

**Unterschiede klinischer Ereignisse zwischen Everolimus-beschichteten
und Novolimus-beschichteten Scaffolds in einer All-Comers-Kohorte:
Ergebnisse aus dem Gießener Register für bioresorbierbare Scaffolds**

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Hanna Feyen geb. Ilstad
aus Bonn

Gießen 2019

Aus der Abteilung für Kardiologie und Angiologie
unter der Leitung von Prof. Dr. Christian Hamm
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Holger Nef

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Böning

Tag der Disputation: 25.08.2020

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1	Koronare Herzkrankheit	1
1.1.1	Epidemiologie	2
1.1.2	Anatomie und Physiologie	3
1.1.3	Ätiologie und Pathogenese.....	3
1.1.4	Klinische Manifestation	4
1.1.5	Diagnostik	7
1.2	Entwicklung der koronaren Interventionen	7
1.2.1	Perkutane transluminale Koronarangiografie.....	9
1.2.2	Bare-Metal-Stent	10
1.2.3	Drug Eluting Stent.....	10
1.2.4	Bioresorbierbarer Scaffold	13
1.3	Fragestellung	22
2.	Methodik.....	24
2.1	Patientenpopulation	24
2.1.1	Einschlusskriterien	24
2.1.2	Ausschlusskriterien	24
2.2	Studiendesign.....	25
2.2.1	Zielparameter	25
2.3	Studienprozedur.....	26
2.3.1	Voruntersuchungen	26
2.3.2	Prozedur	27
2.3.3	Medikation	29
2.3.4	Nachsorge.....	29
2.4	Statistik	29
2.5	Ethik.....	30

3.	Ergebnisse	31
3.1	Nicht adjustierte Ergebnisse	31
3.1.1	Patientencharakteristika	31
3.1.2	Angiografische und prozedurale Daten.....	32
3.1.3	Ereignisse nach einem Jahr	33
3.2	Adjustierte Ergebnisse	34
3.2.1	Patientencharakteristika	35
3.2.2	Angiografische Daten.....	37
3.2.3	Prozedurale Daten	38
3.2.4	Klinische Ereignisse nach einem Jahr	40
3.2.5	Prädiktoren für das Zielläsionversagen (TLF)	45
4.	Diskussion.....	47
4.1	Diskussion der Methodik.....	47
4.1.1	Diskussion des Studiendesigns.....	47
4.1.2	Diskussion der statistischen Methoden	50
4.1.3	Diskussion der Patienten- und Läsionscharakteristika im Vergleich zu anderen Studien.....	53
4.2	Diskussion der klinischen Ereignisse nach zwölf Monaten im Vergleich zu anderen Studienergebnissen	56
4.2.1	Major Adverse Cardiac Events	56
4.2.2	Zielgefäßversagen	58
4.2.3	Mortalität.....	60
4.2.4	Myokardinfarkt.....	60
4.2.5	TLR	62
4.2.6	Definitive Scaffoldthrombosen	63
4.3	Vergleich beider Scaffolds	67
4.3.1	Angiografische Daten und intravaskuläre Bildgebung	67
4.3.2	Vergleich mechanischer Eigenschaften	69

4.4	Verfügbare Langzeitergebnisse	71
4.5	Ausblick.....	76
4.6	Limitationen.....	79
4.7	Schlussfolgerungen.....	80
5.	Zusammenfassung.....	81
6.	Abkürzungsverzeichnis.....	83
7.	Abbildungsverzeichnis.....	87
8.	Tabellenverzeichnis	89
9.	Literaturverzeichnis	92
	Ehrenwörtliche Erklärung	107
	Publikationsverzeichnis	108
	Kongressvorträge	108
	Danksagung	109
	Tabellarischer Lebenslauf	110

1. Einleitung

There are three stages in the history of every medical discovery. When it is first announced, people say that it is not true. Then, a little later, when its truth has been borne in on them, so that it can no longer be denied, they say it is not important. After that, if its importance becomes sufficiently obvious, they say that anyhow it is not new.

Sir James Mackenzie (1853–1925), Britischer Kardiologe

Koronare Herzkrankheiten betreffen in der westlichen Welt zunehmend mehr Menschen. Risikoarme Behandlungsmethoden werden daher umso wichtiger. Dabei sind in den letzten Jahrzehnten bereits deutliche Fortschritte zu verzeichnen. Trotz der Einführung des Medikamenten-beschichteten Stents zur Behandlung von koronaren Stenosen verbleiben einige Probleme, die es zu lösen gilt. Zu den innovativsten Lösungsvorschlägen zählen die bioresorbierbaren Scaffolds, welche nach einem gewissen Zeitraum resorbiert werden und so ein intaktes Gefäß zurücklassen. Diese Methode – ursprünglich schon 2006 entwickelt – gewinnt angesichts der bestehenden langfristigen Probleme im Zusammenhang mit den aktuell verwendeten Koronarstents immer mehr an Bedeutung.

Aktuell werden unterschiedliche bioresorbierbare Scaffolds eingesetzt. In randomisierten Studien soll deren Sicherheit im Vergleich zu bereits bestehenden Möglichkeiten beurteilt werden. Tiefergehend soll in dieser Arbeit die Frage nach der klinischen Sicherheit verschiedener resorbierbarer Stents und deren Medikamente im alltäglichen Gebrauch beantwortet werden.

1.1 Koronare Herzkrankheit

Als koronare oder ischämische Herzkrankheit (KHK) wird die Arteriosklerose der Koronararterien bezeichnet [1, 2]. Die Koronarien versorgen das Myokard mit Blut und so mit Sauerstoff. Durch Gefäßdilatation und -konstriktion kann der Blutfluss an den Sauerstoffbedarf des Myokards angepasst werden. Manifestiert sich die Arteriosklerose in den Koronararterien, kommt es durch Kalzifizierungen und Plaques im Gefäßlumen zu Stenosen. Es entsteht ein Mismatch zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf, welches eine Ischämie zur Folge hat.

1.1.1 Epidemiologie

Koronare Herzkrankheiten zählen in Deutschland zu den häufigsten Erkrankungen im Erwachsenenalter. Die Erkrankungsrate lag im Jahr 2012 bei den 45 bis 64-Jährigen bei 6,6 %, stieg allerdings in der Altersgruppe ≥ 65 auf 22,4 % [3]. Folgeerkrankungen wie Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, chronisch ischämische sowie hypertensive Herzkrankheit [2] belegen in der Todesursachenstatistik aus dem Jahr 2016 die vorderen Ränge [4].

Tabelle 1: Sterbefälle insgesamt nach der ICD-10¹ im Jahr 2016

ICD-10 Positions-nummer	Todesursache	Verstorbene ²	
		Anzahl	Anteil in %
I25	Chronische ischämische Herzkrankheit	72.062	7,9
I21	Akuter Myokardinfarkt (Herzinfarkt)	48.669	5,3
C34	Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge (Lungen- und Bronchialkrebs)	45.776	5,0
I50	Herzinsuffizienz (Herzschwäche, Herzmuskelschwäche)	40.334	4,4
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	33.710	3,7
J44	Chronische obstruktive Lungenkrankheit	29.911	3,3
I11	Hypertensive Herzkrankheit	23.829	2,6
C50	Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Brustdrüsenkrebs (Mamma-CA))	18.736	2,05
R99	Sonstige ungenau oder nicht näher bez. Todesursachen	18.368	2,01
C25	Bösartige Neubildung des Pankreas	18.052	1,98

(Quelle: Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2019)

¹Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

² Ohne Totgeborene und ohne gerichtliche Todeserklärungen.

1.1.2 Anatomie und Physiologie

Das Myokard wird über vorwiegend epikardial verlaufende Koronararterien versorgt. Aus der Aorta ascendens entspringen jeweils eine rechte und eine linke Arterie. Die rechte Koronararterie (engl. right coronary artery, RCA) verläuft an der Hinterwand des Herzens und versorgt hauptsächlich den Sinus- und den AV-Knoten, das rechte Atrium sowie den rechten Ventrikel. Aus dem Hauptstamm der linken Koronararterie bilden sich zwei große Äste: Ramus circumflexus (RCX) und Ramus interventricularis anterior (engl. left anterior descending coronary artery, LAD). Der RCX verläuft im Sulcus atrioventricularis und gibt entlang des Lateralrandes einige Äste ab. So versorgt er vorwiegend das linke Atrium und die linke Vorderwand. Die LAD verläuft im Sulcus interventricularis auf der Vorderwand des Herzens und versorgt neben dem linken Atrium sowie Ventrikel auch das Septum interventriculare. Zur einheitlichen Beschreibung sind die Gefäße in Segmente unterteilt und nummeriert [5]. Ergänzend kann über den Gensini-Score eine differenziertere Einteilung vorgenommen werden, hier werden neben der Lokalisation auch die funktionale Signifikanz und Kollateralen mit einbezogen [6].

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Ursache der KHK ist in erster Linie die Arteriosklerose. Gründe und Risikofaktoren lassen sich in Hauptrisikofaktoren (siehe Tabelle 2) und andere Risikofaktoren unterteilen.

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Risikofaktoren für Arteriosklerose [7, 8]

Hauptrisikofaktoren
LDL-Cholesterin-Erhöhung (≥ 150 mg/dl [$\geq 4,1$ mmol/l]), HDL-Cholesterin-Erniedrigung (≤ 40 mg/dl [$\leq 1,0$ mmol/l] für Männer, ≤ 48 mg/dl [$\leq 1,2$ mmol/l] für Frauen)
Arterielle Hypertonie ($\geq 140/90$ mmHg)
Diabetes mellitus: HbA _{1c} $\geq 7,0$ % (≥ 53 mmol/mol Hb)
Nikotinabusus
KHK/Herzinfarkte bei erstgradigen Familienangehörigen vor dem 55. Lj. (m) bzw. 65 Lj. (w)
Lebensalter (m ≥ 45 J.; w ≥ 55 J.) und männliches Geschlecht

Zu den anderen Riskofaktoren zählen unter anderem Adipositas, körperliche Inaktivität, Glukosetoleranzstörungen und Lipidstoffwechselstörungen.

Ausgelöst durch die genannten Faktoren entwickeln sich in den Gefäßen -Ablagerungen, sogenannte Plaques. Diese pathologischen Wandveränderungen liegen in der Intima und bestehen aus eingewanderten Lipiden (LDL) und Cholesterin, später auch aus Makrophagen. Die Makrophagen phagozytieren die Lipide, es entwickeln sich sogenannte Schaumzellen. Nun wird durch Zytokine eine lokale Inflammation hervorgerufen. Aus der an die Intima angrenzende Media wandern glatte Muskelzellen ein und sezernieren eine überwiegend aus Kollagen bestehende Extrazellulärmatrix. Die inflammatorischen Fibrosierungen in der Intima führen zu Stenosen, die Turbulenzen hervorrufen und im Verlauf zu Ischämien führen [9].

Am Herzen stellt die Arteriosklerose ein besonderes Problem dar. Je nach Ausprägung und Intensität des Befalls der Koronararterien wird das angrenzende Gewebe nicht nur minderdurchblutet, sondern ganz von der Versorgung abgeschnitten und nekrotisiert. Dies ist im akuten Myokardinfarkt der Fall. Das Myokard verliert an Kontraktionsfähigkeit und die Leistung des Herzens nimmt ab.

Weitere Risikofaktoren für die KHK stellen psychosoziale Faktoren, wie ein niedriger sozio-ökonomischer Status, Stress und psychiatrische Erkrankungen (z. B. Depressionen), dar [8]. Zudem spielt das Bildungsniveau eine Rolle.

1.1.4 Klinische Manifestation

Als Leitsymptom der KHK gilt die Angina pectoris (AP), ein retrosternal lokalisierter Schmerz. Man unterscheidet zwischen typischem Thoraxschmerz, welcher in den Arm, Hals und Rücken ausstrahlen kann, und atypischem Thoraxschmerz, welcher sich vorwiegend in das Epigastrium projiziert. Daneben sind auch weitere, seltener auftretende Symptomaten möglich.

Die KHK lässt sich in ihre Manifestationsformen einteilen [1]: Die asymptomatische KHK kann einer stummen Ischämie entsprechen. Bei der symptomatischen KHK unterscheidet sich ein akutes von einem chronischen Geschehen.

Das akute Koronarsyndrom (engl. acute coronary syndrom, ACS) wird in drei Entitäten gegliedert: Die instabile Angina pectoris ist gekennzeichnet durch ein erstmaliges oder unprovoked Auftreten von Thoraxschmerz aufgrund von Myokardischämien, die jedoch nicht von EKG-Veränderungen oder Troponinerhöhungen begleitet sind. Als ST-Strecken-Hebungs-Infarkt (engl. ST-segment-elevation-myocardial-infarction, STEMI) wird der Myokardinfarkt mit charakteristischen, länger als 20 Minuten persistierenden EKG-Veränderungen mit Troponinerhöhung bezeichnet. Hierbei zeigen sich signifikante ST-Strecken-Hebungen von $> 0,1$ mV in den Brustwandableitungen. Der Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Infarkt (engl. non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) zeigt keine charakteristischen EKG-Veränderungen, jedoch eine Troponindynamik. Das Enzym Troponin (cardiales Troponin, cTn) wird als kardialer Marker gemessen, da es ausschließlich in Myokardzellen vorkommt. Bei einer Schädigung des Myokards, z. B. durch eine Ischämie bei Myokardinfarkt, wird das cTn aus den Myokardzellen freigesetzt und kann im Blut gemessen werden. Man spricht von einer signifikanten Erhöhung, wenn mindestens ein gemessener Wert oberhalb des 99. Perzentils liegt [10]. Zudem sollte eine Dynamik des Troponins erkennbar sein, sowohl ein Anstieg als auch ein Abfall im Verlauf gelten als Zeichen eines akuten Infarktes.

Ursächlich für einen akuten Myokardinfarkt ist oft eine Plaqueruptur, bei der das Gefäß durch entstehende Thromben vollständig stenotisiert wird. Weitere Gründe für eine akute Symptomatik können Koronarspasmen, koronare Embolien, koronararterielle Dissektionen sowie Hypotonie und Brady- oder Tachykardien sein. Auch ausgeprägte Anämien können ursächlich für eine akute Ischämie sein.

Die stabile AP stellt die chronische Manifestationsform der KHK dar. Sie ist gekennzeichnet durch gezielt auslösbare, reversible Myokardischämien. Hier wird durch Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfs, etwa bei körperlicher Belastung, eine Ischämie hervorgerufen. Zur einheitlichen Beurteilung der stabilen Angina pectoris hat die Canadian Cardiovascular Society (CCS) [11] diese wie folgt klassifiziert (siehe Tabelle 3):

Tabelle 3: Klassifikation der stabilen Angina pectoris [12]

CCS-Grad	Definition
I	Keine Angina pectoris bei normaler Belastung, jedoch bei sehr hoher oder andauernder Anstrengung
II	Geringe Einschränkung bei normalen Tätigkeiten
III	Deutliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit
IV	Angina pectoris bei jeder Belastung oder in Ruhe

Begleitend zu Angina pectoris-Beschwerden wird häufig Dyspnoe angegeben. Orientierend können diese Symptome anhand der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation für Herzinsuffizienz beschrieben werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Klassifikation für Herzinsuffizienz [13]

NYHA-Stadium	Definition
NYHA I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt nicht zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
NYHA II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bei normaler körperlicher Aktivität kommt es zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
NYHA III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bereits bei geringer körperlicher Aktivität Auftreten von Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
NYHA IV	Unfähigkeit körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben. Symptome unter Ruhebedingungen können vorhanden sein. Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden.

1.1.5 Diagnostik

Die Diagnostik der KHK lässt sich in die Ermittlung des Risikoprofils und weiterführende Ischämie-diagnostische Verfahren einteilen [12]. Erstere besteht vorrangig aus der genauen Anamnese zur Erfassung der individuellen Risikofaktoren und einer Elektrokardiografie. Hinzu kommt eine Ultraschalluntersuchung des Herzens über die Brustwand (transthorakale Echokardiografie, TTE). Besteht der Verdacht einer vorliegenden koronaren Durchblutungsstörung, sind weitere Maßnahmen angezeigt. Ein Belastungs-EKG sowie bildgebende Verfahren in Kombination mit Belastungstests sind häufig angewandte Methoden, etwa die Magnetresonanztomografie (MRT) und die kardiale Computertomografie (cardioCT). Ergänzend werden Blutuntersuchungen durchgeführt und kardial relevante Parameter bestimmt. Dazu gehören neben dem Troponin auch die Kreatinkinase (CK) als Marker für Muskelzerfall, die herzspezifische Kreatinkinase (CKMB) sowie in einigen Fällen das Brain Natriuretic Peptide (BNP), welches in den Vorhöfen ausgeschüttet wird.

Als Goldstandard der invasiven Ischämie-Diagnostik gilt die Koronarangiografie. Mithilfe von Kontrastmittel und Röntgenstrahlung können die Koronararterien visualisiert und beurteilt werden.

Von Vorteil ist bei diesem Verfahren – besonders im akuten Geschehen – die direkte Möglichkeit der Therapie in Form von verschiedenen Interventionen. Auf diese wird im Folgenden detaillierter eingegangen.

1.2 Entwicklung der koronaren Interventionen

In den vergangenen Jahrzehnten hat die Zahl der Herzkatheteruntersuchungen deutlich zugenommen. Nicht nur rein diagnostische Eingriffe erfuhren einen stetigen Zuwachs, auch der Anteil an Interventionen ist stark gestiegen. Anhand der regelmäßigen Berichterstattung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie lässt sich diese Entwicklung gut verfolgen [14–21]

Tabelle 5: Entwicklung der Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der BRD 1984–2017 (Erwachsenenkardiologie). Bis 1990 sind nur die Zahlen der alten Bundesländer erfasst.

Jahr	Diagnostische Herzkatheter (D)	Koronar-interventionen (I)	Interventionsquote I/D (%)
1984	56.797	2.809	4,94
1985	66.463	4.491	6,75
1986	91.344	7.999	8,75
1987	114.040	12.083	10,59
1988	131.407	16.923	12,88
1989	146.089	23.360	15,99
1990	175.997	32.459	18,44
1991	214.267	44.528	20,78
1992	246.115	56.267	22,86
1993	279.882	69.804	24,94
1994	357.747	88.380	24,70
1995	409.159	109.669	23,80
1996	452.016	125.840	27,84
1997	478.837	135.925	28,38
1998	515.510	153.257	29,73
1999	561.623	166.132	29,58
2000	594.898	180.336	30,31
2001	611.882	195.280	31,91
2002	641.973	208.178	32,42
2003	652.781	221.867	33,98
2004	711.607	248.909	34,97
2005	770.704	269.503	34,97
2006	805.161	290.761	36,11
2007	830.658	298.726	35,96
2008	845.172	303.832	35,95
2009	864.858	310.166	35,86
2010	901.400	338.744	37,58
2011	870.282	328.654	37,76
2012	857.688	337.171	39,31
2013	885.132	342.750	38,72
2014	906.843	361.377	39,85
2015	911.841	365.038	40,03
2016	897.939	377.763	42,07
2017	880.866	378.152	42,93

Die Entwicklung ist auf intensive Forschung und voranschreitende Materialentwicklung in der interventionellen Kardiologie zurückzuführen, deren Anfang in den 1950er-Jahren gemacht wurde.

Schon 1929 beschrieb der Assistenzarzt Werner Forßmann den ersten Herzkatheter. Mit Hilfe einer Krankenschwester führte er in einem Selbstversuch einen Rechtsherzkatheter an sich selbst durch [22]. Jahre später veröffentlichten Andre Cournand und Dickinson Richards [23] erste Ergebnisse zu invasiven Druckmessungen im rechten Herzen. Für ihre Arbeiten erhielten Forßmann, Cournand und Richards 1956 den Nobelpreis für Medizin und Physiologie.

1.2.1 Perkutane transluminale Koronarangiografie

Dem Amerikaner Manson Sones gelang 1958 die unbeabsichtigte Darstellung der rechten Koronararterie mit Kontrastmittel. Damit legte er den Grundstein der selektiven Koronarangiografie. Sein Verfahren wurde 1967 durch Melvin Judkins weiterentwickelt, er führte den heute noch gebräuchlichen, sogenannten *pigtail*-Katheter ein. So wurde die Herzkatheteruntersuchung als diagnostische Methode etabliert. Es lassen sich neben Druckmessungen im Herzen und in herznahen Gefäßen vor allem auch Kontrastmitteldarstellungen durchführen [24].

Über die aus der Urologie bekannte Ballondilatation für verengte Harnleiter entwickelte der deutsche Kardiologe Andreas Grüntzig in den 1970er-Jahren einen Ballonkatheter aus Polyvinylchlorid. Im September 1977 dilatierte Grüntzig erstmals und erfolgreich eine Koronararterie bei einem wachen Patienten. In den darauffolgenden Jahren wurde die Ballondilatation (heute bekannt als *plain old balloon angioplasty*, POBA) bei Patienten mit KHK als Therapieoption eingesetzt. Hier zeigte sich, neben einer Überlebensrate von 96,3 % nach fünf Jahren, eine erneute Interventionsnotwendigkeit von 29,7 % [25]. Diese hohe Reinterventionsquote ließ sich überwiegend auf die hohe Zahl der Dissektionen zurückführen [26]. Zudem kam es aufgrund der elastischen Rückstellkräfte der Arterien zu akuten Restenosen. Die fehlende dauerhafte Unterstützung der Gefäßwand führte so häufig in den schon vorgeschädigten Abschnitten zur weiteren Verschlechterung der Durchblutungssituation.

1.2.2 Bare-Metal-Stent

Um erneute Prozeduren aufgrund von Restenosen des eröffneten Gefäßlumens zu vermeiden, wurde 1986 der erste Koronarstent WALLSTENT® (Schneider AG) entwickelt und von Ulrich Sigwart erfolgreich implantiert [27]. Es folgten weitere sogenannte *Bare-Metal-Stents* (BMS). Die Gefäßstützen bestanden aus einem Edelmetallgeflecht, sollten die Koronarwand dauerhaft stützen und so einen Wiederverschluss des Lumens verhindern. Der Gebrauch dieser Stents bei perkutanen Koronarinterventionen (PCI) wurde als Standard eingeführt, die Implantationszahlen stiegen [21]. Trotz rückläufiger Restenoseraten durch die Implantationen von BMS gegenüber der POBA stellten jedoch häufige In-Stent-Restenosen (ISR) ein Problem dar [28].

1996 konnten unter anderem in Studien über den 1987 in den USA und Europa eingeführten BMS Palmaz-Schatz® Koronarstent (Johnson & Johnson) Gründe für die Restenosen aufgezeigt werden [29]. Gefäßproliferationen innerhalb des Stents führen zu einem erneuten Verschluss. Die physiologischen Mechanismen, eine neue Intima zu bilden, werden durch Inflammation verstärkt. Diese Inflamationsreaktion entsteht durch Mikrotraumata in der Gefäßwand, welche vermutlich auch durch die PCI verursacht werden. So kommt es zu einer nicht regulierbaren Intimahyperplasie innerhalb des Stents. Im weiteren Verlauf verengt sich so zunehmend das Lumen, was zu Restenosen führt.

1.2.3 Drug Eluting Stent

Um den Vorgang der Restenosierung zu verhindern, wurden die Stents mit einem Polymer beschichtet, welches ein antiproliferatives Medikament enthielt: der Drug-Eluting-Stent (DES) wurde entwickelt. Immunsuppressiva und Zytostatika inhibieren verschiedene Schritte der Zellproliferation und sollen so die Restenosierung durch Intimahyperplasien reduzieren. Eduardo Sousa implantierte 1999 den ersten Medikament-freisetzenden Koronarstent CYPHER® (Cordis) [28]. Dieser war mit Sirolimus beschichtet, einem Inhibitor des mTOR-Rezeptors (engl. mammalian target of rapamycin), der u. a. die Muskelzellproliferation aktiviert.

Morice et al. belegte in seiner Untersuchung 2002 [30] eine gesunkene Restenoserate durch die Implantation von Sirolimus-freisetzenden Stents gegenüber den BMS.

Im Laufe der Zeit kam es jedoch zu einem vermehrten Auftreten von Stentthrombosen. Die auf den Metallstreben zurückbleibende Polymerschicht, über welche das anti-proliferative Medikament abgegeben wird, konnte als möglicher Auslöser für eine verzögerte Heilung der Arterienwände ausgemacht werden [31]. Die verzögerte Heilung führte zu chronisch-inflammatorischen Prozessen und sehr späten Stentthrombosen. Daher wurden die medikamentöse Beschichtung, das Polymer und auch die Metallstreben überarbeitet. In Studien zeigten sich „-limus“-Medikamente wie Everolimus als klinisch wirksamer als das dahin häufig verwendete Paclitaxel. [32, 33].

Eine Verbesserung der klinischen Ereignisraten brachte die Einführung der dualen Plättchenaggregationshemmung. Aufgrund der CAPRIE-Studie (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) wird seit 1998 Clopidogrel (nach ACS auch Ticagrelor und Prasugrel) als zusätzlicher Thrombozytenaggregationshemmer zu Acetylsalicylsäure bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Stentimplantation eingesetzt [34].

Die heute aktuelle zweite Generation von DES besteht außerdem aus deutlich dünneren Metallstreben und weist verträglichere Polymerbeschichtungen auf. Daten belegen, dass DES der zweiten Generation sicherer und effizienter sind als DES der ersten Generation [35, 36]. In der NORSTENT-Studie (The Norwegian Coronary Stent Trial) wurden DES der zweiten Generation mit BMS verglichen [37]. Analysiert wurden die Sechs-Jahres-Ereignisraten von Patienten, die zwischen 2008 und 2011 entweder mit einem DES oder einem BMS behandelt wurden. Hier konnten bezüglich der Revaskularisation sowie der Stentthrombose signifikante Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Stents aufgezeigt werden. Die Revaskularisationsrate lag für BMS bei 19,8 %, gegenüber 16,5 % für DES ($p = <0,001$). Das Auftreten von definitiven Stentthrombosen lag mit 1,2 % für BMS und 0,8 % für DES zwar im niedrigen Bereich, die DES wiesen jedoch eine signifikant niedrigere Rate an Stentthrombosen auf ($p = 0,0498$).

Zudem zeigten aktuelle Daten von 6.290 Patienten aus Großbritannien eine signifikant höhere Sterblichkeit für BMS gegenüber der überwiegend zweite-Generation-DES sowohl nach 30 Tagen (6,8 % gegenüber 3,2 %), nach einem Jahr (10,1 % gegenüber 5,3 %) als auch nach zwei Jahren (11,8 % gegenüber 6,3 %) [38].

Ein anderer Ansatz zur Verhinderung von Stentthrombosen ist die resorbierbare Polymerbeschichtung der DES, die nach Abgabe des entsprechenden Medikamentes vollständig

abgebaut wird. So bleibt ein reines Metallgerüst zurück [39]. In aktuellen Studien konnten DES mit resorbierbarer Beschichtung zunächst keine Vorteile gegenüber DES mit beständigem Polymer aufweisen. Eine relative Risikoreduktion um 80 % zeigte sich jedoch in Bezug auf sehr späte Stentthrombosen [40, 41]. Zudem konnte dargestellt werden, dass resorbierbare Polymerbeschichtungen gegenüber beständigen Polymeren nicht unterlegen sind.

Laut der von der European Society of Cardiology (ESC) herausgegebenen Leitlinie für die Myokardrevaskularisation [42] sind Drug-Eluting-Stents der neuen Generation mit beständigem Polymer die Therapie der Wahl für Patienten mit STEMI und NSTEMI. Aufgrund der Datenlage konnte bisher keiner der beiden Beschichtungen der Vorzug gegeben werden.

Trotz vielversprechender Ergebnisse zeichnen sich jedoch weitere Probleme ab: Durch die mit Antiproliferativum beschichtete, zum Lumen gewandte Stentfläche besteht zwar eine deutlich verringerte Endothelialisierung [43], jedoch kommt es vor, dass dadurch die Streben des DES auch nach über 40 Monaten nicht vollständig überdeckt sind. Die freiliegenden Streben können somit weiterhin einen Induktor für Thromben bilden. Desweiteren besteht das Risiko der Neoatherosklerose [44], denn auch innerhalb des Stents können sich neue artherosklerotische Plaques bilden.

Es muss außerdem berücksichtigt werden, dass bei einem Gefäß, welches mit einem Stent auf Metallgerüstbasis jeglicher Art versorgt wird, ein chirurgischer Zugang, beispielsweise für eine Bypass-Operation, nicht mehr möglich ist. Zudem zeigt sich, dass es bei Gefäßen mit implantiertem DES zu permanenten Seitastverschlüssen kommen kann. Hierdurch wird die Durchblutung jenseits des Seitastes gestört. Durch die Stabilität des DES ist es dem betroffenen Gefäßsegment nicht möglich, an regulären Gefäßkontraktionen teilzunehmen. Durch die eingeschränkte Vasomotion wird eine bedarfsgerechte Kontraktion sowie Dilatation verhindert und es kann zu Ischämien kommen. Nicht zuletzt führen die Metallstreben in der Bildgebung zu Artefakten, z. B. in der Computertomografie oder in der Magnetresonanztomografie.

1.2.4 Bioresorbierbarer Scaffold

Die limitierenden Faktoren der DES führten dazu, dass das Konzept eines vollständig selbstauflösenden Stents von Hideo Tamai wieder aufgegriffen wurde.

Tamai implantierte bereits 1998/99 insgesamt 25 bioresorbierbare Stents in Koronargefäße mit respektablem Langzeitergebnis [45]. Heute wird diese Art Stent als Scaffold bezeichnet. Der Name Scaffold weist schon auf die Besonderheit dieses Stents hin: Aus dem Englischen übernommen, bedeutet *Scaffold* Gerüst. Das auf die nur notwendige Zeit beschränkte Vorhandensein unterscheidet einen Scaffold von den bis dahin verwendeten permanenten Gefäßstützen. In den meisten Fällen aus dem bioresorbierbaren Polymer poly-L-Laktatsäure (engl. poly-l-lactic acid, PLLA) hergestellt, soll der Scaffold innerhalb von ca. drei Jahren vollständig abgebaut sein. Dabei muss zu Beginn eine ausreichende Unterstützung der Gefäßwand sichergestellt werden, damit das Lumen offen gehalten wird. Langfristiges Ziel ist es, dass kein Fremdkörper im Gefäß zurückbleibt und das betroffene Segment wieder an der normalen Gefäßaktivität teilnehmen kann. Eine physiologische, bedarfsangepasste Vasomotion gewährleistet dann einen adäquaten Blutfluss. Darüber hinaus wird auch der Auslöser für späte Stentthrombosen durch den Abbauprozess beseitigt. Die im Gefäß vorhandene Plaque kann durch den Scaffold versiegelt werden, sodass die Gefahr einer Plaqueruptur reduziert wird. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass das Lumen im Verlauf – genauer nach dem Abbauprozess – wieder größer wird und so eine bessere Durchblutung gewährleistet. Ein weiterer Vorteil von Scaffolds ist, dass sie bei herkömmlichen Bildgebungsverfahren wie Röntgen oder cardioCT keine Artefakte bilden. PLLA ist ein röntgenologisch nicht sichtbares Material.

