

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

**Klinische Ergebnisse 2 Jahre nach Hybrid-Stenting mit metallischen und
bioresorbierbaren Medikamenten-freisetzenden Gefäßstützen im KUM-ABSORB
Register**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

David Johannes Grundmann

aus Bremen

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Julinda Mehilli

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang von Scheidt
apl. Prof. Dr. Andreas May

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Moritz Baquet

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 28.01.2021

Meinen Großeltern und Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Gliederung

1. Einleitung	10
1.1 Einführung	10
1.2 Koronare Herzkrankheit	12
1.3 Entwicklung der perkutanen Koronarintervention	14
1.4 Stentmodelle und Techniken	16
1.4.1 In-Stent-Restenosen der Bare-Metal-Stents	16
1.4.2 Erste Generation der Drug-Eluting-Stents	17
1.4.3 Stent-Thrombose der ersten Drug-Eluting-Stents	19
1.4.4 Neue Generationen der Drug-Eluting-Stents	21
1.4.5 Biodegradable-Stents und ihre Entwicklung	23
1.4.5.1 Potentielle Vorteile eines bioresorbierbaren Stents	23
1.4.5.2 Igaki-Tamai-Stent	24
1.4.5.3 Magnesium-basierte bioresorbierbare Stents	26
1.4.5.4 Bioresorbable-Vascular-Scaffold	26
1.4.6 Hybrid-Stenting	31
2. Zielsetzung	34
3. Methodik	35
3.1 Studienpopulation	35
3.2 Studiendesign	35
3.3 Periinterventionelles Patienten-Management	35
3.3.1 Interventionelle Therapie	35
3.3.2 Medikamentöse Therapie	36
3.3.3 Prä- und postinterventionelle Untersuchungen	36
3.4 Klinische Beobachtung	36
3.5 Angiographische Analyse	37
3.6 Endpunkte	39
3.7 Definitionen	39
3.8 Statistische Analyse	47
4. Ergebnisse	48
4.1 Basalcharakteristika	48

4.2 Läsions- und Prozeduralcharakteristika.....	50
4.3 Klinisches Outcome	53
4.4 Multivariate Analyse	57
5. Diskussion.....	58
5.1 Limitationen der Studie	60
6. Zusammenfassung	61
7. Literaturverzeichnis	62
8. Danksagung.....	72

Abkürzungsverzeichnis:

ACC	American College of Cardiology
ACS	Acute Coronary Syndrome (Akutes Koronarsyndrom)
AHA	American Heart Association
AP	Angina Pectoris
ARC	Academic Research Consortium
BDS	Biodegradable Stent (biologisch abbaubarer Stent)
BVS	Biodegradable Vascular Scaffold
bzw.	Beziehungsweise
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CK-MB	Kreatinkinase (Myokard spezifisch)
DAPT	Dual Antiplatelet Therapy (Duale Plättchenhemmung)
DEB	Drug-Eluting-Balloon (Medikamenten-beschichteter-Ballon)
DES	Drug-Eluting-Stent (Medikamenten-beschichteter-Stent)
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EES	Everolimus-Eluting-Stent (Everolimus-freisetzender-Stent)
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FU	Follow-Up
HFP	Hexafluorpropylen
HR	Hazard Ratio
ISA	Incomplete Stent Apposition
ISR	In-Stent-Restenosis (In-Stent-Restenose)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Left Anterior Descending (Ramus interventricularis anterior)
LCA	Left Coronary Artery (Linke Koronararterie)
LCX	Left Circumflex Artery (Ramus circumflexum)
LDL	Low-Density-Lipoprotein
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MLD	Minimal Lumen Diameter
Nr.	Nummer
o.g.	oben genannt
PCI	Percutaneous Coronary Intervention (Perkutane Koronarintervention)

PTCA	Percutaneous Coronary Angioplasty (Perkutane Koronarangioplastie)
PVDF	Polyvinylidenfluorid
QCA	Quantitative Coronary Angiography (Quantitative Koronarangiographie)
RCA	Right Coronary Artery (Rechte Koronararterie)
RIVA	Ramus Interventricularis Anterior
RVD	Reference Vessel Diameter (Referenz-Gefäßdurchmesser)
SMC	Smooth Muscle Cells
sog.	so genannt
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TLF	Target Lesion Failure
TLR	Target Lesion Revascularization (Zielläsions-Revaskularisation)
vs.	Versus
Z.n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Häufigste Todesursachen im Jahr 2016 in Deutschland in Tausenden... 10
Abbildung 2: Entwicklung der Herzinfarkt-Sterblichkeit in Deutschland 1990-2016 . 11
Abbildung 3: Histologischer Plaquenachweis in der LAD eines Patienten 13
Abbildung 4: Andreas Grüntzig 15
Abbildung 5: Neointimale Hyperplasie, Stent-CSA und Late Lumen Loss 16
Abbildung 6: Ereignisfreies Überleben bei SES- und Standard-Stent-Implantation 18
Abbildung 7: Paclitaxel-Wirkung auf die kritische Proteinkonzentration 19
Abbildung 8: Cypher Stent nach 8 und 18 Monaten in der Angiographie..... 20
Abbildung 9: Stentthrombose-Rate des EES im Vergleich mit PES 22
Abbildung 10: Erfolgreiche BDS-PCI einer RCA-Stenose im Segment 2 23
Abbildung 11: Der expandierte bioresorbierbare Igaki-Tamai-Stent 25
Abbildung 12: Angiographische Darstellung eines 3,0 x 12 mm BVS-Absorb 27
Abbildung 13: BVS-Absorb der Kohorte B 3,0 x 18 mm Stent 28
Abbildung 14: Stentthromboserate des BVS im Vergleich mit Xience-Stent 30
Abbildung 15: Hybrid-Stenting in einer RCA 32
Abbildung 16: Indexbefund und Ergebnis eines Hybrid-Stenting einer RCA..... 33
Abbildung 17: QCA-Analyse einer hochgradigen RCA-Stenose 39
Abbildung 18: Studienablauf Schemazeichnung 50
Abbildung 19: Wirksamkeits-Endpunkte des 2-Jahres-Follow-Up 53
Abbildung 20: Definitive/wahrscheinliche Stentthrombose des 2-Jahres-Follow-Up.. 55
Abbildung 21: Gesamtmortalität des 2-Jahres-Follow-Up 56

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Übersicht der 1-Jahres-FU-Ergebnisse einiger BVS-Studien von 2015	28
Tabelle 2: Übersicht der Langzeit-FU-Ergebnisse einiger BVS-Studien nach 2015	29
Tabelle 3: Instabile Angina Pectoris Klassifikation nach Braunwald	45
Tabelle 4: Basalcharakteristika	49
Tabelle 5: Läsions- und Prozeduralcharakteristika	52
Tabelle 6: TLR bei Hybrid-BVS-DES-Patienten	54
Tabelle 7: Klinische Ergebnisse des 2-Jahres-Follow-Up	56
Tabelle 8: Multivariate Analyse der TLF- und TLR-Prädiktoren nach 2 Jahren	57

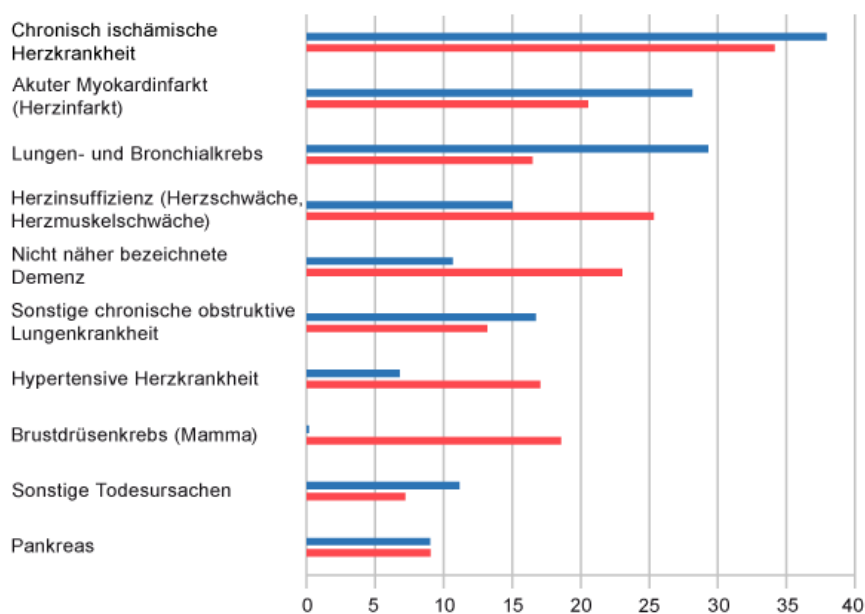
1. Einleitung

1.1 Einführung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) in Form der chronischen ischämischen Herzkrankheit, sowie der akute Myokardinfarkt sind die zwei häufigsten Todesursachen in Deutschland und machten im Jahr 2016 zusammen 13,3% aller Todesfälle der Erwachsenen in der Bundesrepublik aus.^{1,2} Damit ist sie laut aktuellen Untersuchungen des statistischen Bundesamts für 2 kardiale Erkrankungen der zehn häufigsten Todesursachen der Republik primär verantwortlich.

Häufigste Todesursachen 2016
in Tsd.

■ Männlich ■ Weiblich



© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019

Abbildung 1: Häufigste Todesursachen im Jahr 2016 in Deutschland in Tausenden

Quelle: Häufigste Todesursachen 2016 in Deutschland, Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019. In www.destatis.de (Thematische Recherche: Zahlen & Fakten - Gesellschaft & Staat - Gesundheit - Todesursachen - Dokumentart: Grafik). Abrufdatum: 27.01.2019

Zwischen 1990 und 2004 sind insgesamt mehr Menschen auf der Welt an einer koronaren Herzkrankheit gestorben, als an jeglicher anderer Ursache.³ In Deutschland betrug bei den 40-79 jährigen die Lebenszeitprävalenz der KHK zwischen 2008 und 2011 9,3%

(95% Konfidenzintervall (CI), 8,4-10,3%) und nimmt darüber hinaus mit steigendem Alter zu. Dies verdeutlicht die klinische Relevanz und die Auswirkungen dieser Volkskrankheit auf unsere Gesellschaft.⁴

Indessen ist zwischen 1990 und heute ein stark sinkender Verlauf der Mortalität auf Grund von KHK sowie auf Basis eines akuten Myokardinfarkts zu beobachten.

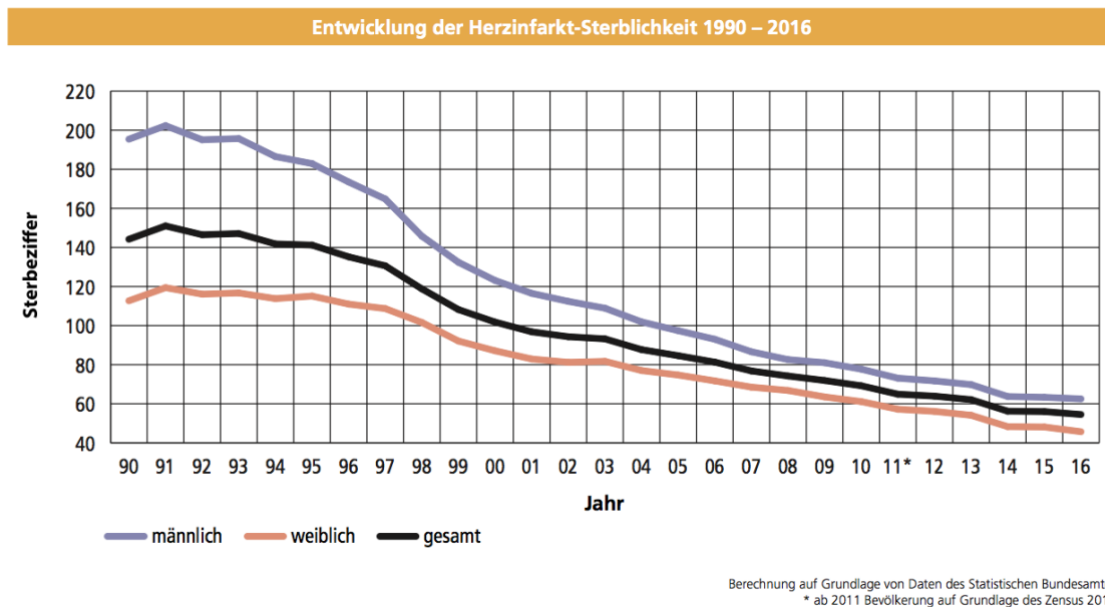


Abbildung 2: Entwicklung der Herzinfarkt-Sterblichkeit in Deutschland 1990-2016

Quelle: Deutscher Herzbericht 2018, Deutsche Herzstiftung e.V.

Ein deutlicher Rückgang der altersstandardisierten akuten Myokardinfarkt-Sterbeziffer bei Männern um 68,0%, bzw. bei Frauen um 59,5% ist zwischen 1990 und 2016 zu verzeichnen. Im Jahr 1990 sind 172.511 Menschen an einer koronaren Herzkrankheit gestorben, 2016 waren es im Vergleich nur noch 122.274.²

Neben immer erfolgreicherer Reduktion von Risikofaktoren und steigender Primärprävention ist dieser medizinische Erfolg sicher auch auf den vermehrten Einsatz der perkutanen Koronarintervention zurückzuführen.

Die stetige Optimierung der interventionellen Behandlung der stenosierenden KHK wie beispielsweise DE-Stenting-Verfahren, erlauben seit ihrer Entdeckung und sicheren Erprobung eine alternative Therapie von KHK-Patienten zur Bypasschirurgie.

Die jährlich durchgeführte Anzahl an PCIs ist von 2000 bis 2016 stetig gestiegen, wohingegen die Anzahl der aorto-koronaren Bypässe in der gleichen Zeitspanne kontinuierlich abgenommen hat. Dies spiegelt sich in der Verhältnisdifferenz von Intervention zu Bypasschirurgie von 2,91:1 im Jahr 2000 zu 10,1:1 im Jahr 2016 wider.⁵

Diese neuen interventionellen Möglichkeiten stellen den Anwender jedoch auch vor neue Herausforderungen. Bei Implantation eines oder mehrerer Metallstents, vor allem bei Patienten mit besonders langen oder komplexen Läsionen, besteht die Möglichkeit einer erhöhten postinterventionellen In-Stent-Restenose-Rate, einer sog. Caging-Problematik, die ein späteres Bypassverfahren erschwert, sowie weiteren Früh- und Spätkomplikationen. Die Idee einen bioresorbierbaren Stent zu produzieren und implantieren um oben genannte Risiken potentiell zu reduzieren, führte zur Entwicklung der Biodegradable-Stents (BDS), also biologisch abbaubaren Stents, welche mit ihrem Einsatz seitdem zu durchwachsenen Studienergebnissen im Vergleich mit Drug-Eluting-Stents geführt haben.^{6,7,8}

Eine der aktuellsten und innovativsten Methoden im Einsatzgebiet des BDS ist das sog. Hybrid-Stenting, welches die Implantation sowohl eines BDS als auch eines DES im Bereich einer zu behandelnden Läsion vorsieht.⁹ Im Gegensatz zu neuen DES-Generationen finden sich hierzu keine klinischen Langzeitergebnisse größerer Patientenkohorten im direkten Vergleich zum alleinigen BDS-Stenting, weshalb wir diese Studie durchführten.

1.2 Koronare Herzkrankheit

Der Terminus koronare Herzkrankheit bezeichnet die Arteriosklerose der Koronargefäße. Diese führt zu einer Minderperfusion des jeweiligen arteriellen Versorgungsbereiches im Myokard und im Folgenden dort zu Ischämien.¹⁰ Sie entsteht aufgrund von komplexen multifaktoriellen inflammatorischen Vorgängen unter Beteiligung verschiedenster Zellarten.

Hierbei kommt es neben anderen Prozessen, bei Risikofaktorpräsenz zu einer reaktiv erhöhten Expression von Adhäsionsmolekülen für Blutleukozyten an der Gefäßwand ebenso wie für Zytokine, die eine Transmigration dieser Leukozyten bewirken. Die Transmigration führt im weiteren Verlauf zu einer Smooth-Muscle-Cell (SMC) Einwanderung von der Tunica media in die Tunica intima, wo diese proliferieren. SMC sezernieren extrazelluläre Matrix, was den pathologischen Prozess in der Gefäßwand vergrößert und stabilisiert. Die Proteoglykane der extrazellulären Matrix binden Low-Density-Lipoproteine (LDL), diese reichern sich in der Intima an und werden oxidiert sowie glykosyliert, was zu einer Monozyten-Einwanderung führt und einen

Entzündungsprozess nährt und aufrechterhält. Werden diese modifizierten Lipoproteine von Makrophagen aufgenommen, führt dies zur Bildung von sog. Schaumzellen.^{11,12} Durch diese und weitere Prozesse entsteht ein atheromatöser Plaque, der im Inneren anteilig aus Lipiden und nekrotischem Zellmaterial besteht und außen eine fibröse Kapsel aufweist. Dieser Plaque kann das Gefäßlumen einengen, was zu Blutflussstörungen führt und in einer Schubspannung auf das Plauegewebe resultieren kann. Solche und andere Mechanismen, wie eine Verringerung der Kapseldicke, können im Verlauf zu einem vollständigen Einriss der fibrösen Kapsel und Exposition des Plaueinneren gegenüber dem fließenden Blut führen. Viele verschiedene prothrombotische Mechanismen, wie unter anderem die Exposition von Kollagen, extrazelluläre Ablagerung des sog. Tissue-Factors durch die im Verlauf auftretende Apoptose der Schaumzellen sowie die Nekrose von SMC im Rahmen der Entzündungsreaktion, die den Plaque zudem destabilisiert, können nun zu einer Thrombosierung und Verschluss des Gefäßlumens beitragen. Eine instabile Angina Pectoris, Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod sind mögliche Folgen.¹¹⁻¹⁴

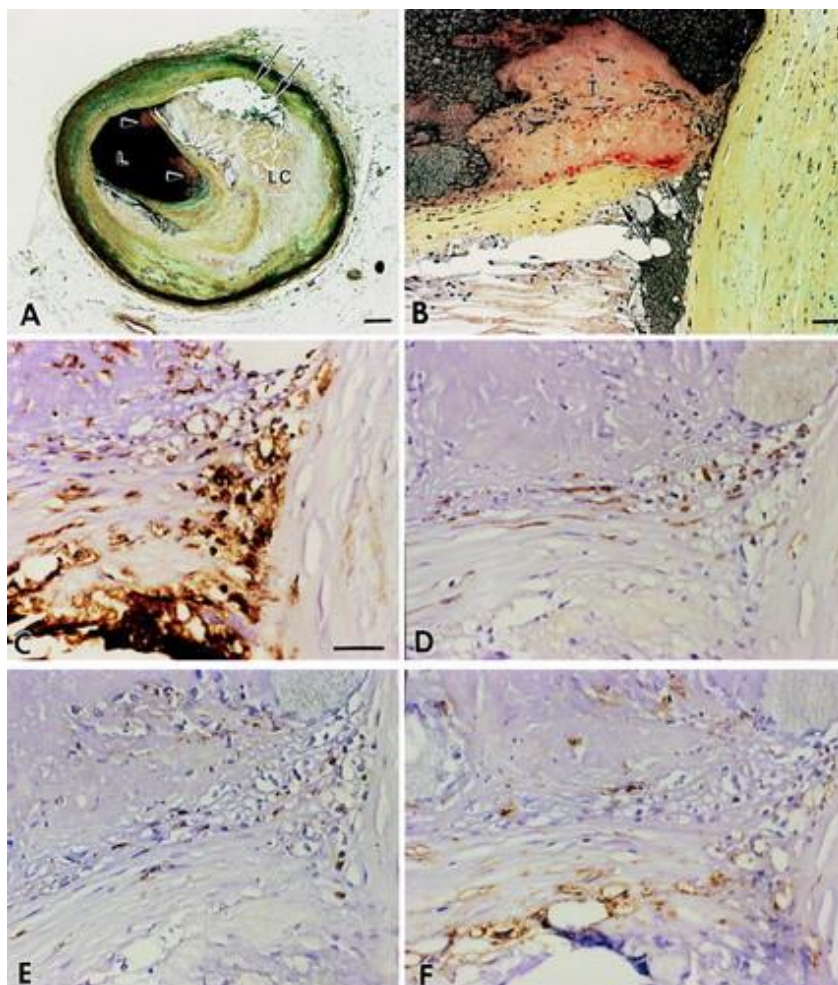


Abbildung 3: Histologischer Plaueenachweis in der LAD eines Patienten

A: Plaquenachweis in der LAD eines Patienten mit fettreichem Kern (LC) und fokaler Kalzifikation (Pfeile) sowie einem nicht-okklusiven Thrombus (Pfeilspitzen)

B: Thrombus (T) an der Rupturstelle der fibrösen Kapsel

C,D,E: Makrophagen, Smooth-Muscle-Cells und T-Zellen an der Rupturstelle

F: HLA-DR (ein Antigen aktivierter Zellen) positive Makrophagen und T-Zellen

Quelle: Andrew, F. et al. *Coronary Plaque Erosion Without Rupture Into a Lipid Core* *Circulation* 93, 1354–1363 (1996). <https://www.ahajournals.org/journal/circ>

