forschung revolutioniert.

Eine Studie von McKavanagh et al. (63) sowie eine Übersichtsarbeit von Iqbal et al. (64) bieten einen umfassenden Überblick über die historische Entwicklung, die Herausforderungen und die Fortschritte bei der PCI und den Koronarstents (sowie Scaffolds), die in diesem Abschnitt und in den folgenden Teilen dieser Arbeit ebenfalls

ausführlicher dargestellt werden. Hierzu findet sich in Abbildung 14 eine Visualisierung der zeitlichen Entwicklungsschritte der Behandlungstechniken bei Koronarstenosen.



Abbildung 14 Entwicklung der Behandlungstechniken bei Koronarstenosen mittels vaskulären (resorbierbaren) Gefäßstützen
(eigene Darstellung)

Ausgehend von Forssmanns durchgeführter Herzkatheterisierung im Selbstexperiment 1929 (65) und den Arbeiten von Gruntzig und seines Kollegen Dotter (66) hat sich die PCI zu einer weltweit anerkannten Therapie bei Patienten mit Koronarstenosen entwickelt. Allein in den Vereinigten Staaten werden jährlich über 600.000 Herzkatheteruntersuchungen/Interventionen durchgeführt.

Im Jahre 1974 führte Gruntzig die erste Ballonangioplastie, auch bezeichnet als POBA (plain old balloon angioplastie) oder PTCA (perkutane transluminale Coronar-Angioplastie) durch. Hierbei führte er einen Katheter mit einem endständigen Ballon in eine stark stenosierte femorale Arterie eines Patienten ein und weitete diese durch Dilatation des Ballons wieder auf (66).

Die Ballonangioplastie war geboren und ist heute in vielen Fachbereichen Goldstandard der Behandlung relevanter stenosierender Gefäßverschlüsse. So wird sie in der Behandlung peripherer Aterienstenosen als perkutane transluminale Angioplastie bezeichnet und ist in der Kardiologie als PTCA oder PCI bekannt.

Was vor 50 Jahren noch undenkbar war, eine Stenose in den Herzkranzgefäßen ohne die Öffnung des Thorax zur Durchführung einer Bypassoperation zu behandeln, wird heute tagtäglich hundertfach in ganz Deutschland meist über die Radial Arterien und Femoral Arterien mithilfe eines Katheters ermöglicht (66, 67). Diese Methode entwickelte Sven-Ivar Seldinger, der in seiner Promotionsarbeit versuchte, die effektivste Methode zur Durchführung der Einlage eines Katheters in ein arterielles Gefäß zu finden. Dies ließ ihn im Jahr 1953 (66, 68) die Hypothese aufstellen, dass es am komplikationsärmsten ist, mithilfe eines durch eine Kanüle eingeführten

Führungsdrahtes Zugang zum Gefäß zu erlangen und nach Entfernung der Kanüle einen Katheter über den Führungsdraht vorzuschieben. Die Seldinger-Technik ist auch heutzutage Punktionsstandard der Herzkatheteruntersuchung (66, 69). Grundsätzlich wird innerhalb dieser Technik vorerst der Führungsdraht an der Läsion vorbei vorgeschoben und dient nun als Schiene (52, 60, 61). Um die stenosierte Läsion zu behandeln, wird dann ein Ballon über den Führungsdraht vorgeschoben und auf den Gefäßdurchmesser angepasst und aufgeblasen, sodass sich eine mögliche Plaque durch die Kompression minimiert und das Gefäßlumen erweitert wird. Dies führt zu einer Zunahme des Blutflusses (heutige Technik siehe Abb. 15).

Anfänglich gestaltete sich diese Therapieform vielversprechend, zeigte langfristig jedoch oft nicht den gewünschten Erfolg, da wiederholt akute Gefäßverschlüsse im Rahmen eines Recoils durch die elastischen Rückstellkräfte des Gefäßes, Plaquerupturen oder auch eine durch den aufgebauten Druck erzeugten Intimadisektion auftraten (52, 60, 61). Auch ein negatives Remodeling im Spätstadium, das zu Restenose führte, konnte beobachtet werden (70, 71). Diese Einschränkungen führten zu der Entwicklung und Implantation von Koronarstents (heutige Technik siehe Abb. 16), zunächst von reinen Bare Metall Stents (BMS) (64, 70-73). Die (Weiter-)Entwicklung der Stents ist in Abbildung 17 präsentiert.

Der erste Koronarstent wurde 1986 durch Ulrich Sigwart in einen menschlichen Patienten implantiert und senkte die Rate der Herzinfarkte und der CABG-Notfalloperationen (73). Hierbei wurde über den Führungsdraht ein Stent bis zur zu behandelnden Läsion vorgeschoben und implantiert. Dies ist die mittlerweile während einer Koronarangiographie häufigste durchgeführte Intervention.

Studien wie die BENESTENT- und die STRESS-Studie bestätigten zwar die Vorteile von Stents gegenüber POBA in Bezug auf die Restenoserate und den Lumendurchmesser, zeigten aber auch auf den Bedarf an weiteren Innovationen auf (70, 71). Trotz der Fortschritte bei der Entwicklung von Bare-Metal-Stents (BMS) traten weiterhin Probleme wie In-Stent-Restenosen (ISR), Stentthrombosen (ST) und Komplikationen bei der Implantation auf (75-80). Dies führte zur Entwicklung von medikamentenbeschichteten Stents (DES), die lokal proliferationshemmende Medikamente abgeben, um ISR zu verhindern und bessere klinische Therapieergebnisse im Vergleich zur Behandlung mittels BMS zu erzielen (81-87). Nach der 1. Generation an DES wurde die 2. Generation an DES (z. B. Xience™) mit

besseren antiproliferativen Substanzen entwickelt, um das Risiko für Stentthromosen zu verringern (88, 89).

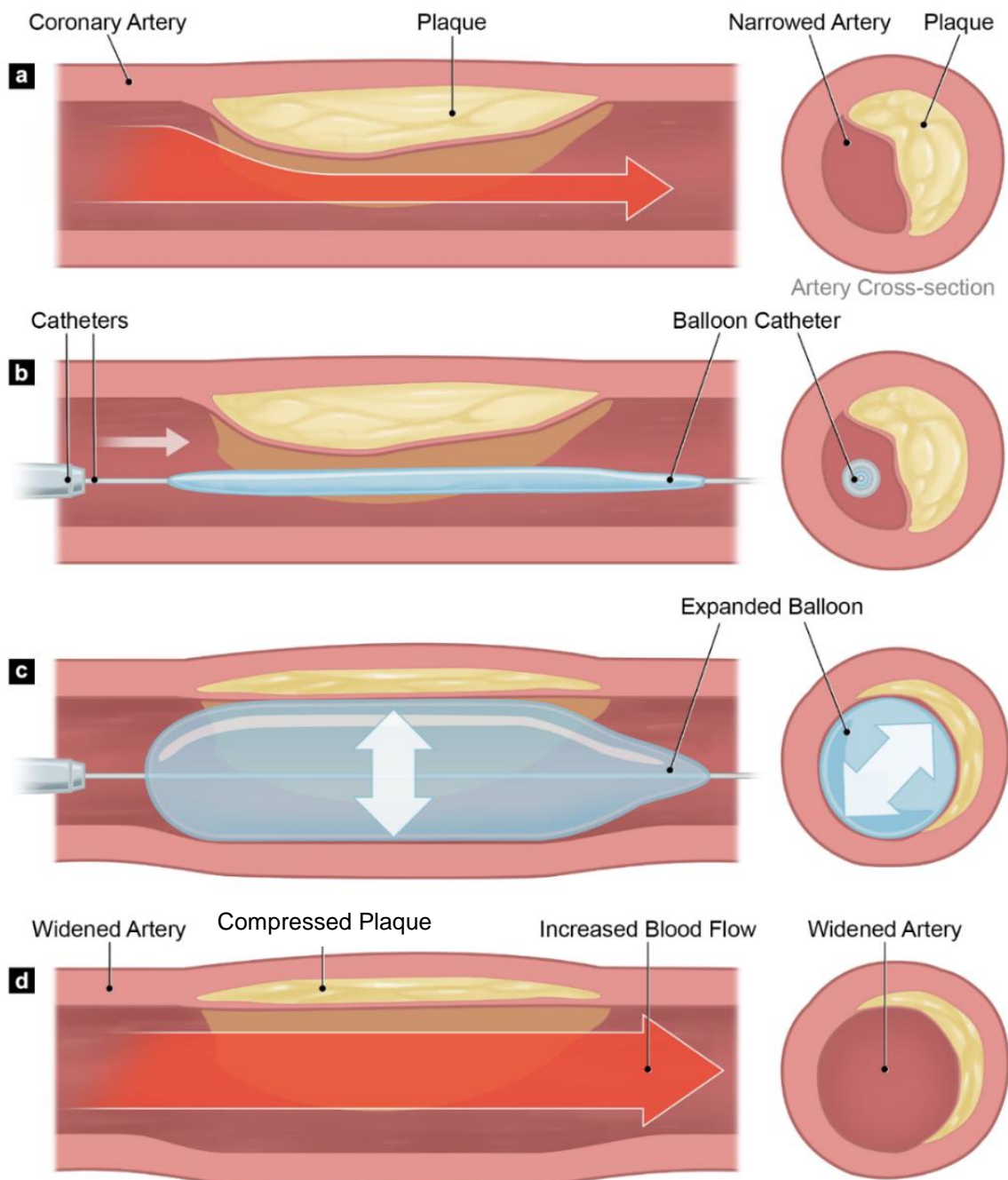


Abbildung 15 Ballondilatationstechnik eines Gefäßes im Rahmen der Koronarintervention

Der durch eine Plaque verengte Gefäßabschnitt (a) wird mit Hilfe eines Führungsdrahtes, um den sich ein aufblasbarer Ballon befindet, erreicht (b) und durch Aufblasen des Ballons dilatiert (c). Hierdurch soll im Gefäßabschnitt durch Kompression der Plaque aufgeweitet (d) und ein besserer Blutfluss hergestellt werden. (mit freundlicher Genehmigung von iStock.de).

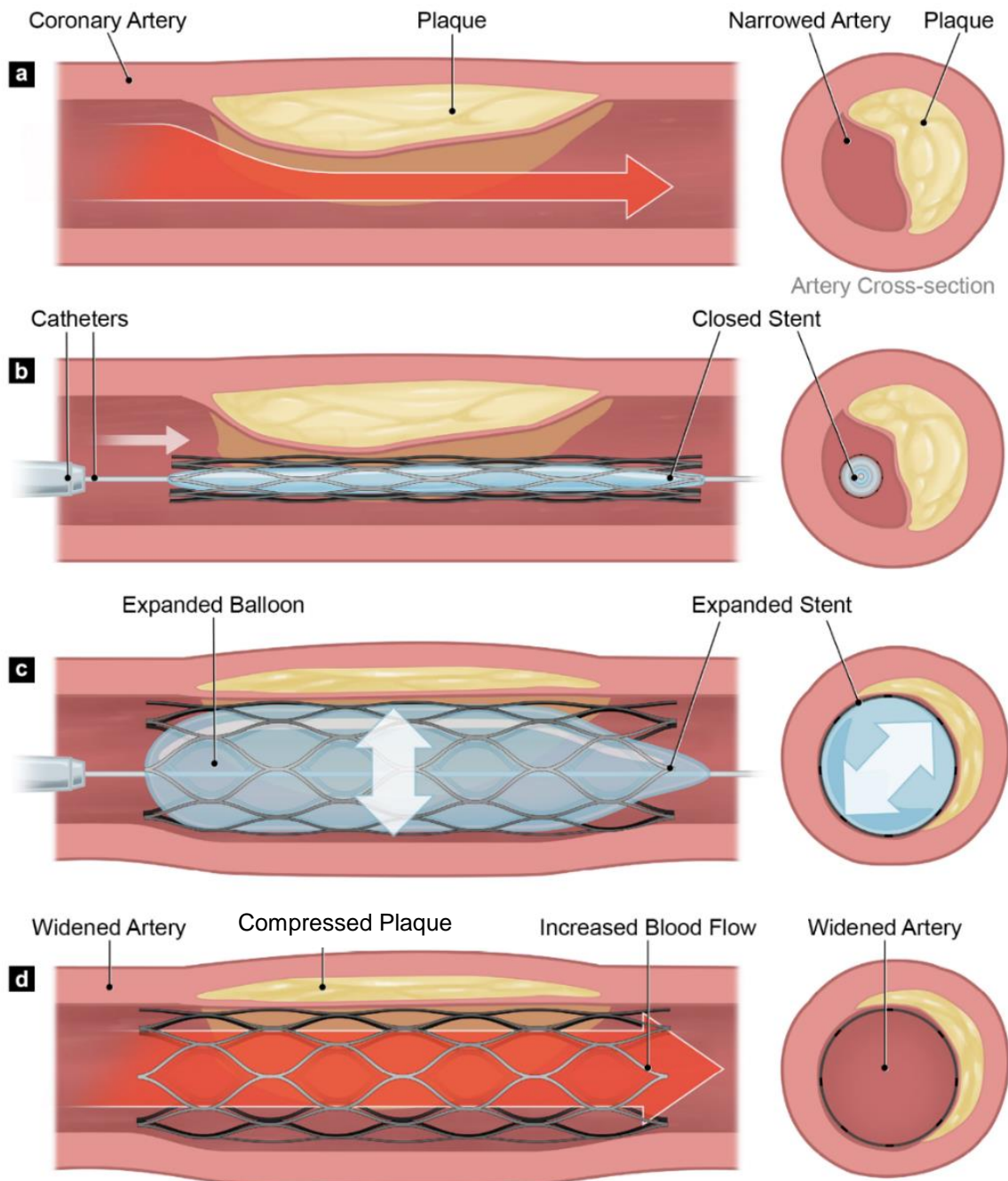


Abbildung 16 Stentimplantationstechnik eines Gefäßes im Rahmen der Koronarintervention

Der durch eine Plaque verengte Gefäßabschnitt (a) wird mit Hilfe eines Führungsdrahtes, um dem sich ein aufblasbarer Ballon mit verschlossenem Stent befindet, erreicht (b). Durch Aufblasen des Ballons entfaltet sich auch der Stent. Das Gefäß wird dilatiert und durch die Streben des Stents gestützt (c). Hierdurch soll im Gefäßabschnitt durch nachhaltige Kompression der Plaque aufgeweitet (d) und ein besserer Blutfluss hergestellt werden. (mit freundlicher Genehmigung von iStock.de).

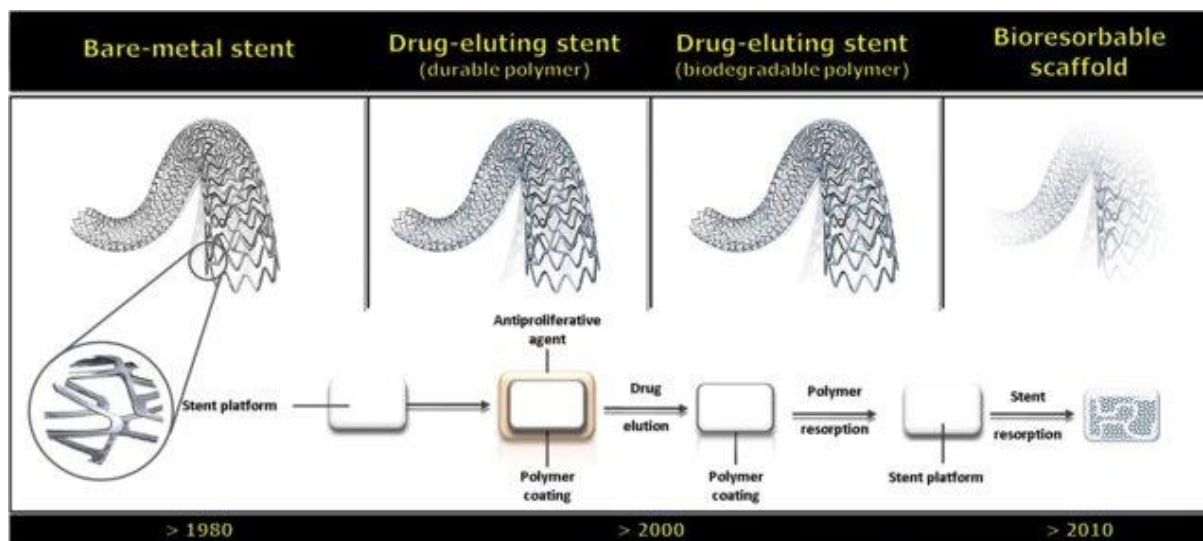


Abbildung 17 Übersicht der (Weiter-)Entwicklung verschiedener Stentmodelle/Scaffoldmodelle

Ausgehend von den klassischen Metallstents wurden Stents zunächst mit haltbaren Polymeren, an die ein freisetzender antiproliferativer Wirkstoff fixiert wurde, entwickelt. Verschiedene Drug Eluting Stents haben das haltbare Polymer durch ein bioresorbierbares Polymer ersetzt. Dies ebnete den Weg für die Entwicklung vollständig bioresorbierbarer Scaffolds (Quelle: (74) mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)

Es konnten jedoch auch Langzeitkomplikationen (z.B. ISR sowie ST) bei den DES festgestellt werden (82, 86, 90, 91). Zudem wurden Fremdkörperreaktionen der metallischen Stents mit chronischer Inflammationsreaktionen beobachtet (82, 87, 91-95). Ebenso zeigten sich Patientengruppen, die wiederholt eines koronaren Stentings bedurften und für die aufgrund der zurückbleibenden Metallstreben im Gefäß nur eine erschwerte Wiederbehandlung im Verlauf möglich war.

Aus diesen Gründen wurden vollständig biologisch abbaubare Stents (BRS) entwickelt (96, 97). So wurde durch Abbott Vascular (Santa Clara, USA) ein Bioresorbierbarer Vascular Scaffold (BVS) auf den Markt gebracht (98, 99), der auch in dieser Arbeit betrachtet wird. Um die Qualität der neu entwickelten Scaffolds zu beurteilen, wurden diverse Vergleichsstudien (zu DES Stents) und Langzeitstudien durchgeführt (9, 75, 100-103).

Neben den BVS von Abbott wurden auch Stents mit Magnesium als Stentbasis entwickelt und eingesetzt (104). Je nach Stenttypus sollte eine Vordilatation und Nachdilatation mittels des Ballonkatheters erfolgen (105). Nach Implantation des Stents erfolgt standardmäßig eine erneute Kontrolle der Läsion mittels Kontrastmittelinjektion. Stellt sich nun wieder ein guter Fluss dar, ist die akute Behandlung der Stenose abgeschlossen (52, 60, 61).

Nach wie vor ist die Forschung bezüglich der optimalen Koronararterienversorgung im Rahmen der KHK eines der wichtigsten klinischen Forschungsthemen (62).

2.5.2 Stentmodelle- Charakterisierung, Vor- und Nachteile

In den Tabellen 2-5. werden der Aufbau und die Charakteristika sowie Vor- und Nachteile einiger Stentmodelle/Scaffoldmodelle erläutert. Hierbei wird die Beschreibung der verwendeten Gefäßstützen chronologisch (analog zu Absatz 2.4.1.) präsentiert, um die Meilensteine der Entwicklung sowie das Entwicklungspotenzial in Relation zu den Vor- und Nachteilen zu setzen.