Der Igaki-Tamai Stent® (Kyoto Medical Planning CO., Ltd., Kyoto, Japan) zeigte im Jahr 2000 zwar erste erfolgsversprechende Ergebnisse, war jedoch aufgrund des ungewöhnlichen Implantationsverfahrens nicht lange verfügbar. Zudem zeichneten sich zeitgleich erste Erfolge der DES ab. Daher übernahmen diese das Feld der Koronarinterventionen.

Erst im März 2006 wurde erneut ein bioresorbierbarer Scaffold implantiert: der Absorb bioresorbable vascular scaffold, (BVS®) (Abbott Vascular, Santa Monica, CA, USA) (im Folgenden: Everolimus-eluierender bioresorbierbarer Scaffold, eBRS, genannt)[46]. Der Scaffold besteht aus einem PLLA-Grundgerüst und setzt das antiproliferative Medikament Everolimus frei. Nachdem erste Langzeitergebnisse vielversprechend waren [47], zeichnete sich jedoch ab, dass die Integrität und die Radialkraft der Scaffoldstreben nicht

ausreichend zu sein schienen. Aufgrund dieser Probleme wurde eine zweite Generation des eBRS entwickelt und weitere Studien aufgenommen.

Bis Anfang 2018 waren vier unterschiedliche bioresorbierbare Scaffolds aus PLLA sowie ein metallischer Scaffold durch das Conformité Européenne (CE) zertifiziert.

Es handelte sich dabei um den eBRS von Abbott Vascular, welcher das antiproliferativ wirksame Everolimus freisetzt. Hinzu kommt der DESolve Scaffold (Elixir Medical Corporation, Sunnyvale, CA, USA), welcher das ebenfalls antiproliferativ wirksame Medikament Novolimus freisetzt (im Folgenden Novolimus-eluierender bioresorbierbarer Scaffold, nBRS). Als dritter Scaffold erhielt der Arterial Remodelling Technologies (ART) Scaffold seine Zulassung in Europa, gefolgt vom Fantom Scaffold (Reva Medical, San Diego, CA, USA). Als Vertreter der metallischen Scaffolds wurde die Reihe durch den Magmaris (Biotronik, Berlin, Deutschland) ergänzt.

Ausgenommen des eBRS, welcher Anfang 2018 vollständig vom Markt genommen wurde, ist ihr Gebrauch im Rahmen der koronaren Revaskularisierung in Europa heute uneingeschränkt möglich.

Als Gerüst liegt den beiden in der vorliegenden Arbeit untersuchten Scaffolds PLLA zugrunde. Es handelt sich um ein semi-kristallines Polymer, die Molekülketten liegen also teilweise in kristalliner, geordneter Form, teilweise in amorphen, ungeordneten Molekülketten vor [48]. Die Art der Herstellung beeinflusst diesen Zustand. Das antiproliferative Medikament ist in ein weiteres Polymer eingebracht. Dieses besteht aus PLLA oder Poly-D-L-Lactat (PDLLA). Beide Polymere sind vollständig resorbierbar. Da die langen Polymerketten durch Esterbindungen gehalten werden, ist lediglich eine Aufspaltung dieser Bindungen notwendig. Die hierfür notwendige Hydrolyse geschieht unter Abspaltung von Wasser. Mit der Zeit werden die Polymerketten immer kürzer bis die einzelnen Bruchstücke klein genug sind, um mithilfe von Makrophagen in die Zelle aufgenommen zu werden. Dort entsteht aus dem übriggebliebenen Lactat durch Lactat-Dehydrogenase Pyruvat. Pyruvat kann nun in den Mitochondrien in den Zitratzyklus eingespeist werden. So wird es schließlich zu zwei Molekülen Kohlenwasserstoff abgebaut [49]. Letztlich wird Kohlendioxid über die Atmung und Wasser über den Urin rückstandslos aus dem Körper eliminiert.

Der implantierte Scaffold durchläuft drei Phasen:

1. Revaskularisierung: Durch seine Radialkraft ist es dem Scaffold möglich, das entsprechende Segment der Koronararterie offen zu halten und somit einen ausreichenden Blutfluss zu garantieren. Die Streben werden zu Beginn dieser Phase mit einer Neointima bedeckt.
2. Phase der Wiederherstellung: Die Gefäßaktivität wird wieder hergestellt. In dieser Phase tritt die stützende Funktion des Scaffolds in den Hintergrund und sie ist gekennzeichnet durch den allmählichen Verlust der Integrität der Streben. Das Gefäß ist nun wieder in der Lage, sich zu kontrahieren oder an der Dilatation teilzunehmen.
3. Phase des Abbaus: Der Scaffold wird vollständig abgebaut und hinterlässt ein fremdkörperfreies Gefäßsegment. Auch histologisch ist der ursprüngliche Implantationsort nicht mehr auszumachen.

Die drei Phasen sind nach etwa zwei bis drei Jahren vollständig durchlaufen [50],[51].

PLLA-Scaffolds sind mit einem antiproliferativen Medikament beschichtet. Dieses besteht aus einem makrozyklischen Lacton und inhibiert Abläufe der Zellproliferation, indem es den mTOR-Rezeptor blockiert. Dieser Rezeptor besteht aus zwei Teilen, welche über zelluläre Signalwege den Zellmetabolismus, die Translation und Transkription erhöhen. Dadurch führt der Rezeptor zu einer Intimahyperplasie sowie zu vermehrt eingelagerten Kollagenen [52]. Die medikamentöse Beschichtung wirkt der Zellproliferation innerhalb des Scaffolds entgegen.

Im Folgenden soll auf die Unterschiede der beiden am intensivsten untersuchten PLLA-basierten Scaffolds näher eingegangen werden.

1.2.4.1 Everolimus-bioresorbierbarer Scaffold

Das Grundgerüst des Everolimus-eluierenden bioresorbierbaren Scaffold (eBRS) besteht aus gleichmäßigen PLLA-zickzackförmigen Ringen, die über Brücken miteinander verbunden sind. Die Dicke der einzelnen Streben beträgt 150 μm , sind also im Vergleich zu herkömmlichen DES mit 80 μm deutlich dicker [53]. Die Radialkraft des Scaffolds beträgt bei Implantation etwa 1.200 mmHg und kann nach einem Jahr noch mit bis zu 800 mmHg angegeben werden. Somit ist eine adäquate Unterstützung der Gefäßwand für

etwa sechs Monaten möglich [54]. Vollständig resorbiert ist der eBRS nach etwa drei bis vier Jahren [55].

Abbildung 1: Everolimus-beschichteter Scaffold



(Mit freundlicher Genehmigung von Abbott Vascular Deutschland GmbH)

Das Grundgerüst ist mit einem weiteren Polymer beschichtet, welches das antiproliferative Medikament Everolimus freisetzt. Dieses besteht aus Poly-D-L-Lactat. Das eingebrachte Everolimus inhibiert als modulierter Abkömmling des Rapamycin die Transduktionswege des mTOR-Rezeptor und somit die Zellhyperplasie innerhalb des Scaffolds. Die Konzentration von Everolimus innerhalb der Beschichtung beträgt $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Scaffold [56] (entspricht $153 \mu\text{g}$ für einen 18 mm langen Scaffold). Innerhalb der ersten 28 Tage nach Implantation werden 80 % des enthaltenen Medikamentes in das Gewebe abgegeben. In Studien konnte eine Maximalkonzentration von 15 ng Medikament pro mg Blutgefäßgewebe etwa drei Stunden nach Implantation gemessen werden. Im Verlauf der nächsten vier Wochen bestand dabei eine mittlere Konzentration von 0,9-2 ng/mg [46]. Der Scaffold ist an den Enden jeweils mit einem Marker aus Platin versehen, welche eine röntgenologische Kontrolle während der Implantation möglich machen.

Der eBRS war bis zu seinem Verkaufsstopp in verschiedenen Größen erhältlich: Die Länge variiert zwischen 8 und 28 mm, im Durchmesser kann zwischen 2,5, 3,0 und 3,5 mm ausgewählt werden.

Frühe Untersuchungen zum eBRS der aktuellen Generation mit 101 Patienten in der ABSORB Cohort B [56, 57], einer multizentrischen einarmigen Studie, sollten in erster Linie die intravaskulären Verhältnisse darlegen.

Wegweisende Ergebnisse dieser Kohortenanalyse konnten die erhofften Vorteile der Scaffolds bestätigen. So zeigte sich eine gut wiederhergestellte Vasomotion ohne Verringerung des Lumens. Innerhalb des Nachsorgezeitraums zeigten sich keine Scaffoldthrombosen.

Um ein unselektierteres Patientenkollektiv untersuchen zu können, wurden in der EVERBIO II Studie [58] weniger strikte Einschlusskriterien angewandt. Die insgesamt 240 Patienten wurden auf eBRS und DES sowohl mit bioresorbierbarem Polymer als auch mit nicht resorbierbarem Polymer verteilt. Nach neun Monaten zeigte sich eine deutlich größere Residualstenose innerhalb der eBRS-Gruppe. Ein Unterschied bezüglich des Late-Lumen-Loss konnte zwischen Scaffold und DES nicht nachgewiesen werden. Der patientenorientierte Endpunkt (MACE = major adverse cardiac events, bestehend aus kardialen Tod, jeglichem Myokardinfarkt sowie der erneuten Gefäßintervention) stellte sich mit 12 % für den eBRS und 9 % für die untersuchten DES dar, eine Signifikanz konnte nicht gezeigt werden ($p = 0,6$). Nach neun Monaten traten in der Gruppe der DES keine Stenthrombosen und nur eine mögliche Scaffoldthrombose bei den eBRS auf.

Die erste größere Registerstudie GHOST-EU (Gauging coronary Healing with biOresorbable Scaffolding platforms in EUrope) umfasste 1.189 Patienten. Als Endpunkt der Studie wurde das Ziel-Läsions-Versagen (engl. target lesion failure, TLF) gewählt, eine Kombination aus kardialen Tod, Ziel-Gefäß-Infarkt oder klinisch motivierter Revaskularisation der Ziel-Läsion (engl. target lesion revascularisation, TLR). Es ergaben sich folgende Ergebnisse [59]: Die TLF-Rate lag nach sechs Monaten bei 4,4 %. Zudem zeigte sich eine Thromboserate von 2,1 % nach sechs Monaten, mit deutlichem Fokus auf subakuten Thrombosen (16 von 23 Fällen innerhalb der ersten 30 Tage).

Um auch größere Patientenkollektive hinsichtlich eBRS und Everolimus-beschichteten DES (eDES) untersuchen zu können, wurden die Daten der GHOST-EU Registerstudie

mit den Daten der Xience V USA-Registerstudie zusammengeführt [60, 61]. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Devices gezeigt werden. Besonders in Bezug auf Thrombosen stellte sich kein signifikanter Unterschied zwischen eBRS und eDES (1,8 % gegenüber 1,1 %) nach einem Jahr dar.

Aufgrund der bisher geringen Fallzahlen in randomisierten Studien wurden zur weiteren Untersuchung der Sicherheit der Scaffolds größer angelegte randomisiert-kontrollierte Studien (engl. randomised controlled trials, RCT) durchgeführt.

Zusammengefasst wurden diese zu einer Meta-Analyse von sieben Studien mit insgesamt 5.583 Patienten, welche mit einem Everolimus-freisetzenden bioresorbierbaren Scaffold oder einem Everolimus-freisetzenden Metallstent (eDES) behandelt wurden [62]. Hier zeigte sich die Rate an TLF nach durchschnittlich 26,6 Monaten mit 10,1 % für den eBRS deutlich höher als für den eDES (7,6 %; $p = 0,0028$). Dieser signifikante Unterschied entwickelte sich erst nach einem Zeitraum von zwölf Monaten. Ergänzend zeigte sich eine deutliche Signifikanz im Auftreten von definitiven Stent- bzw. Scaffoldthrombosen. Hier unterlagen die eBRS mit 2,4 % den eDES mit 0,7 % ($p = <0,0001$). Limitierend waren die strikten Einschlusskriterien, komplexere Fälle wurden nur sehr begrenzt inkludiert.

In jüngsten Auswertungen der ABSORB II-Studie, einer randomisierten, kontrollierten, einfach-blinden Studie, konnten erste langfristige Ergebnisse bezüglich der Sicherheit präsentiert werden [63]. In Daten über einen Zeitraum von vier Jahren stellte sich der Device-orientierte Endpunkt TLF (Kardialer Tod, Zielgefäßmyokardinfarkt, TLR) in der eBRS Gruppe numerisch höher dar als in der DES Gruppe (11,5 % gegenüber 6 %), eine Signifikanz konnte jedoch nicht dokumentiert werden ($p = 0,063$). Innerhalb der untersuchten vier Jahre ergaben sich durch den eBRS insgesamt acht definitive Scaffoldthrombosen sowie eine mögliche Scaffoldthrombose. Durch den eDES verursachte Thrombosen konnten nicht festgestellt werden. (3 % gegenüber 0 %, $p = 0,0331$).

Eine weitere Studie mit langem Beobachtungszeitraum ist die ABSORB III-Studie, welche als Zulassungsstudie für die USA galt [64] und ebenfalls den eBRS mit einem Everolimus-eluierenden DES verglich. Hier konnte nach drei Jahren eine TLF von 13,4 % für den eBRS sowie von 10,4 % für den eDES dargestellt werden ($p = 0,06$). Zudem zeigte sich eine signifikant höhere Thromboserate für die eBRS (2,3 % gegenüber 0,7 %, $p = 0,01$).

Um eine randomisierte, multizentrische Studie mit großzügigeren Einschlusskriterien und somit einer besseren Übertragbarkeit für den klinischen Alltag zu erreichen, wurde die AIDA-Studie (Amsterdam Investigator-initiated Absorb strategy all-comers trial) initiiert [65]. Die Studie erbrachte den ersten direkten Vergleich eines eBRS mit einem Everolimus-beschichteten DES mit 1.845 Patienten. Aktuelle Ergebnisse nach zwei Jahren zeigten eine TLF von 9,7 % für den eBRS und 8,0 % für den eDES ($p = 0,290$). Signifikant erhöht war die Zahl der Thrombosen, mit 2,8 % für den eBRS gegenüber 0,5 % in der eDES Gruppe ($p < 0,001$).

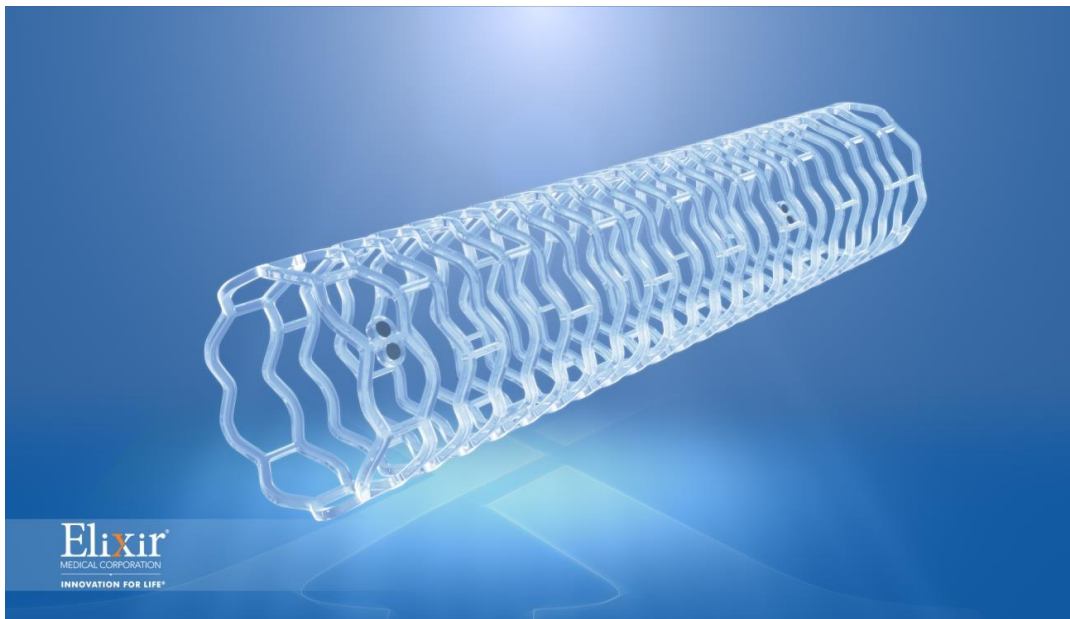
Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse aus ABSORB II, ABSORB III und einigen ergänzenden Metanalysen entschied sich Abbott Vascular im März 2017 dazu, den aktuellen eBRS Absorb BVS nur noch im Rahmen von Studien zu implantieren. Zum 14. September 2017 stellte Abbott Vascular den Vertrieb des bioresorbierbaren Scaffold Absorb BVS komplett ein.

1.2.4.2 Novolimus-bioresorbierbarer Scaffold

Ähnlich dem eBRS besteht der Novolimus-eluierende bioresorbierbare Scaffold (nBRS) von Elixir Medical aus einzelnen Ringen, welche sinusförmig konfiguriert sind. Über drei bis vier Verbindungsbrücken werden sie flexibel hintereinander gereiht. Die Strebendicke beträgt 150 μm .

In-vitro-Studien konnten zeigen, dass der nBRS den Radialkräften der Gefäßwand etwa drei Monate lang standhält. Innerhalb eines Jahres waren über 90 % des Scaffolds resorbiert [66].

Abbildung 2: Novolimus-beschichteter bioresorbierbarer Scaffold



(Mit freundlicher Genehmigung von Elixir Medical, Milpitas, CA 95035)

Auch das aus PLLA bestehende Grundgerüst des nBRS ist mit einem weiteren Polymer beschichtet. In diese PLLA-Beschichtung ist das antiproliferative Medikament Novolimus eingebettet. Novolimus ist ein Metabolit des Rapamycin, welches in die Proliferationszyklen eingreift und so eine Intimahyperplasie verhindert. In einem 18 mm langen Scaffold sind 85 µg Novolimus verarbeitet. Etwa 80 % des Medikaments werden in den ersten 28 Tagen nach Implantation ins Gewebe abgegeben.

Platin-Iridium wird als strahlenundurchlässiger Marker an den Enden des Scaffolds verwendet.

Der nBRS ist in verschiedenen Längen zwischen 14 und 28 mm erhältlich. Die unterschiedlichen Längen werden durch die entsprechende Anzahl an Ringen erreicht, sodass der Abstand zwischen den einzelnen Ringen konstant 1,4 mm beträgt. Der Durchmesser der Ringe liegt zwischen 2,5 und 4 mm. [67].

Als zusätzliches Merkmal ist es dem nBRS möglich, Malappositionen in begrenztem Maße nachträglich selbstständig zu korrigieren [66]. Diese Eigenschaft einer Selbstkorrektur ermöglicht, dass unterexpandierte Streben innerhalb von 60 min den Nominaldurchmesser einnehmen. So können sich die Streben der Gefäßwand noch genauer anlegen. Dieser Effekt ist etwa zehn bis 60 Minuten nach der Implantation zu beobachten [68].

In ersten Laborstudien konnte gezeigt werden, dass der nBRS mit einem Diameter von 3,0 mm bei Nachdilatationen bis 5,0 mm keine Anzeichen von Frakturen aufwies. Dies galt für einen Dilatationsdruck von 20 atm [68].

Die First-In-Man Studie DESolve FIM [66] über den nBRS der ersten Generation beinhaltete sowohl den klinischen Endpunkt des kardialen Todes, des MI und der TLR als auch einen angiografischen Endpunkt (Late Lumen Loss, LLL). Neben den bereits vorgestellten klinischen Endpunkten beschreibt der angiografische Endpunkt des Late Lumen Loss die Veränderung innerhalb des Scaffolds. Dabei wird eine Verringerung des Lumens nach der Implantation gemessen. Die letztendliche Vergrößerung des Lumens konnte damit im Verlauf in vivo beurteilt werden.

Der in dieser initialen Studie verwendete DESolve-Scaffold war mit Myolimus beschichtet, einem Abkömmling des Sirolimus. Die strukturellen Eigenschaften des Scaffolds entsprachen den oben beschriebenen. Bei insgesamt 15 Patienten konnten nach zwölf Monaten keine MACE sowie keine Scaffoldthrombosen dokumentiert werden, welche in direktem Zusammenhang mit dem implantierten Scaffold standen. Weiter zeigte sich ein LLL von $0,19 \text{ mm} \pm 0,19 \text{ mm}$.

Die DESolve NX-Studie über den nun mit Novolimus beschichteten nBRS der zweiten Generation umfasste 126 Patienten [69, 70]. Als Endpunkte wurden neben Zielgefäß-Myokardinfarkt und kardialen Tod auch TLR, TVR und Scaffoldthrombose sowie LLL dokumentiert und ausgewertet. Nach sechs Monaten lag die MACE-Rate bei 3,3 %, es wurde eine mögliche Scaffoldthrombose erfasst. Ein LLL von $0,20 \text{ mm} \pm 0,32 \text{ mm}$ konnte mittels QCA ermittelt werden. Nach vier Jahren konnte eine TLF-Rate von 9,0 % und keine definitive Scaffoldthrombose dokumentiert werden. Diese klinisch akzeptablen Ergebnisse führten zu weiteren Untersuchungen.

Die PMCF-Studie (DESolve Post-Market Clinical Follow-up) untersuchte an 100 Patienten vorrangig die Langzeitsicherheit des Scaffolds [71, 72]. Die aktuellen zwölf-Monats-ergebnisse zeigten eine TLF-Rate von 3 % sowie eine Scaffoldthromboserate von 1 %.

Tabelle 6: Eigenschaften der untersuchten Scaffolds

	eBRS	nBRS
Kommerzieller Name	Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold, BVS	DESolve-Scaffold
Hersteller	Abbott Vascular, Santa Monica, CA, USA	Elixir Medical Corporation, Sunnyvale, CA, USA
Material Grundgerüst	PLLA	PLLA
Material Beschichtung	PDLLA	PLLA
Strebendicke	150 µm	150 µm
Form der Streben	zickzackförmige Ringe	Sinusförmige Ringe
Medikamentenbeschichtung	Everolimus	Novolimus
Dauer der Medikamentenabgabe	3 Monate	3 Monate
Dauer der ausreichenden Radialkraft	3 Monate	3 Monate
Zeit bis zum vollständigen Abbau	3 Jahre	1 Jahr
Verfügbare Durchmesser	2,5 – 3,5 mm	2,5 - 4 mm
Verfügbare Längen	8 – 28	14 - 28 mm
Röntgenmarker	Platin	Iridium-Platin

1.3 Fragestellung

Aus der Studienlage geht hervor, dass bioresorbierbare Scaffolds in der interventionellen Kardiologie seit einigen Jahren eine mögliche Alternative zu metallischen DES darstellen können. Aufgrund der variierenden Materialbeschaffenheit und der Medikamentenbeschichtung mit Everolimus und Novolimus soll in dieser Arbeit der Frage nachgegangen werden, ob sich zwischen dem Everolimus-beschichteten eBRS und dem Novolimus-beschichteten nBRS ein Unterschied hinsichtlich der klinischen Ereignisse zeigen lässt. Insbesondere soll der Fokus auf dem Device-orientierten Zielläsionsversagen liegen. Zudem

soll der Frage nachgegangen werden, ob sich aufgrund der Materialeigenschaften Unterschiede in der Scaffoldthrombose rate darstellen lassen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher der Vergleich der prozeduralen und klinischen Ereignisse von Patienten, die während der täglichen Routine mit dem Everolimus-beschichteten bioresorbierbaren Scaffold oder dem Novolimus-beschichteten bioresorbierbaren Scaffold behandelt wurden.

2. Methodik

2.1 Patientenpopulation

Untersucht wurden alle Patienten, die im Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2015 in der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, mit einem bioresorbierbaren Scaffold behandelt wurden. Unabhängig des klinischen Erscheinungsbildes wurden alle Patienten erfasst. Dies gilt sowohl für Patienten, die mit akutem Koronarsyndrom vorstellig wurden, als auch für Patienten mit stabiler KHK. Ausgeschlossen wurden Patienten, denen im Verlauf sowohl ein eBRS als auch ein nBRS implantiert wurden.

Aufgrund einer Lernkurve wurden die ersten 100 Patienten aus dem Kollektiv der eBRS von der Auswertung ausgenommen, da gezeigt werden konnte, dass die klinischen Ergebnisse mit der Erfahrung des Untersuchers korrelieren [73]. Insgesamt ergab sich ein Patientenkollektiv von 400 Patienten mit dem eBRS ($n = 400$) und 106 Patienten mit dem nBRS ($n = 106$).

2.1.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien waren Anzeichen einer Ischämie im Ruhe-EKG, positive Herzenzyme (cTn) und/oder Symptome einer Angina pectoris. Zudem lag das Mindestalter bei 18 Jahren. Ein Gefäßdurchmesser zwischen 2,3 mm und 4,0 mm war notwendig, um eine Implantation durchführen zu können.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die sich vor oder während der Prozedur im kardiogenen Schock befanden. Eigenschaften oder Läsionen im Gefäßsystem, die den Einsatz von bioresorbierbaren Scaffolds oder eine generelle perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) verhinderten oder unmöglich machten, führten automatisch zum Ausschluss, ebenso wie Allergien oder Kontraindikationen gegen Thrombozytenaggregationshemmer oder Komponenten der Scaffolds. Außerdem wurden Frauen im gebärfähigen Alter, die keine entsprechende Kontrazeption verwendeten, oder Frauen die zu diesem

Zeitpunkt stillten, sowie Patienten mit einer Grunderkrankung, die mit einer Lebenserwartung von unter einem Jahr einherging, ausgeschlossen.

2.2 Studiendesign

Das Gießener Register für bioresorbierbare Scaffolds ist ein nicht randomisiertes, monozentrisches Register. Erfasst werden patienten- und prozedurbezogene Daten während und nach der Implantation eines bioresorbierbaren Scaffolds, sowie das Vorkommen klinischer Ereignisse nach der Prozedur.

2.2.1 Zielparameter

Um klinische Ereignisse im Zusammenhang mit der Implantation eines bioresorbierbaren Scaffolds beurteilen zu können, wurde folgender primärer Endpunkt definiert:

Major Adverse Cardiac Events (MACE) nach Cutlip [74]:

- Herztod (oder Tod unklarer Genese)
- Jeglicher Myokardinfarkt
- Bypass-Notfalloperation
- Klinisch motivierte Revaskularisation der Zielläsion mithilfe perkutaner oder chirurgischer Methoden (TLR)

Sekundäre Endpunkte waren:

- Target Lesion Failure (TLF): Kombiniertes Endpunkt aus Herztod, Zielgefäß-Myokardinfarkt oder klinisch motivierter Revaskularisation der Zielläsion mithilfe perkutaner oder chirurgischer Methoden (TLR)
- Target Vessel Failure (TVF): Kombiniertes Endpunkt aus Herztod, Zielgefäß-Myokardinfarkt oder klinisch motivierter Revaskularisation des Zielgefäßes mithilfe perkutaner oder chirurgischer Methoden (TVR)
- Scaffoldthrombose nach ARC Definition
- Die einzelnen Komponenten der kombinierten Endpunkte

2.3 Studienprozedur

2.3.1 Voruntersuchungen

Zu den Voruntersuchungen gehörten die routinemäßigen Basisuntersuchungen inklusive körperlicher Untersuchung, 12-Kanal-EKG und Laboruntersuchung. Für die Aufnahme in das Register waren keine zusätzlichen Untersuchungen notwendig.

Diese Basisuntersuchung bestand vor allem aus der Anamnese des Patienten. Diese enthält demographische Basisdaten, Vorerkrankungen und Vormedikationen.

- Basisdemographische Daten wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht
- Vorerkrankungen von kardialer Relevanz und Risikofaktoren:
 - Myokardinfarkt, PCI oder CABG
 - Periphere oder kraniale arterielle Verschlusskrankheiten (pAVK, cAVK)
 - Arterielle Hypertonie
 - Diabetes mellitus, ggf. Insulinpflichtigkeit
 - Hyperlipoproteinämie
 - Familiäre Disposition bezüglich kardialer Erkrankungen
 - Aktueller sowie beendeter Nikotinabusus
 - Niereninsuffizienz, ggf. Dialysepflichtigkeit
 - Zerebrale Durchblutungsstörungen wie TIA, Schlaganfall
 - COPD
 - Elektrische Herzschrittmacher, Defibrillatoren
 - Vorhofflimmern
 - Herzklappeninsuffizienzen, ggf. Herzklappenoperationen
 - LVEF
- Laborparameter prä- und postprozedural:
 - Leukozyten, Hämoglobin, INR, PTT, Kreatinin, GFR, Harnstoff, CK, CKMB, cTn, CRP
- Präprozedurale Medikation, insbesondere Thrombozytenaggregationshemmung und orale Antikoagulation sowie kardial wirksame Medikamente

2.3.2 Prozedur

Voraussetzung für eine interventionelle Behandlung von Koronarstenosen ist der Ischämienachweis. Zu Beginn der Prozedur wurden die Koronararterien mit der Koronarangiografie dargestellt. Hierfür wurde eine Schleuse in der Arteria radialis oder Arteria femoralis platziert. Über einen Katheter wurden nun die Ostien der linken und/oder rechten Koronararterie sondiert und selektiv mit Kontrastmittel und Röntgenstrahlung in verschiedenen Projektionen dargestellt.

Anhand der Angiografie konnten die Stenosen hinsichtlich Länge und Diameter beurteilt werden. Die Läsionsmorphologie wurde nach den Kriterien der ACC/AHA (modifiziert nach Ellis et al.) eingeteilt [75, 76].