Zu den zur KHK-Entstehung beitragenden Hauptrisikofaktoren gehören eine LDL-Hypercholesterinämie bzw. HDL-Erniedrigung, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Bestehen einer KHK, Angina Pectoris oder Herzinfarkte in einem bestimmten Alter bei Familienmitgliedern ersten Grades sowie ein hohes Lebensalter des Patienten.¹⁰ Das durch die verminderte Blutversorgung entstehende Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -versorgung führt bei erkrankten Patienten häufig zu einem Gefühl der Brustenge, sog. Angina Pectoris. Diese wird in die stabile und instabile Form unterteilt und gemäß CCS bzw. Braunwald klassifiziert (siehe Definitionen). Bei der koronaren Ischämie, die durch die KHK hervorgerufen werden kann, unterscheidet man die asymptomatische von der symptomatischen Ischämie. Letztere unterteilt sich wiederum in die stabile Angina Pectoris, und das akute Koronarsyndrom. Der Komplex des ACS beinhaltet die instabile Angina Pectoris sowie den akuten Myokardinfarkt (NSTEMI und STEMI).¹⁰ Der Schweregrad der KHK abhängig vom Befall der Koronargefäße wird eingeteilt in Ein-, Zwei- und Dreigefäßerkrankung. Die Leitlinien sehen hier neben einer primär- und sekundärpräventiven medikamentösen sowie nicht-medikamentösen Therapie je nach individuellem Gefäßbefund, Symptomatik, Begleiterkrankungen und operativem Risiko auch eine interventionelle Revaskularisationstherapie mittels PCI bzw. einer chirurgischen Bypassanlage als Therapie vor.¹⁵

1.3 Entwicklung der perkutanen Koronarintervention

Die perkutane Koronarintervention (PCI) wird auch perkutane transluminale Koronar-Angioplastie (PTCA) genannt und wurde 1977 von einem deutschen Internisten namens Andreas Grüntzig erfunden. Hierunter versteht man die Verbesserung des koronaren Blutflusses durch Dilatation eines Ballons im Bereich eines eingengten Gefäßes. Im Mai 1977 führte er zusammen mit Richard Myler in San Francisco die erste Ballon-Angioplastie während einer Bypass-Operation an einem lebenden Menschen durch. Dies

wird häufig als die Geburtsstunde der interventionellen Kardiologie bezeichnet. Im September des gleichen Jahres erfolgte die erste PTCA an einem wachen Patienten. Seine ersten 5 Fälle publizierte Grüntzig im Lancet in 1978.¹⁶ Auch wenn sein erster Patient bei erneuter Koronarangiographie 10 Jahre später keine Einengung seiner Koronargefäße aufwies, wurde das Problem von möglichen Restenosen bei Patienten frühzeitig von ihm selbst und anderen Ärzten auf der ganzen Welt erkannt.¹⁷

C. Dotter und M. Judkins, die 1964 die erste Angioplastie überhaupt durchführten, haben in ihrer damaligen Publikation bereits auf ein mögliches intravaskuläres Offenhalten der Läsion, nach erfolgter Rekanalisation, beispielsweise durch eine Silikonschiene hingewiesen.¹⁸

Es war jedoch Ulrich Sigwart, der erst 1986 in Lausanne als erster eine feder-gespannte, selbst-expandierbare Gefäßstütze, genannt Stent, in ein koronares Gefäß eines lebenden Patienten implantierte.¹⁹

Eine Welle der Optimierung bereits bestehender, sowie Erfindung neuer koronarer Stents und Implantationstechniken begann. Dazu gehört auch die Nutzung der Ballondilatation zur Stent-Expansion wie sie im Palmaz-Schatz-Stent von Johnson & Johnson zuerst Verwendung fand.²⁰

Die 1994 im NEJM publizierten Studien STRESS (Stent-Restenosis-Study) von Fischman et al sowie BENESTENT (Belgium Netherlands Stent Arterial Revascularization Therapies Study) von Serruys et al bewiesen daraufhin eindrücklich die Überlegenheit des Bare-Metal-Stentings (BMS) gegenüber alleiniger PTCA, mit größeren postinterventionellen Gefäßdurchmessern, höherem prozeduralem Erfolg und niedrigerer Restenoserate in der BMS-Gruppe.^{21,22} Dies steigerte die Beliebtheit und Verwendungshäufigkeit des Stents weiter und bewirkte im Verlauf eine allgemeine ärztliche Akzeptanz dieser noch relativ neuen Therapiemöglichkeit.²³

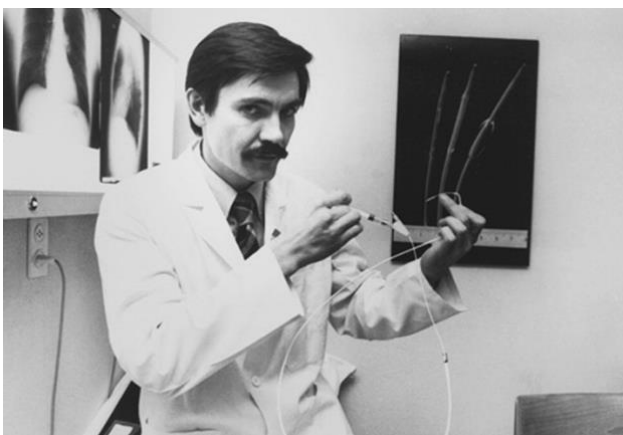


Abbildung 4: Andreas Grüntzig

1.4 Stentmodelle und Techniken

1.4.1 In-Stent-Restenosen der Bare-Metal-Stents

Trotz allgemeiner Akzeptanz der BMS-Implantation als alternative Therapietechnik eines akuten Koronarverschlusses sowie einer nachgewiesenen konsekutiven Reduktion der akuten Myokardinfarkt-Inzidenz beobachtete man bei Patienten postinterventionell signifikant hohe Restenose-Raten und Stentokklusionen.^{17,24,25}

Mehrere Publikationen wiesen auf eine Kombination aus sog. Remodeling-Prozessen wie Gefäßwandfibrose und Vasokonstriktion sowie Intima-Proliferationen durch SMC-Migration, Proliferation und Matrixsynthese als mögliche Ursache für postinterventionelle Restenosen hin.²⁶ Die implantierte Stentoberfläche stellt außerdem einen thrombogenen, intravasalen Fremdkörper dar, was unter anderem zu einer höheren Plättchenaktivität sowie Glykoprotein IIb/IIIa-Expression führen kann.²⁷ Auch ein sog. Recoil, welcher mechanische vasokonstriktive Rückstellkräfte nach der interventionellen Gefäßdilatation beschreibt, wurde als einen Restenose-förderlichen Faktor identifiziert und für eine ISR-Ursache gehalten.²⁸

Hoffman et al sowie Gordon et al bewiesen in den neunziger Jahren, dass für die Pathogenese der In-Stent-Restenose vor allem eine Intima-Hyperplasie und -Proliferation maßgeblich verantwortlich sind und dass damals häufig verwendete Stents wie der Palmaz-Schatz auf diese nicht ausreichend angepasst waren.^{25,29}

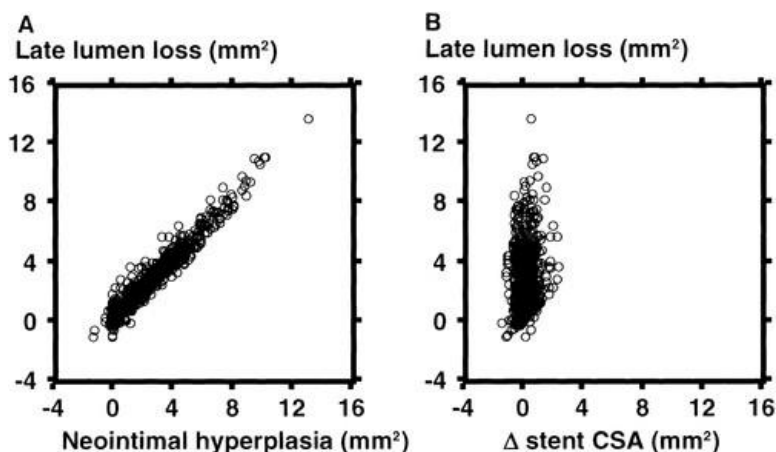


Abbildung 5: Neointimale Hyperplasie, Stent-CSA und Late Lumen Loss

Eine intravaskuläre Ultraschallanalyse von 115 Läsionen nach der Implantation von Palmaz-Schatz-Stents zeigt eine deutliche Korrelation zwischen neointimaler Hyperplasie und spätem Lumen-Verlust innerhalb der Stentsegmente (A, $P < .0001$). Die Korrelation zwischen der Stent-Querschnittsfläche (Cross-Sectional Area, CSA) und Late Lumen Loss war nur gering (B, $P < .0001$).

Quelle: Hoffmann, R. et al. *Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. Circulation* 94, 1247–1254 (1996). <https://www.ahajournals.org/journal/circ>²⁵

Dem Remodeling konnten die BMS laut Studienergebnissen jedoch ausreichend widerstehen.²⁵ Auch der Recoil schien durch Einsatz eines BMS fast komplett eliminiert zu werden.²⁸ Hoffmann et al folgern daher in ihrer Arbeit die Möglichkeit der Kombination aus einem BMS mit einem Pharmazeutikum um die proliferative Vorgänge zu inhibieren und so die ISR zu verhindern.²⁵ Diese und weitere wissenschaftliche Studien führten im Verlauf zu der Entwicklung von sog. Drug-Eluting-Stents.

1.4.2 Erste Generation der Drug-Eluting-Stents

Solche bestehen im Allgemeinen aus einem Stentkörper, der aus einem Drahtgeflecht gefertigt und mit einem Polymer als Trägersubstanz, sowie einem über eine definierte Zeitspanne freigesetztem Pharmazeutikum beschichtet ist.

Der erste, von der FDA in Amerika am 24.04.2003 zugelassene dieser Art, trug den Namen Cypher (Cordis Corp., Warren, New Jersey) und wurde 4 Jahre zuvor von Eduardo Sousa als erster DES jemals intrakoronar implantiert.³⁰ Seine Länge beträgt 8-33 mm, mit einem Durchmesser von 2,50-3,50 mm. Der Stentkörper besteht aus 316L Edelstahl. Der auf den Drahtstreben befindliche und im Verlauf von 30 Tagen abgegebene Wirkstoff ist der mTOR-Inhibitor Sirolimus, mit einer Beschichtungsdichte von 1,4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$.³¹ Dieses ebenso als Immunsuppressivum verwendete Pharmazeutikum wird auch Rapamycin genannt, aus dem Pilz *Streptomyces hygroscopicus* gewonnen und als Antiproliferativum genutzt.³² Dieser neuartige Schritt erfolgte, nachdem man zu dieser Zeit immer mehr auf die inhibitorische Wirkung des Wirkstoffes auf die SMC-Migration aufmerksam wurde. Seine Wirkung entfaltet es unter anderem über die Hochregulation des Cyclin-abhängigen Kinase-Inhibitors p27Kip1, wodurch es zu einer Hemmung des Zellwachstums und der Zellproliferation in SMC kommt.³³

Die initial durchgeführte RAVEL-Studie bewies dann eindrücklich einen klinischen Vorteil des neu entwickelten Stents im Vergleich mit der herkömmlichen BMS-Therapie. Morice et al wiesen eine MACE-Rate von 5,8% in der SES- bzw. 28,8% in der BMS-Gruppe nach. Kein Stent-Empfänger in der SES Gruppe hatte eine Restenoserate von über

50%, im Gegensatz zu 26,6% der Teilnehmer in der BMS-Gruppe.³⁴ Es folgten andere bedeutende Studien, die eine deutlich niedrigere Zielläsions-Revaskularisationsrate sowie verringerte neointimale Hyperplasie bei SES- im Vergleich mit BMS-Implantation nachwiesen.^{35,36}

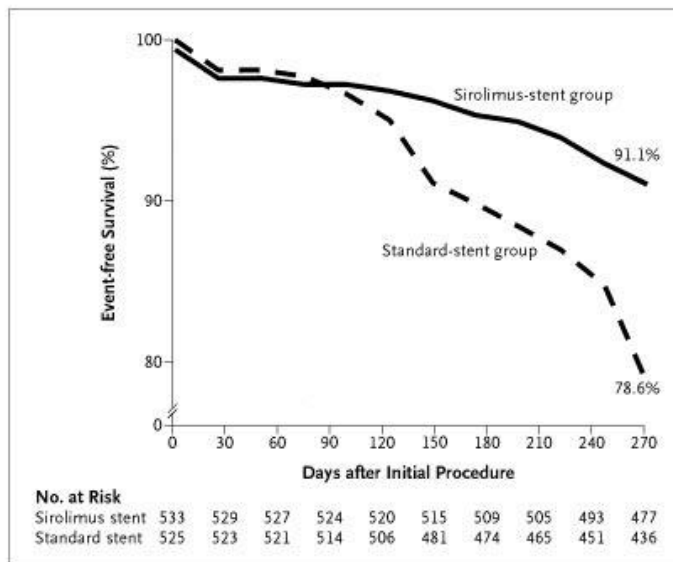


Abbildung 6: Ereignisfreies Überleben bei SES- und Standard-Stent-Implantation

Die Rate des ereignisfreien Überlebens zeigt sich bei der SES-Gruppe signifikant höher im Vergleich mit bisheriger Standardstents ($p < 0,001$)

Reproduced with permission from Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, K. R. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N. Engl. J. Med. 349, 1315–1323 (2003), Copyright Massachusetts Medical Society

Eine weitere, wichtige, in DES genutzte Substanz ist das von der Pflanze *Taxus brevifolia* abstammende Paclitaxel.³⁷ Sie wirkt ebenfalls inhibitorisch auf die Hyperplasie und Proliferation der SMC: Die von Paclitaxel bewirkte Stabilisierung von polymerisierten Mikrotubuli übt einen hemmenden Effekt auf die Zellreplikation im Zellzyklus aus.^{38,39} Es wurde erstmals in einem Stent mit dem Namen Taxus (Boston Scientific, Natick, USA) als antiproliferative Beschichtung genutzt. Auch hier konnte zuerst in kleinen, anschließend in großen Patientenkollektiven eine geringere Restenose-, MACE-Rate und TLR nach PCI im Vergleich mit BMS-Therapie aufgezeigt werden.⁴⁰

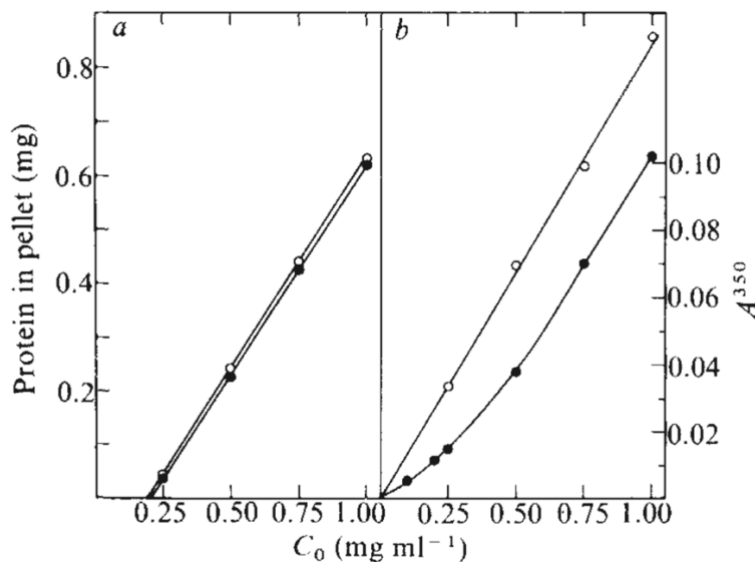


Abbildung 7: Paclitaxel-Wirkung auf die kritische Proteinkonzentration

Vergleich der kritischen Proteinkonzentrationen, die zur Mikrotubuli-Polymerisation nötig sind. Sichtbar ist eine unter Paclitaxel-Präsenz (B; $<0,01 \text{ mg ml}^{-1}$) im Vergleich zur Kontrollprobe (A; $0,2 \text{ mg ml}^{-1}$) deutlich niedrigere kritische Proteinkonzentration. Sie wurde mittels Zentrifugation (helle Punkte) oder Trübungsgrad (dunkle Punkte) bestimmt.

Reprinted by permission from Springer Nature: Springer Nature, Nature, Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol, Schiff, P. B., Fant, J. & Horwitz, S. B., Nature 277, 665–667 (1979)

Diese beiden sind die ersten in großen Quantitäten produzierten und implantierten DES und werden zusammen mit einigen anderen daher als erste Generation dieser bezeichnet. Bereits genannte Studien bewiesen nach ihrer Erfindung schnell eine Überlegenheit gegenüber BMS, was in einem sehr starken Anstieg ihrer klinischen Verwendung mündete: Im Jahr 2005 waren ungefähr 89% aller implantierten koronaren Gefäßstützen in den USA Drug-Eluting-Stents.⁴¹

1.4.3 Stent-Thrombose der ersten Drug-Eluting-Stents

Die Langzeitergebnisse nach Implantation dieser neuen Arten von Gefäßstützen, wiesen jedoch unter anderem hohe unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse bzw. eine erhöhte Mortalität nach 6 Monaten und 3 Jahren auf.⁴² Auch von einer möglichen, DES-assoziierten, erhöhten Stent-Thrombose-Rate im Vergleich mit BMS, insbesondere >12 Monate (sehr späte Stent-Thrombose) nach DES-Implantation wurde berichtet.⁴³

Als mögliche Ursachen hierfür gibt es viele Ansätze, unter anderem die hohe Dicke der bisher genutzten Stentstreben, Hypersensitivitätsreaktionen auf das Stentpolymer sowie einen verzögerten intimalen Heilungsprozess nach der DES-Implantation mit

inkompletter Endothelialisierung der Stentstreben. Dies entspricht einer verlängerten Exposition einer potentiell thrombogenen Oberfläche.⁴⁴⁻⁴⁷ Auf Grund dessen wird aktuell nach Stent-Implantation, egal ob BMS oder DES, standardmäßig, eine im Vergleich zu früheren Leitlinien sog. verlängerte duale Plättchenhemmung empfohlen. Diese sieht eine Behandlung mit Aspirin und eines P2Y₁₂-Antagonisten, bspw. Clopidogrel für mindestens 6 Monate bei stabiler KHK bzw. mindestens 12 Monate bei ACS vor, wenn kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht.⁴⁸

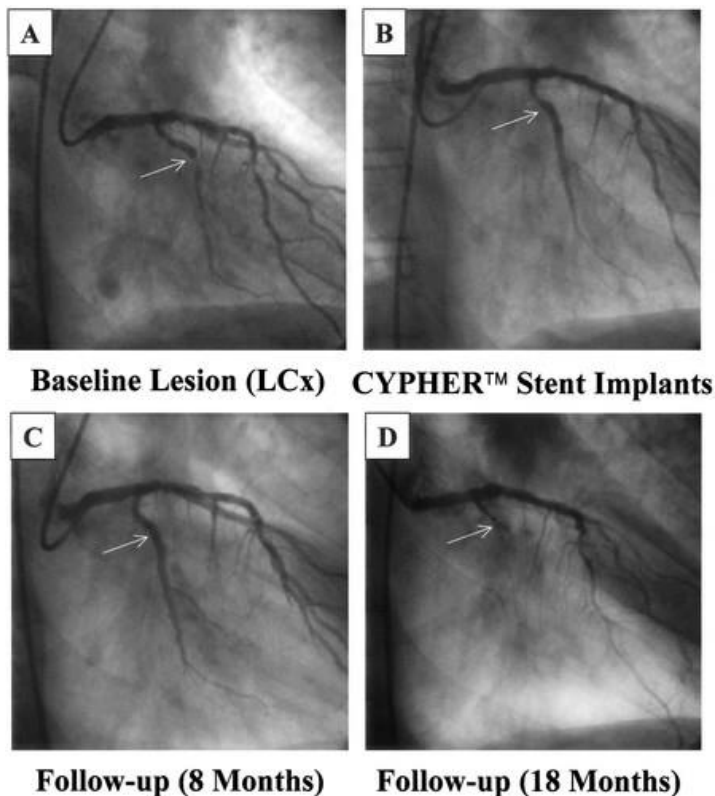


Abbildung 8: Cypher Stent nach 8 und 18 Monaten in der Angiographie

Beispiel einer sehr späten ST in Form eines totalen Gefäßverschlusses 18 Monate (D) nach Implantation bei hochgradiger Stenose in der Baseline-Angiographie (A). Direkt (B) und 6 Monate (C) nach Implantation eines Cypher-Stents zunächst ein angiographisch zufriedenstellendes Ergebnis.