Tabelle 2 Charakteristika, Vor- und Nachteile von Bare Metal Stents (BMS)
(nach (55, 62, 63, 70-73, 77, 78, 81-84, 87, 89, 100, 106-113))

Bare Metal Stent (BMS)	
Charakteristika	<ul style="list-style-type: none"> • Erste Stents (Gefäßstützen) aus medizinischem Edelstahl • Danach aus Cobalt-Chrom Legierungen -> hierdurch konnte die Strebendicke bei verbleibender Radialsteifigkeit deutlich verringert werden
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> ➤ weniger akute Gefäßverschlüsse + verhindert Gefäßkollaps im Vergleich zu alleiniger Ballonangioplastie (70-73) ➤ Geringere Restenoserate im Vergleich zu alleiniger Ballonangioplastie (70, 71, 111) ➤ Bessere Abdichtung des Intima-Flaps (dissection flap) im Vergleich zu alleiniger Ballonangioplastie (70) ➤ weniger Notfall-Bypass-OPs, da subakute Verschlussrate geringer(109) ➤ notwendige Dauer der dualen Plättchenhemmung niedriger als bei DES (77) ➤ günstiger (je nach Versicherungsstatus, finanziellem Background des Patienten, in Europa nicht mehr lege artis)(109, 113)
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> ➤ bleibender Fremdkörper im Vergleich zu BRS/BVS ➤ Veränderung von Gefäßgeometrie und Mechanik ➤ Längere DAPT (112) ➤ Restenosen und klinisch relevante Ereignisse durch z.B. späte Stentfrakturen (78, 81-84, 87, 89)

- Entstehung von Neointimahyperplasie → Restenose → erneute Revaskularisation notwendig (87, 106, 108, 110)
- Geringeres late luminal enlargement
- Kaum vorteilhafter Gefäßwandumbau
- Blockade der Ostien von Seitästen durch Stentstreben
- erhöhte Myokardinfarkt-Rate und Stentthrombosen im Vergleich zu DES der 2. Generation und teils der 1. Generation (81-84, 87, 89, 107, 110, 111)
- in Europa aktuell nicht mehr lege artis (55, 62, 87, 100)

Tabelle 3 Charakteristika, Vor- und Nachteile von Drug Eluting Stents (DES)
(nach (55, 62, 63, 74, 76-78, 80-95, 107, 110, 111, 114-123))

Drug Eluting Stents (DES) zu unterscheiden in erste und zweite Generation	
Charakteristika	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ wichtigste Behandlungsstrategie für Patienten mit KHK (2. Generation DES) (114) ➤ Aufbau aus drei Komponenten: Metallgerüst, Polymerbeschichtung und antiproliferative Substanz (114) ➤ Polymerbeschichtung dient als Trägermaterial für die antiproliferative Substanz (114) ➤ Antiproliferative Substanzen sind vor allem Sirolimus, Everolimus, Zotarolimus, hier ist vor allem die lipophile Eigenschaft für die bessere Zellaufnahme wichtig und von Vorteil (123) ➤ Cobalt-Chrom Legierung führte zu dünneren Strebendicke -> bessere Platzierbarkeit und niedrigere Thrombogenität (114) ➤ 1. Generation: Freisetzung von antiproliferativen Substanzen z.B. Sirolimus (immunsuppressiv - zytostatisch) oder Paclitaxel (zytotoxisch) ➤ 2. Generation: biokompatible permanente Polymere (z.B. Fluoro-Polymer wie z.B. bei dem von uns verwendeten Xience™, total strut thickness 89 µm - 97 µm) oder auch komplett resorbierbare Polymerformulierungen ➤ 3. Generation: noch dünnere Streben; wenige Langzeitdaten (z.B. Synergy™, Platinum Chrome als Metallgerüst, Everolimus als Zytostatikum, und bioabsorbierbare Polymerbeschichtung gut 5 - 15 µm dünner als Xience) 	

Vorteile	
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ deutlich dünnere Stentstreben im Vergleich zu BRS → weniger Strömungshindernisse (120) ➤ Langlebige Polymere, insbesondere Fluorpolymere, schützen in der akuten Phase nach der Stentimplantation vor Thrombogenität (86, 120) ➤ Niedrigeres Risiko für einen postinterventionellen Schlaganfall (107) ➤ biologisch abbaubare Polymer-DES und polymerfreie DES (verkürzte Verweildauer des Medikaments in Arterienwand) → frühere Heilung und schnellere Wiederherstellung der endothelialen Barrierefunktion als langlebige Polymer-DES (86, 110, 114) ➤ schnellere Restitutio ad integrum der Gefäßwand (120) ➤ Verringeretes Risiko einer Neointimahyperplasie (80, 85, 87, 115, 116) ➤ Target lesion revascularisation Rate (TLR-Rate) geringer als bei BMS (76, 83, 86, 87, 110) ➤ Reduktion der Restenose- und Reinterventionsrate im Vergleich zu BMS (76, 78, 81-87, 89, 110, 115, 116, 122) ➤ 2.Generation der DES mit besseren antiproliferativen Substanzen (und Polymerträgersubstanzen) → Geringere Thrombogenität und Inflammation als 1. Generation der DES → weniger Stentthrombosen als auch Stentrestenosen (74, 80, 82, 84-86, 88, 89, 110, 117-120)
Nachteile	
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ bleibender Fremdkörper im Vergleich zu BRS/BVS (85) ➤ Interferenz mit MR-Angiographie (MRA) und CT-Angiographie (CTA) der Koronararterien möglich (z.B. im Rahmen eines Follow-up) ➤ verzögerte Einheilung der Stentstreben in die Gefäßwand → mögliche Entzündungsquelle und Prädisposition für Neoarteriosklerose → Rate an späten und sehr späten Stentthrombosen erhöht (vor allem der ersten Generation DES im Vergleich zu den BMS und bei Patienten mit AMI) (85-88, 90-95, 121) ➤ Anhaltende Entzündungsreaktionen und ungünstige immunologische Reaktionen möglich (94) ➤ längere Einnahmedauer der dualen Plättchenhemmung im Vgl. zu BMS wegen erhöhter Stentthrombosegefahr bes. bei DES der 1. Gen. (77)

- abnorme vasokonstriktorische Gefäßantwort distal des Stents → Endothelfunktion und -struktur bleiben/werden gestört (94)

Tabelle 4 Charakteristika, Vor- und Nachteile von Bioresorbierbaren Scaffolds (BRS)/ Biovascular Scaffold (BVS)

(nach (9, 12, 55, 62, 63, 79, 87, 96-98, 100, 101, 103, 105, 124-145))

Bioresorbable Scaffold(BRS)/Biovascular Scaffold (BVS)	
Schwerpunkt Beispiel Abbott	
Charakteristika	(siehe auch Abbildung 18)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ bestehend aus 3 Komponenten: Gerüst aus Poly (L-Lactacide) [PLLA], Beschichtung aus Poly (D,L-lactacide) [PDLLA) und antiproliferativem Medikament (Everolimus) (9, 98, 131, 136) ➤ an den Enden befinden sich Platinmarker um den Stent im Gefäß lokalisieren zu können (124, 131, 136) ➤ Vollständiger Abbau zu Kohlendioxid und Wasser (über den Citratzyklus) (98, 124, 136) ➤ Freisetzung von 80 % des Everolimus innerhalb der ersten 30 Tage nach Implantation (98) ➤ durch geschichteten Aufbau entstehen dicke Scaffoldstreben 156 µm → nimmt mehr Platz im Gefäß ein als DES/BMS (96, 98, 124, 131) 	
Vorteile	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ verhält sich in der Akutphase ähnlich wie ein Metallstent (131) ➤ nur vorübergehende Gefäßstütze, da Fremdmaterial aufgrund des sukzessiven Abbaus nur zeitweise im Körper vorhanden (131, 135, 136) ➤ natürliche vasomotorische Gefäßantwort auf Scherkräfte und zirkuläre Kräfte, sowie endotheliale Faktoren kann durch den Abbauprozess des Scaffolds wiederhergestellt werden (96, 124, 130, 133) ➤ größere Therapieauswahl bei einer erneuten Intervention (136, 137) ➤ Möglichkeit zur gleichzeitigen oder nachfolgenden interventionellen Versorgung ostialer Stenosen von Seitästen ➤ Verringerte Rate an späten Stentthrombosen (127) ➤ Postinterventionelle cardiale Events (bei optimaler Implantationstechnik) teilweise vergleichbar mit DES der zweiten Generation (101, 144, 145) ➤ verbesserte nichtinvasive Bildgebung (CT, MRT) (98, 134) 	

- Möglichkeit zur Integration mehrerer Medikamente in den Scaffold, die in einer bestimmten zeitlichen Reihenfolge abgegeben werden (bei Verwendung mehrerer Materialien mit unterschiedlicher Dauer des Abbauprozesses) (74, 97, 100)

Nachteile

- die radiale Festigkeit ist langfristig deutlich geringer als bei DES und BMS (74, 97)
- bisher nur eingeschränkte Untersuchungen über die Verwendung von BRS bei komplexen Läsionen (Bifurkationen, CTO, stark verkalkten Läsionen, Restenosen, Multigefäßerkrankungen, ostialen Läsionen) (9, 131, 138)
- DES der zweiten Generation sind den BRS noch überlegen (9, 103), BMS und DES der ersten Generation verhalten sich ähnlich den BRS (79)
- es besteht eine eingeschränkte Fähigkeit zur Überdehnung des Scaffolds → erschwerte optimale Anpassung an Gefäßdurchmesser (125-127, 139, 142)
- bei schwer dilatierbaren Stenosen Fraktur von Streben oder akuter Recoil des Gefäßes möglich
- längere Einnahmedauer der dualen Plättchenhemmung im Vergleich zu BMS (64, 87, 143), ein Jahr nach ACS und sechs Monate bei stabiler Angina
- Handhabung weitaus schwieriger, Implantation erfordert mehr Zeit und Erfahrung aufgrund des dickeren Polymergerüsts, erfolgt nur in spezialisierten Zentren (100, 105, 129, 138, 140, 146)
- Late lumen loss aufgrund der verstärkten Neointimabildung (130)
- Implantation von zwei Scaffolds in einem Gefäß erschwert (bei längeren Läsionen), bei möglichem Overlap und hierdurch erhöhtem Risiko für Scaffoldbrüche und Scaffoldthrombosen (12, 140-142)
- Resorptionszeit länger als 2 Jahre, länger als ursprünglich angedacht (97, 100, 125, 129)
- Weisen eine erhöhte Thrombogenität als BMS/DES auf (100, 103, 129, 137, 141)

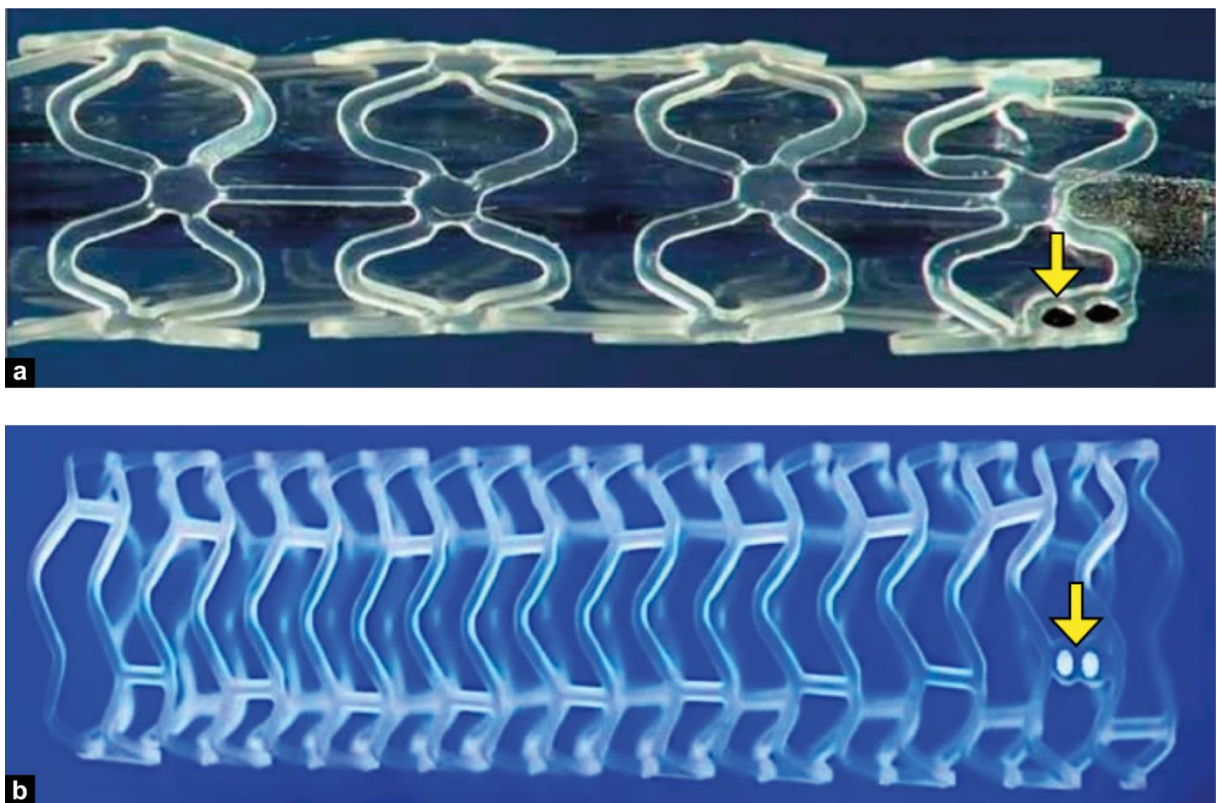


Abbildung 18 Darstellung der ersten (a) und zweiten (b) Generation des ABSORB bioresorbierbare Gefäßstütze („bioresorbable vascular scaffold“=BVS) (modifiziert mit freundlicher Genehmigung aus (136))

- a) Die erste Generation des ABSORB BVS hatte eine Strebendicke von 150 μm , ein Kreuzungsprofil von 1,4 mm und bestand aus umlaufenden, phasenverschobenen Zickzack-Reifen, die durch dünne und gerade Brücken verbunden waren. An den proximalen und distalen Rändern waren jeweils röntgendichte Marker integriert (gelber Pfeil).
- b) Die 2. Generation des ABSORB BVS (Revision 1.1) hat die gleiche Strebendicke von 150 μm und besteht aus gleichphasigen Zickzack-Bügeln, die durch Brücken verbunden sind. Aufgrund der Röntgendurchlässigkeit sind zwei röntgendichte Platinmarker an allen proximalen und distalen Rändern integriert (gelber Pfeil), sodass eine Visualisierung mittels Koronarangiographie möglich ist.

Tabelle 5 Charakteristika, Vor- und Nachteile von Resorbierbaren Magnesium-Scaffolds (RMS)
(nach (63, 104, 147-157))

	Bioresorbable Scaffold(BRS)/Biovascular Scaffold (BVS) Schwerpunkt: Beispiel Magmaris
Charakteristika	<ul style="list-style-type: none"> ➤ als Stent-Basis dient eine Magnesiumlegierung statt einem Lactat Polymer (147), zusätzlich weist er eine bioresorbierbare Polymerbeschichtung auf, sowie Sirolimus als Zytostatikum ➤ Magnesium wird durch Hydroxylierung zu Magnesiumhydroxid und im weiteren Verlauf zu Kalziumphosphat umgebaut → womöglich keine vollständige Resorption ➤ Gefäßstütze bis zu 3 Monate lang vorhanden → Resorption innerhalb etwas mehr als einem Jahr nach Implantation (148) (schneller als bei Absorb Scaffold) ➤ Aktuell bereits 3. Generation von Magnesium-Stents auf dem Markt/in RCT ➤ Patientenauswahl, korrekte Größenbestimmung, Prädilatation und Postdilatation sind wichtige Parameter, die die Stentwahl und das klinische Outcome beeinflussen (149, 150)
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> ➤ höhere Radialsteifigkeit des Magnesium-Gerüsts → dünnere Stentstreben (150 µm) im Vergleich zu Polymer-basierten BRS → Geringeres Stentthrombose-Risiko und geringe In-stent-Restenose (151) ➤ Geringeres inflammatorisches Potenzial im Vergleich zu ABSORB-Scaffold ➤ schnelle Resorptionszeit und geringere Störung des laminaren Blutflusses → geringere Thrombozytenaktivierung und -aggregation → verbesserte Endothelialisierung und geringere Thrombogenität (148) ➤ in einigen Studien resistenter gegen Strebenbrüche als ABSORB-Stent (152) ➤ Leistungswerte teils (je nach Studie) mit DES der zweiten Generation vergleichbar (149)
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dünne Gefäßstütze nur für einige Monate vorhanden → kurze mechanische Stabilität → Bruch des Gerüsts möglich (153) ➤ nicht empfohlen bei ST-Hebungsinfarkt, kardiogenem Schock, Saphenusvenentransplantaten (148-150, 155)

- nicht empfohlen bei Patienten mit schlechter medizinischer Compliance oder Kontraindikationen für eine duale Thrombozytenaggregationsbehandlung
- fehlende radiologische Sichtbarkeit des Stentgerüsts → Erhebung von bildgebenden Parametern zur Einschätzung des Therapieerfolgs (149)
- Hohe Kosten sowie begrenzte Verfügbarkeit
- Wenige Daten im Langzeitvergleich bzw. Follow-up

2.6 Aktuelle Datenlage in Bezug auf die Therapie von Koronarereignissen der Patienten mit Diabetes mellitus

Wie oben beschrieben erhöht Diabetes als Erkrankung das Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse. Die durch Diabetes ausgelösten Stoffwechselstörungen legen den Grundstein für Gefäßfehlfunktionen und machen die Patienten anfälliger für Atherosklerose. Neben der medikamentösen Therapie ist es wichtig, die optimalen Revaskularisierungsmethoden bei dieser Patientengruppe im Vergleich zu Nicht-Diabetikern zu verstehen und zu optimieren (31).

Diabetes mit seinen komplexen klinischen und angiographischen Merkmalen war in der Vergangenheit somit auch ein wichtiger Prädiktor für die Ergebnisse nach einer Stentimplantation in den Koronararterien (158, 159).

Bei Diabetespatienten traten in der Vergangenheit nach einer Ballonangioplastie häufig Probleme wie Restenosen und damit verbundene Folgekomplikationen auf (160-162). Aus diesem Grund wurden auch in dieser Patientengruppe zunächst BMS als bessere Therapiemöglichkeit identifiziert als eine alleinige POBA (70-73, 161). Trotzdem traten auch bei Diabetikern wie auch in anderen Patientengruppen, die oben aufgeführten Komplikationen der BMS auf (77, 80, 100, 107, 112, 113). Die Einführung von medikamentenfreisetzenden Stents stellte einen bedeutenden Fortschritt dar, der die Ergebnisse im Vergleich zu den älteren Stents aus blankem Metall erheblich verbesserte, wie in einer Studie von Moses et al. aus dem Jahr 2003 deutlich wurde (116). Bei diabetischen Patienten ist die Rate des Zielläsionsversagens nach Stenting jedoch nach wie vor erhöht. Dies stellt eine Herausforderung für die klinische Entscheidungsfindung hinsichtlich der geeignetsten Revaskularisierungsstrategie dar, insbesondere bei Diabetespatienten mit einer Mehrgefäßerkrankung.

In dem Bestreben, die mit dem Stenting häufig verbundenen Spätkomplikationen besser zu behandeln, wurden wie oben beschrieben bioresorbierbare Koronarscaffolds (BRS) entwickelt (163). Sie wurden 2012 zunächst auf dem europäischen Markt eingeführt, wobei es keine spezifischen Einschränkungen in Bezug auf die Art der Läsion oder das klinische Szenario ihrer Anwendung gab. Diabetes führt häufig zu einem anhaltenden Entzündungszustand, von dem man annimmt, dass er mit dem Versagen von Stents zusammenhängt (164-166). Die Theorie war also, dass die resorptive Natur von BRS in einem solchen Kontext potenzielle Vorteile gegenüber ihren permanenten metallischen Gegenstücken bieten könnte (96, 97, 135).

Obwohl der Einfluss der verfahrenstechnischen Parameter auf die generellen Behandlungsergebnisse verschiedener Patientengruppen in diversen Studien (siehe Abschnitt 2.4.2) untersucht wurde, gab es zum Zeitpunkt unserer Studiendurchführung einen bemerkenswerten Mangel an umfassenden Erkenntnissen über die klinischen Prädiktoren für das Risiko von Komplikationen (wie z.B. Stentthrombosen, Zielläsionsversagen, kardiovaskulärer Tod, MACE) nach einer BRS-Implantation bei Diabetespatienten. Während in kurzfristigen Registerstudien (zwischen 6 Monaten und einem Jahr) Diabetes als Prädiktor für ein Versagen der Zielläsion identifiziert wurde (167-170), wird dies in einigen anderen Analysen noch nicht langfristig untersucht.

Daten zu langfristigen Ergebnissen, insbesondere über ein Jahr hinaus, waren zum Zeitpunkt der Studiendurchführung eine Lücke in der vorhandenen Literatur. Diese Lücke zu schließen ist besonders wichtig, da theoretisch ein erhöhtes Risiko für eine Restenose nach einem Jahr zu erwarten ist, wodurch die Auswirkungen des Diabetes möglicherweise noch verstärkt werden könnten (171).

Die aktuelle Arbeit beleuchtet daher diesen Aspekt genauer. Sie konzentriert sich auf die Ergebnisse nach 3 Jahren bei Diabetespatienten, die mit bestimmten BRS-Typen behandelt wurden, und bietet so ein umfassendes Verständnis der nuancierten Herausforderungen und Ergebnisse im Zusammenhang mit dem Stenting bei dieser Patientengruppe.

3 Material und Methoden

In folgendem Kapitel wird in das Studiendesign, die quantitative Koronaranalyse (QCA), die angewandte BVS-Implantationstechnik, die verschiedenen Endpunkte für die Studienteilnehmer und die eingesetzten statistischen Methoden eingeführt.

3.1 Studiendesign

In dieser von einem Prüfarzt initiierten, unizentrischen, einarmigen retrospektiven Beobachtungsstudie wurden Patienten aufgenommen, die zwischen Mai 2012 und Dezember 2014 am Zentrum für Kardiologie, I. Medizinische Klinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, einen oder mehrere Absorb BRS (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) implantiert bekamen. In diese Studie wurden 657 Patienten, davon 138 mit Diabetes, eingeschlossen. Die Studie ist Teil des MICAT-Projekts (Mainzer IntraCoronAry daTabase), in welchem medizinische Daten von Patienten, deren Behandlung am Zentrum für Kardiologie erfolgte, aufgenommen wurden. Das Projekt und die damit verbundene Studie wurden von der lokalen Ethikkommission der Landesärztekammer Mainz genehmigt (NCT02180178).

Primärziel der Studie in Bezug auf diese Doktorarbeit war der Vergleich der Ergebnisse nach BRS-Implantation bei Patienten mit Diabetes mellitus (Studiengruppe = „Patients with diabetes“) mit dem von nicht an Diabetes erkrankten Patienten (Kontrollgruppe = „Patients without diabetes“). Die klinische Behandlung beider Gruppen erfolgte unter medizinischen Standards und unter kardiologischer Facharztexpertise.