Tabelle 7: Einteilung der Stenosen nach Läsionsmorphologie in A, B1, B2 und C

Typ	Kriterien	
A Länge < 1cm	Konzentrisch Gut erreichbar Stenose in Krümmung < 45 ° Glatte Konturen Kein/wenig Kalk	Kein kompletter Verschluss Keine Ostiumstenose Kein Seitenast mitbetroffen Kein Thrombus
B 1-2 cm	Exzentrisch Geschlängeltes Gefäß Stenose in Krümmung 45-90° Unregelmäßige Kontur Deutlich verkalkt	Kompletter Verschluss, nicht älter als drei Monate Ostiumstenose Bi- oder Trifurkationsstenose Thrombus
	B1: Ein Kriterium erfüllt B2: Zwei oder mehr Kriterien erfüllt	
C Länge > 2 cm	Stark geschlängeltes Gefäß Stenose in Krümmung >90° Kompletter Verschluss, älter als drei Monate	Bedeutsamer, nicht zu schützender Seitenast in der Stenose Degenerierter Venen-bypass

Zeigte sich in der Koronarangiografie eine klinisch signifikante Stenose, die für eine Scaffoldimplantation geeignet war, wurde eine perkutane Koronarintervention nach den entsprechenden Empfehlungen durchgeführt. Begleitend erfolgte nach den ESC-Leitlinien zur Myokardrevaskularisation [42] die Applikation von Medikamenten.

Der Patient erhielt neben einem entsprechenden Thrombozytenaggregationshemmer 250-500 mg Acetylsalicylsäure i. v. sowie körpergewichtsadaptiert unfractioniertes Heparin bzw. Bivalirudin.

Um eine korrekte Implantation des Scaffolds zu gewährleisten, wurde eine Läsionsvorbereitung generell empfohlen. Dazu zählte die Vordilatation mit einem Ballon sowie gegebenenfalls die Nutzung eines Cutting- oder Scoringballons bei besonders kalzifizierten Plaques. Lag im zu behandelnden Bereich eine hohe Thrombuslast vor, konnte eine Thrombusaspiration mit einem Aspirationskatheter in Erwägung gezogen werden.

Die Größenauswahl des Scaffolds erfolgte entweder mittels visueller Einschätzung durch den Operateur, online-QCA oder intravaskulärer Bildgebung. Die Entscheidung hierüber lag beim behandelnden Arzt.

Der Scaffold war auf einem Dilatationsballon vormontiert und konnte so bis zur Läsion vorgeschoben werden. Da Polylaktat röntgenologisch nicht sichtbar ist, orientierte sich der Untersucher an den beiden röntgensichtbaren Markern. Anschließend wurde der Scaffold entfaltet. Wichtig war hier eine langsame, schrittweise Entfaltung, um Frakturen und Malappositionen zu verhindern. Die Dilatation des eBRS erfolgte mit einer Druckerhöhung von 2 atm alle fünf Sekunden und sollte den vorgegebenen Maximaldruck nicht überschreiten. Die Empfehlungen für den nBRS beinhalteten einen Implantationsdruck von 1 atm für die ersten zehn Sekunden, 2 atm für die nächsten zehn Sekunden und anschließend eine Steigerung um 1 atm alle zwei Sekunden. Beiden Scaffold-Typen schloss sich ein 30-sekündiges Halten des endgültigen Implantationsdruckes an. Zur vollständigen Entfaltung war beim eBRS ein Druck von 6 atm notwendig, beim nBRS ein Druck von 9 atm. Oft war zur besseren Apposition der Streben eine Nachdilatation mit einem Ballon notwendig. Die Entscheidung hierzu lag im Ermessensbereich des Untersuchers, wurde jedoch ausdrücklich empfohlen [77]. Zuletzt galt die Postdilatation als mandatorisch.

Als Ende der Prozedur wurde der Zeitpunkt benannt, an dem der Führungskatheter entfernt wurde.

2.3.3 Medikation

Nach der Implantation eines bioresorbierbaren Scaffolds sollten alle Patienten eine duale Thrombozytenaggregationshemmung erhalten. Vorgesehen waren 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag oral. Dieses sollte lebenslänglich eingenommen werden. Zusätzlich war ein weiterer Thrombozytenaggregationshemmer notwendig. Hier standen Clopidogrel 75 mg einmal pro Tag, Ticagrelor zweimal 90 mg pro Tag oder Prasugrel 10 mg einmal pro Tag zur Verfügung. Die Auswahl wurde anhand der klinischen Präsentation und der Leitlinien getroffen. Dieser zweite Hemmer sollte für mindestens zwölf Monate nach der Prozedur eingenommen werden.

2.3.4 Nachsorge

Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgten routinemäßige Nachsorgeuntersuchungen. Diese bestanden entweder aus weiteren ambulanten oder stationären Terminen in der Kardiologie der Uniklinik Gießen oder aus telefonischen Interviews mit standardisierten Fragebögen.

Die Nachsorgen fanden 30 Tage, sechs Monate, zwölf Monate, 24 Monate, 36 Monate, 48 Monate und 60 Monate nach der Implantation statt.

Hier lag der Schwerpunkt auf den kardialen Ereignissen, es wurden stationäre Aufenthalte kardialen Hintergrundes und die Medikation erfragt.

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS (IBM Statistics).

Alle kategorischen Variablen wurden als ganze Zahlen oder in Prozent angegeben. Zum Vergleich wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Numerische Variablen wurden als Mittelwert angegeben, ergänzt durch die Standardabweichung. Um Vergleiche anstellen

zu können, wurde der Student-t-Test angewandt. Es handelte sich um einen zweiseitigen Test, die statistische Signifikanz wurde für einen p-Wert $< 0,05$ festgelegt.

Die Ereignisraten wurden im Kaplan-Meier-Verfahren (95 % Konfidenz-Intervall) berechnet und mit dem Log-Rank-Test verglichen. Auch hier wurde das Signifikanzniveau $p < 0,05$ festgelegt.

Die beiden Gruppen wurden sowohl getrennt voneinander analysiert als auch per 2:1 propensity-score-Matching anhand des nearest-neighbour-Algorithmus mittels R, Version 2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich). Für das Matching wurden folgende Daten verwendet: Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, vorheriger Myokardinfarkt, vorherige PCI oder CABG, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, ggf. Insulinpflichtigkeit, Hypercholesterinämie, aktueller sowie beendeter Nikotinabusus, familiäre Disposition bezüglich kardialer Erkrankungen und die klinische Präsentation), angiografische Daten (Läsionstyp, Klassifikation, Länge der Läsion und der mittlere Gefäßdiameter) sowie einzelne prozedurale Daten (Vordilatation und Nachdilatation).

Desweiteren wurde zur Identifikation von möglichen Einflussfaktoren auf die TLF zunächst eine univariate Analyse bezüglich folgender Kriterien durchgeführt: Hintergrundcharakteristika, angiografische Daten und prozedurale Daten. Anschließend wurde eine multivariate Regression für folgende Daten durchgeführt: Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, ACS, komplexe Läsionen (B2/C) Nachdilatation und die Prädiktoren für TLF aus der univariaten Analyse. So ließen sich neben unabhängigen Prädiktoren für die TLF auch der Hazard Ratio und das 95 %-Konfidenz-Intervall bestimmen.

Für die nBRS-Gruppe wurde zudem eine Lernkurvenanalyse durchgeführt, um eine solche ausschließen zu können. Hier wurden die erste Hälfte der Implantationen mit der darauffolgenden Hälfte bezüglich der klinischen Ereignisraten verglichen.

2.5 Ethik

Die hier zugrunde liegende Registerstudie des Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen unterliegt den Richtlinien der Deklaration von Helsinki zu ethischen Grundsätzen der medizinischen Forschung am Menschen. Das Studiendesign wurde durch die Ethikkommission der Universität Gießen überprüft und genehmigt (Ethikvotum vom 20.12.2012, Aktenzeichen 246/12).

3. Ergebnisse

3.1 Nicht adjustierte Ergebnisse

3.1.1 Patientencharakteristika

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag in der Patientengruppe, welche mit einem eBRS behandelt wurden, bei $60,6 \pm 10,0$ und in der nBRS-Gruppe bei $63,1 \pm 8,8$ Jahren ($p = 0,254$), die Rate an weiblichen Patienten lag bei 23,3 % und 21,7 % ($p = 0,735$). Vorherige Myokardinfarkte (25,5 % vs. 28,3 %; $p = 0,559$) sowie vorausgegangene perkutane Interventionen (37,5 % vs. 35,8 %; $p = 0,754$) und Bypassoperationen (6,0 % vs. 7,5 %; $p = 0,561$) zeigten keine signifikanten Unterschiede. Bezüglich arterieller Hypertension, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie familiärer Vorbelastung und dem Raucherstatus waren beide Gruppen vergleichbar.

Hinsichtlich der klinischen Präsentation konnten jedoch signifikante Unterschiede aufgezeigt werden. Die Gruppe der eBRS enthielt deutlich mehr Patienten mit akutem Kornsyndrom (64,3 % vs. 48,1 %; $p = 0,002$), insbesondere häufiger Patienten mit STEMI (29,0 % vs. 17,0 %; $p = 0,013$). Demgegenüber stand eine niedrigere Rate an Patienten mit stabiler Angina pectoris (33,3 % vs. 48,1 %; $p = 0,005$).

Tabelle 8: Patientencharakteristika, nicht adjustiert

Parameter	eBRS (n = 400)	nBRS (n = 106)	p-Wert
Alter	60,6 ± 10,0	63,1 ± 8,8	0,254
Weiblich	23,3 (93/400)	21,7 (23/106)	0,735
Vorheriger MI	25,5 (102/400)	28,3 (30/106)	0,559
Vorherige PCI	37,5 (150/400)	35,8 (38/106)	0,754
Vorherige CABG	6,0 (24/400)	7,5 (8/106)	0,561
Hypertonie	85,3 (341/400)	84,9 (90/106)	0,929
Diabetes	31,3 (125/400)	27,4 (29/106)	0,439
Insulin-abhängiger DM	11,5 (46/400)	10,4 (11/106)	0,745
Hypercholesterinämie	57,0 (228/400)	64,2 (68/106)	0,184
Nikotinabusus	53,8 (215/400)	59,4 (63/106)	0,296
Familiäre Belastung	27,3 (109/400)	31,1 (33/106)	0,429
Akutes Koronarsyndrom	64,3 (257/400)	48,1 (51/106)	0,002
STEMI	29,0 (116/400)	17,0 (18/106)	0,013
NSTEMI	21,5 (86/400)	18,9 (20/106)	0,554
Instabile AP	13,8 (55/400)	12,3 (13/106)	0,690
Stabile AP	33,3 (133/400)	48,1 (51/106)	0,005
Andere Indikation	2,5 (10/400)	3,8 (4/106)	0,477

Angaben als Mittelwert ± SD oder %. MI = Myokardinfarkt; PCI = perkutane koronare Intervention; CABG = coronary artery bypass graft; DM = Diabetes mellitus; STEMI = ST-Strecken-Hebungsinfarkt; NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt; AP = Angina pectoris.

3.1.2 Angiografische und prozedurale Daten

Die Auswertung der angiografischen Daten ergab, dass überwiegend De Novo-Läsionen (95,0 % vs. 99,1 %; $p = 0,162$) behandelt wurden. Ostiale Interventionen waren in der Gruppe der eBRS deutlich seltener (1,8% vs. 7,5%; $p = 0,002$) im Vergleich zur nBRS-Gruppe.

Die Postdilatation wurde in der Gruppe der eBRS seltener durchgeführt (78,0 % vs. 86,8 %; $p = 0,045$).

Weitere Unterschiede bzgl. prozeduraler Parameter konnten zwischen beiden Gruppen nicht dokumentiert werden.

Tabelle 9: Angiografische und prozedurale Daten, nicht adjustiert

Parameter	eBRS (n = 400)	nBRS (n = 106)	p-Wert
Mehrgefäß-KHK	70,0 (280/400)	76,4 (81/106)	0,194
De novo	95,0 (380/400)	99,1 (105/106)	0,162
CTO	5,8 (23/400)	8,5 (9/106)	0,303
Ostiale Läsion	1,8 (7/400)	7,5 (8/106)	0,002
ISR	5,0 (20/400)	0,9 (1/106)	0,063
Bypass	1,0 (4/400)	0 (0/106)	0,301
Bifurkation	5,3 (21/400)	0,9 (1/106)	0,053
B2/C-Läsion	54,5 (218/400)	44,3 (47/106)	0,063
Mittlerer RVD	2,65 ± 0,52	2,73 ± 0,49	0,411
Läsionslänge	15,65 ± 10,47	12,43 ± 8,75	0,147
Vordilatation	97,5 (390/400)	98,1 (104/106)	0,712
Nachdilatation	78,0 (312/400)	86,8 (92/106)	0,045

Angaben als Mittelwert ± SD oder %. KHK = Koronare Herzkrankheit; CTO = Chronische totale Okklusion; ISR = In-Stent-Restenose; RVD = Referenzgefäßdiameter.

3.1.3 Ereignisse nach einem Jahr

In der Auswertung der klinischen Ereignisse ein Jahr nach der Implantation konnte zwischen den nicht adjustierten Gruppen eBRS und nBRS kein signifikanter Unterschied dokumentiert werden.

Insbesondere in Bezug auf den primären Endpunkt MACE stellte sich zwischen den beiden bioresorbierbaren Scaffolds eBRS und nBRS kein Unterschied dar (7,0 % vs. 4,5 %;

p = 0,387). Für die sekundären Endpunkte konnten ebenfalls keine Unterschiede dokumentiert werden, die Scaffoldthrombose lag bei 1,6 % gegenüber 1,0 % (p = 0,687). Das Zielgefäßversagen (TVF) mit 6,3 % und 4,5 % (p = 0,477) sowie das Zielläsionsversagen (TLF) mit 5,8 % gegenüber 4,5 % (p = 0,588) wiesen keine signifikanten Abweichungen auf.

Tabelle 10: Ereignisse nach einem Jahr, nicht adjustiert

Ereignisse (12 Mo)	eBRS	nBRS	p-Wert (log rank)
Myokardinfarkt	4,7	2,4	0,293
Zielgefäß-MI	3,5	2,4	0,493
Zielläsionrevaskularisation	3,7	3,5	0,899
Scaffoldthrombose	1,6	1,0	0,687
Zielgefäßrevaskularisation	5,3	3,5	0,439
Kardialer Tod	1,3	2,0	0,602
Tod	3,0	2,0	0,660
MACE	7,0	4,5	0,387
Zielgefäßversagen	6,3	4,5	0,477
Zielläsionsversagen	5,8	4,5	0,588

Angaben in %. MI = Myokardinfarkt.

3.2 Adjustierte Ergebnisse

Um zwischen den Patientengruppen der eBRS und der nBRS eine bessere Vergleichbarkeit bezüglich der Hintergrundcharakteristika herstellen zu können, wurden die Gruppen mittels propensity-score-Matching einander angepasst. Die Gruppe der Everolimus-beschichteten bioresorbierbaren Scaffolds bestand aus 212 Patienten (n = 212) und die Gruppe der Novolimus-beschichteten bioresorbierbaren Scaffolds aus 106 Patienten (n = 106). Alle weiteren Auswertungen erfolgten anhand dieser beiden Gruppen.

3.2.1 Patientencharakteristika

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug $62,9 \pm 8,9$ Jahre bei den eBRS-Patienten und $63,1 \pm 8,8$ Jahre bei den nBRS-Patienten ($p = 0,883$). 21,7 % der Patienten waren weiblich ($p = 1,000$). Vorangegangene Myokardinfarkte bestanden bei 26,9 % sowie 28,3 % ($p = 0,790$), die Rate der vorherigen PCI lag bei 38,5 % ($p = 1,000$). Bezüglich der Vorerkrankungen wie Hypertension, Diabetes mellitus oder Hypercholesterinämie konnten keine relevanten Unterschiede dargestellt werden.

In der klinischen Präsentation waren die Anteile der Patienten mit akutem Koronarsyndrom vergleichbar (53,3 % versus 48,1 %; $p = 0,383$). Dies beinhaltete 19,3 % versus 17,0 % ($p = 0,610$) Patienten mit STEMI, 18,9 % ($p = 1,000$) Patienten mit NSTEMI, und 15,1 % versus 12,3 % ($p = 0,495$) Patienten mit instabiler Angina pectoris. Hinzu kamen Patienten mit stabiler Angina pectoris (43,4 % versus 48,1 %; $p = 0,425$) und Patienten mit anderer Indikation (3,3 % versus 3,8 %; $p = 0,828$).

Tabelle 11: Patientencharakteristika, adjustiert

Parameter	eBRS (n = 212)	nBRS (n = 106)	p-Wert
Alter	62,9 ± 8,9	63,1 ± 8,8	0,883
Weiblich	21,7 (46/212)	21,7 (23/106)	1,000
Vorheriger MI	26,9 (57/212)	28,3 (30/106)	0,790
Vorherige PCI	35,8 (76/212)	35,8 (38/106)	1,000
Vorherige CABG	7,1 (15/212)	7,5 (8/106)	0,878
Hypertonie	86,3 (183/212)	84,9 (90/106)	0,733
Diabetes	29,7 (63/212)	27,4 (29/106)	0,662
Insulin-abhängiger DM	11,3 (24/212)	10,4 (11/106)	0,800
Hypercholesterinämie	59,9 (127/212)	64,2 (68/106)	0,464
Nikotinabusus	55,7 (118/212)	59,4 (63/106)	0,522
Familiäre Belastung	26,4 (56/212)	31,1 (33/106)	0,377
Akutes Koronarsyndrom	53,3 (113/212)	48,1 (51/106)	0,383
STEMI	19,3 (41/212)	17,0 (18/106)	0,610
NSTEMI	18,9 (40/212)	18,9 (20/106)	1,000
Instabile AP	15,1 (32/212)	12,3 (13/106)	0,495
Stabile AP	43,4 (92/212)	48,1 (51/106)	0,425
Andere Indikation	3,3 (7/212)	3,8 (4/106)	0,828

Angaben als Mittelwert ± SD oder %. MI = Myokardinfarkt; PCI = perkutane koronare Intervention; CABG = coronary artery bypass graft; DM = Diabetes mellitus; STEMI = ST-Strecken-Hebungsinfarkt; NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt; AP = Angina pectoris.

3.2.2 Angiografische Daten

Innerhalb der angiografisch ermittelten Daten stellte sich ebenfalls eine gute Vergleichbarkeit zwischen den beiden Gruppen dar. Bei 99,1 % der Patienten bestand eine De-novo Läsion ($p = 1,000$). Weiter zeigte sich eine ausgeglichene Verteilung der betroffenen Gefäße: Die LAD war mit 45,8 % und 41,5 % die am häufigsten betroffene Koronararterie, gefolgt von der RCA mit 26,4 % und 33,0 % und dem RCX mit 27,8 % und 25,5 % ($p = 0,470$). 75,5 % der eBRS Patientengruppe wiesen eine Mehrgefäßerkrankung auf, 76,4 % in der nBRS Patientengruppe ($p = 0,853$). Auch die Komplexität der behandelten Läsion lag mit 47,6 % und 44,3 % ($p = 0,578$) im vergleichbaren Bereich. Die Behandlung der ostialen Läsionen konnte mit 3,3 % und 7,5 % ($p = 0,092$) dokumentiert werden, Bifurkationsläsionen wurden bei 1,4 % und 0,9 % der Patienten verzeichnet ($p = 0,722$). Es ergab sich eine durchschnittliche Läsionslänge von $12,9 \text{ mm} \pm 0,4 \text{ mm}$ und $12,4 \text{ mm} \pm 8,8 \text{ mm}$ ($p = 0,616$). Weiter zeigte auch der Referenzgefäßdurchmesser (RVD) keine relevanten Unterschiede zwischen eBRS und nBRS ($2,67 \text{ mm} \pm 0,53 \text{ mm}$ und $2,73 \text{ mm} \pm 0,49 \text{ mm}$; $p = 0,400$).

Tabelle 12: Angiografische und prozedurale Daten, adjustiert

Parameter	eBRS (n = 212)	nBRS(n = 106)	p-Wert
Mehrgefäß-KHK	75,5 (160/212)	76,4 (81/106)	0,853
- LAD	45,8 (97/212)	41,5 (44/106)	0,470
- RCX	27,8 (59/212)	25,5 (27/106)	
- RCA	26,4 (56/212)	33,0 (35/106)	
De novo	99,1 (210/212)	99,1 (105/106)	1,000
CTO	6,1 (13/212)	8,5 (9/106)	0,435
Ostiale Läsion	3,3 (7/212)	7,5 (8/106)	0,092
ISR	0,9 (2/212)	0,9 (1/106)	1,000
Bifurkation	1,4 (3/212)	0,9 (1/106)	0,722
B2/C-Läsion	47,6 (101/212)	44,3 (47/106)	0,578
Mittlerer RVD	$2,67 \pm 0,53$	$2,73 \pm 0,49$	0,400
Läsionslänge	$12,9 \pm 0,4$	$12,4 \pm 8,8$	0,616

Angaben als Mittelwert $\pm$ SD oder %. KHK = Koronare Herzkrankheit; LAD = left anterior descending artery, linksanteriore Koronararterie; RCX = Ramus Circumflexus; RCA = Rechte Koronararterie; CTO = Chronische totale Okklusion; ISR = In-Stent-Restenose; RVD = Referenzgefäßdiameter.

3.2.3 Prozedurale Daten

Vor- und Nachdilatation wurden als Parameter in das Matching miteinbezogen. Anhand der beiden adjustierten Gruppen wurden die übrigen prozeduralen Parameter untersucht. Unterschiede hinsichtlich prozeduraler Daten konnten nicht dokumentiert werden (siehe Tabelle 13). eBRS und nBRS wiesen insbesondere in Bezug auf die Prozedurdauer ($57,3 \text{ min} \pm 23,92$ versus $58,8 \text{ min} \pm 25,9$; $p = 0,605$) und die Dauer der Durchleuchtung ($12,3 \text{ min} \pm 6,6$ versus $12,3 \text{ min} \pm 8,1$; $p = 0,996$) keine Unterschiede auf. Auch die Menge des verwendeten Kontrastmittels war vergleichbar ($169,5 \text{ ml} \pm 62,0$ versus $172,3 \text{ ml} \pm 75,1$; $p = 0,739$). Der am häufigsten verwendete Zugang erfolgte in beiden Gruppen über die Radialarterie ($67,5 \%$ versus $68,9 \%$; $p = 0,799$). Ein signifikanter Unterschied ergab sich in der intravaskulären Bildgebung. Zur Verfügung standen der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) und die Optische Kohärenztomografie (optical coherence Tomography -OCT). Insgesamt wurde in der Gruppe der eBRS deutlich weniger intravaskuläre Bildgebung eingesetzt ($35,9 \%$ versus $52,8 \%$; $p < 0,001$). Die Läsionsvorbereitung mittels Vordilatation erfolgte bei $99,5\%$ bzw. $98,1\%$ der behandelten Patienten ($p = 0,218$). Der hier aufgewendete Maximaldruck ist mit $14,4 \text{ atm} \pm 3,6$ und $14,1 \text{ atm} \pm 3,8$ vergleichbar ($p = 0,567$). Die Nachdilatation fand in $84,4 \%$ und $86,8 \%$ der Läsionen Verwendung ($p = 0,576$). Hier wurden Maximaldrücke von $14,0 \text{ atm} \pm 7,2$ und $14,0 \text{ atm} \pm 6,9$ angewandt ($p = 0,982$). Bezüglich der maximal verwendeten Diameter der Nachdilatation waren die Scaffolds mit $3,1 \text{ mm} \pm 2,0$ und $3,1 \text{ mm} \pm 1,3$ vergleichbar ($p = 0,712$). Als Gesamtlänge des Scaffolds pro behandelter Läsion ergaben sich durchschnittlich $26,7 \text{ mm} \pm 14,1$ für der eBRS gegenüber $28,7 \text{ mm} \pm 17,6$ für den nBRS ($p = 0,310$).

In Bezug auf die post-prozedurale Thrombozytenaggregationshemmung zeigten sich vergleichbare Werte. Zuletzt wurde die Verweildauer im Krankenhaus mit $4,2 \pm 5,0$ Tagen für den eBRS und $3,5 \pm 3,9$ Tagen ($p = 0,178$) angegeben.

Tabelle 13: Prozedurale Parameter, adjustiert

Parameter	eBRS(n = 212)	nBRS (n = 106)	p-Wert
Prozedurale Zeit	57,3 ± 23,92	58,8 ± 25,9	0,605
Kontrastmittel	169,5 ± 62,0	172,3 ± 75,1	0,739
Durchleuchtungszeit	12,3 ± 6,6	12,3 ± 8,1	0,996
Femoraler Zugang	32,5 (69/212)	31,1 (33/106)	0,799
Radialer Zugang	67,5 (143/212)	68,9 (73/106)	0,799
Bildgebung	35,9 (55/212)	52,8 (56/106)	<0,001
Vordilatation	99,5 (211/212)	98,1 (104/106)	0,218
- max, Druck	14,4 ± 3,6	14,1 ± 3,8	0,567
Nachdilatation	84,4 (179/212)	86,8 (92/106)	0,576
- max. Druck	14,0 ± 7,2	14,0 ± 6,9	0,982
- max. Diameter	3,1 ± 2,0	3,1 ± 1,3	0,712
BRS Länge/Läsion	26,7 ± 14,1	28,7 ± 17,6	0,310
Krankenhausliegedauer	4,2 ± 5,0	3,5 ± 3,9	0,178
NOAK	9,0 (19/212)	10,4 (11/106)	0,684
VKA	6,6 (14/212)	5,7 (6/106)	0,744
ASS	96,2 (204/212)	97,2 (103/106)	0,664
Clopidogrel	46,2 (98/212)	43,4 (46/106)	0,633
Ticagrelor	22,2 (47/212)	32,1 (32/106)	0,056
Prasugrel	31,1 (66/212)	24,5 (26/106)	0,221

Angaben als Mittelwert ± SD oder %. NOAK= Neue orale Antikoagulation; VKA = Vitamin-K-Antagonisten; ASS = Acetylsalicylsäure.

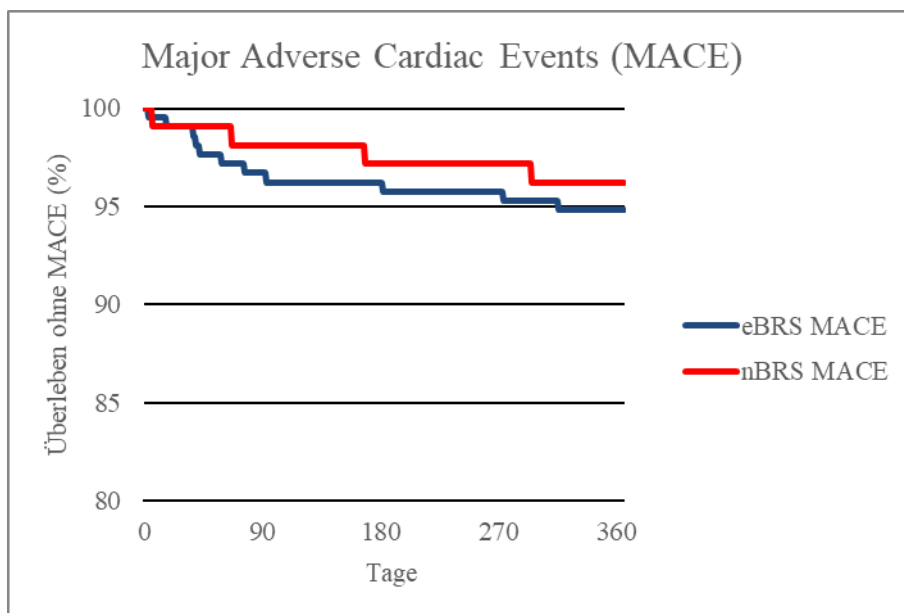
3.2.4 Klinische Ereignisse nach einem Jahr

In der Auswertung der klinischen Ereignisse ein Jahr nach der Implantation der Scaffolds konnten keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden.

Für 95,8 % der Patienten mit eBRS sowie für 94,3 % der Patienten mit nBRS konnten Daten nach einem Jahr erhoben werden.

Der patientenorientierte primäre Endpunkt (MACE) lag für den eBRS bei 5,8 % und für den nBRS bei 4,5 % ($p = 0,602$).

Abbildung 3: Kaplan-Meier: Überleben ohne Major Adverse Cardiac Events



Der kombinierte Endpunkt MACE beinhaltet den kardialen Tod mit 5,8 % und 4,5 % ($p = 0,752$), jeglichen Myokardinfarkt mit 5,2 % und 2,4 % ($p = 0,232$) sowie die Zielläsionrevaskularisation TLR mit 2,6 % und 3,5 % ($p = 0,768$).