Quelle: Virmani, R. et al. Localized Hypersensitivity and Late Coronary Thrombosis Secondary to a Sirolimus-Eluting Stent: Should We Be Cautious? Circulation 109, 701–705 (2004). <https://www.ahajournals.org/journal/circ>

Die Ergebnisse dieser wissenschaftlichen Untersuchungen führten daraufhin zu einer Reduktion der DES-Implantationsrate von 89% auf ungefähr 66% in 2007/2008 in den USA. Im Verlauf ist auf sie jedoch auch die Entstehung und weitere Optimierung der DES der zweiten Generation zurückzuführen.⁴¹

1.4.4 Neue Generationen der Drug-Eluting-Stents

Zu dieser gehören Stents wie der Taxus Elements (Boston Scientific, Natick, USA), welcher zuerst im März 2010 in Australien zugelassen wurde und eine Beschichtung aus einem nicht-abbaubaren poly (styrene-b-isobutylen-b-styrene) (SIBS)-Polymer zusammen mit Paclitaxel hat, wie seine Vorgänger. Sein Stentgerüst wird jedoch aus einer Platinum-Chrom-Legierung gefertigt und ermöglicht so eine Reduktion der Stentstreben-Durchmesser von beispielsweise 140 µm beim Cypher auf 81 µm, was mit einer Senkung der Restenoserate assoziiert werden kann.^{37,47,49}

Beim Xience V (Abbott Vascular, Santa Clara, USA) ermöglicht eine Cobalt-Chrom-Legierung dünnere Stentstreben, jeweils ebenfalls mit einer Dicke von 81 µm, mit dem selben Effekt.^{47,50} Seine Bauweise weist zudem eine geringere Fläche an nicht endothelialisierten Stentstreben auf.⁴⁶ Außerdem zeichnet ihn die Integration eines Copolymer mit erhöhter Biokompatibilität bestehend aus PVDF (Polyvinylidenfluorid) und HFP (Hexafluorpropylen) aus, da nicht-biokompatible und nicht-abbaubare Polymere eine Hypersensitivitätsreaktion induzieren und so eine mögliche mitverantwortliche Einflussgröße auf die erhöhte, späte ISR-Rate im Vergleich mit BMS darstellen können.^{44-46 50,51}

Einen Schritt weiter in dieser Eigenschaft gehen die Stents namens BioMatrix (Biosensors Inc., Singapur) und Yukon Choice Flex (Translumina, Hechingen, Deutschland), indem sie ein biologisch abbaubares Polymer wie PLA (Polylactic-Acid) verwenden, welches nach Resorption nur die metallische Gefäßstütze hinterlässt. Möglicherweise durch die dadurch reduzierte zeitliche Exposition der Gefäßwand gegenüber des potentiell thrombogenen Trägerstoffes konnte ein niedrigeres TLR- sowie Stentthrombose-Risiko in einer Metaanalyse von drei großen, randomisierten, multizentrischen Studien für diese nachgewiesen werden.⁵²

Der nächste Schritt, die Herstellung und Verwendung eines Stents gänzlich ohne Polymerbeschichtung erscheint nutzbringend im Hinblick auf eine potentiell geringere spät stattfindende Durchmesserreduktion der behandelten Koronararterien. Im ISAR-TEST-Trial in Form des Yukon-Stents (Translumina, Hechingen, Deutschland) war sie jedoch hinsichtlich klinischer Ergebnisse sowie Stentthromboserate der Nutzung von Stents mit dauerhaftem Polymer nicht überlegen.⁵³

Innerhalb des Entwicklungsprozesses neuer DES wiesen Stentbeschichtungen mit Derivaten des Sirolimus nach Implantation teilweise sogar niedrigere Stentthromboseraten im Verlauf als das von Beginn der Stententwicklung an verwendete Paclitaxel. Somit etablierten sie diese sich als Alternativsubstanzen. Zu ihnen zählen zum Beispiel Everolimus im Xience-V-Stent oder Zotarolimus im Endeavor-Stent (Medtronic Vascular, Santa Rosa, USA).^{54,55}

Durch diese und weitere Merkmale wiesen DES der zweiten Generation bessere Langzeitergebnisse im Vergleich mit der ersten Generation auf.^{55,56}

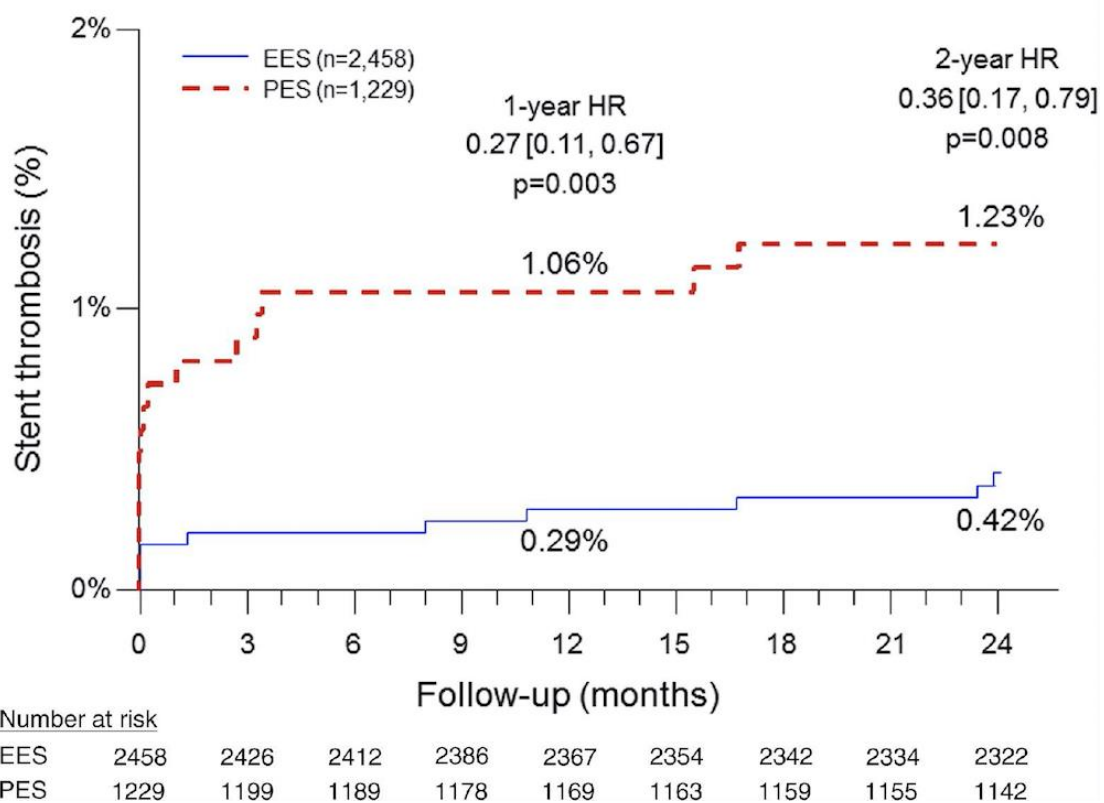


Abbildung 9: Stentthrombose-Rate des EES im Vergleich mit PES

Die Stentthrombose-Rate des Everolimus-freisetzenden ist signifikant niedriger im Vergleich mit einem Paclitaxel-freisetzenden Stent.

Reprinted from Stone, G. W. et al. Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents: 2-year follow-up from the SPIRIT (clinical evaluation of the XIENCE v everolimus eluting coronary stent system) IV trial. J. Am. Coll. Cardiol. 58, 19–25 (2011) with permission from Elsevier.

In der heutigen Zeit ist die Implantation Stents dieser Art daher im Allgemeinen als die präferierte interventionelle Therapieoption bei symptomatischer KHK anzusehen.⁵⁷

Im Jahr 2016 wurden in Deutschland insgesamt rund 217.000 Stents implantiert, hiervon waren rund 201.000 Drug-Eluting-Stents. Der DES-Anteil an allen Stent-Implantationen

betrug laut Berechnungen auf Grundlage von DGK-Umfragen 2015 und 2016 in der BRD ca. 91,1%, was die erfolgreiche Entwicklung und Nutzung medikamentenbeschichteter koronarer Gefäßstützen im Allgemeinen eindrücklich widerspiegelt.⁵

1.4.5 Biodegradable-Stents und ihre Entwicklung

Nach der Entwicklung von DES mit biologisch abbaubarem Polymer, wie dem BioMatrix (Biosensors Inc., Singapore) liegt die Weiterführung dieser Idee und die Erfindung eines gänzlich biologisch abbaubaren Stents nicht weit davon entfernt. Ein wesentliches Ziel war es, die Langzeit-Komplikationen der permanenten metallischen Stents, wie zum Beispiel ISR und späte Stentthrombosen zu vermeiden und auf der anderen Seite weiterhin Bypass-Operationen in gestenteten Segmenten durchführen zu können.

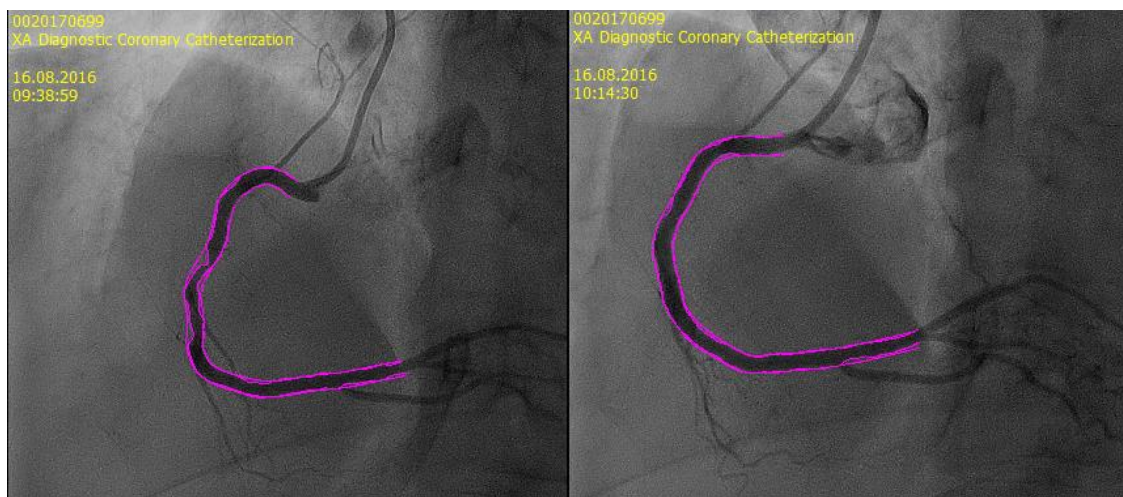


Abbildung 10: Erfolgreiche BDS-PCI einer RCA-Stenose im Segment 2

Versorgung einer hochgradigen RCA-Stenose im Segment 2 mit einem Absorb-BDS bei einer 60-jährigen Patientin mit akut-progredienter Belastungsdyspnoe.

1.4.5.1 Potentielle Vorteile eines bioresorbierbaren Stents

Hierzu kommt es bei aktuellen BDS-Modellen, wie beim Drug-Eluting-Stent zur Freisetzung eines antiproliferativen Pharmazeutikums sowie zum Offenhalten eines verschlossenen Gefäßsegmentes. Dies erfolgt jedoch ohne lebenslange Persistenz von fremden Materialien in den Koronararterien, was in der Theorie im Vergleich mit metallischen DES unter anderem eine verringerte Exposition gegenüber eines nicht-abbaubaren Polymers, aber auch gegenüber eines potentiell thrombogenen intravasalen

Fremdkörpers bedeutet und damit ggf. einen schnelleren intimalen Heilungsprozess ermöglicht. Eine verringerte Einnahmedauer von dualer Plättchenhemmung und eine Senkung des Blutungsrisikos im Verlauf sind mögliche vorteilhafte Folgen. Langfristig besteht die Hoffnung, dass das behandelte Gefäß wieder zu einem physiologischen Status zurückkehren kann, bei dem es auf vasodilatative bzw. -konstriktive Stimuli besser als bei Behinderung durch einen intravasalen Fremdkörper reagieren kann. Aber auch viele andere, bekannte Komplikationen bei und nach DES-Implantation könnte ein bioresorbierbarer Stent theoretisch lösen: So verspricht die vollständige Bioresorption im Verlauf ein stentfreies Gefäß, welches nun flexibler im Vergleich zu einem Gefäß mit verbliebenem metallischen Stentgerüst ist, und leichter in Koronarangiographien dargestellt werden kann. Das gleiche Gefäßsegment könnte im Verlauf zudem erneut kardiologisch-interventionell oder herzchirurgisch, bspw. mithilfe eines Bypasses, behandelt werden, sollte es unter Umständen erneut zu einer Stenose oder anderen Therapie-Indikation kommen. Auch späte Langzeit-Komplikationen, die mit dem Bruch des metallischen Stentkörpers assoziiert sind, hätten in diesem Fall keine Relevanz mehr. Ein potentiell Blockieren von Seitenästen innerhalb des therapierten Segmentes oder eine spät auftretende ISA (Incomplete Stent Apposition), was den Kontaktverlust zwischen der Stentaußenfläche und der Gefäßwand beschreibt und im schlimmsten Fall zu einer Stentdislokation oder -thrombose führen kann, könnte langfristig verhindert werden. Innerhalb anderer bildgebender Verfahren, wie einer Computertomographie oder Magnetresonanztomographie würde der Stent zudem keinen Störfaktor mehr darstellen. Durch die Verwendung natürlicher Materialien erhöht sich gegebenenfalls auch die Akzeptanz unter Patienten, auf die das Wissen, dass nichts Unnatürliches und Körperfremdes in ihren Herzgefäßen verbleibt, unter Umständen eine beruhigende Wirkung ausüben kann.

1.4.5.2 Igaki-Tamai-Stent

Dies sind alles mögliche Vorteile der Nutzung eines BDS im Vergleich mit einem DES und Gründe für die Entwicklung und Erforschung dieser. Pioniere auf diesem Gebiet waren der japanische Ingenieur Dr. Keiji Igaki sowie Dr. Hideo Tamai, ein interventioneller Kardiologe. Mit dem japanischen Hersteller Kyoto Medical Planning Co., Ltd. (Kyoto, Japan) haben sie den Igaki-Tamai-Stent, und damit den ersten, in einem Menschen implantierten BDS, produziert. Die klinischen Ergebnisse 6 Monate nach Implantation von 25 BDS dieser Art zwischen 1998 und 1999 waren sehr ermutigend. In

der folgenden, bis heute am längsten durchgeführten Beobachtungsperiode klinischer Ergebnisse nach BDS-Implantation wies er hinsichtlich der MACE- und Stentthrombose-Rate ohne Recoil vergleichbare Resultate mit Bare-Metal-Stents auf.^{58,59} Laut Nishio et al. beträgt seine Resorptionszeit intravasal etwa 3 Jahre. Er besteht wie die meisten BDS aus einer PLLA-Struktur (Poly-L Lactid Acid), welches durch Hydrolyse zu Milchsäure und daraufhin im Citratzyklus zu kleinen Partikeln prozessiert sowie im Verlauf von Makrophagen phagozytiert wird.⁶⁰ Seine Stentstreben sind nicht medikamentös beschichtet und verlaufen in einer Zick-Zack-Anordnung.^{58,59}

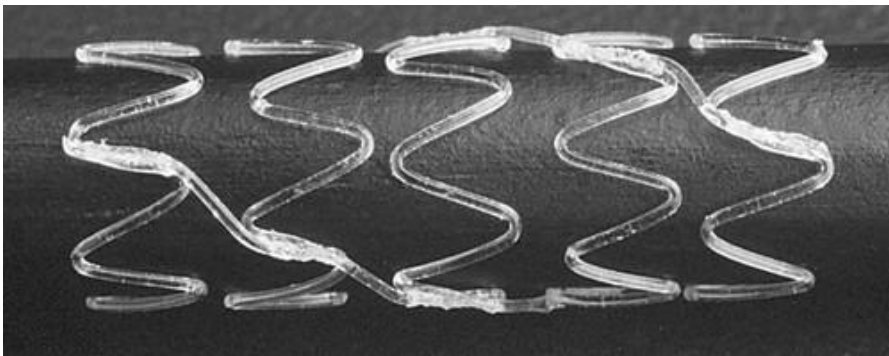


Abbildung 11: Der expandierte bioresorbierbare Igaki-Tamai-Stent

*Quelle: A., O. J. & W.S., S. P. Bioabsorbable Coronary Stents. Circ. Cardiovasc. Interv. 2, 255–260 (2009)
<https://www.ahajournals.org/journal/circinterventions>⁶¹*

Ihre Dicke beträgt 170 μm und ist damit wie bei sehr vielen BDS um einiges höher als die herkömmlicher DES. Das liegt daran, dass PLLA durch seine Struktur im Vergleich mit einer Edelstahl-Legierung eine reduzierte Radialkraft aufweist und diese durch dickere Stentstreben kompensiert werden muss, um gegen Stenose-förderliche Faktoren wie bspw. Recoil intravasal das Offenhalten des jeweiligen Gefäßlumens zu gewährleisten.^{62,63} Daraus folgt zunächst eine verringerte Flexibilität, bis der Resorptionsprozess im Verlauf eine Auflösung des Stentkörpers und damit eine Verringerung der Radialkraft bewirkt. Die für die vollständige Selbst-Expansion des Igaki-Tamai-Stent benötigte Temperaturerhöhung limitiert jedoch seinen klinischen Einsatz, da hierbei eine Traumainduktion der Gefäßwand befürchtet wird.⁶⁴

1.4.5.3 Magnesium-basierte bioresorbierbare Stents

Als Stent-Basis wird neben Polymeren auch Magnesium verwendet. Diese medikamenten-beschichteten resorbierbaren Metallstents wurden erstmals 2004 wissenschaftlich untersucht.⁶³ Eine modernisierte Version dieses Stents, der Paclitaxel-beschichtete Dreams (Drug-Eluting-Absorbable-Metal-Scaffold) von Biotronik (Berlin, Deutschland) wies im 3-Jahres-Follow-Up der BIOSOLVE-Studie eine TLF-Rate von 6,6 %, keinen kardialen Tod und keine Stentthrombose auf.⁶⁵ Die zweite Generation des Dreams, ein mit Sirolimus-beschichteter Magnesium-basierter Stent mit dem kommerziellen Namen Magmaris, verzeichnete im 3-Jahres-Follow-Up der BIOSOLVE II eine TLF-Rate von 6,8%, 2 kardiale Tode und keine Stentthrombose.⁶⁶ Einer der Vorteile von ihnen könnte sein, dass die Radialkraft des Magnesium-Gerüsts höher ist, was dünnere Stentstreben (bspw. 165 µm im Dreams, 150µm im Magmaris) im Vergleich mit Polymer-basierten BDS erlaubt, was in der Theorie wiederum das Auftreten einer ISR oder Stent-Thrombose weniger wahrscheinlich macht.⁴⁹ Im Schweinmodell zeigte sich für den Magmaris zudem eine geringere Thrombogenität im Vergleich sowohl mit dem BVS als auch mit einem 316-L-Edelstahl-basierten Stent.^{67,68} Auch eine geringere Leukozyten-Adhäsion im Dreams 2G war hier gegenüber des Edelstahlmodells zu beobachten.⁶⁷ Zusammenfassend könnten diese Ergebnisse die genannten Modelle im Verlauf zu einer Alternative eines Polymer-basierten BDS machen.

1.4.5.4 Bioresorbable-Vascular-Scaffold

Der erste große Durchbruch und eine hohe interventionell-kardiologische Verwendung eines BDS gelang jedoch erst mit der Herstellung des Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) durch Abbott Vascular (Santa Clara, USA). Er wird in unserer Studie untersucht und stellt zurzeit den am häufigsten verwendeten und klinisch implantierten BDS dar.⁶⁹ Als erster medikamentenbeschichteter, völlig bioresorbierbarer Stent wurde er das erste Mal im März 2006 bei einem 64-jährigen Patienten mit hochgradiger LAD-Stenose im Rahmen der ABSORB-Studie implantiert.⁷⁰

Der BVS besteht aus einem Grundgerüst aus PLLA und einer Beschichtung mit dem Copolymer PDLLA (Poly-D,L-Lactic-Acid), welche die antiproliferative Substanz Everolimus enthält und freisetzt.^{70,71} Im PDLLA verhindert das D-Lactic-Acid die Kristallisation, wodurch es sich bereits ungefähr nach 9 Monaten, das heißt um einiges schneller als PLLA abbaut.^{60,72} Seine Stentstreben sind mit einer Dicke von 150 µm dünner als die des Dream-Stents und seines japanischen Vorgängers. Er hat eine ähnliche

Everolimus-Freisetzungsrate (80% des Wirkstoffes werden in den ersten 30 Tagen nach Implantation abgegeben), Radialkraft und Recoil ähneln laut Hersteller dem Xience V-Stent.^{71,62} PLLA ist ein nicht Röntgen-dichtes Material daher ist die koronarangiographische Visualisierung erschwert, weshalb er jeweils eine Markierung mit hoher Strahlendichte am proximalen und distalen Ende besitzt.⁷¹

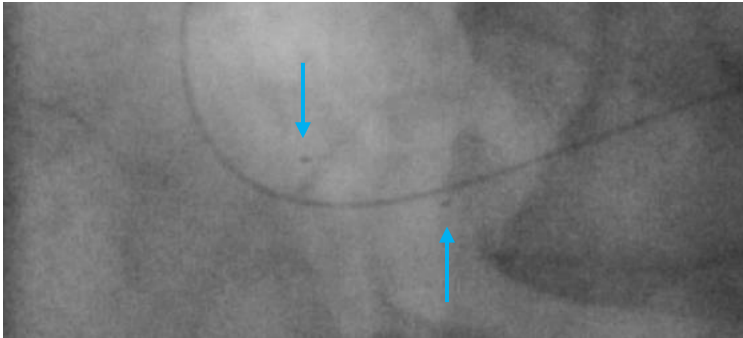


Abbildung 12: Angiographische Darstellung eines 3,0 x 12 mm BVS-Absorb

Angiographische Darstellung innerhalb einer RCA ohne Kontrastmittelfluss. Man sieht deutlich die proximale und distale Stentmarkierung (Blaue Pfeile).