Für die spezielle Datenerhebung dieser Studie wurden Follow-up-Daten im Rahmen von Behandlerbefragungen oder Telefonaten mit den Patienten, deren Angehörigen und behandelnden Ärzten erhoben und retrospektiv in eine Forschungsdatenbank eingegeben. Im Falle von Krankenhauseinweisungen oder Kontrolluntersuchungen von den die Patienten behandelnden Kardiologen, Internisten, Neurologen oder Allgemeinärzten wurden die medizinischen Originaldokumente nach telefonischer Kontaktaufnahme gesichtet und gesammelt. Die Gespräche wurden von geschultem medizinischen Personal geführt. Dabei kam ein speziell entwickelter, standardisierter Fragebogen zum Einsatz. Abgefragte Items sind im Ergebnisteil aufgeführt. Alle klinischen Charakteristika, Prozedurdaten sowie Interventionsdaten/-ergebnisse wurden in anonymisierter Form zusammengetragen. Die Ergebnisse (siehe Ergebnisteil) und aufgetretene medizinische Ereignisse der Untersuchungen wurden

von mindestens zwei interventionell tätigen Ärzten nachträglich beurteilt und in ihre medizinische Relevanz eingeordnet.

3.2 Quantitative Koronaranalyse (QCA)

Damit ist ein Verfahren gemeint, welches die Vermessung eines Gefäßabschnittes/-anteils ermöglicht. Grundlage stellt hier die unter Röntgenstrahlung und unter Kontrastmitteleinsatz detektierte Graustufendiskrepanz im Gefäßbereich (besonders der Wand) dar (52). Die quantitative Koronarangiographie spielt eine wichtige Rolle in Bezug auf die Bewertung von Interventionstechniken, Evaluation von Weiterentwicklungen/neuen Technologien innerhalb der Interventionstechnik sowie der Beurteilung des Outcomes (52, 172). Insbesondere im Hinblick auf die Bestimmung eines Lumenverlustes/-zugewinnes bzw. einer Restenose findet die QCA Messung Anwendung (52, 172). Hierbei ist eine Erweiterung der Untersuchungstechnik wie z.B. der dreidimensionalen (3D) QCA möglich (172).

In dieser Studie wurden die Koronarangiographien mit Hilfe des einheitlichen Systems „Xcelera“ (©Philips) durchgeführt. Im Zuge der Diagnostik und Therapie der Patienten wurden Sequenzen der quantitativen Koronaranalyse als Video digital aufgezeichnet. Im Anschluss wurde das Konturdetektionssystem „Xcelera“ (©Philips) verwendet, um die verschiedenen Videosequenzen anhand der BVS-Definitionen in der QCA zu analysieren (173). Detaillierte Methoden, Reproduzierbarkeits- und Wiederholbarkeitsdaten wurden bereits vom ärztlichen Projektleiter veröffentlicht (174). Die quantitative Koronaranalyse (QCA) wurde von geschultem Personal durchgeführt. Auch hier wurden klinische Merkmale und Ergebnisse der Patienten verblindet. Tabelle 6 gibt einen Überblick der für diese Studie erhobenen/analysierten QCA-Parameter und deren Bedeutung (102, 134)

Tabelle 6 Erhobene QCA-Parameter und deren Bedeutung

Parameter	Abkürzung/ Berechnung	Bedeutung/Erhebung/ Normwert
Läsionslänge		präprozedurale Länge der Läsion
Referenzdurchmesser	RVD	prä- und postprozeduraler Durchmesser des Gefäßes außerhalb der Läsion
Minimaler Lumendurchmesser	MLD	prä- und postprozeduraler kleinster Lumendurchmesser im Gefäß/BVS
Verhältnis von minimalem Lumendurchmesser zum Referenzdurchmesser	MLD / RVD	berechnet wird die Gefäßausdehnung
Verhältnis von minimalem Lumendurchmesser und BVS Nenndurchmesser	MLD / BVS Nenndurchmesser	Berechnet wird das Verhältnis des kleinsten Gefäßdurchmessers zum Durchmesser der implantierten Gefäßstütze
Anfangs-/Reststenose	1-MLD/RVD	prä-/postminimaler Lumendiameter im Verhältnis zum Referenzdurchmesser
Lumenzugewinn	MLD postprozedural – MLD präprozedural	Lumenzugewinn absolut in mm
Stenose in %: prä- oder postprozedurale (Rest)Stenose in %	$100 \times ((RVD - MLD) / RVD)$	die im Verhältnis zum Referenzdurchmesser (RVD) bestehende (Rest)Stenose in %
BVS Nenndurchmesser/RVD beschreibt die BVS Nenndurchmesser Größenbestimmung →Sizing	BVS Nenndurchmesser/ RVD	rechnerische Definition der korrekten/inkorrekten Größenauswahl der BVS Normwert = 0,85 - 1,15 Undersizing ≤ 0,85 Oversizing ≥ 1,15

3.3 BVS-Implantationstechnik

Die vollständige Implantationstechnik erfolgte wie oben beschrieben (102, 105). Dabei ist zu beachten, dass BVS nicht bei Stenosen im linken Hauptstamm oder bei Coronary artery bypass grafts (CABG) /Koronararterienbypässen mittels Venentransplantaten, In-Stent-Restenosen und Bifurkationsläsionen mit Seitenästen > 2mm verwendet werden sollten (103, 141). Darüber hinaus bekommen Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Aspirin oder Thienopyridinen haben, bereits antikoagulierte Patienten oder Patienten mit begrenzter Lebenserwartung keine BVS implantiert. Die Zielläsion wird systematisch vordilatiert und zusätzlich nach Implantation systematisch postdilatiert (Empfehlung und Durchführung ab Januar 2014). Den Patienten wird eine duale Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie über 12 Monate (Aspirin plus Prasugrel/Tricagrelor bei akutem Koronarsyndrom) empfohlen.

Um auf die Relevanz der verwendeten Implantationstechnik einzugehen, werden die folgenden prozeduralen Prädiktoren separat und zusammen untersucht:

- 1. Prädilatation mit einem Ballon der gleichen Nennweite wie der BRS*
- 2. Gefäßgröße des Referenzgefäßes (RVD), bei der BRS implantiert werden, liegt zwischen 2,5 - 3,5mm (aufgrund der vorhandenen BRS-Größen: 2,5mm, 3mm, 3,5mm)*
- 3. BRS-Größenbestimmung: Implantation eines BRS mit der gleichen Größe wie der Durchmesser des Referenzgefäßes (RVD) (Verhältnis von Nenndurchmesser zu Referenzgefäßdurchmesser zwischen 0,9 und 1,1 (Normwert: 0,85 - 1,15) bei einem optimalen Sizing)*
- 4. Nachdilatation bei 14 - 16ATM mit einem nicht-komplianten (nicht-nachgiebigen) Ballon der gleichen Größe oder 0,5mm größer als der BRS*

3.4 Endpunkte

Das Auftreten von medizinischen Ereignissen wurde entsprechend den Definitionen des akademischen Forschungskonsortiums beschrieben (175), wobei die Ereignisse in frühe (< 30 Tagen), späte (31 - 365 Tage) und sehr späte (> 365 Tage) Zeitpunkte aufgeteilt wurden. Zusätzlich wurde auch das Gesamtvorkommen analysiert.

Zu den Endpunkten zählt definitionsgemäß der Tod, der kardiovaskuläre Tod (CV-Tod), der Myokardinfarkt (MI) und der Zielgefäß-MI (TVMI), die Zielläsionsrevaskularisierung (TLR), die Zielgefäßrevaskularisierung (TVR), die klinisch relevante Scaffold-Restenose (ScR) und die Scaffold-Thrombose (ScT). TLR ist definiert als jede Revaskularisierung des ursprünglichen Segments (Gerüst + 5mm proximal und distal). CV-Tod, TVMI und TLR wurden zusammen als geräteorientierter Composite-Endpunkt (DoCE) analysiert.

3.5 Statistische Methoden

Für die Analyse der Daten wurden die MedCalc Version 9.2.1.0 (Mariakerke, Belgien) und die R Statistical Software (Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert und Standardabweichung (SD) oder Median (inklusive der Interquartilbereiche) dargestellt und je nach Fall mit parametrischen oder nichtparametrischen Tests analysiert. Kategoriale Daten werden als Gesamtzahlen und Anteile dargestellt und mit Chi-Quadrat oder dem exakten Fischer-Test analysiert.

Die Analyse der Ergebnisse von Diabetespatienten im Vergleich zu Nichtdiabetespatienten, die mit BRS behandelt werden, wird mit der Cox-Regressionsanalyse durchgeführt und ist in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Alle Variablen werden auf univarianter Ebene getestet und diejenigen mit einem $P < 0,1$ in ein multivariablen Modell eingeführt. Zur Beseitigung potenzieller Verzerrungen wird eine Propensity-Score-Analyse für DoCE, ScR und ScT mit der Methode der behandlungsgewichteten Analyse mit inverser Wahrscheinlichkeit und Anpassung des durchschnittlichen Behandlungseffekts durchgeführt. Diese Methode verwendet auf dem Propensity-Score basierende Merkmale, um eine Stichprobe zu erstellen, in der die Verteilung der Kovariablen unabhängig von der Gruppe ist. In unserer Studie erfolgte die Differenzierung sowohl auf Läsionsebene als auch auf Diabetes. Zu den Parametern für die Propensity-Score-Gewichtungen gehören Geschlecht, Bluthochdruck, Rauchen, familiäre Vorbelastung, Hyperlipidämie, frühere CABG, frühere PCI, früherer Schlaganfall oder vorübergehende ischämische Attacke und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten und Merkmale der Ausgangssituation

Die klinischen und prozeduralen Merkmale sind Tabellen 7 bis 10 zu entnehmen. Tabelle 7 zeigt das von insgesamt 657 Patienten 138 (21 %) Diabetiker und 519 (79 %) Nichtdiabetiker waren. Die Patienten in der Diabetikergruppe waren im Durchschnitt signifikant älter ($p = 0,016$), hatten eine höhere Prävalenz von Bluthochdruck (85 % vs. 70 %, $p = 0,0005$), Hyperlipidämie (55 % vs. 37 %, $p = 0,0002$) und stattgehabtem Schlaganfall oder einer TIA (8 % vs. 3 %, $p = 0,0198$). Darüber hinaus war die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) in der Diabetikergruppe niedriger (76 ± 25 ml/min vs. 84 ± 22 , $p < 0,001$). Die Tendenz zum erhöhten Auftreten der silent/stable angina bei der Kohorte der Diabetespatienten ist zu erkennen.

Tabelle 7 Patient and procedural characteristics

	All patients (n=657)	with diabetes (n=138)	without diabetes (n=519)	P-Value
Age (years)	63±12	65±11	62±12	0.015
Male	79,0 %	77,5 %	79,4 %	0.722
Hypertension	72,8 %	84,8 %	69,6 %	<0.001
Smoking	41,6 %	34,8 %	43,3 %	0.086
Family History	21,0 %	15,2 %	22,5 %	0.078
Hyperlipidemia	40,8 %	55,1 %	37,0 %	<0.001
Prior CABG	2,1 %	3,6 %	1,7 %	0.186
Prior PCI	27,5 %	34,8 %	25,6 %	0.042
Prior stroke / TIA	4,1 %	8,0 %	3,1 %	0.020
eGFR (ml/min)	83±23	76±25	84±22	<0.001
LVEF (%)	52±8	53±7 (119)	52±9 (459)	0.590
Silent / stable Angina	33,3 %	40,6 %	31,4 %	0.054
Unstable Angina	11,9 %	14,5 %	11,1 %	0.356
NSTEMI	29,1 %	23,9 %	30,4 %	0.163
STEMI	25,3 %	20,3 %	26,6 %	0.161

4.2 Charakterisierung der Läsionsorte

Die Beschreibungen der Läsionen der betrachteten Diabetikergruppe und Kontrollgruppe sind in Tabelle 8 aufgeführt. Insgesamt sind die prozentualen Anteile der Läsionsorte in beiden Gruppen ähnlich verteilt und weisen bis auf den Stenosegrad der Gefäße keine signifikanten Unterschiede auf. Die meisten Läsionen fanden sich in der RIVA, wobei hier in der Diabetikergruppe ein etwas höherer Prozentanteil vorlag (49,3 % vs. 44,9 %, $p = 0,411$). Der prozentuale Anteil der Läsion der rechten Koronararterie lag in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Diabetikergruppe hingegen tendenziell etwas höher (30,8 % vs. 24,6 %, $p = 0,190$). Der durchschnittliche prozentuale Stenosegrad der Läsion betrug in der Diabetikergruppe 74,6 % und in der Kontrollgruppe 79,4 % ($p = 0,014$). Somit zeigte sich der Stenosegrad in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Diabetikergruppe.

Tabelle 8 Läsionscharakteristika

	All patients (n=657)	with diabetes (n=138)	without diabetes (n=519)	P- Value
LAD treated with BRS	45,8 %	49,3 %	44,9 %	0.411
LCX treated with BRS	24,4 %	26,1 %	24,1 %	0.708
RCA treated with BRS	29,7 %	24,6 %	30,8 %	0.190
Graft treated with BRS	0,2 %	0,0 %	0,2 %	1
Ostial lesion	8,1 %	7,2 %	8,3 %	0.824
CTO	1,7 %	1,4 %	2,9 %	0.546
Bifurcation	12,5 %	9,4 %	13,3 %	0.281
One lesion type B2 or C	45,2 %	44,9 %	45,3 %	0.982
% stenosis per lesion	78.2±17.9 (378)	74.6±13.6 (77)	79.4±18.8 (279)	0.014

4.3 Charakteristika der Behandlungsdurchführung

In Tabelle 9 sind die Charakteristika der Behandlungsdurchführungen präsentiert. Tendenziell wurden in der Diabetikergruppe signifikant weniger hybride BRS + DES Implantationen durchgeführt als in der Kontrollgruppe (40,6 % vs. 52,8 %, $p = 0,014$). Der durchschnittlich vor Implantation vorhandene minimale Lumen Diameter (MLD) war in der Gruppe der Diabetiker noch signifikant größer als in der Gruppe der nicht an Diabetes erkrankten Personen (0.71mm vs. 0.58mm, $p = 0,026$). Ansonsten lassen sich keine signifikanten Unterschiede der beiden betrachteten Gruppen feststellen.

Tabelle 9 Procedural characteristics

	All patients (n=657)	with diabetes (n=138)	without diabetes (n=519)	P-Value
Number of vessels treated with BVS	1.2±0.4	1.2±0.5 (138)	1.1±0.4 (519)	0.095
Number of BRS per patient	1.4±0.8	1.5±0.9 (138)	1.4±0.8 (519)	0.181
Hybrid BRS + DES	50,2 %	40,6 %	52,8 %	0.014
Predilatation	99,4 %	98,6 %	99,6 %	0.196
Diameter predilatation ballon (mm)	2.80±0.37	2.83±0.36 (143)	2.80±0.37 (525)	0.367
Minimum stent diameter per patient (mm)	2.97±0.38	2.96±0.36 (138)	2.98±0.38 (519)	0.572
Total implanted length per patient (mm)	27.5±18.9	29.0±19.4 (138)	27.2±18.8 (519)	0.324
Postdilatation	46,6 %	51,4 %	45,3 %	0.232
Preprocedural RVD, mm	2.93±0.67	2.91±0.77	2.94±0.65	0.728
Preprocedural MLD, mm	0.61±0.51	0.71±0.41	0.58±0.54	0.026

4.4 Angiographisches Outcome

Tabelle 10 zeigt das angiographische Outcome nach der Behandlungsdurchführung. Bis auf die in Prozent (%) errechnete Reststenose per Läsion (16,7 % Diabetiker vs. 13,7 % Nichtdiabetiker, $p = 0.018$) konnten im angiographischen Outcome keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Tabelle 10 Angiographic Outcome

	All patients (n=657)	with diabetes (n=138)	without diabetes (n=519)	P- Value
Postprocedural RVD, mm	3.0±0.5	3.0±0.4 (130)	3.0±0.5 (508)	0.760
Postprocedural MLD, mm	2.5±0.5	2.5 ± 0.5 (130)	2.5±0.5 (505)	0.135
Residual stenosis per lesion (%)	14.5±10.8	16.7±13.2 (130)	13.7±9.9 (508)	0.018
MLD/nominal BRS diameter	0.84±0.13	0.82±0.16 (130)	0.85±0.13 (508)	0.101
Lumen Gain, mm	1.63±0.62	1.61±0.61 (70)	1.68±0.56 (191)	0.382
Optimal implan- tation technique	47,3 %	53,6 %	45,7 %	0.117
Overlap	11,3 %	8,7 %	11,9 %	0.357
Clopidogrel	30,4 %	37,0 %	28,7 %	0.077
Prasugrel	49,3 %	48,6 %	49,5 %	0.915
Ticagrelor	20,1 %	13,8 %	21,8 %	0.076

Es erfolgte, wie in Kapitel Material und Methodik beschrieben, das Propensity-Score-Matching in Bezug auf DoCE, ScR und ScT basierend auf der Differenzierung

zwischen Läsionsebene und Diabetes. Dieses ist sowohl auf das Patientenoutcome bezogen als auch dass ein Matching der Läsionen in Bezug auf Läsionslänge, Schweregrad der Stenose sowie Patientencharakteristika wie Alter und Geschlecht des Patienten erfolgte.

Obwohl die anfängliche Stenose in der Diabetikergruppe tendenziell weniger schwerwiegend war (Diabetiker $74,8 \pm 13,6$ % vs. Kontrollgruppe $79,6 \pm 18,5$ %, $p = 0,036$), ist die verbleibende Reststenose nach BRS-Implantation in der Diabetikergruppe höher als in der Kontrollgruppe ($16,7 \pm 13,3$ % vs. $13,8 \pm 9,9$ %, $p = 0,006$). Der Lumenzuwachs in der Diabetikergruppe zeigte sich signifikant geringer ($1,92 \pm 0,9$ vs. $2,17 \pm 0,7$ mm, $p = 0,001$). Als Parameter der BRS-Ausdehnung und Marker der Prognose (141) unterschied sich der Quotient von MLD zum nominalen BRS-Durchmesser zwischen den Gruppen nicht signifikant. Die vollständige Implantationstechnik, wie im Teil Material und Methodik beschrieben, wurde bei 74 Diabeteserkrankten (53,6 %) und bei 237 Patienten der Kontrollgruppe (45,7 %) angewendet ($p = 0,117$). Wurde diese angewendet, lässt dies bei Diabetespatienten signifikant die Inzidenz von ScR, TV-MI, TLR und TVR sinken.

4.5 Follow-up

Die Daten des Follow-ups nach 30 Tagen, 31 Tagen bis zu einem Jahr sowie nach einem Jahr sind in den Tabellen 11-13 dargestellt.

Tabelle 11 Patient outcomes within 30 days

	All patients (n=657)	with diabetes	without diabetes	P- Value	HR [95% CI]
All Death	1,9 %	1,5 %	2,0 %	0.713	0,75 [0,19-3,02]
CV Death	1,1 %	1,5 %	1,0 %	0.623	1,50 [0,24-9,62]
Any MI	1,9 %	3,0 %	1,6 %	0.286	1,90 [0,47-7,64]
Target Vessel MI	1,6 %	2,2 %	1,4 %	0.477	1,62 [0,35-7,46]

Ergebnisse

ScR	-	-	-	-	-
ScT	2,2 %	2,2 %	2,2 %	0.963	1,03 [0,28-3,73]
TLR	-	-	-	-	-

Die mediane [IQR]-Nachbeobachtungszeit betrug 1044 [763-1198] Tage bei Diabetikern und 1084 [762-1207] Tage bei Nichtdiabetikern ($p = 0,328$). Obwohl die Inzidenz in der Diabetikergruppe numerisch höher war, unterschied sich die Inzidenz der Ereignisse zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern nach 30 Tagen und innerhalb des ersten Jahres nach der BRS-Implantation nicht signifikant. Es lässt sich erst eine signifikant erhöhte Inzidenz nach über einem Jahr post Implantation feststellen.

Tabelle 12 Patient outcomes between 31 days and 1 year

	All patients (n=657)	with diabetes	without diabetes	P- Value	HR [95% CI]
All Death	1,2 %	0,8 %	1,3 %	0.666	0,63 [0,10-3,89]
CV Death	0,8 %	-	1,0 %	0.250	-
Any MI	2,7 %	3,3 %	2,6 %	0.661	1,29 [0,38-4,32]
Target Vessel MI	2,0 %	3,3 %	1,7 %	0.275	1,93 [0,48-7,81]
ScR	2,2 %	4,0 %	1,7 %	0.116	2,38 [0,62-9,09]
ScT	0,8 %	-	1,1 %	0.251	-
TLR	3,7 %	4,9 %	3,4 %	0.443	1,44 [0,51-4,04]

Nach einem Jahr war die Inzidenz von CV-Tod, ScR und TLR in der Diabetikergruppe höher (alle $p < 0,05$). Wohingegen Diabetes keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtmortalität, den Myokardinfarkt und die In-Stent-Thrombose hatte. In der

Ergebnisse

multivariablen Analyse zeigte sich Diabetes (HR 2,89 [1,55-5,39], $p = 0,0009$) als ein unabhängiger Prädiktor der ScR zusammen mit einer vorherigen Revaskularisierung, Typ-B2/C-Läsionen und der bei der Implantation verwendeten Technik.