Abbildung 4: Kaplan-Meier: Überleben ohne kardialen Tod

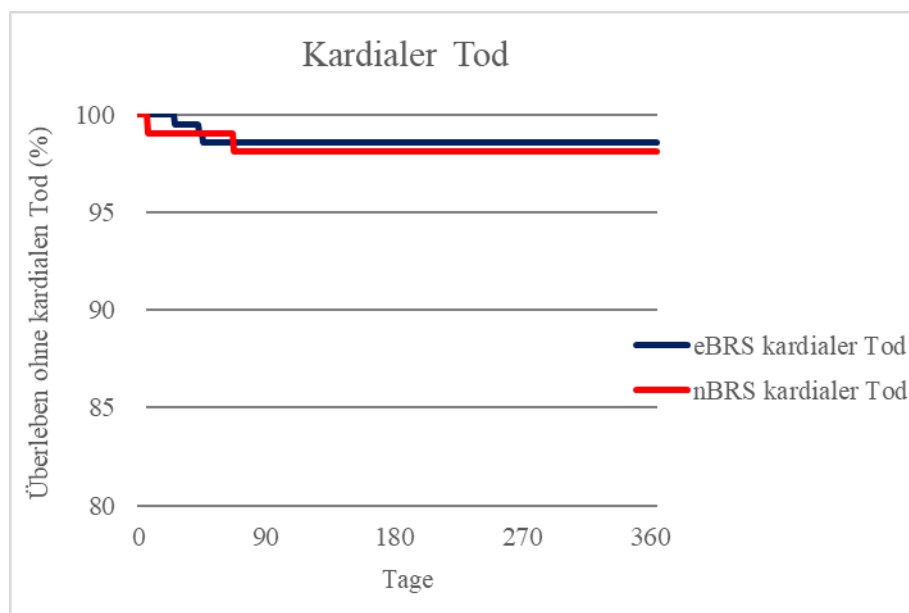


Abbildung 5: Kaplan-Meier: Überleben ohne Myokardinfarkt

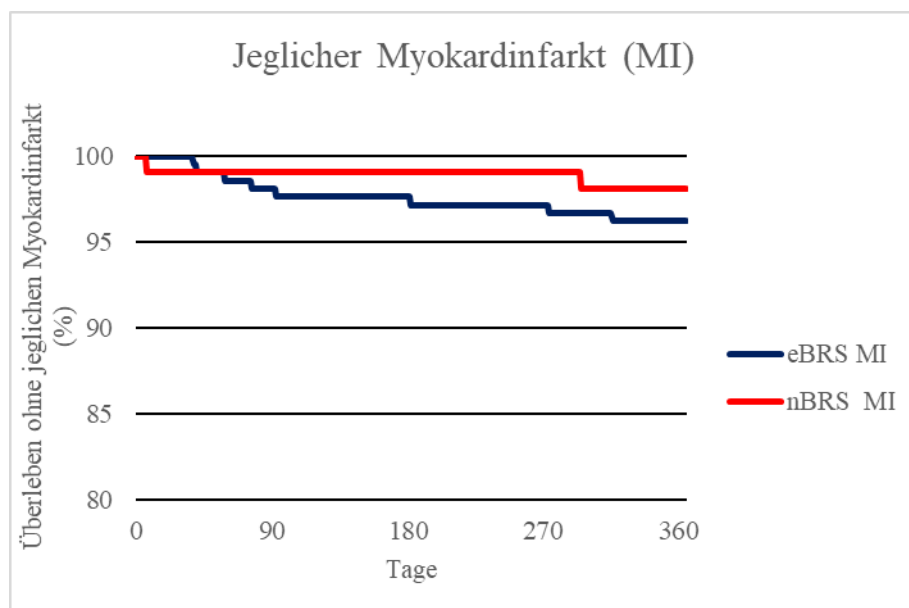
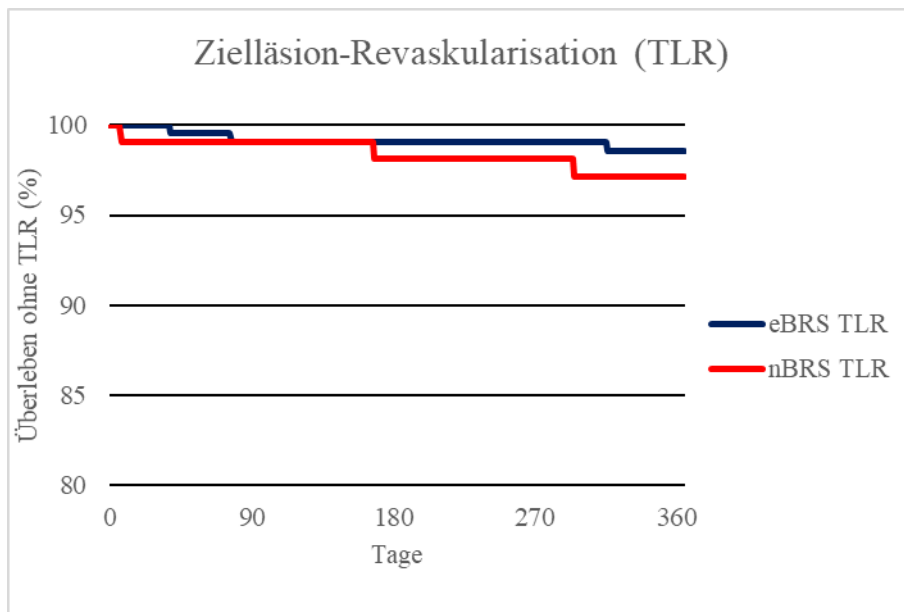
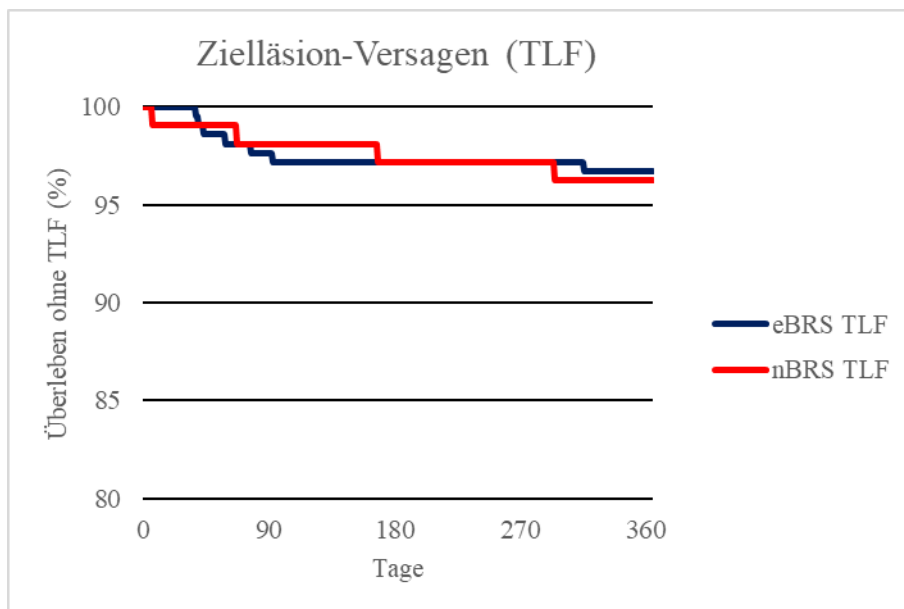


Abbildung 6: Kaplan-Meier: Überleben ohne Zielläsion-Revaskularisation



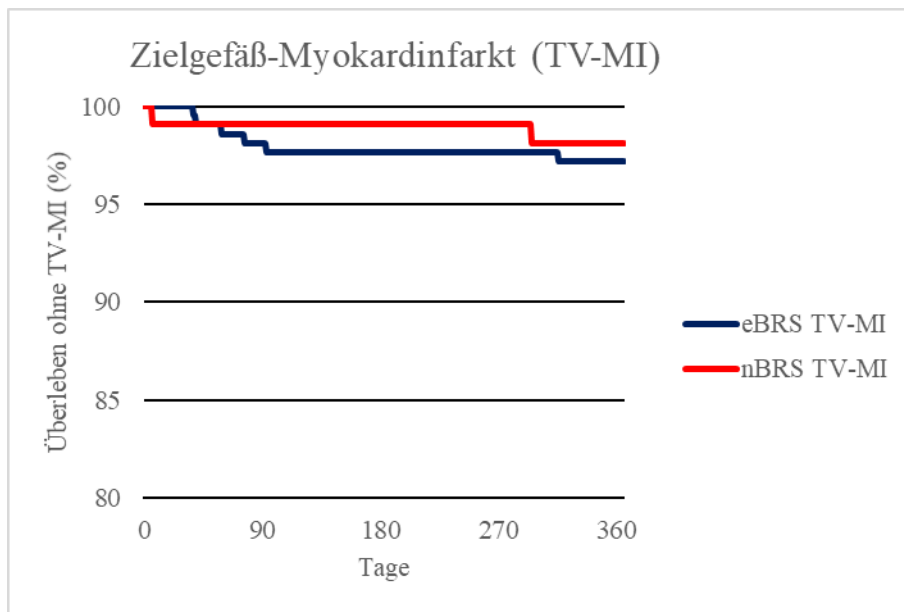
Daneben lag die Rate des device-orientierten sekundären Endpunktes (TLF) bei 4,7 % beziehungsweise 4,5 % ($p = 0,861$).

Abbildung 7: Kaplan-Meier: Überleben ohne Zielläsion-Versagen



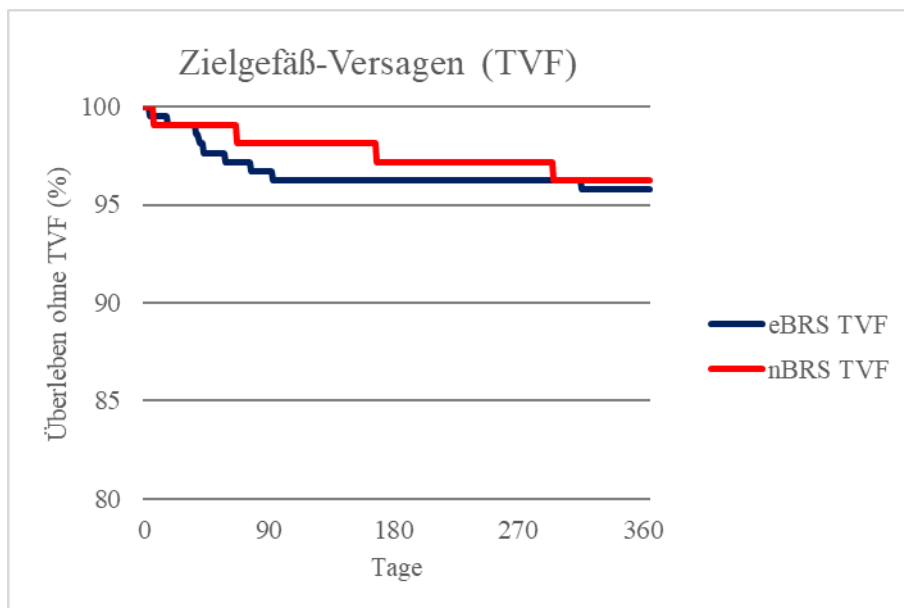
Hierzu zählten neben kardialen Tod und TLR der Zielgefäßmyokardinfarkt mit 4,2 % und 2,4 % ($p = 0,384$).

Abbildung 8: Kaplan-Meier: Überleben ohne Zielgefäß-Myokardinfarkt



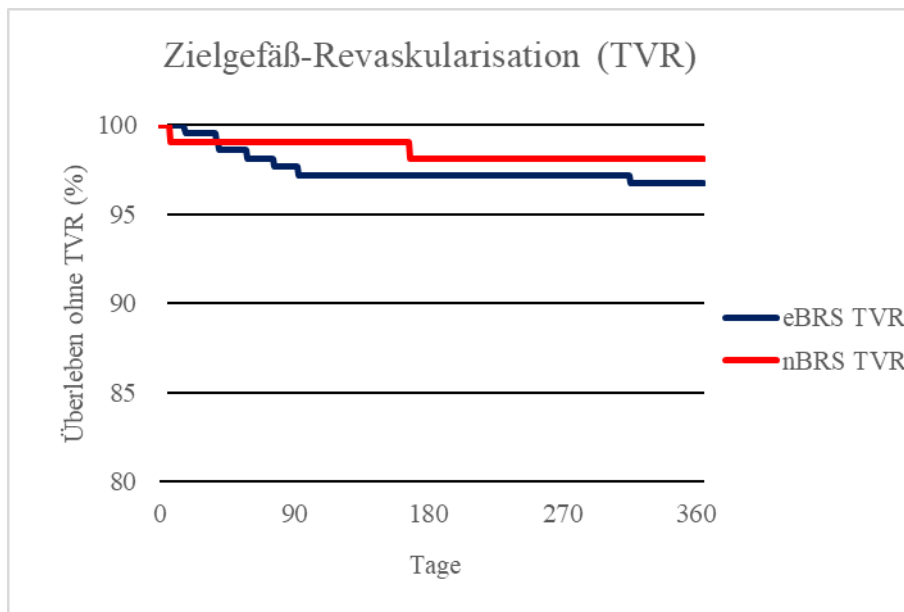
Ebenfalls als sekundärer Endpunkt wurde das Zielgefäßversagen TVF mit 4,7 % und 4,5 % ($p = 0,861$) ausgewertet.

Abbildung 9: Kaplan-Meier: Überleben ohne Zielgefäß-Versagen



Hierunter fiel neben dem Zielgefäßmyokardinfarkt die Zielgefäßrevaskularisation TVR (3,7 % versus 3,5 %; $p = 0,849$).

Abbildung 10: Kaplan-Meier: Überleben ohne Zielgefäß-Revaskularisation



Der sekundäre Endpunkt Scaffoldthrombose konnte in der Gruppe der eBRS bei 2,0 % und in der nBRS Gruppe bei 1,0 % ($p = 0,529$) dokumentiert werden. Das Ereignis Tod jedweder Ursache trat bei 3,7 % in der eBRS Gruppe und 2,0 % in der nBRS Gruppe ($p = 0,498$) auf.

Abbildung 11: Kaplan-Meier: Mortalität

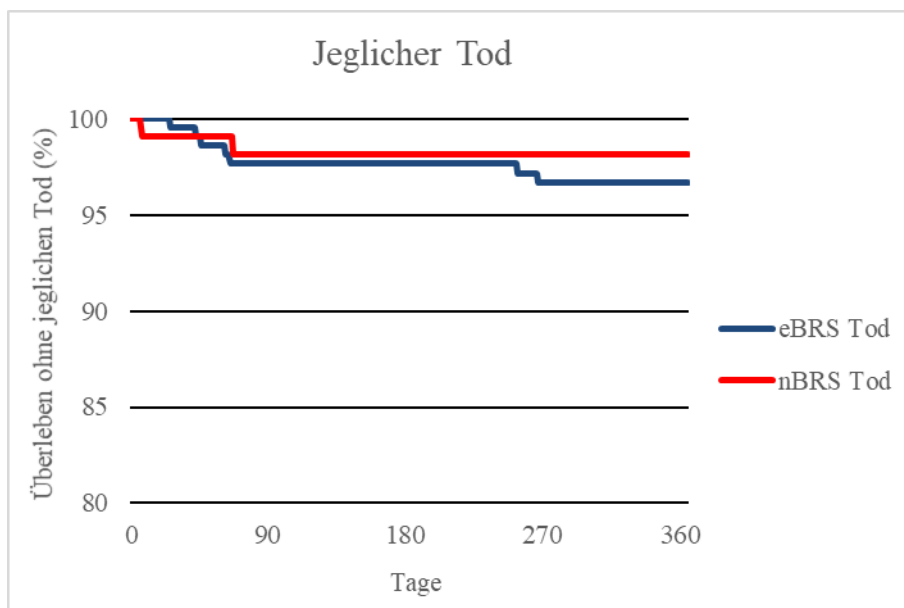


Abbildung 12: Kaplan-Meier: Überleben ohne Scaffoldthrombose

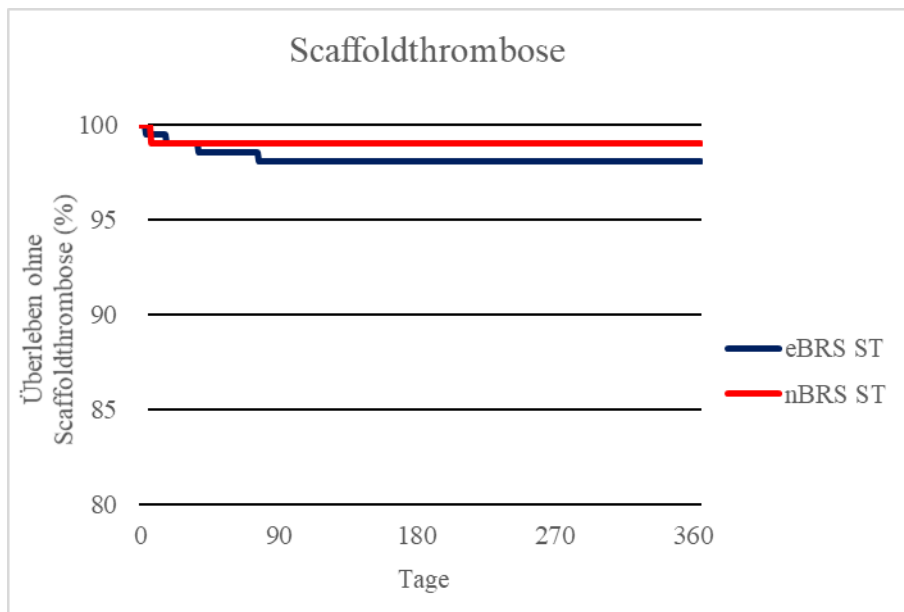


Tabelle 14: Ereignisse nach einem Jahr, adjustiert

Ereignisse (12 Mo)	eBRS	nBRS	p-Wert
Myokardinfarkt	5,2	2,4	0,232
Zielgefäß-MI	4,2	2,4	0,384
Zielläsionrevaskularisation	2,6	3,5	0,768
Scaffoldthrombose	2,0	1,0	0,529
Zielgefäßbrevaskularisation	3,7	3,5	0,849
Kardialer Tod	1,5	2,0	0,752
Tod	3,7	2,0	0,498
MACE	5,8	4,5	0,602
Zielgefäßversagen	4,7	4,5	0,861
Zielläsionversagen	4,7	4,5	0,861

Angaben in %. MACE = major adverse cardiac event; MI = Myokardinfarkt.

3.2.5 Prädiktoren für das Zielläsionversagen (TLF)

Die Analyse möglicher Prädiktoren für das Auftreten des Zielläsionsversagen ergab für die eBRS-Gruppe folgende Daten: Patienten, welche vor der Implantation bereits eine

PCI erhielten, waren prozentual häufiger von einer TLF betroffen als Patienten ohne vorherige PCI [77,8 % (7 von 9) gegenüber 34% (118/203), $p < 0,05$]. Weiterhin wurden Patienten mit im Verlauf auftretender TLF mit einem signifikant größeren Diameter nachdilatiert (5,25 mm gegenüber 2,95 mm; $p < 0,01$).

In der multivariaten Regressionsanalyse konnte kein Prädiktor für das Auftreten von TLF bei Patienten mit eBRS dargestellt werden.

Für die nBRS-Gruppe ergaben sich folgende Ergebnisse: Das Auftreten eines NSTEMI bis zum Entlassungszeitpunkt aus dem Krankenhaus war in der Gruppe der nBRS mit TLF höher als in der Gruppe der nBRS ohne TLF [75,0 % (3 von 4) vs 16,7 % (17/102), $p < 0,05$]. Alle Patienten mit TLF wiesen eine komplexe Läsionsmorphologie auf (100 %; 4 von 4), in der Gruppe ohne TLF lag die Rate der komplexen Läsionen bei signifikant niedrigeren 42,2 % (43 von 102) $p < 0,05$).

Auch in der nBRS-Gruppe konnte in der multivariaten Analyse kein Prädiktor für das Auftreten von TLF bestimmt werden.

Gemeinsame Auswertungen der Patienten beider Gruppen mit TLF gegenüber allen Patienten ohne TLF zeigten in der univariaten Berechnung eine Signifikanz des Alters (68,2 Jahre gegenüber 62,8 Jahre, $p < 0,05$). Der Ballondiameter der Nachdilatation stellte sich mit 4,7 mm gegenüber 3,0 mm ($p < 0,01$) ebenfalls als signifikant dar.

Die anschließend durchgeführte multivariate Auswertung zeigte ein höheres Lebensalter als Prädiktor für eine TLF auf (Hazard Ratio 1,1; 95 %-Konfidenz-Intervall 1,0 bis 1,2; $p < 0,05$). Der maximale Ballondiameter für die Nachdilatation spielte ebenfalls eine Rolle als Prädiktor (Hazard Ratio 1,3; 95 %-Konfidenz-Intervall 1,0 bis 1,6; $p < 0,05$).

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei verschiedene bioresorbierbare Scaffolds in Bezug auf die klinischen Ereignisse ein Jahr nach der Implantation miteinander verglichen. Hierfür wurden aus einem Gesamtpatientenkollektiv von 506 Patienten zwei Gruppen mit 212 Patienten für den Everolimus- und 106 Patienten für den Novolimus-eluierenden Scaffold gebildet.

Innerhalb des Nachsorgezeitraums von einem Jahr ließ sich kein relevanter Unterschied zwischen den Everolimus-beschichteten Scaffolds und den Novolimus-beschichteten Scaffolds bezüglich der klinischen Ereignisse darstellen, sowohl in Bezug auf die Patienten-orientierten als auch auf die Device-orientierten Vorkommnisse. Prozedurale Parameter wie die Dauer der Intervention, die Menge des Kontrastmittels oder die Krankenhausliegezeit ergaben keine signifikanten Unterschiede. Die materialtechnischen Unterschiede der Scaffolds scheinen im Hinblick auf die klinische Sicherheit in dieser Untersuchung über einen Zeitraum von zwölf Monaten keinen relevanten Einfluss zu nehmen.

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Diskussion des Studiendesigns

Das gesamte Patientenkollektiv des Registers entstammt der kardiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen. Hierdurch konnten die Untersuchervariabilität sowie die Variabilität der prozeduralen Abläufe niedrig gehalten werden. Da dies für beide implantierten Scaffolds zutrifft, können die Ergebnisse adäquat miteinander verglichen werden.

Um ein möglichst alltagsgetreues Patientenkollektiv zu erhalten und die klinische Präsentation der koronaren Herzkrankheit realitätsgetreu wiedergeben zu können, wurden die Ein- und Ausschlusskriterien auf ein Minimum reduziert und möglichst weitläufig gefasst.

Dies spiegelte sich vorrangig in der homogenen Verteilung der Patientencharakteristika wider. Ein Anteil von 21,7 % von Frauen für beide Gruppen lag im vergleichbaren Bereich mit anderen Registerstudien. Die groß angelegte Registerstudie aus Großbritannien zum Vergleich der BMS und DES mit insgesamt 11.181 Patienten hatte einen

Frauenanteil von 23,3 % [38]. Auch weitere grundlegende Charakteristika ließen sich vergleichen: Das durchschnittliche Alter der Patienten lag mit 62,9 Jahren (eBRS) und 63,1 Jahren (nBRS) innerhalb eines repräsentativen Rahmens; in der britischen Registerstudie lag das durchschnittliche Alter bei 63 Jahren.

Registerstudien über bioresorbierbare Scaffolds umfassten ähnliche Einschlusskriterien: Die GHOST-EU Studie mit 1.189 Patienten [59] umfasste einen Frauenanteil von 20,6 % sowie ein durchschnittliches Alter von 62,15 Jahren.

Für den nBRS lagen bisher nur wenige Daten vor, jedoch ließ sich auch hier ein Vergleich mit den bereits vorhandenen Daten ziehen: In einer Registerarbeit aus der Türkei wurde die Rate der Patientinnen mit 14,5 % beschrieben. Das durchschnittliche Alter lag bei 57,6 Jahren [78]. Ausführliche Ausschlusskriterien bestanden hier nicht.

Zusammenfassend konnte von einem realistischen Patientenkollektiv ausgegangen werden, welches dem von vorherigen All-Comers-Registerstudien ähnelte. Somit ergab sich eine gute Generalisierbarkeit der Ergebnisse.

Dies traf auf einige große Studien zu den beiden Scaffolds nicht zu.

Die ABSORB II Studie beinhaltete enge Einschlusskriterien [53, 79]: Zum einen wurden Patienten mit akutem Myokardinfarkt nicht inkludiert, was die Vergleichbarkeit der klinischen Ereignisse erschwerte. Auch wurden komplexe Läsionen von der Studie ausgeschlossen. Bei der Generalisierbarkeit der Ergebnisse sollten diese Faktoren berücksichtigt werden, da einige klinische und anatomische Aspekte unterrepräsentiert blieben.

Auch in der bisher größten randomisierten Studie zum eBRS der zweiten Generation, ABSORB III [80], wurden strenge Einschlusskriterien angelegt. An dieser Stelle ist die AIDA-Studie als randomisierte, multizentrische Arbeit hervorzuheben [65].

Die in der vorliegenden Arbeit vorgegebenen Einschlusskriterien entsprachen weitestgehend denen einer Registerstudie, sie waren also ebenfalls möglichst weitläufig gefasst. Patienten mit akutem Koronarsyndrom und komplexe Läsionen wurden eingeschlossen, um eine möglichst hohe Generalisierbarkeit zu erreichen. Aufgrund der Randomisierung wurde so eine optimale Auswertbarkeit angestrebt.

Der Goldstandard für die Beurteilung einer Therapie ist eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie mit möglichst wenigen Ausschlusskriterien.

Die meisten Studien über bioresorbierbare Scaffolds stellten randomisierte Studien dar, jedoch mit eingeschränkten Einschlusskriterien. Daher sind Registerstudien, die zwar auf eine Randomisierung verzichten, jedoch ein realitätsnahes Patientenkollektiv wiedergeben, wichtig, um die Alltagstauglichkeit zu ermitteln und fehlende Daten zu ergänzen.

Die Zielparameter des Registers orientierten sich an Cutlip et al. [74], um eine gute Vergleichbarkeit und Auswertbarkeit zu ermöglichen. Grundsätzlich sollten Endpunkte vor allem über den gesamten Nachsorgezeitraum relevant sein. Eine akute sowie langfristige Beurteilung sollte anhand der gewählten Endpunkte möglich sein. Insbesondere die Beurteilung der Sicherheit und der Effektivität der zu untersuchenden Devices sollte in den Endpunkten vertreten sein. Daher ist die Repräsentation von klinisch wichtigen Ereignissen sinnvoll. Hier sollte der Fokus auf klinischen Ereignissen liegen, welche aufgrund der Pathomechanismen ursächlich für das entsprechende Ereignis sein können. Allgemein wurde somit unterschieden zwischen Ereignissen, die innerhalb von 30 Tagen nach der Prozedur stattfanden und welchen, die sich im nachfolgenden Zeitraum ereigneten. Unter anderem aufgrund der Implantationstechnik sowie der mechanischen Eigenschaften der Scaffolds war davon auszugehen, dass Ereignisse innerhalb der ersten 30 Tage auf die Sicherheit der Devices zurückzuführen waren. Ereignisse, die im darauffolgenden Zeitraum stattfanden, ließen aufgrund von physiologischen intravaskulären Prozessen, wie der Neointimabildung, Rückschlüsse auf die Effektivität der verwendeten Produkte ziehen. Empfohlen wurden zwei kombinierte Endpunkte zur Erhöhung der Teststärke sowie einzelne, zusätzliche Endpunkte, welche besondere Ereignisse klassifizierten.

Der primäre Endpunkt war der Patienten-orientierten Endpunkt MACE. Als kombinierter Endpunkt umfasste dieser alle Myokardinfarkte, TLR und den kardialen Tod. Ergänzend wurde als sekundärer und Device-orientierter Endpunkt die TLF angegeben. Diese fand ebenfalls in vielen vorherigen, bekannten Studien Verwendung und führte so zu einer hohen Vergleichbarkeit.

Die Scaffoldthrombose ist an dieser Stelle besonders hervorzuheben: Zum einen repräsentierte sie ein häufiges kritisches Ereignis, zum anderen konnte in den neuesten Studien eine signifikant höhere Inzidenz für Scaffoldthrombosen im Vergleich zu DES gezeigt werden [81]. Daher war die Auswertung der Scaffoldthrombosen von großer Bedeutung.

4.1.2 Diskussion der statistischen Methoden

Die hier angewandte Methode des sogenannten Propensity Score Matching ist eine gängige Methode, um eine Vergleichbarkeit zwischen zwei Gruppen herzustellen.

Grundsätzlich ist der Goldstandard zur Evaluation einer Therapie die Randomisierung. Hintergrund der Randomisierung ist die Annahme, dass eine zufällige Verteilung auf zwei oder mehrere Gruppen bei entsprechender Anzahl schlussendlich Gruppen ergibt, welche mit den gleichen Charakteristika ausgestattet sind. So lässt sich bei randomisierten Gruppen unterstellen, dass die Ergebnisse der Gruppen jeweils ausschließlich auf die Therapieoption und nicht auf zugrundeliegende Charaktermerkmale zurückzuführen sind.

Für eine randomisierte Studie bedarf es einiger organisatorischer Vorbereitung. Diese lässt sich häufig im Klinikalltag nicht unterbringen. Daher werden Registerstudien wie die vorliegende oft ohne Randomisierung angelegt.

Um trotzdem eine gleichmäßige Verteilung und somit eine adäquate Vergleichbarkeit anzustellen, vor allem jedoch unbeeinflusst Rückschlüsse auf die zu vergleichenden Therapieoptionen ziehen zu können, behilft man sich mit dem Propensity Score Matching. Hierbei werden die Testgruppe sowie die Kontrollgruppe anhand ihrer Merkmale zusammengefügt, sodass eine gleiche Gewichtung bzw. eine Pseudorandomisierung entsteht.

Mit dem Propensity Score (PS) wird die Wahrscheinlichkeit eines Patienten beschrieben, mit der er eine Therapieoption erhält. In einer nicht randomisierten Studie ist diese abhängig von den Merkmalen des Patienten und daher zunächst unbekannt. Anhand eines errechneten PS kann nun jedem Patienten einer Gruppe ein Partner aus der anderen Gruppe zugeteilt werden, welcher einen gleichen (oder ähnlichen) PS hat. So werden Patientengruppen mit sehr ähnlichen Merkmalen zusammengefügt.

Der Vorteile dieser Methode liegt vor allem darin, dass bei nun gleichen Grundcharakteristika der Patientengruppen, wie z. B. Alter und Geschlecht, Rückschlüsse auf die Wirksamkeit und Effektivität der Therapie gezogen werden können. Die nicht-randomisierte, möglicherweise von den Merkmalen der Patienten abhängige Zuordnung zu einer der beiden Gruppen, wird so ausgeglichen und nimmt theoretisch keinen Einfluss mehr auf das Ergebnis der zu überprüfenden Therapie.

Zudem ist eine nachträgliche Zusammenführung zweier oder mehrerer Gruppen möglich. So können z. B. zwei ursprünglich unabhängig voneinander laufende Studien gegeneinander ausgewertet werden, wie etwa die GHOST-EU Studie und die Xience V Studie [60].

Nachteil der Pseudorandomisierung durch das Propensity Score Matching ist die Tatsache, dass lediglich bekannte Faktoren bzw. Charakteristika verwendet werden können. Unbekannte Einflüsse können durch verdeckte systematische Zuordnung weiterhin übersehen werden.