In größeren Zahlen untersucht wurde der BVS zuerst im ABSORB-Trial, welches 2008 im Lancet publiziert wurde. Hier erfolgte die Beobachtung der sog. Kohorte A mit dem BVS 1.0, der im Vergleich zu einem Everolimus-Eluting-Stent (EES) eine erhöhte späte Lumenreduktion aufwies (0,44 mm; SD 0,35 mm), was als später Stent-Recoil bezeichnet wurde.^{60,71,73}

Dies führte zur Fortsetzung einer sog. Kohorte B, und der Beobachtung eines modifizierten BVS mit dem Namenszusatz 1.1. Dessen Streben-Verbindungen und -Struktur sowie veränderter hydrolytischer Abbauprozess seines Polymers führten zu einer erhöhten Radialkraft und gingen mit einer niedrigeren Lumenreduktion (0,19 mm; SD 0,18 mm) nach 6 Monaten im Vergleich zum BVS 1.0, bzw. einer ähnlichen im Vergleich zum EES einher.⁷³

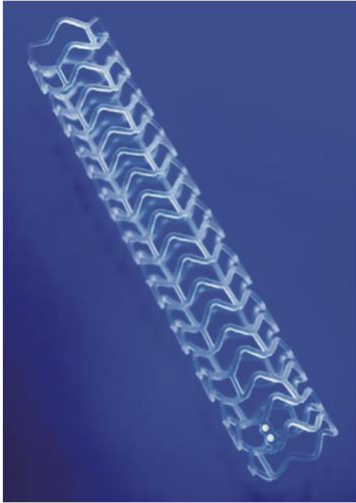


Abbildung 13: BVS-Absorb der Kohorte B 3,0 x 18 mm Stent

Reprinted from EuroIntervention Vol. 5, Suppl. F, Oberhauser, J., Hossainy, S. & Rapoza, R. Design principles and performance of bioresorbable polymeric vascular scaffolds. EuroIntervention 15–22 (2009) with permission from Europa Digital & Publishing.

Weitere Studien wie ABSORB EXTEND, ABSORB JAPAN, ABSORB II, ABSORB CHINA, ABSORB III folgten und zeigten 2015 in ihren 1-Jahres-Ergebnissen vergleichbare TLF- bzw. ARC-Stentthromboseraten des BVS im Vergleich zu einem EES.^{74–78}

Tabelle 1: Übersicht der 1-Jahres-FU-Ergebnisse einiger BVS-Studien von 2015

	ABSORB EXTEND	ABSORB JAPAN	ABSORB II	ABSORB CHINA	ABSORB III
BVS	4,3% TLF 0,8% ST	4,2% TLF 1,5% ST	5% TLF 0,9% ST	3,4% TLF 0,4% ST	7,8% TLF 1,5% ST
EES		3,8% TLF 1,5% ST	3% TLF 0% ST	4,2% TLF 0% ST	6,1% TLF 0,7% ST

Grundlegend verändert hat die klinische Rolle des BDS die Studie ABSORB III. Die 1-Jahres-Ergebnisse von Ellis et al zeigten eine Nicht-Unterlegenheit des BVS im Vergleich zum EES auf und mündeten in der Genehmigung des BVS, und damit des ersten vollständig resorbierbaren Stents, als interventionelle Therapieoption der koronaren Herzkrankheit durch die FDA (U.S. Food & Drug Administration) im Juli 2016.⁷⁹

Im gleichen Jahr publizierten jedoch auch erste Forschungsgruppen ihre aktuellen Ergebnisse der weiterführenden Beobachtung ihrer Studienpatienten und berichteten

dabei zum ersten Mal in randomisierten-kontrollierten Studien über eine gefürchtete Komplikation der BVS-Implantation: Die Stentthrombose. Genauer handelt es sich gemäß der ARC-Kriterien in vielen Fällen um die als VLST (Very-Late-Stent-Thrombosis) bezeichnete, über 12 Monate nach Implantation auftretende Lumenreduktion in den therapierten Gefäßsegmenten.⁸⁰ Auch über ein früheres Auftreten wurde jedoch bereits signifikant berichtet.

Im 3- und 4-Jahres-Follow-Up der ABSORB II, ABSORB III, 2-Jahres-Follow-Up der ABSORB JAPAN-Studie, AIDA-Studie und einer Meta-Analyse von Z. Ali et al beispielsweise sind ausnahmslos eindeutige Differenzen zwischen der TLF-, definitiven und wahrscheinlichen Stentthrombose- oder VLST-Rate im Vergleich mit und zugunsten des EES zu beobachten.^{7,75,81-84}

Tabelle 2: Übersicht der Langzeit-FU-Ergebnisse einiger BVS-Studien nach 2015

	META-ANALYSE Z. Ali et al	ABSORB JAPAN 2-Y-FU	ABSORB II 3-Y-FU	ABSORB II 4-Y-FU	AIDA 2-Y-FU	ABSORB III 3-Y-FU
BVS	2,3% ST 5,8% TVMI	7,3% TLF 1,6% VLST	10% TLF 6% TVMI 3% ST	11,1% TLF 3% ST 1,8% VLST	10,3% TLF 3,5% ST	13,4% TLF 8,6% TVMI 2,3% ST
EES	0,7% ST 3,2% TVMI	3,8% TLF 0% VLST	5% TLF 1% TVMI 0% ST	5,6% TLF 0% ST 0% VLST	8,9% TLF 0,9% ST	10,4% TLF 5,9% TVMI 0,7% ST

Als mögliche BVS-spezifische Ursachen hierfür kommen viele verschiedene Aspekte in Betracht. Dazu zählen unter anderem Stentstreben-Unterbrechungen, fehlender Gefäßwandkontakt des BVS, eine mit dem Resorptionsprozess zusammenhängende Radialkraftverringerng und nicht ausreichend lange Ausübung dieser durch das Stentgerüst, eine nicht vollständige Aufweitung des BVS intravasal, das Ablösen und nach intraluminal Wandern von nicht-endothelialisierten Stent-Anteilen, sowie die bereits erwähnte sehr hohe Stentstrebenstärke im Vergleich zu herkömmlichen metallischen DES.^{7,75,85-87} Weiterhin wurden verschiedene ST-Prädiktoren wie beispielsweise eine hohe BVS-Länge und ostiale Implantation identifiziert.^{69,88} Im 3-Jahres-Follow-Up der ABSORB III-Studie wurde außerdem ein Reference Diameter (RD) von <2,25 mm in den mit einem BVS therapierten Gefäßsegmenten als unabhängiger Risikofaktor für eine Stentthrombose und erhöhte TLF-Rate bei BVS festgestellt.⁷

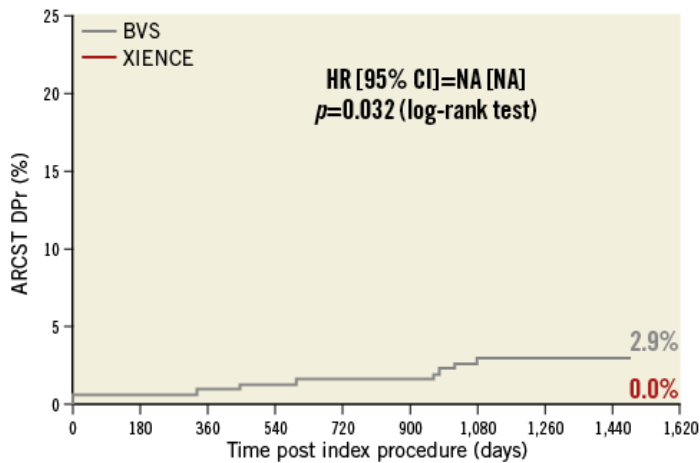


Abbildung 14: Stentthrombose rate des BVS im Vergleich mit Xience-Stent

Vergleich bis 4 Jahre nach Implantation. Die Stentthrombose ist hier definiert als definitive/wahrscheinliche ST gemäß ARC.

Reprinted from EuroIntervention Vol. 13, Chevalier, B. et al. Four-year follow-up of the randomised comparison between an everolimus-eluting bioresorbable scaffold and an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II Trial)15–22 (2009) with permission from Europa Digital & Publishing.

Puricel et al und auch Serruys et al zeigten 2016, dass eine auf den BVS optimierte Implantationstechnik die Stentthrombose-Rate nach 12 Monaten reduzieren kann, im Fall von ersteren signifikant von 3,3% auf 1,5%. Diese beinhaltet eine Prä- und Post-Implantations-Dilatation mittels Ballons sowie Implantation eines BVS mit einer dem Referenzdurchmesser (RD) entsprechender Größe und nur wenn eine vollständige Ballonentfaltung möglich ist. Dies zielt besonders auf die Korrektur einer inkompletten intravasalen Stent-Expansion ab.^{81,88} In der AIDA-Studie ergab sich bei einer optimierten Implantationstechnik überraschenderweise kein Vorteil hinsichtlich VLST.⁸⁴ Auch andere Wissenschaftler wie Tanaka et al wiesen jedoch einen positiven Einfluss der Technik nach, weshalb diese Ergebnisse bei der Implantation zuletzt in den meisten Fällen berücksichtigt wurden.⁸⁹ Auf Grund der erhöhten Stent-Thrombose-Raten erfolgt die Implantation der BVS aktuell nur im Rahmen von wissenschaftlichen Studien.

Die Erfindung von bioresorbierbaren Gefäßstützen wurde bereits als die vierte Revolution der interventionellen Kardiologie bezeichnet und vergangene sowie laufende wissenschaftliche Untersuchungen zeigen, dass hinsichtlich ihrer weiteren Entwicklung noch einige Neuerungen zu erwarten sind.⁹⁰ Mögliche Optimierungen des BVS in der Zukunft beispielsweise könnten eine höhere Radialkraft, dünnere Stentstreben oder eine verkürzte Resorptionszeit sein.^{75,84} Aktuell laufende, weiterführende, wissenschaftliche Untersuchungen sind zum Beispiel die multizentrischen, verblindeten, randomisierten COMPARE ABSORB und ABSORB IV-Studien, die eine BVS-Überlegenheit

gegenüber des EES im Langzeit-Verlauf von 7 -10 Jahren nachweisen möchten, wenn nach erfolgter BVS-Resorption das Gefäß theoretisch zu einem annähernd physiologischen Status zurückgekehrt sein könnte. Die Follow-Up-Ergebnisse von ihnen und anderer Studien sind abzuwarten. Es bleibt zum aktuellen Zeitpunkt daher zunächst unklar, ob eine Implantation außerhalb von wissenschaftlichen Untersuchungen in Zukunft regelhaft erfolgen wird.

1.4.6 Hybrid-Stenting

Hybrid-Stenting beschreibt die Implantation von mindestens einem DES und einem BDS vor- bzw. hintereinander innerhalb derselben koronaren Läsion. Dies geschieht meistens im Verlauf von einer PCI. Es wurde von mehreren Autoren bereits für verschiedenste Indikationen vorgeschlagen; häufig, wenn eine reine BVS-Implantation nicht möglich oder nicht zu Gunsten des Patienten erfolgen würde.

Sinnvoll wäre der Einsatz dieser Technik vor allem bei langen und komplexen Läsionen. Zu letzteren zählen unter anderem langstreckige, intermittierend stark verkalkte, ostiale oder Bifurkations-Läsionen, sowie Gefäßsegmente mit großer Differenz des intravasalen Diameters zwischen der möglichen proximalen und distalen Stentposition bei PCI.^{9,72,91,92} Eine alleinige BVS-Implantation würde bei diesen möglicherweise zu Komplikationen wie einer erhöhten Stentthrombose rate führen, welche unter Umständen in Kombination mit einem DES verringert werden könnten. Selbstverständlich könnten Patienten unter Hybrid-Stenting in der Theorie so auch von den bereits beschriebenen potentiellen Vorteilen des BVS profitieren.^{69,88,91} Zudem ist die Implantation des BVS bei Gefäßen mit einem hohen (>3,5 mm) bzw. niedrigen (<2,5 mm) RD auf Grund der verfügbaren Größen und klinischen Ergebnissen eingeschränkt, daher könnte auch hier eine Kombination aus beiden Stents sinnvoll sein.^{7,9,72,92} Studien haben gezeigt, dass behandelte Gefäße mit hoher Stentlänge oder langen Läsionen eine höhere Restenoserate nach PCI aufweisen.⁹³ Hier würde eine interventionelle Therapie dieser ohne den Risikofaktor von mindestens zwei dauerhaft bleibenden, überlappenden Stents möglich sein. Auch die Kosten für die PCI bei diesen langen Läsionen könnten so reduziert werden.⁹

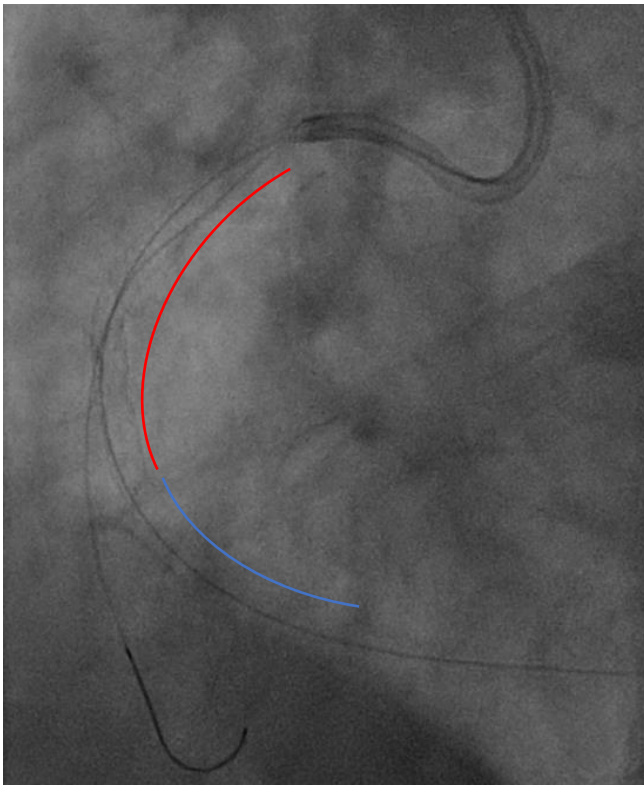


Abbildung 15: Hybrid-Stenting in einer RCA

64-jähriger Patient mit typischen Angina-Pectoris-Beschwerden und Ischämienachweis in der Szintigraphie. Rot: Proximale Lage eines 4 x 28 mm Xience-Stent. Blau: Distale Position eines 3,5 x 23 mm Absorb-BVS.

Ein Hybrid-spezifisches Risiko stellt möglicherweise die Überlappungszone der beiden Gefäßstützen nach BVS-Resorption dar. Insbesondere bei initialer Implantation des BDS mit anschließender Positionierung des DES: Dieser befindet sich in der Überlappungszone in diesem Falle anteilig unterhalb der dickeren BVS-Stentstreben und so könnte nach erfolgter BVS-Resorption ein Freiraum zwischen dem DES-Drahtgeflecht und der Gefäßwand entstehen und eine Stent-Malapposition mit konsekutiver Thrombose begünstigt werden.⁹⁴

Einige kleinere Studien und Case-Reports haben die klinische Durchführbarkeit von Hybrid-Stenting bewiesen und in begrenztem Umfang wissenschaftlich untersucht.^{9,72,91,92,94} Gil et al. beispielsweise zeigten in ihrer Publikation 2016 nach 12 Monaten eine definitive Stent-Thrombose-Rate von 1,4%, MACE-Rate von 7,2% und TLF-Rate von 5,0% auf.⁷² Jabbour et al im Jahre 2017 eine Stentthrombose- bzw. TLF-Rate von 0% bzw. 11,4%.⁹ Auch bei Ielasi et al wiesen 14 Monate nach Hybrid-PCI keiner der behandelten Läsionen eine Stentthrombose auf. TLR auf Grund von Myokardischämie erfolgte im BDS in 7,5% der Fälle, im DES bei 1,2%.⁹⁵ Einen

deutlicheren Unterschied zeigen die Resultate von Tröbs et al. Sie berichten in ihrer Publikation im *Catheterization-and-Cardiovascular-Interventions-Journal* über eine signifikante Differenz zwischen Hybrid-PCI und Nicht-Hybrid-PCI: Patienten mit ersterer wiesen eine Stentthrombose-Rate von 5,7% und MACE-Rate von 28,7% auf. Nicht-Hybrid-PCI-Patienten eine ST von 1,5% bzw. eine MACE-Rate von 12,7%.⁹¹

Da Langzeit-Daten größerer Patientenkollektive unseres Wissens jedoch nicht vorhanden und für eine repräsentative Evaluation des klinischen Nutzens von Hybrid-Stenting unerlässlich sind, wird dieses Verfahren in unserer Publikation, als Implantation von mindestens einem BVS und EES in dieselbe koronare Läsion, zum ersten Mal in einem größeren Umfang wissenschaftlich thematisiert. Die Inhalte dieser Arbeit, insbesondere Methodik, Resultate und Diskussion basieren daher wesentlich auf der genannten, bereits publizierten, zugrunde liegenden, wissenschaftlichen Studie „Hybrid-stenting with metallic and bioresorbable drug-eluting stents 2-year clinical outcomes in KUM ABSORB registry“ und ihren Ergebnissen.

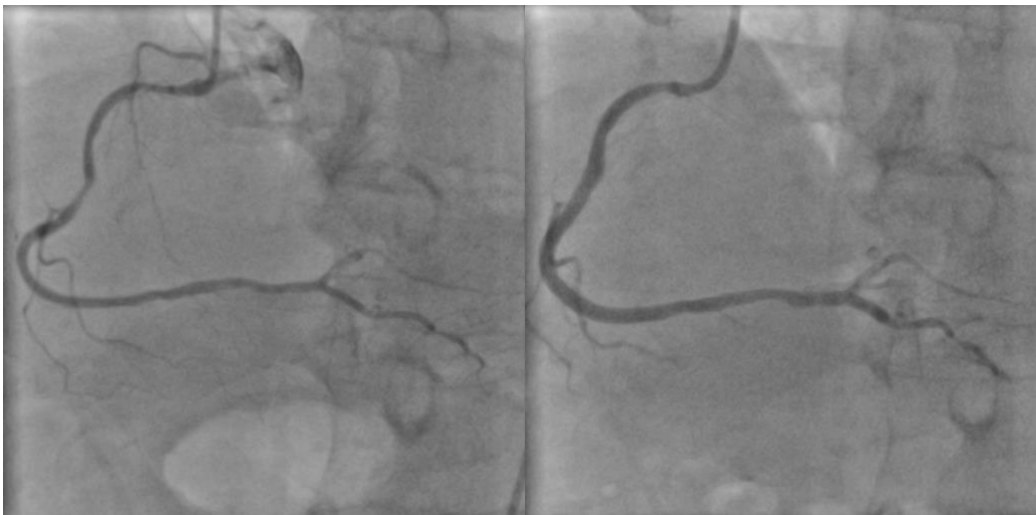


Abbildung 16: Indexbefund und Ergebnis eines Hybrid-Stenting einer RCA

Prä- und postinterventionelle angiographische Darstellung einer RCA-Stenose einer NSTEMI-Patientin, die mittels Hybrid-Stenting versorgt wurde. Ein 3,5 x 28 mm Xience-Stent ist hier im distalen, ein 3,5 x 18 mm Absorb BVS im proximalen Anteil der Läsion implantiert worden.

2. Zielsetzung

Das Ziel der Studie „Hybrid-stenting with metallic and bioresorbable drug-eluting stents 2-year clinical outcomes in KUM ABSORB registry“ und dieser Arbeit ist der Vergleich der klinischen und angiographischen 2-Jahres-Ergebnisse nach Hybrid-Stenting mit BVS und DES gegenüber alleiniger BVS-Implantation.

3. Methodik

3.1 Studienpopulation

Im Zeitraum von September 2012 bis Juli 2015 erhielten insgesamt 504 Patienten eine perkutane Koronarintervention mit mindestens einem bioresorbierbaren Gefäßstent auf Grund von symptomatischer koronarer Herzerkrankung am Universitätsklinikum Großhadern in München. 404 dieser Patienten wurden an einer Läsion mittels alleinigem BVS oder der Kombination aus BVS und DES (sog. Hybrid-Stenting) therapiert und in diese Analyse eingeschlossen. Voraussetzungen waren eine interventionsbedürftige KHK mit mindestens einer >50%-Stenose oder Angina-Pectoris-Beschwerden.