Tabelle 13 Patient outcomes after 1 year

	All patients (n=657)	with diabetes	without diabetes	P- Value	HR [95% CI]
All Death	5,2 %	7,7 %	4,5 %	0.129	1,91 [0,71-5,11]
CV Death	2,5 %	6,9 %	1,4 %	0.001	5,37 [1,33-21,71]
Any MI	5,5 %	6,4 %	5,3 %	0.705	1,19 [0,46-3,13]
Target Vessel MI	2,8 %	2,6 %	2,8 %	0.928	0,94 [0,27-3,27]
ScR	10,3 %	17,6 %	7,8 %	<0.001	3,56 [1,40-9,05]
ScT	1,7 %	1,4 %	1,8 %	0.459	0,46 [0,09-2,30]
TLR	11,5 %	17,0 %	9,5 %	0.016	2,32 [0,98-5,47]

Die in Tabelle 14 und 15 dargestellte Propensity-Score-Analyse erfolgte sowohl auf Läsions- als auch auf Patientenebene und bestätigte den unabhängigen Zusammenhang zwischen DoCE- und ScR-Raten bei Diabetikern während die Inzidenz der ScT zwischen den Gruppen keine Unterschiede aufwies. Diese Ergebnisse sind in den Abbildungen 19-22 veranschaulicht.

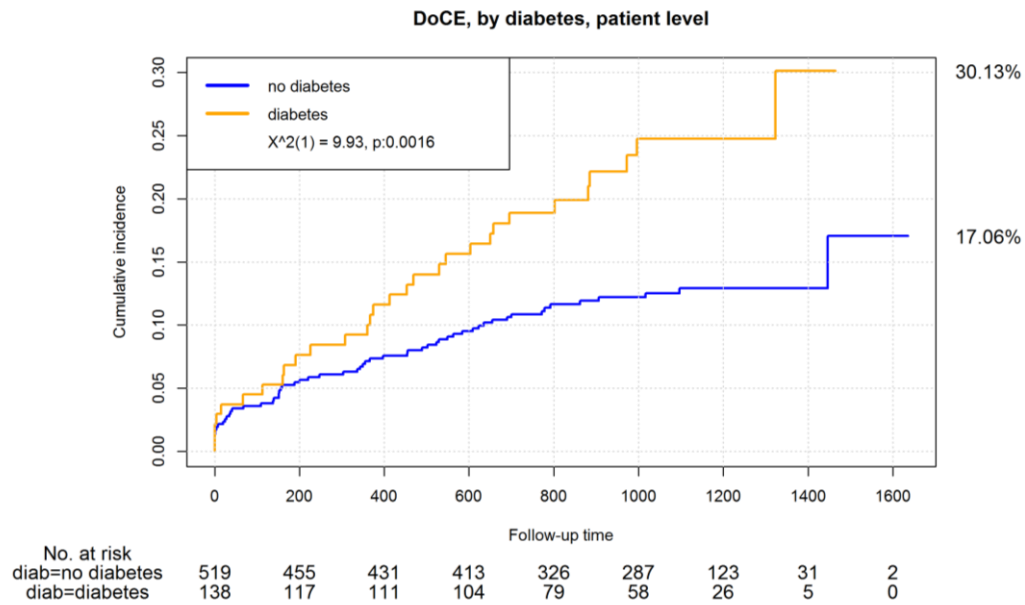


Abbildung 19 Follow-up Ergebnisse des Auftretens von DoCE, aufgeteilt nach Diabetes/kein Diabetes auf Patientenlevel

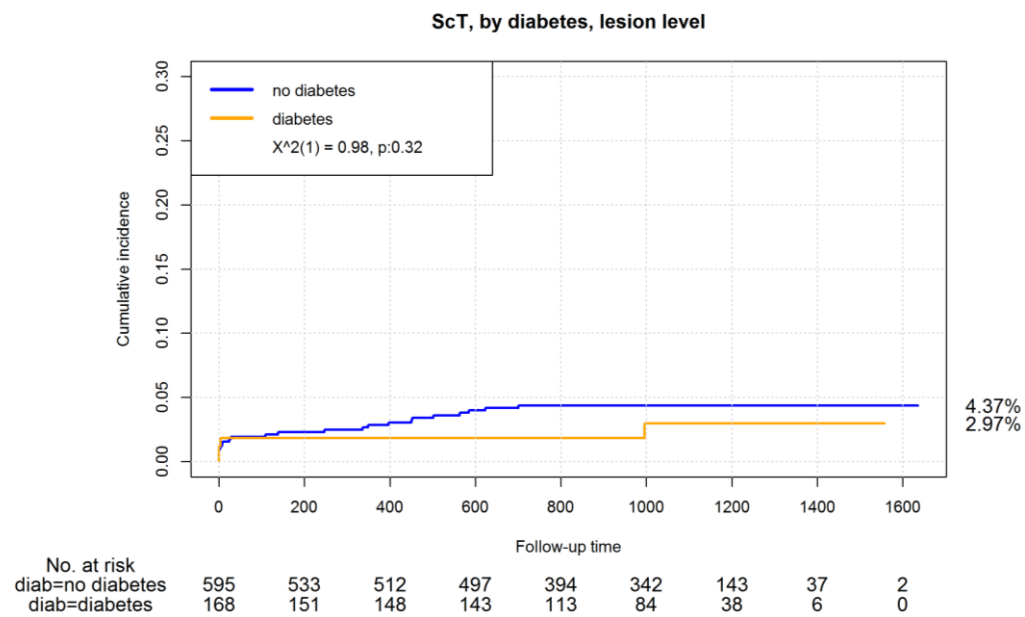


Abbildung 20 Follow-up Ergebnisse des Auftretens der ScT, aufgeteilt nach Diabetes/kein Diabetes nach Läsionslevel

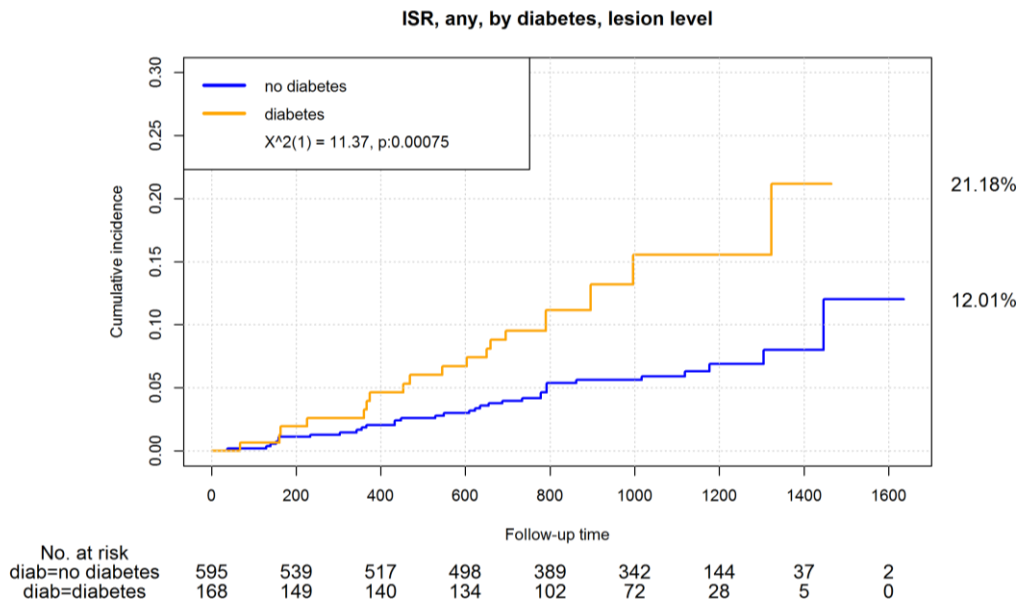


Abbildung 21 Follow-up Ergebnisse des Auftretens der ISR, hybrid, aufgeteilt nach Diabetes/ kein Diabetes nach Läsionslevel

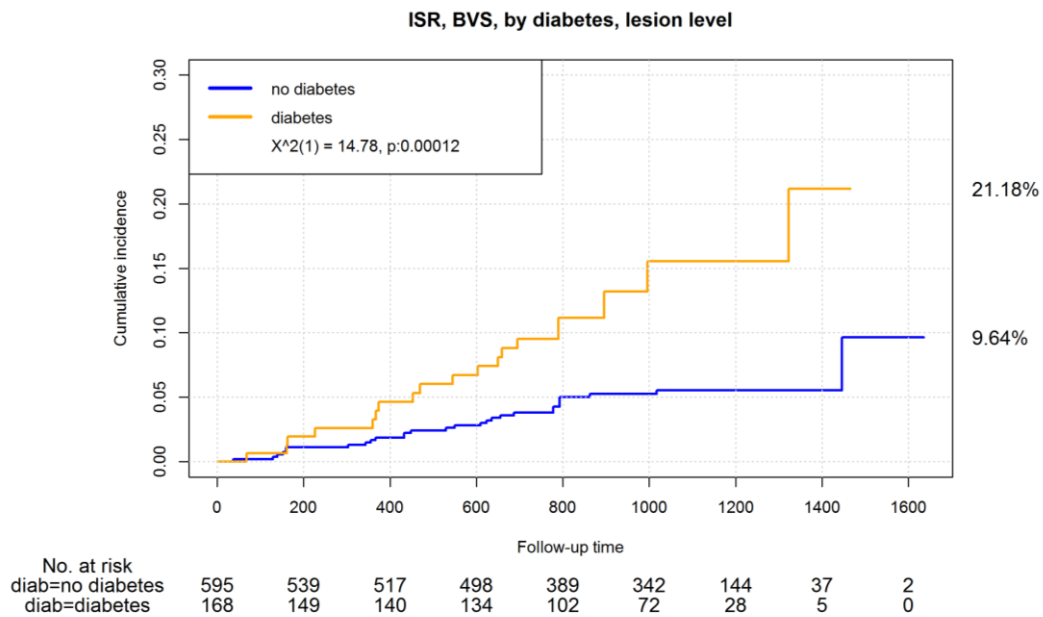


Abbildung 22 Follow-up Ergebnisse des Auftretens der ISR, bei BVS, aufgeteilt nach Diabetes/ kein Diabetes nach Läsionslevel

Tabelle 14 Propensity score analysis – Patient Level

	unadjusted		Average treatment effect-adjusted	
	P-Value	HR [95% CI]	P-Value	HR [95% CI]
DoCE	0.026	1,74 [1,07-2,83]	0.0026	1,59 [1,18-2,16]
ScT	0.6	0,75 [0,26-2,18]	0.43	0,79 [0,44-1,42]
ScR	0.0067	2,52 [1,29-4,91]	0.00038	2,2 [1,42-3,41]

Tabelle 15 Propensity score analysis – Lesion Level

	unadjusted		Average treatment effect-adjusted	
	P-Value	HR [95% CI]	P-Value	HR [95% CI]
DoCE	0.045	1,65 [1,01-2,68]	0.003	1,58 [1,17-2,13]
ScT	0.52	0,7 [0,24-2,05]	0.2	0,68 [0,37-1,23]
ScR	0.0051	2,37 [1,3-4,35]	0.00077	1,97 [1,33-2,92]

Zusätzlich können die Patienten- und Läsionscharakteristika nach Anpassung des Propensity-Scores den Tabellen 16 und 17 entnommen werden. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Patientengruppen.

Tabelle 16 Patient characteristics after ATE adjustment (lesion level)

	All patients (n=1316)	with diabetes (n=658)	without diabetes (n=658)	P- Valu e
Age (years)	63.3±12.1	63.1±12.4	63.6±11.8	0.66
Male	80,0 %	80,2 %	79,8 %	0.89
Hypertension	73,8 %	72,2 %	75,5 %	0.34
Smoking	40,8 %	41,4 %	40,6 %	0.90
Family History	21,5 %	21,8 %	21,2 %	0.85
Hyperlipidemia	40,5 %	40,0 %	41,0 %	0.79
Prior CABG	1,8 %	1,6 %	1,9 %	0.77
Prior PCI	28,7 %	27,6 %	29,8 %	0.52
Prior stroke / TIA	4,4 %	4,2 %	4,6 %	0.80
eGFR (ml/min)	83±23	82±22	83±24	0.77
Silent / stable Angina	32,6 %	33,1 %	32,1 %	0.79
Unstable Angina	11,5 %	11,6 %	11,5 %	0.99
NSTEMI	29,8 %	30,1 %	29,4 %	0.86
STEMI	25,3 %	24,5 %	26,1 %	0.63

Tabelle 17 Patient characteristics after ATE adjustment (patient level)

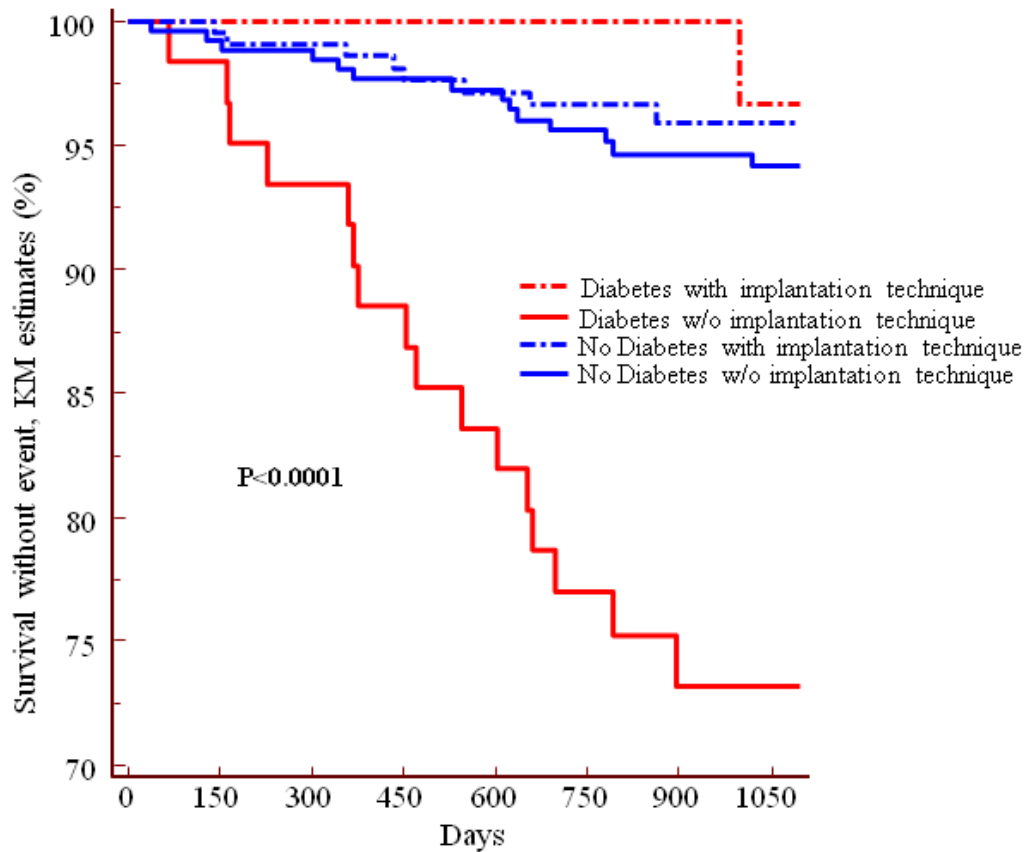
	All patients (n=1121)	with diabetes (n=564)	without diabetes (n=557)	P- Value
Age (years)	63.2±12.2	63.0±12.3	63.5±12.1	0.73
Male	80,0 %	79,8 %	80,3 %	0.90
Hypertension	72,3 %	71,2 %	73,4 %	0.55
Smoking	42,5 %	42,7 %	42,3 %	0.92
Family History	20,2 %	21,0 %	19,5 %	0.66
Hyperlipidemia	39,7 %	39,4 %	40,1 %	0.86
Prior CABG	2,0 %	1,9 %	2,1 %	0.87
Prior PCI	27,3 %	26,4 %	28,2 %	0.65
Prior stroke / TIA	4,5 %	4,2 %	4,7 %	0.79
eGFR (ml/min)	83±24	83±22	83±25	0.80
Silent / stable Angina	29,3 %	29,5 %	29,1 %	0.92
Unstable Angina	12,1 %	11,9 %	12,3 %	0.86
NSTEMI	30,9 %	31,7 %	30,1 %	0.70
STEMI	27,5 %	26,7 %	28,4 %	0.64

Ergebnisse

Die Ergebnisdaten der Implantationstechniken sind in den Tabellen 18 und 19 sowie den Abbildungen 23 und 24 dargestellt. Bei Patienten mit Diabetes war die Anwendung einer optimalen Implantationstechnik mit einer verringerten Inzidenz von ScR, TV-MI, TLR, TVR und DoCE verbunden.

Tabelle 18 Einfluss der Implantationstechnik auf das hazard ratio bei Patienten mit Diabetes

Diabetes	Implantation Technique		P-Value	HR [95% KI]
	No (n=63)	Yes (n=74)		
All Death	6 %	9 %	0.3415	0,56 [0,17-1,84]
CV Death	5 %	8 %	0.284	0,48 [0,13-1,81]
Any MI	16 %	7 %	0.1207	2,28 [0,81-6,17]
Target Vessel MI	14 %	1 %	0.006	10,27 [1,64-19,8]
TLR	30 %	3 %	0.0001	10,79 [22,49-13,97]
TVR	40 %	9 %	0.0001	4,41 [1,94-7,86]
ScR	27 %	1 %	0.0001	18,54 [2,61-16,80]
ScT	3 %	3 %	0.9722	1,03 [0,14-7,45]
DoCE	35 %	11 %	0.0021	3,29 [1,51-6,41]



No diabetes w/o implantation technique

281 261 253 240 235 217 196 177

No diabetes with implantation technique

235 216 207 199 197 166 125 104

Diabetes w/o implantation technique

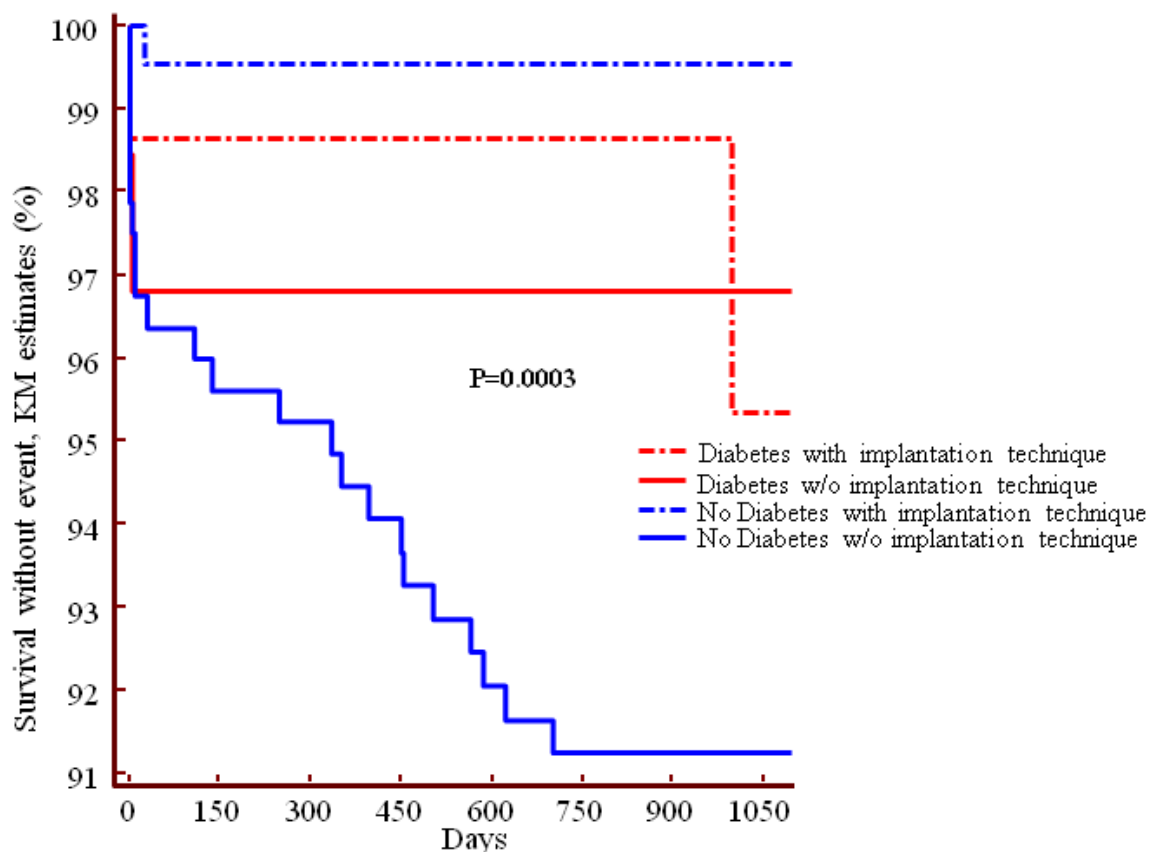
62 60 57 54 51 44 36 33

Diabetes with implantation technique

73 65 63 63 61 53 37 25

Abbildung 23 Inzidenz von Scaffold-Restenosen bei Patienten mit und ohne Diabetes und Auswirkungen der Implantationstechnik

Die Inzidenz von ScR war bei Diabetikern höher, aber die Anwendung einer "vollständigen" Implantationstechnik reduzierte sie bei Diabetikern, aber nicht bei Nicht-Diabetikern



No diabetes w/o implantation technique								
276	253	246	235	228	212	189	173	
No diabetes with implantation technique								
235	217	209	204	203	173	131	110	
Diabetes w/o implantation technique								
61	59	59	59	58	52	44	41	
Diabetes with implantation technique								
72	64	62	62	60	52	36	25	

Abbildung 24 Inzidenz von Scaffoldthrombosen bei Patienten mit Diabetes und Patienten ohne Diabetes und Auswirkungen der Implantationstechnik

Die Inzidenz von ScT war bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern ohne signifikanten Unterschied, obwohl ein Trend zu einer paradoxerweise geringeren Inzidenz von späten ScT bei Diabetikern festgestellt wurde. Die Implantationstechnik reduzierte die Inzidenz von ScT bei Nicht-Diabetikern stärker als bei Diabetikern.