Als einzige prozedurale Parameter wurden die Vordilatation und die Nachdilatation in das Matching miteinbezogen. Hierfür ausschlaggebend war, dass möglichst optimal implantierte Scaffolds miteinander verglichen werden sollten. In der Arbeit von Ortega-Paz [82] konnte gezeigt werden, dass sowohl die Vor- als auch die Nachdilatation wichtig sind, um ein gutes Implantationsergebnis zu erreichen. Die Auswahl der richtigen Scaffoldgröße spielte eine noch größere Rolle. Zur korrekten Einordnung und Auswertung der Implantationsergebnisse sowie als Vorhersagewert für ein MACE wurden drei Scores entwickelt, welche die Läsionsvor- und Nachbereitungen entsprechend gewichteten. So ließ sich eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit eines kardialen Ereignisses treffen. Die drei verschiedenen Scores beurteilten die Qualität der Implantation. Es zeigte sich, dass optimal bzw. nahezu optimal vorbereitete Läsionen weniger kardiale Ereignisse aufwiesen. Eine Optimierung des Scores auch im Hinblick auf langfristige Daten ist jedoch noch ausstehend. In einer weiteren Arbeit von Puricel et al. [83] ließ sich ebenfalls zeigen, dass eine sorgfältige Läsionsvorbereitung von großer Bedeutung war. Es konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von Scaffoldthrombosen nach Anwendung eines spezifischen Implantationsprotokolls für bioresorbierbare Scaffolds signifikant niedriger war (1,0 % gegenüber 3,3 %, $p = 0,023$).

Aufgrund der anfänglich unerfahrenen Untersucher in Bezug auf die bioresorbierbaren Scaffolds und das erst spätere Erscheinen einer spezifischen Implantationsempfehlung für eben diese, erschien es sinnvoll, den Einfluss einer Lernkurve auf die Implantationsergebnisse und die langfristigen Ergebnisse zu untersuchen. Die Arbeit von Wiebe, Liebetrau et al. [73] stellte die ersten 100 implantierten eBRS den folgenden 100 gegenüber. Es konnte ein deutlicher Rückgang der Ereignisse innerhalb eines halben Jahres für die später implantierten Scaffolds verzeichnet werden. Die Unterschiede der MACE-Raten

(11,2 % vs. 1,1 %, $p < 0,01$), der TVF (10,1 % vs. 1,1 %, $p < 0,01$) und der TVR (9,9 % vs. 1,1 %, $p = 0,05$) waren alle signifikant.

In der vorliegenden Arbeit wurden aufgrund der oben beschriebenen Lernkurve die ersten 100 implantierten eBRS von der Untersuchung ausgeschlossen. Zum Ausschluss einer Lernkurve für den nBRS wurde ebenfalls eine Auswertung vorgenommen. Hierzu wurde die erste Hälfte der untersuchten Patienten mit nBRS der zweiten Hälfte gegenübergestellt. Die MACE-Rate der ersten 53 Patienten mit 4,4 % ergab verglichen mit den folgenden 53 Patienten mit 4,2 % keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,849$). Für das Auftreten einer Scaffoldthrombose konnte ebenfalls keine Signifikanz dokumentiert werden (0,0 % vs. 2,0 %, $p = 0,303$). Insgesamt stellte sich für die aufgetretenen Ereignisse kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen dar. Aufgrund dieser fehlenden Signifikanz wurde von einem Ausschluss einer bestimmten Patientenzahl abgesehen.

4.1.3 Diskussion der Patienten- und Läsionscharakteristika im Vergleich zu anderen Studien

Die hier vorliegende Registerarbeit umfasste ein alltagsgetreues Patientenkollektiv, da es nur über wenige Ausschlusskriterien verfügte. Patienten, welche einen Gefäßdurchmesser $< 2,3$ mm und $> 4,0$ mm aufwiesen, wurden grundsätzlich ausgeschlossen. Dies lag vor allem an den verfügbaren Scaffoldgrößen.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag hier bei $62,9 \pm 8,9$ Jahren beim eBRS und $63,1 \pm 8,8$ Jahren beim nBRS. Insgesamt lag die Rate der Patientinnen bei 21,7 %.

Eine ähnliche Verteilung wiesen die beiden führenden randomisierten Studien zum eBRS auf. Sowohl die Gruppe des eBRS als auch das DES-Kollektiv zeigten vergleichbare Zahlen in der ABSORB III-Studie: Das durchschnittliche Alter konnte mit $61,5 \pm 10$ Jahren (eBRS) und $60,9 \pm 10,0$ Jahren für DES dokumentiert werden, ebenso die Raten der Patientinnen (eBRS 24 %, DES 20 %) [64]. Die AIDA-Studie beschrieb ein Durchschnittsalter von $64,3 \pm 10,6$ Jahre mit 27 % Frauen für den eBRS und $64,0 \pm 10,5$ Jahren sowie 24 % Frauen für den DES [81].

Die Studien über den nBRS dokumentierten folgende Zahlen: Das Durchschnittsalter in der DESolve NX-Studie lag bei $62,0 \pm 10$ Jahren mit einem Anteil von 32 % Frauen [70]. Die PMCF-Studie [71] beschrieb einen Altersschnitt von $62,0 \pm 12,9$ Jahren mit 22,5 % Patientinnen.

Bezüglich der Vorerkrankungen des Patientenkollektivs zeigten sich für Patienten in der vorliegenden Arbeit ebenfalls Ähnlichkeiten zu bereits publizierten Studien. Der Anteil der Patienten mit einem vorherigen Myokardinfarkt lag bei 26,9 % bzw. 28,3 %. In der ABSORB II-Studie wurden 28 % der Patienten mit einem vorherigen Myokardinfarkt registriert [53], in der AIDA-Studie waren 18 % dokumentiert.

Für den nBRS hatten in der DESolve NX-Studie 44 % der behandelten Patienten einen Myokardinfarkt in der Anamnese, die PMCF-Studie verzeichnete 34,3 %.

Die klinische Präsentation spielte besonders in der randomisierten ABSORB III-Studie eine große Rolle, da Patienten mit akutem Myokardinfarkt ausgeschlossen wurden. Um die dort fehlenden Daten ergänzen zu können, wurde die AIDA Studie mit weitaus weniger Ausschlusskriterien angelegt: 26 % Patienten mit STEMI in der eBRS-Gruppe sowie

24 % in der DES-Kontrollgruppe waren mit den hier vorliegenden 19,3 % etwa gleichrangig. Der nBRS lag in der vorliegenden Arbeit mit 17,0 % nicht signifikant niedriger ($p = 0,610$).

Zur besseren Beurteilung der Läsionen wurden sie in Kategorien eingeteilt. Hierbei galten B2- und C-Läsionen als komplex. Der Anteil der komplexen Läsionen könnte ebenfalls einen Einfluss auf die klinischen Ereignisse haben, sodass auch hier auf eine adäquate Vergleichbarkeit geachtet werden sollte. Mit 47,6 % B2- und C-Läsionen innerhalb des eBRS Kollektivs wurden ähnlich viele komplexe Läsionen behandelt wie in vorangegangenen Studien bereits beschrieben. ABSORB II enthielt einen Anteil von 46 % komplexen Läsionen, ABSORB III dokumentierte ebenfalls trotz des Fehlens der akuten Myokardinfarkte einen Anteil von 46 %. Für den nBRS berichtete die DESolve NX lediglich von 34 % B2- und C-Läsionen. Deutlich höhere Raten an komplexen Läsionen erreichte die PMCF-Studie mit 85,4 %.

Ebenfalls als gut vergleichbar für den eBRS gelten die beiden Registerstudien GHOST-EU und GABI-R. GHOST-EU lag mit einem Durchschnittsalter von $62,15 \pm 10,99$ Jahren und einem Anteil von 20,4 % Frauen, einer Rate von 33,6 % vorheriger MIs sowie insgesamt 47,4 % ACS in einem vergleichbaren Bereich wie das in der vorliegenden Arbeit präsentierte Patientenkollektiv [60]. Die wenigen Ausschlusskriterien für GHOST-EU spiegelten sich ebenfalls in der hohen Patientenzahl von 53,8 % mit komplexen Läsionen wider. GABI-R konnte mit einem Alter von $60,9 \pm 11$ Jahren und 23,3 % Frauen, 51,5 % ACS und einer Rate an komplexen Läsionen von 36,5 % ein ähnliches Kollektiv widerspiegeln [84].

Bisher lagen keine Registerstudien für den nBRS vor.

Die Bedeutsamkeit der Patienten- und Läsionscharakteristika wird deutlich, wenn es um die Prädiktoren für bestimmte Ereignisse geht. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass das Alter eine Rolle spielen kann:

Als beeinflussender Faktor für eine TLF konnte in der univariaten Analyse für den eBRS die vorherige PCI dargestellt werden [77,8 % (7 von 9) mit TLF gegenüber 34 % (118/203) ohne TLF, $p < 0,05$]. Auch der maximale Ballondiameter der Nachdilatation lag mit 5,25 mm mit TLF gegenüber 2,95 mm ohne TLF ($p < 0,01$) deutlich höher.

In der multivariaten Regressionsanalyse konnte jedoch kein Prädiktor für das Auftreten von TLF bei Patienten mit eBRS dargestellt werden.

In der Arbeit von Mehilli et al. [85] konnte für die multivariate Analyse die Gesamtscaffoldlänge als unabhängiger Prädiktor dargestellt werden. Pro Millimeter stieg hier das Risiko, eine Zielgefäßrevaskularisation zu erhalten (Hazard Ratio 1,02; 95 % CI: 1,01–1,04, $p < 0,001$). Wöhrle et al. [86] konnten darstellen, dass die Behandlung einer Bifurkationsstenose ein Prädiktor für eine Scaffoldthrombose war. Nach Ausschluss dieser blieb lediglich der Implantationszeitraum darstellbar: Patienten, die in den Jahren 2013/2014 mit einem eBRS behandelt wurden, hatten ein deutlich höheres Risiko, eine Thrombose zu erleiden (Odds Ratio: 1,98; 95 % CI: 1,03–3,82; $p = 0,04$) als Patienten, die in den Jahren 2015/2016 behandelt wurden. Dies ließ sich zum einen durch eine gezieltere Auswahl des Patientenkollektivs erklären, zum anderen wurden neue, überarbeitete Implantationsempfehlungen herausgegeben. Diese beinhalteten die genauere Läsionsvorbereitung sowie die nun auch vorgeschriebene Nachdilatation.

Für den nBRS konnte dargestellt werden, dass eine hohe Komplexität der Läsionsmorphologie signifikant erhöht war bei Patienten mit TLF: [100 % (4 von 4) gegenüber 42,2 % (43 von 102), $p < 0,05$]. In der multivariaten Analyse konnte jedoch kein Prädiktor mehr nachgewiesen werden.

Als multivariate Prädiktoren der TLF für beide Gruppen gemeinsam konnte zum einen das höhere Lebensalter als Prädiktor für eine TLF gezeigt werden (Hazard Ratio 1,1; 95 % Konfidenz-Intervall 1,0–1,2; $p < 0,05$), zum anderen spielte der maximale Ballondiameter für die Nachdilatation eine Rolle (Hazard Ratio 1,3; 95% Konfidenz-Intervall 1,0–1,6; $p < 0,05$).

4.2 Diskussion der klinischen Ereignisse nach zwölf Monaten im Vergleich zu anderen Studienergebnissen

Das Gießener Register für bioresorbierbare Scaffolds ist das erste Register, welches sowohl den Everolimus-beschichteten Scaffold Absorb BVS (Abbott Vascular, IL, USA) als auch den Novolimus-beschichteten Scaffold DESolve (Elixir Medical, Milpitas, CA, USA) erfasst. Dadurch ist die Auswertung der Daten ein wichtiger Beitrag zu bereits bestehenden Erkenntnissen über bioresorbierbare Scaffolds. Die hier vorgestellte Auswertung zu klinischen Ereignissen über einen Zeitraum von einem Jahr sind die ersten Daten eines direkten Vergleiches der beiden Devices.

Bis heute ist der eBRS der am häufigsten untersuchte bioresorbierbare Scaffold. Innerhalb Europas als auch weltweit gibt es zahlreiche Studien, die randomisiert kontrolliert oder als Registerstudien aufgebaut sind. Da der nBRS erst seit wenigen Jahren implantiert wird, ist die Datenlage für diesen noch limitiert.

4.2.1 Major Adverse Cardiac Events

Der patientenorientierte kombinierte Endpunkt Major Adverse Cardiac Events (MACE) besteht aus jeglichem Myokardinfarkt, Zielgefäßrevaskularisation und kardialem Tod. Er lag in dieser Auswertung für den eBRS bei 5,8 % und für den nBRS bei 4,5 % ($p = 0,602$) nach zwölf Monaten.

Über den Everolimus-eluierenden Scaffold gibt es inzwischen zahlreiche Studien, die Ereignisraten nach zwölf Monaten präsentieren können. Als erste randomisiert kontrollierte Studie war dies die Absorb II-Studie, in der sich eine MACE-Rate von 5 % [53] nach zwölf Monaten zeigte. Trotz der strengen Einschlusskriterien für diese Studie (Patienten mit STEMI und NSTEMI sowie mit komplexeren Läsionen wurden von Beginn an ausgeschlossen) waren die Ergebnisse vergleichbar. Die MACE-Rate der DES war mit 3 % vergleichbar und zeigte keine statistische Signifikanz ($p = 0,28$).

Ebenfalls durch ein selektives Patientenkollektiv beeinflusst, zeigte sich in der ABSORB Extend-Studie eine MACE-Rate von 4,3 %. Die behandelten Patienten stellten sich größtenteils mit stabiler AP vor (69 % gegenüber 43,4 % in dieser Arbeit). Die ausgewählten Läsionen waren weniger komplex, B2- und C-Läsionen traten lediglich in 41% der

Patienten auf (hier 47,6 %). Die vorliegende Arbeit ergab trotz des komplexeren Patientenkollektives ein ähnliches Ergebnis in Bezug auf die MACE-Raten.

Die groß angelegte ABSORB III-Studie verglich den eBRS mit einem eDES [80]. In den zwölf-Monats-Daten konnte bezüglich der dort gewählten Endpunkte eine Nicht-Überlegenheit für den eBRS dargestellt werden. Die Überlegenheit des eBRS gegenüber dem eDES zeigte sich nicht statistisch signifikant ($p_{\text{superiority}} = 0,16$).

Als monozentrische, randomisierte Studie verglich die EVERBIO II-Studie den eBRS mit einem eDES sowie mit einem Biolimus-beschichteten DES. Als einziges Ausschlusskriterium galt ein Gefäßdurchmesser von > 4 mm. Es war daher eine gute Generalisierbarkeit anzunehmen. Nach neun Monaten lag die Rate der MACE bereits bei 9 % für den eBRS und bei 12 % für beide DES zusammen ($p = 0,60$). Da der Implantationszeitpunkt zwischen November 2012 und November 2013 lag, ist hier also davon auszugehen, dass die hohen Raten zum einen möglicherweise mit nicht routinierten Untersuchern zu erklären ist, zum andern lagen noch keine überarbeiteten Handlungsempfehlungen für die Implantation von bioresorbierbaren Scaffolds vor. In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit frühem Implantationszeitpunkt aufgrund der Lernkurve ausgeschlossen.

Die Registerstudie GABI-R (German Austrian ABSORB Registry) behandelte ebenfalls den primären Endpunkt MACE [84]. Im Register wurden insgesamt 3.326 Patienten inkludiert. Aktuelle Auswertungen beschrieben nach sechs Monaten eine MACE-Rate von 4,4 %, diese stieg nach zwei Jahren auf 10,9 % [87].

Für den nBRS beschränkten sich Studien mit identischem primärem Endpunkt auf die DESolve NX-Studie. In der 12-Monatsauswertung konnte Abizaid et al. eine MACE-Rate von 5,7 % darstellen [70]. Dies kann durch den Zeitpunkt der Implantation begründet sein. Patienten, die in der DESolve NX-Studie eingeschlossen wurden, sind bereits zwischen November 2011 und Juni 2012 behandelt worden. Die Patienten der aktuellen Untersuchung wurden erst ab März 2014 behandelt, sodass von mittlerweile routinierten Untersuchern und angepassten Implantationsempfehlungen ausgegangen werden kann. Jedoch beschränkte sich DESolve NX lediglich auf Patienten mit stabiler oder instabiler AP. Es kann also vermutet werden, dass bei einer optimierten Implantation vergleichbare Ergebnisse in einem deutlich komplexeren Patientenkollektiv erreicht werden können. Dies unterstreicht einmal mehr die Notwendigkeit einer gewissenhaften Vor- und Nachbereitung der Läsionen (vgl. auch Ortega-Paz, Capodanno et al. [82]).

Die PMCF-Studie beschrieb 100 Patienten, die mit einem nBRS behandelt wurden. Der primäre Endpunkt wich von dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten primären Endpunkt ab, sodass diese Ergebnisse an anderer Stelle diskutiert werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich die MACE-Raten der hier vorgestellten Patienten sowohl für den eBRS als auch für den nBRS in vorherige Ergebnisse einreihen.

4.2.2 Zielgefäßversagen

Ein sekundärer Endpunkt in der vorliegenden Auswertung war der Device-orientierte Endpunkt Zielgefäßversagen (TLF), der sich aus der TLR, dem kardialen Tod sowie dem Zielgefäßmyokardinfarkt (TV-MI) zusammensetzt. Es ergab sich mit 4,7 % für den eBRS und 4,5 % für den nBRS kein signifikanter Unterschied ($p = 0,861$).

Als erste randomisierte Studie konnte der eBRS in der ABSORB II-Studie eine TLF-Rate von 5 % nach zwölf Monaten vorweisen. Bei ABSORB III ergab sich mit 2.008 Patienten eine zwölf-Monats-Rate der TLF von 7,8 % [80]. Diese lag überwiegend an der hohen Anzahl an TV-MI (6,0 %). Zu betonen war, dass trotz neuer Implantationsempfehlungen für den eBRS keine Verbesserung der TLF in ABSORB III erreicht werden konnte [88]. Verglichen mit den hier vorliegenden Ergebnissen des eBRS, schnitt die ABSORB III-Studie bezüglich TLF sogar schlechter ab, obwohl ein selektiertes Patientenkollektiv behandelt wurde und neue Empfehlungen bereits bekannt waren.

Die zur Zeit größte Studie zum eBRS ist die AIDA-Studie [65]. Als randomisiert kontrollierte Studie mit großzügigen Einschlusskriterien entspricht sie den Goldstandards zur Therapiebewertung. Es liegen im Vergleich des eBRS mit dem eDES Zwei-Jahres-Daten vor. Das TLF wurde für den eBRS mit 9,7 % nach zwei Jahren angegeben, für den eDES mit 8,0 % ($p = 0,280$). Damit konnte auch nach zwei Jahren kein signifikanter Unterschied dokumentiert werden.

Gut vergleichbar in Bezug auf das behandelte Patientenkollektiv war die Registerstudie GHOST-EU [60]. Die Rate der TLF lag dort nach einem Jahr bei akzeptablen 5,8 %. Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass es sich um ein

multizentrisches Register handelt, sodass trotz ebenfalls fehlender Randomisierung eine bessere Generalisierbarkeit unterstellt werden kann.

Auch die Registerstudie GABI-R behandelte den sekundären Endpunkt des TLF. Nach sechs Monaten lag der TLF bei 2,4 %.

Die Ergebnisse für die nBRS stellten sich in der DESolve NX-Studie ähnlich dar, die TLF-Rate lag nach einem Jahr bei 5,7 %. Die Studie schloss Patienten mit akutem Myokardinfarkt aus, sodass diese hier unterrepräsentiert waren. Trotzdem war die Rate höher als in der vorliegenden Untersuchung. Dies könnte ebenfalls auf die neuen Implantationsempfehlungen zurückgeführt werden. Gunes et al. [78] konnten diese Annahme in ihrer Untersuchung an 117 Patienten untermauern. Hier konnte eine Rate für TLF von 0,9 % festgestellt werden. Die guten Ergebnisse könnten zwar dadurch bedingt sein, dass 86,3 % der Patienten eine stabile Angina pectoris aufwiesen und der Anteil an Patienten mit Myokardinfarkt entsprechend gering war. Trotzdem lag diese Untersuchung aber auch deutlich unter den ermittelten Werten der DESolve NX. Der Implantationszeitraum lag zwischen Juni 2015 und August 2016, sodass ein Rückschluss auf die optimierte Implantation gezogen werden kann.

Zusammenfassend zeigt sich, dass sich sowohl die Ergebnisse für den eBRS als auch für den nBRS in bereits vorliegende Studien einreihen lassen. Besonders im Vergleich zu Studien, die zeitlich vor Herausgabe der neuen Implantationsempfehlungen behandelt haben, zeigt sich eine gute Vergleichbarkeit, obwohl häufig ein weniger komplexes Patientenkollektiv eingeschlossen wurde.

4.2.3 Mortalität

An diese Stelle soll noch einmal auf die Todesfälle innerhalb dieser Studie eingegangen werden. Der kardiale Tod, liegt mit 1,5 % für den eBRS und 2,0 % für den nBRS im niedrigen Bereich.

Während ABSORB II keine kardialen Todesfälle verzeichnete (0 %), beschrieben ABSORB III (0,6 %) und ABSORB Extend (0,4 %) niedrige Ergebnisse. In GHOST-EU liegt die Rate mit 0,7 % ebenfalls niedrig.

Wie auch in der hier präsentierten Auswertung lagen die Daten für den nBRS im ähnlichen Bereich und waren vergleichbar mit der DESolve NX-Studie (1,6 % Todesfälle).

Da von besonderer Bedeutung, sei an dieser Stelle noch einmal die GHOST-EU-Registerstudie über den eBRS genannt. Aufgrund des ähnlichen Patientenkollektivs mit sehr wenigen Ausschlusskriterien und vergleichbaren Läsionscharakteristika können gute Vergleiche gezogen werden. Zudem konnte die Arbeit von Tamburino et al. [60] bezogen auf die Zwölf-Monats-Ergebnisse im Vergleich mit dem DES Xience zeigen, dass klinische Vorkommnisse sogar seltener auftraten, wie etwa der Zielgefäßmyokardinfarkt (2,4 % gegenüber 4,0 %, $p = 0,07$)

In vorherigen Studien zu eBRS und nBRS konnten vergleichbare Ergebnisse dargestellt werden. Zwar unterschieden sich die Studien durch ihre Ein- und Ausschlusskriterien, den Implantationszeitpunkt sowie einige Patienten- und Läsionscharakteristika von der vorliegenden Untersuchung, insgesamt ergaben sich aber nachvollziehbare Ergebnisse.

4.2.4 Myokardinfarkt

Bei näherer Betrachtung der MACE-Raten ergab sich der Schwerpunkt für den eBRS überwiegend aus der Anzahl an Myokardinfarkten (5,2 %). Für den nBRS konnten 2,4 % dargestellt werden, es ergab sich keine statistische Signifikanz ($p = 0,232$).

Genauer lagen die Zahlen für den Myokardinfarkt nach Implantation eines eBRS für zwei Patienten bei weniger als 30 Tagen, sechs erlitten ihn innerhalb von 30 Tagen bis sechs Monaten und zwei nach sechs bis zwölf Monaten. Die Verteilung über den Zeitraum von zwölf Monaten war somit homogen. In der ABSORB II-Studie wurde die Rate an

Myokardinfarkten für den eBRS nach zwölf Monaten mit 4 % angegeben. Somit zeigte sich zwar keine statistische Signifikanz im Vergleich zu den eDES (1 %, $p = 0,06$), numerisch ergab sich jedoch ein deutlicher Unterschied. Auch für ABSORB extend [89] zeigte sich eine ähnliche Rate für Myokardinfarkte innerhalb von zwölf Monaten nach Implantation: Mit 2,9 % MI innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs zeigten sich diese durchaus vergleichbar. Die ABSORB extend-Studie umfasste 31 % Patienten mit instabiler Angina pectoris. Die MI-Rate von 2,9 % ohne Patienten mit STEMI und NSTEMI in der primären klinischen Präsentation war somit auch vergleichbar mit ABSORB II.

Aufgrund der Auswahlkriterien war auch die EVERBIO II Studie zum Vergleich geeignet. Die All-Comers-Kohorte beinhaltete Patienten mit allen klinischen Erscheinungsbildern, lediglich große Gefäßdurchmesser (> 4 mm) wurden exkludiert. Hier wurden nach neun Monaten 1 % MI dokumentiert [58]. Dieses Ergebnis erscheint besonders in Bezug auf den frühen Implantationszeitraum überraschend gut, da die neue Handlungsempfehlung zu diesem Zeitpunkt noch nicht verfügbar war.

Insgesamt konnte für den Everolimus-eluierenden Scaffold eine zwar erhöhte, jedoch akzeptable Häufigkeit für Myokardinfarkte angegeben werden, die sich in vorherige Ergebnisse einreichte. Bezüglich der Zeitpunkte der MI war auffallend, dass in anderen Studien häufig peri- oder postprozedurale Ereignisse festgehalten wurden. In der vorliegenden Arbeit lagen lediglich 20 % der Ereignisse (2 von 10) innerhalb der ersten 30 Tagen nach Implantation. Dies könnte für anfängliche Unsicherheiten in der Implantationsprozedur in den vergleichbaren Studien sprechen. Da hier aufgrund der Lernkurve [73] die ersten 100 Patienten der eBRS-Population aus der Auswertung genommen wurden, könnte das verminderte Aufkommen für nun routiniertere Untersucher sprechen.

Die Rate der Myokardinfarkte für den nBRS stellte sich mit 2,4 % ($n = 2$) dar. Die Ereignisse entsprachen einem Myokardinfarkt nach sieben und einem nach 295 Tagen. Die DESolve NX-Studie berichtete von 0,8% ($n = 1$) MI nach zwölf Monaten. Dieser ereignete sich zwischen 30 Tagen und sechs Monaten. Hier sollte berücksichtigt werden, dass zum einen der Anteil komplexer B2- und C-Läsionen bei nur 34 % lag, zum anderen auf die Inklusion von Patienten mit STEMI oder NSTEMI verzichtet wurde.

Insgesamt war aber sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in anderen bereits veröffentlichten Studien eine numerisch höhere Rate an Infarkten mit dem eBRS im Vergleich zu dem nBRS zu verzeichnen, die jedoch nicht statistisch signifikant war.

Betrachtet man den Ursprung des Myokardinfarktes genauer, wird der TV-MI für den eBRS in dieser Untersuchung mit 4,2 % beschrieben, für den nBRS liegen 2,4 % vor. Auch dieses Ergebnis unterstützt die Annahme, dass die Rate der Myokardinfarkte des eBRS, wenn auch nicht signifikant, höher war als beim nBRS und sogar ein direkter Zusammenhang mit den mechanischen Eigenschaften des Scaffolds vermutet werden kann.

4.2.5 TLR

Die Zielgefäßrevaskularisation wurde für den eBRS in der vorliegenden Arbeit mit 2,6 % angegeben. ABSORB II und ABSORB Extend stellten mit 1 % und 1,8 % niedrige Raten dar. Diese lagen allesamt ausgeglichen verteilt zwischen 30 Tagen und zwölf Monaten, sodass hier keine Rückschlüsse auf bevorzugte Zeitpunkte gezogen werden können.

Auch für die TLR-Rate der nBRS konnten andere Studien ähnliche Ergebnisse aufzeigen. Die vorliegend beschriebenen TLR (3,5 %, n = 3) traten nach sieben, 168 und 295 Tagen auf. Die DESolve NX-Studie begründete ihre Rate an MACE hauptsächlich in den TLR (3,3 %). Diese fanden zur Hälfte zwischen 30 Tagen und sechs Monaten sowie zur anderen Hälfte zwischen sechs und zwölf Monaten statt. Es stellen sich also vergleichbare Verteilungsmuster innerhalb verschiedener Studien dar.

An dieser Stelle sei angemerkt, dass aufgrund der schnelleren Absorption des nBRS verglichen mit dem eBRS ein Zusammenhang mit der – zwar nicht signifikanten, aber sichtbar höheren – Rate an TLR des nBRS bestehen könnte. Die frühere Absorption und somit fehlende Unterstützung der Gefäßwand könnte z. B. eine Diskontinuität der Streben hervorrufen. Hierzu bedarf es weiterer Untersuchungen, deren Schwerpunkt vor allem auf der Untersuchung von intravaskulärem Verhalten liegen sollte.

4.2.6 Definitive Scaffoldthrombosen

In der vorliegenden Arbeit waren die Häufigkeiten für die definitive Scaffoldthrombose mit 2,0 % für den eBRS und 1,0 % für den nBRS ($p = 0,529$) nicht signifikant unterschiedlich. Genauer handelte es sich bei den aufgetretenen Thrombosen des eBRS um zwei subakute (nach vier und 17 Tagen) und zwei späte Thrombosen (nach 38 und 77 Tagen). Die definitive Thrombose des nBRS stellte mit sieben Tagen postprozedural ebenfalls eine subakute Thrombose dar. Die betroffenen Gefäße zeigten sich im Vergleich mit den nicht thrombosierte Gefäßen in Bezug auf Länge, Durchmesser und Entfaltungsdruck nicht abweichend. Lediglich der Gefäßdurchmesser der nBRS-Scaffoldthrombose lag mit 2,005 mm deutlich unter dem Durchschnitt (2,73 mm). Eine Vor- und Nachdilatation wurde bei allen Scaffolds durchgeführt. Die klinische Präsentation verteilte sich ebenfalls homogen auf ACS sowie stabile AP.

In Bezug auf die Thrombosen könnten Läsionscharakteristika eine Rolle spielen. Die vorliegende Arbeit beschrieb für den eBRS 47,6 % B2- und C-Läsionen, für den nBRS 44,3 % ($p = 0,578$). Es zeigte sich allerdings, dass bei Patienten mit Scaffoldthrombose in deutlich höheren 75 % (3 von 4) der Fälle für den eBRS und in 100 % (1 von 1) der Fälle für den nBRS eine komplexe Läsion vorlag.

In vorherigen Studien präsentierte sich der eBRS mit ähnlichen Ergebnissen. Die Zwölf-Monats-Ergebnisse der randomisierten ABSORB II-Studie beschrieben eine definitive Thromboserate von 0,6 %, davon 50 % akut und 50 % subakut. Dies ließ sich möglicherweise zum einen durch die strengen Einschlusskriterien erklären. Wie bereits beschrieben, wurden Patienten mit akutem Myokardinfarkt ausgeschlossen. Diese waren also im Vergleich mit dem hier vorgestellten All-Comers-Patientenkollektiv unterrepräsentiert. In der ABSORB II-Studie lagen die mit einem eBRS behandelten komplexeren Läsionen mit 46 % B2- und C-Läsionen im vergleichbaren Bereich. Sowohl die Länge (13,8 mm) als auch der Gefäßdurchmesser RVD (2,59 mm) entsprachen in etwa denen der hier vorliegenden (Länge $12,9 \text{ mm} \pm 0,4$ und RVD $2,67 \text{ mm} \pm 0,53$).