3.2 Studiendesign

Dies ist eine retrospektive, nicht-randomisierte, kontrollierte, monozentrische Registerstudie zur Evaluierung einer Über- bzw. Unterlegenheit von BVS-DES-Hybrid-Stenting im Vergleich zu alleinigem BVS-Stenting.

3.3 Periinterventionelles Patienten-Management

3.3.1 Interventionelle Therapie

Die Indikationsstellung zum kombinierten DES-BVS oder alleinigem BVS-Stenting geschah auf Basis klinischer Erfahrung, aktueller Wissenschaftslage und offiziellen Leitlinien durch den ersten Operateur. Die Indikation für ein BVS-DES-Hybrid-Stenting wurde unter anderem aufgrund von Stenosecharakteristika, Gefäßbifurkationen oder Durchmesserdifferenzen innerhalb der Läsion gestellt. Die BVS- und DES-Implantation erfolgte auf Basis der Empfehlungen ihrer Hersteller und aktueller Standards. In unserer Institution wurden folgende Schritte für eine adäquate BVS-Implantation empfohlen: Obligate Prädilatation mit dem Ziel einer residuellen post-PTCA in-Segment-Stenose von <30%, sukzessive BVS-Ballon-Dilatation bis zum Nominaldruck sowie Postdilatation mit einem non-compliant-Ballon, der bis zu 0,5 mm größer als der BVS sein kann, mit einem Druck bis zu 16 atm. Die Darstellung der Herzgefäße mittels Kontrastmittel erfolgte ebenfalls auf Basis der Einschätzung des Operateurs. Im Falle von unklaren

Gefäßverhältnissen wurden diese mittels intravaskulärer Bildgebung dargestellt und so die postinterventionellen Ergebnisse optimiert.

3.3.2 Medikamentöse Therapie

Zur interventionellen Thromboseprophylaxe erhielten alle Studienteilnehmer 250 mg Aspirin i.V. sowie 70-100 I.U. Heparin pro Kilogramm Körpergewicht.

Die klassische medikamentöse Vorbehandlung je nach klinischem Erscheinungsbild oder Blutungsrisiko (sog. Loading) erfolgte bei geplanter PCI mittels ADP-Rezeptor-Antagonisten wie beispielsweise Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor.

Als postinterventionelle Therapie empfehlen wir allen Studienteilnehmern eine Einnahme von Aspirin (80-100 mg) einmal, sowie Clopidogrel (75 mg) oder Prasugrel (5-10 mg) oder Ticagrelor (90 mg) zweimal täglich für 6-12 Monate, je nach klinischem Status bei der Herzkatheteruntersuchung. Im Anschluss an dieses Schema wurde eine lebenslange Aspirin-Einnahme empfohlen.

3.3.3 Prä- und postinterventionelle Untersuchungen

Entsprechend klinischem Goldstandard führten wir bei allen Patienten bei Aufnahme sowie mindestens 12 Stunden nach erfolgter Herzkatheterintervention unter anderem folgende Untersuchungen durch:

- Anamnese, klinische Untersuchung, Messung von Blutdruck und Puls
- 12-Kanal-EKG
- Laboruntersuchung des Blutes: Blutbild sowie kardiale Biomarker Troponin T, Kreatinkinase sowie CK-MB.
- Diagnostische Herzkatheteruntersuchung gemäß konventionellem Standard, nur präinterventionell.

3.4 Klinische Beobachtung

Behandelte Patienten wurden einige Tage nach erfolgtem Stenting stationär beobachtet. Hier erfolgte die regelmäßige Kontrolle von kardialen Biomarkern, Blutbild sowie Elektrokardiogramm. Klinisches Follow-Up erfolgte nach 1, 6, 12 und 24 Monaten postinterventionell. Dieses wurde telefonisch von dafür trainierten, medizinisch ausgebildeten Mitarbeitern sowie von ärztlichem Personal bei Wiedervorstellung in der kardiologischen Ambulanz durchgeführt. Hierbei wurden neue und wieder aufgetretene

KHK-typische Symptome wie Angina-Pectoris-Beschwerden, Dyspnoe, Schwindel und Synkopen, Herzinsuffizienzzeichen gemäß NYHA-Einteilung sowie Rehospitalisierungen, kardiologische Nachsorgeuntersuchungen, etwaig nachfolgend stattgefundene Schrittmacherimplantationen und weitere mögliche Komplikationen erfragt und dokumentiert. Bei Feststellung von klinisch relevanten pathologischen Symptomen wurde eine kardiologische Abklärung empfohlen. Die Eingabe der Daten erfolgte daraufhin prospektiv in eine institutionelle Datenbank (KUM-ABSORB-Registry).

3.5 Angiographische Analyse

Die quantitative Koronarangiographie-Analyse (QCA) aller perkutanen Koronarinterventionen wurde offline und mittels einem automatisiertem Gefäßkontur-Erkennungssystem auf Basis der unterschiedlichen Graustufen namens Medis QAngio des niederländischen Herstellers Medical Imaging Systems Leiden in der Version 7.3 anhand von digitalisierten, in das DICOM-Dateiformat überführten, Koronarangiographien durchgeführt. Die Koronargefäße wurden gemäß der American-Heart-Association-Klassifikation in 15 Segmente aufgeteilt. Zielläsionen wurden in allen Segmenten berücksichtigt und vor sowie nach Koronarintervention mithilfe der Software untersucht. Anschließend erfolgte die Messung des zur Koronarintervention genutzten Ballons.

Das Kontrastmittel-gefüllte, gut sichtbare Katheterende, dessen Durchmesser bekannt war, diente als Kalibrierungsmerkmal. Die Kalibrierung erfolgte in mm/Pixel. Zur besseren Darstellung der Gefäßgrenzen und Läsionen wurde die Helligkeit und der Kontrast für jede angiographische Bilderfolge bei der Analyse individuell angepasst. Die Darstellung des jeweiligen Gefäßes wurde zur genauen Inspektion stets vergrößert. Nach manueller Festlegung des zu analysierenden Gefäßbereiches mithilfe des Setzens von Verlaufsmarkierungen und deren Überprüfung, wurde wenn möglich auf manuelle Korrektur der Gefäßgrenzen und der Läsion verzichtet und diese durch den automatisierten Logarithmus der Analysesoftware ermittelt. In einigen Fällen, beispielsweise bei stark verringertem Kontrast oder komplexen Gefäßverhältnissen wurde auf manuelle Korrektur der automatischen Gefäßgrenzen-Detektion der Gefäßsoftware zurückgegriffen. Zur quantitativen prä- und postinterventionellen Analyse des intrakoronaren Lumens wurden, wenn möglich identische Projektionen der

Angiographien genutzt, um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit zu erzielen. Dabei wurde stets die Projektion gewählt, die die interventionell behandelte Läsion am repräsentativsten darstellt. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle handelte es sich hierbei um eine Aufnahme während der enddiastolischen Phase, in der das Kontrastmittel den Gefäßbaum homogen und in Gänze durchspült, ein Gefäßüberlappen verhindert wird und so einer möglichst realitätsgetreuen Darstellung entspricht. Diese wurde mittels simultaner Visualisierung von zwei Angiographiefilmen zugleich ermittelt, was wiederum zu einer verbesserten Vergleichbarkeit führt. Bei unterschiedlichem Schweregrad der jeweils gleichen Läsionen in verschiedenen Projektionen, wurde stets die Projektion mit der hochgradigsten Befunddarstellung zur Analyse ausgewählt. Zur Orientierung dienten hierbei unterschiedliche, individuelle Markierungspunkte, meistens handelte es sich um proximal oder distal der Läsion abgehende Gefäße. Wenn möglich erfolgte die Analyse anhand einer Darstellung ohne intrakoronare Drähte oder anderer ggf. der Messung hinderlichen Strukturen wie beispielweise Drahtcerclagen oder einer TAVI-Herzklappe. Da der BVS angiographisch nicht durchgängig darstellbar ist, dienten zur einwandfreien Lokalisation die Platinium-Markierungen, die sich 1 mm innerhalb der kurzen Stentseiten befinden. Jeweils 1 mm proximal und distal dieser wurden die Stentmarkierungen platziert. Es erfolgte die Messung innerhalb des BVS und des Segments 5 mm proximal und distal der BVS-Grenzen. Der interpolierte Referenzdiameter des Gefäßes, der kleinste Gefäßdurchmesser (Minimal Lumen Diameter - MLD) und die prozentuale Stenose innerhalb des BVS sowie des jeweiligen Segmentes wurden quantifiziert und dokumentiert. Hierbei wurde hauptsächlich der logarithmisch ermittelte RD genutzt, außer in seltenen Fällen, wie beispielsweise bei Bifurkationen oder ostialen Läsionen, wo die ungenaue RD-Bestimmung die Nutzung eines vom Analytisten-bestimmten Referenzdiameter nötig machten. Die Messung des zur Postdilatation genutzten Ballons erfolgte im Zustand der maximalen Dilatation. Bei intrainerventioneller Nutzung mehrerer Ballongrößen wurde stets der jeweils Größte für die Messung herangezogen.

Alle quantitativen und qualitativen Beurteilungen und Analysen von Koronarangiographien wurden unter kontinuierlicher und präziser Kontrolle durch kardiologisch-ärztliches Personal von 2 speziell dafür ausgebildeten, erfahrenen medizinischen Fach-Arbeitskräften durchgeführt.

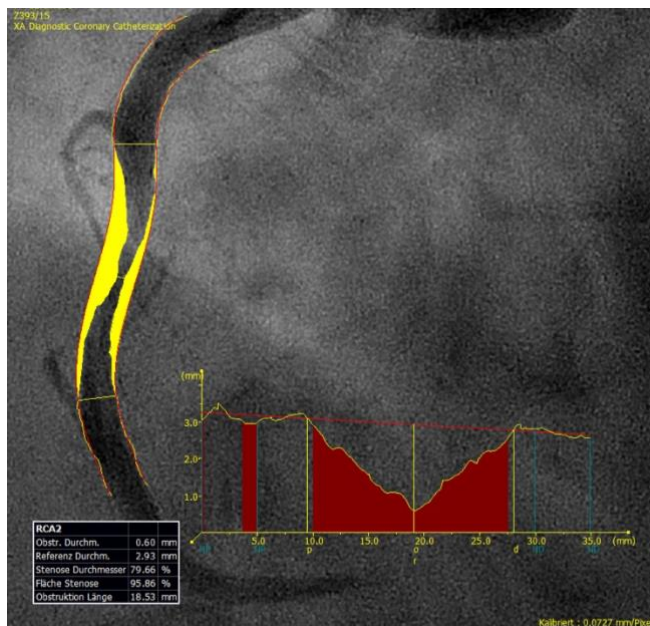


Abbildung 17: QCA-Analyse einer hochgradigen RCA-Stenose

Physiologische (rote Begrenzungslinien) und tatsächliche Gefäßgrenzen (gelbe Begrenzungslinien) gemäß den QAngio-Berechnungen. Die Differenz der beiden (gelb markierte Fläche) entspricht dem stenosierten Lumen.

3.6 Endpunkte

Der primäre Endpunkt dieser Studie war Target-Lesion-Failure (TLF), zusammengesetzt aus den folgenden Vorkommnissen: Herztod, Myokardinfarkt im Zielgefäß (TVMI) oder Zielläsions-Revaskularisation (TLR) innerhalb von 2 Jahren nach initialer PCI.

Sekundäre Endpunkte waren die jeweiligen Bestandteile der TLF, sowie definitive bzw. wahrscheinliche Stent-Thrombose-Raten gemäß ARC-Kriterien nach 2 Jahren Follow-Up.⁸⁰ MACE-Kriterien (Major Adverse Cardiac Events) wurden definiert als Kombination aus Tod, jedem stattgefundenem Myokardinfarkt oder jeder Revaskularisation des jeweiligen Patienten. Der Myokardinfarkt wurde gemäß der 3. Universellen Definition definiert.⁹⁶

3.7 Definitionen

Tod

Komplettes Erlöschen aller Lebensvorgänge jeglicher Ursache. Diese wurde bestimmt und dokumentiert.

Kardialer Tod

Jeder Tod auf Grund von Myokardinfarkt, Arrhythmien, Schlaganfall, prozeduralen Komplikationen und bei dem kardiale Ursachen nicht ausgeschlossen werden konnten.⁸⁰

Nicht-kardialer Tod

Jeder Tod der die Kriterien des kardialen Todes nicht erfüllt.

Perkutane Koronarintervention (Percutaneous Coronary Intervention, PCI)

Perkutane transluminale Angioplastie der Koronargefäße mit oder ohne Stent-Einsatz.

Zielläsion (Target-Lesion, TL)

Gefäßbereich von 5 mm proximal bis 5 mm distal der Läsion mit Indikation zur PCI bzw. des implantierten Stents.⁸⁰

Zielläsionsrevaskularisation (Target-Lesion-Revascularization, TLR)

Jede erneute PCI oder Bypass-Operation nach Index-PCI an der Index-Zielläsion des Zielgefäßes auf Grund von kardialer Ischämie, Restenose oder anderer Komplikationen der Zielläsion.⁸⁰

Zielgefäß (Target-Vessel, TV)

Gesamtes Hauptgefäß proximal und distal der Zielläsion der Index-PCI, einschließlich der vor- und nachgeschalteten Seitenäste sowie der Zielläsion selber.⁸⁰

Zielgefäßrevaskularisation (TVR)

Jede erneute PCI oder Bypass-Operation nach Index-PCI an jeglichem Segment des Zielgefäßes.⁸⁰

Zielgefäßmyokardinfarkt (TVMI)

Nachgewiesener Myokardinfarkt durch Einengung oder Verschluss des Zielgefäßes.

Myokardinfarkt

- Feststellung von erhöhten und/oder erniedrigten kardialen Standardbiomarkern mit mindestens einem über der 99. Perzentile und eines der folgenden:
- Ischämie-Symptome
- Neue oder als neu angenommene ST-Strecken/T-Wellen-Veränderungen oder

Linksschenkelblock

- Die Entwicklung von pathologischen Q-Zacken im EKG
- Bildlicher Nachweis von einem neu aufgetretenen Verlust von lebensfähigem Myokard oder neu aufgetretenen regionalen Herzwand-Bewegungsstörungen
- Angiographischer oder autopsischer Nachweis eines intrakoronaren Thrombus⁹⁶

Modifizierte AHA/ACC Läsionsklassifikation

1. Typ A Läsionen (hoher Erfolg, >85%; niedriges Risiko) bei Präsenz aller folgender Charakteristiken:
 - <10 mm Länge, konzentrisch, gut erreichbar, nicht-anguliert (<45°), glatte Konturen, wenig oder keine Kalzifikation, kein totaler Gefäßverschluss, keine ostiale Lokalisation, nicht im Hauptast befindlich, kein Thrombus
2. Typ B Läsionen (mittlerer Erfolg, 85%-60%; mittleres Risiko)
 - Typ B1 Läsion bei einer der folgenden Typ-B-Charakteristika, die restlichen entsprechend der oben genannten Typ-A-Läsion
 - Typ B2 Läsion bei Präsenz von mehr als einer der folgenden Charakteristika:
 - i. 10-20 mm Länge, exzentrisch, mittelschwere Windung des proximalen Segments, mittelschwere Angulation (>45°, <90°), ungleichmäßige Kontur, mittelschwere bis schwere Kalzifikation, totaler Gefäßverschluss im Alter von <3 Monaten, ostiale Lokalisation, Bifurkationsläsionen, Thrombus nachweisbar
3. Typ C Läsionen (niedriger Erfolg, <60%; hohes Risiko) bei Präsenz eines oder mehrerer der folgenden Charakteristika:
 - >2 cm Länge, exzessive Windung des proximalen Segments, extreme Angulation (>90°), totaler Gefäßverschluss im Alter von >3 Monate, Unfähigkeit große Seitenäste zu schützen, degenerierte Venen-Bypässe mit brüchigen Läsionen

TIMI-Grade-Flow

- Grad 0 - Keine Perfusion: Es findet kein anterograder intrakoronarer Fluss nach Lumenverschluss statt.
- Grad 1 - Penetration ohne Perfusion: Kontrastmittel passiert die Lumenstenose, kann aber während der angiographischen Koronarsequenz nicht das sich distal der Verengung befindliche Gefäß voll durchfließen.

- Grad 2 - Partielle Perfusion: Kontrastmittel passiert die Lumenstenose und kann den sich distal der Stenose befindenden Gefäßteil voll durchfließen. Dabei ist der Einfluss in diesen Bereich bzw. der Abfluss aus diesem Bereich erkennbar langsamer als der Einfluss bzw. Abfluss an vergleichbaren Koronargefäßbereichen, die nicht von dem eingengten Gefäß perfundiert werden.
- Grad 3 - Komplette Perfusion: Anterograder intrakoronarer Fluss durch eine Obstruktion geschieht genauso unverzüglich wie im Gefäßbereich proximal der Obstruktion. Der Abfluss aus dem betroffenen Gefäßteil ist gleich schnell im Vergleich mit Gefäßanteilen die nicht betroffen sind, bzw. mit der gegenüber liegenden Arterie

Ostiale Lokalisation

Innerhalb der ersten 3 mm nach Gefäßbeginn.

Bifurkationsstenose

Ein Seitenast von übergeordneter Größe ($\geq 1,5$ mm) entspringt innerhalb des stenosierten Gefäßbereiches und ist komplett von stenosiertem Gefäßlumen umgeben.

Kalzifikation

Problemlos erkennbare und erhöhte Röntgenopazität innerhalb der Gefäßwand im Bereich der Lumenstenose.

- Mittlere Kalzifikation: Nachweis erhöhter Röntgenopazität während des Herzzyklus vor Kontrastmittelinjektion
- Schwere Kalzifikation: Nachweis erhöhter Röntgenopazität außerhalb der Herzbewegung, vor Kontrastmittelinjektion, meist unter Mitbeteiligung beider Seiten des arteriellen Lumens

Indexläsion

Bereich innerhalb eines Gefäßsegmentes der bei der initialen PCI mittels Stenting therapiert wurde.

Minimal Lumen Diameter (MLD)

Der absolute minimale Gefäßdurchmesser innerhalb der Indexläsion.

Reference Diameter (RD)

Schätzwert des Gefäßdurchmessers vor Obstruktion. Er wird mittels linearer Regression von einem speziellen Programm automatisch determiniert.

Läsionslänge

Die Strecke zwischen dem proximalen und distalen Ende einer Läsion.

Angiographische Muster der In-Stent-Restenose

1. Fokal: Läsionen sind ≤ 10 mm lang und haben eine der folgenden Lokalisationen
 - IA: Articulation oder Gap; Zwischen zwei Stents im stentfreien Gefäßbereich
 - IB: Marginal; Proximal oder distal an der Stentkante und über diese hinaus
 - IC: Focal Body; Innerhalb des Stentkörpers
 - ID: Multifocal; Proximal und distaler Stentkantenbefall und darüber hinaus
2. Diffus:
 - II: Intra-Stent; Läsionen sind ≥ 10 mm lang und befinden sich innerhalb des Stentkörpers ohne über die Stentkanten hinaus zu gehen
 - III: Proliferative; Läsionen sind ≥ 10 mm lang und befinden sich innerhalb des Stentkörpers und über die Stentkanten hinaus
 - IV: Total Occlusion; TIMI-Flow-Grade von 0

Stentthrombose-Wahrscheinlichkeit - ARC-Kriterien

1. Definitive Stentthrombose: Entweder pathologischer Thrombusnachweis bei Autopsie bzw. nach Thrombektomie oder angiographischer Thrombusnachweis im Stentkörper bzw. 5 mm proximal oder distal des Stents sowie mindestens eines der folgenden Kriterien innerhalb von 48 Stunden:
 - Akute kardiale Ischämiesymptome in Ruhe, ischämieverdächtige neu aufgetretene EKG-Zeichen, typische Erhöhung bzw. Erniedrigung von kardialen Standard-Biomarkern, nicht-okklusiver oder okklusiver Thrombus
2. Wahrscheinliche Stentthrombose: Bei Tod unklarer Ursache innerhalb der ersten 30 Tage nach intrakoronarem Stenting oder jeglichem MI der mit akuter Ischämie im Bereich des implantierten Stents zusammenhängt ohne angiographische Kontrolle und bei Nichtvorliegen einer anderen erkennbaren Ursache

3. Mögliche Stentthrombose: Jeder Tod unklarer Ursache ab dem 30. Tag nach intrakoronarem Stenting bis zum Ende des Studien-Follow-Up⁸⁰

Stentthrombose-Manifestationszeitpunkt

1. AST: Acute Stent Thrombosis; Akute ST: 0-24 Stunden nach Stentimplantation
2. SAST: Subacute Stent Thrombosis; Subakute ST: >24 Stunden bis zu 30 Tagen nach Stentimplantation
3. LST: Late Stent Thrombosis; Späte ST: >30 Tagen bis zu 1 Jahr nach Stentimplantation
4. VLST: Very Late Stent Thrombosis; Sehr späte ST: >1 Jahr nach Stentimplantation⁸⁰

Device oriented composite endpoint (DOCE)

Kombination aus Target-Lesion-Revascularization (TLR), Zielgefäß-Myokardinfarkt (TVMI) und kardialen Tod.