Tabelle 19 zeigt zudem die getrennten HRs für die Auswirkungen der Implantationstechnik in den beiden Patientengruppen. Interessanterweise war eine suboptimale Implantationstechnik mit einem deutlichen Anstieg des Risikos von ScR (HR 18,6 [4,7-73,3], von 1 % auf 27 %), aber nicht von ScT (3 % unabhängig von der Implantationstechnik) bei Diabetikern assoziiert. Im Gegensatz dazu hatte die Implantationstechnik bei Nichtdiabetikern einen deutlichen Einfluss auf die ScT (aber nicht auf die ScR).

Tabelle 19 Hazard ratios mit dem zugehörigen 95% Koinzidenz Intervall mit Nachweis des Effektes der angewendeten Implantationstechnik in den zwei Gruppen

	Diabetes without vs. Diabetes with optimal implantation	Diabetes vs. no Diabetes, both with optimal implantation	Diabetes vs. no Diabetes, both without optimal implantation	No Diabetes without vs. no Diabetes with optimal implantation
ScT	1,083 [0,22-5,46]	6,641 [1,85-23,85]	0,369 [0,10-1,35]	19,503 [8,45-45,01]
ScR	18,596 [4,72-73,28]	0,419 [0,14-1,23]	5,36 [1,8-15,96]	1,452 [0,73-2,90]

4.6 Zusammenhang mit dem Gefäßdurchmesser

Die Inzidenz von ScR des Zielgefäßes war bei Diabetikern bei allen Gefäßgrößen höher als die der Nichtdiabetiker (siehe Abb. 25a). Die Beziehung zwischen Inzidenz von ScR und RVD beschreibt eine U-förmige Kurve, die ein steigendes Risiko an beiden Enden des RVD-Spektrums zeigt. Dies weist auf ein erhöhtes Risiko für ScR bei besonders großen sowie kleinen Gefäßdurchmessern hin. Aufgrund der geringeren Inzidenz von ScR war dieser Trend bei Nicht-Diabetikern weniger ausgeprägt. Wenn das Risiko für ScR gegen das Verhältnis zwischen BRS-Nominaldurchmesser und RVD aufgetragen wurde, zeigte sich ein erhöhtes Risiko sowohl für unterdimensionierte BRS (definiert durch ein BRS-Sizing, das mindestens 15 % kleiner als der RVD ist, d.h. BRS/RVD-Verhältnis < 0,85) als auch für überdimensionierte BRS (BRS/RVD-Verhältnis > 1,15) (siehe Abb. 25b). In der Cox-Regression schließlich war die RVD ein Prädiktor für die ScR bei Nicht-Diabetikern HR:0,38 [0,16-0,93], P = 0,035), aber nicht bei Diabetikern (HR: 0,46 [0,16-1,31], P = 0,148).

Ergebnisse

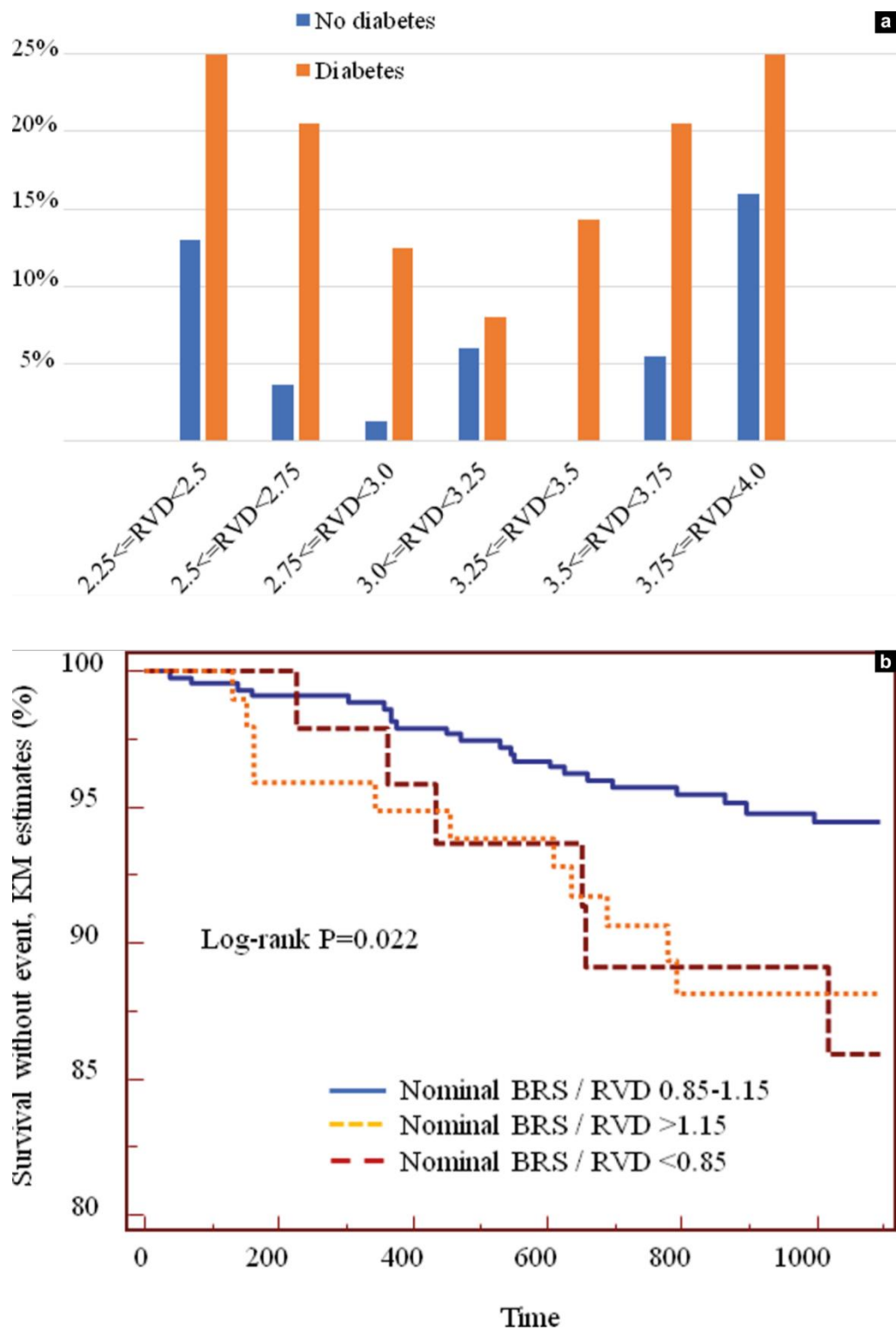


Abbildung 25 Inzidenz der Scaffold-Restenose in Abhängigkeit vom Referenzgefäßdurchmesser (RVD)

a) Die Inzidenz von ScR beschrieb eine U-förmige Kurve, mit einem höheren Risiko an beiden Enden des RVD-Spektrums. b) Sowohl Überdimensionierung (definiert durch ein BRS/RVD-Verhältnis $> 1,15$) als auch Unterdimensionierung (BRS/RVD-Verhältnis $< 0,85$) waren mit einem erhöhten ScR-Risiko bei Diabetikern verbunden.

5 Diskussion

Primärziel dieser Arbeit war der Vergleich der Ergebnisse nach BRS-Implantation bei Patienten mit Diabetes mellitus (Studiengruppe = „Patients with diabetes“) mit dem von nicht an Diabetes erkrankten Patienten (Kontrollgruppe = „Patients without diabetes“). Bei den bekannten BMS ist eine Diabetes Erkrankung eine einflussreiche negative Determinante nach Stentimplantation (7). Die interventionelle Behandlung an Diabetes erkrankten Patienten mittels BRS erzeugte so neue Hoffnungen bezüglich einer womöglich besseren langfristigen Versorgung und gegebenenfalls einer Wiederherstellung der physiologischen Gefäßmorphologie. Im Rahmen dieser unizentrischen retrospektiven Studie wurden Patienten in einem follow-up Zeitraum von 3 Jahren ausgewertet und hinsichtlich des Outcomes nach BRS-Implantation betrachtet und bezüglich des klinischen Outcomes und Komplikationen untersucht.

Patientenkollektiv

Insgesamt wurden in die hier vorliegende Studie 657 Patienten eingeschlossen, wovon 138 einen diagnostizierten Diabetes mellitus aufwiesen. Bei diesen erfolgte im Zeitraum von Mai 2012 bis Dezember 2014 (Anfang Januar 2015) die Implantation von mindestens einem BVS. Das Patientenkollektiv ist ein wie auch in anderen Studien beschriebenes "real world" Kollektiv aus unselektierten Patienten. Die Entscheidung über die Implantation eines BVS wurde vom behandelnden interventionell tätigen Kardiologen gestellt. Deshalb ist von einer subjektiven Verzerrung der Indikationsstellung auszugehen, da verschiedene Behandler etwas unterschiedliche Einschätzungen bezüglich der BVS Implantation stellen könnten (105, 176). Hierbei fanden keine Implantationen bei In-Stent-Restenosen oder auch in vorliegenden Bypässen statt. Vermieden wurden zusätzlich Implantationen von BVS in stark gewundene/geschlängelte Gefäße, bei starken Verkalkungen und an Bifurkationen. Ab dem 01.01.2014 erfolgte auch keine Implantation mehr in ostiale Läsionen. Insgesamt war das Patientenkollektiv sehr heterogen, sodass somit unsere Patienten hinsichtlich der klinischen Vorerkrankungen und Läsionscharakteristika einem ähnlichen Patientenkollektiv vieler großer Kliniken entspricht. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich ein Durchschnittsalter von 63 ± 12 Jahren mit 79 % männlichen Patienten. Als kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigten 73 % Bluthochdruck, 42 % Nikotinabusus, 41 % eine Hyperlipidämie und 21 % eine positive Familienanamnese. In der Gesamtbevölkerung in Deutschland ist der Diabetes mellitus bei 10 % der Menschen

vertreten (177), womit das in unserer Arbeit betrachtete Patientenkollektiv mit einem Anteil von 21 % etwa doppelt so viele Diabetiker aufwies. Eine ähnlich hohe Prozentzahl (18 %) an eingeschlossenen Diabetikern konnte in der AIDA Studie verzeichnet werden (178).

Betrachtet man nun die Kohorte unserer Diabetespatienten gesondert, ist zu erkennen, dass diese signifikant älter, eine signifikant höhere Prävalenz von Bluthochdruck (85 % vs. 70 %) und Hyperlipidämie (55 % vs. 37 %) sowie einen Schlaganfall/TIA (8 % vs. 3 %) hatten. Darüber hinaus war die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate in der Diabetikergruppe signifikant niedriger (76 ml/min vs. 84 ml/min). Allgemein weist somit die Gruppe der Diabetiker in Bezug auf die Vorerkrankungen einen etwas schlechteren Ausgangspunkt auf, was gegebenenfalls auch zu einem schlechteren klinischen Outcome geführt haben könnte. Vergleicht man die Verteilung der Vorerkrankungen unserer Diabetespatienten mit der gepoolten Patientenkohorte aus den ABSORB II, ABSORB III, ABSORB EXTEND und ABSORB Japan, besteht ein ähnliches Durchschnittsalter, eine jeweils mit ca. 85 % vertretene Hypertonie, eine im Vergleich zu unserer Studie erniedrigte Anzahl der aktiven Raucher (bei uns ca. 35 %, in der gepoolten Kohorte 21 %) sowie eine im Vergleich zu unserer Studie erhöhte Tendenz zur Hyperlipidämie (bei uns ca. 55 %, in der gepoolten Kohorte ca. 77 %). Diese klinischen Merkmale sind jeweils bei der Entstehung weiterer kardiovaskulärer Ereignisse Einflussfaktoren (30, 45, 47). Zudem ist eine Tendenz zum erhöhten Auftreten der silent/stable angina bei der Kohorte unserer Diabetespatienten zu erkennen. Dies würde sich auch mit der typischen Polyneuropathie im Rahmen des Diabetes decken (4, 24).

Am häufigsten wurde die LAD im gesamten Patientenkollektiv mittels eines BRS versorgt, bei etwa 46 % der Patienten. Hinsichtlich der Läsionscharakteristika zeigten sich in der vorliegenden Studie komplexe Läsionen innerhalb des gesamten Patientenkollektivs mit Typ-B2 oder Typ-C bei 45 % der Patienten, CTOs bei etwa 2 %, ostiale Läsionen bei 8 % und Bifurkationsläsionen bei 12,5 % der Patienten. Vergleicht man dies zum Beispiel mit anderen großen Studien, exemplarisch GHOST-EU: B2- oder C-Läsionen bei 45 % in der vorliegenden Studie vs. 54 % bei GHOST-EU, CTOs 2 % vs. 8 %, ostiale Läsionen 8 % vs. 6 % und Bifurkationen 12,5 % vs. 27 %, fällt hier auf, dass in unserem Studienkollektiv komplexere Läsionen weniger vertreten sind (179). Dies ergab sich dadurch, dass in unserer Studie Bifurkationen und stark verkalkte oder geschlängelte Läsionen im Rahmen einer BVS-Implantation möglichst

vermieden werden sollten. Die Vorsicht in Bezug auf erschwerte Läsionscharakteristika bei einer BVS Implantation ließ sich auch später im Rahmen erhöhter klinischer Ereignisraten nochmals belegen (176) und ist auch im Rahmen der BVS Beschaffenheit nachvollziehbar. Hier zeichnet sich eine deutlich erniedrigte radiale Festigkeit ab und damit einhergehend die erhöhte Wahrscheinlichkeit von Strebenbrüchen im Rahmen einer Implantation, gerade bei verkalkten Läsionen (143). Auch geschlängelte Läsionen sind aus demselben Grund nicht gut geeignet für eine BVS Implantation, da ein gutes Anliegen an die Gefäßwand nur schwer zu erreichen ist. Folglich liegt vermehrt eine Malapposition vor und eine adäquate Größenauswahl des zu implantierenden Scaffolds ist erschwert .

Im Hinblick auf die von uns primär betrachtete Patientengruppe mit Diabeteserkrankung lässt sich hervorheben, dass in unserem Patientenkollektiv eine signifikant schwächere initiale Stenose innerhalb der Diabetesgruppe im Vergleich zu der an nicht an Diabetes erkrankten Kohorte (75 % vs. 80 %) bestand, wohingegen die Reststenose nach BRS-Implantation in der an Diabetes erkrankten Gruppe verhältnismäßig größer war als in der nicht an Diabetes erkrankten Gruppe (17 % vs. 14 %). Es ist davon auszugehen, dass es leichter zu einer erneuten Restenose im zeitlichen Verlauf kommen kann.

Kernergebnisse der Arbeit

1. Bezüglich der Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen innerhalb des ersten Jahres nach BRS-Implantation konnten zwischen der Diabetes- und Nicht-Diabetikergruppe keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.
2. Nach einem Jahr jedoch war die Inzidenz von CV-Tod, ScR und TLR in der Diabetikergruppe signifikant höher als in der Nicht-Diabetikergruppe. Wobei Diabetes keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit, das Auftreten von Myokardinfarkten und Scaffoldthrombosen hatte.
3. Der Einfluss des RVD zeigte sich bei Diabetikern als U-förmige Kurve. Eine erhöhte ScR wurde sowohl für große als auch für kleine Gefäße nachgewiesen.
4. Bei diabetischen Patienten war die Anwendung einer optimalen Implantationstechnik mit einem geringeren Auftreten von ScR, DoCE, TV-MI und TLR verbunden. Wurde keine optimale Implantationstechnik verwendet, zeigte sich ein Anstieg der ScR (von 1 % auf 27 %), aber keine Veränderung

- der ScT (3 % unabhängig von der Implantationstechnik) in der Gruppe der diabetischen Patienten.
5. Bei nicht-diabetischen Patienten wiederum hatte die Implantationstechnik einen deutlichen Einfluss auf die ScT, nicht aber auf die ScR.
 6. In der durchgeführten multivariablen Analyse war Diabetes ein unabhängiger Prädiktor für ScR zusammen mit vorangegangener Revaskularisation, Typ B2/C-Läsionen und der verwendeten Implantationstechnik.
 7. Das Propensity-Score-Matching auf der Ebene der Läsion und des Patienten bestätigte den unabhängigen Zusammenhang zwischen DoCE- und ScR-Raten bei Diabetikern, während sich die Inzidenz von ScT nicht zwischen den beiden betrachteten Gruppen unterschied.

Einordnung in die Studienlage

Zum Zeitpunkt der Studiauswertung gab es wenig langfristige Evidenz oder Studien, die sich über ein Jahr nach BRS-Implantation bei Diabetespatienten erstreckten (167-169). Doch gerade diese ist aufgrund des resorptiven Charakters des BRS von Abbott sehr interessant für die weitere klinische Risikobeurteilung und Bewertung der Vorteile, die man sich erhofft hatte (63, 96). Betrachtet man zunächst die Ergebnisse von Vorstudien nach einem Jahr und setzt diese in Bezug mit unseren 1-Jahres Ergebnissen, erweist sich im Vergleich mit der oben aufgeführten gepoolten Analyse von Kereiakes et al. ein kongruentes Patientenkollektiv mit einer ähnlichen Zielläsionsversorgung der LAD, LCX und RCA. (LAD bei uns ca. 49 %, LAD Kereiakes et al. ca. 42%, LCX bei uns ca. 26 %, LCX bei Kereiakes et al. ca. 27 %, RCA bei uns 25 % bei Kereiakes et al. ca. 31 %). Auch in dieser Patientenkohorte kam es, wie in unserer Arbeit gezeigt, innerhalb des ersten Jahres nicht zu signifikant erhöhten Ereignissen der Diabetikergruppe im Vergleich zu Nichtdiabetikern.

Zu beachten ist hier aber, dass für die Beurteilung des Patientenkollektivs auch die klinische Präsentation beim Indexereignis relevant ist. In unserer Studie zeigten die Diabetespatienten mit BVS-Implantation zu etwa 40 % eine stabile Angina Pectoris-Symptomatik und zu 60 % ein akutes Koronarsyndrom (15 % instabile AP, 24 % NSTEMI, 20 % STEMI). Das akute Koronarsyndrom zählt in vielen Studien (167, 169) (ABSORB II- bzw. III-Studie und ABSORB Japan) zu den Ausschlusskriterien für eine BVS-Implantation. Schon frühere Studien haben gezeigt, dass sich sowohl bei der

Implantation von DES als auch bei der Behandlung mittels des Absorb BVS ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse bei initialem akutem Koronarsyndrom im Vergleich zu Patienten, die sich mit einer stabilen Angina Pectoris beim Indexereignis präsentieren, ergibt (180, 181).

Vergleichend ist hier zusätzlich anzuführen, dass die an Diabetes erkrankten Patienten aus unserem Kollektiv zu etwa 50 % die seit dem 01.01.2014 empfohlene optimale Implantationstechnik erhielten (145, 182), was in der Analyse von Kereiakes et al. aufgrund des gepoolten Charakters nicht klar zu differenzieren war. Es erhielten jedoch immerhin 70 % der Patienten die empfohlene Nachdilatation nach Implantation des BVS von Abbott.

Eine klinisch wichtige Differenz ergab sich aber, wenn man die mittels Insulin behandelten und die nicht mittels Insulin behandelten Diabetespatienten getrennt betrachtet. Hier konnten Kereiakes et al. mit ihrer gepoolten Analyse eine signifikante Erhöhung sowohl der TLF, des Myokardinfarktes als auch des Target Vessel-Myokardinfarktes und der ScT innerhalb der Gruppe der mit Insulin behandelten Patienten darstellen (169). Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen von Ritsinger et al., die Patienten mit einem mittels Insulin behandelten Diabetes nach Stentimplantation untersuchten und nachweisen konnten, dass dies mit erhöhten Stentthromboseraten und Restenoseraten einherging (7). Ebenso ist eine im Anschluss zu erfolgende gute Blutzuckerkontrolle wichtig, um das Auftreten von kardiovaskulären Events nach Stentimplantation zu verringern. Dies konnte bei Patienten nach DES-Implantation schon nachgewiesen werden. Hier kam es zu signifikant erhöhten TLR im Verlauf abhängig von der Einstellung des Diabetes (183).

In der ebenfalls retrospektiven aber multizentrischen durchgeführten Subanalyse der GHOST-EU (Gauging coronary Healing with biOresorbable Scaffolding plaTforms in Europe) von Capranzano et al. zeigte sich eine erhöhte TLF in der Gruppe der an Diabetes erkrankten Patienten ein Jahr nach BVS-Implantation im Vergleich zu der nicht an Diabetes erkrankten Gruppe der Patienten. Diese wurde durch die signifikant erhöhte TLR-Rate innerhalb der an Diabetes leidenden Patienten bestimmt. Es zeichneten sich keine signifikanten Unterschiede der beiden Patientengruppen in Bezug auf den kardiovaskulären Tod und den Zielgefäßmyokardinfarkt ab. Ebenfalls zeigte sich zwar eine erhöhte Scaffoldthromboserate in der Population der Diabetespatienten. Diese war aber nicht signifikant erhöht (168). Hier führten die Autoren auch die höhere Komplexität bezüglich der behandelten Läsionen und die

Schwere des Indexereignisses auf und führten dies mitunter auf die erhöhten Scaffoldthromboseraten im Vergleich zu Muramatsu et al. zurück (167). Ebenso konnte auch hier eine erhöhte TLF bei den mit Insulin behandelten Diabetespatienten nachgewiesen werden (168).