ABSORB Extend berichtete nach zwölf Monaten von einer Thromboserate von 0,8 %, welche zwei subakute und zwei späte Thrombose beschreiben [89]. Diese geringere Rate könnte auf das selektive Patientenkollektiv zurückzuführen sein. Die Patientencharakteristika entsprachen zwar denen des hier vorgestellten Kollektivs (26 % Frauen, 26 % Diabetiker), der akute Myokardinfarkt wurde jedoch nicht inkludiert. Somit lag die Rate mit

stabiler Angina pectoris bei vergleichsweise hohen 69 % (hier 43,4 %). In Bezug auf Läsionen konnten ähnliche Ergebnisse dargestellt werden. Mit einem RVD von 2,62 mm $\pm$ 0,35 und einer durchschnittlichen Länge der Läsionen von 11,92 mm $\pm$ 5,27 präsentieren sich diese vergleichbar. Hiermit unterstützte sie die Ergebnisse der ABSORB II-Studie. Ein größeres Patientenkollektiv beschrieb die ABSORB III-Studie [80]. Zwar wurden auch hier keine Patienten mit STEMI und NSTEMI inkludiert, es wurden jedoch 2008 Patienten randomisiert. Insgesamt traten nach einem Jahr bei 1,4 % der Patienten definitive Scaffoldthrombosen auf. Der zeitliche Schwerpunkt lag hier mit 0,9 % bei den subakuten Thrombosen. Auch die groß angelegte Registerstudie GHOST-EU beschrieb ein geringes Thromboseaufkommen von 1,8%, welches auch im direkten Vergleich mit einem eDES (1,1%, $p = 0,23$) akzeptable Zahlen hervorbrachte [60]. Da großzügigere Einschlusskriterien gewählt wurden, waren die Ergebnisse auf die vorliegende Registerarbeit übertragbar.

Für den nBRS zeigte die DESolve FIM-Studie keine Scaffoldthrombosen (0 %) [66], in der DESolve NX-Studie wurde eine mögliche subakute Thrombose (0,8 %) [69] angegeben. Unterstützt wurden diese Ergebnisse durch eine Untersuchung von Gunes et al. [78], in der sich bei 117 Patienten nach zwölf Monaten keine Scaffoldthrombosen darstellten (0 %). Zwar wurden hier Gefäße mit einem RVD unter 2,5 mm sowie Patienten mit STEMI ausgeschlossen, aufgrund der vergleichsweise großzügigen Einschlusskriterien und bereits vorliegenden neuen Implantationsempfehlungen waren diese Ergebnisse jedoch gut übertragbar.

Tendenziell lagen die Zahlen der Scaffoldthrombosen des nBRS in der vorliegenden Studie niedriger als die des eBRS. Dies könnte zurückzuführen sein auf die zusätzliche Eigenschaft des Novolimus-eluierenden Scaffolds, sich bei inadäquater Expansion nachträglich bis zum Nominaldiameter auszudehnen. Dies ist allerdings sehr spekulativ, denn systematische Daten zur Selbst-Korrektur des nBRS sind derzeit nicht verfügbar. Um eine In-vivo-Beurteilung über diese Eigenschaft des DESolve abgeben zu können, sollte künftig eine Studie mit intravaskulärer Bildgebung initiiert werden, die dieser Fragestellung nachgeht.

Zusammenfassend ließ sich sagen, dass die in der vorliegenden Arbeit präsentierten Ergebnisse zum Auftreten von Scaffoldthrombosen innerhalb eines Jahres in einem ähnlichen Bereich im Vergleich zu anderen Studien lagen.

An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass sowohl der eBRS als auch der nBRS im Vergleich zum aktuellen Goldstandard für die Myokardrevaskularisierung, dem DES, eine höhere Thromboserate aufweisen. Dies ließ sich für die eBRS in einer Metaanalyse von Cassese et al. [62] gut zeigen. Bei 5.583 untersuchten Patienten, darunter 3.261 mit eBRS und 2322 mit eDES, ergab sich eine Thromboserate von 1,6 % für eBRS und nur 0,6 % für eDES ($p = 0,0018$). Zwar wurden hier auch mögliche Thrombosen miteingeschlossen, trotzdem ist die Signifikanz sehr deutlich. Auch die Kontrollgruppe der ABSORB III-Studie zeigt ähnlich gute Ergebnisse für die DES. Mit 0,7 % für mögliche und definitive Thrombosen erbrachten die Drug-eluting Stents (DES) zwar keinen signifikanten Unterschied, auch hier war aber eine Tendenz nachzuvollziehen.

4.2.6.1 Mögliche Ursachen von Scaffoldthrombosen

Das Auftreten von akuten und subakuten Scaffoldthrombosen war überwiegend Prozedur-assoziiert (vgl. Cutlip et al, [74]). Dies zeigte sich etwa in der Lernkurvenanalyse von Wiebe et al. [90], welche die ersten 100 Patienten mit den folgenden 100 Patienten verglich und signifikante Unterschiede der klinischen Ereignisse zwischen den beiden Gruppen darstellen konnte. Zwar lagen die Ergebnisse für die Scaffoldthrombose im nicht signifikanten Bereich, mit 4,5 % der ersten 100 Patienten und 1,1 % der folgenden 100 Patienten zeigte sich jedoch numerisch ein deutlicher Abfall. So könnte man annehmen, dass erfahrene Untersucher durch z.B. adäquate Expansion oder genauere Implantation, bessere Ergebnisse erzielen können.

Zu diesem Ergebnis gelangte eine weitere Untersuchung über die Gründe früher Scaffoldthrombosen. Wöhrle et al. [86] konnten für das GABI-R-Register als großes und nur wenig eingeschränktes Patientenkollektiv ebenfalls zeigen, dass die Scaffoldthrombosen bei nach dem Jahr 2014 behandelten Patienten sogar signifikant niedriger waren als bei in den Jahren 2013 und 2014 behandelten Patienten (0,88 % gegenüber 1,78 %, $p < 0,05$). Dies galt auch als Prädiktor für Scaffoldthrombosen (Odds ratio: 1,91; 95 % Konfidenzintervall: 1,03–3,57; $p = 0,041$). In diesem Register konnte zudem dargestellt werden, dass Bifurkationsstenosen ebenfalls ein Prädiktor für das Auftreten von Scaffoldthrombosen waren (Odds ratio: 4,50; 95 % Konfidenzintervall: 1,68–12,06; $p = 0,003$).

Ein weiterer Grund für das Auftreten von akuten und subakuten Scaffoldthrombosen könnte die Strebendicke darstellen, die mit 150 µm deutlich dicker war als bei herkömmlichen DES. Durch die dadurch verursachten Strömungsturbulenzen können Thrombosen ausgelöst werden.

Die Strebendicke könnte besonders bei kleinem Gefäßdurchmesser eine Rolle spielen. So zeigte sich die einzige Scaffoldthrombose des nBRS in einem Gefäß mit einem RVD von 2,005 mm. Dieser lag zum einen deutlich unter dem Durchschnitt der anderen behandelten Gefäße, zum anderen wurden in anderen Studien Gefäße mit einem RVD unter 2,5 mm ausgeschlossen, sodass ein adäquater Vergleich nicht möglich ist. Zwar besitzt der nBRS die bereits erwähnte Eigenschaft der Selbstexpansion, bei einem Scaffolddiameter von 2,5 mm ist diese aber vermutlich nicht ausreichend wirksam. Die Auswahl der Läsionen scheint somit auch in Bezug auf kleine Gefäßdurchmesser eine wichtige Rolle zu spielen.

In Untersuchungen von Koppa et al. [91] konnte dargestellt werden, dass vom eBRS grundsätzlich eine höhere Thrombogenität ausgeht. In einem Ex vivo-Modell zeigte sich zunächst eine höhere Thrombozytenaggregation an der Oberfläche der eBRS im Vergleich zu anderen untersuchten Stents (DES, BMS). Dabei zeigte sich besonders der Unterschied des eBRS zum DES als hochsignifikant ($p < 0,001$). Im darauffolgenden In-vivo-Modell konnte die Endothelialisierung nach 28 Tagen bewertet werden. Hier ergab sich eine signifikant geringer ausgeprägte Endothelialisierung des eBRS gegenüber des DES ($p = 0,05$). So konnte eine grundsätzlich erhöhte Thrombogenität dargestellt werden.

Weiter wurden auch späte und sehr späte Thrombosen beschrieben, welche vor allem mit dem Absorptionsverhalten der Scaffolds begründet werden könnten. Yamaji et al. konnten zeigen, dass in über 40 % der Fälle die Diskontinuität der Streben ein Auslöser für (hier sehr späte) Thrombosen sein können [92].

4.3 Vergleich beider Scaffolds

4.3.1 Angiografische Daten und intravaskuläre Bildgebung

Die ABSORB II-Studie zum eBRS beschrieb als primären Endpunkt die Vasomotion nach Nitratinjektion drei Jahre nach der Implantation. Hinzu kam als sekundärer Endpunkt die Veränderung des Lumens im Verlauf [53]. Hier konnte nach zwölf Monaten ein signifikant kleinerer minimaler Lumendiameter (MLD) innerhalb des eBRS festgestellt werden: $2,22 \text{ mm} \pm 0,33$ gegenüber dem eDES mit $2,50 \text{ mm} \pm 0,33$ ($p < 0,001$). Nach drei Jahren zeigte sich eine gleichbleibende Signifikanz [79]. Mit dann $1,86 \text{ mm} \pm 0,54$ innerhalb des eBRS und $2,25 \text{ mm} \pm 0,37$ innerhalb des eDES konnte die anfängliche Tendenz erneut aufgezeigt werden ($p < 0,001$). Insgesamt konnte also ein LLL von $0,37 \text{ mm} \pm 0,45$ für den eBRS und $0,25 \text{ mm} \pm 0,25$ für den eDES dokumentiert werden. Damit konnte der sekundäre Endpunkt der Nicht-Unterlegenheit des Scaffolds nicht erreicht werden. Der Unterschied spiegelte sich auch in der intraluminären Stenose wieder. Mit einer Stenose von 16 % beim eBRS gegenüber 10 % beim DES ($p < 0,001$) nach zwölf Monaten ergaben sich deutliche Unterschiede. Es zeigte sich nach drei Jahren eine intraluminale verbleibende Stenose der eBRS von nun $25,84 \% \pm 17,26$, der eDES verzeichnete $15,72 \% \pm 8,33$ ($p < 0,001$). Nach drei Jahren stellte sich der primäre Endpunkt als Diameter nach Nitratinjektion ähnlich dar: Mit einem Zugewinn von $0,047 \text{ mm} \pm 0,109$ für den eBRS und $0,056 \text{ mm} \pm 0,117$ für den eDES ($p = 0,49$) konnte der bioresorbierbare Scaffold keine Überlegenheit demonstrieren.

Daten über die angiografische Performance zum nBRS greifen überwiegend auf die DESolve NX-Studie zurück [70]. Im Vergleich zum post-prozeduralen MLD konnte nach sechs Monaten ein LLL von $0,20 \text{ mm} \pm 0,32$ verzeichnet werden ($2,64 \text{ mm} \pm 0,28$ gegenüber $2,44 \text{ mm} \pm 0,43$ ($p < 0,001$). Mit einer verbleibenden Stenose von 13 % post-prozedural und 18 % nach sechs Monaten konnte ebenfalls eine signifikante Zunahme der Stenose dargestellt werden ($p < 0,001$).

Nach drei Jahren konnte in einer Analyse mit 19 Patienten ebenfalls ein LLL dokumentiert werden: Mit anfänglichen $0,12 \text{ mm} \pm 0,14$ nach sechs Monaten zeigte sich dann ein LLL von $0,22 \text{ mm} \pm 0,33$.

Im direkten Vergleich schien der kurzfristige LLL des eBRS höher zu sein als der des nBRS. Auch die verbleibende Stenose lag beim nBRS niedriger als beim eBRS. Insgesamt

konnte aber in beiden Untersuchungen kein Late Lumen Enlargement dargestellt werden, sodass ein ursprünglich angenommener Vorteil der bioresorbierbaren Scaffolds hier nicht nachvollzogen werden konnte.

Einen direkten Vergleich der beiden Scaffolds mittels intravaskulärer Bildgebung liefert die Arbeit von Mattesini et al. [93]. Dabei wurde die Implantation der Scaffolds OCT-gestützt durchgeführt. Anschließend wurden die Bilder analysiert und verschiedene Parameter ausgewertet. Der Fokus lag insbesondere auf malappositionierten Streben und verschiedenen Lumendiametern zur Bewertung der Implantationsergebnisse. In Bezug auf die Patienten- und Läsionscharakteristika konnte innerhalb des von Mattesini untersuchten Kollektivs kein signifikanter Unterschied dargestellt werden. Mit einem weiblichen Patientenanteil von 22,9 % für den eBRS und 40,5 % für den nBRS ($p = 0,13$) sowie 20 % bzw. 24,3 % vorheriger Myokardischämien ($p = 0,78$) zeichnete sich ein vergleichbares Bild. Der minimale Lumendiameter wurde mit $0,9 \text{ mm} \pm 0,4$ für den eBRS und $1,0 \text{ mm} \pm 0,5$ für den nBRS angegeben ($p = 0,12$). Die Größe der behandelten Läsionen lag somit im ähnlichen Bereich.

Mit der minimalen Lumenfläche (Minimal Lumen Area/MLA) wurde die Fläche innerhalb des Gefäßes bzw. Scaffolds beschrieben. Hier zeigte sich der eBRS mit $5,8 \text{ mm}^2$ gegenüber nBRS $6,1 \text{ mm}^2$ ($p = 0,43$) gut vergleichbar. Die Eigenschaft der Selbstkorrektur des nBRS schien also, zumindest unmittelbar nach der Implantation, keinen großen Unterschied in Bezug auf diese Fläche zu haben. Ein insgesamt gutes Implantationsergebnis war mit beiden Scaffolds erreichbar.

Dies spiegelte sich auch im Vergleich der unvollständig appositionierten Streben wider. Mit 2,1 % nicht vollständig an die Gefäßwand angelegten Streben für den eBRS und 2,5 % für den nBRS, war der nBRS zwar numerisch unterlegen, eine Signifikanz stellte sich jedoch nicht dar ($p = 0,96$).

Hintergrund für diese Auswertung war eine Arbeit von Foin et al., die in einer Simulation darstellen konnten, dass malappositionierte Streben eine deutliche Flussbehinderung darstellen und somit Auslöser für Thrombosen sein können [94].

Signifikante Unterschiede für malappositionierte Streben ließen sich besonders für das distale Ende des Scaffolds zeigen: Mit 32,9 % nicht korrekt anliegender Streben für den nBRS lag dieser deutlich über dem eBRS mit 9,7 % ($p < 0,01$). Ebenfalls signifikant

zeigte sich die Zahl der Dissektionen im Bereich der Ränder: Auch hier stellte sich der nBRS mit 28 % gegenüber 11,3 % für den eBRS ($p = 0,03$) schlechter dar.

Nicht außer Acht gelassen werden darf an dieser Stelle, dass eine Zeitspanne von etwa 60 Minuten notwendig ist, bis der nBRS seine vollständige Apposition erreicht hat. Da hier eine direkte Kontrolle beim Zurückziehen des Katheters durchgeführt wurde, ist es also möglich, dass eine vollständige Selbstkorrektur zu diesem Zeitpunkt noch nicht stattgefunden hatte.

Der nBRS konnte ohne Strebenfraktur eine gute Drucktoleranz zeigen. Der eBRS verzeichnete 3,2 % Frakturen der Streben. Dies ist vereinbar mit einer Arbeit von Ormiston et al. [68] zum Vergleich des nBRS mit dem eBRS und einem DES.

4.3.2 Vergleich mechanischer Eigenschaften

Die Untersuchung von Ormiston et al. diente dazu, einen Überblick über die und gleichzeitig einen Vergleich von mechanischen Eigenschaften der beiden bioresorbierbaren Scaffolds sowie eines herkömmlichen eDES zu geben. Die Devices wurden in einem Wasserbad sowie ggf. in einem Silikonmodell bei 37°C implantiert. Verwendet wurde für alle drei untersuchten Devices ein Durchmesser von 3,0 mm. Mittels herkömmlicher Fotokamera und mikroskopischer Linse wurden die Scaffolds sowie der DES festgehalten und digital ausgemessen.

Zunächst wurde das Implantationsverhalten beurteilt: Das erneute Zusammenziehen (engl. recoil) wurde wie folgt bewertet: Alle drei Devices zeigten innerhalb einer Minute nach Implantation ein geringes Zusammenziehen von etwa 0,1 mm. Nach 60 Minuten zeigte sich bei dem eBRS sowie dem eDES keine weitere Veränderung. Der nBRS hingegen weitete sich auf den ursprünglich dilatierten Diameter aus, entsprechend seiner Normgröße. Mit nun $3,52 \text{ mm} \pm 0,14$ konnte für ihn ein signifikant größerer Lumendiameter hervorgerufen werden, als für den eBRS mit $3,30 \text{ mm} \pm 0,04$ ($p < 0,01$). Auch die Veränderung des nBRS selbst lag mit $p = 0,06$ nur knapp unter dem Signifikanzniveau. So konnte hier die Selbstkorrektur-Funktion des nBRS nachvollzogen werden. Zwar fanden die Untersuchungen nur in vitro statt, eine signifikante Änderung konnte jedoch dargestellt werden.

Als weitere mechanische Eigenschaft wurde die radiale Kraft getestet. Hier zeigte sich der eDES dem eBRS sowie dem nBRS überlegen, wobei der eBRS wiederum dem nBRS überlegen war. Dies entspricht in etwa den Angaben, des Herstellers. Hieraus resultiert auch die Zeit bis zum endgültigen Verschwinden der Scaffolds aus dem Gefäß. Der nBRS hat eine vollständige Absorptionszeit von 9-12 Monaten, der eBRS wird mit bis zu 36 Monaten beschrieben. Der rasche Integritätsverlust und somit die geringe aufzubringende Radialkraft bis zur Fraktur der Streben erschienen daher durchaus nachvollziehbar.

Mit der Auswertung der Strebenfrakturen wurde ein weiterer wichtiger Beitrag zur Evaluation der mechanischen Eigenschaften geleistet: Da Untersuchungen zeigen konnten, dass intraluminäre Strebenanteile als thrombogen gelten [92], könnte die Scaffoldfraktur ebenfalls eine große Rolle bei der Entstehung von Scaffoldthrombosen spielen. Es konnte dargestellt werden, dass sowohl der eBRS als auch der nBRS zwar einem Druck von 20 atm standhielten, jedoch beide schlussendlich Frakturen aufwiesen. Der nBRS konnte bei einem zugrundeliegenden Diameter von 3,0 mm dabei problemlos auf einen Diameter von 5,0 mm dilatiert werden, der eBRS lediglich auf 3,8 mm. Der eDES zeigte keinerlei Frakturen auf.

Insgesamt stellten sich die untersuchten Scaffolds beide zunächst mit guten mechanischen Eigenschaften dar. Im Vergleich zu herkömmlichen eDES ist zwar ein deutlicher Unterschied darstellbar (keine Fraktur, dünnere Streben), jedoch ist zu berücksichtigen, dass die Vorteile der Scaffolds in der Resorbierbarkeit liegen und somit ein so belastbares Material wie bei DES nicht möglich ist. Der nBRS wies ein besseres Dilatationsverhalten auf, sodass die wichtige Nachdilatation in Zukunft sicher durchführbar sein sollte.

Dies könnte zu einer exakteren Anlage der Streben an die Gefäßwand und somit zu weniger Malappositionen führen. Zudem erschien die Selbstkorrektur des nBRS in der Auswertung von Ormiston et al. als eine nachvollziehbare Eigenschaft, welche einen weiteren Beitrag zur Verringerung der Thrombogenität leisten könnte.

Bei der Interpretation dieser Studie muss jedoch beachtet werden, dass es sich um eine Modelluntersuchung handelte und so eine vollständige Übertragbarkeit auf In-vivo-Ergebnisse nicht möglich ist.

Eine Beurteilung bezüglich der mechanischen Eigenschaften der Scaffolds konnte in der vorliegenden Untersuchung aufgrund der fehlenden intravaskulären Bildgebung nicht

dargestellt werden. Da die klinischen Ereignisse wie die Scaffoldthrombose sowie alle weiteren Endpunkte keine Signifikanz aufwiesen, ist zunächst kein Unterschied nachweisbar. Es bedarf hierzu langfristigerer Beobachtungszeiträume, welche besonders den Zeitpunkt widerspiegeln, an dem der Scaffold den Radialkräften aufgrund der fortgeschrittenen Absorption nicht mehr standhalten kann.

4.4 Verfügbare Langzeitergebnisse

Zur adäquaten Einordnung der Langzeitergebnisse wird an dieser Stelle erneut ein kurzer Überblick über die Patientencharakteristika der verschiedenen Studien gegeben [95]:

Für die randomisierten Studien des eBRS galt eine Altersverteilung zwischen 57 und 67 Jahren. Mit in der vorliegenden Arbeit 62,9 Jahren lagen die behandelten Patienten in einem ähnlichen Bereich. Mit 18-30 % Frauen und hier beschrieben 21,7 % erschien auch diese Verteilung ähnlich. Bezüglich der klinischen Präsentation waren die AIDA-Studie mit 45 % STEMI und NSTEMI, sowie die EVERBIO-Studie mit 27 % STEMI und NSTEMI die einzigen vergleichbaren Studien (hier 38,2 % eBRS und 35,9 % nBRS). In den übrigen Studien wurden ausschließlich Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris inkludiert.

Für den nBRS gab es lediglich die Arbeit von Gunes et al. [78], welche annähernd vergleichbare Patientencharakteristika beschrieb (NSTEMI und instabile AP 13,7 %). Mit einem Anteil von 15,5 % wurden Patientinnen zumindest in einem geringen Rahmen repräsentiert.

Diese Ein- und Ausschlusskriterien müssen zur Einordnung der Ereignisse beachtet werden, da manche klinischen Präsentationen sowie Patientengruppen nicht eingeschlossen waren.

Als erste randomisierte Studie zum eBRS lieferte die ABSORB II-Studie mit ihrem primären Endpunkt nach drei Jahren Aussagen über die angiografischen Ergebnisse der behandelten Läsionen [79]. Der Scaffold konnte keine Überlegenheit in Bezug auf die Vasomotorik nach Nitratinjektion zeigen. Mit einem Zugewinn von 0,047 mm ($\pm$ 0,109) für den eBRS lag dieser sogar noch unter dem des eDES mit 0,056 mm ($\pm$ 0,117), $p = 0,49$. Somit konnten die erhofften Vorteile bisher nicht gezeigt werden.

Mit den kürzlich veröffentlichten Vier-Jahres-Daten der ABSORB II-Studie konnten erstmals Ergebnisse präsentiert werden, die sich auf die Zeit nach der vollständigen Absorption des Scaffolds beziehen [63]. Es konnte eine TLF-Rate von 11,5 % für den eBRS und 6,0 % für den eDES dargestellt werden. Nach 36 Monaten unterlag der eBRS mit 10,5 % dem eDES mit nur 5 % ($p = 0,00425$). Somit beträgt die Steigerung der TLF für den eBRS nur 1 % im Vergleich zum Vorjahresergebnis, es konnte als ein weniger deutlicher Anstieg verzeichnet werden. Die vormals beschriebene Signifikanz in Bezug auf die TLF der Devices ist nun nach vier Jahren nicht mehr nachweisbar ($p = 0,063$).

Unverändert im Vergleich zu den Drei-Jahres-Ergebnissen stellte sich die Rate der Scaffoldthrombosen dar, sie blieb mit 3,0 % für den eBRS und 0,0 % für den eDES zwar weiter im signifikanten Bereich ($p = 0,035$), jedoch konstant. Diese Ergebnisse liefern folgende Bewertungsansätze:

Zum einen wurde aufgrund der hohen Scaffoldthromboseraten nach drei Jahren der Everolimus-eluierende Scaffold 2017 aus dem Vertrieb genommen worden. Ein Vorteil gegenüber der DES konnte also in Bezug auf Thrombosen nicht gezeigt werden. Da dies einer der ursprünglich angestrebten Vorteile der Scaffolds sein sollte, ist dies als deutlicher Rückschlag zu werten.

Zum anderen zeigte sich allerdings nach vier Jahren keine weitere Scaffoldthrombose, sodass spekuliert werden kann, dass der Scaffold dann vollständig resorbiert ist und das Gefäß fremdkörperfrei vorliegt. Somit dürfte der thrombogene Aspekt des Koronarsentings nicht mehr vorhanden sein. In Zukunft könnte man annehmen, dass die Rate der Thrombosen bei eDES ansteigt. Wie bereits beschrieben, lagen aufgrund von chronischer Inflammation und Neointimabildung die sehr späten in-Stent-Restenosen der DES im Fokus. Diese Fragen könnten die zeitnah zu erwartenden Fünf-Jahres-Ergebnisse der ABSORB II-Studie beantworten.

Die folgend initiierte Studie ABSORB III als Zulassungsstudie der USA mit 2008 Patienten beinhaltete 70 % komplexe B2- und C Läsionen [64]. Aufgrund der hohen Patientenzahlen und der Randomisierung stellte sie trotz fehlender ACS-Patienten eine gute Grundlage zur Beurteilung des Scaffolds dar. In der Drei-Jahres-Analyse stellte sich neben einer höheren TLF von 13,7 % für den eBRS (gegenüber 10,4 % für den eDES, $p = 0,06$) auch eine höhere Rate der Thrombosen dar (2,3 % versus 0,7 %, $p = 0,01$). Besonders hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass der kleine Gefäßdiameter unter 2,25 mm

als unabhängiger Vorhersagewert für Scaffoldthrombosen sowie TLF dokumentiert werden konnte. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass wie bereits beschrieben die Strebendicke des Scaffolds deutlich größer war als bei den herkömmlichen DES. Zudem besitzt der resorbierbare Scaffold an sich eine höhere Thrombogenität [91]. Unterstützt wurde diese Aussage durch Auswertungen von Ortega-Paz et al. [82], der darstellen konnte, dass eine genaue Läsionsauswahl sowie Vor- und Nachbereitung notwendig ist. In der hier vorliegenden Arbeit konnte als unabhängiger Prädiktor für die TLF lediglich das Alter sowie der maximale Diameter der Nachdilatation dargestellt werden.

Die Reihe der randomisierten Studien über den eBRS vervollständigten ABSORB China und ABSORB Japan [96].

Die klinische Repräsentation für ABSORB Japan beschränkte sich auf Patienten mit stabiler und instabiler AP. Mit 67 ± 9 Jahren beschrieb diese Untersuchung das älteste Patientenkollektiv. Auch lag die Rate der komplexen Läsionen mit 76 % am höchsten. Nach drei Jahren konnten insgesamt 8,9 % TLF für den eBRS dargestellt werden [97]. Der DES wurde mit 5,5 % angegeben ($p = 0,23$). Mit 3,6 % definitiven Scaffoldthrombosen erschien die Rate im Vergleich mit dem DES (1,6 %) deutlich erhöht ($p = 0,35$). Vermerkt werden sollte, dass der Großteil der Ereignisse innerhalb der ersten zwei Jahre auftrat, lediglich 1,6 % (TLF), 0,4 % (eBRS) bzw. 0,0 % (DES) der Thrombosen trat zwischen zwei und drei Jahren nach Implantation auf. Dies könnte, entgegen der ABSORB II-Studie dafür sprechen, dass die Thrombogenität des Scaffolds bereits nach zwei Jahren abnimmt.

ABSORB China [98] umfasste 28,2 % weibliche Patienten sowie ein mittleres Alter von 57 Jahren. Bei fehlenden STEMI und NSTEMI Patienten, jedoch 74,9 % komplexen Läsionen, umfasste die randomisierte Studie ein breites Spektrum. Nach einem Jahr zeigte sich der eBRS dem DES in Bezug auf den primären Endpunkt des LLL nicht unterlegen ($0,19 \text{ mm} \pm 0,38$ gegenüber $0,13 \pm 0,38$, $p = 0,01$). Mit 3,4 % TLF nach einem Jahr konnte der eBRS sogar numerisch bessere Ergebnisse erzielen als der DES mit 4,2 % ($p = 0,62$). Auch nach drei Jahren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Devices [99]: Mit einer Rate von 5,5 % für den eBRS und 4,7 % für den DES bezüglich der TLF ($p = 0,68$) und Thromboseraten von 0,9 % gegenüber 0,0 % ($p = 0,50$) konnten sogar deutlich bessere Ergebnisse erzielt werden, als in den anderen randomisierten Vergleichen eines Scaffolds mit herkömmlichen DES.

Zusammenfassend zeigte sich für die ABSORB-Studien in der Meta-Analyse von Ali et al. [100], dass nach drei Jahren Beobachtungszeitraum der bioresorbierbare Scaffold eBRS schlechtere Ergebnisse lieferte als der eDES. Dies ließ sich besonders mit dem relativen Risiko darstellen. Für die TLF lag dieses mit Ereignisraten von 11,7 % gegenüber 8,1 % bei 1,38 (95 % CI 1,10–1,73, $p = 0,006$). Ausschlaggebend hierfür waren die TV-MI mit 7,8 % für den eBRS und 4,2 % für den eDES. Daraus resultierte ein relatives Risiko von 1,72 (95 % CI 1,26–2,35). Die Signifikanz ist deutlich ($p = 0,0006$). Auch die Scaffoldthrombosen lagen mit 2,4 % gegenüber 0,6 % für den eDES deutlich im signifikanten Bereich ($p = 0,001$). Das relative Risiko erreichte hohe 3,71 bei einem 95 %-Konfidenzintervall von 1,70–8,11.

Lediglich für den kardialen Tod lagen gleiche Ergebnisse vor: 1,1 % für beide Devices ergaben ein relatives Risiko von 0,93 (95 % CI 0,47–1,88, $p=0,85$).