NYHA-Klassifikation bei Patienten mit Herzinsuffizienz

- Klasse I: Patienten erleben keine Einschränkung ihrer körperlichen Aktivität. Keine mögliche kardiale Symptomatik bei alltäglicher körperlicher Anstrengung
- Klasse II: Patienten leiden unter leichter Einschränkung ihrer körperlichen Aktivität. Alltägliche körperliche Anstrengung führt zu Müdigkeit, Palpitationen, Dyspnoe oder Angina-Pectoris-Beschwerden
- Klasse III: Patienten leiden unter starker Einschränkung ihrer körperlichen Aktivität. Geringe körperliche Anstrengung, die unterhalb alltäglicher Belastung liegt, führt zu oben genannten kardialen Beschwerden
- Klasse IV: Jede körperliche Aktivität führt zu Unwohlsein des Patienten. Kardiale Symptome können auch in Ruhe präsent sein

Prozeduraler Erfolg

Definiert als postprozedurale ISR <30% sowie Nachweis von einem Blutfluss von 3 gemäß TIMI-Kriterien.

Mehrfäßerkrankung

≥2 Hauptkoronargefäße mit einer prozentualen Einengung des Lumens von >50%.

Canadian Cardiovascular Society (CCS) - Stabile Angina Pectoris Klassifikation

- Stufe I: Normale körperliche Aktivität ruft keine Angina Pectoris hervor. Aktivität mit besonderer Anstrengung, Dauer oder Schnelligkeit lösen AP-Symptome aus
- Stufe II: Leichte Einschränkung der normalen körperlichen Aktivität. Schnelles Laufen, Treppensteigen, bergauf gehen, Laufen nach dem Essen, im Winter, unter emotionalem Stress oder direkt nach dem Erwachen, bei Laufstrecken von >200m, Laufen von einem Stockwerk bei normaler Geschwindigkeit und Konditionen lösen Angina-Pectoris-Beschwerden aus
- Stufe III: Merkliche Einschränkung der normalen körperlichen Aktivität. AP-Beschwerden beim Laufen von 100-200m und einem Stockwerk bei normaler Geschwindigkeit sowie unter normalen Bedingungen
- Stufe IV: Keine körperliche Aktivität ohne Beschwerden, AP-Symptomatik in Ruhe möglich

Instabile Angina Pectoris Klassifikation nach Braunwald

Tabelle 3: Instabile Angina Pectoris Klassifikation nach Braunwald

	Sekundäre instabile AP	Primäre instabile AP	Instabile AP innerhalb von 2 Wochen nach akutem MI
Neue schwere oder intensivierende Angina Pectoris	IA	IB	IC
Ruhe-Angina innerhalb des letzten Monats, aber nicht der letzten 48h	IIA	IIB	IIC
Ruhe-Angina innerhalb der letzten 48h	IIIA	IIIB	IIIC

Quelle: Braunwald, E. Point of View A Classification. *Circulation* 80, 410-414 (1989).

ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt (STEMI)

Präsenz von Angina Pectoris oder anderer Symptome die auf eine kardiale Ischämie hinweisen können, in Verbindung mit ST-Streckenhebungen am J-Punkt in zwei

benachbarten Ableitungen von $\geq 0,25$ mV bei Männern <40 Jahren, $\geq 0,2$ mV bei Männern >40 Jahren bzw. $\geq 0,15$ mV bei Frauen in den Ableitungen V2-V3 und/oder $\geq 0,1$ mV in den anderen Ableitungen im 12-Kanal-EKG. Typisch ist unter anderem eine Erhöhung des Biomarkers Troponin T.

Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI)

Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit transienter ST-Strecken-Hebung, persistierender oder transienter ST-Strecken-Senkung, T-Wellen-Inversion, flache T-Wellen oder einer Pseudonormalisierung der T-Wellen. Auch ein normaler EKG-Befund ist möglich. Typisch ist unter anderem eine Erhöhung des Biomarkers Troponin T.

Stent-Überlappen

Mindestens zwei Stents innerhalb einer Läsion mit einer gemeinsamen Überlappungslänge von mindestens 0,5 mm.

Läsionswindung

Siehe ARC-Kriterien.

Diabetes Mellitus

Patienten mit bereits diagnostiziertem Diabetes oder aktueller Diabetesbehandlung sowie gemäß der Diagnosekriterien der WHO Patienten mit einem Nüchternblutzucker von ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l), bzw. ≥ 200 mg/dl (11,2 mmol/l) im oralen Glukose-Toleranztest oder einem zufällig-gemessenen Blutzuckerwert von ≥ 200 mg/dl (11,2 mmol/l), jeweils im venösen Blut.

Hypercholesterinämie

Laborchemischer Gesamtcholesterin von >240 mg/dl oder bestehende Therapie mit einem Lipidsenker.

Aktueller Tabakkonsum

Konsum von Tabak jeglicher Form zum Zeitpunkt der Intervention.

KHK-Familienanamnese

Männliche Verwandte ersten Grades <55 . Lebensjahr, bzw. weiblicher Verwandte <65 . Lebensjahr mit Angina Pectoris, Myokardinfarkt oder plötzlichem Tod unklarer Genese.

3.8 Statistische Analyse

Die Patienten wurden je nach angewendeter Interventionsstrategie (Hybrid Stenting oder BVS) in zwei Gruppen eingeteilt. Kontinuierliche Daten, die meist Veränderung obliegen, werden als Mittelwerte oder mittlere Standardabweichung dargestellt. Sie wurden mittels Welch Two sample t-test, welcher die Mittelwerte der Gruppen vergleicht und auf Signifikanz überprüft, sowie Wilcoxon rank sum test, der den Median der Gruppen vergleicht und so die Nullhypothese überprüft, analysiert und beurteilt. Kategorische Daten, wie das Patienten-Geschlecht, werden als Anzahl oder Verhältnisse (%) dargestellt und wurden mittels Chi-square test, welcher sie auf Unabhängigkeit, Verteilung, und Homogenität überprüft, untersucht, wenn die erwarteten Zellwerte <5 waren. Ein zweiseitiger p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen. Ereignisraten wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die Auswahl der Variablen für die multivariate Analyse erfolgte auf Basis einer logistischen Regressionsanalyse aller Basalcharakteristika sowie prozeduralen und angiographischen Daten mit einem p-Wert von $<0,1$ in der univariaten Analyse. Die Hazard-Ratio wurde durch das proportionale Hazard-Regressions-Modell nach Cox ermittelt. Zur statistischen Analyse fand SPSS (Version 24, IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) Verwendung.

4. Ergebnisse

4.1 Basalcharakteristika

Empfänger von DES und BVS waren häufiger männlich (80% vs. 70%, $p=0,04$) und wiesen einen höheren KHK-Schweregrad auf (3-Gefäß-KHK; 60% vs. 37%, $p<0,01$) gegenüber den Patienten die ausschließlich mittels BVS behandelt wurden. Darüber hinaus zeigte sich bei ihnen ein höherer, allerdings statistisch nicht signifikanter Anteil an kardiovaskulären Risikofaktoren im Vergleich mit der BVS-Patientengruppe; Diabetes Mellitus (25% vs. 20%, $p=0,33$), arterielle Hypertension (87% vs. 84%, $p=0,51$), Hypercholesterinämie (41% vs. 37%, $p=0,23$), aktueller Tabakkonsum (27% vs. 20%, $p=0,1$), positive Familienanamnese hinsichtlich KHK (29% vs. 26%, $p=0,61$), Nierenversagen (19% vs. 16%, $p=0,39$), Z.n. Herzinfarkt (31% vs. 23%, $p=0,1$) oder Z.n. PCI (46% vs. 44%, $p=0,73$) waren hier häufiger festzustellen. Patienten, die nur einen BVS erhalten haben, präsentierten sich häufiger mit Zustand nach herzchirurgischer Bypass-Anlage (3,0% vs. 5,2%, $p=0,31$). Das Alter beider Gruppen unterschied sich nicht signifikant (64.6 ± 9.5 vs. 63.9 ± 11.6 , $p=0,65$).

Tabelle 4: Basalcharakteristika

Patienten-Daten	Hybrid-Stenting n = 134	Nur BVS n = 270	p-Wert
Alter, in Jahren	64.6±9.5	63.9±11.6	0.65
Männliches Geschlecht	107 (80)	192 (70)	0.04
Body mass index, kg/m ²	27.3±4.7	27.3±4.3	0.95
Diabetes	33 (25)	55 (20)	0.33
Hypertension	116 (87)	227 (84)	0.51
Hypercholesterinämie	58 (41)	100 (37)	0.23
Aktueller Tabakkonsum	36 (27)	53 (20)	0.10
KHK positive Familienanamnese	38 (29)	71 (26)	0.61
Nierenversagen (eGFR<60 ml/min/ 1.73m ²)	26 (19)	43 (16)	0.39
Zustand nach PCI	62 (46)	120 (44)	0.73
Zustand nach Myokardinfarkt	41 (31)	62 (23)	0.10
Zustand nach koronarer Bypass-OP	4 (3.0)	14 (5.2)	0.31
Schweregrad der KHK			
1-Gefäß	21 (16)	78 (29)	<0.01
2-Gefäß	33 (25)	91 (34)	
3-Gefäß	80 (60)	101 (37)	
Behandelte Läsionen pro Patient	1.81	1.11	0.04
Klinische Präsentation			
Stabile Angina	84 (63)	141 (52)	0.03
Instabile Angina	8 (6)	42 (16)	
Non-STEMI	24 (18)	57 (21)	
STEMI	18 (13)	30 (11)	

Werte dargestellt als Mittelwerte ± Standardabweichung oder n (%)

4.2 Läsions- und Prozeduralcharakteristika

Von 504 Patienten, die mit einem BVS in unserer Klinik versorgt wurden, erhielten 134 ein Hybrid-Stenting (DES-BVS) innerhalb derselben Läsion und 270 Patienten eine alleinige BVS-Implantation. 100 Patienten erhielten ein Hybrid-Stenting an unterschiedlichen Läsionen, so dass sie nicht in dieser Studie berücksichtigt wurden. 379 Patienten durchliefen das 2 Jahres-Follow-Up, was 94% des initial eingeschlossenen Kollektivs entspricht. Bei insgesamt 435 Läsionen wurde ein BVS verwendet, 298 dieser Läsionen wurden ausschließlich mittels BVS behandelt.

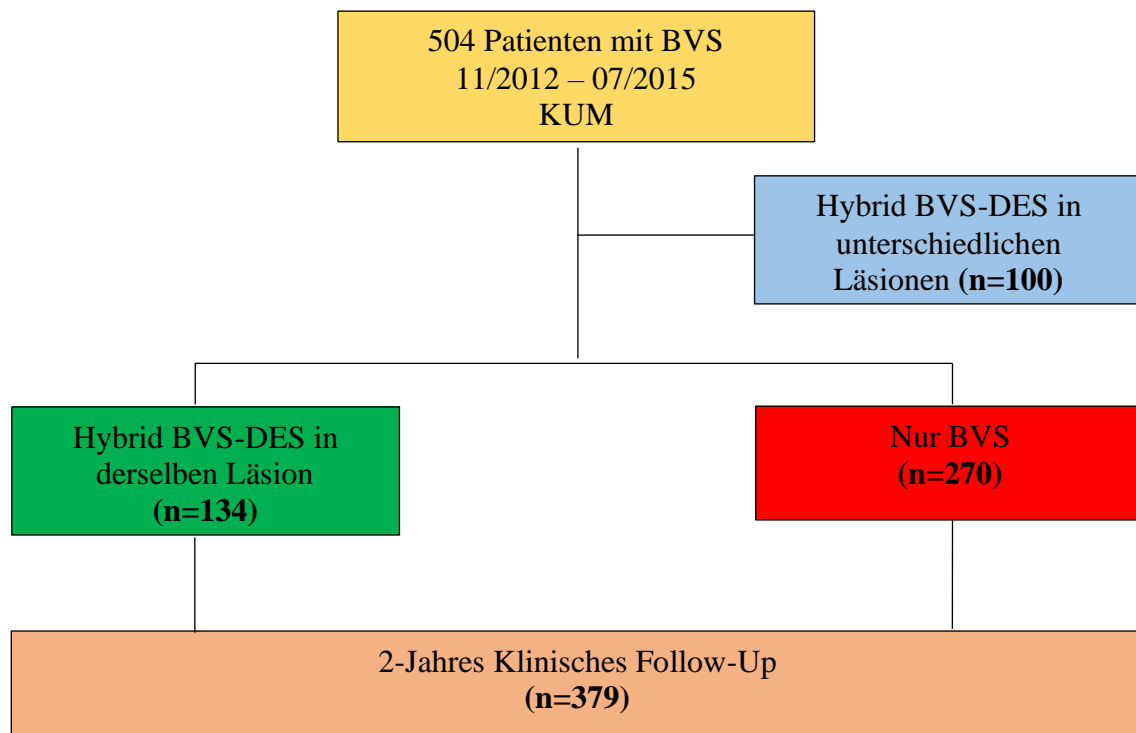


Abbildung 18: Studienablauf Schemazeichnung

Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der Zielläsionen unterscheiden sich beide Gruppen bei $p=0,12$ nicht. Am häufigsten befand sich die zu revaskularisierende Läsion im Ramus interventricularis anterior (RIVA) bzw. Left anterior descending (LAD, 51% vs. 40%, $p=0,12$). Danach in absteigender Häufigkeit in der rechten Koronararterie (Right coronary artery; RCA, 30% vs. 34%) und dem Ramus circumflexum bzw. Left circumflex artery (LCX, 19% vs. 26%, beide $p=0,12$). Mit $n=106$ von 522 therapierten Segmenten erfolgte im Segment Nr. 7 der LAD dabei am häufigsten eine Stent-Implantation.

Hybrid-Stenting wurde statistisch signifikant häufiger bei Patienten mit ACC-Läsionen der Klasse B2/C (89% vs. 52%), Bifurkationen (17% vs. 3,4%) und Gefäßen mit

übermäßiger Windung (39% vs. 18%), Läsionen mit moderater Kalzifikation (53% vs. 22%) und mit einer größeren Länge (28,8 mm vs. 16,4 mm) im Vergleich zur alleinigen BVS-Implantation eingesetzt (alle $p < 0,01$). Dies führte konsekutiv zu einem längeren Stentanteil im Gefäß. (47,3 mm vs. 21,5 mm, $p < 0,01$).

Bei Läsionen mit alleinigem BVS herrschte häufiger als beim Hybrid-Stenting bereits prä-interventionell ein suffizienter koronarer Blutfluss (TIMI III; 56% vs. 74%, $p < 0,01$). Einen erhöhten prozentualen Anteil an überlappenden Stent-Enden beim Hybrid-Stenting (53% vs. 4%, $p < 0,01$) ist in diesem Fall durch den Vergleich von zwei mit einem Stent zu erklären.

Trotz kleinerem BVS-Durchmesser (3,0 mm vs. 3,1 mm, $p < 0,01$) und niedrigerem MLD post-interventionell (2,4 mm vs. 2,6 mm, $p < 0,01$), unterscheidet sich der prozedurale Erfolg beider Gruppen nicht (99% vs. 99%, $p = 0,95$).

In den meisten Fällen wurde sowohl bei Hybrid- als auch bei alleinigem BVS-Stenting eine Prädilatation (96% vs. 97%, $p = 0,65$) und Postdilatation (92% vs. 90%, $p = 0,34$) durchgeführt.

Tabelle 5: Läsions- und Prozeduralcharakteristika

Läsionscharakteristika	Hybrid-Stenting n = 137	Nur BVS n = 298	p-Wert
Zielgefäß			0.12
Left anterior descending artery	70 (51)	118 (40)	
Left circumflex artery	26 (19)	78 (26)	
Right coronary artery	41 (30)	101 (34)	
Left main coronary artery	0 (0)	0 (0)	
AHA/ACC B2/C Läsionen	122 (89)	132 (52)	<0.01
Bifurkations-Läsionen	23 (17)	10 (3.4)	<0.01
Moderat kalzifizierte Läsionen	72 (53)	66 (22)	<0.01
Thrombotische Läsionen	9 (7)	31 (10)	0.20
Überlappende Stents	73 (53)	13 (4)	<0.01
Gewundene Läsionen	53 (39)	52 (18)	<0.01
TIMI vor PCI			<0.01
≤1	40 (29)	41 (14)	
2	20 (15)	37 (12)	
3	77 (56)	220 (74)	
TIMI nach PCI <3	2 (2)	6 (2)	0.69
Gefäßdurchmesser, mm	2.7±0.5	2.7±0.5	0.88
Läsionslänge, mm	28.8±18.2	16.4±10.7	<0.01
MLD vor PCI, mm	0.9±0.6	1±0.5	0.17
Durchmesser-Stenose vor PCI, %	65.6±19.7	62.4±17.9	0.16
durchgeführte Pre-dilatation	131 (96)	289 (97)	0.65
durchgeführte Post-dilatation	126 (92)	269 (90)	0.34
Maximaler Ballondurchmesser, mm	3.2±0.5	3.2±0.4	0.30
Maximaler Ballondruck, atm	13.4±3.2	12.5±2.9	<0.01
Stentdurchmesser gesamt, mm	3.0±0.4	3.1±0.4	0.06
BVS Durchmesser, mm	3.0±0.4	3.1±0.4	0.01
DES Durchmesser, mm	3.1±0.5	-	-
Stentlänge gesamt, mm	47.3±19.6	21.5±10.0	<0.01
MLD nach PCI, mm	2.4±0.5	2.6±0.5	<0.01
Durchmesser-Stenose nach PCI, %	12.3±10.0	8.5±5.4	<0.01
Prozeduraler Erfolg	136 (99)	296 (99)	0.95

Werte dargestellt als Mittelwerte ± Standardabweichung oder n (%)

4.3 Klinisches Outcome

Die klinische Follow-Up-Länge betrug im Median 1247 Tage und im Durchschnitt 1208 ± 399 Tage ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Innerhalb der Hybrid-Gruppe betrug der Median 713,5 Tage, in der Absorb-Gruppe 730 Tage. Nach 2 Jahren wurde das Follow-Up in 94% aller Fälle erfolgreich abgeschlossen, bei 24 Patienten (6%; 9 Patienten in der Hybrid-Gruppe und 15 Patienten in der BVS-Gruppe) war dies nicht möglich. Hier lag die durchschnittliche Follow-Up-Dauer bei 417 ± 216 Tagen. Die kumulativen Inzidenzen wurden bis zu einer Dauer von 2 Jahren bestimmt und betragen hinsichtlich der primären Endpunkte für TLF in der Hybrid-Gruppe 9,7% und bei der BVS-Gruppe 11,5%, $p=0,62$, Hazard Ratio = 0.85 (95% Konfidenzintervall (CI), 0.44-1.62)

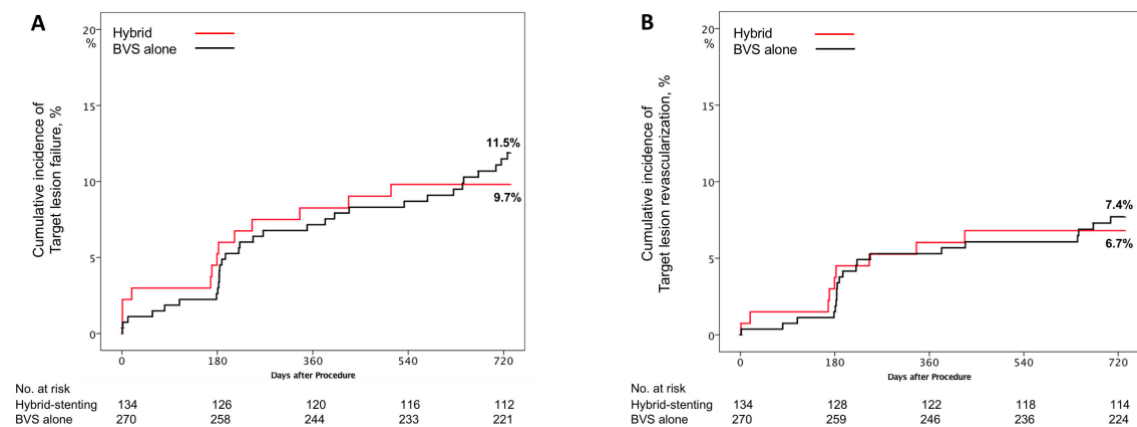


Abbildung 19: Wirksamkeits-Endpunkte des 2-Jahres-Follow-Up

- A) Kumulative Inzidenz der Target Lesion Failure nach 24 Monaten
- B) Kumulative Inzidenz der Target Lesion Revascularization nach 24 Monaten

Einen signifikanten Unterschied in Bezug auf kardialen Tod (1,5% vs. 2,7%; Hazard Ratio= 0.57 (95% CI, 0.12-2.74) $p=0,48$), Zielläsions-Myokardinfarkt (2,2% vs. 2,3%, Hazard Ratio= 1.01 (95% CI, 0.25-4.04) $p=0,99$) oder TLR (6,7% vs. 7,4%, Hazard Ratio=0.90 (95% CI, 0.41-1.99) $p=0,8$) konnte nicht festgestellt werden. Von 9 Patienten, die mittels Hybrid-Stenting therapiert wurden und eine Zielläsions-Revaskularisation benötigten, erhielten nur 2 diese aufgrund von DES-Versagen. Dabei wurde in 8/9 Fällen der BVS distal und der DES proximal platziert. Die In-Stent-Restenose (ISR) wurde bei 6 von 9 dieser Patienten als fokal klassifiziert. Eine BVS-ISR konnte ebenfalls in 6 von 9 Patienten nachgewiesen werden.