Gerade in Bezug auf mögliche Restenoseraten ist der bisher häufiger untersuchte und oben beschriebene Zeitraum von einem Jahr aber zu kurz, um klinisch aussagekräftige Ergebnisse zu sammeln. Vor allem da die Resorptionszeit des BRS von Abbott im Schwein ca. drei Jahre beträgt und man ähnliche Ergebnisse auch im Menschen mittels OCT nachweisen konnte (100). Deshalb ist davon auszugehen, dass sich gerade im Zeitraum bis zu drei Jahren Unterschiede im Vergleich zu DES ergeben sollten. Um genauer beurteilen zu können, welchen weiteren Einfluss Diabetes auf die koronaren Gefäße nach BVS-Implantation hat, ist es deshalb sinnvoll, weitere Studien mit einem Beobachtungszeitraum über ein Jahr hinaus hinzuzuziehen. Unsere Auswertungen nach drei Jahren ergaben, dass Diabetes nach Abschluss des ersten Jahres ein Prädiktor für den kardiovaskulären Tod, die Zielgefäß- und Zielläsions-Revaskularisierung und die ScR ist. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass die postprozedurale Residualstenose in der Gruppe der Diabetiker signifikant größer war. Die Ausgangstenose in unserer Gruppe der Diabetiker war nicht so ausgeprägt wie in der Gruppe der Nichtdiabetiker. Eine weiterhin größere postprozedurale Residualstenose ist, wie schon aus früheren Studien bekannt, mit einem schlechteren langfristigen Outcome assoziiert (144, 145). Diese Studie hatte auch die Technik, die zur BRS-Implantation verwendet wurde, als besonders wichtig hervorgehoben, da durch eine optimierte Implantationstechnik signifikant das Auftreten von späteren kardialen Ereignissen reduziert werden kann (145).

Markovic et al. untersuchten ebenfalls das Dreijahres-Outcome von Patienten mit Diabetes im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes nach BVS Implantation. Im Gegensatz zu unserer Studie deuteten ihre Ergebnisse darauf hin, dass sich auch innerhalb des ersten Jahres nach BVS-Implantation erhöhte DoCE ergaben. Diese waren vor allem geprägt durch das erhöhte Auftreten von TLR und MI. Insgesamt war auch hier, wie in unserer Studie, das Patientenkollektiv der an Diabetes erkrankten Patienten komorbider als die nicht an Diabetes erkrankte Kontrollgruppe. In der 24-monatigen Auswertung der Patientendaten erwies sich weiterhin die Gruppe der an Diabetes erkrankten Patienten signifikant öfter vom DoCE betroffen. Dieser wurde

geprägt durch eine erhöhte MI-Rate und TLR. Nach 36 Monaten erwies sich nur noch der MI innerhalb der an Diabetes erkrankten Gruppe als signifikant erhöht (184).

Insgesamt wurde bei etwa 80 % der Gesamtpatienten in der von Markovic et al. durchgeführten Studie die empfohlene Implantationstechnik mittels Vordilatation, korrektem Sizing und Nachdilatation durchgeführt (diese wird hier auch als PSP-Technik, Predilatation-Sizing-Postdilatation-Technik, bezeichnet). Ähnlich zu unseren Ergebnissen konnten auch die Kollegen unter optimaler Implantationstechnik einen höheren Lumenzunahme sowie eine niedrigere Reststenose in der Gruppe der nicht an Diabetes erkrankten Patienten erzielen. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die bei Diabetes vorliegenden durch Atherosklerose bedingten Stenosen zwar primär nicht unbedingt schwerwiegender bezüglich des Stenosegrades sein müssen, aber vermutlich wie von Zakharov et al. mittels IVUS und histologischer Untersuchung der atherosklerotischen Plaques der Koronararterien von an Diabetes Typ II erkrankten Patienten festgestellt worden ist, einen größeren nekrotischen Kern und vermehrt Calciumablagerungen aufweisen. Dies könnte durch die etwas festere Struktur dazu führen, dass eine Scaffoldimplantation im Sinne einer größeren Lumenzunahme im diabetischen Patienten nicht so erfolgreich wie bei einem nicht an Diabetes erkrankten Patienten ist (185).

Auch in der Studie von Markovic et al. war kein Unterschied zwischen der Häufigkeit des Auftretens von ScT im Vergleich zu der diabetischen Gruppe und der nicht an Diabetes erkrankten Kontrollgruppe innerhalb von drei Jahren zu erkennen (184). Dieses Ergebnis erhielten wir auch in der von uns durchgeführten Untersuchung. Da eine Scaffoldthrombose ein sehr seltenes Ereignis ist, kann dies natürlich auch durch die geringen Studiengrößen bedingt sein. Die vermindert aufgetretene Scaffoldthrombose ist aber auch durch die vermehrt durchgeführte, optimale Implantationstechnik zu erklären, da hier bereits frühere Studien gezeigt haben, dass diese sowohl mit einer geringeren Inzidenz von ScT als auch ScR assoziiert ist (144, 186). Unsere Auswertungen ergaben, dass eine optimale Implantationstechnik im kurzfristigen und langfristigen Verlauf den DoCE signifikant reduziert und somit das Outcome für die Patienten verbessert. Insbesondere der an Diabetes erkrankte Patient profitierte signifikant in Bezug auf das reduzierte Auftreten einer ScR, TVR, TLR, TV-MI bei optimaler Implantationstechnik in unserer Untersuchung. Erwähnenswert ist auch, dass Markovic et al. ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Diabetes und einer verminderten glomerulären Filtrationsrate in Bezug auf das Auftreten von TLR

nachweisen konnten. Die zusätzlich schlechtere glomeruläre Filtrationsrate der Niere zeigte sich ebenfalls in unserer Patientengruppe der Diabeteserkrankten erhöht. Dies könnte also ein weiterer negativer Einfluss auf das klinische Outcome unserer Diabetespatienten gewesen sein (184).

Hinsichtlich des weiteren Verhaltens der Absorb BVS von Abbott nach einem Zeitraum von drei Jahren werden hier noch zwei weitere Studien vorgestellt und in den Kontext unserer Ergebnisse eingeordnet. Auch im Hinblick darauf, dass der Zeitraum nach Abschluss der ersten drei Jahre besondere klinische Aufmerksamkeit verdient, da man hier optimalerweise von einer restitutio ad integrum des Gefäßes ausgeht (129). Bezüglich dessen erarbeiteten Stone et al. eine Metaanalyse von Absorb BVS im Vergleich zu metallischen EES bei 3884 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren. Hier konnte ein Zusammenhang zwischen der Verwendung von BVS mit dem Auftreten von höheren 5-Jahres-Raten des geräteorientierten zusammengesetzten Endpunkts TLF und des POCE festgestellt werden. Dies ist vor allem auf erhöhte Raten von TV-MI, allen MI, ID-TLR und Scaffoldthrombosen innerhalb der ersten 3 Jahre nach der Implantation zurückzuführen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen nach den ersten 3 Jahren waren die absoluten und relativen Raten unerwünschter Ereignisse mit BVS zwischen 3 und 5 Jahren nach der Implantation deutlich geringer, sodass es in diesem Intervall keine signifikanten Unterschiede bei den unerwünschten Ergebnissen zwischen BVS und DES (Everolimus Eluting Stents EES) gab (187). Unsere Studie ging nicht über den Zeitraum von drei Jahren hinaus und hatte auch keine Kontrollgruppe mit DES (EES). Aufgrund dessen besteht keine adäquate Möglichkeit, diese Ergebnisse nach Abschluss der ersten drei Jahre und einer Resorption des Scaffolds zu vergleichen. Man könnte aber davon ausgehen, dass es auch bei unseren Patienten nach Überschreiten der Drei-Jahres-Marke zu einer Reduktion der Ereignisse kommen könnte. Zusammenfassend beschreibt die Studie von Stone et al., dass bei der Behandlung mit BVS im Vergleich zu EES ein starker unabhängiger Faktor für die Zeiträume von 0 bis 5 Jahren und 0 bis 3 Jahren mit erhöhten TLF assoziiert war, jedoch in Zeiträumen ab 3 bis 5 Jahren keinen Einfluss mehr hatte und das Risiko für kardiale Events annähernd gleich blieb. Beeindruckend war, dass im letztgenannten Zeitraum nur Diabetes und Bluthochdruck signifikant mit dem Auftreten von TLF assoziiert waren (187).

Besonders erwähnenswert ist das in unserer Untersuchung erfolgte Propensity-Score-Matching, welches das Auftreten von kardialen Events untersuchte. Hierbei wurden

Unterschiede im kardiovaskulären Risikoprofil der Patienten berücksichtigt und abgeglichen, sodass eine ähnliche Ausgangssituation bei den verschiedenen Patientengruppen geschaffen wurde. Erfolgte dies, ergab sich sowohl auf Vergleichsebene der Läsion als auch des Patienten eine unabhängige und signifikante Neigung bei Diabetespatienten für das vermehrte Auftreten von DoCE und ScR. Es zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied für das Auftreten von Scaffoldthrombosen zwischen den beiden Patientengruppen (Tabelle 14 und 15). Dies lässt weiterhin darauf schließen, dass es durch die vermehrt bei Diabetes auftretende Entzündungsreaktion zu einer ausgeprägteren Neointimabildung kommt und somit zu einem erhöhten Auftreten von ScR und DoCE (158, 188).

Auch eine französische Studie von Landolff et al. konnte nach Absorb BVS-Implantation innerhalb des ersten Jahres niedrige major cardiac event (MACE)-Raten nachweisen, die aber im Zeitraum bis zu drei Jahren signifikant anstiegen. Ebenso zeigte sich hier wie bei Stone et al. nach drei Jahren ein deutlicher Rückgang der Raten von Scaffoldthrombosen und MACE (189). Die Studienpopulation war hier verhältnismäßig jünger (55 Jahre) als unsere und setzte sich aus einer multizentrischen Analyse von 86 verschiedenen französischen Standorten zusammen. Insgesamt wurden in diese Studie 2070 Patienten im Zeitraum von September 2014 bis April 2016 eingeschlossen. Dies ist eine der wenigen Studien, in der sich eine ähnliche Prozentzahl von Rauchern zeigt - sowohl in unserer Studie als auch in der von Landolff et al. etwa 40 %. In anderen großen Studien war diese meist deutlich niedriger. Wobei Rauchen dafür bekannt ist, das kardiovaskuläre Risiko deutlich zu erhöhen (29, 35). Betrachtet man nun die Ergebnisse von Landolff et al. in Bezug auf Diabetes zeigt sich hier in der multivariablen Analyse nach 5 Jahren ein Zusammenhang von MACE. Ebenso war die orale Antikoagulation, die Verwendung mehrerer Absorb BVS und die Verwendung eines Absorb BVS mit einem Durchmesser von 2,5 mm mit einem erhöhten Auftreten von MACE nach 5 Jahren verbunden. Eine multivariable Analyse ergab auch in Bezug auf das Auftreten einer Scaffoldthrombose nach 5 Jahren einen Zusammenhang mit Diabetes. Darüber hinaus bestand dieser Zusammenhang für Patienten mit höherem Alter, ACS bei Initialereignis, Antikoagulation bei Entlassung und die Verwendung eines absorbierenden BVS mit einem Durchmesser von 2,5 mm. Multivariable Faktoren, die mit der Gesamtmortalität nach 5 Jahren assoziiert waren, waren männliches Geschlecht, höheres Alter, Diabetes mellitus und linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 50 %. Es zeigt sich insgesamt, dass in jedem untersuchten Endpunkt Diabetes mellitus eine

entscheidende Rolle spielte. In diesem Zusammenhang ist die initial aufgestellte Hypothese zu hinterfragen, ob gerade für das an Diabetes mellitus erkrankte Patientenkollektiv eine BVS-Implantation mittels Absorb einen Vorteil bieten kann (96, 163, 169). Wobei zusätzlich zu erwähnen ist, dass auch nach der Resorption des BVS an der ehemaligen Implantationsstelle vermehrt Neoatherosklerosen auftreten (187), Dies erhöht deutlich das Vorkommen von Restenosen. Dies belegt auch eine Studie von Clare et al. (188). Auch unsere Dreijahres-Ergebnisse, insbesondere bei Diabetikern, könnten davon beeinflusst sein. Ebenso bedeutsam ist die Erkenntnis aus der MONICA-Studie, die einen klaren Zusammenhang zwischen prädiabetischen Zuständen und der Entstehung von Atherosklerosen aufzeigt. Der Nachweis eines Zusammenhangs zwischen prädiabetischer Stoffwechsellage und Atheroskleroseentstehung unterstreicht nicht nur die Komplexität der Atherosklerose-Pathogenese, sondern auch die Notwendigkeit, den Diabetes und seine Vorstufen frühzeitig zu erkennen und adäquat zu behandeln (28, 29). Auch Wilson et al. konnten zeigen, dass eine strenge Blutzuckereinstellung bei Diabetikern, die sich einem Revaskularisierungsverfahren unterzogen haben, von entscheidender Bedeutung zur Risikoreduktion der Entwicklung einer Restenose nach DES Implantation ist (183).

Sizing und Implantationstechnik

Wie bereits in Vorstudien untersucht und publiziert (139, 190), scheint die Inzidenz der ScR umgekehrt proportional zur Größe des Zielgefäßes zu sein. Vor allem der Referenzgefäßdurchmesser (RVD) präsentierte sich in unserer Untersuchung als wesentlicher Prädiktor der ScR. Dies war ausgeprägter bei Nichtdiabetikern als bei Diabetikern nach BVS-Implantation. Ergänzend hierzu konnte in der Einjahres-GHOST-EU-Analyse zudem eine signifikante Wechselwirkung zwischen Diabetes und einem Referenzgefäßdurchmesser $\leq 2,75$ mm gezeigt werden (168), was mit Ergebnissen von Markovic et al. im Einklang steht, die bei kleineren Gefäßen eine erhöhte Gefahr der ScR nachweisen konnten (184). Bei Patienten mit größeren Gefäßen wurden die negativen Auswirkungen des Diabetes abgeschwächt. Zusammengenommen deuten diese Befunde darauf hin, dass die Gefäßgröße vor allem den Zeitpunkt des Auftretens der ScR beeinflusst. So besteht ein höheres Risiko der ScR bei Patienten mit einem RVD $< 2,75$ mm in der frühen Nachbeobachtungsphase. Dies spiegelt aber nicht die langfristigen Auswirkungen des Diabetes auf die Inzidenz von ScR bei Patienten nach BVS-Implantation in unserer

Studie wider. Hier zeigte sich das erhöhte Auftreten der ScR bei Diabetespatienten unabhängig von der Gefäßgröße. Bei Patienten mit Diabetes ergab sich das Risiko für eine ScR als U-förmige Kurve und zeigte sich sowohl bei kleineren als auch bei größeren RVDs höher (siehe Abb. 25 a). Die geringste Inzidenz für das Auftreten von ScR ergab sich in unserer Studie für RVDs zwischen 2,75 und 3,5 mm. Somit zeigen unsere Ergebnisse ebenfalls, dass eine sorgfältige Größenbestimmung tatsächlich wichtig ist (102, 182). Auch in unserer Studie konnte der Zusammenhang zwischen einer deutlichen Diskrepanz zwischen der BRS-Größe und des RVDs und der daraus resultierenden erhöhten Inzidenz der ScR nachgewiesen werden. Bemerkenswert ist, dass dieser Befund im Einklang mit computergestützten fluiddynamischen Analysen steht, die zeigen, dass sowohl die Über- als auch die Unterdimensionierung von Stents/Scaffolds Störungen des Blutflusses verursachen. Vor allem im Mikroumfeld proximal und distal des behandelten Segments stellt dies einen Stimulus für die Neointimabildung dar (191). Gerade nach Implantation des Absorb BVS mit seiner deutlich größeren Scaffolddicke von 156 μm im Vergleich zu den Streben des DES kann aus diesem Grund zusätzlich davon ausgegangen werden, dass auch die physikalische Beschaffenheit des Absorb BVS zu Verwirbelungen des Blutflusses und ebenso zu einer verstärkten Neointimabildung führt (169, 192). Dies könnte letztendlich das erhöhte Auftreten von ScR mitbedingen.

Schließlich wurde bei Diabetespatienten, bei denen der BRS nach einer Reihe von Empfehlungen implantiert wurde, die Inzidenz der ScR signifikant reduziert und somit ein positiver Einfluss auf die langfristigen Ergebnisse erzielt. Faktoren, die hierbei beachtet werden sollten, sind die empfohlene BRS-Größenauswahl bezogen auf die Gefäßgröße (vor allem den RVD), die Vor- und Nachdilatation des Gefäßes und des Stents/Scaffolds (193). Letzteres ist mitunter durch eine bessere Anlage des Scaffolds an die Gefäßwand zu begründen. Insgesamt zeigt sich der BVS von Abbott mit einer nur eingeschränkten Möglichkeit zur Überdehnung aufgrund der Materialbeschaffenheit und der geringeren radialen Festigkeit als anfälliger für Implantationsfehler oder ein Scaffoldversagen im Vergleich zu den DES der zweiten Generation (132, 139).

Interessanterweise führte in unserer Studie eine suboptimale Implantationstechnik zu einem deutlichen Anstieg des ScR-Risikos (HR 18.6[4,7-73,3], von 1 % auf 27 %), nicht aber zu einem Anstieg einer ScT (3 % unabhängig von der Implantationstechnik) bei diabetischen Patienten. Im Gegensatz dazu hatte die Implantationstechnik einen

deutlichen Einfluss auf die ScT (aber nicht auf die ScR) bei nicht-diabetischen Patienten und reduzierte diese deutlich, was sich mit Ergebnissen von Vorstudien in Einklang bringen lässt. Insgesamt zeigte sich die Inzidenz von ScT mit optimaler Implantationstechnik bei Diabetikern und Nichtdiabetikern in unserer Untersuchung nicht signifikant unterschiedlich. In Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur konnten auch wir mit unserer Studie einen Beitrag dazu leisten, eine optimale Implantationstechnik mit geringeren Ereignisraten zu assoziieren (139, 141, 184). Besonders hervorzuheben ist hier erneut, dass der Zusammenhang zwischen Diabetes und dem Auftreten von ScR erhalten blieb, wenn Unterschiede im kardiovaskulären Risikoprofil der Patienten in einer Propensity-Score-Analyse berücksichtigt wurden.

Limitationen

Die durchgeführte Studie hat einige Limitationen, die im Folgenden erläutert werden. Hierzu zählt der retrospektive und unizentrische Charakter der Arbeit. Es fand somit keine prospektive Untersuchung des Patientenkollektives statt und es konnten deshalb keine neuen Parameter während der Studiendurchführung erfasst werden. Trotz genauer Zuordnung der Patienten anhand standardisierter klinischer Kriterien können Verzerrungen vorliegen, die nicht mittels des Propensity-Score-Matchings ausgeglichen wurden. Zudem ist von einem Behandler abhängigen Bias auszugehen, da die Patienten von wenigen Behandlern versorgt wurden, die alle am selben Zentrum tätig waren. Dies könnte eine eingeschränkte gegebenenfalls auch technisch bedingte Fehlerbelastung erzeugt haben. Somit ist eine Übertragung der Ergebnisse auf die Allgemeinheit nur mit Einschränkungen möglich. Zusätzlich stellt die erst im Verlauf einheitlich verwendete Implantationstechnik zwar die Möglichkeit eines interessanten Vergleichs auf das Outcome der Patienten dar, erzeugt aber auch eine große Veränderung der Interventionsweise während der Durchführung der Studie. Aufgrund dessen war es uns aber möglich, einen Unterschied der klinischen Ergebnisse in Verbindung mit einer optimierten Implantationstechnik zu zeigen. Zum Vergleich: die von uns berichtete Inzidenz von keiner ScR und 1,2 % ScT nach zwei Jahren in der Diabetikergruppe mit geeigneter Implantationstechnik liegt in der gleichen Größenordnung wie zuvor beschriebene Inzidenzen bei Patienten, die mit Everolimus-eluierenden metallischen Stents behandelt wurden (194). Es erfolgte zudem kein Matching mit anderen Stenttypen zum Beispiel DES der zweiten Generation. Hieraus

ergibt sich, dass auch keine Randomisierung bezüglich der Stentarten/Scaffoldarten innerhalb des gleichen Patientenkollektives stattfand wie es beispielsweise in der UNDERDOGS-Studie für längere Läsionen durchgeführt wurde (12). Obwohl es kein externes Monitoring gab, wurden 100 % der Daten von Mitarbeitern überwacht, die nicht an der Dateneingabe beteiligt waren. Die Einordnung der klinischen Ereignisse wurde von erfahrenen Kardiologen auf Grundlage von Originaldokumenten beurteilt. Die Einteilung in die zwei Gruppen basierte auf dem Vorhanden- oder Nichtvorhandensein von Diabetes zum Zeitpunkt der interventionellen Behandlung. Somit können wir nicht ausschließen, dass einige der Patienten in der Kontrollgruppe während der Nachbeobachtungszeit eine neue Diabetes-Diagnose erhalten haben. Dies stellt auch einen Schwachpunkt unserer Studiendurchführung dar, da keine Veränderungen auch der anderen klinischen Parameter wie z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie und Nikotinabusus festgehalten wurden. Dies könnte eine Verzerrung durch eine mögliche Lebensstiländerung und dadurch gebessertes klinisches Outcome beinhalten. In unserer Studie erfolgte allein die Erhebung des Risikofaktors Diabetes, nicht aber seine Behandlung (medikamentös, mittels Insulin, oder ohne aktive Behandlung). Außerdem lagen keine HbA1c Werte vor und wurden im Verlauf der Studie auch nicht nacherhoben, wie beispielsweise auch in früheren Arbeiten (168-170, 184). Bemerkenswert ist, dass in der GHOST-EU-Subanalyse Diabetespatienten, die mit und ohne Insulin behandelt wurden, ähnliche angiographische und prozedurale Merkmale und keine wesentlichen Unterschiede im klinischen Outcome aufwiesen (168). Im Gegensatz dazu zeigte die Studie von Kereiakes et al. schlechtere Ergebnisse der mit Insulin behandelten Patienten (169).