Neben den ABSORB-Studien liegen weitere Untersuchungen zum eBRS vor. Hierzu zählen die AIDA-Studie, die EVERBIO II- und die TROFI Studie.

Besonders hervorzuheben ist die AIDA-Studie [81], da sie als einzige randomisierte Studie nur sehr wenige Ausschlusskriterien besitzt. Patienten jeglicher klinischen Präsentation wurden eingeschlossen, sodass hier ein realitätsgetreues Patientenkollektiv vorliegt. Die mittelfristigen Zwei-Jahres Ergebnisse zeigten eine TLF Rate von 9,7 % für den eBRS und 8,0 % für den eDES ($p = 0,290$). Auch der kardiale Tod wies mit 1,9 % und 2,2 % ($p = 0,618$) keine Signifikanz auf. Große Unterschiede zeigten sich allerdings auch hier in der definitiven Thrombose mit 2,9 % und 0,5 % ($p < 0,001$). Der Fokus lag dabei auf den subakuten Thrombosen, sodass von einer Assoziation mit der Prozedur ausgegangen werden muss. Trotz der bereits vorliegenden neuen Implantationsempfehlungen zeigte sich also ein deutliches Ergebnis.

Die Meta-Analyse von Cassese et al. [62] umfasst alle laufenden Studien zum eBRS mit einem Nachsorgezeitraum von 24 Monaten. Hierbei konnte dargestellt werden, dass die TLF für den eBRS gegenüber dem eDES nach zwölf Monaten schon im signifikanten Bereich lag (6,4 % versus 5,2 %, $p = 0,08$). Nach 24 Monaten zeigte sich eine noch weiter ansteigende Signifikanz mit 9,5 % gegenüber 7,4 % ($p = 0,007$). Eine gleiche Tendenz zeichnete sich auch für die Thrombose ab: Mit 1,6 % definitiven und möglichen Thrombosen für den eBRS und lediglich 0,6 % für den eDES ergab sich eine Signifikanz von

$p = 0,0018$ nach zwölf Monaten. Nach 24 Monaten lag mit 2,3 % und 0,7 % ($p < 0,001$) ein noch deutlicheres Ergebnis vor.

Zusammenfassend lässt sich also über die bisher verfügbaren Langzeitergebnisse der randomisierten Studien zum Everolimus-eluierenden Scaffold sagen, dass die erhofften Vorteile bisher nicht gezeigt werden konnten. Zudem muss die eingeschränkte Patientenpopulation berücksichtigt werden, sogar bei einem selektierten Patientenkollektiv dokumentierte der eBRS deutlich schlechtere Ergebnisse als der eDES.

Um einen besseren Überblick über eine alltagsgetreue klinische Repräsentation zu bekommen, sind verschiedene Registerstudien sinnvoll:

Langzeitergebnisse lieferten bisher das GABI-R-Register und das ISAR-Absorb-Register [101]. Mit insgesamt 3.326 Patienten stellte das GABI-R-Register das größte zum eBRS dar. Nach zwei Jahren konnte eine TLF von 6,4 % gezeigt werden [87]. Damit zeigte sich ein besseres Ergebnis als bisher in randomisierten Studien. Allerdings lag die Rate der definitiven und möglichen Thrombosen mit 2,7 % höher als bisher beschrieben.

Das ISAR-ABSORB-Register beinhaltete 419 Patienten aller klinischen Präsentationen. Nach zwei Jahren wurde eine definitive Thromboserate von 3,8 % gezeigt. Somit lagen die Registerstudien über den eBRS etwas höher bezüglich der Thromboseraten, jedoch untereinander vergleichbar.

Für den nBRS liegen mittlerweile auch die ersten Ergebnisse eines längeren Beobachtungszeitraums vor. Die DESolve NX-Studie konnte auf langfristige Daten zurückgreifen und zeichnete ein ähnliches Bild [72]. Die MACE-Rate lag nach 24 Monaten bei 7,4 % und nach 36 Monaten bei 8,2 %. Bis 60 Monate nach Implantation stieg die MACE-Rate auf 9,0 % [102–104]. Der kardiale Tod trat nach 24 Monaten bei 2,5 % der Patienten ein. In den darauffolgenden zwölf Monaten stieg diese Rate auf 3,3 % und blieb bis 60 Monate nach Implantation konstant. Die Rate an TLR stieg nach 24 Monaten auf konstant bleibende 4,1 %. Innerhalb von 60 Monaten trat keine definitive Scaffoldthrombose auf. Da sich nach 36 Monaten kaum noch Veränderungen der klinischen Ereignisse zeigten, spricht das mutmaßlich für eine vollständige Absorption und somit für ein voll funktionstüchtiges Gefäß.

Die DESolve Post-Market Clinical Follow-up-Studie (DESolve PMCF) [71] konnte kürzlich erste Zwölf-Monats-Ergebnisse präsentieren: Bei 102 Patienten mit stabiler AP stellten sich 3 % mit einer TLF dar. Zudem trat die Scaffoldthrombose bei 1 % auf.

Zusammenfassend erscheint der nBRS sowohl kurz-, mittel- also auch langfristig gute Ergebnisse zu liefern.

4.5 Ausblick

Aufgrund der zufriedenstellenden Ergebnisse wird der nBRS aktuell weiter implantiert. Im Gegensatz dazu ist der eBRS im September 2017 vollständig vom Markt genommen worden. Lediglich die BIFSORB Studie (Bioresorbable Vascular Stents for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions Assessed by Optical Coherence Tomography) zur Erforschung unterschiedlicher Verhalten zwischen dem eBRS und dem nBRS in Bezug auf Bifurkationsstenosen hat den eBRS bis Juni 2018 weiter implantiert [105]. Diese ist auch die einzige aktuelle Studie, die mit einem randomisierten Studienprotokoll Everolimus- und Novolimus-eluierende Scaffolds vergleicht. Erste Ergebnisse sind allerdings erst in etwa einem Jahr zu erwarten.

Eine weitere Studie über den eBRS ist die ABSORB IV-Studie. Das Patientenkollektiv enthält Patienten aller klinischen Präsentationen. Die letzten Patienten wurden im März 2017 eingeschlossen, sodass zeitnah mit den ersten kurzfristigen Ergebnissen zu rechnen ist.

Um die aufgetretenen Probleme zu beheben, wurden einige materialtechnische Weiterentwicklungen vorgenommen. So hat Elixir Medical einen bioresorbierbaren Scaffold mit dünneren Streben entworfen. Der DESolve Cx besteht aus 120 µm dicken Streben. Damit hofft der Hersteller, das durch die dicken Streben bestehende Thrombogenitätsrisiko zu verringern. Erste Ergebnisse nach sechs Monaten ergaben keine TLF [106]. Ein-Jahres-Ergebnisse sind zeitnah zu erwarten.

Neben den aus Polylaktat bestehenden bioresorbierbaren Scaffolds gibt es einige andere Materialien, welche ähnliche Eigenschaften aufweisen:

Mit einem Grundgerüst aus Magnesium und einer Beschichtung aus PLLA erreicht der Magmaris (Biotronik, Bülach, Schweiz) [107] eine Strebendicke von 150 µm. Als

antiproliferatives Medikament ist er mit Sirolimus beschichtet. Seit Juni 2016 ist der Magmaris BRS in Europa CE-zertifiziert und erhältlich. Die präklinische Vergleichsarbeit des Magmaris mit dem eBRS und einem eDES an Schweinen ergab gute kurz- und mittelfristige Ergebnisse. So wurde eine akzeptable Endothelisation nach drei Tagen beobachtet: Für den Magmaris konnten $47,0 \pm 4,1$ % dargestellt werden, der eBRS ergab $31,4 \pm 9,2$ % endothelbedeckte Streben ($p = 0,0093$). Dieser Trend konnte in einem Kaninchenmodell 28 Tage nach Implantation ebenfalls aufgezeigt werden ($73,8 \pm 10,5$ % gegenüber $59,2 \pm 8,0$ %; $p = 0,0073$). Über einen Nachsorgezeitraum von zwei Jahren zeigte der Magmaris in den ersten 90 Tagen jedoch dem eDES gegenüber ein signifikant größeres in-Stent-LLL. Nach 180 Tagen konnte diese Signifikanz nicht mehr dargestellt werden.

Die aktuelle Generation des Magmaris wurde in einer Phase-I-Studie an 121 Patienten getestet [108]: Dabei konnte nach sechs Monaten ein in-Scaffold-LLL von $0,44 \pm 0,36$ mm dargestellt werden. Zudem lag die TLF-Rate bei 3,3 %. Es wurde keine Scaffoldthrombose verzeichnet. Nach einem Jahr hatten sich keine weiteren klinischen Ereignisse gezeigt.

Laufenden Studien über den Magmaris Magnesium-Scaffold sind die BIOSOLVE III, BIOSOLVE IV und BIOSOLVE India. Erste Ergebnisse sind zeitnah zu erwarten.

Eine weitere Alternative zu den PLLA-Scaffolds und dem Magmaris-Scaffold ist der Fantom-Scaffold von REVA Medical [109]. Mit einer Strebendicke von 125 μ m und einem röntgenologisch sichtbaren Material weist der Fantom-Scaffold einige Unterschiede zu den bereits beschriebenen Devices auf. Zudem kann der Scaffold in einem Schritt implantiert werden, was die Handhabung vereinfachen soll. Nach etwa einem Jahr ist mit einer vollständigen Resorption zu rechnen. Die FANTOM II-Studie präsentierte bereits erste Zwölf-Monats-Ergebnisse: Mit einer TLF-Rate von 4,2 % und einer definitiven Thromboserate von 0,4 % erreichte der Scaffold akzeptable Ergebnisse. In der OCT-Analyse wurden nach neun Monaten 99,0 % endothelialisierte Streben beschrieben.

Langzeitergebnisse sind ebenfalls zeitnah zu erwarten.

Um in Zukunft sowohl die Patientensicherheit als auch die Nutzung der Vorteile der Scaffolds zu gewährleisten, sollten einige Punkte beachtet werden:

Die Auswahl der Patienten, welche mit einem Scaffold behandelt werden, sollte noch sorgfältiger getroffen werden: Patienten höheren Alters mit einem ausgeprägteren Risikoprofil, wie bereits stattgehabte Myokardinfarkte, Diabetes mellitus oder fehlender Compliance, sollten primär nicht mit einem resorbierbaren Scaffold behandelt werden. Zudem sollten komplexe Läsionen, besonders lange und Bifurkationsstenosen mit einem DES anstelle eines BRS behandelt werden.

Die Implantationsempfehlungen sind ein wichtiger Baustein der sicheren Verwendung der Scaffolds und sollten regelmäßig hinterfragt und überarbeitet werden.

Ein weiterer aktueller Punkt ist die Dauer der dualen Plättchenaggregationshemmung. Die zu Beginn empfohlenen sechs Monate wurden schnell auf zwölf Monate hochgesetzt. Aufgrund eines möglichen Auftretens von späten sowie sehr späten Scaffoldthrombosen sollte in Erwägung gezogen werden, die duale Thrombozytenaggregationshemmung zumindest solange fortzuführen, bis der Scaffold vollständig absorbiert ist. Dies würde für den eBRS eine verlängerte Einnahme von bis zu drei Jahren bedeuten. Eine Risiko-Nutzen-Abwägung bezüglich des erhöhten Blutungsrisikos sollte jedoch angestrebt werden.

4.6 Limitationen

Die hier beschriebene Registerstudie weist einige Einschränkungen auf:

Bei der Auswahl der entsprechenden Scaffolds fand keine Randomisierung statt, sodass die Entscheidung letztlich dem Untersucher vorbehalten war. Zwar waren alle Untersucher in der Lage, beide Scaffolds zu implantieren, persönliche Vorlieben und akut notwendige Entscheidungen sind allerdings immer auch zu berücksichtigen. Weiter wurden ein Propensity Score Matching zur besseren Vergleichbarkeit der Scaffolds durchgeführt. Dies dient zwar der näherungsweisen Simulation einer Randomisierung, kann diese aber nicht vollständig ersetzen. Insbesondere kann der Einfluss von unbekannten Variablen nicht ausgeschlossen werden. Außerdem sind falsche Rückschlüsse möglich.

Das Studienprotokoll sah keine erneute koronare Darstellung wie z. B. eine Koronarangiografie ohne klinische Indikation vor. Daher konnten angiografische Verlaufsparemeter nicht erfasst werden. Es ist also möglich, dass z. B. Restenosen, die sich als stumme Ischämien darstellen, nicht erfasst wurden. Daher können auch keine Aussagen über die Absorptionsmechanismen getroffen werden. Nur die Scaffoldthrombose als angiografischer Parameter wurde in die Untersuchung eingeschlossen.

Die Einordnung der klinischen Ereignisse wurde durch erfahrene Kardiologen reevaluiert, sodass eine korrekte Einordnung gewährleistet ist. Eine fehlerhafte Einordnung ist jedoch aufgrund der manuellen Überprüfung und Eintragung theoretisch möglich. Dies muss bei der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Zukünftig wäre eine zusätzliche Überprüfung, möglicherweise durch ein elektronisches Kontrollprogramm, eine Option Fehler zu beseitigen.

Der ausgewertete Nachsorgezeitraum ist aktuell auf zwölf Monate begrenzt. Daher können die Ergebnisse nur in diesen Zeitrahmen Aussagen treffen. Langfristige Ergebnisse müssen abgewartet werden. Im Vergleich zu anderen Studien ist die niedrige Patientenzahl zu beachten. Größere Studien zum Vergleich der beiden Devices sollten angelegt werden, um eine bessere Aussagekraft zu erreichen.

4.7 Schlussfolgerungen

Das Feld der bioresorbierbaren Scaffolds ist ein teilweise noch unzureichend erforschter Bereich der interventionellen Kardiologie. Die hier präsentierten Daten zum Vergleich der beiden PLLA-Scaffolds sind die ersten ihrer Art. Insgesamt ist anhand der hier vorgestellten Daten keinen signifikanten Unterschied der beiden untersuchten Scaffolds erkennbar. Die materialtechnischen Gegebenheiten sowie das verwendete Medikament scheinen zumindest über einen Zeitraum von zwölf Monaten keinen relevanten Einfluss auf die klinische Sicherheit zu nehmen.

Aufgrund der fehlenden Langzeitdaten im direkten Vergleich müssen längerfristige Ergebnisse abgewartet werden, um fundierte Entscheidungen treffen zu können. Einzelne Studien zu den beiden Devices haben bereits ihre Daten präsentieren können und erlauben somit einen ersten Ausblick und eine erste Einschätzung der klinischen Sicherheit. Besonders von Interesse ist die Frage, ob beim eBRS wie auch beim nBRS die Rate der späten und sehr späten Thrombosen unerwartet hoch sein wird. Sollte dies der Fall sein, könnte das ursprüngliche Ziel, dies als eines der großen Probleme der DES zu umgehen, verfehlt worden sein. Zum aktuellen Zeitpunkt besteht kein direkter, randomisierter Vergleich des nBRS zu anderen BRS, auch nicht zu den aktuellen DES. Eine randomisierte Studie zu diesem Thema wäre zukünftig anzustreben. Besonders im Hinblick auf die langfristigen Ergebnisse des nBRS erscheint dies sinnvoll.

5. Zusammenfassung

Für die interventionelle Versorgung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit stellen bioresorbierbare Scaffolds seit einigen Jahren eine Alternative zu herkömmlichen Drug-Eluting-Stents dar. Diese bestehen häufig aus PLLA.

Das Gießener Register für bioresorbierbare Scaffolds beinhaltet die beiden aus PLLA hergestellten, mit unterschiedlichen Materialeigenschaften und verschiedenen Medikamenten ausgestatteten Scaffolds. In der vorliegenden Arbeit wurden klinische und prozedurale Parameter ausgewertet, um der Frage nachzugehen, ob sich zwischen den beiden verwendeten Scaffolds Unterschiede bezüglich der klinischen Sicherheit zeigen lassen.

Insgesamt standen für die Auswertung $n = 506$ Patienten zur Verfügung, die in einem Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2015 behandelt wurden. Um Unterschiede in der klinischen Präsentation sowie der Läsionsvor- und Nachbereitung zu verringern, wurde ein 2:1 Propensity Score Matching durchgeführt. Hiernach ergaben sich $n = 212$ Patienten für den Everolimus-beschichteten sowie $n = 106$ Patienten für den Novolimus-beschichteten Scaffold. Die Auswertung für Ereignisse über den Nachsorgezeitraum von zwölf Monaten ergab eine MACE-Rate von 5,8 % für den eBRS und 4,5 % für den nBRS ($p = 0,602$). Die TLR lag mit 2,6 % und 3,5 % ($p = 0,768$) ebenfalls im nicht signifikanten Bereich. Auch die kardialen Todesfälle stellten sich mit 1,5 % für den eBRS und 2,6 % für den nBRS ähnlich dar ($p = 0,752$). Die definitive Scaffoldthrombose trat mit einer Häufigkeit von 2,0 % bzw. 1,0 % auf ($p = 0,529$).

In Bezug auf die klinische Sicherheit über den Zeitraum von einem Jahr konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Scaffolds aufgezeigt werden. Die materialtechnischen Unterschiede scheinen keinen Einfluss auf die Komplikationsraten zu nehmen. Zudem zeichneten sich keine prozeduralen Abweichungen ab.

Ein limitierender Faktor war der kurz Beobachtungszeitraum. Es bedarf daher deutlich langfristigerer Auswertungen. Außerdem sind randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich der beiden Scaffolds notwendig.

Summary

To date, the drug eluting stent is the best treating option for patients with coronary artery disease. Current studies show that bioresorbable scaffolds are a reasonable alternative. The most common and widely investigated scaffold is made of PLLA.

The Giessener registry for bioresorbable scaffolds investigates two different scaffolds. The devices differ in material and coated medication. In the present study, clinical and procedural parameters due to differences between the two scaffolds in terms of adverse cardiac events after implantation have been evaluated.

A total of 506 patients were treated with one of the devices between January 2013 and December 2015. To reduce differences in lesion preparation, a propensity score matching has been performed. A total of 212 patients for the Everolimus-eluting scaffold and 212 patients for the Novolimus-eluting scaffold were available. The analysis of one-year outcomes showed a MACE rate of 5,8 % for the eBRS and 4,5% for the nBRS, respectively ($p = 0,602$). The TLR rate of 2,6 % and 3,5 % ($p = 0,768$), respectively, did not achieve any significant level. Cardiac deaths with a rate of 1,5 % and 2,6 % ($p = 0,752$) also showed no difference between the devices. Definite scaffold thrombosis occurred in 2,0 % with the eBRS and 1,0 % with the nBRS.

In terms of clinical performance and safety there were no relevant deviations between Everolimus-eluting scaffolds and Novolimus-eluting scaffolds. The material background and the drugs being eluted seemed not to play a significant role in regard to rates of complications. Additionally, there was no procedural discrepancy between the devices.

Several study limitations must be considered: The observation period with only twelve months was relatively short. Therefore, a longer-term evaluation is needed. Furthermore, randomized and controlled studies are necessary to accomplish a more valid comparison.

6. Abkürzungsverzeichnis

ACS: acute coronary syndrom, akutes Koronarsyndrom

AP: Angina pectoris

ARC: Academic Research Consortium

AV-Knoten: Artioventrikulärer Knoten

BMS: bare metal stent, reiner Metallstent

BNP: brain natriuretic peptid

BRS: bioresorbierbarer Scaffold

BVS: bioresorbable vascular scaffold, bioresorbierbarer Gefäßscaffold

CABG: coronary artery bypass graft, Koronararterien-Bypass

cardioCT: kardiale Computertomografie

cAVK: craniale arterielle Verschlusskrankheit

CCS: Canadian Cardiovascular Society

CE: Conformitee Europeanne

CK: Creatinkinase

CKMB: muscle brain type CK

COPD: Chronic obstructive pulmonary Disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung

CRP: Capsel-reaktives Protein

cTN: kardiales Troponin

CTO: chronic total occlusion, chronischer totaler Verschluss

DES: drug eluting stent, medikamentenbeschichteter Stent

eBRS: Everolimus-eluierender bioresorbierbarer Scaffold

eDES: Everolimus-DES

EKG: Elektrokardiogramm

Engl.: englisch

ESC: European Society of Cardiology

FIM: First in man study (Phase-I-Studie)

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

GHOST-EU: Gauging coronary Healing with biOresorbable Scaffolding plaTtforms in EUrope

HDL: High density lipoprotein

ICD-10: International Statistical classification of Disease and other related Health Problems, 10. Revision, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

IDDM: Insulin dependend Diabetes mellitus, Insulinabhängiger Diabetes mellitus

INR: International Normalized Ration

ISR: In-Stent Restenose

IVUS: Intravaskulärer Ultraschall

KHK: Koronare Herzkrankheit

LAD: left anterior descending artery, linksantere Koronararterie

LDL: Low Density Lipoprotein

Lj: Lebensjahr

LLL: Late Lumen Loss

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

m: männlich

MACE: Major Adverse Cardiac Event

MI: Myokardinfarkt

MLA: minimal lumen area, minimale Lumenfläche

MRT: Magnetresonanztomografie

mTOR: mammalian target of Rapamycin Rezeptor

nBRS: Novolimus-eluierender bioresorbierbarer Scaffold

NSTEMI: Non-ST-Segment-Elevating-Myokardial Infarktion, Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt

NYHA: New York Heart Association

OCT: Optical Coherence Tomographie

pAVK: periphere Arterielle Verschlusskrankheit

PCI: Perkutane koronare Intervention

PCTA: Perkutane transluminale Koronarangioplastie

PDLLA: Poly-D-L-Lactat-Acid

PLLA: Poly-L-Lactat-Acid

POBA: Plain Old Balloon Angioplasty

PTT: Partielle Thromboplastinzeit

RCA: Rechte Koronararterie

RCT: Randomized Controlled Trials

RCX: Ramus Circumflexus

RVD: reference vessel diameter, Referenzgefäßdiameter

ST: Scaffoldthrombose

SD: Standardabweichung

STEMI: ST-Elevating-Myokardial Infarktion, ST-Strecken-Hebungsinfarkt

TIA: Transitorische Ischämische Attacke

TLF: Target Lesion Failure, Zielgefäßversagen

TLR: Target Lesion Revascularisation, Zielläsionsversagen

TTE: Transthorakale Echokardiographie

w: weiblich

z.B.: Zum Beispiel

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 13: Everolimus-beschichteter bioresorbierbarer Scaffold

BVS[®], Abbott Vascular, Santa Monica, CA, USA; mit freundlicher Genehmigung von Abbott Vascular Deutschland GmbH

Abbildung 14: Novolimus-beschichteter bioresorbierbarer Scaffold

DESolve Scaffold, Elixir Medical Corporation, Sunnyvale, CA, USA; mit freundlicher Genehmigung von Elixir Medical, Milpitas, CA 95035

Abbildung 15: Kaplan-Meier: Überleben ohne Major Adverse Cardiac Events

Eigene Darstellung.

Abbildung 16: Kaplan-Meier: Überleben ohne kardialen Tod

Eigene Darstellung.

Abbildung 17: Kaplan-Meier: Überleben ohne Myokardinfarkt

Eigene Darstellung.

Abbildung 18: Kaplan-Meier: Überleben ohne Zielläsion-Revaskularisation

Eigene Darstellung.

Abbildung 19: Kaplan-Meier: Überleben ohne Zielläsion-Versagen

Eigene Darstellung.

Abbildung 20: Kaplan-Meier: Überleben ohne Zielgefäß-Myokardinfarkt

Eigene Darstellung.

Abbildung 21: Kaplan-Meier: Überleben ohne Zielgefäß-Versagen

Eigene Darstellung.

Abbildung 22: Kaplan-Meier: Überleben ohne Zielgefäß-Revaskularisation

Eigene Darstellung.

Abbildung 23: Kaplan-Meier: Mortalität

Eigene Darstellung.

Abbildung 24: Kaplan-Meier: Überleben ohne Scaffoldthrombose

Eigene Darstellung.

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 15: Sterbefälle insgesamt nach der ICD-10³ im Jahr 2016

Übernommen nach: Statistisches Bundesamt (2019) Sterbefälle 2016 nach den 10 häufigsten Todesursachen der ICD-10. Gesellschaft und Staat- Zahlen und Fakten. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html. Zugriffen: 22. März 2019

Tabelle 16: Kardiovaskuläre Risikofaktoren für Arteriosklerose

Übernommen nach: Catapano AL, Graham I, Backer G de, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney M-T (2016) 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 37(39):2999–3058.

Übernommen nach: Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney M-T, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen M-L, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 37(29):2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106

Tabelle 17: Klassifikation der stabilen Angina pectoris

Übernommen nach: Dietz R, Rauch B (2003) Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

³Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Tabelle 18: Klassifikation für Herzinsuffizienz

Übernommen nach: European Society of Cardiology (2012) G. Hasenfuß, S. D. Anker, J. Bauersachs, M. Böhm, U. Hoppe, B. Pieske, W. von Scheidt, R. Wachter, B. Nowak Herzinsuffizienz. ESC Pocket Guidelines

Tabelle 19: Entwicklung der Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der BRD 1984-2017 (Erwachsenenkardiologie)

Übernommen nach: van Buuren F (2010) 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. Kardiologe 4(6):502–508.

Übernommen nach: Deutscher Herzbericht 2011-2018 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Tabelle 20: Eigenschaften der untersuchten Scaffolds

Eigene Darstellung.

Tabelle 21: Einteilung der Stenosen nach Läsionsmorphologie in A, B1, B2 und C

Übernommen nach: Ellis SG, Md, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM (1990) Coronary Morphologic and Clinical Determinants of Procedural Outcome With Angioplasty for Multivessel Coronary Disease. Implications for Patient Selection. Circulation (82):1193–1202.

Modifiziert durch: Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King 3rd SB, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, Williams DO, Winters, Jr., W.L. (1988) Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). Circulation (78):486–502

Tabelle 22: Patientencharakteristika, nicht adjustiert

Eigene Darstellung.

Tabelle 23: Angiografische und prozedurale Daten, nicht adjustiert

Eigene Darstellung.

Tabelle 24: Ereignisse nach einem Jahr, nicht adjustiert

Eigene Darstellung.

Tabelle 25: Patientencharakteristika, adjustiert

Eigene Darstellung.

Tabelle 26: Angiografische Daten, adjustiert

Eigene Darstellung.

Tabelle 27: Prozedurale Parameter, adjustiert

Eigene Darstellung.

Tabelle 28: Ereignisse nach einem Jahr, adjustiert

Eigene Darstellung.

9. Literaturverzeichnis

1. Herold G. (Hrsg) (2015) Innere Medizin 2015. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Selbstverl., Köln
2. Giannitsis E, Krautzig S, Renz-Polster H, Schneider I, Schwabe K, Stierle U. (2013) Herz. In: Renz-Polster H, Krautzig S, Bätge B, Stoll M (Hrsg) Basislehrbuch Innere Medizin. Kompakt - greifbar - verständlich ; [Plus im Web, mediscript], 5. Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München, S 26–181
3. Robert Koch-Institut (2014) Koronare Herzkrankheit. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«.
4. (2019) Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Sterbefälle für die 10 häufigsten Todesursachen nach ICD-10. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbe-tol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=53536086&nummer=516&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=20350656. Zugriffen: 09. April 2019
5. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB. (1975) A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* (51)
6. Gensini GG. (1983) A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *American Journal of Cardiology* 51(3):606. doi:10.1016/S0002-9149(83)80105-2
7. Catapano AL, Graham I, Backer G de, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney M-T. (2016) 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 37(39):2999–3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney M-T, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen M-L, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S. (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical

- practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 37(29):2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
9. Lüllmann-Rauch R. (2009) Taschenlehrbuch Histologie. 10 Tabellen, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart
 10. European Society of Cardiology (2013) 3. Allgemeine Definition des Myokardinfarktes. ESC Pocket Guidelines
 11. Campeau L. (1976) Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris
 12. Dietz R, Rauch B. (2003) Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)
 13. European Society of Cardiology (2012) Herzinsuffizienz. ESC Pocket Guidelines
 14. Meinertz T, Fleck E, Bestehorn M, Bestehorn K, van Buuren F, Beckmann A, Diegeler A, Grabitz R, Schmaltz A, Tewes C, Meyer R, Veit C. (2011) Deutscher Herzbericht 2011
 15. Meinertz T, Vestweber M, Hamm C, Papoutsis K, Fleck E, Bestehorn K, Bestehorn M, Cremer J, Beckmann A, Diegeler A, Heinemann M, Stiller B, Baumgartner H, Grabitz R, Schlensak C, Schmaltz A, Guha M, Veit C, Tewes C, Meyer R. (2013) Deutscher Herzbericht 2013
 16. Meinertz T, Vestweber M, Hamm C, Papoutsis K, Fleck E, Bestehorn K, Bestehorn M, Cremer J, Beckmann A, Diegeler A, Heinemann M, Stiller B, Baumgartner H, Grabitz R, Schlensak C, Schmaltz A, Guha M, Veit C, Tewes C, Meyer R. (2014) Deutscher Herzbericht 2014
 17. Fleck E, Hamm CW, Heinemann M, Cremer J. (2015) Deutscher Herzbericht 2015
 18. Fleck E, Hamm CW, Heinemann M, Cremer J. (2016) Deutscher Herzbericht 2016
 19. Fleck E, Nef H, Werner N, Heinemann M, Cremer J, Diegeler A. (2018) Deutscher Herzbericht 2018
 20. Fleck E, Elsässer A, Hamm C, Heinemann M, Cremer J, Diegeler A. (2017) Deutscher Herzbericht 2017

21. van Buuren F. (2010) 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Kardiologie* 4(6):502–508. doi:10.1007/s12181-010-0297-8
22. Forssmann-Falck R. (1997) Werner Forssmann: A pioneer of cardiology. *The American Journal of Cardiology* (79):651–660
23. Warren JV. (1980) Fifty years of invasive cardiology. *The American Journal of Medicine* 69(1):10–12. doi:10.1016/0002-9343(80)90493-3
24. Mueller RL, Sanborn TA. (1995) The history of interventional cardiology: Cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *American Heart Journal* (129):146–172
25. Talley JD, Hurst JW, King SB, Douglas JS, JR, Roubin GS, Gruentzig AR, Anderson HV, Weintraub WS. (1988) Clinical outcome 5 years after attempted percutaneous transluminal coronary angioplasty in 427 patients. *Circulation* 77:820–829
26. King S3. (1988 Dec 6) Percutaneous transluminal coronary angioplasty: the second decade. *American Journal of Cardiology* 62(18):2
27. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffe F, Kappenberger L. (1987) Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 316(12):701–706. doi:10.1056/NEJM198703193161201
28. Iqbal J, Gunn J, Serruys PW. (2013) Coronary stents: historical development, current status and future directions. *Br. Med. Bull.* 106:193–211. doi:10.1093/bmb/ldt009
29. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB. (1996) Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 94(6):1247–1254
30. Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnàr F, Falotico R. (2002) A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 346(23):1773–1780. doi:10.1056/NEJMoa012843
31. Cook S, Ladich E, Nakazawa G, Eshtehardi P, Neidhart M, Vogel R, Togni M, Wenaweser P, Billinger M, Seiler C, Gay S, Meier B, Pichler WJ, Jüni P, Virmani R, Windecker S. (2009) Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation* 120(5):391–399. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.854398

32. Onuma Y, Serruys PW, Kukreja N, Veldhof S, Doostzadeh J, Cao S, Stone GW. (2010) Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents: pooled analysis of the 2-year clinical follow-up from the SPIRIT II and III trials. *Eur Heart J* 31(9):1071–1078. doi:10.1093/eurheartj/ehp599
33. Stone GW, Rizvi A, Sudhir K, Newman W, Applegate RJ, Cannon LA, Maddux JT, Cutlip DE, Simonton CA, Sood P, Kereiakes DJ. (2011) 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. *Journal of the American College of Cardiology* 58(1):19–25. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.022
34. CAPRIE Steering Committee. (1996) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet* 348(9038):1329–1339. doi:10.1016/S0140-6736(96)09457-3
35. Dores H, Raposo L, Campante Teles R, Machado C, Leal S, Araújo Gonçalves P, Mesquita Gabriel H, Sousa Almeida M, Mendes M. (2013) Stent thrombosis with second- versus first-generation drug-eluting stents in real-world percutaneous coronary intervention: analysis of 3806 consecutive procedures from a large-volume single-center prospective registry. *J Invasive Cardiol* 25(7):330–336
36. Navarese EP, Kowalewski M, Kandzari D, Lansky A, Górny B, Kołtowski L, Waksman R, Berti S, Musumeci G, Limbruno U, van der Schaaf, Rene J, Kelm M, Kubica J, Suryapranata H. (2014) First-generation versus second-generation drug-eluting stents in current clinical practice: updated evidence from a comprehensive meta-analysis of randomised clinical trials comprising 31 379 patients. *Open Heart* 1(1):e000064. doi:10.1136/openhrt-2014-000064
37. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygård O, Nilsen DW, Kløw N-E, Uchto M, Trovik T, Bendz B, Stavnes S, Bjørnerheim R, Larsen A-I, Slette M, Steigen T, Jakobsen OJ, Bleie Ø, Fossum E, Hanssen TA, Dahl-Eriksen Ø, Njølstad I, Rasmussen K, Wilsgaard T, Nordrehaug JE. (2016) Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 375(13):1242–1252. doi:10.1056/NEJMoa1607991
38. Iqbal MB, Nadra IJ, Ding L, Fung A, Aymong E, Chan AW, Hodge S, Robinson SD, Della Siega A. (2016) Long-term outcomes following drug-eluting stents versus bare metal stents for primary percutaneous coronary intervention: A real-world

- analysis of 11,181 patients from the british columbia cardiac registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* doi:10.1002/ccd.26479
39. Stefanini GG, Taniwaki M, Windecker S. (2014) Coronary stents. Novel developments. *Heart* 100(13):1051–1061. doi:10.1136/heartjnl-2012-303522
 40. Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW, Waha A de, Meier B, Massberg S, Jüni P, Schömig A, Windecker S, Kastrati A. (2012) 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 trials. *Eur Heart J* 33(10):1214–1222. doi:10.1093/eurheartj/ehs086
 41. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, Heg D, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, Eberli F, Wijns W, Morice M-C, Di Mario C, Corti R, Antoni D, Sohn HY, Eerdmans P, van Es G-A, Meier B, Windecker S, Jüni P. (2011) Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS). 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *The Lancet* 378(9807):1940–1948. doi:10.1016/S0140-6736(11)61672-3
 42. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann F-J, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. (2014) 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 35(37):2541–2619. doi:10.1093/eurheartj/ehu278
 43. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skoriya K, Gold HK, Virmani R. (2006) Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 48(1):193–202. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.042
 44. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, Kolodgie FD, Finn AV, Virmani R. (2011) The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 57(11):1314–1322. doi:10.1016/j.jacc.2011.01.011

45. Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, Komori H, Tsuji T, Motohara S, Uehata H. (2000) Initial and 6-Month Results of Biodegradable Poly-L-Lactic Acid Coronary Stents in Humans. *Circulation* 102(4):399–404.
doi:10.1161/01.CIR.102.4.399
46. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MWI, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, McGreevy R, Veldhof S. (2008) A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB). A prospective open-label trial. *The Lancet* 371(9616):899–907. doi:10.1016/S0140-6736(08)60415-8
47. Patrick W Serruys, John A Ormiston, Yoshinobu Onuma, Evelyn Regar, Nieves Gonzalo, Hector M Garcia-Garcia, Koen Nieman, Nico Bruining, Cécile Dorange, Karine Miquel-Hébert, Susan Veldhof, Mark Webster, Leif Thuesen, Dariusz Dudek. (2009) A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *The Lancet* (373):897–910
48. Koltzenburg S, Maskos M, Nuyken O, Mülhaupt R. (2013) *Polymere: Synthese, Eigenschaften und Anwendungen*. Springer Berlin Heidelberg
49. Horn F. (2005) *Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium ; [ideal für die neue AO]*, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart
50. Onuma Y, Serruys PW, Perkins LEL, Okamura T, Gonzalo N, García-García HM, Regar E, Kamberi M, Powers JC, Rapoza R, van Beusekom H, van der Giessen W, Virmani R. (2010) Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2, 3, and 4 years after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the ABSORB trial. *Circulation* 122(22):2288–2300. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.921528
51. Rizik DG, Hermiller JB, Kereiakes DJ. (2015) The ABSORB bioresorbable vascular scaffold: A novel, fully resorbable drug-eluting stent: Current concepts and overview of clinical evidence. *Catheter Cardiovasc Interv* 86(4):664–677.
doi:10.1002/ccd.26172
52. Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. (2006) TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 124(3):471–484. doi:10.1016/j.cell.2006.01.016
53. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrié D, Iniguez A, Dominici M, van der Schaaf, René J, Haude M, Wasungu L, Veldhof S, Peng L, Staehr P,

- Grundeken MJ, Ishibashi Y, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. (2015) A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet* 385(9962):43–54. doi:10.1016/S0140-6736(14)61455-0
54. Wiebe J, Nef HM, Hamm CW. (2014) Current status of bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 64(23):2541–2551. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.041
 55. Onuma Y, Serruys PW, Perkins LEL, Okamura T, Gonzalo N, García-García HM, Regar E, Kamberi M, Powers JC, Rapoza R, van Beusekom H, van der Giessen W, Virmani R. (2010) Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2, 3, and 4 years after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the ABSORB trial. *Circulation* 122(22):2288–2300. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.921528
 56. Serruys PW, Onuma Y, Dudek D, Smits PC, Koolen J, Chevalier B, Bruyne B de, Thuesen L, McClean D, van Geuns R-J, Windecker S, Whitbourn R, Meredith I, Dorange C, Veldhof S, Hebert KM, Sudhir K, Garcia-Garcia HM, Ormiston JA. (2011) Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58(15):1578–1588. doi:10.1016/j.jacc.2011.05.050
 57. Ormiston JA, Serruys PW, Onuma Y, van Geuns R-J, Bruyne B de, Dudek D, Thuesen L, Smits PC, Chevalier B, McClean D, Koolen J, Windecker S, Whitbourn R, Meredith I, Dorange C, Veldhof S, Hebert KM, Rapoza R, Garcia-Garcia HM. (2012) First serial assessment at 6 months and 2 years of the second generation of absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study. *Circ Cardiovasc Interv* 5(5):620–632. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971549
 58. Puricel S, Arroyo D, Corpataux N, Baeriswyl G, Lehmann S, Kallinikou Z, Muller O, Allard L, Stauffer J-C, Togni M, Goy J-J, Cook S. (2015) Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting

- bioresorbable vascular scaffolds. *Journal of the American College of Cardiology* 65(8):791–801. doi:10.1016/j.jacc.2014.12.017
59. Capodanno D, Gori T, Nef H, Latib A, Mehili J, Lesiak M, Caramanno G, Naber C, Di Mario C, Colombo A, Capranzano P, Wiebe J, Araszkievicz A, Geraci S, Pyxaras S, Mattesini A, Naganuma T, Munzel T, Tamburino C. (2015) Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *EuroIntervention* 10(10):1144–1153. doi:10.4244/EIJY14M07_11
 60. Tamburino C, Capranzano P, Gori T, Latib A, Lesiak M, Nef H, Caramanno G, Naber C, Mehili J, Di Mario C, Sabate M, Munzel T, Colombo A, Araszkievicz A, Wiebe J, Geraci S, Jensen C, Mattesini A, Brugaletta S, Capodanno D. (2016) 1-Year Outcomes of Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds Versus Everolimus-Eluting Stents: A Propensity-Matched Comparison of the GHOST-EU and XIENCE V USA Registries. *JACC Cardiovasc Interv* 9(5):440–449. doi:10.1016/j.jcin.2015.10.042
 61. Krucoff MW, Rutledge DR, Gruberg L, Jonnavithula L, Katopodis JN, Lombardi W, Mao VW, Sharma SK, Simonton CA, Tamboli HP, Wang J, Wilburn O, Zhao W, Sudhir K, Hermiller JB. (2011) A new era of prospective real-world safety evaluation primary report of XIENCE V USA (XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System condition-of-approval post-market study). *JACC Cardiovasc Interv* 4(12):1298–1309. doi:10.1016/j.jcin.2011.08.010
 62. Cassese S, Byrne RA, Jüni P, Wykrzykowska JJ, Puricel S, Ndrepepa G, Schunkert H, Fusaro M, Cook S, Kimura T, Henriques JPS, Serruys PW, Windecker S, Kastrati A. (2018) Midterm clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents for percutaneous coronary interventions. A meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention* 13(13):1565–1573. doi:10.4244/EIJ-D-17-00492
 63. Chevalier B, Cequier A, Dudek D, Haude M, Carrie D, Sabaté M, Windecker S, Reith S, Sousa Almeida M de, Campo G, Iñiguez A, Onuma Y, Serruys PW. (2017) 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*. doi:10.4244/EIJ-D-17-00873

64. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Litt MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, Popma JJ, McGreevy R, Zhang Z, Simonton C, Stone GW. (2017) 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds. The ABSORB III Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 70(23):2852–2862. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.010
65. Woudstra P, Grundeken MJ, Kraak RP, Hassell MECJ, Arkenbout EK, Baan J, Vis MM, Koch KT, Tijssen JGP, Piek JJ, Winter RJ de, Henriques JPS, Wykrzykowska JJ. (2014) Amsterdam Investigator-initiated Absorb strategy all-comers trial (AIDA trial). A clinical evaluation comparing the efficacy and performance of ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold strategy vs the XIENCE family (XIENCE PRIME or XIENCE Xpedition) everolimus-eluting coronary stent strategy in the treatment of coronary lesions in consecutive all-comers: rationale and study design. *American Heart Journal* 167(2):133–140. doi:10.1016/j.ahj.2013.09.017
66. Verheye S, Ormiston JA, Stewart J, Webster M, Sanidas E, Costa R, Costa JR, Chamie D, Abizaid AS, Pinto I, Morrison L, Toyloy S, Bhat V, Yan J, Abizaid A. (2014) A next-generation bioresorbable coronary scaffold system: from bench to first clinical evaluation: 6- and 12-month clinical and multimodality imaging results. *JACC Cardiovasc Interv* 7(1):89–99. doi:10.1016/j.jcin.2013.07.007
67. Nef HM, Wiebe J, Foin N, Dörr O, Toyloy S, Hamm CW. (2015) A new novolimus-eluting bioresorbable coronary scaffold: present status and future clinical perspectives, Giessen
68. Ormiston JA, Webber B, Ubod B, Darremont O, Webster MWI. (2015) An independent bench comparison of two bioresorbable drug-eluting coronary scaffolds (Absorb and DESolve) with a durable metallic drug-eluting stent (ML8/Xpedition). *EuroIntervention*. doi:10.4244/EIJY15M02_03
69. Abizaid A, Schofer J, Maeng M, Witzenbichler B, Botelho R, Ormiston JA, Costa RA, Costa JD, Chamié D, Castro JP, Abizaid A, John Y, Bbhat V, Morrison L, Toyloy S, Verheye S. (2013) TCT-37 Prospective, Multi-Center Evaluation of the DESolve Nx Novolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffold. First Report of One Year Clinical and Imaging Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology* 62(18):B13. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.767
70. Abizaid A, Costa RA, Schofer J, Ormiston J, Maeng M, Witzenbichler B, Botelho RV, Costa JR, Chamié D, Abizaid AS, Castro JP, Morrison L, Toyloy S, Bhat V,

- Yan J, Verheye S. (2016) Serial Multimodality Imaging and 2-Year Clinical Outcomes of the Novel DESolve Novolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffold System for the Treatment of Single De Novo Coronary Lesions. *JACC: Cardiovascular Interventions* 9(6):565–574. doi:10.1016/j.jcin.2015.12.004
71. Nef H, Wiebe J, Boeder N, Dörr O, Bauer T, Hauptmann K-E, Latib A, Colombo A, Fischer D, Rudolph T, Foin N, Richardt G, Hamm C. (2018) A multicenter post-marketing evaluation of the Elixir DESolve® Novolimus-eluting bioresorbable coronary scaffold system. First results from the DESolve PMCF study. *Catheter Cardiovasc Interv.* doi:10.1002/ccd.27550
 72. Abizaid A, Pazzanese D. DESolve NX Trial 3-Year Clinical Results. *Euro PCR* 2016
 73. Wiebe J, Liebetrau C, Dörr O, Wilkens E, Bauer T, Elsässer A, Achenbach S, Möllmann H, Hamm CW, Nef HM. (2015) Impact of the learning curve on procedural results and acute outcome after percutaneous coronary interventions with everolimus-eluting bioresorbable scaffolds in an all-comers population. *Cardiovasc Revasc Med* 16(8):455–460. doi:10.1016/j.carrev.2015.09.003
 74. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es G-A, Steg PG, Morel M-a, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW. (2007) Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 115(17):2344–2351. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313
 75. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King 3rd SB, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, Williams DO, Winters, Jr., W.L. (1988) Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* (78):486–502
 76. Ellis SG, Md, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM. (1990) Coronary Morphologic and Clinical Determinants of Procedural Outcome With Angioplasty for Multivessel Coronary Disease. Implications for Patient Selection. *Circulation* (82):1193–1202
 77. Nef HM, Möllmann H, Gori T, Elsässer A, Achenbach. S (2015) Empfehlungen zur Implantation von bioresorbierbaren koronaren Scaffolds. *Der Kardiologe* 9(6):410–420

78. Gunes HM, Gokdeniz T, Kizilirmak Yilmaz F, Demir GG, Guler E, Babur Guler G, Karaca O, Cakal B, Omaygenç MO, İbişoğlu E, Boztosun B. (2017) Real-life data regarding acute procedural success and 1-year clinical outcome of desolve bioresorbable scaffolds. *Journal of Interventional Cardiology* 30(3):189–194. doi:10.1111/joic.12386
79. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrié D, Piek JJ, van Boven AJ, Dominici M, Dudek D, McClean D, Helqvist S, Haude M, Reith S, Sousa Almeida M de, Campo G, Iñiguez A, Sabaté M, Windecker S, Onuma Y. (2016) Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II). A 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *The Lancet* 388(10059):2479–2491. doi:10.1016/S0140-6736(16)32050-5
80. 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, Stone GW. (2015) Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 373(20):1905–1915. doi:10.1056/NEJMoa1509038
81. Tijssen RYG, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout K, Weevers A, Elias J, van Dongen IM, Koch KT, Baan J, Vis M, Winter RJ de, Piek JJ, Tijssen JGP, Henriques JPS, Wykrzykowska JJ. (2018) Complete two-year follow-up with formal non-inferiority testing on primary outcomes of the AIDA trial comparing the Absorb bioresorbable scaffold with the XIENCE drug-eluting metallic stent in routine PCI. *EuroIntervention*. doi:10.4244/EIJ-D-18-00335
82. Ortega-Paz L, Capodanno D, Gori T, Nef H, Latib A, Caramanno G, Di Mario C, Naber C, Lesiak M, Capranzano P, Wiebe J, Mehilli J, Araszkievicz A, Pyxaras S, Mattesini A, Geraci S, Naganuma T, Colombo A, Münzel T, Sabaté M, Tamburino C, Brugaletta S. (2017) Predilation, sizing and post-dilation scoring in patients undergoing everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation for prediction of cardiac adverse events. Development and internal validation of the PSP score. *EuroIntervention* 12(17):2110–2117. doi:10.4244/EIJ-D-16-00974
83. Puricel S, Cuculi F, Weissner M, Schmermund A, Jamshidi P, Nyffenegger T, Binder H, Eggebrecht H, Münzel T, Cook S, Gori T. (2016) Bioresorbable Coronary Scaffold Thrombosis. Multicenter Comprehensive Analysis of Clinical Presentation, Mechanisms, and Predictors. *Journal of the American College of Cardiology* 67(8):921–931. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.019

84. Nef HM, Wiebe J, Kastner J, Mehilli J, Muenzel T, Naber C, Neumann T, Richardt G, Schmermund A, Woehrle J, Zahn R, Riemer T, Achenbach S, Hamm CW. (2017) Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds in patients with coronary artery disease. Results from the German-Austrian ABSORB RegIstRy (GABI-R). *EuroIntervention* 13(11):1311–1318. doi:10.4244/EIJ-D-17-00330
85. Mehilli J, Achenbach S, Woehrle J, Baquet M, Riemer T, Muenzel T, Nef H, Naber C, Richardt G, Zahn R, Gori T, Neumann T, Kastner J, Schmermund A, Hamm C. (2017) Clinical restenosis and its predictors after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. Results from GABI-R. *EuroIntervention* 13(11):1319–1326. doi:10.4244/EIJ-D-17-00291
86. Wöhrle J, Nef HM, Naber C, Achenbach S, Riemer T, Mehilli J, Münzel T, Schneider S, Markovic S, Seeger J, Rottbauer W, Pfannebecker T, Richardt G, Zahn R, Gori T, Kastner J, Schmermund A, Hamm CW. (2018) Predictors of early scaffold thrombosis. Results from the multicenter prospective German-Austrian ABSORB RegIstRy. *Coron Artery Dis.* doi:10.1097/MCA.0000000000000618
87. Nef H, Wiebe J, Kastner J, Mehilli J, Gori T, Naber C, Neumann T, Richardt G, Schmermund A, Wöhrle J, Zahn R, Riemer T, Achenbach S, Hamm CW. (2018) Midterm follow up of everolimus-eluting bioresorbable scaffolds in patients with coronary artery disease: 2-year results of the German-Austrian ABSORB RegIstRy (Gabi-R), Mannheim
88. Ellis SG. (2016) Impact of Procedural Technique on Long Term Adverse Outcomes in the ABSORB Trials - A First Look, San Diego, CA, USA
89. Abizaid A, Ribamar Costa J, JR, Bartorelli AL, Whitbourn R, van Geuns RJ, Chevalier B, Patel T, Seth A, Stuteville M, Dorange C, Cheong W-F, Sudhir K, Serruys PW. (2015) The ABSORB EXTEND study: preliminary report of the twelve-month clinical outcomes in the first 512 patients enrolled. *EuroIntervention* 10(12):1396–1401. doi:10.4244/EIJV10I12A243
90. Wiebe J, Liebetrau C, Dörr O, Wilkens E, Bauer T, Elsässer A, Achenbach S, Möllmann H, Hamm CW, Nef HM. (2015) Impact of the learning curve on procedural results and acute outcome after percutaneous coronary interventions with everolimus-eluting bioresorbable scaffolds in an all-comers population. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 16(8):455–460. doi:10.1016/j.carrev.2015.09.003
91. Koppa T, Cheng Q, Yahagi K, Mori H, Sanchez OD, Feygin J, Wittchow E, Kolodgie FD, Virmani R, Joner M. (2015) Thrombogenicity and early vascular healing

- response in metallic biodegradable polymer-based and fully bioabsorbable drug-eluting stents. *Circ Cardiovasc Interv* 8(6):e002427. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002427
92. Yamaji K, Ueki Y, Souteyrand G, Daemen J, Wiebe J, Nef H, Adriaenssens T, Loh JP, Lattuca B, Wykrzykowska JJ, Gomez-Lara J, Timmers L, Motreff P, Hoppmann P, Abdel-Wahab M, Byrne RA, Meincke F, Boeder N, Honton B, O'Sullivan CJ, Ielasi A, Delarche N, Christ G, Lee JKT, Lee M, Amabile N, Karagiannis A, Windecker S, Räber L. (2017) Mechanisms of Very Late Bioresorbable Scaffold Thrombosis. The INVEST Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 70(19):2330–2344. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.014
 93. Mattesini A, Boeder N, Valente S, Löblich K, Dörr O, Secco GG, Foin N, Caiazzo G, Ghione M, Gensini GF, Porto I, Di Mario C, Nef H. (2016) Absorb vs. DESolve: an optical coherence tomography comparison of acute mechanical performances. *EuroIntervention* 12(5):e566-73. doi:10.4244/EIJV12I5A96
 94. Foin N, Torii R, Mattesini A, Wong P, Di Mario C. (2015) Biodegradable vascular scaffold: is optimal expansion the key to minimising flow disturbances and risk of adverse events? *EuroIntervention* 10(10):1139–1142. doi:10.4244/EIJY14M11_09
 95. Elias J, van Dongen IM, Kraak RP, Tijssen RYG, Claessen, B E P M, Tijssen JGP, Winter RJ de, Piek JJ, Wykrzykowska JJ, Henriques JPS. (2017) Mid-term and long-term safety and efficacy of bioresorbable vascular scaffolds versus metallic everolimus-eluting stents in coronary artery disease: A weighted meta-analysis of seven randomised controlled trials including 5577 patients. *Neth Heart J* 25(7-8):429–438. doi:10.1007/s12471-017-1008-x
 96. Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, Nakamura S, Yamane M, Muramatsu T, Saito S, Yajima J, Hagiwara N, Mitsudo K, Popma JJ, Serruys PW, Onuma Y, Ying S, Cao S, Staehr P, Cheong W-F, Kusano H, Stone GW. (2015) 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(47):3332–3342. doi:10.1093/eurheartj/ehv435
 97. Kozuma K, Tanabe K, Kimura T. (2017) ABSORB Japan: 3-year Clinical and Angiographic Results of a Randomized trial Evaluating the Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold vs. Metallic Drug-eluting Stent in de novo Native Coronary Artery Lesions. *Euro PCR*

98. Gao R, Yang Y, Han Y, Huo Y, Chen J, Yu B, Su X, Li L, Kuo H-C, Ying S-W, Cheong W-F, Zhang Y, Su X, Xu B, Popma JJ, Stone GW. (2015) Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Metallic Stents in Patients With Coronary Artery Disease: ABSORB China Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 66(21):2298–2309. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.054
99. Xu B, Yang Y, Han Y, Huo Y, Wang L, Qi X, Li J, Chen Y, Kuo H-C, Ying S-W, Cheong W-F, Zhang Y, Su X, Popma J, Gao R, Stone G. (2017) Comparison of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds and metallic stents. Three-year clinical outcomes from the ABSORB China randomised trial. *EuroIntervention*. doi:10.4244/EIJ-D-17-00796
100. Ali ZA, Gao R, Kimura T, Onuma Y, Kereiakes DJ, Ellis SG, Chevalier B, Vu M-T, Zhang Z, Simonton CA, Serruys PW, Stone GW. (2018) Three-Year Outcomes With the Absorb Bioresorbable Scaffold. Individual-Patient-Data Meta-Analysis From the ABSORB Randomized Trials. *Circulation* 137(5):464–479. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031843
101. Wiebe J, Hoppmann P, Collieran R, Kufner S, Valeskini M, Cassese S, Schneider S, Joner M, Schunkert H, Laugwitz K-L, Kastrati A, Byrne RA. (2017) Long-Term Clinical Outcomes of Patients Treated With Everolimus-Eluting Bioresorbable Stents in Routine Practice. 2-Year Results of the ISAR-ABSORB Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 10(12):1222–1229. doi:10.1016/j.jcin.2017.03.029
102. Verheye S, Schofer J, Maeng M, Skurk C, Botelho R, Costa JR, Chamie D, Castro J, Abizaid A, Yan J, Morrison L, Bhat V, Toyloy S, Abizaid A. (2017) TCT-16 Prospective, Multi-Center Evaluation of the DESolve Novolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffold. Imaging Outcomes and 5-Year Clinical and Imaging Results. *Journal of the American College of Cardiology* 70(18):B7-B8. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.073
103. Verheye S, Schofer J, Maeng M, Witzembichler B, Botelho R, Ormiston JA, Costa RA, Costa JD, Chamié D, Castro JP, Abizaid A, John Y, Bbhat V, Morrison L, Toyloy S, Abizaid A. (2015) TCT-17 Prospective, Multi-Center Evaluation of the DESolve Novolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffold. Imaging Outcomes and 3-Year Clinical and Imaging Results. *Journal of the American College of Cardiology* 66(15):B7. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.061
104. Verheye S, Morrison L, Schofer J, Maeng M, Jauhar R, Skurk C, Botelho R, Ormiston J, Costa R, Costa J, Chamie D, Castro J, Abizaid A, Yan J, Bhat V, Toyloy

- S, Abizaid A. (2016) TCT-32 Prospective, Multi-Center Evaluation of the DESolve Novolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffold. Imaging Outcomes and 4-Year Clinical and Imaging Results. *Journal of the American College of Cardiology* 68(18):B13. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.053
- 105.Christiansen E. (2016) The Bioresorbable Implants for Scaffolding Obstructions in Randomized Bifurcations (BIFSORB) Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02973529>. Zugegriffen: 15. Januar 2018
- 106.Abizaid A, Vrolix M, Costa JR, Chamie D, Abizaid A, Castro J, Bhat V, Morrison L, Toyloy S, Verheye S. (2017) TCT-330 Multi-Center Evaluation of a Novel 120 μ m Novolimus-Eluting, Fully Bioresorbable Coronary Scaffold. First Report of 6-month Imaging and 12-Month Clinical Results. *Journal of the American College of Cardiology* 70(18):B135-B136. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.418
- 107.Waksman R, Zumstein P, Pritsch M, Wittchow E, Haude M, Lapointe-Corriveau C, Leclerc G, Joner M. (2017) Second-generation magnesium scaffold Magmaris. Device design and preclinical evaluation in a porcine coronary artery model. *EuroIntervention* 13(4):440–449. doi:10.4244/EIJ-D-16-00915
- 108.Rapetto C, Leoncini M. (2017) Magmaris. A new generation metallic sirolimus-eluting fully bioresorbable scaffold: present status and future perspectives. *J Thorac Dis* 9(Suppl 9):S903-S913. doi:10.21037/jtd.2017.06.34
- 109.Abizaid A. (2017) The FANTOM II Study. First Report for the 12-months clinical outcomes of the Fantom sirolimus-eluting bioresorbable scaffold. *Euro PCR*

Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

Publikationsverzeichnis

1. Outcome After Long-segment Stenting With Everolimus-eluting Bioresorbable Scaffolds Focusing on the Concept of Overlapping Implantation.

Wiebe, Jens; Dörr, Oliver; Liebetrau, Christoph; Bauer, Timm; Wilkens, Eva; Ilstad, Hanna et al. (2016): In: *Revista espanola de cardiologia (English ed.)* 69 (12), S. 1144-1151

2. Everolimus- Versus Novolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for the Treatment of Coronary Artery Disease: A Matched Comparison.

Wiebe, Jens; Dörr, Oliver; Ilstad, Hanna; Husser, Oliver; Liebetrau, Christoph; Boeder, Niklas et al. (2017): In *JACC. Cardiovascular interventions* 10 (5), S. 477-485

Kongressvorträge

1. Comparison of the short-term outcome between everolimus-eluting and novolimus-eluting bioresorbable scaffolds for percutaneous coronary interventions.

J. Wiebe, O. Dörr, C. Liebetrau, M. Renker, J. Rixe, H. Ilstad, A. Elsässer, T. Bauer, H. Möllmann, C. W. Hamm, H. M. Nef (Gießen, Bad Nauheim, Oldenburg) Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Jahrestagung 2015, 10.04.2015

2. Propensity score matching analysis of currently available bioresorbable scaffolds in the clinical setting of ACS.

O. Dörr, J. Wiebe, C. Liebetrau, H. Möllmann, N. F. Boeder, H. Ilstad, A. Elsässer, T. Bauer, C. W. Hamm, H. Nef (Gießen, München, Bad Nauheim, Oldenburg, Giessen) Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Jahrestagung 2016, 01.04.2016

3. A matched comparison of everolimus-eluting and novolimus eluting bioresorbable scaffolds in a real-world scenario.

J. Wiebe, H. Ilstad, O. Dörr, O. Husser, C. Liebetrau, N. F. Boeder, T. Bauer, H. Möllmann, A. Kastrati, C. W. Hamm, H. Nef (München, Gießen, Bad Nauheim, Dortmund) Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Jahrestagung 2017, 19.04.2017

Danksagung

Hiermit möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Holger Nef für die Überlassung des Themas und die gute Betreuung bedanken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Priv.-Doz. Dr. Oliver Dörr für seine Unterstützung und sein Engagement in der Phase der Datenerhebung.

Besonders danken möchte ich auch Herrn Dr. Jens Wiebe für seine zuverlässige Hilfe und kontinuierliche Begleitung sowie konstruktive Korrektur während der Erarbeitung meiner Dissertation.

Ich danke meinem Vater für seine tägliche Inspiration und meiner Mutter für die liebevolle Unterstützung während meines Studiums.

Zu guter Letzt danke ich Daniel, dem Mann an meiner Seite, für seine unendliche Geduld.