Tabelle 6: TLR bei Hybrid-BVS-DES-Patienten

Index PCI							TLR				
Zielgefäß	Indikation	Hybrid-Stenting	Reihenfolge	BVS	DES	P2Y12 - Hemmer	Tage bis TLR	ISR-Stent	ISR-Muster	Therapie	DAPT
1 RCA	Lange & kalzifizierte Läsion	BVS distal DES prox.	1.BVS 2.DES	3x28 mm	3x12 mm	Clopidogrel 6 Monate	336	BVS	Diffus	DEB	Aspirin
2 LAD	Bifurkation	BVS distal DES prox.	1.BVS 2.DES	3x28 mm	3x22 mm	Prasugrel 12 Monate	1	BVS & DES	Akute diffuse Thrombose	Thrombus Aspiration	Aspirin & Prasugrel
3 LAD	Lange & kalzifizierte Läsion	BVS distal DES prox.	1. BVS 2. DES	2.75 x18 mm	2.75 x12 mm	Clopidogrel 6 Monate	180	BVS	Fokal Stentkörper	DEB	Aspirin & Clopidogrel
4 LCx	Lange & kalzifizierte Läsion	BVS distal DES prox.	1.BVS 2.DES	3x28 mm	3x15 mm	Prasugrel 12 Monate	19	BVS	Fokal distale Kante	DES	Aspirin & Prasugrel
5 RD	Durchmesser-differenzen proximal und distal	BVS distal DES prox.	1.BVS 2.DES	2.5x28 mm	2.75 x15 mm	Prasugrel 12 Monate	183	DES	Fokal Stentkörper	DEB	Aspirin & Prasugrel
6 RCA	Lange & kalzifizierte Läsion	BVS distal DES prox.	1.BVS 2.DES	3x28 mm	3x38 mm	Clopidogrel 12 Monate	170	BVS & DES	Diffus BVS & DES	DEB & DES	Aspirin & Clopidogrel
7 RCA	Ostiale und lange Läsion	BVS distal DES prox.	1.BVS 2.DES	3.5x18 mm	3.5x14 mm	Clopidogrel 6 Monate	168	DES	Fokal proximale Kante	DES	Aspirin & Clopidogrel
8 LAD	Lange, kalzifizierte, gewundene Läsion	BVS mittig DES prox. & distal	1.DES 2.BVS 3.DES	3x18 mm	3.5x38 & 2x28 mm	Clopidogrel 12 Monate	246	Übergang DES & BVS	Fokal Kante	DES	Aspirin & Clopidogrel
9 LAD	Lange, kalzifizierte, gewundene Läsion	BVS distal DES prox.	1.BVS 2.DES	3x18 mm	3.5x40 mm	Ticagrelor 12 Monate	428	BVS	Fokal Kante	DEB	Aspirin

Hinsichtlich der sekundären Endpunkte MACE (32,1% vs. 27,8%, Hazard Ratio=1.24 (95% CI, 0.85-1.72) p=0,78), definitive/wahrscheinliche Stent-Thrombose (0,7% vs. 1,5%, Hazard Ratio=0.50 (95% CI, 0.06-4.47) p=0,53) und Myokardinfarkt (3,0% vs. 4,1%, Hazard Ratio=0.73 (95% CI, 0.23-2.30) p=0,59) bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Mortalität-Differenz beider Gruppen blieb statistisch insignifikant (1,5% vs. 4,1%, Hazard Ratio=0.36 (95% CI, 0.08-1.64) p=0,17). Die Revaskularisationen jeglicher Ursache traten relativ häufiger, jedoch nicht signifikant bei Patienten mit Hybrid-Stenting auf (29,9% vs. 23,3%, Hazard Ratio=1.35 (95% CI, 0.91-2.01) p=0,14). TLR (6,7% vs. 7,4%, Hazard Ratio=0.90 (95% CI, 0.41-1,99) p=0,80) sowie Zielgefäß-Revaskularisation (11,4% vs. 12,2%, Hazard Ratio= 0.90 (95% CI, 0.49-1.66) p=0,73) wiesen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede beider Gruppen auf.

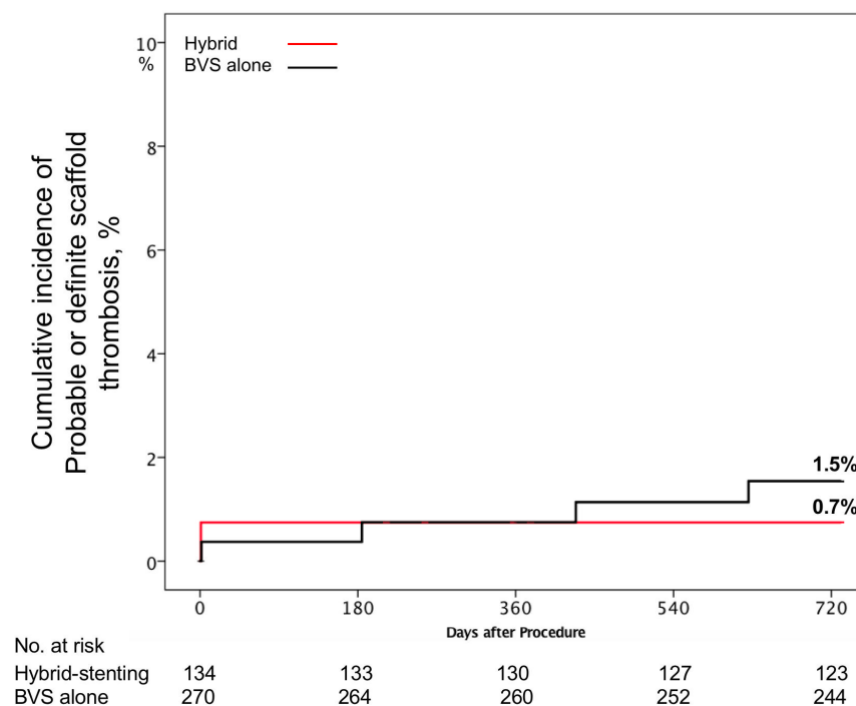


Abbildung 20: Definitive/wahrscheinliche Stentthrombose des 2-Jahres-Follow-Up

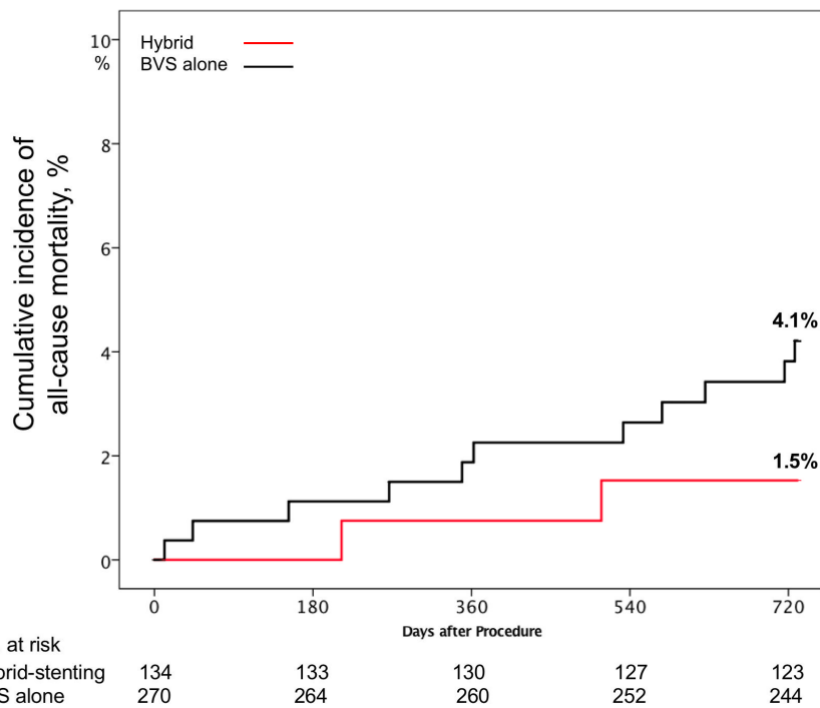


Abbildung 21: Gesamtmortalität des 2-Jahres-Follow-Up

Tabelle 7: Klinische Ergebnisse des 2-Jahres-Follow-Up

	Hybrid stenting N=134	Nur BVS N=270	Hazard Ratio (CI 95%)	p-Wert
Gesamtmortalität	2 (1.5)	11 (4.1)	0.36 (0.08-1.64)	0.17
Kardialer Tod	2 (1.5)	7 (2.7)	0.57 (0.12-2.74)	0.48
Myokardinfarkt jeglicher Ursache	4 (3.0)	11 (4.1)	0.73 (0.23-2.30)	0.59
Zielgefäß-Myokardinfarkt	3 (2.2)	6 (2.3)	1.01 (0.25-4.04)	0.99
Revaskularisation jeglicher Ursache	40 (29.9)	63 (23.3)	1.35 (0.91-2.01)	0.14
Zielgefäß-Revaskularisation	15 (11.4)	33 (12.2)	0.90(0.49-1.66)	0.73
TLR (Target-Lesion-Revascularization)	9 (6.7)	20 (7.4)	0.90 (0.41-1.99)	0.80
TLF (Target-Lesion-Failure)	13 (9.7)	31 (11.5)	0.85 (0.44-1.62)	0.62
MACE	43 (32.1)	75 (27.8)	1.24 (0.85-1.72)	0.78
Definitive/wahrscheinliche Stentthrombose	1 (0.7)	4 (1.5)	0.50 (0.06-4.47)	0.53

Werte dargestellt als Patientenzahl (% als Kaplan-Meier-Schätzungen)

4.4 Multivariate Analyse

Die Multivariate Analyse ermittelt eine beeinträchtigte Nierenfunktion (eGFR<60 mL/min/1.73m² Hazard Ratio= 2,42 (95% CI, 1.18-4,97), p=0,01) sowie eine In-Segment-Residualstenose >30% (Hazard Ratio= 1,04 (95% CI, 1,01-1,08), p=0,04) als unabhängige Prädiktoren für den primären Endpunkt TLF innerhalb eines 2-Jahres-Follow-Up. Weitere mögliche Variablen wie kleinere Stentgrößen (in Größenunterschieden von jeweils 0,5 mm) oder Stenosenlänge zeigten in der multivariaten Analyse kein signifikantes Ergebnis und damit keinen signifikanten prädiktorischen Einfluss auf den primären Endpunkt.

Tabelle 8: Multivariate Analyse der TLF- und TLR-Prädiktoren nach 2 Jahren

	TLF			
	Univariate		Multivariate	
	HR (CI 95%)	p-Wert	HR (CI 95%)	p-Wert
Hybrid-BVS-DES-Stenting	0.91 (0.46-1.79)	0.92	-	-
Diabetes	1.24 (0.60-2.55)	0.54	-	-
Nierenkrankheit	2.26 (1.15-4.47)	0.02	2.42 (1.18-4.97)	0.01
Geschlecht	1.04 (0.51-2.14)	0.90	-	-
In-Segment-Residualstenose (> 30%)	1.03 (1.00-1.07)	0.03	1.04 (1.01-1.08)	0.04
ACS	1.05 (0.54-2.01)	0.92	-	-
Kleinere Stentgröße (- 0.5 mm)	0.72 (0.50-1.04)	0.04	0.79 (0.53-1.17)	0.14
Stentlänge gesamt	1.00 (0.98-1.02)	0.94	-	-
Stenosenlänge	0.98 (0.95-1.01)	<0.01	0.97 (0.94-1.01)	0.10

5. Diskussion

Die wichtigsten Ergebnisse unserer Studie sind wie folgt: 1. Patienten mit diffuser KHK, die ein Hybrid-Stenting erhalten, zeigen ähnliche Langzeitergebnisse hinsichtlich kombinierter Stent-bezogener und patienten-orientierter Endpunkte im Vergleich mit Patienten, die ausschließlich ein BVS-Stenting erhalten haben. 2. Die Inzidenz der Stentthrombose war niedrig und unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Studiengruppen. 3. Nierenversagen und residuelle Stenosen größer 30% innerhalb des therapierten Segments sind unabhängige Prädiktoren für ein erhöhtes TLF-Risiko in unserer Patientenkohorte.

Auf die diffuse KHK als wichtigen Einflussfaktor auf das Ergebnis nach DES-Implantation wurde bereits häufig hingewiesen. Stenting von langen und komplexen Läsionen ist mit einem höheren Stentthrombose- und Restenoserisiko assoziiert, auch nach einer sehr langen Follow-Up-Dauer.^{9,97,98} Diese unerwünschten Ereignisse sind vor allem auf eine chronische Gefäßwandentzündung, einen gestörten arteriellen Heilungsprozess, Neoatherosklerose, Gefäß- zu Stentdurchmesser-Differenzen, spät auftretendes Nicht-Anliegen der Stentstreben an der koronaren Gefäßwand sowie überlappende Gefäßstützen zurückzuführen.^{46,99,100}

Bioresorbierbare Stents scheinen auf den ersten Blick einige dieser Fallstricke zu überwinden. Dennoch limitieren physikalische Eigenschaften wie eine niedrige Radialkraft, dicke Stentstreben (150 µm), und damit einhergehend eine erschwerte Passage von Engstellen, ihre Einsatzmöglichkeit bei stark verkalkten oder gewundenen Läsionen, schmalen Gefäßen (<2,25 mm) und überlappenden Stentsegmenten. Auf Grund der auf dem rigiden PLLA (Poly-L Lactid Acid) basierenden Struktur erhöht die übermäßige Expansion in großen Gefäßen die Wahrscheinlichkeit einer Stentfraktur und damit das Thromboserisiko. Um sog. „Full Metal Jackets“ bzw. „Caging“; also die vielzählige Implantation von dauerhaft intraluminal verbleibender Gefäßstützen innerhalb einer Arterie, zu vermeiden und so die Möglichkeit für potentiell nachfolgende Bypassoperationen zu erhalten, erscheint das Hybrid-Stenting bei Patienten mit diffuser KHK eine geeignete Technik zu sein.

An wissenschaftlichen Daten hinsichtlich Langzeitergebnissen nach Hybrid-Stenting mit DES und BVS mangelt es derzeit. Nur einige wenige Einzelfälle sowie kleinere wissenschaftliche Untersuchungen mit niedrigen Patientenzahlen bestätigten die

technische Durchführbarkeit und akzeptablen klinischen postinterventionellen Resultate nach einem Jahr bei komplexen Koronarläsionen.^{9,72,94}

Nach unserem besten Wissen stellt diese wissenschaftliche Arbeit daher die größte Studie zur Evaluation des Hybrid-Stentings dar, die zum ersten Mal klinische Langzeitergebnisse im Vergleich mit alleiniger BVS-Implantation untersucht und ihre Ergebnisse veröffentlicht. Häufige Indikationen für die Anwendung des Hybrid-Stentings in unserer Kohorte waren Koronarläsionen von größerer Länge, eine große Differenz zwischen distalem und proximalen Gefäßdurchmesser sowie Bifurkationsläsionen.

Jabbour et al. berichteten über 98 Patienten mit komplexen Koronarläsionen, die nicht mittels alleiniger BVS-Implantation behandelt werden konnten und stattdessen eine BVS-DES-Implantation erhielten. In dieser speziellen Population von KHK-Patienten betrug die TLF-Inzidenz nach Hybrid-Stenting 9,0% innerhalb des ersten Jahres und fand sich in BVS-Segmenten numerisch häufiger als in Segmenten, die einen DES erhielten.⁹ In unserer wissenschaftlichen Untersuchung zeigten sich TLF-Raten von weniger als 10% beim 2-Jahres-Follow-Up, was ursächlich auf die im Allgemeinen bessere Patientenselektion und Läsionsauswahl für die BVS-Therapie in unserer Klinik zurückgeführt werden kann: Die Anzahl an B2/C-Läsionen betrug in dieser Studie 89,1%, im Vergleich zu 95,2% bei der zuvor genannten, bzw. Segmentlängen mit Stent-Implantation von $47,3 \pm 19,6$ mm in dieser Untersuchung im Vergleich zu >60 mm bei Jabbour et al.

BVS wurden entwickelt um sich über derzeit bestehende Limitierungen des Einsatzes von Drug-Eluting-Stents, wie beispielsweise Stent-bezogene unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (sog. Device-Related-Events) und der im Verlauf fehlenden Möglichkeit einer Bypass-Operation hinwegzusetzen.¹⁰¹ Entgegen der Erwartungen zeigten aktuelle randomisierte Daten jedoch weiterhin Device-Related-Events bis zu 3 Jahre nach BVS-Implantation.^{7,81,84}

Ein elastischer Recoil, der durch die niedrige Radialkraft des PLLA-basierten BVS verursacht wird, sowie ein persistierender Entzündungsvorgang während des Resorptionsprozesses, welcher Thrombose und Neoatherosklerose befördert, könnten mögliche Erklärungen für diese Ergebnisse sein.^{102,103}

Eine Gesamt-TLR-Rate zwischen 2,1% und 14,3% innerhalb von 2 Jahren nach BVS-Implantation aus verschiedenen, zuvor durchgeführten, randomisierten und Register-Studien befindet sich im Einklang mit den Ergebnissen dieser Untersuchung.⁷⁵

Trotz ausgeprägteren Befunden der koronaren Herzkrankheit, einer höheren Anzahl von komplexen Koronarläsionen, längerer mittels Stent versorgter Segmente und kleinerer,

implantierter BVS-Stentgrößen wurde kein signifikanter Unterschied in Bezug auf TLR zwischen Patienten mit Hybrid-Stenting (6,7%) und Patienten mit alleiniger BVS-Implantation (7,4%; $p= 0,80$) festgestellt. Auf der anderen Seite waren fast alle Zielläsions-Revaskularisationen, unabhängig ob Patienten ein Hybrid-Stenting als Therapie erhalten haben oder nicht, in denen mit BVS versorgten Segmenten durchzuführen. Dies verdeutlicht die geringere Leistungsstärke des BVS im Vergleich mit dem DES, der den derzeitigen Goldstandard darstellt.^{7,81,84} Dies entspricht sinngemäß den Ergebnissen von Jabbour et al; hier wurde ebenfalls eine erhöhte TLR-Rate in BVS-Segmenten im Vergleich zu DES-Segmenten festgestellt. Die nachgewiesenen In-Stent-Restenosen zeigten hier ein fokales Verteilungsmuster wie bereits in vorigen Studien und wurden im Anschluss mit der Anwendung eines Drug-Eluting-Ballons (DEB) oder DES-Implantation therapiert.

Aktuelle, randomisierte Studien bestätigten ein erhöhtes Stentthromboserisiko nach BVS-Implantation innerhalb ihrer Kurz- und Langzeituntersuchungen. Die BVS-Thromboserate von 0,7% bei Hybrid-Patienten und 1,5% bei BVS-Patienten befinden sich unter den niedrigsten bisher nachgewiesenen, innerhalb des untersuchten Zeitraums von 2 Jahren nach BVS-Implantation.

Es ist darauf hinzuweisen, dass der durchschnittliche Gefäßdurchmesser unserer Patientenpopulation von 2,7 mm im Vergleich mit anderen vergleichbaren Studien höher ist. Darüber hinaus wurde bei allen Patienten das empfohlene BVS-Implantationsprotokoll befolgt und durchgeführt, welches eine Prädilatation, eine Größenüberprüfung und -anpassung des Stents sowie eine Postdilatation vorsah. Diese Faktoren haben das Stentthromboserisiko möglicherweise beeinflusst.

5.1 Limitationen der Studie

Auch wenn dies die erste Studie ist, die über Langzeitergebnisse nach Hybrid-Stenting berichtet, sind diese durch die Indikationsstellung für die BVS-Implantation beeinflusst. Zudem ist ein Vergleich zwischen BVS- und Hybrid-Patienten auf Grund von unterschiedlichen prozeduralen und angiographischen Basalcharakteristika schwierig. Darüber hinaus wurde nur bei einer sehr geringen Anzahl der Patienten eine intravaskuläre Bildgebung genutzt, die unter Umständen mehr Informationen über die Mechanismen des Therapieversagens geliefert hätte. Abschließend ist eine Follow-Up-Periode bis nach erfolgter BVS-Resorption, beispielsweise mit einer Dauer von circa 3-4 Jahren, nötig um die Rolle des Hybrid-Stentings umfassend zu evaluieren.