Unsere Studie ging nicht über den Zeitraum von drei Jahren hinaus. Aufgrund dessen besteht keine Möglichkeit, unsere Ergebnisse nach drei Jahren mit denen nach fünf Jahren zu vergleichen. In diesem Zeitraum hätte sowohl eine Resorption des Scaffolds als auch eine Angleichung der Gefäßwand an die physiologische Ausgangssituation stattfinden können. Man kann aber davon ausgehen, dass es auch bei unseren Patienten nach Überschreiten der Dreijahres-Marke zu einer Reduktion der Ereignisse kommen könnte wie auch Stone et al. nachwiesen (187). Zusätzlich ermittelten diese, dass im letztgenannten Zeitraum nur Diabetes und Bluthochdruck signifikant mit dem Auftreten einer TLF assoziiert waren, was weitere Fragen aufwirft und mögliche weitere Forschungen sehr interessant macht.

Ausblick

Im März des Jahres 2017 erfolgte nach dem Kongress des American College of Cardiology (ACC) die Herausgabe eines Warnhinweises der FDA (Food and Drug Administration, US-Gesundheitsbehörde) bezüglich der Implantation des Absorb BVS. In den Zweijahres-Ergebnissen der ABSORB-III-Studie zeigte sich, dass der Absorb BVS im Vergleich zu einem Metallstent mit einem höheren Risiko für ein Zielläsionsversagen verbunden ist, während im Einjahres-Follow-up noch kein signifikanter Unterschied der zwei Gefäßstützen gezeigt werden konnte (195, 196). Dies führte zu einer frühzeitigen Entfernung des Absorb BVS vom medizinischen Markt und zu einem Stopp bzw. Ende der Implantationen. Heute ist deshalb in der täglichen Praxis Vorsicht geboten, da auch die aktuellen ESC/EACTS-Leitlinien von 2018 zur Myokardrevaskularisation empfehlen, dass alle BRS nicht außerhalb kontrollierter klinischer Studien verwendet werden sollen (149). Absorb BVS sowie Magmaris BVS fallen derzeit in diese Klassifizierung. Trotzdem ist an dieser Stelle erwähnenswert, einen kurzen Vergleich zum Magmaris BVS zu ziehen (63, 104, 147-157). Bestehend aus Magnesium könnte man hier gegebenenfalls eine bessere Verträglichkeit des Materials als natürlichem Bestandteil des Blutes erwarten (149). Im Gegensatz zu Laktat, welches eine mögliche verstärkte Immunreaktion erwarten lässt. Magmaris BVS weisen, wie bereits in der Hinführung beschrieben, deutlich dünnere Streben als der in unserer Studie verwendete Absorb BRS auf und sind schon nach einem Zeitraum von etwa zwei Jahren vollständig resorbiert. Somit ist der Abbau deutlich schneller vollzogen als der bei uns untersuchten Absorb BRS, was das Risiko eines DoCE deutlich senken sollte. Wie Wlodjarzak et al. untersucht haben zeigte sich keine einzige Stentthrombose innerhalb von einem Jahr nach Magmaris BVS-Implantation (197). Allerdings ist dieser Zusammenhang aufgrund der sehr kleinen Studienpopulation mit nur etwa 200 Patienten und der eher weniger komplexen Läsionen kritisch zu betrachten. Es ergab sich jedoch auch hier ein Trend zu einer erhöhten Rate an In-Stent-Restenosen in der Diabetikergruppe, was zu einer erhöhten Rate an TLF führte. Beide Effekte sind jedoch statistisch nicht signifikant gewesen. Dies hatte aber zur Folge, dass es zu einer signifikant erhöhten Rate der wichtigsten sekundären Endpunkte in Bezug auf TLR und TV-MI kam (197). Die Idee einer resorbierbaren Gefäßstütze sollte ein zentrales Thema für die Zukunft sein, wobei der heutige Goldstandard zur invasiven kardiovaskulären Behandlung vorerst weiterhin der DES der zweiten Generation bleibt (178).

6 Zusammenfassung

Die häufige Überschneidung von Diabetes und Koronarerkrankungen unterstreicht den dringenden Bedarf an nuancierten, patientenspezifischen Ansätzen für Stent- und Scaffoldtechnologien. Das Verständnis, wie die strukturellen und funktionellen Eigenschaften verschiedener Typen von Gefäßstützen mit den pathologischen Bedingungen des Diabetes übereinstimmen oder in Konflikt geraten, kann zu verbesserten klinischen Ergebnissen für den Patienten führen. Dies ebnet den Weg für Innovationen bei der Entwicklung und Anwendung von neuen Stents/ Scaffolds, die auch auf die diabetische Bevölkerung zugeschnitten sind.

Somit erhofft man sich von dem in dieser Studie verwendeten BVS von Abbott eine Stabilisierung der Plaque sowie eine bessere Durchblutung der behandelten Koronararterie nach Absorb BVS-Implantation. Erstrebenswert und vielversprechend erschien aber vor allem der Fakt, dass sich nach etwa zwei bis drei Jahren der Scaffold resorbiert haben sollte und somit ein in seiner physiologischen Form bestehendes Gefäß wiederhergestellt sei. Davon versprach man sich eine reduzierte späte kardiale Eventrate, die im Zuge einer DES oder BMS-Implantation auftreten, da die Implantate durch das zurückbleibende Metallgerüst im Gefäß einen chronischen Reiz auslösen. Das Vermeiden solcher chronischer Reize führte zur Entwicklung der in dieser Studie untersuchten Absorb BVS. Diese sind von besonderem Interesse für das gefährdete Patientenkontinuum der Diabetiker und wurde an Ihnen untersucht. (74, 96, 105, 137)

Trotz der Tatsache, dass der BVS von Abbott seit 2017 weitestgehend vom Markt genommen wurde, liefert diese Arbeit wertvolle Erkenntnisse in Bezug auf die Behandlung von Diabetespatienten mittels BVS (195, 196). In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 657 Patienten untersucht, wobei etwa ein Fünftel von ihnen (21 %) Diabetiker waren. Auffallend war, dass die Patientengruppe mit Diabetes im Durchschnitt älter war und eine erhöhte Prävalenz von begleitenden Erkrankungen, einschließlich Bluthochdruck, Hyperlipidämie und vorausgegangenen Schlaganfällen oder TIA aufwies. Zudem war ihre glomeruläre Filtrationsrate im Durchschnitt niedriger. Im Hinblick auf die Läsionscharakteristika war die Mehrheit der Läsionen in der RIVA lokalisiert. Im Verlauf der Studiendurchführung ergab sich aufgrund der Komplexität der Materialbeschaffenheit und Architektur des Absorb BVS die Empfehlung zu Verwendung einer angepassten Implantationstechnik mit Vordilatation, korrektem Sizing und Nachdilatation. Diese wird im Folgenden als optimierte Implantationstechnik bezeichnet.

Trotz einer geringfügig unterdurchschnittlichen Stenose in der Diabetikergruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe war die nach BVS-Implantation zurückbleibende Reststenose bei den Diabetikern höher. Dies spiegelte sich in einer reduzierten Lumenzunahme dieser Gruppe wider. Das durchgeführte Propensity-Score-Matching beleuchtete spezifisch die Outcomes DoCE, ScR und ScT. Es wies eine unabhängige Korrelation von Diabetes zu einem signifikant erhöhten Auftreten von ScR nach. Somit ist davon auszugehen, dass durch die inflammatorisch bedingte verstärkte Neointimabildung bei Diabetespatienten zu diesem erhöhten Auftreten von ScR führte (168).

Bei korrekter Anwendung der Implantationstechnik zeigten die Daten jedoch, dass die Inzidenzen von ScR, DoCE, TV-MI, TLR und TVR bei den Diabetikern signifikant sanken. Diese Erkenntnisse liefern wertvolle Informationen für die klinische Praxis und legen nahe, dass Diabetiker, trotz ihres tendenziell komplexeren klinischen Profils, durch eine optimierte Implantationstechnik positive Behandlungsergebnisse mittels BVS erzielen können. Es unterstreicht die Bedeutung einer sorgfältigen Patientenauswahl und gewissenhaften Umsetzung der empfohlenen Implantationstechnik, um die bestmöglichen Ergebnisse für diese spezifische Patientenpopulation zu gewährleisten (105, 139, 140). Trotz einiger Limitationen leistet die Studie einen wertvollen Beitrag zum aktuellen Forschungsstand. Sie liefert konkrete Daten über das Verhalten und die Reaktion von Läsionen bei Diabetikern sowie Nichtdiabetikern nach BRS-Implantation. Diese Informationen können als Grundlage für zukünftige Untersuchungen und für die Weiterentwicklung von Behandlungsrichtlinien sowie für die weitere Entwicklung von künftigen Generationen von BRS dienen.

Auch wenn diese Erfahrungen die anfängliche Begeisterung über die bioresorbierbaren Scaffolds trüben, so bleibt die Idee, durch das Fehlen eines permanenten Metallgerüsts in den Koronarien das anhaltende Risiko für sehr späte Ereignisse bei Diabetikern zu vermindern, weiterhin vielversprechend.

7 Literaturverzeichnis

1. WorldHealthOrganization. The top 10 causes of death: World Health Organization; 2020 [cited 2022 06.02]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. Schroeter MR. Primär- und Sekundärprävention der KHK – bekannte und neue Aspekte. *Aktuelle Kardiologie*. 2016;5(05):333-8.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227-337.
4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
5. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(3):e4-e17.
6. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, AJ IJ, et al. Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2319-28.
7. 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. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(6):e002328.
8. Kwon JS, Kim YS, Cho AS, Cho HH, Kim JS, Hong MH, et al. The novel role of mast cells in the microenvironment of acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50(5):814-25.
9. Kalra A, Rehman H, Khera S, Thyagarajan B, Bhatt DL, Kleiman NS, et al. New-Generation Coronary Stents: Current Data and Future Directions. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(3):14.
10. Akin I, Bufe A, Schneider S, Reinecke H, Eckardt L, Richardt G, et al. Clinical outcomes in diabetic and non-diabetic patients with drug-eluting stents: results from the first phase of the prospective multicenter German DES.DE registry. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(6):393-400.
11. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, 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). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46(4):517-92.

12. Biscaglia S, Ugo F, Ielasi A, Secco GG, Durante A, D'Ascenzo F, et al. Bioresorbable Scaffold vs. Second Generation Drug Eluting Stent in Long Coronary Lesions requiring Overlap: A Propensity-Matched Comparison (the UNDERDOGS study). *Int J Cardiol.* 2016;208:40-5.
13. Ullrich H, Olschewski M, Münzel T, Gori T. Coronary In-Stent Restenosis: Predictors and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(38):637-44.
14. Herold G. *Innere Medizin 2021: De Gruyter; 2021* 2021/01/18/.
15. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. 2 Auflage – AWMF-Registernummer: 057-013. 2018;13(S 03):1-58.
16. Marahrens L, Röck D, Ziemssen T, Kern R, Ziemssen F, Fritsche A. Umsetzung der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 in diabetologischen Schwerpunktpraxen. Hohe Übereinstimmung im therapeutischen Alltag. 2017;15(06):257-70.
17. Bahrmann A, Bahrmann P, Baumann J, Bauer J, Brückel E, Dreyer M, et al. S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. 2 Auflage 2018 – AWMF-Register-Nr 057-017. 2018;13(05):423-89.
18. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein HH, et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Die Diabetologie.* 2022;18(5):623-56.
19. Bundesärztekammer KB, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes Leitlinien.de Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; 2021 [Available from: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/langfassung/diabetes-2aufl-vers1.pdf>].
20. Schäfer-Graf UM, Gembruch U, Kainer F, Groten T, Hummel S, Hösli I, et al. Gestational Diabetes Mellitus (GDM) – Diagnosis, Treatment and Follow-Up. Guideline of the DDG and DGGG (S3 Level, AWMF Registry Number 057/008, February 2018). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78(12):1219-31.
21. Wienbergen H, Jacobs M, Schwaab B, Albus C, Landmesser U, Hambrecht R. Curriculum „Kardiovaskuläre Präventions-Assistenz“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Der Kardiologe.* 2022;16(1):34-7.
22. van den Born JC, Hammes H-P, Greffrath W, van Goor H, Hillebrands J-L, Complications obotDGIRTGDM. Gasotransmitters in Vascular Complications of Diabetes. *Diabetes.* 2016;65(2):331-45.
23. Beulens J, Rutters F, Rydén L, Schnell O, Mellbin L, Hart HE, et al. Risk and management of pre-diabetes. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2_suppl):47-54.
24. Espinola-Klein C, Gori T, Blankenberg S, Munzel T. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2011;16(5):1663-74.
25. Sirhan W, Piran R. Current Approaches in Diabetes Treatment and Other Strategies to Reach Normoglycemia. *Curr Top Med Chem.* 2020;20(32):2922-44.
26. Washburn RL, Mueller K, Kaur G, Moreno T, Moustaid-Moussa N, Ramalingam L, et al. C-Peptide as a Therapy for Type 1 Diabetes Mellitus. *Biomedicines.* 2021;9(3).

27. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317-25.
28. Truelsen T, Mähönen M, Tolonen H, Asplund K, Bonita R, Vanuzzo D. Trends in stroke and coronary heart disease in the WHO MONICA Project. *Stroke*. 2003;34(6):1346-52.
29. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(2):105-14.
30. Liang Y, Wang M, Wang C, Liu Y, Naruse K, Takahashi K. The Mechanisms of the Development of Atherosclerosis in Prediabetes. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8).
31. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama*. 2002;287(19):2570-81.
32. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524-33.
33. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(8, Supplement):C7-C12.
34. Naylor M, Brown KJ, Vasan RS. The Molecular Basis of Predicting Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Circ Res*. 2021;128(2):287-303.
35. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol*. 2019;234(10):16812-23.
36. Boudoulas KD, Triposkiadis F, Geleris P, Boudoulas H. Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2016;58(6):676-92.
37. Schaftenaar F, Frodermann V, Kuiper J, Lutgens E. Atherosclerosis: the interplay between lipids and immune cells. *Current Opinion in Lipidology*. 2016;27(3).
38. Gori T. Endothelial Function: A Short Guide for the Interventional Cardiologist. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12).
39. Mushenkova NV, Summerhill VI, Zhang D, Romanenko EB, Grechko AV, Orekhov AN. Current Advances in the Diagnostic Imaging of Atherosclerosis: Insights into the Pathophysiology of Vulnerable Plaque. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8).
40. Narula J, Willerson JT. Prologue: Detection of Vulnerable Plaque. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(8, Supplement):C1.
41. Araki M, Park SJ, Dauerman HL, Uemura S, Kim JS, Di Mario C, et al. Optical coherence tomography in coronary atherosclerosis assessment and intervention. *Nat Rev Cardiol*. 2022.
42. Abouelnour A, Gori T. Intravascular imaging in coronary stent restenosis: Prevention, characterization, and management. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9.

43. Edwin. Gross pathology of atherosclerosis, aorta. <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=8256582006> [cited 2023 04.06]. Available from: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=825658>.
44. Mitarbeiter GHu. Herold Innere Medizin 2022.
45. Di Angelantonio E, Thompson A, Wensley F, Danesh J. Coronary heart disease. *IARC Sci Publ.* 2011(163):363-86.
46. Wen J, Shuai W, Ding T, Feng Y, Zhang J, Wang S. Reproductive risk factors for angiographic obstructive coronary artery disease among postmenopausal women. *Menopause.* 2020;27(12):1403-10.
47. Gohlke H. [The coronary heart disease factors obesity, faulty nutrition, smoking, inactivity. Give your patient the deciding motivation]. *MMW Fortschr Med.* 2002;144(22):41-4.
48. Renaud S, de Lorgeril M. Nutrition, atherosclerosis and coronary heart disease. *Reprod Nutr Dev.* 1994;34(6):599-607.
49. Donati MB, Iacoviello L. Coronary heart disease, genetics, nutrition and physical activity. *World Rev Nutr Diet.* 2005;94:96-106.
50. Jimenez-Torres J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, Gutierrez-Mariscal FM, Leon-Acuña A, Gómez-Luna P, et al. Mediterranean Diet Reduces Atherosclerosis Progression in Coronary Heart Disease: An Analysis of the CORDIOPREV Randomized Controlled Trial. *Stroke.* 2021;52(11):3440-9.
51. Andreas Zeiher RH. CardioCard ASCVD Risiko Assessment dgk.org: DGK; 2021 [cited 2022 03.04.2022]. Available from: https://ll.dgk.org/gl_toc/index.php?GL_id=3§ion=cardiocards.
52. Lapp H. Das Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken. 5 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019 2019.
53. Van Camp G. Cardiovascular disease prevention. *Acta Clinica Belgica.* 2014;69(6):407-11.
54. Gillum RF. Diagnostic technology in cardiovascular disease: review of noninvasive methods for population studies. *Bull World Health Organ.* 1988;66(2):249-58.
55. Möllmann H, Leistner DM, Schulze PC, Sechtem U, Bauersachs J. Kommentar zu den Leitlinien (2019) der ESC zum chronischen Koronarsyndrom. *Der Kardiologe.* 2020;14(6):482-91.
56. Humenberger M. LI. Therapie der ischämischen Herzkrankheit im Alter: Optimierte medikamentöse Therapie oder Revaskularisierung? *Austrian Journal of Cardiology.* 2013;9-10:278-84.
57. Montrieff T, Koyfman A, Long B. Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med.* 2018;36(12):2289-97.
58. Barthélémy O, Jobs A, Meliga E, Mueller C, Rutten FH, Siontis GCM, et al. Questions and answers on workup diagnosis and risk stratification: a companion document of the 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary

syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1379-86.

59. IQTIG. Prospektive Rechenregeln 2019 für QS PCI ergänzt 2019 [cited 2023 27.02.]. Available from: <https://iqtig.org/aktuell/news/prospektive-rechenregeln-2019-fuer-qs-pci-ergaenzt/>.

60. Nef HM, Achenbach S, Birkemeyer R, Bufe A, Dörr O, Elsässer A, et al. Manual der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK). *Der Kardiologe.* 2021;15(4):370-403.

61. Nef HM, Achenbach S, Birkemeyer R, Bufe A, Dörr O, Elsässer A, et al. Manual der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK). *Der Kardiologe.* 2021;15(6):542-84.

62. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165.

63. Borhani S, Hassanajili S, Ahmadi Tafti SH, Rabbani S. Cardiovascular stents: overview, evolution, and next generation. *Prog Biomater.* 2018;7(3):175-205.

64. Iqbal J, Gunn J, Serruys PW. Coronary stents: historical development, current status and future directions. *Br Med Bull.* 2013;106:193-211.

65. Forssmann-Falck R. Werner Forssmann: a pioneer of cardiology. *Am J Cardiol.* 1997;79(5):651-60.

66. Barton M, Grüntzig J, Husmann M, Rösch J. Balloon Angioplasty - The Legacy of Andreas Grüntzig, M.D. (1939-1985). *Front Cardiovasc Med.* 2014;1:15.

67. Schmidt T, Abbott JD. Coronary Stents: History, Design, and Construction. *J Clin Med.* 2018;7(6).

68. Sternbach G. Sven Ivar Seldinger: catheter introduction on a flexible leader. *J Emerg Med.* 1990;8(5):635-7.

69. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. A new technique. *Acta Radiol Suppl (Stockholm).* 2008;434:47-52.

70. 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.

71. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(8):489-95.

72. Van Belle E, Abolmaali K, Bauters C, McFadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Restenosis, late vessel occlusion and left ventricular function six months after balloon angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(2):476-85.

73. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular Stents to Prevent Occlusion and Re-Stenosis after Transluminal Angioplasty. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(12):701-6.
74. Gogas BD, McDaniel M, Samady H, King SB, 3rd. Novel drug-eluting stents for coronary revascularization. *Trends Cardiovasc Med*. 2014;24(7):305-13.
75. Polimeni A, Sorrentino S, Spaccarotella C, Mongiardo A, Sabatino J, De Rosa S, et al. Stent Thrombosis After Percutaneous Coronary Intervention: From Bare-Metal to the Last Generation of Drug-Eluting Stents. *Interv Cardiol Clin*. 2022;11(4):465-73.
76. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygård O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1242-52.
77. Colombo A, Giannini F, Briguori C. Should We Still Have Bare-Metal Stents Available in Our Catheterization Laboratory? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(5):607-19.
78. James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Carlsson J, Scherstén F, Nilsson T, et al. Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1933-45.
79. Ng AK, Ng PY, Siu CW, Jim MH. Comparison Between Bare-Metal Stents, First-Generation Drug-Eluting Stents, and Bioresorbable Vascular Scaffolds. *J Invasive Cardiol*. 2021;33(6):E467-e73.
80. Serruys PW, Ong AT, Piek JJ, Neumann FJ, van der Giessen WJ, Wiemer M, et al. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *EuroIntervention*. 2005;1(1):58-65.
81. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9824):1393-402.
82. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Bacchi-Reggiani L, Smits PC, et al. Long-Term Safety of Drug-Eluting and Bare-Metal Stents: Evidence From a Comprehensive Network Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(23):2496-507.
83. Chagal KH, Mir T, Khan S, Nazir S, Elzanatey A, Meenakshisundaram C, et al. Drug-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Large Coronary Artery Revascularization: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Revasc Med*. 2021;23:42-9.
84. Khan W, Farah S, Domb AJ. Drug eluting stents: developments and current status. *J Control Release*. 2012;161(2):703-12.
85. Puranik AS, Dawson ER, Peppas NA. Recent advances in drug eluting stents. *Int J Pharm*. 2013;441(1-2):665-79.
86. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Genereux P, Branzi A, et al. Stent thrombosis with drug-eluting stents: is the paradigm shifting? *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(21):1915-21.
87. Piccolo R, Bona KH, Efthimiou O, Varenne O, Baldo A, Urban P, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for percutaneous coronary intervention: a systematic

- review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2019;393(10190):2503-10.
88. El-Hayek G, Bangalore S, Casso Dominguez A, Devireddy C, Jaber W, Kumar G, et al. Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Biodegradable Polymer Drug-Eluting Stent to Second-Generation Durable Polymer Drug-Eluting Stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(5):462-73.
89. Tada T, Byrne RA, Simunovic I, King LA, Cassese S, Joner M, et al. Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(12):1267-74.
90. Nakazawa G, Finn AV, Joner M, Ladich E, Kutys R, Mont EK, et al. Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study. *Circulation*. 2008;118(11):1138-45.
91. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):193-202.
92. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*. 2007;115(11):1440-55; discussion 55.
93. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1314-22.
94. Borovac JA, D'Amario D, Vergallo R, Porto I, Bisignani A, Galli M, et al. Neoatherosclerosis after drug-eluting stent implantation: a novel clinical and therapeutic challenge. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5(2):105-16.
95. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9591):937-48.
96. Onuma Y, Muramatsu T, Kharlamov A, Serruys PW. Freeing the vessel from metallic cage: what can we achieve with bioresorbable vascular scaffolds? *Cardiovasc Interv Ther*. 2012;27(3):141-54.
97. Zhang Y, Bourantas CV, Farooq V, Muramatsu T, Diletti R, Onuma Y, et al. Bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease. *Med Devices (Auckl)*. 2013;6:37-48.
98. Ormiston JA, Webster MW, Armstrong G. First-in-human implantation of a fully bioabsorbable drug-eluting stent: the BVS poly-L-lactic acid everolimus-eluting coronary stent. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69(1):128-31.
99. 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*. 2017;13(11):1319-26.

100. Piccolo R, Franzone A, Windecker S. From bare metal to barely anything: an update on coronary stenting. *Heart*. 2018;104(6):533-40.
101. 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.
102. 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 Cardiovasc Interv*. 2017;10(23):2363-71.
103. Onuma Y, Sotomi Y, Shiomi H, Ozaki Y, Namiki A, Yasuda S, et al. Two-year clinical, angiographic, and serial optical coherence tomographic follow-up after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold and an everolimus-eluting metallic stent: insights from the randomised ABSORB Japan trial. *EuroIntervention*. 2016;12(9):1090-101.
104. Di Mario C, Griffiths H, Goktekin O, Peeters N, Verbist J, Bosiers M, et al. Drug-eluting bioabsorbable magnesium stent. *J Interv Cardiol*. 2004;17(6):391-5.
105. Tamburino C, Latib A, van Geuns RJ, Sabate M, Mehilli J, Gori T, et al. Contemporary practice and technical aspects in coronary intervention with bioresorbable scaffolds: a European perspective. *EuroIntervention*. 2015;11(1):45-52.
106. Yokoyama S, Takano M, Yamamoto M, Inami S, Sakai S, Okamatsu K, et al. Extended follow-up by serial angioscopic observation for bare-metal stents in native coronary arteries: from healing response to atherosclerotic transformation of neointima. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(3):205-12.
107. Wu PN, Chen JH, Yang CP, Hsu JC. Advantages of DES over BMS in Preventing the Risk of Myocardial Infarction, Ischemic Stroke, and Mortality in Various Populations. *J Clin Med*. 2022;12(1).
108. Hoffmann R, Mintz GS, Dussallant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1996;94(6):1247-54.
109. Varghese TG, Thomas SC, Revankar VR. Emergency stenting of unprotected left main coronary artery occlusion using bare metal stent with good long-term results – A case report. *Journal of Indian College of Cardiology*. 2015;5(4):345-8.
110. Kang SH, Park KW, Kang DY, Lim WH, Park KT, Han JK, et al. Biodegradable-polymer drug-eluting stents vs. bare metal stents vs. durable-polymer drug-eluting stents: a systematic review and Bayesian approach network meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(17):1147-58.
111. Yang SS, Tang L, Ge GH, Ma JW, Qiao ZY, Hou YM, et al. Meta-analysis of the long term effects of different interventions on chronic total coronary occlusions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(12):1583-9.
112. Hillegass WB. End of the bare metal stent era? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;88(1):49-50.

113. Lee VW, Cheng FW, Choi AY, Fong ST, Yu CM, Yan BP. Clinical, humanistic, and economic outcomes between drug-eluting stent (DES) and bare metal stent (BMS): 18-month follow-up study. *J Med Econ.* 2017;20(3):239-45.
114. Torii S, Jinnouchi H, Sakamoto A, Kutyna M, Cornelissen A, Kuntz S, et al. Drug-eluting coronary stents: insights from preclinical and pathology studies. *Nature Reviews Cardiology.* 2020;17(1):37-51.
115. Morice MC, 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. *N Engl J Med.* 2002;346(23):1773-80.
116. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349(14):1315-23.
117. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, Piek JJ, Seth A, Schofer JJ, et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention.* 2006;2(3):286-94.
118. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial. *Circulation.* 2009;119(5):680-6.
119. Nikolsky E, Lansky AJ, Sudhir K, Doostzadeh J, Cutlip DE, Piana RN, et al. SPIRIT IV trial design: a large-scale randomized comparison of everolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *American heart journal.* 2009;158 4:520-6.e2.
120. Katz G, Harchandani B, Shah B. Drug-eluting stents: the past, present, and future. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17(3):485.
121. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbaek H, Schaliij M, Thuesen L, et al. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2012;172(8):611-21; discussion 21-2.
122. Jia B, Zhang X, Ma N, Mo D, Gao F, Sun X, et al. Comparison of Drug-Eluting Stent With Bare-Metal Stent in Patients With Symptomatic High-grade Intracranial Atherosclerotic Stenosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022;79(2):176-84.
123. Weiss AJ, Lorente-Ros M, Correa A, Barman N, Tamis-Holland JE. Recent Advances in Stent Technology: Do They Reduce Cardiovascular Events? *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(9):731-44.
124. Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation.* 2011;123(7):779-97.
125. Garcia-Garcia H, Gonzalo N, Pawar R, Kukreja N, Dudek D, Thuesen L, et al. Assessment of the absorption process following bioabsorbable everolimus-eluting stent implantation: Temporal changes in strain values and tissue composition using intravascular ultrasound radiofrequency data analysis A substudy of the ABSORB clinical trial. *EuroIntervention.* 2009;4(4):443-8.

126. Tanimoto S, Serruys PW, Thuesen L, Dudek D, de Bruyne B, Chevalier B, et al. Comparison of in vivo acute stent recoil between the bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent and the everolimus-eluting cobalt chromium coronary stent: insights from the ABSORB and SPIRIT trials. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;70(4):515-23.
127. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet.* 2008;371(9616):899-907.
128. Ormiston JA, De Vroey F, Serruys PW, Webster MW. Bioresorbable polymeric vascular scaffolds: a cautionary tale. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4(5):535-8.
129. Christ G. Stents und Scaffolds // Stents and Scaffolds. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology.* 2020;27:229-36.
130. Puricel S, Arroyo D, Corpataux N, Baeriswyl G, Lehmann S, Kallinikou Z, et al. Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(8):791-801.
131. Ormiston JA, Serruys PW. Bioabsorbable coronary stents. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2(3):255-60.
132. Kraak RP, Hassell ME, Grundeken MJ, Koch KT, Henriques JP, Piek JJ, et al. Initial experience and clinical evaluation of the Absorb bioresorbable vascular scaffold (BVS) in real-world practice: the AMC Single Centre Real World PCI Registry. *EuroIntervention.* 2015;10(10):1160-8.
133. Wykrzykowska JJ, Onuma Y, Serruys PW. Vascular restoration therapy: the fourth revolution in interventional cardiology and the ultimate "rosy" prophecy. *EuroIntervention.* 2009;5 Suppl F:F7-8.
134. Sotomi Y, Suwannasom P, Tenekecioglu E, Collet C, Nakatani S, Okamura T, et al. Imaging assessment of bioresorbable vascular scaffolds. *Cardiovascular Intervention and Therapeutics.* 2018;33(1):11-22.
135. Latib A, Costopoulos C, Naganuma T, Colombo A. Which patients could benefit the most from bioresorbable vascular scaffold implant: from clinical trials to clinical practice. *Minerva Cardioangiol.* 2013;61(3):255-62.
136. Gogas B, Farooq V, Onuma Y, Serruys P. The ABSORB Bioresorbable Vascular Scaffold: An Evolution or Revolution in Interventional Cardiology? *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellēnikē kardiologikē epitheōrēsē.* 2012;53:301-9.
137. Magliulo F, Piccolo R, Franzone A, Esposito G, Danzi GB. From biodegradable polymers to bioresorbable vascular scaffolds: available evidence in the era of new-generation drug-eluting stents. *Minerva Cardioangiol.* 2018;66(3):246-61.
138. Polimeni A, Anadol R, Münzel T, Geyer M, De Rosa S, Indolfi C, et al. Bioresorbable vascular scaffolds for percutaneous treatment of chronic total coronary occlusions: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):59.
139. 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.
140. Geraci S, Kawamoto H, Caramanno G, Ruparella N, Capodanno D, Brugaletta S, et al. Bioresorbable Everolimus-Eluting Vascular Scaffold for Long Coronary Lesions: A Subanalysis of the International, Multicenter GHOST-EU Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(6):560-8.
141. 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.
142. Puricel S, Cucul F, Weissner M, Schmermund A, Jamshidi P, Nyffenegger T, et al. Reply: Bioresorbable Scaffold Thrombosis: Why BRS Size Matters. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(5):572-3.
143. Iqbal J, Onuma Y, Ormiston JA, Abizaid A, Waksman R, Serruys PW. Bioresorbable scaffolds: rationale, current status, challenges, and future. *European heart journal*. 2014;35 12:765-76.
144. 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.
145. Anadol R, Lorenz L, Weissner M, Ullrich H, Polimeni A, Münzel T, et al. Characteristics and outcome of patients with complex coronary lesions treated with bioresorbable scaffolds: three-year follow-up in a cohort of consecutive patients. *EuroIntervention*. 2018;14(9):e1011-e9.
146. Polimeni A, Gori T. Bioresorbable vascular scaffold: a step back thinking of the future. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2018;14(2):117-9.
147. Haude M, Ince H, Abizaid A, Toelg R, Lemos PA, von Birgelen C, et al. Sustained safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de novo coronary lesions: 12-month clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial. *Eur Heart J*. 2016;37(35):2701-9.
148. Bennett J, De Hemptinne Q, McCutcheon K. Magmaris resorbable magnesium scaffold for the treatment of coronary heart disease: overview of its safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices*. 2019;16(9):757-69.
149. Cerrato E, Barbero U, Gil Romero JA, Quadri G, Mejia-Renteria H, Tomassini F, et al. Magmaris™ resorbable magnesium scaffold: state-of-art review. *Future Cardiol*. 2019;15(4):267-79.
150. Bennett J, Ielasi A, Torzewski J, de Hemptinne Q, Cerrato E, Lanocha M, et al. The Resorbable Magnesium Scaffold Magmaris in Acute Coronary Syndrome: An Appraisal of Evidence and User Group Guidance. *Cardiovasc Revasc Med*. 2022;39:106-13.
151. Pache Jü, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dotzer F, Hausleiter J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(8):1283-8.

152. Barkholt T, Webber B, Holm NR, Ormiston JA. Mechanical properties of the drug-eluting bioresorbable magnesium scaffold compared with polymeric scaffolds and a permanent metallic drug-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(7):E674-e82.
153. Bossard M, Madanchi M, Avdijaj D, Attinger-Toller A, Cioffi GM, Seiler T, et al. Long-Term Outcomes After Implantation of Magnesium-Based Bioresorbable Scaffolds-Insights From an All-Comer Registry. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:856930.
154. Campos CM, Muramatsu T, Iqbal J, Zhang YJ, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, et al. Bioresorbable drug-eluting magnesium-alloy scaffold for treatment of coronary artery disease. *Int J Mol Sci.* 2013;14(12):24492-500.
155. de Hemptinne Q, Xaplanteris P, Guédès A, Demeure F, Vandeloos B, Dugauquier C, et al. Magmaris Resorbable Magnesium Scaffold Versus Conventional Drug-Eluting Stent in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: 1-Year Results of a Propensity-Score-Matching Comparison. *Cardiovasc Revasc Med.* 2022;43:28-35.
156. Ozaki Y, Garcia-Garcia HM, Shlofmitz E, Hideo-Kajita A, Waksman R. Second-Generation Drug-Eluting Resorbable Magnesium Scaffold: Review of the Clinical Evidence. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020;21(1):127-36.
157. Seguchi M, Aytakin A, Lenz T, Nicol P, Alvarez-Covarrubias HA, Xhepa E, et al. Challenges of the newer generation of resorbable magnesium scaffolds: Lessons from failure mechanisms of the past generation. *J Cardiol.* 2023;81(2):179-88.
158. Jakubiak GK, Pawlas N, Ciešlar G, Stanek A. Pathogenesis and Clinical Significance of In-Stent Restenosis in Patients with Diabetes. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 2021/11//; 18(22):[11970 p.]. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/34831726>; <https://doi.org/10.3390/ijerph182211970>; <https://europepmc.org/articles/PMC8617716> <https://europepmc.org/articles/PMC8617716?pdf=render>.
159. Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and Coronary Revascularization. *JAMA.* 2005;293(12):1501-8.
160. Rozenman Y, Sapoznikov D, Mosseri M, Gilon D, Lotan C, Nassar H, et al. Long-term angiographic follow-up of coronary balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus: a clue to the explanation of the results of the BARI study. *Balloon Angioplasty Revascularization Investigation. Journal of the American College of Cardiology.* 1997;30 6:1420-5.
161. Belle Ev, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T, et al. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation.* 1997;96 5:1454-60.
162. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, Alvandi B, Westin GG, Singh GD, et al. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med.* 2014;19(4):307-14.
163. Masiero G, Mojoli M, Ueshima D, Tarantini G. Current concepts on coronary revascularization using BRS in patients with diabetes and small vessels disease. *J Thorac Dis.* 2017;9(Suppl 9):S940-s9.

164. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep.* 2013;13(3):435-44.
165. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol.* 2019;14(1):50-9.
166. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in Immunology.* 2004;25(1):4-7.
167. Muramatsu T, Onuma Y, van Geuns R-J, Chevalier B, Patel TM, Seth A, et al. 1-Year Clinical Outcomes of Diabetic Patients Treated With Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffolds: A Pooled Analysis of the ABSORB and the SPIRIT Trials. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2014;7(5):482-93.
168. Capranzano P, Capodanno D, Brugaletta S, Latib A, Mehilli J, Nef H, et al. Clinical outcomes of patients with diabetes mellitus treated with Absorb bioresorbable vascular scaffolds: a subanalysis of the European Multicentre GHOST-EU Registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2018;91(3):444-53.
169. Kereiakes DJ, Ellis SG, Kimura T, Abizaid A, Zhao W, Veldhof S, et al. Efficacy and Safety of the Absorb Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold for Treatment of Patients With Diabetes Mellitus: Results of the Absorb Diabetic Substudy. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2017;10(1):42-9.
170. Wiebe J, Gilbert F, Dörr O, Liebetrau C, Wilkens E, Bauer T, et al. Implantation of everolimus-eluting bioresorbable scaffolds in a diabetic all-comers population. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86(6):975-81.
171. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(3):528-35.
172. Collet C, Grundeken MJ, Asano T, Onuma Y, Wijns W, Serruys PW. State of the art: coronary angiography. *EuroIntervention.* 2017;13(6):634-43.
173. Garcia-Garcia HM, Serruys PW, Campos CM, Muramatsu T, Nakatani S, Zhang YJ, et al. Assessing bioresorbable coronary devices: methods and parameters. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(11):1130-48.
174. Gori T, Schulz E, Hink U, Kress M, Weiers N, Weissner M, et al. Clinical, Angiographic, Functional, and Imaging Outcomes 12 Months After Implantation of Drug-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffolds in Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(6):770-7.
175. 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.
176. Anadol R, Mühlenhaus A, Trieb AK, 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(3).
177. Seidel-Jacobs E. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2023 Die Bestandsaufnahme. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe; 2023.

178. Kerkmeijer LSM, Renkens MPL, Tijssen RYG, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, et al. Long-term clinical outcomes of everolimus-eluting bioresorbable scaffolds versus everolimus-eluting stents: final five-year results of the AIDA randomised clinical trial. *EuroIntervention*. 2022;17(16):1340-7.
179. 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.
180. Tijssen RYG, van der Schaaf RJ, Kraak RP, Vink MA, Hofma SH, Arkenbout EK, et al. Clinical outcomes at 2 years of the Absorb bioresorbable vascular scaffold versus the Xience drug-eluting metallic stent in patients presenting with acute coronary syndrome versus stable coronary disease-AIDA trial substudy. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;95(1):89-96.
181. Sotomi Y, Miyazaki Y, Collet C, Asano T, Suwannasom P, Tijssen J, et al. Does acute coronary syndrome impact on the incidence of thrombosis after the implantation of an Absorb bioresorbable vascular scaffold? *EuroIntervention*. 2017;12(16):2025-7.
182. 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 Cardiovasc Interv*. 2017;10(18):1819-27.
183. Wilson S, Mone P, Kansakar U, Jankauskas SS, Donkor K, Adebayo A, et al. Diabetes and restenosis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):23.
184. Markovic S, Kugler C, Rottbauer W, Wöhrle J. Long-term clinical results of bioresorbable absorb scaffolds using the PSP-technique in patients with and without diabetes. *J Interv Cardiol*. 2017;30(4):325-30.
185. Zakharov AS, Michurova MS, Terekhin SA, Kalashnikov VY, Smirnova OM, Shestakova MV, et al. [Intravascular ultrasound with virtual histology in assessment of atherosclerotic plaque composition in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus]. *Ter Arkh*. 2019;91(12):41-6.
186. Anadol R, Gori T. The mechanisms of late scaffold thrombosis. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;67(3-4):343-6.
187. 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 Cardiol*. 2019;4(12):1261-9.
188. Clare J, Ganly J, Bursill CA, Sumer H, Kingshott P, de Haan JB. The Mechanisms of Restenosis and Relevance to Next Generation Stent Design. *Biomolecules*. 2022;12(3).
189. Landolff Q, Lefèvre T, Fajadet J, Sainsous J, Lhermusier T, Elhadad S, et al. Five-year clinical outcomes using the bioresorbable vascular scaffold: Insights from the FRANCE ABSORB registry. *Arch Cardiovasc Dis*. 2022;115(10):505-13.
190. Okada K, Honda Y, Kitahara H, Otagiri K, Tanaka S, Hollak MB, et al. Bioresorbable Scaffold for Treatment of Coronary Artery Lesions: Intravascular Ultrasound Results From the ABSORB Japan Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(7):648-61.

191. Chen HY, Hermiller J, Sinha AK, Sturek M, Zhu L, Kassab GS. Effects of stent sizing on endothelial and vessel wall stress: potential mechanisms for in-stent restenosis. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(5):1686-91.
192. Baquet M, Nef H, Gori T, Latib A, Capodanno D, Di Mario C, et al. Restenosis patterns after bioresorbable vascular scaffold implantation: Angiographic substudy of the GHOST-EU registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92(2):276-82.
193. 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. *J Clin Med*. 2019;8(1).
194. Stone GW, Kedhi E, Kereiakes DJ, Parise H, Fahy M, Serruys PW, et al. Differential clinical responses to everolimus-eluting and Paclitaxel-eluting coronary stents in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2011;124(8):893-900.
195. Overbeck P. ABSORB-III-Studie: Bioresorbierbarer Stent auf holprigem Weg. *CardioVasc*. 2017;17(2):16-8.
196. Sharifkazemi M, Zafar H, Sharif R, Wyns W, Sharif F. Do Bioresorbable Vascular Scaffold Stents Reduce Very Late Stent Thrombosis? A Systematic Review. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2022;4(1):64.
197. Włodarczak A, Rola P, Barycki M, Furtan Ł, Łanocha M, Włodarczak S, et al. Mid-term safety and efficacy of magnesium bioresorbable vascular scaffolds - magmaris in diabetic population. 2-Years outcome in acute coronary syndrome cohort. *Diab Vasc Dis Res*. 2023;20(4):14791641231188705.