6. Zusammenfassung

Trotz Unterschieden im klinischen und angiographischen Profil ergaben sich ähnliche Resultate für Hybrid-Stenting im Vergleich mit alleinigem BVS-Stenting bei unserem Patientenkollektiv in einer Beobachtungsperiode von 2 Jahren nach PCI. Insgesamt zeigten sich postinterventionell niedrige Ereignisraten. Es werden wissenschaftliche Daten größerer Hybrid-BVS-DES-Kollektive benötigt, um diese Ergebnisse besser ergründen zu können.

7. Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt (Destatis). Sterbefälle 2016 nach Todesursachen, In www.destatis.de (Thematische Recherche: Zahlen & Fakten - Gesellschaft & Staat - Gesundheit - Todesursachen - Dokumentart: Tabelle). Abrufdatum: 27.01.2019. (2019). Available at: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;sid=1A77A2064E5E92563258A5DCB762BF31.GO_1_5?operation=ergebnistabelleKomprimierung&levelindex=2&levelid=1548611974107&downloadname=23211-0001.
2. Deutsche Herzstiftung e.V. Deutscher Herzbericht 2018. *Dtsch. Herzstiftung* (2019).
3. Mackay, J. & Mensah, G. A. Deaths from coronary heart disease. *Atlas Hear. Dis. Stroke* 48–49 (2004).
doi:http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/index.html
4. Gößwald, A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E. & Busch, M. A. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz* **56**, 650–655 (2013).
5. Deutsche Herzstiftung. *Deutscher Herzbericht 2017*. (Deutsche Herzstiftung e.V., 2017).
6. Montone, R. A. *et al.* Temporal trends in adverse events after everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold versus everolimus-eluting metallic stent implantation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* **135**, 2145–2154 (2017).
7. Kereiakes, D. J. *et al.* 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **70**, 2852–2862 (2017).
8. Kimura, T. *et al.* A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *Eur. Heart J.* **36**, 3332–3342 (2015).
9. Jabbour, R. J. *et al.* A hybrid strategy with bioresorbable vascular scaffolds and drug eluting stents for treating complex coronary lesions. *Cardiovasc. Revascularization Med.* **18**, S4–S9 (2017).
10. Herold, G. *Herold*. (Herold, 2018).
11. Libby, P. & Theroux, P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*

- 111**, 3481–3488 (2005).
12. Geng, Y. J. & Libby, P. Progression of atheroma: A struggle between death and procreation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **22**, 1370–1380 (2002).
 13. Flynn, P. D., Byrne, C. D., Baglin, T. P., Weissberg, P. L. & Bennett, M. R. Thrombin generation by apoptotic vascular smooth muscle cells. *Blood* **89**, 4378–84 (1997).
 14. Andrew, F. *et al.* Coronary Plaque Erosion Without Rupture Into a Lipid Core. *Circulation* **93**, 1354–1363 (1996).
 15. Montalescot, G. *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur. Heart J.* **34**, 2949–3003 (2013).
 16. Murphy, E., Rahimtoola, S. H. & Grüntzig, A. Transluminal Dilatation for Coronary-Artery Stenosis. *Lancet* **311**, 1093 (1978).
 17. Sigwart, U. *et al.* Emergency stenting for acute occlusion after coronary balloon angioplasty. *Circulation* **78**, 1121–1127 (1988).
 18. Dotter, C. T. & Judkins, M. P. Percutaneous Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. *Radiology* **84**, 631–643 (1965).
 19. Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffre, F. & Kappenberger, L. Intravascular Stents to Prevent Occlusion and Re-Stenosis after Transluminal Angioplasty. *N. Engl. J. Med.* **316**, 701–706 (1987).
 20. Iqbal, J., Gunn, J. & Serruys, P. W. Coronary stents: Historical development, current status and future directions. *Br. Med. Bull.* **106**, 193–211 (2013).
 21. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, M. P. A Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease. *New Engl. J. Med.* 489–495 (1994).
 22. David L. Fischman, Martin B. Leon, Donald S. Baim, Richard A. Schatz, Michael P. Savage, Ian Penn, Katherine Detre, Lisa Veltri, Donald Ricci, Masakiyo Nobuyoshi, Michael Cleman, R. H. A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease. *New Engl. J. Med.* 496–501 (1994).
 23. Rotter, M., Pfiffner, D., Maier, W., Zeiher, A. M. & Meier, B. Interventional cardiology in Europe 1999. *Eur. Heart J.* **24**, 1164–1170 (2003).
 24. Goy, J. J., Sigwart, U., Vogt, P., Stauffer, J. C. & Kappenberger, L. Long-term clinical and angiographic follow-up of patients treated with the self-expanding coronary stent for acute occlusion during balloon angioplasty of the right

- coronary artery. *J. Am. Coll. Cardiol.* **19**, 1593–1596 (1992).
25. Hoffmann, R. *et al.* Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* **94**, 1247–1254 (1996).
 26. Post, M. J., Borst, C. & Kuntz, R. E. The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty: A study in the normal rabbit and the hypercholesterolemic Yucatan micropig. *Circulation* **89**, 2816–2821 (1994).
 27. Neumann, F. J. *et al.* Prospective evaluation of hemostatic predictors of subacute stent thrombosis after coronary Palmaz-Schatz stenting. *J. Am. Coll. Cardiol.* **27**, 15–21 (1996).
 28. Haude, M., Erbel, R., Issa, H. & Meyer, J. Quantitative analysis of elastic recoil after balloon angioplasty and after intracoronary implantation of balloon-expandable Palmaz-Schatz stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* **21**, 26–34 (1993).
 29. Gordon, P. C. *et al.* Mechanisms of restenosis and redilation within coronary stents-Quantitative angiographic assessment. *J. Am. Coll. Cardiol.* **21**, 1166–1174 (1993).
 30. Sousa, J. E., Costa, J. R. & Abizaid, A. 10-year follow-up of the first cypher stent implanted in human: An invasive evaluation with angiography, intravascular ultrasound, and optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc. Interv.* **3**, 556–558 (2010).
 31. U.S. Food and Drug Administration. Summary of Safety and Effectiveness Data: R2 Technologies, Cypher™ Sirolimus-eluting OTW & RX CSS. **P020026**, 1–33 (2003).
 32. Bruhn, H. D., Fölsch, U. R. & Schäfer, H. *LaborMedizin: Indikationen, Methodik und Laborwerte; Pathophysiologie und Klinik.* (Schattauer, 2008).
 33. Sun, J. *et al.* Role for p27Kip1 in vascular smooth muscle cell migration. *Circulation* **103**, 2967–2972 (2001).
 34. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnàr F, F. R. A randomized comparison of a Sirolimus-eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. *N. Engl. J. Med.* **346**, 1773–1780 (2002).
 35. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O’Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, K. R. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N. Engl. J. Med.* **349**, 1315–1323 (2003).

36. Schofer, J. *et al.* Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries : double-blind , randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* **362**, 1093–1099 (2003).
37. Whitbourn, R. J. & Somaratne, J. B. TAXUS ® Element TM stent system. *Interv. Cardiol.* **3**, 641–648 (2011).
38. Axel, D. I. *et al.* Paclitaxel Inhibits Arterial Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration In Vitro and In Vivo Using Local Drug Delivery. *Circulation* **96**, 636–645 (1997).
39. Schiff, P. B., Fant, J. & Horwitz, S. B. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature* **277**, 665–667 (1979).
40. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O’Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, R. M. A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.* **350**, 221–231 (2004).
41. Bangalore, S., Gupta, N., Guo, Y. & Feit, F. Trend in the use of drug eluting stents in the United States: Insight from over 8.1 million coronary interventions. *Int. J. Cardiol.* **175**, 108–119 (2014).
42. Lagerqvist, B. *et al.* Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N. Engl. J. Med.* **356**, 1009–1019 (2007).
43. Bavry, A. A. *et al.* Late Thrombosis of Drug-Eluting Stents: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Am. J. Med.* **119**, 1056–1061 (2006).
44. Nebeker, J. R. *et al.* Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: A review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J. Am. Coll. Cardiol.* **47**, 175–181 (2006).
45. Virmani, R. *et al.* Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans. *Circulation* **106**, 2649–2651 (2002).
46. Joner, M. *et al.* Pathology of Drug-Eluting Stents in Humans. Delayed Healing and Late Thrombotic Risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* **48**, 193–202 (2006).
47. Joner, M. *et al.* Endothelial Cell Recovery Between Comparator Polymer-Based Drug-Eluting Stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* **52**, 333–342 (2008).
48. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, L. G. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with

- EACTS. *Eur. Heart J.* **39**, 213–260 (2018).
49. Pache, J. *et al.* Intracoronary stenting and angiographic results: Strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **41**, 1283–1288 (2003).
 50. U.S. Food and Drug Administration. SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA (SSED) Device Generic Name : The warnings and precautions can be found in the XIENCE V Everolimus Fluting The XIENCE V Everolimus Fluting Coronary Stent System (XIENCE V EECSS or XIENCE V Over-the-Wire. 1–67 (2008).
 51. Braga, F. J. C. *et al.* Characterization of PVDF/HAP composites for medical applications. *Mater. Res.* **10**, 247–251 (2007).
 52. Stefanini, G. G. *et al.* Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized tria. *Eur. Heart J.* **33**, 1214–1222 (2012).
 53. King, L. *et al.* Five-Year Clinical Outcomes of a Polymer-Free Sirolimus-Eluting Stent Versus a Permanent Polymer Paclitaxel-Eluting Stent: Final Results of the Intracoronary Stenting and Angiographic Restenosis – Test Equivalence Between Two Drug-Eluting Stents (ISAR-TEST 3). *Catheter. Cardiovasc. Interv.* **81**, 23–28 (2013).
 54. Kirtane, A. J. *et al.* The ‘final’ 5-year follow-up from the ENDEAVOR IV trial comparing a zotarolimus-eluting stent with a paclitaxel-eluting stent. *JACC Cardiovasc. Interv.* **6**, 325–333 (2013).
 55. Stone, G. W. *et al.* Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents: 2-year follow-up from the SPIRIT (clinical evaluation of the XIENCE v everolimus eluting coronary stent system) IV trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **58**, 19–25 (2011).
 56. Sarno, G. *et al.* Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of ‘new-generation’ drug-eluting stents: A report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur. Heart J.* **33**, 606–613 (2012).
 57. Neumann, F.-J. *et al.* 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 1–96 (2018). doi:10.1093/eurheartj/ehy394
 58. Tamai, H. *et al.* Initial and 6-month results of biodegradable poly-l-lactic acid

- coronary stents in humans. *Circulation* **102**, 399–404 (2000).
59. Nishio, S. *et al.* Long-term (>10 Years) clinical outcomes of first-in-human biodegradable poly-l-lactic acid coronary stents: Igaki-Tamai stents. *Circulation* **125**, 2343–2352 (2012).
 60. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, McGreevy R, V. S. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet* **371**, 899–907 (2008).
 61. A., O. J. & W.S., S. P. Bioabsorbable Coronary Stents. *Circ. Cardiovasc. Interv.* **2**, 255–260 (2009).
 62. Oberhauser, J., Hossainy, S. & Rapoza, R. Design principles and performance of bioresorbable polymeric vascular scaffolds. *EuroIntervention* **5**, F15–F22 (2009).
 63. DI MARIO, C. *et al.* Drug-Eluting Bioabsorbable Magnesium Stent. *J. Interv. Cardiol.* **17**, 391–395 (2004).
 64. Douek, P. C. *et al.* Dose-dependent smooth muscle cell proliferation induced by thermal injury with pulsed infrared lasers. *Circulation* **86**, 1249–1256 (1992).
 65. Haude, M. *et al.* Safety and performance of the DRug-Eluting Absorbable Metal Scaffold (DREAMS) in patients with de novo coronary lesions: 3-year results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *EuroIntervention* **12**, e160–e166 (2016).
 66. Michael Haude, M.D; Hüseyin Ince, M.D; Ralph Toelg, M.D; Pedro Alves Lemos, M.D; Clemens von Birgelen, M.D, PhD; Evald Høj Christiansen, M.D; William Wijns, M.D, PhD; Franz-Josef Neumann, M.D; Eric Eeckhout, M.D; Hector M. Garcia-Garcia, M.D; Ron Waksman, M. . Sustained safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS 2G) in patients with de novo coronary lesions: 3-year clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial. *EuroIntervention* **Jaa-532 20**, (2019).
 67. Lipinski, M. J. *et al.* Comparison of acute thrombogenicity for magnesium versus stainless steel stents in a porcine arteriovenous shunt model. *EuroIntervention* **14**, 1420–1427 (2019).
 68. Ron, W. *et al.* Comparison of Acute Thrombogenicity for Metallic and Polymeric Bioabsorbable Scaffolds. *Circ. Cardiovasc. Interv.* **10**, e004762 (2017).
 69. Mehilli, J. *et al.* Clinical restenosis and its predictors after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds: Results from GABI-R.

- EuroIntervention* **13**, 1320–1327 (2017).
70. Ormiston, J. A., Webster, M. W. I. & 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.* **69**, 128–131 (2007).
 71. Tanimoto, S. *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.* **70**, 515–523 (2007).
 72. Gil, R. J. *et al.* The use of bioresorbable vascular scaffold Absorb BVS® in patients with stable coronary artery disease: one-year results with special focus on the hybrid bioresorbable vascular scaffolds and drug eluting stents treatment. *Kardiol. Pol.* **74**, 627–633 (2016).
 73. Serruys, P. W. *et al.* Evaluation of the Second Generation of a Bioresorbable Everolimus Drug-Eluting Vascular Scaffold for Treatment of De Novo Coronary Artery Stenosis. *Circulation* **122**, 2301–2312 (2010).
 74. Gao, R. *et al.* Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Metallic Stents in Patients with Coronary Artery Disease: ABSORB China Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **66**, 2298–2309 (2015).
 75. Ali, Z. A. *et al.* 2-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomised trials with an individual patient data substudy. *Lancet* **390**, 760–772 (2017).
 76. Serruys, P. W. *et al.* A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): An interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from . *Lancet* **385**, 43–54 (2015).
 77. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Litt MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, Popma JJ, McGreevy R, Zhang Z, Simonton C, S. G. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *New Engl. J. Med.* **373**, 1905–1915 (2015).
 78. Stone, G. W. *et al.* 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: A patient-level, pooled meta-analysis. *Lancet* **387**, 1277–1289 (2016).
 79. Steinvil, A., Rogers, T., Torguson, R. & Waksman, R. Overview of the 2016 U.S.

- Food and Drug Administration Circulatory System Devices Advisory Panel Meeting on the Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold System. *JACC Cardiovasc. Interv.* **9**, 1757–1764 (2016).
80. Cutlip, D. E. *et al.* Clinical end points in coronary stent trials: A case for standardized definitions. *Circulation* **115**, 2344–2351 (2007).
81. Serruys, P. W. *et al.* Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet* **388**, 2479–2491 (2016).
82. Chevalier, B. *et al.* Four-year follow-up of the randomised comparison between an everolimus-eluting bioresorbable scaffold and an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II Trial). *EuroIntervention* **13**, 1561–1564 (2018).
83. Onuma, Y. *et al.* Two-year clinical, angiographic, and serial optical coherence tomographic follow-up after implantation of an everolimuseluting bioresorbable scaffold and an everolimus-eluting metallic stent: Insights from the randomised ABSORB Japan trial. *EuroIntervention* **12**, 1090–1101 (2016).
84. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, IJsselmuiden AJ, Elias J, van Dongen IM, Tijssen RYG, Koch KT, Baan J Jr, Vis MM, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JGP, H. J. Bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI. *New Engl. J. Med.* **376**, 2319–2328 (2017).
85. Räber, L. *et al.* Very Late Scaffold Thrombosis: Intracoronary Imaging and Histopathological and Spectroscopic Findings. *J. Am. Coll. Cardiol.* **66**, 1901–1914 (2015).
86. Sotomi, Y., Suwannasom, P., Serruys, P. W. & Onuma, Y. Possible mechanical causes of scaffold thrombosis: Insights from case reports with intracoronary imaging. *EuroIntervention* **12**, 1747–1756 (2017).
87. Karanasos, A. *et al.* Angiographic and Optical Coherence Tomography Insights into Bioresorbable Scaffold Thrombosis: Single-Center Experience. *Circ. Cardiovasc. Interv.* **8**, 1–9 (2015).
88. Puricel, S. *et al.* Bioresorbable Coronary Scaffold Thrombosis: Multicenter Comprehensive Analysis of Clinical Presentation, Mechanisms, and Predictors. *J. Am. Coll. Cardiol.* **67**, 921–931 (2016).
89. Tanaka, A. *et al.* Clinical outcomes of a real-world cohort following bioresorbable vascular scaffold implantation utilising an optimised implantation

- strategy. *EuroIntervention* **12**, 1730–1737 (2017).
90. Wykrzykowska, J. J., Onuma, Y. & Serruys, P. W. Vascular Restoration Therapy: the fourth revolution in interventional cardiology and the ultimate “Rosy” prophecy. *EuroIntervention* **5**, F7–F8 (2009).
 91. Tröbs, M., Achenbach, S., Röther, J., Klinghammer, L. & Schlundt, C. Bioresorbable vascular scaffold thrombosis in a consecutive cohort of 550 patients. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* **88**, 872–880 (2016).
 92. Ielasi, A. *et al.* Hybrid strategy with a bioresorbable scaffold and a drug-coated balloon for diffuse coronary artery disease: The ‘no more metallic cages’ multicentre pilot experience. *EuroIntervention* **11**, e1589–e1595 (2016).
 93. Cassese, S. *et al.* Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart* **100**, 153–159 (2014).
 94. Yew, K. L. Further elucidation on ‘hybrid ABSORB bioresorbable vascular scaffold and drug eluting stent or hybrid BVS-DES percutaneous coronary intervention: Method and rationale for hybrid overlapping PCI’. *Int. J. Cardiol.* **191**, 170–171 (2015).
 95. Ielasi A., Latib A., Tanaka A., Grigis G., Cortese B., Regazzoli D., Silvestro A., Kawamoto H., Personeni D., Saino A., Tespili M., C. A. A hybrid strategy with BRS and DES for complex coronary artery lesions unsuitable for a pure scaffolding approach. *EuroIntervention, Abstr. Euro PCR* (2016).
 96. Thygesen, K. *et al.* Third universal definition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **60**, 1581–1598 (2012).
 97. Kelbæk, H. *et al.* Long-Term Outcome in Patients Treated With Sirolimus-Eluting Stents in Complex Coronary Artery Lesions. 3-Year Results of the SCANDSTENT (Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **51**, 2011–2016 (2008).
 98. Head, S. J. *et al.* Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: Final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur. Heart J.* **35**, 2821–2830 (2014).
 99. Finn, A. V. *et al.* Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation* **112**, 270–278 (2005).
 100. Gori, T. *et al.* Characteristics, Predictors, and Mechanisms of Thrombosis in Coronary Bioresorbable Scaffolds: Differences Between Early and Late Events. *JACC Cardiovasc. Interv.* **10**, 2363–2371 (2017).

101. Yamaji, K. *et al.* Very long-term (15 to 20 Years) clinical and angiographic outcome after coronary bare metal stent implantation. *Circ. Cardiovasc. Interv.* **3**, 468–475 (2010).
102. Stone, G. W. *et al.* Effect of Technique on Outcomes Following Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation: Analysis From the ABSORB Trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* **70**, 2863–2874 (2017).
103. Dalos, D. *et al.* Mechanical properties of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold compared to the metallic everolimus-eluting stent. *BMC Cardiovasc. Disord.* **16**, 1–7 (2016).

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir bei der Entstehung dieser Arbeit geholfen haben.

Bedanken möchte ich mich zunächst ganz herzlich für die Bereitstellung dieser Arbeit bei Herrn Prof. Dr. med. Steffen Massberg, dem Direktor der Medizinischen Klinik I des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Bei meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Julinda Mehilli, für kontinuierliche fachliche Hilfestellung, viele gute Ratschläge und insgesamt eine sehr gute Betreuung und Begleitung während meiner gesamten Zeit in ihrer Arbeitsgruppe und darüber hinaus.

Besonderen Dank gilt auch meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Moritz Baquet, der mir mit seiner Geduld, seinen Ratschlägen und Verbesserungsideen immer zur Seite stand und damit deutlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe und wissenschaftlich beteiligten Personen und Institutionen bedanken, die die Durchführung der Studie möglich gemacht haben.

Zuletzt natürlich auch großen Dank an meine Familie und Freunde für die Unterstützung während der gesamten Zeit.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Grundmann, David

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Klinische Ergebnisse 2 Jahre nach Hybrid-Stenting mit metallischen und bioresorbierbaren
Medikamenten-freisetzenden Gefäßstützen im KUM-ABSORB Register**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Hamburg, 30.01.21

Ort, Datum

David Grundmann

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand